

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AKUT BİLİYER PANKREATİTLERDE ASEPTOMATİK
KOLELİTİYAZİS SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülben CANCAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Salih PEKMEZCİ

İSTANBUL – 2014

ÖNSÖZ

Kolelitiyazis, yaşam süresinin artması, genetik faktörlerin çevresel faktörlerle biraraya gelmesi ve radyolojik açıdan tanı kolaylıklarının ortaya çıkmasıyla çağımızın sık karşılaşılan tıbbi sorunlarından birisi olmuştur. Semptom oluşturmaları ve olası biliyer komplikasyonlar cerrahi tedavi yaklaşımının temelini oluşturmaktadır. Genellikle asemptomatik taşlar en az bir biliyer kolik epizodu oluşturmada biliyer komplikasyon yaratmazlar. ‘Sessiz’ safrataşları için terapötik yaklaşım tartışmalı bir konudur. Tedavi yaklaşımıyla ilgili tartışmaların temelinde, asemptomatik safrataşlarının ‘masum’ adledilebilmesi yer almaktadır. Bu nedenle çalışmamızda ‘sessiz’ safrataşlarının ilk semptom olarak akut pankreatit oluşturma oranlarını bulmak hedeflenmiştir.

Bu çalışma, safra kesesi taşları radyolojik olarak ortaya konulmuş ve biliyer pankreatit tanısıyla kliniğimizde takip edilmiş hastaların büyük çoğunluğunun pankreatit öncesi asemptomatik olduğunu ortaya koymuştur. Sessiz taşların morbidite ve mortalite açısından büyük riskler içeren biliyer pankreatite neden olma açısından hiç de masum olmadığı görülmüştür.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy’a, tez danışmanım Prof. Dr. Salih Pekmezci’ye, Anabilim Dalı’ndaki tüm öğretim üyelerine ve tezimin yürütülmesinde verdiği destekler için Doç. Dr. Kaya Sarıbeyoğlu’na teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Gülden CANCAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZ	ii
ABSTRACT.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR.....	vi
GENEL BİLGİLER	1
GEREÇ ve YÖNTEM	27
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA	46
SONUÇ	54
KAYNAKLAR	56

ÖZ

Giriş: Asemptomatik kolelitiyazis olgularına yaklaşım tartışmalıdır. Sessiz taşlar, genellikle en az bir biliyer kolik epizodu olmaksızın biliyer komplikasyon oluşturmazlar. Literatürde başlangıçta akut pankreatite sebep olan veya akut pankreatitin etyolojik sebebi olarak tanı konmuş sessiz taşların oranı henüz bildirilmemiştir.

Amaç: Çalışmamız akut biliyer pankreatit olgularında asemptomatik kolelitiyazis oranlarını sorgulamak için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2005 - 31 Mart 2013 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda akut biliyer pankreatit tanısıyla takip edilmiş 305 hastadan, çalışma kriterlerini karşılayan 171 hasta retrospektif olarak belirlenmiştir. Hastaların dosyaları taranarak demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve klinik süreçleri incelenmiştir. Hastalar telefonla aranarak klinik anamnezler derinleştirilmiştir. 171 olgudan 85'inin safra kesesi taşı radyolojik olarak kliniğimizde tespit edilmiştir. Bu 85 hasta, akut biliyer pankreatit tanısı almadan önce semptomatik ve asemptomatik kolelitiyazis bulgularına göre iki alt gruba ayrılmıştır. Bu iki alt grubun klinik bulgu ve izlemleri, "ki-kare" testiyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların %80'i asemptomatiktir (n= 68). Bu analizde olguların %16,47'sinin (n=14) klinik süreçleri, komplike olarak yorumlanmıştır. Hastaların pankreatit öncesi semptomatik olup olmamasının, klinik sürecin ciddiyeti üzerine etkisi yoktur (p=0,108). Olguların %68'i milimetrik boyutta taşlara sahipti. Taşın boyutu, semptom oluşturma açısından etkisizdir (p=0,561); pankreatitin klinik ciddiyeti açısından öngörü sağlamamaktadır (p=0,728).

Sonuç: Asemptomatik kolelitiyazis hastalarının, akut biliyer pankreatit olguları içinde büyük bir orana sahip oldukları görülmüştür. 'Sessiz' safra kesesi taşları için 'bekle ve gör' yaklaşımı, prospektif çalışmalarla tekrar değerlendirilmelidir.

ABSTRACT

Background: The management of asymptomatic cholelithiasis is controversial. Silent gallstones are generally assumed to cause complications, after at least one episode of biliary colic. The ratio of those silent stones, that had initially caused, -or were diagnosed as the etiological agent of- acute pancreatitis, has not been reported in the literature yet.

Aim: Our study had been designed to investigate the ratio of asymptomatic cholelithiasis in acute biliary pancreatitis cases.

Material and Methods: 171 patients of 305 cases, who were followed up in Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of General Surgery, between 1st January 2005- 31st March 2013, with the diagnosis of acute biliary pancreatitis were identified retrospectively. Demographic specifications, laboratory findings and clinical progressions of the patients were inspected. Clinical histories were detailed by phone calls. Gallstones were radiologically detected in 85 out of 171 cases. Those patients were divided as symptomatic and asymptomatic. Clinical findings and follow-ups were evaluated by “chi-square” test.

Results: In the study group, 80% of the patients were asymptomatic (n=68). 16.47% of the patients (n=14) had complicated pancreatitis. Regarding the severity of the clinical course, being symptomatic or not, was not identified as a significant factor (p=0.108). 68% of the patients had millimetric stones. In regard of creating symptoms, the size of the stone was not significant (p=0.561) and obtained no prediction about the clinical severity of the pancreatitis (p=0.728).

Conclusion: Asymptomatic cholelithiasis patients had a major percentage in acute biliary pancreatitis cases. The “wait and see” approach should be re-evaluated for the “silent” gallstones in prospective trials.

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Akut pankreatitlerin etyolojik sınıflandırması.....	29
Tablo 2. Çalışma dışı tutulan hasta grupları.	29
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen akut biliyer pankreatit hastalarının demografik özellikleri.....	31
Tablo 4. Kolelitiyazisi radyolojik olarak kliniğimizde tespit edilmiş olan hastaların demografik özellikleri.	32
Tablo 5. Akut biliyer pankreatit hastalarının başvuru anındaki vital ve laboratuvar bulguları.	33
Tablo 6. Safra kesesi taşı radyolojik olarak tespit edilen hastaların başvuru anındaki vital ve laboratuvar bulguları.	34
Tablo 7. Kolelitiyazisli akut biliyer pankreatitlerde semptom sorgulama tablosu.	35
Tablo 8. Atlanta Sınıflandırmasına göre ciddi akut biliyer pankreatitli hastalar.....	36
Tablo 9. Çalışmaya alınan akut biliyer pankreatit hastalarının Modifiye Atlanta Sınıflandırmasına göre klinik analizi.	37
Tablo 10. Radyolojik olarak kolelitiyazisi tespit edilmiş hastalarda Modifiye Atlanta Sınıflandırmasının uygulanması.	38
Tablo 11. Hastaların yandaş hastalık ve semptom ilişkisi.	38
Tablo 12. Hastaların pankreatit öncesi semptomlarının klinik sınıflandırmalarıyla ilişkisi.	39
Tablo 13. Safra kesesi taşı boyutunun klinik sınıflandırmadaki rolü.	40
Tablo 14. Derinleştirilmiş anamnez bulguları.	40
Tablo 15. Komplike pankreatit geçirmeden önce kolelitiyazis tanısı alan beş hastada doktorların önerileri ve hastalarını bilgilendirme durumları.....	41
Tablo 16. Akut biliyer pankreatit hastalarının safra kesesi taşlarına ve semptomlarına göre dağılımı.	42
Tablo 17. Kolelitiyazisde taş boyutu ve semptom ilişkisi.	43
Tablo 18. Akut biliyer pankreatit nedeniyle takip edilmiş hastalardan eks olanların bilgileri.	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Safra taşı oluşumu.....	8
Şekil 2. Akut pankreatit patogenezi.	17
Şekil 3. Hastaların gruplandırma şeması.....	28

KISALTMALAR

A	Ameliyat kararı
AC	Akciğer kanseri
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ARDS	<i>Akut respiratuvar distres sendromu</i> (Akut sıkıntılı solunum sendromu)
AST	Aspartat aminotransferaz
B	Rastlantisal
BPH	Benin prostat hipertrofisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
C	<i>Check-up</i> esnasında
Cr	Kreatinin
CRP	C- reaktif protein
DIC	Yaygın damariçi pıhtılaşma
DM	Diabetes Mellitus
E	Evet
EPL	Epilepsi
ERCP	Endoskopik retrograt kolanjiyopankreatografi
G	Guatr
GIS	Gastrointestinal sistem
GISP	Gastrointestinal sistem patolojisi
H	Hayır
HCC	Hepatoselüler karsinom
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
İKH	İskemik kalp hastalığı
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetersizliği
KKY	Kronik kalp yetersizliği
KL	Koledokolitiazis
Ko	Yandaş hastalık
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KP	Kronik pankreatit
KS	Perikolesistik sıvı
LDH	Laktat dehidrogenaz
MC	Mide kanseri
MOF	Multi-organ yetersizliği
NP	Nekrotizan pankreatit
ÖP	Ödematöz pankreatit
PC	Pankreas kanseri
PK	Peripankreatik kolleksiyon
pO2	Parsiyel oksijen basıncı
PY	Pankreatik yetersizlik
R	Karın ağrısı ile başvuru yaptığında radyolojik olarak
RA	Romatoid artrit

S	Kararın hastaya bırakılması
SH	Hidropik safra kesesi
SIRS	Sistemik enflamatuvar cevap sendromu
SP	Safra kesesi perforasyonu
SS	Safra kesesi çamuru
ST	Kolelitiyazis
SVO	Serebrovasküler olay
T	Takip kararı
ÜK	Ülseratif kolit
X	Ölüm nedeni bilinmeyenler

GENEL BİLGİLER

Kolelitiyazis ve Pankreatitin Tıp Tarihindeki Yeri

Kolelitiyazis ilk kez 1420’de Floransa’lı patolog Antonio Benevieni tarafından, karın ağrısı nedeniyle ölen bir kadın hastada farkedilmiştir (1). Yüzyıllar boyunca biliyer kolik tanımlamaları medikal literatüre yerleşirken, Francis Glisson 1658’de benzer birçok olguya rastladığını belirtmiştir (2). Safra kesesi taşlarının cerrahi ile buluşması ise 1687’de Stal Pert Von Der Wiel’in pürülan peritonitli bir hastasının operasyonu sırasında tesadüfen safra kesesi taşlarını farketmesiyle başlamıştır (2). Buna rağmen semptomatik safra kesesi taşlarının tedavisi 18. yüzyıla dek primitif ve etkisiz kalmıştır. Jean-Louis Petit, safra kesesi cerrahisini ilk keşfeden cerrahdır ve 1733’de safra kesesi taşlarının uzaklaştırılıp safranin drenajının karın dışına fistül oluşturularak sağlanması gerektiğini savunmuştur (2). Petit, safra kesesi cerrahisiyle uğraşmış ve iki etaptan oluşan kolesistostomiye ilk kez 1867’lere gelindiğinde başarıyla gerçekleştirilebilmiştir. Berlin’de Lazarus hastanesinde biliyer kolik kavramıyla sık karşılaşan Langenbuch, ilk kez 1882’de 43 yaşında kadın hastaya başarılı bir kolesistektomi yapmış ve altı hafta sonra hastayı taburcu etmiştir. Langenbuch’un kolesistostomi varken kolesistektomi yaparak elde ettiği bu başarı çok tartışmalı bulunsa da 19. Yüzyılın sonlarına doğru hastada fistül oluşturmayan ve ağrıyı ortadan kaldıran kolesistektomi, cerrahlar tarafından kabul görmüştür. Kolesistektomi için sınır taşı kabul edilen Calot üçgeni ise ilk kez 1891’de Jean François Calot tarafından doktora tezinde ‘ikizkenar üçgen’ adıyla tanımlanmıştır (3). Kolesistektominin evriminde laparoskopi ancak 20. yüzyılın sonlarına doğru yer alabilmiştir. Fransız cerrah Mouret’in ilk kez 1987’de semptomatik safra kesesi taşları da olan jinekoloji hastasının subhepatik alanına laparoskopuyla

bakması ve laparoskopik kolesistektomi yapmasıyla ilk laparoskopik kolesistektomi girişimi gerçekleşmiştir (1). İki yıl içinde bu yaklaşım Amerika’lı cerrahlar tarafından adapte edilmiştir. 1992’de Bethesda’da düzenlenen NIH (National Institute of Health) Konferansında safra kesesi taşları için laparoskopik kolesistektomi ‘cerrahi seçenektir’ kararı alınmıştır (1, 3, 4).

Günümüzde kolelitiyazis kolesterol, bilirubin ve safra asitlerinin metabolizmasındaki problemlerden kaynaklanan tüm dünyada sık görülen kronik hepatobiliyer bir hastalık olarak bilinmektedir (5). Batı ülkelerinde prevelans erkeklerde %7, kadınlarda %16,6’dır. Asyada %3-15 prevelans gösterirken Afrika’da %5’ten daha azdır (5). Tüm endüstri ülkeleri genelinde ise kolelitiyazis %10-20 prevelans göstermekte ve sağlık ekonomisinde önemli bir yer almaktadır (5). Kolelitiyazis için ana risk faktörü kadın cinsiyettir. İleri yaş, genler, etnisite, obezite, hızlı kilo kaybı, glukoz intoleransı, insülin direnci, glukozdan zengin diyet, alkol, DM, bazı ilaçlar ve gebelik diğer risk faktörleridir (5, 6).

Pankreas ilk kez M.Ö. 3.yüzyılda Yunan anatomist Herophilus tarafından organ olarak tanımlanmıştır. Pankreatik ana kanal tanımı 17. yy’da yapılabilmektedir. Pankreasın sadece sindirimden sorumlu olmadığı, diyabet ile ilişkili olabileceği yine aynı yüzyılda Brunner tarafından ortaya atılmıştır (7). Akut pankreatitin sistematik analizi ise, ilk kez Amerikalı patolog Reginald Huber Fitz (1843-1913) tarafından 53 hastanın patolojisiyle yapılmıştır (8). Fitz, 1889 yılında akut pankreatiti hemorajik, süpüratif, gangrenöz olarak sınıflandırmış, dissemine yağ nekrozu ile pankreatit arasındaki ilişkiye değinmiştir. Yayınladığı makalesinde pankreatitin etyolojik nedenlerini safra kesesi taşı, alkol, perfore gastrik ülser ve travma olarak tanımlamış, ayırıcı tanıda obstrüktif bağırsak hastalıklarının düşünülmesi gerektiğini ve komplikasyonlarının pankreatik apse, splenik ven trombozu ve psödokist olabileceğini belirtmiştir. Fitz’in akut

pankreatitte hücresel boyutta ortaya koydukları, asiner hücre patogenezeine yönelik intraselüler terapötik çalışmalara ilham olmuştur (8).

Bugün akut pankreatitin etyolojik nedenleri arasında safra yolu hastalıkları ve alkolizm %60-80 oranıyla ilk sırada yer almaktadır. Bunu %10 ile nadir etyolojiler ve %10-30 ile etyolojisi aydınlatılamayan nedenler izler (3).

Obstrüktif akut biliyer pankreatit nedenlerinde genellikle safra taşı ana safra kanalında değil safra kesesinde tespit edilir ve impakte taşların bulunma oranı %3-5 olarak rapor edilmiştir (3).

Safra Kesesi Anatomisi ve Histolojisi

Safra kesesi dört anatomik bölgeden oluşur: fundus, korpus, infundibulum ve boyun. Bu organ Couinaud sınıflandırmasına göre segment 4 ile 5 arasında karaciğerin alt yüzünde yer alan bir organdır (9). Karaciğeri saran peritoneal yapı safra kesesini de sarar ve kese karaciğerin inferiorunda mezenteri içinde asılı kalır. Safra kesesi yağ globülleri ve kolesterol içeren tek sıra uzun kolumnar epitelle döşelidir; organın içinde mukus sekrete eden, infundibulum ve boyunda yer alan tubuloalveolar glandlar yer alır (6). Safra kesesi epiteli lamina propria tarafından desteklenir, kas tabakası sirküler, longitudinal ve oblik tabakalardan oluşur. Perimüsküler subseroza bağ doku, sinir, vasküler yapılar, lenfatikler ve adipositler içerir. Safra kesesinde muskularis mukoza ve submukoza tabakaları yoktur. Safranın safra kesesinden akışı kesenin kontraksiyon, tonusu, hepatik sekretuar basınç ve Oddi sfinkteri relaksasyonuna bağlıdır. Bu işlem yemeklerden sonra, çoğunlukla da yağ nütrisyonu alımını takiben kolesistokinin tarafından düzenlenir (10)

Sistik arter %90 oranında sağ hepatik arterden çıkar ve genellikle hepatosistik üçgende (Calot üçgeni = sistik kanal, ana safra kanalı, karaciğer kenarı arasında kalan

alan) bulunur (6). Safra kesesi boynuna ulaştığında sistik arter, anterior ve posterior dallarına ayrılır (9). Venöz dönüş ise küçük venler yardımıyla doğrudan karaciğere veya geniş bir sistik ven yoluyla portal vene olur (6). Boyun bölgesinde yer alan lenf nodüllerine lenfatik drenaj sağlanır. Genellikle kolaylıkla seçilebilen lenf ganglionu sistik arterin safra kesesine giriş yaptığı yerde bulunur. Vagustan gelen parasempatik sinir lifleri ve çölyak pleksustan köken alan sempatik sinir lifleri keseyi inerve eder (6). Vagusun safra kesesine ulaşan peptid içerikli (*substance P*, somatostatin, enkefalin, vazoaaktif intestinal polipeptid) kolinerjik dalları vardır. Pregangliyonik sempatik seviye T8 ve T9'dur. Sempatik afferentler; splanchnik sinirler yoluyla karaciğer, safra kesesi ve safra kanallarından gelen impulsları biliyer kolik olarak iletir (6).

Safra Kesesi Fizyolojisi

Safra, hepatositler tarafından üretilen ve safra kanalı epitelinin absorpsiyon ve sekresyon özellikleri sayesinde akımı düzenlenen özgün bir salgıdır. %5 oranında organik ve inorganik çözelti içerir. Safra salgı sistemi hepatositlerdeki apikal membran sayesinde kanaliküler ağ oluşturularak gerçekleştirilir (11).

Safra kesesinin fonksiyonu hepatic safrayı saklayıp yoğunlaştırmak ve yemek alımına uygun olarak safranın duodenuma geçişini sağlamaktır (6). Açlık durumunda karaciğerin salgıladığı safranın yaklaşık %80'i safra kesesi içerisinde depo edilir. Safra kesesi mukozası, insan vücudunda birim alan üzerindeki en yüksek emilim kapasitesine sahip yapıdır (6). İnsan safra kesesi depolama kapasitesi 40-50 ml kadardır (3).

Safra konsantrasyonunu, sodyum, klor ve suyun hızlı emilimi sayesinde gerçekleştirerek biliyer sistem içerisindeki basınç artışını engeller (6). Safra kesesinde açlık periyodundaki kademeli gevşeme ve boşalma, biliyer ağacın görece olarak düşük intramüral basınçta olmasında rol oynar (6). Safra kesesi epitel hücreleri safra kesesi

lümenine glikoprotein ve hidrojen iyonları salgılar. İfundibulum ve boyundaki mukozal glandlar ise safranın litik etkisinden mukozayı koruyan mukus glikoproteinleri salgılar. Bu glikoproteinler aynı zamanda safranın sistik kanala akımını kolaylaştırır. Hidrojen iyonlarının safra kesesi epiteli tarafından transportu kesedeki safra pH değerini düşürür. Bu asidifikasyon kalsiyumun c z n rl ğ n  arttırarak kalsiyum tuzları halinde presipite olmasını engeller (6).

Safra Oluşumu

Karaciğer, nörojenik, hüüııoral ve kimyasal uııaranlar yardımıyla devamlı şekilde safra üretir ve safra kanallarına salınımı gerçekteştirir (6). Eğer hemen kullanılmııyacaksa safra kesesinde depolanır (9).

Kanaliküler safra salgısı, safra bağımlı ve bağımsız transport sistemleri sayesinde ATP bağımlı pompa sistemleri sayesinde gerçekleşir. Bu transport sistemleri, safra kanalları içerisinde ozmotik yük yaratarak akuaporinler yardımıyla safranın akışı için itici güç oluştururlar. Bu sistem hormonlar, ikincil haberciler ve sinyal iletim yollarıyla düzenlenir (11).

Normal diyet alan hastalarda ortalama 500-1000 ml kadar günlük safra üretimi olmaktadır (6). Duodenumdaki hidroklorik asit, sindirilmeye başlanmış proteinler ve yağ asitleri duodenumdan sekretin salınımını uyarır (6). Sekretin de, safra üretimini ve akımını arttırır. Karaciğerde üretilen safra sırasıyla intrahepatik safra kanallarına, ortak hepatik kanala, ortak safra kanalına ve düzgün çalışan Oddi sfinkteri sayesinde safra kesesine ve sonunda duodenuma ulaştırılır.

Safra asitleri karaciğerde steroid yapıya hidroksil gruplarının eklenmesiyle çoklu basamaklardan geçerek primer safra asitleri olarak meydana gelir (9). Glisin ve taurin ile konjüge edilen primer safra asitleri, safra tuzları olarak glikolik ve

glikokenodeoksikolik asit, taurikolik ve taurokenodeoksikolik asit içererek karaciğerden ayrılırlar (12).

Bağırsaklara geçen primer ve sekonder safra tuzları bakteriler tarafından glisin ve taurin içerikleri uzaklaştırılarak primer ve sekonder safra asitlerini portal sisteme kazandırılırlar (9).

Böylece safra asit havuzu %95 oranında portal venöz sistem sayesinde reabsorbe edilerek karaciğere döner ve buna enterohepatik dolaşım adı verilir (12). Normal enterohepatik dolaşım ağızdan beslenmeye bağlı olarak günde 2-6 arasında değişir (12).

Kolesterol ve fosfolipidler safra içerisindeki temel lipidlerdir ve bunların karaciğer tarafından sentezi kısmen safra asitlerince düzenlenir (6). Safraya rengini hemoglobin yıkım ürünü olan bilirubin diglukuronid verir. Bir gram hemoglobinden 36,2 mg bilirubin üretilir (12). Bilirubin diglukuronid bağırsaklara geçtiğinde bakteriler tarafından ürobilinojene çevrilir. Ürobilinojenin küçük bir fraksiyonu emilir ve safra içerisine sekrete edilir (6).

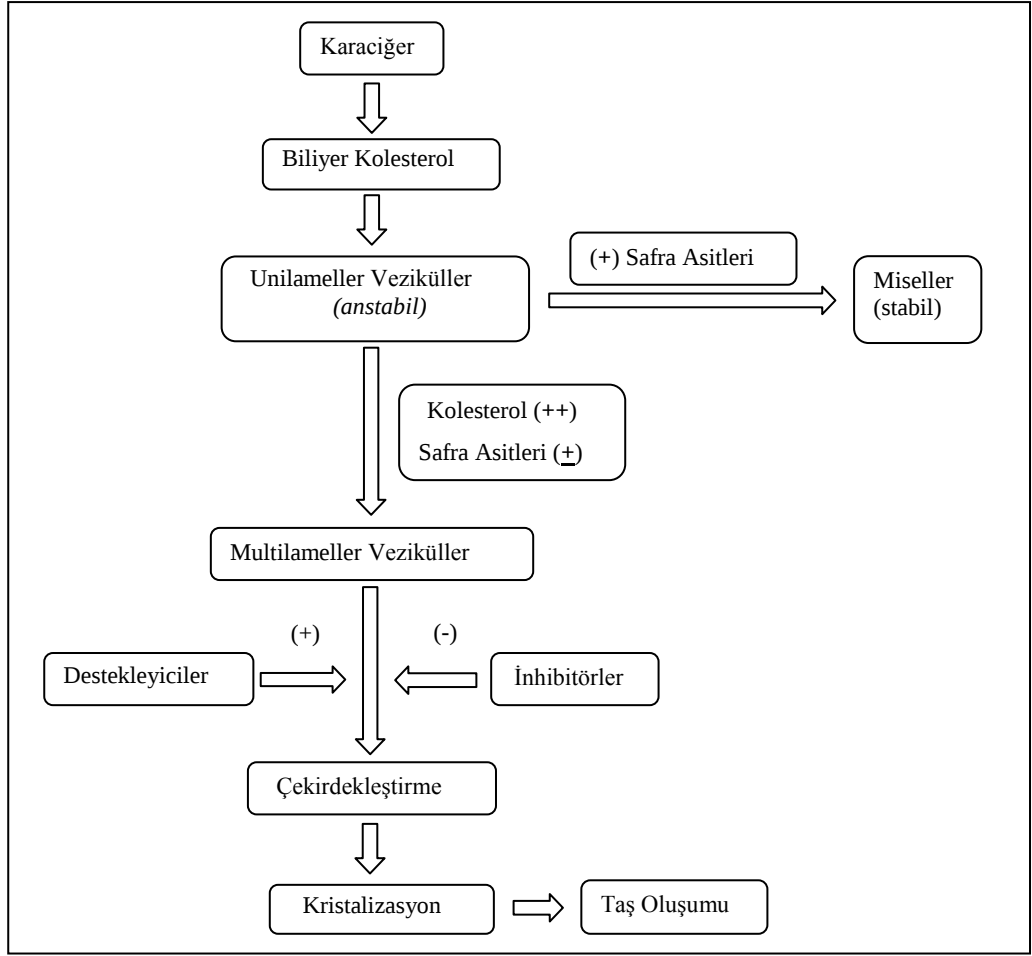
Kolelitiyazis Fizyopatolojisi

Safra taşları, safra içerisinde yer alan majör organik çözeltilerin (bilirubin, safra tuzları, fosfolipidler ve kolesterol) solid formasyon kazanmasıyla meydana gelmektedir (6). Safra taşları kolesterol içeriklerine göre kolesterol veya pigment taşları olarak sınıflandırılır (1). Pigment taşları ise siyah ve kahverengi pigment taşları olarak gruplandırılır. Batı ülkelerinde safra taşlarının %80'i kolesterol taşı, %15-20'si siyah pigmentli ve çok az bir yüzdesi kahverengi safra taşıdır (6).

Saf kolesterol taşları nadirdir ve %10'dan az oranda görülür. Bunlar genellikle düzgün yüzeyli tek büyük bir taş halindedir (13). Diğer birçok kolesterol taşı ise değişik oranlarda safra pigmenti ve kalsiyum içerir ama her zaman %70'den fazla kolesterol

içerir (13). Çoğu kolesterol taşı radyolüsenttir. Sadece %10 kadarı radyoopaktır. Kolesterol taşlarının, saf veya miks tipte olsun, temel oluşum nedeni safranın kolesterol ile süpersatürasyonudur (6, 13). Kolesterol safra veya suda çözünmez ve çözünürlüğü kolesterol konsantrasyonu, safra tuzları ve lesitine bağlıdır (13). Lesitin safradaki temel fosfolipittir. Kolesterol safraya kolesterol-fosfolipid vezikülleri halinde sekrete edilir, misel solusyonu ve kolesterol-fosfolipid vezikül yapısında tutulur (6). Veziküler matürasyon, veziküler lipidler misellerle birleştğinde gerçekleşir. Veziküler fosfolipidler veziküler kolesterolden daha hızlı bir biçimde miselle birleştirilir. Bu yüzden veziküller kolesterolle daha zengin, labil ve sonunda kolesterol kristalleri ile dolu şekil alır. Doymamış safra için, kolesterolden zengin olmak önemsizken süpersatüre safrada kolesterolden zengin veziküller üzerinde kolesterol-dens sınırlar oluşur ki buna kolesterol kristalleri denir (Şekil 1).

Safra kesesindeki fonksiyon bozuklukları (boşaltım, emilim, sekresyon), ileri yaş, kadın cinsiyet, genetik, obezite, diyet, ilaçlar, karaciğer hastalıkları gibi nedenlerle safranın süpersatürasyonu, kolesterol çekirdekleştirme faktörleri, enterohepatik sirkülasyondaki patolojiler kolesterol taşlarının oluşum mekanizmalarındaki faktörlerdir (13, 14). Kolesterol çözünürlüğü kolesterol, safra tuzları ve fosfolipidlerin görece konsantrasyonlarına bağlıdır (3).



Şekil 1. Safra taşı oluşumu.

Pigment taşları %20'den daha az kolesterol içerir ve kalsiyum bilirubinata bağlı olarak koyu renktedir (15). Konjüge olmamış bilirubin konjüge olana göre safra içerisinde daha az çözünürlüğe sahiptir. Bilirubin dekonjugasyonu yavaş bir hızda safra içerisinde gerçekleşir (15). Hemolitik anemide olduğu gibi, konjüge bilirubinin fazla olduğu durumlarda konjüge olmamış bilirubin üretimi de artar (6).

Kahverengi safra taşları ise genellikle biliyer staz sonrası anaerobik bakteriyel enfeksiyona ikincil safra yollarının herhangi bir yerinde oluşan 1 cm'den küçük kahverengi-sarı renkte yumuşak taşlardır (15).

Escherichia coli glukorinidaz sekrete ederek enzimatik yolla bilirubin glukorinad'ı kırıp konjüge olmamış, çözülmeven bilirubin haline getirir (6). Bu durum kalsiyum ve ölü bakterilerce çökelti oluşturmalarına ve yumuşak kahverengi taşlar oluşturmalarına neden olur. Batı ülkelerinde kahverengi taşlar biliyer striktür veya ana safra kanalında staz ve bakteriyel kontaminasyon yaratan durumlarda primer taş olarak karşımıza çıkarken Asya populasyonlarında parazitik enfeksiyonlarla birlikte tipik olarak safra ağacında yer alır (6).

Safra çamuru

Safra çamuru kolesterol monohidrat kristalleri, kalsiyum bilirubin granülleri ve diğer kalsiyum tuzlarından oluşan, çökelti meydana getiren visköz süspansiyondur (10). Genellikle safra çamuru, enteral beslenmenin azaltıldığı ve parenteral beslenmenin yapıldığı durumlarda safra kesesi motilitesinin azalmasına bağlı gelişir ve hastaların %70'inde yok olurken, %20'sinde safra taşı komplikasyonları ve akut kolesistit meydana getirir (10).

Semptomatik ve Asemtomatik Kolelitiyazis

Semptomatik safra kesesi taşları (kronik kolesistit=biliyer kolik): Birçok çalışma göstermiştir ki litojenik safra yüksek kolesterol oranları içerecek safra kesesinin motilite azalmasına neden olur ve hidrofobik safra tuzlarının safra kesesindeki bu boşalma güçlüğüne ikincil kas ve mukozal yapısında inflamasyon olduğu gösterilmiştir. Yüksek konsantrasyondaki kolesterol safra kesesi duvarına doğru diffüzyonu artırır. Defektif hücre korunma mekanizmaları serbest radikallerin aktivasyonunu engelleyemez, kronik inflamasyon süreci başlar. Bazen bu durum akut enflamasyona da neden olur (16).

Çalışmalar safra tuzlarının lipit, glukoz ve enerji hemostazında önemli düzenleyici metabolitler olduklarını bildirmiştir. Peroksizom proliferatör aktivatör

reseptör (PPAR α , PPAR γ , PPAR δ) agonistleri ise safra asitlerinin sentez, konjügasyon ve transportunu düzenlemektedir. Buna ek olarak agonistler kolesterolün sentez, emilim ve geri transportunu da düzenlemektedir (17).

Biliyer kolik dalgalanmalı olmayan, devamlı nitelikte, ilk yarım saat şiddetlenen ve tipik olarak 1-5 saat arasında süren, epigastriyum veya sağ üst kadranda lokalize, sırta ve skapulalar arasına yayılabilen karın ağrısıdır (6). Genellikle yağlı bir akşam yemeğinin ardından bulantı ve kusmanın eşlik edebildiği dönemsel bir ağrıdır. Fiziksel incelemede ve laboratuvar değerlerinde bulgu vermeyebilir.

Peptik ülser, karın duvarı fitıkları, iritabl bağırsak sendromu, karaciğer hastalıkları, böbrek taşı, miyokardiyal ağrı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1). Ağrı 24 saatten uzun sürüyorsa sistik kanalı tıkayan bir taş veya akut kolesisit akla gelmelidir. Genellikle patolojik değişiklikler semptomlarla paralellik göstermemekte, normal safra kesesi, mukozal minör bir enflamasyon veya fonksiyon göstermeyen transmural fibrozis olarak sınıflandırılmaktadır.

Asemptomatik kolelitiyazis: Başka nedenlerle yapılan karın içi rutin abdominal ultrasonografi (US) uygulaması sırasında farkedilen, safra taşı ile ilişkili semptom ve/veya komplikasyon oluşturmamış safra kesesi taşlarına asemptomatik safra kesesi taşları denir (18). Her ne kadar tipik biliyer semptomların olmaması durumunda dispeptik yakınmaların safra taşına bağlı olduğu düşünülse de bu konu tartışmalıdır.

Birçok insanın safra kesesi taşı taşıyor olması ve kolesistektomiye ihtiyaç duymaması asemptomatik kolelitiyazis olgularına yaklaşım konusunda cerrahları zorlamaktadır (19). Sessiz safra kesesi taşları için profilaktik kolesistektomi bazı özel durumlar için kabul görmüştür: Akciğer ve kalp nakli alıcılarında, kronik total parenteral nutrusyon ihtiyacı olan hastalarda, bariyatrik cerrahi uygulanan hastalarda,

safr a kesesi kanseri aile hikayesi olanlarda, hemoglob inopatili ocuklarda. Elektif abdominal cerrahiler sırasında karşılaşılan safr a kesesi taşlarında da insidental kolesistektomi kavramı ile profilaksi sağlanmaktadır (19).

Kolelitiyazisin Doğal Seyri

Birçok kaynak ders kitabında yer alan bilgiler ışığında safr a kesesi taşlarının %80 oranında hiçbir semptom oluşturmadığı söylenebilir (20). Kolelitiyazis hastalarının sadece %10-20 kadar 5 yıl içerisinde semptomatik hale gelmektedirler (11, 20).

Asemptomatik hastaların %3' her yıl semptomatik hale gelirken, bir kez semptomatik olanlar tekrarlayan biliyer kolik ataklarını beraberinde getirmektedir (6). Semptomatik hastaların yarısı aynı yıl içinde ikinci bir atak daha geçirirken %30 hastada sadece bir kez semptomatik atak yer almaktadır. Komplike safr a kesesi taşları ise semptomatik grup için yıllık %3 ile %5 arasında görülmektedir. Yaklaşık 20 yıllık periyotta ise asemptomatik hastaların üçte ikisi yine semptomsuz kalmaktadır (6).

Safr a kesesi taşlarının doğal seyri için yapılan ilk alışma Gracie ve Ransohoff (21) tarafından 1982'de yayınlanan makalelerinde yer almaktadır. Bu çalışmaya göre hiçbir kolelitiyazis hastasında tipik semptomlar oluşmadan önce komplikasyon görülmemiştir. Hastaların takibinde ilk 5 yıl içinde yaklaşık %2 oranında biliyer ağrı görülürken bu durum ilerleyen yıllarda giderek azalmıştır (21). Bu prospektif çalışmaya göre sadece 3 hastada biliyer komplikasyon saptanmış; hastaların hepsi de öncesinde biliyer ağrı tarif etmiştir. Bu bilgiler ışığında araştırmacılar da asemptomatik safr a kesesi taşları için profilaktik kolesistektominin yeri olmadığı sonucuna varmışlardır (11, 20).

1995'te Attili ve ark. (22) 151 safr a kesesi taş lan 33 semptomatik, 118 asemptomatik hastayı 10 yıl takip etmişlerdir. Biliyer kolik için kümülatif olasılık 2

yılda %12, 4 yılda %17 ve 10 yılda %26'dır. Asemptomatik grup için kümülatif komplikasyon yüzdesi 10 yılın sonunda %3 iken semptomatik grupta bu oran %7'dir. Bu çalışma, safrakesesi taşlarının çok da iyi seyirli olmayabileceğini düşündürmüştür (11, 20).

Attili ve ark. (22) biliyer kolik için yüksek riske sahip olduğunu gösteren bir değişken tespit edememekle birlikte, safra kesesi kanseri nedeniyle ölen bir kolelitiyazis hastası bildirerek safra kesesi taşlarının pek de masum olmadıkları savunulmuştur.

Hatta safra kesesi taşlarının doğal seyrini anlamak için uzun dönem analizlerinde safra kesesi kanser riskinin arttığını ve kanser olgularının asemptomatik kolelitiyazis hasta grubunda daha fazla olabileceği gösterilmiştir (23).

Kolelitiyazisin Cerrahi Tedavisi

Laparoskopik kolesistektomi, 1992'de semptomatik hastalar için güvenli ve etkili cerrahi tedavi olarak tanımlandığından bu yana, altın standart tedavi olarak literatüre geçmiştir (1). Açık cerrahi yaklaşıma göre kısa hastane yatışları, daha erken bağırsak fonksiyonlarının geriye dönmesi, kozmetik avantaj, düşük maliyet gibi pek çok avantajı beraberinde getirmiştir. Açık cerrahi teknik endikasyonlarının hepsini kapsamaktadır.

Hastalarda bir kez biliyer kolik semptomu oluştuğunda o hastanın %80'den daha fazla ihtimalle bu semptomunun devamlılık kazanacağı bilinmektedir (12). Laparoskopik kolesistektominin elektif olarak önerildiği durumlar semptomatik kolelitiyazis, akut kolesistit, biliyer pankreatit, asemptomatik kolelitiyazis, orak hücreli anemi, kronik immunsupresyon, total parenteral nütrisyon ile beslenebilecek hastalar, gerektiğinde hızlı bir şekilde sağlık kurumuna ulaşamayacak olanlar, insidental olarak abdominal operasyonlarda tespit edilen safra kesesi taşları, porselen kese, 1 cm'den büyük safra kesesi polipleri ve akalkülöz kolesistittir (12).

Akut biliyer pankreatitte kolesistektominin zamanlaması için genel fikirbirliği ilk 48-72 saat içinde veya enflame pankreas dokusunun iyileşmesine zaman tanımak amaçlı 72 saatten sonra, hastane yatışı tamamlanmadan önce yapılması yönündedir (24).

Obstruktif pankreatitlerde kolesistektomi ve ana safra kanalının temizlenmesi en iyi cerrahi yaklaşım olmakla birlikte operasyon açısından yüksek riskli hastalarda ERCP ve sfinkterotomi en doğru yaklaşımdır (24). ERCP işleminin kendine ait riskleri de göz önüne alındığında, bu işlemin biliyer pankreatitlerde rutin kullanılmaması daha akılcı olacaktır. Geride kalabilecek safra kanalı taşları operasyon öncesi mutlaka BT, MRCP veya endoskopik US ile değerlendirilmelidir (24).

Pankreas Anatomisi ve Fizyolojisi

Pankreas, oblik pozisyonlu ve splenik hilusa doğru uzanan 75-100 g ağırlığında 15-20 cm uzunluğunda, baş, boyun, gövde ve kuyruktan oluşan retroperitoneal yerleşimli bir organdır (24). Pankreas başı altında inferior vena kava, sağ renal arter ve her iki renal ven yer alır. Pankreas boynu ise portal ven üzerinde uzanır. Pankreas boynu inferiorunda superior mezenterik ven splenik venle birleşir ve portal venöz dönüş trifurkasyonunu oluşturur. Superior mezenterik arter ise superior mezenterik vene paralel ve hemen solunda yer alır (24).

Unsinat proses ve pankreas başı portal venin sağını sarmalayarak posteriorda superior mezenterik arter ve venin arasındaki boşlukta sonlanırlar (24). Pankreas başının posteriorunda ortak safra kanalı derin bir oluk içinde yerleşir ve pankreatik kanalla *ampulla Vateri*'de birleşmek üzere pankreatik parenkime uzanır (25). Pankreas gövdesi ve kuyruğu splenik arter ve venin hemen önünde seyreder. Ana pankreatik kanal genellikle 2-3 mm boyutunda superior ve inferior sınırların ortasında posteriora daha yakın seyreder.

Pankreatik kanaldaki basınç ortak safra kanalındaki basıncın iki katı kadardır. Bu basınç farkı safranin pankreatik kanala reflüsüne engel olur (24, 25). Ana safra kanalı ortak safra kanalı ile duodenum 2. kıta medialindeki major papillaya (*ampulla Vateri*) boşalır. *Ampulla Vateri*'de bulunan kas fibrilleri Oddi sfinkterini oluşturarak pankreatik ve safra sekresyonlarının duodenuma geçişini kontrol eder (24-26). Kontraksiyon ve relaksasyonu kompleks nöral ve hüümorale faktörlere bağıdır. Pankreasın kanlanması çölyak trunkus ve superior mezenterik arterden sağılanır. Pankreas gövde ve kuyruk kesimi splenik arterin dalları ile beslenir. Pankreas sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından inerve edilir. Parasempatik lifler onuncu kranyal sinirden köken alırlar, vagus sinirini oluşturmak üzere motor ve duysal sinirlerle birleşirler. Vagus sinirinin dalları pankreasın da içinde olduğı abdominal organlardaki intrinsek liflerle sinaps kurarlar. Bu sayede pankreasın sekretuvar regölasyonu sağılanmış olur. Pankreasın sempatik lifleriye T5-T9 seviyesinden köken alır ve bu seviyeden gelen lifler çölyak ganglionu oluşturarak büyük splanknik sinirleri meydana getirirler (24). Asiner hücreler ekzokrin, adacık hücreler ise endokrin salgıdan sorumludur. Pankreas amin ve peptid sekrete eden nöronlarca da inerve edilir (somatostatin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ve galanin vb.). Çölyak ganglionlara doğıru uzanan afferent duysal sinirler akut pankreatit, kronik pankreatit veya pankreas kanserindeki yoğun ağrıdan sorumlu somatik nöronal liflerdir. Ekzokrin pankreas asiner ve duktal hücreler sayesinde günlük 500-800 ml kadar renksiz, kokusuz, alkali, izo-ozmolar pankreatik sıvı salgılar. Asiner hücreler zimojen granüller sayesinde amilaz, proteaz, lipaz salgırlar. Amilaz pankreasta aktif formda salgılanır ve nişasta, glikojen, maltoz, maltotrioz ve dekstrinlerin hidrolizini sağılar. Tripsinojen ise aktif forma duodenal mukozal hücrelerden salınan enterokinaz aracılıyla dönüşür ve diğere proteolitik enzimleri

aktifler. Pankreatik kolipaz lipaza bağlanarak lipazın moleküler konfigürasyonunu değiştirir ve aktivitesini artırır. Lipaz trigliseridleri hidrolize eder (24). Tripsin pankreastan salınan proenzim formundaki fosfolipaz A2'yi aktif eder. Yaklaşık 40 asiner hücreden oluşan sferik üniteye asinüs denir. Sentroasiner hücreler asinüsün ortasında yer alır, bikarbonat sekresyonundan sorumlu karbonik anhidraz enzimi içerir. Sekretin hormonu duodenal mukozadan salınır ve mideden duodenuma geçen asidik sıvının tamponunu sağlayan bikarbonat sekresyonu için major uyarandır. Kolesistokinin (CCK) de bikarbonat salınımını uyarır ve sekretini potansiyalize eder. Gastrin ve asetilkolin diğer pankreatik bikarbonat sekresyonu için uyarılardır. Pankreatik salgı küçük ara duktuslar yardımıyla interlobüler kanala ve oradan da ana pankreatik kanala geçer (24, 25). Tekrarlayan enflamasyon, skar, taş depozitleri ekzokrin ve endokrin pankreas yetersizliğine neden olur. Pankreasın endokrin fonksiyonu için bir milyon kadar Langerhans adacık hücresi görev alır. Majör arterioller ve derin parenkim yerleşimli bu hücrelerden alfa hücreleri glukagon salınımından, beta hücreleri insulin salınımından, delta hücreleri somatostatin salınımından, epsilon hücreleri grelinden ve PP (pankreatik polipeptid) hücreleri PP sekresyonundan sorumludur (26).

Akut Pankreatit Patogenezi

Histopatolojik olarak akut pankreatit, fonksiyonel ve/veya yapısal asiner hücre hasarına bağlı olarak nekroenflamatuvar doku reaksiyonudur (13).

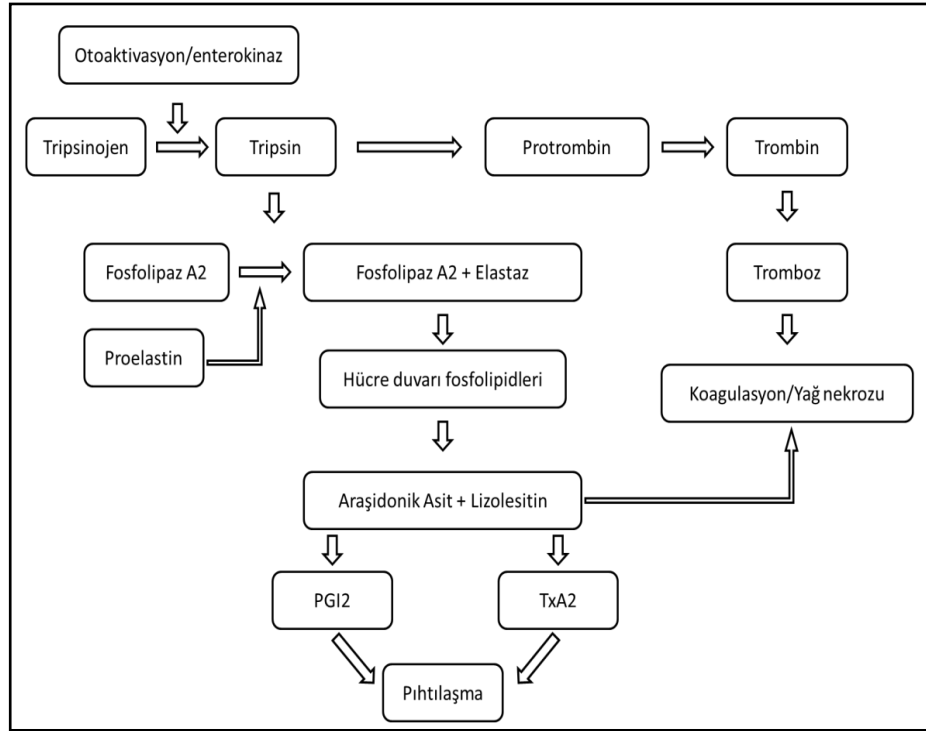
Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ortalama 300.000 akut pankreatit olgusu görülmekte, bunların %10-20 kadarı ciddi pankreatit olarak tanımlanmaktadır. Bu olgular içinde 3000'den fazlası ölümle sonuçlanmaktadır (17, 24). Akut pankreatitin etyolojisinde biliyer taşlar ve alkolizm, olguların %80-90'nını oluşturur. Geriye kalan

%10-20 olguda ise aydınlatılabilen bir neden bulunamaz veya travma, cerrahi, herediter nedenler, ilaçlar ve toksinler etyolojide yer alır (27, 28).

Akut pankreatit için çeşitli predispozan durumlar tanımlanmıştır (29). Bu durumlar, metabolik nedenler (alkol, hiperlipoproteinemi, hiperkalsemi, genetik faktörler, tiyazid grubu diüretikler gibi ilaçlar), mekanik nedenler (safra kesesi taşları, travmatik yaralanmalar, perioperatif hasarlanmalar), vasküler nedenler (şok, ateroemboli, poliarteritis nodoza) ve enfeksiyöz nedenlerdir (kabakulak, *coxsackie* virüsü, mikoplazma pnömonisi) (29).

Akut pankreatitin anatomik değişiklikleri güçlü bir biçimde uygunsuz şekilde aktif olmuş pankreatik enzimlerin pankreatik dokuları sindirmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir (25). Dokulardaki lezyonlar proteoliz, lipoliz ve damar zayıflaması birlikteliği göstermektedir. Çok iyi bilindiği gibi pankreatik enzimler asiniler içinde enzimatik potansiyellerini yerine getirmek için aktif edilmeyi bekleyen proenzimler olarak bulunmaktadır. Birçok muhtemel aktivatör içinden en önemli rol proenzim tripsinojen olarak sentezlenen tripsine biçilmiştir. Tripsin bir defa oluştuğunda fosfolipaz ve proelastaz gibi diğer proenzimleri de aktifleyebilir ki bunlar kendi kendini sindirme prosesinin içinde yer alırlar. Üretilen ve aktiflenen enzimler yağ hücrelerinin desentegrasyonuna ve kan damarlarının elastik fiberlerinde hasara neden olurlar (Şekil 2). Yağ nekrozu ve hemorajiye neden olan damar yırtılmaları bununla açıklanabilir (25).

Pankreatik yağ nekrozu iskemik nekrozdan farklıdır (28). Ekstravaze olan pankreatik sıvıların içerdiği aktif enzimlerin pankreas dokusu üzerindeki otosindirim yarattığı sekonder bir nekrozdur. Yağ nekrozu akut pankreatitin başlangıcında yer alan lezyondur. Yağ nekrozundan fatal pankreatit denilen parenkim nekrozu ve hemorajiye ilerleme tam olarak aydınlatılamamıştır.



Şekil 2. Akut pankreatit patogenezi.
[Gandotra ve ark. çalışmasından uyarlanmıştır (26)]

Üç tip hücre nekrozu tanımlanabilmiştir: Tip 1: interlobüler, perilobüler ve peripankreatik yağlı doku nekrozu; Tip2: pankreatik kanal epiteli ve duvarını kapsayan nekroz; Tip3: genellikle enfeksiyöz nedenlerle gelişen asiner hücre odaklı nekroz (25).

Tripsin aynı zamanda prekallikreini aktif formuna çevirerek, Hageman faktörünü aktifleyip pıhtılaşma ve kompleman sistemini devreye sokarak kinin sisteminin çalışmasını sağlar. Bu yolla enflamasyon ve küçük damar trombozu (konjesyona neden olan ve daha önce zayıflayan damarları yırtan) artmıştır.

Pankreatik enzimlerin aktiflenmesini sağlayan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır (29). Muhtemel üç faktör üzerinde durulmaktadır: 1. Pankreatik kanal tıkanması 2. Primer asiner hücre hasarı 3. Asiner hücreler içinde proenzimlerin hücre içi taşınması sırasında oluşan ve uygunsuz aktivasyona sebep olan hatalar (29).

1. *Pankreatik kanal tıkanması*: Safra kesesi taşları ile ilişkilendirilmiş, akut pankreatitin patogeneğinde önemli bir durumdur. İnsanların %70'inde ana safra kanalı ana pankreatik kanal ile birleşir. Ortak kanalın tıkanıklığı sıklıkla *ampulla Vateri*'yi tıkayan bir taştan kaynaklanır ve bu intrapancreatik kanal basıncını artırır. Kolelitiazisi ve pankreatiti olan hastaların %75 – 80'inde ampullalarında veya gaitalarında safra kesesi taşları bulunabilir. Pankreatit hasarının derecesi taşın yarattığı tıkanıklığın süresi ile orantılı görülmektedir. Tek başına distal safra ağacının tıkanması hasar yaratmak için yeterlidir. Safra kanalı tıkanığında, pankreatik sekresyonların uyarılmasındaki artışla, tıkanıklık interstisyel ödeme neden olur. Daha sonra bozulan kan akımının asiner hücrelerde iskemik hasarlanmaya neden olarak pankreatik doku içinde kan akımını bozduğu iddia edilmektedir.

2. *Primer asiner hücre hasarı*: İntraselüler proenzimlerin ve lizozomal hidrolazların salınmasına neden olur ve hidrolazlar enzimlerin aberan aktivasyonuna yol açarlar. Bu mekanizma en açık şekli ile bazı virüslerin (kabakulak virüsü gibi) ilaçların ve travmanın neden olduğu akut pankreatitin patogeneğinde rol oynar. Aynı zamanda pankreatik kanal tıkanması asiner hasara da yol açar.

3. *Asiner hücreler içinde proenzimlerin hücre içi taşınması sırasında oluşan ve uygunsuz aktivasyona sebep olan durumlar*: Bu durumların hem pankreatik kanal tıkanıklıklarında hem alkol maruziyetinde hem de metabolik pankreatik hasarı olan deneysel hayvan modellerinde bulunduğu görülmüştür. Normal asiner hücreler içinde sindirim enzimleri ve lizozomal hidrolazlar endoplazmik retikulum içinde sentezlendikten ve Golgi aparatı içinde pakatlendikten sonra ayrı yollar ile taşınırlar. Sindirim enzimleri apikal hücre yüzeyindeki zimojen granüllere giderken lizozomal hidrolazlar lizozomlara taşınırlar. Eğer asiner hücreler hasarlanırsa pankreatik

proenzimler lizozomal hidrolazları içeren bir intraselüler kompartmana ulaştırılabilirler. Bu da proenzim aktivasyonuna neden olabilir.

Safra taşlarının hangi mekanizmayla akut pankreatite neden olduğu netlik kazanmamıştır. Opie ilk kez 1901’de akut pankreatit nedeniyle ölen iki hastasında ampulla Vateri’de impakte safra taşını farketmiştir (24). Böylece Opie ‘ortak kanal hipotezi’ni ortaya koymuştur: Biliyer ve pankreatik kanalların birleşim yerindeki tıkanıklık safranin pankreas içine akışına neden olarak safra tuzlarının deterjan etkisiyle pankreas hasarı yaratmasına neden olur. Opie’nin hipotezinin eleştiri aldığı noktalar, normalde safra kanalındaki hidrostatik basıncın pankreas kanalı içindekinden düşük olması ve hayvan deneylerinde pankreatik kanala akan safranin pankreatite neden olmayışının gözlemlenmesidir (24).

Bir diğer tanımlanan mekanizma ise anlık Oddi sfinkter yetersizliğidir (24, 30). Bu mekanizmada sindirim enzimleri içeren duodenal sıvının pankreatik kanala reflüsü suçlu bulunmaktadır. Burada da akıllara gelen soru, Oddi sfinkterinden taşın geçiş zamanının pankreatit oluşturmaya yeterli olup olmayacağıdır. Ayrıca ‘*Oddi sfinkterindeki yetersizlik buna neden olsaydı, her sfinkterotomiden sonra pankreatit gelişirdi*’ görüşleri de ortaya çıkmıştır (30).

Klinik çalışmalar akut pankreatit geçiren hastaların %88’inin atağın ilk 10 gününde dışkıсында safra taşı olduğunu göstermektedir (24). Bu durum akut pankreatite neden olan asıl mekanizmanın safra taşının distal safra kanalından geçişine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Mekanik ikter yaratan helmintik enfestasyonlarda ve tümöral lezyonlarda gelişen akut pankreatit ise tıkanıklığa karşı ekzokrin sekresyona devam edilmesi sonucu duktal hipertansiyonla açıklanmaya çalışılmaktadır (24). Küçük duktal yapıların rüptüre olması ve pankreatik sıvının parenkim hasarına yol açmasının proteaz aktivasyonu ve

pankreatitle sonuçlandığı düşünülmektedir. Steer ve Saluja ‘ortak organel teorisi’ni ortaya atarak pankreatitin selüler düzeyde oluş mekanizmasını açıklamaya çalışmışlardır (24). Normal pankreas dokusunda inaktif sindirim zimojenleri ve lizozomal hidrolazlar ayrı organellerde yer almaktadır. Kanal tıkanıklığı, hipersekresyon veya sellüler travma geliştiğinde bu iki yapı vaküoler şekilde asiner hücre içerisinde bir araya gelir. Böylece tripsinojen katepsin B ile bir araya gelir ve aktif tripsin gelişir. Aktif tripsin, diğer sindirim zimojenlerini aktif eder ve otosindirim asiner hücrelerde başlayarak pankreatite neden olur.

Akut Biliyer Pankreatitte Ciddiyet Sınıflandırmaları ve Bunun Önemi

Pankreatitin ciddiyetini belirleyen birçok faktör bulunmaktadır. Terapötik öneme sahip olan bu faktörlerin bilinmesi, hastalığın morbidite ve mortalitesini etkilemektedir (31-35).

İntrapankreatik sindirim enzim zimojenlerinin aktivasyonu, asiner hücre hasarı, NF-B (nükleer faktör-B) ve aktivatör protein-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonları pankreatit tablosuna yol açar (30). Bu tablo proenflamatuvar faktörlerin salınımına, asiner nekroza ve SIRS’e (*systemic inflammatory response syndrome* - sistemik enflamatuvar yanıt sendromu) neden olur. Hatta uzak organ hasarı oluşturarak ARDS (*acute respiratory distress syndrome* - akut sıkıntılı solunum sendromu) kliniği oluşturmaktadır. SIRS tablosu oluşumunda birçok aktif sitokin, kemokin ve bunların reseptörleri kritik rol alır. Pankreatitin ciddiyetini moleküler düzeyde ortaya koyan, TNF-alfa, Mob1, monosit kemotaktik protein-1, IL-1, PAF, Substance P, interselüler adezyon molekülüleri, granulosit-makrofaj koloni stimule eden faktör, IL-6, 8, 10, COX-2 gibi proenflamatuvar faktörlere karşı ısı şok proteinleri gibi anti enflamatuvar faktörler arasındaki dengedir.

Fitz'in 1889'da yaptığı ilk pankreatit sınıflandırması postmortem olduğundan klinik fayda sağlamamıştır (7). 1980'lerin sonunda bilgisayarlı tomografinin tanısal görüntülemeindeki yeri netleştikçe pankreatitin patomorfolojik sınıflandırması yapılmaya başlanmıştır (31).

Pankreatit genellikle kendi kendini sınırlayabilen bir hastalık olmasına rağmen olguların %10-15'inde hayati risk taşıyan multi organ yetersizliği ve/veya sepsise neden olmaktadır (36). Bu olgular, tedaviye erken başlansa dahi %15-25 oranında mortaliteyle sonuçlanmaktadır. Ciddi pankreatit sınıflandırması, 1992'de Atlanta'da Uluslararası Akut Pankreatit Sempozyumu'nda ortaya konmuştur (36). Atlanta sınıflandırması ciddi akut pankreatit kavramını tanıtarak hafif akut pankreatitten ayırmıştır. SAP bugün pankreatitin klinik süresi boyunca 'bir veya daha fazla sistemik veya lokal komplikasyonun gelişmesi' olarak tanımlanmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi altı sistemik komplikasyona işaret etmektedir (36):

1. Pulmoner yetersizlik (parsiyel O₂ ≤ 60 mm Hg)
2. Renal yetersizlik (hidrasyona rağmen, serum kreatinin >2 mg/dl)
3. Şok (en az 15 dakika boyunca sistolik kan basıncı ≤ 90 mm Hg)
4. Gastrointestinal kanama (>500 ml / 24 saat)
5. Koagülopati (trombosit sayısı ≤ 100 000/mm³, fibrinojen ≤ 1.0 g/L, fibrin yıkım ürünleri >80 µg/ml)
6. Metabolik bozukluk (serum Ca <7.5 mg/dl).

Buna ek olarak dünya genelinde en yaygın kullanılan skorum sistemi de hafif ve ciddi akut pankreatit kavramları için kullanılmaktadır. Ranson kriterlerine göre üç veya daha fazla kriter, APACHE II skorum sistemine göre ise sekiz veya daha fazla puan SAP tanısı için yeterli bulunmuştur (35, 36).

Patomorfolojik açıdan ise dört kavram SAP diyebilmek için gerekli görülmüştür (36):

1. Pankreatik nekroz (genellikle peripankreatik yağ nekrozu ile birliktelik gösteren fokal veya yaygın pankreas parenkim nekrozu)
2. Akut sıvı kolleksiyonları (peripankreatik)
3. Akut psödokist
4. Pankreatik apse

Atlanta sınıflandırması için de bazı eksiklikler ortaya çıkmıştır (36). SAP için tanımlanan potansiyel mortalite, hasta bazında değerlendirilmelidir. Yıllar içerisinde bu sınıflandırmanın ciddiyet belirlemede bazı noksanlıklar içerdiği sonucuna varılmıştır. Özellikle hızlı yoğun bakım desteği ile akciğer yetersizliğinin önüne geçilebilmesi sistemik komplikasyonların açtığı mortaliteyi düşürmektedir (37).

Hem sistemik komplikasyonlar, hem de enfekte nekroz, nekrotik parenkimin büyüklüğü ile uyum göstermektedir (30, 36). Pankreasa sınırlı nekrozlar ise genellikle sistemik komplikasyonlara yol açmamaktadır. Bu gerçekler göz önüne alındığında salt pankreatik nekrozun SAP kriteri olarak ele alınmaması gerektiği düşünülmektedir. Ciddiyeti belirlerken mutlaka sistemik organ yetersizliği veya bakteriyel enfeksiyonun yer alması gerektiği ortaya konulmaktadır. Ayrıca pankreatik apsenin pankreatik nekrozla elbette ilişkisi vardır ama klinik çalışmalar bu iki antitenin ayrı prognostik öneme sahip olduğunu, enkapsüle pankreatik apsenin diffüz enfekte nekrozdan çok daha iyi prognoza sahip olduğunu savunmaktadır.

Atlanta Sınıflandırılmasının bir diğer eleştirisi aldığı nokta ise, organ yetersizliklerinin akut pankreatitte dinamik bir süreç olmasıdır. Devam eden ve

progresyon gösteren organ yetersizlikleri %50 mortalite ile sonuçlanırlar; SAP tanımlamasına girmesi önerilmektedir (36).

Hafif pankreatit tanımlaması %3-5 oranında mortalite riskine sahip lokal veya sistemik komplikasyonlar içermeyen ödematöz pankreatit tanımlamasına girmektedir (36). Bu lokal ve sistemik komplikasyonlar oluştuğunda mortalite riski %5-10 olur. Bu durum için ‘SAP’ tanımından çok ‘Komplike pankreatit’ tanımı daha uygun olmaktadır (36). SAP için ise üç veya daha fazla organ sisteminde 72 saatten uzun süre yetersizlik bulgusu olmalıdır. Komplike pankreatit kavramı içerisinde aşağıdakiler yer almaktadır:

- 1- Pankreatik nekroza bakılmaksızın organ yetersizlikli akut pankreatit
- 2- BT’de nekrotizan pankreatit
- 3- Pankreatik apse
- 4- Pankreatik psödokist
- 5- Peripankreatik kolleksiyon kriterlerinden herhangi birini taşıması (36).

Akut pankreatit, günümüzde destek tedavisindeki gelişmeler ve etkili yoğun bakım tedavisiyle artık daha fazla tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen hastaların üçte birinde komplikasyonlar ve bu hastaların da dörtte birinde mortalite görülmektedir (36).

Akut pankreatitin komplikasyonları lokal (sıvı kolleksiyonu, pankreatik asit, plevral effüzyon, pankreatik psödokist, pankreatik nekroz, enfekte pankreatik apse, hemoraji / psödoanevrizma), bölgesel (venöz trombüs, paralitik ileus, intestinal obstruksiyon / iskemi / nekroz, kolestaz) ve sistemik (Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu (ARDS), Sistemik Enflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS), Multi-Organ Yetersizliği (MOF), böbrek yetersizliği, kardiyak komplikasyonlar, hipokalsemi, hiperglisemi,

yaygın damariçi pıhtılaşma (DIC), protein ve kalori malnütrüsyonu, ensefalopati) olarak sınıflandırılmaktadır (38).

Akut pankreatitin klinik yönetiminde bilinmesi gereken hususlar şunlardır: Klinik ve laboratuvar bulguları ile doğru tanı ilk 48 saat içerisinde konulmalı ve BT için zamanlama semptomlar başladıktan 48-72 saat sonra olmalıdır (39, 40). Genellikle US tanıda faydalı olmamaktadır. Erken tedavi için klinik ciddiyetin belirlenmesi şarttır (41). İlk 48 saat içerisinde olmasa da C- reaktif protein ciddiyet hakkında fikir verebilir. Bir üst merkeze refere edilmesi gereken hastalar APACHE II skoru >8 olan ciddi pankreatitli hastalar, geniş nekrozu olanlar, cerrahi girişim gerektiren veya yoğun bakım ihtiyacı doğan hastalardır (39, 40). Öncelikli olarak yeterli intravenöz sıvı replasmanı yapılmalıdır ve gerekliyse narkotik olmayan analjezikler kullanılmalıdır. Nazogastrik sonda uygulaması parolitik ileus olmadığı sürece, H2 blokerler de stres ülseri gelişmediği sürece gereksizdir. Proton pompa inhibitörleri ile ilgili bir çalışma yoktur. Japon klinisyenler ciddi pankreatitlerde ptoteaz inhibitörleri vererek, erken dönemde komplikasyonları önlediklerini bildirmektedirler (39, 40).

Erken enteral beslenme parenteral beslenmeye üstündür (39, 40). Enfeksiyonların çoğu enteral patojenlerle gerçekleştiğinden ciddi pankreatitlerde enfeksiyona bağlı komplikasyon oranlarını düşürmektedir. Nekrotizan pankreatitlerde %20-40 oranında enfeksiyon görülebilir (42). Nekrotizan pankreatitlerde sağkalımı artırmaya da profilaktik antibiyotik kullanımı enfeksiyon oranlarını azaltmaktadır. Tekrar oral alıma geçiş 5-7 gün sonra önerilir, diyet yağdan fakir, karbonhidrat ve proteinden zengin olmalıdır. Acil ERCP girişimi safra yolu taşı ve kolanjit durumunda önerilir. Enfekte nekroz durumunda cerrahi debridman önerilmektedir. Pankreatik apseler perkütan drene edilmeli, edilemiyorsa cerrahi drenaj denenmelidir (42). Pankreatik psödokistler semptom veya komplikasyon oluştuyorsa drenaj önerilir.

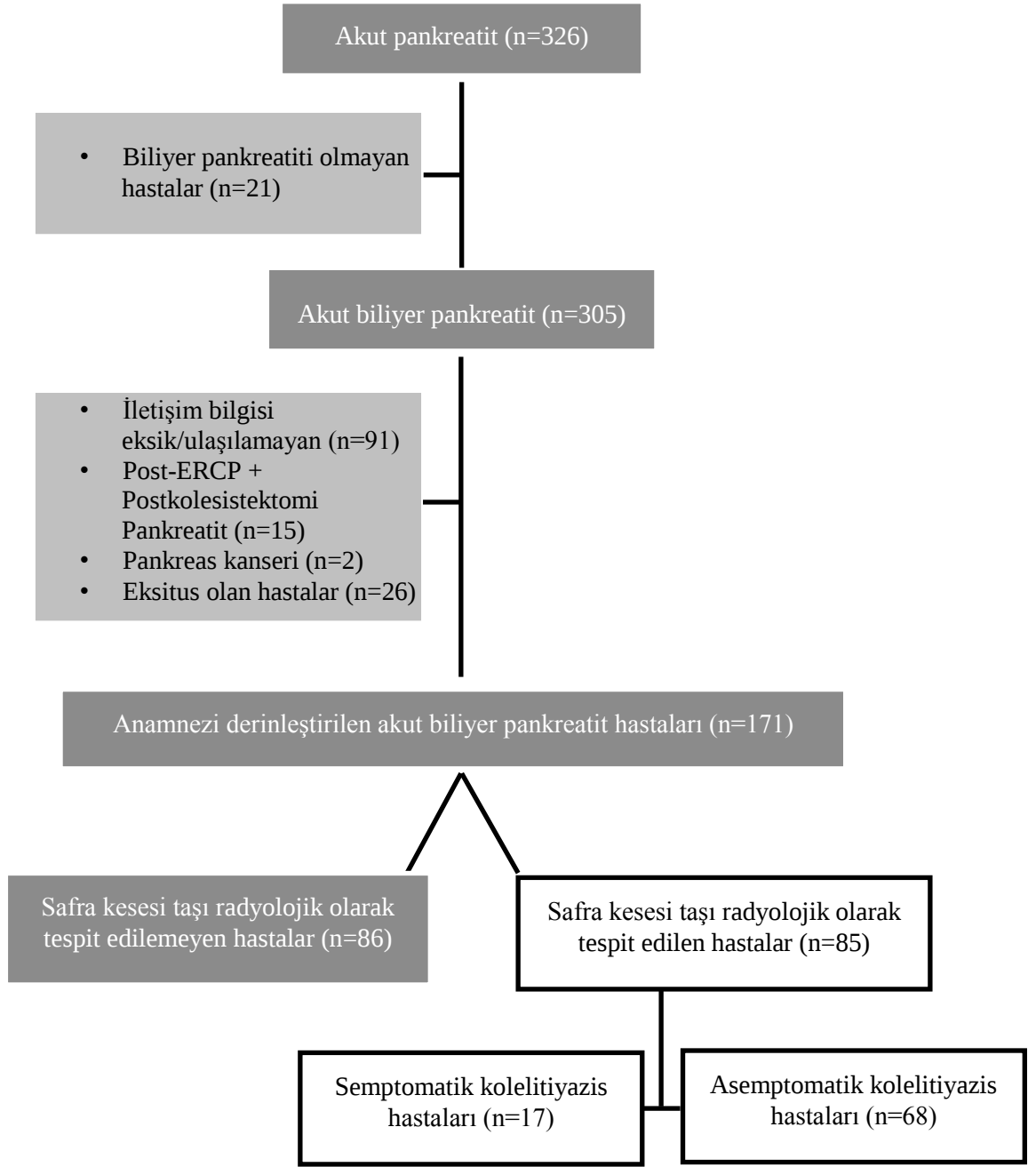
Perkütan veya endoskopik olarak drene edilemeyen veya hemorajik psödokistler cerrahi olarak drene edilmelidir (39, 40, 42, 43).

Akut pankreatit için uluslararası konsensusla en son 2012 yılında Atlanta Sınıflandırması revize edilmiştir (38). 1992 yılındaki orijinal Atlanta sınıflandırmasında akut ödematöz pankreatit ve akut nekrotizan pankreatit olarak iki klinik tanımlama ve belirsiz peripankreatik ve pankreatik kolleksiyon kavramları mevcuttu. Revize edilen bu yeni sınıflandırmaya göre dinamik bir süreç olan pankreatit kliniği erken ve geç faz olarak ikiye ayrıldı (38). Klinik ciddiyet ise hafif, orta ciddiyette ve ciddi olarak üçe ayrıldı. En sık görülen hafif form, organ yetersizliği, lokal veya sistemik komplikasyonların olmadığı ve kliniğin bir hafta içerisinde düzeldiği form, orta ciddiyetteki pankreatit ise geçici organ yetersizlik bulgularının olduğu, lokal komplikasyonların veya yandaş hastalıkların alevlenmesinin görüldüğü formdur. Ciddi akut pankreatit ise 48 saatten uzun süren, yani süregelen organ yetersizliği bulgularının olması olarak tanımlanmıştır. Pankreatitin tanısı için üç kriter sağlanmalıdır: ani başlayan, devamlı nitelikte, ciddi ve sırta yayılan epigastrik ağrı, serum amilaz ve/veya lipaz aktivitesi düzeyinin normalin en az üç katına çıkması ve BT, US veya MRI ile pankreatitin karakteristik bulgularının saptanması. İntersitisyel ödematöz pankreatit diffüz veya fokal olarak pankreasın enflamatuvar ödeme bağlı genişlemesidir. BT’de pankreas parenkimi homojendir, peripankreatik yağlı doku enflamatuvar değişiklikler gösterir, peripankreatik sıvı olabilir. Klinik genellikle bir hafta içerisinde düzelir. Nekrotizan pankreatit ise hastaların %5-10’unda görülen ve BT ile ilk günden saptanamayabilen, genellikle hem pankreas hem de peripankreatik dokuları birlikte içeren nekrozdur. Revize edilen Atlanta Sınıflandırmasında organ yetersizliği, modifiye Marshall Skoruna göre yapılmakta ve respiratuvar, renal veya kardiyovasküler sistemden herhangi birine ait 2’nin üzerindeki puan organ yetersizliği olarak

tanımlanmaktadır (38). Lokal komplikasyonlar ise peripankreatik sıvı kolleksiyonu (ilk dört hafta içerisinde görülen, psödokistin veya sıvıyı çevreleyen doku duvarının olmadığı kolleksiyon), psödokist (genellikle dördüncü haftadan sonra gelişen ve enflamatuvar duvarla çevrili, hafif nekroz alanı içerebilen yapı), akut nekrotik kolleksiyon (nekrotizan pankreatitte oluşan ve pankreası ve/veya çevre dokuları kapsayan, duvarla sınırlandırılmamış heterojen kolleksiyon) ve sınırlandırılmış nekrozdur (nekrotizan pankreatitte; genellikle dört haftadan sonra görülen, enflamatuvar bir duvarla iyi sınırlandırılmış, pankreas ve/veya çevre dokuları içerebilen heterojen yapı). Diğer lokal komplikasyonlar ise gastrik çıkım disfonksiyonu, splenik ve portal ven trombozu ve kolon nekrozu olarak tanımlanmaktadır. Akut pankreatitin klinik fazı erken ve geç olarak ikiye ayrılmıştır: Erken faz, genellikle bir hafta içinde sona eren ancak ikinci haftaya dek de sürebilen konakçının lokal pankreas hasarına sitokin kaskadı ile verdiği sistemik yanıttır. SIRS gelişirse bu organ yetersizliği için uyarıcıdır. Erken fazda pankreatitin ciddiyetini süregelen veya geçici organ yetersizliği bulguları belirler. Geç faz ise sadece orta derecede ve ciddi pankreatit kliniğinde karşımıza çıkar; tanım olarak lokal komplikasyonların veya süregelen enflamasyonun sistemik bulgularının olması durumudur. Atlanta Sınıflandırmasının yeni revizyonunda akut pankreatit ve komplikasyonları iki fazlı dinamik bir sürece oturtulmuş ve pankreatik/peripankreatik sıvı kolleksiyonları için uluslararası ortak terminolojik açılımlar oluşturulmuştur. (38, 41, 44, 45).

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (Karar No: A-11) 1 Ocak 2005 ile 31 Mart 2013 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda tedavi edilmiş hastalar retrospektif olarak taranarak akut pankreatit tanısı konan 326 hasta elde edilmiştir (Şekil 3). Bu hastalar etyolojik olarak sınıflandırılarak 305 akut biliyer pankreatit hastasının hastane kayıtları, dosya ve iletişim bilgileri incelenmiştir (Tablo 1). İletişim bilgileri eksik olan veya telefonla ulaşılamayan 91 hasta, ERCP sonrası ve/veya kolesistektomi sonrası meydana gelmiş akut biliyer pankreatit tanılı 15 hasta, pankreas kanseri tanısı olan 2 hasta ve eksitus olan 26 hasta anamnez derinleştirmek için semptom sorgulamasına alınamayacağından çalışma dışı bırakılmıştır (Tablo 2). Acil serviste akut biliyer pankreatit tanısı ile takip edilmiş 171 hastanın epikrizleri ve dosyaları taranarak demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve klinik süreçleri incelenmiş ve hastalar telefonla aranarak klinik anamnezleri derinleştirilmiştir. 171 hasta içinden safra kesesi taşı radyolojik olarak kliniğimizde tespit edilmiş olan 85 hasta, akut biliyer pankreatit tanısı almadan önce, semptomatik kolelitiazis ve asemptomatik kolelitiazis olguları olarak iki alt gruba ayrılarak klinik bulgu ve izlemleri karşılaştırılmıştır. Alt grupların karşılaştırmalı analizleri ki-kare testi kullanılarak *IBM SPSS Statistics 20 for Windows* (Illinois, USA) programı ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3. Hastaların gruplandırma şeması.

Tablo 1. Akut pankreatitlerin etyolojik sınıflandırması (n=326).

	Hasta sayısı (n)
Alkole bağlı pankreatit	6
Ailesel hiperlipidemiye bağlı pankreatit	5
İdiyopatik pankreatit	10
Biliyer pankreatit	305

Tablo 2. Çalışma dışı tutulan hasta grupları (n=134).

	Hasta sayısı (n)
İletişim bilgisi eksik/ulaşılamayan	91
Post-ERCP + Postkolesistektomi pankreatit	15
Pankreas kanseri	2
Eks olan hastalar	26

BULGULAR

Çalışmada 1 Ocak 2005 ve 31 Mart 2013 tarihleri arasında akut biliyer pankreatit tanısıyla İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi servisinde tedavi gören ve anamnezleri derinleştirilen 171 hasta ve bu hastaların içinde kolelitiyazis tanısı radyolojik olarak tespit edilmiş 85 hastanın demografik özellikleri Tablo 3 ve 4'te verilmiştir. Akut biliyer pankreatitli 94 kadın, 77 erkek olmak üzere toplam 171 hasta bulunmaktadır. Bu hastalardan erkeklerin yaş ortalaması $54,14 \pm 17,33$ yıl ve kadınların yaş ortalaması $53,59 \pm 17,8$ yıl olup cinsiyete göre yaş ortalaması için anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,837$). Hastaların ortalama şikayet süreleri 4 gün, ortalama yatış süreleri 9 gündür. Hastaların %19,88'i sigara kullanmaktadır. Yandaş hastalığı olan 88 hasta mevcuttur. Hasta takip süresi ortanca değeri ise 35 ay olarak hesaplanmıştır. Yandaş hastalıklar içinde %35,67 oranıyla kardiyak hastalık ilk sırada yer almaktadır ve %17,54 ile metabolik hastalıklar ikinci sırada bulunmaktadır.

Radyolojik olarak kolelitiyazis olduğu dökümanate edilmiş 45 kadın, 40 erkek olmak üzere toplam 85 hastanın cinsiyete göre yaş ortalamaları K/E : $55,02 \pm 17$ / $50,93 \pm 16,70$ olduğu ve arasında anlamlı fark olmadığı görülmektedir ($p=0,275$). Bu hasta grubunda ortalama şikayet süresi 4 gün olup, ortalama yatış süresi 8,8 gündür. Hasta takip süresi ortanca değeri ise 34 ay olarak hesaplanmıştır. Yandaş hastalığı olan hasta sayısı 46'dır. Kardiyak hastalık %36,47 ile ilk sırada yer almaktadır (Tablo 4).

Anamnezi derinleştirilen 171 hasta ve kolelitiyazisi radyolojik olarak tespit edilmiş 85 hastanın başvuru anındaki vital ve laboratuvar bulgularının ortalama ve değerleri tablo 5 ve 6'da yer almaktadır.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen akut biliyer pankreatit hastalarının demografik özellikleri (N=171).

	Hasta sayısı (N)	%
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	94/77	54,97 / 45,02
Ortalama yaş	54	
Ortalama yaş (Kadın)	53,58	
Ortalama yaş (Erkek)	54,14	
Ortalama yatış süresi	9,01 gün	
Ortalama şikayet süresi	4 gün	
Takip süresinde ortanca değer	35 ay	
Sigara kullanımı	34	19,88
Yandaş hastalık sayısı: (n=88)*		
Metabolik	30	17,54
Kardiyak	61	35,67
Nörolojik	6	3,5
Gastrointestinal	11	6,43
Solunumsal	9	5,26
Diğer	11	6,43

*: Bir veya birden fazla yandaş hastalığı olanların sayısı.

Tablo 4. Kolelitiazisi radyolojik olarak kliniğimizde tespit edilmiş olan hastaların demografik özellikleri (N=85).

	Hasta sayısı (N)	%
Cinsiyet (Kadın /Erkek)	45/40	52,94 / 47,06
Ortalama yaş	53	
Ortalama yaş (Kadın)	55	
Ortalama yaş (Erkek)	51	
Ortalama yatış süresi	8,88 gün	
Ortalama şikayet süresi	4 gün	
Takip süresinde ortanca değer	34 ay	
Sigara kullanımı	15	17,64
Yandaş hastalık sayısı: (n=46)*		
Metabolik	13	15,29
Kardiyak	31	36,47
Nörolojik	3	3,52
Gastrointestinal	8	9,41
Solunumsal	5	5,88
Diğer	6	7,05

*: Bir veya birden fazla yandaş hastalığı olan radyolojik olarak taşı tespit edilmiş hastalar

Hastaların vital bulgularının ortalama değerleri normal referans değerleri içerisinde seyretmektedir. Hastaneye başvuru anında ilk saptamalara göre, ortalama ve medyan değerlerde, lökositoz ve CRP yükseklikleri, direkt hakimiyetli bilirubinemi, transaminazlarda, ALP ve LDH değerlerinde yükselme ve amilaz yüksekliği dikkati çekmektedir. Tanıda yardımcı bir belirteç olan amilaz değeri ortalamasının genel grupta 1402 U/L, alt grupta (Tablo 6) 1575 U/L olduğu görülmektedir.

Tablo 5. Akut biliyer pankreatit hastalarının başvuru anındaki vital ve laboratuvar bulguları.

	Ortalama	Medyan
VİTAL DEĞERLER (n=168)		
Kan basıncı (Sistolik, mmHg)	124,67	120
Kan basıncı (Diyastolik, mmHg)	76,88	80
Nabız (#/dk)	83,27	84
Ateş ($^{\circ}\text{C}$)	36,88	37
LABORATUVAR DEĞERLERİ		
Lökosit ($10^3/\text{uL}$) (n=169)	12.465	11.870
Total Bilirubin (mg/dL) (n=167)	2,47	2
Direkt Bilirubin (mg/dL) (n=169)	1,55	1
AST (U/L) (n=170)	168,29	96
ALT (U/L) (n=171)	197,5	106
ALP (U/L) (n=168)	175,37	137
Kalsiyum (mg/dL) (n=168)	9,14	9
LDH (U/L) (n=167)	401,26	324
Amilaz (U/L) (n=171)	1402,90	1126
Hematokrit (%) (n=169)	39,88	40
Glukoz (mg/dL) (n=171)	134,88	125
CRP (mg/L) (n=127)	56,56	21
Üre (mg/dL) (n=160)	35	33
Kreatinin (mg/dL) (n=159)	0,93	0,825
Trombosit ($10^3/\text{uL}$) (n=141)	259.213	237.000
PaO2 (mmHg) (n=13)	66,28	68

Tablo 6. Safra kesesi taşı radyolojik olarak tespit edilen hastaların başvuru anındaki vital ve laboratuvar bulguları.

	Ortalama	Medyan
VİTAL DEĞERLER (n=84)		
Tansiyon (Sistolik, mmHg)	124	120
Tansiyon (Diyastolik, mmHg)	77	80
Nabız (#/dk)	83	82
Ateş (°C)	36,9	36,8
LABORATUVAR DEĞERLERİ		
Lökosit(10^3 /uL) (n=85)	12,517	11,935
Total Bilirubin (mg/dL) (n=82)	2,56	1,625
Direkt Bilirubin (mg/dL) (n=83)	1,69	0,885
AST (U/L) (n=85)	164	100
ALT (U/L) (n=85)	185	104
ALP (U/L) (n=85)	168	138
Kalsiyum (mg/dL) (n=84)	9,10	9,3
LDH (U/L) (n=83)	409	323
Amilaz (U/L) (n=85)	1575	1149
Hematokrit (%) (n=84)	39,86	40,05
Glukoz (mg/dL) (n=85)	132	124,5
CRP (mg/L) (n=66)	63,30	21,5
Üre (mg/dL) (n=81)	37	33
Kreatinin (mg/dL) (n=80)	0,97	0,825
Trombosit (10^3 /uL) (n=72)	254.542	237.000
PaO ₂ (mmHg) (n=6)	71,17	68

Akut biliyer pankreatit tanısıyla takip ettiğimiz olgularda radyolojik olarak tespit edilmiş kolelitiyazis olgularının semptomatik ve asemptomatik olma oranları Tablo 7’de yer almaktadır. Toplam 85 hastadan oluşan bu alt grupta 17 hasta (%20) akut pankreatit geçirmeden önce ‘biliyer kolik’ tanımlarken, 68 hasta (%80) kolelitiyazis tanısını akut biliyer pankreatit klinik bulgularıyla başvuru anında, acil polikliniğimizde aldıklarını ifade edip, biliyer semptom tarif etmemektedirler.

Tablo 7. Kolelitiyazisli akut biliyer pankreatitlerde semptom sorgulama tablosu (n=85).

	Hasta sayısı (n)	%
Semptomatik kolelitiyazis hastaları	17	20
Asemptomatik kolelitiyazis hastaları	68	80

Akut biliyer pankreatitli hastalar (N=171) klinik ve laboratuvar verileriyle Atlanta sınıflandırmasına göre analiz edilmiştir. Hastaların %16,37’sinin (n=28) kliniğinin ciddi pankreatit tablosunda izlendiği ortaya konulmuştur (Tablo 8).

Akut biliyer pankreatitli hastalar (N=171) klinik, laboratuvar izlemleri ve radyolojik bulgularına göre Modifiye Atlanta Sınıflandırması’na göre de analiz edildiler. Bu sınıflandırmaya göre hastaların %19,88’i (n=34) komplike klinik süreç gösterdiler (Tablo 9).

Modifiye Atlanta Sınıflandırması ile radyolojik olarak kolelitiyazisi kliniğimizde tespit edilebilmiş olgular (N=85) komplike olup olmamalarına göre analiz edildi. Hastaların %16,47’sinin (n=14) kliniği bu sınıflandırmaya göre komplike olarak yorumlandı (Tablo 10).

Tablo 8. Atlanta Sınıflandırmasına göre ciddi akut biliyer pankreatitli hastalar.

Kriter	Kriteri taşıyan hasta sayısı (n)	Kriteri taşıyan hasta sayısı / veriye sahip hasta sayısı (n/N)
pO ₂ ≤ 60 mmHg	3	3/13
Kreatinin > 2,0 mg/dL	2	2/160
Sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg	14	14/168
GİS kanaması (> 500 mL/24 s)	0	0/171
Koagülopati		
Trombosit ≤ 100.000	1	1/141
Fibrinojen ≤ 1.0 g/L	0	0/171
D-Dimer > 80 µg/mL	0	0/171
Metabolik bozukluk (Ca ⁺⁺ < 7,5 mg/dL)	8	8/154
Toplam ciddi pankreatitli hasta sayısı	28	28/171

Hastaların yandaş hastalık ve kolelitiyazis semptomları arasında olası ilişki araştırılmıştır. Radyolojik olarak safra kesesi taşı tespit edilmiş olgulardan (n=85), semptomatik olanlarda (n=17) asemptomatik olanlara (n=68) göre yandaş hastalık oranı daha fazladır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,021) (Tablo 11).

Tablo 9. Çalışmaya alınan akut biliyer pankreatit hastalarının Modifiye Atlanta Sınıflandırmasına göre klinik analizi.

Kriter	Kriteri taşıyan hasta sayısı (n)	Kriteri taşıyan hasta sayısı / veriye sahip hasta sayısı (n/N)
Pankreatik nekroz olmaksızın organ yetersizlik bulgusu taşımak	23	23/171
Nekrotizan pankreatit (BT bulgusuna göre)	6	6/162 [†]
Pankreatik apse	0	0/162
Pankreatik psödokist	4	4/162
Peripankreatik koleksiyon	1	1/162
<i>Modifiye Atlanta Sınıflandırması'na göre Komplike hastaların toplam sayısı</i>	34	34/171*

*A. biliyer pankreatitli hastalar (n=171)

[†]Radyolojik değerlendirme raporlarına göre irdelenen hastaların sayısı (n=162)

Tablo 10. Radyolojik olarak kolelitiyazisi tespit edilmiş hastalarda Modifiye Atlanta Sınıflandırmasının uygulanması (n=85).

Kriter	Kriteri taşıyan hasta sayısı (n=85)*
Pankreatik nekroz olmaksızın organ yetersizlik bulgusu taşımak	13
Nekrotizan pankreatit (BT bulgusuna göre)	1
Pankreatik apse	0
Pankreatik psödokist	0
Peripankreatik kolleksiyon	0
<i>Modifiye Atlanta Sınıflandırması'na göre komplike hastaların toplam sayısı</i>	<i>14</i>

*: Radyolojik olarak safra kesesi taşı tespit edilmiş hastalar

Modifiye Atlanta Sınıflandırmasına göre alt gruplara ayrılmış 85 hastanın semptom durumlarının kliniğe etkisi araştırılmıştır. Hastaların önceden asemptomatik olup olmamasının pankreatit tablosu geliştiğinde klinik seyrin komplike veya komplike olmamasına etkisi yoktur ($p=0,108$) (Tablo 12).

Tablo 11. Hastaların yandaş hastalık ve semptom ilişkisi (n=85).

	Yandaş Hastalığı Olmayanlar	Yandaş Hastalığı Olanlar
Semptomatik	3	14
Asemptomatik	33	35
p=0,021		

Hastaların safra kesesi taş boyutları, bir santimetrenin altı, bir santimetre ve üstü olarak gruplandırılmıştır. Safra kesesi taşı boyutunun, hastada akut biliyer pankreatit geliştiğinde, klinik gidişatın komplike olup olmayacağını belirlemede rolü yoktur ($p=0,728$) (Tablo 13).

Tablo 12. Hastaların pankreatit öncesi semptomlarının klinik sınıflandırmalarıyla ilişkisi (n=85).

	Semptomatik Hastalar	Aseptomatik Hastalar
Klinik durumu Komplike Hastalar*	5	9
Klinik durumu Komplike Olmayan Hastalar*	12	59
p=0,108		

*Hastaların klinik durumları Modifiye Atlanta Sınıflandırmasına göre yapılmıştır.

Akut biliyer pankreatitli olguların anamnezleri derinleştirilerek ‘biliyer kolik’ ve ‘gastrik’ semptomlar ayırdedilmiştir. Semptomatik hasta grubunda dört, aseptomatik hasta grubunda 61 hasta kolelitiyazis tanısını ilk kez pankreatit kliniği ortaya çıktığında öğrenmiştir. Başka bir deyişle önceden kolelitiyazis tanısı konmuş olan olgular semptomatik grupta 13 hasta, aseptomatik grupta ise yedi hastadır. Bu hastalar içinde sadece semptomatik gruptaki dokuz hasta kolelitiyazisin klinik risklerinden haberdardır. Önceden kolelitiyazis tanısı konmuş hastalara doktor önerilerinin neler olduğu sorgulandığında, semptomatik gruptaki 13 hastanın sekizine doktor önerisi ameliyat, bir hastaya takip olmuş iken dört hastada ameliyat kararı hastaya bırakılmıştır. Aseptomatik grupta rastlantısal olarak tanı konmuş olan yedi hastada ise doktor önerileri üç hastada ameliyat, üç hastada takip ve bir hastada kararın hastaya bırakılması olmuştur (Tablo 14).

Tablo 13. Safra kesesi taşı boyutunun klinik sınıflandırmadaki rolü (n=85).

	Taş Boyutu <1cm	Taş Boyutu ≥1cm
Klinik durumu Komplike Hastalar*	9	5
Klinik durumu Komplike Olmayan Hastalar*	49	22
p=0,728		

*Hastaların klinik durumları Modifiye Atlanta Sınıflandırmasına göre yapılmıştır.

Tablo 14. Derinleştirilmiş anamnez bulguları.

	Semptomatik Hastalar (n=17)	Aseptomatik Hastalar (n=68)
Eşlik eden gastrointestinal semptomu olan hastalar	6	35
Gastroskopisi olan hastalar	3	16
Gastrointestinal hastalık tanısı olanlar	3	12
Kolelitiyazis tanısı olan hastalar	13	7
Kolelitiyazis tanısı nasıl öğrenilmiş	12 R - 1 C	7 B
Kolelitiyazisin klinik riskleri bilen hastalar	9	-
Kolelitiyazis tanısı olan hastalara doktor önerileri	8 A 4 S 1 T	3 A 1 S 3 T
Opere edilen hastalar	15	45

Kısaltmalar: A: Ameliyat önerilmiş, B: Rastlantısal olarak öğrenilmiş, C: *Check-up* sırasında öğrenilmiş, R: Karın ağrısıyla başvurduğunda radyolojik değerlendirmeyle öğrenilmiş, S: Ameliyat veya takip kararı hastaya bırakılmış, T: Takip önerilmiş

Tablo 15’te akut pankreatit öncesi kolelitiyazis tanısı konmuş ve pankreatit geliştikten sonra klinikleri komplike pankreatit olarak değerlendirilmiş semptomatik üç hasta ve asemptomatik iki hasta yer almaktadır. Hastalardan alınan anamneze göre, semptomatik gruptakilerden ikisine ameliyat önerilmiş ve klinik riskler anlatılmış olmasına rağmen bir hastada karar hastaya bırakılmış ve klinik riskler anlatılmamıştır. Asemptomatik komplike grupta ise doktor önerisi bir hastada ameliyat olmasına rağmen klinik riskler anlatılmamış ve diğer hastada riskler anlatılarak takip önerilmiştir.

Bir başka deyişle önceden kolelitiyazis tanısı konan ve ameliyat kararının hastaya bırakıldığı bir hastada klinik komplike seyretmiştir. Asemptomatik hasta grubunda ise rastlantısal olarak safra kesesi saptanan ve takip önerilmiş olan bir hastada klinik tablo yine komplike olmuştur.

Tablo 15. Komplike pankreatit geçirmeden önce kolelitiyazis tanısı alan beş hastada doktorların önerileri ve hastalarını bilgilendirme durumları.

Hasta No.	Tanıyı Koyan Doktorun Önerisi	Doktor klinik riskleri anlattı mı?
55	S	H
62	A	E
85	A	E
18	T	E
36	A	H

Kısaltmalar: A: Ameliyat önerilmiş, E: Evet, H: Hayır, S: Ameliyat veya takip kararı hastaya bırakılmış, T: Takip önerilmiş

Hastalar taş boyutları bir santimetrenin altı (n=58), bir santimetre ve üstü (n=27) ve safra çamuru (n=16) ve safra kesesinde taş varlığı radyolojik olarak tanımlanamayan akut biliyer pankreatitli olgular (n=70) olarak sınıflandırıldı ve aralarında semptomatik olma açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,561, Tablo 16).

Tablo 16. Akut biliyer pankreatit hastalarının safra kesesi taşlarına ve semptomlarına göre dağılımı (n=171).

	Semptomatik (n; %)	Asemptomatik (n; %)
Taş boyutu <1 cm (n=58)	11; %19	47; %81
Taş boyutu ≥1 cm (n=27)	6; %22	21; %78
Safra çamuru (n=16)	5; %31	11; %69
Taş varlığı gösterilemeyen hastalar (n=70)	20; %29	50; %71

Kolelitiyazisleri Radyoloji Anabilim Dalı'nda gösterilebilmiş hastaların taş boyutlarının, klinik semptomlarına etkisi olmadığı görülmektedir (p=0,727, Tablo 17).

Anabilim Dalı'nda akut pankreatit tanısı alan hastalar içinde (n=326), eks olan hastaların (n=26) klinik dosyaları incelendiğinde, 19 hastanın 60 yaş ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Hastaların yatış süreleri değişkenlik göstermektedir (Tablo 18).

Tablo 17. Kolelitiyazisde taş boyutu ve semptom ilişkisi (n=85).

	Semptomatik Hastalar	Aseptomatik Hastalar
Taş Boyutu <1cm	11	47
Taş Boyutu ≥1cm	6	21
p=0,727		

Sadece dört hastanın yandaş hastalığı olmadığını, diğer 22 hastanın ciddi yandaş hastalıklara sahip oldukları görülmektedir. 15 hastada radyolojik olarak akut biliyer pankreatite neden olan safra yolu taşı, kolelitiyazis ve safra kesesi çamuru gösterilebilmiştir. Üç hastada nekrotizan pankreatit tablosu gelişmiştir. Dört hasta anamnezlerinde daha önceden bilinen safra kesesi taşından bahsetmişlerdir. Kliniğimizde takipleri sırasında opere edilenlerin sayısı sekizdir (Tablo 18).

Hastaların ölüm nedenlerine bakıldığında, sekiz hasta taburcu edildikten sonra eks olduğu için ölüm nedenleri netlik arz etmemektedir. Altı hasta mevcut yandaş hastalıkları nedeniyle eks olmuştur. İki hasta pankreas kanseri nedeniyle eks olmuştur. Dokuz hastada pankreatite bağlı ölümler görülmüştür. Bu hastalarda kayda geçen faktörler SIRS, ARDS, MOF, nekrotizan pankreatit, pankreatik yetersizlik olarak tespit edilmiştir (Tablo 18).

Ölen hasta grubundaki 75 yaşında erkek hastanın akut pankreatit nedeniyle takibe alındığında, safra kesesi taşından habersiz olduğu, ERCP ve sfinkterotomi yapıldıktan sonra operasyon önerisini yandaş hastalıklarını öne sürerek kabul etmediği öğrenilmiştir. Hasta, klinik durumu 7. günde düzeliş taburcu edilmiştir. Hastanın taburculuğundan 1 yıl sonra, dış merkezde saptanan safra kesesi perforasyonu nedeniyle öldüğü öğrenilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Akut biliver pankreatit nedeniyle takip edilmiş hastalardan eks olanların

Yaş/Cinsiyet	Yandaş hastalık	Yatış süresi (gün)	Pankreatit öncesi kolelitiazis biliniyor mu?	Radyolojik bulgular	Opere * edilmiş mi?	Eksitus nedeni
85/E	KAH	1	E	SH, KL, ÖP	H	ARDS
76/E	HT, DM	28	H	ÖP, PK	E	ARDS
30/E	HL	2	H	SS, ÖP, PK	H	SIRS
87/E	BPH	14	H	KL, ÖP, PK	H	ARDS
60/E	KAH	15	H	SS, NP	H	NP
77/E	İKH	25	H	NP	E	NP
39/E	-	51	H	NP	E	NP
70/E	-	1	H	ÖP, PK	H	MOF
75/E	HT, KAH	7	H	ST, SH, KS, ÖP	H	SP
42/E	-	10	E	KP, ÖP	H	PY
73/E	HT, DM, SVO	2	H	ÖP, PC	H	PC
56/K	KAH, DM, ÜK	8	H	SH, ÖP, PC	H	PC
53/E	HT, KOAH, AC, PC	19	H	ÖP	H	Ko
77/K	HT, DM, KKY, SVO	12	H	KL, KS, ÖP	H	Ko

Tablo 18. Devam

52/E	PC	9	H	SS, ÖP, PC	H	Ko
73/K	HT, KBY, G	34	H	ST, ÖP	E	Ko
62/E	HCC	6	H	ST, ÖP	H	Ko
71/E	HT, MC, PC	3	H	ÖP, MC, PC	H	Ko
64/K	DM	6	H	ST, ÖP, PK	E	X
76/K	RA	15	H	KL, ÖP	E	X
74/K	HT, KKY	4	E	ÖP	H	X
76/K	EPL	1	E	ST, ÖP	H	X
58/E	DM	10	H	SS, ÖP, PK	E	X
82/E	-	20	H	ST, ÖP	E	X
61/E	HT	16	H	SS, SH, ÖP	H	X
80/E	HT, KBY	7	H	ÖP	H	X

Kısaltmalar: A: Ameliyat kararı, AC: Akciğer kanseri, ARDS: *Akut respiratuvar distres sendromu* (Akut sıkıntılı solunum sendromu), BPH: Benin prostat hipertrofisi, DM: Diabetes Mellitus E: Evet, EPL: Epilepsi, ERCP: Endoskopik retrograt kolanjiyopankreatografi, G: Guatr, GISP: Gastrointestinal sistem patolojisi, H: Hayır, HCC: Hepatoselüler karsinom, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, İKH: İskemik kalp hastalığı, KAH: Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, KKY: Kronik kalp yetersizliği, KL: Koledokolitiazis, Ko: Yandaş hastalık, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KP: Kronik pankreatit, KS: Perikolesistik sıvı, MC: Mide kanseri, MOF: Multi-organ yetersizliği, NP: Nekrotizan pankreatit, ÖP: Ödematöz pankreatit, PC: Pankreas kanseri, PK: Peripankreatik kolleksiyon, PY: Pankreatik yetersizlik, RA: Romatoid artrit, SH: Hidropik safra kesesi, SIRS: Sistemik enflamatuvar cevap sendromu, SP: Safra kesesi perforasyonu, SS: Safra kesesi çamuru, ST:Kolelitiazis, SVO: Serebrovasküler olay, ÜK: Ülseratif kolit, X: Ölüm nedeni bilinmeyenler

TARTIŞMA

Semptomatik safra kesesi taşlarının tedavisi kolay olmasına karşın asemptomatik taşlar terapötik ikilem oluşturduğundan tedavisi zordur (46).

Toplumdaki yaş ortalaması ve obezite ile metabolik sendrom prevalansı arttıkça kolelitiyazis görülme sıklığı artmaktadır. Safra kesesi taşlarının çoğu sessiz olmasına rağmen 40 yaş üzerindeki hastaların %40'ından fazlasında semptom ve ciddi komplikasyonlar oluşturmaktadır (47). Asemptomatik kolelitiyazis hastalarında yıllık biliyer pankreatit oluşma yüzdesi her yıl artış göstermektedir (%0,04-1,5) (48). Çok merkezli çalışmalarda biliyer pankreatitin diğer etyolojilere göre daha ciddi klinik seyir gösterdiği tespit edilmiştir (49). Etiyoloji biliyer pankreatit ise definitif safra kesesi taşı tedavisinin, aynı hastane yatışında en geç iki hafta içinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir (50). Akut biliyer pankreatit geliştikten sonra prognostik belirteçler ve sınıflandırmalar kullanılarak klinik yönetimin oluşturulmasında, güçlüklerle karşılaşilmektedir. Başa çıkmak gereken bu zorluklar, pankreatit başlamadan önce komplikasyon açısından safra taşı boyutu, fonksiyonel testler gibi bazı prediktif değerlerin aranmasına neden olmuştur (31-35, 37, 51-56). Biz de çalışmamızda sessiz safra taşlarının akut pankreatitteki önemini araştırırken olguların klinik progreslerini bu prediktif değerlerle birlikte ele aldık.

Diğer yandan, safra kesesi taşlarının doğal seyri hakkında literatür çok az prospektif çalışma içermektedir (57-59). Festi ve ark. (58)'nin 8 yıllık prospektif çalışmasında asemptomatik 580 hastanın sadece %11,4'ü ciddi semptomatik hale gelmiştir. Semptomatik hastalarda hafif semptomları olanların %25'i ciddi semptomatik hale gelmiş, ciddi semptomları olanların %35'inde klinik, ciddi semptomlarla devam

etmiştir. Çalışmada hafif semptomatiklerin %58'inde semptomlar kaybolmuştur (58). Biliyer semptomlardaki bu potansiyel değişiklikler akıllara 'kolelitiyazis saptanan hastaların ameliyat endikasyonlarını koyarken, hastaların semptom durumu mu yoksa olası biliyer komplikasyonlar mı temel alınmalıdır?' sorusunu getirmektedir. Festi ve ark. (58)'nın çalışmasında kolesistektomiler en fazla %41,3 oranı ile asemptomatik grupta olmuştur. Bu çalışmada, asemptomatik hasta grubundaki yüksek ameliyat oranları, takiplerdeki olası komplikasyonları gölgelemiş olabilir. Ayrıca biliyer komplikasyonların ne kadarı asemptomatik grup içerisinde çıkmış açık değildir.

Safra kesesi taşlarının ilk klinik bildirimini ölüm veya hayatı bir komplikasyon açısından sorgulayan retrospektif bir çalışmada, ölen 30 hasta analiz edilmiştir (60). Bu hastaların %20'sinin (n=6) biliyer ağrı epizodlarının ve kolelitiyazis tanılarının olduğu bildirilmiştir. Hastaların %80'i (n=24) asemptomatik kolelitiyazis hastasıdır. Bu asemptomatik hastaların %10'unun önceden kolelitiyazis tanısı mevcuttur; %70'i ise safra kesesi taşından habersizdir (60). Bizim çalışmamızda da eks olan 26 olgudan sadece dördünde bilinen kolelitiyazis tanısı olduğu görülmüştür.

Venneman ve ark. (48)'nin çalışmasında, Gracie ve Ransohof'un 1980'deki araştırmalarından bahsedilerek 'semptomatik hastalar için olası komplikasyonlar kolesistektomiyle önlenmelidir' sonucu yer almaktadır; asemptomatik hastalar için ise bunun yapılmadığından bahsedilmektedir. Oysa ki komplikasyon riski yüksek olabilecek küçük safra taşı olanların profilaktik kolesistektomiden ciddi kazanımlarının olabileceği savunulmaktadır. Venneman ve ark. (48) bu çalışmalarında bir önceki çalışmalarını anlatıp, Markov modeli ve Monte Carlo simülasyonunu kullanarak asemptomatik küçük taşları olan hastalar için 10 yıllık takip hipotezi oluşturmuşlardır. Hastaların %3,2'si akut kolesistit, %1,8'i koledokolitiyazis, %0,9-%3,4'ü akut

pankreatit komplikasyon oranları oluşturmuştur. Araştırıcılar tüm bunların profilaktik kolesistektomiyle önlenebileceğini savunmuşlardır (48). Bu alışma 45 yıllık hipotezle daha genç yaş grubu için tekrar tasarlandığında, ekonomik anlamda da takip stratejisine göre profilaktik kolesistektominin daha uygun olduğunu savunmaktadır.

Aseptomatik hastalarda biliyer kolik tanımına girmeyen dispeptik yakınmalar, midede gaz ve epigastrik bölgede rahatsızlık şikayetleri olabilmektedir (61). Akut biliyer pankreatit başladığı anda hastadaki ağrı, biliyer kolik olarak değerlendirilmemelidir. Pankreatite bağlı ağrı, genellikle epigastrik bölgeden başlayan ve sırtta yayılan, 30 dakika içinde maksimum yoğunluğa ulaşan ve 24 saatten uzun süre devam eden, sıklıkla bulantı ve kusmanın eşlik ettiği bir ağrıdır (62). Bizim alışmamızda da olguların anamnez verilerinde biliyer, dispeptik ve pankreatite bağlı ağrı birbirinden ayırarak ele alınmıştır.

Cochrane Collaboration 2009'da yayınladığı derlemede, aseptomatik kolelitiyazis hastaları için ameliyat kararı konusunda henüz kılavuz olabilecek yayın olmadığını bildirmektedir. Bu yayın, aseptomatik hastalarda cerrahinin olası komplikasyonlarını göze alabilecek kadar tıkanma sarılığı, biliyer pankreatit, safra kesesi kanseri görülme oranlarında düşüş gösteren ve yeterli takip süreleri içeren çalışmaların gerektiğini belirtmektedir (63).

Literatürde aseptomatik safra kesesi taşlarının doğal seyriyle ilgili, hayat boyu sadece %10-25 oranında semptomatik hastalığa dönüştükleri ve ilk semptom olarak en az bir biliyer kolik epizodu yaşamadan genellikle biliyer komplikasyona yol amadıkları bildirilmektedir (64). Biliyer komplikasyon oluştuktan sonra kaçının aseptomatik kolelitiyazis taşıyıcısı olduğunu sorgulayan bir yayın yoktur.

Çalışmamızda, akut biliyer pankreatitli hastaların retrospektif olarak demografik bulguları, laboratuvar bulguları, klinik süreçleri ve kliniğe başvurmada önceki semptomları incelenmiştir. Kolelitiyazis olgularında altın standart tanı yöntemi olan transabdominal US'nin 5 mm ve üzerindeki taş boyutları için %97 sensitivite ve %95 spesifisite gösterdiği bilinmektedir (47). Biliyer komplikasyonlar için potansiyel oluşturan mikrolitiyazisler için (1-5 mm) ise US'nin sensitivitesi daha da düşmektedir (47). Elde ettiğimiz hasta popülasyonunun yarısında, akut biliyer pankreatit tanısı konulmasına rağmen, radyolojik olarak kliniğimizde kolelitiyazislerinin tespit edilemediği görülmüştür. Tüm hastaların biliyer semptomları çalışmanın temelini oluşturduğu için radyolojik açıdan kolelitiyazisi gösterilemeyen hastalar çalışma grubundan ayrılmıştır. Radyoloji Anabilim Dalı tarafından safra kesesi taşı ortaya konulmuş hastalar ayrıntılı klinik analize alınmış ve biliyer ağrı tanımlayan hastalar semptomatik, tanımlamayanlar ise asemptomatik hasta alt gruplarını oluşturmuştur.

Tüm biliyer pankreatitli olgular ve alt gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde hastaların cinsiyet dağılımı ve cinsiyete göre yaş ortalaması dağılımında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da, kolelitiyazisin toplumda kadınlarda daha fazla görülmesine rağmen erkeklerde daha fazla pankreatite neden olması, hastaların cinsiyet dağılımını birbirine yaklaştırmış olabilir (3). Genel hasta serimizde yandaş hastalıklar içinde kardiyak problemler ilk sırada yer almaktadır. Pankreatit ve kardiyak hastalık birlikteliği, kolelitiyazis olgularında kardiyak problemleri, biliyer pankreatit risk faktörü olarak düşündürmektedir. Bu konuda sonuçlarımızı destekleyen, asemptomatik hastalar için risk tabakalandırmasının yapıldığı bir çalışma mevcuttur (65). Lee ve ark. (65) çalışmalarında asemptomatik hastalardaki koroner arter hastalığının safra taşı kaynaklı

biliyer olay riskini arttırdığı, kontrol grubuyla kıyaslandığında biliyer kolik oranında anlamlı bir kümülatif artış olmadığı belirtilmektedirler.

Çalışmamızda istatistiksel analizler sonucu semptomatik kolelitiazis olgularında asemptomatik olanlara göre yandaş hastalık oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bu durum, yandaş hastalığı olanlar için biliyer ağrı görülme oranının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar, hangi hastaların semptomatik veya komplike biliyer hastalık haline geleceğini öngöremese de asemptomatik hastaları düşük (3 mm üstü, 2 cm altı taşı olan yandaş hastalığı olmayanlar) ve yüksek riskli (2,5 cm üzerinde ve 3 mm altında taş boyutuna sahip yandaş hastalıkları olanlar) olarak gruplandırmaktadır (64).

Bu çalışma, safra kesesi taşları radyolojik olarak ortaya konulmuş ve biliyer pankreatit tanısıyla kliniğimizde takip edilmiş hastaların büyük çoğunluğunun daha önce asemptomatik olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç bize, asemptomatik kolelitiazis kavramının morbidite ve mortalite açısından büyük riskler içeren biliyer pankreatit için, hiç de masum olmadığını göstermiştir. Düşüncemizi destekleyen bir çalışmada, kolelitiazis hastaları için biliyer komplikasyonlar öncesi uyarıcı bir biliyer kolik epizodu araştırılıp hastaların yaklaşık yarısında pankreatit öncesi biliyer kolik olmadığı tespit edilmiştir (17). Oysa literatürde genellikle hastaların biliyer komplikasyonlar öncesinde en az bir biliyer ağrı epizoduna sahip oldukları ifade edilmektedir (66, 67).

Klinik ve laboratuvar verilerimiz doğrultusunda değerlendirmeye aldığımız 171 kişilik hasta grubunda klinik süreç, Atlanta ve Modifiye Atlanta Sınıflandırmaları ile belirlenmiştir (36). Pankreatit öncesi semptomatik veya asemptomatik olmanın, pankreatit geliştikten sonra klinik seyre etkisi irdelenmiştir. Pankreatit geliştikten sonra,

hastaların daha önce semptomatik olup olmamasının, klinik açıdan hastalık seyrinin komplike olup olmamasına etkisinin olmadığı görülmüştür. Literatür bilgileri, daha önce bir kez bile biliyer ağrı tanımlamış olan hastalarda kolesistektomi endikasyonuna işaret ederken asemptomatik hastalara net olarak cerrahi öneri getirmemektedir (63, 68). Biliyer komplikasyonların en önemlisi olan pankreatit kliniği bir kez ortaya çıktığında semptom durumunun komplike klinik seyrinde etkisiz olması, kolelitiyazise yaklaşım konusunda bizlere semptomatik ve asemptomatik olgulara bir bütün olarak bakmak gerektiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda, kolelitiyazisi radyolojik olarak doğrulanmış olguların çoğunlukla milimetrik boyutta taşlara sahip olduğu ortaya çıkmıştır; bu durum literatürle uyumludur (69, 70). Ancak safra kesesi taşı boyutunun hastada semptom oluşturma açısından etkisiz olduğu görülmüştür ki bu durum literatürle uyumsuzdur (64).

Araştırmamızda, bir santimetreyi eşik sınır olarak kabul ettiğimizde, bir santimetre altı veya bir santimetre ve üstü safra kesesi taşı boyutunun klinik seyrin komplike olup olmamasına etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

Ayrıntılı anamnez verilerine göre, semptomatik gruptaki kolelitiyazis hastalarının çoğu kliniğimize başvuruları öncesi tanı almışlardır ve yaklaşık yarısının kolelitiyazisin klinik risklerinden haberdar olmadıkları görülmüştür. Bu hastalar doktorları tarafından açık şekilde ameliyat önerisinde bulunulmadığını da dile getirmişlerdir. Benzer bir durum, asemptomatik grupta dispeptik yakınmalar doğrultusunda tetkik edilirken, rastlantısal olarak kolelitiyazis tanısı alan olgular içinde de biliyer risk bilgisi bulunmadığını ortaya koymuştur. Her iki grupta da doktor önerileri dahilinde klinik takip ve ameliyat kararlarının hastanın kendisine bırakılabildiği belirsizlikler mevcuttur. Bu durum, literatürdeki semptomatik taşlar için

cerrahi yaklaşım önerisine de ters düşmektedir. Hekimi ve hastayı definitif tedavi kararı konusunda belirsizliklere sürükleyen temel hususlar hastanın yaşı ve yandaş hastalıklarıdır. Koroner arter hastalığı ve kolelitiazis görülme sıklığı arasındaki doğru ilişki, hasta semptomatik de olsa, doktorların terapötik yaklaşımını etkileyebilmektedir (71). Çalışmamızda komplike klinik süreç açısından her iki alt grupta da tanı aldıklarında takip önerisi sunulan birer hastanın, komplike akut biliyer pankreatitle karşılaştıkları görülmüştür. Tüm akut biliyer pankreatitli hastalar içinde ölen olguların, genellikle koroner arter hastalığı ve diyabet gibi kardiyak ve metabolik yandaş hastalıklara sahip, ellibeş yaş üstü erkek hastalar oldukları görülmektedir. Bu çalışmada kolelitiazis tanısı alan hastalarda klinik yönetim açısından risk belirlemede yaş ve yandaş hastalıklar ön plana çıkmıştır.

Teknolojik gelişim ve cerrahi deneyimin artması sayesinde, laparoskopik kolesistektomi, güvenli bir ameliyat haline gelmiştir (64). Biliyer komplikasyon başlayan olgularda, asemptomatik hastalar için geçerli olan elektif kolesistektomi için avantajlar ve güvenli prosedür şansı ortadan kalkmış olur (64). Glenn ve ark. (66), safra taşları için -eğer operasyon için kontrendikasyon yoksa- semptomdan bağımsız olarak gecikmeye mahal vermeden kolesistektomiyi savunmuşlardır.

Eks olan olgulardaki operasyon oranlarımızın düşüklüğü, hastaların biliyer pankreatit tablosundaki komplike süreçlerinin operasyon zamanlamasına olanak tanımamasından kaynaklanmaktadır. Klinik yaklaşımımız, akut biliyer pankreatitler için ilk 72 saat içinde pankreatitin klinik ciddiyeti ve ERCP gerekliliği de değerlendirilerek erken laparoskopik kolesistektomi uygulamaktır. Genellikle hafif seyirli pankreatitlerde laparoskopik kolesistektomi hasta taburcu olmadan önce tamamlanmaktadır. Literatür bu klinik yaklaşımımızı desteklemektedir (68, 72-79).

Eks olan hastaların yatış sürelerindeki farklılıklar yoğun bakım ihtiyacı doğan hastaların kliniğimizden yoğun bakımlara transfer edilmelerine bağlıdır. Direkt pankreatite bağlı ölümlerin içerisinde yalnızca bir hastanın anamnezinde başvuru öncesinde kolelitiazis tanısı olması, diğerlerinde olmaması dikkat çekicidir. Akut pankreatitle başlayan biliyer komplikasyon içerisinde safra kesesi perforasyonu sonucu eks olan bir hasta da başvuru anında safra kesesi taşından habersizdir. Eks olan olgular için retrograt anamnez derinleştirme şansımız olmadığından bu eks olan olguların asemptomatik olup olmadıkları bilinmemektedir.

Retrospektif bu çalışmanın genel kısıtlılıkları hipotez doğrultusunda tam ve eksiksiz şekilde veri toparlayabilmedeki güçlüklerdir. Epikrizlerdeki anamnez kayıtlarında olan eksiklikler, hastanedeki yanlış telefon kayıtları, hastaların telefon bilgilerinin değişmesi gibi durumlar çalışmayı telefon numaralarına ulaşılabilen ve semptom sorgularına yanıt verebilen hastalarla sınırlı tutmuştur. Semptom sorgulamamızda hastalarla yüzyüze değerlendirme değil de onlara telefonla ulaşabilmiş olmak ve hastaların geçmiş yıllara ait yakınmalarını hatırlamalarındaki güçlükler net bilgi alabildiğimiz hasta sayısı ile çalışmamızı kısıtlamıştır. Olguların radyolojik ve laboratuvar verileri standart takip süreleri içerisinde yeralmamaktadır. Bu durum prognoz belirteçleri konusunda hasta gruplandırmamıza engel olmuştur. Olguların ciddiyet sınıflandırması, elimizdeki veriler doğrultusunda en uygun ve güncel sınıflandırma sistemi olan Modifiye Atlanta Sınıflandırmasına göre gerçekleştirilmiştir. Dış merkezli yoğun bakım ünitelerine sevk edilmiş olan olguların klinik süreçleri konusunda bilgi noksanlıkları bazı hasta kayıplarının analizleri konusunda eksikliklere neden olmuştur.

SONUÇ

Bu çalışmanın hipotezi klinik tecrübelerimiz doğrultusunda oluşturulmuştur. Asemptomatik kolelitiyazisin görülme sıklığındaki artış genetik faktörlere, çevresel faktörlere ve toplumların yaş ortalamasındaki artışa bağlanabilir. Radyolojik tekniklerdeki kolaylıklar da henüz semptom oluşturmamış safra taşlarının tespitini hızla arttırmaktadır. Literatürde henüz, asemptomatik safra kesesi taşları için kesin terapötik yaklaşım sunabilecek prospektif yayın yoktur. Bu durum biz cerrahları, hiç semptom oluşturmamış safra kesesi taşları için ameliyatın kendi risklerini ve klinik takibin hastada oluşturabilecek olası risklerini göze almak için terapötik anlamda ikilemde bırakmaktadır. Bu çalışma, akut biliyer pankreatit olgularımızın büyük kısmının daha önce safra kesesi taşlarından haberdar olmadıklarını ortaya koymaktadır. Bu gerçeklik, maliyet etkinliği hesaplamalarıyla da değerlendirilen, masum kabul edilen ve takip önerilen sessiz taşların sorgulanması gerektiği fikrini doğurmuştur. Akut biliyer pankreatit olgularında asemptomatik kolelitiyazis görülme sıklığını bilmek, bizlere takip kararını tekrar sorgulatabilecek bir veridir.

Yaklaşık 8 yıllık akut biliyer pankreatit hasta serimizin içinden elde ettiğimiz veriler hipotezimizi destekler niteliktedir. Asemptomatik kolelitiyazis olguları, semptomatik olgulardan çok daha fazla sayıda yer almaktadır. Bu hastalar ilk kez pankreatit atağı sırasında kolelitiyazis tanısı almışlardır. Bir kez sitokin fırtınası başladığında, komplike klinik açısından asemptomatik hastaların klinik süreçleri semptomatik hastalara göre farklılık göstermemiştir.

Kolelitiyazisin doğal seyriyle ilgili, literatürün daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyacı vardır. Laparoskopik kolesistektominin semptomatik ve asemptomatik hastalar

için avantaj ve dezavantajlarını ortaya koyan yeni çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmanın sonuçları, asemptomatik safra kesesi taşlarının, biliyer komplikasyonların en önemlilerinden olan akut pankreatitle ortaya çıkabileceğini ve görülme oranının azımsanamayacak derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Öte yandan, taş boyutunun semptom oluşturma açısından önemli olmadığını ve bir kez pankreatit oluştuktan sonra klinik seyrin asemptomatik olanlarda semptomatiklere göre daha hafif seyretmediğini sunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak yeni prospektif klinik çalışmalar oluşturulabilir. Asemptomatik kolelitiazis hastaları, masum olmayan bu taşların doğal seyriyle ilgili mutlaka haberdar edilmeli ve tedavi planında hastaların aktif rol almaları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:387-548.
2. De U. Evolution of cholecystectomy: A tribute to Carl August Langenbuch. *Indian J Surg* 2004;66:97-100.
3. Abdalla S, Pierre S, Ellis H. Calot's triangle. *Clin Anat* 2013;26:493-501.
4. Yusoff IF, Barkun JS, Barkun AN. Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1145-1168.
5. Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J Hepatol* 2012;4:18-34.
6. Oddsdóttir M, Pham TH, Hunter JG. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. In: F. Charles Brunicaardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. New York, McGraw-Hill Professional; 2010. p.2160-2239.
7. Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis at its centenary. The contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg* 1990;212:109-113.
8. Busnardo AC, DiDio LJ, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg* 1983;146:539-550.
9. Gadacz T. Biliary Tract: Anatomy, Embryology, Anomalies, and Physiology. In: Yeo CJ, Matthews JB, McFadden DW, Pemberton JH, Peters JH, eds. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia, Saunders; 2013. p.143-156.

10. Marciani L, Cox EF, Hoad CL, et al. Effects of various food ingredients on gall bladder emptying. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:1182-1187.
11. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol* 2013;3:1035-1078.
12. Reshetnyak VI. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol* 2013;19:7341-7360.
13. Dooley J. Gallstones and Benign Biliary Diseases. In: Dooley J SS, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011. p.257-293.
14. Theise ND. Liver, Gallbladder, and Biliary Tract. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. *Robbins basic pathology*. 9 ed. Philadelphia, PA, Saunders; 2012. p.603-644.
15. Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:122-129.
16. Behar J, Mawe GM, Carey MC. Roles of cholesterol and bile salts in the pathogenesis of gallbladder hypomotility and inflammation: cholecystitis is not caused by cystic duct obstruction. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:283-290.
17. Besselink MG, Venneman NG, Go PM, et al. Is complicated gallstone disease preceded by biliary colic? *J Gastrointest Surg* 2009;13:312-317.
18. Behari A, Kapoor VK. Asymptomatic Gallstones (AsGS) - To Treat or Not to? *Indian J Surg* 2012;74:4-12.
19. Villegas L, Pappes T. Operative Managemnt of Cholecystitis and Cholelithiasis. In: Yeo CJ, Matthews JB, McFadden DW, Pemberton JH, Peters JH, eds. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia, Saunders; 2013. p.1315-1325.

20. Saldinger PF, Cocieru A. Natural history of gallstones and asymptomatic gallstones. In: Jarnagin WR, eds. Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. Philadelphia, Elsevier; 2012. p.483-487.
21. Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982;307:798-800.
22. Attili AF, De Santis A, Capri R, et al. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995;21:655-660.
23. Schmidt M, Smastuen MC, Sondenaa K. Increased cancer incidence in some gallstone diseases, and equivocal effect of cholecystectomy: a long-term analysis of cancer and mortality. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1467-1474.
24. Fisher W, Andersen D, Bell R, et al. Pancreas. In: F. Charles Brunicaudi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*, McGraw-Hill Professional; 2006. p.233-238.
25. Mayerle J, Saluja AK, Lerch MM. Clinical course and treatment principles of biliary acute pancreatitis. In: Beger HG, eds. *The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery*. Malden, Mass.; Oxford, Blackwell Pub.; 2008. p.231-241.
26. Steer M. Exocrine Pancreas. In: Townsend C, Sabiston D, eds. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008. p.55-60.
27. Gandotra DK, Anand A, Verma S, et al. Acute Pancreatitis: An Update. *JK Science* 2004;6:182-186.

28. Suda K, Tsukahara M, Takase M, et al. Repair/Reparative Change in Acute Pancreatitis and the Role of Fat Necrosis. In: Suda K, eds. *Pancreas – Pathological Practice and Research*. Tokyo, Karger; 2007. p.45-55.
29. Crawford J. The Pancreas. In: Kumar V, Cotran R, Robbins S, Kumar V, eds. *Basic Pathology*. Philadelphia, W.B. Saunders Co; 1997. p.558-560.
30. Rau B. Biochemical Diagnosis, Staging, and Prediction. In: Beger H, Matsuno S, Cameron J, eds. *Diseases of the Pancreas Current Surgical Therapy*. Berlin; New York, Springer; 2008. p.181-192.
31. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223:603-613.
32. Pezzilli R, Mancini F. Assessment of severity of acute pancreatitis: a comparison between old and most recent modalities used to evaluate this perennial problem. *World J Gastroenterol* 1999;5:283-285.
33. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol* 2010;105:74-76.
34. Lempinen M, Puolakkainen P, Kempainen E. Clinical value of severity markers in acute pancreatitis. *Scand J Surg* 2005;94:118-123.
35. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:435-441.
36. Isenmann R. Classification of Severe Acute Pancreatitis. In: Beger HG, Matsuno S, Cameron JL, eds. *Diseases of the Pancreas*. Germany, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p.173-180.

37. Pavlidis P, Crichton S, Lemmich SJ, et al. Improved outcome of severe acute pancreatitis in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:897107.
38. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
39. Isaji S, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:48-55.
40. Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, et al. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:61-67.
41. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007;13:5043-5051.
42. Hughes SJ, Papachristou GI, Federle MP, Lee KK. Necrotizing pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:313-323.
43. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, et al. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10:523-535.
44. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012;262:751-764.
45. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123:118-124.
46. Gupta SK, Shukla VK. Silent gallstones: a therapeutic dilemma. *Trop Gastroenterol* 2004;25:65-68.

47. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008;48:124-135.
48. Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1063-1073.
49. Uomo G, Pezzilli R, Gabbrielli A, et al. Diagnostic assessment and outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a prospective multicentre study. ProInf-AISP: Progetto informatizzato pancreatite acuta, Associazione Italiana Studio Pancreas, phase II. *Dig Liver Dis* 2007;39:829-837.
50. Johnson MD. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54:1-9.
51. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:966-971.
52. Exley AR, Leese T, Holliday MP, et al. Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992;33:1126-1128.
53. Petrov MS. Revising the Atlanta classification of acute pancreatitis: festina lente. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1474-1475.
54. Mofidi R, Patil PV, Suttie SA, Parks RW. Risk assessment in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:137-150.
55. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-1703.

56. Gupta K, Wu B. In the clinic. Acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 2010;153:51-55.
57. Schmidt M, Hausken T, Glambek I, et al. A 24-year controlled follow-up of patients with silent gallstones showed no long-term risk of symptoms or adverse events leading to cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:949-954.
58. Festi D, Reggiani ML, Attili AF, et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719-724.
59. Persson GE. Expectant management of patients with gallbladder stones diagnosed at planned investigation. A prospective 5- to 7-year follow-up study of 153 patients. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:191-199.
60. Cucchiaro G, Watters CR, Rossitch JC, Meyers WC. Deaths from gallstones. Incidence and associated clinical factors. *Ann Surg* 1989;209:149-151.
61. Tewari M. Contribution of silent gallstones in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:629-632.
62. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of G. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400.
63. Gurusamy KS, Samraj K. Cholecystectomy versus no cholecystectomy in patients with silent gallstones. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006230.
64. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007;52:1313-1325.

65. Lee YS, Jang SE, Lee BS, et al. Presence of coronary artery disease increases the risk of biliary events in patients with asymptomatic gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1578-1583.
66. Glenn F. Silent gallstones. *Ann Surg* 1981;193:251-252.
67. Bateson MC. Fortnightly review: gallbladder disease. *BMJ* 1999;318:1745-1748.
68. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, et al. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surg Endosc* 2010;24:2368-2386.
69. Patino JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World J Surg* 1998;22:1119-1124.
70. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2540-2550.
71. Diehl AK, Haffner SM, Hazuda HP, Stern MP. Coronary risk factors and clinical gallbladder disease: an approach to the prevention of gallstones? *Am J Public Health* 1987;77:841-845.
72. Wilson CT, de Moya MA. Cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis: early vs delayed approach. *Scand J Surg* 2010;99:81-85.
73. Nebiker CA, Frey DM, Hamel CT, et al. Early versus delayed cholecystectomy in patients with biliary acute pancreatitis. *Surgery* 2009;145:260-264.
74. Mayerle J, Hlouschek V, Lerch MM. Current management of acute pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:473-483.

75. Panek J, Karcz D, Rembiasz K, et al. Early endoscopic sphincterotomy and early laparoscopic cholecystectomy in the treatment of severe acute biliary pancreatitis--a preliminary report. *Adv Med Sci* 2006;51:103-104.
76. Vitale GC. Early management of acute gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2007;245:18-19.
77. Ito K, Ito H, Tavakkolizadeh A, Whang EE. Is ductal evaluation always necessary before or during surgery for biliary pancreatitis? *Am J Surg* 2008;195:463-466.
78. Besselink MG, van Santvoort HC, Witteman BJ, et al. Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:200-206.
79. van Geenen EJ, van der Peet DL, Mulder CJ, et al. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc* 2009;23:950-956.