

## مقاله اصلی

# تأثیر شیاف دیکلوفناک در بروز پانکراتیت و خونریزی بعد از ERCP در بیماران مبتلا به سنگ مجاری صفراوی

تاریخ دریافت: ۹۴/۶/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۸/۲۰

### خلاصه

#### مقدمه

کلاتژیوگرافی آندوسکوپی یک عقب‌گرد (ERCP) به عنوان یک روش تشخیصی و درمانی مورد استفاده در بیماریهای مجاری صفراوی و پانکراس دارای عوارض متعددی از جمله پانکراتیت، خونریزی، سوراخ شدگی و عوارض قلبی عروقی می باشد. در بررسی های اخیر نشان داده شد که استفاده از ضدالتهاب های غیر استروئیدی قبل از ERCP احتمال پانکراتیت بعد از ERCP را کاهش می دهد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تاثیر استفاده از شیاف دیکلوفناک در کاهش عارضه خونریزی و پانکراتیت بعد از ERCP در بیماران مبتلا به سنگ مجاری صفراوی انجام شد.

#### روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور در فاصله بهمن ۱۳۹۱ تا مهر ۱۳۹۲ بر روی ۱۶۰ بیمار مبتلا به سنگ مجاری صفراوی که نیاز به ERCP داشتند انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۸۰ نفره تحت درمان شیاف دیکلوفناک و تحت درمان شیاف استامینوفن تقسیم شدند. میزان بروز پانکراتیت و خونریزی بعد از ERCP بر اساس علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون های آماري کولموگروف-اسمیرنوف، کای دو و آزمون دقیق فیشر، آزمون استیودنت و من ویتنی انجام شد. میزان p-value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

#### نتایج

میانگین سن بیماران  $61,24 \pm 17,00$  سال و نسبت زن به مرد ۸۹ به ۷۱ بود که از نظر سن و جنس در دو گروه شاهد و مورد تفاوت معنادار آماری نداشتند. در بیماران دریافت کننده شیاف دیکلوفناک ۹ مورد (۱۱/۳٪) و در بیماران تحت درمان شیاف استامینوفن ۱۱ مورد (۱۳/۸٪) پانکراتیت خفیف داشتند. در گروه شاهد ۲ مورد (۲/۵٪) و در گروه مورد هیچ موردی از پانکراتیت شدید ملاحظه نشد. بیست و یک بیمار (۲۶/۳٪) دریافت کننده شیاف استامینوفن و ۲۸ بیمار (۳۵/۵٪) دریافت کننده شیاف دیکلوفناک حین برش اسفنکتر خونریزی نداشتند ( $p=0/488$ ; Fisher's exact test = ۱/۵۴; value=).

#### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد تجویز دیکلوفناک تاثیری در کاهش بروز پانکراتیت و عارضه خونریزی بعد از ERCP نداشت.

**کلمات کلیدی:** استامینوفن، پانکراتیت، خونریزی، دیکلوفناک، ERCP

**پی نوشت:** این مطالعه سفاقد تضاد منافع می باشد.

۱-عباس اسمعیل زاده  
۲-هادی باقری حسینی\*  
۳-سیدمهدی پاکدامن  
۴-جمشید جمالی

۱-دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۲-دستیار فوق تخصصی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۳-استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران  
۴-دانشجوی دکتری آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

\*مشهد-بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران  
تلفن: ۰۹۸-۵۱-۳۸۵۴۳۰۳۱  
email:hadibagheri\_h@yahoo.com

## مقدمه

از سال ۱۹۶۸ که ERCP<sup>۱</sup> توسط مک کوئین به عنوان یک اقدام تشخیصی و درمانی جای خود را در مداخلات آندوسکوپییک باز کرد، ضمن پیشرفت در سخت افزار و بهبود عملکرد و کارایی آندوسکوپیها پیشرفت زیادی هم در روشها و هم در تکنیکهای اجرا پدید آمد (۱-۳). موارد کاربرد ERCP هم زیادتر شده و به تبع آن موارد عوارض آن هم زیاد دیده می شود. با توجه به کارایی مناسب و عملکرد راهگشا و حیاتبخش آن و استفاده روز افزون متخصصین امر، سعی بر پیشگیری از عوارض و بهبود راههای مدیریت عوارض پیش آمده دارند (۱).

ERCP در حال حاضر موارد کاربردی زیادی دارد. در بحث تشخیصی و درمانی مواردی همچون:

۱- در زمینه اختلالات صفراوی: تشخیص و درمان سنگهای صفراوی، تنگیهای خوش خیم و بد خیم، صدمات مجاری. ۲- اختلالات پانکراسی: پانکراتیت حاد و مزمن، سنگ، تنگی، نشت، کیست کاذب مجاری پانکراسی. ۳- اختلالات اسفنکتر اودی: تومورهای پری آمپولری، فیروز و تنگی پای، اختلالات عملکرد اسفنکتر اودی. ۴- تهیه نمونه بافتی و یا سیتولوژی سیستم صفراوی. مجاری پانکراسی. پای (۱-۴).

عوارض شایع ERCP شامل: پانکراتیت، خونریزی، سوراخ شدگی، عفونت و مشکلات قلبی عروقی هستند (۱).

مطالعات زیادی در مورد عوامل موثر بر ایجاد عوارض ERCP انجام شده است. در این بین پانکراتیت بعد از ERCP (PEP) شایعترین عارضه محسوب می شود (۱-۳). هرچند افزایش گذرای آنزیمهای پانکراسی در ۳۵٪ تا ۷۵٪ بیماران در ۲۴ ساعت اول دیده شده است (۱). در صورتی که میزان بروز PEP بر اساس نوع انتخاب بیمار از ۱/۶٪ تا ۱۵/۷٪ و به صورت متوسط ۳/۵٪ است (۲).

بین ERCP تشخیصی و درمانی در میزان بروز عوارض تفاوت معنی داری در بررسی های انجام شده وجود نداشته است (۲۲). در سالمندان انجام ERCP با موفقیت بیشتر و عوارض کمتری همراه است (۲۹). در زنان حامله نیز در صورت لزوم می توان

بدون فلورسکپی و یا با محافظت جنین و یا حد اقل اشعه ERCP درمانی یا تشخیصی انجام داد. میزان و شیوع عوارض در حاملگی مشابه افراد غیر حامله است (۳۰). مطالعات انجام شده تاکنون بر اثر پیشگیرانه داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در پانکراتیت بعد از ERCP متمرکز بوده است. از آنجا که خونریزی هم از عوارض مهم ولی کمتر شایع بخصوص در ERCP درمانی است و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می توانند بالقوه احتمال اختلال فونکسیون پلاکتی ایجاد و ریسک خونریزی را بالا ببرند، لذا تصمیم گرفته شد تا اثر مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی را بر کاهش عوارض و احتمال افزایش خونریزی بعد از ERCP مقایسه شود. با توجه به اینکه عوارض خونریزی دهنده ضد التهابهای غیر استروئیدی وابسته به دوز میباشد و مصرف تک دوز آن به تنهایی اثرات مشخصی در افزایش خطر خونریزی گوارشی نداشته است، تا کنون بررسی در مورد اثرات تشدید کننده خونریزی به دنبال ERCP انجام نشده است (۴۳).

در سالیان اخیر مطالعات زیادی در مورد عوامل موثر بر ایجاد عوارض ERCP انجام شده است. در این بین پانکراتیت بعد از ERCP (PEP) شایعترین عارضه محسوب می شود (۱-۳). در صورتی که میزان بروز PEP بر اساس نوع انتخاب بیمار از ۱/۶٪ تا ۱۵/۷٪ و به صورت متوسط ۳/۵٪ است (۲). طبق تعریف پانکراتیت بعد از ERCP شامل:

۱- درد شکمی که بعد از ERCP ایجاد و یا بدتر شده باشد، ۲- طولانی تر شدن بستری بیمار حد اقل دوازده روز، ۳- افزایش حد اقل سه برابر حداکثر نرمال امیلاز سرم (۲).

استفاده از اندازه گیری الاستاز سرم درشش ساعت اول بعد از ERCP حساسیت بیشتری در تشخیص موارد PEP داشته است (۲۷).

بر اساس شواهد بالینی و نیاز بیمار به بستری، پانکراتیت بعد از ERCP را به سه دسته تقسیم میکنند:

۱- خفیف: افزایش آنزیمهای پانکراس بیشتر از سه برابر ۲۴ ساعت بعد از ERCP یا دو روز افزایش زمان بستری، ۲- متوسط: PEP با نیاز به ۴-۱۰ روز بستری بیشتر، ۳- شدید: PEP با نیاز به بستری از ده روز بستری یا پانکراتیت هموراژیک یا ایجاد کیست

<sup>1</sup> Endoscopic Retrograde CholangioPancreatography

<sup>2</sup> Post ERCP Pancreatitis

نیست (۱۱). استفاده به صورت تزریق عضلانی هم در کاهش بروز PEP موثر بوده است (۲۶). استفاده از شیاف ایندومتاسین بلافاصله بعد از ERCP همچنین در کاهش شدت و طول مدت بستری بیمار تاثیر مثبت داشت (۲۳).

۲-۲: نیتروگلیسرین در دو مطالعه انجام شده نشان داد که در کاهش PEP موثر است ولی به دلیل شرایط مطالعه و عوارض نیتروگلیسرین هنوز به عنوان یک توصیه مطرح نشده است (۱۲-۱۴، ۳۳). ۲-۳: اکثریتاید دریک مطالعه به صورت انفوزیون دوازده ساعته وریدی بعد از ERCP با مکانیسم کاهش ترشحات برون ریز پانکراس منجر به کاهش میزان بروز PEP شده است (۲). تزریق اکثریتاید به صورت یک دوز ۲۵۰ میکروگرمی بلافاصله بعد از اتمام ERCP نیز در کاهش بروز PEP موثر بوده است (۱۶). ولی در مطالعات دیگر اکثریتاید تاثیری در کاهش بروز PEP نداشت (۲، ۲۵). ۲-۴: استفاده از مهارکننده پروتاز مثل Gabexate اثر رضایت بخشی نداشته است (۲، ۱۵). ۲-۵: در بررسی اثر کورتیکواستروئیدها نیز تاثیری در کاهش بروز PEP مشاهده نشد (۲، ۱۵، ۱۷). ۲-۶: استفاده از مواد حاجب غیر یونی و یا رقیق شده نیز تاثیر در کاهش بروز PEP داشته است. (۲، ۱۵) ۲-۷: آلپوپورینول ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم چهارده ساعت قبل از ERCP اثر مختصری در کاهش بروز پانکراتیت دارد. (۳۱، ۱۳). ۲-۸: استفاده از اسپری لیدوکائین و یا سم بوتولونیوم روی اسفنکتر اودی هیچ تاثیری در کاهش بروز PEP نداشته است (۳۳).

**در جدول زیر خلاصه نتایج چند مطالعه اخیر ذکر شده است ۵۰.**

۳- اصلاح روش کار: استفاده از سیم راهنما قبل از تزریق ماده حاجب (۱۹، ۵، ۲).

- تعبیه استنت مجرای پانکراسی. (۱۵، ۲، ۲۰، ۲۱/۱).

- استفاده کمتر از روش Pure cut برای برشها (۲/۱).

- اسپیراسیون ترشحات و صرفاً قبل از تزریق ماده حاجب داخل مجرا (۲).

خونریزی عارضه دیگری است که بروز آن از پانکراتیت کمتر و حدود ۱٪ تا ۲٪ است. ۵۰٪ موارد خونریزی به دنبال اسفنکترتومی اتفاق میافتد ۲۲-۴۰. بین ۱۰٪ تا ۳۰٪ از موارد

کاذب و فلگمون و یا نیاز به مداخله مثل درناژ پوستی یا جراحی (۲۴).

مکانیسم اصلی بروز پانکراتیت بعد از ERCP به صورت کامل مشخص نشده است ولی به نظر چند عاملی خواهد بود و عوامل فشاری، آسیب حرارتی و مکانیکال و عوامل شیمیایی و آنزیمی در ایجاد آن تاثیر دارند (۱). عواملی که احتمال خطر PEP را بیشتر میکنند به شرح ذیل می باشد:

۱- عوامل مربوط به بیمار: سن پایین. جنس زن. سابقه قبلی PEP. سابقه پانکراتیت مکرر. نرمال بودن مقدار بیلی روبین سرم. احتمال اختلال کار اسفنکتر اودی، ۲- عوامل مربوط به نوع اقدام انجام شده حین ERCP: دستکاری و تزریق داخل مجرای پانکراسی. کانونه کردن مشکل مجرا. اسفنکترتومی پانکراس. گشاد کردن به وسیله بالون. دسترسی به مجرا از طریق Precut، ۳- عوامل مربوط به شخص انجام دهنده: فرد غیر مجرب (کمتر از سه ERCP در ماه). عدم استفاده از سیم راهنما جهت کانونه کردن. عدم گذاشتن استنت موقت پانکراس در بیماران با خطر بالای PEP (۵، ۱، ۳۶).

عوامل خطر اثر تجمعی با هم دارند به صورتی که یک خانم جوان با بیلی روبین نرمال و احتمال اختلال عملکرد اسفنکتر اودی (SOD) ۱۸٪ احتمال PEP را دارد (۵).

جهت کاستن موارد پانکراتیت بعد از ERCP (PEP) تاکنون نتایج ذیل در تحقیقات به دست آمده است:

۱- انتخاب مناسب بیماران جهت ERCP: به صورت کلی بیمارانی که بیشتر از یک عامل خطر برای PEP دارند برای اقدامات تشخیصی از روشهای جایگزین مثل اندوسونوگرافی و MRCP استفاده شود که کارایی تشخیصی معادل ERCP در بررسی سیستم پانکراتیکوبیلیاری دارند (۶-۸). ۲- استفاده از دارو جهت پیشگیری: در این مورد داروهای متعددی استفاده شده است برخی از مهمترین آنها عبارتند از: ۱-۲: ضد التهابی غیر استروئیدی که اثرات مثبت آنها در کاهش خطر PEP در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۹، ۱۰، ۲۳، ۳۷). البته در همین مطالعات نشان دادند که استفاده خوراکی چندان موثر

<sup>1</sup> Sphincter of Oddi Dysfunction

<sup>2</sup> Magnetic Resonance CholangioPancreatography

از needle-knife fistulotomy در حدود ۱۰۰ بیمار نشان دادند که تفاوتی در تمام عوارض بین دو گروه وجود ندارد (۵۵). در مطالعات انجام شده در مورد خطر خونریزی به دنبال مصرف داروها نکته جالب افزایش میزان احتمال خونریزی بدنبال مصرف مهارکننده های باز جذب سروتونین (SSRI) <sup>۱</sup> در مقایسه با آسپرین و حتی کلوییدوگرل بوده است (۴۹). بر اساس شواهد بالینی خونریزی می تواند زودرس و یا تاخیری (تا یک هفته بعد از ERCP) تقسیم گردد. مهمترین عامل پیش بینی کننده خونریزی زودرس، بروز خونریزی حین ERCP است و به طول برش انجام شده و مصرف NSAID ارتباطی ندارد (۲، ۷، ۴۲). مصرف آسپرین تاثیری در میزان خونریزی نداشته ولی ضد پلاکتهای جدید مثل پلاویکس هنوز ناشناخته است (۴۲). سن و جنس هم تاثیری در بروز خونریزی ندارد. وجود دیورتیکول در دئودنوم احتمال بروز خونریزی را زیادتر میکند (۲۸). برای تشخیص خونریزی گوارشی ناشی از ERCP رویت محل اسفنکروتومی و دیدن خروج خون از اسفنکتر و یا نشن خون از محل برش و در موارد خونریزی تاخیری می توان از آنژیوگرافی به عنوان روش استاندارد طلایی استفاده کرد (۳۲). معایب آنژیوگرافی تهاجمی بودن آن و عدم کارایی در خونریزی های متناوب و خونریزی با مقدار کمتر از یک سی سی در دقیقه است که در این موارد می توان از اسکن تکنسیوم ۹۹ استفاده کرد (۳۲). اسکن تکنسیوم قابلیت نشان دادن خونریزی های فعال و متناوب را تا حد ۰/۲ سی سی در دقیقه را دارد (۳۲). احتمال مثبت کاذب در روش تکنسیوم ۹۹ به دلیل تداخل تصاویر ناشی از فعالیت معده با خونریزی آن و تصاویر مربوط به سیستم ادراری تناسلی و مثانه با خونریزی رکتوم وجود دارد و در این روش تعیین محل دقیق آناتومیک خونریزی مشکل است (۳۲). شدت خونریزی را نیز می توان بر اساس شرایط بیمار به سه دسته تقسیم کرد: ۱-خفیف: افت هموگلوبین کمتر از سه گرم. عدم نیاز به تزریق خون، ۲-متوسط: نیاز به تزریق کمتر یا مساوی چهار واحد خون. عدم نیاز به مداخله جراحی یا آنژیوگرافی، ۳-

اسفنکروتومی دچار خونریزی مختصر می شوند که در طی کمتر از پنج دقیقه قطع می شود خونریزی های شدید تر بیشتر در ۲۴ ساعت اول بعد از بروز می کند ولی خونریزی های دیررس تا دو هفته بعد از هم دیده می شود (۵۰).

از جمله عوامل خطر برای خونریزی می توان به:

- (۱) ختلال انعقادی و مصرف داروهایی مثل وارفارین و آسپرین در طی هفتاد و دو ساعت قبل از ERCP
- (۲) شروع زودرس انتی کوآگولانت بعد از ERCP
- (۳) شرایط کلانژیت حاد.
- (۴) تنگی پای
- (۵) اسفنکروتومی Precut
- (۶) انجام کار توسط فردی با حجم اسفنکروتومی کم (یک اسفنکروتومی یا کمتر در هفته)
- (۷) بیلی روبین بالا
- (۸) نارسایی کلیه و همودیالیز.
- (۹) سیروز و هیپرتانسیون پورت اشاره کرد (۲، ۳۴، ۴۰)

در مطالعات انجام شده در ایران در سال ۱۳۹۰ آقای دکتر زالی و همکاران بر اثرات آلپورینول در پیشگیری از PEP در بیمار مورد مطالعه نتیجه گرفتند که آلپورینول اثر پیشگیری کننده PEP ندارد (۵۱، ۷۴). در سال ۱۳۹۱ دکتر سوادکوهی و همکاران در ۶۵ بیمار اثرات استفاده از گاید وایر را در پیشگیری از PEP مورد مطالعه قرار دادند که در این مطالعه هم تفاوتی در بیمارانی که با ویدون استفاده از گاید وایر کانوله شده بودند پیدا نکردند (۵۲). در مطالعه دکتر ستوده منش در سال ۱۳۸۷ که بر حدود ۴۰۰ بیمار که در طی ۱۸ ماه مورد ERCP قرار گرفتند اثرات مفیدی در استفاده از صد میلی گرم شیاف ایندومتاسین قبل از عمل در پیشگیری از PEP به دست آوردند (۵۳). دکتر علوی نژاد و همکاران در دانشگاه اهواز در سال ۱۳۹۱ با مطالعه اثرات N-acetylcystein در پیشگیری از PEP روی پنجاه بیمار به این نتیجه رسیدند که این دارو می تواند احتمال بروز PEP را به صورت قابل توجهی از نظر آماری کم کند البته با توجه به حجم نمونه توصیه به مطالعات تکمیلی کرده اند (۵۴). دکتر خطیبیان در سال ۱۳۸۳ با مقایسه عوارض ERCP با روش متداول استفاده

<sup>1</sup> selective serotonin reuptake inhibitor drugs

شدید: نیاز به تزریق بیشتر از پنج واحد خون یا نیاز به مداخله انژیوگرافی یا جراحی (۲۴).

برای کاهش خطر خونریزی در بیماری که احتمال خونریزی به دلیل شرایط انعقادی بالا است می توان حتی المقدور از برش واسفنکتروتومی خودداری کرد یا از تزریق اپی نفرین رقیق شده در محل اسفنکتز قبل از برش استفاده کرد (۴۲).

خونریزی های خفیف حین اسفنکتروتومی معمولاً ظرف کمتر از پنج دقیقه قطع می شوند و نیاز به اقدام درمانی ندارند (۴۰). خونریزی های وسیع ویا مواردی که خود به خود قطع نشود و یا به صورت تاخیری در روزهای بعد متوجه آن شویم در صورتی که بیمار شرایط مداخله آندوسکوپییک را داشته باشد، ابتدا شستشوی موضع خونریزی با اپی نفرین رقیق شده و بعد تزریق موضعی اپی نفرین ودر صورت نیاز استفاده از سوزاندن یا کواگولاسیون با گاز ارگون وگیره مخصوص بند آوردن خونریزی خواهد شد (۳۲، ۴۰). گاهی اوقات تامپوناد به وسیله بالون برای قطع موقت خونریزی وروئیت بهتر محل خونریزی مورد استفاده قرار می گیرد (۴۲). در حدود ۱۰-۲۹٪ موارد که اقدامات منجر به قطع کامل ودائم خونریزی نشود اقدام جراحی نیاز خواهد بود که مرگ ومیر بالایی دارد (۷، ۳۲، ۴۰). البته استفاده از تزریق بولوس فاکتور هفت در مواردی قبل از جراحی نیاز به جراحی را مرتفع کرده است (۴۰). با این تفاسیر سعی بر این است که حد اکثر استفاده از روشهای پیشگیری از خونریزی در بیماران به عمل آید.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور از بهمن ماه ۱۳۹۱- مهرماه ۱۳۹۲ انجام شده است. برای این منظور بیمارانی که به دلیل سنگ صفرای نیاز به ERCP داشتند به صورت غیراحتمالی ساده براساس ترتیب ارجاع به بخش آندوسکوپی، به دو گروه ۸۰ نفره زوج وفرد تقسیم شدند. حجم نمونه براساس مطالعات قبلی محاسبه شد ودر گروه اول شیاف دیکلوفناک قبل از ERCP و گروه دوم به عنوان شاهد شیاف استامینوفن دریافت کردند.

بیماران انتخاب شده با ضوابط اخلاق پزشکی باتکمیل رضایت نامه از ورود خود به این طرح تحقیقاتی آگاه شدند. بیماران برای ورود به طرح باید در سابقه پزشکی و آزمایشات اولیه، شواهد اختلال انعقادی نداشته باشند. با توجه به اثر مداخله ای مهارت فرد انجام دهنده ERCP در تمام بیماران مشخصات مهارتی فرد انجام دهنده ERCP مورد توجه قرار گرفت. براساس معیار انجمن آندوسکوپیستهای آمریکا افرادی که حداقل یک اسفنکتروتومی در هفته یا چهل مورد در سال انجام دهند ماهر و حرفه ای تلقی می شوند (۲). برای کاهش تاثیر اپراتور در این مطالعه اساتیدی که از نظر مهارت در یک سطح بر مبنای این تعریف بودند دعوت شدند تا اثر مداخله ای مهارت پزشک در انجام عمل به حداقل نزدیک شود. در شرح عمل بیماران در طی ERCP به کلیه نکات لازم در بررسی ها از جمله روش کانولاسیون واسفنکتروتومی و شواهد هر گونه خونریزی حین کار و زمان قطع خونریزی حین کار اشاره شد. در ۲۴ ساعت اول بعد از ERCP بیمار از نظر عوارض احتمالی با کنترل علائم حیاتی ومعاینه بالینی ودر صورت نیاز روشهای پاراکلینیک لازم بررسی می شدند ونتایج در فرم مذکور ثبت می شد.

در هر دو گروه عوارض احتمالی بعد از ERCP یعنی خونریزی وپانکراتیت وپرفوراسیون مورد ارزیابی براساس شواهد بالینی وبعد یافته های پاراکلینیکی قرار گرفت. درمورد پانکراتیت بروز درد جدید شکم و یا تشدید درد فبلی شکم وطولانی شدن اقامت بیمار در بیمارستان و افزایش حداقل سه برابری امیلاز و لیپاز، و در مورد خونریزی: وجود خونریزی ادامه دار حین انجام ERCP ویا شواهد بروز خونریزی جدید به صورت علائم افت فشار خون یا تاکی کاردی ویا هماتمز وافت هماتوکریت که با انجام آندوسکوپی فوقانی منشاء خونریزی وارتباط ان با ERCP مشخص می شد.

در صورت ترخیص تا یک هفته بیماران به صورت تلفنی از نظر خونریزی مرتبط با ERCP مورد پایش قرار داشتند. آزمایشات هموگلوبین هماتوکریت آنزیمهای کبدی شمارش پلاکت بیلی روبین وزمان پروترومبین در پایان هفته اول از بیمارانی که از نظر بالینی مشکوک به ایجاد عوارض (بخصوص خونریزی) بودند

**جدول ۲- تعیین فراوانی مطلق و نسبی نوع پانکراتیت به**

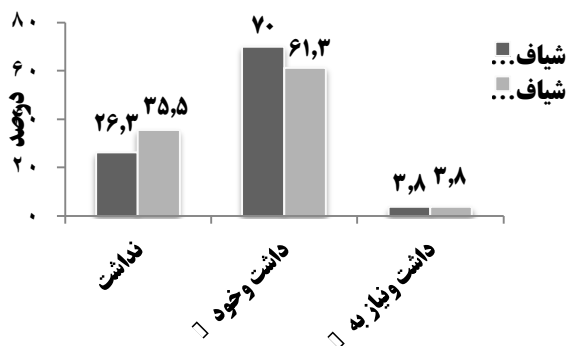
تفکیک گروه درمانی

گروه درمانی	شیاف استامینوفن		شیاف دیکلوفناک		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
پانکراتیت خفیف	۱۱	۸۴/۶	۹	۱۰۰	۲۰
پانکراتیت شدید	۲	۱۵/۴	۰	۰	۲
کل	۱۳	۱۰۰	۹	۱۰۰	۲۲

آزمون من ویتنی نشان داد که میانگین سن بیماران گروه دریافت کننده شیاف استامینوفن و شیاف دیکلوفناک با یکدیگر به لحاظ آماری تفاوت معناداری نداشت ( $Z=1/827, p=0/01$ ).

۳ بیمار (۳/۸٪) از بیماران دریافت کننده شیاف استامینوفن و یک بیمار (۱/۳٪) در بیماران دریافت کننده شیاف دیکلوفناک سابقه پانکراتیت داشتند. آزمون دقیق فیشر نشان داد که نسبت افراد دارای سابقه پانکراتیت در دو گروه درمانی یکسان بود ( $p=0/62$ ).

با ۲۸ بیمار (۳۵٪) از بیماران دریافت کننده شیاف استامینوفن و ۱۹ بیمار (۲۹/۴٪) از بیماران دریافت کننده شیاف دیکلوفناک عمل با موفقیت همراه نبود. آزمون کای دو نشان داد که بین نتیجه عمل و گروه درمانی ارتباط معنادار آماری وجود نداشت ( $X^2=3/796, p=0/15$ ). میانگین آمیلاز قبل از عمل بیماران در مجموع  $201 \pm 225/13$  بود. آزمون من ویتنی نشان داد که میانگین رتبه آمیلاز بعد از عمل بیماران گروه دریافت کننده شیاف استامینوفن بیشتر از شیاف دیکلوفناک بود ( $Z=2/262, p=0/024$ ). آزمون تحلیل در اندازه های مکرر نشان داد که میانگین آمیلاز قبل و بعد از ERCP تغییر معناداری کرده است ( $F=37/398, p \leq 0/001$ ).



**نمودار ۱- توزیع فراوانی نسبی خونریزی حین برش اسفنکتر به**

تفکیک گروه درمانی.

گرفته شد. بیمارانی که خونریزی اثبات شده داشتند و یا در کنترل سرپایی یک هفته بعد، مشکوک به خونریزی بودند بعد از یک ماه از ERCP نیز مجدداً مورد ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی قرار می گرفتند تا از برگشت بیمار به شرایط بهبود کامل مطمئن شد. اطلاعات با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، آزمون استیودنت و من ویتنی تجزیه و تحلیل شد.

**نتایج**

شایان ذکر است که کلیه آزمون های صورت گرفته در این فصل در سطح ۵٪ تفسیر می گردد. از ۸۰ بیمار دریافت کننده شیاف استامینوفن ۳۵ بیمار (۴۳/۸٪) و از ۸۰ بیمار دریافت کننده شیاف دیکلوفناک ۳۶ بیمار (۴۵٪) مرد بودند. آزمون کای دو نشان داد که نسبت مردان و زنان شرکت کننده در مطالعه در دو گروه مورد مطالعه یکسان بود ( $X^2=0/025, p=0/874$ ) میانگین سن بیماران در مجموع  $61/24 \pm 17$  سال، در بیماران دریافت کننده شیاف استامینوفن  $63/04 \pm 17/09$  سال و در بیماران دریافت کننده شیاف دیکلوفناک  $59/45 \pm 16/83$  سال بود.

**جدول ۱- خلاصه نتایج چند مطالعه اخیر**

مکانیسم اثر	مثال دارویی	نتایج کلی در کاهش پانکراتیت
اشاره التهابی	کرتیکواستروئید	بی اثر است
	آلپورینول	بی اثر است
	مهار کننده فاکتور فعال کننده پلاکت	بی اثر است
	اینتروکین ۱۰	بی اثر است
	مشقات هیارین	احتمالاً موثر است
	داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی	احتمالاً موثر است
	گابکسات	احتمالاً موثر است
	سماپیمود	بی اثر است
	ان-استیل سیتین	بی اثر است
کاهش اسپاسم اسفنکتر اودی	مهار کننده کانال کلسیم	بی اثر است
	لیدوکائین موضعی	بی اثر است
	نترات	احتمالاً موثر است
	سکرتین	احتمالاً موثر است
کاهش ترشحات پانکراس	اکرتوتاید	احتمالاً موثر است
	سوماتواستاتین	احتمالاً موثر است
	اولینستاتین	احتمالاً موثر است
از بین بردن عوامل میکروبی	آنتی بیوتیک ها	بی اثر است
آسیب شیمیایی مواد کتر است	کتر است غیر یونی	بی اثر است

**جدول ۳- توزیع هموگلوبین بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه درمانی**

هموگلوبین	گروه درمانی	تعداد	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (دامنه)	(مینیمم، ماکزیمم)	آماره آزمون (p-value)
هموگلوبین قبل از ERCP	مجموع	۱۶۰	(۱۲/۳۶) ۱۲/۷۲	(۶/۵) ۱۲/۵	(۱۵/۵، ۹)	۲/۱۷۴ (۰/۰۳۳)
	شیاف استامینوفن	۸۰	(۱۲/۶۵) ۱۲/۶۸	(۶/۵) ۱۳	(۱۵/۵، ۹)	
	شیاف دیکلوفناک	۸۰	(۱۲/۰۶) ۱۲/۷۳	(۶/۵) ۱۲	(۱۵/۵، ۹)	
هموگلوبین بعد از ERCP	مجموع	۱۶۰	(۱۲/۴۲) ۱۲/۶۴	(۶/۵) ۱۲/۵	(۱۵/۵، ۹)	۲/۰۸۵ (۰/۰۳۷)
	شیاف استامینوفن	۸۰	(۱۲/۶۹) ۱۲/۵۳	(۵/۵) ۱۲/۸	(۱۵/۵، ۱۰)	
	شیاف دیکلوفناک	۸۰	(۱۲/۱۵) ۱۲/۶۳	(۶/۵) ۱۲	(۱۵/۵، ۹)	
هموگلوبین یک هفته بعد از عمل	مجموع	۱۶۰	(۱۲/۵۲) ۱۲/۵۲	(۶/۵) ۱۲/۵	(۱۵/۵، ۹)	۱/۳۵۵ (۰/۱۷۶)
	شیاف استامینوفن	۸۰	(۱۲/۶۸) ۱۲/۵۳	(۵/۵) ۱۲/۸	(۱۵/۵، ۱۰)	
	شیاف دیکلوفناک	۸۰	(۱۲/۳۶) ۱۲/۵۱	(۶/۵) ۱۲/۵	(۱۵/۵، ۹)	

بیست و یک بیمار (۲۶/۳٪) از بیماران دریافت کننده شیاف استامینوفن و ۲۸ بیمار (۳۵/۵٪) از بیماران دریافت کننده شیاف دیکلوفناک حین برش اسفنکتر خونریزی نداشتند. آزمون دقیق فیشر نشان داد بین خونریزی حین برش اسفنکتر و گروه درمانی ارتباط معنادار آماری وجود ندارد ( $p=0/488$ )،  $p=1/54$  آزمون دقیق فیشر)

میانگین هموگلوبین یک هفته بعد از عمل بیماران در مجموع  $12,52 \pm 1,52$ ، در بیماران دریافت کننده شیاف استامینوفن  $12,69 \pm 1,53$  و در بیماران دریافت کننده شیاف دیکلوفناک  $12,36 \pm 1,5$  بود. آزمون من ویتنی نشان داد که میانگین رتبه هموگلوبین یک هفته بعد از عمل بیماران گروه دریافت کننده شیاف استامینوفن و شیاف دیکلوفناک با یکدیگر به لحاظ آماری تفاوت معناداری نداشت ( $Z=1/355$ )،  $p=0/176$ ) آزمون تحلیل در اندازه های مکرر نشان داد که میانگین هموگلوبین قبل و بعد از ERCP تغییر معناداری نکرده است ( $F=3/574$ )،  $p=0/061$ ) اما میزان تغییرات دو گروه معنادار بوده است ( $p=0/031$ )،  $F=4/751$ ).

تنها در یک بیمار (۱/۳٪) دریافت کننده شیاف استامینوفن عوارض قلبی ریوی عمل مشاهده شد و در هیچ یک از بیماران دریافت کننده شیاف استامینوفن عوارض قلبی ریوی عمل مشاهده نشد.

**بحث**

در مطالعات قبلی انجام شده اثر بخشی داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در کاهش بروز پانکراتیت بعد از ERCP با شدتهای

اما میزان تغییرات در دو گروه معنادار نبوده است ( $p=1/198$ )،  $F=0/275$ ).

میانگین لیپاز قبل از عمل بیماران در مجموع  $37,5 \pm 36/29$  و بعد از عمل  $72/53 \pm 75/83$  بود. آزمون من ویتنی نشان داد که میانگین رتبه لیپاز قبل و بعد از عمل بیماران در دو گروه دریافت کننده شیاف استامینوفن و دیکلوفناک تفاوت معناداری نداشت. آزمون تحلیل در اندازه های مکرر نشان داد که میانگین لیپاز قبل و بعد از ERCP تغییر معناداری نکرده است ( $p \leq 0/01$ )،  $F=32/921$ ) و میزان تغییرات در دو گروه معنادار بوده است ( $F=4/276$ )،  $p=0/04$ ).

چهار بیمار (۵/۵٪) از بیماران دریافت کننده شیاف استامینوفن و ۵۱ بیمار (۶۳/۸٪) بیماران دریافت کننده شیاف دیکلوفناک، علامت بالینی بعد از عمل نداشتند. آزمون دقیق فیشر نشان داد بین علائم بالینی بعد از عمل و گروه درمانی ارتباط معنادار آماری وجود ندارد ( $p=0/168$ )،  $p=7/533$  آزمون دقیق فیشر) ۵۱ (۶۳/۸٪) از بیماران دریافت کننده شیاف استامینوفن و ۵۷ بیمار (۷۲/۵٪) بیماران دریافت کننده شیاف دیکلوفناک ۲۴ ساعت بعد از عمل علامت بالینی نداشتند. آزمون دقیق فیشر نشان داد بین علائم بالینی بعد از عمل و گروه درمانی ارتباط معنادار آماری وجود دارد ( $\chi^2=18/991$ )،  $p \leq 0/01$ ).

بیست و دو نفر از بیماران (۱۳/۷۵٪) پانکراتیت داشتند (دو بیمار پانکراتیت شدید، بیست بیمار پانکراتیت خفیف در مجموع هر دو گروه). آزمون دقیق فیشر نشان داد بین نوع پانکراتیت و گروه درمانی ارتباط معنادار آماری وجود ندارد ( $p=0/494$ )

لحاظ آماری این اختلاف در دو گروه معنا دار نبود ( $P=0/494$ ). در بررسی عارضه خونریزی به صورت بالینی و یافتن هموگلوبین در روزهای بعد از ERCP تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت و مصرف دیکلوفناک خطر خونریزی را افزایش نداد ( $Z=1/355, P=0/176$ ).

### نتیجه گیری

بر اساس نتایج این مطالعه می توان گفت تاثیر پیشگیرانه استفاده از شیاف دیکلوفناک در کاهش پانکراتیت و یا خونریزی بعد از ERCP ناچیز است. البته با توجه به مطالعات قبلی که نقش موثری برای داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در کاهش بروز پانکراتیت بعد از ERCP را اثبات نموده اند توصیه به مصرف این دسته دارویی برای پیشگیری کار عاقلانه ای است در مطالعه حاضر شاید به دلیل حجم نمونه و عوامل مداخله گر مثل حضور و دخالت فلوی گوارش باعث تفاوت نتیجه شده باشد. البته تعدادی از مطالعات قبلی نیز نتیجه مشابه داشتند و تاثیر ضد التهاب غیر استروئیدی را در پیشگیری از پانکراتیت بعد از ERCP تایید نکردند. البته هدف بیشتر بررسی عوارض خونریزی دهنده ERCP بعد از مصرف دیکلوفناک بود که به این نتیجه به دست آمد که دیکلوفناک عامل خطری برای خونریزی بعد از ERCP نیست.

### تشکر و قدردانی

اساتید محترم گروه گوارش بیمارستان امام رضا (ع) و سردبیر و هیات تحریریه مجله دانشکده پزشکی مشهد تشکر می گردد.

مختلف مشاهده شده است. البته در این میان مطالعاتی هم بودند که میزان اثر محافظتی این داروها در پیشگیری از بروز پانکراتیت بعد از ERCP را ناچیز و حتی بی اثر یافتند. در این مطالعه بیمارانی که به دلیل سنگهای مجرای صفراوی کاندید ERCP بوده و فاقد اختلالات خونریزی دهنده مشخص بر اساس آزمایشات قبلی و جدید بودند وارد مطالعه شدند. بیماران در دو گروه ۸۰ نفری قرار گرفتند و سعی شد تا تمام شرایط انجام ERCP برای دو گروه مساوی باشد. در حین کار نیز جزئیات مثل زمان انجام، مشکل بودن کانولاسیون، ظاهر پاپی، وجود دفورمیتی یا دیورتیکول مجاور پاپی، استفاده از سیم راهنما، انجام برش قبل یا بعد از کانولاسیون، زمان و شدت خونریزی های حین برش، ورود سیم راهنما یا ماده حاجب به مجرای پانکراسی، و... ثبت می شد. در مراقبتهای بعد از انجام ERCP علائم حیاتی و شکایات بیمار بلافاصله و شش ساعت و ۲۴ ساعت بعد کنترل و ثبت می شد، مدت ناشتایی و میزان مایعات وریدی در یافتی بیمار هم ثبت می شد.

از نظر سن و جنس و سابقه قبلی پانکراتیت و مهارت فرد انجام دهنده نیز دو گروه به لحاظ آماری تفاوتی با هم نداشتند. در بررسی علائم بالینی بلافاصله بعد از ERCP تعداد افراد بدون علامت در گروهی که شیاف دیکلوفناک استفاده کرده بودند به صورت معنی داری کمتر از گروه مصرف کننده استامینوفن بود ( $\chi^2=18/991, P<0/001$ ) که این احتمالاً به دلیل اثرات تسکینی دیکلوفناک می تواند باشد. در بررسی علائم بالینی و آزمایشگاهی در گروه دیکلوفناک ۹ مورد پانکراتیت وجود داشت که هیچکدام شدید نبودند و در گروه استامینوفن ۱۳ مورد پانکراتیت بود که دو مورد پانکراتیت شدید وجود داشت، اما به



**References:**

1. Tenner S, William M. Steinberg Post ERCP pancreatitis. In: Feldman M, Fridman LS, Brandt LJ, Editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 9<sup>th</sup> ed. New York: Saunders; 2010.p.1401-1411.
2. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY .2012 ; 75(6):915-20
- 3.Chennat J. Indications for ERCP Techniques in Gastrointestinal Endoscopy . 2012. [homepage on the internet]. Elsevir.Available at: www.elsevier.com/locate/tgie.Accessed Jul 2014
- 4.Colton JB, Curran CC. QUALITY OUTCOMES AND COMPLICATION RATES FOR ERCP IN A COMMUNITY HOSPITAL SETTING COMPARE FAVORABLY WITH ACADEMIC CENTERS. 2009.[homepage on the internet].ASGE.Available at: abrownsey@asge.org.Accessed Aug2014.
- 5.Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. Gastrointest Endosc 2002;56(6):S273-282.
- 6.Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, Early D, Evans JA et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc 2010;75(1):1-9.
7. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. Ann Intern Med 2003;139(7):547-557.
- 8.Kinney T. Evidence-based imaging of pancreatic malignancies. Surg Clin North Am 2010;90 (2):235-249.
- 9.Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SM, Higgins PD et al.Ameta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. Gut 2008;57:1262-1267.
- 10.Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2009;8(1):11-16.
- 11.Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, Schmidt S. et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. Gastrointest Endosc 2007;6(6):1126-1132.
12. Bang UC, Nojgaard C, Andersen PK, Matzen P. Meta-analysis: nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. Aliment Pharmacol 2009;29(10):1078-1085.
13. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni P . European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. Endoscopy 2010;42(6):503-515.
14. Chen B, Fan T, Wang CH. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation . BMC Gastroenterology 2010 Jul 31;10:85
15. Dumonceau JM . , Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J et al. European society of Gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. Endoscopy. 2014;42:503-515.
16. Chan H, Lai KH, Lin CK, Tsai WL, Lo GH, Hsu PI, Wei MC, Wang EM. Effect of Somatostatin in the Prevention of Pancreatic Complications After ERCP. J Chin Med Assoc.2008;71(12):605-609
- 17Zheng , Bai J, Yuan B, Lin F, You J, Lu M, Gong Y, Chen Y.Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP Pancreatitis. BMC Gastroenterology 2008 Feb 14;8:6
- 18.Verma D, Kapadia A, Adler DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. Gastrointest Endosc 2007 Aug;66(2):283-90
19. Vila JJ, Artifon EL, Otoch JP! Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications: How can they be avoided? World J Gastrointest Endosc 2012 Jun 16
20. Verzhbitsky v, Zeina AR, Depsames R, Ovadia B, Atia O, Fireman Z..Does prophylactic stent insertion to the commn bile duct during ERCP before cholecystectomy have any impact on the rate of biliary complication?.Surgical Endoscopy.2013;105:1007-11.
21. Sofuni A, Maguchi H, Itoi T, Katanuma A, Hisai H, Niido Tetal. Prophylaxis of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis by an Endoscopic Pancreatic Spontaneous Dislodgement Stent. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(11):1339-1346.
22. Ong TZ, Khor JL. Complications of endoscopic retrograde cholangiography in the post-MRCP era: A tertiary center experience. World J Gastroenterol 2005;11(33):5209-5212.
- 23.Elmunzer BJ, Scheiman JM. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. New Eng J Med 2012;366(1):1414-1422.
- 24.Cotton P , Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY.2009;70(1): 81-88
- 25.Chan HH, Lai KH, Lin CK, Tsai WL, Lo GH, Hsu PI. Effect of somatostatin in the prevention of pancreatic complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography.J Chin Med Assoc. 2008 Dec;71(12):605-9.
- 26.Senol A, Saritas U. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis . World J Gastroenterol August 2009;15(32):3999-4004.
27. Kokozidis G. The value of elastase evaluation in comparison with amylase and lipase in prediction and diagnosis of post-ERCP pancreatitis. Annals Gastroenterol 2000;13(2):135-137.

28. Pungpapong S. Experience on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography at Tertiary Referral Center in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2005 Feb;88(2):238-46.
29. Lukens FJ, Howell DA, Upende S, Sheth SG, Jafri SM. ERCP in the very elderly: outcomes among patients older than eighty. *Dig Dis Sci.* 2010 Mar;55(3):847-51.
30. Tang SJ, Mayo JM, Rodriguez-Frias E, Armstrong L, Tang L, Sreenarasimhaiah J, Lara LF. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009;69(3pt1):453-461.
31. Montañó Loza A, García Correa J, González Ojeda A, Fuentes Orozco C, Dávalos Cobián C, Rodríguez Lomelí X. [Prevention of hyperamylasemia and pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography with rectal administration of indomethacin]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006 Jul-Sep;71(3):262-8.
32. Chen CY. Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Bleeding Documented by 99mTc-Red Blood Cell Blood Pool Imaging. *Ann Nucl Med Sci* 2006;19(1):57-60.
33. Badalov N, Tenner S, Baillie J. The Prevention, Recognition and Treatment of Post-ERCP Pancreatitis. *J Pancreas* 2009 Mar 9;10(2):88-97.
34. Figueiredo FA, Pelosi AD, Machado L, Francioni E, Freitas G, Hatum PB et al. Precut papillotomy: a risky technique not only for experts but also for average endoscopists skilled in ERCP. *Dig Dis Sci.* 2010 May;55(5):1485-9
35. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure. *World J Gastroenterol* 2007 July 28; 13(28):3855-3860.
36. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Sherman S. Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis: A Prospective Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(1):139-147.
37. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliar Pancreat Dis Int* 2009;8(1):
38. Yu DW, Hong MY, Hong SG. Endoscopic treatment of duodenal fistula after incomplete closure of ERCP-related duodenal perforation. *World J Gastrointest Endosc.* 2014 Jun 16;6(6):260-5
39. Tsujino , Kawabe T, Omata M. Ulinastatin for Pancreatitis After ERCP: A Randomized, Controlled Trial. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2005;3:376-383.
40. Romero-Castro R, Jiménez-Sáenz M, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. Refractory bleeding after endoscopic sphincterotomy: a new indication for recombinant factor VII therapy? *Am J Gastroenterol.* 2004 Oct;99(10):2063-5.
41. Nalini M, Guda , Kumar A. Complications of ERCP. *Indian J Gastroenterol.* February 2014; 33(1):1-9.
42. Baek DH , Song GA, Kim DU, Kim GH, Lee BE, Jeon HK, Jhi JH, Bae JH, Lee HJ. A single institution's experience of infundibulotomy in patients taking antiplatelet agents: outcomes, safety and complications. *Korean J Gastroenterol.* 2014 Apr;63(4):216-22.
43. Gillian M. Craig On withholding artificial hydration and nutrition from terminally ill sedated patients. *Debate Continues J Med Ethic.* 1996 Jun;22(3):147-53.;
44. Santarpia L, Marra M, Montagnese C, Alfonsi L, Pasanisi F, Contaldo F. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer. *Prelimin Observat Nutr* 2009; 25(9):930-931.
45. Hafiz AM, Jan MF, Mori N, Shaikh F, Wallach J, Bajwa T, Allaqaband S. Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients with Stable Chronic Renal Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary and Peripheral-Catheterization and Cardiovascular Interventions . *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 May 1;79(6):929-37.
46. Nwosu AC<sup>1</sup>, Mayland CR, Mason SR, Khodabukus AF, Varro A, Ellershaw JE. Hydration in advanced cancer: can bioelectrical impedance analysis improve the evidence base? A systematic review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* 2013 Sep;46(3):433-446.e6
47. Hussain S, Franck JM, Han S. Transmembrane protein activation refined by site-specific hydration dynamics. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2013 Feb 11;52(7):1953-8
48. Hata A, Katakami N, Masuda Y, Kaji R, Fujita S, Iwamori S Et al. Cisplatin administration for outpatients with short hydration of less than four hours. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2012 Sep;39(9):1385-8.
49. Richter JA, Patrie JT, Richter RP, Henry ZH, Pop GH, Regan KA, Peura DA, Sawyer RG, Northup PG, Wang AY . Bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy is linked to serotonin reuptake inhibitors, not aspirin or clopidogrel . *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY.* 2011; 74 ( 1 ) : 45-9
50. Barkay O, Khashab M, Al-Haddad M, Fogel EL. Minimizing complications in pancreaticobiliary endoscopy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009 Apr;11(2):134-41.
51. Zali MR. Pancreatography Pancreatitis? A Randomized Double Blind Trial. *Acta Medica Iranica* 2011;49(9):579-83.
52. Savadkoobi Sh. Evaluation of guidewire cannulation in reduced risk of post - ERCP pancreatitis and facilitated bile duct cannulation. *Caspian J Intern Med* 2012;3(1):368-371.
53. Sotoudehmanesh R. Indomethacin May Reduce the Incidence and Severity of Acute Pancreatitis After ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007; May;102(5):978-83
54. Alavi Nejad P, Hajiani E, Hashemi J, Masjedizadeh AR, Shayesteh AA, Sebghatollahi V. Evaluation of N-acetyl Cysteine for the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Prospective Double Blind Randomized Pilot Study.

Middle East J Dig Dis 2013;5(1):17-21.

55.Khatibian M. Needle-Knife Fistulotomy versus Standard Method for Cannulation of Common Bile Duct: A Randomized Controlled Trial. Arch Iranian Med 2008;11( 1):16- 20.

56.Ali M.Ward G.Stalry D. Duerksen D. A Retrospective Study of the Safety and Efficacy of ERCP in Octogenarians. Springer Science+Business Media .2010. Available at: [URL:http://www.springer](http://www.springer) .Accessed June 20 2010.