

## Gallstone Pancreatitis: แง่มุมที่ยังต้องสืบค้น

สมบัติ ตีประเสริฐสุข \*  
พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ \*\*

Treeprasertsuk S, Tangkijvanich P. Gallstone Pancreatitis: An update. Chula Med J 1999 Nov; 43(11): 839 - 51

*Gallstones are among the most common causes of acute pancreatitis in Thailand. Gallstone pancreatitis is presumed to be due to impaction or passage of common bile duct stones at the ampulla of Vater. Most episodes of gallstone pancreatitis are easy to recognize as the clinical presentation is typical. There are stones in the gallbladder and some abnormalities in standard liver function tests. The majority of patients will recover spontaneously within a few days, presumably as the stones pass. Patients who recover quickly should undergo cholecystectomy promptly before another stone passes through the cystic duct. An aggressive technique such as ERCP should be used when there is a strong probability of an impacted or retained stone. We present, herein a patient who developed acute gallstone pancreatitis and we review the literature concerning many aspects of this clinical entity.*

**Key word:** Gallstone Pancreatitis.

Reprint request : Treeprasertsuk S, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 15, 1999.

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายงานผู้ป่วย

### ประวัติการเจ็บป่วยปัจจุบัน

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 87 ปี บ้านอยู่ กทม.รับไว้ในโรงพยาบาลด้วยเรื่องอาเจียนมานานมา 1 วัน ผู้ป่วยอาเจียนเป็นเศษอาหารออกมาทางปากและทาง tracheostomy tube 3 ครั้ง ญาติสังเกตว่าท้องอืดขึ้นเล็กน้อยและมีอาการปวดท้องด้านบน ผู้ป่วยมีไข้ต่ำ ๆ ไม่มีถ่ายเหลว

### ประวัติอดีต

1 ปีก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยเป็นอัมพาตจากเส้นเลือดในสมองอุดตัน (cerebral infarction) ช่วยเหลือตัวเองได้น้อย ต้องนอนอยู่บนเตียงตลอดเวลา (bed ridden) ต้องเจาะคอช่วยหายใจทาง tracheostomy tube และให้อาหารทาง gastrostomy tube พุดไม่ได้ แต่ทำตามคำสั่งได้

### ตรวจร่างกาย

เป็นผู้ป่วยหญิงไทยสูงอายุ รู้ตัวดี ทำตามคำสั่งได้ อุณหภูมิ 37.9 °c อัตราการหายใจ 24 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 130/80 มม.ปรอท ชีพจร 85 ครั้งต่อนาที มีตาเหลืองเล็กน้อย ปอดมีเสียง wheezing เป็นบางครั้ง ระบบหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ ท้องอืดเล็กน้อยและมีอาการกดเจ็บเล็กน้อยที่บริเวณรอบ ๆ สะดือ เสียงของลำไส้ลดลงกว่าปกติ ไม่มีตับม้ามโต ตรวจทางทวารหนักไม่พบ melena หรือความผิดปกติอื่น ๆ

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 14 gm%, Hct 43 % WBC 11850 /mm<sup>3</sup>  
Neutrophil 86 % Lymphocyte 8 % Monocyte 4 %  
Platelet 258,000 /mm<sup>3</sup>

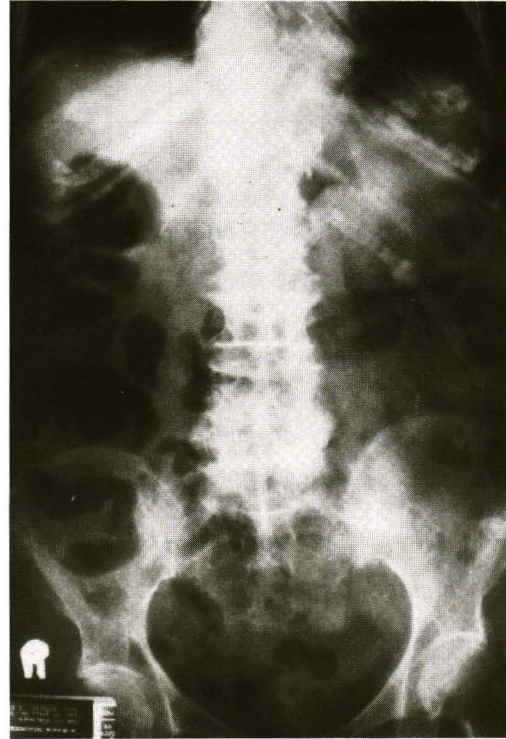
UA: Specific gravity 1.021 Protein 1+

FBS 220 mg/dl , BUN/Cr 29/0.9 mg/dl, Na 137  
K 4.8 Cl 108 CO<sub>2</sub> 23 mmol/L

LFT: TB 3.1 mg/dl, DB 2.3 mg/dl, AP 314 IU/L,  
SGOT 830 IU/L, SGPT 815 IU/L, Alb/Glob 3.5/4.3  
gm/dl, PT 13/control 12 sec, PTT 35/control 35 sec

CXR; mild cardiomegaly with calcified at aortic knob, fibrotic at basal lungs

Acute abdomen; localized large bowel ileus at right paraumbilical area, no step ladder pattern, no free air, no opague stone (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. Acute abdomen x-ray ของผู้ป่วย

### วิจารณ์ผู้ป่วย

ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการปวดท้องและอาเจียน มีสาเหตุได้หลายอย่างดังนี้

1. Perforated hollow viscus เช่น peptic perforation
2. Hepatobiliary infection เช่น acute cholecystitis
3. Bowel ischemia เช่น superior mesenteric artery ischemia
4. Acute pancreatitis
5. Mechanical obstruction of bowel

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถให้ประวัติด้วยตัวเอง จึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นหลัก จากการตรวจเบื้องต้นทำให้คิดถึงสาเหตุจากการติดเชื้อของตับหรือระบบน้ำดี

(hepatobiliary infection) มากที่สุด โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากนิ่วในถุงน้ำดี (gallstones) เนื่องจากมีค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ และการอุดตันของท่อน้ำดี (common bile duct obstruction) นอกจากนี้ต้องคำนึงถึงภาวะตับอ่อนอักเสบจากนิ่ว (gallstone pancreatitis) ที่อาจเกิดร่วมด้วย จึงควรตรวจเพิ่มเติมโดยหาระดับของ lipase และ amylase ในเลือดร่วมกับการตรวจทางรังสีวินิจฉัยเช่น อัลตราซาวด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ผลการตรวจของผู้ป่วยเป็นดังต่อไปนี้

Serum amylase 804 IU/L Lipase 945 IU/L, Calcium 8.7 mg/dl

CT upper abdomen ; gallbladder dilatation, normal gall bladder wall, no gallstone, normal liver and spleen, marked dilatation of common bile duct stone (CBD 2 cm), can not identified CBD stone, mild swelling of the pancreas (รูปที่ 2 และ 3)

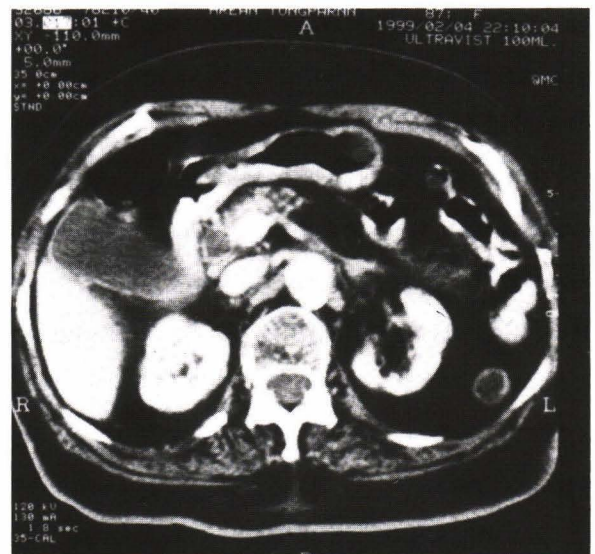
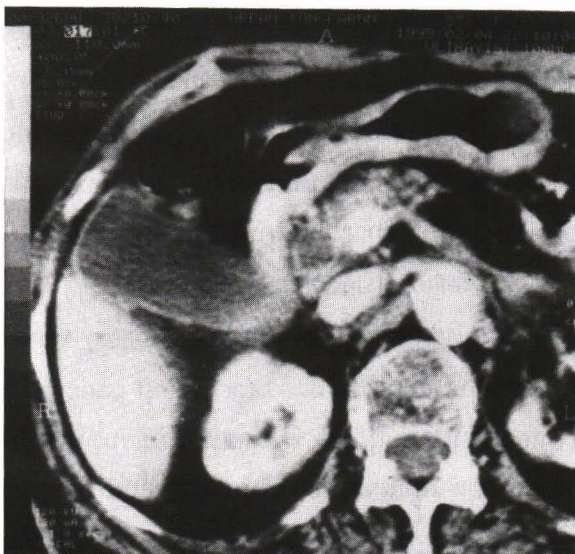
ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการอุดตันของท่อน้ำดีร่วมกับตับอ่อนอักเสบ (CBD obstruction with acute pancreatitis) สาเหตุน่าจะมาจากนิ่วในถุงน้ำดีที่หลุดไปแล้วเกิดการอุดตันท่อน้ำดี และท่อตับอ่อน

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการงดอาหารและน้ำ ให้น้ำเกลือและสารอาหารทางเส้นเลือดและให้ยาปฏิชีวนะฉีดเข้าทางเส้น อากาของผู้ป่วยไม่ดีขึ้นจึงได้ทำ ERCP เพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุที่แท้จริง ตรวจพบว่ามึ้นวขนาด 1.5 ซม. อุดตันที่บริเวณท่อน้ำดีส่วนปลาย เนื่องจากนิ่วมีขนาดใหญ่จึงไม่สามารถเอานิวออกได้ด้วยการทำ endoscopic sphincterotomy (ES) จึงได้ปรึกษาทางศัลยกรรมเพื่อทำการผ่าตัด

### บททวนวรรณกรรม

#### นิยาม

Gallstone pancreatitis หรือ acute biliary pancreatitis คือภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (acute pancreatitis) ที่มีสาเหตุจากนิ่วในถุงน้ำดี (gallstone) หลุดมาอุดตันที่บริเวณ ampulla of Vater ซึ่งเป็นส่วนปลายของท่อน้ำดี (common bile duct) และอาจมีการอุดตันทางออกของท่อน้ำย่อยตับอ่อน (pancreatic duct) ร่วมด้วยความรุนแรงของโรคขึ้นกับการอักเสบของตับอ่อนร่วมกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบอวัยวะอื่นๆ ซึ่งสามารถประเมินความรุนแรงจาก Ranson's criteria หรือ APACHE II scoring system (1-4)



รูปที่ 2,3. CT upper abdomen ของผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามยังคงค่อนข้างมีปัญหาในการวินิจฉัยภาวะนี้ในทางปฏิบัติ เนื่องจากอาจตรวจไม่พบนิ่วในขณะที่ทำการผ่าตัดหรือตรวจด้วยวิธี endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) เพราะก้อนนิ่วนั้นอาจหลุดผ่านเข้าไปในลำไส้เล็กแล้ว ดังนั้นในบางครั้งจึงเป็นการวินิจฉัยโดยทางอ้อมจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

**อุบัติการณ์**

ในสหรัฐอเมริกา ตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดีพบได้ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่มีนิ่วในถุงน้ำดีและประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบทั้งหมด<sup>(1)</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลจากประเทศในทวีปยุโรปและเอเชีย<sup>(2,5,6)</sup> ในประเทศไทยพบว่านิ่วในถุงน้ำดีเป็นสาเหตุของตับอ่อนอักเสบเป็นอันดับ 2 (ร้อยละ 24.5) รองจากการตีบสุราเรื้อรัง (ร้อยละ 33)<sup>(7)</sup>

นิ่วในถุงน้ำดีพบได้ประมาณร้อยละ 10 ของประชากรในประเทศทางตะวันตก<sup>(8)</sup> โดยเพศหญิงพบมากกว่าเพศชาย ในอัตราส่วนประมาณ 2 : 1 และพบมากขึ้นตามอายุ เช่นหลังอายุ 60 ปีพบนิ่วในถุงน้ำดีในเพศชายและเพศหญิงได้ประมาณร้อยละ 10-15 และ 20-40 ตามลำดับ ข้อมูลการสำรวจประชากรของประเทศเดนมาร์ก พบว่ามีผู้ที่ตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดีรายใหม่จากการทำอัลตราซาวด์ทุก ๆ 5 ปี ประมาณร้อยละ 3 ของประชากรที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป<sup>(9)</sup> ส่วนข้อมูลของไทยพบว่าประชากรภาคเหนือ 4 จังหวัด จำนวน 6,146 ราย อายุระหว่าง 20-69 ปี มีนิ่วในถุงน้ำดีร้อยละ 3.1 โดยพบบ่อยขึ้นตามอายุที่มากขึ้น เช่นอายุระหว่าง 60-69 ปี ในเพศหญิงพบร้อยละ 7.1 และในเพศชายพบร้อยละ 5.9<sup>(10)</sup>

**พยาธิสรีรวิทยา**

มีหลักฐานสนับสนุนว่าการเกิดตับอ่อนอักเสบน่าจะเป็นจากนิ่วในถุงน้ำดีหลุดมาอุดบริเวณท่อน้ำดีส่วนปลายชั่วคราวก่อนที่จะหลุดผ่านต่อไปในลำไส้เล็กส่วนต้น เพราะในช่วง 10 วันแรกมีโอกาสที่จะพบนิ่วในอุจจาระของ

ผู้ป่วยร้อยละ 85-94 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดี<sup>(11-12)</sup> ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีนิ่วในถุงน้ำดีแต่ไม่มีตับอ่อนอักเสบพบนิ่วในอุจจาระได้เพียงร้อยละ 12 นอกจากนี้ผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบจากอัลคอกฮอลส์ จะตรวจไม่พบนิ่วในอุจจาระเลย อย่างไรก็ตามบางครั้งนิ่วเหล่านี้มีขนาดเล็กมาก (microlithiasis) ทำให้ตรวจไม่พบด้วยอัลตราซาวด์หรือการตรวจทางรังสีวินิจฉัยอื่น ๆ<sup>(13)</sup> มีหลักฐานสนับสนุนว่านิ่วขนาดเล็กเหล่านี้เป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดตับอ่อนอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic acute pancreatitis) เพราะเมื่อนำน้ำดีที่ได้จาก duodenal drainage หรือจากการทำ ERCP มาหาผลึกของ calcium bilirubinate และ cholesterol monohydrate มีโอกาสพบผลึกดังกล่าวได้ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย<sup>(14-15)</sup> นิ่วที่มีขนาดเล็กกว่า 5 มม.เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดตับอ่อนอักเสบมากกว่านิ่วที่มีขนาดใหญ่ประมาณ 4.5 เท่า<sup>(16)</sup>

ปัจจุบันพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดียังไม่ทราบชัดเจน มีผู้เสนอสมมุติฐานกลไกของการเกิดโรคไว้หลายอย่าง ดังนี้<sup>(17)</sup>

**1. Obstruction-Secretion**

สมมุติฐานนี้เชื่อว่าเมื่อมีการอุดตันของท่อน้ำย่อยตับอ่อนจะกระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งน้ำย่อยออกมามาก ทำให้ความดันในท่อเพิ่มขึ้นและเกิดการอักเสบในที่สุด ข้อขัดแย้งของสมมุติฐานนี้คือ เมื่อทำการผูกท่อน้ำย่อยตับอ่อนในสัตว์ทดลองมีโอกาสเกิดตับอ่อนอักเสบได้ไม่บ่อย เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งของตับอ่อนที่มีการกดเบียดท่อน้ำย่อยตับอ่อน พบอุบัติการณ์ของตับอ่อนอักเสบได้น้อย

**2. Reflux of duodenal contents**

สมมุติฐานนี้เชื่อว่าการไหลย้อน (reflux) ของน้ำย่อยของตับอ่อนที่ถูกกระตุ้นแล้ว (activated pancreatic enzymes) ซึ่งผสมอยู่กับน้ำดีในลำไส้เล็กส่วนต้นเข้าไปในท่อน้ำย่อยตับอ่อนจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบตามมา ข้อขัดแย้งของสมมุติฐานนี้คือ ความแตกต่างของความดันระหว่างท่อน้ำย่อยตับอ่อนกับภายในลำไส้เล็กซึ่งประมาณ 12 มม.ปรอทนั้นไม่สูงพอที่จะทำให้เกิดการไหลย้อนของน้ำย่อยจนเป็นอันตรายต่อตับอ่อน นอกจากนี้ไม่พบว่า

มีอุบัติการณ์ของตับอ่อนอักเสบสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เคยทำ sphincteroplasty

### 3. Bile reflux or common channel theory

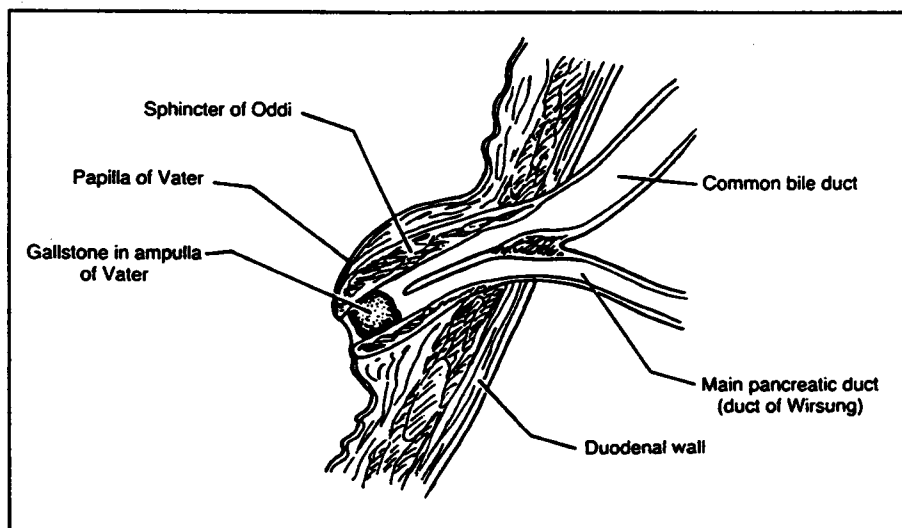
Opie ได้เสนอสมมุติฐานไว้เมื่อปี ค.ศ. 1901 ว่า เมื่อมีนิ่วอุดที่บริเวณ ampulla of Vater จะทำให้เกิดการไหลย้อนของน้ำดี (bile reflux) เข้าไปในท่อน้ำย่อยตับอ่อน และทำให้ตับอ่อนเกิดการอักเสบตามมา (รูปที่ 4) มีการศึกษาที่สนับสนุนสมมุติฐานนี้<sup>(18)</sup> ที่แสดงให้เห็นว่ามี common channel ซึ่งวินิจฉัยด้วยวิธี intraoperative cholangiography ประมาณร้อยละ 67 ของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบจากนิ่ว เทียบกับร้อยละ 32 ในผู้ป่วยที่มีนิ่วในถุงน้ำดีหรือท่อน้ำดีแต่ไม่มีตับอ่อนอักเสบ นอกจากนี้มีสัดส่วนใหญ่ มักมีขนาดเล็กกว่าเส้นผ่าศูนย์กลางของ common channel

อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Moody และคณะ แสดงให้เห็นว่าการไหลย้อนของน้ำดีไม่น่าจะมีบทบาทสำคัญในกลไกการเกิดโรค<sup>(19)</sup> โดยทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง 3 กลุ่มดังนี้ กลุ่มแรกผูกท่อน้ำดีที่จุดต่ำกว่าทางเข้าของท่อน้ำย่อยตับอ่อน กลุ่มที่ 2 ผูกท่อน้ำดีซึ่งสูงกว่าทางเข้าของท่อน้ำย่อยตับอ่อนและผูกท่อน้ำย่อยตับอ่อนร่วมกับกลุ่มสุดท้าย

ทำผูกท่อน้ำย่อยตับอ่อนอย่างเดียว หนึ่งสัปดาห์หลังจากนั้นตรวจพบว่ากลุ่มที่ 1 มีการอัตราการตายของเซลล์ตับอ่อน (acinar cell necrosis) มากที่สุด รองลงไปเป็นกลุ่มที่ 2 และ 3 (เฉลี่ยร้อยละ  $73 \pm 19$ ,  $65 \pm 15$  และ  $21 \pm 8$  ตามลำดับ) จากข้อมูลนี้สรุปได้ว่าการอุดตันของท่อน้ำดีมีบทบาทสำคัญต่อความรุนแรงของการอักเสบของตับอ่อน

### ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วยโดยทั่วไปมีอาการและอาการแสดงเช่นเดียวกันกับผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบจากสาเหตุอื่น ๆ กล่าวคือมีอาการปวดท้องแบบเฉียบพลัน (acute abdomen) บริเวณลิ้นปี่อย่างรุนแรงและปวดร้าวไปที่หลัง คลื่นไส้ อาเจียน ร่วมกับการตรวจพบ amylase และ lipase ในเลือดมีระดับสูงกว่าปกติ 3 เท่า ตรวจทางรังสีวินิจฉัยโดยอัลตราซาวนด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) พบนิ่วในถุงน้ำดี หรือตรวจพบมีการขยายของท่อน้ำดีในตับและนอกตับ (intrahepatic & extrahepatic bile duct dilatation) อย่างไรก็ตามในรายที่มีขนาดของนิ่วเล็กกว่า 3 มม. (microlithiasis) มักตรวจไม่พบจากอัลตราซาวนด์



รูปที่ 4. แสดงการอุดตันของท่อน้ำย่อยตับอ่อนจากนิ่วถุงน้ำดีและ common channel theory

ทำให้วินิจฉัยโรคได้ค่อนข้างยากแม้ว่าจะพบผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ไม่บ่อยผู้ป่วยที่เป็นตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดีนั้นอาจมีอาการอักเสบและติดเชื้อของท่อน้ำดี (acute cholangitis) ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 3<sup>(20)</sup>

การวินิจฉัยแยกสาเหตุจากอัลกอซซอลซึ่งเป็นสาเหตุของตับอ่อนที่พบได้บ่อย ประกอบด้วยการซักประวัติของผู้ป่วยว่าไม่มีการดื่มสุราเรื้อรัง ผลการตรวจทางคลินิกอื่น ๆ ที่ใช้ประกอบการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดี ได้แก่

1. การตรวจทางรังสีวินิจฉัย พบนิ่วในถุงน้ำดีหรือในท่อน้ำดี

2. ตรวจพบค่าเอ็นไซม์การทำงานของตับผิดปกติ (liver function tests) 2 ใน 3 ข้อ ดังต่อไปนี้

2.1 Alkaline phosphatase (AP) สูงมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

2.2 Total bilirubin (TB) สูงกว่า 2.3 mg/dl

2.3 Alanine aminotransminase (ALT) สูงกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ

ค่า ALT ที่มากกว่า 80 U/L มีความจำเพาะ (specificity) ต่อการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดีสูงแต่มีความไว (sensitivity) เพียง 50%<sup>(21-22)</sup> ค่า ALT ที่ยิ่งสูง เช่น มากกว่า 150 U/L จะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องถึง 95%

นอกจากนี้ค่าอัตราส่วนของ lipase ต่อ amylase ในเลือด (L/A ratio) อาจมีประโยชน์ในการช่วยแยกภาวะทั้งสองดังกล่าว เช่น L/A ratio ในตอนแรกรับเข้าโรงพยาบาล ถ้าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 มีโอกาสเป็นตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดีมากกว่าจากสาเหตุอื่นประมาณ 2.5 เท่า เป็นต้น<sup>(22)</sup>

การวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดีให้ได้ถูกต้องและรวดเร็วเป็นสิ่งจำเป็นเพราะจะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ได้ หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดถุงน้ำดีและเอานิ่วออกได้หมดด้วยการผ่าตัดหรือวิธีอื่น ๆ<sup>(11)</sup> นอกจากนี้ในการรักษาผู้ป่วยทุกคนจำเป็นต้องประเมินความรุนแรงของโรคโดยการใช

ดัชนีบ่งชี้การพยากรณ์โรค (prognostic indicators) เช่น Ranson's criteria หรือ modified Glasgow criteria<sup>(2, 23)</sup> (ตารางที่ 1)

มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่าภาวะตับอ่อนอักเสบจากการดื่มสุรามักพบ pseudocyst และมีโอกาสเป็นโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังได้บ่อย ส่วนตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดีนั้นมักเกิด pancreatic abscess และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้บ่อยกว่า (ประมาณร้อยละ 30-60 ภายใน 6 เดือนนับจากมีอาการครั้งแรกและมักเกิดซ้ำบ่อยที่สุดในช่วง 30 วันแรก)

### ลักษณะทางพยาธิวิทยา

1. ถุงน้ำดี จากการศึกษาผู้ป่วย 53 รายที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดี<sup>(24)</sup> พบว่า

1.1 ร้อยละ 60.4 มีการเปลี่ยนแปลงคล้ายในภาวะท่อน้ำดีอุดตัน เช่น มี neutrophils infiltrate ในชั้น epithelium และ plasma cells infiltrate ในชั้น lamina propria

1.2 ร้อยละ 28.3 มีลักษณะของถุงน้ำดีอักเสบรุนแรง คือมีลักษณะ transmural necrosis ของผนังถุงน้ำดี

1.3 ร้อยละ 11.3 มีลักษณะของถุงน้ำดีอักเสบเรื้อรัง

2. ตับ จากการศึกษาพยาธิสภาพของตับโดยการทำการเจาะตับผู้ป่วย 26 รายและการดูจากลักษณะทางตับและถุงน้ำดีขณะผ่าตัด (gross pathology) จำนวน 62 ราย พบว่า<sup>(25)</sup>

2.1 ลักษณะจุลพยาธิวิทยาที่พบได้บ่อยที่สุดคือมี hepatocyte necrosis (ร้อยละ 96.2) และ acute cholangitis (ร้อยละ 65.4)

2.2 ลักษณะทางตับและถุงน้ำดีขณะผ่าตัดพบว่า มีนิ่วอุดตันที่ท่อน้ำดี (impacted stones) ร้อยละ 56.5 พบนิ่วลอยอยู่ในท่อน้ำดีร้อยละ 21 และนิ่วในถุงน้ำดีร้อยละ 22.5 นอกจากนี้ในกลุ่มที่เป็น impacted stones พบว่าน้ำดีเป็นลักษณะหนองร้อยละ 32.3 gangrenous cholecystitis ร้อยละ 8 และ bile peritonitis ร้อยละ 6.5

**ตารางที่ 1. Adverse Prognostic Factors in Severe Acute Pancreatitis.\***

---

**Ranson's criteria**

**Gallstone-induced pancreatitis**

On admission

- Age > 70 yr
- White - cell count > 18,000/mm<sup>3</sup>
- Glucose > 220 mg/dl
- Lactic dehydrogenase > 400 U/liter
- Aspartate aminotransferase > 250 U/liter

Within 48 hours of hospitalization

- Decrease in hematocrit > 10 points
- Increase in blood urea nitrogen > 2 mg/dl
- Calcium < 8 mg/dl
- Base deficit > 5 mmol/liter
- Fluid deficit > 4 liters

**Modified Glasgow criteria**

Within 48 hours of hospitalization

- Age > 55 yr
- White-cell count > 15,000/mm<sup>3</sup>
- Glucose > 180 mg/dl
- Blood urea nitrogen > 45 mg/dl
- Lactic dehydrogenase > 600 U/liter
- Albumin < 3.3 g/dl
- Calcium < 8 mg/dl
- Partial pressure of oxygen < 60 mm Hg

---

\*Data were obtained from Ranson et al.<sup>(23)</sup> The presence of three or more risk factors at the times indicated is associated with increased morbidity and mortality. To convert values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. To convert values for blood urea nitrogen to millimoles per liter, multiply by 0.357. To convert values for calcium to millimoles per liter, multiply by 0.250

## การรักษา

โดยทั่ว ๆ ไปจุดมุ่งหมายของการรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบ มีดังนี้

1. ลดภาวะแทรกซ้อนของระบบอวัยวะอื่น ๆ (limitation of systemic complications)
2. ป้องกันการเกิด necrosis ของเซลล์ตับอ่อน (prevention of pancreatic necrosis)
3. ป้องกันการติดเชื้อของตับอ่อน (prevention of pancreatic infection)

การรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดี ให้หลักการข้างต้นเช่นเดียวกัน ซึ่งรวมไปถึงการให้สารน้ำอย่างเหมาะสมและเพียงพอ การงดอาหาร การให้ยาลดอาการปวด เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดีในกรณีที่ตรวจพบว่ามีนิ่วในถุงน้ำดี อย่างไรก็ตามยังคงมีข้อควรพิจารณาในรายละเอียดของรักษาผู้ป่วยหลายประเด็น เช่น การผ่าตัดถุงน้ำดีในรายที่ตรวจไม่พบนิ่ว ระยะเวลาที่เหมาะสมที่สุดในการผ่าตัดหรือการทำ ERCP และบทบาทของ laparoscopic cholecystectomy เป็นต้น ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

### 1. ระยะเวลาที่เหมาะสมในการทำ ERCP

ข้อมูลในปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะทำ ERCP และ endoscopic sphincterotomy (ES) เร็วขึ้นกว่าในอดีต เช่น ถ้าตรวจพบว่ามีนิ่วในท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่มีการอักเสบของตับอ่อนรุนแรงหรือมีการติดเชื้อในท่อน้ำดี (acute cholangitis) ร่วมด้วย ควรทำ ERCP & ES ภายใน 72 ชั่วโมงแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล Neoptolemos และคณะ<sup>(26)</sup> พบว่าการรักษาวิธีนี้จะช่วยลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง มีข้อมูลอีกหลายการศึกษาที่สนับสนุนแนวคิดดังกล่าว (ตารางที่ 2)

จากตารางที่ 2 พบว่าผลการศึกษารวมของ Folsch และคณะมีความแตกต่างจากผลการศึกษาอื่นๆ ทั้งนี้อาจเป็นได้จากวิธีการคัดเลือกผู้ป่วย (randomization) ที่ต่างกัน เช่น เริ่มจาก 72 ชั่วโมงหลังมีอาการ ในขณะที่งานวิจัยอื่น ๆ คัดเลือกผู้ป่วยตั้งแต่มาโรงพยาบาล นอกจากนี้ยัง

ได้คัดผู้ป่วยที่มีค่า total bilirubin มากกว่า 5 มก/ดล ออกจากการศึกษาซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะเป็นกลุ่มที่ได้ประโยชน์จาก ERCP & ES มากที่สุด<sup>(32)</sup>

กลุ่มที่ได้ทำ ERCP และ ES ภายใน 72 ชั่วโมงแรก พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะหายใจล้มเหลว<sup>(31)</sup> ได้บ่อยกว่ากลุ่มที่รักษาแบบประคับประคอง (ร้อยละ 11.9 และ 4.5 ตามลำดับ) ซึ่งยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นผลจากการทำ ERCP หรือจากภาวะตับอ่อนอักเสบที่รุนแรง ในกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคองพบภาวะดีซ่าน (jaundice) ได้สูงกว่ากลุ่มที่ทำ ERCP และ ES (ร้อยละ 10.7 เทียบกับร้อยละ 0.8) โดยสรุปภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยตามลำดับเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ทำ ERCP & ES และกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคอง มีดังนี้ pancreatic necrosis (ร้อยละ 16.7, 13.4) sepsis (ร้อยละ 10.3, 14.3), cholecystitis (ร้อยละ 10.3, 17.9) และ cholangitis (ร้อยละ 13.5, 11.6)

โดยทั่วไปในกลุ่มที่ทำ ERCP ภายใน 72 ชั่วโมง พบนิ่วในท่อน้ำดีได้ร้อยละ 46 ในขณะที่กลุ่มที่รักษาแบบประคับประคองและทำ ERCP ในช่วงสัปดาห์ที่ 3 จากเหตุผลที่อาการปวดท้องไม่ดีขึ้น หรือมีไข้สูงหรืออาการดีซ่านมากขึ้นพบนิ่วในท่อน้ำดีได้ร้อยละ 59 ส่วนโอกาสที่ทำ ERCP แล้วไม่สำเร็จมีประมาณร้อยละ 4<sup>(31)</sup> เป็นเพราะท่อน้ำดีบวมและมีการอักเสบมากบริเวณ papilla หรือเพราะมี juxtapapillary diverticula

### 2. ระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัด<sup>(33)</sup>

การเลือกระยะเวลาเพื่อทำการผ่าตัดนิ่วในถุงน้ำดีมีทางเลือกได้ 3 ช่วงเวลา ดังนี้

2.1 ผ่าตัดภายใน 24 - 48 ชั่วโมงหลังรับไว้ในโรงพยาบาล (early surgery) เหตุผลเพื่อช่วยให้ภาวะตับอ่อนอักเสบดีขึ้น ส่วนใหญ่มักเลือกในรายที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบไม่รุนแรงหรือมีถุงน้ำดีอักเสบร่วมด้วย

2.2 ผ่าตัดหลังจากตับอ่อนอักเสบดีขึ้น (หลังจากวินิจฉัยโรคเกินกว่า 48 ชั่วโมง) และผู้ป่วยยังคงอยู่ในโรงพยาบาล วิธีนี้ได้รับความนิยมมากที่สุดเพราะเชื่อว่าเมื่อการอักเสบลดลงและการทำงานของตับอ่อนกลับมาเกือบ



**ตารางที่ 2.** การศึกษาผลของการรักษา acute gallstone pancreatitis ด้วย ERCP และ endoscopic sphincterotomy (ES) ภายใน 72 ชม.แรก

การศึกษา	ประเทศ	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผลการศึกษา	ภาวะแทรกซ้อน
Saowaros V, 1990 <sup>(27)</sup> (ES at 1 week after recovery)	ไทย	46	พบนิ่วในท่อน้ำดี 17 ราย (36.9%) ES-success remove stone 94.1%	17.7%
Karjalainen J, 1992 <sup>(28)</sup> (ES within 72 hr compared to conservative treatment)	ฟินแลนด์	45	พบนิ่วในท่อน้ำดี 21 ราย (47%) พบนิ่วใน ampulla 8 ราย (17.7%) ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาด้วย ES ภายใน 72 hr. เทียบกับกลุ่มที่ทำ ES หลังจากนั้น (เฉลี่ย 6 วัน)	20%
Fan ST, 1993 <sup>(29)</sup> (ES within in 24 hr compared to conservative treatment)	ฮ่องกง	195	ลดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มรักษาแบบประคับประคอง	0% เทียบกับ 12.2%
Virgilio CD, 1994 <sup>(30)</sup>	คาลิฟอร์เนีย, สหรัฐอเมริกา	22	พบนิ่วในท่อน้ำดี 7 ราย (31.8%) ES-success remove stone 100%	5%
Folsch UR, 1997 <sup>(31)</sup> (ES within 72 hr compared to conservative treatment)	เยอรมัน	238	เอานิวออกจากท่อน้ำดีได้ 57/58 ราย (98.3%) อัตราการตายจากสาเหตุของตับอ่อนอักเสบที่ 3 เดือน ไม่ต่างกัน ES ไม่ได้ประโยชน์ ถ้าผู้ป่วยไม่มีนิ่ว	3.4%

ปกติจะทำให้ผ่าตัดได้ผลดีขึ้น Kelly และ Wagner<sup>(34)</sup> ศึกษาเปรียบเทียบการผ่าตัดถุงน้ำดีภายใน 48 ชั่วโมงกับหลัง 48 ชั่วโมง พบว่าในกลุ่มตับอ่อนอักเสบไม่รุนแรงนั้น ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของอัตราการตาย แต่ในกลุ่มตับอ่อนอักเสบที่รุนแรงพบว่า การผ่าตัดถุงน้ำดีภายใน 48 ชั่วโมงมีอัตราตายสูงกว่า (ร้อยละ 47.8 และ 11 ตามลำดับ)

2.3 ผ่าตัดหลังจากตับอ่อนอักเสบหายเป็นปกติแล้ว เช่นนัดผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลอีกครั้งเพื่อทำการผ่าตัด (ประมาณ 6-12 สัปดาห์) วิธีนี้มีข้อเสียคืออาจมีการเกิดตับอ่อนอักเสบซ้ำได้ถึงร้อยละ 50<sup>(13)</sup>

หลังการผ่าตัดถุงน้ำดีแล้วมีโอกาสเป็นตับอ่อนอักเสบซ้ำน้อยมาก<sup>(35)</sup> อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 15 ที่มีอาการตับอ่อนอักเสบรุนแรง ซึ่งเป็นกลุ่มที่ต้องพิจารณาอัตราเสี่ยงของผู้ป่วยในการเลือกวิธีการรักษา ระหว่างทำ ERCP ร่วมกับ ES หรือทำการผ่าตัด

**3. การรักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดีโดยที่ตรวจไม่พบว่ามีนิ่วในท่อน้ำดี**

เมื่อทำ ERCP หลังจากเกิดอาการ 72 ชั่วโมงในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดีที่มีอาการไม่รุนแรง

มีโอกาสตรวจไม่พบนิ่วในท่อน้ำดีประมาณร้อยละ 24 สาเหตุอาจเป็นจากนิ่วที่หลุดไปแล้ว (passing stone) หรือเป็นจากนิ่วขนาดเล็กกว่า 3 มม. (microlithiasis) ซึ่งตรวจไม่พบด้วยอัลตราซาวด์หรือ ERCP การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวทางดังนี้

3.1 ในรายที่สงสัยว่าเป็น microlithiasis สามารถวินิจฉัยจากการพบผลึกของ cholesterol monohydrate หรือ calcium bilirubinate ในน้ำดี โดยใช้ น้ำดี 2.5 มล. มาปั่นที่ 2,000 รอบต่อนาที นาน 10 นาที แล้วนำตะกอนมาตรวจด้วยกล้อง polarizing microscope Sharma และคณะ<sup>(36)</sup> ได้ศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติในการตกผลึกในน้ำดีของผู้ป่วยที่สงสัยว่ามี microlithiasis พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระยะเวลาในการเกิดผลึก (nucleation time) ของชนิด cholesterol นานกว่าผู้ป่วยที่มีนิ่วในถุงน้ำดีทั่ว ๆ ไปอย่างมีนัยสำคัญ (เฉลี่ย 8.5 วัน และ 5 วัน ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าหากใช้ยา ursodeoxycholic acid ขนาด 10 มก/กก/วัน นาน 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มี microlithiasis จะไม่พบผลึก cholesterol อีกและยังทำให้ระยะเวลาในการเกิดตกตะกอนครั้งต่อไปนานขึ้น ดังนั้นการใช้ ursodeoxycholic acid จึงเป็นทางเลือกทางหนึ่งของการรักษาผู้ป่วย microlithiasis นอกเหนือจากการผ่าตัดถุงน้ำดีหรือการทำ ES

ผู้ป่วยที่มี microlithiasis เมื่อได้รับการรักษาด้วยวิธีเหล่านี้ อย่างหนึ่งอย่างใด จะมีอัตราการกำเริบของตับอ่อนอักเสบลดลงมาก เช่น จากร้อยละ 67 - 73 เหลือร้อยละ 9-10<sup>(14,15)</sup>

3.2 ในรายที่สงสัยว่าเป็น microlithiasis หรือ passing stone การทำ ES เพื่อหวังว่านิ่วที่มีขนาดเล็ก ๆ จะหลุดผ่าน papilla ได้ง่ายขึ้น จะช่วยลดการเกิดตับอ่อนอักเสบซ้ำได้<sup>(37)</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ ES ในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเฉพาะเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนว่าแตกต่างจากกลุ่มที่ตรวจพบนิ่วหรือไม่ และจะต้องทำ sphincterotomy ขนาดเท่าใดจึงจะเหมาะสมรวมทั้งผลของ ES ที่มีต่อ bile acid pool จะทำให้เกิดนิ่วขึ้นใหม่โดยเฉพาะ brown-pigmented stone หรือไม่

Freeman และคณะ<sup>(38)</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 2,347 รายเกี่ยวกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนในช่วง 30 วันแรก หลังการทำ ES พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งสิ้นประมาณร้อยละ 10 โดยเป็นจากภาวะตับอ่อนอักเสบร้อยละ 5.4 ภาวะเลือดออกร้อยละ 2 และ acute cholangitis ร้อยละ 1 เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ ได้แก่

1. สภาพผู้ป่วย โดยเฉพาะการมีภาวะตับแข็ง
2. มีภาวะการทำงานผิดปกติของ sphincter of Oddi ร่วมด้วย
3. ความยากในการใส่สาย (cannulation) เข้าที่ตับอ่อนและน้ำดี โดยเฉพาะมากกว่า 15 ครั้ง
4. มีการใช้วิธี percutaneous sphincterotomy ร่วมด้วย

#### 4. บทบาทของ laparoscopic cholecystectomy (LC) ในการรักษาผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดี

ปัจจุบันเชื่อว่า LC เป็นวิธีการรักษาที่ปลอดภัยและสามารถลดอัตราการกำเริบเป็นซ้ำโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการตับอ่อนอักเสบไม่รุนแรง การทำ LC ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือมี Ranson's criteria มากกว่า 3 ข้อขึ้นไป ในช่วง 1 สัปดาห์แรกหลังรับไว้ในโรงพยาบาลอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นและระยะเวลาของการอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น<sup>(39-40)</sup> นอกจากนี้ LC ยังเป็นการผ่าตัดที่อาศัยความชำนาญของแพทย์ที่ได้รับการฝึกฝนมาโดยเฉพาะ ดังนั้นผลของการทำ LC ในแต่ละสถาบันจึงอาจมีความแตกต่างกันได้

#### สรุป

ภาวะตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดียังคงเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยนอกเหนือจากสาเหตุอื่น ๆ เช่นจากการดื่มสุราหรือรังการวินิจฉัยโรคส่วนใหญ่อาศัยการตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดีร่วมกับมีการทำงานของตับผิดปกติ มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่อาจมีปัญหาในการวินิจฉัยโรคเพราะตรวจไม่พบนิ่ว (passing stone) หรือมีนิ่วขนาดเล็กมาก (microlithiasis)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะดีขึ้นเองเมื่อได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ในรายที่มีอาการรุนแรงควรรีบทำ ERCP และ sphincterotomy (ES) ภายใน 72 ชั่วโมงเพื่อเอานิ่วที่ค้างอยู่ในท่อน้ำดีออกโดยเร็ว ผู้ป่วยที่อาการทุเลาลงแล้วควรพิจารณาผ่าตัดถุงน้ำดีในระหว่างการอยู่ในโรงพยาบาล (admission) ครั้งเดียวกันเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

#### อ้างอิง

1. Valente JF, Bull DA, Fennerty BP, Rappaport WD. Gallstone pancreatitis. Choosing and timing treatment. *Postgrad Med* 1991 Feb 1; 89 (2): 123-30
2. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994 Apr 28; 330(17): 1198-210
3. Banks PA. Practice Guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997 Mar; 92 (3): 377-86
4. Mergener K, Baillie J. Acute pancreatitis. *Br Med J* 1998 Jan 3; 316(7124): 44-8
5. Trapnell JE, Dancan EHL. Patterns of incidence in acute pancreatitis. *Br Med J* 1975 Apr 26; 2 (5964): 179-83
6. Imrie CW, Whyte AS. A prospective study of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1975 Jun; 62 (6): 490-4
7. Pramoolsinsap C, Kurathong S. Pancreatitis: an analysis of 106 patients admitted to Ramathibodi Hospital during 1969-1984. *J Med Assoc Thai* 1989 Feb; 72(2): 74-81
8. Johnston DE, Kaplan MM. Pathogenesis and treatment of gallstones. *N Engl J Med* 1993 Feb 11; 328(6): 412-20
9. Jensen KH, Jorgensen T. Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology* 1991 Mar; 100(3): 790-4
10. Prathnadi P, Miki M, Suprasert S. Incidence of cholelithiasis in the Northern Part of Thailand. *J Med Assoc Thai* 1992 Aug; 75(8): 462-70
11. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974 Feb 28; 290(9): 484 - 7
12. Kelly TR. Gallstone pancreatitis: pathophysiology. *Surgery* 1976 Oct; 80 (4): 488-92
13. Carter DC. Gallstone pancreatitis. *Br Med J* 1983 Apr 23; 286(6374): 1303-4
14. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992 Feb 27; 326(9): 589-93
15. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991 Dec; 101(6): 1701-9
16. Diehl AK, Holleman DR Jr, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11; 157(15): 1674-8
17. Soergel KH. Acute pancreatitis. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, editors. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management.* Philadelphia: Saunders, 1993: 1628-53
18. Jones BA, Salsberg BB, Bahnen JMA, Mehta MH. Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1987 Feb; 205(2): 123-5
19. Moody FG, Senninger N, Runkel N. Another challenge to the Opie myth. *Gastroenterology*

- 1993 Mar;104 (3): 927-31
20. Chang L, Lo SK, Stabile BE, Lewis RJ, de Virgilio CD. Gallstone pancreatitis: a prospective study on the incidence of cholangitis and clinical predictors of retained common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 1998 Apr; 93(4):527-31
  21. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994 Oct; 89(10): 1863-6
  22. Kazmierczak SC, Catrou PG, van Lente FV. Enzymatic markers of gallstone-induced pancreatitis identified by ROC curve analysis, discriminant analysis, logistic regression, likelihood ratios and information theory. *Clin Chem* 1995 Apr;41(4): 523-31
  23. Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982 Sep; 77(9): 633-8
  24. Chitkara YK. Pathology of the gallbladder in gallstone pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1995 Apr;119(4): 355-9
  25. Isogai M, Yamaguchi A, Hori A, Nakano S. Hepatic histopathological changes in biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995 Mar; 90(3): 449-54
  26. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988 Oct 29; 2 (8618): 979-83
  27. Saowaros V. Endoscopic sphincterotomy in the treatment of acute gallstone pancreatitis. *J Med Assoc Thai* 1990 Nov; 73(11): 629-32
  28. Karjalainen J, Airo I, Nordback I. Routine early endoscopic cholangiography, sphincterotomy and removal of common duct stones in acute gallstone pancreatitis. *Eur J Surg* 1992 Oct; 158(10): 549-53
  29. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993 Jan 28; 328(4): 228-32
  30. de Virgilio C, Verbin C, Chang L, Linder S, Stabile BE, Klein S. Gallstone pancreatitis: the role of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Arch Surg* 1994; 129:909-14
  31. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 1997 Jan 23 ;336(4) : 237-42
  32. Ziebert JJ, Bjorkman D. Early ERCP in biliary pancreatitis : a macho mistake? *Am J Gastroenterol* 1998 Mar; 93(3): 477-8
  33. Malet PF. Complications of cholelithiasis. In: Kaplowitz N, editor. *Liver and Biliary Disease*. Baltimore: Waverly, 1996, 687-91
  34. Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery (abstract). *Surgery* 1988 Oct; 104 (4):600-5
  35. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3d, Dimagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1988 May; 63

- (5): 466-73
36. Sharma BC, Agarwal DK, Dhiman RK, Brijal SS, Choudhuri G, Saraswat VA. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 1998 Jul; 115(1): 124-8
37. May GR, Shaffer EH. Should elective endoscopic sphincterotomy replace cholecystectomy for the treatment of high risk patients with gallstone pancreatitis? *J Clin Gastroenterol* 1991 Apr; 13(2): 125-8
38. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996 Sep 26; 335(13): 909-18
39. Soper NJ, Brunt LM, Callery MP, Edmundowicz SA, Aliperti G. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of acute gallstone pancreatitis. *Am J Surg* 1994 Jan; 167(1): 42-51
40. Tang E, Stain SC, Tang G, Froes E, Berne TV. Timing of laparoscopic surgery in gallstone pancreatitis. *Arch Surg* 1995 May; 130(5): 469-500