T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KOLEDOKOLİTİAZİSLİ AKUT BİLİYER PANKREATİT HASTALARINDA AMERİKAN VE AVRUPA GASTROİNTESTİNAL ENDOSKOPİ DERNEĞİ KILAVUZLARI ÖNERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sarper ÇALIŞKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KOLEDOKOLİTİAZİSLİ AKUT BİLİYER PANKREATİT HASTALARINDA AMERİKAN VE AVRUPA GASTROİNTESTİNAL ENDOSKOPİ DERNEĞİ KILAVUZLARI ÖNERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sarper ÇALIŞKAN

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve özverileriyle bana yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında desteklerini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Uzm. Dr. Aslıhan Çalım'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, mesleki ve kişisel gelişimime katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım *Prof. Dr. Abdülkadir Ünsal, Prof. Dr. Yüksel Altuntaş, Prof. Dr. Hüseyin Alkım, Prof. Dr. Canan Alkım, Prof. Dr. Taner Baştürk, Prof. Dr. Elbis Ahbap, Prof. Dr. Tamer Sakacı, Doç. Dr. Elmas Biberci Keskin, Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk, Doç. Dr. Masum Canat, Uzm. Dr. Çiğdem Ersoy, Uzm. Dr. Ayda Damar, Uzm. Dr. Fatih Borlu, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz Gürler, Uzm. Dr. Esra Çil Şen, Uzm. Dr. İlker Şen, Uzm. Dr. Tarık Onur Tiryaki* ve *Uzm. Dr. Emine Göksoy* başta olmak üzere, tüm hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini bir abi, abla sıcaklığıyla hissettiren değerli yandal asistanlarına, birlikte zorlu ama bir o kadar da öğretici bu süreci paylaştığım asistan doktor arkadaşlarıma da gönülden teşekkür ederim.

Üniversite eğitimim boyunca eğitim hayatımda yanımda olan KAHEV (Kadın Hekimler Eğitime Destek Vakfı) yönetim kurulu ve üyelerine, özellikle desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Op. Dr. Vehibe Işık'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte ve asistanlığa başladığımdan beri bana desteğini esirgemeyen, her daim yanımda olan, her düştüğümde kalkmam için elimi tutan, hayatımı güzelleştiren hayat arkadaşım; sevgili eşim Dilara Aynur Çalışkan'a, nöbet çıkışında yemekleriyle nöbet yorgunluğunu bir ziyafetle unutturan kayınvalidem Nadire Aynur'a, aldığım her kararı destekleyen ve beni kendi evladından ayırmayan kayınpederim Ahmet Aynur'a ve kayınbiraderim Yusuf Aynur'a teşekkürler ederim.

Desteğini her zaman arkamda hissettiğim, varlığı ile her zaman içimin güven duygusuyla dolmasına sebebiyet veren kıymetli babam Özcan Çalışkan'a, güler yüzüyle hepimizin moralini yükselten değerli eşi İnci Elif Çelikel'e, hayatım boyunca

dualarını ve sevgisini üzerimden eksik etmeyen, varlığıyla bana güç veren kıymetli babaannem Hatice Çalışkan'a sonsuz teşekkür ederim.

Beni her daim gururlandıran, her koşulda yanımda olan, desteğini ve sevgisini hep hissettiren canım kardeşim Selen Çalışkan'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Teşekkür kısmını en zorlu kılan, mesleğimi ona adadığım, bana dünyanın en güzel anneliğini yapmış olan, erken vedasının ardından kalbimde yaşamaya devam eden ve bir yerlerden gururla beni izlediğini bildiğim Dr. Binnur Çalışkan'a sonsuz sevgilerimle…

Dr. Sarper ÇALIŞKAN

İstanbul,2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. KOLEDOKOLİTİAZİS 2

2.2. EPİDEMİYOLOJİ 2

2.3. ETYOLOJİ 3

2.3.1. Yaş ve kadın cinsiyet 3

2.3.2. Hamilelik 3

2.3.3. Genetik Yatkınlık 3

2.3.4. Diabetes Mellitus 4

2.3.5. Dislipidemi 4

2.3.6. Obezite 4

2.3.7. Hızlı kilo kaybı 4

2.3.8. Siroz 5

2.3.9. İlaçlar 5

2.4. PATOGENEZ 6
2.5. TANI 8
2.5.1. Anamnez 8
2.5.2. Fizik Muayene 8
2.5.3. Laboratuvar 9
2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri 11
2.5.4.1. Abdomen USG 11
2.5.4.2. Abdomen BT 12
2.5.4.3. MRCP 12
2.5.4.4. EUS 12
2.5.4.5. ERCP 13
2.6. TEDAVİ 13
2.6.1. ERCP 13
2.6.2. Laparoskopik kolesistektomi ve laparoskopik koledok eksplorasyonu ... 14
2.6.3. Mekanik, Elektrohidralik, ekstrakororel şok dalgası, lazer litotripsi 14
2.7. RİSK TANIMLAMA 14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 16
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA SEÇİMİ 16
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 16
3.3. ETİK KURUL ONAYI 16
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA 32

6. SONUÇLAR..... 36

7. KAYNAKÇA 37

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABCG8 : Atp-Binding Cassette Subfamily G Member 8 (ATP Bağlayıcı Kasset Alt Ailesi G Üyesi 8)

ALP : Alkalin Fosfataz

ALT : Alanine Aminotransferaz

ASGE : American Society for Gastrointestinal Endoscopy (Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği)

AST : Aspartat Aminotransferaz

BES : Biliyer Endoskopik Sfinkterotomi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BUN : Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

CRP : C-Reaktif Protein

CSI : Cholesterol Saturation Index (Kolesterol Doygunluk İndeksi)

E.COLİ : Escherichia Coli

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjiyo-Pankreatografi

ESGE : European Society for Gastrointestinal Endoscopy (Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği)

ESWL : Extracorporeal Shock Wave Litotripsi

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1 (Glukagon Benzeri Peptid-1)

MRCP : Manyetik Rezonans Kolanjiyo-Pankreatografi

USG : Ultrasonografi

WBC : White Blood Cell (Lökosit)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Revize Atalanta Sınıflaması 9

Tablo 2. Akut kolanjit tanısında Tokyo Kriterleri 10

Tablo 3. Tokyo kriterlerindeki parametrelerin eşik değerleri 11

Tablo 4. ASGE kılavuzu risk sınıflamasındaki parametreler ve tedavi yöntemleri .. 15

Tablo 5. ESGE kılavuzu risk sınıflamasındaki parametreler ve tedavi yöntemleri .. 15

Tablo 6. Tüm hastaların genel özellikleri 19

Tablo 7. Risk Sınıflamaları 21

Tablo 8. ASGE yüksek ve orta risk sınıflamasındaki hastalar 22

Tablo 9. ESGE yüksek ve orta risk sınıflamasındaki hastalar 23

Tablo 10. Alt grup analizleri 24

Tablo 11. Görüntüleme bulguları 26

Tablo 12. ASGE: duyarlılık/özgüllük ve öngörü değerleri 28

Tablo 13. ESGE: duyarlılık/özgüllük ve öngörü değerleri 28

Tablo 14. Kriterler bazında tek öngördürücüler 29

Tablo 15. Dağılım ve taş prevalansı — ASGE 30

Tablo 16. Dağılım ve taş prevalansı — ESGE 30

Tablo 17. Yeniden sınıflandırma matrisi (ESGE satır, ASGE sütun) 30

Tablo 18. ASGE'nin ESGE'ye göre ek yüksek/orta sınıfladığı hastalar 30

Tablo 19. Post-ERCP komplikasyonlar 31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Safra taşlarının tipleri ve içerikleri 7

Şekil 2. ASGE kılavuzuna göre sınıflandırılmış hastaların verileri..... 25

Şekil 3. ESGE kılavuzuna göre sınıflandırılmış hastaların verileri 25

Şekil 4. ASGE kılavuzu ROC eğrisi 27

Şekil 5. ESGE kılavuzu ROC eğrisi 28

ÖZET

KOLEDOKOLİTİAZİSLİ AKUT BİLİYER PANKREATİT HASTALARINDA AMERİKAN VE AVRUPA GASTROİNTESTİNAL ENDOSKOPİ DERNEĞİ KILAVUZLARI ÖNERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Akut pankreatit ciddi morbidite ve mortaliteye sahip acil bir durumdur. Akut biliyer pankreatit, bu hastalığın başlıca nedenlerinden biridir. Bazı kolelitiazisli hastalarda ana safra kanalına taş yerleşebilmektedir. Ancak taş saptanan bu hastalarda uygulanan ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyo-Pankreatografi) işlemi sonrasında da pankreatit gelişebilir. 2019 yılında yayınlanan ASGE (Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği) ve ESGE (Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği) kılavuzlarında, koledokolitiazis olasılıkları üç risk grubuna ayrılmış ve her gruba göre farklı tanı ve tedavi yolları önerilmiştir. Bu kılavuzlar doğrudan akut biliyer pankreatit hastalarına özgü değildir; çalışmamızda bu kılavuzların bu hasta grubunda uygulanabilirliği ve etkinliğini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2022–2025 yılları arasında, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi'ne akut biliyer pankreatit tanısıyla yatan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalara ilk olarak batın ultrasonu ve/veya abdominal tomografi yapıldı. Çalışmaya dahil olan her hasta; MRCP (Manyetik Rezonans Kolanjiyo-Pankreatografi), endoskopik ultrason (EUS) ve/veya ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyo-Pankreatografi), endoskopik değerlendirildi. Koledokolitiazisli olduğu düşünülen hastaların tanı, takip ve tedavi süreçlerine ilişkin görüntüleme ve laboratuvar verileri, poliklinik dosyaları ve elektronik hastane kayıtları retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların EUS ve ERCP sonuçları elde edilerek, ASGE ve ESGE kılavuzlarında yer alan kriterlere göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrıldı. Her bir kılavuzun ERCP ile doğrulanmış koledokolitiazisi saptamadaki başarısı ve işlem komplikasyonları karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Her iki kılavuz da koledokolitiazis saptamada öngörücü olsa da ASGE kılavuzunun merkezi verilerimize göre daha yüksek doğruluğa sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Tartışma: ASGE ve ESGE kılavuzlarının yüksek risk koledokolitiazisli hastaları büyük oranda doğru şekilde tanımladığı görülmüştür. ESGE kılavuzunda bilgisayarlı tomografi kriterlerine değinilmemesi ve yalnızca ultrason önerilmesi, ülkemizde ultrasona erişimin tomografiye göre daha zor olması nedeniyle bir sınırlılık oluşturmaktadır. Çalışmamızın bulguları, özellikle biliyer pankreatitte koledokolitiazis öngörüsü açısından benzer hasta gruplarında yapılmış diğer çalışmalarla karşılaştırmalı olarak desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akut biliyer pankreatit, Koledokolitiazis, Kolelitiazis, Safra taşı, ASGE 2019 kılavuzu, ESGE kılavuzu

ABSTRACT

COMPARISON OF THE RECOMMENDATIONS OF THE AMERICAN AND EUROPEAN GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY SOCIETIES' GUIDELINES IN PATIENTS WITH ACUTE BILIARY PANCREATITIS WITH CHOLEDOCHOLITHIASIS

Aim: Acute pancreatitis is an emergency condition with significant morbidity and mortality. Acute biliary pancreatitis is one of the primary causes of acute pancreatitis. Some patients with cholelithiasis may develop stones in the common bile duct. However, pancreatitis can also develop after ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) in these patients. The ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) and ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) guidelines published in 2019 categorized the likelihood of choledocholithiasis into three risk groups, with different diagnostic and treatment options recommended for each group. These guidelines are not specifically specific to patients with acute biliary pancreatitis; our study aimed to examine their applicability and effectiveness in this patient group.

Material and Method: Patients hospitalized in the Internal Medicine Department of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital with a diagnosis of acute biliary pancreatitis between 2022 and 2025 were included in the study. These patients initially underwent abdominal ultrasound and/or abdominal CT (Computed Tomography). Each patient was evaluated using MRCP (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography), endoscopic ultrasound (EUS), and/or ERCP. (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) Imaging and laboratory data, outpatient clinic files, and electronic hospital records related to the diagnosis, follow-up, and treatment of patients suspected of having choledocholithiasis were retrospectively analyzed. Patients were classified into low, moderate, and high-risk groups according to criteria in the ASGE and ESGE guidelines. The success of each guideline in detecting ERCP-confirmed choledocholithiasis and the procedural complications were compared.

Result: Although both guidelines were predictive in detecting choledocholithiasis, the ASGE guideline was observed to have higher accuracy according to our central data.

Conclusion: The ASGE and ESGE guidelines have been shown to largely accurately identify patients with high-risk choledocholithiasis. The ESGE guidelines' lack of reference to computed tomography criteria and their recommendation of ultrasound alone constitute a limitation due to the greater difficulty accessing ultrasound compared to computed tomography in our country. Our study's findings should be supported by comparison with other studies conducted in similar patient groups, particularly regarding the prediction of choledocholithiasis in biliary pancreatitis.

Key words: Acute biliary pancreatitis, Choledocholithiasis, Cholelithiasis, Gallstone, ASGE 2019 guideline, ESGE guideline

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra taşları günümüzde akut pankreatitin en sık sebebi olarak geçmekte olup akut pankreatit hayatı tehdit edici bir durumdur. Akut pankreatit ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmakta olup, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, mortalite oranı %2-7 arasında seyretmektedir. Tedavi edilmediğinde biliyer pankreatit rekürrans riski %32 seviyesinden %61 seviyesine yükselmektedir (1).

Abdomen ultrasonografi ile safra kesesi taşlarının saptanma sensitivitesi normalde %95 seviyelerindeyken, akut biliyer pankreatit tablosunda bu oran ileus ve barsak distansiyonu sebebiyle %80'lerin altına kadar düşebilmektedir. EUS (Endoskopik ultrasonografi), MRCP (Manyetik Rezonans Kolanjiyo-Pankreatografi), ve ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyo-Pankreatografi) tercih edilen diğer görüntüleme yöntemleri arasındadır (2).

ERCP; biliyer pankreatitte hem bir görüntüleme modalitesi hem de bir tedavi modalitesi olmasına karşın ERCP işleminin sonucu olarak da akut pankreatit tablosu ortaya çıkabilmektedir. Hangi hastaya acil ERCP yapılacağı, hangi hastaya önce MRCP ve/veya EUS yapılması gerektiği konusunda çeşitli risk sınıfları oluşturulmuştur (1).

Hem ASGE (Amerikan Society for Gastrointestinal Endoscopy), hem de ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) kılavuzlarının koledokolitiazisi saptamada önerdiği risk sınıflaması bulunmaktadır. Fakat söz konusu sınıflama pankreatitten bağımsız koledokolitiazis riskini ortaya koymaktadır.

Hem ASGE kılavuzlarının hem ESGE kılavuzlarının sadece biliyer pankreatitli hastalara uygulanarak bu hastalarda koledokolitiazis varlığının doğrulanması ve gösterilmesi amacıyla kullanılıp kullanılamayacağını, hangi kılavuz önerilerinin bizim merkezimizde daha iyi sonuç verdiğini görmek amacıyla mevcut çalışmamız dizayn edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLEDOKOLİTİAZİS

Koledokolitiazis çoğunlukla safra kesesindeki taşların safra kanalına migrasyonu sonucu oluşur. Koledokolitiazis temel olarak koledok kanalında taşların mevcudiyetini ifade eden bir tanımdır. Safra kesesi taşları çoğunlukla kolesterol içerikli taşlardır. Koledoktaki taşlar, safra akışını engellemek suretiyle ateş, karın ağrısı, sarılık gibi klinik bulgularla kendini belli edebilir. Koledoktaki taşların üzerine enfektif durum da eklenirse kolanjit ortaya çıkar ve kolanjit tablosu acil müdahale gerektirebilir. Koledoktaki taş ve/veya enfektif durumdan pankreatik kanalın da etkilenmesi halinde hastada biliyer pankreatit gelişebilir (3,4,5).

Batılı ülkelerde akut pankreatitin en sık sebebi safra kesesi taşlarıdır. Akut kolanjit gelişiminde en önemli risk faktörü ise koledokolitiazis gelişmesidir. Kolanjitin en sık 2. Sebebi maligniteler tarafından oluşturulan obstrüksiyondur. Akut biliyer pankreatitli hastalarda koledokolitiyazis eşlik etmesi kritik önem taşımaktadır. Koledokolitiaziste yüksek risk skoru saptanması ve/veya kolanjit varlığında ASGE ve ESGE kılavuzlarında hastaya acil ERCP işlemi önerilmektedir (3,4,5,6).

Kolanjit biliyer kanalın süpüratif enfeksiyonu olup karaciğere asendan yolla ulaşabilmekte ve abselere sebep olabilmektedir. Sorumlu en sık ajan E. Coli olarak görülmektedir. Kolanjitte Charcoat triadı olarak adlandırılan; ateş, sağ üst kadran ağrısı ve sarılık kliniği olması beklenir. Tabloya sistemik şok ve mental durum değişikliği de eklenmesi halinde bu bulgular Reynold pentadı olarak isimlendirilir (7).

Akut kolanjit hayatı tehdit edici acil bir durum olup erken antibiyoterapi başlanmalı, gecikmeden biliyer dekompresyon yapılmalıdır. ERCP, perkütan transhepatik kolanjiyografi ve cerrahi yöntemlerle müdahale edilebilir (8).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Safra kesesi taşları batılı toplumlarda oldukça sıktır. Amerika nüfusunun ortalama %15'inde safra kesesi taşı bulunduğu ve her sene 700.000 civarında kolesistektomi ameliyatı yapıldığı çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Avrupa'da 10-11 yıllık takiplerde safra taşı görülme sıklığının, 100 kişide 0.63-0,93 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Asya ve Afrikalı ülkelerde safra taşı prevelansı oldukça azalmaktadır (11). Avrupa toplumunun ortalama %20'si kadarında safra kesesi taşı görülmektedir (15). Söz konusu bütün popülasyonlarda kadınlarda safra taşı erkeklere göre daha sık görülmüştür (11).

İstanbul Tıp Fakültesinde 2010-2022 arasındaki bir çalışmada 584 akut biliyer pankreatit tanılı hastanın 188 tanesinde (%32,2'sinde) koledokolitiazis eşlik ediyordu. Koledokolitiazis tanısı konulan hastaların %56'sı kadın hastaydı ve yaş ortalamaları 58 olarak saptandı (10).

2.3. ETYOLOJİ

Koledokolitiazis oluşumunun temelinde safra taşları yatmaktadır. Bu sebeple koledokolitiazis etiyolojisi safra kesesi taşlarının etiyolojisi ile büyük oranda benzerlik gösterir. Sebepler arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, genetik, hamilelik, Diabetes Mellitus, Dislipidemi, obezite, hızlı kilo kaybı, fibrat kullanımı, somatostatin analoglarının kullanımı, östrojen terapisi, oral kontraseptif kullanımı, GLP-1 reseptör agonisti kullanımı ve siroz hastalığı bulunmaktadır (12-15).

2.3.1. Yaş ve kadın cinsiyet

Safra kesesi taşları için kadın cinsiyet ve ileri yaş önemli risk faktörleridir. Birçok çalışmada ve birçok yaş grubunda kadınlarda safra kesesi taşı prevelansı erkek hastalara göre daha yüksektir (12-15).

2.3.2. Hamilelik

Bazı çalışmalarda hamilelikle ilişkili olarak safra taşı görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. (16) Hamilelik sürecinde oluşan insülin direnci, hamilelik öncesi vücut kitle indeksinden bağımsız olarak safra taşı oluşumu riskini arttırmaktadır (17).

2.3.3. Genetik Yatkınlık

Aile öyküsüne bakıldığında genetik faktörlerin safra kesesi taşı oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (18). Yapılan bir çalışmada 171 tane safra kesesi taşı tanılı hastanın birinci derece akrabaları ile 200 kişilik kontrol grubu

karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda %9 oranında safra kesesi taşı saptanırken akraba grubunda %20.5 oranında safra kesesi taşı saptanmıştır (18).

ABCG8 gen mutasyonu olması da safra kesesi taşı riskini arttırmaktadır (15).

2.3.4. Diabetes Mellitus

İnsülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus kolesterol taşları oluşumunda ve safra taşı oluşumunda bağımsız bir risk faktörüdür. (19,20) Hepatik insülin direnci ve ek olarak diabetes mellitusun sebep olduğu otonomik nöropatiye bağlı biliyer stazdan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (21).

2.3.5. Dislipidemi

2016'da yapılan bir meta-analize göre non-HDL kolesterol, safra taşı oluşumunda bir risk faktörüdür (22).

2.3.6. Obezite

Obezite, safra taşı oluşumuna, semptomatik safra taşlarına ve kolesistektomiye yatkınlık oluşturur (15). Obezite sonucu karaciğer aşırı kolesterol salgılar ve aşırı kolesterol salgısı; safranın kolesterolle aşırı doymasına neden olur. Obezite ile ilişkili risk özellikle kadınlarda daha yüksektir (23,24). Obezite aynı zamanda safra kesesi taşlarının semptomatik olma oranında da artış olmasına yol açmaktadır (25).

2.3.7. Hızlı kilo kaybı

Hızlı kilo kayıplarından sonra safra kesesi taşı oluşumu riski artmaktadır. Kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada kilo veren hastalar 3 gruba bölünerek 4 kilodan az kilo verenler, 4 kilo ile 10 kilo arası verenler ve 10 kilodan fazla kilo verenler olarak sınıflanmıştır. 4 kilo veren kadın hastalarla kıyaslandığında 4 ile 10 kilo arası veren kadın hastalarda safra taşı hastalığı riski %44 artmış bulunmuştur. 10 kilogramdan fazla veren kadınlarsa ise bu risk %94 artmıştır (23).

Yine yapılan bir çalışmada 51 obez kadın ve erkek hasta diyet tedavisine alınmış olup 26 kişilik diyet yapmayan grupla karşılaştırılmıştır. Ultrasonografi ile hiçbir hastada safra taşı olmadığı teyit edilmiş, sonrasında 51 hastaya diyet başlanmıştır. Diyetin ilk ayında yapılan ultrasonografilerde bir kişide yeni başlamış

safra kesesi çamuru ve dört kişide safra taşı saptandı. Diyetin ikinci ayında ise iç kişide çamur, 13 kişide (%25,5) safra taşı tespit edildi. Diğer yandan diyet yapmayan kişilerin hiçbirinde safra kesesiyle ilgili bir anormallik saptanmadı (26).

2.3.8. Siroz

Karaciğer sirozunda safra kesesi motilitesi etkilenir, safra tuzlarının malabsorpsiyonu görülür ve safra tuzu sentezi azalır, bütün bu değişikliklerin sonucunda enterohepatik bilirubin döngüsünde artış sonucu siroz hastalarında safra taşı oluşum sıklığı artar. Özellikle siyah pigment taş oluşumunu sıklığı artar. Crohn hastalığında da siyah pigment taşı riskinin artması bu mekanizma ile açıklanmaktadır (27).

1010 siroz hastasının alındığı ve 618 hastanın 50 ay takip edildiği bir çalışmada hastaların safra taşı prevelansı %29,5 olarak saptandı. Bu değer normal popülasyonda beklenen değerin yaklaşık olarak 10 katına karşılık gelmekteydi (28).

2.3.9. İlaçlar

Fibratlar safra asit sentezindeki kolesterol-7-alfa-hidroksilaz enzimini inhibe ederek safra asidi sentezini düşürür ve safra kesesi taşı oluşumunu arttırır (15,29). Klofibrat ile yapılan bir çalışmada safra kesesi taşı prevelansının arttığı gösterilmiştir (30,32).

Bezofibrat, fenofibrat ve siprofibrat da klofibrat giibi kolesterol saturasyon indexini yükselttiği için bu ilaçların da litojenik potansiyel riski bulunmaktadır (31).

Somatostatin analoglarının uzun süreli kullanımı safra kesesi taşı oluşumunu arttırmaktadır. Bir çalışmada oktreotid kullanan hastaların %25 kadarının tedavinin ilk 18 ayı içinde asemptomatik safra kesesi taşı veya çamuru ile karşılaştığı gösterilmiştir. (33-34) Bu etkinin kolesistektokin sekresyonunun inhibe edilmesi ve safra kesesinin kolesistektokine duyarlılığının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (34).

Östrojen tedavisi safra kesesi taşı oluşumu riskini arttırmaktadır (35). 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada östrojen kullanımının 7 yıl kullanım sonrası hastalarda 1000 kişide 27 olan prevelansı 1000 kişide 38-60 kişi arasına yükselttiği gösterilmiştir (36). Amerika'da 40 merkezli çift kör, randomize, plasebo kontrollü

çalışmaların analizine göre östrojen terapisi alan hastalar daha çok kolesistektomi olmaktaydı (37).

Oral kontraseptifler safra kesesi taşı oluşumunda bir risk faktörüdür. Michigan ve Minnesota'da, 138.943 oral kontraseptif kullanan hasta ile 341.478 oral kontraseptif kullanmayan kişi karşılaştırılmıştır ve oral kontraseptif kullananlarda semptomatik safra taşı görülmesi göreceli riski istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (38).

GLP-1 analoglarının da safra kesesi taşı oluşumu riskini arttırdıkları ve kolesistit riskini arttırdıkları 2022 yılında yayınlanan bir meta-analiz ile ortaya konmuştur (39) Semaglutid 3. Faz çalışmalarında 20 hastada (%4,9) safra kesesi ilişkili hastalıklar görüldüğü belirtilmiş olup bu oran plasebo grubunda %1,5 saptanmıştır (40). Liraglutid ile yapılan bir çalışmada kolelitiazisin liraglutid grubunda diğer gruptan daha sık bildirildiği belirtilmiştir (41).

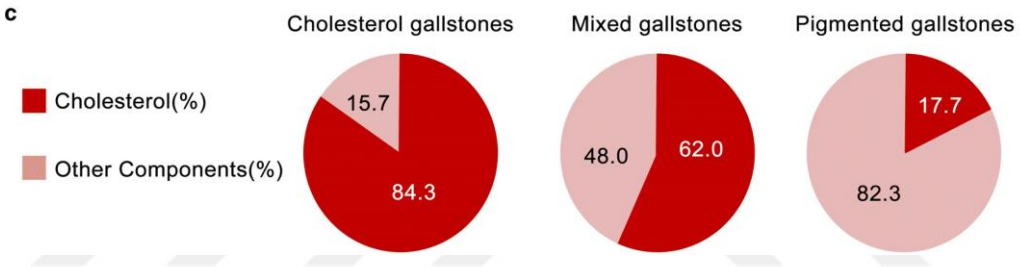
2.4. PATOGENEZ

Batılı ülkelerde safra kesesi taşları %75-80 oranında kolesterol taşlarından oluşmaktadır (42). Safra taşlarının tipleri ve içeriği Şekil 1'de özetlenmiştir (72). Safra kesesi taşları temel olarak kolesterol taşları ve pigment taşları olarak ikiye ayrılmaktadır (43). Pigment taşları; siyah pigment taşları (bilirubin polimerlerinden oluşmuş) ve kahverengi pigment taşları (kalsiyum bilirubinattan zengin) olarak iki grupta incelenebilir. Kahverengi pigment taşları siyah pigment taşlarından daha çok kolesterol içeriği bulundururlar (9). Kahverengi pigment taşları safra kesesi taşlarının ortalama %5 kadarını oluşturmaktadır ve daha çok safra yollarındaki enfeksiyonlara bağlıdır (43).



b

	Cholesterol gallstone (mg/%)	Mixed gallstone (mg/%)	Pigmented gallstone (mg/%)
Cholesterol	84.3 ± 5.7	62.0 ± 4.2	17.7 ± 3.9
Calcium	0.9 ± 0.2	5.6 ± 1.1	28.0 ± 2.9
Phosphate	0.2 ± 0.2	10.6 ± 1.0	18.4 ± 1.0
Bilirubin	3.0 ± 1.4	9.0 ± 0.2	18.5 ± 2.6
Triglyceride	7.2 ± 0.8	6.2 ± 0.3	6.4 ± 0.3
Bile acid	4.5 ± 0.2	7.0 ± 2.3	10.4 ± 2.3



Şekil 1. Safra taşlarının tipleri ve içerikleri

Kolesterol taşları daha çok dislipidemi, obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve hiperinsülinemi ile ilişkiliyken siyah pigment taşları hemoliz, inefektif eritropoez, unkonjuge bilirubinin enterohepatif sirkülasyona patolojik dahili ve karaciğer sirozu gibi durumlarla ilişkilidir (43).

Kolesterol taşlarının oluşum mekanizmaları safrada kolesterol süpersatürasyonu, safra kesesi immobilitesi ve kinetik protein faktörlerinin safra dengesini bozması olarak açıklanmaktadır. Kolesterol yapısı itibarıyla suda çözünmez bir madde olup safra tuzu ve fosfolipidlerin deterjan özellikleri sayesinde suda çözünür halde tutulur. Karaciğerin çok fazla kolesterol salgıladığı durumlarda ya da safra tuzları ve fosfolipidlerde eksiklik meydana geldiği durumlarda, safra kolesterolle aşırı doyar (CSI>1). Bu koşullar altında kolesterol, çözünemez hale gelir ve kristaller oluşmaya başlar. Uzun süre aç kalmak, immobilite, hamilelik gibi durumlarda safra kesesi hipomotilitesi beklenir ve safra kesesi hipomotilitesi kristal oluşumuna zemin

hazırlar (44). Safra içinde bazı proteinler kristallerin yüzeyine yapışarak kristallerin gelişimini ve sertleşmesini kolaylaştırır (45).

Kahverengi pigment taşlarının oluşum mekanizmasında safra kesesinde bulunan bakteriyal veya parazitik enfeksiyonlar rol oynar. Bakteriler tarafından üretilen beta-glukoronidaz, fosfolipaz A ve safra asit hidrolaz enzimleri; unkonjuge billurubin ve unkonjuge safra asidi seviyesinde artışa yol açar ve bunlar kalsiyum ile kompleks oluşturarak taş oluşumuna sebebiyet verir (46).

Siyah pigment taşlarının oluşum mekanizmasında unkonjuge bilirubin artışı ön planladır. Bu durum genelde siroz ve hemoliz durumlarında gözlenmektedir. Siyah pigment taşlarında kalsiyum bilirubinat polimerleri gözükür. Unkonjuge bilirubinin kalsiyum ile kompleks oluşturması sonucu siyah pigment taşları oluşur. Crohn hastalığında, siroz hastalarında, orak hücreli anemide siyah pigment taşı oluşumu sıklığı artmıştır (47,48).

2.5. TANI

Akut biliyer pankreatit olan hastaların büyük bir kısmında sebep safra taşı olduğundan bu hastalara koledokolitiazis eşlik edip etmediğinin değerlendirilmesi tedavi planlanması açısından kritik önem taşır.

2.5.1. Anamnez

Hastanın daha önce bilinen safra taşı öyküsü olup olmadığı, kullandığı ilaçlar, Crohn hastalığı, orak hücreli anemi ya da siroz hastalığı, geçirilmiş ERCP öyküsü, herbal tüketim öyküsü, ağrının ne zaman başladığı ve sırta yayılıp yayılmadığı, postprandiyel semptomlar taşıyıp taşımadığı, evde ateşi olup olmadığı, alkol tüketimi, eşlik eden hastalıkları mutlaka sorgulanmalıdır (49).

Hastalara idrarda koyulaşma olup olmadığının sorulması da konjuge bilirubin artışını ve olası bir obstrüksiyonu gösterebileceği için önemlidir (51).

2.5.2. Fizik Muayene

Koledokolitiazis şüphesinde de; akut pankreatit şüphesinde de karın muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Koledokolitiazis hastalarında sağ üst kadranda ve epigastrik

bölgede ağrı beklenmekle birlikte ağrı genelde generalize üst karın ağrısı şeklinde gözlenmektedir. Akut başlangıçlı epigastrik ağrının sırta yayılması akla pankreatit olasılığını getirmelidir (49,50).

Karın muayenesinde ayrıca rebound, abdominal defans, hassasiyet, kitle ve Murphy işareti (Sağ kostal kenarın altına muayene eden kişinin parmakları takıldığında ağrı ve derin inspirasyonun durması) aranmalıdır (52).

Ateş ölçümü bu hastalarda mutlaka yapılmalı, ateş varlığında kolesistit ve kolanjit şüphesi akla gelmelidir (49).

2.5.3. Laboratuvar

Başlangıç laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımı, elektrolit paneli, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin düzeyleri), amilaz ve lipaz tetkiklerini içermelidir (49).

Normal beyaz küre, serum bilirubin, amilaz ve lipaz biliyer kolik düşündürürken; özellikle nötrofil hakimiyetinde lökositöz olması kolesistit, kolanjit ve komplike pankreatit tanılarını akla getirmelidir (49).

Amilaz ve lipaz değerlerinde 3 kattan fazla yükselme revize Atalanta sınıflamasının bir parçasıdır ve 3 kriterden 2 kriterin karşılanması halinde pankreatit tanısı doğrulanır (54).

Tablo 1. Revize Atalanta Sınıflaması

Kriter No	Kriter	Açıklama
1	Tipik karın ağrısı	Akut başlayan, sırta da yayılabilen, akut pankreatit düşündüren karakterde ağrı
2	Serum amilaz ve/veya lipaz yüksekliği	En az 3 kat üst sınırın üzerinde olmalı
3	Görüntüleme ile pankreatit bulgusu	BT, MR veya USG gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinde pankreatit ile uyumlu bulgular

Lipaz yüksekliği akut pankreatit tanısında amilaz yüksekliğinden daha sensitiftir. (53)

Pankreatit hastalarında Ranson Kriterlerini kullanarak pankreatit mortalitesi hesaplamak için glukoz, laktat dehidrojenaz, BUN ve bikarbonat değerleri de önemli rol oynamaktadır. CRP değerinin kullanılması da orta ve ağır pankreatit ayrımında kullanışlı bulunmuştur (49).

Serum bilirubin değerinin 3 mg/dL'yi geçmesi altta yatan ciddi karaciğer veya safra yolu rahatsızlığını göstermektedir (55). Total bilirubin değerlerinin 4 mg/dL'yi geçmesi ASGE 2019 kılavuzlarında koledokolitiazis olasılığının yüksek risk skorunda olduğunu göstermektedir (5).

Kolanjit tanısında Tokyo kriterleri kullanılmaktadır. Söz konusu kriterler Tablo 2 ve Tablo 3'te ifade edilmiş olup sistemik enflamasyon bulguları, kolestaz varlığı, görüntülemede safra yolu dilatasyonu veya taşın gösterilmesi bulgularından oluşur. Sistemik enflamasyon bulgusu olması zorunlu kriterdir. Akut pankreatit hastalarında da ateş, titreme, lökositoz ve CRP yüksekliği görülebilir. Bu sebeple her ne kadar kolanjit tanısında Tokyo kriterleri kullanılıyor olsa da kolanjitin akut pankreatit ile ortak özellikleri bulunmakta olup kolanjit tanısı klinisyen tecrübesi gerektirir ve klinisyen kararı önemli rol oynar (56).

Tablo 2. Akut kolanjit tanısında Tokyo Kriterleri

Kriter Grubu	Kriter No	Kriter	Açıklama
A. Sistemik Enflamasyon	A-1	Ateş ve/veya titreme	Hastada ateş ya da titreme varlığı
	A-2	Laboratuvar verileri	Enflamasyon göstergesi (örneğin lökositoz, CRP yüksekliği)
B. Kolestaz	B-1	Sarılık	Göz ve ciltte sararma
	B-2	Laboratuvar verileri	Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar (ALT, AST, ALP, bilirubin vb.)
C. Görüntüleme	C-1	Safra yolu dilatasyonu	Görüntülemelerde safra yollarının genişlemesi
	C-2	Etiyoloji bulgusu	Görüntülemede darlık, taş, stent gibi nedenlerin gösterilmesi
Tanı Kriterleri		Şüpheli tanı	A'dan bir madde + B veya C'den bir madde
		Kesin tanı	A'dan bir madde + B'den bir madde + C'den bir madde

Tablo 3. Tokyo kriterlerindeki parametrelerin eşik değerleri

Eşik Değerler:

Kod	Belirti/Bulgular	Değer/Şart
A-1	Ateş	Vücut sıcaklığı (BT) > 38°C
A-2	Enflamatuar yanıt kanıtı	Beyaz kan hücresi sayısı (WBC) <4 veya >10 (×1,000/μL)
		CRP ≥ 1 mg/dL
B-1	Sarılık	Total Bilirubin (T-Bil) ≥ 2 mg/dL
B-2	Anormal karaciğer fonksiyon testleri	ALP > 1.5 × normal üst sınır (STD)
		γGTP (GGT) > 1.5 × normal üst sınır
		AST > 1.5 × normal üst sınır
		ALT > 1.5 × normal üst sınır

2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri

Abdomen USG, Abdomen BT, MRCP, EUS ve ERCP kullanılır.

2.5.4.1. Abdomen USG

Abdominal ultrason çoğu merkezde non-invaziv olması, ucuz olması ve pratik olması sebebiyle ilk tercih edilen yöntemdir (57,58). ESGE kılavuzu koledokolitiazis saptanmasında karaciğer fonksiyon testleri ile beraber abdomen ultrasonografiyi birinci basamak testler olarak önermektedir (6). ESGE kılavuzlarının koledokolitiazis saptama risk skorlamasında abdominal USG'de görülen koledok taşları olması yüksek risk, abdominal USG'de dilatasyon olması hastayı orta risk grubuna sokmaktadır (6). ASGE kılavuzunda ise abdominal ultrason veya kesitsel görüntülemede koledok taşı görülmesi hastayı yüksek risk grubuna sokmakta olup koledokta genişleme ile beraber bilirubin >4 mg/dL olması da hastayı yine yüksek risk skoruna sokmaktadır (5).

Abdomen ultrasonun pankreatit tanısında da pankreatiti göstermekte yeri vardır. Akut biliyer pankreatit tanısı konulan hastalarda koledokolitiazis eşliğini göstermesi açısından kıymetli bir değerlendirme yöntemidir (59). Buna karşın abdominal USG genelde barsak distasyonuna sekonder koledok distal partta lokalize olan taşları tam gösterememekte ve karakteristik akustik gölgelenmenin görülmemesine bağlı taşların çoğunlukla saptanamamasına neden olmaktadır (57).

2.5.4.2. Abdomen BT

Abdomen BT sıklıkla acil durumlarda yapılan, ikinci basamak tedavi olarak değerlendirilen fakat pratikte özellikle ultrasonografiye ulaşım olmadığında sıkça başvurulan bir tetkiktir. Pankreatit tanısında da yeri vardır. Bazı safra taşları etrafını saran safra ile benzer dansiteye sahip olduğu ve kalsiyumdan fakir olduğu için tomografide görülmeyebilir. Hastanın X-Ray ışın maruziyetini arttırır (57). Bazı çalışmalarda BT kolanjiyografi görüntülemelerinin MRCP'ye yakın sonuçlar verdiği gösterilmiştir (60). ASGE kılavuzlarında kesitsel görüntüleme kısmı altında 2019 güncellemesi ile koledokolitiazis saptamada yüksek ve orta risk skorlamasında ultrason ile eşdeğer tutulmuş ve kriterlere girmiştir fakat ESGE kılavuzlarındaki risk skorlamasında geçmemektedir (5,6).

2.5.4.3. MRCP

MRCP ve EUS tetkiklerinin koledok taşı saptamada>%90 üzerinde spesifite ve sensitivitesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (61). ASGE kılavuzlarında ve ESGE kılavuzlarında koledokolitiazis saptanma riski orta olasılıkta ise bu hastalara MRCP ve/veya EUS önerilmektedir. Non-invaziv olması ile EUS tetkikinin önüne geçer ve gereksiz EUS/ERCP yapılmasını önleyebilir (5,6).

2.5.4.4. EUS

EUS'un avantajı portabilite ve MRCP'ye kontraendikasyon olan hastalarda (metal implant, klostrofobi gibi) güvenli olması ve ERCP ile aynı seansta yapılabilmesidir. Koledok taşlarının görüntülenmesinde oldukça spesifik ve sensitif olmasına karşın invaziv bir işlemdir (61). Klinik pratikte özellikle MRCP negatif olan ama taş şüphesi mevcut hastalarda kullanılmaktadır. 2020 yılında yapılan bir çalışmada koledokolitiazis riski orta risk olarak gözüken, MRCP negatif saptanan ama klinik olarak koledokolitiazis şüphesi devam eden hastalarda kullanımı önerilmiştir (62).

ASGE kılavuzlarında EUS işleminin diagnostik ERCP ile benzer doğruluk oranlarına çok daha düşük yan etki profili ile ulaştığı gösterilmiştir (5).

2.5.4.5. ERCP

ERCP hem tanı hem tedavi modalitesi olarak kullanılabilmekte olup günümüzde tanısal amaçlı kullanıımı oldukça sınırlanmıştır. ASGE kılavuzlarında %6-%15 arası ERCP ilişkili majör yan etkiler olduğu bildirilmiştir. ASGE ve ESGE kılavuzlarında koledokolitiazis riski yüksek hastalarda ERCP işleminin yapılması önerilmektedir (5,6). ERCP'nin kendisi invaziv bir işlem olduğundan post-ERCP pankreatit riskine sahiptir. Bu risk %2-%10 arasında gösterilmekte olup yüksek riskli vakalarda %30-%50'ye kadar çıkabilmektedir (63). Diğer komplikasyonlarının arasında kanama, perforasyon ve kolanjit bulunmaktadır (64).

2.6. TEDAVİ

2.6.1. ERCP

Koledokolitiazisin temel tedavisi ERCP olup biliyer pankreatit gibi bazı durumların eşlik etmesi halinde hastalara erken ERCP önerilmektedir (5,6). ERCP işleminde biliyer endoskopik sfinkterotomi yapılmakta (BES) ve bu tedavi standart tedavi olarak geçmektedir (3).

Akut biliyer pankreatit hastalarında taşların çoğu kendiliğinden duodenuma düşmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda tedavisiz bırakılan hastaların ortalama üçte biri ile üçte ikisi arası bir oranda tekrar akut biliyer pankreatit atağı görülmektedir (3). Agresif hidrasyon, hipoksemiden kaçınma, elektrolit dengesizliklerini düzeltmek ve ağrı kontrolü temel destek tedavileri arasındadır (3,65).

Akut biliyer pankreatit hastalarının orali kapatılmalıdır. Hastalar orali tolere edebildikleri zaman erken enteral beslenme (İlk 48 saat) ile yeniden oral beslenme açılmalıdır. Hem ERCP öncesi profilaksi amacıyla hem de akut biliyer pankreatit tanısında ampirik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (3).

ASGE ve ESGE kılavuzu koledokolitiazis riski yüksek hastalar için ERCP önermektedir. Yine bu kılavuzlarda orta riskli saptanarak MRCP/EUS ile koledokolitiazis tanısı doğrulanan hastalar için ERCP önerilmektedir. Kolanjit varlığı tek başına koledokolitiazis için yüksek risk faktörü olup ERCP tedavisini gerektirmektedir (5,6).

2.6.2. Laparoskopik kolesistektomi ve laparoskopik koledok eksplorasyonu

ASGE ve ESGE kılavuzları; safra kesesi taşı olan ve koledokolitiazis riski düşük hastalarda laparoskopik kolesistektomi önermekte olup, orta riskli hastalarda ileri araştırma yaparak koledokolitiazis tanısını doğrulayarak ERCP önermektedir. Yüksek riskli hastalara direkt ERCP önermektedir (5,6).

Zor safra taşlarının yaklaşık %10-15 kadarı standart BES ve balon/basket yöntemleri ile çıkarılamaz. Zor safra taşlarının tedavisinde bir seçenektir. İşlemin başarı şansı %80-98 arasında gösterilmiş olup deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirilir. Komplikasyonlar arasında koledok hasarı, enfeksiyon, pankreatit ve striktür bulunmaktadır (3,66).

2.6.3. Mekanik, Elektrohidralik, ekstrakororel şok dalgası, lazer litotripsi

Mekanik litotiropsi zor ve deneyim gerektiren, literatürde %70-80 başarı oranı bildirilen bir işlemdir (67). Genelde 3 santimin altındaki taşlarda etkindir. (68) ESWL elektrohidrolik ve elektromanyetik sistemleri kullanarak şok dalgası üretir ve taşları kırmayı amaçlar. Lazer litotiropsi ile deneyimler sınırlıdır fakat %64-%97 arası başarı oranları bildirir çalışmalar mevcuttur (3,69).

2.7. RİSK TANIMLAMA

ASGE ve ESGE kılavuzları koledokolitiazis riskini saptamak için belirli risk tabloları oluşturmuştur. Bu tabloları kullanarak hastanın koledokolitiazis risk skorlamasını yapmak; ERCP gereksinimi erkenden saptamak ve/veya gereksiz ERCP'den ve komplikasyonlarından kaçınmak açısından son derece kritiktir (5,6).

Tablo 4. ASGE kılavuzu risk sınıflamasındaki parametreler ve tedavi yöntemleri

ASGE Kılavuzu

Risk Grubu	Kriterler (Biri olması yeterli)	Sonuç / Yönetim
Yüksek Risk	- Kesitsel görüntülemede veya ultrasonda koledokta taş görülmesi - Bilirubin > 4 mg/dL ve koledokta genişleme - Asendan kolanjit olması	ERCP ile tedavi önerilir
Orta Risk	- Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluk - 55 yaş üstü olması - Ultrasonda koledokta taş görülmesi (Bilirubin 4 mg/dL altında)	EUS veya MRCP ile ek görüntüleme önerilir
Düşük Risk	- Yukarıdaki kriterlerin hiçbiri yok	Kolesistektomi önerilir

Tablo 5. ESGE kılavuzu risk sınıflamasındaki parametreler ve tedavi yöntemleri

ESGE Kılavuzu

Risk Grubu	Kriterler (Biri veya belirtilen durum yeterli)	Sonuç / Yönetim
Yüksek Risk	- Kolanjit olması - Ultrasonda koledokta taş görülmesi	ERCP ile tedavi önerilir
Orta Risk	- Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluğu ve/veya ultrasonda koledokta genişleme görülmesi	EUS veya MRCP ile ek görüntüleme önerilir
Düşük Risk	- Yukarıdaki kriterlerin hiçbiri yok	İnvasiv işlem gerekmeyebilir, izlem yeterli

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız, Aralık 2021-Mart 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği servisinde yatan akut biliyer pankreatit tanılı hastalar üzerinden yapılmıştır. 18 yaş ve üzeri, aktif malignitesi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Olgular retrospektif olarak hastane otomasyon sistemi üzerinden tarandı. Dahil edilme kriterine uygun 159 hasta çalışmaya alındı.

Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, laboratuvar sonuçları, görüntüleme bulguları, endoskopik bulguları, hastanede yatış süreleri, post-ercp komplikasyonlar kaydedildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılım koşulunu sağlayan sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, koşul sağlanmadığında median ve çeyrekler arası aralık olarak verildi.

Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı.

Normal dağılım koşulu sağlandığında sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t Test ikiden çok grup karşılaştırması One-way ANOVA ile koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri ile yapıldı.

Belirleyiciliklerini incelemek için ROC curve analizi yapıldı. Alfa anlamlılık seviyesi p<=,05 olarak kabul edildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Şişli Hamidiye Etfal SUAM Klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 4799 onay numarası ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız Aralık 2021-Mart 2025 tarihleri arasında servisimizde yatan akut biliyer pankreatit tanılı hastalar üzerinden yapılmıştır. Laboratuvar ve görüntüleme bulguları eksiksiz olan, risk grupları doğru hehsaplanabilen, dahil edilme kriterine uygun toplam 159 hasta çalışmaya alındı.

Yaş/Cinsiyet

Çalışmamız %50,3'ü (n=80) kadın ve %49,7'si (n=79) erkek olmak üzere 159 hasta ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 100 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 59,72 ± 18,21 olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

Yatış Gün Sayısı

Çalışmamızda hastaların yatış gün sayısı 9 gün (7-12) olarak hesaplandı (Tablo 6).

Laboratuvar bulguları

Olguların amilaz değeri 562.5 ile 2035 arasında değişmekte olup ortalama amilaz değeri 1097, olguların lipaz değerleri 1035-5865 arasında değişmekte olup ortalama lipaz değerleri 2426, olguların direkt bilirubin değerleri 0.90-3.59 arasında değişmekte olup ortalama direkt bilirubin değerleri 2, olguların total bilirubin değerleri 1.71-5 arasında değişmekte olup olguların total bilirubin değerleri 2.84, olguların ALP değerleri 139.5-313 arasında değişmekte olup olguların ortalama ALP değerleri 205, olguların GGT değerleri 247.5-647 arasında değişmekte olup olguların ortamala GGT değerleri 427, olguların ortalama ALT değerleri 151.5-398 arasında değişmekte olup olguların ortalama ALT değerleri 255, olguların AST değerleri 107.5-333 arasında değişmekte olup olguların ortalama AST değeri 203, olguların ortalama CRP değerleri 7-65 arasında değişmekte olup olguların ortalama CRP değerleri 24, olguların beyaz küre sayısı değerleri 7165-14200 arasında değişmekte olup ortalama beyaz küre sayısı değerleri 9930 olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Görüntüleme ve değerlendirme bulguları

Hastaların 58 tanesi (%36.4) MRCP bulgusu pozitif hasta olarak değerlendirilmiş olup, 95 hasta (%59.7) MRCP bulgusu olmayan hastalardan oluşmaktadır. 6 hastaya (%3.1) MRCP yapılmamıştır (Tablo 6).

EUS değerlendirmesi sonucu 9 hasta (%5.6) taş açısından pozitif saptanırken 24 hasta (%15) EUS sonucunda taş açısından negatif saptanmıştır. Hastaların 126 tanesine (%79.2) EUS işlemi yapılmamıştır (Tablo 6).

101 hastada (%63.5) ERCP sonucu taş saptanmış, 8 hastada (%5) ERCP sonucu taş görülememiş ve negatif olarak bulunmuştur. 50 hasta (%31.4) ERCP işlemine alınmamıştır (Tablo 6).

Hastaların 14'ünde (%8.8) ERCP ilişkili komplikasyonlar gözlenmiştir (Tablo 6). Bu oran sadece ERCP yapılan hastalara oranlandığında %12.8 olarak gözükmektedir.

Tablo 6. Tüm hastaların genel özellikleri

Demografik veriler		
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		59.72 ± 18.21 (18-100)
Cinsiyet n (%)	Kadın	80 (%50.3);
	Erkek	79 (%49.7)
Yatış Gün Sayısı Medyan (IQR)		9 (7–12)
Laboratuar bulguları Medyan (IQR)		
Amilaz (U/L)		1097 (562.5–2035)
Lipaz (U/L)		2426 (1035–5865)
D. Bil (mg/dL)		2 (0.90–3.59)
T.bil (mg/dL)		2.84 (1.71–5)
Alp (U/L)		205 (139.5–313)
Ggt (U/L)		427 (247.5–647)
Alt (U/L)		255 (151.5–398)
Ast (U/L)		203 (107.5–333)
Crp (mg/L)		24 (7–65)
Wbc (10^9/L)		9930 (7165–14200)
Görüntüleme ve değerlendirme bulguları n (%)		
MRCP	Negatif	95 (%59.7)
	Pozitif	58 (%36.4)
	Yapılmamış	6 (%3.1)
EUS	Negatif	24 (%15)
	Pozitif	9 (%5.6)
	Yapılmamış	126 (%79.2)
ERCP	Negatif	8 (%5)
	Pozitif	101 (%63.5)
	Yapılmamış	50 (%31.4)
Post/Preop ERCP komplikasyonlar	Yok	145 (%91.2)
	Var	14 (%8.8)
	Post/preop ERCP kanama	8 (%5.0)
	Post-ERCP pankreatit	6 (%3.8)

Risk sınıflaması

Risk sınıflandırmasında hangi kriter ile hastaların çalışmaya dahil edildiği Tablo 7'de özetlenmektedir. Hem ASGE kılavuzunda hem ESGE kılavuzunda kolanjit yüksek risk grubu kriteri olması sebebiyle kolanjit kriteriyle her iki grupta da 97 hasta (%61) yüksek risk grubundadır (Tablo 7).

Hastayı orta risk grubuna en çok sokan kriter karaciğer fonksiyon testi bozukluğudur (155 hasta, %97.5 ASGE ve 156 hasta (%98.1), ultrasonda koledokta genişleme gösterildiği için karaciğer değerleri normal olan 1 hasta da bu gruba dahil edilmektedir, ESGE olmak üzere.) (Tablo 7).

ASGE kılavuz önerilerine göre değerlendirildiğinde ESGE kılavuz önerilerine göre fazladan 14 hasta yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (Tablo 7).

Çalışmamızda 159 hastanın 43 tanesi (%27.04) ASGE kılavuzuna göre orta risk sınıfında, 116 tanesi (%72,9) yüksek risk grubunda olarak değerlendirildi. ESGE kılavuzuna göre sınıflandırıldığında 159 hastanın 3 tanesi (%1,88) düşük risk, 54 tanesi orta risk (%33,9) ve 102 tanesi (%64,15) yüksek risk grubunda değerlendirildi (Tablo 7).

Tablo 7. Risk Sınıflamaları

Risk Sınıflamaları		
ASGE yüksek risk BT/USG Koledokta taş		41 (%25.8)
ASGE yüksek risk Bilirubin >4 ve koledok geniş		35 (%22.0)
ASGE yüksek risk Asendan kolanjit		97 (%61.0)
ASGE orta risk KCFT bozukluğu		155 (%97.5)
ASGE orta risk risk >55 yaş		104 (%65.4)
ASGE orta risk risk USG/BT koledok taş (Bil <4)		24 (%15.1)
ESGE yüksek risk ; Kolanjit olması	Negatif	62 (%39.0)
	Pozitif	97 (%61.0)
ESGE yüksek risk ; Usg de koledokta taş	Negatif	48 (%87.3)
	Pozitif	7 (%12.7)
	Yapılmamış	104 (%65.4)
ESGE orta risk ; KCFT bozukluğu ve/veya usg de koledokta genişleme	Negatif	3 (%1.9)
	Pozitif	156 (%98.1)
ASGE risk skoru	Orta risk	43 (%27.0)
	Yüksek risk	116 (%73.0)
ESGE risk skoru	Düşük risk	3 (%1.9)
	Orta risk	54 (%34.0)
	Yüksek risk	102 (%64.2)

Tablo 8. ASGE yüksek ve orta risk sınıflamasındaki hastalar

	ASGE risk skoru		
	Orta Risk	**Yüksek Risk**	**p**
Demografik veriler			
Yaş Ort.±SD (Min-Maks	59.23 ± 16.97	59.90 ± 18.72	0.839
Cinsiyet n (%) Kadın	25 (58.1%)	55 (47.4%)	0,230
Erkek	18 (41.9%)	61 (52.6%)	
Yatış Gün Sayısı Medyan (IQR)	8.5 (6–13)	9 (7–12)	0.660
EUS/ERCP ye kadar geçen gün sayısı Medyan (IQR)	6 (4.75-10.25)	6 (3.5-10)	0.407
Laboratuar bulguları Medyan (IQR)			
Amilaz (U/L)	1165 (555–1943)	1062.50 (557.25–2265.75)	0.989
Lipaz (U/L)	2802 (1372–5975)	2298 (883.25–5621.50)	0.323
D. Bil (mg/dL)	1.23 (0.67–1.96)	2.40 (1.04–4.38)	**<0.001**
T.bil (mg/dL)	1.89 (1.27–2.61)	4.01 (1.94–6.08)	**<0.001**
Alp (U/L)	178 (128–221)	223.50 (146.25–334.75)	**0.002**
Ggt (U/L)	400 (161–559)	448.50 (265–691.25)	0.054
Alt (U/L)	245 (86–326)	270.50 (163–430.50)	0.065
Ast (U/L)	185 (112–336)	203 (102.50–333.50)	0.788
Crp (mg/L)	6 (4–13)	41 (13.25–77.50)	**<0.001**
Wbc (10^9/L)	8300 (6290–9970)	11330 (8125–14945)	**<0.001**
Görüntüleme n (%)			
MRCP	14 (32.6%)	44 (40.0%)	0.394
EUS	2 (28.6%)	7 (26.9%)	1.000
ERCP	23 (88.5%)	78 (94.0%)	0.393
Post-ERCP komplikasyon	3 (7.0%)	11 (9.5%)	0.760

ASGE orta ve yüksek risk düzeylerinde ortalama yaş, yatış gün sayısı, amilaz/lipaz, ALT ve AST, görüntüleme pozitiflik oranları ve post-ERCP komplikasyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

ASGE yüksek risk grubunda orta risk grubuna kıyasla kolestaz ve inflamasyon belirteçleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. (Direkt bilirubin, total bilirubin, ALP, CRP, WBC p<0,01 ; GGT sınırda saptandı. (p=0,054) (Tablo 8).

ASGE yüksek risk sınıfı ASGE orta risk sınıfına göre biyokimyada daha belirgin bir hasta fenotipi yakalıyor ancak bu ayrışma taş varlığına otomatik olarak yansımıyordu ve tanısal doğrulama için görüntüleme gerekli görünüyordu (Tablo 8).

Tablo 9. ESGE yüksek ve orta risk sınıflamasındaki hastalar

	ESGE risk skoru			
	Düşük risk	**Orta Risk**	**Yüksek Risk**	**p**
Demografik veriler				
Yaş Ort.±SD	69.67 ± 12.66	55.04 ± 17.18	61.90 ± 18.48	0.051
Cinsiyet n (%) Kadın	2 (66.7%)	31 (57.4%)	47 (46.1%)	0.343
Erkek	1 (33.3%)	23 (42.6%)	55 (53.9%)	
Yatış Gün Sayısı Medyan (IQR)	9 (5–13)	8 (6–12)	9 (7–13)	0.559
EUS/ERCP ye kadar geçen gün sayısı Medyan (IQR)	-	6 (4.25–10)	6 (3–11)	0.676
Laboratuar bulguları Medyan (IQR)				
Amilaz (U/L)	488 (373–2607)	1128.50 (482.5–1945.75)	1132 (614.75–2155.25)	0.849
Lipaz (U/L)	1372 (361–9130)	2711 (1229.5–6166.25)	2375 (919.25–5352.50)	0.343
D. Bil (mg/dL)	0.55 (0.24–0.81)	1.555 (0.8475–2.5975)	2.265 (0.955–4.48)	**0.014**
T.bil (mg/dL)	1.22 (0.55–1.74)	2.245 (1.4175–3.445)	3.785 (1.86–6.1025)	**0.004**
Alp (U/L)	60 (33–177)	184 (135–252.50)	233.50 (147–331.75)	**0.023**
Ggt (U/L)	50 (21–188)	465 (215.75–613)	415 (262.75–698.50)	0.189
Alt (U/L)	29 (13–38)	265.5 (171.25–403.75)	247.50 (154.25–404)	0.216
Ast (U/L)	62 (16–168)	234.50 (136.5–339)	191 (100.25–335.50)	0.093
Crp (mg/L)	19 (3–32)	6 (4–12)	49 (23–95.50)	**<0.001**
Wbc (10^9/L)	11640 (6580–16130)	8225 (5810–9702.5)	12645 (8295–15305)	**<0.001**
Görüntüleme n (%)				
MRCP	2 (66.7%)	18 (33.3%)	38 (39.6%)	0.439
EUS	—	3 (33.3%)	6 (25.0%)	0.677
ERCP	—	36 (92.3%)	65 (92.9%)	1.000
Post-ERCP komplikasyon	0 (0.0%)	4 (7.4%)	10 (9.8%)	0.760

ESGE orta ve yüksek risk düzeylerinde ortalama yaş orta riskte 55.04 ± 17.18, yüksek riskte 61.90 ± 18.48 olarak görüldü. (Tablo 9).

ESGE düşük risk grubunda sadece 3 hasta olduğu için ESGE düşük risk grubu karşılaştırmaya dahil edilmedi (Tablo 9).

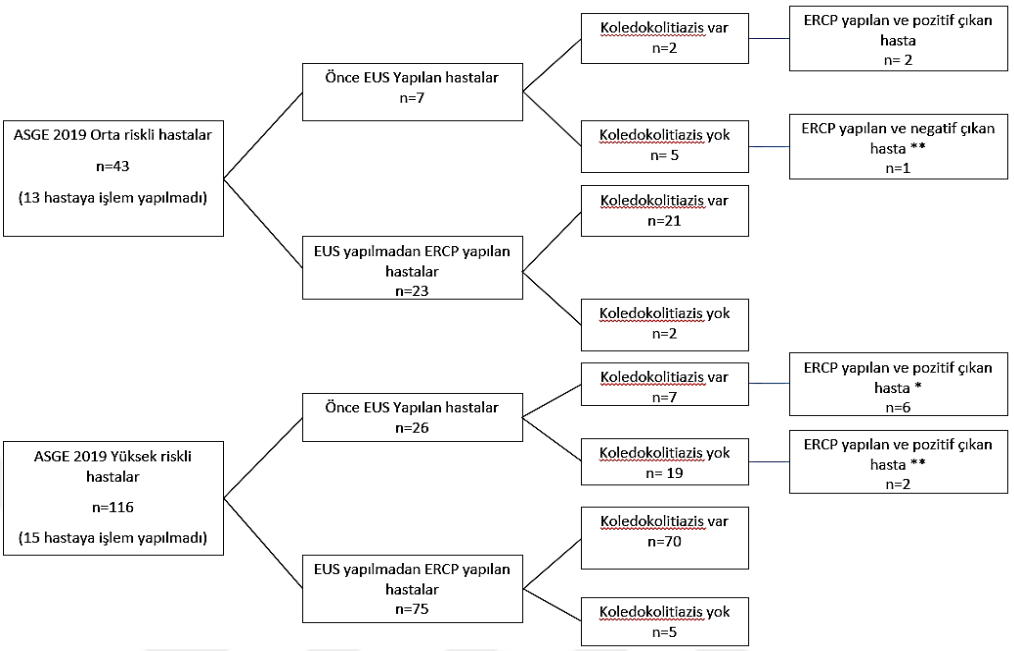
ESGE yüksek ve orta risk düzeylerinde yatış gün sayısı, EUS/ERCP'tye kadar geçen süre sayısı, amilaz/lipaz, ALT ve AST, görüntüleme pozitiflik oranları ve post-ERCP komplikasyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 9).

Üç grup arasında bilirubinler (Direkt bilirubin, Total bilirubin), ALP, CRP ve WBC için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Alt grup karşılaştırmalarda en tutarlı ayrım Orta-Yüksek çiftinde: Total bilirubin (adj. p=0.021), CRP (adj. p<0.001), WBC (adj. p<0.001); ALP ve direkt bilirubin sınırda saptandı. Düşük risk grubunun çok küçük (n=3) oluşu yorumları kısıtlamaktadır. ESGE risk yükseldikçe inflamatuvar yük ve kolestazın arttığı gösterildi fakat taş pozitifliği grup düzeyinde artışmadı. Bu durum risk-taş bağının klinikte tek başına zayıf olduğunu düşündürdü (Tablo 9, tablo 10).

Tablo 10. Alt grup analizleri

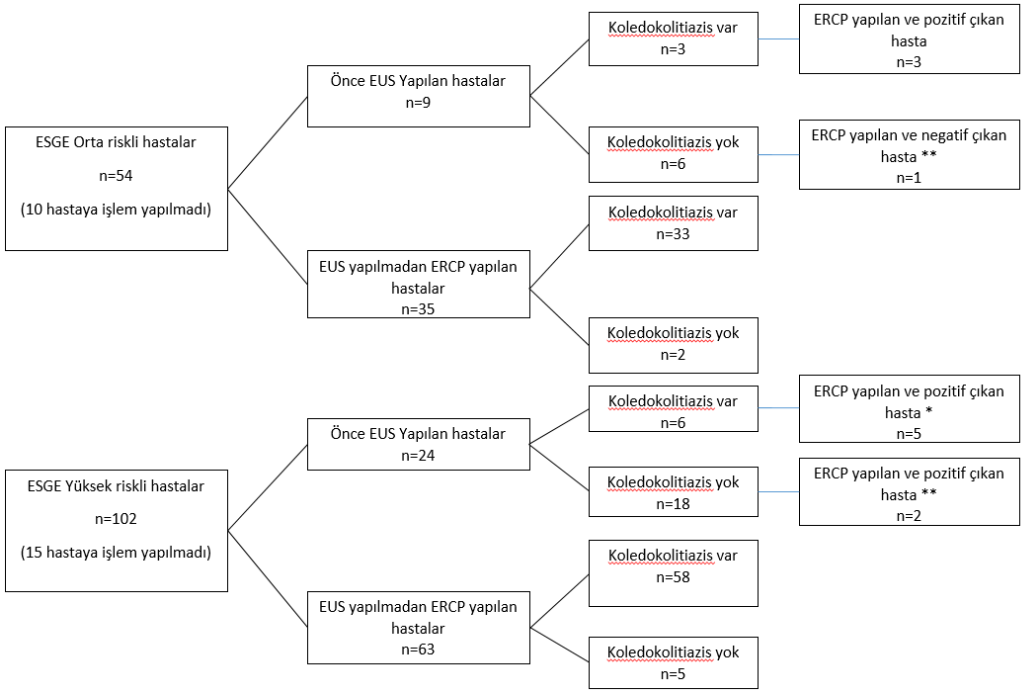
		p (2 yön)	**Bonferroni Adj p**
D. Bil (mg/dL)	Düşük–Orta	0.080	0.241
	Düşük–Yüksek	0.082	0.245
	Orta–Yüksek	**0.018**	**0.055**
T.bil (mg/dL)	Düşük–Orta	0.080	0.241
	Düşük–Yüksek	0.082	0.245
	Orta–Yüksek	0.007	**0.021**
Alp (U/L)	Düşük–Orta	0.080	0.241
	Düşük–Yüksek	0.082	0.245
	Orta–Yüksek	**0.018**	**0.055**
Crp (mg/L)	Orta–Düşük	0.492	1.000
	Orta–Yüksek	**<0.001**	**<0.001**
	Düşük–Yüksek	0.082	0.245
Wbc (10^9/L)	Orta–Düşük	0.532	1.000
	Orta–Yüksek	**<0.001**	**<0.001**
	Düşük–Yüksek	0.569	1.000

2019 ASGE Kılavuzları ve ESGE kılavuzuna göre hastaların risk sınıfına göre ayrılmaları ve yapılan işlemler Şekil 2 ve Şekil 3'de görsel olarak özetlenmiştir.



Şekil 2. ASGE kılavuzuna göre sınıflandırılmış hastaların verileri

*1 hasta işlemi tolere edemeyeceği düşünülerek işleme alınmadı
**Klinik şüphe devam ettiği için işlem yapıldı



Şekil 3. ESGE kılavuzuna göre sınıflandırılmış hastaların verileri

*1 hasta işlemi tolere edemeyeceği düşünülerek işleme alınmadı
**Klinik şüphe devam ettiği için işlem yapıldı

Görüntüleme bulguları

Tablo 11. Görüntüleme bulguları

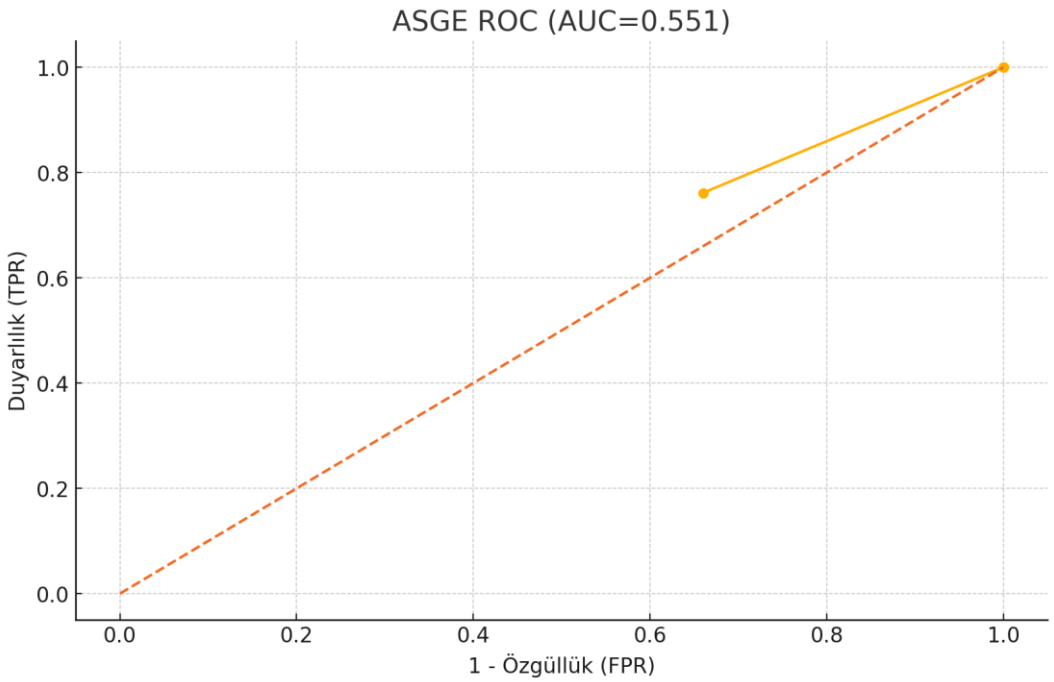
		MRCP/ERCP/EUS Koledok Taşı		
		Yok	**Var**	**p**
Demografik veriler				
Yaş Ort.±SD		59.8 ± 17.8	59.7 ± 18.5	0.967
Cinsiyet n (%)	Kadın	24 (48.0%)	56 (51.4%)	0.693
	Erkek	26 (52.0%)	53 (48.6%)	
Yatış Gün Sayısı Medyan (IQR)		8 (5.75–10.25)	9.5 (7–13)	**0.005**
EUS/ERCP ye kadar geçen gün sayısı Medyan (IQR)		5 (3–10)	6 (4–11)	0.152
Laboratuar bulguları Medyan (IQR)				
Amilaz (U/L)		1221 (659–2100)	1045.50 (519.75–2011)	0.233
Lipaz (U/L)		2469 (1246–6770)	2399 (851.50–5447.75)	0.452
D. Bil (mg/dL)		2.03 (0.7–3.3)	1.9250 (0.9–3.945)	0.978
T.bil (mg/dL)		3.2400 (1.7200–500)	2.6700 (1.7025–4.9975)	0.666
Alp (U/L)		176 (110–266)	212.50 (147–332.75)	**0.011**
Ggt (U/L)		427 (252–616)	424 (240.75–683)	0.689
Alt (U/L)		255 (151–402)	254 (144.5–398.5)	0.799
Ast (U/L)		228 (101–340)	191 (108.5–329.5)	0.846
Crp (mg/L)		23 (10–56)	24.50 (6–68)	0.819
Wbc (10^9/L)		10550 (7930–14830)	9382.50 (7042.5–13730)	0.137
ASGE yüksek risk kriterleri n (%)				
BT/USG'de koledokta taş (+)		5 (10.0%)	36 (33.0%)	**0.002**
Bilirubin >4 mg/dL + koledok geniş (+)		6 (12.0%)	29 (26.6%)	**0.039**
Asendan kolanjit (+)		31 (62.0%)	66 (60.6%)	0.862
ASGE orta risk kriterleri n (%)				
KCFT bozukluğu (+)		49 (98.0%)	106 (97.2%)	0.779
>55 yaş (+)		31 (62.0%)	73 (67.0%)	0.541
USG/BT koledok taşı (Bil <4) (+)		3 (6.0%)	21 (19.3%)	**0.030**
ESGE yüksek risk kriterleri				
Kolanjit (+)		31 (62.0%)	66 (60.6%)	0.862
USG'de koledokta taş (+)		1 (4.8%)	6 (17.6%)	0.164
ESGE orta risk kriterleri				
KCFT bozukluğu ve/veya koledok geniş (+)		49 (98.0%)	107 (98.2%)	0.943
Toplam risk skoru dağılımı				
ASGE Orta risk		17 (34.0%)	26 (23.9%)	0.181
ASGE Yüksek risk		33 (66.0%)	83 (76.1%)	
ESGE Düşük risk		1 (2.0%)	2 (1.8%)	0.997
ESGE Orta risk		17 (34.0%)	37 (33.9%)	
ESGE Yüksek risk		32 (64.0%)	70 (64.2%)	

MRCP/EUS/ERCP sonuçlarının herhangi birinde ‘‘Pozitif’’ olması olarak tanımlanan taş pozitif hastalarda yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı uzun (9.5 vs 8 gün; p=0.005) ve ALP daha yüksek saptandı. (p=0.011); diğer laboratuvar değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Risk kriterleri içinde BT/USG’de koledok taşı olması (p=0.002), bilirubin>4 mg/dL ve dilate koledok olması (p=0.039) ve USG/BT’de koledok taşı (bilirubin <4mg/dL olmak kaydı ile) taş ile ilişkili bulundu. Kolanjit, KCFT bozukluğu, 55 yaş üzerinde olmak gibi kriterler taş için ayırt edici değildi (Tablo 11).

Sensitivite ve Spesifite

Her kılavuz için iki çalışma noktası raporlandı: yalnızca ‘Yüksek’ riskin pozitif sayıldığı eşik ve ‘Orta+Yüksek’ riskin pozitif kabul edildiği eşik. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler ile ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) hesaplandı (Şekil 4, Tablo 12, Şekil 5, Tablo 13).

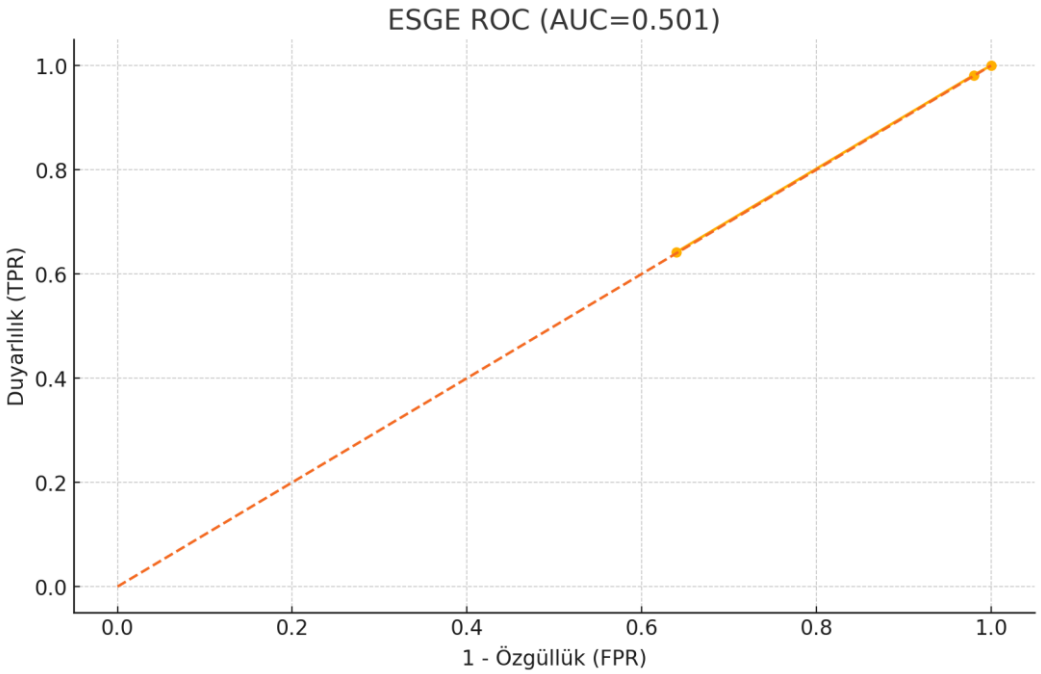


Şekil 4. ASGE kılavuzu ROC eğrisi

Tablo 12. ASGE: duyarlılık/özgüllük ve öngörü değerleri

Pozitiflik eşiği	TP	FP	TN	FN	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
High only	83	33	17	26	76.1%	34.0%	71.6%	39.5%
Intermediate+High	109	50	0	0	100.0%	0.0%	68.6%	—

ASGE AUC = 0.551.



Şekil 5. ESGE kılavuzu ROC eğrisi

Tablo 13. ESGE: duyarlılık/özgüllük ve öngörü değerleri

Pozitiflik eşiği	TP	FP	TN	FN	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
High only	70	32	18	39	64.2%	36.0%	68.6%	31.6%
Intermediate+High	107	49	1	2	98.2%	2.0%	68.6%	33.3%

ESGE AUC = 0.501.

Tablo 14. Kriterler bazında tek öngördürücüler

Tek Öngörücü Kriterler	TP	FP	TN	FN	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
ASGE yüksek risk — BT/USG'de koledok taşı (+)	36	5	45	73	33.0%	90.0%	87.8%	38.1%
ASGE yüksek risk — Bilirubin >4 + koledok geniş (+)	29	6	44	80	26.6%	88.0%	82.9%	35.5%
ASGE yüksek risk — Asendan kolanjit (+)	66	31	19	43	60.6%	38.0%	68.0%	30.6%
ASGE orta risk — KCFT bozukluğu (+)	106	49	1	3	97.2%	2.0%	68.4%	25.0%
ASGE orta risk — >55 yaş (+)	73	31	19	36	67.0%	38.0%	70.2%	34.5%
ASGE orta risk — USG/BT koledok taşı (Bil <4) (+)	21	3	47	88	19.3%	94.0%	87.5%	34.8%
ESGE yüksek risk — Kolanjit (+)	66	31	19	43	60.6%	38.0%	68.0%	30.6%
ESGE yüksek risk — USG'de koledokta taş (+) [N=55]	6	1	20	28	17.6%	95.2%	85.7%	41.7%
ESGE orta risk — KCFT bozukluğu ve/veya koledok geniş (+)	107	49	1	2	98.2%	2.0%	68.6%	33.3%

Tek öngördürücü kriterlere göre karar vermek tek başına güçlü ayırt edici saptanmadı. 'Yüksek' risk sınıflamasında ASGE'nin duyarlılığı %76, özgüllüğü %34 olarak saptanırken; ESGE'nin duyarlılığı %64, özgüllüğü %36 olarak hesaplandı. 'Orta + Yüksek' risk sınıflamaları bir arada değerlendirildiğinde duraylılık çok yükselmesine karşın özgüllük neredeyse sıfıra inmektedir. Tek öngörücüler arasında BT/USG'de koledok taşı ve bilirubin>4mg/dL ve koledok dilatasyonu görülmesinin özgüllüğü yüksek saptandı. 'Karaciğer fonksiyon testleri bozuluğu' kriteri çok duyarlı ama özgüllüğü çok düşük saptandı (Tablo 14).

Tablo 15. Dağılım ve taş prevalansı — ASGE

ASGE risk düzeyi	n	Taş (+)	Oran (%)	Taş prevalansı (PPV)
Düşük	0	0	0.0%	—
Orta	43	26	27.0%	60.5%
Yüksek	116	83	73.0%	71.6%

Tablo 16. Dağılım ve taş prevalansı — ESGE

ESGE risk düzeyi	n	Taş (+)	Oran (%)	Taş prevalansı (PPV)
Düşük	3	2	1.9%	66.7%
Orta	54	37	34.0%	68.5%
Yüksek	102	70	64.2%	68.6%

Tablo 17. Yeniden sınıflandırma matrisi (ESGE satır, ASGE sütun)

	ASGE Orta	ASGE Yüksek
ESGE Düşük	3	0
ESGE Orta	40	14
ESGE Yüksek	0	102

Tablo 18. ASGE'nin ESGE'ye göre ek yüksek/orta sınıfladığı hastalar

Grup	n	Taş (+)	Pozitiflik (%)
ASGE ek Yüksek (ESGE Orta/Düşük)	14	13	92.9%
ASGE ek Orta (ESGE Düşük)	3	2	66.7%

ASGE, ESGE'ye kıyasla 14 hastayı ek olarak 'Yüksek' riskte sınıfladı; bunların 13'ünde koledok taşı vardı (pozitiflik %92.9) (Tablo 15, Tablo 16). Ayrıca ESGE'ye göre düşük riskte olan 3 hastayı ASGE kılavuzu orta riskte sınıfladı; bunların 2'sinde taş vardı (Tablo 17,18).

Jagtap ve ark.'nın bildirimi (ASGE, ESGE'ye göre 17 ek yüksek ve 58 ek orta; yükseklerde 1 taş, ortalarda 0 taş) bizim verilerimizden farklıdır. Her iki kılavuzda da risk artışıyla taş prevelansı beklenen ölçüde net ayrışmamaktadır (ASGE: Orta %60.5, Yüksek %71.6; ESGE: Düşük %66.7, Orta %68.5, Yüksek %68.8).

Tablo 19. Post-ERCP komplikasyonlar

		Post-ERCP komplikasyonlar		
		Yok	**Var**	**p**
Demografik veriler				
Yaş Ort.±SD		59.33 ± 18.01	63.71 ± 20.50	0.391
Cinsiyet n (%)	Kadın	73 (50.3%)	7 (50.0%)	0.980
	Erkek	72 (49.7%)	7 (50.0%)	
Yatış Gün Sayısı Medyan (IQR)		9.00 (6.00–12.00)	11.00 (7.75–14.25)	0.165
EUS/ERCP ye kadar geçen gün sayısı Medyan (IQR)		6.00 (4.00–10.25)	7.00 (4.00–10.00)	0.954
Laboratuar bulguları Medyan (IQR)				
Amilaz (U/L)		1175 (579.5–2087)	664 (415.25–1466.75)	0.102
Lipaz (U/L)		2508 (1100–6139)	1417.50 (767.5–3337.75)	0.093
D. Bil (mg/dL)		1.98 (0.83–3.48)	2.85 (1.335–4.7725)	0.104
T.bil (mg/dL)		2.79 (1.69–4.89)	3.61 (1.97–6.7325)	0.224
Alp (U/L)		201 (138.5–315.5)	255 (180–368)	0.208
Ggt (U/L)		427 (246–647)	483 (238–780.5)	0.580
Alt (U/L)		253 (132–419.5)	287 (173.75–327.5)	0.855
Ast (U/L)		205 (107–338)	171 (116.75–241)	0.373
Crp (mg/L)		23 (7–62)	48 (7.75–143.75)	0.140
Wbc (10^9/L)		9930 (7055–14360)	9480 (8180–13295)	0.925

Post-ERCP komplikasyonlar açısından hastaların yaşı, yatış gün sayısı, EUS/ERCP'ye kadar gün sayısı, laboratuvar bulguları istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (Tablo 19).

5. TARTIŞMA

Hem ASGE kılavuzu hem de ESGE kılavuzu koledokolitiazis riskinin değerlendirilmesi amacıyla düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere 3 risk sınıfından oluşan bir risk sınıflaması oluşturmuş ve risk sınıflamalarına göre farklı tanı, tetkik ve tedavi stratejileri belirlenmesini önermiştir (5,6).

Çalışmamızda ASGE ve ESGE kılavuzlarına göre akut biliyer pankreatit hastalarını koledokolitiazis açısından değerlendirerek hastalar ASGE ve ESGE kılavuzlarına göre ayrı ayrı risk sınıflarına bölünmüştür. ASGE ve ESGE kılavuzlarının doğruluğunu öngörme amacıyla akut biliyer pankreatit tanısı ile iç hastalıkları servisinde yatan ve koledokolitiazis açısından ileri tetkikleri yapılan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Araştırma kapsamında hastaların demografik özellikleri ile klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları analiz edilmiş; ayrıca uygulanan tedavi yöntemleri ve izlem süreçleri (ERCP yapılması, post-ERCP komplikasyonlar) ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin %50,3'ü (n=80) kadın, %49,6'sı (n=79) ise erkekti. Literatürde mevcut olan benzer çalışmalarda kadın hastaların oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Örneğin, Tintara ve ark. Tarafından yürütülen çalışmada olguların %57,05'i, Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %55,9'u kadın olarak bildirilmiştir. Černe ve ark. yürüttüğü çalışmada kadın hastaların oranı %62 olarak bildirilmiştir (10,70,71). Cinsiyet dağılımı açısından elde ettiğimiz bulgular, literatürdeki verilere göre daha homojen bir dağılım ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastaların yaşları 18 ile 100 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 59.72 ± 18.21 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde Çelik ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ortalama yaş 58 olarak bulunmuş, Tintara ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmalara ortalama yaşlar risk gruplarına göre ayrı hesaplanmış olup orta riskteki hastaların yaş ortalaması 58.6, yüksek riskteki hastaların yaş ortalaması 58,1 olarak saptanmıştır (10,70,71). Černe ve ark. yürüttüğü çalışmada ise yaş ortalaması 66 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen ortalama yaş, uluslararası verilerle benzerlik göstermektedir. Černe ve ark. yürüttüğü çalışma çıkan yüksek yaş

ortalaması; çalışmanın yürütüldüğü ülkenin yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda hastaların ortalama hastanede yatış süresi 9 (7-12) gün olarak saptanmış olup; bu veri Černe ve ark. yürüttüğü çalışmada 8 gün olarak bildirilmiştir. Tintara ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada orta riskli hastalarda önce ERCP yapılanlarda 4 gün, önce MRCP yapılanlarda 5 gün, yüksek riskli hastalarda önce ERCP yapılanlarda 3 gün, önce MRCP yapılanlarda 4,38 gün olarak raporlanmıştır (70,71). Literatürdeki çalışmalar erken yapılan ERCP'nin hastane yatış süresini kısaltabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda 159 hastanın 131 tanesi ERCP ve/veya EUS ile değerlendirilmiş olup biliyer pankreatit teşhisinden sonra koledokolitiazis araştırılması için EUS ve/veya ERCP yapılmasına kadar geçen sürenin ortalaması 9,05 gündür. Černe ve ark. yürüttüğü çalışmada bu süre EUS yapılana kadar 2 gün, ERCP yapılana kadar 1 gün olarak saptanmıştır (71). Literatür çalışmalarına göre bizim çalışmamızda EUS ve/veya ERCP yapılana kadar geçen sürenin daha fazla olmasında hasta yoğunluğu ve işlemi gerçekleştirecek olan gastroenterologların çok sayıda branştan konsülte edilmesi, çok sayıda branş servislerinde yatan hastaya işlem yapmaları ve aynı zamanda ayaktan hastaların işlemlerini yapmalarının getirdiği iş yükü olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca anestezi muayenesi için zaman ayrılması, ardından yoğun bakım gereksinimi doğabilecek hastalar için uygun yatağın hazırlanması süreçleri, bu süreci önemli ölçüde uzatabilmektedir. EUS ve/veya ERCP arasında geçen sürenin yüksek olması çalışmamızda kısıtlayıcı bir faktör olup taşların spontan olarak pasaja düşme ihtimalinden ötürü ERCP ve/veya EUS negatif saptanan hastaların sayısını arttırma ihtimali bulunmaktadır.

Çalışmamızda 159 hastanın 43 tanesi (%27.04) ASGE kılavuzuna göre orta risk sınıfında, 116 tanesi (%72.9) yüksek risk grubunda olarak değerlendirildi. ESGE kılavuzuna göre sınıflandırıldığında 159 hastanın 3 tanesi (%1,88) düşük risk, 54 tanesi orta risk (%33,9) ve 102 tanesi (%64,15) yüksek risk grubunda değerlendirildi. Risk sınıflandırmasına bakıldığında ASGE kılavuzunda daha fazla hastanın yüksek risk grubunda değerlendirildiğini görüldü. Černe ve ark. yürüttüğü çalışmada 86 hastanın 67 tanesi (%77,9) ASGE kılavuzuna göre orta risk grubunda, 19 tanesi

(%22,09) yüksek risk grubunda değerlendirilirken söz konusu 86 hastanın ESGE kılavuzuna göre değerlendirilmesi ile 5 hastanın (%5,8) düşük risk grubunda, 71 hastanın (%82,5) orta risk grubunda, 10 hastanın (%11,6) yüksek risk grubunda değerlendirildiği bildirildi (71). Söz konusu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalar ASGE kılavuzuna göre değerlendirildiğinde; ESGE kılavuzuna göre değerlendirilmeye kıyasla yüksek riskli olarak sınıflandırılma olasılığı artmaktadır. Söz konusu çalışma ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda yüksek riskli olarak sınıflanan hasta oranı Černe ve ark. yürüttüğü çalışmaya oranla oldukça yüksek saptandı. Tintara ve ark. yürüttüğü çalışmada ise 156 hastanın 79 tanesi (%50,6) orta riskli ve 77 tanesi (%49,3) yüksek riskli olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki veriler bizim çalışmamızdaki verilere daha yakındır.

Çalışmamızda 98 hastaya (%61,6) abdomen USG yapılmamış, 6 hastada (%3,7) USG yapılmasına rağmen koledok görüntülenememiştir. Ultrasonografi yapılan ve koledok görülebilen 55 hasta değerlendirmeye alındığında, 48 hastada (%87,2) koledok genişlemesi (koledok çapı> 8mm) ve/veya koledokta taş gösterilememiştir. 7 hastada (%12,7) koledokta genişleme ve/veya koledokta taş gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların tamamına abdomen BT yapılmış, iki görüntüleme yönteminden en az biri ile bütün hastalar değerlendirilmiştir. 159 hastaya yapılan abdomen BT sonucunda 41 hastada (%25,7) koledokta taş gösterilmiştir. Černe ve ark. yürüttüğü çalışmada 86 hastadan 82 hastaya (%95,3) ultrasonografi yapılmış, 27 hastada (%32,9) koledokta genişleme saptanmıştır (71). ESGE kılavuzu ultrasonografiyi ön plana çıkarmakta ve risk kriterlerini belirlemede ultrasonografiyi kabul etmekte, ASGE kılavuzu ise hem tomografi bulgusunu hem abdomen USG bulgusunu kabul etmektedir. Ülkemiz şartlarında acil serviste nöbet şartlarında ultrason erişiminin sınırlı olması ve pankreatit hastalarında koledokolitiazis saptamada abdomen USG duyarlılığının azaldığını gösteren çalışmalar olması sebebiyle ASGE kılavuzunu ülkemiz hastane şartlarına daha uygun bulmaktayız.

ERCP yapılan 109 hastanın 14 tanesinde (%12,8) preop/postop komplikasyonlar gözlenmiş olup 8 hastada (%7,3) preop/postop kanama saptanmış, 6 hastada (%5,5) post-ERCP pankreatit saptanmıştır. Literatürde post-ERCP pankreatit oranları %2-%10 arasında belirtilmekte olup zor vakalarda %30-%50 lere kadar

çıkabilmektedir (63). Çalışmamızda komplikasyon oranları literatür ile uyumludur. Literatürde post-ERCP kanama oranları %2 civarında gösterilmiş olup sfinkteretomi sonrası kanama sebepli bulunmuştur (64). Çalışmamızda yer alan hastaların hiçbirinde perforasyon saptanmamıştır. İşlem yapılan ve/veya yapılmayan hiçbir hasta mortal seyretmemiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda ASGE'ye göre yüksek, ESGE'ye göre orta risk sınıflandırmasına giren 14 hastanın 13 tanesinde ERCP sonucu taş saptandı, geri kalan 1 tane hastada EUS yapıldı ve taş gösterilemedi. ASGE kılavuzuna göre değerlendirmek 1 adet gereksiz ERCP yapılmasına neden olacaktı; buna karşın ASGE kılavuzlarına göre değerlendirmek 13 hastaya gereksiz yere MRCP çekilmesinin veya EUS yapılmasının önüne geçecekti.

ASGE'ye göre orta, ESGE'ye göre düşük risk sınıflandırmasına giren 3 hastanın iki tanesinde MRCP ile taş gösterilmesine rağmen hiçbirine girişimsel işlem gereksinimi olmadı.

ASGE kılavuz önerileri ESGE kılavuz önerilerine göre yüksek riskli hastalarda koledokolitiazisi saptamada daha öngördürücüdür. (ASGE sensitivite: 76.1%, ESGE sensitivite: %64.2)

Bu bulgular, hasta triajının daha etkili gerçekleştirilmesine, erken müdahale kararlarının zamanında alınmasına ve sağlık harcamalarının daha verimli kullanılmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Ortaya çıkan veriler, her iki kılavuz önerilerinin farklı klinik senaryolarda çeşitli avantajlar sağladığını göstermekte, ancak bu sistemlerin birlikte kullanılması durumunda risk değerlendirmesinin daha etkin gerçekleştirilebileceğini göstermektedir. Klinik pratikte tek bir kılavuz önerisine bağlı kalmadan, hastanın genel klinik özellikleri de göz önünde bulundurularak kapsamlı bir değerlendirme yapılması, daha doğru ve hasta bazlı yönetim stratejilerinin geriştirilmesinde katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen istatistiksel ve klinik veriler, akut biliyer pankreatit tanılı hastalarda koledokolitiazis eşlik edip etmediğinin saptanmasında seçilecek tetkik ve tedavi modalitelerinin belirlenmesinde değerli bir kaynak teşkil etmektedir. Kılavuzların beraber kullanılıp, klinik kararlara entegre edilmesi hasta güvenliğini arttırma ve gereksiz komplikasyon riskini minimalize ederek hastayı doğru tanı ve tedavi modalitesine yönlendirilmesine yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Hazem, Zakaria M.. Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Saudi Journal of Gastroenterology 15(3):p 147-155, July 2009. | DOI: 10.4103/1319-3767.54740.

2. Şurlin V, Săftoiu A, Dumitrescu D. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. World J Gastroenterol. 2014 Nov 28;20(44):16544-9. doi:10.3748/wjg.v20.i44.16544.PMID: 25469022; PMCID: PMC4248197.

3. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. Med Clin North Am. 2008 Jul;92(4):925-60, x. doi: 10.1016/j.mcna.2008.03.001. PMID: 18570948

4. An Z, Braseth AL, Sahar N. Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. Gastroenterol Clin North Am. 2021 Jun;50(2):403-414. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.005. Epub 2021 Apr 23. PMID: 34024448

5. ASGE Standards of Practice Committee; Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis VK, Schilperoort H, Kysh L, Matsuoka L, Yachimski P, Agrawal D, Gurudu SR, Jamil LH, Jue TL, Khashab MA, Law JK, Lee JK, Naveed M, Sawhney MS, Thosani N, Yang J, Wani SB. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2019 Jun;89(6):1075-1105.e15. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.001. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30979521; PMCID: PMC8594622.

6. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy. 2019 May;51(5):472-491. doi: 10.1055/a-0862-0346. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943551.

7. Lahmann BE, Adrales G, Schwartz RW. Choledocholithiasis--principles of diagnosis and management. Curr Surg. 2004 May-Jun;61(3):290-3. doi: 10.1016/j.cursur.2003.07.014. PMID: 15165768.

8. Smith SE. Management of Acute Cholangitis and Choledocholithiasis. Surg Clin North Am. 2024 Dec;104(6):1175-1189. doi: 10.1016/j.suc.2024.03.007. Epub 2024 Apr 27. PMID: 39448120.

9. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(6):1075-83. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.009. PMID: 17127189.

10. Çelik A, Ertekin C, Ercan LD, Gider İ, Ekiz F, İlhan M, Yanar H, Günay MK, Gök AFK. Might be over-evaluated: Predicting choledocholithiasis in patients with acute biliary pancreatitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2025 Mar;31(3):249-258. doi: 10.14744/tjtes.2024.36114. PMID: 40052312; PMCID: PMC11894233.

11. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. Postgrad Med J. 2001 Apr;77(906):221-9. doi: 10.1136/pmj.77.906.221. PMID: 11264482; PMCID: PMC1741996.

12. Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, Johannes RS, Knowler WC, Larson DL, Sanders R, Shawker TH, Roth HP. Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States. Gastroenterology. 1989 Feb;96(2 Pt 1):487-92. doi: 10.1016/0016-5085(89)91575-8. Erratum in: Gastroenterology 1989 Jun;96(6):1630. PMID: 2642879.

13. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. N Engl J Med. 1970 Dec 17;283(25):1358-64. doi: 10.1056/NEJM197012172832502. PMID: 5481754.

14. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, Okoliksanyi L, Ricci G, Capocaccia R, Festi D, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). Am J Epidemiol. 1995 Jan 15;141(2):158-65. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117403. PMID: 7817971.

15. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, van Erpecum KJ, van Laarhoven CJ, Wang DQ. Gallstones. Nat Rev Dis Primers. 2016 Apr 28;2:16024. doi: 10.1038/nrdp.2016.24. PMID: 27121416.

16. Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. Hepatology. 1993 Jan;17(1):1-4. PMID: 8423030.

17. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Lee SP. Insulin resistance and incident gallbladder disease in pregnancy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan;6(1):76-81. doi: 10.1016/j.cgh.2007.10.007. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18065273; PMCID: PMC2693050.

18. Gilat T, Feldman C, Halpern Z, Dan M, Bar-Meir S. An increased familial frequency of gallstones. Gastroenterology. 1983 Feb;84(2):242-6. PMID: 6848404.

19. Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche A, Bergmann MM, Willich SN, Boeing H. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. Am J Epidemiol. 2010 Feb 15;171(4):447-54. doi: 10.1093/aje/kwp411. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089496.

20. Nervi F, Miquel JF, Alvarez M, Ferreccio C, García-Zattera MJ, González R, Pérez-Ayuso RM, Rigotti A, Villarroel L. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. J Hepatol. 2006 Aug;45(2):299-305. doi: 10.1016/j.jhep.2006.01.026. Epub 2006 Feb 17. PMID: 16516330.

21. Hahm JS, Park JY, Park KG, Ahn YH, Lee MH, Park KN. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. Am J Gastroenterol. 1996 Nov;91(11):2391-4. PMID: 8931423.

22. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Determinants for gallstone formation - a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis. Scand J Gastroenterol. 2016 Oct;51(10):1239-48. doi: 10.1080/00365521.2016.1182583. Epub 2016 May 27. PMID: 27232657.

23. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. Ann Intern Med. 1993 Nov 15;119(10):1029-35. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00010. PMID: 8214980.

24. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. Am J Clin Nutr. 1992 Mar;55(3):652-8. doi: 10.1093/ajcn/55.3.652. PMID: 1550039.

25. Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. Hepatology. 2013 Dec;58(6):2133-41. doi: 10.1002/hep.26563. Epub 2013 Oct 11. PMID: 23775818.

26. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. Arch Intern Med. 1989 Aug;149(8):1750-3. PMID: 2669662.

27. Stokes CS, Krawczyk M, Lammert F. Gallstones: environment, lifestyle and genes. Dig Dis. 2011;29(2):191-201. doi: 10.1159/000323885. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21734384.

28. Conte D, Fraquelli M, Fornari F, Lodi L, Bodini P, Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. Arch Intern Med. 1999 Jan 11;159(1):49-52. doi: 10.1001/archinte.159.1.49. PMID: 9892330.

29. Ståhlberg D, Reihnér E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin B. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7 alpha-hydroxylase. Hepatology. 1995 Apr;21(4):1025-30. doi: 10.1002/hep.1840210421. PMID: 7705775.

30. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. Br Heart J. 1978 Oct;40(10):1069-118. doi: 10.1136/hrt.40.10.1069. PMID: 361054; PMCID: PMC483536.

31. Caroli-Bosc FX, Le Gall P, Pugliese P, Delabre B, Caroli-Bosc C, Demarquay JF, Delmont JP, Rampal P, Montet JC; General Practitioners' Group of Vidauban. Role of fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors in gallstone formation: epidemiological study in an unselected population. Dig Dis Sci. 2001 Mar;46(3):540-4. doi: 10.1023/a:1005643014395. PMID: 11318529.

32. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA. 1975 Jan 27;231(4):360-81. PMID: 1088963.

33. Hussaini SH, Murphy GM, Kennedy C, Besser GM, Wass JA, Dowling RH. The role of bile composition and physical chemistry in the pathogenesis of octreotide-associated gallbladder stones. Gastroenterology. 1994 Nov;107(5):1503-13. doi: 10.1016/0016-5085(94)90556-8. PMID: 7926514.

34. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, Molitch ME, Boyd AE, Sheeler L, Cook DM, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. Ann Intern Med. 1992 Nov 1;117(9):711-8. doi: 10.7326/0003-4819-117-9-711. PMID: 1416572.

35. Dhiman RK, Chawla YK. Is there a link between oestrogen therapy and gallbladder disease? Expert Opin Drug Saf. 2006 Jan;5(1):117-29. doi: 10.1517/14740338.5.1.117. PMID: 16370961.

36. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 17;1(1):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5. PMID: 28093732; PMCID: PMC6465148.

37. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA. 2005 Jan 19;293(3):330-9. doi: 10.1001/jama.293.3.330. PMID: 15657326.

38. Strom BL, Tamragouri RN, Morse ML, Lazar EL, West SL, Stolley PD, Jones JK. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease. Clin Pharmacol Ther. 1986 Mar;39(3):335-41. doi: 10.1038/clpt.1986.49. PMID: 3948473.

39. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, Xu L, Li W, Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2022 May 1;182(5):513-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394.

40. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831. PMID: 33625476; PMCID: PMC7905697.

41. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, Svane MS, Bandholm T, Bojsen-Møller KN, Blond MB, Jensen JB, Stallknecht BM, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. N Engl J Med. 2021 May 6;384(18):1719-1730. doi: 10.1056/NEJMoa2028198. PMID: 33951361.

42. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. Curr Opin Gastroenterol. 2018 Mar;34(2):71-80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423. PMID: 29283909; PMCID: PMC8118137.

43. Cariati A. Gallstone Classification in Western Countries. Indian J Surg. 2015 Dec;77(Suppl 2):376-80. doi: 10.1007/s12262-013-0847-y. Epub 2013 Jan 29. PMID: 26730029; PMCID: PMC4692910.

44. Grünhage F, Lammert F. Gallstone disease. Pathogenesis of gallstones: A genetic perspective. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(6):997-1015. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.007. PMID: 17127184.

45. Holzbach RT, Busch N. Nucleation and growth of cholesterol crystals. Kinetic determinants in supersaturated native bile. Gastroenterol Clin North Am. 1991 Mar;20(1):67-84. PMID: 2022426.

46. Van Erpecum KJ. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Apr;35(4):281-7. doi: 10.1016/j.clinre.2011.01.009. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353662.

47. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012 Apr;6(2):172-87. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22570746; PMCID: PMC3343155.

48. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, Groen AK, Tytgat GN. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. Gastroenterology. 1999 Jun;116(6):1420-7. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70507-x. PMID: 10348826.

49. Demehri FR, Alam HB. Evidence-Based Management of Common Gallstone-Related Emergencies. J Intensive Care Med. 2016 Jan;31(1):3-13. doi: 10.1177/0885066614554192. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25320159

50. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet. 2015 Jul 4;386(9988):85-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8. Epub 2015 Jan 21. Erratum in: Lancet. 2015 Nov 21;386(10008):2058. PMID: 25616312.

51. Notash AY, Salimi J, Golfam F, Habibi G, Alizadeh K. Preoperative clinical and paraclinical predictors of choledocholithiasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008 Jun;7(3):304-7. PMID: 18522887.

52. Aldea PA, Meehan JP, Sternbach G. The acute abdomen and Murphy's signs. J Emerg Med. 1986;4(1):57-63. doi: 10.1016/0736-4679(86)90113-7. PMID: 3525662.

53. Ola Z. Ismail, Vipin Bhayana, Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis?, Clinical Biochemistry, Volume 50, Issue 18, 2017, Pages 1275-1280, ISSN 0009-9120, https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003.

54. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. (2013) Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut; 62:102-111. 6

55. Nelson M, Mulani SR, Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. Am Fam Physician. 2025 Jan;111(1):25-30. PMID: 39823630.

56. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pii HA, et al. New diagnostic criteria and severity assesment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012; 19: 548-56.

57. Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. World J Gastroenterol. 2021 Jul 28;27(28):4536-4554. doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4536. PMID: 34366622; PMCID: PMC8326257.

58. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, Ghitulescu G, Steinmetz O, Pham C, Meakins JL, Goresky CA. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. McGill Gallstone Treatment Group. Ann Surg. 1994 Jul;220(1):32-9. doi: 10.1097/00000658-199407000-00006. PMID: 7517657; PMCID: PMC1234284.

59. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, Beyer G, Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Drugs. 2022 Aug;82(12):1251-1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074322; PMCID: PMC9454414.

60. Kim CW, Chang JH, Lim YS, Kim TH, Lee IS, Han SW. Common bile duct stones on multidetector computed tomography: attenuation patterns and detectability. World J Gastroenterol. 2013 Mar 21;19(11):1788-96. doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1788. PMID: 23555167; PMCID: PMC3607755.

61. Chen YI, Martel M, Barkun AN. Choledocholithiasis: Should EUS replace MRCP in patients at intermediate risk? Gastrointest Endosc. 2017 Dec;86(6):994-996. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.034. PMID: 29146091.

62. Wee D, Izard S, Grimaldi G, Raphael KL, Lee TP, Trindade AJ. EUS assessment for intermediate risk of choledocholithiasis after a negative magnetic resonance cholangiopancreatography. Endosc Ultrasound. 2020 Sep-Oct;9(5):337-344. doi: 10.4103/eus.eus_57_20. PMID: 33106466; PMCID: PMC7811724.

63. Cahyadi O, Tehami N, de-Madaria E, Siau K. Post-ERCP Pancreatitis: Prevention, Diagnosis and Management. Medicina (Kaunas). 2022 Sep 12;58(9):1261. doi: 10.3390/medicina58091261. PMID: 36143938; PMCID: PMC9502657.

64. Talukdar R. Complications of ERCP. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Oct;30(5):793-805. doi: 10.1016/j.bpg.2016.10.007. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27931637.

65. Forgacs B, Eibl G, Faulhaber J, et al. Effect of fluid resuscitation with and without endothelin A receptor blockade on hemoconcentration and organ function in experimental pancreatitis. Eur Surg Res 2000;32:162–8.

66. Hungness ES, Soper NJ. Management of common bile duct stones. J Gastrointest Surg 2006;10:612–9.

67. Ergün M, Köksal AR, Özdoğan O, Boğa S, Bayram M, Alkım H, Alkım C. Zor taşlarda zor bir metod: Mekanik litotripsi, Şişli Etfal Hastanesi deneyimi. *Endoskopi Gastrointestinal*. 2015;23:14–17.

68. Shaw MJ, Mackie RD, Moore JP, Dorsher PJ, Freeman ML, Meier PB, Potter T, Hutton SW, Vennes JA. Results of a multicenter trial using a mechanical lithotripter for the treatment of large bile duct stones. Am J Gastroenterol. 1993 May;88(5):730-3. PMID: 8480739.

69. Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: Symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(6):1085-101. doi: 10.1016/j.bpg.2006.03.002. PMID: 17127190.

70. Tintara S, Shah I, Yakah W, Ahmed A, Sorrento CS, Kandasamy C, Freedman SD, Kothari DJ, Sheth SG. Evaluating the accuracy of American Society for Gastrointestinal Endoscopy guidelines in patients with acute gallstone pancreatitis with choledocholithiasis. World J Gastroenterol. 2022 Apr 28;28(16):1692-1704. doi: 10.3748/wjg.v28.i16.1692. PMID: 35581962; PMCID: PMC9048789.

71. Černe ŽP, Sever N, Strniša L, Plut S, Drnovšek J, Hanžel J, Siuka D, Štabuc B, Drobne D. Performance of European and American Societies of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for Prediction of Choledocholithiasis in Patients with Acute Biliary Pancreatitis. Medicina (Kaunas). 2023 Dec 15;59(12):2176. doi: 10.3390/medicina59122176. PMID: 38138279; PMCID: PMC10744392.

72. Choi, H.J., Cho, S.J., Kim, OH. *et al.* Efficacy and safety of a novel topical agent for gallstone dissolution: 2-methoxy-6-methylpyridine. *J Transl Med* **17**, 195 (2019). https://doi.org/10.1186/s12967-019-1943-y