

تأثیر اسپری اپی نفرین بر کاهش موارد ابتلا به پانکراتیت حاد پس از انجام (ERCP) Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography

وحید سبقت‌اللهی^۱، لاله رئیسی بیدکانی^۲، بابک تمیزی‌فر^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پانکراتیت به دنبال Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) یا به عبارت دیگر، Post-ERCP pancreatitis (PEP) از خطرناک‌ترین عوارض ERCP است که اکنون تلاش بسیاری جهت کاهش خطر آن انجام شده و نتایج متناقضی به دست آمده است. مطالعه‌ی حاضر، به منظور ارزیابی تأثیر استفاده‌ی موضعی از اسپری اپی نفرین در کاهش بروز PEP انجام گرفت.

روش‌ها: ۱۲۴ بیمار تحت ERCP به صورت تصادفی در دو گروه مورد (n = ۶۷) و شاهد (n = ۵۷) تقسیم شدند. گروه مورد بلافاصله پس از اتمام ERCP تحت درمان موضعی با ۲۰ میلی‌لیتر از محلول اپی نفرین ۰/۰۲ درصد بر روی پاپیلا و گروه شاهد با حجم مشابه نرمال سالین قرار گرفت. عوامل دموگرافیک، عوامل مرتبط با ERCP (طول مدت روش، حجم کنتراست دریافتی، تعداد تلاش برای کانولاسیون، پره‌کات اسفنکترتومی، بیلیاری بالون دیلاتاسیون، Asinarization، Opacification و تعداد کانولاسیون مجرای پانکراتیک) و سطح آمیلاز، لیپاز و هموگلوبین پیش و پس از ۲۴ ساعت از ERCP در دو گروه مقایسه شدند. همچنین، بروز پانکراتیت، خونریزی و پرفوراسیون به فاصله ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از ERCP در دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: دو گروه مورد مطالعه از نظر عوامل دموگرافیک و عوامل مرتبط با ERCP تفاوت آماری نداشتند ($P > ۰/۰۵۰$). پانکراتیت در یک بیمار (۱/۵ درصد) از گروه مورد و ۶ بیمار (۱۰/۵ درصد) از گروه شاهد رخ داد ($P = ۰/۰۴۷$) ($RR = ۱/۱۰$) و فاصله‌ی اطمینان $95\% CI$ با $۱/۰۰۲-۱۰/۲۹$ (یا $۹۵\% CI$) از این رو، شیوع پانکراتیت به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده‌ی اپی نفرین کمتر بود. دو گروه از نظر سطح آمیلاز و لیپاز پایه و بعد از ERCP، تفاوت آماری نداشتند ($P > ۰/۰۵۰$). خونریزی تنها در یک بیمار (۱/۷۵ درصد) از گروه شاهد دیده شد و پرفوراسیون در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، اسپری موضعی اپی نفرین به صورت معنی‌داری منجر به کاهش بروز پانکراتیت در بیماران تحت ERCP در مقایسه با گروه شاهد گردید؛ در حالی که به صورت معنی‌داری تفاوت در میزان افزایش سطح آنزیم‌های پانکراسی و شدت پانکراتیت تأثیری نداشت.

واژگان کلیدی: پانکراتیت؛ Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)؛ اپی نفرین

ارجاع: سبقت‌اللهی وحید، رئیسی بیدکانی لاله، تمیزی‌فر بابک. تأثیر اسپری اپی نفرین بر کاهش موارد ابتلا به پانکراتیت حاد پس از انجام Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۲۱): ۲۶۱-۲۵۴.

ناشی از این عمل ۰/۷۲-۰/۲ درصد و بروز پانکراتیت تا ۱۰ درصد موارد تحت ERCP اشاره نمود (۲-۳).

مکانیسم‌های مختلفی را برای بروز پانکراتیت به دنبال ERCP مطرح نموده‌اند که از آن میان، ادم پاپیلاری بیش از همه مورد توجه واقع شده است. ادم پاپیلاری، به دنبال دست‌کاری پاپیلا حین ERCP جهت انجام کانولاسیون یا درمان‌های آندوسکوپی رخ می‌دهد (۴-۵). ادم پاپیلاری، ممکن است منجر به انسداد موقت خروجی مایعات

مقدمه

پانکراتیت پس از Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) یا به عبارت دیگر، Post-ERCP pancreatitis (PEP) به عنوان یکی از شایع‌ترین عوارض ERCP به خوبی شناخته شده است که می‌تواند منجر به بروز بیماری بسیار جدی و حتی مرگ و میر بیمار گردد (۱). مطالعات مختلف، آمار متفاوتی را از بروز عوارض به دنبال ERCP بیان داشته‌اند که به صورت کلی می‌توان به آمار مرگ و میر

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و گروه گوارش و کبد، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- متخصص داخلی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤوّل: بابک تمیزی‌فر؛ استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و گروه گوارش و کبد، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: babaktamizifar1399@gmail.com

بیماران مورد مطالعه به صورت در دسترس وارد مطالعه شدند. سپس، ایشان با استفاده از نرم‌افزار تخصیص تصادفی (Random allocation) به دو دسته‌ی گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. جهت تصادفی‌سازی به هر یک از بیماران به صورت تصادفی یک عدد تخصیص یافت که بر اساس زوج یا فرد بودن عدد، بیمار به یکی از گروه‌ها تعلق گرفت. همچنین، کورسازی بدین صورت بود که تنها پرستار اتاق ERCP نسبت به گروه درمانی (مورد یا شاهد) آگاهی داشت و خود بیمار و پزشک مسئول، اطلاعی از نوع درمان دریافتی نداشتند.

تمامی بیماران به مدت ۲۴ ساعت پیش از انجام ERCP بستری و حداقل برای ۱۲ ساعت پیش از ERCP ناشتا بودند و یک لیتر سرم ۱/۳-۲/۳ دریافت کردند. متخصص بیهوشی در ابتدا بیماران را با ۱۰۰-۵۰ میکروگرم فنتانیل در یک تا دو نوبت تزریق تحت آرام‌بخش قرار داد تا دست‌یابی به آرامش عمیق (Deep sedation) حاصل شود. سپس، در صورت بی‌قراری بیمار برای حفظ آرامش، از ۵-۲ میلی‌گرم میدازولام تزریقی استفاده شد. همچنین، برای درمان Maintenance ۵ میکروگرم/دقیقه پروپوفول در طول ERCP تزریق گردید. سپس، متخصص گوارش با استفاده از دستگاه ERCP Olympus Q 150 و ماده‌ی کنتراست Scan Iop (ویزی تک) تحت عمل ERCP قرار داد. تمامی عمل‌های ERCP برای تمامی بیماران توسط یک متخصص گوارش با سابقه و متبحر انجام گرفت.

در طی ERCP، در صورت ورود به مجرای پانکراتیک، استنت Pancreatic duct با مشخصات اندازه‌ی ۵ سانتی‌متر طول و ۵ سانتی‌متر قطر از نوع Pigtail تعبیه گردید.

در گروه مورد، در پایان ERCP، ۲۰ میلی‌لیتر محلول ۰/۰۲ درصد اپی نفرین (شرکت داروپخش، ایران) طی یک دقیقه در محل پایی اسپری گردید و در گروه شاهد بیماران تحت درمان با اسپری دارونما (نرمال‌سالین) با حجم مشابه و در مدت زمان مشابه قرار گرفتند.

داده‌های دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، اندیکاسیون انجام ERCP و سابقه‌ی قبلی کلانژیت در چک لیست مطالعه ثبت گردید. به علاوه از تمامی بیماران ۱۲ ساعت پیش از ERCP آزمایش خون گرفته شد و سطح هموگلوبین، آمیلاز و لیپاز ایشان اندازه‌گیری شد. این آزمایش‌ها به فاصله‌ی ۲۴ ساعت بعد از مداخله نیز انجام گرفتند.

داده‌های مرتبط با ERCP شامل اسفنکترتومی (Needle knife)، اتساع مجرای پانکراتیک با استفاده از بالون، اپاسیفیکاسیون و آسیناریزاسیون، حجم کنتراست تزریقی، مدت زمان انجام ERCP، تعداد دفعات اقدام برای کانولاسیون مجرای پانکراتیک و تلاش ناموفق برای کانولاسیون در دو گروه مورد مطالعه در چک لیست مطالعه ثبت گردید.

بیماران به فاصله‌ی ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از ERCP از لحاظ بروز

پانکراتیک گردد و سپس، فشار داکتال را افزایش دهد که این نیز در نهایت منجر به بروز پانکراتیت می‌گردد (۶).

از سال ۱۹۷۷ تاکنون، بیش از ۳۴ رویکرد درمانی برای پیش‌گیری از پانکراتیت ناشی از ERCP پیشنهاد شده است که تحقیقات در این زمینه همچنان ناقص بوده و به نتایج مطلوب و جامعی دست نیافته‌اند (۷-۸). از آن جمله، می‌توان به مواردی نظیر دریافت نیتروگلیسیرین زیر زبانی، نیفیدپین، شیاف ایندومتاسین، لیدوکائین، توکسین بوتولسم، مایع درمانی تهاجمی، تزریق لوکال استروئید در محل اسفنکتر و همچنین، روش‌های تکنیکی نظیر استنت‌گذاری مجرای پانکراسی (Pancreatic duct stent) یا PDS اشاره نمود (۹، ۴).

اپی نفرین، به عنوان یکی از در دسترس‌ترین، ارزان‌ترین و ایمن‌ترین داروهایی است که تاکنون پیشنهاد شده است. اسپری نمودن این دارو بر روی پاپیلا، به شل شدن اسفنکتر Oddi (Oddi spincter) کمک می‌نماید که در نتیجه، منجر به کاهش ادم پاپیلاری از طریق کاهش نفوذپذیری (Permeability) کاپیلاری می‌شود. با وجود مطالعاتی که در این زمینه در دسترس است، همچنان نتایج در راستای استفاده از اپی نفرین متناقض است. به علاوه، این نتایج بیشتر به پیش‌گیری از بروز پانکراتیت پرداخته‌اند (۱۱-۱۰، ۵). از این رو، در مطالعه‌ی حاضر به ارزیابی اثر اپی نفرین موضعی بر بروز پانکراتیت، خونریزی و پرفوراسیون بعد از ERCP پرداختیم.

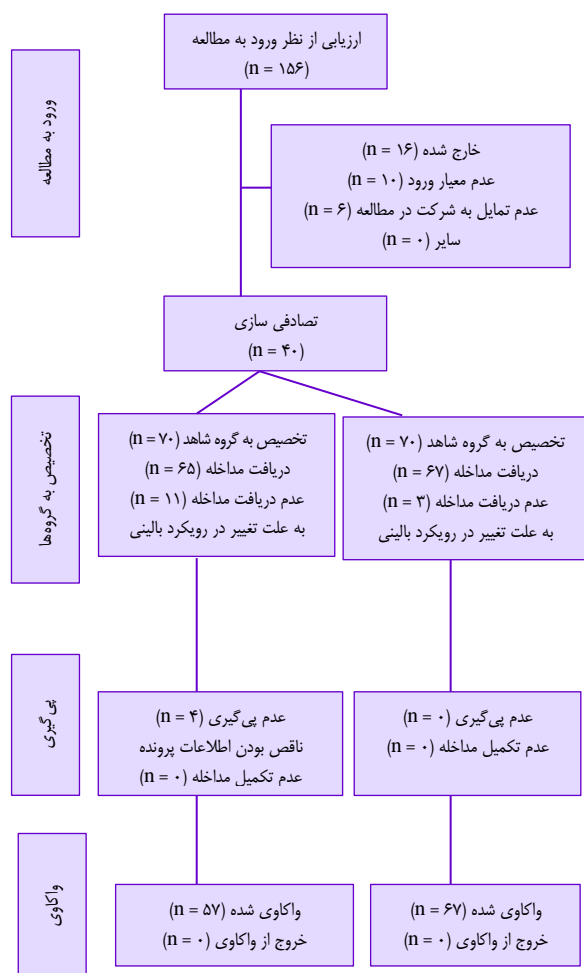
روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر بر روی ۱۲۴ بیمار مراجعه‌کننده به بخش گوارش بیمارستان الزهراء (س) اصفهان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که طی دی ماه ۱۳۹۷ تا مرداد ماه ۱۳۹۸ تحت ERCP قرار گرفته بودند، انجام شد. طرح این مطالعه در ابتدا به تصویب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید. همچنین، این مطالعه در سامانه‌ی ثبت کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20201128049521N1 مورد تأیید قرار گرفت. سپس، فرایند مطالعه برای بیماران و یا قیم قانونی ایشان توضیح داده شد و به ایشان در رابطه با محرمانه بودن اطلاعات شخصی اطمینان داده شد. مطالعه بر اساس اصول اخلاق Helsinki طراحی گردید و از ایشان درخواست شد که فرم رضایت آگاهانه‌ی شرکت در مطالعه را امضا نمایند.

بیماران بزرگ‌تر از ۱۸ سال کاندیدای عمل ERCP به هر دلیلی در صورت داشتن رضایت جهت شرکت در مطالعه، وارد این کارآزمایی بالینی شدند. کنتراست‌یاسیون برای دریافت اپی نفرین (پرکاری تیروئید، آریتمی قلبی)، بیماری کنترل نشده‌ی ایسکمیک قلبی، سابقه‌ی پانکراتیت حاد و مزمن و سابقه‌ی قبلی دست‌کاری روی پانکراتیک داکت به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شدند.

اندیکاسیون انجام ERCP ($P = 0/030$) اختلاف معنی‌دار آماری نداشتند (جدول ۱).

مقایسه‌ی ویژگی‌های مربوط به ERCP در دو گروه مورد مطالعه نیز در جدول ۲ نمایش آمده است.



شکل ۱. نمودار CONSORT از شرکت کنندگان در مطالعه

پانکراتیت مورد معاینه قرار گرفتند (۴، ۲) و پانکراتیت بر اساس افزایش آمیلاز و لیپاز بیشتر از ۳ برابر میزان طبیعی در طی ۲۴ ساعت اول پس از ERCP به همراه حداقل دو یافته‌ی بالینی شامل درد شکم، درد کمر، تهوع و استفراغ تعریف گردید (۱۲). بالاترین حد طبیعی برای آمیلاز برابر با ۲۰۰ واحد بین‌المللی/لیتر تعریف شد (۱۰).

همچنین، شدت پانکراتیت بر اساس مدت بستری نیز به ۳ دسته‌ی خفیف (۳-۲ روز)، متوسط (۴-۱۰) و شدید (بیشتر از ۱۰ روز یا نیاز به مداخله‌ی جراحی) امتیازبندی شد (۱۳). دیگر ارزیابی این مطالعه، خونریزی و پرفوراسیون در بیماران بود که بر اساس افت هموگلوبین به اندازه‌ی ۲-۳ گرم/دسی‌لیتر در طی ۲۴ ساعت اول تعریف گردید.

در نهایت، اطلاعات به دست آمده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) گردید. داده‌های توصیفی به صورت میانگین، انحراف معیار، تعداد (درصد) گزارش شدند. برای واکاوی داده‌ها از آزمون‌های آماری Paired t، Independent t^۱ و Fisher's exact استفاده گردید. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵۶ نفر تحت ERCP قرار گرفتند که ۱۰ نفر به علت نداشتن معیار ورود و ۶ نفر به علت عدم رضایت جهت شرکت در مطالعه وارد نشدند. از ۱۴۰ نفر باقی‌مانده، به صورت تصادفی، ۷۰ نفر تحت درمان با اپی نفرین و ۷۰ نفر تحت درمان با نرمال‌سالین قرار گرفتند که از این میان، ۳ نفر از گروه مورد و ۱۳ نفر از گروه شاهد به علت دارا بودن معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند (شکل ۱). از بیماران مورد مطالعه، ۸ نفر (۱۱/۹۴ درصد) از گروه مورد و ۶ نفر (۱۰/۱۶ درصد) از گروه شاهد تحت تعبیه‌ی استنت مجرای پانکراتیک قرار گرفتند.

نتایج نشان داد دو گروه مورد مطالعه از نظر سن ($P = 0/250$)، جنس ($P = 0/520$)، سابقه‌ی قبلی کلانژیست ($P = 0/990$) و

جدول ۱. مقایسه‌ی اطلاعات دموگرافیک در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد (n = ۶۷)	گروه شاهد (n = ۵۷)	مقدار P	نام آزمون
سن	۶۶/۳۴ ± ۱۷/۶۸	۶۲/۵۴ ± ۱۸/۸۹	۰/۲۵۰	t
جنسیت	۴۷/۸	۴۲/۱	۰/۵۲۰	χ^2
	مؤنث (درصد)	۵۷/۹		
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
سابقه‌ی کلانژیست	۴ (۵/۹۷)	۳ (۵/۲۶)	۰/۹۹۰	Fisher's exact
اندیکاسیون	Stone	۴۹ (۸۶/۰)	۰/۸۴۰	Fisher's exact
	Neoplasm	۵ (۸/۸)		
	سایر	۳ (۵/۳)		
	۷ (۱۰/۴)			
	۲ (۳/۰)			

جدول ۲. مقایسه‌ی ویژگی‌های ERCP (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography) در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد (n = ۶۷)	گروه شاهد (n = ۵۷)	مقدار P	نام آزمون
اسفنکتر تومی (Needle knife)	۲ (۳/۰)	۵ (۸/۸۷)	۰/۲۴۰	Fisher's exact
اتساع مجرای پانکراتیک با استفاده از بالون	۲۲ (۳۲/۸)	۲۸ (۴۹/۱۰)	۰/۰۶۵	χ^2
اپاسیفیکاسیون	۱ (۱/۵)	۰ (۰)	۰/۹۹۰	Fisher's exact
آسیناریزاسیون	۱ (۱/۵)	۰ (۰)	۰/۹۹۰	Fisher's exact
تلاش ناموفق جهت کاتولاسیون مجرای پانکراتیک	۲ (۳/۰)	۶ (۱۰/۵۲)	۰/۱۴۰	Fisher's exact
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار		
حجم کتتراست	۱۹/۳۸ \pm ۱۳/۱۳	۲۰/۶۱ \pm ۱۲/۹۹	۰/۶۰۰	t
مدت زمان ERCP	۵/۲۳ \pm ۲/۰۰	۵/۰۵ \pm ۱/۹۸	۰/۶۰۰	t
تعداد دفعات تلاش برای کاتولاسیون	۱/۹۷ \pm ۱/۵۱	۱/۶۸ \pm ۱/۲۱	۰/۲۵۰	t

داد که دو گروه از نظر شدت ابتلا با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند (P = ۰/۹۹۰).

جدول ۳. مقایسه‌ی شیوع پانکراتیت بعد از ERCP در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	پانکراتیت بعد از ERCP				متغیر گروه
	شدید	متوسط	خفیف	بدون	
۰/۰۴۷	۱	۰	۰	۱ (۱/۵)	مورد (n = ۶۷)
	۳	۲	۱	۶ (۱۰/۵)	شاهد (n = ۵۷)

ERCP: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

مقایسه‌ی غلظت آمیلاز و لیپاز و هموگلوبین بیمارانی در ابتدای مطالعه و ۲۴ ساعت بعد از ERCP نیز انجام شد که با جزییات در جدول ۴ نمایش داده شده است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود بین ویژگی‌های ERCP در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P > ۰/۰۵۰). بروز پانکراتیت در دو گروه مورد مطالعه نیز در جدول ۳ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، در گروه شاهد ۶ نفر (۱۰/۵۲ درصد) مبتلا به پانکراتیت شدند و در گروه مورد، ۱ نفر از بیماران (۱/۵ درصد) مبتلا به پانکراتیت شدند که این اختلاف، از نظر آماری با Risk ratio = ۱/۱۰، P = ۰/۰۴۷ یا RR، ۱/۰۰۲-۱/۰۲۹ یا CI یا Confidence interval ۹۵ درصد معنی‌دار بود. ۰ بیمار در دو گروه از نظر شدت پانکراتیت نیز ارزیابی شدند. بیمار مبتلا به پانکراتیت در گروه مورد که مبتلا به نوع شدید بود و در گروه شاهد ۳ نفر (۵۰ درصد) نوع شدید، ۲ نفر (۳۳/۳ درصد) نوع متوسط و یک نفر (۱۶/۷ درصد) نوع خفیف بودند. نتایج آزمون Fisher's exact نشان

جدول ۴. مقایسه‌ی نتایج آزمایش‌های بالینی در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P آزمون Independent t	مقدار P آزمون Independent t
لیپاز در ابتدای مطالعه (واحد بین‌المللی/لیتر)	۴۱/۱۰ \pm ۲۲/۶۳	۴۸/۷۰ \pm ۳۵/۴۹	۰/۱۵۰	۰/۶۳۰
لیپاز ۲۴ ساعت بعد از ERCP (واحد بین‌المللی/لیتر)	۱۴۸/۰۲ \pm ۳۳۸/۹۰	۱۸۴/۶۳ \pm ۳۴۹/۹۴	۰/۵۵۰	
مقدار P آزمون Paired t (درون گروهی)	۰/۰۱۱	۰/۰۰۵		
آمیلاز در ابتدای مطالعه (واحد بین‌المللی/لیتر)	۵۹/۵۳ \pm ۲۶/۹۵	۶۴/۷۱ \pm ۲۸/۳۲	۰/۲۹۰	۰/۹۰۰
آمیلاز ۲۴ ساعت بعد از ERCP (واحد بین‌المللی/لیتر)	۱۹۳/۸۰ \pm ۵۳۳/۱۶	۲۰۹/۱۵ \pm ۴۳۸/۴۷	۰/۸۶۰	
مقدار P آزمون Paired t (درون گروهی)	۰/۰۴۰	۰/۰۱۵		
هموگلوبین در ابتدای مطالعه (گرم/دسی‌لیتر)	۱۲/۵۵ \pm ۱/۶۲	۱۲/۲۳ \pm ۱/۶۰	۰/۲۶۰	۰/۰۳۹
هموگلوبین ۲۴ ساعت بعد از ERCP (گرم/دسی‌لیتر)	۱۲/۲۲ \pm ۱/۵۷	۱۲/۱۸ \pm ۱/۴۳	۰/۹۰۰	
مقدار P آزمون Paired t (درون گروهی)	< ۰/۰۰۱	۰/۳۰۰		

ERCP: Endoscopic retrograde cholangiopancreatograph

Nakaji و همکاران، در مطالعه‌ی خود به ارزیابی اپی نفرین جهت پیش‌گیری از بروز پانکراتیت به دنبال ERCP در دزی مشابه با مطالعه‌ی حاضر پرداختند و بیان داشتند که استفاده از اپی نفرین رقیق شده‌ی موضعی، اگر چه منجر به کاهش بروز پانکراتیت گردید، اما تفاوت آماری معنی‌داری در قیاس با گروه شاهد به دست نیامد. ارزیابی‌های Logistic regression نشان داد که با کنترل جنسیت و نیز کانولاسیون مجرای پانکراتیک، می‌توان به این نتیجه رسید که شستشو (Irrigation) با اپی نفرین منجر به بروز کمتر پانکراتیت به دنبال ERCP در جمعیت خانم‌ها و آن دسته از بیماران که تحت کانولاسیون مجرای پانکراتیک قرار گرفتند، گردید و این یافته، معنی‌دار بود (۱۷).

در مطالعه‌ی ای که Matsushita و همکاران انجام دادند، بیماران تحت ERCP را در دو گروه مورد با ۱۰ میلی‌لیتر اپی نفرین ۰/۰۲ درصد به عنوان گروه مورد و نرمال‌سالین به عنوان گروه شاهد ارزیابی نمودند؛ با وجود این که در این مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری از نظر بروز پانکراتیت در دو گروه مشاهده نگردید، تعداد بیماران مبتلا به پانکراتیت در گروه تحت درمان با اپی نفرین در قیاس با گروه شاهد کمتر دیده شد (۵). Xu و همکاران در مطالعه‌ی خود با اسپری نمودن ۲۰ میلی‌لیتر اپی نفرین ۰/۰۲ درصد، بیان داشتند که استفاده‌ی موضعی از اپی نفرین در قیاس با نرمال‌سالین به عنوان دارونما منجر به کاهش معنی‌دار در بروز پانکراتیت حاد گردید. همچنین، ایشان بیان داشتند که استفاده از اپی نفرین منجر به افزایش کمتر در سطح آنزیم‌های پانکراسی و نیز تعداد گلبول‌های سفید خون گردید (۱۰). به نظر می‌رسد در مجموع هر گونه دستکاری بر روی مجرای پانکراسی، منجر به افزایش آنزیم‌های پانکراسی گردد، اما هر چه آسیب به این مجرا و به دنبال آن، ادم ناشی از این آسیب کمتر باشد، نه تنها بروز پانکراتیت را کاهش می‌دهد، بلکه افزایش سطح آنزیم‌های پانکراسی را نیز که به معنای آسیب سلول‌های این ناحیه است، به حداقل می‌رساند. لکوسیتوز نیز به علت افزایش نشانگرهای زیستی التهابی ناشی از پانکراتیت، از یافته‌های شایع است و حتی در معیارهایی که شدت پانکراتیت را می‌سنجند، به کار می‌رود. طبیعی به نظر می‌رسد که با کاهش شدت و میزان بروز پانکراتیت به دنبال استفاده از اپی نفرین، از شدت افزایش در تعداد گلبول سفید نیز کاسته گردد (۱۸، ۱۳).

مطالعات جدیدتر یافته‌هایی متفاوت و گاه متناقض در زمینه‌ی استفاده‌ی موضعی اسپری اپی نفرین به تنهایی و یا در ترکیب با سایر داروها به دست داده‌اند. حاتمی و همکاران در مطالعه‌ی خود که به مقایسه‌ی سه ترکیب دارویی شیاف رکتال ایندومتاسین به تنهایی، اپی نفرین موضعی به تنهایی و یا ترکیب دو دارو جهت پیش‌گیری از پانکراتیت به دنبال ERCP پرداختند، گزارش نمودند که ۱۰ میلی‌لیتر از

نتایج آزمون Paired t نشان داد که در گروه مورد، سطح آمیلاز ۲۴ ساعت بعد از ERCP نسبت به ابتدای مطالعه افزایش معنی‌داری ($P = 0/040$) داشت. همچنین، سطح لیپاز ۲۴ ساعت بعد از ERCP نسبت به ابتدای مطالعه افزایش معنی‌داری ($P = 0/011$) داشت. همچنین، در گروه شاهد نیز سطح آمیلاز ($P = 0/015$) و سطح لیپاز ($P = 0/005$) ۲۴ ساعت بعد از ERCP نسبت به ابتدای مطالعه افزایش معنی‌داری داشته است.

مقایسه‌ی غلظت آمیلاز و لیپاز بیماران در ابتدای مطالعه و پس از ۲۴ ساعت در دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد، هر چند که افزایش سطح آمیلاز و لیپاز بعد از ۲۴ ساعت از ERCP در گروه شاهد بیشتر از گروه مورد بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. اندازه‌گیری سطح هموگلوبین قبل و بعد از ERCP به عنوان شواهد خونریزی احتمالی انجام شد.

در گروه مورد، هیچ موردی از خونریزی یا پرفوراسیون یافت نشد؛ در حالی که در گروه شاهد ۱ مورد خونریزی (۱/۸ درصد) و ۱ مورد پرفوراسیون (۱/۸ درصد) گزارش شد. دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری در بروز خونریزی و پرفوراسیون نداشتند ($P = 0/450$, $RR = 1/02$, $CI: 0/983-1/055$, $95\% CI$). یک بیمار (۱/۸ درصد) از گروه شاهد و یک بیمار (۱/۵ درصد) از گروه مورد که مبتلا به پانکراتیت شدید بودند، فوت شدند.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، افراد مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد از نظر ویژگی‌های دموگرافیک، بالینی و شاخص‌های مرتبط با مداخله‌ی ERCP از لحاظ آماری با یکدیگر مشابه بودند. از این رو، یافته‌های حاصل از مداخله را می‌توان تنها به داروی مورد استفاده نسبت داد و تأثیر مخدوشگر عوامل پیش‌گفته حذف می‌شود. بر این اساس، استفاده از اپی نفرین به صورت معنی‌داری بروز پانکراتیت را کاهش داد؛ در حالی که تفاوت معنی‌داری در شدت بروز پانکراتیت، مقدار ترشح آنزیم‌های پانکراسی و پرفوراسیون نداشت.

پانکراتیت از خطرناک‌ترین و شایع‌ترین عوارض ERCP است که در ۲۰-۳/۵ درصد بیماران تحت این مداخله اتفاق می‌افتد (۱۵-۱۴). در مطالعه‌ی حاضر نیز ۵/۶۴ درصد از بیماران دچار پانکراتیت به دنبال ERCP شدند که یافته‌ی هم‌راستا با مطالعات گذشته است. تاکنون مورد قبول‌ترین علت برای بروز پانکراتیت را ادم پاپیلاری دانسته‌اند که ممکن است در اثر مواردی نظیر انسداد مجرای خروجی پانکراس (مکانیکی - شیمیایی - حرارتی ناشی از کوتر) که باعث ادم حین کانولاسیون می‌شود، افزایش فشار هیدروستاتیک مجرا حین تریقی داروی کنتراست و عفونت مجرای صفراوی رخ داده باشد (۱۶).

گیرد، تفاوت آماری معنی دار در تغییرات سطح هموگلوبین پس از ۲۴ ساعت در گروه مورد است؛ در حالی که خونریزی تنها در یکی از بیماران گروه شاهد گزارش شده است. کاهش در سطح هموگلوبین به عنوان یافته‌ای طبیعی به علت Hemodilution یافت می‌شود؛ در حالی که تعریف خونریزی کاهش بیش از ۲ واحد در هموگلوبین در فاصله‌ی بیش از ۶ ساعت ارزیابی می‌باشد. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر تنها یک بیمار در گروه شاهد بیش از ۲ واحد کاهش هموگلوبین داشت، اما سایر بیماران تنها تغییرات جزئی و به علت روند طبیعی Hemodilution داشتند، اگر چه این تغییرات از نظر آماری معنی دار بود.

با وجود این که مرگ و میر به دنبال ERCP در مطالعات مختلف پس از بروز عوارض ناشی از ERCP شامل پانکراتیت، خونریزی و یا پرفوراسیون گزارش گردیده است، خوشبختانه در مطالعه‌ی حاضر، هیچ یک از موارد ERCP نه در گروه مورد و نه در گروه شاهد منجر به فوت نگردید. این در حالی است که Bilbao و همکاران در یک مطالعه بر روی ۱۰۰۰۰ مورد در ایالات متحده، ۰/۲ درصد مرگ و میر و تا ۳ درصد عوارض ناشی از ERCP شامل پانکراتیت، کلانژیت، سپسیس، واکنش‌های دارویی و آسیب به مجاری گوارشی را گزارش نمودند (۳). حرمتی و همکاران نیز به ارزیابی مشابهی پرداختند و در مطالعه‌ی ایشان، ۰/۷۲ درصد موارد منجر به فوت گردید و تا ۱۵ درصد افراد عوارض ناشی از ERCP را بروز دادند که این عوارض شامل پانکراتیت و خونریزی بود (۲).

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه، اسپری موضعی اپی نفرین به صورت معنی داری منجر به کاهش بروز پانکراتیت در بیماران تحت ERCP در قیاس با گروه شاهد گردید؛ در حالی که به صورت معنی داری تفاوت در میزان افزایش سطح آنزیم‌های پانکراسی و شدت پانکراتیت تأثیری نداشت.

تشکر و قدردانی

با تشکر از آقای دکتر علی صفائی که نهایت تلاش خود را در تدوین مقاله‌ی حاضر به انجام رسانید. این مطالعه بر اساس کد پایان‌نامه‌ی ۳۹۶۱۸۴ و کد اخلاق IR.MUI.REC.1396.3.184 مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اجرا گردید.

اپی نفرین موضعی با دز ۰/۲ درصد چه به تنهایی و چه در ترکیب با ایندومتاسین رکتال به صورت معنی‌داری منجر به کاهش بروز پانکراتیت گردید. همچنین، شدت پانکراتیت نیز در استفاده از اپی نفرین کمتر بود؛ در حالی که سطوح آنزیم‌های پانکراسی به دنبال استفاده از ترکیب‌های پیش‌گفته تفاوتی نداشت (۱۳). مطالعات با طراحی مشابه یافته‌های مغایری را گزارش نموده‌اند؛ تا جایی که Fogel و Gromski (۱۹) و نیز Luo و همکاران (۲۰) در مطالعات جداگانه که به ارزیابی استفاده از ایندومتاسین رکتال به تنهایی یا در ترکیب با اپی نفرین موضعی پرداختند، نه تنها کاهش در بروز پانکراتیت در استفاده از اپی نفرین موضعی گزارش نمودند که استفاده از ایندومتاسین به تنهایی با نتایج بهتری نیز همراه بود. هم‌راستا با مطالعات پیش‌گفته، می‌توان به مطالعه‌ی دیگری توسط Kamal و همکاران در این زمینه اشاره نمود که استفاده از ایندومتاسین به تنهایی را با نتایج بهتری در کاهش بروز پانکراتیت به دنبال ERCP در قیاس با ترکیب آن با اپی نفرین گزارش نموده‌اند (۲۱).

از مجموع مطالعات پیش‌گفته به نظر می‌رسد که اطلاعات در راستای استفاده‌ی معمول از اپی نفرین موضعی جهت پیش‌گیری از بروز پانکراتیت به دنبال ERCP همچنان نیاز به ارزیابی‌های بیشتری دارد، اما با این وجود، شاید این دارو به تنهایی و نه در ترکیب با سایر داروها کارایی مناسبی داشته باشد. در مجموع، به نظر می‌رسد با توجه به مکانیسم اپی نفرین، این دارو باعث افزایش نفوذپذیری عروقی، بهبود ادم، شل نمودن عضلات اسفنکتر ادی (Oddi) و همچنین، لایه‌ی عضلانی در ناحیه‌ی دئودنوم و در نتیجه، کاهش فشار در مجرای پانکراتیک گردد (۲۲، ۱۳). همچنین، احتمال دارد مکانیسم‌های پیش‌گفته با جلوگیری از ادم و انسداد در مسیر تخلیه‌ی ترشحات پانکراسی، به خوبی می‌تواند نقش پیش‌گیری کننده‌ای در بروز پانکراتیت به دنبال ERCP داشته باشد (۱۱).



دیگر یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر، حاکی از عدم بروز خونریزی به دنبال استفاده از اپی نفرین موضعی بود که البته این اتفاق تنها در یکی از بیماران در گروه شاهد یافت شد. به علاوه، پرفوراسیون در هیچ یک از بیماران گزارش نشد. سایر مطالعات نیز با توجه به نقش وازوکانستریکتور اپی نفرین، کاهش در بروز خونریزی به دنبال استفاده‌ی موضعی از اسپری اپی نفرین را گزارش نموده‌اند (۲۳، ۱۰). از نکاتی که در تفسیر یافته‌های مطالعه‌ی حاضر باید مورد توجه قرار

References

1. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42(6): 503-15.
2. Hormati A, Alemi F, Mohammadbeigi A, Sarkeshikian SS, Saeidi M. Prevalence of endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications and amylase sensitivity for predicting pancreatitis in ERCP patients. *Gastroenterol Nurs* 2020; 43(5): 350-4.

3. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 1976; 70(3): 314-20.
4. Shavakhi A, Khodadustan M, Tamizifar B. The effect of prophylactic peripapillary administration of methylprednisolone in reducing the risk and severity of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A double blind clinical trial. *J Res Med Sci* 2015; 20(9): 850-4.
5. Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Epinephrine sprayed on the papilla for prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44(1): 71-5.
6. Ohashi A, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Higashizawa T, Gotoh Y, et al. Epinephrine irrigation for the prevention of pancreatic damage after endoscopic balloon sphincteroplasty. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(5): 568-71.
7. Vadala di Prampero SF, Faleschini G, Panic N, Bulajic M. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(12): 1415-24.
8. Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, Conte ML, Cote GA, Cotton PB, et al. Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(7): 1231-9.
9. Alavi NP, 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.
10. Xu LH, Qian JB, Gu LG, Qiu JW, Ge ZM, Lu F, et al. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by epinephrine sprayed on the papilla. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(7): 1139-44.
11. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, Kim KJ, Khashab MA, Li T, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(11-12): 1325-37.
12. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37(3): 383-93.
13. Hatami B, Kashfi SMH, Abbasnazari M, Nazemalhosseini ME, Pourhoseingholi MA, Zali MR, et al. Epinephrine in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A preliminary study. *Case Rep Gastroenterol* 2018; 12(1): 125-36.
14. Dumonceau JM, Rigaux J, Kahaleh M, Gomez CM, Vandermeeren A, Deviere J. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: A practice survey. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(6): 934-9, 939.
15. Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(3): 467-73.
16. Wang AY, Strand DS, Shami VM. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: medications and techniques. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(11): 1521-32.
17. Nakaji K, Suzumura S, Nakae Y, Kojima K, Kumamoto M, Kozu T. Effects in the control of edema of the papilla of Vater by epinephrine saline irrigation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an endoscopy center in Japan, 2003 to 2007: exploratory retrospective analysis to evaluate the characteristics of eligible patients with a focus on serum amylase levels. *Intern Med* 2009; 48(12): 945-52.
18. Plavsic I, Zitinic I, Mikolasevic I, Poropat G, Hauser G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced and non-endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced acute pancreatitis: Two distinct clinical and immunological entities? *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10(10): 259-66.
19. Gromski MA, Fogel EL. End of the road for epinephrine spraying of the papilla to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(8): 1446-7.
20. Luo H, Wang X, Zhang R, Liang S, Kang X, Zhang X, et al. rectal indomethacin and spraying of duodenal papilla with epinephrine increases risk of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(8): 1597-606.
21. Kamal A, Akshintala VS, Talukdar R, Goenka MK, Kochhar R, Lakhtakia S, et al. A randomized trial of topical epinephrine and rectal indomethacin for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(2): 339-47.
22. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M. Preventative measures of occasional endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-related conditions: Especially post-ERCP acute pancreatitis. *Suizo (Journal of the Japan Pancreas Society)* 1999; 14: 455-62. [In Japanese].
23. Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Prophylactic injection of hypertonic saline-epinephrine oral to the papilla for prevention of postsphincterotomy bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(8): e167-e170.

The Effect of Epinephrine Spray on Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis

Vahid Sebghatollahi¹, Laleh Reaisi-Bidakani², Babak Tamizifar¹

Original Article

Abstract

Background: Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis (PEP) is one of the life-threatening complications of ERCP. Numerous efforts have been made to decrease the risk of PEP; however, the results were controversial. The current study aimed to assess the efficacy of local epinephrine spray on PEP reduction.

Methods: 124 patients undergone ERCP were randomly divided into two groups of intervention (n = 67) and control (n = 57). The intervention group was treated with 20 ml of local epinephrine 0.02% on papilla immediately after ERCP, and the controls with similar volume of normal saline. Demographic factors, procedure-related factors (duration of procedure, volume of contrast, times of cannulation, precut sphincterotomy, biliary balloon dilatation, asinarization, opacification, and number of pancreatic duct cannulations), as well as amylase, lipase, and hemoglobin levels at baseline and within 24 hour after the procedure were compared between the groups. Besides, the patients were assessed in terms of pancreatitis, bleeding, and perforation incidence within 12 and 24 hours after ERCP.

Findings: The two assessed groups were similar in terms of demographic and procedural-related factors (P > 0.050). Pancreatitis occurred in 1 patient (1.5%) in intervention and 6 ones (10.5%) in control group (P = 0.036). The two groups were not statistically different in terms of amylase and lipase at baseline and after ERCP. Bleeding occurred only a case (1.75%) in the control group and no one experienced perforation.

Conclusion: Based on the findings of the current study, local epinephrine spray can remarkably lead to decreased pancreatitis incidence as compared to the control group; however, it cannot significantly affect the pancreatic enzymes level and pancreatitis severity.

Keywords: Pancreatitis; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Epinephrine

Citation: Sebghatollahi V, Reaisi-Bidakani L, Tamizifar B. **The Effect of Epinephrine Spray on Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis.** J Isfahan Med Sch 2021; 39(621): 254-61.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine AND Department of Gastroenterology and Hepatology, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Internist, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Babak Tamizifar, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine AND Department of Gastroenterology and Hepatology, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: sh.hosseinfar@scu.ac.ir