

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

**AKUT TAŞLI KOLESİTİT VE KRONİK TAŞLI
KOLESİTİTLİ HASTALARDA AÇIK
KOLESİSTEKTOMİ VE LAPAROSKOPİK
KOLESİSTEKTOMİ TEKNİKLERİNİN İMMUN CEVAP
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

(PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA)

102846

Uzmanlık Tezi

102846

DR.TURGUT DÖNMEZ

İSTANBUL 2001

ÖNSÖZ

Cerrahi eğitimimde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn.Prof. Dr. Ümit Balcısoy olmak üzere tüm hocalarıma ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Mehmet Ferahman ve Op.Dr. Kağan Zengin'e saygı ve şükranlarımı sunmayı borç bilirim.

Tezimin sonuçlarının değerlendirmemde özverili yardımları için Yard. Doç. Dr. Selçuk Köksal ve Uzm.Dr Hafize Uzun'a sonsuz teşekkür ederim.

DR. TURGUT DÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
TARİHÇE.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
MATERYAL VE METOD.....	51
SONUÇLAR.....	54
TARTIŞMA.....	72
ÖZET.....	82
KAYNAKLAR.....	84

GİRİŞ

Safra taşı hastalığı gelişmiş ülkelerde sık görülen bir sorundur. Prevelansı yaş , seks ve etnik gruplara göre değişir. Otopsi ve klinik incelemelerin ışığında erişkinlerin en az %10 'unda safra taşı mevcuttur. Safra taşı olan insanların % 40-60 ' ı asemptomatik klinik seyir gösterirken semptomatik kolelithiasisi olan olguların çoğunda da asemptomatik bir dönem bulunur. Semptomatik safra taşı hastalarının % 20 ' si akut kolesistit tablosu ile başvururken , % 10 ' unda komplike kolesistit (sarılık , kolanjit , pankreatit) , % 60-70 ' i ise kronik kolesistit semptomları ile gelirler(1,2,3).

Safra taşı hastalığı tespit edildikten sonra tedavi edilmelidir. Tedavide günümüze kadar pek çok yöntem denenmiştir(2,4). Taş eritme ve taş kırma yöntemleri hastalığı tedavi etmemekte sadece geçici çözümler sunmaktadır. Kolesistostomi ise yine mevcut taşları almakta ama geçici bir çözüm olmaktan ileriye gidememektedir(4,5). Bu tedaviler sadece anlık çözümler olmaktadır. Burada asıl hasta olan safra kesesi organıdır. Kolesistektominin en etkili tedavi biçimi olmasının nedeni hastalığın sebebini ortadan kaldırıyor olmasıdır. Çünkü problem taş olması değil safra kesesinin taş oluşturmasıdır. Bugün bütün doktorlar safra taşı hastalığının en etkin tedavisinin kolesistektomi olduğu konusunda hem fikirdirler(2,6,7).

Cerahi, sonuçta hastaya uygulanan bir travmadır. Travmaya verilen yanıtta dezavantajların daha önemli olduğu bildirilmiştir(8) . Bu cevaplar travmanın şiddeti ile doğru orantılı olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle cerrahi girişimlerde travmayı en aza indirmek ana gayelerden biridir. Travmaya karşı oluşan yanıtta, travmanın şiddeti, süresi, eşlik eden ağrı ve kullanılan anestezinin şekli gibi faktörler rol oynamaktadır(8,9,10,11,12).

Son yıllarda endoskopinin cerrahiye girmesi ve kolesistektomi ameliyatının laparoskopik olarak yapılması nedeni ile safra taşı hastalığında altın bir sayfa açmıştır. Laparoskopiyi cazip kılan sebepler laparoskopik kolesistektominin daha kozmetik olması, operasyon sonrası daha az ağrı olması , hastanede kalış süresinin kısalması, normal aktiviteye ve iş hayatına erken dönülmesi gibi avantajlarıdır(11,12,13,14) . Bazı cerrahlar laparoskopik kolesistektomide komplikasyon oranını daha yüksek olduğunu ileri sürüp karşıt görüş bildirmişlerdir(15). Ancak yapılan geniş klinik çalışma serilerinde komplikasyon oranının açık kolesistektomide daha yüksek olduğu

gösterilmiştir(16,17,18). Günümüzde semptomatik kronik kolesistit hastalığında laparoskopik kolesistektomi altın standart olarak kabul edilmektedir(19).

Akut kolesistitte laparoskopik kolesistektomi ameliyatı son birkaç yıl öncesine kadar rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi. Sebeb olarak da inflamasyon ve ödem nedeniyle diseksiyon güçlüğüne bağlı olarak gelişen safra kanalı yaralanmaları ve kanama gösteriliyordu(15,20). Yapılan çalışmalar gösterdi ki akut kolesistitte, açık operasyona göre laparoskopik kolesistektomi de komplikasyon oranı anlamlı ölçüde daha azdır(16,17,21,22,23).

İster cerrahi ister kaza sonucu oluşsun, organizma, travmaya karşı hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın ve sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu, metabolik ve endokrin bir yanıt oluşturur(13,24). Travma sonucu oluşan zararı en aza indirmek için immun sistem devreye girer. Daha küçük insizyon gerektiren ve daha az ağrıya neden olan laparoskopik girişimlerin daha az travmaya neden olduğunu klinik ve deneysel çalışmalarla ispatlanmıştır(8,9,10,11,12,13,14) . Travmaya yanıtta immun cevapta başlıca rol oynayan sitokinlerdir. IL-6 immun cevabı yönlendiren ve doku hasarına karşı oluşan akut faz reaktanlarının sentezini yönlendiren sitokindir(25,26,27).

Laparoskopik kolesistektomi ve açık kolesistektomi yöntemleri ile ameliyat edilen akut ve kronik taşlı kolesistit tanıları ile opere edilen hastalarımızda sistemik immun cevab düzeylerini karşılaştırmak dolayısı ile hangi yöntemin daha fazla travmatik olduğunu değerlendirmek amacıyla bu prospektif klinik çalışma planlanmıştır.

TARİHÇE

Safra kese'si rahatsızlıkları nedeniyle cerrahi girişim ilk kez 1867 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde kolesistostomi yapılan bir hastada gerçekleşti(28). İlk kolesistektomi ise 1882 yılında Berlin'de Langenbuch tarafından yapıldı(28,29,30). Daha sonraları Koledok taşı nedeni ile İsviçre'de Courvoisier 1890 yılında ilk koledekolitotomiyi gerçekleştirmiştir(28,30).

1895 yılında Wilhelm Conrad Roentgen X ışınını bulması ile radyoopak safra taşlarının görüntülenmesi mümkün oldu(28,29). 1923 yılında Amerika'da Warren ve Cole oral kolesistografiyi geliştirdiler(28,29,30). Arjantinli Mirizzi intraoperatif kolanjiografiyi 1932 yılında ilk kullanan kişi olmuştur(28,29) . Bundan sonraları hastalarda safra kesesine yönelik tanısal girişimlerin artması ile beraber bu hastalığa yönelik cerrahi girişimlerde artmıştır..

Endoskopi ilk defa Yunan Hipokrat tarafından tanımlanmıştır.1587'de G.C.Aranz kamera'nın tıp alanında uygulamasını önermiştir(31,32). Modern endoskopinin doğuşunda en çok emeği olan Philipp Bozzini 1800 'lü yılların başlarında icat ettiği Lichleiter (ışık kaynağı) aletiyle endoskoplara ışığı vücut boşluğuna yöneltmişti(33).1867'de Julius Bruck vücut içinde kullanılabilen stomatoskopi adını verdiği alet geliştirdi(32). M.Nitze sistoskopi adını verdiği aleti 1879 geliştirdi(34).

İlk laparoskopi 1901 'de canlı köpekte Nitze tarafından sistoskopi ile abdominal kaviteyi inceleyerek gerçekleştirmiş ve bu yöneme koelioskopi adını veren George Kelling yapmıştır(35) .

İnsanlarda ilk büyük laparoskopi serileri 1911'de H.C.Jacobacus tarafından yayınlanmıştır(36).Amerika'da ilk laparoskopi 1911 yılında B.M.Bernheim tarafından yapıldı. W.E. Stone nazofaringoskop kullanarak yaptığı yöntemi peritoneoskopi olarak adlandırdı.1937 yılında John C. Ruddock 500 olguluk peritonoskopi adlı yayını yapmıştır(36,37).

Otto Goetze'in 1918 yılında bulduğu insüflatör iğnesini geliştiren Janos Veress 1938 yılında batından asit boşaltmış bu iğne çok az değişime uğramıştır. C.Fervers 1933 yılında intraabdominal yapışıklıkların laparoskopik olarak ayrılabilabileceğini ilk yazan kişidir(36,38). Laparoskopik tubal sterilizasyonu ilk yapan 1941 'de Power ve Barnes'tir. Fiber optik ışık sisteminin sahibi Harold H.Hopkins 'tir. Kurt Semm Veress iğnesi ile birlikte kontrollü otomatik insüflasyonu geliştirdi(39).

Laparoskopik appendektomi 1977 yılında Dekok tarafından yapılırken, akut apandisit nedeniyle ilk laparoskopik appendektomi 1986 yılında P.O.Regan tarafından yapılmıştır(40).

Laparoskopik kolesistektomi ilk kez 1985 yılında köpekte C.Filipi ve F.Mall tarafından yapıldı (40,41). Nathanson ve Cushieri 1987 yılında domuzda laparoskopik kolesistektomiye gerçekleştirdiler(40). İnsanda ilk laparoskopik kolesistektomi 1987 yılında P.Mouret tarafından yapılmıştır(41). Dubois standart multiponksiyon tekniği ile yapılan ilk laparoskopik kolesistektomiye 1989' da yayınlamıştır(40,41).

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Safra kesesi, karaciğerin visseral yüzünde sağ lob ile lobus quadratus arasında fossa vesicae felleae içine yerleşmiş armut biçiminde bir organdır. Safra kesesi 7-10 cm uzunluğunda 50 ml (15-90 ml) hacminde bir organdır(42). Safra kesesinin 3 bölümü vardır.

1-Fundus:Sağ 9.'uncu kosta kırıkdağının midklaviküler çizgi ile kesiştiği yerdedir. Bu noktada karın ön duvarına temas eder. Uzun eksenini boyunca yukarıya ve arkaya doğru olup, karın ön duvarı ile 30 derecelik bir açı yapar. Safra kesesinin en geniş yeridir.

2-Korpus:Karaciğerin visseral yüzüyle komşu halindedir. Transvers kolon ve Duodenum'un superior parçası ile komşuluğu vardır.

3-Kollum:Vena porta ile direkt temas halindedir. Sistik kanal ile kollumun birleşme yerindeki genişlemeye **İnfundibulum** veya **Hartman poşu** adı verilir. Safra kesesi taşları genellikle bu poş'a oturup sistik kanalı tıkayarak akut kolesistit tablosunu oluştururlar(42,43).

Duktus sistikus kollumun porta hepatisteki devamı olup 3-4 cm boyunda ve 1-3 mm çapındadır. İlk parçası **pars valvularis** olup bu parçanın iç duvarında enine mukoza plikaları görülür. Plika spiralis (Heisteri plikası) adını alan bu plikalar kollumdan başlarlar ve kısmen duktus sistikus tıkanmaktadır. Sistik kanalın ikinci parçasına **pars glabra** denir. Bu parça düz olup bir açıyla duktus hepaticus communis ile birleşerek duktus koledokusu oluştururlar.

Duktus hepaticus communis sağ ve sol hepatic kanalların birleşmesiyle oluşan 1-1,5 cm uzunluğundadır. Bu kanal ligamentum hepatoduodenale'nin ön ve arka yaprakları arasında uzanmaktadır(42,44,45)

Duktus koledokus 7,5-10 cm uzunluğunda, 5-7 mm çapında olup hepatic ve sistik kanalların birleşmesinden meydana gelir. 4 parçadan oluşur.

a)Supraduodenal parça:2-5 cm uzunluğunda olup ligamentum hepatoduodenale'nin ön ve arka yaprakları arasında ve serbest kenara yakın olarak uzanır. A.hepatika propriayla yakın ilişkidir. Portal ven bu iki oluşumun hemen arkasındadır.

b)Retroduodenal parça:Duodenum birinci kısmının hemen arkasında bulunur, 1-2 cm uzunluğundadır ve A.gastroduodenalis ile komşudur.

c)Pankreatik parça:2-2,5 cm uzunluğunda olup pankreasın arkasında veya pankreas baş dokusu içinde ilerler. A.gastroduodenalis ve V.pankreatikoduodenale ile komşudur.

d)İntraduodenal parça:Duodenum arka duvarının içerisinde oblik olarak ilerler. Vater ampullası yoluyla papilla duodenumun 2.'nci kıtasına açılır. Vater ampullası %76 olguda 2 mm veya daha kısadır(42,45).

Koledok ile pankreatik kanal birleşmesi çeşitli şekillerde olur. Opie'ye(45) göre her iki kanal %89 olguda ampullaya girmeden birleşirler. Mann ve Giordono ise 537 olguda koledok ile Wirsung kanalının duodenuma ayrı ayrı açıldığını bildirmişlerdir(46).

İntrahepatik safra yolları:Appozisyon durumundaki Karaciğer hücrelerinin zarlarındaki yarım oluklar karşı karşıya gelince,duvarı hücre zarı olan kanalikuli intersellülarisler oluştururlar. Bunlar hücreyi çepeçevre sararlar, gerçek duvarları yoktur. Bunlar duktuli intra lobularisler yoluyla duktus interlobularislere dökülürler. Bunlarda aralarında birleşerek daha büyük kanalları yaparlar. Bu kanallarda birleşerek duktus hepaticus dekster ve sinisteri oluştururlar(42).

A.sistika: %60 olguda A.hepatika dekstra'dan çıkar. %75 vakada Calot üçgeni içinde seyreder. Calot üçgeni ilk kez 1891 yılında calot tarafından tarif edildi.

Calot üçgeninin sınırları:

1-Aşağıda sistik kanal ve safra kesesi

2-Yukarıda sağ lobun alt kenarı

3-İç kısımda ortak hepatic kanal yer almaktadır.

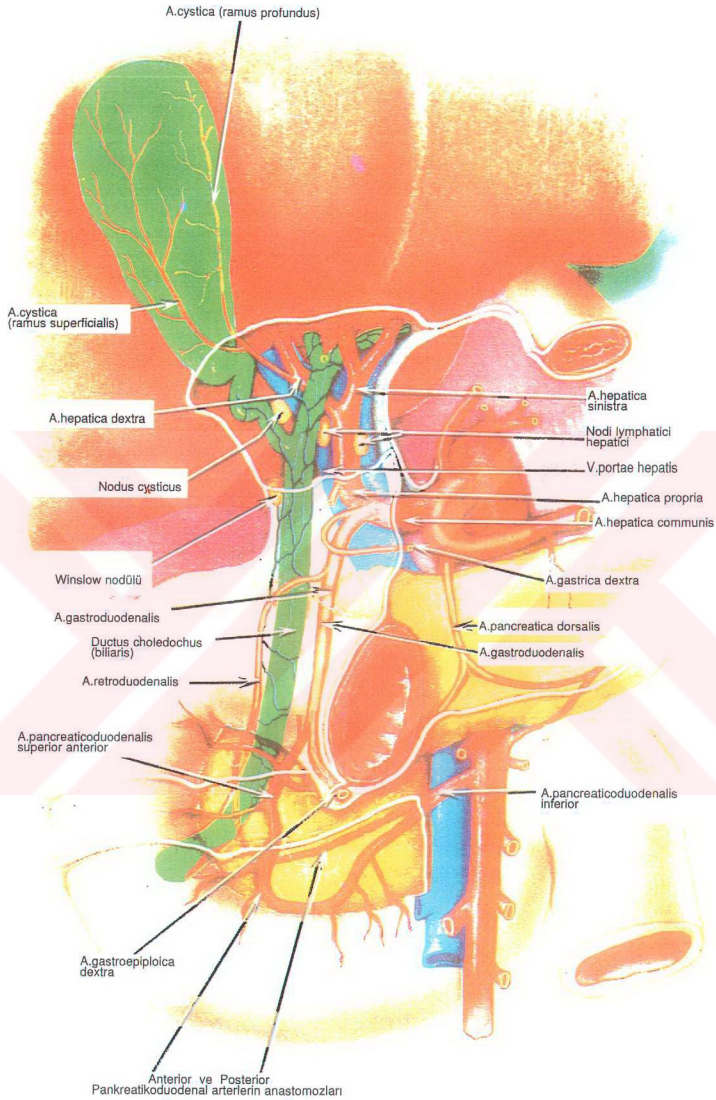
Bu üçgenin içinde sağ hepatic arter ve sistik arter bulunur. %22 vakada safra yollarında çaprazlaşır, %3 olguda safra yollarının altından geçer. A.sistika 2-5 cm uzunluğunda olup korpus ve kollum arasındaki sınırdaki ramus profunda ve ramus

süperfisialise ayrılır.Ramus profunda safra kesesinin karaciğer kısmını, ramus süperfialis safra kesesinin periton kısmını besler. Bu iki dal anastomozlarla birbirleri ile bağlıdır. Ramus profundusun a.hepatika dekstranın intrahepatik dallarıyla çok sayıda anastomozu vardır. Nadir durumlarda a.sistika ; a.hepatika sinistra, a.hepatika kommunis, a.hepatika propriya, a.gastroduodenalis, a.pankreatikoduodenalis veya trunkus çöliyakustan çıkar. Ayrıca iki tane ayrı doğan a.sistika olabilir. Varyasyonları çeşitli olduğundan cerrah bunlara dikkat etmeli ve aklından çıkarmamalıdır. Duktus sistikus a.sistika tarafından kanlanır. Koledoğun proksimal parçası esas olarak sistik arter tarafından beslenir. A.hepatika dekstra koledoğun orta kısmını beslerken posterior superior pankreatikoduodenal arter ve gastroduodenal arter koledoğun distal kısmını besler(43,47).

Safra kesesinin fundus ve korpus kısmının venöz drenajı, karaciğer visseral yüzdeki hepatik sinusoidler aracılığı ile olur. Safra kesesinin boyun kısmı ve safra yolları venöz drenajı ise sistik ven aracılığı ile karaciğerde portal vene olur(43).

Safra kesesinin lenfatik drenajı safra kesesinin boyun kısmına lokalize sistik lenf nodlarına oradan hepatik lenf nodları aracılığı ile çöliyak lenf nodlarına olmaktadır.

Sinirleri :Sempatikler 7-10 thorokal segmentlerden n.splanikus major yoluyla gelirler. Çöliyak gangliyonda sinaps yaparlar. Parasempatikler n.vagus yoluyla sağ vagal trunkusun hepatik dalı içinde gelirler. Sempatik nöronlar safra kesesinin düz adalesini kolinerjik gangliyonlar gibi innerve ederler. Afferent lifler ağırlı uyarımları safra kesesinden çöliyak gangliondaki sempatik sinirler yoluyla T8-9 arka kök ganglionu ile sinaps yaparak oradan sinir lifleri aracılığı ile spinal korda taşırlar. Motor sinirleri vagus liflerinden yapılmış çöliyak gangliyondan gelen postgangliyonik liflerdir(43).



ŞEKİL 1 : Karaciğer ve safra yollarının anatomisi

EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ

Karaciğer primordiyumu ön barsağın distal ucunda bir endodermal epitel kümesi şeklinde 3.hafta ortasında belirir. Hepatik divertikül veya karaciğer tomurcuğu olarak bilinen bu oluşum, perikard boşluğu ve yolk sapı arasında yer alan septum transversumunu penetre eden hızlı proliferasyon gösteren hücre dizilerinden meydana gelir. Bu hücreler septumu delmeye devam ederken, hepatic divertikül ile duodenum arasındaki bağlantı daralarak safra kanallarını oluşturur. Safra kanalının ventral yüzünden küçük bir ventral çıkıntı safra kesesi ve sistik kanal haline gelir. Karaciğer kordonları parenkim içine farklılanarak safra kanallarını döşer. Karaciğer ve önbarsak (mide ve duodenum) arasında ki septum mezodermi de gerilir, membranöz bir yapı haline gelir ve küçük omentum adını alır. Küçük omentumun serbest kenarı boyunca safra kanalları ,portal ven ve hepatic arter uzanır(42,43).

Karaciğer 12.haftadan itibaren hepatic hücrelerden safra üretmeye başlar. Bu sırada safra kesesi ve sistik kanal oluşmuş, sistik kanal hepatic kanalla birleşerek koledok kanalını meydana getirmiş ve üretilen safra barsağa akabilme imkanı bulmuş olur. Başlangıçta içi boş bir organ olan safra kesesi iç yüzünü döşeyen epitelin proliferasyonu sonucu geçici olarak solid bir organ halini alır. Bir süre sonra kesenin içini dolduran epitel yeniden kanalize olarak, kese tekrar içi boş bir organ haline gelir. Rekanalizasyonun gerçekleşmemesi sonucu safra kesesi gelişmez veya atrezik hale gelir(48,49).

Remak plakları yan yana iki dizi karaciğer hücresinden oluşmuştur. Remak plakları arasında intralobular venöz sinusoidler yer almıştır. Remak plaklarını oluşturan tüm hücrelerin sekretuar işlevi vardır. Karaciğer hücrelerinin sekreti safra, özel bir duvarı bulunmayan intraselluler aralıklar intraselluler safra kapillerleri aracılığı ile; vena sentralisten lobulusun periferisine doğru akar. Safra boşaltma sistemi interlobular olarak başlar. Safra kapillerleri remak plakları içinde yer almışlardır. Lobuluslar arası bağ dokusu özellikle birkaç lobulusun birbirleriyle köşeleri aracılığıyla, temas ettiği yerlerde fazlaca gelişmiştir. Bağ dokusunun fazlaca bulunduğu bu bölgelere **Kiernan**

aralıkları veya **Glisson üçgeni** veya **periportal alanlar** denmektedir. Burada bir arter (A.hepatika'nın bir dalı), bir ven (V.porta'nın bir dalı olan v.interlobularis) ve birde safra kanalcığı (Ductuli biliferi) bulunmaktadır.

Safra boşaltma yolları:

- 1-İntralobular safra kapillerleri
- 2-İnterlobuler safra kanalları:Duktuli biliferi ve duktus interlobaris
- 3-İnterlobar safra kanalları:Dukti interlobaris
- 4-Karaciğer'in safra kanalı:Duktus hepatikus
- 5-Safra kesesi kanalı:Duktus sistikus
- 6-Birleşik safra kanalı:Duktus koledokus

Safra yolları intra ve ekstrahepatik olmak üzere iki kısımdır. Karaciğer içindeki kısım lobulusun periferisinde yerleşmiş bulunan ve Hering geçidi adı verilen dar ve kısa bir parçacık ile başlar. Her lobulus'ta 12-15 tane olan Hering geçitleri lobuluslara ilişkin safra kapillerlerini toplar. Hering geçitleri lobulusların periferisinde yerleşmiş 20 mikron çapında dar ve kısa bir kanalcık olup bir uçlarıyla bir remak plağının içindeki intralobular safra kapillerine diğer uçları ile de interlobuler safra kanalcıklarına (Duktuli biliferi) açılırlar. İntralobular safra kapillerlerinin özel bir duvarı bulunmadığından Hering geçidi hücreleri remak plaklarındaki karaciğer hücrelerinin bir devamı olarak ortaya çıkarlar. Bu hücreler bir bazal membran üzerine oturarak dar bir lümeni sınırlarlar. Bu lümen çok daha dar olan intralobular safra kanallarının bir devamıdır. İntralobular safra kapillerlerinin kendi aralarındaki anastomozları nedeniyle bir Hering geçidinden karaciğer lobulusunun oldukça büyük bir alanına ilişkin safra akmaktadır (Şekil 2)(44,48,49).

İnterlobular safra kanalcıkları tek katlı izoprizmatik epitelle kaplı 40-50 mikron çapında kanalcıklardır. Lümenleri dardır. Birkaç interlobular kanalcığın birleşmesiyle interlobar kanallar oluşur. Bunlar 20-50 mikron çapında daha geniş lümenli kanallardır. Epitelleri yüksek prizmatik veya prizmatiktir. Bu epitel mikrovilluslüdür.

Duktus hepatikus, duktus sistikus ve duktus koledokus kanallarının histolojik yapısı aynıdır. **Tunika interna** (T.mukoza) ve **Tunika externa** (T.adventisya) olmak üzere iki kılıfı vardır. Epitelleri tek katlı prizmatik mikrovillilidir. T.mukoza, epitel ve lamina propriyadan oluşmuş olup epitele yakın olan kısımlarda bol kan damarı içerir. İç

kılıf duktus hepatikus ve duktus koledokusta longitudinal ,duktus sistikusta sirküler plikalardan oluşmuştur. Duktus sistikusun iç yüzü **Heister valvülleri** denilen mukoza kıvrımları gösterdiği için düz bir boru şeklinde değildir(44).

Safra kesesi 10-12 cm uzunluğunda 3-4 cm genişliğinde ve 50-60 ml hacminde armut biçiminde bir depocuktur. Kesenin boyun kısmı gittikçe daralarak duktus sistikusu oluşturur. İç yüzü birbirleriyle anastomoz yapan birçok plikaların bulunması nedeniyle mağaramsı görünüştedir(44,49). Histolojik olarak safra kesesinin duvarında 4 tabaka vardır(Şekil 3).

1-Tunika mukoza:Tek katlı,prizmatik , mikrovillüslü epiteli ve ince bir bağ dokusundan yapılmış lamina propriyadan oluşmuştur. Lamina propriyada yoğun lenfosit içerdiğinden bu tabakaya lenforetiküler tabaka denmektedir. Bu tabaka içindeki geniş anastomozlar yapan yaygın bir kapiller ağ bulunmaktadır.

2-Tunika muskularis: İçte longitudinal dışta sirküler düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Bu kas tabakası gelişmiş bağ dokusu tabakası ile birbirinden ayrılmıştır. Kas tabakasının bu düzeni safra kesesinin maksimum genişlemesini sağlar.

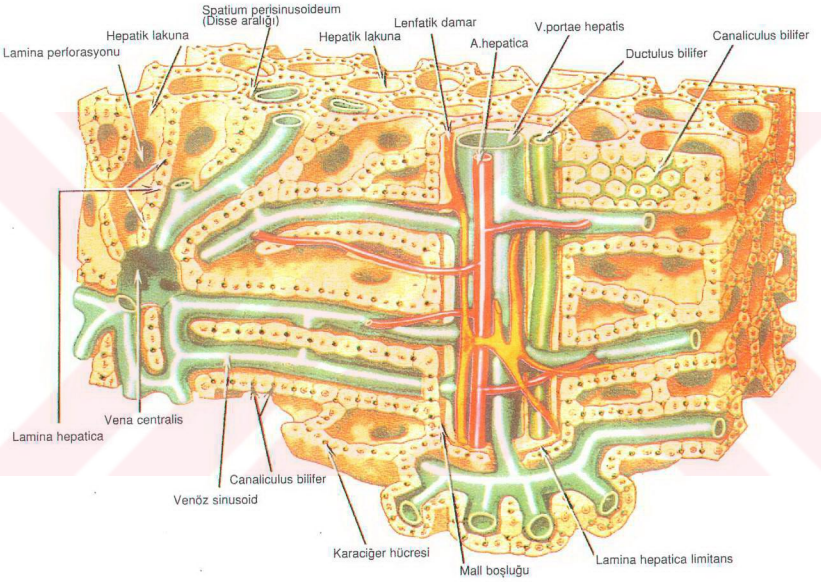
3-Tunika fibroza: İçte ve dışta gevşek, ortada kompakt bağ dokusu olmak üzere 3 tabakadan oluşmuştur. İçteki gevşek tabaka elastik liflerden oldukça zengindir.

4-Tunika seroza: Periton epiteli ve ona destek görevi yapan subseröz bağ dokusundan oluşmuştur. Bu bağ dokusu kan ve lenf damarları ile sınırlardan çok zengindir(44,48,49).

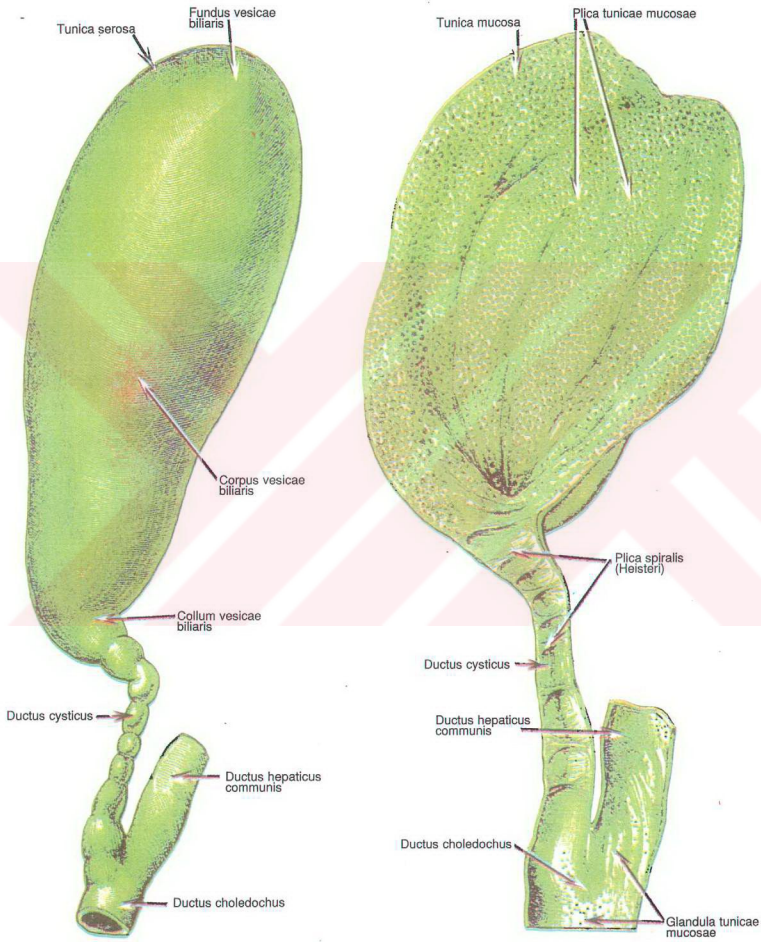
Safra kesesinin boyun kısmına yakın yerde **Lushka kanalları** vardır. Safra kanalları ile devam eden bu kanalların safra kesesi lümeni ile ilişkileri yoktur(46).

Vaza Aberansiya:Jurison ve Halpert tarafından 1909 da bulunmuştur. Safra kesesi duvarında tam karaciğer altındaki ince safra kanallarıdır. Bu kanallar lushka kanalları ile iştirakli olup postoperatif dönemdeki safra yatağı kaçaklarından sorumlu tutulurlar(50).

Aschoff-Rokitansky sinüsleri:Mukoza içindeki küçük divertiküller olup yüzey epiteli ile döşelidirler. Seroza ile iştiraktedirler. İltihaplandıklarında safra kesesi perforasyonu ve jeneralize peritonite sebep olabilirler. Patolojik duvar değişikliklerinin ön belirtisi olmalıdırlar, zira sinüslere embriyonik safra kesesinde rastlanmamaktadır (44).



ŞEKİL 2 : İntrahepatik safra yollarının histolojik yapısı



ŞEKİL 3 : Safra kesesi , sistik kanal ve koledoğun makroskopik görünümü ve histolojik yapısı

FİZYOLOJİ

Tüm karaciğer hücreleri sürekli olarak az miktarda, safra adı verilen bir salgı yaparlar. Safra, Karaciğer hücre tabakaları arasında bulunan çok küçük safra kanalcıklarına salgılanır. Sonra perifere doğru akarak interlobuler septumlardaki terminal safra kanalcıklarına dökülür. Giderek kanalcıklar daha büyük kanallarda toplanır, sağ ve sol hepatik kanallara oradan duktus hepaticus communis'e dökülür. Buradan koledok kanalına geçerek ya doğrudan duodenuma boşalır yada duktus sistikus ile safra kesesine yönelir(51,52,53).

Karaciğer tarafından sürekli olarak salgılanan safra normalde safra kesesinde depo edilerek gerektiğinde duodenuma akar. Günlük total safra sekresyonu 700-1200 ml, safra kesesinin maksimal hacmi ise ancak 30-60 ml kadardır.12 saatlik safra salgısı kesede depo edilebilir. Safra kesesi mukozasından sürekli olarak su, sodyum klorür ve diğer elektrolitlerin çoğu emilerek safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubini konsantre eder. Bu absorpsiyon büyük çapta sodyumun safra kesesi epitelinden aktif transportu ile gerçekleşir. Safra genellikle 5 kat konsantre edilmekle beraber maksimum 12-18 kat yoğunlaştırılabilir. Karaciğer içindeki safranın dansitesi 1008-1016, PH'sı 7.1-7.3, safra kesesi içindeki safranın dansitesi 1012-1040, PH'sı 6.9-7.7'dir. Safrada total katı madde miktarı %8-18 arasındadır. Safranın %1-4'ü bir mükoprotein olan musin'dir. Normalde safrada albumin yoktur(13). İnsanda safra salgılanma basıncı ilk defa Robitchek ve Tuvolt tarafından 1921 de ölçülmüştür. Normal değeri 210-270 ml/safra'dır. Safranın koledok içindeki basıncı 350 ml/safraya çıktığı zaman böbrek süzme fonksiyonu 1/3'e iner. Korku, heyecan ve kusmalar safra salgısını artırır, salgılanan safranın konsantrasyonu düşer. Öfke ve şiddetli ağrılar safra salgılanmasını azaltıcı etki gösterir(55).

Safra kesesinin boşalması için 2 temel koşul gereklidir.

- (1) Safranın koledok kanalından duodenuma akması için Oddi sfinkterinin gevşemesi,
- (2) Safra kesesinin kasılarak safranın koledok kanalına itilmesi.

Yüksek konsantrasyonda yağ içeren yemekten sonra;

a) İnce barsağa gelen yağ, ince barsağın ilk bölümlerindeki intestinal mukozadan kolesistokinin hormonunun serbestleşmesine yol açar. Kolesistokinin kana emildikten sonra safra kesesine giderek spesifik kas kontraksiyonları uyarır. Kasılmaların oluşturduğu basınçla safra duodenuma doğru itilir.

b) Gastrik sekresyona eşlik eden vagal stimülasyon yada çeşitli intestinal refleksler safra kesesinde zayıf kontraksiyonlar oluşturur.

c) Safra kesesi kasıldığı zaman oddi sfinkteri inhibe olur. Bu etki, safra kesesinden oddi sfinkterine ulaşan nörojenik yada miyojenik reflekslerle ortaya çıkar. Oddi sfinkterinin inhibisyonunda bir dereceye kadar kolesistokininin direkt etkisi de sorumlu olabilir.

d) Duodenumda besinin bulunması çeperdeki peristaltik dalgaların şiddetini artırır. Peristaltik dalgaların her geçişinde komşu intestinal çeperle birlikte Oddi sfinkterinde bir anlık gevşeme olur. Çünkü 'reseptif gevşeme' fenomenine göre peristaltik dalgaların önündeki çeper gevşer. Koledok kanalındaki safra yeterli basınç altındaysa az miktarda safra duodenuma geçer(51,52).

Safra kesesi depoladığı konsantre safrayı kolesistokinin stimülasyonu ile duodenuma boşaltır. Besinlerde yağ bulunmuyorsa safra kesesi az boşalır, yeterli yağ varsa safra kesesi 1 saat içinde tamamen boşalır(51).

TABLO:SAFRANIN BİLEŞİMİ

	Karaciğer safrası	Safra kesesi safrası
Su	97,5 % g	92 % g
Safra tuzları	1,1 % g	6 % g
Bilirubin	0,04 % g	0,3 % g
Kolesterol	0,1 % g	0,3-0,9 % g
Yağ asitleri	0,12 % g	0,3-1,2 % g
Lesitin	0,04 % g	0,3 % g
Sodyum	145 % g	130 % g
Potasyum	5 % g	12 % g
Kalsiyum	5 % g	23 % g
Klorür	100 % g	25 % g
Bikarbonat	28 % g	10 % g

Safradaki en bol madde safra tuzlarıdır. Safra bileşiminin total katı maddesinin yarısını bu tuzlar oluşturur. Konsantrasyon işlemi ile su ve elektrolitler (Kalsiyum dışında) büyük miktarda reabsorbe olur, safra tuzları, lipid maddeler, kolesterol ve lesitin reabsorbe olmaz. Bu nedenle kese safrasında konsantre olurlar(51,53).

SAFRA TUZLARI VE FONKSİYONLARI

Karaciğer hücreleri günde yaklaşık 0,5 gr safra tuzları yapmaktadır. Safra tuzlarının ön maddesi kolesteroldür. Kolesterol vucut tarafından sentez edilebildiği gibi yiyeceklerle dışardan alındıktan sonra eşit miktarda kolik asit ve kenodeoksikolik aside çevrilir. Bu asitlerde başlıca glisin ve daha az oranda taurin ile birleşerek konjuge safra asitlerini oluşturur. Bu asitlerin tuzları safrada salgılanır(51,52). Safra asitleri %90 konjuge haldedirler. İnsanda safra kesesinde %2-9,7 oranında safra tuzu bulunur. Safrada kolikasidin deoksikolik aside oranı 3/1 dir ve sabit tutulur(56). Kolesterol plazmada spesifik proteinlerle çözülmüştür. Safrada protein konsantrasyonu çok düşüktür. Kolesterol safra asitleri ve fosfolipidlerle çözülmüş olarak bulunur. Safra kolesterolünün plazmaya nazaran çok fazla konsantrasyonda oluşması, biliyer çözünürlük mekanizmasını ve safrada kolesterolün çekme hızının belli düzeyde

kalmasını sağlar(57). Normalde safrada tuz kolesterol oranı 25/1 olduğu bilinir, bu oran değişirse kolesterol çöker(58).

Safra tuzları intestinal kanalda iki önemli görev yapar. Birincisi; besindeki yağ partikülleri üzerinde detarjan etkileri vardır, partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak küçük yağ damlacıklarına parçalanmasına ve karışmasına yardım eder. Buna safra tuzlarının detarjan fonksiyonu denir. İkincisi; yağ asitleri, monogliserid, kolesterol ve öteki lipitlerin intestinal kanalda absorpsiyonuna yardım ederler. Miçel adı verilen küçük kompleksler yaparak lipidlerin mukozadan geçebilir özellik kazanmalarını sağlarlar. İntestinal kanalda safra bulunmadığı zaman lipidlerin % 40'ı feçesle kaybedilir. Yağ absorpsiyonu yeterli olmadığı zaman yağda eriyen vitaminler (A,D,E ve K vitaminleri) absorbe edilemez(51,52).

Barsağa geçmiş olan safra tuzlarının % 94'ü distal ileum'dan aktif transportla emilerek portal sistemle karaciğere gelir. Karaciğerde kanın venöz sistemden geçişinde hemen absorbe olan safra tuzları yeniden safraya sekrete edilir. Safra tuzlarının bu dolaşımına **Enterohepatik sirkülasyon** denir. Safra tuzlarının önemli karakteristiklerinden biri normal olarak güçlü iyonize tuzlar oluşturmalarıdır. Bu nedenle sadece burada safra tuzları için özgün reseptörler bulunduğu için başka yerde reabsorpsiyona uğramazlar(51,52). Ruhi baskı ve vazomotor uyarım portal kan akımında göllenme ve safra akımında %50 oranında azalmaya yol açar(59). Hepatik arter basıncının yükselmesi safra akım hızını yavaşlatır(60).

Safra kesesinde 2 çeşit adele vardır. Bunlarda 2 şekilde kontraksiyon oluşur. Safra kesesinin boşalmasında bu kontraksiyonların önemli rolleri vardır.

1-Tonik kontraksiyonlar:Safra kesesi dolduğu zaman tonik kontraksiyonlar başlar.Ve tam boşalma oluncaya kadar devam eder. Povel'e göre tonik kontraksiyonlar ½-2 saat kadar sürer.

2-Ritmik kontraksiyonlar:Kasılma ve gevşeme şeklinde dakikada 2-6 defa olur.Bu temas ritmi ile basınç 0,1-0,3 cmH2O arasında değişir. Tonik kontraksiyonlar artınca ritmik kontraksiyonlar kaybolur (61) .

SAFRA TAŞI OLUŞUMU

Safra taşları kompozisyonuna göre kolesterol taşları ve pigment taşları olarak ikiye ayrılır. Kolesterol safra taşları safra kesesi içinde oluşurlar; %60-70 kolesterol ihtiva ederler, üç tipi vardır(51,52,53).

a)Saf kolesterol taşları genellikle safra kesesi içinde tek bir taş olarak görülür.

b)Kombinasyon taşları da genellikle tek ve safra kesesi içindedir. Bunların santral kısmı sırf kolesterolden oluşur.

c)Mikst taşlar kolesterol, safra pigmenti ve kalsiyumdan oluşur. Renk,büyüklik ve sayıları değişiktir ve klinikte en çok bunlarla karşılaşırız. Bu taşların oluşum mekanizması şu şekildedir:

Safra tuzları, Karaciğer hücrelerinde kolesterolden oluşur. Safra tuzlarının sekresyonu sırasında onda bir oranında kolesterol de safraya verilir(1-2 gr/gün). Kolesterol saf suda hemen hemen hiç erimeyen bir maddedir, safradaki safra tuzları ve lesitin kolesterole fiziksel olarak bağlanıp eriyebilen ultramikroskopik miçeller oluşturur. Safra tuzları ve lesitin, safra kesesinde konsantre olduğu zaman kolesterolle birlikte konsantre olarak kolesterolü erir halde tutar(51,53). Duodenum mukozasından salgılanan sekretin hormonu da asitli kimusla uyarılarak safra kanallarından 200 ml kadar çok alkalik bir sıvı salgılatır. Bu alkalik sıvı ortamı miçel oluşumu için gereklidir, asit ortamda miçel oluşmaz. Bazı anormal durumlarda kolesterol çökerek safra taşlarının oluşumuna yol açar. Bu durumlar:

a)Safradan suyun aşırı reabsorbsiyonu,

b)Safradan safra tuzları ve lesitin gibi aşırı safra asidi absorbsiyonu,

c)Safraya çok fazla kolesterol sekresyonu sonucu safrada çok yüksek kolesterol düzeyi,

d)Safra kesesi epitelinin iltihabı.

Safradaki kolesterol miktarı kısmen şahsın yediği yağ miktarı ile belirlenir. Hepatik hücrelerde, vücuttaki yağ metabolizmasının bir ürünü olarak ortaya çıkar. Uzun bir dönemde yağlı bir diyetle beslenen kişilerde safra taşı sık görülür. Safra kesesi inflamasyonu safra kesesi mukozasının absorbsiyon karakteristiklerini değiştirir, kolesterolün eriyik halinde tutulmasını sağlayan su, safra tuzları ve öteki maddelerin aşırı absorbsiyonuna yol açar. Kolesterol çökmeye başlar ve iltihaplı mukoza yüzeyinde bir çok küçük kolesterol kristalleri gelişir. Bu kristaller daha fazla kolesterolün çökmesine elverişli çekirdekler oluşturur. Kum taneleri gibi çok sayıda olabilecekleri

gibi tüm keseyi dolduracak gibi büyük bir taş oluşturabilirler. Taş teşekkülü için uygun kolesterol konsantrasyonu yanında bir taş çekirdeği bulunması gerekir. Bu bakteri, safra pigmentleri, müküs,hücre debrisleri, kalsiyum tuzları, parazit yumurtaları olabilir. Kolesterol saturasyonu safra akımının yavaşlaması sonucunu doğurur. Safra kesesi mukozasının mukus salgılaması da artar. Bunlar taş oluşumu riskini arttırıcı olaylardır (51,52,53,56,57,58). Kolesterol safra taşlarının oluşmasında bazı etkenler riski arttırıcı etki gösterirler. Bunlar:

a)Diyet

b)Şişmanlık ve hızlı zayıflama:Şişmanların daha litojenik, kolesterol satüre safra yaptığı bunda şişmanlarda insulin düzeyinin yüksek olması ve insulinin hepatik kolesterol sentezini stimüle edici etkisi nedeniyle safrada kolesterol düzeyini arttırıcı etkisi gösterilmektedir. Çok kilo kaybetmek de kolelitojenik bir olaydır. Kolesterolün adipositlerden hızlı mobilizasyonu safrada ki kolesterol konsantrasyonunu arttırıcı etki yaptığı düşünülmektedir(62,63,64).

c)Kafein:İntestinal absorpsiyonu ve safra kesesinde absorpsiyonu inhibe ettiği ve safra kesesi taşı insidansını arttırdığı gösterilmiştir(65).

d)Total parenteral beslenme:Hem kolelithiasis hemde kolestit insidansını arttırdığı kanıtlanmıştır(66).

e)Trunkal vagotomi ve mide rezeksiyonu:Safra kesesinin kolinerjik aktivasyonunun bozulmasına ve safra taşı oluşumunu arttırıcı etki gösterdiği kanıtlanmıştır(67,68,69).

f)Distal ileum rezeksiyonu:Safra asitlerinin kaybı malabsorpsiyona ve safrada safra asitlerinin azalması safrada kolesterol çökmesine ve buda taş oluşumuna yol açar (70,71).

g)İltihabi barsak hastalıkları:Özellikle Crohn hastalığında bu risk artmıştır. Bu terminal ileumun anaerobik bakterilerle kolonizasyonu sonucu safra asitlerinin konjugasyonunun bozulmasına ve safra asitlerinin absorpsiyonunun bozulması kolesterol dengesinin bozulması sonucu taş oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir(71).

Pigment taşları safra taşlarının %30'unu teşkil ederler(72,73). Siyah pigment taşları ve kalsiyum bilirubinat taşları olarak ikiye ayrılır.

a)Saf pigment taşları:Safra kesesi içinde oluşur. Hemolitik anemi, karaciğer sirozu, kalp kapakçık replasmanı yada bilinmeyen nedenlere bağlı metabolik dengesizliklerde görülür. Bunlarda bilier enfeksiyonun rolü yoktur. Parlak siyah renkte, düzensiz biçimde, çok kez multipl yarısi radiodense taşlar olup safra taşı olgularının %10'unda bulunur. Bunlara siyah safra taşları da denir, dış görünüşleri de kesitlerinin görünüşüde böyledir(73).

b)Kalsiyum bilirubinat taşları:Yumuşak, sarı veya kahverengi, toprak rengindedir, parlak değildir ve kötü kokuları vardır. Genellikle safra yollarında bulunurlar. Bilier enfeksiyonlarda oluşan bu tip genellikle safra yollarında veya bazende intrahepatik safra kanallarında oluşur. Sıklıkla safra kültürlerinde E.coli üremektedir. Genellikle striktürler, bilioenterik anastomozlar, parazitler sonucu sekonder gelişen taşlardır. Sayı ve büyüklükleri kişiden kişiye değişir(73).

SİTOKİNLER

1970'li yıllarda immun sistemde, hücreler arası iletişimi sağlayan immunglobulinler dışında başka aktif moleküllerinde olduğu saptandı. Enfeksiyon ve cerrahi travmaya maruz kalan hastalar büyük oranda sitokin denilen endojen mediatörler tarafından kontrol edilen hemodinamik, metabolik ve immun cevap değişiklikleri gösterirler(26). Özelleşmiş dokular tarafından yapılan ve etkilerini esas olarak endokrin yollar üzerinden gösteren klasik hormonal mediatörlerin aksine sitokinler hasarlanan bölgedeki değişik hücre tipleri ve sistemik immun hücreler tarafından yapılan glikoprotein ve polipeptid yapıda ajanlardır. Hormonlardan daha önceden yapıp depo edilmemeleri ve asıl olarak parakrin ve otokrin mekanizmalarla etki göstermeleri ile ayrılırlar. Hasar sonrası ortaya çıkmış olmaları veya stimüle olmuş hücrelerdeki aktif gen transkripsiyonu ve translasyonu olduğunu gösterir(26).

Sitokinler gen transkripsiyonunu düzenleyen intrasellüler sinyal yollarının aktivasyonuna yol açan spesifik hücresele reseptörlere bağlanırlar(74,75). Bu mekanizma ile sitokinler immun hücre aktivitesi, farklılaşma, çoğalma ve sürviyi etkilerler. Sitokinler ayrıca inflamatuvar cevabı güçlendiren ve azaltan diğer sitokinlerinde aktivitesini ve yapımını düzenlerler. Çok çeşitli hücre tiplerini aktive etme kapasitesi ve eşit oranda çok çeşitli cevaplar oluşturması bunların pleotrofizm özelliğinin azlığına işaret eder(26).

Sitokinler enfeksiyon ve hasar alanına inflamatuvar cevabı yönlendiren ve yara iyileşmesini indükleyen mediatörlerdir. Bazende organizmaya zararlı olabilmektedirler. Örneğin lokal hasar alanında olan aşırı proinflamatuvar sitokin üretimi septik şoktaki hemodinamik instabilite veya kas kaybına yol açan metabolik bozukluk gibi sistemik etkilere yol açabilir. Ağır bir travma veya sepsis sonrası devamlı, aşırı proinflamatuvar sitokin cevabı organ hasarına katkıda bulunarak multipl organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir(26). Antienflamatuvar sitokinlerin bulunması bu abartılmış reaksiyonların

şidetini azaltabilir. Ama buda aşırıya kaçtığında hastayı immunité yönünden zayıf ve enfeksiyöz morbiditeye maruz kalma riskini arttırmaktadır(26,76).

Sitokinler; interlökinler, TNF ailesi, interferonlar, hemopoetik büyüme faktörleri ve kimokin ailesi olarak 5 grup altında incelenebilirler. Sitokinler birçok hücreden salgılanırlar. Bu hücreler monosit/makrofaj, mezenkimal hücreler, NK hücreleri, B hücreleri, T hücreleri, nötrofiller, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, astrositler ve mikroglial hücrelerdir. Günümüzde IL 1 'den IL 18'e kadar interlökin tespit edilmiştir(77).

Sitokinler moleköl ağırlığı 30 kDa'da, polipeptid veya glikoprotein yapıda, monomerik yada multimerik yapıdadırlar. Tek bir polipeptid yapıda olup antijene spesifik değillerdir. Hedef hücre üzerinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak onları aktive ederler. Sitokinlerin çoğunun reseptörlerinin ekspresyonu spesifik sinyallerle regüle edilmektedir. Sitokinlere karşı oluşan hücreyel yanıt için yeni mRNA ya ve protein sentezine ihtiyaç vardır. Sentez edildikten sonra hızla salınırlar(26). Sitokinler değişik hücre tipleri üzerine etki ederler(pleiotropizm)(78). Aynı hedef hücre üzerinde sıklıkla çok yönlü farklı etkileri vardır. Bireysel sitokinlerin çoğu çok yönlü, farklı hücre tipleri tarafından(limfokinler veya monokinler) üretilirler(26). Birçok hedef hücre bölünmesinin regülatörleri olarak görev yaparlar(78).

SİTOKİNLERİN FONKSİYONLARI

Sitokinler farklı hücre tiplerinde çok değişik aktivite gösterirler. Fonksiyon bakımından 4 kategoriye ayırmak mümkündür(79).

1.Doğal immunitenin mediatörleri:Bunlar mononükleer fagositlerdeki infeksiyon ajanları tarafından salınmaktadır(IFN-alfa,TNF-alfa,IL-1,IL-6,kimokinler).

2.Lenfosit aktivasyonu,büyümesi ve farklılaşmasını sağlayan mediatörler:Bunlar T lenfositler tarafından spesifik antijen tanınmasına yanıt olarak salınmaktadır(IL-2,IL-4).

3.İnflamasyonu regüle eden mediatörler:T lenfositler tarafından spesifik antijen tanınmasına yanıt olarak salınan nonspesifik inflamatuvar hücreleri aktive ederler(IFN-gama,IL-10,IL-12).

4.Olgunlaşmamış (immatür) lökositlerin büyüme ve farklılaşma mediatörleri:Hem uyarılmış lenfositler,hemde diğer hücreler tarafından üretilirler.(GM-CSF,M-CSF,G-CSF,IL-3,IL-7).

Bu kategorizasyon belirli bir sitokinin en önemli biyolojik davranışlarıyla ilgili olarak yapılmaktadır. sitokinlerin çoğu birden fazla fonksiyon gösterirler.

İNERLÖKİN-6 (IL-6)

İlk kez 1986 yılında bulunmuştur. IL-6, 20-30 kDa molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. İnsan IL-6 sı 28 aminoasid sinyal peptit olup 212 aminoasid içermektedir(80,81). IL-6; monositler/makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezenşimal hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, T hücreleri, B hücreleri, granülositler, mast hücreleri ve tümör hücreleri tarafından üretilirler(80,82). IL-6 nın bu şekilde çeşitli hücrelerde yapımı, farklı sinyaller tarafından pozitif yada negatif olarak regüle edilmesine neden olur. IL-6 genleri 7.'inci kromozomun kısa kolunda (7p21) lokalize olup geninde dikkati çekecek kadar çok polimorfizm vardır(80). IL-6 reseptörü tek bir transmembran segmenti ile 468 aminoasid içermektedir. İntrasitoplazmik kısımda 82 aminoasid, membranda 28 aminoasid, ekstrasellüler kısımda 339 aminoasid bulunur. Tablo 2' de IL-6 nın dokularda oluşturduğu sinyaller görülmektedir(83).

TABLO- 2 : IL-6 NİN ÇEŞİTLİ DOKULARDA OLUŞTURDUĞU SİNYALLER

A. Farklılaşma ya da spesifik gen ekspresyonunun indüksiyonu

- 1- B hücrelerinde Ig yapımını
- 2- Karaciğer hücrelerinde akut faz proteinlerini
- 3- Sitotoksik B hücre farklılaşmasını
- 4- G0-G1 den hematopoetik stem hücrelerini aktive eder.

B. Hücre büyümesi stimülasyonu:

- 1- Miyeloma/Plazmastoma hücrelerinin büyümelerini
- 2- T hücre büyümesini
- 3- Mezenşimal hücre büyümesi

C. Hücre büyümesinin inhibisyonu:

- 1- Myeloid lösemi hücrelerinin (M1 hücreleri) büyümesini
 - 2- Meme karsinom hücre serilerinin büyümesini
-
-

TABLO- 3: IL-6 NİN BİYOLOJİK FÖNKSİYONLARI

B hücreleri

- İmmunglobulin üretimi
- Hibridoma/plazmastoma/myeloma hücrelerinin proliferasyonu
- EBV-infekte B hücrelerinin proliferasyonu

T hücreleri

- T hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiasyonu
- Sitotksik lenfositlerin diferansiasyonu
- IL-2 reseptörünün indüksiyonu
- NK hücreleri aktivitelerinin artması

Hematopöietik progenitör hücreleri

- Multipotensiyel hematopöietik koloni formasyonunun artması

Megakaryosit hücreler

- Megakaryosit olgunlaşması

Makrofajlar

- Myeloid lösemik hücrelerin çoğalmasınıninhibisyonu
- Myeloid lösemik hücrelerin makrofaj diferansiasyonu

Hepatositler

- Akut faz protein sentezi

Kemik metabolizması

- Osteoklast formasyonunun stimulasyonu
- Kemik resorbsiyonunun indüksiyonu

Kan damarları

- Platelet Derive Growth(PDG) faktör indüksiyonu
- Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu
- Kalp üzerine negatif inotropik etki

Nöronal hücreler

- PC12 hücrelerinin nöral diferansiasyonu
 - Kolinerjik nöronların survival desteği
 - ACTH sentezinin indüksiyonu
-

IL-6 hücre tipine bağı olarak hücre proliferasyonunu indükler, inhibe eder yada etki etmez. IL-6, olgun B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine dönüşümünü indükleyen, T hücre kökenli lenfokin olarak tanımlanmıştır(84). IL-6 T hücrelerinin aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasını sağlar. IL-6 monoklonal antikorlar yada lektinler ile aktive olmuş periferel T hücreleri ve olgunlaşmamış timositlerin proliferasyonunu stimüle eder. IL-1 ve TNF , IL-6 ya sensitiviteyi artırır ve IL-6 üretimini indükler. Akut faz proteinleri, başlıca karaciğerde sentez edilir. Akut faz yanıtında akut faz proteinleri artar veya azalır. Akut faz yanıtı, doku haraplanmaları yada inflamasyonlara karşı gelişen sistemik bir reaksiyondur. Lökositoz, ateş, vasküler permeablitede artış, plazma metal ve steroid konsantrasyonunda değişme, akut faz proteinlerinde artışla karakterizedir. Akut faz proteinlerinin hepatositlerden sentezi IL-1,TNF,IL-6 ve HSF tarafından regüle edilmektedir(82,84).

IL-6 plazma, BOS, idrar, peritoneal, plevral ve eklem sıvıları gibi biyolojik sıvılarda ölçülebilir. IL-6 , travma ve inflamasyondan hemen sonra kanda yükselmeye başlar. Olaydan 1 saat sonra kanda tespit edilebilir. 4-6 saat sonra maksimum seviyesine ulaşır. Yaklaşık 10 gün gibi uzun bir süre kanda tespit edilebilir(84).

MALONDİALDEHİT (MDA)

Hücre membranları serbest radikal hasarına yatkın poliansatüre yağ asitleri (PUFA) bakımından zengindir. PUFA nin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu sonucu membran akışkanlığı ve permeabilitesi bozulur (85).

Serbest radikallerin membran proteinlerine ve PUFA ne saldırımları sırasında birçok oksijene olmuş bileşik, özellikle malondialdehit (MDA) gibi aldehitler oluşmaktadır. Primer bölgede oluştuktan sonra kan akımı yolu ile diğer organ ve dokulara ulaşan lipid peroksidasyon ürünleri, lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Sonuçta hücre hasar ve doku harabiyeti meydana gelir. Çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler daima lipid peroksidasyonu sonucu oluşurlar. Lipid peroksidasyonunu, oksidatif stres ve hasarın süregelen siklusunun bir parçası olarak düşünmek daha uygundur. Lipid peroksidatif hasarı, yağ dokusuyla sınırlanamaz. Çünkü, lipid peroksidatifleri kollojenin çapraz bağlanması ve esmerleşmesinin bir nedenidir. Lipid ve proteinlerin oksidatif kimyasındaki dönüşümler proteinlerin artmış glikolizasyonuna, lipid bileşiklerinin oksidasyonu sonucuna ve proteinlerin oksidasyonu sırasında fluoresansın oluşmasına neden olurlar(86). Travma gibi doku hasarına yol açan durumlarda hücre membranında meydana gelen hasar lipid peroksidasyonunda artışa bu da MDA nin kan düzeyinin artışına yol açacaktır(85,86).

AKUT FAZ REAKTANLARI

Travma sonucunda meydana gelen doku hasarında veya inflamasyonda meydana gelen sistemik reaksiyona akut faz yanıt denilmektedir. Akut faz yanıtta başlıca rolü oynayan organ karaciğerdir. Karaciğerden bu olaya cevap olarak akut faz reaktanları yapılıp kana verilmektedir. Akut faz yanıtında akut faz proteinleri artar ve azalır. Akut faz yanıt; lökositöz, ateş, vasküler permeablitede artış, plazma metal ve steroid konsantrasyonunda değişme, akut faz proteinlerinde artışla karakterizedir(87). Akut faz reaktanlarının karaciğerde sentezi sitokinler tarafından regüle edilmektedir. IL-1 ve IL-6, akut faz reaktanlarının en önemli indükleyici sitokinleridir(82,84).

SERULOPLAZMİN

Seruloplazmin yaklaşık 160.000 molekül ağırlığında plazma konsantrasyonu 30 mg/dl olan alfa-2 globulindir. Bakır içeriğinden dolayı mavi bir rengi vardır ve plazmada mevcut bakırın %90 ını taşır. Plazmada geri kalan bakır albumine bağlı olarak taşınır. Bakırın albumine bağlanma sıklığı, seruloplazmine olan bağlanmasından daha azdır. Selüloze elektroforezinde hızlı alfa-2 bölgesinde göç eder. Seruloplazmin yapısında %10 karbonhidrat içerir(88).

Seruloplazminin önemli fonksiyonları vardır.En önemlilerinden biri oksidaz aktivitesi göstererek enzim gibi davranmasıdır. Fe (II) nin Fe(III) e oksidasyonunun hızlı katalizini sağladığı ve ferooksidaz aktivitesinin Fe(II) nin hücre yüzeyinde demirin transferrine bağlanması için ilk aşama olarak transformasyonu için esansiyel olduğu saptanmıştır(88,89,90).

Seruloplazmin, plazmada bakır için major transport proteini olarak düşünülmüyordu, ancak seruloplazminde bakırın ihmal edilir ölçüde turnoveri olduğu gösterildi. Seruloplazmin karaciğerde sentezlenir ve salgılanır. Seruloplazmin molekülü

bakır hücre içine alır ancak bakır proteinden uzaklaştırılırsa verebilir. Bakırın barsaklarda karaciğere dialize edilebilir formda transport edildiği ve burada seruloplazmin ile bakırın birleştiği ve kana salındığı görüşü hakimdir. Artmış bakır emilimi, artmış seruloplazmin üretimine ve rezorbe olmayan bakır-seruloplazmin kompleksinin safraya artan salınımına sebep olur. Bu yüzden seruloplazmin üretimi, potensiyel bakır toksisitesi için ilk aşama reaksiyonu sağlar (89,90).

Seruloplazmin geç bir akut faz proteindir(92). Seruloplazmin antioksidan özelliğe sahiptir. Seruloplazmin ve transferrinin in vitro plazmadaki antioksidan aktivitenin büyük bir kısmını oluşturduğu gösterilmiştir. Seruloplazmin lipid peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumunu inflamatuvar hadiselerde ve travma sonrası hasarda engelleyebilir. Bu seruloplazminin akut faz reaksiyonundaki üstlendiği görev olarak düşünülmektedir(90,91,92).

Seruloplazminin plazma seviyesi enfeksiyonlar, malignite ve travmada artar. Özellikle bilier sistem enfeksiyon yada obstrüksiyonlarında artar. Seruloplazminin en önemli klinik uygulaması Wilson hastalığında teşhistedir. Tipik olarak bakır konsantrasyonu artarken seruloplazmin azalır (90,92).

Seruloplazminin normal seviyeleri: Yeni doğan;	1-3 aylık	5-18 mg/dl
	6-12 aylık	33-43
	13-36 aylık	26-55
Çocuklar ;	4-5 yaş	27-56
	6-7 yaş	24-48
	7 yaş üstü	20-54
Erişkin ;		18-45

TRANSFERRİN

Transferrin (TRF) demir transportu için ana plazma proteini olup plazmadaki konsantrasyonu total demir bağlama kapasitesi ile doğru orantılıdır. TRF negatif akut faz reaktanıdır. Molekül ağırlığı 80.000 olan bir beta-1 globulindir.Yapısında %6 karbonhidrat içerir. TRF pek çok pozitif iyonla bağlanabilir ama sadece demir-bakır bağlanması fizyolojik önem taşır. TRF nin bir molekülü 2 ferrik iyonla bağlanır, in vivo bağlantılı olduğu anyon bikarbonattır. TRF nin demire bağlanması ortam pH'sı ile ilişkilidir, pH azalırba bağlanma azalır. Seruloplazminin Fe (II) nin Fe (III) e

oksidasyonuna aracılık ettiği Fe (III) ün TRF e bağlanmasının başlangıç basamağı olduğu düşünülmektedir (87).

Transferrin karaciğerde sentez edilir ve küçük oranlarda da retiküloendotelial sistem ve testis -over gibi endokrin bezlerde de sentez edilir. Plazma seviyeleri demirin kullanılabilirliğiyle kolaylıkla regüle edilir, demir eksikliği plazma seviyeleri yükseldikten sonra ve demirle başarılı tedaviden sonra normale seviyelerine döner. Ekstrasellüler TRF nin yarısı dışarıya, lenf ve serebrospinal sıvı gibi vasküler kompartmandaki vücut sıvılarıyla atılır. Bunlar TRF nin intrasellüler demir metabolizmasındaki ve kısmen intestinal mukoza hücrelerindeki tutulumunu gösterir(92).

Apoprotein, hemoglobin katabolizmasıyla serbestleşmiş ve intestinal mukozadan absorbe olmuş demiri bağlar. TRF-Fe(III) kompleksi plazmadadır, sonra demiri depolama bölgelerine (K.C. ve RES) taşır. Burada ferritin ve hemosiderine parçalanır. Hemoglobin, myoglobin ve sitokrom gibi bileşikler içeren hücrelerde demir sentez edilir(92,93).

Plazma TRF seviyelerinin değerleri anemilerin tanısı ve tedavisinin düzenlenmesinde büyük önem arz eder. Birçok yaygın hastalıklarda, demir eksikliği veya hipokrom anemide, TRF seviyeleri artmış sentez nedeniyle artar, fakat protein demirle çok az satüre edilir. Çünkü plazma demir seviyeleri düşüktür. Diğer yönden eğer anemi eritrositlerdeki demir bileşiminde iflasa sebep oluyorsa TRF normal veya düşük olur, fakat protein demirle yüksek oranda satüre olur. Demir yüklenmesinde TRF konsantrasyonu normal fakat satürasyonu % 55 den fazla olur ve daha da artabilir(Normali:%30-38) (92,93).

Transferrin negatif akut faz reaktanı olup düşük seviyeleri inflamasyon ve malignitede albumin, prealbumin ve lipoprotein düşüşünü gösterir. Kronik karaciğer hastalıklarında, nefrotik sendromda protein kaybettiren enteropatide ve malnutrisyonda da TRF seviyeleri düşüktür. Yüksek TRF değerleri gebelik ve östrojen tedavisi sırasında ortaya çıkar(93).

TRF normal değerleri : Yenidoğan : 130-275 mg/dl
Erişkin : 220-400 mg/dl
60 yaş üstü : 180-300 mg/d

HAPTOGLOBULİN

Haptoglobulin, ekstrakorpüsküler hemoglobini (Hb) kovolan olmayan sıkı bir kompleks tarzında (Hb-Hp) bağlayan bir plazma glikoproteinidir. İnsan plazmasında haptoglobulin miktarı 40-180 mg/dl arasında değişir. Her gün yıkılıma uğrayan hemoglobinin yaklaşık % 10'u dolaşıma salınır ve bundan dolayı ekstrakorpüskülerdir. Geri kalan % 90 histiositer sistemin hücreleri tarafından yıkılıma uğrayan yaşlı ve zedelenmiş kırmızı kan hücrelerinde bulunurlar. Hemoglobinin moleküler ağırlığı yaklaşık 65.000 civarındadır. Buna karşın insanda bulunan haptoglobulinin en basit polimorfik formunun molekül ağırlığı 90.000 civarında olup Hp-Hb kompleksinin molekül ağırlığı takriben 155.000 olur. Serbest hemoglobin böbrek glomerüllerinden geçerken Hb-Hp kompleksi glomerülden geçemeyecek kadar büyüktür(88,89,91).

Haptoglobulinin fonksiyonu böbreklerden serbest hemoglobinin kaybını engellemektir. Böylece vucut için önemli olan hemoglobin içindeki demir kaybı engellenmiş olacaktır(89).

İnsan haptoglobulini insan plazmasında Hp 1-1 , Hp 2-1 , Hp 2-2 olmak üzere 3 polimorfik biçimde bulunmaktadır. Haptoglobulin agarose ve sellüloz asetat elektroforezde alfa-2 bölgesinde hareket eden glikoproteindir. Molekül disülfid bağları ile bağlı alfa ve beta olmak üzere birbirine eşit olmayan 2 zincir içerir. Hp 1-1 alfa-1 ve beta zincir, Hp 2-1 alfa-1 alfa-2 ve beta zincir, Hp 2-2 alfa-2 ve beta zincir içerirler. Haptoglobulinin polimorfik formları arasında anlamlı bir fonksiyonel farklılık saptanmamıştır. Haptoglobulin sadece karaciğerde önemli miktarda sentezleniyor görünmektedir(91,93).

Haptoglobulinin primer fonksiyonu plazmada serbest oksihemoglobinin bağlaması görünmektedir. Haptoglobulinin 1 molekülü hemoglobinin 2 molekülünü bağlar ve bu bağlanma irreversibldir. Haptoglobulin ile hemoglobin A,F,S veya C'nin globulin kısmının alfa zinciri arasında olur. Haptoglobulin , methemoglobin, heme yada

alfa zinciri olmayan sıradışı hemoglobin formlarına bağlanmaz. Hp-Hb kompleksinde hemoglobinin oksijene bağlanma karakteristiği değişmiştir. Kompleks retiküloendotelial sistemde dakikalar içinde plazmadan temizlenir. Akut bir i.v. hemoliz halinde total dolaşan haptoglobulin havuzu 3gr hemoglobin bağlama kapasitesindedir. Şiddetli tek bir hemoliz atağı haptoglobulini tamamen bitirebilir. Böyle hızlı bir tükenmeden sonra haptoglobulinin plazma seviyesi 1 haftada normale döner(91,93).

Haptoglobulin doku hasarı ve inflamasyonda artışı gösteren, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Yanıklar veya nefrotik sendrom gibi büyük miktarlarda düşük molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin kaybolduğu hallerde rölatif bir artış gösterebilmektedir. Düşük haptoglobulin seviyeleri artmış i.v. hemoliz, hemolitik anemiler, trasfüzyon reaksiyonları ve malarya gibi durumlarda saptanabilir. Ekstravasküler kompartmanda hemoliz genelde plazma haptoglobulin konsantrasyonlarını etkilemez. Karaciğer hastalıklarında da seviye düşebilir(92).

Normal değerleri: Yeni doğan : 5 – 48 mg / dl
Erişkin : 30 – 215 mg / dl

C- REAKTİV PROTEİN (CRP)

Akut inflamatuvar durumlarda veya bazı tip doku hasarlarına ikincil olarak bazı proteinlerin plazma düzeyleri artar(94,95). Akut faz proteinleri olarak da bilinen proteinlerden en önemlilerinden biri de C- reaktive proteindir(CRP). Pnömonokların C polisakkaridi ile reaksiyona girdikleri için böyle isimlendirilmişlerdir. CRP deki yükselmeler % 50 kadar ufak bir miktardan 1000 katına kadar değişiklikler gösterebilir(96,97,98). Bu proteinin düzeyi kronik inflamatuvar durumlarda ve kanserli hastalarda genellikle yükselmiştir. CRP nin vücudun inflamasyona ve doku hasarına karşı oluşturduğu yanıtta rol oynadığına inanılmaktadır. CRP klasik kompleman yolunu uyarabilir. Güncel çalışmalar mononükleer fagositik hücrelerden salınan IL-1 ve IL-6 nın hepatositlerden akut faz reaktanlarının sentezlenmesinde indükleyici ajan olduklarını göstermişlerdir. Operasyon sonrası CRP ölçümü cerrahi travmaya karşı akut faz cevabı şiddetini gösterir. CRP travma ve inflamasyonu takiben 12 saatte yükselmeye başlamakta 48-72 saatte peak seviyesine ulaşmakta ve 1 hafta sonra normal düzeye inmektedir(8,13,25,98,99,100).

AKUT KOLESİSTİT

Safra kesesinin kimyasal ve bakteriyel iltihabıdır ve uygun tedavi yapılmazsa yaygın peritonit ve ölümlle sonuçlanabilir(101,102). Bu tablo bazen ağır morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Akut kolesistitli hastaların %90-95'inde kolelitiaz ve sistik kanalın ya taşla yada iltihap ve ödemle tıkanıp saptanmıştır(102). Bu tablo sırasında safra kesesi içindeki safra steril kalabilir, ama enterik mikroorganizmalarla enfekte olarak perforasyon ve abse komplikasyonuna kadar gidebilir(101,102,103). Akut kolesistit insidansı değişkenlik göstermektedir, 50 yaşa kadar kadınlarda erkeklerden 3 misli, 50 yaş sonrası 1,5 misli sıklıkla görülmektedir(101).

Akut kolesistitin oluşmasında başlıca rol oynayan faktörler duktus sistikusun obstrüksiyonu, iskemi ve infeksiyondur(101). Akut kolesistitlerde en sık görülen tablo taş veya taşların sistik kanalı tıkaması sonucunda safra kesesinde şiddetli kontraksiyonlar olması (bilier kolik) ve eğer taş sistik kanala düşmezse kontraksiyonların artması sonucunda safra kesesi duvarında ödem başlamasıdır. Obstrüksiyonun devam etmesi sonucunda ödem artar ve buda safra kesesi mukozasının epitel hücre tabakasının zarar görmesine neden olur. Sonuçta lokal inflamasyon olur. Taş sistik kanala düşer veya safra kesesi duvarının paralizi ile kontraksiyonlar azalırsa akut inflamasyon geriler. Eğer olay ilerlerse inflamasyon ve mukoza ödemi artar. Bu da venöz - lenfatik obstrüksiyona ve mukoza iskemisine yol açar. Safra kesesindeki safranın akımının önlenmesine bağlı olarak kese distansiyona uğrar ve safra kesesinin hidropsuna yol açabilir. Safra kesesi hidropsunda kese içindeki safra renksizdir. Bunun sebebi safra pigmentlerinin absorpsiyonu ile kese içinde sadece mukus salgısının kalmasıdır (beyaz safra). Bu durum uzun süreli sistik kanal obstrüksiyonuna işaret eder. Akut kolesistitte %30-40 oranında safrada mikrobik üreme olur. Zaman geçtikçe bu

oran artar. Ama akut kolesistitin başlamasında bakterilerin önemli rolü yoktur. Kültürlerde üretilen bakteri E.coli'dir. Safra taşının mukozaya basısı sonucu iskemi, bazı olgularda tüm mukoza nekrozu ve dökülmesi ile sonlanan ülserasyon gelişir. Kesenin tüm katlarını ilgilendiren iltihabi süreç, ödem mukoza iskemisi sonucu safra kesesi duvarının gangreni ve perforasyonu ile sonuçlanabilir(101,102,103).

Akut taşsız kolesistit akut olguların %4-8'ini teşkil eder. Erkek kadın oranı 1/1,5'tir. Ciddi yanık, travma, major operasyonlar gibi hemodinamik insitabilite bozulmuş, sıvı elektrolit dengesizlikleri olan TPN uygulanmakta olan hastalarda görülmektedir(104). Nadiren sepsis, sık kan transfüzyonları yapılan hastalar ve yatalak hastalarda görülmektedir.

Akut amfizematöz kolesistit akut vakaların % 1-2'sini teşkil eder. Olguların %75'i erkek ve % 40'ı diabetiktir. 60 yaş erkeklerde sıktır. Özelliği safra kesesi duvarı ve lümeninde gaz tespit edilmesidir. Bu gaz ADBG'de gösterilebilir. Olguların %50'de C.perfringens, E.coli ve Klebsiella kültürde üretilmiştir. Hastalık ani başlar ve erken dönemde toksik hale gelir(101,106).

Klinik bulgular:

Karın ağrısı: Bu tip hastalar daha önce üst karın ağrıları geçirmiştir. Akut kolesistit eski ağrıların tekrarlaması şeklinde ve sıklıkla yemekten sonra başlar. Kısa sürede ağrı devamlı hale dönüşür. Ağrının sebebi tıkanmış duktus sistikusa karşı olan safra kesesi kontraksiyonlarıdır (safra kesesi koliği)(101). Akut kolesistit ilerledikçe inflamasyon ve iskemi safra kesesinin tüm katlarına ve peritona yayılır. Ağrı devamlı ve daha şiddetli hale gelir(103). Ağrı sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede yada her iki yerde olur. Bele ve sağ skapula ucuna vurabilir. Olay diyafragmaya uzandığı vakit sağ omuz ağrısı ortaya çıkar. Safra kesesi koliğinde ağrı genellikle 3-4 saat sürer ve şiddeti azdır. Ağrının şiddeti ve süresi artarsa akut kolesistit geliştiği düşünülmelidir(102,103).

Kusma : Genellikle ağrıya eşlik eder. %50-85 vakada mevcuttur(101,103).

Bulantı: Olguların %90'ında mevcuttur(101).

Fizik muayene:

Ateş: Olguların %95'inde yüksektir. Yaşlı insanlarda, steroid ve antiinflamatuvar kullananlarda yüksektir. 38-38,5 derece arasındadır(103).

Nabız olguların %90'da artmıştır(103).

Sağ üst kadranda ve epigastriumda hassasiyet:En güvenilir bulgudur. Olguların yarısında kas defansı ve aktivasyon duyarlılığı mevcuttur.Yaşlılarda kas defansı olmayabilir(101,103).

Murphy işareti:Sağ subkostal bölgenin derin palpasyonu sırasında soluk alma istenirse meydana gelen ani duyarlılık,hastanın soluk almasını durdurmaya zorlar. Her zaman pozitif olmayabilir (101,10,103)

Sağ üst kadranda kitle:Olguların %40'ında vardır. Hidrops kese veya keseye yapışmış omentum ve transvers kolonun yapmış olduğu kitledir(101).

Sarılık olguların %10'unda görülür(101).

Laboratuvar :

Lökositoz: %85 olguda mevcuttur. Çoğu vakada 12.000-15.000 /mm³ arasında seyreder. İnflamasyonun şiddetine paralel olarak artış gösterir. Lökosit sayısı 25.000 /mm³'ü aşarsa perforasyon akla gelmelidir(103). Yaşlı kimselerde lökositoz görülmeyebilir.

Bilirubin yüksekliği sarılık ortaya çıkacak kadar değildir. Genellikle 4 mg'ın altındadır. 4 mg'ın üstünde ise koledokta taş bulunma olasılığı artar. 5-6 mg'dan fazla ise safra kesesi perforasyonu akla gelmelidir. Safra peritona dökülmekte ve safra pigmentlerinin hızla absorpsiyonu sonucu bilirubin hızla yükselmektedir(101,102).

Amilaz yükselebilir.

Alkalen fosfataz yükselebilir.

AYIRICI TANI

- 1-Peptik ulkus perforasyonu
- 2-Akut pankreatit
- 3-Akut apandisit
- 4-Akut viral hepatit
- 5-Akut gonokokal perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis sendromu)
- 6-Sağ akciğer'de bazal pnomoni
- 7-Akut myokard infarktüsü

KOMPLİKASYONLAR

- 1-Safra kesesi gangreni**
- 2-Safra kesesi perforasyonu**
- 3-Akut pankreatit**
- 4-Subdiafragmatik ve subhepatik abse**
- 5-İntrahepatik abse**
- 6-Pyeloflebitis**
- 7-Safra kesesi ampiyemi**
- 8-Kolesistoenterik fistül**
- 9-Peritonit**
- 10-Perikolesistik abse**

KRONİK KOLESİSTİT

Safra kesesi ve yolları hastalıklarının en sık karşılaşılanıdır. Hemen her vakada taş ile birlikte bulunur ve onun komplikasyonlarından biridir(101). Taşlı safra kesesi duvarında kronik iltihabi değişiklikler bulunmakla birlikte bazı klinik semptomları bulunan hastalarda safra kesesi duvarı normal olarak bulunabilir. Bazı hastaların başlangıcında bir akut kolesistit atağı vardır ve sonradan kronik kolesistit gelişir(Sekonder kronik kolesistit). Diğerlerinde böyle bir tablo görülmeden doğrudan kronik kolesistit semptomları belirir (Primer kronik kolesistit). Safra kesesi duvarındaki akut kolesistit değişiklikleri 2-3 haftada iyileşir. Aradan 1 yıl geçtikten sonra bakıldığında safra kesesinde granülatöz değişiklikler, fibroblast proliferasyonu ve kollojen teşekkül ettiği saptanabilir(101,106). Granülomalar genellikle kolesterol içerirler ve safra kesesi duvarında Aschoff-Rokitanski sinüsleri meydana gelir. Mukoza incilir ve kas lifleri arasında fibrozis görülür. Safra kesesi fibrozise bağlı olarak küçülmüştür. Primer kronik kolesistitte bu değişiklikler görülmez. Safra taşı hemen her zaman mevcuttur. Kas tabakasında bazen hipertrofi görülebilir(101).

Klinik:

Ağrı:Kronik kolesistitin en tipik bulgusudur. Rekürrent sağ üst kadran ağrısı en başta gelen belirtidir. Ağrı genellikle sırta ve bele vuran kolik karakterde yarım saat ile 5-6 saat devam edebilir. Sistik kanalın taş ile tıkanmasıyla oluşan ağrıdır. Ağrı bazı hastalarda yemekten sonra ortaya çıkar. Devamlı bir rahatsızlık şeklinde veya birkaç dakika ile birkaç saat devam edebilir(101,106,107).

Bulantı ve kusma genellikle ağrıya eşlik eden bulgulardır.

Hazımsızlık

Yemeklerden sonra şişkinlik

Yağlı gıdalardan sonra rahatsızlık hissi

Fizik muayene bulguları çok sınırlıdır.Ağrı olduğu zaman sağ üst kadranda istemli kas defansından başka bir bulgu yoktur.

AYIRICI TANI

- 1-Peptik ulkus
- 2-Hiatus hernisi
- 3-Spastik kolit
- 4-Renal kolik
- 5-Sağ kolon kanseri
- 6-Rekürrent pankreatit
- 7-Pyelonefrit

RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

DÜZ KARIN GRAFİSİ

Safra taşlarının %15'i kalsiyum içerdiği için direkt karın grafisinde saptanabilir. Kronik kolesistit hastalığının bir sekeli olan safra kesesi duvarının tümünün kalsifiye olduğu porselen safra kesesi direkt grafide saptanmaktadır. Bu sekel %25 oranında safra kesesi kanserinin öncüsü olarak kabul edilir. Sistik kanalının tıkanmasıyla birlikte görülen kalsiyum sütü safra (milk of calcium bile) en iyi direkt grafide görülür(109). Taş içindeki kolesterol kristallerinin büzülmesi sonucu oluşan küçük yarıkların gaz ile dolması sonucunda lüsent çizgilenmeler ortaya çıkar ve direkt grafide üçlü bir yıldız(Mercedes Benz belirtisi) görülür(108,109).

Akut kolesistitte hastalığın ilerleyip komşu peritonu etkilemesiyle oluşan komşu intestinal segmentlerde motilite inhibe olması sonucu düz grafide içi hava dolu barsak segmentleri (Sentinel loop belirtisi)görülür. Safra yollarında hava düz karın grafisinde tespit edilebilir(108,109). Bu durum amfizematöz kolesistit, safra kesesi veya koledok ile gastrointestinal sistem arasında oluşan fistül, süpüratif kolanjit veya biliyer enterik anastomozlarda görülür.

ORAL KOLESİSTOGRAFİ

Iopanoik asid gibi iyodlu bir kontrast madde (Telepaque) muayeneden bir gün önce ağızdan verilir. Bu madde barsaktan absorbe edilip karaciğerde tutulur. Glukronik asidle konjuge edilerek safraya itrah edilir. Safrada safra kesesinde konsantre edilir. Safra kesesinin içindeki kontrast madde içeren safra röntgende safra kesesini görüntüler(108). Oral kolesistografide safra kesesi içindeki taş, polip yada çamur görülebilir(2-3 mm ve daha küçük taşlar görülmez). Opak maddenin alımından 14-48. saatlerde yatarak yada ayakta karın grafileri çekilir. Oral kolesistografi %97-99 tanısal özelliği vardır(108,109).

Oral kolesistografide safra kesesinin hiç görülmediği durumlar; malabsorbsiyon, diare ile giden hastalıklar, safra kesesi hastalıkları ve sistik kanal obstrüksiyonu, kusma, farengeal poş, akalazya, pylor stenozu, sarılık, karaciğer fonksiyon bozuklukları, safra kesesi agenezisi, ektopik kese, akut pankreatit durumlarıdır(108).

Oral kolesistografi karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda ve bilirubin düzeyi 1,8 mg/dl üzerinde olanlarda yapılmamalıdır(109).

İNTRAVENÖZ KOLANJİOGRAFİ

İntravenöz olarak verilen meglumin iodopamid hepatositler tarafından kandan alınarak safra ile atılır. Safra yollarının İ.V. kolanjiografide gösterilebilmesi için serum bilirubin düzeyinin 4 mg/dl nin altında olması gereklidir(109).

Hipersensitivite reaksiyonu, gebelik, iskemik kalp hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalıklarında yapılması kontrendikedir. İlaça bağlı kusma, karın ağrısı, kaşıntı, eritem, hipotansiyon ve dispne yan etkiler sık karşılaşılan komplikasyonlardır(108,109).

Sistik kanal obstrüksiyonu ile birlikte olan akut kolesistit tanısında yararlıdır. Safra kesesinin opasifiye olmaksızın koledok kanalının opasifiye olması İ.V. kolanjiografide sistik kanal obstrüksiyonu için karakteristiktir(108,109).

ULTRASONOGRAFİ (USG)

Yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak uygulanan bir tanı yöntemidir. Her hastada uygulanabilmesi ve kontrendikasyonunun bulunmayışı, safra sistemi hastalıklarının tanısındaki üstün başarısıyla geniş ölçüde kullanılmaya başladı(108). Kolelitiaz tanısında en çok kullanılan metod USG'dir. USG ile genellikle 1-2 mm den büyük çapta taşların farkına varabilir. Sağ üst kadranda ağrıların tümör ve abse gibi başka nedenlerini ekarte edebilir. Safra kanalının dilatasyonunu göstererek koledok taşı olasılığını belirtebilir. Safra kesesi duvarının kalınlaşmasını da gösterebilir(108,109,110,111).

Ultrasonografide gölge yapan ve hareket edebilen ekojenik bir odak safra taşı için spesifiktir. Ultrasonografi safra kesesi çamurunda, gölge yapmayan ve küçük ekoları olan bir likit faz olarak fark eder. Safra kesesi lümeninde ekojenik fokus, septa, polip yada kitle tarafından oluşturulabilir. USG ile safra taşlarının saptanma oranı % 95'ten fazladır(110,111).

Akut kolesistitin USG bulguları(108,109):

- 1-Safra kesesinde taş veya taşlar
- 2-Sistik kanalda taş
- 3-Safra kesesinin anteroposterior çapının 4 cm'in üzerinde olması
- 4-Safra kesesi duvar kalınlığında artma
- 5-Lokal duyarlılık (sonografik murphy bulgusu)
- 6-Ödem ve perforasyona bağlı safra kesesi komşuluğunda sıvı birikimi
- 7-Ampiyem varsa safra kesesi içinde belirgin internal ekoların bulunması

Kronik kolesistitte USG normal olabileceği gibi safra taşları ve/veya duvar kalınlığında artış saptanabilir(109).

KOLESİNTİGRAFI

Safra yoluyla atılan 99m Tc ile işaretlenmiş iminodiasetikasit (İDA) izotopları safra kesesi fonksiyon ve patolojilerini göstermek için kullanılmaktadır(109). Akut kolesistit tanısında % 95'ten fazla tanısal bulgu verir. Sistik kanal devamlılığının değerlendirilmesinde hızlı ve güvenilir bir yöntemdir(108,109). Akut kolesistitte en önemli bulgu normal görüntülenen koledoğun yanısıra dolmayan bir safra kesesinin varlığıdır. Kronik kolesistitlerde erken dönemlerde safra kesesi dolmayacağından geç doluş ihtimalini ekarte etmek için geç görüntüler çekilir(109).

Kolesintigrafi safra kesesi kontraksiyonu hakkında fonksiyonel bilgi verebilir ve safra kanalının total obstrüksiyonunu tanıyabilir. Anatomik bilgi veremez ve safra taşlarını farkedemez(108).

PERKÜTAN TRANSHEPATİK KOLANJİOGRAFI (P.T.K)

Tıkanma sarılığı olan hastalarda floroskopi veya USG kılavuzluğunda 22-G kalınlığında **chiba** iğnesi ile doğrudan safra yollarından içeri girerek safra yollarının gösterilmesidir. PTC ile safra yolları,safra yollarının genişlediği durumlarda % 94- % 100 oranında gösterilmektedir(108,109). Safra yolları içerisindeki taşlar radyoopak madde içerisinde radyolusent dolma defektleri şeklinde görülür. Ekstrahepatik safra yolları tıkanıklıklarında bu metodun uygulanışının meydana getirdiği en önemli

komplifikasyon sepsistir. Safra kaçağı ve intraperitoneal hemoraji diğerkomplikasyonlarıdır(109,112,113).

ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ (E.R.C.P)

Bu metod 1970 yıllarında geliştirilen ve sarılıklı hastaların safra yollarının incelenmesinde kullanılan bir metoddur. Bu yöntemle kombine olarak hem endoskopik inceleme hemde retrograd olarak kontrast maddenin enjeksiyonu ile kolanjiopankreatografi yapılması mümkündür(108,109). Biliyer ve pankreatik kanalları birlikte tutan hastalıkların tanısında kullanılan en güvenilir yöntemdir(109). Bilirubin değerleri % 2 mg' ın üstündeki kolestaz durumunda inkomplet safra yolları tıkanıklığında , postoperatif kolik vakalarında , biliodigestif anastomozlardan sonra yapılmaktadır(109). En önemli endikasyonu tıkanma sarılığı olan hastalardır. Başarı oranı % 90'dır. En önemli komplikasyonu pankreatit ve kolanjittir(108,109).

OPERATİF VE POSTOPERATİF KOLANJİOGRAFİ

Peroperatif kolanjiografi uygulanmasının çok basit olması , hemen her hastada uygulanabilmesi ve bunun yanında safra yolları ile ilgili değerli bilgiler vermesi nedeni ile uygulama alanı giderek genişleyen bir tanı yöntemi haline gelmeye başlamıştır(109). İlk olarak 1931 tarihinde Mirizzi tarafından uygulanmıştır. Peroperatif kolanjiografinin rutin olarak uygulandığı merkezlerde saptanan safra yolları taşları oranı diğerkliniklere oranla daha yüksektir. Safra yollarında unutulmuş taş sayısını minimize etmesi yanısıra operatif kolanjiografinin sağladığı önemli diğerkbir faydası da gereksiz koledokotomi yapmaktan kaçınılmasında yardımcı olmasıdır(108,109,115). Kontrast maddenin safra kesesine ve safra yollarına doğrudan doğruya verilmesinden dolayı direkt kolanjiografide denilen bu yöntem teknik bakımdan 3 şekilde yapılır:

- 1-Kontrast madde safra kesesinden verilerek
- 2-Kolesistektomi yapıldıktan sonra duktus sistikus stumpfundan kontrast madde verilerek
- 3-Koledoktan kontrast madde verilerek

Postoperatif kolanjiografi genellikle T-tüpünden , ameliyattan 7-10 gün sonra yapılır. Bu yöntemle intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları ortaya konur. Koledoğun distal kısmından , kontrast maddenin duodenuma geçişini gösteren birkaç film bu yöntemle çekilir(109).

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (B.T.)

1970'li yılların ortalarına doğru B.T. safra yollarının ortaya konulmasında kullanılmaya başlanmıştır. Röntgen ışını vasıtasıyla değişik dansitedeki kitleleri ayırır. Dilate intrahepatik kanallarda çok iyi teşhis vasıtasıdır(109). Safra taşları,kese duvar kalınlığı, kese dilatasyonu, peristik ödem ve sıvı koleksiyonları gösterilebilir. Bilgisayarlı tomografide barsak gazları USG de olduğu gibi sorun oluşturmaz. Bilgisayarlı tomografi tıkanıklık düzeyinin ve nedeninin araştırılmasında USG ye oranla daha büyük başarı sağlar. Tıkanıklık düzeyinin saptanmasında başarı oranı % 90, lezyonun görüntülenmesinde başarı oranı % 70-90 'dır(108,109,114).

MAGNETİK REZONANS (M.R.I.)

Son yıllarda ortaya çıkan bir tanı yöntemidir. USG ve BT 'ye üstünlüğü henüz kanıtlanmış değildir. Safra kesesi taşları hiperintens safra içinde hipointens alanlar olarak görülür. Son zamanlarda postoperatif safra yolları kaçaklarının değerlendirilmesinde kolanjiografi ile birlikte kullanılarak bunların tespitinde büyük başarı sağladıkları yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur(109,116,117).

TEDAVİ

Safra taşı asemptomatik insanlarda hastalığın doğal gidişi selimdir. Akut kolesistit tablosunda gelen hastalar vakit geçirilmeden hastaneye yatırılmalıdır(108). Hastalığın kesin tanısından sonra intravenöz sıvı ve antibiyotik tedavisine başlanılır. Kusma varsa nazogastrik ile dekompresyon uygulanır. Konservatif tedavi ile akut kolesistit % 40-80 oranında iyileşmekle birlikte hastalığın ilerleyerek perforasyon ve gangren gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bugün kabul edilen görüş erken ameliyattır. Bu da konservatif tedaviyi takiben 2-4 gün içinde olmalıdır. Akut tablonun geçmesini ve daha elektif şartlarda operasyon için 6-8 hafta sonra operasyon planlanır(108,109). Semptomatik kronik kolesistitte önerilen tedavi biçim kolesistektomidir(109).

Safra taşlarının medikal tedavisi için yıllarca çeşitli tedavi şekilleri denendi. Son zamanlarda popüler olan tedavi şekilleri şunlardır(109) :

- 1-Oral safra asidi tedavisi
- 2-ESWL(Ekstrakorporeal şok dalgaları ile taş kırma)
- 3-Safra kesesi taşlarının kateter yardımıyla ilaç ile eritilmesi
- 4-Safra kesesinin perkütan sklerozu

Akut kolesistit tablosunda gelen ve ameliyatı kaldıramayacak durumdaki hastalara Tüp kolesistostomi işlemi uygulanabilir(109).

KOLESİSTEKTOMİ

Safra kesesinin alınması gereği son yüzyılda bir çok tartışmadan sonra günümüzde ancak şu hallerde gerekli hale gelmiştir.

KOLESİSTEKTOMİ ENDİKASYONLARI

- 1-Akut kolesistit
- 2-Semptomatik kolesistektomi
- 3-Pozitif safra kültürü salmonella taşıyıcıları

4-Porselen (kalsifiye) safra kesesi

5-Sickle cell anemi

6-Çocuklarda ve adultlarda safra kesesinde taş olanlar

7-Safra kesesi taşlarının endemik olduğu bölgelerdeki safra kesesi taşı olanlarda

(119)

Günümüzde kolesistektomi iki yöntemle yapılmaktadır:

1. Açık kolesistektomi.
2. Laparoskopik kolesistektomi.

1-AÇIK KOLESİSTEKTOMİ:

Sağ subkostal, paramedian veya median insizyon kullanılarak laparotomi yapılır. Sağ subkostal (Kocher) insizyonu yapıldıktan sonra ön rektus kılıfı kesilir ve sağ rektus kasının mediyal kenarı keskin ve künt disseksiyonla yapışıklıklardan ayrılıp mediale doğru ekarte edilir. Böylece kasın innervasyonu bozulmaz. Periton boşluğuna girildikten sonra karın içi organları, özellikle hiatus ve duodenum mutlaka explore edilmelidir. Hepatoduodenal ligamentin altından (Winslov deliği) geçirilen parmakla koledok kanalı, portal ven ve hepatic arter palpe edilir(120). Açık kolesistektomi de disseksiyon 2 şekilde yapılabilir.

a-) Antegrad:Disseksiyonun önce sistik kanal ve arter ortaya çıkartılıp kesilerek aşağıdan yukarı fundusa doğru yapılması.

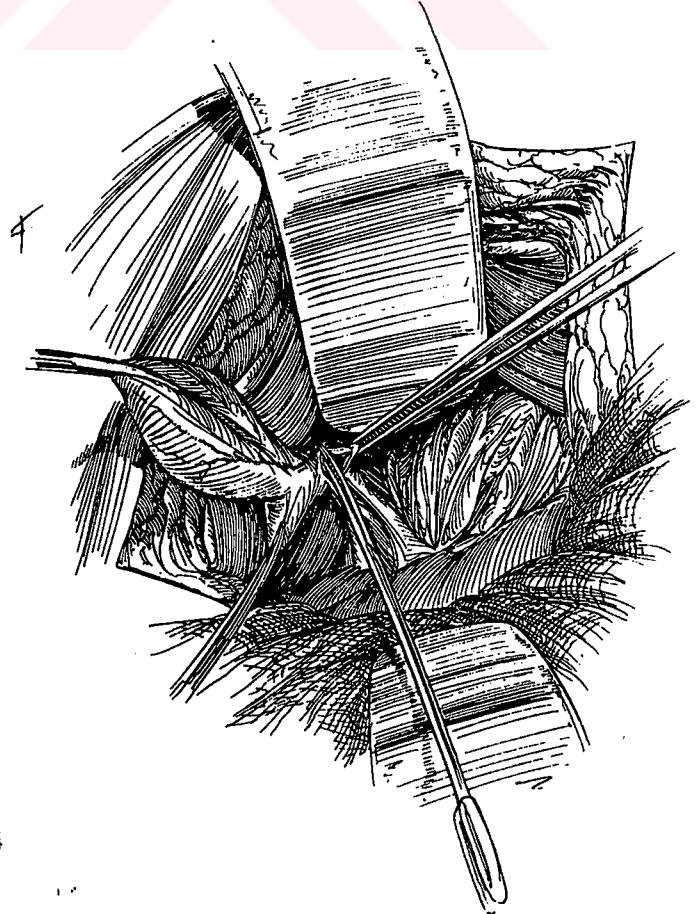
b-)Retrograd:Disseksiyonun fundustan başlayıp safra kesesi önce karaciğer yatağından ayrıldıktan sonra sistik kanal koledok ile birleştiği yere kadar disseke edilerek bağlanıp kesilir. Ama genellikle cerrahlar antegrad yolu tercih ederler. Safra kesesi fundusu aletle tutulduktan sonra sağ el karaciğer sağ lobunun kubbesi üzerinden subfrenik mesafeye sokulur. Aletle tutulan fundus yukarıya doğru traksiyone edilirken sağ elle karaciğerin alt yüzü ve safra kesesi ameliyat sahasına doğru çevrilir. Ameliyat sahasına birisi midenin ön yüzü üzerine gelecek şekilde,diğeri hepatorenal mesafeye (Morison) ve üçüncüsü transvers kolon ve duodenumun birinci bölümü üzerine gelecek şekilde üç adet batın kompresi yerleştirilir. İkinci bir aletle hartman poşu tutulup yukarı doğru traksiyone edilmeli ve kolesistoduodenal ligaman iyice ortaya konmalıdır. Kolesistoduodenal ligaman makasla disseke edilip sistik kanal ve sistik arter ortaya konmalıdır(Şekil-4). Sistik arter ve sistik kanal tek tek klampe edilip kesilir ve proksimal uçları 2/0 ipekle bağlanır ve transfiksiyon dikişi konulur(Şekil-5). Sistik

kanal ve arterin kesilmesini kolaylaştırmak için distal tarafa Kelly klampı, proksimal tarafa ise mixter (dik açılı) klamp yerleştirilir. Sağ hepatik arter duktus hepaticus communis önünde seyrederek ve bunun konveks arkusundan kısa sistik arter çıkar. Bundan dolayı doku disseksiyonu dikkatli yapılmalı ve sağ hepatik arter yaralanma olasılığını azaltmak için dokular tek tek ortaya konmalıdır. Sistik kanal ve sistik arterin her ikisi bağlanıp kesildikten sonra safra kesesinin yukarıya doğru traksiyonu sürdürülür(Şekil-6). Karaciğer alt yüzüne yakın olarak safra kesesinin peritoneal yüzüne kesi yapılır(Şekil-7). Safra kesesi karaciğer yatağından küt ve keskin disseksiyonlarla ayrılarak kolesistektomi işlemi tamamlanır(Şekil-8). Safra kesesi karaciğer yatağından çıkarıldıktan sonra karaciğer yatağından kanam olup olmadığına bakılır. Winslow'a 1 adet dren konularak katlar anatomik plana uygun şekilde kapatılır(120,121).

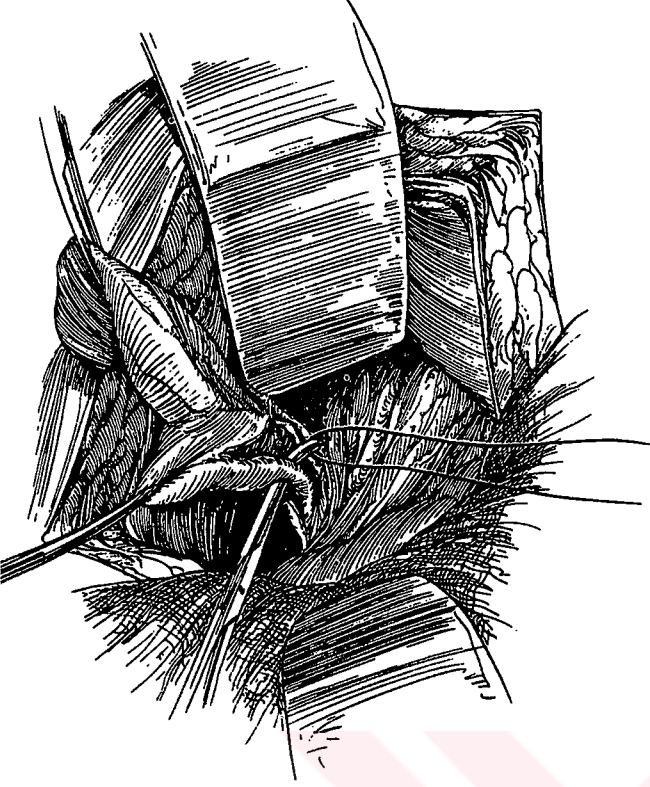
Açık kolesistektomi komplikasyonları:

- 1-Kardiyak komplikasyonlar
- 2-Respiratuar komplikasyonlar
- 3-Gastrointestinal komplikasyonlar
- 4-Üriner komplikasyonlar
- 5-Hemoraji ve hematoma
- 6-Postoperatif infeksiyon
- 7-Koledok ve ana hepatik kanal yaralanması
- 8- Büyük damar yaralanmaları

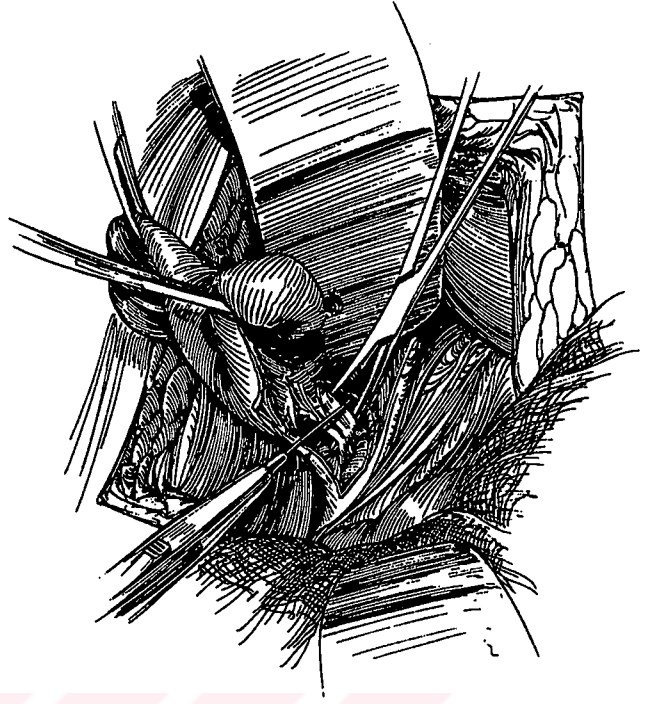
ŞEKİL - 4 :



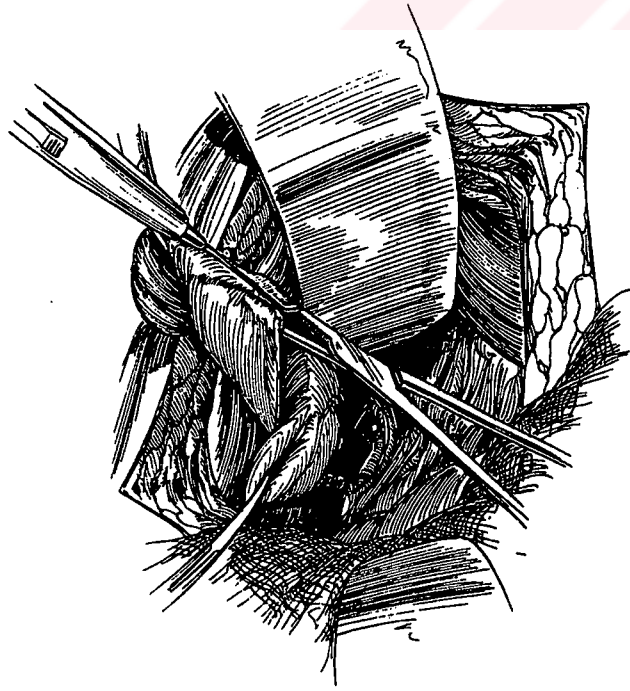
ŞEKİL - 5 :



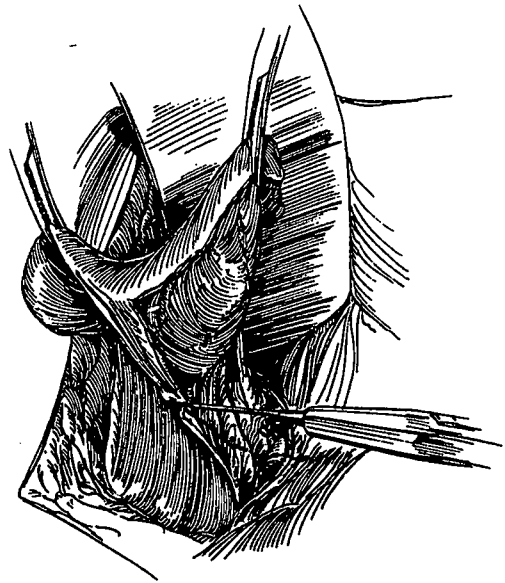
ŞEKİL - 6 :



ŞEKİL - 7 :



ŞEKİL - 8 :



LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ

Genel anestezi altında yapılır. Ameliyat alanının görüntüsü bir televizyon kamera-monitör(video-laparoskop) kullanılarak sağlanır. Laparoskop bir minyatür televizyon kamerası içerir. Cerrah ameliyatı yaparken operasyon alanını televizyon ekranında büyütülmüş olarak görür. Cerrah ve kamera asistanı hastanın sol tarafında, II.asistan hastanın sol yanında durur. Monitor hastanın sağ tarafında cerrahın karşısında bulunur(Şekil-9). İnsüflatör tüpü, kamera kordonu ve ışık kaynağı bağlantıları yapıldıktan sonra veres iğnesi ile göbek altından girilerek CO2 gazı verilerek pnömoperitoneum oluşturulduktan sonra 10'luk trokarla göbek altından girilerek videolaparoskop sokulur. Yaralanma ve diğer patolojiler için bir inceleme yapıldıktan sonra 2. trokar ksiphoidin yaklaşık 2 cm altından (göbek ile ksiphoid arası mesafenin 1/3 proksimal deki noktası) 10'luk trokar , 3.trokar ön aksiller çizgi ile göbeğe transvers çizginin kesiştiği noktadan 5'lik trokar ile , 4.trokar 2 ve 3 nolu trokarların midklaviküler çizgi ile kesiştiği noktadan girilir(Şekil-10). Operasyon sahasında maksimum ekspozisyon sağlamak çok önemlidir. Endo grasper sokulup bununla safra kesesinin fundusu tutulup karaciğer ön yüzüne doğru itilir. Safra kesesinin çok ödemli olduğu akut kolesistitte fundusu tutmak için endo clinch kullanılabilir. Bu şekilde Hartman poşu tutulup yukarı doğru kaldırılır ve böylece sistik kanal , sistik arter ve koledok (Calot üçgeni) ortaya konur.Bu traksiyonun aralıksız yapılması çok önemlidir(Şekil-11). Sonra hasta ters trendelenburg pozisyonuna getirilip sol yanına çevrilerek abdominal organların sağ üst kadrandan uzaklaşması sağlanır. Alan ortaya çıkarıldıktan sonra Hartman poşu 4 nolu trokardan sokulan endo grasper ile tutulup laterale doğru çekilir ve Calot üçeni daha iyi görülür. 2 nolu trokardan sokulan endo dissektör ile sistik kanal prepare edilir(Şekil-12). Vakaların çoğunda sistik kanal sistik arterin önünde yer alır(Şekil-13). Hepatoduodenal ligamanda sistik pencere açılır. 2 nolu trokardan sokulan endo klip apilkatörünün ağzı bu açıklıktan geçirilir. Sistik kanal ile koledok ile birleşme yerine yakın kliplenir(Şekil-14). Koledoğu kliplememek için dikkatli olmalıdır. 2 nolu trokardan sokulan endomakas ile sistik kanal klip arasından kesilir. 4 nolu trokardaki endo grasper safra kesesini sistik kanal seviyesinde tutar ve yukarı doğru çeker. Bu hareket safra kesesi yatağı ile safra kesesi arasında gergin bir plan oluşturur. 2 nolu trokardan sokulan koterli hook ile safra kesesi yatağından

ayrılır(Şekil-15). Disseksiyona safra kesesi yatağının ucuna kadar devam edilir. Safra kesesi karaciğerden ayrılır(Şekil-16). 3 ve 4 nolu trokarlar keseyi bırakıp 2 nolu trokardan dişli bir forseps sokulur ve safra kesesi kliplenmiş sistik kanal hizasından tutularak batın dışına alınır(20,122,123).

Laparoskopi komplikasyonları:

- 1-Pnömotoraks
- 2-Pnömoomentum
- 3-Subkutan ve mediastinal amfizem
- 4-Omentum ve karın duvarından kanama
- 5-GİS perforasyonları
- 6-Karaciğer ve dalak yaralanmaları
- 7-Trokar giriş yerinde fitik oluşması
- 8-Gaz embolisi
- 9-Aritmi
- 10-Hipotansiyon ve hipertansiyon
- 11-Hipotermi
- 12-Kardiovasküler komplikasyonlar
- 13-Ana damar yaralanmaları
- 14-Retroperitoneal hematom
- 15-Akut myokard iskemisi
- 16-Derin ven tombozu ve pulmoner emboli .(122,123)

Laparoskopik kolesistektomi komplikasyonları:

- 1-Safra kesesi perforasyonu
- 2-Ana safra kanalı klemplenmesi veya yaralanması
- 3-Sağ hepatik arter yaralanması
- 4-Vena porta veya dallarından birinin yaralanması
- 5-Ana hepatik safra kanalı klemplenmesi veya yaralanması
- 6-Karaciğer yatağından kanama

Laparoskopik kolesistektomi sonrası meydana gelen komplikasyonların en önemlilerinden biri duktus hepatikus kommunisin striktürü veya yaralanmasıdır. Postoperatif dönemde bulantı, kusma, sarılık ve ağrı için başvuran hastalarda tanı için

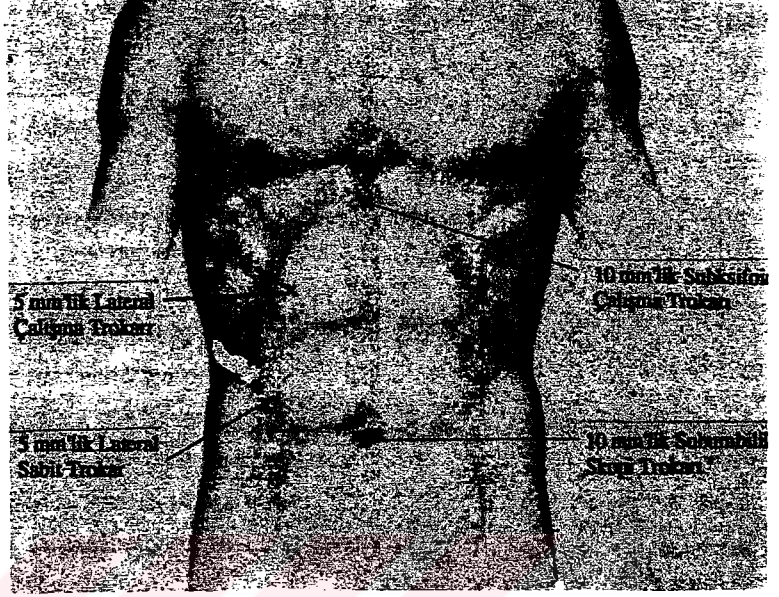
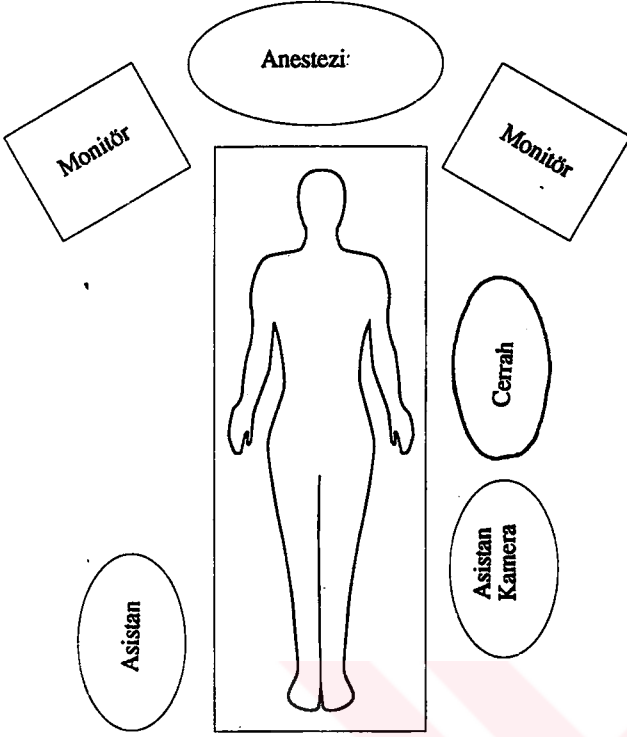
ve yayınlanan serilerde tespit edilen komplikasyonların başında yer almaktadır. Bunların dikkatli takibi ve gereğinde reoperasyona gidilmesi gerektiği bildirilmiştir. Koledok yaralanması operasyon sırasında tespit edilirse tamiri yapılmalıdır. Postoperatif dönemde ağrı, ateş, safra drenajı ve karaciğer biyokimyasındaki değişikliklerle kendini gösterir (126).

Laparoskopik kolesistektomi operasyon süresinin uzaması komplikasyon riskini önemli derecede arttırmıştır. Operasyon süresinin 180 dakikanın altında olması safra sızıntısı, kanama, infeksiyon, hematom gibi işleme ait komplikasyonlarda artış olurken, operasyon süresinin 180 dakikanın üstünde olması respiratuvar, kardiyovasküler, tromboembolik gibi sistemik komplikasyonlarda 3 misli artış olduğu saptanmıştır(127,128).

Laparoskopik kolesistektomi komplikasyonlarından en önemlisi major damar yaralanmalarıdır. Literatürlerde V.C.İnferior, a.iliaka kommunis, v.iliaka dekstra, v. porta, a.hepatika yaralanmaları gibi bir çok vaka bildirilmiştir (129,130).

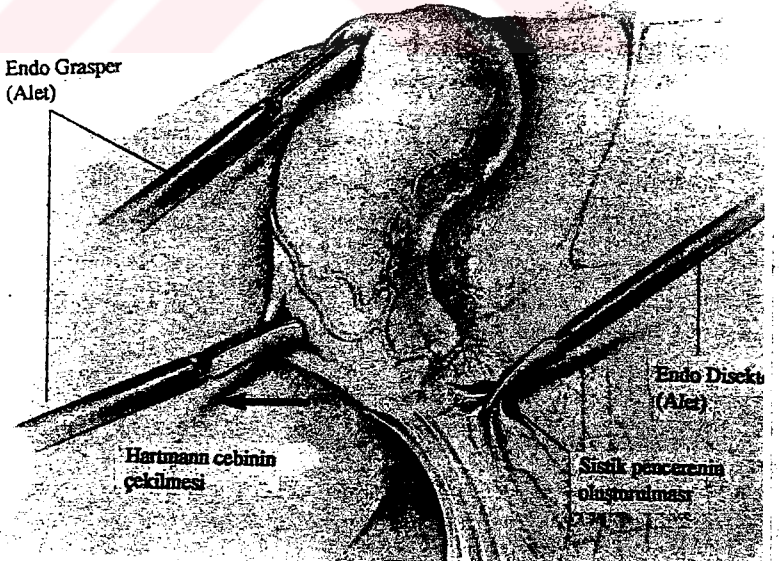
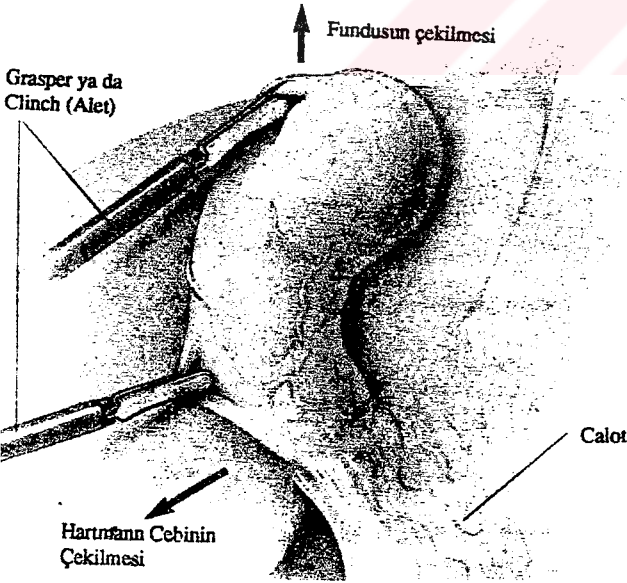
ŞEKİL-9 : Ameliyathane düzeni

Şekil-10 :Trokarların pozisyonu



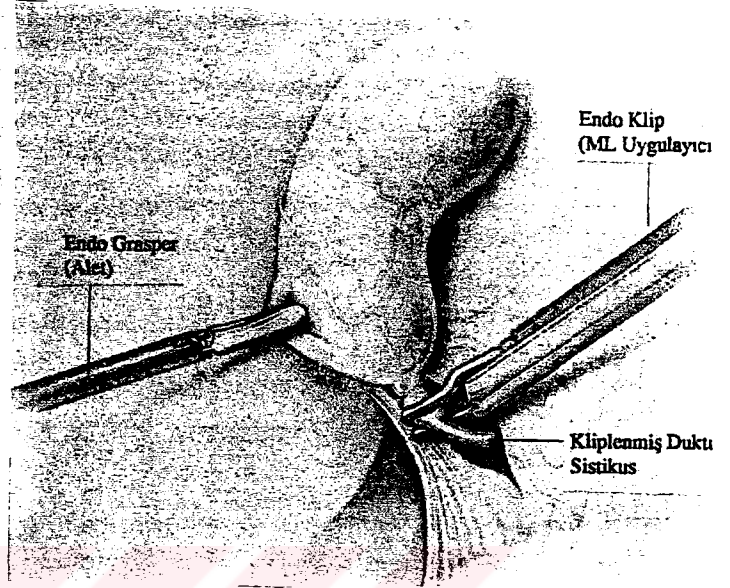
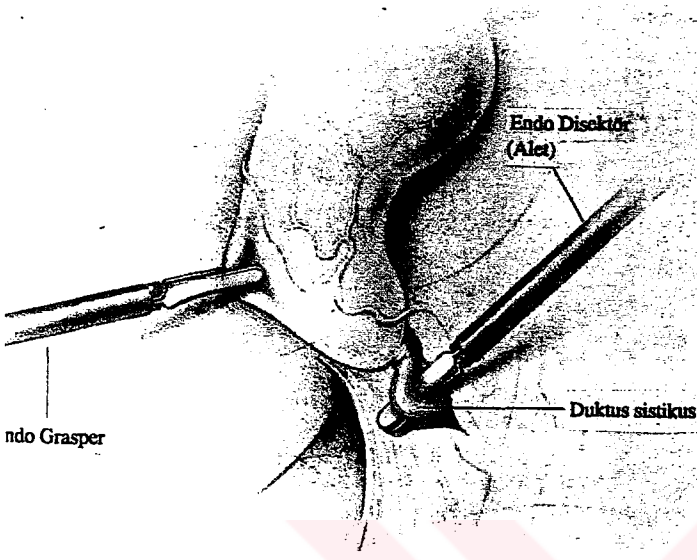
ŞEKİL-11 : Calot üçgeninin ekspozisyonu

Şekil-12 :Hepatoduodenal bağın açılması



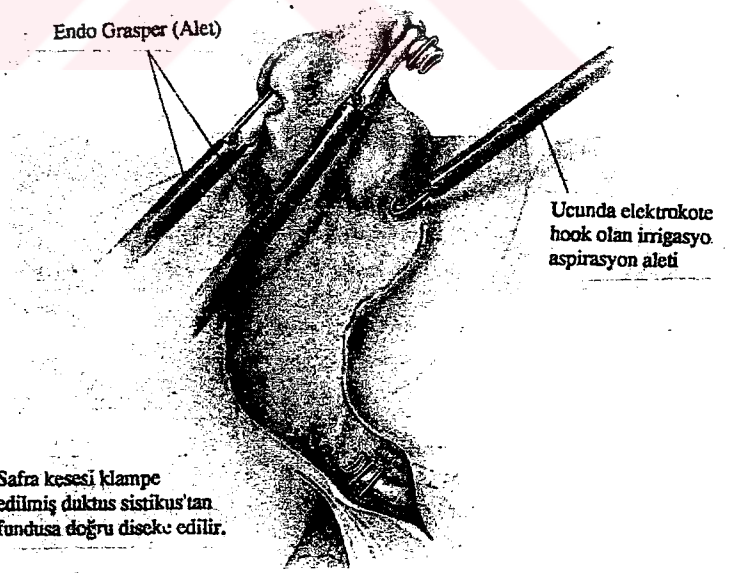
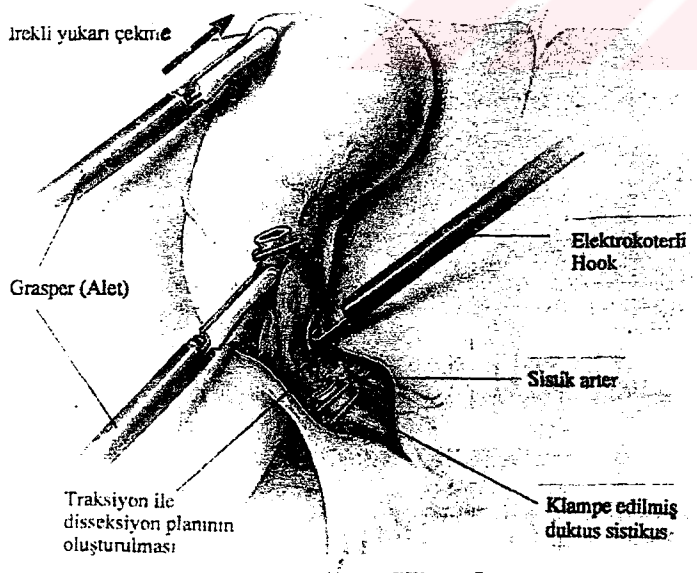
ŞEKİL-13 :Sistik kanal diseksiyonu

ŞEKİL-14 :Sistik kanal kliplenmesi



ŞEKİL-15 :Safra kesesinin yatağından diseksiyonu

ŞEKİL-16 : Safra kesesinin diseksiyonu



MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2001 yılı içerisinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Hekimlikte Acil Vakalar Anabilim Dalı ve SSK Okmeydanı Hastahane'si Acil Birimi'nde akut taşlı kolesistit veya semptomatik kronik taşlı kolesistit tanısıyla ameliyat edilen 80 hasta alındı. Hastalar 4 ana grub'ta incelemeye alındı.

1.grubta semptomatik kronik taşlı kolesistit tanısı alan 20 hastaya laparoskopik kolesistektomi işlemi

2. grubta akut taşlı kolesistit tanısı alan 20 hastaya açık kolesistektomi işlemi

3.grubta akut taşlı kolesistit tanısı alan 20 hastaya laparoskopik kolesistektomi işlemi

4.grubta semptomatik kronik taşlı kolesistit tanısı alan 20 hastaya açık kolesistektomi işlemi

Uygulamaya katılan bütün hastaların ortalama yaşları 54,30 (32-76) olup gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu.

Uygulamaya katılan hastaların hiçbirinin de yandaş bir hastalık mevcut olmayıp yandaş hastalığa sahip olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Uygulamaya alınan tüm hastalarda uygulana genel anestezi tipi aynı olup; Midazolam (Dormicrium) ile premedikasyon yapıp, induksiyon için propofol (Diprivan) , kas gevşetici olarak vekuronyum kullanıldı. Anestezinin devamlılığı isofluran, % 66 nitröz oksid ve oksijen ile sağlandı. Tüm hastalara intravenöz sıvı olarak ringer laktat verildi.

Laparoskopik kolesistektomiler, Verres iğnesinin batın içine yerleştirilmesine müteakip karın içi basıncı 12-14 mmHg olacak şekilde CO2 ile pnömoperituan yapılmasını takiben , iki tane 10 mm'lik iki tane 5 mm'lik trokar kullanılarak , usulüne uygun olarak gerçekleştirildi. Kanama nedeniyle 3.grubtaki 2 hastada , inflamasyon ve yapışıklıklar nedeniyle 1.grubtaki 1 hastada açık kolesistektomiye geçildi. Bu hastalar çalışma grubundan çıkarıldı.

Açık kolesistektomiler ise standart olarak sağ subkostal insizyonla yapıldı. Bu grub hastalarda herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Ameliyat sonrası 1.,3. ve 4.grubtaki hastalara ameliyattan sonraki 1.gün oral gıda verilirken 2.grubtaki hastalara 2.gün oral gıda verildi.

IL-6 ve MDA ölçümleri için grublardaki tüm hastalardan operasyon öncesi ve operasyondan 6 saat sonra 5 ml kan örneği alındı. Kanlar CTF Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında 10000 rpm / dk santrifüjde 10 dakika santrifüj edilip serumlar eritrositlerden ayrıldı. Serumlar çalışma anına kadar -70 derece de saklandı. Hastaların serum örneklerinde IL-6 kantitatif immunometrik sandviç enzim immunassay tekniği kullanılarak yapıldı. Bu testte insan IL-6 immunoenzimometrik tayin kiti kullanıldı (Kat no:850.030.096.IL-6 ELİSA) . Serum MDA seviyeleri kolorimetrik metodla tayin edildi(131).

Haptoglobulin , Seruloplazmin , transferrin , CRP seviyelerinin tespiti için grublardaki tüm hastalardan operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6.,24. ve 48. saatlerde 5 ml kan örneği alındı. Kanlar CTF Fikret Biyal Merkez laboratuvarında 5000 rpm / dk santrifüjde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Bütün serum örnekleri çalışma anına kadar + 4 derecede saklandı. Haptoglobulin , seruloplazmin , transferrin ve CRP seviyeleri nefelometrik kitler (Dade Behing,Germany) ile ölçümleri yapıldı.

Lökosit sayısını tespit etmek için grublardaki tüm hastalardan operasyon öncesi 3 ml kan alındı. Lökosit sayımları 'Coulter Blood Analyzer '(Beckman-Coulter, USA) cihazıyla yapıldı.

Çalışma sonucun da elde edilen veriler Gruplar arasında Tukey-HSD istatistik analiz yöntemi ile , Grup içinde kendi arasında karşılaştırma ise Anova istatistik analiz yöntemi ile karşılaştırma yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan hastalar 4 grup' a ayrıldı. Semptomatik kronik taşlı kolesistit nedeni ile Laparoskopik kolesistektomi yapılan Grup 1'deki , Akut taşlı kolesistit nedeni ile Laparoskopik kolesistektomi yapılan Grup 2'deki, Akut taşlı kolesistit nedeni ile Açık kolesistektomi yapılan Grup 3'deki, Semptomatik kronik taşlı kolesistit nedeni ile Açık kolesistektomi yapılan Grup 4'deki hastalarımızın Yaşları **Tablo 1**'de verilmiştir.

TABLO- 1:Hastalarımızın yaşları.

GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
39	67	72	62
43	52	67	54
51	39	69	49
47	47	58	56
38	58	68	57
37	45	64	44
49	54	66	59
36	46	64	72
45	48	71	72
52	39	65	58
43	57	75	66
54	54	61	48
48	51	58	62
41	43	52	53
56	47	65	57
47	41	67	61
51	45	63	65
32	38	76	68
51	43	65	61
47	37	63	59
45,35± 6,56	47,55± 7,75	65,45± 5,75	58,85± 7,45

yaşları arasında olup yaş ortalaması 54.30 ± 10.71 idi. $P=0,0001 < 0,05$ olduğundan 4 gruptaki hastaların yaşlarının sonuçları ortalaması arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur. **Tukey HSD** testi ile bu farklılık araştırıldığında;

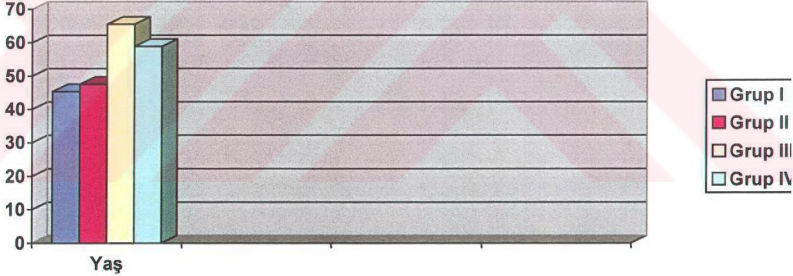
1. grup ile 3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 3.ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında 1.grup en düşük, 3.grup en yüksek yaş ortalamasına sahiptirler(**Grafik 1**).



Grafik 1 :Gruplar arası yaş ortalaması dağılımı.

Çalışmaya katılan 4 gruptaki hastalarımızın preoperatif lökosit değerleri **Tablo 2** de verilmiştir.

TABLO- 2:Hastalarımızın Lökosit ortalamalarının değerlendirilmesi

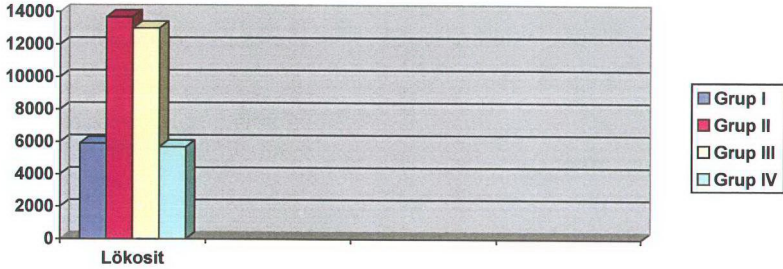
GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
5300	11400	15200	14200
6300	12300	14700	5400
5400	15400	11700	6500
4300	13400	14500	4800
4500	12700	13200	6700
6500	15600	12700	7100
7300	16700	13500	6100
6700	13800	14500	5700
5700	14400	12100	5100
6100	13900	11900	4900
7600	15800	11400	5300
5700	15300	12700	4800
6200	13200	13400	5200
4500	12600	11900	7500
6400	11900	12300	5100
4900	15400	13400	6300
7400	13300	13400	4600
5700	11500	11800	5300
6800	13400	12300	4900
4900	11700	13400	5900
5910±	13685±	13000±	5680±
990,96	1589	1105,96	838,92

4 grubun lökosit değerleri ortalaması arasında **Anova** testi ile değerlendirildiğinde

$P=0,0001<0,05$ olduğundan anlamlı farklılık mevcuttur. **Tukey HSD** testi ile bu anlamlı farklılık araştırıldığında ;

- 1.grup ile 2.ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 2.grup ile 1.ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 3.grup ile 1.ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 4.grup ile 2.ve 3. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında 4.grup en düşük, 2.grup en yüksek ortalamaya sahiptirler(**Grafik 2**).



Grafik 2: Hastalarımızın Lökosit değerlerinin ortalaması

TABLO- 3: Hastalarımızın preoperatif ve postoperatif 6.saat IL-6 sonuçları

IL-6 (pg/ ml)							
GRUP	1	GRUP	2	GRUP	3	GRUP	4
Pre-op	Post op 6	Pre-op	Post op 6	Pre-op	Post op 6	Pre-op	Post op 6
5,6	35,4	14,4	50,4	9,3	39,1	11,6	33,7
7,8	40,8	12,4	37,4	10,6	39,7	10,4	46,2
3,7	28,3	10,2	59,3	11,4	22,9	9,6	45,7
8,5	41,6	11,4	39,4	12,4	21,3	6,5	47,6
6,7	42,4	8,3	46,5	10,3	28,6	4,8	52,3
8,9	35,3	9,7	52,3	11,7	31,2	8,7	44,6
8,7	36,4	11,3	48,7	10,2	28,7	9,7	49,8
8,2	31,6	12,9	49,4	11,1	27,8	6,8	45,3
6,4	43,7	10,8	39,4	9,6	34,2	5,3	41,6
7,6	21,3	9,8	33,8	10,6	34,7	8,7	47,8
7,9	38,9	14,5	54,3	9,8	32,8	7,3	44,3
5,7	32,3	11,5	41,2	10,4	28,9	9,6	39,3
6,8	28,9	10,7	51,3	11,4	41,2	8,7	47,8
6,4	35,7	11,5	47,4	10,2	29,5	10,7	52,4
6,3	41,4	11,7	53,7	9,9	28,6	5,8	46,8
8,1	35,4	12,1	58,9	11,5	32,7	7,1	52,9
7,3	41,6	10,7	45,7	10,3	29,7	7,3	56,7
9,4	36,9	11,9	45,7	9,6	34,7	7,5	52,1
7,6	26,8	12,4	48,9	10,5	32,1	6,9	49,3
4,3	37,6	11,8	45,7	11,2	32,6	7,5	47,8
7,10±	35,61±	11,22±	47,47±	10,60±	31,55±	7,87±	48,10±
1,49	5,93	1,42	6,80	0,81	5,04	1,65	4,18

TABLO- 4 : Hastalarımızın preoperatif ve postoperatif 6.saat MDA sonuçları

MDA (mmol/ml)									
GRUP	1	GRUP	2	GRUP	3	GRUP	4		
preop	postop 6	preop	postop 6	preop	postop 6	preop	postop 6		
3,2	6,4	3,9	6,1	3,4	6,1	3,2	5,4		
2,8	5,9	3,2	5	2,9	5,7	3,6	5,2		
3,6	4,9	2,9	6,2	3,6	4,9	2,9	5,7		
2,8	5,2	3,9	4,6	3,8	4,8	3,2	4,9		
3,1	5,6	2,9	4,8	3,5	5,7	3,2	5,8		
3,5	5,4	3,1	6,1	5,4	4,8	3,7	5,8		
3,6	5,2	3,2	5,3	3,1	5	4,1	5,9		
2,7	5,9	3,5	6,7	2,8	4,8	3,5	5,9		
3,8	5,9	3,6	5,8	3,1	6,2	3	4,9		
3,5	4,6	3,4	4,7	3,3	4,7	3,6	5,6		
3,1	6	4,1	6,3	3,1	5,4	3,5	5,2		
3,1	6,1	3,1	6,4	3,7	5,8	3	4,8		
3,4	4,6	3,1	5,9	2,8	5,7	3,1	4,2		
3,7	5	3,3	5,7	3,3	5,6	3,7	6,3		
3,5	5,3	2,8	6	3,2	5,7	3,3	5,6		
3,5	5,3	3,1	6,3	3,1	5,6	3,6	4,3		
3,3	5,8	3,9	6,2	3,7	4,6	4,2	5,9		
3,7	6,1	3,1	5,6	3,5	5,3	3,4	6,1		
3,6	4,9	3,3	5,7	3,1	5,8	3,5	5,7		
3,2	6,2	2,9	5,6	3,5	5,9	3,3	5,6		
3,34±0,32	5,55±0,55	3,32±0,38	5,7±0,62	3,31±0,30	5,4±0,50	3,44±0,34	5,46±0,58		

Çalışmaya katılan 4 gruptaki hastalarımızın IL6 sonuçları **Tablo 3** de verilmiştir.

4 grubun preoperatif IL-6 değerleri ortalaması arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde $P=0,0001<0,05$ olduğundan anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD testi** ile bu anlamlı farklılık karşılaştırıldığında;

- 1.grup ile 2.ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 2.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 3.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 4.grup ile 2.ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında 1.grup en düşük,2.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 3**).

4 grubun postoperatif 6.saat IL-6 değerleri ortalaması arasında Anova testi ile değerlendirildiğinde $P=0,0001<0,05$ olduğundan anlamlı farklılık mevcuttur.Tukey HSD testi ile bu anlamlı farklılık karşılaştırıldığında;

1.grup ile 2.ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.ve 3. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 2.ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 1.ve 3. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında 1.grup en düşük,2.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 3**).

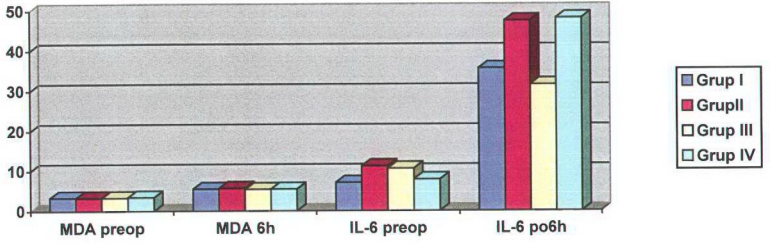
Çalışmaya katılan 4 gruptaki hastalarımızın preoperatif ve postoperatif MDA sonuçları **Tablo 4** de verilmiştir.

4 grubun preoperatif MDA değerleri ortalaması arasında **Anova** testi ile değerlendirildiğinde $P=0,572>0,05$ olduğundan anlamlı farklılık bulunmamıştır.**Tukey HSD** testi ile bu anlamlı farklılık ispatlanmıştır.

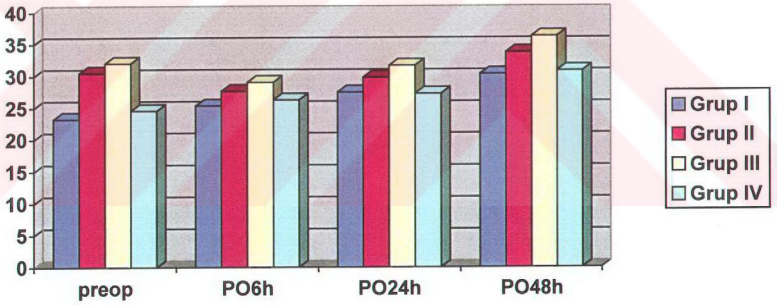
4 grubun postoperatif 6.saat MDA değerleri ortalaması arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde $P=0,397>0,05$ olduğundan anlamlı farklılık bulunmamıştır.**Tukey HSD** testi ile bu anlamlı farklılık ispatlanmıştır.

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında preoperatif MDA sonuçlarından 3.grup en düşük, 4.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 3**).

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında postoperatif 6.saat MDA sonuçlarından 3.grup en düşük, 2.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 3**).



Grafik 3: Hastalarımızın IL-6 ve MDA sonuçlarının ortalaması (pg/ml , mmol/ml)



Grafik 4:Hastalarımızın Seruloplazmin değerlerinin ortalaması(mg/dl)

TABLO- 5:Hastalarımızın Seruloplazmin sonuçları

GRUP 1	GRUP 1	GRUP 1	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 2	GRUP 2	GRUP 2
PREOP	PO6H	PO24H	PO48H	PREOP	PO6H	PO24H	PO48H
22,9	24,2	24,8	26,1	32,9	30	36,2	38,5
21	23,2	24,4	25,8	43,2	35,9	35,8	40,3
22,5	21,5	23,3	26,6	23,8	24,9	26,7	27
24	25,6	26,2	29,2	27,9	24,2	28,6	39,3
25,1	24	25,8	26,5	30,2	26,3	29,1	35,4
16,8	24,5	25,2	26,4	31,2	27,4	28	34,2
24	26,6	29,4	31,2	30,1	26,3	27,2	36,3
25,4	26,6	28,1	30,4	34,8	33	34,3	35
18,5	20,8	24,4	27,3	31,3	29,4	30,6	34,2
27,9	29,9	31	33,2	30,4	28,3	30,1	32,7
22,2	22,5	26	29,4	28,7	26,9	27,8	30,3
22,7	24,2	26,4	30,1	34,3	31,2	32,9	36,3
19,5	24	25,6	30,5	29,2	26,1	28,5	32,4
23,2	24,2	25,8	29,4	30,3	26,5	31,2	33,8
24,1	26,3	28,2	30,3	28,7	27,2	27,1	38,1
24,7	25,8	29,6	34,2	34,6	31,2	29,2	32,3
32,8	35,6	38,9	40,2	31,7	30,1	31,2	34,3
23,4	25,3	28,4	32,3	28,7	25,4	27,3	30,1
22,4	26,7	29,2	33,1	29,2	28,1	30,2	34,1
22,1	25,3	28,4	34,1	27,3	25,2	29,4	32,1
23,26±3,34	25,34±3,15	27,46±3,40	30,32±3,57	30,05±4,23	27,63±3,17	29,8±2,98	33,73±3,48

GRUP 3	GRUP 3	GRUP 3	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 4	GRUP 4	GRUP 4
PRE-OP	PO 6H	PO 24H	PO 48H	PRE-OP	PO 6H	PO 24H	PO 48H
28,7	27,4	28,1	27,75	28	24,4	26,6	28,4
32,9	31,4	32,9	35,9	23,7	25,3	26,2	27,7
30,4	29,2	31,6	34,2	18,4	19	19,6	25,4
34,5	31,4	34,4	35,6	26,5	34,2	24,8	37,3
29,2	28,8	29,8	32,1	24,2	26,1	27,2	28,4
28	27,4	29,2	32,4	24,4	26,3	27,4	29,3
29,2	26,3	28,7	34,3	25,1	25,9	27,3	29,1
33,5	27,9	33,1	35,5	27,8	29	29,9	30,4
34,2	28,2	30,1	37,2	23,2	24,1	26,4	29,3
31,2	27,1	30,4	35,3	24,1	26,2	27,3	32,1
38,2	26,7	31,2	40,3	23,7	25,8	28,2	33,4
46,3	41,2	46,7	47,1	25	26,3	27,8	31,3
28,4	25,2	29,1	30,3	24,7	26,2	28,9	30,3
32,4	30,1	31,7	35,3	24,9	27,1	29,2	31,2
34,6	32,9	35,7	41,2	23,7	25,8	27,1	29,8
28,7	26,7	29,3	55,1	23,5	25,6	26,9	28,9
31,2	30,4	33,2	36,7	23,3	25,1	26,7	28,5
30,7	29,8	31,4	38,2	25,1	26,8	28,2	34,7
27,4	25,3	26,9	29,1	25,3	27,1	29,3	35,1
28,7	27,3	29,4	31,2	25,7	28,4	29,6	35,5
32,01±4,35	29,03±3,55	31,64±4,17	36,24±6,27	24,54±1,97	26,24±2,72	27,23±2,21	30,81±3,03

Çalışmaya katılan 4 gruptaki hastalarımızın Seruloplazmin sonuçları **Tablo 5** de verilmiştir.

4 grubtaki hastaların preoperatif Seruloplazmin sonuçları ortalaması arasında $P:0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur. **Tukey HSD testi** ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.ve 3. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 2.ve 3. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

$P:0,38>0,05$ olduğundan 4 grubtaki hastaların postoperatif 6.saat Seruloplazmin sonuçları ortalaması arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunamamıştır.**Tukey HSD testi** ile gruplar arasındaki ispat edilmiştir.

$P:0,0001<0,05$ olduğundan 4 grubtaki hastaların postoperatif 24.saat Seruloplazmin sonuçları ortalaması arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD testi** ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 3. grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 3.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

$P:0,0001<0,05$ olduğundan 4 grubtaki hastaların postoperatif 48.saat Seruloplazmin sonuçları ortalaması arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD testi** ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 3. grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 3.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

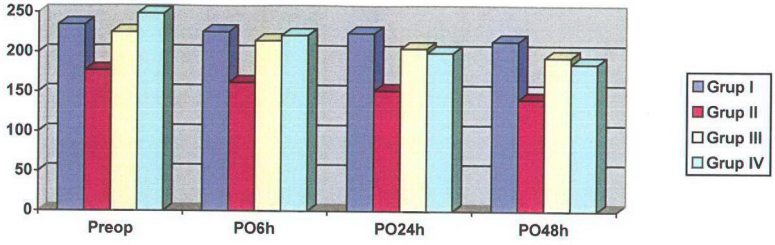
Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında preoperatif ve postop 6.,24.,ve 48 saat sonuçlarından 1.grup en düşük,3.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 4**).

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında preoperatif ve postop 6.,24.,ve 48 saat sonuçlarından 1.grup en düşük,3.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(Grafik 4).

TABLO- 6:Hastalarımızın Transferrin sonuçları

GRUP 1	GRUP1	GRUP 1	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
PREOP	PO6H	PO24H	PO48H	PREOP	PO6H	PO24H	PO48H
298	267	254	222	156	157	137	128
225	214	202	200	154	129	127	109
255	203	212	215	231	184	211	159
272	208	201	194	142	112	91	90
194	192	192	185	147	124	93	86
190	194	263	224	132	98	112	94
279	297	284	284	272	245	205	196
259	233	229	221	197	188	168	157
223	239	235	232	181	170	149	141
163	154	161	179	169	157	148	133
198	208	191	182	172	161	157	151
210	248	234	216	191	181	174	163
253	280	328	282	175	165	161	154
258	238	234	230	168	160	158	149
214	201	194	184	174	162	160	154
237	229	217	209	167	161	153	148
239	216	201	194	173	167	161	154
234	238	217	207	167	159	151	147
266	244	227	211	171	161	154	147
227	213	209	201	169	158	149	141
234,70± 33,81	225,80± 32,88	224,25± 37,12	213,60± 28,61	176,95± 30,98	161,85± 31,02	151,75± 29,95	140,55± 27,42

GRUP 3	GRUP 3	GRUP 3	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 4	GRUP 4	GRUP 4
PREOP	PO6H	PO24H	PO48H	PREOP	PO6H	PO24H	PO48H
149	159	150	122	211	205	124	148
227	231	192	190	215	213	214	162
249	260	241	234	245	212	205	196
233	197	221	220	269	231	179	188
251	249	240	234	299	158	139	128
260	241	234	230	145	135	107	112
241	234	227	201	224	210	184	168
287	269	261	255	265	252	282	274
240	215	207	198	204	146	111	97
175	166	147	111	264	250	222	181
175	169	161	151	214	175	166	135
287	246	240	248	240	235	215	207
216	211	208	194	256	261	231	218
243	234	224	217	256	281	261	251
235	229	220	211	217	271	254	241
199	184	179	171	284	264	251	231
185	181	174	169	257	293	276	247
214	209	194	151	304	216	194	169
218	207	191	189	316	194	171	167
211	203	184	172	281	221	201	187
224,75± 36,01	214,70± 31,84	204,75± 32,40	193,40± 39,83	248,30± 40,85	221,25± 44,22	199,35± 55,52	185,35± 48,49



Grafik 5:Grupların Transferrin değerleri ortalaması(mg/dl)

Çalışmaya katılan 4 gruptaki hastalarımızın Transferrin sonuçları **Tablo 6** de verilmiştir.

4 gruptaki hastaların preoperatif Transferrin sonuçları ortalaması arasında $P:0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD** testi ile bu farklılık araştırıldığında;

- 1.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 2.grup ile 1.,3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 3.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 4.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4 gruptaki hastaların postoperatif 6.saat Transferrin sonuçları ortalaması $P:0,0001<0,05$ olduğundan arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD** testi ile bu farklılık araştırıldığında;

- 1.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 2.grup ile 1.,3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 3.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
- 4.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4 gruptaki hastaların postoperatif 24.saat Transferrin sonuçları ortalaması arasında $P:0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD** testi ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.,3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4 gruptaki hastaların postoperatif 48.saat Transferrin sonuçları ortalaması arasında $P=0,0001<0,05$ olduğundan ı arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD** testi ile bu farklılık araştırıldığında;

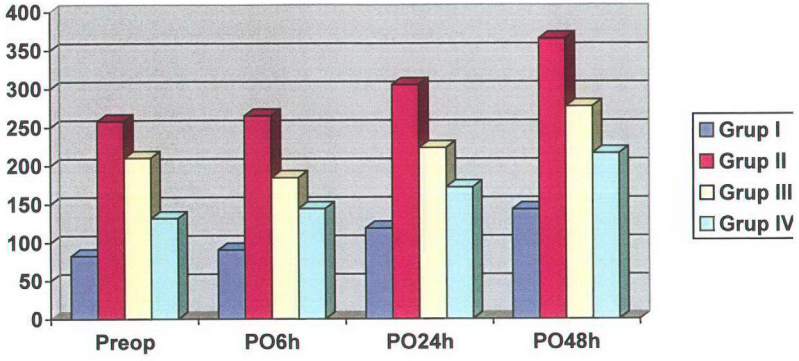
1.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.ve 3. gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

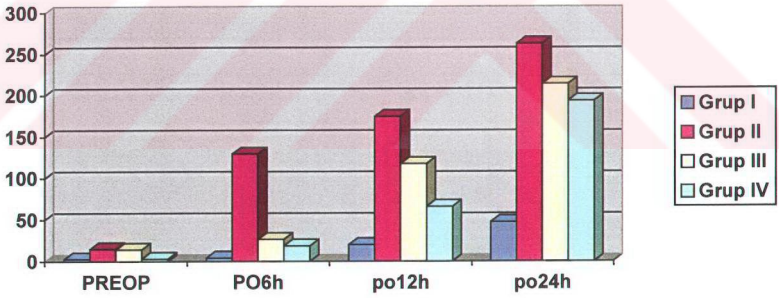
3.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında postop 6.,24.ve 48.saat Transferrin sonuçlarından 2.grup en düşük,1.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 5**).

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında preoperatif Transferrin sonuçlarından 1.grup en düşük,4.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 5**).



Grafik 6: Haptoglobulin değerleri.



Grafik 7: CRP değerleri.

TABLO 7:Hastalarımızın Haptoglobulin sonuçları

GRUP 1 PREOP	GRUP 1 PO6H	GRUP 1 PO24H	GRUP 1 PO48H	GRUP 2 PREOP	GRUP 2 PO6H	GRUP 2 PO24H	GRUP 2 PO48H
135	139	147	196	277	261	341	371
89	94	124	181	378	313	337	405
112	115	137	193	156	120	158	173
84	96	109	117	423	415	356	374
75	85	117	147	380	380	330	364
35	39	92	124	375	343	348	366
150	153	213	224	316	122	322	443
140	148	152	178	285	374	495	438
83	80	113	149	219	235	301	381
74	83	107	141	243	254	312	396
77	81	94	132	254	286	329	406
71,4	64	81	110	247	275	214	387
55	77	197	151	254	286	301	375
115	114	142	152	267	285	325	350
86	94	106	149	311	256	342	352
63	84	96	137	265	284	322	342
33	52	94	132	263	296	347	416
36	48	67	112	251	284	306	367
72	84	96	127	257	291	367	424
67	76	89	119	249	181	301	384
82,62±33,43	90,3±30,93	118,65± 37,14	143,05± 44,92	257,85± 69,79	264,85± 78,70	305,05± 72,66	364,90± 63,74

GRUP 3 PREOP	GRUP 3 PO6H	GRUP 3 PO24H	GRUP 3 PO48H	GRUP 4 PREOP	GRUP 4 PO6H	GRUP 4 PO24H	GRUP 4 PO48H
194	191	223	248	92	107	114	184
192	181	198	271	97	115	136	168
184	163	178	230	94	113	122	243
311	249	295	302	222	226	241	274
186	154	168	238	70	91	136	195
107	93	128	214	238	204	268	274
115	89	124	241	165	176	181	223
215	173	215	231	116	122	143	154
80	86	156	203	97	124	206	237
117	96	141	212	129	130	150	166
230	180	201	247	80	130	201	230
439	384	437	476	80	86	156	203
284	196	217	296	136	168	184	210
256	244	281	324	141	169	191	231
301	344	366	391	131	151	181	217
217	199	231	296	124	133	147	191
263	202	249	312	111	121	129	161
169	189	256	302	157	169	187	251
141	131	184	227	154	165	178	241
158	147	214	256	174	181	190	268
210±85,33	184,55± 77,63	223,10± 77,64	276,75± 66,79	131,05± 44,81	144,05± 37,21	172,05± 39,56	216,05± 37,62

Çalışmaya katılan 4 gruptaki hastalarımızın Haptoglobulin sonuçları **Tablo 7** de verilmiştir.

4 gruptaki hastaların preoperatif Haptoglobulin sonuçları ortalaması arasında $P=0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD testi** ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

$P=0,0001<0,05$ olduğundan 4 gruptaki hastaların postoperatif 6.saat Haptoglobulin sonuçları ortalaması arasında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD testi** ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1., 3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4 gruptaki hastaların postoperatif 24.saat Haptoglobulin sonuçları ortalaması arasında $P=0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD testi** ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1., 3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 2.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4 gruptaki hastaların postoperatif 48.saat Haptoglobulin sonuçları ortalaması arasında $P=0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD** testi ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.,3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1., 3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında preoperatif, postoperatif 6., 24. ve 48.saat Haptoglobulin sonuçlarından 1.grup en düşük, 2. grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 6**).

Çalışmaya katılan 4 gruptaki hastalarımızın CRP sonuçları **Tablo 8** de verilmiştir.

4 gruptaki hastaların preoperatif CRP sonuçları ortalaması arasında $P=0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur. **Tukey HSD** testi ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 2.ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4 gruptaki hastaların postoperatif 6.saat CRP sonuçları ortalaması arasında $P=0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD** testi ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2. 3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Çalışmaya katılan 4 gruptaki hastalarımızın Haptoglobulin sonuçları **Tablo 3** de verilmiştir.

4 gruptaki hastaların postoperatif 24.saat CRP sonuçları ortalaması arasında $P=0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD testi** ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.,3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.,2.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 1.,2.,ve 3.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4 gruptaki hastaların postoperatif 48.saat CRP sonuçları ortalaması arasında $P=0,0001<0,05$ olduğundan **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur.**Tukey HSD testi** ile bu farklılık araştırıldığında;

1.grup ile 2.,3.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3.grup ile 1.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4.grup ile 1.ve 2.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında postoperatif 6., 24.ve 48.saat CRP sonuçlarından 1.grup en düşük, 2.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 7**).

Gruplar arasındaki ortalamalara bakıldığında preoperatif CRP sonuçlarından 1.ve 4.grup en düşük,2.grup en yüksek ortalamalara sahiptirler(**Grafik 7**).

TABLO 8:Hastalarımızın CRP sonuçları

GRUP 1	GRUP 1	GRUP 1	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 2	GRUP 2	GRUP 2
PREOP	PO6H	PO24H	PO48H	PREOP	PO6H	PO24H	PO48H
<3.5	<3.5	12,4	50,2	10,7	112,9	171	354,3
<3.5	<3.5	14,2	51,2	11,6	146,6	180,1	182,4
<3.5	7,3	16,6	57,8	9,2	140	142,5	215,8
<3.5	4	15,2	49,2	14,7	117,3	170,4	210,6
<3.5	<3.5	16,3	46,1	17,3	111,4	176	224
<3.5	6,4	18,4	54,2	16,4	114	193	206
<3.5	<3.5	17,3	48,6	17,5	111,2	180	310,6
<3.5	<3.5	33,7	46,4	15,2	127,3	198,5	252,1
<3.5	<3.5	30,2	44,6	14,2	125,1	182,2	248
<3.5	<3.5	17,6	49,2	13,8	112,3	153	256
<3.5	<3.5	24,6	50,2	15,6	126	167	211,4
<3.5	<3.5	32,1	48,4	14,9	131	173	272
<3.5	<3.5	31,4	65,8	16,3	141	181	217
<3.5	<3.5	18,4	49,2	16,8	127	177	233
<3.5	<3.5	21,2	50,7	14,7	128	175	208
<3.5	<3.5	17,3	48,7	15,6	134	186	227
<3.5	3,7	14,6	30,2	13,8	118	174	215
<3.5	3,7	16,2	37,3	14,1	121	172	205
<3.5	5	17,1	34,2	13,9	156	196	302
<3.5	3,7	13,7	31,3	15,7	148	181	287
2,75±0,26	4,16±0,30	19,93±6,68	47,17±8,55	14,80±2,0	129,3±13,8	174,7±18	262,7±50,4

GRUP 3	GRUP 3	GRUP 3	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 4	GRUP 4	GRUP 4
PREOP	PO6H	PO24H	PO48H	PREOP	PO6H	PO24H	PO48H
10,4	13,9	150	193,6	<3,5	15,4	34	196,3
16,1	18,3	217,4	246,9	<3,5	15,8	36,8	181,2
12,3	34	56,6	184,2	<3,5	15,3	80,6	210,9
10,8	33,7	90,5	181,2	<3,5	14,6	61,7	184,2
11,2	14,2	141,2	222	<3,5	31,1	161	188,9
10,7	34	96,6	192	<3,5	18,4	95	212,8
11,4	24,3	89	183	<3,5	14,6	82,3	211,6
8,1	19,5	108,7	143	>3,5	6,2	59,8	202,9
10,2	14,3	92,9	114,7	<3,5	14,1	56,8	200,8
26	31,3	91	186	<3,5	24	62	166,5
26	45	104	203,7	<3,5	26	45	203,3
11,2	18	184,2	384,8	<3,5	24	61	187,2
10,7	21	72	191	<3,5	22,2	62,6	163,8
14,3	27,3	96	217	<3,5	16,1	40,2	190,3
13,4	25,4	84	191	<3,5	14,7	38,1	167,3
14,3	26,2	91	206	<3,5	15,3	61,3	205
15,6	29,7	114	211	<3,5	16,1	57,4	211
16,1	33,1	161	241	<3,5	18,2	66,3	224
17,3	36,2	197	391	<3,5	24,3	81,9	187
14,7	26,3	111	192	<3,5	21,2	73,8	171
14,04±4,76	26,29±8,46	117,4±43,4	213,7±66,3	2,75±0,26	18,50±5,55	65,88±27,8	193,3±17,4

TARTIŞMA

Safra kesesi karaciğer tarafından sentezlenip kendisine gelen safrayı 10 misli konsantre eden bir organdır. Buda su ve klorürün selektif absorpsiyonu ile sağlanmaktadır. Böylece safradaki bikarbonat konsantrasyonu serum konsantrasyonunun çok üzerine çıkar. Absortif aktivitenin, konsantre olmuş safranin sindirim işlemleri için her zaman hazır olması ve intravezikal basıncın fazla artmaması gibi yararları vardır. Safra kesesi içindeki düzeni sağlayan mekanizmalardan birinde veya birkaçında bozukluk meydana geldiği zaman kese içinde taşlar oluşur. Bu taşların sistik kanalı tıkaması veya koledoğa düşüp oradan oddi sfinkterini tıkamasıyla akut kolesistitten pankreatite kadar değişen seyirde hastalıklara yol açabilir. Bu rahatsızlıklar çoğu zaman hayatı tehdit edecek duruma gelebilir(2).

Kolesistektomi ameliyatının safra kesesinin akut ve kronik iltihabi olayında son yüzyıldan itibaren tercih edilen bir tedavi şekli olduğu cerrahların çoğu tarafından kabul edilmiştir. Son 15 yılda laparoskopinin kullanılmaya başlamasıyla birlikte bu yöntemin üstünlükleri ve dezavantajları açık kolesistektomiye göre karşılaştırılmaktadır. Yapılan bir çok klinik ve deneysel çalışmada laparoskopik kolesistektomi açık kolesistektomiye oranla daha üstün olduğu ortaya konmuştur(8,9,10,11,12,14,15,16,17,19,25). Laparoskopik kolesistektomi, hastanede daha kısa yatış süresi, postoperatif hızlı iyileşme, erken işe dönme, postoperatif analjezi gereksiniminin azlığı gibi önemli avantajlara sahiptir. Kronik kolesistit'te laparoskopik kolesistektomi günümüzde altın standard teknik olarak kabul edilmektedir (19) . Akut kolesistitte laparoskopiyle ilgili henüz yeterli klinik çalışma yapılamamıştır. Cerrahlar akut kolesistitte komplikasyon oranının laparoskopik girişimde daha yüksek olacağını düşünmektedirler. Buna sebep olarak da Calot üçgeninde diseksiyon yapılırken safra yolu yaralanmasının yüksek risk taşıdığını öne sürüp, özellikle ciddi inflamasyon ve fibrozis durumunda bunun yüksek risk oluşturduğunu bildirmektedirler(15,20).

Michalowski ve ark. ciddi inflamasyon ve fibrozis durumunda hastalara total kolesistektomi değil subtotal kolesistektomi uygulanması gerektiğini savunmuşlar ve 29 vakalık bir klinik çalışma yayınlamışlardır(132). Buna gerekçe olarak ciddi inflamasyon ve fibroziste safra kanalı yaralanma riskinin fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Hastaların hepsine laparoskopik subtotal kolesistektomi uygulanmış olup total kolesistektominin uygulanmadığı vakalarda kolesistostomi veya açık kolesistektomiye geçilmesine gerek kalmadan uygulanabilen güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir(132). Laparoskopinin üstünlüğü calot üçgeni ve diğer dokulara yaklaşımın açığa göre daha üstün olması olarak gösterilmiştir. Subtotal kolesistektomi de en önemli nokta safra kesesi posterior duvarının mümkün olduğunca ince bir şerit halinde bırakılmasıdır. Safra kesesinin bu şekilde bırakılması **lushka** kanallarına veya yüzeysel safra kanallarına hasarı önlemiştir.

Cerrahi, sonuçta hastaya uygulanan bir travmadır. Travmaya verilen yanıtta cevap veren faktörlerin daha önemli olduğu bildirilmiştir(8). Bu cevaplar travmanın şiddeti ile doğru orantılı olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle cerrahi girişimlerde travmayı en aza indirmek ana gayelerden biridir. Travmaya karşı oluşan yanıtta , travmanın şiddeti , süresi, eşlik eden ağrı ve kullanılan anestezinin şekli gibi faktörler rol oynamaktadır (8,9,10,11,12). Akut kolesistitte laparoskopik kolesistektomi ameliyatı son birkaç yıl öncesine kadar rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi. Sebeb olarak da değişiklik otörler tarafından inflamasyon ve ödem nedeniyle diseksiyon güçlüğüne bağlı olarak gelişen safra kanalı yaralanmaları ve kanama gösteriliyordu(15,20). Fakat yapılan çalışmalar gösterdi ki akut kolesistitte, açık operasyona göre laparoskopik kolesistektomi de komplikasyon oranı anlamlı ölçüde daha azdır(16,17,21,22,23).

İster cerrahi ister kaza sonucu oluşsun, organizma, travmaya karşı hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın ve sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu, metabolik ve endokrin bir yanıt oluşturur(13,24). Travma sonucu oluşan zararı en aza indirmek için immun sistem devreye girer. Daha küçük insizyon gerektiren ve daha az ağrıya neden olan laparoskopik girişimlerin daha az travmaya neden olduğunu klinik ve deneysel çalışmalarla ispatlanmıştır(8,9,10,11,12,13,14). Travmaya yanıtta immun cevapta başlıca rol oynayan sitokinlerdir. IL-6 immun cevabı yönlendiren ve doku hasarına karşı oluşan akut faz reaktanlarının sentezini yönlendiren sitokindir(25,26,27). Sitokinler enfeksiyon ve hasar alanına inflamatuvar cevabı yönlendiren ve yara iyileşmesini indükleyen mediatörlerdir. Bazende organizmaya zararlı olabilmektedirler. Örneğin lokal hasar alanında olan aşırı proinflamatuvar sitokin üretimi septik şoktaki hemodinamik instabilite veya kas kaybına yol açan metabolik bozukluk gibi sistemik etkilere yol açabilir. Ağır bir travma veya sepsis sonrası devamlı, aşırı proinflamatuvar

sitokin cevabı organ hasarına katkıda bulunarak multipl organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir(26).

Travma sonrası immunsupresyonun, hücrel immun yanıtın deprese olması ve sistemik inflamatuvar yanıtın aşırı olması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. İltihabi yanıtın biyolojik hedef / efektör ' ü monosit-makrofaj sistemidir(133). Son zamanlarda postoperatif hücrel immunitede periferik ve sistemik makrofajların rolü üzerinde durulmuştur. **Redmond ve ark.** laparotomiden sonra peritoneal makrofajların antijen saklama ve antimikrobiyal aktivitelerinde bozulma saptamışlardır(134) .

Son yıllarda yapılan çalışmalar postoperatif immun supresyonda açık ve laparoskopik prosedürlerin farklılıklarını ortaya koymuşlardır. **Trokel ve ark.** hipersensitivite cilt reaksiyonunu kullanarak fare modellerinde açık ve laparoskopik girişimlerde immun yanıtları değerlendirdiler. Laparotomi uygulananlarda hücrel immun yanıtta azalma saptanırken laparoskopik ve kontrol grubunda anlamlı fark saptamamışlardır(135).

Redmond ve ark. laparoskopik kolesistektomilerle karşılaştırıldıklarında açık kolesistektomilerde nötrofil orjinli serbest radikallerle, monosit orjinli serbest radikallerde artış saptamışlardır. Bu bulguları açık kolesistektomi grubunda postoperatif septik komplikasyonlarda artışla ilişkilendirmişlerdir(134).

Hansbrough ve ark. açık prosedürlerde T helper hücrelerinde azalma, T süpressör hücrelerinde artış olduğunu çalışmalarında saptamışlardır(136).

Gitzelmann ve ark sıçan modelinde yaptıkları bir çalışmada hücrel immun cevabın laparotomi ve CO2 pnömoperitoneumu etkilerini karşılaştırmışlar ve pnömoperitoneum grubunda hücrel immunitenin korunurken laparotomide bozulduğunu çalışmalarında göstermişlerdir(133).

1970'li yıllarda İmmun sistemde, hücreler arası iletişimi sağlayan immunglobulinler dışında başka aktif moleküllerinde olduğu saptandı. Cerrahi travma, konak cevabında metabolik değişimleri hazırlayan bir seri inflamatuvar reaksiyonu başlatmaktadır. Enfeksiyon ve cerrahi travmaya maruz kalan hastalar büyük oranda sitokin denilen endojen mediatörler tarafından kontrol edilen hemodinamik, metabolik ve immun cevap değişiklikleri gösterirler(26). Konağın sistemik inflamatuvar cevabı genellikle sitokin adı verilen bir grup konak proteinleri tarafından uyarılmaktadır. Sitokinler enfeksiyon ve hasar alanına inflamatuvar cevabı yönlendiren ve yara iyileşmesini indükleyen mediatörlerdir. Bazende organizmaya zararlı olabilmektedirler. Örneğin lokal hasar alanında olan aşırı proinflamatuvar sitokin üretimi

septik şoktaki hemodinamik instabilite veya kas kaybına yol açan metabolik bozukluk gibi sistemik etkilere yol açabilir. Ağır bir travma veya sepsis sonrası devamlı, aşırı proinflamatuvar sitokin cevabı organ hasarına katkıda bulunarak multipl organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir(26). Sitokinler; interlökinler, TNF ailesi, interferonlar, hemopoetik büyüme faktörleri ve kimokin ailesi olarak 5 grup altında incelenebilirler. Sitokinler birçok hücreden salgılanırlar. Bu hücreler monosit/makrofaj, mezenkimal hücreler, NK hücreleri, B hücreleri, T hücreleri, nötrofiller, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, astrositler ve mikroglial hücrelerdir. Günümüzde IL 1 'den IL 18'e kadar interlökin tespit edilmiştir(77). Akut faz proteinleri, başlıca karaciğerde sentez edilir. Akut faz yanıtında akut faz proteinleri artar veya azalır. Akut faz yanıtı, doku haraplanmaları yada inflamasyonlara karşı gelişen sistemik bir reaksiyondur. Lökositoz, ateş, vasküler permeablitede artış, plazma metal ve steroid konsantrasyonunda değişme, akut faz proteinlerinde artışla karakterizedir. akut faz proteinlerinin hepatositlerden sentezi IL-1, TNF, IL-6 ve HSF tarafından regüle edilmektedir(82,84). Son yıllarda yapılan çalışmalarda cerrahiden sonra görülen inflamatuvar cevabın akut fazında rol oynayan sitokin IL-6 'dır. İlk kez 1986 yılında bulunmuştur. IL-6 hücre tipine bağlı olarak hücre proliferasyonunu indükler, inhibe eder yada etki etmez. IL-6, olgun B hücrelerinin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü indükleyen, T hücre kökenli lenfokin olarak tanımlanmıştır(84). IL-6 T hücrelerinin aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasını sağlar. IL-6 monoklonal antikörler yada lektinler ile aktive olmuş periferel T hücreleri ve olgunlaşmamış timositlerin proliferasyonunu stimüle eder(82,84).IL-1 ve TNF , IL-6 ya sensitiviteyi artırır ve IL-6 üretimini indükler. Akut faz proteinleri, başlıca karaciğerde sentez edilir. Akut faz yanıtında akut faz proteinleri artar veya azalır. Akut faz yanıtı, doku haraplanmaları yada inflamasyonlara karşı gelişen sistemik bir reaksiyondur. Lökositoz, ateş, vasküler permeablitede artış, plazma metal ve steroid konsantrasyonunda değişme, akut faz proteinlerinde artışla karakterizedir. akut faz proteinlerinin hepatositlerden sentezi IL-1,TNF,IL-6 ve HSF tarafından regüle edilmektedir (82,84). Yapılan bu çalışmada 4 grubun preoperatif lökosit düzeyleri ortalaması 1.grupta $59,10 \pm 990.96$, 2.grupta 13685 ± 1589 , 3.grupta 13000 ± 1105.96 , 4.grupta 5680 ± 838.92 saptanmıştır. Akut kolesistit grubunu oluşturan 1. ve 4.grup hastaların preoperatif lökosit düzeyleri kronik kolesistit grubunu oluşturan 2.ve 3.grub hastaların lökosit düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulduk ($p < 0,001$).

IL-6 seviyesi insizyondan hemen sonra artmaya başlar ve bir saat içinde kanda tespit edilecek düzeye gelmektedir. Çeşitli araştırmaların sonuçlarına göre IL-6 seviyesi insizyonu takiben 4-6.saatte en üst düzeye çıkmakta ve komplikasyonsuz olgularda 48-72. saatte düşmektedir (8,11,12,13,25). **Cruishshank ve ark.** cerrahi travmanın toplam IL-6 cevabına bağlı olduğunu ve travmanın şiddetinin IL-6 cevabıyla doğru orantılı olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(137). **Roumen ve ark.** yaptıkları çalışmada kronik kolesistitli hastalarda açık ve laparoskopik kolesistektomileri karşılaştırmış ve IL-6 değerleri arasında sadece 60 yaş üstü hastalarda anlamlı fark bulmuştur. Aynı çalışmada hasta grupları arasında 12,24,48. saatlerdeki CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bildirmişlerdir(138). **Gürleyik ve ark.'nın** yaptığı klinik çalışmada komplikasyonsuz semptomatik safra kesesi taşı bulunan 40 olgunun yarısı açık diğer yarısında laparoskopik kolesistektomi ile tedavi edilmişlerdir. Çalışmada cerrahi travmaya karşı gelişen inflamatuvar yanıtın araştırılmasında IL-6 ve CRP serum düzeyleri ölçülmüştür. IL-6 doku hasarının erken belirleyicisidir ve yaralanmaya karşı metabolik cevabı araştırmada serum IL-6 moniterizasyonu ile değerli objektif bilgiler edinilir. IL-6 seviyelerine göre sitokin cevabının laparoskopik kolesistektomide anlamlı olarak az olması cerrahi stresin açık kolesistektomide daha fazla olduğunu gösterdi. Cerrahi stresin yanısıra travmaya sitokin cevabın ileri yaşta fazla olması ve operasyon süresinin uzamasıyla artması iki önemli bulgudur. Çalışmalarında iki grub arasında anlamlı fark bulunmamıştır. IL-6 düzeyinin bu faktörlerden fazla etkilenmediğini esas olarak cerrahi travmaya karşı organizma cevabını uyarayan faktörler, dolaşan hacim değişiklikleri, organizma oksijen dengesi, ağrı, emosyonel uyarılar, enerji gereksinimi, infeksiyon, vücut ısısı ve ameliyat yarasından etkilendiğini bildirmişlerdir(25). CRP düzeyinde saptanan artışın IL-6 düzeyi ile orantılı olmadığını tespit etmişler ve olaya başka faktörlerinde katıldığını belirtmişlerdir. Bu konuyla ilgili daha önce yapılan klinik çalışmalar da benzer sonuçlar alınmış, yaralanmaya karşı metabolik ve hormonal yanıtı inceleyen ,epinefrin, nörepinefrin, glikoz, kortizol, büyüme hormonu, insulin, ACTH, TSH, Troid hormonları ile ilgili çalışmalar yapılmış ve laparoskopik kolesistektomide açık kolesistektomiye oranla daha düşük bulunmuşlardır (140,141,142,143). **Ueo ve ark.** yaptıkları klinik bir çalışmada cerrahi olgular üzerindeki araştırmasında ameliyat yarası bölgesindeki deride sağlam bölgelerdeki deriden daha yüksek IL-6 seviyesi saptamışlar ve ameliyatta kullanılan insizyonun travma cevabında etkili olduğunu düşünmüşlerdir(144). Yapılan bu çalışmada 4 grubun preoperatif IL-6 değerlerinin ortalamaları kendi aralarında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık

mevcuttur ($P<0,0001$). 4 grubun postoperatif 6.saat IL-6 değerleri ortalamaları kendi aralarında Anova testi ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($P<0,0001$). Laparoskopik cerrahi girişim yapılan 1.ve 3. Gruplardaki IL-6 düzeylerindeki yükselme açık cerrahi girişim yapılan 2.ve 4.gruplara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. IL-6 Preoperatif ve postoperatif değerleri kendi aralarında ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmış, bu yükselmenin açık cerrahi girişim yapılan 2. ve 4. Gruplarda daha yüksek olduğu görülmüştür($p<0,0001$)

IL-6 hepatositlerden akut faz proteinleri sentezinin düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bunlardan en çok bilinen ve araştırılan C-reaktif protein (CRP) 'dir. Pnömonokların C polisakkaridi ile reaksiyona girdikleri için böyle isimlendirilmişlerdir. CRP deki yükselmeler % 50 kadar ufak bir miktardan 1000 katına kadar değişiklikler gösterebilir(96,97,98).Postoperatif dönemde serum CRP ölçümü travmaya akut faz cevabın şiddetini gösterir. IL6, CRP yapımını uyardığı için yüksek serum IL-6 seviyesi, serum CRP düzeyinin yükselmesine neden olur. CRP 12.saatte yükselmeye başlamakta ve 48-72.saate en üst düzeye çıkmakta ve 1 hafta sonra preoperatif düzeye inmektedir (8,9,12,13,26,27) Bu proteinin düzeyi kronik inflamatuvar durumlarda ve kanserli hastalarda genellikle yükselmiştir. CRP nin vücudun inflamasyona ve doku hasarına karşı oluşturduğu yanıtta rol oynadığına inanılmaktadır. CRP klasik kompleman yolunu uyarabilir. Güncel çalışmalar mononükleer fagositik hücrelerden salınan IL-1 ve IL-6 nın hepatositlerden akut faz reaktanlarının sentezlenmesinde indükleyici ajan olduklarını göstermişlerdir. (8,13,25,98,99,100).

Berggren ve ark.yaptıkları klinik çalışmada 325 hastanın 125 vakaya laparoskopik ,200 vakaya da açık kolesistektomi uygulanmış ve IL-6 ve CRP düzeylerine bakılmıştır. Hastaların takibinde yaşanan problemler nedeniyle 24 saatten fazla takip edilememiş olmasına rağmen, bu seride IL-6 ve CRP düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir(14). **Halevy ve ark.** yaptığı prospektif çalışmada laparoskopik ve açık kolesistektomide serumda CRP konsantrasyonlarını karşılaştırmışlar .Laparoskopik kolesistektomiye oranla açık kolesistektomide CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve laparoskopik girişimin daha az travmatik bir olay olduğunu belirtmişler(96)

Yapılan bu çalışmada 4 grübtaki hastaların preoperatif CRP sonuçlarının ortalamaları kendi aralarında **Anova testi** ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttur ($P<0,0001$). Akut inflamasyon nedeniyle cerrahi girişim yapılan 2.ve

3.gruplardaki hastaların ortalama CRP düzeyleri 1.ve 4.gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. 4 grubtaki hastaların postoperatif CRP sonuç ortalamaları arasında yapılan karşılaştırma **Anova testi** ile değerlendirildiğinde kendi aralarında anlamlı farklılık mevcuttur($p<0,0001$). En fazla yükselmenin postoperatif dönemde 2.grupta olduğu görülmüştür.

Seruloplazmin geç bir akut faz proteinidir(92). Seruloplazmin antioksidan özelliğe sahiptir. Seruloplazmin ve transferrinin in vitro plazmadaki antioksidan aktivitenin büyük bir kısmını oluşturduğu gösterilmiştir. Seruloplazmin lipid peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumunu inflamatuvar hadiselerde ve travma sonrası hasarda engelleyebilir. Bu seruloplazminin akut faz reaksiyonundaki üstlendiği görev olarak düşünülmektedir(90,91,92). Seruloplazminin plazma seviyesi enfeksiyonlar, malignite ve travmada artar. Özellikle bilier sistem enfeksiyon yada obstrüksiyonlarında artar.Yapılan bu çalışmada 4 grubtaki hastaların preoperatif Seruloplazmin sonuçlarının ortalaması kendi aralarında **Anova testi** ile 2.ve 3. Gruplar ile 1.ve 4.grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur($p<0,0001$). Postoperatif dönemde en fazla yükselme 48.saate görülmüştür.

Transferrin karaciğerde sentez edilir ve küçük oranlarda da retiküloendotelial sistem ve testis -over gibi endokrin bezlerde de sentez edilir. Plazma seviyeleri demirin kullanılabilirliğiyle kolaylıkla regüle edilir, demir eksikliği plazma seviyeleri yükseldikten sonra ve demirle başarılı tedaviden sonra normale seviyelerine döner. Ekstrasellüler TRF nin yarısı dışarıya, lenf ve serebrospinal sıvı gibi vasküler kompartmandaki vücut sıvılarıyla atılır. Bunlar TRF in intrasellüler demir metabolizmasındaki ve kısmen intestinal mukoza hücrelerindeki tutulumunu gösterir(92). Plazma TRF seviyelerinin değerleri anemilerin tanısı ve tedavisinin düzenlenmesinde büyük önem arz eder. Birçok yaygın hastalıklarda, demir eksikliği veya hipokrom anemide, TRF seviyeleri artmış sentez nedeniyle artar, fakat protein demirle çok az satüre edilir. Çünkü plazma demir seviyeleri düşüktür. Diğer yönden eğer anemi eritrositlerdeki demir bileşiminde iflasa sebep oluyorsa TRF normal veya düşük olur, fakat protein demirle yüksek oranda satüre olur. Demir yüklenmesinde TRF konsantrasyonu normal fakat satürasyonu % 55 den fazla olur ve daha da artabilir(Normali:%30-38) (92,93). Transferrin negatif akut faz reaktanı olup düşük seviyeleri inflamasyon ve malignitede albumin, prealbumin ve lipoproteinin düşüşünü gösterir. Kronik karaciğer hastalıklarında, nefrotik sendromda protein kaybettiren enteropatide ve malnutrisyonda da TRF seviyeleri düşüktür.Yüksek TRF değerleri gebelik ve östrojen tedavisi sırasında ortaya çıkar(93).Yaptığımız

çalışmada 4 gruptaki hastaların transferrin sonuçlarının ortalamaları preoperatif dönemde karşılaştırıldığında akut taşlı kolesistit nedeniyle cerrahi girişim yapılan 2.gruptaki hastalar ile diğer gruplar arasında anlamlı fark mevcut iken postoperatif dönemde yine aynı seyrin devam ettiği ve 2.gruptaki transferin seviyelerinin düşüklüğü anlamlı derecede belirgin olduğu görülmüştür($p<0,0001$).

Haptoglobulinin primer fonksiyonu plazmada serbest oksihemoglobinin bağlaması görünmektedir. Haptoglobulin doku hasarı ve inflamasyonda artışı gösteren, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Yanıklar veya nefrotik sendrom gibi büyük miktarlarda düşük molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin kaybolduğu hallerde rölatif bir artış gösterebilmektedir. Düşük haptoglobulin seviyeleri artmış i.v. hemoliz, hemolitik anemiler, trasfüzyon reaksiyonları ve malarya gibi durumlarda saptanabilir. Ekstravasküler kompartmanda hemoliz genelde plazma haptoglobulin konsantrasyonlarını etkilemez. Karaciğer hastalıklarında da seviye düşebilir(92).

Yaptığımız bu çalışmada preoperatif haptoglobulin sonuçlarının ortalamalarının karşılaştırılmasında akut taşlı kolesistit nedeniyle opere edilen 2.ve 3.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut iken postoperatif dönemde bunun 2.grup ile 1.,3.ve 4.gruplar arasında olduğu görülmüştür($p<0,0001$).

Serbest radikallerin membran proteinlerine ve PUFA ne saldırımları sırasında birçok oksijene olmuş bileşik, özellikle malondialdehit (MDA) gibi aldehytler oluşmaktadır. Primer bölgede oluştuktan sonra kan akımı yolu ile diğer organ ve dokulara ulaşan lipid peroksidasyon ürünleri, lipid peroksidasyonuna neden olurlar. sonuçta hücresel hasar ve doku harabiyeti meydana gelir. Çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehytler daima lipid peroksidasyonu sonucu oluşurlar. Lipid peroksidasyonunu, oksidatif stres ve hasarın süregelen siklusunun bir parçası olarak düşünmek daha uygundur. Lipid peroksidatif hasarı, yağ dokusuyla sınırlandırılmaz. Çünkü, lipid peroksidatifleri kollojenin çapraz bağlanması ve esmerleşmesinin bir nedenidir. Lipid ve proteinlerin oksidatif kimyasındaki dönüşümler proteinlerin artmış glikolizasyonuna, lipid bileşiklerinin oksidasyonu sonucuna ve proteinlerin oksidasyonu sırasında fluoresansın oluşmasına neden olurlar(86). Travma gibi doku hasarına yol açan durumlarda hücre membranında meydana gelen hasar lipid peroksidasyonunda artışa buda MDA nın kan düzeyinin artışına yol açacaktır(85,86) .Yaptığımız çalışmada preoperatif ve postoperatif 6. Saatte alınan MDA sonuçlarını, grupların kendi aralarında ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$). Bu da

bize travma sonrası oluşan doku hasarında gösterilmesinde MDA 'nın iyi bir parametre olmayacağını düşündürmektedir.

Akut kolesistit için laparoskopik kolesistektomi yapmanın güvenilir olmadığı veya teknik olarak zor olduğu düşünüldü. Laparoskopik cerrahinin ilk yıllarında akut kolesistitin laparoskopik kolesistektomi için rölatif kontrendikasyon olduğu düşünüldü. Bazı cerrahlar hastaların maruz kaldığı komplikasyon oranını arttırabilecek inflamasyon, ödem ve nekrozun diseksiyonu dahada zorlaştırdığını iddia ediyorlar. Son zamanlarda ise akut kolesistit için güvenilir ve uygun bir yöntem olduğu gösterildi. Açık cerrahiye dönme oranının yüksek olması laparoskopik kolesistektominin avantajını gölgeler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki anlamlı fark olmasa da geç grub ta açık cerrahiye dönme oranı biraz daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi ise başlangıç konservatif tedaviden sonra porta hepatitis ve safra kesesi etrafındaki adhezyonların kalınlığında artma laparoskopik diseksiyonu zorlaştırdığı ve açık cerrahiye geçiş için ana sebebi teşkil ettiği bildirilmiştir(132).

Açık kolesistektomiyle karşılaştırıldığında başarılı bir laparoskopik kolesistektomi akut enflamasyon periyodu boyunca erken tedavi ve kısa sürede hastanede kalmayla bağlantılıdır. Akut kolesistit tedavisinde erken ve gecikmiş laparoskopik kolesistektomi tedavisini karşılaştırmak için **Miller ve ark.** tarafından klinik bir çalışma yapıldı. Bu çalışmada akut kolesistit tanısı uygun klinik tablo ve akut kolesistitin ultrasonografik görünümünün tespitine dayanıyordu. Çalışmaya 104 akut kolesistit tanısı alan olgu katıldı. Bunlardan 53 olgu erken gruba (tanıdan sonra ilk 24 içinde operasyona alınan olgular), 51 olguda gecikmiş gruba (tanı konulduktan sonra konservatif tedavi verilip 6-8 hafta sonra operasyona alınan olgular) alındı. Erken grubta laparoskopik kolesistektomi uygulanan 9 hastada geç grubta ise 13 hastada açık kolesistektomiye geçildi. Açığa geçilme sebebi calot üçgeni etrafındaki adhezyonlar ,disseksiyon güçlüğü ve anatomik yapının ortaya konamamasıdır. Bu çalışma sonuç olarak erken ve geç laparoskopik kolesistektominin her ikisi de akut kolesistitin tedavisinde uygun bir yöntem olduğu savunulmaktadır (139).

Lujon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada akut kolesistitin tedavisinde laparoskopik kolesistektominin daha üstün olduğu ve komplikasyon oranının açık kolesistektomiye oranla daha az olduğunu bildirmiştir. Bu klinik çalışmada 214 olgunun 114 'ü laparoskopik,110 'u açık kolesistektomi uygulanmış ve olguların % 70 'ine intraoperatif kolanjiografi uygulandı. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan grubta ki 16 hasta da 18 komplikasyon gözlenirken,açık kolesistektomi uygulanan grubta ki 27

hasta da 29 komplikasyon saptandı. Komplikasyonlar hafif,orta ve ağır olarak grublara ayrıldı.ağır ve orta komplikasyon açısından her iki grubta anlamlı fark saptanmazken hafif komplikasyonlar açısından açık kolesistektomi de anlamlı ölçüde yüksek bulundu(16).

Redmond ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada 1995-1997 yılları arasında İngiltere' de çeşitli hastanelerde yapılan akut kolesistitli olgulara uygulanan açık ve laparoskopik kolesistektomileri karşılaştırmışlar ve safra kesesinin erken dekompresyonu ,açılı laparoskop kullanımı ve ek trokar yerleşimi başarılı girişim için önemli olduğunu ve erken cerrahi girişimin başarı oranını arttırdığını savunmuşlardır(8).

Moreoaux , 1970 –1990 yılları arasında prospektif bir çalışmada akut ve kronik kolesistitli 5000 olguyu değerlendirmiş. Bütün olgulara açık kolesistektomi prosedürü uygulanmış ve 4400 olguya intraoperatif kolanjiografi yapılmış. Vakalara uygulanan intraoperatif kolanjiografi operasyon süresini uzatmasına rağmen koledokolitiazisi belirlemede, kanal striktüründe, biliyer anatomi anomalilerini tayininde ve beklenmeyen safra yollarının yaralanmalarının tespitinde çok faydalı olmuştur. Geniş diğer serilerle karşılaştırıldığında koledokotomiye bağlı negatif kanal eksplorasyon insidansını azalttığını bildirmişlerdir. Akut olgularda komplikasyon oranı % 10,5, kronik olgularda ise % 7, acil operasyon sonrası komplikasyon oranı ise % 17,4 olarak tespit edilmiştir. Elektif cerrahide mortalite % 0 iken acil cerrahide % 0,8 bulundu(7).

ÖZET

AMAÇ

Akut taşlı kolesistit ve semptomatik taşlı kolesistitli hastalarda açık ve laparoskopik kolesistektominin oluşturduğu travmaya vücudun verdiği immun cevap IL-6, MDA ve akut faz reaktanları ile araştırılmıştır.

YÖNTEM

Bu amaçla akut taşlı kolesistit tanısı konan 40 hasta ve semptomatik taşlı kolesistit tanısı konan 40 hasta olmak üzere 80 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 4 gruba ayrıldı. 1.grupta semptomatik kronik taşlı kolesistit tanısı konan 20 hastaya laparoskopik kolesistektomi, 2.grupta akut taşlı kolesistit tanısı konan 20 hastaya açık kolesistektomi, 3.grupta akut taşlı kolesistit tanısı konan 20 hastaya açık kolesistektomi, 4.grupta semptomatik kronik kolesistit tanısı konan 20 hastaya açık kolesistektomi uygulandı. Tüm hastalarımızdan IL-6 VE MDA için preoperatif ve postoperatif 6.saatte, lökosit için preoperatif dönemde, Akut faz reaktanları için preoperatif, postoperatif 6., 24.ve 48.saatlerde kan örnekleri alınarak çalışıldı.

SONUÇLAR

Laparoskopik cerrahi girişim yapılan 1.ve 3. gruplardaki IL-6 düzeylerindeki yükselme açık cerrahi girişim yapılan 2.ve 4.gruplara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. IL-6 Preoperatif ve postoperatif değerleri kendi aralarında ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmış, bu yükselmenin açık cerrahi girişim yapılan 2. ve 4. Gruplarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç bize laparoskopik kolesistektominin daha az travmatik olduğunu düşündürmektedir.

Akut inflamasyon nedeniyle cerrahi girişim yapılan 2.ve 3.gruplardaki hastaların ortalama CRP düzeyleri 1.ve 4.gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. CRP düzeyindeki artış kendi arasında karşılaştırıldığında an fazla açık kolesistektomi yapılan 2.ve 4. grupta olduğu görülmüştür.

Seruloplazminde postoperatif saatlerde yavaş fakat anlamlı derecede yükselme tüm gruplarda görülmekle birlikte en çok açık kolesistektomi gruplarında saptanmıştır.

Haptoglobulin sonuçlarının karşılaştırılmasında akut taşlı kolesistit nedeniyle opere edilen 2.ve 3.grup ile 1.ve 4.gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut iken postoperatif dönemde bunun 2.grup ile 1.,3.ve 4.gruplar arasında oluştuğu görülmüştür. Grup içinde ve gruplar arasındaki en fazla yükselme 2.grupta tespit edilmiştir.

Transferrin sonuçları preoperatif dönemde karşılaştırıldığında akut taşlı kolesistit nedeniyle cerrahi girişim yapılan 2.gruptaki hastalar ile diğer gruplar arasında anlamlı fark mevcut iken postoperatif dönemde yine aynı seyrin devam ettiği ve 2.gruptaki transferrin seviyelerinin düşüklüğü anlamlı derecede belirgin olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Bu çalışmada travma sonrası IL-6 ve Akut faz reaktanlarındaki artış doku hasarının iyi bir göstergesi olduğu görülmüştür.Bu artış Laparoskopik kolesistektomide Açık kolesistektomiye oranla daha az olduğu görülmüştür.Bu sonucun laparoskopik kolesistektominin daha az doku hasarına yol açtığını gösterir.

KAYNAKLAR

- 1- **Carey MC.**: Pathogenesis of gallstones. Am J Surg 1993;165:410-9.
- 2- **Alican F.** :Safra taşları . Cerrahi dersleri . 1996 ;3.kitap . 1 :145-9 .
- 3- **McSherry CK , Festenberg H , Calhoun WF . et al** : The natural history of diagnosed gallstone diseases in symptomatic and asymptomatic diseases. Ann Surg 1985; 202:59
- 4- **Maher JW , Summers RW , Dean TR . et al** : Early result of combined elektrohydraulic shock-wave lithotripsy and oral litholytic therapy of gallbladder stones at the University of Iowa. Surgery 1990 ; 108:648 .
- 5- **Thistle JL , Nelson PE ,May GR . et al** : Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl-tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter . N Engl J Med 1989 ; 320:633 .
- 6- **McSerry C.K.** : Open cholecystectomy . Am J Surg. 1993 ; 165 : 435-439 .
- 7- **Moreaux J.** : Prospective study of open cholecystectomy for calculous biliary diseases . Br J Surg . 1994 ; 81 :116-19 .
- 8- **Redmond HP , Watson WG , William R . et al** : Immune function in patient undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy . Arc Surg . 1994 ; 129:1240-6 .
- 9- **Roumen RMH ,van Meurs PA , Kuypers HHC . et al** : Serum interleukin-6 and C-reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy . Eur J Surg .1992 ; 158:541-4 .
- 10- **Uzun MA , Yücel O , Kurt R .et al** : Laparoscopic ve açık kolesistektominin cerrahi travma açısından karşılaştırılması . End Lap ve Min İnvzv Cer 1997 ; 4:38-42
- 11- **Akyürek N , Sözüer ME , Tutuş A . et al** : Laparoskopik ve açık kolesistektomi sonrası metabolik ve endokrin değişiklikler . End Lap ve Min İnvzv Cer 1995 ; 2:36-42 .

- 12- **Uzunköy A , Akıncı ÖM , Coşkun A . et al** : Laparoscopic ve açık abdominal operasyonlarda travmaya metabolik ve endokrin yanıt . End Lap ve Min İnvzv Cer 1999 ; 6:44-50 .
- 13- **Karayiannakis AJ , Makri GG , Mantzioka A . et al** : Systemic stress response cholecystectomy : a randomized trial . Br J Surg . 1997 ; 84:467-71 .
- 14- **Berggren U , Gordth T ,Gordh T ,Grama D . et al** : Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization , sick leave , analgesia and trauma response . Br J Surg . 1994 ; 81;1362-5 .
- 15- **Alican F .** : Acil tedavi gerektiren hastalıklar .Cerrahi Dersleri . 1996 : Üçüncü kitap . 8;258-260 .
- 16- **Lujan AJ , Parrilla P . Robles R . et al** : Laparoscopic cholecystectomy vs open cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis . Arc Surg 1998 ; 133 ;173-75 .
- 17- **Hannan EL , Imperato PJ , Nenner RP . et al** : Laparoscopic and open cholecystectomy in New York State : mortality , complications and choice of procedure . Surgery . 1999 ; 125;223-31 .
- 18- **Dexter SPL , Martin IG , Marton J .et al** : Long operation and the risk of complications from laparoscopic cholecystectomy .Br J Surg . 1997 ; 84:464-66 .
- 19- **Sooper NJ , Stockman PT . et al** : Laparoscopic cholecystectomy : the new ‘ gold stansartd ? ‘ Arc Surg . 1992 ;127:917-23 .
- 20- **Taşkın M ,Çubukçu A . et al** : Laparoskopik kolesistektomi ve operatif kolanjiyografi. Laparoskopik Cerrahi . Alemdaroğlu K , Taşkın M , Apaydın B . 1995 ; 248 syf .
- 21- **Cox MR ,Wilson TG , Luck AJ . et al** : laparoscopic cholecystectomy for acut inflammation of the gallbladder . Ann Surg 1993 ; 218 : 630-34 .
- 22- **Kum CK , Eypasch E , Leferring R . et al** : Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis . Br J Surg . 1994 ;81:1651-54 .
- 23- **Rattner DW , Ferguson C , Warshaw AL . et al** : Factors associated with succesfull laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis . Ann Surg . 1993 ;217:233-36 .
- 24- **Weissman C .** : The metabolik response to stress: an overwiev and uptake . Anestthesiology . 1990 ; 73:308-27 .
- 25- **Gürleyik E , Gürleyik G , Çetinkaya F . et al** : Açık ve laparoskopik kolesistektomiye sistemik inflamatuvar yanıt . Ulusal Cer Drg . 1997 ; 13:105-9 .
- 26- **Lin E , Calvano SE , Lowry SF . et al** : Inflammatory cytokines and cell response in surgery . Surgery . 2000 ;127:117-26 .
- 27- **Lin E , Calvano SE , Lowry SF . et al** : Biologic control of systemic inflammatory response . Curr Opin Crit Care . 1997 ; 3:1 .
- 28- **Beal JM .** : Historical perspective of gallstone disease . Surg Gynec Obst . 1984 ;158:181-89 .
- 29- **Halpert B .** : Fiftieth anniversary of the removal of the gallbladder . Carl Langenbuch:Master surgeon of the biliary system . Arc Surg . 1982 ; 117:1526-30 .
- 30- **Sparkman RS .** :100th anniversary of the first cholecystectomy .A reprinting of the 50th anniversary article from the archives of surgery . Arc Surg . 1982 ; 117:1525 .
- 31- **Edmonson JM .** :History of the instrument for gastrointestinal endoscopy .Gastrointest Endosc . 1991 ; 37: 27-56 .
- 32- **Gunning JE .** : The history of laparoscopy . J Reprod Med 1974 ; 12:222-26 .

- 33- **Bozzini PH** . :Lichtleiter , eine Erfindung zur Aschauung innerer Theile und Kranheiten nebst der Abbildung . Journal der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst (Berlin).1806 ; 24:107-24 .
- 34- **Nitze M** . : Eine neue Beobachtungs-und Untersuchungs methode für Harnröhre , Harnblase und Rectum .Wien Med Wochenschr .1879 ; 24:649-52 .
- 35- **Kelling G** . : Ueber Oesophagoscopie ,Gastroskopie und Kölioskopie . Munch Med Wochenschr . 1902 ; 1:21-24 .
- 36- **Berci G** . :Laparoscopy in general surgery . Endoscopy .1976 ; 382:401 .
- 37- **Cohen MM** . : Peritoneoscopy in generally surgery . :Can J Surg . 1981 ; 24:490-493 .
- 38- **Hirschowitz BI** . : Development and application of endoscopy . Gastroenterogy . 1993 ; 104 : 337-42 .
- 39- **Marlow J** . : History of laparoscopy , optics , fiberoptics and instrumentations . Clin Obstet Gynecol . 1076 ; 19:261-75
- 40- **Davis CJ , Filipi CJ** . :A history of endoscopic surgery . In:Arregui ME , Fitzgibbon RJ . et al :Principles of laparoscopic surgery :basic and advanced techniques . New York .1995 . ; 3 : 21
- 41- **Filipi CJ , Fitzgibbons RJ** . : Historical review: diagnostic laparoscopy to laparoscopic cholecyctectomy and beyond . Surgical laparoscopy . 1991 ; 3-21 .
- 42- **Dere F** . :Anatomi Atlası ve Ders kitabı . 1999 . 5.baskı , cilt-2.931-948 ,
- 43- **Moore KL** . :Clinically Oriented Anatomy . 1999 . fourty edition 265-278 .
- 44- **İ-Kerse** . : Histoloji ders kitabı . 1976 . 1.Basım 102-104 .
- 45- **Davies D.V** . :Gray's Anatomy .34.edition Longmans , Green and comp. Ltd. London . 1521-1526 , 1967 .
- 46- **Thorck P** . :Anatomy in Surgery .J.B. Lipp. Comp. 1962 . 2.edition 497-503 .
- 47- **Saadler T.W** . : Longman's Medical Embryology . 1990 . 6.edition .14:230-231
- 48- **Houle MP , Hill PS** :Congenital absence of the gallbladder . J Maine Med Assoc . 1960 ;51:108 .
- 49- **Zuidema GP** : Shackelford's Surgery of the alimentary tract.Fouth edition . Volum 3 .Pennsylvania .WB Saunders .1996 .
- 50- **Hill H.A** . :Vasa Aberantia,Radiology . 1931. 29:261 .
- 51- **Guyton AC** . : Textbook of Medical Physiology ..Seventy edition . Philadelphia . WB Saunders . 1986
- 52- **Gerolami A , Sarless JC** . : Biliary secretion and motility . Int. Rev. Physiol. 1977 .12:223 .
- 53- **Jones RS , Meyers WC** . : Regulation of hepatic biliary secretion . Annu Rev Physiol 1979 . 41:67
- 54- **Gürgen T** . : Safra kesesi ve safra yolları cerrahisi . 1996 . ikinci baskı . İÜ. Basımevi ve film merkezi .
- 55- **Çifter İ** . : Psikotik tepki gösteren hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ve nöroleptik psiofarmakalar ,GATA Bülteni . 1973 .14:243 .
- 56- **Admirand WH , Small DM** . : Physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man . J .Clin. Invest . 1968 .47:1043 .
- 57- **Harrison, TR. , Adams RD** . : Principles of internal medicine .7.edition. Mc.Graw-Hill Book Comp. New York 1974 . 940 .
- 58- **Dowling RH , Mack E** . :Primate biliary physiology . Lancet . 1972 . 2 :1213
- 59- **Cliffon EE** . :Carcinoma of pancreas:Symptomps, signs and results of treatment in 122 cases . A.M.A. Arc. Surg . 1952 .65:290 .

- 60-Scharsten T , Nilson SV . :Current concepts in the pathogenesis of human gallstones. *J.Gastroent* . 1970 . 5:473 .
- 61-Fulton JP . :Textbook of Physiology ; 10.edition W.B.Saunders Biliary tract.Harvey Lectures . 1934 . 4: 95 .
- 62-Calhoun R , Willbanks O . et al : Coexistence of gallbladder disease and morbid obesity . *Am J Surg* . 1987 ; 154:655-58 .
- 63-Liddle RA , Goldstein RB , Saxton J . et al : Gallstone formation during weight-reduction dieting . *Arc Surg* . 1989 ; 124:1324 .
- 64-Sugerman HJ ,Brever WH ,Shiffman ML . et al : A multicenter ,plasebo controlled ,randomized,double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric by pass induced rapid weight loss . *Am J Surg* . 1995 ; 169:91-7 .
- 65-Lillemo KD ,Magnuson TH ,High RC . et al : Caffein prevent cholesterol gallstone formation . *Surgery* .1989 ; 161:470-74 .
- 66-Sitzmann JV . : Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans . *Surg Gynes Obst* . 1990 ; 170 :25-31 .
- 67-Hauters P , Pourbaix A , Aupaix F .et al : Cholelithiasis : A serious complication after total gastrectomy . *Br J Surg* . 1988 ; 75:899-900 .
- 68-Pechlivanides G , Xynos E , Chrysos E .et al :Gallbladder emptying after antiulcer gastric surgery . *Am J Surg* . 1994 ; 168:335-39 .
- 69-Witz M , Schneider A , Novis B . et al : Bile composition and bile acid pool size . *Arc Surg* . 1985 ; 120:1306-9 .
- 70-Bickerstaff KI , Moassa AR . et al : Effect of resection or bypass of the distal ileum on the lithogenicity of bile . *Am J Surg* . 1983 ; 145:34 .
- 71-Stein TA ,Nilsson LO , Burns GP . et al : Changes in bile salt composition after cholecystectomy and ileal resection . *Am J Surg* .1985 ; 150:361-64 .
- 72-Cohen BI , Setoguchi T , Mosbach EH . et al : An animal model of pigment cholelithiasis . *Am J Surg* . 1987 ; 153: 130-38 .
- 73-Smith AL , Stewart L , Fine R . et al : Gallstone disease . The clinical manifestations of infectious stones . *Arc Surg* 1989 ; 124:629-33 .
- 74-Wu CC ,Hwang CR , Liu TJ .et al : Effect and limitations of prolonged intermittent ischemia resection of the cirrhotic liver . *Br J Surg* . 1996 ;83:121-24 .
- 75-Spink J , Cohen J : Synergy and specificity in induction of gene activity by proinflammatory cytokines:potential therapotic targets . *Shock* .1997 ;7:405-12 .
- 76-Guirou X , Lowry SF . : Biologic control of injury and inflammation . *W Surg* . 1996 ; 20:437-46 .
- 77-Mosmann T . : Cytokines and immune regulation . *Clinical immunology principles and practice* . Mosby .1995 .
- 78-Kaplan D . : Autocrin secretion and the physiological cocentration of cytokines . *Immunology Today* . 1996 ;17/7:303-4 .
- 79-Abbas AK , Lichtman AH , Pober CS . :Cellular and moleculer immunology .WB Saunders Comp . 1994 .
- 80-Akina S , Tago T . : IL-6 in biology and medicine .*Advances in immunology* . 1993 ; 54:1-78 .
- 81-Klein B , Wijdenes J , Zhang XG . et al : Murine anti-IL-6 mono clonal antibody therapy for patient with plazma cell lekeumia . *Blood* . 1991 ; 7815:1198-1204 .

- 82-**Durum SK , Muege K . :** Cytokines linking the immune and inflammatory systems . Schwartz , BD et al .Clinical immunology principles and practice . Mosby .1995 .
- 83-**Kishimoto T . :** The biology of IL-6 . Blood .1989 ; 74:1-10 .
- 84-**Hermann T . :** IL-6 in clinical medicine . Hematology . 1991 ;62:203-10 .
- 85-**Frankel EN . :** Chemistry of free radical singled oxidation of lipids . Prog lipid Res . 1985 ;23:197 .
- 86-**Cotgreave IA , Moldeus P , Orrenius S .et al :** Host biochemical defance mechanism against prooxidant . 1988 ; 28:189 .
- 87-**Baumann H , Gauldie J . :** The acute phase response . Immunol Today . 1994 ; 15:74 .
- 88-**Barratt AJ , Starkey DM :** The unique nature of the interaction of alfa-2 macroglobulin with proteases. In Bayer symposium V Protease Inhibitors .Berlin .Springer-Verlag .1974 ; p:72 .
- 89-**Barratt M . :** Proteinuria . Br Med J . 1983 ; 287:1489-1490 .
- 90-**Gutteridge JMC , Stocks J :** Ceruloplazmin:Physiological and pathological perspective .CRC Crit.Rev.Clin.Lab.Sciç 1981 ; 14:257-329 .
- 91-**James K :** Alpha-2 macroglobulin and its possible importance in the immune system .In:Trends in Biochemical Sciences.1980 .pp.43-47 .
- 92-**Nagashima M , Schreiber G :**Changes in spesific proteins during acute inflammation.Am Assoc Clin Chem . 1984 ;1(9):1-8 .
- 93-**Murray RK , Granner PA , Mayes PA . et al :**Harper's biochemistry .1990 .twentytwo edition.58 :765-87 .
- 94-**Stites DP , Stobo JD ,Wells JV :** Basic and Clinical Immunology . 6th ed. appleton and Lange . 1987.
- 95-**Vogel F , Motulsky AG .:** Human Genetic . 2nd ed.Springer-Verlag.1986.
- 96- **Halevy A , Lin G , Lavi R . et al :** Comparison of serum C-reactive protein concentration for laparoscopic versus open cholecystectomy . Surg End .1995;9:280-2.
- 97-**Ohzato H , Yoshizaki K , Nishimoto N . et al :** Interleukin-6 as a new indcator of inflammatory status:Detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery . Surgery . 1992 ;111:201-209 .
- 98-**Fongy Y , Moldawer LL , Shires GT . et al :** The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury .Surg Gynecol Obstet . 1990 ;170:363-78 .
- 99-**Heinrich PC , Castell JV , Andus T :**Interleukin-6 and the acute phase response . Biochem J .1990; 265:621-36 .
- 100-**Stahl W . :** Acute phase protein response to tissue injury . Crit Care Med .1987; 15:545-50 .
- 101-**Sanaç Y . :** Safra Kesesi . Temel Cerrahi.Sayek İ . (edt) .1993 ;2.cilt:96:944-55 .
- 102-**Glenn F . :**Acute cholecystitis.Surg Gynec Obstet . 1976 ; 143:56 .

- 103-**Wright HK , Kolden WH .** : The risk of emergency surgery for acute cholecystitis . Arc Surg . 1960 ;81:341
- 104-**Glenn F ,Becker SG** :Acute acalculous cholecystitis :An increasing entity . Ann Surg 1982 ; 195:131 .
- 105-**Galloway NT** :Acute emphysematous cholecystitis . R Coll Surg Edinb . 1984 ;29:191
- 106-**Gibney EJ .(Review)** : Asymptomatic gallstones.Br J Surg . 1990 ;77:368-72 .
- 107-**Traverso LW .** :Clinical manifestations and impact of gallstone disease .Am J Surg .1993 ;165:405-09 .
- 108-**Berk RN .** :Radiology of the gallbladder and bile ducts .Surg Clin Nort Am . 1973 ;53:973 .
- 109-**Akhan O .** :Safra kesesi ve Safra yolları Hastalıkları Tanı ve Tedavisinde Radyolojik Yöntemler.Temel Cerrahi . Sayek İ (edt).1993 ;2.cilt:95:931-41 .
- 110-**Honickman SP ,Mueller PR ,Wittenberg JR . et al** :Ultrasound in obstructive jaundiced prospective evaluation of site and cause . Radiology . 1983 ;147:511
- 111-**Hagen-Ansert SL** : Textbook Diagnostic Ultrasonography .The C.V.Mosby Company . 1989 ;225-45 .
- 112- **Burcharth LH , Christiansen Efsen F et al** :Percutaneous transhepatic cholangiography in diagnostic evaluation of 160 jaundiced patients :results of an improved technique. Am J Surg .1977 ;133:559 .
- 113-**Harpin WP , Mueller PR ,Ferruci J** :Transhepatic cholangiography: :complication and use patterns of fine needle technique. Radiology .1980 ; 135:15 .
- 114-**Baron RI ,Stanley RJ , Lee JWK et al** :Computed tomographic features of biliary obstruction . AJR . 1983 ;140:1173 .
- 115-**Ashmore JD** :Experimental evaluation of operative cholangiography in relation to calculus size . Surgery . 1956 ;40:191 .
- 116-**Demartines N , Eisner L , Schnabel K et al** :Evaluation of magnetic rezonance cholongiography in the management of bile duct stones .Arc Surg . 2000 ; 135:148-52 .
- 117-**Dwerryhouse SJ , Brown E ,Vipond MN** : Prospective evaluation of magnetic rezonance cholangiography to detect comman bile duct stones before laparoscopic cholecyctectomy . Br J Surg . 1998 ;85:1364-66 .

- 118-**Leible BJ , Ulrich M, Scheuritzel U .et al** : Selektive pra-intra-und postoperative Gallengangdiagnostik Ein effizientes und komplikation sarmes Regime im Rahmen Der laparoskopischen cholecystektomie . Chirurgie . 2001; 72 :812-17.
- 119-**Berggren P , Farago I , Gabrielson N . et al** : Intravenous cholangiography before 1000 consecutive laparoscopic cholecystectomy . Br J Surg . 1997 ; 84:472-76 .
- 120-**Economou SG , Economou TS** : Atlas of surgical tecniques .WB Saunders Company .1996 ; 19:408-424 .
- 121-**Mc Sherry .** : Cholecystectomy the gold standard . Am J Surg .1989; 158(3):174-8 .
- 122-**Mason EM , Duncan TD** : Laparoscopic cholecystectomy . Mastery of endoscopic and laparoscopic surgery.Eubanks WS (edt) . 1999 ;28:241-9 .
- 123-**Gadacz TR , Talamin MA , Lillemoe KD** : Laparoscopic cholecystectomy . Surg Clin Nort Am . 1990 ;70(6):1249-62 .
- 124-**Doctor N ,Dooley JS .** : Multidisipliner approach to bilier complication of laparoscopic complication . Br J Surg . 1998 ;88:627-32 .
- 125-**Birks E , Tate JJT .** : Occult biliary injury after laparoscopic cholecystectomy . Br J Surg . 1994 : 81:1366-67 .
- 126-**Shah SR , Mirza OF .** : Changing referral pattern of biliary injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy . Br J Surg .2000 ;87:890-91 .
- 127-**Lang RD , Sachs R .** :Complication in laparoscopic cholecystectomy . Br J Surg 1994; 81:12 .
- 128-**Mirza DF , Narzimhan KL .** : Bile duct injury fallowing laparoscopic cholecystectomy:referral pattern and management .Br J Surg .1997 ;84:786-790.
- 129-**Witze M , Lechman JM .** : Major vascular injury during laparoscopy . Br J Surg .1997;84:800 .
- 130-**Rupp KD , Joostenu .** :Major complications of laparoscopic cholecystectomy . Br J Surg . 1994 ; 81:16 .
- 131-**Buege JA , Aust SD .** : Mikrozomal lipid peroxidation . Methods enzymology . 1978 ; 52:302-10 .
- 132-**Michalowski K , Bornman OC ,Krige PJ . et al** : Laparoscopic subtotal cholecystectomy in patients with complicated acute cholecystitis or fibrozis . Br J Surg . 1998 ;85:904-05 .

- 133-**Gitzelmann CA , Sagaon MM , Talamini MA . et al** : Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy . *Surgery* . 2000; 127/1:67:71
- 134-**Redmond HP , Hoffman K , Shou J .et al** : Effects of laparotomy on systemic macrophage function .*Surgery* . 1992 ;111:647-55 .
- 135-**Trokel MJ , Bessler M , Treat MR . et al** : Preservation of immune response after laparoscopy . *Surg End* . 1994 ;8:1385-8 .
- 136-**Hansbrough JF , Bender EM , Anderson J . et el** : Altered helper and suppressör lymphocyte population in surgical patients:a measure of postoperative immunosuppression . *Am J Surg* . 1984 ;148:303-7 .
- 137-**Cruickshank AM , Fraser WD , Burns HJG . et al** :A response serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* . 1990;79:161-5 .
- 138-**Roumen RMH , van Meurs PA , Kuypers HHC . et al** : Serum interleukin-6 and C-reactive protein response in patients after laparoscopic or conventional Cholecystectomy. *Eur J Surg* . 1992 ;158:541-4 .
- 139-**Miller RE , Kimmelstiel FM . :** Laparoscopic cholecystectomy for acut cholcystitis. *Surg End* . 1993 ; 7:296-99 .
- 140-**Glaser F , Sannwald GA ,Buhr HJ . et al** : General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy .*Ann Surg* . 1995 ; 221:372-80 .
- 141-**Jakeways MS , Mitchell V , Hashim IA . et al** : Metabolik ve inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy.*Br J Surg* . 1994 ; 81 :127-28 .
- 142- **Ortega A , Peters JH , Incarbone R . et al** :A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal response of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* . 1996 ;183:249-56 .
- 143-**Mc Mahon AJ , O'Dwyer PJ , Cruickshank AM . et al** :Comparison of metabolic responses laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy . *Br J Surg* . 1993;80:1255-58 .
- 144-**Ueo H , Inoue H , Honda M . et al** : Production of interleukin -6 at operative wound sites in surgical patients . *J Am Coll Surg* . 1994 ;179:326-32 .