



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU AKUT TAŞLI
KOLESİTİT OLGULARINDA UYGUN
CERRAHİ YAKLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kürşad ÇİFCİ

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMLU AKUT TAŞLI
KOLESİSTİT OLGULARINDA UYGUN
CERRAHİ YAKLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kürşad ÇİFCİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sezer GÜRER

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmalarım sırasında ve her konuda, tüm olumsuzluklar karşısında, her türlü yardımını esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof.Dr. Sezer GÜRER ve Doç.Dr. Ayhan MESCI'ye,

İhtisasım boyunca birlikte çalıştığım, kader birliği ettiğim, aynı hayatı paylaştığım çalışma arkadaşlarıma ve tüm ömrüm boyunca her türlü zorlukta yanımda oldukları gibi, bu dönemde de varlıklarını hep yanımda hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Fizyoloji	5
2.3. Varyasyon ve Anomaliler	6
2.4. Safra Taşları	8
2.4.1. Etyopatogenez	10
2.4.1.1. Kolesterol taşları	10
2.4.1.2. Siyah pigment taşları	11
2.4.1.3. Kahverengi pigment taşları	12
2.4.1.4. Safra çamuru oluşum mekanizması	12
2.5. Kolelityazisin Klinik Belirtileri	12
2.5.1. Asemptomatik taşlar	12
2.5.2. Semptomatik taşlar	13
2.6. Tanı	13
2.7. Akut Kolesistit	14
2.7.1. Klinik seyir	15
2.7.2. Akut kolesistit tanısı	15
2.8. Cerrahi Teknik	17
2.9. Metabolik Sendrom	19
2.9.1. Metabolik sendrom tanı kriterleri	19
2.9.2. Metabolik sendrom bileşenleri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olgu Seçimi ve Tanı Kriterleri	23
3.2. Cerrahi Yönetim	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	41
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	45
9. KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.	Arteria
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASKH	Aterosklerotik Kalp Hastalığı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CCK	Kolesistokinin
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
HIDA	Hepatobiliyer imino diasetik asit
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diabet Federasyonu
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Lap.	Laparoskopik
LK	Laparoskopik Kolesistektomi
MetS	Metabolik Sendrom
Ort.	Ortalama
USG	Ultrasonografi
V.	Vena
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Safra yolları anatomisi	3
2.2. Sistik kanal anatomisi varyasyonları	6
2.3. Sistik arter varyasyonları	7
2.4. Açık kolesistektomi / Sağ subkostal Kocher insizyonu	17
2.5. Laparoskopik kolesistektomi sırasında görünüm	18
2.6. Laparoskopik kolesistektomi sırasında ductus cysticus ve sistik arterin kliplenerek kesilmesi	18

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hastaların demografik ve operatif özellikleri	25
4.2. Acil ve elektif ameliyatların postoperatif komplikasyon sayıları	26
4.3. Acil ve elektif ameliyatların iyatrojenik kese perforasyonu sayıları	26
4.4. Acil ve elektif ameliyatlarda dren yerleştirilme sayıları	27
4.5. Acil ve elektif ameliyatlardaki komplikasyon dağılımları	27
4.6. Acil ve elektif ameliyatlarda karşılaşılan disseksiyon zorlukları	28
4.7. Acil ve elektif ameliyatların süre (dk) ve taburculuk (gün) değerleri	28
4.8. Acil vakaların, kullanılan cerrahi tekniğe göre süre ve taburculuk zamanı dağılımları	29
4.9. Acillerde operasyon türüne göre dren kullanımı dağılımı	30
4.10. Acillerde operasyon türüne göre karşılaşılan iyatrojenik kese perforasyonlarının dağılımı	30
4.11. Acillerde operasyon türüne göre karşılaşılan komplikasyonlar	31
4.12. Acillerde operasyon türüne göre karşılaşılan disseksiyon zorlukları	31
4.13. Elektif vakalardaki dren yerleştirilme sayıları	32
4.14. Elektif vakalardaki iyatrojenik kese perforasyonu sayıları	32
4.15. Tüm elektif vakalarda karşılaşılan komplikasyonların dağılımı	33
4.16. Elektif vakalarda karşılaşılan disseksiyon zorlukları	33
4.17. Ek hastalıklardan DM'un tüm vakalarda ameliyat zamanı ve taburculuk süresi dağılımı	34
4.18. KOAH'lı hastaların operasyon ve taburculuk süreleri	34
4.19. Cinsiyetlere göre operasyon ve taburculuk zamanları	35

1. GİRİŞ

Akut taşlı kolesistit, cerrahi kliniklerinde oldukça sık görülen bir tablodur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 700.000 kolesistektomi yapıldığı, maliyetinin de 6,5 milyar \$ civarında olduğu rapor edilmiştir. Bu da, safra kesesi kaynaklı problemlerini, sindirim sistemi patolojileri arasında en yüksek maliyetli olgular haline getirmiştir (1). Safra yolları kaynaklı hastane başvurularının %20'si akut kolesistittir (2). Akut taşlı kolesistit, 50 yaşa kadar kadınlarda erkeklere nazaran 3 kat daha sık görülmektedir, 50 yaş sonrası bu oran 1,5 kattır (2). Erişkinlerde semptomatik safra kesesi taşı %10 ila %15 arasında değişmektedir (3). Öte yandan, akut kolesistit olgularının %95'inde kolelitiazis vardır (4). Genelde safra taşlarının çoğu asemptomatiktir. Bu asemptomatik hastaların her yıl yaklaşık %1-2'sinde taşa bağlı semptom veya komplikasyon gelişir. Yirmi yıllık takipte safra taşlarının 2/3'ünün asemptomatik kaldığı gözlenmiştir. Asemptomatik süre uzadıkça, semptomatik hale gelme olasılığı da o oranda azalır (5,6,7).

Akut kolesistitin tedavisi kolesistektomidir. Bu olgularda, cerrahi ve medikal tedavinin zamanlaması ve uygulanmasında klinikten kliniğe değişen yaklaşımlar söz konusudur. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 72 saat içinde uygulandığında erken cerrahi, 72 saat sonrasındakiler geç cerrahi, akut inflamasyonun geçmesinin beklenerek 6 hafta sonrasında uygulananlar ise elektif cerrahi olarak tanımlanmıştır (6).

Akut olgularda, laparoskopik kolesistektominin morbiditesinin açık yapılan olgulara kıyasla daha yüksek olduğu konusunda çok sayıda yayın mevcuttur (8,9,10). Akut kolesistit olgularında, elektif olanlara kıyasla açığa dönme oranının da daha yüksek olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (10,11,12).

Laparoskopik cerrahinin 1980'lerin sonundan başlayarak hızla gelişmesi, özellikle elektif vakalarda laparoskopik kolesistektominin altın standart olarak kabul görmesine neden olmuştur. Bu gelişim süreci içerisinde, akut kolesistit olgularında erken dönemde laparoskopik girişimin, akut enflamatuvar süreç nedeniyle kontraendike olduğu görüşü de yerini hızla akut dönemde de laparoskopinin güvenle uygulanabileceği görüşüne bırakmıştır (15,16). Birçok

metaanaliz çalışmasında, erken laparoskopik kolesistektominin safra yolu yaralanmaları, ameliyat zamanları ve açığa geçme oranları üzerinde geç veya elektif girişime göre farksız sonuçları olduğu, hatta erken cerrahi uygulanan hastalarda hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (17,18,19,20,21).

Son yıllarda, tüm dünyada yaygın bir sağlık problemi haline gelmiş olan ve obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemik olguların tanımlanması için kullanılan metabolik sendrom (MetS), klinik pratikte gerek safra taşı oluşumunu tetiklemesi, gerek bu kolelitiazis olgularını arttırdığı sistemik enflamatuvar yanıt üzerinden daha komplike hale getirmesi ve perioperatif dönemde anesteziye bağlı karşılaşılan ek problemler açısından, akut taşlı kolesistit olgularında ciddi bir sorun olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, tedavilerinin yaklaşımlarında sıkça farklılık gözlenen metabolik sendromlu hasta grubu üzerine yoğunlaşmıştır. Genellikle ASA II-III ve daha üstü sınıfa dahil olan ve perioperatif bakımları bir çok bakımdan sorunlar içeren bu hastalar için, medikal tedavi (i.v. antibiyotik) sonrası kontrollü olarak belli bir süre (4-6 hafta) geçtikten sonra, medikal tedaviye cevap alınan hastalarda operasyon planlanabilmekte veya vakit geçirmeden başvuru anında süratle cerrahi müdahale ile sonuç alınmaya çalışılabilmektedir. Henüz bu cerrahi tedavi modaliteleri arasında tek ve kesin bir uzlaşısı yoktur.

Bu çalışmada, Metabolik Sendrom'un, başta sistemik inflamatuvar yanıt şiddeti üzerindeki arttırıcı etkisi göz önünde bulundurularak, semptomların başlangıcı ve hospitalizasyonun ilk 72 saati içinde veya 4-6 hafta sonrası için planlanmış cerrahi yaklaşımlarının; postoperatif komplikasyonlar, tedavi/tabuculuk süreleri, laparoskopik yöntemden açığa dönüş oranları, ek tedavi (ERCP gibi) gereksinimleri, maliyet-etkinlik açısından karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Safra kesesinin alt yüzü karaciğerin visseral yüzünde bulunan safra kesesi fossasına bağ dokusu uzantıları ile tutunur. Kesenin üst yüzü peritonsuzdur. Alt yüzü ise karaciğerin viseral yüzünü örten periton tarafından örtülmüştür (23).

Safra kesesi fundusu, karaciğerin ön kenarına kadar uzanır. Anterior abdominal duvar ile 9. kostal kartilaj hizasında temas halindedir. İnferiorda kolonun hepatik fleksurası ile komşudur.

Safra kesesi gövdesi arkaya, yukarıya ve içe doğru bir eğimle yer alır. Üst yüzü karaciğerin safra kesesi fossası ile, alt yüzü ise duodenum 1. ve 2. kısmı ve transvers kolonla komşuluk halindedir. Kesenin duodenum ve transvers kolon ile yakın ilişkisi bu organlara adhezyon ve fistül gelişimi potansiyelini açıklar.

Safra kesesi boynu, dar olan posterosuperior kısımdır. Porta hepatis'e doğru döner ve sistik kanal ile devam eder. Boyun ve gövde arasındaki kısma infundibulum veya Hartmann poşu denir. Bu bölüm safra taşlarının en sık yerleştikleri yerdir. Safra kesesi boynundaki ve sistik kanalın duvarındaki spiral şeklinde müköz membran katlantılarına Heister valvleri adı verilir (22,23,24).

Kese duvarı tek katlı silindirik epitel ile döşelidir. Mukozada derin girintiler vardır. Bunun altında sirküler ve longitudinal kas lifleri içeren bağ dokusu vardır. Bu kas dokusu organın kontraksiyonunu sağlar. En dıştaki seroza tabakası kesenin karaciğere temas eden üst yüzü hariç her tarafını örter (22).

Safra kesesinin arterleri: Arteria hepatica propria'nın bir dalı olan sistik arterden gelir. Sistik arter safra kesesi boynu hizasındaki iki dala ayrılır. Ön dal kesenin alt yüzünde, arka dal ise kesenin karaciğere yapışık olan üst yüzünde dağılır. Bu arter terminal olup herhangi bir nedenden dolayı bağlanır ise kese nekroze olur.

Venöz drenaj: Safra kesesinin venöz drenajı sistik ven ile olur ve devamında portal vene dökülür. Submukoz ve subperitoneal tabakalarda çok sayıda lenfatik damar vardır.

Bunlar, safra kesesi boynundaki sistik bezleri, ana safra kanalı boynundaki bezlere doğru drene eder. Burada pankreas başından gelen lenfatikler ile anastomoz yapar.

Safra kesesi sinirleri: Plexus çölyakus'tan gelir.

Sistik kanal: Safra kesesinin boynundan başlayarak, burada bir kıvrım yaparak omentum minusun ligamentum hepatoduodenaale parçasının iki yaprağı arasında sola ve aşağıya uzanarak duktus hepaticus communis ile birleşir. Sistik kanal, ligamentum hepatoduodenaale içerisinde ilerlerken A.Hepatika propria'nın sağında, V. porta'nın da önünde bulunur. Duktus sistikusun, duktus hepaticus communis ile birleşme yeri aşağı veya yukarıda olabildiğinden uzunluğu 3-5 cm olabilir. Çapı 3-4 mm'dir. Duktus sistikusun içinde mukoza plikaları (Heister plikaları) bulunur ve kanalın duvar yapısı safra kesesininkine benzer (Şekil 2.1) (22,25).

2.2. Fizyoloji

Karaciğer sürekli olarak safra üreterek safra kanallüküllerinin içine sekrete eder. Ortalama bir diyetle beslenen bir insanda karaciğer yaklaşık olarak 500-1000 ml safra üretir. Safra kesesinin fonksiyonu safrayı yoğunlaştırmak ve depolamaktır. Duodenum mukozasının, özellikle yağ asitleri ile temasa gelmesi ile salgıladığı kolesistokinin (CCK), safra kesesi kontraksiyonuna neden olarak safranın koledoka akışını sağlar. Bu arada resiprokal olarak oddi sfinkteri de gevşer. Safra sekresyonu bir hormon olan sekretin ile sağlanırken N.Vagus hem safra sekresyonunu hem de safra kesesini kontraksiyonunu stimüle eder.

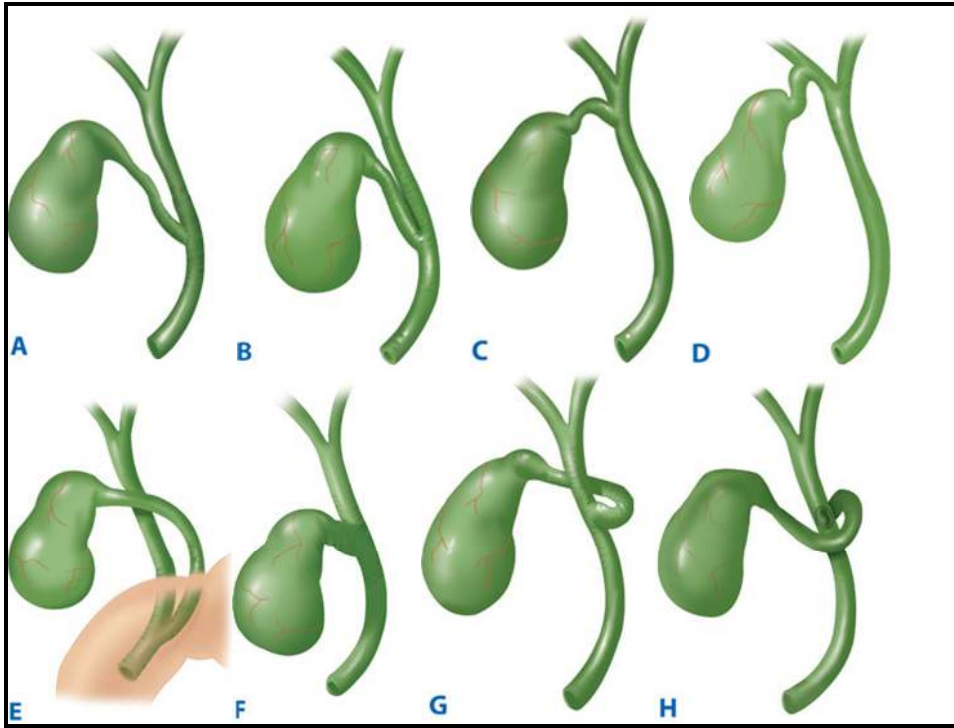
Primer safra asitleri (Kenodeoksikolik asit ve kolik asit) karaciğerde kolesterolden sentez edilir. Bunların suda eriyebilir hale gelmeleri için Glisin ve Taurin ile birleşmeleri gerekir. Oluşan glikokolik ve taurokolik asit de Na ve K safra tuzlarını meydana getirirler. Barsakta ise bakteriyel etki ile deoksikolik asit ve litokolik asit gibi sekonder safra asitleri oluşur. Bunlar kalın barsakta emilip tekrar karaciğere giderler. Konjuge edilip tekrar safra içine atılırlar. Sonuçta safra asit havuzunun %95'i tekrar absorbe edilir ve portal venöz sistemle karaciğere geri döner. Bu durum enterohepatik sirkülasyon olarak adlandırılır. Dışkı ile yaklaşık %5'i atılır.

Safra tuzları distal ileuma ulaştığında bunu %95'i reabsorbe edilir, karaciğere gelir ve yeniden biliyer sisteme verilir. Enterohepatik dolaşım adı verilen bu yol ile 2-4 gr gibi az bir miktardaki safra tuzu günde 6-12 kere yeniden dolaşıma katılmaktadır. Eğer safra barsağa akamaz ise alınan yağ miktarının %25'i gayta ile atılır. Ayrıca yağda eriyen vitaminlerin emilimi bozulur.

2.3. Varyasyon ve Anomaliler

Ekstrahepatik safra yolları ve arterlerin klasik anatomik tanımlamaları hastaların sadece üçte birinde bulunmaktadır. Safra kesesinin pozisyonu, şekli ve hatta sayısı ile ilgili farklı varyasyonlarla karşılaşılabilir. İzole safra kesesi yokluğu nadir görülmekle birlikte, otopsilerdeki sıklığı %0,003 olarak bildirilmiştir. Safra kesesinin iki ayrı kavite ve iki ductus cycticus olacak şekilde duplikasyonunun görülme sıklığı yaklaşık %0,025'tir.

Ductus cycticus varyasyonları ise cerrahi teknik açısından önem taşımaktadır (Şekil 2.2). Sistik kanal, koledokla normalden daha aşağı veya daha yüksek seviyede birleşebilir, direkt olarak sağ ana hepatik kanala drene olabilir, koledoka yapışık seyredebilir. Yine sistik kanal, çok uzun olup, koledokla duodenumun arkasında birleşebilir, koledok önünden seyreder posteriorunda birleşebilir veya tam tersi koledok arkasından seyreder anteriorundan birleşebilir.

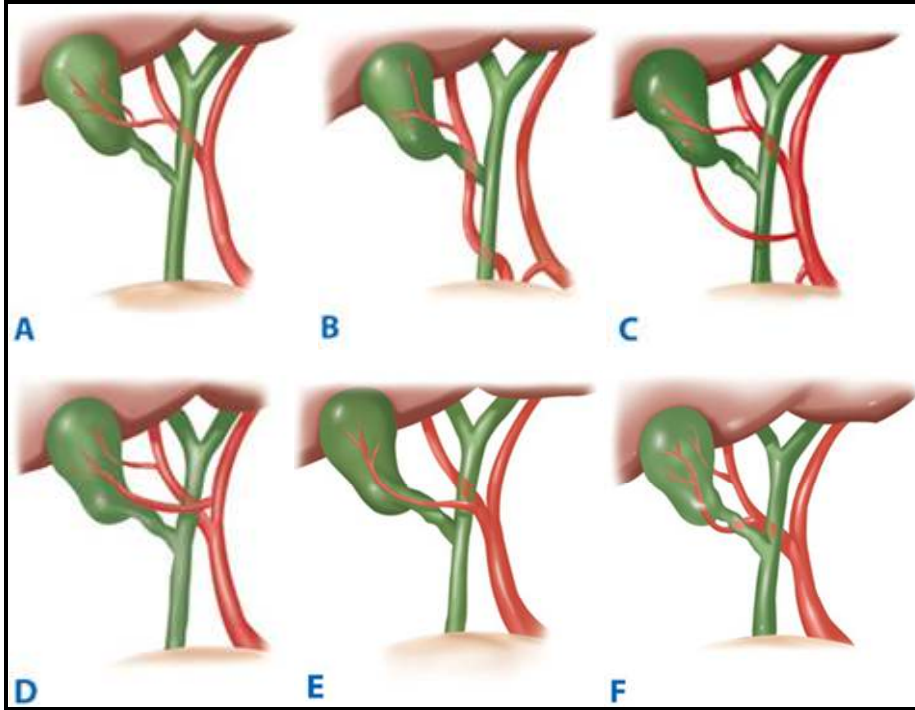


Şekil 2.2. Sistik kanal anatomisi varyasyonları.

A. Sistik kanalın koledoka aşağı seviyede dökülmesi. B. Sistik kanalın koledoka yapışık seyretmesi. C. Sistik kanalın yüksek seviyeden koledokla birleşmesi. D. Sistik kanalın sağ ana hepatik safra kanalından ayrılması. E. Duodenumun arkasında koledokla birleşen uzun sistik kanal. F. Sistik kanalın yokluğu. G. Sistik kanalın koledok arkasından dönerek önden birleşmesi. H. Sistik kanalın koledoka önden seyreder ve dönerek posterior yüzünden katılması. Kaynak: Brunicaardi FC, Andersen DK, Biliar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: Schwartz's Principles of Surgery, 9th Ed.

Luschka adı verilen, direkt karaciğerden safra kesesinin gövdesine drene olan küçük safra kanalcıkları da bulunabilir. Kolesistektomi esnasında bu kanalcıkların gözden kaçarak bağlanmaması da safra kaçaklarına sebep olabilmesi açısından önem arz etmektedir.

Olguların yaklaşık yarısında hepatik arter veya sistik arter varyasyonları görülebilmektedir. Sistik arter %95 oranında sağ hepatik arterden çıkar, farklı olarak gastroduodenal arterden çıkabilir, sağ ve sol hepatik arterlerden ayrı ayrı çıkan iki sistik arter olabilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Sistik arter varyasyonları.

A.Sistik arterin sağ hepatik arterden çıkması (%80-90). B.Süperior mezenterik arterden çıkan (replaced) sağ hepatik arterden köken alan sistik arter (%10) C.Biri sağ hepatik arterden ve diğeri arteria hepatis communis'ten çıkan 2 farklı sistik arter (Nadir) D. Biri sağ hepatik arterden ve diğeri sol hepatik arterden çıkan 2 farklı sistik arter (Nadir) E.Sağ hepatik arterden çıkan ve koledok önünden seyreden sistik arter (Nadir) F.Sağ hepatik arterden köken alan 2 farklı sistik arter (Nadir) **Kaynak:** Brunicaardi FC, Andersen DK, Biliar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: Schwartz's Principles of Surgery, 9th Ed.

2.4. Safra Taşları

Safra taşları, akut ve kronik kolesistitlerin en önemli nedenidir (4,26). Batı toplumlarında 50 yaş altı bayanlarda %11-15, erkeklerde ise %3-11 oranında USG ile tespit edilmiş safra taşları mevcuttur (26). Prevalans yaşla birlikte artmaktadır ve 50-65 yaşlarda pik yapar. Kadın / Erkek oranı 2/1'dir. Kadınlarda 20-50 yaşları arasında prevalans %5-20, 50 yaş sonrası ise %25-30'dur. Yetmişli yaşlardaki kadınların %50'sinde, erkeklerin %16'sında taş bulunduğu gösterilmiştir (27).

Safra taşları, yapı ve bileşimlerine göre başlıca 3 grupta incelenebilir:

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

Kolesterol taşları en sık görülenleridir. Kolesterol taşı oluşumu açısından safrada yer alan üç esas komponent safra tuzları, lesitin ve kolesteroldür. Kolesterol, su ve benzeri ortamlarda erimez.

Safra tuzları, amfipatik moleküllerdir; yani hem hidrofil hem de hidrofob uçlara sahiptirler. Biyolojik deterjanlar gibi vazife görerek dış kısmı hidrofil, iç kısmı hidrofob miçeller oluştururlar. Lesitin de suda erimeyen ve safrada miktar olarak ikinci sırada yer alan bir komponenttir. Lesitin, safra tuzlarının oluşturduğu miçellerin içine girerek miçelin büyümesini daha fazla kolesterolü taşıyabilmesini sağlar. Böylece oluşan lesitin ve safra tuzu karışımı miçeller kolesterolün eriyebilmesi ve sekresyonuna aracılık ederler.

Kolesterol, safrada esas olarak mikst miçeller (Kolesterol + Safra tuzu + Lesitin) ve veziküller (Kolesterol + Lesitin) halinde taşınmaktadır. Safradaki kolesterolün büyük kısmı (%70) veziküler formdadır. Kolesterol sekresyonundaki göreceli bir artış, bu taşıyıcıların kapasitelerinin aşılmasına ve kolesterol süpersatürasyonuna yol açar. Kolesterol taşı oluşumu için süpersatüre safra varlığı şarttır. Obez olmayan hastalardaki temel sekretuar bozukluk, safra tuzu ve fosfolipid (lesitin) sekresyonunun azalmış olmasıdır. Bunun aksine obez hastalarda ise fosfolipid ve safra tuzu sekresyonunda herhangi bir azalma olmadığı halde kolesterol sekresyonu aşırı düzeylerdeydir. Solid kolesterol monohidrat kristallerinin teşekkül etmesi ve bunların biraraya gelip kümelenmeleri nükleasyon olarak tanımlanır. Safra, kolesterol ile aşırı doymuş

hale geldiğinde artık nükleasyona hazır demektir. Çoğu normal insanda da safra taşı bulunmadığı halde kolesterol süpersatürasyonu bulunabilmektedir. Öyleyse safra içerisinde taş oluşumunun ikinci basamağı olan nükleasyonu tetikleyen ya da inhibe eden faktörlerin de bulunması gerekir.

Nükleasyon safra kesesinin iç yüzünü döşeyen müsin jel içerisinde oluşmaktadır. Müsin, safra kesesi epitel hücrelerinden salgılanan bir glikoprotein kompleksi olup safra taşı oluşumunda anahtar rol oynayan diğer bir komponenttir. Müsin glikoproteinleri, kolesterol nükleasyonunu hızlandırırlar ve kolesterol kristallerinin birbirlerine bağlanarak büyümelerine imkan veren inorganik bir matriks vazifesi görürler.

Safra kesesinin normal depo fonksiyonu ve motilitesi bazı özel durumlarda bozulabilir. Safra kesesinin hipomotilitesi, taş oluşumuna uygun ortam hazırlayan önemli bir faktördür. Gebelik, parenteral nutrisyon, uzun süreli oktreotid tedavisi, somatostatinoma, yüksek seviyeli spinal kord yaralanması, obezite gibi durumlarda safra kesesi boşalması gecikir ya da durur. Safra stazı meydana gelir.

Safra kesesinin boşalmasında meydana gelen bozukluk (ki bu normalde de böyledir) kümelenme için uygun bir ortam meydana getirir. Bu nedenle taşların büyük bir kısmı safra kesesinde oluşur.

Kalsiyum metabolizması, pH ve nörohormonal faktörler gibi çok sayıda diğer faktörün de kolesterol taşı oluşumuna katkısı olabilir. Özetlemek gerekirse, kolesterol taşı, safranin kolesterol ile aşırı doymuş hale gelmesi, safra kesesi stazı ve nihayet kolesterol kristallerinin belirmesiyle karakterize bir süreçte oluşmaktadır (28).

Siyah pigment taşları ya tamamen kalsiyum bilirubinattan ya da kalsiyum, bakır ve büyük miktarlarda müsin glikoproteinlerinin oluşturduğu polimer benzeri komplekslerden oluşur. En sık siroz ve kronik hemoliz durumlarında görülür (29).

Kahverengi pigment taşları kalsiyum tuzları ve konjuge olmamış 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 konjuge olmamış bilirubinin, dekonjuge safra asitlerinin ve doymuş yağ asitlerinin kalsiyum tuzlarının oluşumuna neden olur (28,30).

2.4.1. Etyopatogenez

2.4.1.1. Kolesterol taşları

Ağırlığının %50'den fazlası kolesterol olan taşlara denmektedir. Üç ana defekt safra taşı oluşumuyla ilgilidir:

1. Kolesterol süpersatürasyonu,
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-CoA redüktaz (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A) 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 (31,32). Normal koşullarda ve normal seviyelerde safra asidi sekresyonu durumunda kolesterol, mikst lesitin ve safra asidi miçelleri halinde eriyik durumdadır (33). 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 (34). Kolesterol kristallerinin presipitasyonu öncesinde genellikle bu kolesterolden zengin veziküllerin konglomerasyonu süreci vardır. Hastaların büyük çoğunluğunda süpersatüre kolesterollü safra artmış kolesterol sekresyonunun bir sonucudur (35,36). Ancak bazı hastalarda safra asidi sekresyonunda azalma da majör bir defekt olabilir (37).

Hızlanmış nükleasyon: Kolesterol süpersatürasyonu her ne kadar taş oluşumu için gerekliyse de, taş oluşturmaksızın da görülebilmektedir (38). 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 (38). Nükleasyondan sonra kristalizasyon görülür ki, bu makroskopik taşların oluşumuyla sonuçlanan kolesterol monohidrat kristallerinin toplaşması sürecidir (39). Safra içindeki nükleasyon süresinin ölçülebilmesi yöntemi geliştirilmiş ve

taşı hastaların kontrol grubuna göre nükleasyon zamanının daha uzun olduğu gösterilmiştir (40). Biliyer protein miktarının da kolesterol kristalleri içeren safrada normal safraya göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (41). 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 (42).

Ayrıca, vezikül aggregasyonu ve füzyonu fizyolojik miktarlarda bulunan müsinin varlığında hızlanmaktadır ki, bu da bir nükleozan etki yapmaktadır (43). Kolesterol safra taşlarının merkezinde bilirubin ve müsin tespit edildiğinden bu kompleks taş oluşumunda bir nidus olarak yer alıyor olabilir (44). Müsin glikoproteinler normal olarak safra kesesinden devamlı sekrete edilmektedir, ancak litojenik safrada artmış bir müsin sentezi vardır (45). Ayrıca, model safra sistemlerinde IgG ve IgM, aminopeptidaz-N, haptoglobin ve α 1-asit glikoprotein gibi diğer bazı nükleozan maddeler de tespit edilmiştir (46,47). Model safra sistemlerinde tespit edilen antinükleozan proteinler ise apolipoprotein A1, A2 ve bir biliyer glikoproteindir (48,49). Safra taşı olanlarda kalsiyum karbonat süpersatürasyonu ile birlikte artmış kalsiyum sekresyonu da bildirilmektedir (50).

Safra kesesinin hipomotilitesi: Safra taşı olanlarda, artmış açlık volümü ve kolesistokinine yanıt olarak gelişen kontraksiyon sonrası ölçülen artmış rezidüel volümle gösterilen bir hipomotilite tespit edilmiştir (51,52). Hipomotilite sonuçta staza yol açar ve vücutta absorpsiyon kapasitesi en yüksek mukozalardan biri olan kese mukozası ile safranın daha uzun süreli teması artmış safra konsantrasyonuna ve bu da vezikül formasyonunun artmasına neden olur (53).

2.4.1.2. Siyah pigment taşları

Bilirubin polimerleri ve kalsiyum tuzlarından oluşmuştur, içeriğin %20'si müsin glikoproteinidir (54). Siyah safra taşları, konjuge olmamış bilirubin sekresyon ve üretiminde artışla birlikte, safradaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunun arttığı, safra tuz sekresyonunun azaldığı ve safra kesesi motilitesinin bozulduğu durumlarda da oluşmaktadır (55,56). Safradaki iyonize

kalsiyum tuzları konjuge olmamış bilirubine bağlanarak çöker ve taş oluşturmak üzere giderek büyür.

2.4.1.3. Kahverengi pigment taşları

Genellikle kolesistektomiden sonra safra kanallarında yeniden oluşan taşlardır. Safra yollarının infeksiyonunda da meydana gelir (57).

Konjuge bilirubinin bakteriyel β -glukuronidaz dekonjugasyonu sonrası safrada aşırı miktarda non-konjuge 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 stearat) tuzlarından oluşmaktadır (58).

2.4.1.4. Safra çamuru oluşum mekanizması

Hastanede uzun süre yatanlarda, hiperalimentasyon 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 (59). 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) (60). Bazen çamur safra taşının komplikasyonlarına, biliyer ağrı, akut kolesistit, ve hatta akut pankreatite neden olabilmektedir, safra kesesi taşına dönüşebilmektedir ve safra kesesi taşının erken, fakat geri dönüşümlü evresi olarak kabul edilmektedir (59).

2.5. Kolelityazisin Klinik Belirtileri

2.5.1. Asemptomatik taşlar

Safra kesesi taşı olan çoğu hasta asemptomatiktir ve asemptomatik kalacaktır (61). Yapılan bir araştırmada 15 yıl izlenen safra taşlarında 5., 10. ve 15. yıllarda sırasıyla %10, %15 ve %18 oranında semptom geliştiği gösterilmiştir (61). Semptom gelişme riski 5-10 yılda daha yüksek (yılda %2-3 artış), daha sonra bu oran yılda %0.1-0.3'e düşmektedir (62,63). Bu nedenle asemptomatik taşlara

profilaktik olarak kolesistektomi önerilmemektedir. Bu hastalarda yapılması gereken tek şey izlemdir.

2.5.2. Semptomatik taşlar

Doğal öykünün araştırıldığı çalışmalarda, ciddi komplikasyonlardan önceki birkaç aylık dönemde olguların %90'ında kolelitiyazis spesifik semptomu olan biliyer kolik'in geliştiği saptanmıştır (64). Biliyer kolik; sistik kanalın ya da koledokun obstrüksiyonu ile meydana gelir (65). Biliyer kolik ağrısı 5-15 dakikalık periyodlar boyunca şiddetini artırıp, 15 dakika ila birkaç saat sabit şiddette kaldıktan sonra, 15 dakika ile 2 saatte ağrının şiddetinin azalarak kaybolduğu bir ağrı tipidir. Sağ üst kadranda veya epigastriumda lokalize ağrı olarak tanımlanır, sağ omuza yayılabilir (66). Ağrıya bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve retrosternal yanma gibi non-spesifik semptomlar eşlik edebilir. Kalsifiye taşlar, pigment taşları, birkaç yıl boyunca devam eden taşlar ve semptomatik taşların spontan olarak erimesi olası değildir (67). Fizik muayene genellikle normaldir ancak sağ üst kadranda hassasiyet bulunabilir. Ateş, akut kolesistitte progresyonu düşündürür. Laboratuvar olarak polimorfların artışıyla birlikte lökositoz da akut kolesistiti düşündürür; transaminaz ve alkalen fosfataz yüksekliği, sistik kanal obstrüksiyonundan ziyade, taşa bağlı akut koledok obstrüksiyonunu işaret edebilmektedir (65,68).

2.6. Tanı

Tanıda en değerli radyolojik tetkik ultrasonografi (USG)'dir. Özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksektir (%98) (69,70). Radyoopak taşlar düz karın grafisinde de görülebilmektedir. Eskiden sık kullanılan tanısal işlem oral kolesistografik inceleme artık hemen hiç kullanılmamaktadır. Hepatobiliyer sintigrafinin duyarlılığı %95, özgüllüğü %90 olarak tanımlanmıştır. Koledok obstrüksiyonu halinde, Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP)'nin sensitivitesi ve spesifisitesi %80 olarak bildirilmiştir (70).

2.7. Akut Kolesistit

Akut kolesistit, genellikle Hartman poşuna oturmuş taş veya taşların, safra kesesi boynu veya sistik kanalda, tıkanıklık oluşturması sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Safra taşları, akut ve kronik iltihabi safra kesesi hastalıklarının en önemli nedenidir. Safra taşı hastalığı gelişmiş ülkelerde sık görülen bir sorundur. Otopsi ve klinik incelemeler sonucu erişkinlerin en az %10'unda safra taşı varlığı gösterilmiştir(71). Akut ve kronik kolesistit olmak üzere iki tip klinikopatolojik prezantasyonu vardır. Akut ve kronik kolesistitli hastaların %90'dan fazlasında safra taşı mevcut iken, %10 hastada ise taşla rastlanmayabilmektedir (akalkülöz kolesistit). Prevalans yaş ile paralellik gösterir. Kadınlarda erkeklere oranla daha siktir. Taşların çoğunluğunu, safra içerisinde kolesterol ile aşırı şekilde satüre olması sonucu çöken kolesterol taşları oluşturur. Herediter yapı, kadın cinsiyet, obezite (östrojenin taş oluşturma etkisi nedeniyle), süratli kilo kaybı sayılabilecek başlıca risk faktörleridir. Taşın sistik kanalı tıkaması sonucunda şiddetli kontraksiyonlar oluşur ve biliyer kolik ortaya çıkar. Taş kanala düşmezse kontraksiyonlar artar ve venöz dönüşün de bozulması sonucunda kese duvarında kalınlaşma ve ödem oluşur. Taşın mukozada yarattığı direkt basınç sonucunda iskemi, nekroz ve ülserasyon olufur. Bu mekanizmalar sonucunda inflamasyon söz konusu olur. Eğer safra taşı kanala düşerse veya kese duvarının paralizisi ile kontraksiyonlar azalırsa, akut inflamasyon geriler. Nekroz eğer daha da ilerleyecek olursa perikolesistit oluşur, perikolesistik absenin eşlik ettiği perforasyon, fistülizasyon ve safra peritoniti görülür. Geçmişte sistemik enfeksiyona sekonder gelişen safra kesesi perforasyonu en sıklıkla tifo ateşinde görölmekteydi, ancak günümüzde oldukça nadirdir (71).

Diğer akut kolesistit nedenleri arasında ise kollojen hastalıkların vasküler yapıyı etkilediği durumlar, ciddi hipertansif vasküler hastalıklar, ana sistik arterde tromboz sayılabilir. Safra kesesinde taş olmaksızın oluşan akut kolesistit olgularında ise akalkülöz kolesistitten bahsedilir. Akut inflame safra keselerinin %1'den azında obstrüksiyona yol açan malign tümör mevcuttur.

2.7.1. Klinik seyir

Akut kolesistit her yaşta görülebilir, fakat en büyük insidans 4-8. dekatlar arasında oluşur. Beyaz ırk daha çok etkilenir. Akut kolesistit olan bir çok hastada semptomatik kolelitiazisle uyumlu bir anamnez vardır. Bilier kolik ve akut kolesistitin klinik bulguları çoğunlukla benzerdir ve klinik ayırım zor yapılır. Semptomların başlangıcı, sabit darlığa karşı safra kesesinin içeriğini boşaltmak için kuvvetli kasılması ile ilgili olabilir. Ataklar postprandial bafllayıp hastayı uykudan uyandırabilir. Hastalar genellikle skapüler bölgeye yayılan, orta veya ağır şiddetli özellikle geceleri belirginleşen üst abdominal ağrı hissederler.

Klinik prezantasyon, ani başlayan şiddetli bulantı, kusma, ateş, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık ve bilier kolik gibi çok değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Genellikle bu şikayetler ortaya çıkmadan önce hastalar yıllarca asemptomatik kalabilirler.

İnflamasyonun, safra kesesinden periton yüzeylerine ilerlemesi bu semptomlara yol açar. Diyaframın tahriş olması ile sağ omuz ağrısı oluşur. Bilier kolikteki ağrı genellikle, birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürerken, akut kolesistitte ağrı sürekli ve aralıksız günlerce devam edebilir. Ağrıya ilaveten, hastaların %80'inde düşük dereceli ateş, %60-70'inde iştahsızlık, bulantı, anoreksi, kusma görülür.

2.7.2. Akut kolesistit tanısı

Fizik muayenede, sağ subkostal bölgede hassasiyet, rebound ve kas rijiditesi saptanır. Akut kolesistitin başlangıç evresindeki klasik fizik muayene bulgusu "Murphy" işaretidir, sağ üst kadranda, derin palpasyon sırasında ağrı hissedilmesi nedeniyle inspirasyonun kesilmesi olarak tanımlanır. İnflamasyonun ana safra kanalına ulaşması ile veya koledokolitiazisle ilişkili olarak hafif sarılık olabilir. Laboratuvar değerlerinde hafif sola kaymayla birlikte $12.000-15.000/\text{mm}^3$ arasında hafif lökositoz görülür. Serum billirubini %33 vakada hafifçe yükselmiştir. Serum amilazı %15'inde yükselmiştir. Radyoopak safra taşları hastaların %5-15'inde abdominal grafide görülebilir. Abdominal USG, safra taşı, safra kesesi duvarında kalınlaşmayı, ultrasonografik probunun kompresyonu sırasında oluşan hassasiyeti (sonografik Murphy işareti) gösterir.

Akut kolesistitin tanımlanmasında, ultrasonografik duyarlılık ve özgüllüğü %90'dan daha fazladır. Klinik bulgular atipik olduğu zaman, "hepatobilier imino diasetik asit" (HIDA) radyonüklid tarama tanıya yardım eder. İzotop karaciğer tarafından alınır ve safra ile ekskrete edilir. Görüntüler bir saat sonra alınır. Hastaların 2-4 saat aç kalması gerekmektedir. Değerlendirme hatası oluşturabilecekleri için hepatosellüler hastalığı bulunan ve alkol kullanımı olanlarda uygun tanı aracı değildir. Normal kişilerde 1 saat sonunda safra kesesi, sistik kanal, ortak safra kanalı ve duodenum görüntülenirken, bunun sağlanamaması akut kolesistit ile uyumludur. Oral kolesistografi, ultrasonun yaygınlaşmasından sonra klinik değerini yitirmiştir. Bilgisayarlı tomografinin, kolesistit tanısı koymada sensitivitesi oldukça düşüktür (71).

2013'te yayınlanmış olan güncellenmiş Tokyo Guideline'a (TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis, 12nd Ref.) göre akut kolesistit tanı kriterleri şöyledir:

A. Lokal inflamasyon bulguları:

(1) Murphy belirtisi, (2) Sağ üst kadranda ele gelen kitle/ağrı/hassasiyet

B. Sistemik inflamasyon bulguları:

(1) Ateş, (2) CRP yüksekliği, (3) Lökositoz

C. Görüntüleme bulguları

Karakteristik akut kolesistit bulguları.

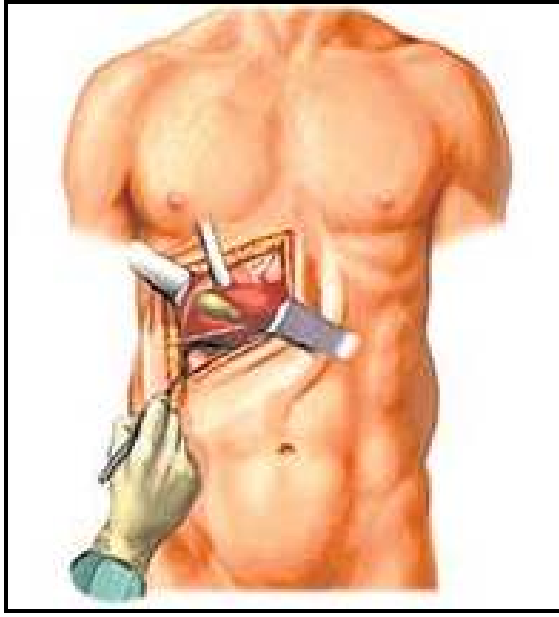
1 Adet (A) + 1 Adet (B) bulunması = Akut kolesistit şüphesi

1 Adet (A) + 1 Adet (B) + (C) bulunması = Kesin tanı

Akut kolesistitin tedavisi kolesistektomidir. Akut kolesistit semptomları ile başvuran hastalar öncelikle tanının doğrulanmasıyla hastaneye yatırılarak oral alımın kesilmesiyle birlikte intravenöz antibiyotik ve sıvı tedavisine başlanmalıdır. Bu grup hastalarda safra kültürü %50-70 oranında pozitifdir. En yaygın patojen mikroorganizmalar E.coli, Klebsiella, Streptokoklar, Clostridium, Proteus ve Enterobacter'ler gibi gram pozitif ve negatif bakterilerdir (4).

2.8. Cerrahi Teknik

Açık kolesistektomi: Sağ subkostal veya göbek üstü median insizyonla yapılabilir. Fundus ve Hartman poşundan klemplerle tutularak asılan safra kesesinin hilus seviyesinde peritona örtülü yüzeyi açılarak sistik kanal ve sistik arterin ortaya konarak sırasıyla bağlanıp kesilmesi ve kesenin karaciğer yatağından disseke edilerek çıkartılmasından ibarettir (Şekil 2.4).



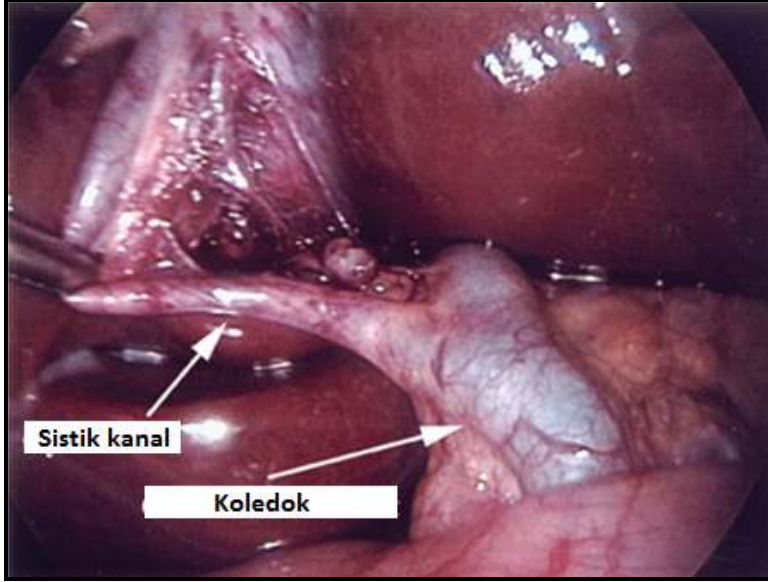
Şekil 2.4. Açık kolesistektomi/Sağ subkostal Kocher insizyonu ile.

Kaynak: A.D.A.M. Consumer Health

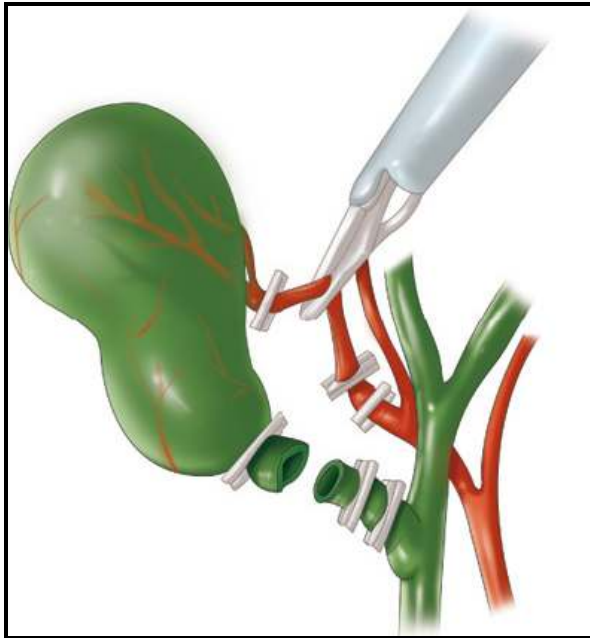
İlk kolesistektomi Carl Langenbuch tarafından 1882 yılında yapılmıştır. Kolesistit ve kolesistolitiazisli hastaların tedavisinde kolesistektomi 100 yıldan uzun bir süre standart tedavi olmuştur (73).

Laparoskopik Kolesistektomi: Laparoskopik girişimlerde deneyimin artmasıyla beraber artık günümüzde kolesistitin tedavisinde Laparoskopik Kolesistektomi (LK) açık yöntemin yerini almıştır (74). İlk LK Fransa’da Philippe Mouret tarafından jinekolojik amaçlı laparoskopi yapılan bir hastada gerçekleştirilmiştir (75). Ameliyat sonrası erken beslenmeye geçiş, aktif hayata dönüşün hızlı olması ve iyi kozmetik sonuçlar LK’yi kısa sürede semptomatik kolesistit tedavisinde “altın standart” ve batı ülkelerinde en sık yapılan ameliyat haline getirmiştir.

LK, teknik anlamında son 30 yıl içinde Genel Cerrahi’de yaşanan en önemli gelişmelerden biridir. Bu sayede cerrahların önünde tamamen yeni bir alan açılmış, insizyon büyüklüğünün ve karın içi organlarının daha az manipule edilmesinin postoperatif iyileşme sürecini ne kadar çok etkilediği anlaşılmıştır (76).



Şekil 2.5. Laparoskopik kolesistektomi sırasında görünüm.



Şekil 2.6. Laparoskopik kolesistektomi sırasında ductus cysticus ve sistik arterin kliplenerek kesilmesi.

Kaynak: Brunicaardi FC, Andersen DK, Biliar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: Schwartz’s Principles of Surgery, 9th Ed.

2.9. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların bir birine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (77).

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda %6.7, 60-69 yaş gurubunda ise %43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir.

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezi açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir.

2.9.1. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin Metabolik Sendrom Kriterleri (2006)

Metabolik sendrom tanımlanırken, tanının olmazsa olmazı santral obezite komponenti, farklı etnik gruplarda değişiklik göstermekle birlikte;

- Erkeklerde **94 cm**, kadınlarda **80 cm** üzerindeki bel çevresi.

Artı aşağıdakilerden herhangi ikisi:

- **Trigliserid >150 mg/dL (1.7 mmol/L)** veya TG yüksekliği nedeniyle tedavi alıyor olmak,
- **HDL kolesterol <40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men or <50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women**, veya HDL düşüklüğü nedeniyle tedavi alıyor olmak,

- **Sistolik kan basıncı >130, diastolik kan basıncı>85,** veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak,
- **Açlık plazma glukozu >100 mg/dL (5.6 mmol/L)** veya daha evvelden tanısı konmuş Tip 2 Diabet; veya bozulmuş oral glukoz tolerans testi sonuçları.

2.9.2. Metabolik sendrom bileşenleri

İnsülin Direnci: Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtızsılıktır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olabilmektedir. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve Tip 2 Diabetes Mellitus'u (DM) olanlarda %60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.

Diabetes Mellitus: Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz.

Diabetes mellitus tanı kriterleri:

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <100 mg/dl= normal

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl= bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu $\geq$ 126 mg/dl= diabetes mellitus

B. OGTT değerlerine göre;

2.saat plazma glukozu <140 mg/dl= normal

2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl=bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2.saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl= diabetes mellitus

Hipertansiyon: Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç

geliştiği için, dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturuğu düşünölmektedir.

Dislipidemi: Metabolik sendrom'da trigliserid ve küçük-yoğun LDL yüksek, HDL-kolesterol düşük iken, LDL-kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini artırır.

Obezite: Ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %34'ünde abdominal obezite görölmektedir. Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir. Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF- α , IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır. Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak vücut kitle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçölmelidir.

Koroner Arter Hastalığı: Metabolik sendrom, erken oluşın ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (78). Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2'dir.

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer: İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler. Obezlerin %75'inde hepatosteatoz, %20'sinde steatohepatit, %2'sinde siroz gözlenir.

Subklinik İnflamasyon: C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir. Metabolik sendrom'lu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünölmektedir (79,80,81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 1 Ocak 2012 – 31 Mayıs 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, akut taşlı kolesistit nedeniyle ameliyat edilen metabolik sendromlu olgular iki grupta değerlendirilmiştir.

İlk grup, acil servisteki ilk başvurusundan itibaren 72 saat içinde acil kolesistektomi uygulanan grup, diğer grup ise i.v. antibiyotik tedavisi uygulanarak en az 4-6 hafta sonra elektif opere edilmek üzere medikal tedavi verilerek taburcu edilen grup olarak belirlenmiştir.

İki grup arasında, operasyon şekilleri ve süreleri, postoperatif komplikasyon oranları, laparoskopik yöntemden açık yönteme geçiş oranları, taburculuk süresi, preoperatif bilinen ek hastalıkların tedavi sonuçlarına etkileri karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Veriler, hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak toplanmış ve daha önceden her akut kolesistit olgusuna doldurulmuş olan “Akut Kolesistit Formlar”ındaki verilerden faydalanılmıştır.

İstatistiksel veri analizi SPSS 22.0 (SPSS Inc.,Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, bağımlı iki grup ortalamalarının farkı “iki eş arası fark testi”, ikiden fazla grup arası fark ise “varyans analizi” ile değerlendirildi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri olan “Mann-Whitney U”, “Wilcoxon işaretli sıra” ve “Kruskall Wallis” testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasında ilişki durumu da Spearmann korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile değerlendirildi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $p=0,05$ hata payı) kullanılmıştır.

3.1. Olgu Seçimi ve Tanı Kriterleri

Olgular, metabolik sendromu olan ve daha önce en az bir kez akut taşlı kolesistit atağı geçirmiş olan ve acil servis başvurusu sonucunda Genel Cerrahi Kliniği'ne yatış verilen hastalardan seçildi.

Akut kolesistit tanısı için “TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis”te belirtilen akut kolesistit tanı kriterleri kullanılmıştır (72).

A. Lokal inflamasyon bulguları:

(1) Murphy belirtisi, (2) Sağ üst kadranda ele gelen kitle/ağrı/hassasiyet

B. Sistemik inflamasyon bulguları:

(1) Ateş, (2) CRP yüksekliği, (3) Lökositoz

C. Görüntüleme bulguları

Karakteristik akut kolesistit bulguları.

1 Adet (A) + 1 Adet (B) bulunması = Akut kolesistit şüphesi

1 Adet (A) + 1 Adet (B) + (C) bulunması = Kesin tanı

Metabolik Sendrom tanımlanması için, The International Diabetes Federation (IDF)'un 2006'da yayınladığı tanı kriterleri kullanılmıştır:

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nun Metabolik Sendrom Kriterleri (2006)

Metabolik sendrom tanımlanırken, tanının olmazsa olmazı santral obezite komponenti, farklı etnik gruplarda değişiklik göstermekle birlikte;

- Erkeklerde **94 cm**, kadınlarda **80 cm** üzerindeki bel çevresi.

Artı aşağıdakilerden herhangi ikisi:

- **Trigliserid >150 mg/dL (1.7 mmol/L)** veya TG yüksekliği nedeniyle tedavi alıyor olmak,
- **HDL kolesterol <40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men or <50 mg/dL 1.29 mmol/L) in women**, veya HDL düşüklüğü nedeniyle tedavi alıyor olmak,
- **Sistolik kan basıncı >130, diastolik kan basıncı>85**, veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak,

- **Açlık plazma glukozu >100 mg/dL (5.6 mmol/L)** veya daha evvelden tanısı konmuş Tip 2 Diabet; veya bozulmuş oral glukoz tolerans testi sonuçları.

3.2. Cerrahi Yönetim

Uygulanacak cerrahi girişimin zamanlaması ve yöntem seçimi hastanın hekimi tarafından belirlenmiştir. Cerrahi tedavi için, laparoskopik, konvansiyonel (açık) ve laparoskopik konversiyon kolesistektomi teknikleri uygulanmıştır. Zamanlama, tamamen hekimin tercihinin bırakılmış ve ilk yatıştan 72 saat içinde olanlara “acil”, i.v. antibiyotik tedavisi sonrası taburcu edilerek 4-6 hafta sonra operasyon planlanan hastalar ise “elektif” vakalar olarak tanımlanmıştır.

Laparoskopik kolesistektomi, median hatta göbek altı bir adet 10 mm’lik port, ksifoid proçes altı yine orta hattın girilen bir adet 10 mm’lik port ve sağ subkostal bölgeden girilen 2 adet 5 mm’lik portlardan, aynı laparoskopik / videoskopik sistemler kullanılarak, birbirine yakın deneyimdeki cerrahlar tarafından uygulanmıştır.

Açık kolesistektomi ve laparoskopik konversiyon kolesistektomi, tüm hastalarda, sağ subkostal Kocher insizyonu ile batına girilerek uygulanmıştır. Dren yerleştirilip yerleştirilmemesi ise, yine operasyon sırasındaki disseksiyon güçlüğü, kanama ve iyatrojenik kese perforasyonu olup olmamasına bağlı olarak cerrahın tercihinin bırakılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 121 hastanın yaşları 23-88 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 57,3 olarak saptanmıştır. Olgulardan 83'ü kadın, 38'i erkek olup; bu hastalardan 70'ine elektif şartlarda, 51'ine ise acil kolesistektomi uygulanmıştır. Elektif ve acil olguların demografik ve operatif verileri çizelgedeki gibidir (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. Hastaların demografik ve operatif özellikleri.

	Elektif (n=70)	Acil (n=51)
Erkek	20	18
Kadın	50	33
Yaş Ort (Yıl)	57.3	56.0
Ort. Boy (cm)	162.61	163.67
Ort. Kilo (kg)	76.72	77.36
Ort. VKİ (kg/m ²)	28.8	28.6
Ort Bel Çevresi (cm)	94.75	97.2
Diabetes Mellitus (DM)	41	36
Hipertansiyon (HT)	59	41
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	9	10
Aterosklerotik Kalp Hast.(ASKH)	15	13
Hiperlipidemi (HPL)	11	14
Laparoskopik Kolesistektomi	63	20
Açık Kolesistektomi	6	23
Lap. Konversiyon Kolesistektomi	1	8
Ort.Op. Süresi (dk)	70.14	87.35
Ort.Taburculuk Süresi (Gün)	4.13	6.20

Tüm postoperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde, acil opere edilen 10 hastada (%19,6), elektif opere edilen hastaların ise 5'inde (%7,1) herhangi bir postoperatif komplikasyon ortaya çıkmıştır. Bu iki grup arasındaki komplikasyon oranları farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$) (Çizelge 4.2.)

Çizelge 4.2. Acil ve elektif ameliyatların postoperatif komplikasyon sayıları

			Komplikasyon		Toplam
			Yok	Var	
Operasyon	Acil	n	41	10	51
		%	80,4%	19,6%	100,0%
	Elektif	n	65	5	70
		%	92,9%	7,1%	100,0%
Toplam		n	106	15	121
		%	87,6%	12,4%	100,0%

Operasyon sırasında oluşan iyatrojenik kese perforasyonu oranları karşılaştırıldığında acil ve elektif vakalar arasında (sırasıyla; %45,1 ve %34,3) anlamlı fark bulunamamıştır. ($p=0,22$) (Çizelge 4.3.)

Çizelge 4.3. Acil ve elektif ameliyatların iyatrojenik kese perforasyonu sayıları.

			İyatrojenik Kese Perforasyonu		Toplam
			Yok	Var	
Operasyon	Acil	n	28	23	51
		%	54,9%	45,1%	100,0%
	Elektif	n	46	24	70
		%	65,7%	34,3%	100,0%
Toplam		n	74	47	121
		%	61,2%	38,8%	100,0%

($p>0,05$ anlamsız)

Operasyonu gerçekleştiren cerrahların dren yerleştirme oranları karşılaştırıldığında acil vakaların %80,4'ünde dren kullanımı tercih edilmekte iken; elektif vakalarda bu oran %45,7 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında dren kullanıma ihtiyacı anlamlı olarak farklıdır ($p=0,001$) (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Acil ve elektif ameliyatlarda dren yerleştirilme sayıları.

			Dren		Toplam
			Yok	Var	
Operasyon	Acil	n	10	41	51
		%	19,6%	80,4%	100,0%
	Elektif	n	38	32	70
		%	54,3%	45,7%	100,0%
Toplam		n	48	73	121
		%	39,7%	60,3%	100,0%

Postoperatif komplikasyonlar, kendi aralarında sınıflandırıldığında acil ve elektif vakalar arasında sadece koledoka taş düşürme oranları anlamlı derecede farklı idi. Diğer komplikasyonlarda istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edildi (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Acil ve elektif ameliyatlardaki komplikasyon dağılımları.

			Komplikasyonlar					Toplam
			Komp. yok	Safra Yolu Yaralanması	Kanama	Koledokolityazis	Kolanjit	
Operasyon	Acil	n	41	3	0	7	0	51
		%	80,4%	5,9%	,0%	13,7%	,0%	100,0%
	Elektif	n	65	1	1	2	1	70
		%	92,9%	1,4%	1,4%	2,9%	1,4%	100,0%
Toplam		n	106	4	1	9	1	121
		%	87,6%	3,3%	,8%	7,4%	,8%	100,0%

Operasyonu gerçekleştiren cerrahların subjektif olarak değerlendirmelerine göre disseksiyon zorluğu olup olmamasına göre acil ve elektif vakalar arasında anlamlı ölçüde fark vardır. Acil vakalarda %70,6 oranında disseksiyon zorluğu ile karşılaşılırken bu oran elektif vakalarda %48,6 olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6. Acil ve elektif ameliyatlarda karşılaşılan disseksiyon zorlukları.

			Disseksiyon Zorluğu		Toplam
			Yok	Var	
Operasyon	Acil	n	15	36	51
		%	29,4%	70,6%	100,0%
	Elektif	n	36	34	70
		%	51,4%	48,6%	100,0%
Toplam		n	51	70	121
		%	42,1%	57,9%	100,0%

Operasyon süreleri karşılaştırıldığında acil vakaların ortalama 87,35 dakika sürdüğü, elektiflerin ise ortalama 70,14 dakika sürdüğü hesaplanmıştır. Taburculuk sürelerine bakıldığında, acil opere edilen hastaların ortalama 3,2 günde, elektif opere edilen vakalarının ise ortalama 4,13 günde taburcu edildiği tespit edilmiştir (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. Acil ve elektif ameliyatların süre (dk) ve taburculuk (gün) değerleri.

Operasyon süresi (dk)	Acil	Ortalama	87,35
		Medyan değer	80,00
		Minimum	40
		Maksimum	195
	Elektif	Ortalama	70,14
		Medyan değer	67,50
		Minimum	20
		Maksimum	165
Taburculuk süresi (gün)	Acil	Ortalama	6,20
		Medyan değer	5,00
		Minimum	1
		Maksimum	18
	Elektif	Ortalama	4,13
		Medyan değer	3,00
		Minimum	1
		Maksimum	21

Acil operasyon süreleri, laparoskopik, açık (lap. koversiyon kolesistektomiler ve açık kolesistektomiler)'e göre sınıflandırıldığında, acil laparoskopik sürelerin ortalama 83,75 dakika, acil açık kolesistektomilerin ise ortalama 89,68 dakika sürdüğü tespit edilmiştir. Yine acil açık kolesistektomilerde ortalama taburculuk süresi 7,1 gün, acil laparoskopik kolesistektomi ortalama 4,8 gün olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Acil vakaların, kullanılan cerrahi tekniğe göre süre ve taburculuk zamanı dağılımları.

Operasyon süreleri (dk)	Laparoskopi	Ortalama	83,75
		Medyan değer	72,50
		Minimum	45
		Maksimum	150
	Açık	Ortalama	89,68
		Medyan değer	85,00
		Minimum	40
		Maksimum	195
Taburculuk süreleri (gün)	Laparoskopi	Ortalama	4,80
		Medyan değer	4,00
		Minimum	1
		Maksimum	12
	Açık	Ortalama	7,10
		Medyan değer	6,00
		Minimum	1
		Maksimum	18

Acil kolesistektomi yapılan hastalardan laparoskopik kolesistektomi yapılanların 14'üne (%70) dren yerleştirildi. Açık kolesistektomi yapılan 27 hastaya (%87,1) dren yerleştirilmiştir. Her iki grup arasına dren konma ihtiyacı bakımından anlamlı fark yoktu (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. Acillerde operasyon türüne göre dren kullanılan ve kullanılmayanların dağılımı.

			Dren		Toplam
			Yok	Var	
Acil Operasyonlar	Laparoskopik	n	6	14	20
		%	30,0%	70,0%	100,0%
	Açık	n	4	27	31
		%	12,9%	87,1%	100,0%
Toplam		n	10	41	51
		%	19,6%	80,4%	100,0%

Yine acil vakalardan laparoskopik ve acil olarak operasyonlar olarak kategorize edildiğinde; iyatrojenik safra kesesi perforasyonu oranları da istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,55$) (Çizelge 4.10.).

Çizelge 4.10. Acillerde operasyon türüne göre karşılaşılan iyatrojenik kese perforasyonlarının dağılımı.

			İyatrojenik Kese Perforasyonu		Toplam
			Yok	Var	
Acil Operasyonlar	Laparoskopik	n	12	8	20
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	Açık	n	16	15	31
		%	51,6%	48,4%	100,0%
Toplam		n	28	23	51
		%	54,9%	45,1%	100,0%

Acil vakalardan laparoskopik ve açık kolesistektomilerin tüm postoperatif komplikasyon oranları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0,13$) (Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.11. Acillerde operasyon türüne göre karşılaşılan komplikasyonlar.

			Komplikasyon		Toplam
			Yok	Var	
Acil Operasyonlar	Laparoskopik	n	14	6	20
		%	70,0%	30,0%	100,0%
	Açık	n	27	4	31
		%	87,1%	12,9%	100,0%
Toplam		n	41	10	51
		%	80,4%	19,6%	100,0%

Operatörlere acil vakalarda disseksiyon zorluğu olup olmadığı sorulduğunda alınan yanıtlar açık ve laparoskopik kolesistektomi gruplarında istatistiksel olarak benzerdi. ($p=0,18$) (Çizelge 4.12.).

Çizelge 4.12. Acillerde operasyon türüne göre karşılaşılan disseksiyon zorlukları.

			Disseksiyon Zorluğu		Toplam
			Yok	Var	
Acil Operasyonlar	Laparoskopik	n	8	12	20
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	Açık	n	7	24	31
		%	22,6%	77,4%	100,0%
Toplam		n	15	36	51
		%	29,4%	70,6%	100,0%

Elektif vakalardan laparoskopik kolesistektomilerin 27'sine (%42,9), açıkkların ise 32'sine (%71,4) dren yerleştirilmiştir (Çizelge 4.13.) ($p<0,05$).

Çizelge 4.13. Elektif vakalardaki dren yerleştirilme sayıları.

			Dren		Toplam
			Yok	Var	
Elektif Operasyonlar	Laparoskopik	n	36	27	63
		%	57,1%	42,9%	100,0%
	Açık	n	2	5	7
		%	28,6%	71,4%	100,0%
Toplam		n	38	32	70
		%	54,3%	45,7%	100,0%

Elektif opere edilen vakalardan laparoskopik yapılanlardan 22'sinde (%34,9), açık kolesistektomi yapılanların 2'sinde (%28,6) operasyon sırasında iyatrojenik kese perforasyonu oluşmuştur (Çizelge 4.14.). ($p=0,22$)

Çizelge 4.14. Elektif vakalardaki iyatrojenik kese perforasyonu sayıları.

			İyatrojenik Perforasyon		Toplam
			Yok	Var	
Elektif Operasyonlar	Laparoskopik	n	41	22	63
		%	65,1%	34,9%	100,0%
	Açık	n	5	2	7
		%	71,4%	28,6%	100,0%
Toplam		n	46	24	70
		%	65,7%	34,3%	100,0%

Tüm elektif vakalarda oluşan komplikasyonlar alt başlıklarıyla incelendiğinde, sonuçlar her kategoride istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değil idi (Çizelge 4.15.).

Çizelge 4.15. Tüm elektif vakalarda karşılaşılan komplikasyonların dağılımı.

			Komplikasyonlar					Toplam
			Komp. yok	Safra Yolu Yaralanması	Kanama	Koledokolityazis	Kolanjit	
Elektif Operasyonlar	Lap.	n	59	0	1	2	1	63
		%	93,7%	,0%	1,6%	3,2%	1,6%	100,0%
	Açık	n	6	1	0	0	0	7
		%	85,7%	14,3%	,0%	,0%	,0%	100,0%
Toplam		n	65	1	1	2	1	70
		%	92,9%	1,4%	1,4%	2,9%	1,4%	100,0%

Tüm elektif vakalarda karşılaşılan disseksiyon zorlukları karşılaştırıldığında, sonuçlar her grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değil idi (Çizelge 4.16.).

Çizelge 4.16. Elektif vakalarda karşılaşılan disseksiyon zorlukları.

			Disseksiyon Zorluğu		Toplam
			Yok	Var	
Elektif Operasyonlar	Laparoskopik	n	32	31	63
		%	50,8%	49,2%	100,0%
	Acil	n	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
Toplam		n	36	34	70
		%	51,4%	48,6%	100,0%

Ek hastalıkların, operasyon süresine etkisi değerlendirildiğinde: DM’li hastaların ortalama 91,53 dk, DM’si olmayan hastaların ortalama 77,33 dk’da ameliyatlarının tamamlanabildiği görülmüştür. Yine aynı hasta grupları DM varlığında ortalama 5,86 gün, DM yokluğunda ortalama 7,0 gün idi. Bu sonuçlar,

DM'nin operasyon süreleri ve taburculuk üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki etmediğine işaret etmektedir (Çizelge 4.17.).

Çizelge 4.17. Ek hastalıklardan DM'un tüm vakalarda ameliyat zamanı ve taburculuk süresi dağılımı.

			Süre	Std. Hata
Operasyon süresi (dk)	DM (-)	Ortalama	77,33	6,111
		Medyan değer	75,00	
		Minimum	45	
		Maksimum	135	
	DM (+)	Ortalama	91,53	6,399
		Medyan değer	80,00	
		Minimum	40	
		Maksimum	195	
Taburculuk süresi (gün)	DM (-)	Ortalama	7,00	1,269
		Medyan değer	6,00	
		Minimum	1	
		Maksimum	18	
	DM (+)	Ortalama	5,86	,619
		Medyan değer	5,00	
		Minimum	1	
		Maksimum	17	

Ek hastalıklar arasından, acil opere edilen grupta, postoperatif sonuçlar veya komplikasyonlar üzerine etkisi olan sadece kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) idi. Diğer ek hastalıklar DM, HT, ASKH ve HPL'nin operasyon sonrası sonuçlar üzerinde tek başına istatistiksel manada anlamlı bir etkisi saptanmadı. Acil opere edilen grupta sadece KOA'lı hastalarda operasyon süreleri anlamlı derecede daha azdı (Çizelge 4.18.).

Çizelge 4.18. KOA'lı hastaların operasyon ve taburculuk süreleri.

	KOA	n	Ortanca değer	Ort. Değ. Toplamı
Operasyon süresi (dk)	Yok	41	29,15	1195,00
	Var	10	13,10	131,00
	Toplam	51		
Taburcu süresi (gün)	Yok	41	24,71	1013,00
	Var	10	31,30	313,00
	Toplam	51		

Bir başka bağımsız parametre olan cinsiyetlere göre acil opere edilen hastalar gruplandırıldığında, operasyon süresinde, taburculuk zamanlarında ve diğer postoperatif sonuçlara göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Çizelge 4.19.).

Çizelge 4.19. Cinsiyetlere göre operasyon ve taburculuk zamanları.

	Cinsiyet	n	Ortanca değer	Ort. Değ. Toplamı
Operasyon süresi (dk)	Kadın	33	26,08	860,50
	Erkek	18	25,86	465,50
	Toplam	51		
Taburcu süresi (gün)	Kadın	33	25,71	848,50
	Erkek	18	26,53	477,50
	Toplam	51		

5. TARTIŞMA

Akut kolesistitte, kolesistektominin uygun zamanlanması, yatış esnasında ve/veya 72 saat içinde yapılması gerektiği hakkında yapılmış birçok çalışma vardır (8-14). Yine de uygulama konusunda kliniklerden kliniklere ve cerrahların tercihi göre farklılıklar mevcuttur.

Metabolik sendrom gibi, adipoz yağ dokusunun ve dolaşımdaki adipokinlerin bazal düzeyinin arttığı (82,83,84) ve buna bağlı sistemik kronik inflamasyon varlığı halinde, geçen zamanın, elektif kolesistektominin, akut dönemde yapılana göre daha çok fibrozis, yapışıklık ve beraberinde getireceği diseksiyon zorluklarından dolayı, cerrahi sonuçlar üzerinde ne gibi bir etkisi olacağı bu çalışmanın temel amaç ve sorusunu oluşturmaktadır.

Yine metabolik sendromun, birçok yayında, safra taşı oluşumu ve komplike safra taşı insidansını anlamlı ölçüde arttırdığı gösterilmiştir(84,85). Ancak komplike olduğunda opere edilenler ve medikal tedavi ile soğutulduktan sonra elektif opere edilenler hakkında bu hasta grubu üzerine yapılmış ve postoperatif sonuçlarını karşılaştıran yayın mevcut değildir.

Laparoskopik kolesistektominin ilk uygulanmaya başladığı zamanlarda, akut kolesistit bu girişim için kontraendikasyon olarak kabul edilegelmişse de, cerrahların artan deneyimleri, gelişen laparoskopik teknikler ve teknolojinin desteğiyle, akut kolesistitte de standart prosedür olarak yerini almaya başlamıştır.

Metabolik sendromlu olarak tanımlanan, çoğu hipertansif ve diabetes mellitusu birlikte mevcut olan ve ek hastalıkları nedeniyle ilk akut kolesistit ataklarıyla başvurularında cerrahlar tarafından refleks olarak soğutulmuş elektif ameliyat edilme eğiliminde olan bu hasta grubunda, beklemenin fayda mı yoksa zarar mı getireceği halen tartışmalıdır. Genel olarak, çoğu cerrahın ve anesteziistin pek de karşılaşmaktan hoşnut olmayacağı bir hasta grubu olan, en az ASA 2 ve üstü gruptaki bu hastaların erken dönemde ve üstelik laparoskopik olarak opere edilmesinin, elektif ve/veya açık opere edilenlerle hemen hemen aynı sonuçlara sahip olması, bu hastalarda laparoskopik kolesistektominin erken dönemde güvenle denenmesi gereken bir girişim olduğunun göstergesidir.

Metabolik sendromlu bir olguda, doğası gereği, artmış bir vücut yağ kitlesi, buna bağlı olarak sistemik inflamasyonu hep belli bir seviyede tutan adipokinlerin varlığı aslında teorik olarak uzun dönemde olabilecek fibrosiz ve safra kesesi yapışıklıklarından sorumlu tutulabilir. Bu da elektif vakalarda, akut vakalara nazaran daha ciddi bir disseksiyon zorluğu olarak cerrahın karşısına çıkacaktır. Ancak bu hastaların akut dönemde ameliyat edilmesi, hem yatışlarda kısaltmaya ve buna bağlı olarak tedavi giderlerinde de bir düşme olarak geri dönecektir. Çalışmamızın sonuçlarında hastaların metabolik sendromlu olmasının elektif opere edildiklerinde ekstra bir komplikasyon getirisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak 4-6 hafta boyunca beklemenin maliyetleri anlamlı derecede arttıracığı şüphesizdir; ki bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur (12,13,14).

Akut kolesistitli olgularda, son yıllarda eğilimin erken laparoskopik kolesistektomi lehine dönmesi, ek hastalıklar ve demografik açıdan farklı alt hasta gruplarında ne gibi postoperatif sonuçlar getireceği sorusunu da beraberinde getirmiştir.

Çalışmamızda da ek hastalıklar olarak hastalar gruplandırıldığında, KOAH haricinde, postoperatif sonuçlar bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine açık kolesistektomi veya laparoskopik kolesistektomi yapılmasının hastaların ameliyat süreleri ve taburculuk süreleri üzerinde laparoskopik kolesistektomiyi yüreklendirici sonuçlara erişilmiştir.

Acil ve elektif vakalar arasındaki komplikasyonların, acil vakalarda daha yüksek oranda gözlenmesi, acil şartlarda direkt olarak açık kolesistektomiye olan eğilimden kaynaklandığı şeklinde yorumlanabilir (Lap.Acil/Elektif: 20/63; Açık Acil/Elektif: 31/7). Çalışmadaki vakaların operasyon şekli tercihleri kıyaslandığında, acil vakalarda laparoskopik kolesistektomiler, elektif vaka sayısının yaklaşık üçte biri (20/63) iken, bu açık kolesistektomilerde tam tersi yönde, elektif vakaların yaklaşık 4 katı (31/7) olduğu görülmektedir. Sadece bu veri dahi, tek başına acil şartlarda laparoskopik kolesistektominin denenmesi için olumlu bir sebep olarak yorumlanabilir.

Postoperatif komplikasyonlar açısından incelendiğinde, operasyon çeşidinden bağımsız olarak sadece acil vakalarda koledoka taş düşme oranları

elektiflerden daha yüksek oranda görülmüştür. Bu durum, operasyon tercihinde bir yönelime sebep olmayacaktır ancak, acil vakalardan sonra koledokolityazis ve buna bağlı ERCP ihtiyacının daha sık karşılaşılabilecek bir komplikasyon olduğunu hatırd tutma açısından önemlidir. Demehri FR ve ark.'nın çalışmasında da safra taşları ile ilintili acil girişimlerin değerlendirildiği yayında benzer sonuçlar elde edilmiş, özellikle de koledok taşı ve kolanjit gibi nisbeten daha sık karşılaşılabilecek durumların klinik yönetimi, antibiyotik kullanımı gibi konulara dikkat çekilmiştir (86).

Bu çalışmadaki bir diğer çarpıcı sonuç ise acil şartlarda (ilk 72 saat) laparoskopik kolesistektomi uygulanan vakaların operasyon sürelerinin, açık kolesistektomilerle yaklaşık aynı sürede tamamlanması ve taburculuk sürelerinin ise ortalama 2.3 gün daha kısa olmasıdır. Bunun sebebi, daha büyük olan bir insizyonun kapatılması ve doğal olarak hastanın iyileşme sürecini uzatarak taburculuğunu uzatması olarak yorumlanabilir. Uzayan yatış süresi, başta cerrahi alan ve hastane enfeksiyonu riskini ve diğer uzayan yatışa bağlı komplikasyonları da arttırarak hastabaşı maliyetin yükselmesine sebep olacaktır. Soğutularak ertelenmiş bir hastanın 4-6 hafta içinde geçireceği olası ataklar da ertelenmiş/elektif kolesistektominin bir maliyet/etkinlik dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır. Öte yandan ameliyatın şeklinden bağımsız olarak karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ilk 72 saatte ameliyat edilen hastaların yatış süresi yine de elektif olanlara kıyasla ortalama ~1 gün daha kısa bulunmuştur. Bu veri, benzer sürelerle eşit iki ameliyat türü arasında daha erken ortalama taburculuk süresi ile tek başına erken kolesistektomiyi destekler bir veridir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün Metabolik Sendrom'lu olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hiçbir ek hastalığa sahip olmayan bir hastaya göre uzamış bir yatışın olumsuz sonuçları daha fazla karşımıza çıkacaktır.

Çalışmamızda, bazı subjektif verilere dayanılarak elde edilmiş bazı sonuçlar mevcuttur, ki çalışmadaki en önemli limitasyon bu konudur. Çalışmaya dahil edilmiş tüm 121 hastanın cerrahi girişimleri farklı cerrahlar tarafından ve farklı şartlarda uygulandığı için tecrübe farkı, beceri farkı, operasyonun zamanlaması, asistans sayısı ve teknik imkanların her ameliyatta özdeş olmaması, “disseksiyon

zorluğu” ve “dren tercihi” gibi subjektif verileri ve bu verilerden elde edilen sonuçların bilimsel doğruluğunu şüpheyeye düşürmektedir. Ancak veriler kendi içinde katmanlandırıldığında primer cerrahların dağılımının homojen olması, bu subjektif verilerin yine de hatırdan kalmaya değer olduğu yönündedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar incelendiğinde, yapışıklık ve disseksiyon zorluğu olan olgularda, daha travmatik disseksiyonlar ve buna bağlı olarak artan kanama riski ve/veya safra kaçağı riski taşıyan vakaların daha çok dren konulmasına gerek olduğu yönünde yorumlanacak olursa, dren yerleştirilmesi yönündeki tercihte belirleyici ana unsurun ameliyatın acil mi elektif mi olduğudur. Klinik uygulamamıza yönelik elde edilen bu veri, safra kaçağı ve kanama gibi dren ihtiyacı olan komplikasyonların tüm katmanlarda sonuçlarının farksız oranlarda olması bakımından acil ameliyatı uygulayan cerrah tarafından bir alışkanlık ve rutin uygulama olarak ve belki de bir o kadar gereksiz yere dren yerleştirdiği lehine yorumlanabilir. Rutin anlamda uygulanmış veya uzun süre tutulmuş bir batın içi drenin olası cerrahi alan enfeksiyonuna davetiye çıkaracağı yönünde farklı zamanlarda yayınlanmış çok sayıda çalışma mevcuttur (87,88,89,90).

Ek hastalıklara göre sonuçlar yorumlandığında, özellikle metabolik sendromun komponentleri olan, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve santral obesitenin, postoperatif sonuçlar üzerine etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, Gelbard R. ve ark.’nın çalışmasında, çalışmamızın verilerinden farklı olarak, başvuru sonrası 24 saat ve sonrasında gerçekleştirilen Lap. kolesistektomi uygulanan diyabetik hastalarda, daha sık cerrahi alan enfeksiyonu ve uzayan yatışlar olduğu hakkında sonuçlar elde edilmiştir (91).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2008 yılı verilerine göre (92) Türkiye toplam nüfusu için %63,6’lık kilolu ($VKİ \geq 25$) ve %29,3’lük obezite ($VKİ \geq 30$) prevalansı bildirilmiştir. Obeziteden, beraberinde getirdiği artmış lipogenez, insülin direnci ve en önemli kardiyovasküler sistem etkilerinden hipertansiyon ve hiperlipidemi ile birlikte, mortalite ve morbiditesi ile tüm kanser türleri ile başa baş yarışan evrensel bir sağlık problemi olduğundan ve daha önemlisi önlenabilir bir sağlık problemi olduğundan bahsedilmiştir.

Bahsedilen metabolik sendrom bileşenlerine sahip hastaların, akut taşlı kolesistit başta olmak üzere komplike safra taşı oranlarını arttırdığı hakkında (93,94,95) yayınlar mevcuttur. Bu yüzden insidans ve prevalansı her geçen gün artan ve cerrahi kliniklerinde en sık rastlanan olgulardan olan komplike safra taşları ve akut taşlı kolesistitlere yaklaşım ve tedavi seçeneklerini irdelenmeye değer bir problem haline getirmiştir.

6. SONUÇLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 1 Ocak 2012 – 31 Mayıs 2014 yılları arasında akut taşlı kolesistit nedeniyle, acil ve elektif şartlarda opere edilen, metabolik sendromlu (MetS), 83'ü kadın 38'i erkek toplam 121 hastanın postoperatif sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların postoperatif sonuçları, başlıca operasyonun zamanlaması ve seçilen cerrahi şekline göre karşılaştırıldı. İlk 72 saat içinde opere edilen 51 olgu erken, soğutularak 4 ila 6 hafta sonra opere edilen 70 olguluk grup ise elektif kolesistektomi grubunu oluşturdu. Operasyon şekilleri ise, laparoskopik kolesistektomi (83 olgu) ve açık kolesistektomi (konversiyon vakalar dahil 38 olgu) olarak gruplandırıldı.

Hastaların yaş ortalaması 56.5 (23-88) idi. Elektif opere edilen hastaların yaş ortalaması 57.3, acil opere edilen hastaların yaş ortalaması 56.0 olarak saptandı.

Olguların sahip oldukları ek hastalıklara göre dağılımı; 100 hipertansiyon, 77 diabetes mellitus, 19 kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 28 aterosklerotik kalp hastalığı, 25 hiperlipidemi idi ve bunlar arasından en az 2'sine sahip olmaları ve ölçülen bel çevreleri ile metabolik sendrom (MetS) tanısına uygunlukları belirlendi. Bu ek hastalıklardan KOAH'lı hastaların ortalama operasyon sürelerinin anlamlı olarak daha az olması dışında, bağımsız risk faktörü tek başına postoperatif sonuçlar ve komplikasyonlar açısından etkisinin olmadığı görüldü.

Operasyon süreleri karşılaştırıldığında acil vakaların ortalama 87.35 dk ve yine ortalama 3.2 günde taburcu olduğu, elektif vakaların ortalama 70.14 dk sürdüğü ve ortalama taburculuk sürelerinin 4.13 gün olduğu belirlendi.

Acil vakalar operasyon şekline göre kıyaslandığında, ortalama acil-laparoskopik vakaların 83.75 dakika, acil-açık kolesistektomilerin (açığa dönülenler dahil) 89.68 dk ve yine taburculuk günlerinin sırasıyla 4.8 ve 7.1 gün olduğu belirlenmiştir.

Postoperatif komplikasyonlar da acil ve elektif vakalar; sonrasında laparoskopik acil ve açık acil vakalar şeklinde kıyaslandı. Acil ve elektif vakalar arasında(sırasıyla %13.7 ve %2.9) postoperatif koledokolityazis oranları dışında

anlamli fark yoktu. Acil ve elektif vakalar, laparoskopik ve açık alt başlıklarında incelendiklerinde ise postoperatif sonuçlar bakımından anlamli fark bulunmadı.

Tüm bu veriler ışığında, akut taşlı kolesistit atağı ile başvuran metabolik sendromlu hastalarda, ilk 72 saat içerisinde ve laparoskopik olarak uygulanacak kolesistektominin, açığa geçme oranlarını daha yüksek olmasına rağmen, tüm postoperatif sonuçlar bakımından, elektif ameliyatlara benzer veya daha iyi sonuçlar verdiğı sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

Metabolik Sendromlu Akut Taşlı Kolesistit Olgularında Uygun Cerrahi Yaklaşımın Değerlendirilmesi

Cerrahi kliniklerinde oldukça sık görülen akut taşlı kolesistitin tedavisinde cerrahinin uygulanması, zamanlaması, medikal tedavinin yeri hakkında, klinikten kliniğe ve cerrahtan cerraha değişen yaklaşımlar söz konusudur. Bu çalışmanın amacı, kolesistit atağı geçiren ve diğer hasta popülasyonuna nispeten sahip oldukları ek hastalıkları nedeniyle daha komplike seyreden metabolik sendromlu hastaların, acil/elektif, laparoskopik ve açık kolesistektomi olarak gruplanarak kıyaslanarak, hangi cerrahi yaklaşımın daha iyi sonuç verdiğini kestirmeye yardımcı olmaktır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 1 Ocak 2012 – 31 Mayıs 2014 yılları arasında akut taşlı kolesistit nedeniyle, acil ve elektif şartlarda opere edilen, metabolik sendromlu (MetS), 83'ü kadın 38'i erkek toplam 121 hastanın postoperatif sonuçları retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analizler SPSS (Versiyon 22.0) (IBM® SPSS Inc®, Chicago, ABD) veri işleme programı ile yapıldı.

Çalışmaya yaş ortalaması 56.5 olan, 83'ü kadın, 38'i erkek toplam 121 hasta dahil edildi. Postoperatif sonuçlar, operasyonun zamanlaması ve seçilen cerrahi şekline göre karşılaştırıldı. Operasyon süreleri bakımından acil vakaların ortalama 87.35 dk ve yine ortalama 3.2 günde taburcu olduğu, elektif vakaların ortalama 70.14 dk sürdüğü ve ortalama taburculuk sürelerinin 4.13 gün olduğu; yine acil vakalar kendi içinde operasyon şekline göre kıyaslandığında, ortalama acil-laparoskopik vakaların 83.75 dakika, acil-açık kolesistektomilerin 89.68 dk ve yine taburculuk günlerinin sırasıyla 4.8 ve 7.1 gün olduğu belirlendi.

Postoperatif sonuçlar kıyaslandığında ise acil ve elektif kolesistektomilerin, operasyon şeklinden bağımsız olarak, acil vakalardaki daha yüksek koledoya taş düşme oranları (sırasıyla %13.7 ve %2.9) dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Yine laparoskopik ve açık cerrahi girişimler kıyaslandığında, acil ve elektif gruplarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ek hastalıkların ameliyat

sonrası sonuçları kıyaslandığında ise, KOAH'ın acil grupta gözlenen anlamlı olarak daha düşük operasyon süreleri dışında, bağımsız risk faktörü olarak olumlu veya olumsuz etkiye sahip olmadıkları görüldü.

Sonuç olarak, akut taşlı kolesistit atağı ile başvuran metabolik sendromlu hastalarda, ilk 72 saat içerisinde ve laparoskopik olarak uygulanacak kolesistektominin, açığa geçme oranlarını daha yüksek olmasına rağmen, tüm postoperatif sonuçlar bakımından, elektif ameliyatlara benzer veya daha iyi sonuçlar verdiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut kolesistit, metabolik sendrom, safra taşları.

8. ABSTRACT

Evaluating the Appropriate Surgical Management in the Cases of Acute Calculous Cholecystitis with Metabolic Syndrome

There are a lot of approaches varying from clinic-to-clinic and surgeon-to-surgeon about application and timing of surgery and the role of the medication for the treatment of acute calculous cholecystitis, commonly seen in the surgery clinics. The aim of this study is, trying to assess which surgical approach has better results, in the patients with metabolic syndrome have acute cholecystitis episodes.

The postoperative results of 121 patients (83 women, 38 men) who has operated as an emergency or electively between January 2012 and May 2014 at Surgery Department of Akdeniz University Hospital were retrospectively evaluated. SPSS (Version22.0) was used for statistical data analysis.

The study group consisted of 83 women and 38 men with a mean age of 56,5. The postoperative results are evaluated due to timing and technical type of the surgical approach. In point of duration of surgeries, it's seen that emergency cholecystectomies took average 87.35 minutes and have an average 3,2 discharging days; whereas elective cases' results are 70.14 minutes and 4.13 days, respectively. On the other hand, when the emergency cases are categorized by the type of surgery (laparoscopic vs. open approach), it's calculated that emergency & laparoscopic cases' average duration is 83.75 minutes and emergency&open cases' duration is avg. 89.68 minutes; the mean discharging times are 4.8 and 7.1 days respectively.

In comparison of the postoperative outcomes of emergency and elective cholecystectomies -independently type of surgery-, except the high rates of choledocholithiasis outcomes in emergency cases, there is no significant statistical difference between two groups. Nevertheless, conformable outcomes are achieved between emergency and elective groups, when laparoscopic and open approaches were compared. When postoperative outcomes are compared according to comorbidities, apart from lower operation durations of patients with chronic

obstructive lung disease, it's concluded that they have no affirmative or unfavorable effect as independent risk factor.

Consequently, laparoscopic cholecystectomy that applied in the first 72-hour from admission in metabolic syndrome patients, who admitted to health institutions with acute calculous cholecystitis, -despite the higher rates of conversion to open cholecystectomy- has better or approximate postoperative outcomes in proportion to elective cases.

Key words: Acute cholecystitis, metabolic syndrome, gallstones.

9. KAYNAKLAR

- 1- Lawrence MK, Boller AM, Mahvi D. Cholecystitis. Surgical Clinics of North America 2014; 94(2): 455-70.
- 2- Halpin V, Gupta A. Acute Cholecystitis. Clin Evid 2011; 2011. pii: 0411.
- 3- Schäfer M, Krähenbühl L, Farhadi J, Büchler MW. "Cholelithiasis, laparoscopy or laparotomy?" Ther Umsch 1998; 55(2): 110-5.
- 4- Sanaç Y. Safra Kesesi. İçinde Sayek İ. yazar). Temel Cerrahi. 3. Baskı İstanbul, Güneş Kitabevleri 2004; 1372-80.
- 5- Rege RV. Asemptomatik Safra Taşları. Çeviren: Durgun V. Güncel Cerrahi Tedavi içinde. Ed: Cameron JL. Çeviri editörleri: Ergüney S, Çiçek Y. Avrupa Tıp Kitapçılık 2001; 399-402.
- 6- Schwartz SI. Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. In Principles of Surgery. Ed: Schwartz SI. 9th edition. McGraw-Hill 2011; 1437-66.
- 7- Patrick G, Jackson, Steven R, Evans T. Biliary system. In Townsend, editor. Sabiston Textbook of Surgery, 19th ed. Elsevier Publishers 2012; 1501-2.
- 8- Sankarankutty A, da Luz LT, De Campos T, Rizoli S, Fraga GP, Nascimento B Jr., et al. Uncomplicated acute cholecystitis: early or delayed laparoscopic cholecystectomy? Rev Col Bras Cir 2012; 39(5): 436-40.
- 9- Büchler MW, Harnoss JC, Daniel D. Reply to Letter: "Timing of Cholecystectomy in Acute Cholecystitis". Ann Surg 2014 Mar 25.
- 10- Gelbard R, Karamanos E, Teixeira PG, Beale E, Talving P, Inaba K, et al. Effect of delaying same-admission cholecystectomy on outcomes in patients with diabetes. Br J Surg 2014; 101(2): 74-8.
- 11- Degrate L, Ciravegna AL, Luperto M, Guaglio M, Garancini M, Maternini M, et al. Acute cholecystitis: the golden 72-h period is not a strict limit to perform early cholecystectomy. Results from 316 consecutive patients. Langenbecks Arch Surg 2013; 398(8): 1129-36.
- 12- Brooks KR, Scarborough JE, Vaslef SN, Shapiro ML. No need to wait: an analysis of the timing of cholecystectomy during admission for acute cholecystitis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. J Trauma Acute Care Surg 2013; 74(1): 167-73; 173-4.

- 13- Gomes RM, Mehta NT, Varik V, Doctor NH. No 72-hour pathological boundary for safe early laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a clinicopathological study. *Ann Gastroenterol* 2013; 26(4): 340-5.
- 14- de Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Alali AS, et al. Comparative operative outcomes of early and delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a population-based propensity score analysis. *Ann Surg* 2014; 259(1): 10-5.
- 15- Prakash K, Jacob G, Lekha V, Venugopal A, Venugopal B, Ramesh H. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surg Endosc* 2002; 16(1): 180-3.
- 16- Zucker KA, Flowers JL, Bailey RW, Graham SM, Buell J, Imbembo AL. Laparoscopic management of acute cholecystitis. *Am J Surg* 1993; 165(4): 508-14.
- 17- Papi C, Catarci M, D'Ambrosio L. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 147–55.
- 18- Germanos S, Gourgiotis S, Kocher HM. Clinical update: early surgery for acute cholecystitis. *Lancet* 2007; 369: 1774–6.
- 19- Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 2010; 97: 141–50.
- 20- Lau H, Lo CY, Patil NG. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006; 20: 82–7.
- 21- Siddiqui T, MacDonald A, Chong PS. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Surg* 2008; 195: 40–7.
- 22- Prasad A, Foley RJE. Day Case Laparoscopic Cholecystectomy: A Safe and Cost Effective Procedure. *Eur J Surg* 1996; 162: 43-6.
- 23- Critchlow JT, Paugh LM. Is 24-Hour Observation Necessary After Elective Laparoscopic Cholecystectomy? *Southern Medical Journal* 1999; 92(11): 1089-92.

- 24- Reddick EJ, Olsen DO. Outpatient laparoscopic lasercholecystectomy. *Am J Surg* 1990; 160: 485-7.
- 25- Lau H, Brooks DC. Predictive Factors for Unanticipated Admissions After Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy. *Arch Surg* 2001; 136: 1150-3.
- 26- Moray G, Özenç A, Gülay H. Safra Kesesi ve Biliyer Sistem Hastalıkları. İçinde Gülay H (yazar). *Temel ve Sistematik Cerrahi*. 1. Baskı İzmir, Güven Kitabevi 2005; 1219-67.
- 27- Lowenfels AB, Velema JP. Estimating gallstone incidence from prevalence data. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(11): 984-6.
- 28- Carey MC. Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg*. 1993; 165(4): 410-9.
- 29- *Gastrointestinal and Liver Disease*. Sleisenger and Fordtran's. 6th Ed. WB Saunders Comp 1998; 24: 205.
- 30- Skar V, Skar AG, Bratlie J, Osnes M. Beta-glucuronidase activity in the bile of gallstone patients both with and without duodenal diverticula. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(2): 205-12.
- 31- Portincasa P, van Erpecum KJ, Vanberge-Henegouwen GP. Cholesterol crystallization in bile. *Gut* 1997; 41: 138.
- 32- Nevri FO, Del Pozo R, Covarrubias CF. The effect of progesterone on the regulatory mechanisms of biliary cholesterol secretion in the rat. *Hepatology* 1983; 3: 360.
- 33- Konikoff FM, Danino D, Weihs D. Microstructural evolution of lipid aggregates in nukleating model and human biles visualized by cryogenic transmission electron microscopy. *Hepatology* 2000; 31: 261.
- 34- Donovan JM, Carey MC. Separation and quantitation of cholesterol "carriers" in birle. *Hepatology* 1990; 12: 945-1045.
- 35- Spady DK, Cuthbert JA. Regulation of hepatic sterol metabolism in the rat. *J Biol Chem* 1992; 267: 5584.
- 36- Berr F, Mayer M, Sackmann MF. Pathogenic factors in early recurrence of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1994; 106: 215.
- 37- Inoue K, Fuchigami A, Higashide S. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy: a prospective study. *Ann Surg* 1992; 215: 19.

- 38- Sedaghat A, Grundy SM. Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N Engl J Med* 1980; 302: 1274.
- 39- de Bruijn, Noordam C, Goldhoorn BG, Tytgat GN. The validity of the cholesterol nucleation assay. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1138: 41-5.
- 40- Makino I, Chijiwa K, Higashijima H. Rapid cholesterol nucleation time and cholesterol gall stone formation after subtotal or total colectomy in humans. *Gut* 1994; 35: 1760-4.
- 41- Jungst D, Lang T, von Ritter C. Role of high total protein in gallbladder bile in the formation of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1991; 100: 1724.
- 42- Smith BF. Gallbladder mucin as a pronucleating agent for cholesterol monohydrate crystals in bile. *Hepatology* 1990; 12 (3Pt2): 183-6; discussion 186-8.
- 43- Afdhal NH, Niu N, Nunes DP. Mucin-vesicle interactions in model bile. *Gastroenterology* 1993; 104: 1515.
- 44- Afdhal NH, Niu N, Gantz D. Bovine gallbladder mucin accelerates cholesterol monohydrate crystal growth in model bile. *Gastroenterology* 1993; 104: 1515.
- 45- Lamont JT, Carey MC. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathobiology and Pathomechanics. *Prog Liver Dis* 1992; 10: 165.
- 46- Upadhyaya GA, Harvey PR, Starsberg SM. Effect of human biliary immunoglobulins on the nucleation of cholesterol. *J Biol Chem* 1993; 268: 5193.
- 47- Abei M, Nuutinen H, Kawczak P. Identification of human biliary alpha1 acid glycoprotein as a cholesterol crystallization promoter. *Gastroenterology* 1994; 106: 231.
- 48- Kibe A, Holzbach RT, LaRusso NF. Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile. *Science* 1984; 225: 514.
- 49- Ohya T, Schwarzendrube J, Busch N. Isolation of a human biliary glycoprotein inhibitor of cholesterol crystallization. *Gastroenterology* 1993; 104: 527.

- 50- Moore EW. Biliary calcium and gallstone formation. *Hepatology* 1990; 12: 2065-149.
- 51- Shuai J, Zhang S, Han T. Correlation between gene expression of CCK-A receptor and gallbladder emptying in gallstone patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1999; 37: 292-4.
- 52- Nko'o Amvene S, Dehayem Yefou M. Gallbladder kinetics in the black African subject with and without cholelithiasis. An ultrasonographic study. *J Radiol* 2004; 85: 37-42.
- 53- Janowitz P, Kratzer W, Zemler T. Gallbladder sludge: Spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. *Hepatology* 1994; 20: 291.
- 54- Trotman BW. Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 111-26.
- 55- Donovan JM. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 75-97.
- 56- Niitsuma Y, Suzuki N, Shinya F. 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.
- 57- Jayanthi V, Surendran R, Prasanthi R. Surgical practice in symptomatic and asymptomatic gallstone disease. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21: 142-4.
- 58- Akiyoshi T, Nakayama F. Bile acid composition in Brown pigment stones. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 27-32.
- 59- 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.
- 60- Janowitz J, Kratzer W, Zemmler T. Gallbladder sludge: Spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. *Hepatology* 1994; 20: 291-4.
- 61- Anjelico F, Del Ben M, Barbatao A. 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.

- 62- Gupta SK, Shukla VK. Silent gallstones: a therapeutic dilemma. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 65-8.
- 63- Atilli AF, De Sanitis A, Capri R. The natural history of gallstones: The GREPCO Group. *Hepatology* 1995; 21: 655.
- 64- 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.
- 65- Trawerso LW. Clinical manifestations and impact of gallstone disease. *Am J Surg* 1993; 165: 405.
- 66- Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG. Abdominal symptoms: Do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70.
- 67- Leung A. Spontaneous dissolution of gallstones? *Can Med Assoc J* 1984; 131: 853.
- 68- Fenster LF, Lonborg R, Thirby RC. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 1995; 169: 533.
- 69- Kratzer W, Mason RA, Kachele V. Prevalence of gallstones in sonografic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 1.
- 70- Shea JA, Berlin JA, Escarece JJ. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2573.
- 71- Akçal T. Akut ve Kronik Kolesistit. *Hepato-Biliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları* 2002; 141-7.
- 72- Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20(1): 35-46.
- 73- Wu JS, Soper NJ Akut ve Kronik Kolesistit. Çeviren: Taşçı H, Kuşlu SN. Güncel Cerrahi Tedavi içinde. Ed: Cameron JL. Çeviri editörleri: Ergüney S. Çiçek Y. *Avrupa Tıp Kitapçılık* 2001; 402-6.

- 74- Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2004; 18(9): 1323-7.
- 75- Nagy AG. History and Development of Laparoscopic Surgery. in *Mastery of Endoscopic and Laparoscopic Surgery*. Editors: Eubanks WE, Swanström LL, Soper NJ. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 7-11.
- 76- Mason EM, Duncan TD. Laparoscopic Cholecystectomy. in *Mastery of Endoscopic and Laparoscopic Surgery*. Editors: Eubanks WE, Swanström LL, Soper NJ. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 241-9.
- 77- Akalın S, Çorakçı A, Törüner F, Dağdelen S, Karakoç A, Yetkin İ, ve ark. Metabolik Sendrom Klavuzu, Tuna, Ankara 2009; 7-14.
- 78- Raichlin ER, McConnell JP, Lerman A, Kremers WK, Edwards BS, Kushwaha SS, et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(8): 826-33.
- 79- Ahluwalia N, Andreeva A, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2013; 39(2): 99-110.
- 80- Marsland AL, McCaffery JM, Muldoon MF, Manuck SB. Systemic inflammation and the metabolic syndrome among middle-aged community volunteers. *Metabolism* 2010; 59(12): 1801-8.
- 81- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105(2): 141-50.
- 82- Beavers KM, Hsu FC, Houston DK, Beavers DP, Harris TB, Hue TF, et al. The role of metabolic syndrome, adiposity, and inflammation in physical performance in the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(5): 617-23.
- 83- Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(31): 4215-20.
- 84- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 943162.

- 85- Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res* 2014; 343746.
- 86- Demehri FR, Alam HB. Evidence-Based Management of Common Gallstone-Related Emergencies. *J Intensive Care Med* 2014 Oct 15.
- 87- Diana M, Hübner M, Eisenring MC, Zanetti G, Troillet N, Demartines N. Measures to prevent surgical site infections: what surgeons (should) do. *World J Surg* 2011; 35(2): 280-8.
- 88- Salgado W Jr, Cunha Fde Q, dos Santos JS, Nonino-Borges CB, Sankarankutty AK, de Castro e Silva O Jr, et al. Routine abdominal drains after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective evaluation of the inflammatory response. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6(6): 648-52.
- 89- Nora PF, Vanecko RM, Bransfield JJ. Prophylactic abdominal drains. *Arch Surg* 1972; 105(2): 173-6.
- 90- Cerise EJ, Pierce WA, Diamond DL. Abdominal drains: their role as a source of infection following splenectomy. *Ann Surg* 1970; 171(5): 764-9.
- 91- Gelbard R, Karamanos E, Teixeira PG, Beale E, Talving P, Inaba K, et al. Effect of delaying same-admission cholecystectomy on outcomes in patients with diabetes. *Br J Surg* 2014; 101(2): 74-8.
- 92- Prevalance of Overweight, Ages: 20+, both sexes, 2008. World Health Organisation, WHO Website. http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/overweight_obesity/atlas.html
- 93- Ata N, Kucukazman M, Yavuz B, Bulus H, Dal K, Ertugrul DT, et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can J Gastroenterol* 2011; 25(5): 274-6.
- 94- Grundy SM. Cholesterol gallstones: a fellow traveler with metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2004; 80(1): 1-2.
- 95- Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(6): 981-96.