

Elisa Kari

SAPPIKIVIEN TAI ERCP-TUTKIMUKSEN AIHEUTTAMAN HAIMATULEHDUKSEN JÄLKEEN POTILAALLA EI OLE KOHONNUTTA RISKIÄ SAADA ALKOHOLIN AIHEUTTAMAA HAIMATULEHDUSTA 10 VUODEN SEURANNASSA

Lääketieteen ja terveysteknologian
tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Marraskuu 2020

TIIVISTELMÄ

Elisa Kari: Sappikivien tai ERCP-tutkimuksen aiheuttaman haimatulehduksen jälkeen potilaalla ei ole kohonnutta riskiä saada alkoholin aiheuttamaa haimatulehdusta 10 vuoden seurannassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ: 19 sivua

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Marraskuu 2020

Johanna Laukkarisen tutkimusryhmä

Ohjaaja: Dosentti, apulaisprofessori Johanna Laukkarinen

Toinen ohjaaja: LL Anssi Nikkola

Akuutin haimatulehduksen ilmaantuvuus on Suomessa nykytiedon valossa 70-100 / 100 000. Akuutin haimatulehduksen aiheuttajia on useita, joista yleisimpänä Suomessa pidetään alkoholia, joka aiheuttaa noin 70% haimatulehdustapauksista. Toiseksi yleisin etiologia on Suomessa sappikivien aiheuttama tauti. Sappikivitaudinkin hoitoon käytetty endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatikografia (ERCP) voi myös laukaista akuutin haimatulehduksen. Osalla haimatulehdus uusii eri syistä. Alkoholi-haimatulehduksen sairastaneilla tärkein uusiman syy on alkoholin käyttö. Tässä tutkimuksessa tavoitteena oli selvittää, suojaako alkoholista pidättäytyminen myöhemmältä alkoholi-haimatulehdukselta myös sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla. Lisäksi tavoitteena oli selvittää alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys Suomessa tällä vuosituhanella.

Tutkimuksessa poimittiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) alueella vuosina 2004 ja 2005 hoidetut sappikivi- ja post-ERCP-haimatulehduspotilaat. Potilaiden sairauskertomuksista selvitettiin, oliko haimatulehdus uusinnut näillä potilailla 10 vuoden aikana, ja mikä oli uusimien etiologia. Näiden perusteella laskettiin alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys seuranta-aikana kyseisillä potilailla. Lisäksi poimittiin PSHP:n alueella vuosina 2014 ja 2015 hoidetut alkoholi-haimatulehduspotilaat ja laskettiin alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys kyseisinä vuosina Pirkanmaan väestössä. Seurantapopulaation alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys suhteutettiin vuosien 2014-2015 alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheyteen.

Vuosina 2004-2005 hoidettiin yhteensä 147 potilasta, joilla oli kliinisenä diagnoosina sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehdus. Näistä 7 potilasta menehtyi hoitajakson aikana, joten lopullisessa seuranta-aineistossa oli 140 potilasta. Näistä 8:lla haimatulehdus uusi 10 vuoden seurannassa. Uusimista 5 oli sappikivien aiheuttamaa, 2 ERCP:n laukaisemaa ja 1 tarkemmin määrittämätön haimatulehdus. Yhtään alkoholi-peräistä uusimaa ei näillä potilailla ilmaantunut seuranta-aikana. Akuutin haimatulehduksen kokonaisilmaantuvuustiheys Pirkanmaan väestössä vuosina 2014-2015 oli 55.2/100 000 henkilövuotta. Sappikivet olivat yleisin (32%) etiologia, ja sappikivi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys oli 17.7/100 000 henkilövuotta. Alkoholi-haimatulehdus oli toiseksi yleisin (28%) etiologia, ja alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys oli 15.7/100 000 henkilövuotta. Alkoholi-haimatulehdusten ilmaantuvuustiheyksien erotus oli näin ollen -15.7/100 000 (95% luottamusväli -18.2- -13.3/100 000).

Johtopäätöksinä todetaan että tutkimuksemme perusteella sappikivi- tai post-ERCP haimatulehduksen sairastaneet potilaat eivät ole suurentuneessa riskissä alkoholi-haimatulehdukselle 10 vuoden seurannassa. Näin ollen täysi alkoholistä pidättäytyminen ei mahdollisesti ole tässä potilasryhmässä välttämätöntä. Lisäksi todetaan, että PSHP:n alueella sappikivet vaikuttavat olevan haimatulehduksen yleisin etiologia ja alkoholin osuus haimatulehduksen aiheuttajana on aikaisempaan tietoon verraten huomattavasti matalampi.

Avainsanat: pankreatiitti, akuutti, uusima, sappikivitauti, kolangiopankreatikografia, ilmaantuvuustiheys

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 Akuutin haimatulehduksen epidemiologia ja etiologia	1
1.1.1 Alkoholi ja akuutti haimatulehdus	2
1.1.2 Sappikivitauti ja akuutti haimatulehdus	3
1.1.3 ERCP:n jälkeinen haimatulehdus	4
1.2 Akuutin haimatulehduksen patogeneesi	5
1.3 Akuutin haimatulehduksen taudinkuva, diagnostiikka ja hoito	5
1.4 Akuutin haimatulehduksen myöhäisvaikutukset ja uusimat	7
2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	8
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	8
3.1 Aineisto	8
3.2 Tilastollinen analyysi	9
3.3 Eettiset näkökulmat	9
4 TULOKSET	9
5 POHDINTA	14
LÄHTEET	17

1 JOHDANTO

1.1 Akuutin haimatulehduksen epidemiologia ja etiologia

Haiman akuuttiin tulehdukseen sairastuu Suomessa vuosittain noin 70–100 ihmistä 100 000 asukasta kohden (1,2). Ilmaantuvuus on muihin maihin verrattuna suurta: esimerkiksi USA:ssa vastaava luku on noin 45/100 000 (3-5). Mahdollisia aiheuttajia on useita (Taulukko 1) (1-3,6). Suomessa eri aiheuttajien yleisyydestä ei ole tuoretta tutkimustietoa, mutta aiemman tutkimustiedon perusteella yleisin aiheuttaja Suomessa on alkoholi (noin 70% tapauksista) (1,2,6-9), ja toiseksi yleisin sappikivitauti (noin 15–20% tapauksista) (1,2,6,10). Maailmanlaajuisesti yleisin aiheuttaja on sappikivitauti (3-5,10-12). ERCP:n on arveltu aiheuttavan noin 4% kaikista akuuteista haimatulehduksista (3). Suomessa noin 5–10% tapauksista jää perusteellisista selvityksistä huolimatta etiologialtaan epäselväksi, jolloin puhutaan idiopaattisesta haimatulehduksesta (1,2,13).

Taulukko 1. Akuutin haimatulehduksen aiheuttajia.

Toksinen tai metabolinen	Alkoholi Hyperlipidemia Hyperkalsemia Lääkeaineet Myrkyt
Mekaaninen syy tai obstruktio	Sappikivitauti, sappiliete Kasvaimet Oddin sulkiilihaksen toimintahäiriö Pancreas divisum Vamma ERCP:n jälkeinen Leikkauksen jälkeinen Synnynnäinen anatominen poikkeavuus
Muut	Iskemia Infektiot Perinnöllinen (kuten SPINK1-mutaatio) Autoimmuuni Raskaus Kystinen fibroosi Trooppinen
Harvinaiset	Crohnin tauti Läpäisevä peptinen haava Munuaisten vajaatoiminta Kollageenitauti Pohjukkaissuolen divertikkeli Sapenjohtimen kysta
Idiopaattinen	

1.1.1 Alkoholi ja akuutti haimatulehdus

Alkoholin käytön lisääntymistä pidetään merkittävimpänä yksittäisenä syynä akuutin haimatulehduksen ilmaantuvuuden kasvulle (1,5,14). Alkoholin aiheuttaman haimatulehduksen syntymekanismia ei varmuudella tiedetä. Teorioiden mukaan etanoli lisää haiman entsyymi- ja bikarbonaattieritystä

sekä haimatiehyeiden permeabiliteettia, häiritsee trypsinogeeni-trypsiini-tasapainoa ja lisää proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa. Lisäksi etanolin toksiset metaboliitit (kuten asetaldehydi) saattavat aiheuttaa solujen oksidatiivista stressiä ja mitokondriovaurioita. Kaikki edellä mainitut tekijät herkistävät haimaa ärsyttävillä tekijöillä ja lisäävät alttiutta tulehdukselle. (1,3,6,9)

Ei tiedetä, mikä määrä alkoholia käynnistää haimatulehduksen. Juomiskulttuuri ja -tavat Suomessa osaltaan selittävät, miksi tyypillisimmin sairastuvat työikäiset miehet (5,14,15). Alkoholijuoman laadulla ei nykykäsityksen mukaan ole merkitystä taudin synnyssä. (1) Haimatulehdus kehittyy vain noin 5–10% alkoholin suurkuluttajista, minkä vuoksi osalla ihmisistä ajatellaan olevan geneettistä alttiutta sairastua, ja samanaikainen tupakointi ja ylipaino saattaa lisätä sairastumisriskiä (1,6,7,9,11). Alkoholia voidaan pitää todennäköisenä, mahdollisena tai epätodennäköisenä etiologiana edeltäneen alkoholinkäytön perusteella. Pelkkä anamneesi voi olla epäluotettava, minkä vuoksi alkoholinkäyttöä voidaan selvittää tarkemmin strukturoidulla AUDIT-kyselyllä ja lisää tietoa voidaan saada laboratoriokokeista, kuten CDT:stä (desialotransferriini) ja GT:stä (glutamyyliitransferaasi). (2,9,16)

1.1.2 Sappikivitauti ja akuutti haimatulehdus

Sappikivitaudissa sappirakkoon muodostuu kiviä joko kiihtyneen kolesterolin kiteytymisen (kolesterolikivet) tai erilaisten kalsiumsuolojen kiteytymisen (pigmenttikivet) sekä samanaikaisen sappirakon tyhjenemishäiriön seurauksena. Länsimaissa sappikivitaudin esiintyvyys aikuisväestössä on jopa 10-20%, joista yli puolet on diagnoosihetkellä oireettomia. (17) Arvellaan, että oireetonta sappikivitauteja sairastavista noin 2% sairastuu akuuttiin haimatulehdukseen (12,18). Sappikivitaudin aiheuttaman haimatulehduksen ajatellaan syntyvän siten, että sappikivi siirtyy sappirakosta papilla Vateriin, jossa kivet estävät sappi- ja haimanesteen pääsyn ohutsuoleen ja aiheuttavat nesteiden takaisinvirtauksen haimatiehyeen (1,2,6,10,19). On myös mahdollista, että läpimenneen kiven aiheuttama papilla Vaterin turvotus tai Oddin sulkijalihaksen relaksaatio joko aiheuttaa mekaanisen obstruktion tai duodenaalisen refluksen haimatiehyeseen (19). Sappihapot indusoivat haimassa proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa ja aktivoivat trypsinogeeniä trypsiiniksi johtaen tulehdukseen (6,12,19). Haimatulehduksen riski suurenee, mikäli kivet ovat pieniä tai niitä on paljon (1-3,6,18). Korkea ikä lisää myös riskiä (18).

Kaikukuvaus on luotettavin päivystyksellinen kuvantamismenetelmä sappirakon sappikivien osoittamiseen (2,6,17,20). Joskus kivien sijaan näkyy kivisoraa tai sappilietettä, jonka arvellaan olevan

syynä osaan idiopaattisiksi todetuista haimatulehduksista (2-4). Sappitiehytkivet voivat jäädä ultraäänessä näkymättä, ja näiden osoittamiseen ensisijainen menetelmä on MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) kajoamattomuutensa vuoksi. (6,17,20) Mikäli kivet eivät kulkeudu itsestään ohutsuoleen, sappitieobstruktio voidaan laukaista ERCP:ssä (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) tehtävällä savenjohdinkivien poistolla (6,21,22). MRCP ei ole välttämätön tapauksissa, joissa sappitiehytkivien todennäköisyys on suuri jo laboratoriotestien ja ultraäänen perusteella, jolloin voi olla aiheellista edetä suoraan ERCP:hen. ERCP:n tai spontaanisti lauennut tilanteen jälkeen akuutin haimatulehduksen rauhoituttua tulee kyseeseen sappirakon poistoleikkaus eli kolekystektomia uusiutumien ehkäisemiseksi. (10,13) Jos kolekystektomia ei jostain syystä tule kyseeseen ja potilaalla on tiedossa olevat pienet kolesterolikivet tai pelkkä sappiliete, voidaan käyttää ursodeoksikoolihappoa liuotushoitona, vaikkakin tehosta on ristiriitaista näyttöä (18,19).

1.1.3 ERCP:n jälkeinen haimatulehdus

ERCP eli endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatikografia on eri syistä johtuvan kolestaasin ja sappitiekivien hoitoon käytetty toimenpide (22,23). Sappikivitaudin hoitoon käytetyssä ERCP:ssä viedään tähystin ruokatorven ja mahalaukun kautta pohjukkaissuoleen, josta kanylointiinstrumentit viedään papilla Vateriin. Joskus on tarpeen Oddin sulkijalihaksen sfinkterotomia eli halkaisu, jotta päästään edelleen sappi- tai haimatiehyisiin sappikivien poistamiseksi. (23) ERCP-toimenpiteitä tehdään Suomessa vuosittain 4000–4500. Yleisin komplikaatio on akuutti haimatulehdus, joka liittyy noin 5% tehdyistä toimenpiteistä. (6,22-24)

Post-ERCP-haimatulehduksen diagnoosille ei ole standardisoituja kriteerejä, mutta yleisenä ohjenuorana pidetään akuutin haimatulehduksen diagnostisten kriteerien täyttymistä ja alkamista 24 tunnin sisällä toimenpiteestä (24,25). Sen ajatellaan syntyvän joko Oddin sulkijalihaksen, papilla Vaterin tai haimatiehyen vauriosta, joka johtaa rakenteiden turvotukseen ja sitä kautta obstruktion estäen haimanesteen virtauksen ohutsuoleen. Komplikaation riski kasvaa, mikäli toimenpiteen aikana papilla Vateria joudutaan käsittelemään useasti vaikean sappi- tai haimatiehyeen pääsyn vuoksi. Toisen mahdollinen mekanismi post-ERCP-haimatulehdukselle on toimenpiteessä käytettävän varjoaineen kulkeutuminen haimatiehyeen, jossa varjoaineen ajatellaan aktivoivan proteolyttisiä entsyymejä ja erityisesti trypsiiniä. On myös mahdollista, että bakteereja kulkeutuu ruuansulatuskanavasta endoskoopin mukana tiehyiden kautta haimaan aiheuttaen tulehduksen. Tulehdukselle näyttäisi altistavan nuori ikä, naissukupuoli, aiempi ERCP:n jälkeinen haimatulehdus, pohjukkaissuolen divertikkeli, normaalilevyinen sappitiehyt ja Oddin sulkijalihaksen dysfunktio. (12,23-27)

Tulehduksien ehkäisemiseksi tulisi välttää varjoaineen käyttöä ja valita ohjainvaijeriohjattu kanylointitapa, joka vähentää papilla Vateriin kohdistuvaa ärsytystä. Tulehduskipulääkitys näyttäisi vähentävän post-ERCP-haimatulehduksia inhiboimalla tulehduskaskadia, minkä vuoksi diklofenaakki- tai indometasiiniperäpuikkoa suositellaan annettavaksi ennen toimenpidettä kaikille potilaille, joilla ei ole näiden vasta-aiheita. (3,23,25) Runsas suonensisäinen nesteytys saattaa vähentää toimenpiteen jälkeisen haimatulehduksen riskiä (3,25). Suuren riskin potilaille voidaan ERCP:n yhteydessä jättää haimatiehyeen itsestään poistuva haimatiehytstentti, joka pitää tiehyen avoinna. (23,25)

1.2 Akuutin haimatulehduksen patogeneesi

Haimatulehduksen patogeneesimekanismeista ei ole varmuutta, mutta perusmekanismina pidetään etiologiasta riippumatta trypsinogeenin ennenaikaista aktivoitumista trypsiiniksi, joka aktivoi haimassa muita ruuansulatusentsyymejä (1-3,10,28). Normaalitilanteessa haimassa on runsaasti trypsiini-inhibiittoreita, ja trypsinogeeni aktivoituu trypsiiniksi vasta ohutsuolessa mikrovillusten enteropeptidaasin vaikutuksesta (3,28). Ruuansulatusentsyymien ennenaikainen aktivoituminen haimatiehyissä johtaa haiman autodigestioon ja inflammaatiosta johtuvaan verisuonten permeabiliteetin lisääntymiseen, kudostenesteen paikalliseen kertymiseen ja sitä kautta hypovolemiaan (1,2,28).

Lievemmissä tapauksissa tulehdus jää paikalliseksi elimistön puolustusmekanismien ansiosta. Vaikeammissa tapauksissa autodigestio johtaa haiman nekroosiin ja systeemiseen tulehdukseen. Joissakin tapauksissa tulehduksen aiheuttama immunologinen vaste on niin voimakas, että tilanne johtaa vaurioihin monissa elinjärjestelmissä. Ilmiötä kutsutaan SIRS:iksi (systemic inflammatory response syndrome), jossa proinflammatoriset sytokiinit vapautuvat verenkiertoon. Tulehdusvälittäjäaineet lisäävät verisuonten endoteelin läpäisevyyttä, jolloin mikroverenkierto häiriintyy, hypovolemia pahenee entisestään nesteen karatessa kudoksiin ja näiden seurauksena elinten hapetus heikenee. Lisäksi ne aktivoivat neutrofiilejä ja monosyyttejä, joiden tuottamat proteolyttiset entsyymit ja happiradikaalit vaurioittavat verisuonten endoteelisoluja ja elinten parenkyymisoluja. Sytokiinit voivat aktivoita hyytymisjärjestelmää johtaen pienten suonten veritulppien muodostumiseen (DIC eli disseminated intravascular coagulopathy) ja tätä kautta edelleen pahentaa verenkierron häiriöitä. SIRS:iä voi joissakin tapauksissa seurata CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome), joka hillitsee systeemisen tulehduksen etenemistä. CARS saattaa kuitenkin liian voimakkaana esiintyessään johtaa immuunivajeeseen altistaen potilaan vaikeille infektiokomplikaatioille taudin myöhäisvaiheessa, yleensä useiden päivien kuluttua taudin alkamisesta. (1-3,8)

1.3 Akuutin haimatulehduksen taudinkuva, diagnostiikka ja hoito

Akuutin haimatulehduksen taudinkuva on etiologiasta riippumatta samanlainen (1,2). Tyypillisin ensioire on äkillinen voimakas, vyömäinen, joskus selkään säteilevä ylävatsakipu. Muita mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuumeilu ja yleistilan lasku, vaikeammissa tulehduksissa sekavuus, anuria, hengitysvaikeudet ja sokki. (1-3,21) Oireet kehittyvät usein nopeasti, tuntien tai päivien kuluessa. Hematoomat kyljessä (Grey-Turnerin oire) tai navan seudussa (Cullenin oire) ovat melko spesifejä vaikean haimatulehduksen merkkejä, jotka ilmaantuvat kuitenkin vasta useamman vuorokauden kuluttua oireiden alkamisesta (1).

Diagnoosiin riittää kaksi kolmesta diagnostisesta kriteeristä: I) tyypillinen kliininen kuva, vannemainen ylävatsakipu, oksentelu ja pahoinvointi, II) haiman tuottaman amylaasin seerumipitoisuus yli kolminkertainen normaaliin ylärajaan (viitearvo <120 U/l) verrattuna tai III) akuuttiin haimatulehdukseen sopivat kuvantamislöydökset (tietokonekerroskuvaus, magneettitutkimus tai kaikututkimus) (1,2,27). Haimatulehduksen vaikeusaste määritellään uudistetun Atlanta-luokituksen mukaan kolmeen luokkaan: lievä, keskivaikea ja vaikea haimatulehdus (Taulukko 2) (1,2,29). Suurin osa (noin 80%) tulehduksista on lieviä. Keskivaikeaan tulehdukseen liittyy ohimenevä (<48 h) ja vaikeaan haimatulehdukseen pitkäkestoinen (≥ 48 h) elinvario sekä lisäksi mahdollisesti paikallisia komplikaatioita. Paikallisilla komplikaatioilla tarkoitetaan haiman viereistä nestekertymää, haiman tai ympäröivän kudoksen nekroosia tai pseudokystaa. Systemiset komplikaatiot riippuvat siitä, mikä elin tai elinjärjestelmä vaurioituu (ensimmäisenä yleisimmin keuhkot ja munuaiset laajan kapillaarisuoniston vuoksi) mutta pahimmillaan akuutti haimatulehdus johtaa metabolisiin häiriöihin, monielinvarioon ja lopulta kuolemaan. (1,2) Vaikeammalle akuutille haimatulehdukselle altistavat samanaikainen tyypin 2 diabetes, obesiteetti ja korkea ikä (3,4).

Akuutti pankreatiitti vaatii sairaalahoitoa aiheuttajasta ja vaikeusasteesta riippumatta suuren komplikaatiovaaran vuoksi (21). Konservatiivinen hoito (nesteytys, kipulääkitys ja seuranta) riittää lievissä ja keskivaikeissa komplisoitumattomissa tapauksissa. Varhainen enteraalinen ravitsemus näyttäisi ehkäisevän vaikeamman tulehduksen kehittymistä ja vähentävän kuolleisuutta. Tehohoitoa ja kajoavia toimenpiteitä saatetaan tarvita vaikeammissa tulehduksissa. (1-3,12,21) Etenkin ensimmäisen akuutin haimatulehduksen hoidon aikana etiologinen tekijä on pyrittävä selvittämään anamneesin, laboratoriokokeiden tai kuvantamislöydösten perusteella ja poistettava jos mahdollista (1). Yksittäinen etiologinen tekijä ei poissulje toisen etiologisen tekijän mahdollisuutta (9,10).

Taulukko 2. Akuutin haimatulehduksen vaikeusaste.

LIEVÄ	Ei elinvaurioita tai paikallisia komplikaatioita
KESKIVAIKEA	48 tunnissa ohimenevä elinvaurio ja/tai systeemisiä tai paikallisia komplikaatioita
VAIKEA	Elinvaurio kestää 48 tuntia tai enemmän ja paikallisia komplikaatioita esiintyy yleisesti

1.4 Akuutin haimatulehduksen myöhäisvaikutukset ja uusimat

Akuuttiin haimatulehdukseen liittyvä kuolleisuus on Suomessa melko harvinaista (noin 1–3%) ja liittyy vaikeaan tulehdukseen. Kuolleisuudessa on kaksi piikkiä: alkuvaiheen hallitsematon monielinvaurio ja myöhäisvaiheen vaikeat infektiokomplikaatiot. (1,2,23) Operatiiviseen hoitoon joutuvien kuolleisuus on jopa 20%, kun taas konservatiivisesti hoidettavien kuolleisuus on vähäistä (1).

Akuutin haimatulehduksen jälkeisiä mahdollisia pitkäaikaissairauksia ovat pseudokystat, diabetes ja haiman eksokriininen vajaatoiminta, joita saavat jopa 2/3 potilaista (1). Lievempään tulehdukseen liittyvät komplikaatiot ovat useimmiten kuukausien kuluessa palautuvia, mutta vaikeampaan tulehdukseen ja leikkaushoitoon liittyvät komplikaatiot voivat olla pysyviä (12,13,30). Pitkäaikaissairaukset voivat myös kehittyä vasta myöhemmin seurannassa, jopa vuosien kuluttua ensimmäisestä haimatulehduksesta (13).

Toistuvat haimatulehdukset voivat johtaa krooniseen haimatulehdukseen, jonka yleisin aiheuttaja on myös alkoholi (60–70% tapauksista) (1,2,7,9,11,19,31,32). Kroonisen haimatulehduksen ilmaantuvuus on Suomessa vuosittain noin 6 ihmistä 100 000 asukasta kohden (31). Tupakointi lisää riskiä kroonisen haimatulehduksen kehittymiselle (13,19,31,32). Noin joka kymmenennelle akuuttiin haimatulehdukseen sairastuneesta potilaasta kehittyy elinaikana krooninen haimatulehdus (13). Krooninen haimatulehdus johtaa vuosien kuluessa haiman vajaatoimintaan ja lisää haimasyövän riskiä: noin 4% saa 20 vuoden seurannassa haimasyövän (7,31).

Sappikiviperäiset haimatulehdukset eivät juurikaan uusiudu, jos diagnostiikka ja hoito on toteutettu oikein (1). Uusiutumattomat liittyvät viivästyneeseen kolekystektomiaan (19). Alkoholiperäiseen haimatulehdukseen sairastuneista noin puolet sairastuu uudelleen; uusiutumalle altistavat nuori ikä ja lievä ensimmäinen haimatulehdus (1,2,9,13,16,30). Alkoholista pidättäytyminen on tehokkain keino eh-

käistä uusiutumia alkoholihaimatulehduksen sairastaneilla potilailla (1,9,11,13,16,30). Alkoholinkäytön merkityksestä haimatulehduksen uusiutumisirikin kannalta ei ole tietoa potilailla, joiden haimatulehduksen etiologiana on ollut jokin muu kuin alkoholi (6).

Tärkeintä uusimien ehkäisemisessä on aiheuttavan tekijän eliminoiminen jatkossa. Alkoholihaimatulehduksen jälkeen potilaalla on kohonnut riski saada uusima alkoholinkäyttöön liittyen. Sitä, onko potilaalla myös sappikivien aiheuttaman tai ERCP-tutkimukseen liittyvän haimatulehduksen jälkeen kohonnut riski saada alkoholiperäinen haimatulehdus, ei tiedetä.

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, suojaako alkoholista pidättäytyminen myöhemmältä alkoholihaimatulehdukselta myös sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla. Lisäksi tarkoituksena oli selvittää alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheys Suomessa tällä vuositu-
hannella.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto

Tutkimuksessa poimittiin Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin (PSHP) alueella vuosina 2004 ja 2005 hoidetut akuutin haimatulehduksen sairastaneet, joita oli yhteensä 329. Potilaiden sairauskertomusten perusteella tehtiin jaottelu etiologiaryhmiin kliinisen diagnoosin perusteella ja valittiin potilaat, joilla oli kliinisenä diagnoosina ERCP:n jälkeinen tai sappikivistä aiheutunut haimatulehdus. Lisäksi sairauskertomuksista ja laboratoriokokeiden tuloksista kerättiin oleelliset tiedot (ikä, sukupuoli, tupakointi, alkoholin käyttö, haimatulehduksen vaikeusaste, sairaalajakson kesto, tulehdusparametrit, maksakokeet, veren rasva-arvot ja kalsiumpitoisuus, kuvantamistutkimusten tulokset) potilaan taudinkuvan selvittämiseksi. Tämän jälkeen tarkistettiin, oliko sappi- tai post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneita potilaita hoidettu haimatulehduksen vuoksi vuosien 2004 tai 2005 jälkeen, ja jos oli, oliko etiologiaksi tulkittu alkoholi vai jokin muu. Potilaille lähetettiin myös kirjekysely, jossa kysyttiin haimatulehduksen uusimisesta. Mikäli potilas kertoi hoidon tapahtuneen muussa sairaalassa kuin

edellisellä kerralla, tilattiin sairauskertomukset sieltä. Hoitojakson aikana menehtyneet potilaat otettiin mukaan ilmaantuvuustilastoon mutta jätettiin pois lopullisesta aineistosta ja tilastollisesta analyysistä.

Lisäksi tutkimuksessa suhteutettiin alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheys sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla potilailla alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheyteen PSHP:n alueella vuosina 2014 ja 2015, jolloin seuranta-ajaksi tuli 10 vuotta. Alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheyden selvittämiseksi poimittiin PSHP:n alueella kyseisinä vuosina hoidetut haimatulehduspotilaat, joita oli 558, ja sairauskertomusten perusteella valittiin potilaat, joiden haimatulehduksen etiologiaksi oli tulkittu alkoholi. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin lisäksi osana tutkimuskokonaisuutta alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheyttä vuosina 2014 ja 2015 Pirkanmaan alueella. Pirkanmaan väkiluku haettiin Väestörekisterikeskuksen sivuilta käyttämällä vuosien 2014 ja 2015 väkilukujen keskiarvoa, joka oli 504 748. Henkilövuodet laskettiin kertomalla väkiluku seuranta-ajalla (2 vuotta). Ilmaantuvuustiheys laskettiin suhteuttamalla alkoholihaimatulehdusten määrä henkilövuosiin ja ilmoitettiin yksikössä per 100 000 henkilövuotta.

3.2 Tilastollinen analyysi

Tilastollinen analyysi suoritettiin käyttäen IBM SPSS Statistics -ohjelmaa Windowsille (versio 25.0). Ohjelmalla analysoitiin 2014-2015 hoidettujen potilaiden demografiset tiedot, ja tulokset esitetään mediaanilukuina, vaihteluväleinä ja prosenttiosuuksina.

3.3 Eettiset näkökulmat

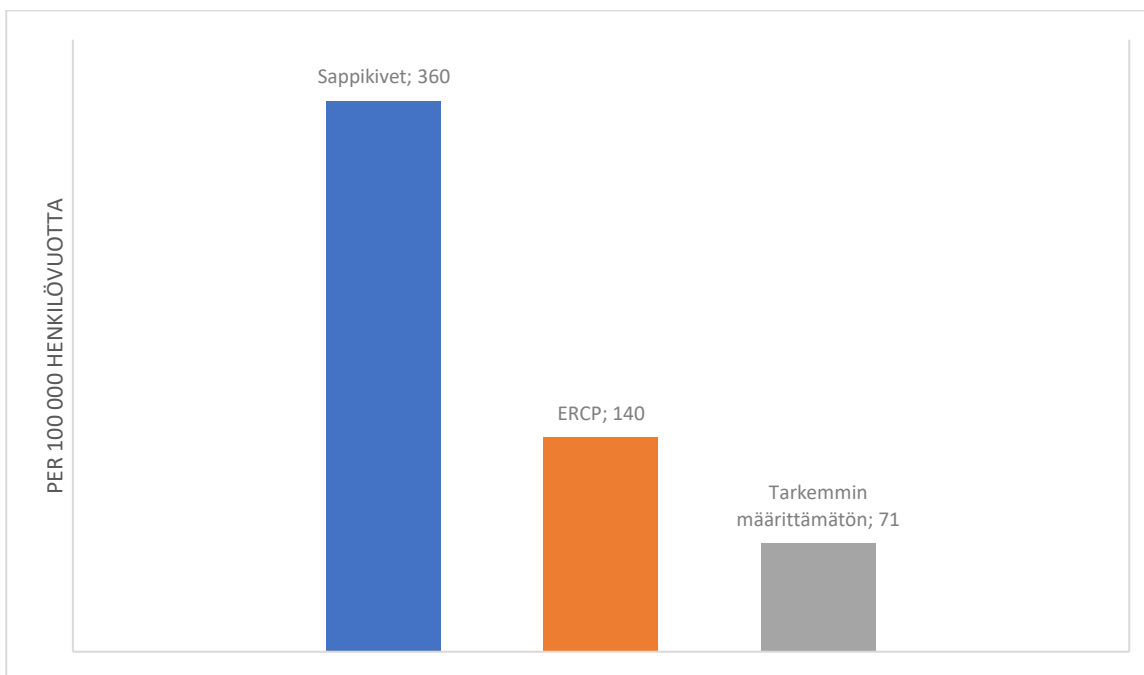
Tutkimuksella oli Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Eettisen toimikunnan puoltava lausunto, numero R17035.

4 TULOKSET

Vuosina 2004-2005 hoidetuista 329 haimatulehduspotilaasta 147:llä oli kliinisenä diagnoosina sappikivien tai ERCP:n (135 ja 12 potilasta) aiheuttama haimatulehdus. Näistä 7 potilasta menehtyi

hoitojakson aikana, joten lopullisessa seuranta-aineistossa oli 140 potilasta (129 sappikivi- ja 11 post-ERCP-haimatulehdusta). Sappikivihaimatulehduksen sairastaneista 8:lla haimatulehdus oli uusintu 10 vuoden seurannassa, post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneista ei kukaan. Uusimien etiologiaksi oli tulkittu 5 potilaalla sappikivet, 2 potilaalla ERCP ja 1 potilaalla tarkemmin määrittämätön (kuvio 1). Uusiman saaneista 3 ei käyttänyt lainkaan alkoholia ja 5 muun alkoholin käytöstä ei ollut tietoa. 4 potilaan mahdollisista uusimista ei saatu tietoja. Alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys sappikivi- ja post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla potilailla 10 vuoden seuranta-aikana oli näin ollen 0/100 000 henkilövuotta. Lukua verrattiin alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheyteen Pirkanmaan alueella vuosina 2014-2015, joka oli 15.7/100 000 henkilövuotta. Ilmaantuvuustiheysien erotus oli näin ollen -15.7/100 000 (95% luottamusväli -18.2- -13.3/100 000). Koska 0 ei sijoitu luottamusväliin, on tulos tilastollisesti merkitsevä. Erotuksen jatkuvasta negatiivisuudesta voidaan päätellä, että alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys on tilastollisesti merkitsevästi pienempi sappikivi- ja post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla potilailla kuin alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys Pirkanmaan alueella.

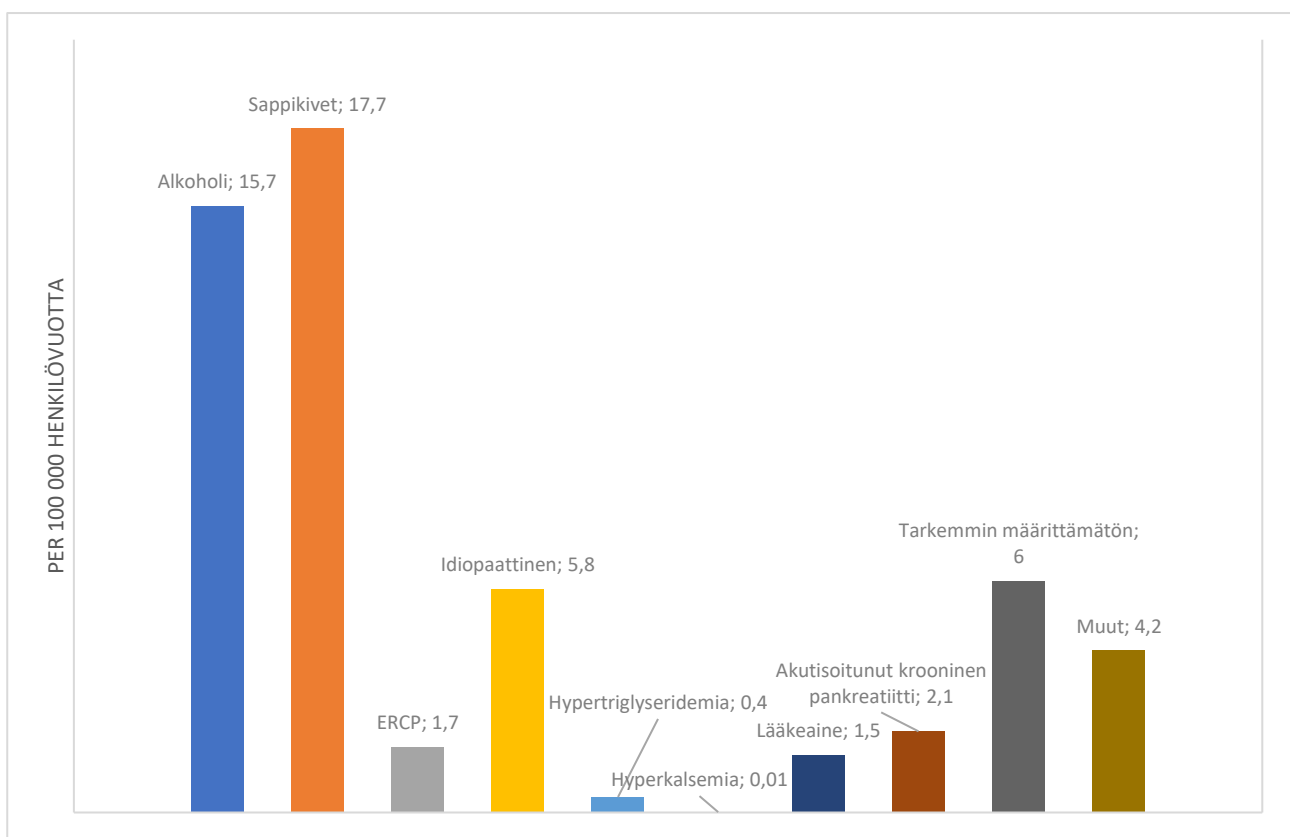
Kuvio 1. Haimatulehduksen uusimien ilmaantuvuus etiologioittain sappikivi- ja post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla 10 vuoden seurannassa.



Vuosina 2014-2015 hoidetuista 558 haimatulehduspotilaasta 159:llä (28%) oli kliinisenä diagnoosina alkoholin aiheuttama haimatulehdus. Yleisin etiologia oli sappikivet (n=179, 32%, ilmaantuvuustiheys 17.7/100 000 henkilövuotta). Muita olivat ERCP:n jälkeinen (n=17, 3%), idiopaattinen (n=59,

11%), hypertriglyseridemia (n=4, 0.7%), hyperkalsemia (n=1, 0.2%), lääkeaine (n=15, 3%), akutisoitunut krooninen pankreatiitti (n=21, 4%), tarkemmin määrittämätön (n=61, 11%) ja muut (n=42, 8%) (kuvio 2). Idiopaattisiksi määriteltiin haimatulehdukset, joille ei kattavien selvitystenkään jälkeen löytynyt etiologista tekijää. Tarkemmin määrittämättömien haimatulehdusten etiologiaa ei syystä tai toisesta selvitetty sairaalahoidon aikana. Muihin etiologioihin lukeutuivat muun muassa haiman tuumorien aiheuttamat haimatulehdukset, autoimmuunipankreatiitit ja SPINK1-mutaatiosta johtuvat perinnölliset pankreatiitit.

Kuvio 2. PSHP:n alueella hoidettujen haimatulehdusten ilmaantuvuus etiologioittain vuosina 2014-2015.



Alkoholihaimatulehduspotilaiden demografiset tiedot on esitetty taulukossa 3. Potilaiden mediaanikä oli 51 (24-82) vuotta, heistä 126 (79%) oli miehiä ja 33 (21%) naisia. 126 (79%) potilaalla taudinkuva oli vaikeusasteeltaan lievä, 20:llä (13%) keskivaikea ja 13:lla (8%) vaikea. 140 (88%) potilaalle tehtiin yksi tai useampi kuvantamistutkimus. 30 (19%) potilaalla todettiin joko pseudokysta tai haiman nekroosi tai molemmat. Haiman nekroosin vuoksi 4 potilaalle tehtiin nekrosektomia. Sairaalahoidon keston mediaaniaika oli 5 vuorokautta (0-113; 1 potilas hoidettiin terveyskeskuksessa, minkä vuoksi vaihteluväli alkaa 0 vuorokaudesta). Sairaalahoidon aikana 17 potilasta sai tehohoitoa, jonka

mediaanikesto oli 7 vuorokautta (2-42). Tehohoitoa saaneista 11:llä taudinkuva oli vaikea ja 6:lla lievä. AUDIT-kyselyn mediaanipistemäärä oli 14 (3-34, n=18), joka tarkoittaa todennäköistä päihderiippuvuutta. Raportoitujen alkoholiannosten (n=23) määrä ja laatu vaihtelivat huomattavasti (annoksia päivässä/viikossa/harvemmin, mietoja/kirkasta), minkä vuoksi näitä ei taulukoitu. Potilaista 59 (37%, n=81) tupakoi. 129 (81%) potilaalla seerumin amylaasi oli yli viitealueen (>120) ja 83 (52%) potilaalla arvo oli haimatulehdukselle diagnostinen (yli kolminkertainen viitealueeseen nähden). 142 (89%) potilaalla leukosyytit olivat yli viitealueen (>8.2), 1 potilaalla alle (<3.4) ja loput viitealueella. CRP oli 98 (62%) potilaalla tulovaiheessa ja 151 (95%) potilaalla korkeimmillaan yli viitealueen (>10). Miehistä 26:lla (21%, n=125) kreatiniini oli yli viitealueen (>100) ja 16:lla (13%, n=125) alle (<60). Naisista 6:lla (18%) kreatiniini oli yli viitealueen (>90) ja 6:lla (18%) alle (<50). Miehistä 67:llä (53%) ja naisista 18:lla (55%) ALAT oli yli viitealueen (miehet >50, naiset >35). Miehistä 43:lla (34%, n=69) ja naisista 16:lla (48%, n=19) ASAT oli yli viitealueen (miehet >45, naiset >35). 58 (36%, n=158) potilaalla AFOS oli yli viitealueen (>105). 50 (31%, n=156) potilaalla bilirubiini oli yli viitealueen (>20). Miehistä 86:lla (68%, n=100) ja naisista 22:lla (67%, n=25) GT oli yli viitealueen (miehet >60, naiset >40).

Taulukko 3. Vuosina 2014-2015 alkoholihaimatulehduksen sairastaneiden potilaiden (n=159) demografiset tiedot.

Ikä (vuosia) ¹	51 (24-82)
Sukupuoli (mies/nainen)	126/33
Vaikeusaste	
lievä	126 (79%)
keskivaikea	20 (13%)
vaikea	13 (8%)
Kuvantamistutkimukset	
UÄ	96 (60%)
CT	93 (58%)
MRCP	8 (5%)
Jokin kuvantamismenetelmä	140 (88%)
Kuvantamislöydökset	
Pseudokysta	16 (10%)
Nekroosi	16 (10%)
Nekrosektomia eli haimakuoliokudoksen poistoleikkaus	4 (3%)
Sairaalahoidon kesto (vuorokausia) ¹	5 (0-113)
AUDIT ¹	14 (3-34) ²
Tupakointi (kyllä)	59 ³ (37%)
Laboratoriokokeiden tulokset (korkeimmillaan) ¹	
Amylaasi	408 (21-7317)
Leukosyytit	14 (3-43)
CRP	
tulovaiheessa	25 (1-406)
korkeimmillaan	190 (2-664)
Kreatiniini	74 (23-803) ⁴
ALAT	46 (8-1017)
ASAT	61 (10-822) ⁵
AFOS	89 (28-922) ⁴
Bilirubiini	15 (3-131) ⁶
GT	188 (19-3411) ⁷

¹mediaani (vaihteluväli)

²n=18

³n=81

⁴n=158

⁵n=88

⁶n=156

⁷n=125

5 POHDINTA

Viimeisin tutkimustieto alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuudesta Suomessa on viime vuosituhanelta. (1,2,6,7,14) Siitä, suojaako alkoholista pidättäytyminen myöhemmältä alkoholihaimatulehdukselta myös sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla potilailla, ei ole aiempaa tutkimustietoa. Tässä tutkimuksessa tavoitteena oli selvittää, suojaako alkoholista pidättäytyminen myöhemmältä alkoholihaimatulehdukselta myös sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla potilailla, ja lisäksi alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheys tällä vuosituhanella. Tutkimuksemme perusteella sappikivi- tai post-ERCP haimatulehduksen sairastaneet potilaat eivät ole suurentuneessa riskissä alkoholihaimatulehdukselle 10 vuoden seurannassa. Alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheys oli 15.7/100 000 henkilövuotta.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheys tällä vuosituhanella Pirkanmaan alueella. Vuosien 2014-2015 aineistossa oli 558 haimatulehduspotilasta, joista 159:llä etiologiaksi oli tulkittu alkoholi. Näin ollen alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheys oli 15.7/100 000 henkilövuotta. Tavoitteena oli myös tutkia, suojaako alkoholista pidättäytyminen myöhemmältä alkoholihaimatulehdukselta myös sappikivi- ja post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla potilailla. Vuosien 2004-2005 aineistossa oli 329 haimatulehduspotilasta, joista 135:llä etiologia oli sappikivet ja 12:lla ERCP. 10 vuoden seurannassa sappikivi- tai post-ERCP-potilaiden haimatulehdus uusi 8:lla. Uusimien etiologia oli jokin muu kuin alkoholi. Näin ollen alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheys seuranta-aineistossa oli 0/100 000 henkilövuotta.

Vuosina 2014-2015 hoidetuista 558 haimatulehduspotilaasta jopa 61:llä (11%) lopullinen etiologia oli tarkemmin määrittämätön, eli haimatulehduksen etiologiaa ei hoitojakson aikana selvitetty. Syynä

on saattanut olla esimerkiksi lyhyt hoitojakso tai nopea kotiutuminen päivystysosastolta, tai hoitojakson pääasiallinen syy on ollut jokin muu kuin pankreatiitti. Etiologian diagnostiikka on adekvaatin hoidon suunnittelussa ja uusimien ehkäisyssä keskiössä ja tähän liittyvä työntekijöiden koulutus on tärkeää. AUDIT-kyselyä käytettiin kliinisessä työssä hyvin vähän (18 potilaalla) jopa potilailla, joilla haimatulehdus lopulta tulkittiin alkoholin käytöstä johtuvaksi. Pelkkien alkoholiannosten kysyminen ilman standardoituja mittareita saattaa johtaa epämääräisiin tuloksiin. Kyselykään ei välttämättä takaa luotettavaa tietoa alkoholin käytöstä, minkä vuoksi laboratoriokokeita hyödynnetään ja käytettiin tässäkin tutkimuksessa suhteellisesti enemmän (CDT tai GT 89 potilaalta). ASAT/ALAT-suhdetta hyödynnetään nykyisin kliinisessä työssä alkoholin käytön mittarina mutta ei tiedetä, kuinka paljon tätä hyödynnettiin tässä tutkimuksessa. Alkoholin käyttöä tulisi jatkossa kartoittaa systemaattisemmin, sekä AUDIT-kyselyn että laboratoriokokeiden avulla.

Kaikkien hoidettujen haimatulehdusten määrä kasvoi vuosien 2004-2005 329:stä vuosien 2014-2015 558:aan eli lähes 70%. Kasvun syytä selvitetään tutkimusryhmän tekemässä jatkotutkimuksessa, joka julkaistaan myöhemmin. Alkoholin kulutuksen on muun muassa arveltu olevan haimatulehdusten lisääntymisen taustalla. Kuitenkin tilastoitu alkoholin kokonaiskulutus oli korkeimmillaan juuri 2000-luvun alussa (10.5 litraa asukasta kohden vuonna 2005) ja on sittemmin ollut hienoisessa laskussa (9.0 litraa asukasta kohden vuonna 2015) (34). Tässä tutkimuksessa alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys 15.7/100 000 henkilövuotta oli lisäksi huomattavasti pienempi aiempaan tutkimustietoon verrattuna (1,2,14). Lisääntyneiden haimatulehdusten taustalla saattaisivat sen sijaan olla esimerkiksi Pirkanmaan väestön kasvu, väestön ikääntyminen, hyperlipidemian lisääntyminen, lääkkeiden käytön runsastuminen, haimatulehduksen diagnostiikan parantuminen, sappikivi-taudin diagnostiikan parantuminen ja ERCP-toimenpiteiden runsastuminen.

Tutkimuksen tavoitteena oli osana tutkimuskokonaisuutta selvittää suojaako alkoholista pidättäytyminen myöhemmältä alkoholi-haimatulehdukselta myös sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla potilailla. 2004-2005 aineiston potilaiden haimatulehduksista vain 8 uusi 10 vuoden seurannassa. Uusiman saaneista potilaista 3 olivat absolutisteja ja 5 muun alkoholin käytöstä ei ollut tietoa. Tutkimusryhmä selvittää potilaiden alkoholinkäyttöä kattavammin jatkotutkimuksessa, joka julkaistaan myöhemmin. Kaikkien uusimien etiologiaksi oli tulkittu jokin muu kuin alkoholi, joten alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys oli 0/100 000 henkilövuotta. Alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys vuosina 2014-2015 Pirkanmaan alueella oli 15.7/100 000 henkilövuotta. Kuten Tulokset-osiosta käy ilmi, ilmaantuvuustiheyksien erotuksen negatiivisuuden perusteella alkoholi-haimatulehduksen ilmaantuvuustiheys sappikivi- ja post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneilla potilailla oli pienempi kuin Pirkanmaan väestössä vuosina 2014-2015. Uusimien vähäisen määrän ja

puutteellisten alkoholianamneesien vuoksi ei kuitenkaan voi päätellä, onko alkoholista pidättäytyminen mahdollisesti suojannut alkoholihaimatulehdukselta. Tiedetään, että alkoholin käyttäjästäkin vain pienelle osalle kehittyy lopulta haimatulehdus, minkä vuoksi alkoholihaimatulehduksen taustalla ajatellaan olevan myös geneettistä alttiutta sairastua (1,6,7,9,11). Tämän vuoksi on hyvinkin mahdollista että sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehduspotilaat eivät ole samalla tavalla alttiita saamaan alkoholin laukaisemaa haimatulehdusta, vaikka alkoholia käyttäisivätkin.

Tutkimuksen aineisto on kerätty Suomen toiseksi suurimman sairaanhoitopiirin alueelta ja sen edustavuus suomalaisväestössä on hyvä, mitä voidaan pitää tämän tutkimuksen vahvuutena. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää retrospektiivisyyttä, minkä vuoksi tieto oli potilaskertomustekstien varassa. Kertomuksista ei löytynyt kaikkea tietoa esimerkiksi tupakoinnista ja alkoholin käytöstä, ja näistäkään ei standardoituja arvoja. Hoitajaksojen aikana otetuissa laboratoriokokeissa oli huomattavaa vaihtelua eri potilaiden välillä. Osalla potilaista etiologia jäi selvittämättä. Toisaalta retrospektiivisyys mahdollisti pitkän seuranta-ajan (10 vuotta) tarkastelun lyhyellä aikavälillä.

Tässä tutkimuksessa alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuustiheys ja alkoholin etiologinen osuus haimatulehduksen taustalla olivat huomattavasti pienempiä aikaisempaan tutkimustietoon nähden (1,2,14). Tähän vaikuttanevat useat eri tekijät. Aikaisempi tutkimustieto haimatulehduksen ilmaantuvuudesta perustuu vuosilta 1970-1989 kerättyyn aineistoon (14). Alkoholin kulutustottumusten muuttuminen (34) voi osaltaan olla vähentyneiden alkoholihaimatulehdusten taustalla. Nykyisin etenkin haimatulehduksen etiologinen diagnostiikka on kehittynyt merkittävästi ja potilailta pyritään selvittämään haimatulehduksen etiologia tarkasti, tarvittaessa kattavin laboratoriokokein ja kuvantamistutkimuksin (2). Tämän tutkimuksen aineisto on kerätty Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueelta, ja olisi mielenkiintoista saada vastaavaa tutkimustietoa myös muiden sairaanhoitopiirien alueilta, jotta selviäisi onko alkoholihaimatulehduksen ilmaantuvuudessa merkittäviä alueellisia eroja. Lisäksi toistettuja tutkimuksia tarvitaan vahvistamaan löydöstämme, jonka perusteella on mahdollista että täysi abstinenssi ei sappi- ja post-ERCP haimatulehduksen sairastaneilla potilailla ole välttämätöntä.

Johtopäätöksenä todetaan, että tutkimuksemme perusteella sappikivi- tai post-ERCP-haimatulehduksen sairastaneet potilaat eivät ole suurentuneessa riskissä alkoholihaimatulehdukselle 10 vuoden seurannassa. Näin ollen täysi alkoholista pidättäytyminen ei mahdollisesti ole tässä potilasryhmässä välttämätöntä. Lisäksi todetaan, että PSHP:n alueella sappikivet vaikuttavat olevan haimatulehduksen yleisin etiologia ja alkoholin osuus haimatulehduksen aiheuttajana on aikaisempaan tietoon verraten huomattavasti matalampi.

LÄHTEET

- (1) Puolakkainen P, Kemppainen E, Kylänpää L, Laukkarinen J. Akuutti haimatulehdus. Gastroenterologia ja hepatologia. Duodecim 2018.
- (2) Laukkarinen J, Karjula H, Puolakkainen P. Akuutin haimatulehduksen diagnostiikka ja hoito. Suomen lääkärilehti 2018;73(39):2184-9.
- (3) Tang J, Markus JT. Acute pancreatitis [päivitetty 25.7.2017]. <https://emedicine.medscape.com/article/181364-overview>.
- (4) Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointestinal Endoscopy 2002;56(6):226.
- (5) Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. Pancreatology 2017;17(2):155-65.
- (6) Puolakkainen P, Kylänpää L. Akuutin haimatulehduksen etiologia. Duodecim 2016;132(19):1773-9.
- (7) THL. Alkoholi ja haima [päivitetty 2016]. <https://thl.fi/fi/web/alkoholi-tupakka-ja-riippuvuudet/alkoholi/alkoholihaitat/alkoholi-ja-terveys/alkoholi-ja-haima>.
- (8) Kylänpää L, Mentula P, Kemppainen E, Repo H, Haapiainen R, Puolakkainen P. Vaikea akuutti haimatulehdus systeemisaivotena - onko monielinvaurio ennustettavissa ja estettävissä?. Duodecim 2006;122(5):563-9.
- (9) Pelli H, Sand J, Nordack I. Voidaanko alkoholi-haimatulehduksen uusiutumista ehkäistä?. Duodecim 2009;125(11):1195-200.
- (10) Kemppainen E, Mentula P, Puolakkainen P. Sappikivitaudin hoito sappikivien aiheuttamassa akuutissa haimatulehduksessa. Duodecim 2007;123(20):2449-53.
- (11) Sand J, Lankisch PG, Nordback I. Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis. Pancreatology 2007;7(2-3):147-156.
- (12) Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. The Lancet 2015;386(9988):85-96.
- (13) Sand J, Laukkarinen J. Mitä akuutin haimatulehduksen jälkeen?. Duodecim 2016;132(22):2045-7.
- (14) Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. Gut 1993(34):1255-60.
- (15) Rätty S, Sand J, Alho H, Nordback I. Alcoholic, but not biliary, pancreatitis varies seasonally in occurrence Scand J Gastroenterol 2003;38(7):794-7.

- (16) Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Rätty S, Sand J. The Recurrence of Acute Alcohol-Associated Pancreatitis Can Be Reduced: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2009;136(3):848-55.
- (17) Grönroos J, Nuutinen H. Sappikivitauti. *Gastroenterologia ja hepatologia: Kustannus Oy Duodecim*; 2018.
- (18) Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(6):1063-73.
- (19) Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20(45):16891-901.
- (20) Rinta-Kiikka I. Vatsan radiologia: Sappirakko ja sappitiet. *Kliininen radiologia: Kustannus Oy Duodecim*; 2017.
- (21) Puolakkainen P. Akuutti haimatulehdus. Lääkärin käsikirja: Kustannus Oy Duodecim; 2018.
- (22) Grönroos J, Kylänpää L. ERCP. *Kirurgia: Kustannus Oy Duodecim*; 2018.
- (23) Laukkarinen J, Siiki A. Voiko ERCP:n aiheuttamia haimatulehduksia välttää? *Duodecim* 2017;133(3):267-74.
- (24) Iorgulescu A, Sandu I, Turcu F, Iordache N. Post-ERCP acute pancreatitis and its risk factors. *J Med Life* 2013;6(1):109-113.
- (25) Parekh PJ, Majithia R, Sikka SK, Baron TH. The “Scope” of post-ERCP pancreatitis. *Mayo Clinic Proc* 2017;92(3):434-448.
- (26) Ding X, Zhang FC, Wang YJ. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *The Surgeon* 2015;13(4):218-229.
- (27) Zitinic I, Plavsic I, Poropat G, Hauser G. ERCP induced and non-ERCP-induced acute pancreatitis: Two distinct clinical entities? *Medical Hypotheses* 2018;113:42-44.
- (28) Ganong WF. Regulation of gastrointestinal function. Review of medical physiology, twenty-second edition: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2005. p. 497-8.
- (29) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013(62):102-11.
- (30) Nikkola J, Rätty S, Laukkarinen J, ym. Abstinence after first acute alcohol-associated pancreatitis protects against recurrent pancreatitis and minimizes the risk of pancreatic dysfunction. *Alcohol* 2013(48):483-6.
- (31) Puolakkainen P, Kemppainen E, Kylänpää L, Laukkarinen J. Krooninen haimatulehdus. *Gastroenterologia ja hepatologia: Duodecim*; 2018.
- (32) Bertilsson S, Swärd P, Kalaitzakis E. Factors That Affect Disease Progression After First Attack of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(9):1662-9.

(33) Tilastokeskuksen PxWeb-tietokannat [siteerattu 15.4.2019].

https://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin_vrm_vaerak/statfin_vaerak_pxt_022.px/.

(34) THL. Alkoholijuomien kulutus 2019: tilastoraportti [päivitetty 7.4.2020]. http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/139553/Tr06_2010_Alkoholijuomien%20kulutus%202019.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

