

Akut Hafif Biliyer Pankreatitte Kolesistektomi Ne Zaman Yapılmalı?

When Cholecystectomy Should Be Done in Acute Mild Biliary Pancreatitis?

Adem Yüksel¹, Murat Coşkun², Mehmet Özyıldız², Hamdi Taner Turgut², Murat Burç Yazıcıoğlu², Osman Civil², Gizem Fırtına², Selim Yiğit Yıldız²

1 SBÜ Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Gastroenteroloji Cerrahisi, Kocaeli, Türkiye

2 SBÜ Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut biliyer pankreatit (ABP) atağı sonrası tekrarlayan biliopankreatik olayları önlemek amacıyla definitif tedavi kolesistektomidir. Özellikle ABP vakalarının %80 ini oluşturan hafif biliyer pankreatitte kolesistektominin zamanlaması konusunda farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bu çalışmamızda, hafif biliyer pankreatit atağı sonrası erken (ilk yatışta) ve interval (4 - 12 hafta sonra) dönemde laparoskopik kolesistektomi yapılan hastaların sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamızda, kliniğimizde Ocak 2010 – Aralık 2014 tarihleri arasında kliniğimizde ABP tanısı ile laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Grup 1 (n: 23), erken (ilk yatışta) kolesistektomi yapılan hastalar, grup 2 (n: 54) geç (4 - 12 hafta sonra) kolesistektomi uygulanan hastalardan oluşturuldu. Gruplar; demografik veriler, operasyon süresi, komplikasyon, mortalite ve tekrarlayan biliopankreatik olaylar açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza hafif akut biliyer pankreatit tanısı ile kolesistektomi uygulanan 77 hasta dahil edildi. Tedavi kılavuzlarına uygun olarak erken kolesistektomi hastaların sadece %29,8(23/77) uygulandı. Erken dönem (Grup 1) ve interval dönemde (Grup 2) kolesistektomi uygulanan gruplar arasında operasyon süresi, konversiyon ve komplikasyonlar açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p: 0,210, p: 0,540, p: 0,307). Grup 2 de hastaların %14,8 inde (8/54) tekrarlayan biliopankreatik olaylar görüldü. Grup 1 de hastanede kalış süresi istatistiksel anlamlı olmak üzere daha kısa idi (p: 0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hafif ABP atağı sonrası erken dönemde laparoskopik kolesistektomi yapılması güvenli ve tekrarlayan biliopankreatik olayları önlemede etkin bir yaklaşımdır. Ancak ABP tedavisinde erken kolesistektomi klinik pratikte sınırlı sayıda hastaya uygulanmaktadır. Bu yaklaşımın nedenleri ve bu sorunun giderilmesine yönelik öneriler sunan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: biliyer pankreatit, erken kolesistektomi, geç kolesistektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: After an attack of acute biliary pancreatitis (ABP) in order to avoid repetitive biliopancreatic events, the definitive treatment is cholecystectomy. In particular, different approaches to the timing of cholecystectomy in ABP which was constituted 80% of mild forms of pancreatitis. In this study, we aimed to compare the outcomes of patients after mild biliary pancreatitis attacks who underwent early (in the first admission) and late (after 4 - 12 weeks) laparoscopic cholecystectomy.

METHODS: In this study, patients who underwent laparoscopic cholecystectomy in our clinic between January 2010 and December 2014 with the diagnosis of ABP were retrospectively evaluated. Patients divided into two group; in group 1 (n = 23) early (in the first admission) cholecystectomy and in group 2 (n = 54) late (after 4 - 12 weeks) cholecystectomy was performed. Groups were respectively compared in terms of demographic data, operation time, complications, mortality and recurrence of biliopancreatic events.

RESULTS: In this study, patients who underwent laparoscopic cholecystectomy in our clinic between January 2010 and December 2014 with the diagnosis of ABP were retrospectively evaluated. Patients divided into two group; in group 1 (n = 23) early (in the first admission) cholecystectomy and in group 2 (n = 54) late (after 4 - 12 weeks) cholecystectomy was performed. Groups were respectively compared in terms of demographic data, operation time, complications, mortality and recurrence of biliopancreatic events.

DISCUSSION and CONCLUSION: In mild ABP attack early period laparoscopic cholecystectomy is a safe and effective treatment choice for preventing recurrent biliopancreatic events. However, early cholecystectomy in the treatment of ABP is applied to a limited number of patients in clinical practice. New studies are need for the reasons of this approach and suggestions to fix this problem.

Keywords: biliary pancreatitis, early cholecystectomy, delayed cholecystectomy

İletişim / Correspondence:

Dr. Adem YÜKSEL

SBÜ Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Gastroenteroloji Cerrahisi, Kocaeli, Türkiye

E-mail: drademyuksel@gmail.com

Başvuru Tarihi: 01.06.2016

Kabul Tarihi: 09.06.2016

GİRİŞ

Akut pankreatit, acil hastane yatışlarının en sık nedenlerinden biridir. Vakaların %30-50 sinde etiolojide safra kesesi taşı saptanmaktadır (1). Safra kesesi taşına bağlı akut pankreatitin patofizyolojisinde iki teori öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, ortak kanala düşen taşın pankreatik kanalı obstrükte etmesiyle pankreatit geliştiğini öne süren obstrüksiyon teorisi, diğeri ise ortak kanala düşen taşın oddi sfinkterini hasara uğratmasıyla duodenumdan aktive pankreatik içeriğin pankreatik kanala reflüsüne bağlı pankreatit geliştiğini öne süren reflü teorisidir (2,3). Safra kesesi taşına bağlı akut pankreatit (akut biliyer pankreatit), hastaların %80 ininde sistemik komplikasyonlara yol açmadan ve kendi kendini sınırlayan hafif pankreatit atağı şeklinde seyretmektedir (4). Ancak hastaların üçte ikisinde akut biliyer pankreatit (ABP) atağı sonrası ilk üç ay içinde tekrarlayan pankreatit atakları veya akut kolesistit, kolanjit, biliyer kolik, ana safra kanalı obstrüksiyonu gibi olaylar görülebilir (5, 6, 7).

Tekrarlayan biliopankreatik olayları önleme amacıyla biliyer pankreatit geçiren hastalarda kolesistektomi önerilmektedir (8). Ancak kolesistektominin zamanlaması konusunda farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bazı tedavi kılavuzları kolesistektominin klinik iyileşmenin ardından ilk yatışta veya ilk 2-4 hafta içinde yapılmasını önermektedir (8,9,10,11). Ancak inflamasyona bağlı komplikasyon riskinin artacağı endişesi veya ameliyat programının yoğunluğu gibi çeşitli nedenlerle cerrahların genel olarak bu tedavi kılavuzlarına bağlı kalmayıp çoğunlukla 4-12 hafta sonra interval kolesistektomi uygulamayı tercih ettikleri bildirilmiştir (12,13,14).

Bu çalışmada, hafif akut biliyer pankreatit nedeni ile ilk yatışta (erken) kolesistektomi uygulanan hastalarla 4-12 hafta sonra (interval) kolesistektomi uygulanan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizde Ocak 2010-Aralık 2014 tarihleri arasında akut biliyer pankreatit tanısı ile tetkik ve tedavi edilen hastalar incelendi. Çalışmaya hafif ABP tanısı ile kolesistektomi yapılan hastalar dâhil edildi.

ABP tanısı, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlarla birlikte serum amilaz ve lipaz değerinin normalin en az 3 kat yüksek olarak saptanması, akut pankreatit tanısından 6 ay önce veya tanıdan sonraki 2 hafta sonrasında radyolojik görüntüleme yöntemleri ile safra kesesi veya safra yollarında kalkül saptanması ve alkol kullanım hikayesi, hiperkalsemi, lipid hastalıklarının olmaması ile kondu. Hastalığın şiddeti Ranson kriterleri (15) kullanılarak belirlendi. Üç ve daha az kriterin pozitif olduğu hastalar hafif pankreatit olarak değerlendirildi.

ABP tanısı konulan hastaların standart olarak oral alımı kesilerek, yeterli sıvı resusitasyonu ve analjezik desteği verildi. İlk 96 saatte hastalara abdominal ultrasonografi ve günlük rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı.

Serum bilirubin, GGT ve ALP yüksekliği ve/veya radyolojik görüntüleme tetkiklerinde (USG, MRCP) koledokta kalkül saptanan hastalara ERCP yapıldı. Abdominal bulguları (karın ağrısı, bulantı, kusma vs.) gerileyen ve laboratuvar değerleri normale gelen hastalar klinik olarak iyileşmiş olarak değerlendirildi. Hastaların oral alımı tedricen açıldı. İlk yatışta opere edilecek hastalar, USG de pankreatite eşlik eden akut kolesistit bulgusu olmayan hastalardan cerrah ve hastanın tercihi göre belirlendi. Diğer hastalar 4-12 hafta sonra interval laparoskopik kolesistektomi yapılmak üzere taburcu edildi.

Hastalar 2 grupta değerlendirildi. Grup 1 de 23 hastaya erken kolesistektomi, grup 2 de 54 hastaya 4-12 hafta sonra interval kolesistektomi yapıldı. Gruplar; demografik veriler, BMI, tekrarlayan biliopankreatik olaylar, operasyon süresi, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar yönünden değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2010 – Aralık 2014 tarihleri arasında kliniğimizde hafif ABP tanısı ile kolesistektomi uygulanan 77 hasta (Erkek/Kadın:24/53) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 54,11±16,4 (22-83) idi. Erken dönemde kolesistektomi 23 hastaya (Grup 1), interval dönemde kolesistektomi 54 hastaya (Grup 2) uygulandı. Demografik ve laboratuvar verileri tablo 1 ve 2 de gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Değişkenler	Erken Kolesistektomi (n:23)	İnterval Kolesistektomi (n:54)	P değeri
Yaş	54,91±16,42	53,78±16,53	0,783
Cinsiyet			
Erkek	7(%30,4)	17(%31,5)	0,928
Kadın	16(%69,6)	37(%68,5)	
BMI			
Normal	8(%34,8)	16(%31,5)	0,812
Kilolu	12(%52,2)	25(%46,3)	
Obez	3(%13,0)	12(%22,3)	
ASA			
I	8(%34,8)	20(%37,0)	0,974
II	10(%43,5)	22(%40,7)	
III	5(%21,7)	12(%22,2)	
Ranson Skoru	1,17±1	1,6±0,8	0,051
Preoperatif ERCP Durumu	1/23(%4,3)	8/54(%14,8)	0,330

Değişkenler	Erken Kolesistektomi (n:23)	İnterval Kolesistektomi (n:54)	P değeri
AST	176,43±222,96 (Medyan=142,00)	250,20±218,11 (medyan=244,00)	0,017
ALT	156,09±147,26 (Medyan=107,00)	240,96±205,07 (medyan=209,00)	0,049
ALP	132,26±79,28 (Medyan=124,50)	174,17±126,31 (Medyan=124,50)	0,140
GGT	238,00±273,41 (Medyan=196,00)	334,81±337,84 (Medyan=293,50)	0,063
T.Bilirubin	1,78±1,48 (Medyan=1,30)	2,50±2,76 (Medyan=1,69)	0,191
D. Bilirubin	2,13±5,30 (Medyan=0,50)	1,69±2,31 (Medyan=0,82)	0,449

Erken dönemde kolesistektomi önerilen 5 hastaya erken dönem kolesistektomiyi kabul etmemeleri nedeni ile interval dönemde kolesistektomi uygulandı. 10 hastada (10/77) USG de ABP'e eşlik eden akut kolesistit bulguları mevcuttu. İnterval kolesistektomi uygulanan grupta ilk ataktan sonra ortalama bekleme süresi (48,4±16,9 25-100) gündü. İnterval kolesistektomi grubunda bekleme süresinde üç hastada akut kolesistit, beş hastada ABP atağı olmak üzere hastaların %14,8 (8/54) inde tekrarlayan biliopankreatik olaylar görüldü. Tüm hastalarda operasyona laparoskopik başlandı. Grup 1 de bir hastada (1/23,%4,5) diseksiyon zorluğu nedeni ile laparotomiye geçildi. Grup 2 de ise 4 hastada (%7,5) çeşitli nedenlerle laparotomiye

geçildi. İki grup arasında laparotomiye geçiş açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,540). Grup 1 de bir hastada postoperatif pulmoner emboli ve bir hastada nekrotizan pankreatit gelişti. Grup 2 de ise bir hastada pulmoner emboli, bir hastada kolon perforasyonu ve bir hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0,307). Grup 1 de ortalama hastanede yatış süresi 6,82±2,89, grup 2 de ise 10,59±6,56 gün olup, grup 1 de hastanede kalış süresi istatistiksel anlamlı olmak üzere daha kısa idi (p: 0,001). Her iki grupta da mortalite görülmedi.

Değişkenler	Erken Kolesistektomi (n:23)	İnterval Kolesistektomi (n:54)	P değeri
Operasyon Süresi(Dakika)	57,61±17,96	64,76±24,41	0,210
Laparotomiye Geçiş	1(%4,5)	4(%7,5)	0,540
Postoperatif Komplikasyon	2(%8,6)	3(%5,6)	0,307
Hastanede Kalış Süresi (Gün)	6,82±2,89	10,59±6,56	0,001

TARTIŞMA:

ABP tedavisinde definitif tedavi kolesistektomidir. Kolesistektomi sonrası tekrarlayan pankreatit atağı riski %1-2 dir (6, 7). Ancak ilk pankreatit atağı sonrası definitif tedavi uygulanmayan hastaların üçte ikisinden fazlasında ilk üç ay içinde tekrarlayan pankreatit atağı görüldüğü bildirilmiştir (6, 7). Tekrarlayan pankreatit atakları % 4- 50 oranında ciddi pankreatit atağı şeklindedir ve morbidite ve mortalite oranı sırasıyla %40-10 dur (16,17). Geçmişte, pankreatite bağlı inflamasyonun komplikasyon ve konversiyon riskinin arttığı bu nedenle kolesistektominin 6-8 hafta sonra yapılması önerilmekteydi. Ancak günümüzde tedavi kılavuzları kolesistektominin ilk yatışta veya ilk 2-4 hafta içinde yapılmasını önermektedir (9,10,11). Ancak bu hasta grubunun sadece % 39-51 kadarına bu tedavi kılavuzlarına göre tedavi uygulanmaktadır (18,19). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da hastaların büyük çoğunluğuna interval

kolesistektomi uygulandığı bildirilirken hastaların sadece %42,5 – 52,1' ine ilk yatışta kolesistektomi uygulandığı bildirilmiştir (20,21). Bizim çalışmamızda da hastaların % 29,8 ine ilk yatışta kolesistektomi uygulanırken %70,2 sine interval kolesistektomi uygulandı.

Geçmişte, akut pankreatit atağından hemen sonra yapılan girişimlerde Callot üçgeni anatomisinin doğru değerlendirilmesinin zor olduğu ve bu alanda yapılan diseksiyonun hem zor hem de tehlikeli olduğu yönünde görüşler mevcuttu (22,23). ABP nedeni ile laparoskopik kolesistektomi operasyonunda diseksiyon güçlüğü nedeni ile % 16-18 oranında laparotomiye geçiş olduğu bildirilmiştir (24,25). Ancak son yıllarda, bu görüşün tam aksini bildiren çalışmalar vardır. Özellikle hafif biliyer pankreatit sonrası erken dönemde yapılan kolesistektomide komplikasyon ve laparotomiye geçiş oranları interval kolesistektomi yapılan hastalarla benzer olduğu bildirilmiştir (11,26,27). Hatta bazı çalışmalarda, interval kolesistektomide safra kesesi etrafında adezyon ve fibrozisin daha fazla olduğu ve bu hadisenin operasyonu güçleştirdiği bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızda da, hafif ABP nedeniyle erken(ilk yatışta) dönemde laparoskopik kolesistektomi benzer komplikasyon ve laparotomiye geçiş oranı ile gerçekleştirildi. Laparoskopik kolesistektomide diseksiyon zorluğu konusunda çalışmamızda herhangi bir kriter kullanılmamış olmasına rağmen operasyon süresi ve komplikasyon oranının her iki grupta benzer olması erken dönem kolesistektominin ek bir operasyon zorluğu ortaya çıkarmadığını düşündürmektedir.

Erken dönem kolesistektomi yapılmasını savunan görüşlerin en önemli destek noktası interval kolesistektomi yapılacak hastalarda bekleme süresinde ortaya çıkan tekrarlayan biliopankreatik olayların yüksek oranda görülmesidir. Literatürde, 4-8 haftalık bekleme süresinde hastaların % 18 kadarında tekrarlayan biliyer olaylar geliştiği gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da hastaların % 14,8(8/54) inde tekrarlayan biliopankreatik olaylar görülmüştür.

Akut biliyer pankreatitte erken kolesistektomide iki farklı yaklaşım mevcuttur. İlk yaklaşım klinik iyileşme ve laboratuvar bulgularının normale dönmesinin beklenilmeden yatıştan itibaren ilk 48

saat içinde kolesistektominin yapılmasıdır. Bu yaklaşımın değerlendirildiği sınırlı sayıda hastayı kapsayan iki çalışmada, bu yaklaşımın güvenli olduğu ve hastanede yatış süresinin bu grupta daha kısa olduğunu bildirmiştir (29,30) . Ancak ilk yatışta hafif ABP olarak değerlendirilen hastaların %15 inde hastalığın ciddi pankreatite ilerlediği bildirilmiştir (31,32). Klinik bulguların ve laboratuvar değerlerinin gerilemesi beklenilmeden yapılan girişimler ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu görüş nedeniyle ABP de diğer yaklaşım ise klinik iyileşme ve laboratuvar bulgularının normale dönmesinin ardından kolesistektomi yapılmasıdır. Bu yaklaşımın interval kolesistektomi ile karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda erken kolesistektominin benzer komplikasyon ve konversiyon oranları ile gerçekleştirildiği gösterilmiştir (11,26,27). Biz de ABP de kolesistektominin klinik iyileşme ve laboratuvar değerlerinin normale dönmesinden sonra yapılmasının daha güvenli olduğunu düşünerek bu yaklaşımı tercih etmekteyiz. Bizim çalışmamızda da erken ve interval kolesistektomi yapılan hasta grupları arasında komplikasyon ve konversiyon oranları benzerdi. Erken kolesistektomi yapılan hasta grubunda hastanede kalış süresi istatistiksel anlamlı olarak daha kısaydı. Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (11,26,27).

Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının sınırlı olması çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktörlerdir. Ayrıca hastanemizde ERCP ünitesinin son yıllarda faaliyete geçmesi bu hasta grubunda uygulanan ERCP sonuçları ile ilgili verilerimizin sınırlı kalmasına neden olmuştur. Sonuç olarak; erken kolesistektomi hafif ABP geçiren hastalarda güvenli olarak uygulanabilir bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımın en önemli avantajı, hem yüksek oranda tekrarlayan biliopankreatik olayları önlemesi hem de hastanede kalış süresini kısaltmasıdır. Ancak literatürde de bildirildiği gibi bizim çalışmamızda da hafif ABP tedavisinde tedavi kılavuzlarına uyum sınırlı kalmıştır. Bu uyum sorununun nedenlerini açıklayan ve sorunun giderilmesine yönelik öneriler ortaya koyan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*. 1985 Jul;26(7):724-9. PubMed PMID: 4018637; PubMed Central PMCID: PMC1432998.
2. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1974 Feb 28;290(9):484-7. PubMed PMID: 4810815.
3. Kelly TR. Gallstone pancreatitis: pathophysiology. *Surgery*. 1976 Oct;80(4):488-92. PubMed PMID: 968732.
4. Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg*. 2004 Jun;239(6):741-9; discussion 749-51. PubMed PMID: 15166953; PubMed Central PMCID: PMC1356283.
5. Cameron DR, Goodman AJ. Delayed cholecystectomy for gallstone pancreatitis: re-admissions and outcomes. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004 Sep;86(5):358-62. PubMed PMID: 15333174; PubMed Central PMCID: PMC1964251.
6. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG, van Ramshorst B, Boerma D; Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg*. 2012 May;255(5):860-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182507646. Review. PubMed PMID: 22470079.
7. Nebiker CA, Frey DM, Hamel CT, Oertli D, Kettelhack C. Early versus delayed cholecystectomy in patients with biliary acute pancreatitis. *Surgery*. 2009 Mar;145(3):260-4. doi: 10.1016/j.surg.2008.10.012. Epub 2009 Feb 1. PubMed PMID:19231577.
8. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063. PubMed PMID:24054878.
9. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005 May;54 Suppl 3:iii1-9. PubMed PMID: 15831893; PubMed Central PMCID: PMC1867800.
10. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2379-400. PubMed PMID: 17032204
11. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, Carter R, Di Magno E, Banks PA, Whitcomb DC, Dervenis C, Ulrich CD, Satake K, Ghaneh P, Hartwig W, Werner J, McEntee G, Neoptolemos JP, Büchler MW; International Association of Pancreatology. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatol*. 2002;2(6):565-73. PubMed PMID: 12435871.
12. Lankisch PG, Weber-Dany B, Lerch MM. Clinical perspectives in pancreatology: compliance with acute pancreatitis guidelines in Germany. *Pancreatol*. 2005;5(6):591-3. Epub 2005 Aug 16. PubMed PMID: 16110257.
13. Monkhouse SJ, Court EL, Dash I, Coombs NJ. Two-week target for laparoscopic cholecystectomy following gallstone pancreatitis is achievable and cost neutral. *Br J Surg*. 2009 Jul;96(7):751-5. doi: 10.1002/bjs.6644. PubMed PMID: 19526610.
14. Pezzilli R, Uomo G, Gabbrielli A, Zerbi A, Frulloni L, De Rai P, Castoldi L, Cavallini G, Di Carlo V; ProInf-AISP Study Group. A prospective multicentre survey on the treatment of acute pancreatitis in Italy. *Dig Liver Dis*. 2007 Sep;39(9):838-46. Epub 2007 Jun 29. PubMed PMID: 17602904.
15. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1974 Jun;61(6):443-51. PubMed PMID: 4835417.
16. Hernandez V, Pascual I, Almela P, Añon R, Herreros B, Sanchiz V, Minguez M, Benages A.

Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol.* 2004 Dec;99(12):2417-23. PubMed PMID: 15571590.

17. Lankisch PG, Bruns A, Doobe C, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The second attack of acute pancreatitis is not harmless. *Pancreas.* 2008 Mar;36(2):207-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e318157b11d. PubMed PMID: 18376315.

18. Nguyen GC, Tuskey A, Jagannath SB. Racial disparities in cholecystectomy rates during hospitalizations for acute gallstone pancreatitis: a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2008 Sep;103(9):2301-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01949.x. PubMed PMID: 18844616.

19. Chiang DT, Thompson G. Management of acute gallstone pancreatitis: so the story continues. *ANZ J Surg.* 2008 Jan-Feb;78(1-2):52-4. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04356.x. PubMed PMID: 18199206.

20. Demir U, Yazıcı P, Bostancı Ö, et al. Timing of cholecystectomy in biliary pancreatitis treatment. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi.* 2014;30(1):10-13. doi:10.5152/UCD.2014.2401.

21. Beyazıt Ü, Taşkesen F, Büyük A, Arıkanoğlu Z, Önder A, Kapan M, Aliosmanoğlu İ, Keleş C. Akut biliyer pankreatitli olgularda erken ve geç laparoskopik kolesistektominin yeri. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi.* 2011;27(3):137-140.

22. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1979 May;189(5):654-63. PubMed PMID: 443917; PubMed Central PMCID: PMC1397201.

23. Ong GB, Lam KH, Lam SK, Lim TK, Wong J. Acute pancreatitis in Hong Kong. *Br J Surg.* 1979 Jun;66(6):398-403. PubMed PMID: 466020.

24. Bulkin AJ, Tebyani N, Dorazio RA. Gallstone pancreatitis in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg.* 1997 Oct;63(10):900-3. PubMed PMID:9322669.

25. Tang E, Stain SC, Tang G, Froes E, Berne TV. Timing of laparoscopic surgery in gallstone pancreatitis. *Arch Surg.* 1995 May;130(5):496-9; discussion 499-500. PubMed PMID: 7748087.

26. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut.* 2005 Mar;54(3):426-36. Review. PubMed PMID: 15710995; PubMed Central PMCID: PMC1774421.

27. Alimoglu O, Ozkan OV, Sahin M, Akcakaya A, Eryilmaz R, Bas G. Timing of cholecystectomy for acute biliary pancreatitis: outcomes of cholecystectomy on first admission and after recurrent biliary pancreatitis. *World J Surg.* 2003 Mar;27(3):256-9. Epub 2003 Feb 27. PubMed PMID: 12607047.

28. Sinha R. Early laparoscopic cholecystectomy in acute biliary pancreatitis: the optimal choice? *HPB (Oxford).* 2008;10(5):332-5. doi: 10.1080/13651820802247078. PubMed PMID: 18982148; PubMed Central PMCID: PMC2575679

29. Rosing DK, de Virgilio C, Yaghoobian A, Putnam BA, El Masry M, Kaji A, Stabile BE. Early cholecystectomy for mild to moderate gallstone pancreatitis shortens hospital stay. *J Am Coll Surg.* 2007 Dec;205(6):762-6. Epub 2007 Sep 17. PubMed PMID: 18035259.

30. Aboulian A, Chan T, Yaghoobian A, Kaji AH, Putnam B, Neville A, Stabile BE, de Virgilio C. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):6159. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c38f1f. PubMed PMID: 20101174.

31. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Aug;45(7-8):959-70. doi:10.3109/00365521003770244. PubMed PMID: 20367283.

32. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *m J Gastroenterol.* 2010 Feb;105(2):435-41; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622.