

## Effect of Diclofenac Suppository on Treatment of Acute Biliary Pancreatitis

Farhang Safarnejad<sup>1</sup>, Khaled Rahamani<sup>2</sup>, Morteza Yousefi Darani<sup>3</sup>

1. Assistant Professor, Department of Surgery, Faculty of medicine, Kurdistan University of medical sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4305-8865

2. Assistant Professor, Department of Epidemiology and statistics, Kurdistan University of medical sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0860-8040

3. Assistant Professor, Department of Surgery, Faculty of medicine, Kurdistan University of medical sciences, Sanandaj, Iran., (Corresponding Author), Tel: +98-87-33611258, Email: M.yousefi.d68@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7334-8409

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Acute pancreatitis is an inflammatory pancreatic disease that is associated with low or no fibrosis of the pancreas. Standard non-surgical treatment in all patients involves correcting water and electrolyte disorders, pain relief and avoiding pancreatic secretion. Given that pancreatitis is an inflammatory process, and NSAIDs have been shown to modulate inflammatory processes and even prevent pancreatitis in those who received ERCP, as well as complete studies on this issue, we concluded that In this study, we evaluated the effect of diclofenac on the treatment of acute biliary pancreatitis.

**Materials and Methods:** This study was performed on 79 patients with acute biliary pancreatitis. The two groups received the standard treatment of acute pancreatitis and the intervention group received 100 mg diclofenac suppository and the control group received placebo suppository excessive to the standard treatment. This double-blind study was conducted to investigate the effect of diclofenac suppository on the treatment of acute pancreatitis.

**Results:** The results showed that there was no significant difference between sexes and age ( $p>0.05$ ). Also, there were no significant differences between the two groups in terms of mortality, cholangitis, organ failure, bactericidal necrotizing pancreatitis, cholangitis, intrathecal or extracellular pancreatic insufficiency, necrotizing surgery, length of stay in the hospital and hospitalization in the care unit there were no special cases ( $P> 0.05$ ).

**Conclusion:** Diclofenac suppositories have not had a positive effect on the treatment of acute biliary pancreatitis.

**Keywords:** Acute pancreatitis, Suppository, Diclofenac, Prognosis

**Received:** Mar 6, 2019

**Accepted:** Jan 19, 2020

**How to cite the article:** Farhang Safarnejad, Morteza Yousefi Darani, Khaled Rahamani. Effect of Diclofenac suppository on treatment of acute biliary pancreatitis. SJKU 2020;25(3):131-138.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## بررسی اثر شیاف دیکلوفناک بر روی سیر درمانی پانکراتیت حاد صفراوی

فرهنگ صفر نژاد<sup>۱</sup>، خالد رحمانی<sup>۲</sup>، مرتضی یوسفی دارانی<sup>۳</sup>

۱. استادیار گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۸۸۶۵-۴۳۰۵-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. استادیار گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۸۰۴۰-۰۸۶۰-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. استادیار گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۸۷-۳۳۶۱۱۲۵۸، پست الکترونیک:

M.yousefi.d68@gmail.com، کد ارکید: ۸۴۰۹-۷۳۳۴-۰۰۰۲-۰۰۰۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** پانکراتیت حاد یک بیماری التهابی پانکراس است که ممکن است همراه با فیروز باشد. درمان غیر جراحی استاندارد در تمام بیماران شامل اصلاح اختلالات آب و الکترولیت، ضد درد و اجتناب از تحریک پانکراس است. با توجه به اینکه پانکراتیت یک پروسه‌ی التهابی می‌باشد و داروهای NSAID باعث تعدیل پروسه‌های التهابی می‌شوند، بر آن شدیم که در این مطالعه تاثیر داروی دیکلوفناک را بر روی سیر درمانی پانکراتیت‌های حاد صفراوی را ارزیابی کنیم.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه بر روی ۷۹ نفر مبتلا به پانکراتیت حاد صفراوی انجام شد. گروه مداخله علاوه بر درمان استاندارد شیاف دیکلوفناک ۱۰۰ میلی گرم و گروه کنترل شیاف پلاسبو دریافت کردند. این مطالعه دوسو کور بوده و اثر شیاف دیکلوفناک را بر روی سیر درمان پانکراتیت حاد بررسی شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر جنس و سن وجود نداشت ( $p > 0.05$ ). همچنین هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر مرگ و میر، کلانژیت، نارسایی ارگان، پانکراتیت نکروزان باکتریما، کلانژیت، نارسایی درون ریز و یا برون ریز پانکراس، نیاز به عمل جراحی نکروزکتومی، مدت اقامت در بیمارستان و میزان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** شیاف دیکلوفناک بر روی سیر درمان پانکراتیت حاد صفراوی تاثیر مثبت نداشته است.

**کلمات کلیدی:** پانکراتیت صفراوی، شیاف، دیکلوفناک، پیش‌بینی بیماری

وصول مقاله: ۹۷/۱۲/۵ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۹/۱۰ پذیرش: ۹۸/۱۰/۲۹

## مقدمه

مطالعات زیادی تا به حال نشان داده‌اند که NSAID ها به خصوص شیاف دیکلوفناک و ایندومتاسین بر روی پیشگیری از پانکراتیت ناشی از کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگرید اندوسکوپییک (ERCP) نقش مهمی دارند. از طرف دیگر ۲ مطالعه گزارش موردی عدم تاثیر NSAID بر روی پانکراتیت را گزارش کردند.

با توجه به اینکه پانکراتیت یک پروسه‌ی التهابی می‌باشد و داروهای NSAID باعث تعدیل پروسه‌های التهابی می‌شوند و حتی باعث جلوگیری از پانکراتیت در کسانی که ERCP می‌شوند شده است، در این مطالعه تاثیر داروی دیکلوفناک را بر روی سیر درمانی پانکراتیت‌های حاد صفراوی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد صفراوی مراجعه‌کننده به اورژانس بیمارستان کوثر سنج در سال ۱۳۹۷ بودند. حجم نمونه در هر گروه ۴۰ نفر بر آورد گردید. از روش نمونه‌گیری در دسترس استفاده شد و افرادی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند بعد از اخذ رضایت آگاهانه به صورت تصادفی به هر کدام از گروه‌های مورد یا شاهد اختصاص داده شدند و آنقدر نمونه‌گیری ادامه یافت تا حجم نمونه ۴۰ نفر برای هر گروه تامین گردید.

معیارهای ورود و خروج مطالعه شامل:

معیارهای ورود:

(۱) پانکراتیت حاد، که در تعریف آن باید حداقل دو معیار از سه معیار زیر را داشته باشد: (۱) درد در قسمت فوقانی شکم، (۲) آمیلاز یا لیپاز سرم  $> 3$  برابر حد نرمال، و یا (۳) ویژگی‌های تصویربرداری پانکراتیت حاد در توموگرافی کامپیوتری (CT) یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI).

(۲) یک علت صفراوی بر اساس حداقل یکی از شرایط زیر:

پانکراتیت حاد یک بیماری التهابی پانکراس است که ممکن است همراه فیبروز باشد. تظاهرات بالینی آن می‌تواند از حملات خفیف دردهای شکمی تا یک بیماری شدید همراه با کاهش فشار خون، اختلالات متابولیکی، سپسیس، تجمع مایع در فضای سوم، نارسایی ارگان‌ها و مرگ باشد. درمان غیر جراحی استاندارد در تمام بیماران شامل اصلاح اختلالات آب و الکترولیت، ضد درد و اجتناب از تحریک ترشح پانکراس است (۱، ۲). عوامل متعددی مانند سنگ کیسه صفرا و مجاری صفراوی، مصرف الکل، تروما، عفونت، هیپرلیپیدمی، هایپرکلسمی، ERCP، عفونت‌ها و داروها در ایجاد آن دخیل می‌باشند. مطالعات متفاوت نشان داده‌اند که بین ۱۲ تا ۴۲ درصد از بیمارانی که به علت پانکراتیت حاد فوت می‌کنند، تنها بعد از اتوپسی تشخیص داده می‌شوند (۳، ۴). بروز پانکراتیت در کشورهای مختلف بسیار متفاوت است. میزان بروز آن در انگلستان ۱۲ مورد، در هلند ۱۶ مورد، اسکاتلند ۴۲ مورد، سوئد ۳۸ مورد، آمریکا ۷۹ مورد در هر صد هزار نفر می‌باشد (۵-۸، ۳) ولی آمار دقیقی از شیوع آن در ایران وجود ندارد. اساس تشخیص در پانکراتیت حاد صفراوی علایم بالینی به همراه بالا بودن آنزیم‌های اختصاصی پانکراس (آمیلاز، لیپاز، تریپسین و الاستاز) و سونوگرافی جهت اثبات پاتولوژی صفراوی است. آمیلاز بالای سرم جهت پانکراتیت اختصاصی نیست و ارتباطی بین غلظت سرمی آمیلاز و شدت بیماری وجود ندارد ولی کاهش آن به عنوان معیاری جهت بهبودی ذکر شده است. آنزیم لیپاز اختصاصی تر است اما مدت چند هفته میزان سرمی بالا دارد. فسفولیپاز A2 نقش مهمی در پاتوژنز پانکراتیت (پاسخ التهابی) بازی می‌کند. در ارزیابی‌های آزمایشگاهی نشان داده شده است که داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) مهارکننده‌های قوی فعالیت فسفولیپاز آنتی بادی ۲ (PLA2) در سرم بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد هستند و ایندومتاسین و دیکلوفناک موثرترین مهارکننده‌های PLA2 هستند.

الف) سنگ کیسه صفرا یا اسلاچ صفراوی در تصویربرداری (هر نوع)

ب) مجرای صفراوی مشترک گشاد در تصویربرداری که به صورت  $< 8$  میلی متر در بیماران  $\geq 75$  سال و یا  $< 10$  میلی متر در بیماران  $< 75$  سال تعریف شده.

ج) آلانین آمینوترانسفراز (AST) بیشتر از دو برابر نرمال.

۳) سن بیشتر از ۱۸ سال

معیارهای خروج:

۱) کلاژیت

۲) پانکراتیت به علل دیگر مانند سو مصرف الکل،

علل متابولیک (هیپرتری یا هیپرکلسمی)، دارو، تروما و غیره

۳) پانکراتیت مزمن

۴) بارداری

گروه کنترل و مداخله درمان استاندارد را دریافت کردند. که شامل هیدراتاسیون و برقراری ادرار کافی با مایعات داخل وریدی بود. همچنین ضد درد مناسب (پتدین تزریقی ۲۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت یا در صورت درد) و در صورت لزوم تغذیه روده ای دریافت کردند. در صورت استفراغ یک لوله در معده گذاشته شد. آنتی بیوتیک پروفیلاکسی داده نشد. پزشک معالج از نظر اینکه آیا بیمار نیاز به مراقبت ویژه و یا اقدامات حمایتی بیشتر دارد (برای مثال، تهویه مکانیکی) بیمار را مورد ارزیابی قرار داد. از همه بیمارانی که ۷ روز یا بیشتر در بیمارستان بستری شدند، یک CT با کنتراست گرفته شد و از نظر پانکراتیت نکروزان بررسی شدند. زمان کوله سیستمی توسط پزشک معالج بسته به شرایط و نتیجه درمان پانکراتیت بیمار تعیین شد. در گروه مداخله شیاف دیکلوفناک ۱۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت تا

بهبودی علایم و تا روز قبل از عمل به درمان اضافه شد و در گروه کنترل شیاف پلاسبو حاوی AM-15 suppocire (اسید نیم چرب صناعی گلیسرید) که توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شد) به همان صورت به بیمار داده شد. از آنجا که بیمار و پژوهشگر نمی دانستند کدام بیمار پلاسبو و کدام بیمار شیاف دیکلوفناک را دریافت کرده، مطالعه دوسوکور محسوب گردید. معیارهای رانسون و آمیلاز در بدو ورود و ۴۸ ساعت بعد اندازه گیری شد. مرگ و میر و عوارض عمده پانکراتیت شامل نارسایی ارگان (New-onset organ failure)، پانکراتیت نکروزان (Necrotizing Pancreatitis)، باکترمی (Bacteremia)، کلاژیت (Cholangitis)، و نارسایی درون ریز و یا برون ریز پانکراس (Endocrine and exocrine pancreatic insufficiency) تا ۱۸۰ روز پیگیری شد. همچنین بیماران از نظر نیاز به عمل جراحی نکروزکتومی، مدت اقامت در بیمارستان، میزان بستری در بخش مراقبت های ویژه نیز با هم مقایسه شدند. تعیین معیار رانسون بر اساس مطالعات قبل انجام شد. قابل ذکر است که تمامی هزینه های اضافه از جمله دارو، آزمایش، ایاب و ذهاب و ... از بودجه تخصیص داده شده به طرح پرداخت شد. در بخش توصیفی تجزیه و تحلیل داده ها از شاخص های میانگین، انحراف معیار، فراوانی و فراوانی نسبی استفاده شد. در بخش تحلیلی تجزیه و تحلیل داده ها هم برای بررسی ارتباط متغیرهای کمی با پیامدهای دوحالتی آزمون دقیق فیشر استفاده شد. برای بررسی ارتباط متغیرهای گروه بندی شده هم از آزمون کای اسکور استفاده شد. تمام داده ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۲ استفاده شد.

## یافته‌ها

در این تحقیق نهایتاً ۳۹ نفر در گروه مداخله و ۴۰ نفر در گروه کنترل وارد مطالعه شدند. مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. مشخصات دموگرافیک افراد گروه مداخله (درمان شده با شیاف دیکلوفناک) و افراد گروه کنترل (درمان شده با پلاسبو)

مشخصات دموگرافیک	گروه مداخله	گروه کنترل
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۴۶/۳۸ $\pm$ ۱۱/۸۲	۴۸/۵۵ $\pm$ ۱۲/۱۸
جنس زن	۳۴	۲۹
جنس مرد	۵	۱۱

نیاز به عمل جراحی پیگیری شدند که نتایج آن در جدول شماره ۳ ارائه شده است. قابل ذکر است که یک بیمار ممکن است دچار چندین عارضه شود و در کل در هر گروه ۵ نفر دچار عارضه شده اند.

همانطور که مشاهده می‌شود از نظر توزیع جنسیتی افراد بین دو گروه اختلاف معنی‌داری رویت نمی‌شود ( $p > 0.05$ ). در طی درمان در گروه کنترل یک مورد مرگ مشاهده شد و در گروه مداخله هیچ موردی از مرگ دیده نشد. و در این مورد اختلاف معنی‌داری بین گروه مداخله و کنترل مشاهده نگردید. بیماران در گروه مداخله و کنترل از نظر عوارض و

جدول ۳. عوارض و نیاز به عمل جراحی در افراد گروه مداخله (درمان شده با شیاف دیکلوفناک) و افراد گروه کنترل (درمان شده با پلاسبو)

عوارض	گروه مداخله	گروه کنترل	P
نارسایی ارگان	۳	۴	۰/۵۱۴
پانکراتیک نکروزان	۱	۲	۰/۵۱۰
باکتری می	۳	۲	۰/۴۸۸
کلانژیت	۴	۳	۰/۴۸۶
اختلال برون ریز پانکراس	۰	۰	-
اختلال درون ریز پانکراس	۳	۲	۰/۴۸۸
نیاز به عمل جراحی	۱	۲	۰/۵۱۰

۰/۶۲ و ۰/۷۸ با انحراف معیارهای ۲/۲۰۸ و ۲/۷۹۶ بوده. است اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در میانگین تعداد روزهای بستری در بخش و ICU وجود نداشت (به ترتیب  $P=۸۱۳$  و  $P=۰/۵۴۱$ ). خلاصه نتایج در جدول شماره ۴ ارائه گردیده است.

بیماران گروه مداخله و کنترل از نظر تعداد روز بستری در بخش و ICU پیگیری شدند. میانگین تعداد روز بستری در بخش در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۵/۳۶ و ۵/۴۰ با انحراف معیارهای ۲/۳۴۵ و ۲/۶۹۷ بوده و میانگین تعداد روز بستری در ICU در گروه مداخله و کنترل به ترتیب

جدول ۴. مقایسه تعداد روز بستری در بخش و ICU در بین افراد گروه مداخله و افراد گروه کنترل

گروه	میانگین	انحراف معیار
تعداد روز بستری بخش	مداخله	۲/۳۴۵
	کنترل	۲/۶۹۷
تعداد روز بستری ICU	مداخله	۲/۲۰۸
	کنترل	۲/۷۹۶

متاآنالیز Shen و همکاران (۲۰۱۷) اثر داروهای NSAID را بر روی پیشگیری از پانکراتیت بعد از ERCP بررسی کردند و نشان دادند که شیاف‌های NSAID در پیشگیری از پانکراتیت ناشی از ERCP موثر است (۱۴). در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، de Quadros و همکاران (۲۰۱۷) اثر داروی کتوپروفن تزریقی را بر روی پیشگیری از پانکراتیت بعد از ERCP بررسی کردند و نشان دادند که پانکراتیت در ۵ نفر از ۲۵۳ نفر (۲ درصد) در گروه شاهد (پلاسیبو) و در ۵ نفر از ۲۲۴ نفر در گروه کتوپروفن اتفاق افتاد ( $P=1$ ) (۲۴). در مورد درمان پانکراتیت با NSAID در مطالعه‌ای گزارش موردی (Case report) نشان داده شده است که داروهای خوراکی NSAID (مفنامیک اسید و ایبوپروفن) خود باعث پانکراتیت شده است. تا به حال مطالعه‌ای مشابه که اثر NSAID ها را بر روی درمان پانکراتیت بررسی کند انجام نشده است (۱۵). و در مطالعه‌ی ما فقط فرم شیاف بررسی شده که تاثیری بر روی بهبود پانکراتیت صفاوی نداشته است و لازم است فرم‌های دیگر NSAID از جمله خوراکی و تزریقی نیز بررسی شود. قابل ذکر است که با توجه به اینکه در مطالعه ما در گروه کنترل و مداخله هر کدام ۵ نفر دچار عارضه شده اند (یک نفر ممکن است دچار چند عارضه شده باشد)، می‌شود نتیجه گرفت که شیاف دیکلوفناک باعث تشدید پانکراس نمی‌شود و می‌توان به عنوان یک ضد درد از آن استفاده کرد، هر چند در مطالعه ما این مورد بررسی نشده است. در مطالعه

از نظر معیار رانسون در گروه کنترل تعداد افرادی که امتیاز ۱، ۲ و ۳ دریافت کردند، به ترتیب ۱۷، ۱۵ و ۸ نفر بوده و این تعداد برای گروه مداخله به ترتیب ۱۰، ۱۸ و ۱۱ نفر بوده است، که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/183$ ).

### بحث

پانکراتیت حاد در بیماران دارای مشکلات سیستم صفاوی همیشه یک معضل بوده است و در اکثر مواقع باعث افزایش طول مدت بستری و همچنین ایجاد عوارض بسیار کم تا عوارض کشنده می‌باشد. در این مطالعه اثر شیاف دیکلوفناک بر سیر درمان انکراتیت‌های خفیف مورد بررسی قرار گرفت. در سیر درمان در گروه کنترل دو نفر دچار پانکراتیت نکروزان شده و در گروه مداخله یک نفر دچار پانکراتیت نکروزان شده. که در این مورد نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p>0/05$ ). قابل ذکر است که هر سه مریض که دچار پانکراتیت نکروزان شده تحت عمل نکروزکتومی قرار گرفتند و از نظر نیاز به عمل نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p>0/05$ ). در مجموع ۱۰ نفر از افراد مورد مطالعه دچار عارضه شده که ۵ نفر در گروه مداخله و ۵ نفر در گروه کنترل بوده که از این نظر نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p>0/05$ ). اثر داروهای NSAID را بر روی پیشگیری از پانکراتیت بعد از ERCP در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است (۲۴-۲۶، ۱۴). در یک مطالعه

ERCIP موثر باشند ولی تاثیری در بهبود عوارض پانکراتیت حاد صفراوی ندارند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه دوره تخصصی بالینی مصوب و دفاع شده در دانشکده پزشکی کردستان استخراج شده است (کد: IR.MUK.REC.1396/212). نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب تشکر صمیمانه خود را از مسئولان پژوهشی دانشکده پزشکی کردستان و هیئت داوران پایان‌نامه که ما را در انجام و ارتقاء کیفی این پژوهش یاری دادند، اعلام نمایند. تمامی هزینه‌های تحقیقاتی این مقاله توسط دانشگاه علوم پزشکی کردستان پرداخت شده است (کد مقاله IRCT20181028041485N1).

ای Gulen و همکاران (۲۰۱۶) اثر درمانی چند دارو از جمله NSAID، Tramadol و Paracetamol را بر روی درد پانکراتیت بررسی شده است. در مطالعه ما نیز یکی از اهداف این بوده که مصرف NSAID ها را در درمان پانکراتیت را پررنگ‌تر بکند و علاوه بر اثر ضد دردی آن اثر ضد التهابی آن نیز استفاده کرده (۲۵). ولی نتایج مطالعه ما نشان داد که تاثیری در روند بهبود پانکراتیت نداشته است.

### نتیجه‌گیری

پانکراتیت صفراوی یک طیف بیماری بسیار وسیع الطیف از یک پانکراتیت خفیف تا یک پانکراتیت نکروزان کشنده می‌باشد. شیاف‌های NSAID داروهای ضدالتهابی هستند که اگرچه ممکن است در پیشگیری از پانکراتیت قبل از

### منابع

1. Atiq M, Raza A, Ashfaq A. Idiosyncratic Reaction Causing a Rare Side Effect: Isotretinoin-induced Pancreatitis. *Cureus*. 2019; 11(11): e6102.
2. Umans D, Hallensleben N, Verdonk R, Bouwense S, Fockens P, van Santvoort H, et al. Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg*. 2019;33(4):312-20.
3. Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg*. 1999;86(4):465-70.
4. Wilson C, Imrie C, Carter D. Fatal acute pancreatitis. *Gut*. 1988;29(6):782-8.
5. Eland I, Sturkenboom M, Wilson J, Stricker BC. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1110-6.
6. Giggs J, Bourke J, Katschinski B. The epidemiology of primary acute pancreatitis in Greater Nottingham: 1969–1983. *Soc Sci Med*. 1988;26(1):79-89.
7. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993;34(9):1255-60.
8. McKay C, Evans S, Sinclair M, Carter C, Imrie C. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984–1995. *Br J Surg*. 1999;86(10):1302-5.
9. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases, Churchill Livingstone. Inc., New York, NY. 2005.
10. Gross V, Leser H, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines--new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology*. 1993;40(6):522-30.
11. Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997;57(5):401-7.

12. Hou Y-C, Hu Q, Huang J, Fang J-Y, Xiong H. Efficacy and safety of rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2017; 50(6):622-78.
13. Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(29):4019.
14. Shen C, Shi Y, Liang T, Su P. Rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis in unselected patients: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2017;29(3):281-290.
15. Moslim MA, Sodeman TC, Nawras AT. A Case of Suggested Ibuprofen-Induced Acute Pancreatitis. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1918-e1921.
16. Wurm S, Schreiber F, Spindelboeck W. Mefenamic acid: A possible cause of drug-induced acute pancreatitis. *J Pancreatol*. 2015;15(5):570-2.
17. 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(1):102-11.
18. Ammori B, Boreham B, Lewis P, Roberts S. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission :a revisit in the modern era of biliary imaging. *Pancreas*. 2003;26(2).
19. Moolla Z, Anderson F, Thomson SR. Use of amylase and alanine transaminase to predict acute gallstone pancreatitis in a population with high HIV prevalence. *World J Surg*. 2013;37(1):156-61.
20. Charles BF, Dana K, Timothy R, David L, John G, Raphael E. Schwartz's principles of surgery. Lal G, Clark HO Thyroid, parathyroid, adrenal McGraw Hill Company, Ninth Edition, Newyork. 2010:1343-408.
21. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, et al. Early biliary decompression versus conservative treatment in acute biliary pancreatitis (APEC trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):5.
22. 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(1):102-11.
23. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23(10):1638-52.
24. de Quadros Onófrio F, Lima JCP, Watte G, Lehmen RL, Oba D, Camargo G, et al. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Surg Endosc*. 2017;31(5):2317-2324.
25. Gulen B, Dur A, Serinken M, Karcioglu O, Sonmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(2):192-6.
26. Puig I, Calvet X, Baylina M, Isava Á, Sort P, Llaó J, et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92922.