

Safra taşı hastalığı

Şelale Salmanzade¹, Özlem Yöner¹, Yusuf Bayraktar²

¹Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

²Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

Safra taşı önemli morbidite nedenidir ve kolesistektomi birçok ülkede en yaygın yapılan abdominal operasyondur.

EPİDEMİYOLOJİ

Safra taşı prevalansı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Güneybatı Amerika ülkelerinde oldukça yüksek, üçüncü dünya ülkelerinde nadirdir [1,2]. Yüksek taş prevalansı olan ülkelerde kolesterol safra taşlarının, düşük prevalansı olan ülkelerde pigment taşlarının baskın olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda erişkinlerin yaklaşık %10'unda safra taşı bulunduğu gösterilmiştir [3]. Prevalans yaşla artar ve 50-65 yaşlarda pik yapar. Erkek/kadın oranı 1/2'dir. Kadınlarda 20-50 yaşları arasında prevalans %5-20, 50 yaş sonrası ise %25-30'dur. Yetmişli yaşlardaki kadınların %50'sinde, erkeklerin %16'sında; 90'lı yaşlardaki kadın ve erkeklerinse %80'inde taş bulunduğu gösterilmiştir [4].

TAŞLARIN MORFOLOJİ ve BİLEŞİMİ

Morfoloji ve içeriklerine göre üç tür safra taşı mevcuttur [5]:

1. Kolesterol taşları,
2. Siyah pigment taşları,
3. Kahverengi pigment taşları.

Kolesterol taşları en yaygın tiptir, tamamen kolesterolden oluşmuştur (pür kolesterol taşları) veya büyük kısmını kolesterol oluşturur (miksed kolesterol taşları).

Siyah pigment taşları ya tamamen kalsiyum bilirubinattan ya da kalsiyum, bakır ve büyük miktarlarda münin glikoproteinlerinin oluşturduğu polimer benzeri komplekslerden oluşur. En sık siroz ve kronik hemoliz durumlarında görülür [5].

Kahverengi pigment taşları kalsiyum tuzları ve ankonjuge bilirubin ile değişen miktarlarda kolesterol ve proteinden oluşur, sıklıkla infeksiyonla birlikte. Biliyer sistemdeki bakteri konjuge bilirubinden glukronik asidi hidrolize eden β -glukronidaz enzimini salgılar ve bu da ankonjuge bilirubinin, dekonjuge safra asitlerinin ve doymuş yağ asitlerinin kalsiyum tuzlarının oluşumuna neden olur [6,7].

Taşlar safra kesesinde, ana safra kanalında ya da intrahepatik safra kanallarında gelişebilir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Kolesterol ve pigment taşları için risk faktörleri ve hangi mekanizmalarla taş oluşumuna katkıda buldukları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Safra taşı hastalığı oluşumunda risk faktörleri ve etken mekanizmalar

| Safra taşları | Risk faktörleri | Erken mekanizmalar |
|--|------------------------------|--|
| Kolesterol taşları | İleri yaş | Artmış kolesterol sekresyonu ve azalmış safra asidi sekresyonu [8] |
| | Kadın cinsiyet | Artmış kolesterol sekresyonu ve artmış intestinal geçiş zamanı [9] |
| | Obezite | Safraya kolesterol hipersekresyonu ve artmış HMG-Co A redüktaz aktivitesi nedeniyle yüksek kolesterol sentezi [10] |
| | Kilo kaybı | Safraya kolesterol hipersekresyonu, azalmış safra asidi sentezi ve safra kesesi hipomotilitesi [11] |
| | Total parenteral nütrisyon | Safra kesesi hipomotilitesi [12] |
| | Gebelik | Artmış kolesterol sekresyonu ve safra kesesi hipomotilitesi [13,14] |
| | İlaçlar | Klofibrat-fibrik asit deriveleri, azalmış safra asidi konsantrasyonu 7 α -hidroksilaz ve ACAT aktivitesinin süpresyonu nedeniyle [15] |
| | Oral kontraseptifler | Artmış kolesterol sekresyonu [16] |
| | Kadınlarda östrojen tedavisi | Safraya kolesterol hipersekresyonu ve azalmış safra asidi sentezi [17] |
| | Erkeklerde östrojen tedavisi | Safraya kolesterol hipersekresyonu [18] |
| | Seftriakson | İnsolubl kalsiyum seftriakson tuzunun çökmesi [19] |
| | Oktreotid | Azalmış safra kesesi aktivitesi (somatostatin analogu) [20] |
| | Terminal ileum hastalıkları | Azalmış safra asidi havuzundan azalmış safra tuzu sekresyonu [21] |
| | Lipid profili | Azalmış HDL [22]; artmış trigliseridler [23]-artmış HMG-Co A redüktaz aktivitesi |
| | Apolipoprotein E4 [24] | Çekirdek oluşturucu |
| | Diğer nedenler | Diabetes mellitus [25] Spinal kord yaralanmaları [26] |
| | Pigment taşları | Siroz |
| İleri yaş [8], ileal hastalık, rezeksiyon veya by-pass [21] cerrahiler | | Hem kolesterol hem de pigment taşları için risk faktörüdür |
| Biliyer enfeksiyon | | Özellikle safra kanallarındaki kahverengi pigment taşları hemen daima biliyer bakteriyel enfeksiyon (genellikle β -glukuronidaz üreten <i>Escherichia coli</i> ile) [28] veya parazitik enfeksiyonla birlikte (<i>Clonorchis sinensis</i> veya <i>Ascaris lumbricoides</i>) [29] |
| Duodenal divertikül | | Safra kanallarının bakteriyel enfeksiyonunu kolaylaştırarak pigment taşına neden olduğu düşünülmektedir [30] |
| Safra kesesi staz sendromları | | TPN başta olmak üzere safra kesesinde meydana getiren nedenler hem kolesterol hem de pigment taşı gelişimini kolaylaştırır [31] |
| Diğer nedenler | | Trunkal vagotomi, hiperparatiroidi, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, Caroli hastalığı, pankreatitis, kronik hemoliz durumları (hemolitik anemiler, suni kalp kapakları ve sıtma hastalığı) [32] |

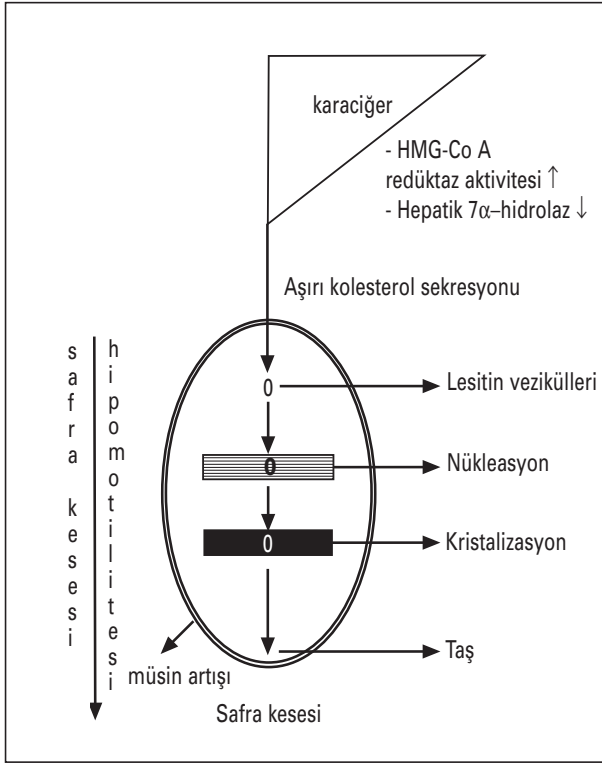
ETYOPATOGENEZ

Kolesterol taşları

Ağırlığın %50'den fazlası kolesterol olan taşlara denmektedir. Üç ana defekt safra taşı oluşumuyla ilgilidir (Şekil 1).

1. Kolesterol süpersatürasyonu [33],
2. Hızlanmış nükleasyon,
3. Safra kesesinin hipomotilitesi

Kolesterol süpersatürasyonu: Lipidlerin hepatik metabolizmasındaki edinilmiş veya herediter bir defekt kolesterol taşlarının patogeneziyle ilişkilidir. Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-Co A (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A) redüktaz aktivitesinde artma ve safra asidi sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan hepatik 7 α hidroksilaz aktivitesinde azalma sonuçta kolesterol sekresyonunun artmasına, safra asidi sentezinin azalmasına yol açar [34,35]. Normal koşullarda ve normal seviyelerde safra asidi sekresyonu du-



Şekil 1. Kolesterol taşı oluşum mekanizması.

Aşırı kolesterol sekresyonu safra kesesinin süpersatürasyonuna yol açar. Nükleasyon süpersatüre safradan oluşan kristalin yoğunlaşması ya da kümelenmesidir. Kristalizasyon neticesinde ise safra taşı oluşur. Safra kesesinin hipomotilitesi ve müsin artışı da olaya katkıda bulunur.

rumunda kolesterol, mixed lesitin ve safra asidi miçelleri halinde eriyik durumdadır [36]. Safra asidi sekresyonunun azalması durumunda kolesterol başlıca lesitin vezikülleri halinde taşınır. Veziküller miçellere göre 10 kat daha büyüktür ve deneysel çalışmalar safra taşı oluşumu sürecinde bu veziküllerin esansiyel rolü olduğunu göstermiştir [37]. Kolesterol kristallerinin presipitasyonu öncesinde genellikle bu kolesterolden zengin veziküllerin konglomerasyonu süreci vardır. Hastaların büyük çoğunluğunda süpersatüre kolesterollü safra, artmış kolesterol sekresyonunun bir sonucudur [38,39]. Ancak bazı hastalarda safra asidi sekresyonunda azalma da majör bir defekt olabilir [11].

Hızlanmış nükleasyon: Kolesterol süpersatürasyonu her ne kadar taş oluşumu için gerekliyse de taş oluşmadan da görülebilmektedir [40]. Süpersatüre safrada taş oluşumu için ilk adım nükleasyondur. Nükleasyon süpersatüre safradan oluşan kristalin ya da amorf bir partikülün yoğunlaşması ya da kümelenmesi olayıdır ki, bu ya bir miçel ya da vezikülden gelişir [40]. Nükleasyondan sonra kristalizasyon görülür ki, bu makroskopik

taşların oluşumuyla sonuçlanan kolesterol monohidrat kristallerinin toplaşması sürecidir [41]. Safra içindeki nükleasyon süresinin ölçülebilmesi yöntemi geliştirilmiş ve taşlı hastaların kontrol grubuna göre nükleasyon zamanının daha uzun olduğu gösterilmiştir [42]. Biliyer protein miktarının da kolesterol kristalleri içeren safrada normal safraya göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [43]. Son çalışmalar safrada kolesterolün kristalizasyonunu ilerleten ve antagonize eden nükleozan ve antinükleozan proteinlerin varlığını göstermiştir. Müsin glikoprotein tanımlanan en önemli nükleozan proteindir. Bu proteinlerin merkezi kolesterol, fosfolipidler ve bilirubini bağlayabilen hidrofobik bölgeler içerir ve kolesterolden zengin veziküllerin bağlanması hızlanmış nükleasyon sürecine aracılık eder [44]. Ayrıca, vezikül agregasyonu ve füzyonu fizyolojik miktarlarda bulunan müsinin varlığında hızlanmaktadır ki, bu da bir nükleozan etki yapmaktadır [45]. Kolesterol safra taşlarının merkezinde bilirubin ve müsin tespit edildiğinden bu kompleks taş oluşumunda bir nidus olarak yer alıyor olabilir [46]. Müsin glikoproteinler normal olarak safra kesesinden devamlı sekrete edilmektedir, ancak litojenik safrada artmış bir müsin sentezi vardır [47]. Ayrıca, model safra sistemlerinde IgG ve IgM, aminopeptidaz-N, haptoglobin ve α1-asit glikoprotein gibi diğer bazı nükleozan maddeler de tespit edilmiştir [48-51]. Model safra sistemlerinde tespit edilen antinükleozan proteinler ise apolipoprotein A1, A2 ve bir biliyer glikoproteindir [52,53]. Safra taşı olanlarda kalsiyum karbonat süpersatürasyonu ile birlikte artmış kalsiyum sekresyonu da bildirilmektedir [54].

Safra kesesinin hipomotilitesi

Safra taşı olanlarda, artmış açlık volümü ve CCK'ya yanıt olarak gelişen kontraksiyon sonrası ölçülen artmış rezidüel volümle gösterilen bir hipomotilite tespit edilmiştir [55,56]. Hipomotilite sonuçta staza yol açar ve vücutta absorpsiyon kapasitesi en yüksek mukozalardan biri olan kese mukozası ile safra kesesinin daha uzun süreli teması artmış safra konsantrasyonuna ve bu da vezikül formasyonunun artmasına neden olur [57].

Siyah pigment taşları oluşum mekanizması

Bilirubin polimerleri ve kalsiyum tuzlarından oluşmuştur, içeriğin %20'si müsin glikoproteindir [58]. Siyah safra taşları ankonjuge bilirubin sekresyon ve üretiminde artışla birlikte, safradaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunun arttığı, safra tuz sekresyonunun azaldığı ve safra kesesi motilitesinin bozulduğu durumlarda oluşmaktadır [59,60]. Safradaki iyonize kalsiyum tuzları ankonjuge bilirubine bağlanarak çöker ve taş oluşturmak üzere giderek büyür.

Kahverengi pigment taşları oluşum mekanizması

Bu taşlar genellikle kolesistektomiden sonra safra kanallarında yeniden oluşan taşlardır. Biliyer traktusun infeksiyonunda meydana gelir [61].

Konjuge bilirubinın bakteriyel β -glukuronidaz dekonjugasyonu sonrası safrada aşırı miktarda ankonjuge bilirubin oluşur. Ayrıca, bakteriler fosfolipazla biliyer fosfolipidleri hidrolize ederek yağ asitlerini meydana getirir. Kahverengi pigment taşları esas olarak kalsiyum bilirubinat ve kalsiyumun organik yağ asit (palmitat ve stearate) tuzlarından oluşmaktadır [62].

Safra çamuru oluşum mekanizması

Hastanede uzun süre yatanlarda, hiperalbuminasyon uygulananlarda, ekstrahepatik safra kanalı obstrüksiyonlu hastalarda ve gebelikten sonra kadınlarda meydana gelebilmektedir. Safra kesesi çamuru müsin glikoproteinleri, kalsiyum bilirubinat mikropresipitatları, safra lipidlerinin likid kristalleri, solid kolesterol monohidrat kristallerinden oluşmaktadır [63]. Safra kesesi çamurunun doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Birçok hastada çamur sessiz ve hastalık yapmaksızın ağızdan beslenme başladıktan veya doğumdan sonra kaybolur (olguların %70'i) [64]. Bazen çamur safra taşının komplikasyonlarına, biliyer ağrı, akut kolesistit, akut pankreatite neden olabilmektedir, safra kesesi taşına dönüşebilmektedir ve safra kesesi taşının erken, fakat geri dönüşümlü evresi olarak kabul edilmektedir [63].

SAFRA KESESİ TAŞLARININ KLİNİK BELİRTİLERİ

Asemptomatik taşlar

Safra kesesi taşlı çoğu hasta asemptomatiktir ve asemptomatik kalacaktır [65]. Yapılan bir araştırmada 15 yıl izlenen safra taşlarında 5., 10. ve 15. yıllarda sırasıyla %10, %15 ve %18 oranında semptom geliştiği gösterilmiştir [65]. Semptom gelişme riski 5-10 yılda daha yüksek -yıldada %2-3-, daha sonra bu oran yılda %0.1-0.3'e düşmektedir [66,67]. Bu nedenle asemptomatik taşlara profilaktik olarak kolesistektomi önerilmemektedir. Bu hastalarda yapılması gereken tek şey izlemektir, herhangi bir tedavi önerilmemektedir.

Semptomatik taşlar

Doğal öykünün araştırıldığı çalışmalarda ciddi komplikasyonlardan önceki birkaç aylık dönemde olguların %90'ında kolelitiazis spesifik semptomu olan biliyer kolik geliştiği saptanmıştır [68]. Biliyer kolik; sistik kanalın ya da koledokun obstrüksiyonu ile mey-

dana gelir [69]. Biliyer kolik ağrısı 5-15 dakikalık periyod boyunca şiddetini artırıp, 15 dakika-birkaç saat sabit şiddette kaldıktan sonra, 15 dakika ile 2 saatte ağrının şiddetinin azalarak kaybolduğu bir ağrı tipidir [70]. Sağ üst kadranda veya epigastriumda lokalize ağrı olarak tanımlanır, sağ omuza yayılabilir [70]. Ağrıya bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve retrosternal yanma gibi nonspesifik semptomlar eşlik edebilir [70]. Kalsifiye taşlar, pigment taşları, birkaç yıl boyunca devam eden taşlar ve semptomatik taşların spontan olarak erimesi olası değildir [71]. Fizik muayene genellikle normaldir. Sağ üst kadranda hassasiyet bulunabilir. Ateş akut kolesistite progresyonu düşündürür [69,72]. Laboratuvar olarak polimorfların artışıyla birlikte lökositoz da akut kolesistiti düşündürür; transaminaz ve alkalin fosfataz yüksekliği sistik kanal obstrüksiyonundan ziyade taşa bağlı akut koledok obstrüksiyonunu gösterir [69,72].

TANI

Tanıda en değerli tetkik ultrasonografi (USG)'dir. Sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir (%98) [73,74]. Radyopak taşlar düz karın grafisinde de görülebilmektedir. Eskiden sık kullanılan tanısal işlem oral kolesistografik inceleme hemen hiç kullanılmamaktadır. Hepatobiliyer sintigrafinin sensitivitesi %95, spesifitesi %90 olarak tanımlanmıştır [74]. Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP)'nin sensitivitesi ve spesifitesi %80 olarak bildirilmiştir [74].

SAFRA TAŞI HASTALIĞINDA KOMPLİKASYONLAR

Bu komplikasyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir [69,70,72,75-77].

Tedavi yöntemleri

Biliyer ağrı atağı geçiren safra kesesi taşlı hastaların tedavisinde laparoskopik veya açık kolesistektomi, altın standart tedavidir [78,79]. Safra kesesi taşlarının benign bir seyir izlemesi, maliyeti ve hemen daima ciddi komplikasyonlardan önce uyarıcı biliyer kolik ataklarının olması nedeniyle asemptomatik taşlara profilaktik kolesistektomi tavsiye edilmemektedir [80,81]. Ancak bazı durumlarda asemptomatik olgularda profilaktik kolesistektomi önerilmektedir:

1. Sickle cell hastalıklarla birlikte olan safra taşı hastaları (ciddi komplikasyon gelişme riski yüksek) [82,83],
2. Safra kesesi duvar kalsifikasyonlu veya porselen safra kesesi olanlar [84],
3. Solid organ nakli yapılanlar [85].

Oral safra asitleri ile taşların eritilme tedavisinin rolü oldukça sınırlıdır. Ursodeoksikolik asit ve kenodeoksikolik asidin safra taşlarını etkili bir şekilde erittiği gös-

Tablo 2. Safra taşı hastalığında komplikasyonlar

| Komplikasyonlar | Açıklamalar |
|---|--|
| İntermittant biliyer kolik (%20), akut kolesistit (%10), kese perforasyonu, ampiyemi, amfizematöz kolesistit | En sık komplikasyonlardır. Semptomatik kolelitiyazis hastaların %10-20 kadarında gelişmektedir. Taşın sistik kanalı tıkanmasına bağlı kese duvarının inflamasyonu vardır. Kolesistitte biliyer ağrı ve diğer semptomlar gerilemez, ateş, sağ üst kadran ağrısı ve hassasiyet (Murphy belirtisi) ilave olur. Yaşlı hastalarda klinik tablo silik ve nonspesifik olabilir. Laboratuvar bulgularında lökositoz ve karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmeler olabilir. |
| Koledokolitiyazis (%5) | Koledok taşlarının %95'i safra kesesinden düşmektedir. Safra kesesi taşı olan hastalarda yaşla sıklığı artmaktadır. Altmış yaşın üzerindekielerde %50'ye ulaşmaktadır. Tipik biliyer ağrıya neden olur. Laboratuvar bulgularında alkalin fosfat, bilirubin ve transaminaz yükseklği sık karşılaşılr. |
| Kolanjit | Safranın ve safra kanalının ciddi seyirli bakteriyel infeksiyonlarıdır. |
| Mirizzi sendromu sıklığı < %0.1-sistik kanalda ya da safra kesesi boynunda sıkışan taş koledoka bası yaparak obstrüksiyona neden olabilir | Mirizzi sendromu sistik kanal ya da safra kesesi boynunda sıkışan taşın koledok kanalına dıştan bası sonucu ile gelişir. |
| Sarılık | Safra kesesinden koledoka düşen taşlar özellikle fluktuasyon gösteren sarılığa neden olabilmektedir. Sistik kanala sıkışan taş inflamasyonla birlikte koledok ve ya ana hepatic kanala bası yaparak tıkanma sarılığına neden olur. |
| Safra taşı pankreatit | Akut pankreatitin en sık nedenidir. |
| Bouveret sendromu-safra taşı ileusu < %0.1 | Safra kesesinde büyük taşlar kese duvarında erozyon (fistül) oluşturarak komşu organların sıklıkla duodenumun içine düşerek bağırsak obstrüksiyonu nedeni olabilir; bu taşların ileoçekal bölgede sıkışması sonucu -safra taşı ileusu, gastrik çıkış obstrüksiyonu sonucu ise- Bouveret sendromu meydana gelir. |
| Safra kesesi kanseri oluşma riski %0.5-2; porselen safra kesesi olgularda kanser sıklığı %60!-kesin kolesistektomi endikasyonu | Safra kesesi taşı; kronik kolesistit ve safra kesesi kanseri arasında ilişki vardır. Hastaların %75-90'ında safra taşlarının da bulunması taşların önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Safra taşları uzun bir süre içinde irritasyon ve inflamasyon yaparak, kese epitelinde değişikliklere yol açabilir veya safra taşı oluşumuna yol açan biyokimyasal olaylar malign epitel değişikliklerine de (displazi, karsinoma in situ, invaziv karsinom) neden olabilir. Kanser sıklığı safra taşının boyutları ile paralel olarak artmaktadır. |

terilmiştir [86]. Kalsifiye ve pigment taşlarında etkili değildir, taşlar yavaş erimekte, tedavi ile taşlar eridikten sonraki beş yıl içinde taşların %50'si yeniden oluşmaktadır [87].

“Ekstracorporeal shock-wave litotripsi (ESWL)”: Hem safra kesesi hem de koledok içindeki taşları parçalayabilir [88]. Bu tedavi, boşalma zamanı bozulmamış safra kesesinde yapılmalıdır. Hemen daima oral safra asit tedavisi ile birlikte uygulanmaktadır. Bu şekilde ESWL ile parçalanan taşların eritilerek atılması sağlanır. Komplikasyon oranı yüksektir, tedavi sonrası taş nüks oranı da yüksektir [89,90].

Sonuçta, safra kesesi taşı hastalığı sık görülen bir hastalıktır, ancak gereksiz kolesistektomi ameliyatları nedeniyle ülke bütçesine önemli zarar getirmekte, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Hastalar değerlendirilirken özellikle bu nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Egbert AM. Gallstone symptoms: myth and reality. Postgrad Med 1991; 90:119-26.
2. Adedeji A, Akande B, Olumide F. The changing pattern of cholelithiasis in Lagos. Scand J Gastroenterol 1986; (Suppl 124):63.
3. Jensen KH, Jorgensen T. Incidence of gallstones in a Danish population. Gastroenterology 1991; 100:790.
4. Lowenfels AB, Velema JP. Estimating gallstone incidence from prevalence data. Scand J Gastroenterol 1992; 27:984.
5. Gastrointestinal and Liver Disease. Sleisenger and Fordtran's. 6th ed. WB Saunders Comp, 1998; 631-44.
6. Skar V, Skar AG, Bratlie J, et al. Beta-glukuronidase activity in the bile of gallstone patients both with and without duodenal divertikula. Scand J Gastroenterol 1989; 24:205.
7. Carey MC. Pathogenesis of gallstones. Am J Surg 1993; 165:410.
8. Chau CH, Tang CN, Siu WT, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in elderly patients with acute cholecystitis: retrospective study. Hong Kong Med J 2002; 8:394-9.

9. Sichieri R, Everhart JE, Roth H. Aprospective study of hospitalization with gallstone disease among women: role of dietary factors, fasting period, and dieting. *Am J Public Health* 1991; 81:880.
10. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, et al. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:652.
11. Inoue K, Fuchigami A, Higashide S, et al. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy: a prospective study. *Ann Surg* 1992; 215:19.
12. Pitt HA, King WD, Mann LL, et al. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1983; 145:106.
13. Maringhini A, Caimbra M, Baccelliere P, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993; 119:116.
14. Tsimoyiannis EC, Antoniou NC, Tسابoulas C, et al. Cholelithiasis during pregnancy and lactation: prospective study. *Eur J Surg* 1994; 160:627.
15. Stahlberg D, Reihner E, Rudling M, et al. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7 alfa-hydroxylase. *Hepatology* 1995; 21:1025.
16. Scrag RK, McMichael AJ, Seamark RF. Oral contraceptives, pregnancy and endogenous oestrogen in gallstone disease - a case-control study. *BMJ Clin Res Ed* 1984; 288:1795.
17. Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women: effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991; 87:237.
18. Henriksson P, Einarsson K, Eriksson A, et al. Estrogen-induced gallstone formation in males: relation to changes in serum and biliary lipids during hormonal treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1989; 84:811.
19. Schiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge: in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99:1772.
20. Van Liessum PA, Hopman WP, Pieters GF, et al. Postprandial gallbladder motility during long-term treatment with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:557.
21. Lapidus A, Bangstad M, Astrom M, et al. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1261.
22. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983; 2:819.
23. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience: Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997; 26:809.
24. Bertomeu A, Ros E, Zambon D, et al. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones. *Gastroenterology* 1996; 111:1603.
25. Shaw SJ, Hajnal F, Lebovitz Y, et al. Gallbladder dysfunction in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1993; 38:490.
26. Moonka R, Stiens SA, Resnick WJ, et al. The prevalence and natural history of gallstones in spinal cord injured patients. *J Am Coll Surg* 1999; 189:274.
27. Fornari F, Imberti D, Squillante MM, et al. Incidence of gallstones in a population of patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1994; 20:797.
28. Leuschner U, Guldutuna S, Hellstern A. Pathogenesis of pigment stones and medical treatment. *J Gastroenterol Hepatology* 1994; 9:87.
29. Referans Leung JW, YU AS. Hepatolithiasis and biliary parasites. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:681-706.
30. Sandstad O, Osnes T, Skar V, et al. Common bile duct stones are mainly Brown and associated with duodenal diverticula. *Gut* 1994; 35:1464.
31. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999; 130:301.
32. Trotman BW. Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:11.
33. Miquel JF, Nunez L, Amigo L, et al. Cholesterol saturation, not proteins or cholecystitis, is critical for crystal formation in human gallbladder bile. *Gastroenterology* 1998; 114:1016.
34. Portincasa P, van Erpecum KJ, Vanberge-Henegouwen GP, et al. Cholesterol crystallization in bile. *Gut* 1997; 41:138.
35. Nevri FO, Del Pozo R, Covarrubias CF, et al. The effect of progesterone on the regulatory mechanisms of biliary cholesterol secretion in the rat. *Hepatology* 1983; 3:360.
36. Konikoff FM, Danino D, Weihs D, et al. Microstructural evolution of lipid aggregates in nucleating model and human bile visualized by cryogenic transmission electron microscopy. *Hepatology* 2000; 31:261.
37. Donovan JM, Carey MC. Separation and quantitation of cholesterol "carriers" in bile. *Hepatology* 1990; 12:945-1045.
38. Spady DK, Cuthbert JA. Regulation of hepatic sterol metabolism in the rat. *J Biol Chem* 1992; 267:5584.
39. Berr F, Mayer M, Sackmann MF, et al. Pathogenic factors in early recurrence of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1994; 106:215.
40. Sedaghat A, Grundy SM. Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N Engl J Med* 1980; 302:1274.
41. de Bruijn, Noordam C, Goldhoorn BG, Tytgat GN, et al. The validity of the cholesterol nucleation assay. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1138:41-5.
42. Makino I, Chijiwa K, Higashijima H, et al. Rapid cholesterol nucleation time and cholesterol gall stone formation after subtotal or total colectomy in humans. *Gut* 1994; 35:1760-4.
43. Jungst D, Lang T, von Ritter C, et al. Role of high total protein in gallbladder bile in the formation of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1991; 100:1724.
44. Smith BF. Gallbladder mucin as a pronucleating agent for cholesterol monohydrate crystals in bile. *Hepatology* 1990; 12(3 Pt 2):183-186; discussion 186-188.
45. Afdhal NH, Niu N, Nunes DP, et al. Mucin-vesicle interactions in model bile. *Gastroenterology* 1993; 104:1515.
46. Afdhal NH, Niu N, Gantz D, et al. Bovine gallbladder mucin accelerates cholesterol monohydrate crystal growth in model bile. *Gastroenterology* 1993; 104:1515.
47. Lamont JT, Carey MC. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathobiology and pathomechanics. *Prog Liver Dis* 1992; 10:165.
48. Upadhyaya GA, Harvey PR, Starsberg SM. Effect of human biliary immunoglobulins on the nucleation of cholesterol. *J Biol Chem* 1993; 268:5193.

49. Offner GD, Gong D, Afdhal NH. Identification of a 130-kilodalton human biliary concanavalin A binding protein as aminopeptidase N. *Gastroenterology* 1994; 106:755.
50. Yamashita G, Gorradini SG, Secknus R, et al. Biliary haptoglobin, a potent promoter of cholesterol crystallization at physiological concentrations. *J Lipid Res* 1995; 36:1325.
51. Abei M, Nuutinen H, Kawczak P, et al. Identification of human biliary alpha₁ acid glycoprotein as a cholesterol crystallization promoter. *Gastroenterology* 1994; 106:231.
52. Kibe A, Holzbach RT, LaRusso NF, et al. Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile. *Science* 1984; 225:514.
53. Ohya T, Schwarzendrube J, Busch N, et al. Isolation of a human biliary glycoprotein inhibitor of cholesterol crystallization. *Gastroenterology* 1993; 104:527.
54. Moore EW. Biliary calcium and gallstone formation. *Hepatology* 1990; 12:2065-2149.
55. Shuai J, Zhang S, Han T, et al. Correlation between gene expression of CCK-A receptor and gallbladder emptying in gallstone patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1999; 37:292-4.
56. Nko'o Amvene S, Dehayem Yefou M, et al. Gallbladder kinetics in the black African subject with and without cholelithiasis. An ultrasonographic study. *J Radiol* 2004; 85:37-42.
57. Janowitz P, Kratzer W, Zemler T, et al. Gallbladder sludge: Spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. *Hepatology* 1994; 20:291.
58. Trotman BW. Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:111-26.
59. Donovan JM. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:75-97.
60. Niitsuma Y, Suzuki N, Shinya F, et al. Pathogenesis of black stones--a study on the mechanism of polymerization of black pigment and precipitation of calcium carbonate. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1987; 84:1295-303.
61. Jayanthi V, Surendran R, Prasanthi R, et al. Surgical practice in symptomatic and asymptomatic gallstone disease. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21:142-4.
62. Akiyoshi T, Nakayama F. Bile acid composition in brown pigment stones. *Dig Dis Sci* 1990; 35:27-32.
63. Ko CW, Schulte SJ, Lee SP. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:672-8.
64. Janowitz J, Kratzer W, Zemmler T, et al. Gallbladder sludge: Spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. *Hepatology* 1994; 20:291-4.
65. Anjelico F, Del Ben M, Barbatao A, et al. Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy: The Rome Group for the epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Ital J Gastroenterol* 1997; 29:249.
66. Gupta SK, Shukla VK. Silent gallstones: a therapeutic dilemma. *Trop Gastroenterol* 2004; 25:65-8.
67. Atilli AF, De Sanitis A, Capri R, et al. The natural history of gallstones: The GREPCO Group. *Hepatology* 1995; 21:655.
68. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:127.
69. Trawerso LW. Clinical manifestations and impact of gallstone disease. *Am J Surg* 1993; 165:405.
70. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, et al. Abdominal symptoms: Do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:70.
71. Leung A. Spontaneous dissolution of gallstones? *Can Med Assoc J* 1984; 131:853.
72. Fenster LF, Lonborg R, Thirby RC, et al. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 1995; 169:533.
73. Kratzer W, Mason RA, Kachele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound* 1999; 27:1.
74. Shea JA, Berlin JA, Escarece JJ, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994; 154:2573.
75. Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993; 119:606.
76. Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder. *Ann Surg* 1993; 218:630.
77. Strasberg SM, Glavien PA. Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone diseases. *Am J Surg* 1993; 165:420.
78. Holbling N, Pilz E, Feil W, et al. Laparoscopic cholecystectomy--a meta-analysis of 23,700 cases and status of a personal patient sample. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107:158-62.
79. Roslyn JJ, Binns GS, Hughes EF, et al. Open cholecystectomy. A contemporary analysis of 42,474 patients. *Ann Surg* 1993; 218:129-37.
80. Picci R, Perri SG, Dalla Torre A, et al. Therapy of asymptomatic gallstones: indications and limits. *Chir Ital* 2005; 57:35-45.
81. Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 1990; 77:368-72.
82. Ware RE, Kinney TR, Casey JR, et al. Laparoscopic cholecystectomy in young patients with sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1992; 120:58.
83. Winter SS, Kinney TR, Ware RE. Gallbladder sludge in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1994; 125:747-9.
84. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: Recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1402.
85. Menegaux F, Dorent R, Tabbi D, et al. Biliary surgery after heart transplantation. *Am J Surg* 1998; 175:320.
86. Podda M, Zuin M, Battezzati PM, et al. Efficacy and safety of combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution: a comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology* 1989; 96:222.
87. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F, et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. *Gastroenterology* 1989; 97:726.
88. Paumgratner G. Extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Eur J Gastroenterol Hepatology* 1994; 6:867.
89. Pauletzki J, Sailer C, Klueppelberg U, et al. Gallbladder emptying determines early gallstone clearance after shock-wave lithotripsy. *Gastroenterology* 1994; 107:1496.
90. Carrilho-Ribeiro L, Pinto-Correia A, Velosa J, et al. A ten-year prospective study on gallbladder stone recurrence after successful extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:338-42.