



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

AKUT KOLESİSTİT TANI VE EVRELENDİRMESİNDE NESFATİN-1'İN PROGNOSTİK ETKİSİ

Dr. Oğuzhan TEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**AKUT KOLESİSTİT TANI VE EVRELENDİRMEİNDE
NESFATİN-1'İN PROGNOSTİK ETKİSİ**

Dr. Oğuzhan TEKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mert Mahsuni SEVİNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi ihtisasım süresince her türlü bilimsel çalışmada desteklerini esirgemeyen hastanemiz yöneticisi Sn. Prof. Dr. Özgür Yiğit'e,

Cerrahinin ilkelerini ve inceliklerini bize en iyi şekilde öğreten, cerrahiyi bize sevdiren, bize hem abilik hem de hocalık yapan eğitim sorumlusu hocamız Sn. Doç. Dr. Mert Mahsuni Sevinç'e,

Bilimsel tecrübesiyle bize ışık tutan, vizyonumuzu genişleten, her alanda yardımını hiç esirgemeyen, çalışkanlığıyla bize örnek olan idari sorumlusu hocamız Sn. Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz'e,

Son dönemlerde ayrı düşsek de eğitimim boyunca bize hem pratik hem de teorik olarak büyük katkılarda bulunan, bizi her konuda destekleyen ve gelişimimiz için sürekli çaba harcayan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Hasan Bektaş, Sn. Doç. Dr. Soykan Arıkan, Sn. Prof. Dr. Serkan Sarı ve Sn. Doç. Dr. Erdem Kınacı'ya,

Engin tecrübesi ve bilgisiyle bize örnek olan, biz dahil cerrahi camiada herkesin sevip saygı duyduğu değerli hocamız Sn. Prof. Dr. Acar Aren'e,

Asistanlığım boyunca bana her açıdan katkıda bulunan, beni kardeşi yerine koyup sahiplenen, birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarıma,

İyi ve kötü günde hep yanımda olan, her türlü kahrımı çeken, her birini kardeşim kadar sevdiğim, ömür boyu birliktelik temenni ettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizde birlikte mesai harcadığım, bize güzel bir çalışma ortamı hazırlayan değerli hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Meslek hayatımdaki bütün zorluk ve sıkıntılara rağmen koşulsuz desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Merve Kılıç Tekin'e, hayatımıza renk katan biricik kızım Ece'ye ve beni yetiştiren cefakâr ve vefakâr canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuzhan TEKİN

İstanbul / 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Safra Kesesi Emriyolojisi	4
2.2. Safra Kesesi Anatomisi	5
2.3. Safra Kesesi Histolojisi	8
2.4. Safra Kesesi Fizyolojisi	9
2.5. Safra kesesi Hastalıkları	12
2.5.1. Safra Kesesi Taşı.....	12
2.5.2. Safra Kesesi Çamuru.....	25
2.5.3. Safra Kesesi Divertikülü	26
2.5.4. Safra Kesesi Polipi	26
2.5.5. Safra Kesesi Karsinomu	28
2.5.6. Kolesistit	29
2.5.6.1. Akut Kolesistit.....	29
2.5.6.1.1. Akut Taşlı Kolesistit.....	29

2.5.6.1.2. Akut Taşsız Kolesistit	49
2.5.6.2. Kronik Kolesistit	54
2.5.6.2.1. Kronik Taşlı Kolesistit	54
2.5.6.2.2. Kronik Taşsız Kolesistit	56
2.6. Nesfatin	58
3.MATERYAL VE METOD	63
3.1. Hastalar.....	63
3.2. Etik Kurulu Onamı	64
3.3. Örneklem Büyüklüğü	64
3.4. Nesfatin Seviyesinin Ölçümü	64
3.5. İstatiksel Analiz.....	64
4.BULGULAR.....	65
5.TARTIŞMA.....	68
6.SONUÇ	74
7.KAYNAKLAR	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Magnetik rezonans
USG	: Ultrasonografi
MRCP	: Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
WBC	: Lökosit
CRP	: C- reaktif protein
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
GGT	: Gama-glutamil transpeptidaz
ALP	: Alkalen fosfataz
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CA 19-9	: Kanser antijen 19-9
HIDA	: Hepatik 2,6 dimetiliminadiacitic asit
TC99m	: Teknesyum 99m
DM	: Diabetes mellitus
RYGB	: Roux-n-y gastrik by-pass
AML	: Akut miyeloid lösemi
AIDS	: Edinsel immün yetmezlik sendromu

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Akut kolesistit tanı kriterleri	31
Tablo 2: Akut kolesistit şiddet düzeyi.....	37
Tablo 3: Çalışmaya Katılan gönüllülerin gruplara göre demografik veri ve kan sayımlarındaki lökosit, nötoril, lenfosit ve nötrofil/lenfosit dağılımları.....	65
Tablo 4: Çalışmaya Katılan gönüllülerin gruplara göre nesfatin-1 düzeyleri dağılımları	66

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Safra kesesi embriyolojisi	5
Şekil 2: Safra kesesi anatomisi	7
Şekil 3: Safra kesesi histolojisi	8
Şekil 4: Postbransiyal safra kesesi boşalması	10
Şekil 5: Safra kesesi taşı yönetimi algoritması	25
Şekil 6: Safra kesesi polipi yönetimi algoritması	28
Şekil 7: Akut taşlı kolesistit antimikrobiyal tedavi rejimleri.....	41
Şekil 8: Akut taşlı kolesistit antimikrobiyal tedavi süreleri.....	41
Şekil 9: Akut taşlı kolesistit yönetimi algoritması.....	44
Şekil 10: Akut taşsız kolesistit yönetimi algoritması	54
Şekil 11: Nesfatin-1 seviyesinin kontrol-orta hasta grubuna göre dağılımı	67
Şekil 12: Nesfatin-1 seviyesinin gruplara göre dağılımı	67

ÖZET

Safra kesesi hastalıkları gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %20'sini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Akut kolesistit, safra taşı hastalığının en yaygın komplikasyonudur ve tipik olarak semptomatik safra taşı öyküsü olan hastalarda gelişir. Çalışmamızın amacı kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren ve inflamatuvar olaylarla ilişkisi olduğu düşünülen bir belirteç olan nesfatin-1'in; akut kolesistitin tanısında ve evrelendirilmesinde kullanılabilişliğini değerlendirmektir.

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine 01.07.2020 ile 01.12.2020 tarihleri arasında akut kolesistit ile başvuran ve hastaneye yatırılarak tedavi gören hastalar dahil edildi. Hastalar rutin kan tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri baz alınarak yapılan Tokyo Guidelines 2018 sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır şiddette kolesistit olarak üç ana gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yatış sonrası 24 saat içinde kan alınarak kanda lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit ve nesfatin-1 seviyeleri ölçüldü.

Her grupta en az 15 kişi olmak üzere sağlıklı gönüllüler, hafif kolesistit, orta kolesistit ve ağır kolesistit olarak toplam 61 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 58,11±19,76 yıl, kadın oranı yüzde 47,54 ve erkek oranı 52,46 idi. Çalışmada hasta gruplarındaki nesfatin-1 değerleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Alt grup analizlerinde orta hasta grubundaki nesfatin-1 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur; ancak hastalığın şiddeti ile nesfatin-1 arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki görülmemiştir.

Sonuç olarak nesfatin-1 hastalığın tanısı için klinisyeni yönlendirebilir; ancak nesfatin-1 ile hastalığın şiddeti veya evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bulgularımız gelecekteki çalışmalar için umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Akut Kolesistit, Nesfatin-1, Safra kesesi taşı

ABSTRACT

Gallbladder diseases are an important health concern affecting approximately 20% of the population in developed countries. Acute cholecystitis is the most common complication of gallstones and is typically seen in patients with a history of symptomatic gallstones. The aim of our study is to determine the use of nesfatin-1, which is an easily applicable, fast resulting and is thought to have an association with inflammatory events, in the diagnosis and grading of acute cholecystitis.

Patients who admitted and were hospitalised and treated with the acute cholecystitis diagnosis in İstanbul Training and Research Hospital between 01.07.2020 and 01.12.2020 were included in the study. The patients were divided in 3 main groups as mild, moderate and severe according to Tokyo Guidelines 2018 based on their routine blood tests and imaging results. All patients who are included in the study were tested for their blood leukocyte, neutrophil, lymphocyte, nesfatin-1 levels and neutrophil/ lymphocyte ratios within the first 24 hours of their hospitalisation.

With at least 15 patients in each group 61 volunteers in total were included in the study as healthy volunteers, mild, moderate and severe cholecystitis. The average age of the participants were $58,11 \pm 19,76$ years. 47,54% of the participants were female and 52,46% was male. In the study, nesfatin-1 levels in the patient groups were found to be lower than the control group. In the subgroup analyzes, nesfatin-1 values in the middle patient group were found to be significantly lower than the control group; however, there was no statistically significant relationship between the severity of the disease and nesfatin-1.

To conclude, nesfatin-1 may guide the clinician for the diagnosis of the disease; however, no significant relationship was found between nesfatin-1 and the severity or stage of the disease. Our findings are promising for future studies.

Key Words: Acute cholecystitis, Nesfatin-1, Gallbladder stone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi hastalıkları gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %20'sini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1). Safra kesesi taşı olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastaların %10'u beş yıl içinde, %20'si ise 20 yıl içinde safra taşı teşhisi konulduktan sonra semptomlar geliştirecektir. Safra taşı prevalansı yaşla birlikte artar. Çocuklarda nadir görülür. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür (2).

Safra kesesi taşlarının kritik özelliği, hepsinin semptomatik olmamasıdır. Bazen sistik kanal tıkanabilir ve safra akışı engellenebilir. Bu, safra kesesinde gerilime ve klasik biliyer kolik ağrısına neden olur. Sistik kanal birkaç saatten fazla tıkanırse kolesistit tablosuna yol açabilir (2).

Akut kolesistit, safra kesesi iltihabı ile ilişkili sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve lökositoz sendromunu ifade eder. Akut kolesistit, safra taşı hastalığının en yaygın komplikasyonudur ve tipik olarak semptomatik safra taşı öyküsü olan hastalarda gelişir. Daha az sıklıkla akut kolesistit, safra kesesi taşları olmadan gelişebilir. Taşsız kolesistit, vakaların yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu oluşturur (3).

Akut kolesistitte tanı konarken hikaye, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Tanıyı koyduracak veya tanıyı dışlayacak tek bir sonuç yoktur. Tokyo Guideline 2018'e göre akut kolesistitin şiddetine göre sınıflaması fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, hastalık süresi ve organ yetmezliği ile olmaktadır (4).

Hastaların çoğunda kolesistit semptomları 7 ila 10 gün içinde azalabilir. Bununla birlikte, komplikasyonlar sık olduğundan ve şiddetli olma potansiyeline sahip olduğundan, akut kolesistit şüphesi olan hastalar için kesin tedavi gerekir. Hastaların %10'unda kolesistit komplikasyonlarından biri gelişebilir (5).

Komplikasyonların arasında gangrenöz kolesistit, perforasyon, amfizematöz kolesistit, kolesistoenterik fistül ve safra taşı ileusu yer alır (3).

Kolesistektomi, akut taşlı kolesistitin temel tedavisidir. Cerrahinin zamanlaması halen tartışma konusu olmakla birlikte genel olarak erken cerrahi genel kabul gören görüştür. Cerrahi açıdan yüksek riskli adaylar için antibiyotiklerle ameliyatsız tedavi ve safra kesesi drenajı düşünülmelidir. Bununla birlikte akut inflamasyonun düzelmesinden sonra cerrahi riski düzelen kişiler, tekrarlayan semptomları önlemek için elektif safra kesesi ameliyatı için hazırlanmalıdır. Laporoskopik yaklaşım önerilen cerrahi tekniktir (6).

Nesfatin-1, prekürsör protein nükleobindin 2'den (NUCB2) türetilen 82 amino asitli bir polipeptiddir. Nesfatin-1'in 29 amino asitlik orta bölümü (30-59) nesfatin-1'in aktif çekirdeği olarak tanımlanmıştır ve aynı zamanda anoreksijenik etki gösterdiği bilinmektedir (7). Nesfatin-1 ilk olarak paraventriküler çekirdek, arkuat çekirdek gibi gıda alımını düzenleyici beyin çekirdeklerinde tespit edilmiştir.(8) Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in beyinde pek çok bölgede olduğu gösterilmiştir. Nesfatin-1 birincil olarak nöronların soma ve birincil dendritlerinde tespit edilmiştir ve sinir liflerinde daha az görülmüştür (9). Nesfatin-1 kan-beyin bariyerini her iki yönde geçebilmektedir (10). Nesfatin-1 periferde; mide mukozasında, adipoz dokusunda, pankreas beta hücrelerinde, testislerde, yumurtalıklarda, uterusu, epididimde ve kardiyomiyositlerde tespit edilmiştir (11). Mide, periferik nesfatin-1'in ana kaynağı olarak tanımlanmıştır ve buradaki nesfatin-1 seviyeleri diğer periferik organlara veya beyine göre daha yüksektir (12).

Son yıllarda, nesfatin-1 için kalp, böbrek ve bağırsak iskemisi vakalarında koruyucu bir peptid olarak bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Yapılan bir çalışmada mezenter iskemi oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek nesfatin-1 değerleri görülmüştür (13). Başka bir çalışmada akut miyokard infarktüsü olan hastalar ile anjina pectorisi olan hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve plasma nesfatin-1 düzeylerinin akut myokard infarktüsü grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptanmıştır. Buna ek

olarak daha düşük nesfatin-1 konsantrasyonunun akut myokard infarktüsü gelişiminde çok önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (14).

Subaraknoid kanama modeline dayanan bir çalışmada, nesfatin-1'in sıçanlarda anti-apoptotik ve anti-inflamatuar bir yapıya sahip olduğunu gösterilmiştir. Nesfatin-1 uygulanan grupta nörolojik bozukluklarda ve oksidatif beyin hasarında daha yüksek düzeyde iyileşme olduğu ayrıca subaraknoid kanamaya bağlı plazma proinflamatuar sitokinlerinin baskılandığı gösterilmiştir (15). Akut pankreatit modeline dayanan başka bir çalışmada nesfatin-1'in esas olarak melanokortin reseptörlerini etkileyerek akut pankreatit üzerinde antiinflamatuar etkisi olduğunu gösterilmiştir (16). Başka bir çalışmada nesfatin-1'in; inflammatuar hastalıklardan olan çölyak hastalığı ve ishal ağırlıklı irritable barsak sendromunu ayırmadaki performansı incelenmiş ve çölyak hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde nesfatin 1 tespit edilmiştir (17).

Öte yandan amfizem KOAH hastalarını inceleyen bir çalışma, nesfatin-1'in KOAH'ta sistemik inflamasyon ile ilişkili yeni bir faktör olabileceğini öne sürmüştür (18).

Sonuç olarak Nesfatin-1'in proinflamatuar veya antiinflamatuar işlevleri vardır. Bununla birlikte nesfatin-1'in inflammatuar olaylarla ilişkisini gösteren yayınlar olmasına karşın; akut kolesistit ile ilişkisini gösteren veya akut kolesistit tanı ve evrelendirmesinde kullanılabiliğini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren ve inflammatuar olaylarla ilişkisi olduğu düşünülen bir belirteç olan nesfatin-1'in; akut kolesistitin tanısında ve evrelendirilmesinde kullanılabiliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

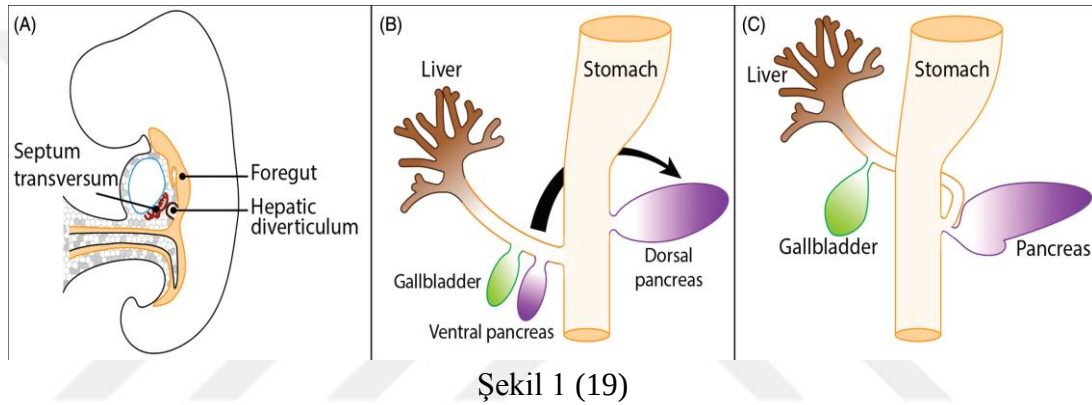
Safra kesesi, safrayı öğünler arasında depolayan ve yoğunlaştıran sindirim sisteminin yardımcı bir organıdır. Karnın sağ üst kadranında bulunur. Yaklaşık 7 cm ila 10 cm uzunluğunda ve 4 cm genişliğindedir. Beslenmeye yanıt olarak safra kesesi kasılır ve safra ince bağırsağa bırakılır. Safra asitleri böylece bağırsak lümenine girer ve diyet lipidlerinin emilimi kolaylaştırır. Normal koşullarda çoğu safra asidi (yaklaşık %95) bağırsaktan portal vene yeniden emilir, hepatositler tarafından alınır ve tekrar safra içine atılır. Böylece safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı gerçekleşmiş olur. Absorbsiyon ve salgılama kapasitesi sayesinde safra kesesi, ayrıca büyük safra kanallarına ve bağırsağa akan safranın bileşimine de büyük ölçüde katkıda bulunur. Safra kesesi, çok yaygın olan safra taşı hastalığı da dahil olmak üzere birçok patolojik durumda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrar (19).

2.1. SAFRA KESESİ EMBRİYOLOJİSİ

Safra kesesi; karaciğer ve ventral pankreas ile ortak bir embriyolojik köken paylaşır. İnsan embriyosunda gebeliğin on sekizinci gününde hepatik divertikül, posteroventral ön bağırsak endoderminden proliferasyon yoluyla ortaya çıkar ve septum transversum mezenşimi istila eder (Şekil 1,A). Karaciğer divertikülünün kraniyal kısmı (pars hepatica) daha sonra karaciğeri ve intrahepatik safra kanallarını oluştururken, kaudal kısım (pars sistika) ekstrahepatik safra kanallarını, safra kesesini ve ventral pankreası oluşturur (20)(Şekil 1,B-1,C). Hepatoblastlar, hepatositlere ve safra kanalı epitel hücrelerine farklılaşabilen iki potansiyelli hücreler içerir. Gelişen portal venin dallarını çevreleyen hepatoblastlar duktal plakayı oluşturur. Duktal plakanın karaciğer hilusundan çevresine doğru yeniden şekillenmesi daha sonra intrahepatik safra kanallarını oluşturur. Ortak safra kanalı, safra kesesi ve sistik kanal gibi ekstrahepatik safra yapıları baştan itibaren patent lümeniyle gelişir. Safra kesesi on birinci haftada genişler ve ana safra kanalı gebeliğin on ikinci haftasından itibaren fonksiyonel olarak aktiftir (20). Safra kesesi

ve sistik kanalın dış katmanları, mezenşimin orijinal epitel kütlesi etrafında yoğunlaşmasıyla gelişir. Yetişkin safra kesesinde normal koşullarda epitel hücre yenilenme hızı çok düşükken, safra taşı veya safra kanalı tıkanıklığı gibi patolojik durumlarda epitel hücre proliferasyonu indüklenebilir (21).

Safra yolları ve karaciğer ön barsağın ventral yüzündeki divertikülden meydana gelir. Bu divertikülün kranyal kısmından karaciğer, ara kısmından safra kesesi, kaudalinden ise pankreas meydana gelir. Bu bölümler fetal hayatın 5. haftasında normal anatomik şekillerine erişmiş olur. Hatta 12. haftanın sonunda üretilen ilk safra ekstrahepatik safra yolları vasıtası ile duodenuma ulaşmış olur (19).



2.2. SAFRA KESESİ ANATOMİSİ

Safra kesesi, karaciğer segment 4 ve 5'in alt yüzeyinde bir çöküntü olarak bulunan safra kesesi çukurunda yer alır. (Şekil 2,A). Safra kesesinin fundus, korpus, boyun ve infundibulum olmak üzere dört bölgesi tanımlanmıştır (Şekil 2,B). Safra kesesi hidropsunda fizik muayenede ele gelen kısım fundustur. Korpus gövde kısmı olup ve safra kesesinin en geniş bölümüdür. Korpusun incelerek sistik kanala açıldığı yere boyun denir. Boyun kısmında yer alan keseleşmiş kısma infundubulum denir ve burası hartman cebi olarak da bilinir (22).

İnsan safra kesesi yetişkinlerde 7 ila 10 cm uzunluğunda, 3 ila 4 cm genişliğindedir. Kapasitesi yaklaşık 50 ml'dir. Safra kesesi duvarının kalınlığı 2 mm'ye kadar olabilir ve safra kesesi genişliğine göre değişir. Safra kesesi, safra kesesini karaciğere bağlayan küçük damarlar ve lenfatikler içeren gevşek bağ dokusu

ile karaciğere yakından bağlanır. Karaciğer ile doğrudan temas halinde olmayan safra kesesinin geri kalan kısmı, karaciğerden yansıyan periton ile kaplıdır. Safra kesesi, sfinkter olmaksızın ortak safra kanalına akan sistik kanala bağlanır. Sistik kanal 3 ila 4 cm uzunluğundadır ve ortak safra kanalını (koledok) oluşturmak için ortak hepatik kanal ile birleşir. Ortak safra kanalı %70 sıklıkla duodenal duvara nüfuz ederek ana pankreas kanalıyla oddi sfinkterinde birleşir ve bu iki kanal birleştiği yerde ampulla vateriyi oluşturur. %25 sıklıkta ise ortak safra kanalı direkt olarak kendisi duodenuma açılır. Koledokoduodenal ve pankreatikoduodenal bağlantıların oluşturduğu majör papilla, duodenumun ikinci bölümünde lokalizedir. Ne sistik kanal ne de ana safra kanalı peristaltik hareketliliğe sahip değildir (19).

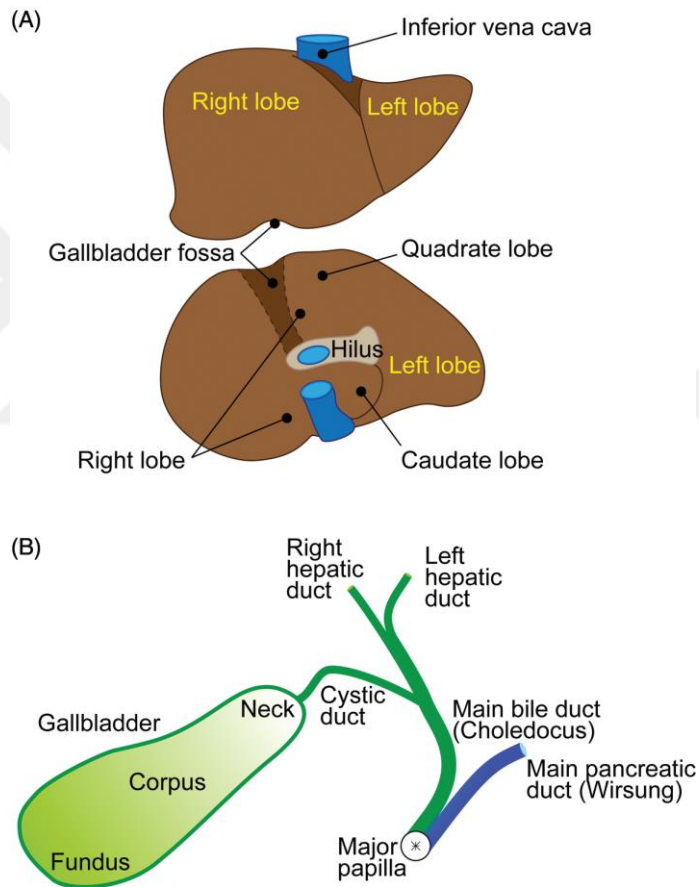
Safra kesesinin arterial beslenmesi sistik arterden olur ve bu da en sık sağ hepatik arterden kaynaklanır (23). Safra kesesi venöz drenajı genellikle direkt olarak karaciğer üzerinden olabileceği gibi büyük bir sistik venle beraber portal vene doğru da olabilir (23). Safra kesesi lenfatik drenajı, çölyak düğümlerine ve üst retropankreatikoduodenal düğüme giden iki ana yoldan geçer (24). Subserozal ve submukozal lenfatikler safra kesesini Lund'un kistik lenf düğüme veya Calot üçgeninde bulunan Calot düğüme boşaltır (22).

Safra kesesi ve sistik kanal üç sinirden innervasyon alır: Sağ frenik sinir duyuşal bilgiyi iletir, sağ vagus sinirinin hepatik dalı parasempatik innervasyon sağlar ve çölyak plexus sempatik bilgi sağlar (22). Safra kesesinin boynu, en bol sinir hücresi gövdesine sahip bölgedir (25).

Luschka kanalları safra kesesine komşu karaciğer sağ lobundan keseye giren birkaç adet safra kanalcığına verilen isimdir. Hem safra kesesi yatağına belirgin bir şekilde giren küçük kanalları hem de sağ hepatik duktal sistemin küçük intrahepatik kollarını içerir. Komplikasyonsuz bir kolesistektomi sonrası, kese lojunda safra birikiminin sık görülen bir nedeni, luschka kanallarından oluşan sızıntılardır. Muhtemelen karaciğer parankiminde diseksiyondan kaynaklanmaktadır. Kanallardan klinik olarak major sızıntı nadirdir (26).

Calot üçgeni karaciğer yüzeyi, sistik kanal ve ana hepatik kanal tarafından oluşturulan üçgendir. Bu üçgenin içinde sistik arter bulunur (%50-70). Bu üçgen içinde genellikle bir de lenf ganglionu vardır ve buna Calot ganglionu denir (5).

Moosman alanı ana hepatik kanal ile sistik kanal arasında kalan 3cm²'lik alandır. Bu alanın önemi; anatomik varyasyonların en sık görüldüğü bölge olmasıdır. Nitekim; aberan sağ hepatik arterlerin %90'ı, aberan safra kanallarının %80'i bu alan içindedir (27).



Şekil 2 (19)

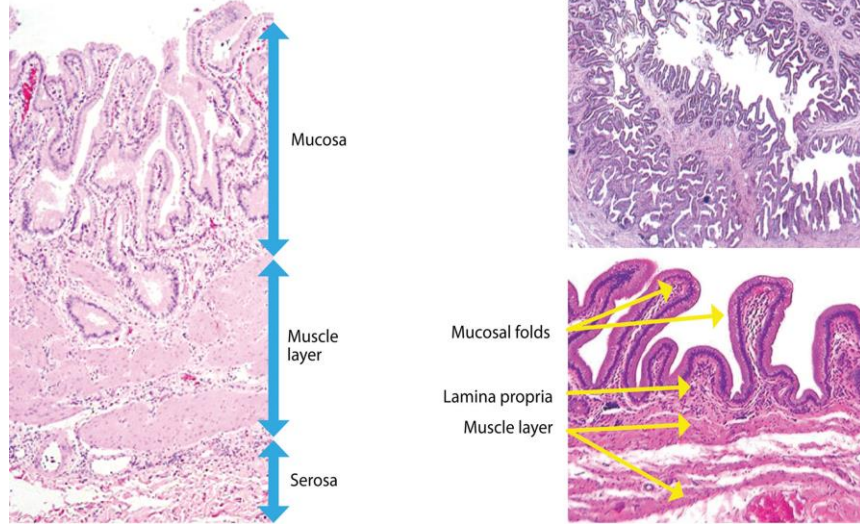
2.3. SAFRA KESESİ HİSTOLOJİSİ

Safra kesesi duvarı bir mukoza, bir kas tabakası ve bir serozadan oluşur (Şekil 3, sol panel). Gastrointestinal sistemin başka yerlerinden farklı olarak safra kesesinin submukoza ve muskularis mukozası yoktur (5).

Mukoza, tek bir epitel hücre tabakasından ve bir lamina propriadan oluşur (Şekil 3, sağ panel). İnsan safra kesesi mukozası uzun kolumnar epitel hücrelerinden oluşur (28).

Safra kesesi kas tabakası, çeşitli miktarlarda bağ dokusu ile ayrılmış ve çeşitli yönlerde yönlendirilmiş farklı boyutlarda demetler halinde organize edilmiş tek bir safra kesesi düz kas hücresi tabakasından oluşur. Safra kesesi kas tabakasında, bağırsakta Cajal'in interstisyel hücreleriyle benzer özellikleri paylaşan hücreler, ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile tanımlanmıştır (29).

Safra kesesinin dış yüzeyini kaplayan kalın bir tabaka olan serosa, gevşek bir şekilde düzenlenmiş kollajen ve elastik lifler, büyük kan damarları ve lenfatik damarlar içerir. Karın boşluğunu kaplayan periton ile süreklidir ve karaciğer ile doğrudan temas halindeki safra kesesi yüzeyinde yoktur (19).



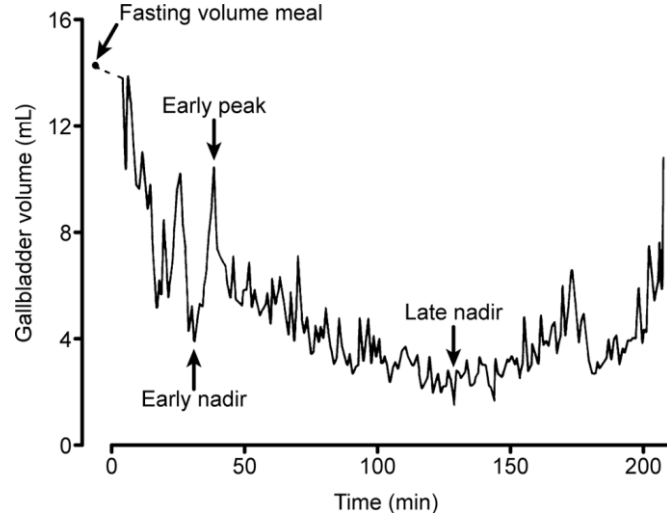
Şekil 3 (19)

2.4. SAFRA KESESİ FİZYOLOJİSİ

MOTOR FONKSİYONLAR

Fizyolojik koşullar altında, safra kesesi karaciğer tarafından salgılanan safranin çoğunu depolar ve safranin bağırsağa çıkışını düzenler. Hepatik safranin yaklaşık %80'i safra kesesinde depo edilmektedir. İnsan karaciğeri, açlık sırasında 0,5-1 ml / dk ve beslenmeden sonra 2-3 ml / dk olmak üzere günde en az 1000 ml safra üretir (30). Safranin daha sonra safra kesesine mi yoksa duodenuma mı yönlendirileceği, esas olarak safra kesesinin ve oddi sfinkterinin kasılma durumu tarafından belirlenen göreceli akış direncine bağlıdır (31). Sindirim arası dönemde, basınç gradyanı safranin safra kesesine girişini kolaylaştırır ve hepatik safranin %90'ı, depolandığı ve konsantre olduğu safra kesesine yönlendirilir (32). Oddi sfinkterinin fazik kasılmaları ve safra kesesi lümen içi basınç artışlarının bir sonucu olarak küçük bir miktar (%10) safra, sindirim arası dönemde safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının korunmasına yardımcı olur. Safra kesesinde lümen içi basıncında çok az değişiklik ile hacimde önemli değişiklikler meydana gelir. Yemekten sonra, safra kesesinin aktif kasılması lümen içi basınçta bir artışa neden olur ve bunu kısa bir süre sonra safra çıkışı ve intrakoledokal basınçta bir artış izler. Oddi sfinkterinin gevşemesi, daha sonra safranin yağın sindirimi ve emilimi için duodenuma salınmasına izin verir (19).

Sağlıklı deneklerde yapılan ultrason çalışmalarına göre, safra kesesi normal bir öğüne yanıt olarak üç aşamada boşalır. Yemek sonrası ilk önce hızlı bir safra boşaltımı gerçekleşir. Ardından yaklaşık 30 dakikada yeniden dolma periyodu gerçekleşir. Safra kesesi bu periyotta postbrandiyal en yüksek hacme ulaşır. Son olarak yaklaşık 2 saat sonra tamamlanan daha yavaş bir safra boşalması gerçekleşir (33)(Şekil 4). Genel olarak safra kesesi, içeriğinin yaklaşık %80'ini boşaltır. Üç aşamada üst üste binen safra kesesi boşalması, tekrarlanan kısa doldurma ve boşaltma ataklarıyla noktanır.



Şekil 4 (19)

Safra kesesinin motor fonksiyonları nörojenik ve humoral olmak üzere iki yolla düzenlenir (19).

Bir öğünün yutulmasından sonra kolesistokinin salgılanır. Kolesistokininin 2 temel görevi vardır. Birincisi safra kesesinin düz kasının kasılmasını sağlayıp safranın boşalmasını sağlamak; ikincisi ise Oddi'nin kas sfinkterine aynı anda gevşemesi için sinyal vermektir. Papilladaki akış, Oddi sfinkterinin açılıp kapanmasıyla kontrol edilir. Kolesistokinin tarafından uyarılmadığında safra kesesi gevşer ve safra ile dolar. Kolesistokinin safra kesesi dışında sindirim için gerekli pankreas salgılarını uyarır ve midenin daha fazla boşalmasını geciktirir. Kolesistokinin salınımı, sindirimi kapatma işlevi gören somatostatin hormonu tarafından inhibe edilir (34).

EPİTEL FONKSİYONLAR

Safra kesesinde öğünler arasında sıvı emilimi yoluyla safra depolanır ve yoğunlaştırılırken; bir yemek sonrası sıvı salgılanması yoluyla safra boşalır ve safra tuzlarının durgunluğunu önlenir. Safra kesesi epitelyumu, safra asidinin neden olduğu hasara karşı sitoproteksiyon sağlayan bikarbonat ve müsinleri de salgılar (35).

İnsan safra kesesi epitel hücreleri yapısal özellikler de sağlar. Ayrıca sitokeratin 7, 8, 18 ve 19, γ -glutamil transpeptidaz ve CFTR ekspresyonu sağlar. Safra kesesi epiteli müsin sentezi ve sekresyonu yanı sıra immünolojik fonksiyonlara

da sahiptir. Örneğin epitelde HLA Class I antijenlerinin ve hücreler arası adezyon molekülü 1'in ekspresyonu gerçekleşmektedir (36).

SAFRANIN ENTEROHEPATİK SIKLUSU

Safra kesesinin işlevi, sindirim sırasında duodenuma salınan safrayı depolamak ve konsantre etmektir. Safra, karaciğer tarafından sürekli olarak üretilen, birincil işlevi suda çözünmedikleri için lipidlerin sindirilmesine ve emilmesine yardımcı olmak olan bir alkali sıvıdır. Safranin yapı taşını; su (%80), safra asiti (%10), lesitin ve diğer fosfolipidler (%4-5), kolesterol (%1), konjuge bilirubin, elektrolitler, mukus ve bazı proteinler meydana getirir. Safraya atılan kolesterol vücuttaki kolesterolün çoğunu ortadan kaldırır (37).

Safra asitleri, hepatositlerin endoplazmik retikulumunda bulunan mikrozomal sitokrom P450 (CYP) proteinleri yoluyla kolesterolden üretilir. Bu sentez klasik ve alternatif olmak üzere iki yolak üzerinden gerçekleşir. Normal koşullar altında klasik yol safra asiti üretiminin en az %75'ini oluşturur. Karaciğer, klasik safra asiti sentez yolunun gerçekleştiği spesifik ve tek organdır. İnsanda yeni sentezlenen safra asitlerinin yaklaşık %3-18'i alternatif yoldan gelir. Alternatif yol karaciğer, makrofajlar, beyin ve adrenal bezler gibi vücudun farklı bölgelerinde bulunabilir (38).

Safra asidi üretiminin hız sınırlayıcı aşaması, kolesterol 7 α hidroksilaz tarafından katalize edilir ve primer safra asitleri oluşur. Primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Bunlar da glisin ve taurin'le konjuge edilerek safra tuzlarına dönüşürler ve bu şekilde safra yoluyla barsağa geçerler. Barsağa geçen safra tuzları barsak bakterileri ile sekonder safra asitlerine dönüşürler. Sekonder safra asitleri deoksikolik asit ve litokolik asittir. Bunların %95'i terminal ileumdan aktif transportla geri emilirler ve tekrar safraya dahil olurlar.

2.5. SAFRA KESESİ HASTALIKLARI

2.5.1 SAFRA KESESİ TAŞI

GİRİŞ

Safra kesesi hastalıkları gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %20'sini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1). Safra kesesi taşı olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastaların %10'u beş yıl içinde, %20'si 20 yıl içinde tanı sonrası semptomlar geliştirecektir. Safra taşı prevalansı yaşla birlikte artar. Çocuklarda nadir görülür. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür (2).

Safra kesesi taşlarının kritik özelliği, hepsinin semptomatik olmamasıdır. Bazen sistik kanal tıkayabilir ve safra akışını engelleyebilirler. Bu, safra kesesinde gerilime ve klasik biliyer kolik ağrısına neden olur. Sistik kanal birkaç saatten fazla tıkanırsa kolesistit tablosuna yol açabilir. Bazen safra taşı safra kanalına girebilir ve tıkanmaya neden olarak sarılığa ve karın ağrısına yol açabilir. Kronik safra kesesi taşları olan hastalarda, safra kesesinde ilerleyici fibroz ve motor fonksiyon kaybı gelişebilir. Safra kesesi taşı teşhisi için en iyi test ultrasonudur. Safra kesesi taşlarının tedavisi semptomlara bağlıdır. Semptomatik hastalar için standart bakım laparoskopik kolesistektomidir (2).

EPİDEMIYOLOJİ

Genel prevalans

Safra kesesi taşları hemolitik durumların varlığı dışında çocuklarda son derece nadirdir. Safra taşı hastalığı prevalansı her iki cinste de yaşla birlikte artmış, kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 50 ve 60 yaşından sonra bir platoya ulaşmıştır (39).

Kolelitiazis prevalansı coğrafi bölgeye göre büyük ölçüde değişir. Batı Kafkasya, Hispanik ve Kızılderili popülasyonlarında sık görülür. Orta ve Güney Amerika'ya ek olarak Kuzey Amerika'daki Yerli ve Kızıl derili nüfusunda da sık görülür. Afrika kökenli Amerikalılara ek olarak Afrikalı, Japon, Hint, Çin ve Tayland

popölasyonlarında daha az sıklıkta görülür (1). Safra kesesi taşlarının prevalansındaki varyasyon, hem genetik hem de diyet faktörlerine bağlanabilir (40).

Safra taşı kompozisyonuna göre prevalans

Batı ölkelerinde kolesterol taşları daha sıktır. Asya ölkelerinde ise pigment taşları daha sıktır. Pigment taşlarının yaygınlığı, öncelikle toplumdaki hemolitik bozuklukların sıklığına bağlıdır. Kahverengi pigment taşları ise biliyer parazitlerin (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Ascaris Lumbricoides*) sık olduğu Güneydoğu Asya ölkelerinde daha sık görülür (41).

PATOFİZYOLOJİ

Safra taşları, safranin bileşenleri dengede olmadığında ve bir veya daha fazla katı bir bileşiğe çökeldiğinde oluşur. Safra, safra kesesinde yoğunlaştıkça, zamanla küçük kristallere dönüşen bileşenleriyle aşırı doyurulur. Bu kristaller sırayla safra kesesi mukusunda sıkışarak tortulaşmaya neden olur. Zamanla bu kristaller büyür ve büyük taşlar oluşur (42).

TÜR VE BİLEŞİM

Safra taşları; kolesterol, bilirubinatt veya palmitatın kalsiyum tuzları, proteinler ve müsin karışımından oluşur. Baskın bileşenlere bağlı olarak, safra kesesi taşları genel olarak 2 grupta incelenir. Bunlar kolesterol taşları ve pigment taşlarıdır. Pigment taşları da kendi içinde siyah ve kahverengi pigment taşları olmak üzere ikiye ayrılır (5).

Kolesterol taşları genellikle kolesterol ile aşırı doymuş safraya genetik veya çevresel yatkınlığı olan kişilerde oluşur. Kolesterol taşlarının çoğu, küçük miktarlarda kalsiyum palmitat ve bilirubinatt tuzları ile karışık bir bileşime sahiptir. Teşhis edilen safra kesesi taşlarının çoğu (yaklaşık %80) esas olarak kolesterolden oluşur (1).

Pigment taşları temel olarak kalsiyum bilirubinattan oluşur. Siyah taşlar polimerizasyondan dolayı serttir ve steril safra kesesi safrasında oluşur. Siyah pigment taşları için birincil risk faktörü hiperbilirubinemidir. Bu taşlar, hemoliz ve

aşırı bilirubin üretimine bağlı orak hücre anemisi gibi hemolitik bozukluğu olan kişilerde daha yaygındır. Kahverengi taşlar, polimerize olmadığından dolayı yumuşaktır. Safra yolunun herhangi bir yerinde bulunabilir ancak nadiren safra kesesinde bulunur. Safra sisteminin anaerobik bakteriyel veya parazitik enfeksiyonu ile ilişkilidir. Ayrıca tıkanma ve biliyer girişimlere bağlı olarak sıklığı artar (43).

Bir bireydeki safra taşları genellikle homojen bileşimdedir.

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Safra kesesi hastalığının nedenleri çok faktörlüdür. Hepatik kolesterol üretimini, safra kesesi fonksiyonunu, safra asidi üretimini veya kolesterol ve safra asitlerinin bağırsaktan emilimini etkileyen faktörlerin tümü safra taşı oluşumuna olası katkılardır (44).

Başlıca etyoloji ve risk faktörleri şunlardır (45): Yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü, genetik yatkınlık, gebelik, diyabet, dislipidemi, obezite, metabolik sendrom, yüksek kalorili düşük lifli diyet, hızlı kilo kaybı (düşük kalorili diyetler veya bariatrik cerrahiye bağlı), ilaçlar (seftriakson, tiyazid diüretikler, fibratlar, somatostatin analogları ve östrojen içeren ilaçlar), safra kesesi stazı ile ilişkili durumlar (uzun süreli açlık, uzun süreli total parenteral beslenme ve spinal kord travmaları), siroz, chron ve ileal rezeksiyon, hiperbilirubinemi, hemolitik anemi.

Siroz, chron ve ileal rezeksiyon, hiperbilirubinemi ve hemolitik anemide pigment taşlarının oluşma riski artar (45).

KORUYUCU FAKTÖRLER

Sebze, meyve ve lif bakımından zengin diyetler, tekli ve çoklu doymamış yağlar, günlük fındık ve kahve tüketimi, fiziksel aktivite ve statinler safra kesesi taşı gelişme riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (45).

KLİNİK BULGULAR

Asemtomatik safra kesesi taşları

Safra kesesi taşı olan çoğu birey asemtomatiktir. Bu tür bireylerde, safra kesesi taşları tesadüfen karın görüntülemeye tespit edilir. Tesadüfi olarak safra kesesi taşı olduğu tespit edilen hastaların çoğu asemtomatik kalacaktır. Semptom geliştiren hastalar tipik olarak biliyer kolik ile başvururlar. Önceden asemtomatik olan bir hastanın, önce biliyer kolik atakları yaşamadan safra taşı hastalığının komplikasyonları ile başvurması nadirdir. Asemtomatik safra kesesi taşları olan hastalar, semptomatik safra taşı olanlara göre daha düşük komplikasyon riskine sahiptir (46).

Semptomatik safra kesesi taşları

1- Biliyer kolik

Safra kesesi taşlarının klasik semptomu biliyer koliktir. Biliyer kolik, sağ üst kadranda, epigastriyumda veya (daha az sıklıkla) substernal bölgede yer alan ve arkaya (özellikle sağ scapula) yayılabilen ağrı olarak tanımlanır (47). Ağrı genellikle mide bulantısı ve kusma ile ilişkilidir

Tipik olarak ağrının karakteristik bir modeli ve zamanlaması vardır. Yağlı bir yemek yemek, safra kesesi kasılması için ortak bir tetikleyicidir ve birçok hasta yemek sonrası ağrı bildirir. Bununla birlikte, yemeklerle bir ilişki evrensel değildir ve hastaların önemli bir kısmında ağrı noktürnaldir. Ağrı hareketle şiddetlenmez; çömelme, bağırsak hareketleri veya gaz geçişi ile rahatlamaz (48). Ağrı tipik olarak en az 30 dakika sürer ve bir saat içinde yükselir. Daha sonra ağrı azalmaya başlar ve genellikle altı saatten kısa sürer (47). Biliyer kolik mekanizması genellikle şu şekildedir: Hormonal veya nöral uyarıya yanıt olarak safra kesesi kasılır, taş sistik kanalı tıkar, bunun sonucunda safra kesesi içi basınç artar ve basınçtaki artışa bağlı ağrı oluşur. Safra kesesi gevşerken, taşlar genellikle sistik kanaldan geri düşer ve ağrı yavaşça azalır.

Komplike olmayan safra taşı hastalığına bağlı biliyer kolik hastaları genellikle kötü görünmezler ve ateş veya taşikardi yoktur. Laboratuvar test sonuçları (tam kan sayımı, aminotransferazlar, bilirubin, alkalın fosfataz, amilaz ve lipaz) normaldir. Ağrı genellikle hastayı acil servise getirecek kadar şiddetli değildir. Ağrı sırasında bir hasta gelirse, abdominal muayene genellikle iyi huyludur. Biliyer kolik visceral ağrıdır ve safra kesesi iltihaplı olmadığı için peritoneal belirti yoktur. Ancak ağrının şiddetine bağlı olarak istemli defans görülebilir.

Nükseden atakların sıklığı saatlerden yıllara kadar değişkendir, ancak çoğu hastada günlük olarak semptom görülmez (48). Bir hasta semptom geliştirdiğinde semptomların tekrarlaması muhtemeldir ve hasta komplikasyon gelişimi açısından yüksek risk altındadır (46).

2- Atipik semptomlar

Safra kesesi taşı olan hastalarda biliyer kolik dışındaki semptomlar bildirilmiştir; ancak bunların safra taşı hastalığının varlığı için öngörü değeri zayıftır. Çoğu durumda, biliyer kolik ile bir arada bulunabilirler ancak safra kesesi taşlarıyla ilişkili olabilir veya olmayabilirler (49). Safra kesesi taşı olan hastalarda bildirilen atipik semptomlar şunları içerir: Geğirme, yemeklerden sonra dolgunluk, erken tokluk, abdominal şişkinlik, regürjitasyon, epigastrik veya retrosternal yanma, tek başına mide bulantısı veya kusma, göğüs ağrısı ve nonspesifik karın ağrısı.

Biliyer kolik olmaksızın atipik semptomları olan hastalar, görüntülemelerde safra kesesi taşları gösterilse bile alternatif tanımlar için değerlendirilmelidir.

KOMPLİKASYONLAR

Kolesistit

Akut kolesistit, safra kesesi taşlarının en yaygın komplikasyonudur. Akut kolesistit safra kesesi iltihabıdır. Safra kesesi taşıyla ilişkili sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve lökositoz sendromunu ifade eder.

Kronik kolesistit, histopatolojide görülen safra kesesinin kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonunu tanımlamak için kullanılan terimdir. Yaygın kronik inflamatuvar

hücre inflamasyonu olan hastalarda sadece minimal semptomlar olabileceğinden ve kronik kolesistitin gelecekteki morbidite riskini artırdığına dair hiçbir kanıt bulunmadığından varlığı semptomlarla ilişkili değildir.

Akut kolanjitli ve koledokolitiazis

Koledokolitiazis, ortak safra kanalı içinde safra kesesi taşlarının varlığına işaret eder. Akut kolanjit, safra tıkanıklığı durumunda enfeksiyonun bir sonucu olarak ateş, sarılık ve karın ağrısı ile karakterize klinik bir sendromdur.

Safra taşı pankreatiti

Safra kesesi taşlarının safra yolundan geçişi; ya pankreas kanalından akışı engelleyerek ya da ampullayı tıkayarak safranın pankreas kanalına geri akmasına neden olarak akut pankreatiti tetikleyebilir. Akut pankreatit ile gelen hastalarda karaciğer biyokimyasında (bilirubin, alkalın fosfataz ve transaminazlar) yükselmeler olabilir.

Diğer nadir komplikasyonlar

Safra kesesi taşlarının diğer nadir komplikasyonları arasında safra kesesi kanseri, safra taşı ileusu ve Mirizzi sendromu bulunur.

FİZİK MUAYENE

Safra kesesi taşı olan hastalar çoğunlukla asemptomatiktir ve fizik muayene bulgusu vermezler. Klasik semptom olan biliyer kolik sırasında fizik muayene normal olabilir. Ancak komplike olmayan safra kesesi taşı olan ve biliyer kolik atağı geçiren bir kişide klasik fizik muayene bulgusu pozitif bir Murphy belirtisidir. Kişi derin nefes alırken subhepatik bölgenin (karın sağ üst kadranı) palpasyonu sırasında inspiratuar arrest meydana gelirse pozitif bir Murphy işareti ortaya çıkar (50). Birkaç fizik muayene bulgusu kolelitiazisin göstergesi olabilir de bu bulguların olmaması tanıyı dışlamaz (51).

5 saatten fazla süren ve ateş veya yüksek beyaz kan hücresi sayısının eşlik ettiği kalıcı biliyer kolik, akut kolesistit veya kolanjit şüphesini artırmalıdır (52). Sağ

üst karın ağrısı, ateş ve sarılık (Charcot'un üçlüsü) semptomları Charcot triadı olarak bilinir ve kolanjit düşündürür. Mevcut duruma nörolojik değişiklikler ve hipotansiyon eklenmesi Reynold pentadı olarak adlandırır ve ağır kolanjit tablosunu gösterir. Orta epigastrik ağrı ve inatçı kusma semptomları ise akut pankreatiti düşündürür (53).

LABORATUAR ÇALIŞMALARI

Komplike olmayan safra taşı hastalığı olan hastalarda hem asemptomatik dönemlerde hem de ağrı atakları sırasında laboratuvar çalışmaları genellikle normaldir. Anormal kan testleri (lökositoz, yüksek karaciğer testleri veya pankreas enzimleri), safra taşı hastalığının bir komplikasyonunun geliştiğini gösterir. Dolayısıyla pozitif laboratuvar bulgularının olmaması kolelitiyazis tanısını ekarte etmez (52).

GÖRÜNTÜLEME

Transabdominal ultrason

Transabdominal ultrason, noninvaziv, kolayca bulunabilen, ucuz ve hastayı iyonlaştırıcı radyasyona maruz bırakmayan genellikle safra kesesi taşlarının varlığını tespit etmek için kullanılan en yararlı test olarak kabul edilir. Kolelitiyazis tanısı için altın standarttır (54).

Tipik biliyer kolik olan ancak ultrasonografide safra kesesi taşı olmayan hastalarda, gözden kaçan safra taşlarını tespit etmek için genellikle transabdominal ultrasonu birkaç hafta içinde tekrar etmek gerekir. Eğer yeniden negatif bulgular gelirse bu sefer EUS, EUS ile beraber safra mikroskop incelemesi gibi ek tetkikler yapılabilir.

Endoskopik ultrason (EUS)

EUS, abdominal ultrasonda gözden kaçan küçük taşları belirleyebilir. EUS ayrıca diğer durumları (örneğin peptik ülser hastalığı) dışlamaya yarayan bir üst endoskopi içerir. EUS, özellikle obez olan veya transabdominal ultrason ile safra kesesi görüntülenmesini sınırlayan diğer anatomik faktörleri olan hastalarda, safra

kesesi taşlarının saptanmasında transabdominal ultrasondan daha duyarlıdır. Birkaç çalışma, EUS'nin küçük taşların ve mikrolitiazisin saptanmasında yararlı olduğunu göstermiştir (55).

Safra mikroskopu

Safra mikroskopu, safrada mikrolitiazisin varlığının dolaylı kanıtı olarak kolesterol veya amorf bilirubinin mikrokristallerini tespit etmeyi amaçlar. Genellikle kolesistokinin gibi ajanlarla safra kesesi stimülasyonundan sonra EUS ile duodenumdan safra örneği alınır. Böylece hepatik safra yerine safra kesesi safrası toplanır ve analiz edilir. Bu yöntem stardatize edilmeyen, çok az bir merkezde uygulanan doyasıyla pratikte yer edinmemiş bir yöntemdir (56).

Oral kolesistografi

Oral kolesistografi safra kesesi taşlarını teşhis edebilir, ancak yerini büyük ölçüde daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan transabdominal ultrason almıştır (57). Oral kolesistografi, yüksek kaliteli ultrason muayenesinin yapılamadığı hastalarda (örn. obez hastalar) ve safra taşları için tıbbi dissolüsyon tedavisi düşünülen hastaları değerlendirmek için bazen kullanılır.

Kolesintigrafi (HIDA taraması)

Kolesintigrafi (99mTc-hepto-iminodiacetic acid (HIDA) taraması) safra kesesi taşlarının tanısında rutin kullanılan bir tetkik değildir. Ultrasonda negatif bulgulara rağmen semptomlar devam ederse veya akut biliyer kolik ile başvuran hastalarda akut kolesistiti dışlamak için kullanılabilir (52).

AYIRICI TANI

Peptik ülser hastalığı, gastroözofageal reflü hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, akut pankreatit, akut kolesistit, koledokolelityazis, oddi sfinkter disfonksiyonu, fonksiyonel safra kesesi hastalıkları, apandisit, hepatit, miyokardiyal enfarktüs ve böbrek taşı dahil olmak üzere şüpheli kolelitiazis ile başvuran bireylerde çeşitli ayırıcı tanılar düşünülmelidir. Gebe kadınlarda, HELLP sendromu, akut yağlı

karaciğer, ürolitiazis gibi genitoüriner disfonksiyon ve piyelonefrit de dikkate alınması gereken olası tanılardır (44).

YÖNETİM

Genel olarak yönetim çok faktörlüdür. Yaşam tarzı ve diyet değişikliklerine ek olarak medikal tedaviyi içerir. Medikal tedavi ağrı kontrolü ve endike ise safra seyreltici maddelerden oluşur. Sağ üst kadranda ağrısı atakları olan ve semptomları hafif olan kişiler için uygun olabilir. Kolelitiazisin cerrahi tedavisi, semptomatolojiye ve komplikasyon varlığına bağlıdır. Semptomatik ve komplike kolelitiazisi olan hastalara cerrahi önerilir (44). Safra kesesi taşı yönetimi için algoritma Şekil 5'te yer almaktadır.

Laparoskopik kolesistektomi tercih edilen cerrahi yöntemidir. Laparoskopik yöntemler, açık kolesistektomiye göre daha kısa hastanede kalış ve iyileşme sürelerine izin verir. Laparoskopik kolesistektomi için mutlak kontrendikasyonlar arasında safra kesesi kanseri, genel anesteziye girememe ve kontrolsüz koagülopati yer alır (51).

Semptomatik kolelitiazisi olan tüm bireylere, semptomların şiddeti ve sıklığından bağımsız olarak, yağlı yiyeceklerden kaçınmaları ve toplam kalori alımını azaltmaları tavsiye edilmelidir. Klinisyen, kişiyi sorumlu bir şekilde diyet yapmaya teşvik etmeli ve açlıktan korumalıdır. Haftada 1 ila 2 kilo olarak kabul edilen kilo verme hedefi güvenli ve makuldür. Bireyler ayrıca düzenli olarak egzersiz yapmaya teşvik edilmelidir. Asemptomatik kolelitiazisi olan kişiler, meyve, sebze ve toplam lif bakımından zengin bir diyet yemeye teşvik edilmelidir. Bu da daha fazla safra taşı oluşumu ve safra kesesi hastalığı riskini azaltabilir. Hayvansal protein, kolesterol ve karbonhidratlardan da kaçınılmalıdır (58).

1- Komplike olmayan safra kesesi hastalığı

Tipik semptomatik (biliyer kolik) safra kesesi hastalığı

Bir akut biliyer kolik atağı sırasında, öncelikle ağrı kontrolüne odaklanmak gerekir. Ağrı kontrolü genellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ile

sağlanabilir (59). NSAID'lere karşı kontrendikasyonları olan veya NSAID'lerle yeterli ağrı kesici sağlayamayan hastalar için opioidler (örn. morfin, hidromorfon, meperidin) düşünülebilir. Morfin oddi sfinkter basıncını artırdığı için kullanılmaz. Oddi sfinkter basıncını belirgin artırmadığı ve daha az sıklıkta doz ayarı yapıldığı için meperidin kullanılabilir (60)(61).

Tedavi genellikle semptomları 10 ila 30 dakika içinde düzeltir. Daha sonra hastalara, kolesistektomiye beklerken meydana gelebilecek sonraki ataklar için oral NSAID'ler reçete edilir. Ayakta tedavi gören hastalara, ağrı başlangıcından sonraki dört saat içinde ağrı geçmezse acil servise başvurmaları konusunda talimat verilmelidir; çünkü bu durumda akut kolesistit gibi komplikasyonlar gelişme riski mevcuttur (59).

Tipik biliyer kolik ve görüntülemelerde safra kesesi taşları olan hastalara; gelecekteki biliyer kolik ataklarını ve safra taşı hastalığının komplikasyonlarını önlemek için elektif kolesistektomi önerilir. Acil kolesistektomi daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkili olduğundan elektif kolesistektomi planlanmalıdır (62).

İlk biliyer kolik atağı olan hastaların yaklaşık üçte birinde iki yıl içinde nüks gelişmemesine rağmen, izole bir biliyer kolik atağından sonra hastalara kolesistektomi önerilir (48). Bunun mantığı, ilk ataklar tıbbi müdahaleyi gerektirecek kadar şiddetli değilse, bazı hastalarda fark edilmeyen tekrarlayan ataklar olabileceğidir.

Asemptomatik safra taşları

Asemptomatik safra kesesi taşları olan hastaların çoğu tedavi gerektirmez. Hastalar genellikle beklentiyle yönetilebilir ve daha sonra semptomlar gelişirse kolesistektomi için sevk edilebilir.

Asemptomatik safra kesesi taşı olan hastaların çoğunda profilaktik kolesistektomi endike değildir çünkü yaşamı tehdit edici, ciddi komplikasyonlar gelişme riski düşüktür ve semptomlar ortaya çıkarsa, genellikle başlangıçta hafiftirler. Bununla birlikte, asemptomatik safra kesesi taşları olan hastalar, daha

şiddetli semptomlar veya komplikasyonlar gelişmeden önce tedavi arayabilmeleri için safra taşı hastalığının semptomları hakkında eğitilmelidir.

Asemptomatik hastalar arasında seçilmiş bir grup hastada kolesistektomi endikasyonu vardır. Bunlar artmış safra kesesi kanser riski olan ve hemolitik anemisi olan hastalardır.

Safra kesesi kanseri riski yüksek olan hastalar şunlardır: Anormal pankreas kanalı drenajı, safra kesesi adenomları, porselen safra kesesi, büyük safra kesesi taşları (özellikle 3 cm'den büyükse) (63)

Hemolitik bozukluklar arasında orak hücre anemisi ve hereditör sferositozlu hastalarda pigment safra taşı oluşturma insidansı yüksektir (64). Bu nedenle orak hücre hastalığı olan hastalara başka nedenlerle abdominal cerrahi uygulanacaksa kolesistektomi önerilir. Hereditör sferositozlu hastalarda hastanın safra taşı varsa kolesistektomiye ek olarak kalıtsal sferositoz tedavisinin bir parçası olan splenektomi yapmak temel yaklaşımdır.

Asemptomatik safra kesesi taşları için profilaktik kolesistektomi, diabetes mellituslu hastalarda tartışmalıdır. Diabetes mellituslu hastalar, şiddetli gangrenöz kolesistit gelişimi açısından yüksek risk altında olabilir (65). Bununla birlikte, biliyer kolik ve diğer safra taşı komplikasyonları geliştiren hastaların oranı genel popülasyona benzerdir (66).

Mide baypas ameliyatı geçiren morbid obez hastalarda safra taşı gelişme insidansı yüksektir (yüzde 30'dan fazla) (67) ancak bypass sırasında kolesistektomi yapma kararı tartışmalıdır. Bazı cerrahlar, bir hastada preoperatif semptomatik safra taşı varsa, baypas sırasında kolesistektomi yapılmasını önermektedir. Asemptomatik safra kesesi taşları ile ilgili cerrahi görüş daha bölünmüş durumdadır ve çalışmalar RYGB sırasında rastlantısal safra taşlarında eş zamanlı kolesistektominin faydasını göstermede başarısız olmuştur; ancak koledokolelitiazis gelişmesi durumunda ERCP yapmak anatomik olarak çok zor olacağı için eş zamanlı kolesistektomiye öneren cerrahlar da vardır (68).

Atipik semptomatik safra taşları

Bazı hastalarda atipik semptomlar safra kesesi taşlarıyla ilgili olabilir; ancak genelde bu semptomlar başka bir nedene bağlıdır ve safra taşları tesadüfi bir bulgudur. Biliyer kolik yokluğunda atipik semptomları olan hastalar, alternatif etiyolojiler için değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Semptomların zamanla değişebileceğini ve semptomları devam eden hastaların dikkatlice yeniden değerlendirilmeleri gerektiğine dikkat etmek önemlidir (69).

Atipik semptomlar için alternatif bir açıklaması olmayan hastalarda, kolesistektomiden fayda görecektir hastaları belirlemek için üç ay boyunca ursodiol verilebilir. Ursodiol, safra kesesi taşları hala mevcut olsa da muhtemelen safranin viskozitesini değiştirerek birçok hastada semptomları birkaç hafta içinde hafifletir. Safra kesesi taşlarının erimesi yavaştır ve iki yıl veya daha uzun süre tedavi gerekebilir. Hastanın semptomlarının diğer nedenleri için kapsamlı bir değerlendirme negatifse ve özellikle ursodiol tedavisini bırakmak isteyen hastalarda dissolüsyon tedavisine semptomatik bir yanıt varsa, kolesistektomi makul bir alternatiftir. Bununla birlikte, hastalar, atipik semptomları ve safra kesesi taşları olan hastalarda kolesistektomiye yanıt oranlarının, tipik biliyer kolik hastalara göre daha düşük olduğu konusunda bilgilendirilmelidir (49).

2- Komplike safra taşı hastalığı

Kolelitiyazisin komplikasyonları arasında akut kolesistit, koledokolitiyazis, safra taşı pankreatiti, akut kolanjit, safra taşı ileus, Mirizzi sendromu ve safra kesesi kanseri gibi hastalıklar bulunur. Hastanın ve hastalığın durumuna göre acil veya elektif kolesistektomi yapılmalıdır (44).

3- Safra kesesi taşlarının cerrahi olmayan yönetimi

Cerrahi olmayan tedavinin amacı semptomların şiddetini azaltmak, safra kesesini taşlardan temizlemek ve safra taşına bağlı komplikasyon riskini azaltmaktır. Cerrahi olmayan seçeneklerin seçimi hastanın genel durumu, isteği, kliniği ve taşın yapısına göre şekillenir.

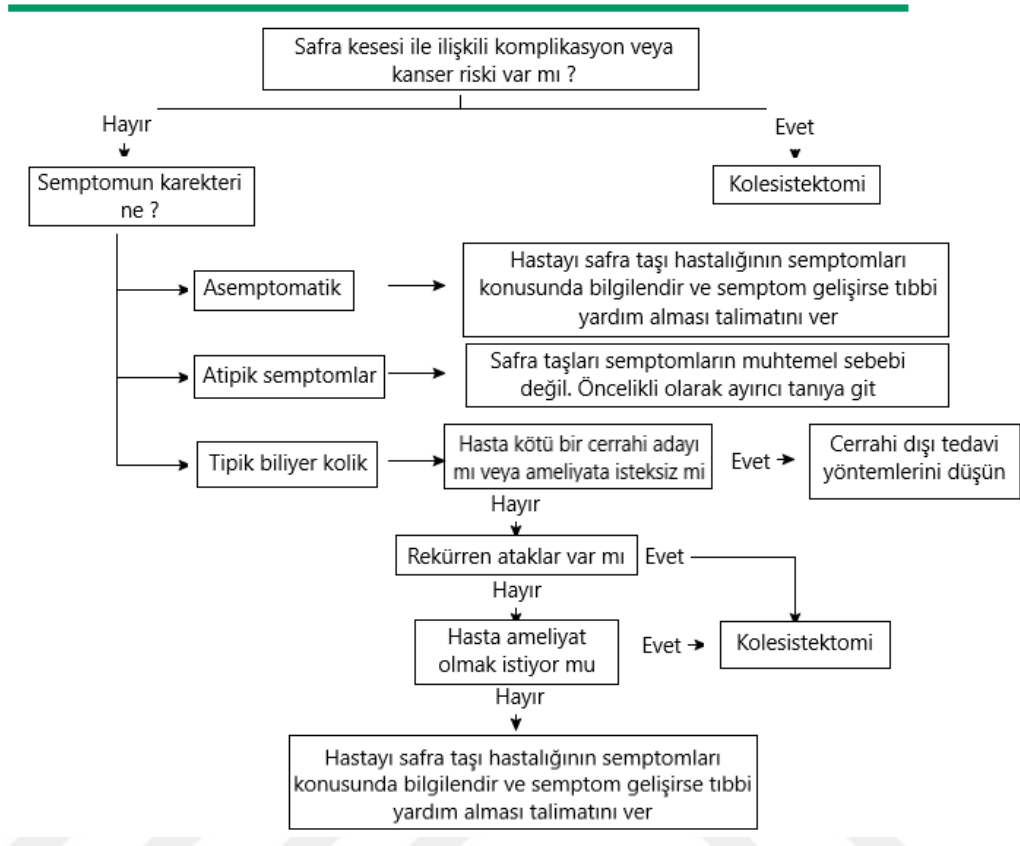
Kolesistektomiye giremeyen veya istemeyen, safra kesesinde küçük kalsifiye olmayan taşları bulunan ve komplike olmayan semptomatik hastalara ursodiol ile oral safra asidi çözündürme tedavisi verilebilir. Bu karar hasta tercihleri ve dissolüsyon tedavisi için başarı oranları dikkate alınarak kişiye özel verilir. Örnek olarak, daha büyük taşlara sahip hastalar oral dissolüsyon tedavisi ile tedavi edilebilir, ancak dissolüsyon için birkaç yıllık tedavi gerekecektir.

Ağızdan safra asidi çözündürme tedavisi için ideal adaylar, aşağıdaki özelliklerin tümüne sahiptir (70): Küçük taş boyutu (<1 cm), minimal taş kireçlenmesi ve yüksek kolesterol konsantrasyonu, komplike olmayan safra taşı hastalığının hafif semptomları (biliyer kolik), patent sistik kanal, iyi safra kesesi mukozal konsantrasyon fonksiyonu

Ağızdan çözünme terapisinin sonuçları, safra kesesi taşlarının boyutu ve bileşimi ile ilişkilidir. Standart dozda ursodiol alan hastalarda safra taşı çözünme oranı ayda yaklaşık 1 mm'dir. Çok sayıda küçük taş, daha geniş yüzey alanları nedeniyle birkaç büyük taştan daha hızlı çözülür (71). Tedaviye yanıtı değerlendirmek için her 6 ila 12 ayda bir abdominal ultrason yapılır. Hastalardaki etkinlik ve beş yılda safra taşı nüksü oranları yaklaşık %45'tir (72).

Ağızdan safra asidi tedavisine yanıt vermeyen biliyer kolik hastalarında, kolesistektomiye giremiyorlarsa veya yaptırmak istemiyorlarsa, bir kolesistostomi tüpüyle perkütan ekstraksiyon yapılabilir. Perkütan safra kesesi drenajı gerektiren akut kolesistitli hastalarda ve cerrahi için yüksek riskli olmaya devam eden hastalarda perkütan safra taşı ekstraksiyonu yapılabilir (73). Bunun dışında soliter ve radyolusent taşlar teknik olarak ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi (ESWL) ile parçalanmaya yatkındır. Bununla birlikte, ESWL kullanımı, tedaviden sonra yüksek safra kolik oranları ve safra taşı nüksü ile sınırlıdır (74).

Safra Kesesi Taşı Yönetimi



Şekil 5 (75)

2.5.2. SAFRA KESESİ ÇAMURU

Biliyer çamur, safradan çökelmiş partikül madde karışımıdır. Genellikle kolesterol monohidrat kristalleri, kalsiyum bilirubinat veya diğer kalsiyum tuzlarından oluşur. Literatürde safra kesesi taşının öncül formu olduğuna dair görüşler mevcuttur (76). Çamur oluşumunda yer alan ana patojenik mekanizma muhtemelen safra kesesi hareketliliğidir. Yetersiz safra kesesi kasılmaları safra çamur oluşumunun temelinde yer almaktadır (77).

Klinik bir ortamda, safra çamuru neredeyse her zaman ultrasonografik bir tanıdır (78). Klinik olarak çok az uygulanmasına rağmen safra kesesi safrasının doğrudan mikroskopik muayenesi, ultrasonografiden çamur tespitine göre çok daha hassastır ve tanıda altın standart olarak kabul edilmelidir (78).

Genel popülasyonda genel çamur prevalansı nispeten düşüktür (79). Bununla birlikte hamilelik, hızlı kilo kaybı, seftriakson tedavisi, toplam parenteral beslenme, oktreotid tedavisi, kemik iliği veya katı organ transplantasyonu dahil olmak üzere biliyer çamurun özellikle yüksek prevalansı ile ilişkili birkaç klinik durum vardır (79).

Safra çamurunun klinik seyri üç şekilde olur. Tanı sonrası yapılan kontrol ultrasonda ya tam çözünürlük görülür (en sık), ya önce kaybolur ama sonradan tekrar görülür ya da çamur yerine taş görülür (76).

Çoğunlukla asemptomatiktir ve tesadüfi tespit edilir. Klinik olarak aynı safra kesesi taşı gibi takibe almak gerekir. Semptom yoksa sadece takip edilir. Biliyer kolik gibi semptom veriyorsa veya akut kolesistit ve akut pankreatit gibi komplikasyonlara yol açtığı literatürde gösterilmiştir ve bu durumlar varsa hastaya cerrahi önerilir (80).

2.5.3. SAFRA KESESİ DİVERTİKÜLÜ

Safra kesesi divertikülü, önemli klinik etkileri olan anatomik bir yapıdır. Divertikül konjenital veya edinilmiş olabilir. Safra kesesinin konjenital divertikülü, çok düşük insidansa sahiptir ve tüm anomalilerin en nadir görülenlerinden biridir. Konjenital tip, safra kesesi duvarının üç katmanını da içerir. Edinilmiş tip hastalık sürecinin bir sonucudur ve duvarında çok az düz kas vardır veya hiç yoktur (81).

Safra kesesi divertikülü diğer konjenital anomaliler ve safra kesesinin patolojik durumlarından ayırt edilmelidir. Genellikle asemptomatik seyreder ancak en sık kolelitiazis olmak üzere kolesistit, tekrarlayan kolanjit ve safra kesesi karsinomu ile ilişkisi literatürde rapor edilmiştir. Duodenum veya mide gibi bitişik yapılara baskı yapabilir. Ruptür nadir görülen bir komplikasyondur (81).

2.5.4. SAFRA KESESİ POLİPİ

Safra kesesi polipleri, safra kesesi mukozal duvarının büyümesidir. Safra kesesi polipleri, ultrasonografi ile değerlendirilen safra keselerinin yüzde 1.5 ila 4.5'inde ve rezeke edilen safra keselerinin yüzde 13.8'ine kadar gözlenmiştir (82).

Safra kesesi polipleri, metakromatik lökodistrofi, Peutz-Jeghers sendromu veya gardner gibi sendromlarda nadiren olsa da görülmüştür (83).

Polipoid safra kesesi lezyonları benign ve malign olarak kategorize edilebilir (82). Benign lezyonlar ayrıca neoplastik (adenomlar, leiomyomlar, lipomlar) ve neoplastik olmayan (kolesterol polipleri, enflamatuvar polipler, adenomiyomatozis) olarak alt gruplara ayrılır.

En yaygın benign neoplastik olmayan lezyonlar (psödotümörler) kolesterol polipleridir (82). Kolesteroloz, safra kesesi duvarının mukozasında lipid birikimi ile karakterizedir. Lipid birikimi, genellikle çıplak gözle görülebilen sarı tortular oluşturur. Sarı birikintilerin hiperemik mukoza zemininde görülmesi, bu bulgunun "çiçek safra kesesi" olarak tanımlanmasına yol açmıştır (84).

Safra kesesinin adenomatöz polipleri, safra kesesinin en sık görülen benign neoplastik lezyonlarıdır (85). Malign safra kesesi poliplerinin çoğu adenokarsinomlardır.

Safra kesesi poliplerinin çoğu iyi huyludur ve adenomlar haricinde çoğu iyi huylu polipin habis potansiyeli yoktur.

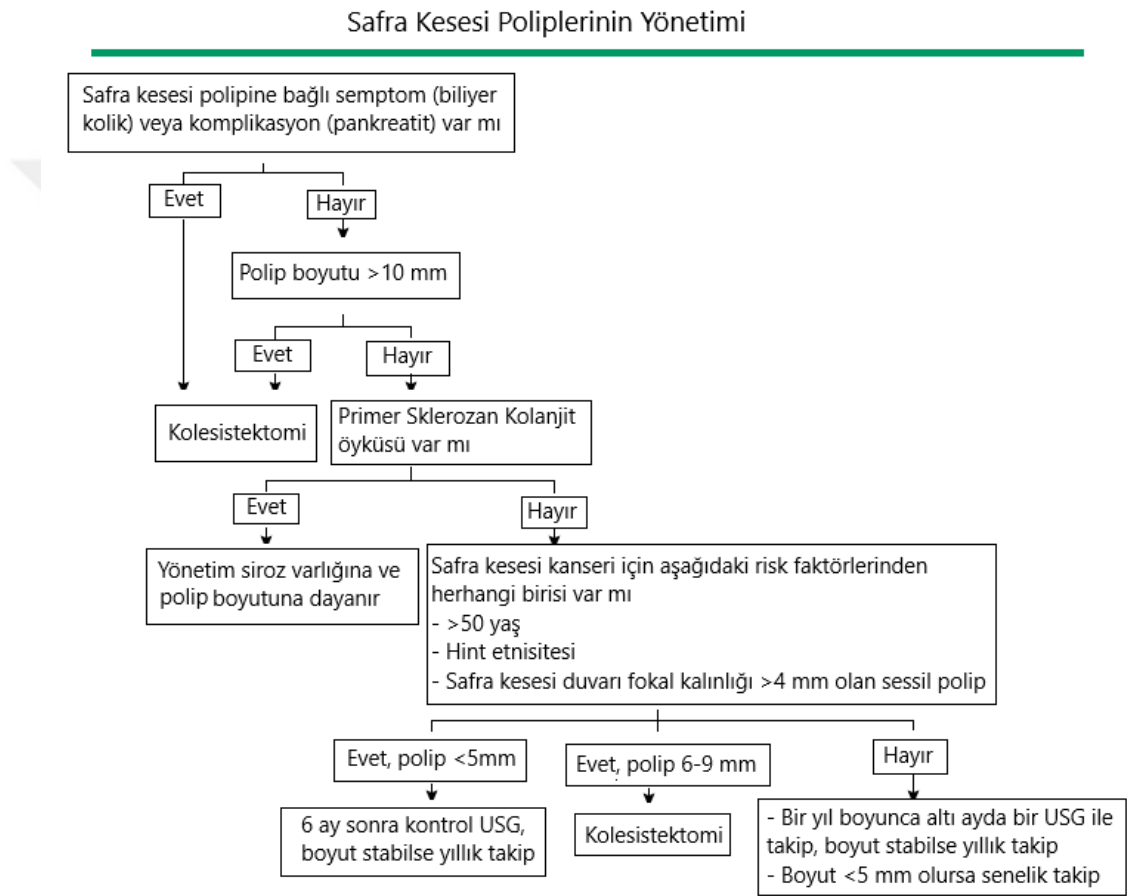
Yerleşik risk faktörleri arasında şunlar yer almaktadır (124): Büyük polipler (≥ 1 cm), primer sklerozan kolanjit, sessil polip (fokal safra kesesi duvarı kalınlaşması > 4 mm dahil), Hint etnisitesi ve yaş > 50 .

Eşlik eden safra kesesi taşları ve adenomiyomatoz varlığı safra kesesi kanseri için küçük bir risk faktörü olduğuna kabul edilir Bununla birlikte bu yapıların varlığı polipin yeterli değerlendirmesini engelleyebileceği ve safra kesesi kanserinin erken teşhisini önleyebileceği öne sürülmüştür (86).

Safra kesesi polipleri, tipik olarak karın radyolojik görüntülemesi sırasında tespit edilen tesadüfi bulgulardır ve klinik olarak asemptomatiklerdir. Bununla beraber safra kesesi polipleri, epizodik sağ üst kadranda ağrısı ile ilişkilendirilebilir (87). Mevcut görüntüleme yöntemlerinden hiçbirisi kesin olarak iyi huylu ve kötü

huyllu polipleri ayırt edemez. Bu sadece safra kesesinin kolesistektomi sonrası histolojik incelemesi ile sağlanabilir (88).

Biliyer kolik veya komplikasyonları olan hastalar için kolesistektomi tercih edilen tedavidir. Asemptomatik hastalarda kolesistektomi kararı, safra kesesi kanseri için risk faktörlerinin (polip boyutu, primer sklerozan kolanjit varlığı) varlığına dayanır (Şekil 6).



Şekil 6 (84)

2.5.5. SAFRA KESESİ KARSİNOMU

Safra kesesi kanseri nadir görülen ancak oldukça ölümcül bir malignitedir. Dünya çapında, insidansında kolelitiyazis prevalansı ile ilişkili olan belirgin coğrafi değişkenlik vardır. Görülme sıklığı yaşla birlikte giderek artar, kadınlar erkeklerden iki ila altı kat daha fazla etkilenir ve Kafkasyalılarda siyahlara göre daha yaygındır (89). Çoğunluğu (yüzde 90'a yakın) adenokarsinomlardır (89).

Safra kesesi risk faktörleri arasında safra taşı hastalığı, porselen safra kesesi, safra kesesi polipleri, konjenital safra kistleri, anormal pankreatikobiliyer bağlantı, primer sklerozan kolanjit vs sayılabilir (90).

Erken invaziv safra kesesi kanseri olan hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Bununla birlikte kolelitiazis veya kolesistiti taklit eden veya buna bağlı olan spesifik olmayan semptomlar da olabilir. Basit bir kolesistektomi sonrası patolojik incelemede tesadüfen teşhis edilen malignite, erken evre hastalığın en yaygın başvuru şeklidir (90).

Rezektabilitenin değerlendirilmesi kanserin yönetiminde anahtar faktördür. Bunun için kesitsel görüntüleme yapılması gerekir. Kesitsel görüntüleme, basit kolesistektomi sırasında tesadüfen kanser teşhisi konulan hastalar için de önerilir. Tesadüfen kanser tanısı konmuş kişiler için, daha ileri rezeksiyonun gerekli olup olmadığına karar vermek için uygun görüntüleme ve ayrıntılı histopatolojik analiz gereklidir (91).

Safra kesesi kanseri için tek potansiyel iyileştirici tedavi ameliyattır. Ne yazık ki, semptomatik hastaların yüzde 10'undan daha azında ve tesadüfen safra kesesi kanseri teşhisi konan hastaların sadece yaklaşık yüzde 20'sinde erken evre hastalığı vardır. Safra kesesi kanseri ile ilişkili kötü prognoz, tanıda genellikle ileri evre ile ilgilidir (92). Spesifik olmayan semptomlar ve hastalığın ileri evresi nedeniyle genel sağ kalımlar düşüktür (93).

2.5.6. KOLESİSTİT

2.5.6.1. AKUT KOLESİSTİT

2.5.6.1.1. AKUT TAŞLI KOLESİSTİT

GİRİŞ

Akut kolesistit, safra kesesi iltihabı ile ilişkili sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve lökositoz sendromunu ifade eder. Akut kolesistit, safra taşı hastalığının en yaygın komplikasyonudur ve tipik olarak semptomatik safra taşı öyküsü olan hastalarda gelişir. Daha az sıklıkla akut kolesistit, safra kesesi taşları olmadan gelişebilir. Taşsız kolesistit vakaların yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu oluşturur.

PATOJENEZ

Akut taşlı kolesistit, sistik kanal tıkanıklığı durumunda ortaya çıkar. Bununla birlikte, biliyer koliklerin aksine, akut kolesistit gelişimi tek başına sistik kanal tıkanıklığı ile tam olarak açıklanamamaktadır (94). Çalışmalar, safra kesesi iltihabı geliştirmek için ek bir faktörün gerekli olduğunu göstermektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda normalde safrada bulunmayan lizolesitin maddesinin akut kolesistitli hastaların safrasında bulunduğu gösterilmiştir (95).

İnflamatuvar mediyatörler safra kesesi inflamasyonuna yanıt olarak salınır ve inflamasyonu daha da yayar (96). Safra kesesi kasılması ve sıvı emiliminde rol oynayan prostaglandinler muhtemelen bu süreçte merkezi bir rol oynarlar (97). Prostaglandin hipotezi, prostaglandin inhibitörlerinin lümen içi safra kesesi basıncını azaltabileceği ve biliyer koliği rahatlatılabileceği gözlemiyle desteklenmektedir(98).

Safra sisteminde safranin enfeksiyonu muhtemelen kolesistit gelişiminde rol oynar; ancak, kolesistitli tüm hastalarda safra enfekte değildir. Bu gözlem, aerobik ve anaerobik kültür için safra kesesi ve ortak safra kanalından safra örneklerinin alındığı 467 denek üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (99).

Akut kolesistitte safra kesesinin histolojik değişiklikleri hafif ödem ve akut enflamasyondan nekroz ve kangrene kadar değişebilir. Bazen bir taşın sistik kanala uzun süreli sıkışması, renksiz, mukoid sıvıyla dolu safra kesesinin şişmesine neden olabilir. Beyaz safralı mukosel olarak bilinen bu durum, safra kesesine safra girişinin olmaması ve safra kesesi içindeki tüm bilirubinin emilmesinden kaynaklanmaktadır (3).

KLİNİK ŞÜPHE VE TANI

Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, ateş ve lökositoz ile başvuran bir hastada akut kolesistitten şüphelenilmelidir. Fizik muayenede pozitif Murphy işareti teşhisi destekler (100). Ancak öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkik bulguları tanıyı koymak için yeterli değildir.

Akut kolesistit tanısı, safra kesesi duvarında kalınlaşma veya ödemin gösterilmesini, sonografik bir Murphy bulgusunu veya safra kesesinin kolesintigrafi sırasında dolmamasını gerektirir. Çoğu durumda, tanı abdominal ultrason ile konulabilir. Ultrasonografiye rağmen tanı net değilse kolesintigrafi yapılır.

Abdominal BT ve MRCP genellikle gerekli değildir; ancak şüpheli komplikasyonları olan hastalarda veya alternatif tanıları ekarte etmek için yapılabilir. Ağızdan kolesistografinin safra kesesi duvar ödemi gösterememesi ve tamamlanması günler gerektirmesi nedeniyle akut kolesistit tanısında rolü yoktur.

Tokyo Guideline 2018’de; fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme tetkiklerini içeren akut kolesistit tanı kriterleri belirlenmiştir. Buna göre akut kolesistit tanı kriterleri şunlardır (4):

Tablo 1: Akut kolesistit tanı kriterleri (4)

<i>A. Lokal inflamasyon belirtileri</i>
(1) Murphy bulgusu
(2) Ele gelen kitle / ağrı / hassasiyet
<i>B. Sistemik inflamasyon belirtileri</i>
(1) Ateş
(2) CRP yüksekliği
(3) Artmış WBC
<i>C. Görüntüleme bulguları</i>
Akut kolesistitin karakteristik görüntüleme bulguları
Şüpheli tanı: A'dan bir madde + B'den bir madde
Kesin tanı: A + B + C'den birer madde

ÖYKÜ

Akut kolesistitli hastalar tipik olarak en sık sağ üst kadranda veya epigastriyumda olmak üzere karın ağrısından şikâyet ederler. Karakteristik olarak,

akut kolesistit ağrısı sabit ve şiddetlidir ve tipik olarak uzar. Ağrı sağ omza veya sırta yayılabilir. İlişkili şikayetler ateş, bulantı, kusma ve iştahsızlık olabilir. Ağrının ilk başlangıcından bir saat veya daha uzun süre önce yağlı yiyecek alımı öyküsü vardır.

FİZİK MUAYENE

Akut kolesistitli hastalar genellikle kötü görünümlü, ateşli, taşikardiktir. Hastalar genelde muayene masasında hareketsiz olarak yatarlar; çünkü kolesistit hareketle şiddetlenen gerçek lokal parietal peritoneal inflamasyon ile ilişkilidir. Karın muayenesinde genellikle istemli veya istemsiz defans vardır. Hastalar sıklıkla pozitif Murphy bulgusuna sahiptir. Murphy bulgusu akut kolesistit için yüksek hassasiyete sahiptir, ancak spesifik değildir (101). Yaşlılarda duyarlılık azalabilir.

Komplikasyonlu hastalarda sepsis (gangren), genel peritonit (perforasyon), abdominal krepitus (amfizematöz kolesistit) veya bağırsak tıkanıklığı (safra taşı ileus) belirtileri olabilir.

LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Hastalarda tipik olarak sola kayma olan bir lökositoz vardır. Komplike olmayan akut kolesistitte serum toplam bilirubin ve ALP konsantrasyonlarında yükselme yaygın değildir; çünkü tıkanma safra kesesi ile sınırlıdır. Bu değerlerde yükselme varsa kolanjit, koledokolitiazis veya Mirizzi sendromu (distal sistik kanalda sıkışan ve ortak safra kanalının ekstrinsik sıkışmasına neden olan bir safra taşı) gibi durumlardan şüphe etmek gerekir. Bununla birlikte, hiperbilirubinemi ve sarılık ile birlikte serum aminotransferazlar ve amilazda hafif yükselmeler, bu komplikasyonların yokluğunda bile bildirilmiştir (102).

Amfizematöz kolesistiti olan hastalarda, klostridiyal enfeksiyonun neden olduğu hemoliz nedeniyle hafif ila orta derecede konjuge olmayan hiperbilirubinemi mevcut olabilir.

TANISAL GÖRÜNTÜLEME

Ultrasonografi

Sağ üst kadranda karın ağrısı ve ateşin klinik ortamında safra kesesinde taş bulunması akut kolesistit tanısını destekler ancak tanisal değildir. Ek sonografik özellikler şunları içerir: Safra kesesi duvarında kalınlaşma (4 ila 5 mm'den fazla), perikolekistik sıvı veya ödem (çift duvar işareti), sonografik Murphy işareti.

Akut kolesistit tanısında ultrasonografinin doğruluğunu değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. Akut kolesistit tanısı için ayarlanmış duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %88 ve %84 bulunmuştur (103). Ultrasonografi küçük taşları veya çamuru saptamayabilir. Bu durumda EUS yapılabilir (104).

Kolesintigrafi (Hepatik İminodiasetik Asit (HIDA) Taraması)

^{99m}Tc-hepatik iminodiasetik asit (genel olarak HIDA taraması olarak adlandırılır) kullanılarak yapılan kolesintigrafi, ultrasonografinin ardından tanı belirsiz kalırsa endikedir. Teknesyum etiketli HIDA; intravenöz olarak enjekte edilir, daha sonra seçici olarak hepatositler tarafından alınır ve safraya atılır. Sistik kanal açıksa, izleyici safra kesesine girecek ve konsantrasyona gerek kalmadan görüntülenmesine yol açacaktır. HIDA taraması ayrıca ortak safra kanalı ve ampulla açıklığını göstermek için de yararlıdır. Normalde ortak safra kanalı, safra kesesi ve ince bağırsakta kontrastın görselleştirilmesi 30 ila 60 dakika içinde gerçekleşir. Safra kesesi 60 dakika içinde görüntülenmediğinde gecikmiş görüntüler (üç ila dört saatte) elde edilir. Bu aşamada hastaya morfin verilir. Safra kesesinin morfinden 30 dakika sonra veya gecikmiş görüntülerde görünmemesi akut kolesistit için tanı koydurucudur. Bu, genellikle akut kolesistit veya tıkalı bir taşla ilişkili ödemden kaynaklanan sistik kanal tıkanıklığı nedeniyle oluşur (3).

Kolesintigrafinin akut kolesistit için sırasıyla yaklaşık yüzde 90-97 ve yüzde 71-90'lık bir duyarlılığı ve özgüllüğü vardır (105). Morfin, Oddi basıncının sfinkterini artırarak radyoaktif izleyicinin-sistik kanala girmesi için daha uygun bir basınç gradyanına neden olur. Bu modifikasyonun, standart HIDA taramasının yanlış

pozitif sonuçlarla ilişkili olabileceği kritik hastalarda özellikle yararlı olduğu düşünülmektedir (106).

Seçilmiş Hastalarda Ek Değerlendirme

1- Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

Akut kolesistitli hastalarda ve karaciğer transaminazlarında, toplam bilirubinde yükselmelerde veya ultrasonda ortak safra kanalı dilatasyonu olan hastalarda eşzamanlı koledokolitiazisi değerlendirmek için MRCP yapılır. MRCP, intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarını değerlendirmek için invaziv olmayan bir tekniktir. MRCP, sistik kanaldaki taşları tespit etmek için ultrasondan üstündür ancak safra kesesi duvar kalınlaşmasını tespit etmek için ultrasondan daha az duyarlıdır (107).

2- Bilgisayarlı Tomografi

Sepsis (gangren), jeneralize peritonit (perforasyon), abdominal krepitus (amfizematöz kolesistit) veya bağırsak tıkanıklığı (safra taşı ileus) olan hastalarda akut kolesistit komplikasyonlarını dışlamak için abdominal BT yapılmalıdır.

Abdominal BT, akut kolesistiti teşhis etmek için rutin olarak gerekli değildir, ancak diğer etiyolojileri dışlamak için genellikle karın ağrısı olan hastaların ilk değerlendirmesinde yapılır. Akut kolesistitin BT bulguları arasında safra kesesi duvar ödemi, perikolesistik sıvı vardır (108). Akut kolesistit için abdominal BT'nin duyarlılığı yüzde 94'tür ancak özgüllüğü düşüktür (yüzde 59). Birçok taş safra ile izodens olduğundan BT ayrıca safra kesesi taşlarını tespit edemeyebilir (109).

AYIRICI TANI

Biliyer Kolik

Akut kolesistitte olduğu gibi, biliyer kolik sağ üst kadranda ağrıya neden olur. Bununla birlikte, biliyer kolik ağrısı tipik olarak en az 30 dakika sürer ve bir saat içinde yükselir. Ağrı daha sonra, genellikle altı saatten kısa süren tüm bir atakla azalmaya başlar. Altı saatten fazla süren bir sağ üst kadranda ağrısı atağı, akut kolesistit

için şüphe uyandırmalıdır. Biliyer kolik hastalarında akut kolesistitin aksine halsizlik veya ateş gibi yapısal semptomlar ve peritoneal belirtiler yoktur ve laboratuvar çalışmaları normaldir.

Akut Kolanjit

Akut kolanjit sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve lökositoz gösterebilir. Akut kolesistitli hastaların aksine, hastaların laboratuvar testlerinde kolestaz ve görüntülemelerde safra genişlemesi vardır. Hastaların hem akut kolanjit hem de akut kolesistit olabileceğine dikkat etmek önemlidir.

Fitz - Hugh Curtis Sendromu

Akut pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınlarda perihepatit sağ üst kadranda karın ağrısı olabilir. Görüntüleme çalışmalarındaki perikolekistik sıvı akut kolesistit ile karıştırılabilir, ancak hepatik iminodiasetik asit taraması negatiftir.

Epigastriyumda veya sağ üst kadranda karın bölgesinde ağrıya neden olabilecek diğer durumlar (örneğin, akut pankreatit, peptik ülser hastalığı) genellikle ortaya çıktıkları klinik ortam ve uygun tanısal çalışmaların elde edilmesi ile akut kolesistitten ayırt edilebilir.

KOMPLİKASYONLAR

Tedavi edilmezse, kolesistit semptomları 7 ila 10 gün içinde azalabilir. Bununla birlikte, komplikasyonlar sık olduğundan ve şiddetli olma potansiyeline sahip olduğundan, akut kolesistit şüphesi olan hastalar için kesin tedavi gerekir.

Gangrenöz Kolesistit

Gangrenöz kolesistit, özellikle yaşlı hastalarda, diyabetli hastalarda veya tedaviyi geciktirenlerde kolesistitin (vakaların yüzde 20'sine kadar) en yaygın komplikasyonudur (65). Diğer kolesistit semptomlarına ek olarak sepsis benzeri bir tablonun varlığı da tanıyı düşündürür, ancak ameliyat öncesi gangrenden şüphelenilmeyebilir.

Perforasyon

Safra kesesinin perforasyonu vakaların yaklaşık yüzde 10'una neden olur ve genellikle tanıda gecikme olan veya ilk tedaviye yanıt veremeyen hastalarda görülür. Perforasyon sıklıkla lokalizedir ve gangren geliştikten sonra safra kesesinin fundusunda meydana gelir (110). Ortaya çıkan perikolesistik apse palpe edilebilir ve abdominal bilgisayarlı tomografide görüntülenebilir. Daha az yaygın olarak, peritonda serbest perforasyon vardır, bu da jeneralize peritonite yol açar ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Amfizematöz Kolesistit

Amfizematöz kolesistit, safra kesesi duvarının gaz oluşturan organizmalarla (*Clostridium welchii* gibi) sekonder enfeksiyonundan kaynaklanır (111). Akut kolesistiti olan diğer hastalar gibi, amfizematöz kolesistiti olan hastalar genellikle sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma ve düşük dereceli ateşle başvurur. Periton bulguları genellikle yoktur; ancak safra kesesine komşu karın duvarında krepitus nadiren tespit edilebilir. Böyle bir krepitus teşhis için önemli bir ipucudur.

Etkilenen hastalar genellikle beşinci ila yedinci dekatlardaki erkeklerdir ve yaklaşık üçte biri ila yarısı diyabetlidir (112). Hafif ila orta derecede konjuge olmayan hiperbilirubinemi mevcut olabilir (klostridyal enfeksiyonun neden olduğu hemoliz neden olur). Ultrasonda safra kesesinin duvarındaki hava üstte yatan bağırsak gazı ile karışabilir.

Amfizematöz kolesistit sıklıkla gangren, perforasyon ve diğer komplikasyonların gelişimini tetikler (112). İzole edilebilecek diğer organizmalar arasında *Escherichia coli* (yüzde 15), stafilokok, streptokok, *Pseudomonas* ve *Klebsiella* bulunmaktadır.

Kolesistoenterik Fistül

Bir kolesistoenterik fistül, safra kesesinin doğrudan bağırsak lümenine perforasyonundan kaynaklanabilir. Fistül oluşumu, akut kolesistitten çok, taşlardan kaynaklanan uzun süreli basınç nekrozuna bağlıdır. Tüm safra kesesi taşı hastalığı

vakalarının %2-3'ünde görülür ancak nadiren akut taşlı kolesistitin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Fistüllerin çoğu kolesistoduodenal fistüller iken, yaklaşık yüzde 15'i kolesistokoloniktir ve en sık olarak hepatik fleksuradadır (113). Bir kolesistokolonik fistülün semptomları arasında safra asidi ishali ve nadiren safra taşı ileusa bağlı bağırsak tıkanıklığı bulunur.

Safra Taşı İleusu

Genellikle 2.5 cm'den büyük bir safra taşının kolesistoenterik fistülden geçişi, mekanik bağırsak tıkanıklığının gelişmesine yol açabilir. Genellikle terminal ileumun en dar kısmında, ileoçekal kapağın yaklaşık 60 cm proksimalinde tıkanıklık gerçekleşir (114).

AKUT KOLESİSTİT ŞİDDET DÜZEYİ

Akut kolesistit için Tokyo Guideline 2013'te şiddet derecelendirmesinde kullanılan değerlendirme kriterleri çok sayıda çalışmada doğrulanmış; hayati prognoz, hastanede kalış süresi, açık cerrahiye geçiş ve tıbbi maliyetler gibi parametrelerle önemli ölçüde ilişkilendirilmiş ve klinik uygulamada yararlı olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle bu kriterler, değişiklik yapılmadan Tokyo Guideline 2018'de yerini almıştır (4).

Tablo 2: Akut kolesistit şiddet düzeyi (4)

Evre III (ağır) akut kolesistit	“Evre III” akut kolesistit aşağıdaki organ/ sistem en az birindeki disfonksiyon ile ilişkilidir: 1. Kardiyovasküler disfonksiyon: dopamin ≥ 5 $\mu\text{g/kg/dk}$ veya herhangi bir dozda norepinefrin tedavisine rağmen hipotansiyon olması 2. Nörolojik disfonksiyon: bilinç seviyesinde azalma 3. Solunumsal disfonksiyon: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 4. Renal disfonksiyon: oligüri, kreatinin > 2.0 mg/dl 5. Hepatik disfonksiyon: PT/INR > 1.5 6. Hematolojik disfonksiyon: platelet sayısı $< 100.000/\text{mm}^3$
---------------------------------	--

Evre II (orta) akut kolesistit	“Evre II” akut kolesistit aşağıdaki durumlardan herhangi biri ile ilişkilidir: 1. WBC sayısının yükselmesi ($>18.000/\text{mm}^3$) 2. Sağ üst kadranda palpabl hassas safra kesesi olması 3. Şikayetlerin süresi >72 saat 4. Lokal inflamasyon bulguları (gangrenöz kolesistit, perikolesistik apse, hepatik apse, biliyer peritonit, amfizematöz kolesistit)
Evre I (hafif) akut kolesistit	“Evre I” akut kolesistit: ağır ve orta akut kolesistit kriterleri bulunmaz. Organ disfonksiyonu olmayan sağlıklı hastalarda gelişen safra kesesinde hafif inflamatuvar değişiklikler olan hastalarda evre I akut kolesistit olarak tanımlanmaktadır.

TEDAVİ

Kolesistektomi, akut taşlı kolesistitin temel tedavisidir. Cerrahi açıdan yüksek riskli adaylar, antibiyotiklerle ameliyatsız tedaviden ve safra kesesi drenajından faydalanabilir. Akut inflamasyonun düzelmesinden sonra cerrahi riski düzelen kişiler, tekrarlayan semptomları önlemek için elektif safra kesesi ameliyatına girmelidir.

Destekleyici bakım

Akut taşlı kolesistit teşhisi konan hastalar hastaneye kabul edilmeli ve aşağıdakileri içeren destekleyici bakım sağlanmalıdır (6): İntravenöz hidrasyon, herhangi bir elektrolit anormalliğinin düzeltilmesi, ağrı kontrolü, intravenöz antibiyotikler, hastanın oralinin stoplanması.

Ağrı kontrolü

Akut kolesistitli hastalarda ağrı kontrolü genellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) veya opioidlerle sağlanabilir.

Biliyer kolik hastaları için öncelikle NSAI (örneğin ketorolak) tercih edilir. Tedavi genellikle semptomları 20 ila 30 dakika içinde düzeltir. Morfin, hidromorfon veya meperidin gibi opioidler; komplike olmayan biliyer koliklere kıyasla akut kolesistitli hastalarda daha yaygın olabilen, NSAID'lere karşı kontrendikasyonları

olan veya bir NSAID ile yeterli ağrı kesmeyi başaramayan hastalar için uygun tedavidir.

Oddi sfinkteri üzerinde morfinden daha az etkiye sahip olduğu düşünüldüğünden safra taşı hastalığı olan hastalarda geleneksel olarak tercih edilen opioid meperidin olmasına rağmen; sistematik bir derleme tüm opioidlerin Oddi sfinkter basıncını artırdığını bulmuştur (61). Bu nedenle, özellikle morfinin meperidinden daha az sıklıkta dozlama gerektirdiği düşünüldüğünde, morfinden kaçınmak için yeterli veri yoktur.

Yeterli analjeziye rağmen ağrının ilerlemesi, yüksek riskli hastalarda ameliyat veya safra kesesi drenajı gibi müdahaleleri gerektirebilen hastalığın klinik ilerlemesini gösterir.

Antibiyotikler

Akut kolesistit öncelikle inflamatuvar bir süreçtir, ancak sistik kanal tıkanıklığı ve safra stazının bir sonucu olarak safra kesesinin sekonder enfeksiyonu ortaya çıkabilir (115). Safra kesesi ampiyemi ve perikolesistik apse oranı genel olarak düşüktür; ancak hastalar komplikasyonsuz akut kolesistitten hayatı tehdit eden gram negatif sepsis geliştirebilirler. Bu nedenle antibiyotikler genellikle sepsis ve yara enfeksiyonuna karşı koruma sağlamak için profilaktik olarak uygulanır (116).

Tokyo Guideline 2018’de akut kolesistit hastalarında antimikrobiyal tedavi için şöyle denir (117): Akut kolanjit ve kolesistit, zamanında uygun şekilde tedavi edilmezse hala ölümcül hastalıklardır. Septik şoklu hastalar için uygun antimikrobiyal tedavi bir saat içinde uygulanmalıdır. Daha az akut hastalığı olan diğer hastalar için tedavi, teşhisten sonraki 6 saat içinde uygulanmalıdır. Akut kolanjit ve kolesistitte antimikrobiyal tedavinin birincil amacı hem sistemik septik yanıtı hem de lokal inflamasyonu sınırlamak, yüzeysel yara, fasya veya organ boşluğunda cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemek ve intrahepatik apse oluşumunu önlemektir. Akut kolesistit için antimikrobiyal tedavinin rolü ciddiye ve patolojiye bağlı olarak değişir. Erken ve şiddetli olmayan vakalarda karşılaşılan patolojide bakterilerin önemli bir rol oynadığı açık değildir. Bu hastalarda antimikrobiyal tedavi

en iyi ihtimalle profilaktiktir ve enfeksiyona ilerlemeyi önler. Daha ilerlemiş, orta derecede şiddetli veya şiddetli vakalarda, sistemik bir enflamatuvar yanıtın klinik bulguları olan antimikrobiyal tedavi terapötiktir ve safra kesesi 12 çıkarılıncaya kadar antimikrobiyal tedavi gerekebilir.

Ampirik antibiyotik tedavisi endike olduğunda seçilen ajanlar gram negatif basil ve anaeroblar dahil olmak üzere Enterobacteriaceae ailesinin en yaygın patojenlerini kapsamalıdır ve safrada yeterli konsantrasyonlara ulaşmalıdır (115). Yapılan bir çalışmada kolesistitli hastaların yüzde 46'sında pozitif safra kültürleri bulunmuştur. Safra kesesi veya ana safra kanalında en sık görülen bakteriler *Escherichia coli* (yüzde 41), *Enterococcus* (yüzde 12), *Klebsiella* (yüzde 11) ve *Enterobacter* (Yüzde 9) olarak görülmüştür (118). Yapılan herhangi bir işlemin başında safra kültürleri alınmalıdır. Safra kesesi safrası, derece I şiddeti olanlar dışındaki tüm akut kolesistit vakalarında kültüre gönderilmelidir. Kolesistektomi sırasında safra kesesi perforasyonu, amfizematöz değişiklikleri veya nekrozu fark edildiğinde safra ve doku kültürleri önerilmektedir. Birinci derece toplum kökenli akut kolesistit için kan kültürleri rutin olarak önerilmemektedir (117).

Akut kolanjit ve akut kolesistit tedavisi için Tokyo Guidelines 2018'de, kullanılabilecek rejimler ve süreleri belirlenmiştir (Şekil 7, Şekil 8)(117).

Akut kolesistitte antimikrobiyal tedavi rejimleri

	Toplumla ilişkili biliyer enfeksiyonlar			Sağlık hizmetleri ile ilişkili biliyer enfeksiyonlar
Antimikrobiyal ajanlar	Grade I	Grade II	Grade III	
Penisilin bazlı tedavi	Ampisilin/Sulbaktam %20'den fazla direnç varsa önerilmez	Piperasilin/Tazobaktam	Piperasilin/Tazobaktam	Piperasilin/Tazobaktam
Sefalosporin bazlı tedavi	Sefazolin, veya Sefotiam, veya Sefuroksim, veya Seftriakson, veya Sefotaksim ± Metronidazol	Seftriakson, veya Sefotaksim, veya Sefepim, veya Sefozopran, veya Seftazidim ± Metronidazol	Sefepim, veya Seftazidim, veya Sefozopran ± Metronidazol	Sefepim, veya Seftazidim, veya Sefozopran ± Metronidazol
	Sefmetazol, Sefoksitin, Flomoksef, Sefoperazon/sulbaktam	Sefoperazon/sulbaktam		
Karbapenem bazlı tedavi	Ertapenem	Ertapenem	Imipenem/silastatin, Meropenem, Doripenem, Ertapenem	Imipenem/silastatin, Meropenem, Doripenem, Ertapenem
Monobaktam bazlı tedavi	–	–	Aztreonam ± Metronidazol	Aztreonam ± Metronidazol
Florokinolon bazlı tedavi	Siprofloksasin, Levofloksasin, Pazufloksasin ± Metronidazol	Siprofloksasin, Levofloksasin, Pazufloksasin ± Metronidazol	–	–
	Moksifloksasin	Moksifloksasin		

Şekil 7 (117)

	Toplumla ilişkili biliyer enfeksiyon		Sağlık hizmeti ile ilişkili biliyer enfeksiyon
Hastalık Şiddeti	Grade I,II	Grade III	Grade I,II,III
Tedavi Süresi	Antimikrobiyal tedavi kolesistektomi sonrası 24 saat içinde sonlandırılabilir	Enfeksiyon kaynağı kontrol altındaysa 4-7 günlük tedavi önerilir. Eğer Enterokok veya Streptokok gibi gram pozitif koklar ile bakteremi varsa minimum 2 haftalık tedavi önerilir	Eğer Enterokok veya Streptokok gibi gram pozitif koklar ile bakteremi varsa minimum 2 haftalık tedavi önerilir
Uzamış Tedavi için Özel Durumlar	Perop safra kesesinde perforasyon, amfizematöz değişiklikler veya nekroz görülmüşse 4-7 günlük tedavi önerilir	Biliyer traktta obstrüksiyon veya rezidü taş varsa, tedaviye bu problemler çözülene kadar devam edilmelidir. Eğer karaciğer absesi varsa biyokimyasal ve radyolojik olarak absenin kaybolduğu görülene kadar tedaviye devam edilmelidir.	

Şekil 8 (117)

Her hasta kategorisindeki bir antibiyotik rejiminin seçimi, her kurumun antibiyogramı ve formülü dikkate alınarak yerel uygulamalar tarafından yönetilir. Seçilen ajanlar daha sonra kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre uyarlanmalıdır (119).

Şekil 7'ye ek olarak III. derece toplum kökenli akut kolanjit ve kolesistit ve sağlık hizmeti ile ilişkili akut biliyer enfeksiyonlar için vankomisin tavsiye edilir. Vankomisine dirençli Enterococcus'un (VRE) hastayı kolonize ettiği biliniyorsa, önceki tedavi vankomisin içeriyorsa ve / veya organizma toplumda yaygınsa, linezolid veya daptomisin önerilir. Ayrıca III. derece toplum kaynaklı akut kolesistit için, başlangıç tedavisi olarak (ampirik tedavi), nedensel organizmalar belirlenene kadar anti-psödomonal aktiviteleri olan ajanlar önerilir. Metronidazol, tinidazol veya klindamisin kullanımı dahil anti-anaerobik tedavi, biliyer-enterik anastomoz mevcutsa garanti edilir. Kültürlenmiş izolatların duyarlılığı biliniyorsa veya β -laktam alerjisi olan hastalar için florokinolon kullanımı önerilir. Hastaların %20'den fazlasında dirençli izolatlar meydana durumunda ampirik tedavi tavsiye edilir. Özellikle, duyarlılık yerel bölgede %80'in üzerinde kalırsa, ampisilin/sulbaktam başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Ancak dünyanın pek çok yerinde duyarlılığının azaldığı bildirilmiştir.

Şekil 8'e ek olarak I. ve II. derece akut kolesistitli hastalar için antimikrobiyal tedavi, yalnızca ameliyattan önce ve ameliyat sırasında önerilir. Enfeksiyon kaynağı kontrol edildikten sonra, III. derece akut kolesistitli hastalar için 4 ila 7 günlük antimikrobiyal tedavi önerilir. Perikolekistik apsesi veya safra kesesi perforasyonu olan hastalara yine Şekil 12'de listelenen antimikrobiyal rejimler ile tedavi önerilir. Tedavi, hasta ateşsiz olana, beyaz sayımı normalize olana kadar ve karın bulguları olmadan devam ettirilmelidir.

Acil durum kolesistektomisi için endikasyonlar

Destekleyici bakıma rağmen acil kolesistektomi aşağıdaki durumlarda endikedir:

1- Komplike akut kolesistit

Safra kesesi gangreni, perforasyon ve amfizematöz kolesistit dahil komplike akut kolesistit acil kolesistektomi yapılmadan ölümcül olabilir. Safra kesesi perforasyonu ve amfizematöz kolesistit genellikle görüntüleme çalışmalarında tespit edilebilir.

Gangrenöz kolesistiti nongangrenöz kolesistitten radyoloji ile ayırt etmek zordur. Gangrenöz kolesistit için özgül bir görüntüleme işareti yoktur (120). Ameliyat öncesi gangrenöz kolesistitli vakaların sadece yüzde 9'u teşhis edilebilmektedir (121).

2- Hastalığın ilerlemesi

En iyi destekleyici bakıma rağmen (antibiyotikler ve safra kesesi drenajı dahil) yüksek ateş, hemodinamik dengesizlik veya inatçı ağrı gibi ilerleyici semptomlar ve belirtiler, akut kolesistitin komplikasyonu geliştiğinin belirtisidir ve kolesistektomi için tetikle olunmalıdır.

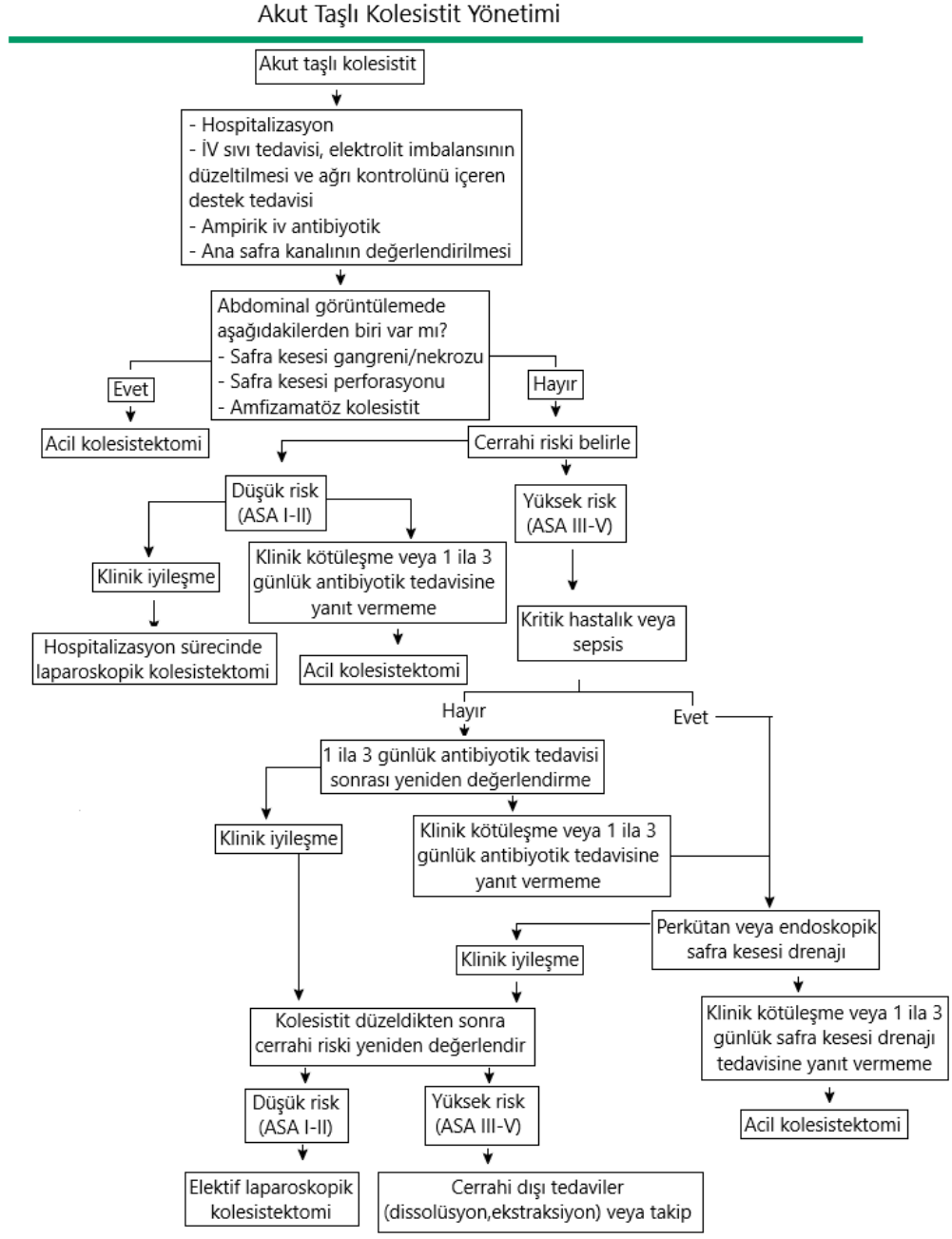
Hastanın cerrahi riskinin belirlenmesi

Bir hasta, akut kolesistit gibi safra kesesi taşlarıyla ilgili semptomlar veya komplikasyonlar geliştirdiğinde kesin tedavi önerilir çünkü tedavi edilmezse başka semptomların veya komplikasyonların gerçekleşme olasılığı yüksektir. Akut kolesistit komplikasyonları, hayati tehlike oluşturabilen gangren ve safra kesesi perforasyonunu içerir. Kesin tedavinin seçimi ve zamanlaması semptomların ciddiyetine ve hastanın kolesistektomi için genel cerrahi riskine bağlıdır. Kolesistektomi akut taşlı kolesistiti olan hastalar için altın standart tedavidir. Acil ameliyat gerektirmeyen hastaların, erken veya gecikmiş safra kesesi ameliyatı geçirmeleri gerekip gerekmediğini belirlemek için risk sınıflaması yapılmalıdır.

Basitliği nedeniyle pratikte çoğunlukla Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) fiziksel durum sınıflandırmasını kullanmayı tercih edilir (122). Genel olarak, düşük riskli hastalar (ASA I veya II) olan akut taş kolesistiti olanlara erken kolesistektomi uygulanmalı, yüksek riskli hastalarda (ASA III, IV veya V) ise

hastalıkları ilerlemedikçe ve nonoperatif tedaviye yanıt verdiği sürece erken kolesistektomiden kaçınılmalıdır (123).

Akut taşlı kolesistit tedavisi yönetim algoritması Şekil 9’da özetlenmiştir.



Şekil 9 (123)

1- Düşük riskli hastalar

Akut taş kolesistit ile hastaneye kabul edilen ancak acil kolesistektomi endikasyonu olmayan ASA I veya II hastaları için, ilk hastanede kalış sırasında kolesistektomi önerilir.

Hastanede yatış sırasında ameliyat mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Herkes erken kolesistektominin daha düşük perioperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu konusunda hemfikir olsa da cerrahinin ne kadar erken olması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Çeşitli yazarlar veya dernekler, kolesistektominin hastaneye yatıştan veya semptomların başlamasından sonraki 3, 7 ve 10 gün içinde yapılmasını veya iltihaplanmanın azalmasına izin vermek için cerrahiyi bir süre (örneğin 45 gün) ertelemesini savunmuştur.

Kolesistektominin zamanlaması

Akut kolesistit ile başvuran hastalarda kolesistektominin zamanlaması literatürde yoğun bir şekilde tartışılmaktadır. Literatürde erken kolesistektomi tabiri kolesistektomi semptomların başlangıcından itibaren 3, 7 veya 10 gün içinde gerçekleştirilen; gecikmeli kolesitektomi tabiri ilk tanıdan 7, 45 gün veya altı hafta sonra gerçekleştirilen kolesistektomi olarak belirtilmiştir (124). Geniş veri tabanı incelemelerinden ve randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar genellikle ilk hastaneye yatış sırasında erken yapılan kolesistektomiyi daha iyi sonuçlar ve daha düşük maliyetle ilişkilendirir (6).

Gecikmiş laparoskopik kolesistektomi ile karşılaştırıldığında, erken laparoskopik kolesistektomide, daha az yara enfeksiyonu, daha kısa hospitalizasyon, daha az iş günü kaybı olduğunu gösterilmiştir. Ek olarak erken cerrahide mortalite, safra kanalı yaralanması, safra kaçağı, açık cerrahiye geçiş gibi genel komplikasyonları artırmadığı da gösterilmiştir (125).

Lokal inflamasyon, semptomların ilk başlangıcından 72 saat sonra arttığı, diseksiyonu daha az hassas hale getirdiği, cerrahi komplikasyonların şiddetini artırdığı ve açık dönüşümü daha olası hale getirdiği için erken ameliyatın uygulanması da daha kolaydır. Yine de laparoskopiden açık tekniğe geçiş oranı daha

yüksek olsa da cerrahinin semptom başlangıcından 72 saat sonra bile hala güvenli olduğunu gösteren veriler vardır (126). Akut kolesistitli ve 72 saatten fazla semptomu olan 86 hastadan oluşan randomize bir çalışmada, başvuru sırasında erken laparoskopik kolesistektomi güvenli olarak gösterilmiştir (127). Yine başka bir çalışmada erken laparoskopik kolesistektominin semptomların süresine bakılmaksızın akut kolesistitli hastalara önerilebileceği öne sürülmüştür (128).

2013 Tokyo Kılavuzları, cerrahinin semptom başlangıcından sonraki 72 saat içinde yapılmasını önermesine rağmen, bazı hastalar semptomların üç günden fazla sürmesinden sonra başvurduğundan her zaman pratik değildir (129). Güncellenen 2018 Tokyo Kılavuzları, semptom başlangıcından bu yana 72 saatten fazla geçen hastalarda, kolesistektominin erken yapılmasının hala faydaları olduğu sonucuna varmıştır ve ne kadar zaman geçerse geçsin, akut taşlı kolesistitli düşük riskli hastalarda erken kolesistektomi önerilmiştir (6).

2016 Dünya Acil Cerrahi Derneği (WSES) kılavuzları, semptom başlangıcından itibaren 10 gün içinde tamamlandığı sürece akut taşlı kolesistit için erken laparoskopik kolesistektomi önermiştir (124). 10 günden uzun süredir semptomları olan hastalara, hastalıkları ilerlemedikçe erken kolesistektomi uygulanmamalıdır; 45 gün süreyle kolesistektomiyi ertelemek, bu hastalar için inflamasyonun azalmasına izin vermek için daha güvenli bir seçenektir.

Cerrahi yaklaşım

Laparoskopik kolesistektomi, akut taşlı kolesistitin cerrahi tedavisi için standart yaklaşım olarak kabul edilir. Laparoskopi için mutlak bir anestezi kontrendikasyon yoksa veya gerekli cerrahi uzmanlık eksikliği yoksa denenmelidir.

Akut kolesistit için açık ve laparoskopik kolesistektomiyi karşılaştıran 10 çalışmanın sistematik bir derlemesi ve meta-analizinde; laparoskopik cerrahi daha düşük mortalite, morbidite, postoperatif yara enfeksiyonu ve pnömoni oranları ve hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir. Safra kaçağı oranı, intraoperatif kan kaybı ve ameliyat sürelerinde önemli bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (130).

Bununla birlikte, akut kolesistit için laparoskopik kolesistektomi, diğer safra kesesi hastalıklarına kıyasla cerrahi ve teknik olarak daha zor olabilir. Calot üçgeninde şiddetli inflamasyon, adhezyon ve kanama veya şüpheli safra kanalı yaralanması ile karşı karşıya kalındığında; subtotal kolesistektomi, antegrad kolesistektomi veya açık cerrahiye dönüşüm gibi alternatif bir teknik uygulamaya hazır olunmalıdır (6).

Semptomatik kolelitiyazisi olan hastaları tedavi etmek için tek insizyonlu laparoskopi, mini laparoskopi, robotik yardımcı laparoskopi ve doğal orifisli transluminal endoskopik cerrahi (NOTES) gibi diğer minimal invaziv teknikler kullanılmış olsa da, bunların akut kolesistitli hastaların tedavisindeki rolleri ciddi inflamasyonun neden olduğu teknik olarak zorlu diseksiyon ve bu yeni teknolojilerin benimsenmesiyle ilişkili teknik zorluklar nedeniyle sınırlıdır (131).

2- Yüksek riskli hastalar

Akut taş kolesistit ile hastaneye kabul edilen ancak acil kolesistektomi endikasyonu olmayan ASA III, IV veya V hastaları için, acil kolesistektomi yerine ameliyatsız tedavi önerilir. Bu tür hastalarda, potansiyel kolesistektomi riski muhtemelen yararından ağır basmaktadır.

Ameliyatsız tedavi, tüm hastalar için antibiyotik ve bazı hastalar için safra kesesi drenajından oluşur. Bir ila üç gün antibiyotik tedavisi ile iyileşmeyen hastalarda safra kesesi drenajı gerekir. Üç günlük safra drenajından sonra iyileşme sağlanamaması durumunda dren konumlandırması veya yeni bulaşıcı karaciğer apsesi ceplerinin geliştirilmesi için dikkatli bir yeniden değerlendirme gerekir. Hastalar yüksek riske rağmen kolesistektomiye ihtiyaç duyabilir veya aksi takdirde kasvetli bir prognozla karşılaşabilir.

Kolesistit düzeldiğinde hastanın ameliyat riski yeniden değerlendirilmelidir. Cerrahi için makul adaylar haline gelen hastalara elektif kolesistektomi uygulanmalıdır (132). Yüksek riski devam eden hastalara mekanik litotripsi içeren veya içermeyen perkütan safra taşı ekstraksiyonu düşünülebilir. Yüksek riskli olup

yeniden atak geçiren hastalara tekrardan kolesistostomi ile tıbbi tedavi de uygun olabilir (133).

Antibiyotik tedavisi

Yüksek riskli hastalarda kolesistektomi yüzde 19'a varan bir ölüm oranı taşır (134). Bu tür hastalarda, potansiyel kolesistektomi riski muhtemelen faydalarından ağır basmaktadır ve antibiyotik tedavisi ve bağırsak istirahatini içeren ilk ameliyatsız yaklaşım uygulanmalıdır.

Antibiyotik tedavisine ve destekleyici bakıma bir ila üç gün cevap vermeyen hastalar, safra kesesi drenajı veya ameliyat gibi ek müdahalelere ihtiyaç duyar.

Safra kesesi drenajı

Yüksek cerrahi risk altında olan hastalar için ilk tedavi antibiyotiklerle birlikte safra kesesi drenajıdır. Safra kesesi drenajı, antibiyotiklerle bir ila üç günlük medikal tedaviden sonra hastalık progresyonu gösteren veya kayda değer klinik iyileşme göstermeyen nonoperatif olarak tedavi edilen hastalar için de önerilmektedir (135).

Safra kesesi drenajı, safra kesesinden gelen enfekte safra veya irini boşaltarak lümen içi basıncını azaltır ve hem lokal inflamasyonun hem de sistemik hastalığın çözülmesine dolayısıyla daha sonraki bir zamanda daha düşük bir riskle kolesistektomi yapılmasına izin verir.

Safra kesesi drenajı perkütan veya endoskopik yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Endoskopik yöntemler transpapiller ve transmural olmak üzere ikiye ayrılır. Perkütan transhepatik drenaj, genellikle kolaylığı, güvenliği ve düşük maliyeti nedeniyle tercih edilmektedir.

Seçilmiş yüksek riskli hastalar için alternatif strateji

Bazı çalışmalarda yüksek riskli hastalarda bile akut taş kolesistit için acil kolesistektomi savunulmaktadır (73). Bazı çalışmalarda ise yüksek riskli hastalarda acil laparoskopik kolesistektomide perkütan drenaja göre çok daha yüksek morbidite

ve mortalite oranları bulunmuş. Bu oranların perkütan safra kesesi drenajını takiben yapılan kolesistektomilerde daha düşük oranlarda olduğu görülmüştür (136).

MORTALİTE VE MORBİDİTE

Tek bir akut kolesistit episodunun genel ölüm oranı yaklaşık yüzde 3'tür. Bununla birlikte, belirli bir hastadaki risk, hastanın sağlığına ve cerrahi riskine bağlıdır (137). Genç, aksi halde sağlıklı hastalarda ölüm yüzde 1'den azdır, ancak yüksek riskli hastalarda veya komplikasyonları olanlarda yüzde 10'a yaklaşmaktadır.

Çeşitli çalışmalar yaşlılığı kolesistektomi için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Buna rağmen, ayrı bir veri tabanı çalışmasında, ilk hastanede yatışta kolesistektomi yapılan yaşlı hastalara kıyasla ameliyatsız taburcu edilen hastalarda sonraki iki yıl içinde daha yüksek bir mortalite bulunmuştur (138). Ek olarak başka bir çalışmada, kolesistektomi yapılmadan taburcu edilen hastaların yüzde 38'i safra taşı ile ilgili olaylar nedeniyle iki yıl içinde yeniden başvuru yaparken, kolesistektomi yapılanlarda bu oran yüzde 4 olarak bulunmuştur (139)..

Amerikan Cerrahlar Koleji Ulusal Cerrahi Kalite İyileştirme Programı (NSQIP) veri tabanının bir çalışmasında, diyabeti olan ve olmayan 5460 hastada akut kolesistit tedavisinin ardından sonuçlar değerlendirilmiş; sonuç olarak diyabetli 770 hastadaki ölüm oranının, diyabeti olmayan 4690 hastadan önemli ölçüde daha yüksek olduğu (yüzde 4.4'e karşı yüzde 1.4) bulunmuştur (140).

2.5.6.1.2. AKUT TAŞSIZ KOLESİSTİT

GİRİŞ

Akalküloz kolesistit, multifaktöriyel bir patogenezi olan, safra kesesinin akut nekroinflamatuvar hastalığıdır. Genel olarak safra kesesi boşalmasının disfonksiyonu veya hipokinezinin neden olduğu bir kolesistit şeklidir. Tüm akut kolesistit vakalarının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Akut olarak ortaya çıkabilmesine rağmen tipik olarak daha sinsi bir şekilde ortaya çıkar. Yoğun bakımdaki kritik hastalarda daha yaygın olarak görülür (141).

PATOJENEZ

Akalkülöz kolesistit, safra kesesi stazından ve iskemiden kaynaklanır. Bu, daha sonra safra kesesi duvarında lokal bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Safra kesesi stimülasyonunun olmamasına bağlı olarak safra kesesi stazı, organ içinde basınç artışı ile safra tuzlarının konsantrasyonuna yol açar. Bu, iskemiye, basınç nekrozuna ve sonunda perforasyona yol açar. Bu statik durum ayrıca enterik patojenlerin tohumlanmasını ve büyümesini arttırır (142).

EPİDEMİYOLOJİ

Akalkülöz kolesistit tipik olarak hastaneye yatırılan ve kritik hastalığı olan hastalarda görülür, ancak ayaktan tedavi ortamında, akalkülöz kolesistit için risk faktörleri olan hastalarda da görülebilir. Açık abdominal aort rekonstrüksiyonunu takiben hastaların yüzde 0,7 ila 0,9'unda, kalp cerrahisini takiben hastaların yüzde 0,5'inde ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık yüzde 4'ünde akalkülöz kolesistit bildirilmiştir (143). Hastalar arasında yüzde 40 ile 80 arasında değişen bir erkek egemenliği vardır (144).

KLİNİK BULGULAR

Akalkülöz kolesistitin klinik görünümü, hastalığın ciddiyetine ve altta yatan yatkınlık durumlarına göre değişir. Kritik hastalarda, açıklanamayan ateşin ortaya çıkması, akalkülöz kolesistitin tek belirtisi olabilir. Fizik muayenede sağ üst kadranda ele gelen bir kitle ve nadiren sarılık ortaya çıkabilir (145). Sarılık tipik olarak sepsise bağlı kolestazdan veya ortak safra kanalına uzanan inflamasyonun neden olduğu kısmi biliyer tıkanmadan kaynaklanır. Bununla birlikte, ortak safra kanalının bir flegmon (mirizzi sendromu) tarafından ekstrinsik olarak sıkıştırılmasının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Sunum sinsi olabileceğinden, hastalarda safra kesesi nekrozu, gangren veya perforasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle başvuru sırasında sepsis, şok ve peritonit olabilir. Amfizematöz kolesistiti olan hastalarda sağ üst kadranda krepitus olabilir.

Ayakta tedavi gören hastalarda veya daha ayrıntılı bir öykü sağlayabilen kritik hastalar ateş, sağ üst kadranda ağrısı ve pozitif bir Murphy bulgusu ile karşımıza çıkar.

LABORATUVAR TESTLERİ

Kolesistitli hastalarda laboratuvar testleri spesifik değildir. Hastaların yüzde 70 ila 85'inde lökositöz mevcuttur (100). Anormal karaciğer testleri, konjuge hiperbilirubinemi ve serum alkalen fosfataz ve serum aminotransferazlarda hafif bir artışı içerir (145).

KOMPLİKASYONLAR

Akut taşlı kolesistiti olan hastalara benzer şekilde, akalkülöz kolesistit komplikasyonu arasında amfizematöz kolesistit, gangren ve perforasyon bulunur (146). Safra kesesi gangreni, kolesistitli hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde gelişir ve safra kesesi perforasyonu ile sonuçlanabilir (147). Özellikle amfizematöz kolesistit, hastaları perforasyon riskine sokar. Genel olarak, akalkülöz kolesistitli hastaların yaklaşık yüzde 10'unda perforasyon meydana gelir (148). Perforasyon kolesistenterik fistül, apse oluşumu veya jeneralize peritonit ile serbest olarak ortaya çıkabilir. Perforasyonu olmayan gangren hastalarında komplikasyonlar arasında akut pankreatit, kolon perforasyonu ve ortak hepatik kanalın tıkanması yer alır.

KLİNİK ŞÜPHE VE DEĞERLENDİRME

Açık bir kaynak veya sarılık olmaksızın, sepsisli kritik hastalarda, akalkülöz kolesistitten şüphelenilmelidir. Postoperatif sarılık hastalarında da düşünülmelidir.

Akalkülöz kolesistit şüphesi olan hastalarda ultrasonografi ile abdominal görüntüleme yapılır (142). Tanının kesin olmadığı hastalarda, akut akalkülöz kolesistit kanıtı için kontrastlı abdominal BT taraması ile abdominal görüntüleme yapılır ve akut karın ağrısının diğer nedenleri dışlanır. Ultrasonografi ve abdominal BT taramasından sonra tanının net olmadığı stabil hastalarda HIDA taraması yapılır (149).

Laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer testleri, pankreas enzimleri içermelidir. Ek olarak, ürosepsis kanıtı aramak için bir idrar analizi ve pnömoniyi dışlamak için bir göğüs radyografisi veya BT taraması yapılır. Akalkülöz kolesistit şüphesi olan tüm hastalardan kan kültürü alınmalıdır. Kültür sonuçları, ampirik antibiyotiklerin daraltılmasına yol gösterebilir.

TEŞHİS

Akalkülöz kolesistit teşhisi, destekleyici görüntüleme bulguları ve alternatif teşhislerin dışlanmasına dayanmaktadır. Akalkülöz kolesistitte görüntüleme, tek başına tanı koymak için yeterince spesifik değildir ve klinik sunum bağlamında yorumlanmalıdır.

AYIRICI TANI

Akalkülöz kolesistit ayırıcı tanısı şunları içerir: Sepsisin diğer nedenleri, akut taşlı kolesistit, akut pankreatit, karaciğer veya subfrenik apse, sağ taraflı piyelonefrit

YÖNETİM

Akalkülöz kolesistit teşhisi konan hastalar yatarak tedavi edilmelidir ve hemodinamik durumlarına bağlı olarak, monitöre veya yoğun bakım ünitesi desteğine ihtiyaç duyabilir. Akalkülöz kolesistit tedavisi, intravenöz sıvılarla destekleyici bakımı, ağrı kontrolünü, antibiyotiklerin başlatılmasını ve kolesistektomi veya safra kesesi drenajı ile kesin tedaviyi kapsar (150)(Şekil 10).

Kolesistektomi veya safra kesesi drenaj prosedürü arasındaki ilk seçim, hastanın genel durumuna, hastalık evresine ve mevcut yerel uzmanlığa bağlıdır.

Acil kolesistektomi endikasyonlarından birine sahip hastalar sadece kolesistektomi ile tedavi edilebilir. Acil kolesistektomi için endikasyonlar şunları içerir: Safra kesesi nekrozu, amfizematöz kolesistit, safra kesesi perforasyonu

Acil kolesistektomi endikasyonu olmayan, kritik derecede hasta veya genel anestezi için uygun olmayan hastalar safra kesesi drenajı ile tedavi edilmelidir.

Düşük cerrahi ve anestezi riski olan (örn. ASA sınıf I veya II) acil kolesistektomi endikasyonu olmayan hastalar, kolesistektomi veya safra kesesi drenajı ile tedavi edilebilir. Karar, mevcut yerel kaynaklara (cerrah, girişimsel radyolog ve endoskopist) ve hasta tercihine göre verilmelidir (151).

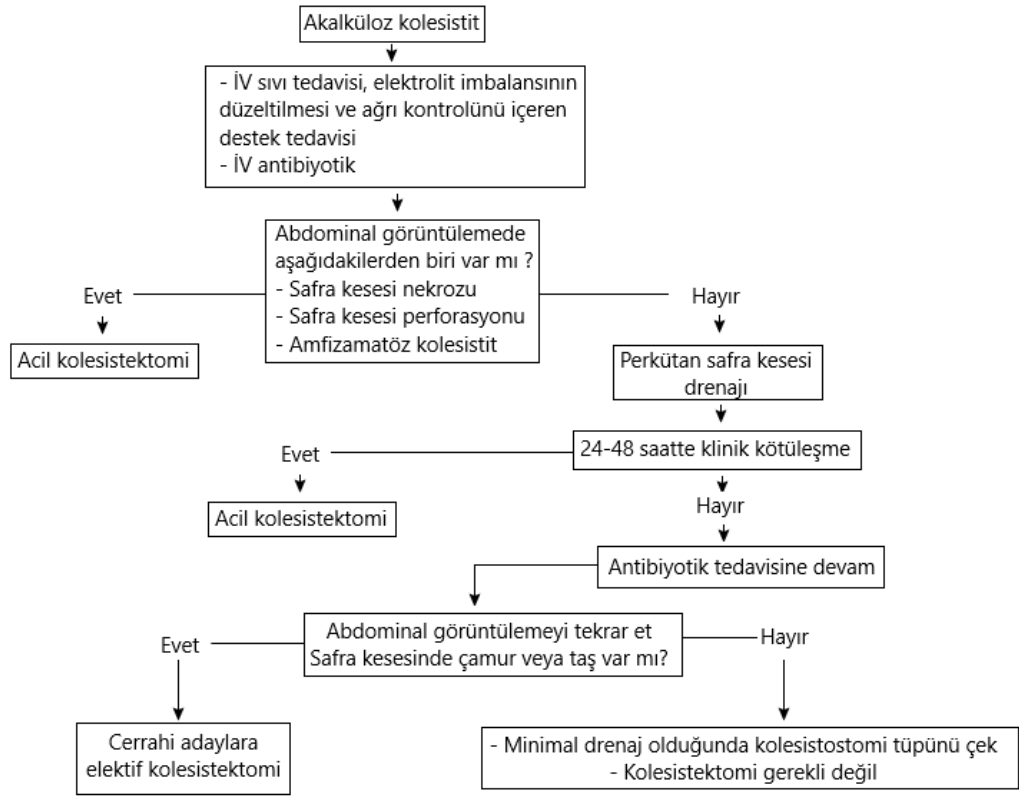
Hastalar tipik olarak 24 saat içinde safra kesesi drenajı prosedürüne yanıt verir. İyileşememe; (ısrarcı ateş, sepsis belirtileri veya yeni çoklu organ disfonksiyonunun kanıtı olarak tanımlanır) gangrenöz kolesistit, kateter yerinden çıkması, peritonite neden olan safra sızıntısı veya yanlış akalküloz kolesistit teşhisine bağlı olabilir. Bu tür hastalara mortal seyirden dolayı kurtarıcı kolesistektomi gereklidir.

Antibiyotiklerle kombinasyon halinde safra kesesi drenajı prosedürü ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalarda kolesistotomi tüpü, kolesistit düzeldiğinde ve drenaj minimum düzeyde olduğunda çıkarılabilir. Gerçek akut akalküloz kolesistitten sonra nüks oranı düşük olduğundan ve hastalar genellikle yüksek riskli olduğundan interval kolesistektomi tipik olarak gerekli değildir (152). Bununla birlikte, uygun adaylarda varlığı ameliyat için bir gösterge olan safra taşı ve çamur varlığını dışlamak için hastalara tekrar karın ultrasonu yapılmalıdır.

PROGNOZ

Akalküloz kolesistit, yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir. Akalküloz kolesistitli hastalarda ölüm, bir arada var olan tıbbi veya cerrahi koşullara ve tanı hızına bağlıdır. Safra kesesi nekrozu, gangren ve perforasyon, özellikle kritik hastalarda tanı anında sıklıkla mevcuttur ve kötü sonuçlarla ilişkilidir (146). Genel olarak, ölüm oranı yaklaşık yüzde 30'dur ve tedavi ertelenirse, ölüm oranları yüzde 75'lere kadar çıkabilir (147). Akalküloz kolesistiti olan çoğu hastada ölüm nedeni, multiorgan yetmezliği olan sepsistir (153).

Akut akalküloz kolesistit yönetimi



Şekil 10 (150)

2.5.6.2. KRONİK KOLESİSTİT

2.5.6.2.1. KRONİK TAŞLI KOLESİSTİT

Kronik kolesistit, histopatolojide görülen safra kesesinin kronik enflamatuar hücre infiltrasyonunu tanımlamak için kullanılan terimdir. Kronik kolesistitin klinik önemi şüphelidir. Genellikle safra kesesi taşlarının varlığı ile ilişkilidir. Mekanik iritasyon veya safra kesesinin fibroze ve kalınlaşmasına yol açan tekrarlayan akut kolesistit ataklarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (154).

Etiyolojinin temelinde tekrarlayan akut kolesistit atakları veya safra kesesi duvarında inflamatuvar bir yanıtı neden olan safra taşlarından kaynaklanan kronik iritasyon yer alır. Kronik kolesistit çoğunlukla kolelitiazis ortamında ortaya çıkar.

Kronik taşlı kolesistitin epidemiyolojisi çoğunlukla kolelitiazisin epidemiyolojisi ile paraleldir. Bu hastalık varlığı ile ilgili spesifik veriler sınırlıdır.

Kronik kolesistitin %90'ından fazlası safra kesesi taşlarının varlığı ile ilişkilidir. Safra taşları, safra akışının aralıklı olarak tıkanmasına neden olarak, en sık olarak sistik kanalı bloke ederek, safra kesesi duvarında iltihap ve ödemlere yol açar. Neoplazmlarda veya darlıklarda olduğu gibi ortak safra kanalının tıkanması, safra akışının durmasına ve sonuçta kronik kolesistit ile sonuçlanan safra taşı oluşumuna neden olabilir (155). Ayrıca kronik enflamasyona bağlı düz kasın kolesistokinin reseptörleri etkilendiğinde staza yol açan bozulmuş safra kesesi kasılması olur (156).

Semptomatik hastalar genellikle bel çevresinden sırtın ortasına veya sağ skapular uca yayılan donuk sağ üst karın ağrısı ile başvurur. Ağrı, yağlı gıda alımıyla şiddetlenebilir, ancak akut kolesistitin klasik yemek sonrası ağrısı daha az yaygındır. Mide bulantısı, ara sıra kusma ve şişkinlik ağrıya eşlik edebilir. Genellikle semptomlar akşam veya gece ortaya çıkar. Semptomlar, akut kolesistitin ani ve şiddetli sunumunun aksine genellikle haftalar ila aylar arasında görülür. Semptomlarda kademeli bir kötüleşme veya epizotların sıklığında bir artış olabilir. Ateş ve taşikardi nadirdir. Yaşlı hastalar belirsiz semptomlarla gelebilir ve komplike hastalığa ilerleme riski altındadır (157).

Kronik taşlı kolesistit tanısı koymada laboratuvar testleri spesifik veya hassas değildir. Akut hastalığın aksine bu hastalarda lökositoz ve anormal karaciğer fonksiyon testleri bulunmayabilir (157).

Klinik olarak kronik taşlı kolesistitten şüphelenildiğinde tercih edilen tanısal inceleme sağ üst kadranda ultrasonudur. Çoğu testte kolaylıkla bulunabilen bu invaziv olmayan çalışma, safra kesesini kalınlaşmış bir duvar veya iltihaplanma açısından doğru bir şekilde değerlendirebilir. Ayrıca safra kesesi taşlarının veya çamurun değerlendirilmesine yardımcı olur. Akut ve kronik kolesistit arasındaki örtüşen bulgular göz önüne alındığında, bazen ultrason ve BT kesin tanıya varmak için yeterli olabilir. Radyasyon endişeleri veya böbrek hasarı nedeniyle BT taraması yapılamayan hastalarda MR çalışması yararlı bir alternatiftir (158).

Kronik kolesistiti doğrulamak için tercih edilen tanısal test, hepatobiliyer sintigrafi veya kolesistokinine ile HIDA taramasıdır. En yaygın sintigrafi bulguları, safra kesesi görüntüsünün gecikmesi (1-4 saat arasında) ve gecikmiş safra-bağırsak geçiş süresidir (159). İzleyici intravasküler olarak enjekte edilir ve safra kesesinde yoğunlaşır. Daha sonra kolesistokinine uygulanır ve safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu hesaplanır. 15 dakikalık kesintide %35'in altında bir EF safra kesesi diskinezi olarak kabul edilir ve kronik kolesistiti düşündürür.

Kronik taşlı kolesistit için tercih edilen tedavi, elektif laparoskopik kolesistektomidir. Ameliyat adayı olmayan veya ameliyat olmayı tercih etmeyen hastalar yakından izlenip konservatif olarak yönetilebilir. Az yağlı bir diyet, semptomların sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir (5). Semptomatik kolelitiazisi olan hastalarda ursodeoksikolik asit kullanımının biliyer kolik ve akut kolesistit oranlarını azalttığı gösterilmiştir (160). Bununla birlikte, kronik kolesistitteki rolü ile ilgili literatür sınırlıdır. Tesadüfen saptanan kronik kolesistiti olan asemptomatik hastaların yönetimi, hasta özelliklerine bağlıdır. Radyolojik veya klinik malignite endişesi olmayan asemptomatik hastalar da takip görüntüleme ile yakından izlenebilir (5).

Komplike olmayan kolesistit vakalarının çoğunun iyi bir sonucu vardır. Çoğu durumda, destekleyici tedaviler semptomlara yardımcı olabilir. Çoğu vaka, gelecekteki komplikasyonları önlemek için elektif kolesistektomi ile tedavi edilir. Ameliyat güvenliken safra kanalı yaralanmaları olabilir ve ameliyat sonrası dönemde izlenmesi gerekir.

Kronik kolesistit ile safra kesesi kanseri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Kronik inflamasyonun artmış kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da bu konudaki veriler sınırlıdır (161).

2.5.6.2.2. KRONİK TAŞSIZ KOLESİSTİT

Kronik akalküloz kolesistit tanımı eskiden safra kesesi diskinezi, safra kesesi spazmı, kronik safra kesesi disfonksiyonu gibi tanımların yerine kullanılan; safra kesesi dismotilitesini anlatan bir tanımdı. Günümüzde bu tanımların hepsinin yerine fonksiyonel safra kesesi bozukluğu kullanılmaktadır (162).

Fonksiyonel safra kesesi bozukluğu; safra taşı, çamur, mikrolitiyazis veya mikrokristal hastalığı yokluğunda safra ağrısı ile karakterizedir. Tanı için diğer organik ağrı nedenlerini dışlamak gerekir. Fonksiyonel safra kesesi bozukluğu, safra kesesi dismotilitesinden kaynaklanır (162).

Fonksiyonel safra kesesi bozukluğu olan hastalar biliyer kolik ile başvurur ancak biliyer kolik fonksiyonel safra kesesi bozukluğuna özgü değildir. Bir ataktan sonra, olası üst abdominal hassasiyet haricinde fizik muayene genellikle normaldir. Biliyer kolik hastalarında hazımsızlık, abdominal şişkinlik ve geğirme gibi spesifik olmayan dispeptik semptomlar bir arada bulunabilse de genellikle kolesistektomi ile rahatlamazlar. Sonuç olarak, bu semptomların safra kesesi bozukluğu dışındaki nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (163).

Fonksiyonel safra kesesi bozukluğu olan hastalar normal kan testlerine sahiptir (164). Ayrıca, safra kesesi taşları, safra kesesi tortusu veya kolesterol polipleri kanıtı olmaksızın abdominal görüntüleme normaldir.

Fonksiyonel safra kesesi bozukluğu, tipik biliyer kolik ağrısı olan bir hastada dışlama teşhisidir. Safra tipi ağrısı olan hastalarda değerlendirme, temel laboratuvar testleri ve transabdominal ultrason ile başlar. İlk karın ultrasonu negatifse, genellikle gözden kaçan alanlara (örn., safra kesesi infundibulumu, hartmann kesesi ve varsa Frig kapağı) özel dikkat gösterilerek tekrar ultrason yapılmalıdır (165). Normal abdominal ultrasonu olan hastalarda, peptik ulkus hastalığı ve küçük taşları dışlamak için sırasıyla üst endoskopi ve EUS yapılır. EUS negatif olan hastalarda, pratikte çok kullanılsa da mikrokristal hastalık için safra mikroskobu yapılabilir. Safra kesesi taşlarının veya safra ağrısının diğer organik nedenlerinin yokluğunda, safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirmek için kolesistokinin ile uyarılan kolesintigrafi yapılır. Düşük ejeksiyon fraksiyonu, fonksiyonel safra kesesi bozukluğunun teşhisini destekler, ancak tanı koymak için gerekli değildir ve anormal olduğunda teşhis için spesifik değildir.

Hastalara, fonksiyonel safra kesesi bozukluğunu düşündüren semptomların kendiliğinden düzelebileceği konusunda uygun şekilde öğütlenmelidir, bu nedenle erken müdahaleden kaçınılmalıdır (165).

Hastalarda tipik, şiddetli ve üç aydan uzun süren biliyer kolik varsa ve buna ek olarak düşük safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu ($<40\%$) varsa kolesistektomi önerilir (166).

Tipik safra ağrısının cerrahiye olumlu yanıtı ejeksiyon fraksiyonundan daha iyi bir prediktörü olduğuna dair biriken kanıtlar olduğundan, tipik safra ağrısı ile birlikte normal veya hatta hiperkinetik ejeksiyon fraksiyonu ($>80\%$) olan hastalarda da kolesistektomi düşünülmelidir (167).

Şişkinlik, dolgunluk veya dispeptik semptomlar gibi atipik semptomları olan hastaların düşük ejeksiyon fraksiyonu varlığında bile cerrahiye yanıt verme olasılığı düşüktür ve semptomlarının alternatif nedenleri için yeniden değerlendirilmelidir (168).

Fonksiyonel safra kesesi bozukluğunu tedavi etmek için kullanılmış, etkinliklerini gösteren veri eksikliği nedeniyle önermediğimiz başka ajanlar da vardır. Bunlar safra asidi bileşimi değiştiricileri, teşvik edici ajanlar ve antiinflamatuvar ilaçları içerir (169). Bunların tedavideki rolü belirsizdir.

2.6. NESFATİN

GİRİŞ

Nesfatin-1, periferik dokular, merkezi ve periferik sinir sistemi tarafından salgılanan bir peptiddir. Gastrointestinal fonksiyonların modülasyonu, glikoz ve lipid metabolizması, termojenez, anksiyete ve depresyon aracılığı ve ayrıca kardiyovasküler ve üreme fonksiyonları dahil olmak üzere çok sisteme etkisi gösterilmiştir.

Nesfatin-1, prekürsör protein nükleobindin 2'den (NUCB2) türetilen 82 amino asitli bir polipeptiddir. Nesfatin-1'in 29 amino asitlik orta bölümü (30-59) nesfatin-1'in aktif çekirdeği olarak tanımlanmıştır ve aynı zamanda anoreksijenik etki gösterdiği bilinmektedir (7).

NUCB2, nesfatin-1'in öncül maddesidir. Bu maddeden aynı zamanda nesfatin-2 ve nesfatin-3 de sentezlenmektedir ancak bunların işlev rolü henüz bilinmemektedir.

Nesfatin-1 ilk olarak paraventriküler çekirdek, arkuat çekirdek gibi gıda alımını düzenleyici beyin çekirdeklerinde tespit edilmiştir (8). Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in beyinde pek çok bölgede olduğu gösterilmiştir. Nesfatin-1 birincil olarak nöronların soma ve birincil dendritlerinde tespit edilmiştir ve sinir liflerinde daha az görülmüştür (9). Nesfatin-1 kan-beyin bariyerini her iki yönde geçebilmektedir (10). Nesfatin-1 periferde; mide mukozasında, adipoz dokusunda, pankreas beta hücrelerinde, testislerde, yumurtalıklarda, uterusu, epididimde ve kardiyomiyositlerde tespit edilmiştir (11). Mide, periferik nesfatin-1'in ana kaynağı olarak tanımlanmıştır ve buradaki nesfatin-1 seviyeleri diğer periferik organlara veya beyine göre daha yüksektir (12).

NESFATİN-1'İN GIDA ALIMININ DÜZENLENMESİNDEKİ ETKİLERİ

Yapılan bir çalışmada; nesfatin-1'in beyindeki ventriküler alana tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra, vücut ağırlığı artışında bir azalma ile gıda alımında güçlü bir azalma yapan anoreksijenik bir peptid olduğu tanımlandı (8).

Genel olarak, anoreksijenik etki, peptidin düşük dozlarının merkezi enjeksiyonundan sonra daha kolay gözlenir. Bu, nesfatin 1'in merkezi bir anoreksijenik etkisi olduğunu gösterir.

Nesfatin-1'in regülasyonu bu peptidin gıda alımının fizyolojik bir modülatörü olarak rolünü desteklemektedir. Açlık, hipotalamik nesfatin-1 seviyelerinde azalmaya yol açarken; yeniden beslenmeyle bu seviyeler eski haline döner (170).

NESFATİN-1'İN GASTROİNTESTİNAL FONKSİYONLARDAKİ ETKİLERİ

Daha önce gıda alımını düzenlediği gözlemlendiği gibi, nesfatin-1'in gastrointestinal fonksiyonları değiştirdiği gösterilmiştir. Nesfatin-1'in antral ve

duodenal motilite üzerindeki inhibitör etkisi ve gastrik boşalmada azalma etkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (171).

Motilite üzerindeki etkisinin yanı sıra nesfatin-1 sekretuar fonksiyonları da etkiler. Yapılan çalışmalarla nesfatin-1'in mide asidi üretimini azalttığı gösterilmiştir (172). Buna ek olarak nesfatin-1 TNF düzeylerinde azalma yaparak inflamatuvar süreci azaltmakta ve gastrik ülser oluşumunu azaltmaktadır (173).

NESFATİN-1'İN KAN GLİKOZ HOMEOSTAZINDAKİ ETKİLERİ

Nesfatin-1'in glukoz homeostazında rol oynamaktadır. Nesfatin-1'in anti-hiperglisemik etkisi periferiktir ve zaman, doz ve insüline bağlıdır (174).

Ancak yapılan başka çalışmalarda nesfatin-1'in serbest asit kullanımını uyurarak tip 2 diabetes mellituse yol açtığı ve beta hücrelerinde glukagon salgılanmasını artırdığı görülmüştür (175). Sonuç olarak nesfatin-1'in glukoz üzerindeki kesin fiziksel ve patofizyolojik etkileri hala bilinmemektedir.

NESFATİN-1'İN ENERJİ METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Nesfatin-1'in, çekirdek vücut sıcaklığını yükseltebildiği (176), aynı zamanda enerji tüketimini, kuru ısıyı ve kahverengi yağ dokusu büyümesini modüle edebildiği erken dönemde gösterilmiştir (177). Nesfatin-1 fizyolojik olarak enerji harcamasının düzenlenmesinde ve enerji harcamasının uzun vadeli değişikliklerinde rol oynamaktadır (178). Nesfatin-1, gıda alımını azalttığı ve enerji tüketimini artırdığı için, negatif bir enerji dengesine neden olur; bu, aşırı beslenme durumlarıyla ilgili olabilir; ancak aynı zamanda stres koşullarını da yansıtabilir.

ANKSİYETE, DEPRESYON VE STRES GELİŞİMİNDE NESFATİN-1'İN ETKİLERİ

Hayvan verilerine dayanarak nesfatin-1'in depresif semptomların gelişiminde bir rol oynadığı söylenebilir. Nesfatin-1'in insanlarda depresif semptomların gelişiminde nedensel bir rol oynayıp oynamadığı araştırılmayı beklemektedir. Kadınlarda dolaşımdaki nesfatin-1 ile depresyon arasında pozitif bir ilişki

tanımlanmıştır. Oysa erkeklerde bu korelasyon yoktur. Bu durum muhtemelen bir seks steroid hormonlarıyla ilişkilidir ve araştırılmaya açıktır (179).

Nesfatin-1'in stres koşulları altında stres tepkilerinin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Nesfatin-1'in merkezi seviyesi akut stres ile yükselebilir. Öte yandan nesfatin-1'in plazma seviyesi akut stresten etkilenmez. Buna ek olarak son zamanlarda kronik stresin nesfatin-1'in plazma seviyesini artırabileceği gösterilmiştir (180).

NESFATİN-1'İN KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLARDAKİ ETKİLERİ

Nesfatin-1 seviyeleri esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda normotansif kontrollere göre daha yüksek ve sistolik kan basıncı ile korele olarak bulunmuştur. Bu nedenle nesfatin-1, obezite ile ilişkili hipertansiyon için bir risk faktörü olarak önerilmiştir. Ayrıca polikistik over sendromlu hastalar, sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri ile ilişkili olan dolaşımdaki artmış nesfatin-1 konsantrasyonları sergilemiştir. Yapılan bir çalışmada kalpte nesfatin-1'in kasılma ve gevşemeyi azalttığı gösterilmiştir (11).

NESFATİN-1'İN ÜREME FONKSİYONLARINDAKİ ETKİLERİ

Yapılan hayvan deneylerinde nesfatin 1'in testis ve overlerde bulunduğu ve gonadotropinleri artırdığı görülmüştür (11). Ayrıca insanlarda nesfatin-1 düzeylerinin prepubertal duruma kıyasla prematüre telarşı olan kızlarda arttığı görülmüştür (181). Bu da gonadal gelişimde nesfatin-1'in bir rolü olduğu hipotezine yol açmıştır. Nesfatin-1'in kafa içi ventriküllere enjeksiyonunun, dolaşımdaki gonadotropinlerin yükseltmediği görülmüştür (182).

İnsan gebeliğinde nesfatin-1, üç trimesterin tamamında sinsitiotrofoblastta yüksek oranda eksprese edilmiştir (183). Nesfatin-1'in hamilelik sırasında da glikoz homeostazında düzenleyici bir rol oynadığı tespit edilmiştir (184).

NESFATİN-1'İN İMMÜN FONKSİYONLARINDAKİ ETKİLERİ

Subaraknoid kanama modeline dayanan bir çalışmada, nesfatin-1'in sıçanlarda anti-apoptotik ve anti-inflamatuar bir yapıya sahip olduğunu gösterilmiştir. Nesfatin-1 uygulanan grupta nörolojik bozukluklarda ve oksidatif beyin hasarında daha yüksek düzeyde iyileşme olduğu ayrıca subaraknoid kanamaya bağlı plazma proinflatuvar sitokinlerinin baskılandığı gösterilmiştir (15). Akut pankreatit modeline dayanan başka bir çalışmada nesfatin-1'in esas olarak melanokortin reseptörlerini etkileyerek akut pankreatit üzerinde antiinflamatuvar etkisi olduğunu gösterilmiştir (16). Başka bir çalışmada nesfatin-1'in; inflamatuvar hastalıklardan olan çölyak hastalığı ve ishal ağırlıklı irritable barsak sendromunu ayırmadaki performansı incelenmiş ve çölyak hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde nesfatin 1 tespit edilmiştir (17).

Öte yandan amfizem tipi KOAH hastalarını inceleyen bir çalışma, nesfatin-1'in KOAH'ta sistemik inflamasyon ile ilişkili yeni bir faktör olabileceğini öne sürmüştür (18).

Sonuç olarak Nesfatin-1'in inflamatuvar veya antiinflamatuvar işlevleri vardır ve nesfatin-1'in net bir şekilde anlaşılması için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 01.07.2020 ile 01.12.2020 tarihleri arasında akut kolesistit ile başvuran ve Genel Cerrahi Servisi'ne yatırılarak tedavi gören hastalar dahil edildi. Hastalar rutin kan tetkikleri (hemogram, AST, ALT, glukoz, üre, kreatinin, bilirubin) ve görüntüleme yöntemleri (batın ultrasonografi veya batın MR) baz alınarak yapılan Tokyo Guidelines 2018 sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır şiddette kolesistit olarak üç ana gruba ayrıldı. Kontrol hastaları ise bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan ve safra kesesi taşı olmayan sağlıklı gönüllüler arasından seçildi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri safra kesesine bağlı akut kolesistit geçirmiş olma ve 18-80 yaş aralığında olma olarak belirlendi. Çalışmadan dışlama kriterleri ise; safra kesesi taşı olmadan gelişmiş olan kolesistitler, pankreatitle beraber olan kolesistitler, diyabet hastalığı olma, herhangi bir kanser öyküsü olma, gebe olma, 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük olma, immun yetmezlik öyküsü olma ve çalışmaya katılmayı kabul etmeme olarak belirlendi.

Çalışma sırasında hastanın çalışma dışında tutulmak istemesini belirtmesi, yeni tanı alan diyabeti veya kanseri olması durumunda hastalar çalışmadan çıkarıldı ve istenilen kriterleri taşıyan yeni hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalardan hastaneye yatışları sırasında 10 ml'lik bir adet tüp kan alındı. Alınan tüpler 24 saat içinde 1300xg'de 10 dakika santrifüj edildi ve plazmalarına ayrıldı. Ayrılan plazmalar eppendorf tüplerine alındı ve kodlanarak -80°C' de saklama dolabına yerleştirilerek muhafaza edildi.

Hastaların yatış anında yaşları, cinsiyetleri, kan beyaz küre değerleri ile hastaların hastanede yatış süresi, uygulanan tedavi yöntemleri not edildi. Sonradan bu bilgilere çalışılan nesfatin değerleri de eklendi.

3.2. ETİK KURULU ONAMI

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 2398 karar numarasıyla onaylanmış ve gönüllülerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Tip 2 Hata 0.20 olarak belirlenip testin gücü %80 olarak, tip 1 hata 0.05 düzeyinde tutularak güven seviyesi %95 olarak kabul edildiğinde her grupta en az 15 hasta olmak üzere kontrol gönüllüleri ile birlikte toplamda en az 60 kişinin kan tetkiklerinin incelenmesi gerektiği saptandı.

3.4. NESFATİN SEVİYESİNİN ÖLÇÜMÜ

Yeterli hasta sayısına ulaşıldıktan sonra kontrol grubu dahil alınan tüm kanlar yalnızca 1 defa ve çalışma gününde çözdürüldü. Nesfatin 1 seviyesi ölçümü; BT-LAB marka ve E3063Hu katalog numaralı ticari kit kullanılarak ve Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışılarak yapıldı.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) 2'li gruplar Mann Whitney U Testi ile, 2'den fazla gruplar ise Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 61 gönüllü katıldı. Kontrol grubu 15 gönüllü olarak belirlendi. Hasta grupları Tokyo Guideline 2018'e göre hafif, orta ve ağır olacak şekilde ayrıldı. Hafif kolesistit grubunda 15, orta kolesistit grubunda 16 ve ağır kolesistit grubunda 15 hasta vardı. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 58,11±19,76 yıl, kadın oranı yüzde 47,54 ve erkek oranı 52,46 idi. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin gruplara göre demografik verileri ve yapılan kan sayımı sonucunda lökosit, nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit dağılımları tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya Katılan gönüllülerin gruplara göre demografik veri ve kan sayımlarındaki lökosit, nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit dağılımları (¹Kruskal Wallis Testi ² Ki-Kare Testi)

		Grup 1 (Kontrol, n:15)	Grup 2 (Hafif Kolesistit, n:15)	Grup 3 (Orta Kolesistit, n:16)	Grup 4 (Ağır Kolesistit, n:15)	p değeri
Yaş (Yıl)		58,27±11,11	50,60±23,09	54,69±23,06	69,13±15,60	0,047¹
Cinsiyet (n)	Kadın	7	6	9	7	0,840 ²
	Erkek	8	9	7	8	
Lökosit (10 ⁹ /L)		7,73±1,46	13,05±2,84	22,10±4,71	22,55±5,39	<0,001¹
Nötrofil (10 ⁹ /L)		4,43±1,27	10,30±3,39	19,34±5,04	19,36±4,62	<0,001¹
Lenfosit (10 ⁹ /L)		2,48±0,87	1,53±0,88	1,47±0,68	1,64±0,84	0,010¹
Nötrofil/Lenfosit		2,08±1,25	11,14±10,03	17,54±12,48	17,22±17,12	<0,001¹

Buna göre gruplar arasında yaş, lökosit, nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit dağılımlarında anlamlı farklılık bulunmuştur. Spearman korelasyon testine göre ağır hasta grubunun yaş ortalaması hafif hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (p: 0,012). Lökosit, nötrofil ve nötrofil/lenfosit değerleri hasta

gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu farklılık kontrol grubu ile hafif hasta grubu, kontrol grubu ile orta hasta grubu ve kontrol grubu ile ağır hasta grubu arasında görülmüştür (p değerleri bu parametreler için üç incelemede de p: <0,001 saptanmıştır). Ayrıca spearman korelasyon testine göre ağır hasta grubunun lökosit ve nötrofil değerleri hafif hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p: <0,001 ve p: <0,001). Lenfosit değerleri kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık kontrol grubu ile hafif hasta grubu, kontrol grubu ile orta hasta grubu ve kontrol grubu ile ağır hasta grubu arasında görülmüştür (sırasıyla p: 0,019, p: 0,002, p: 0,007).

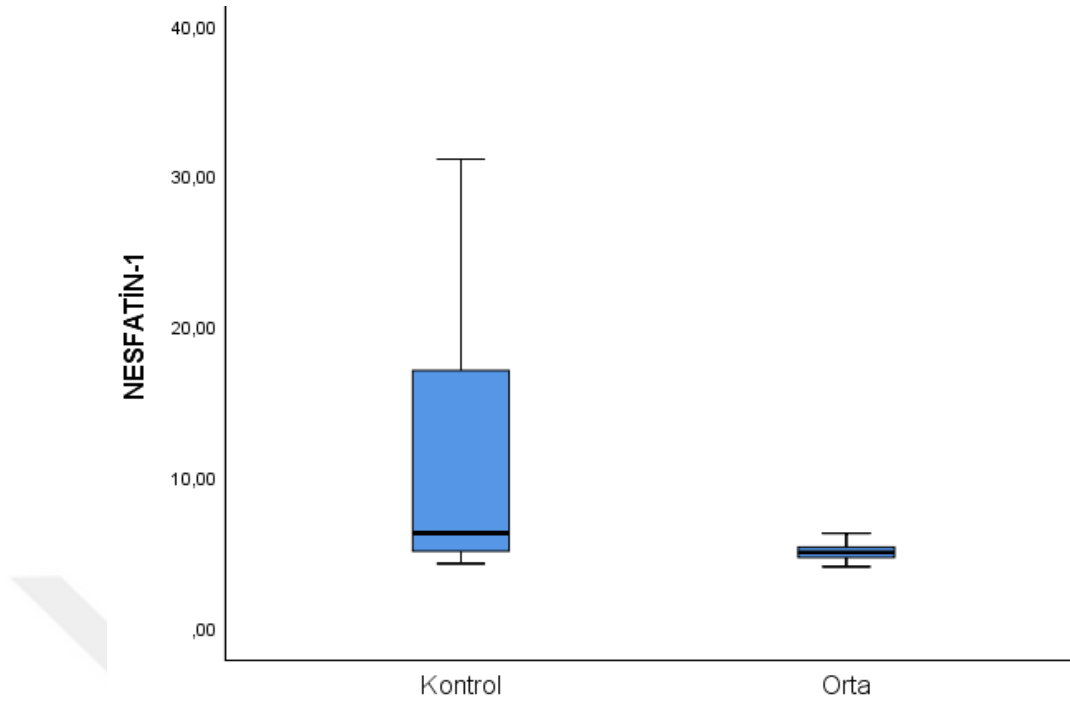
Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin gruplara göre nesfatin-1 dağılımları tablo 4' te verilmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya Katılan gönüllülerin gruplara göre nesfatin-1 dağılımları (¹Kruskal Wallis Testi)

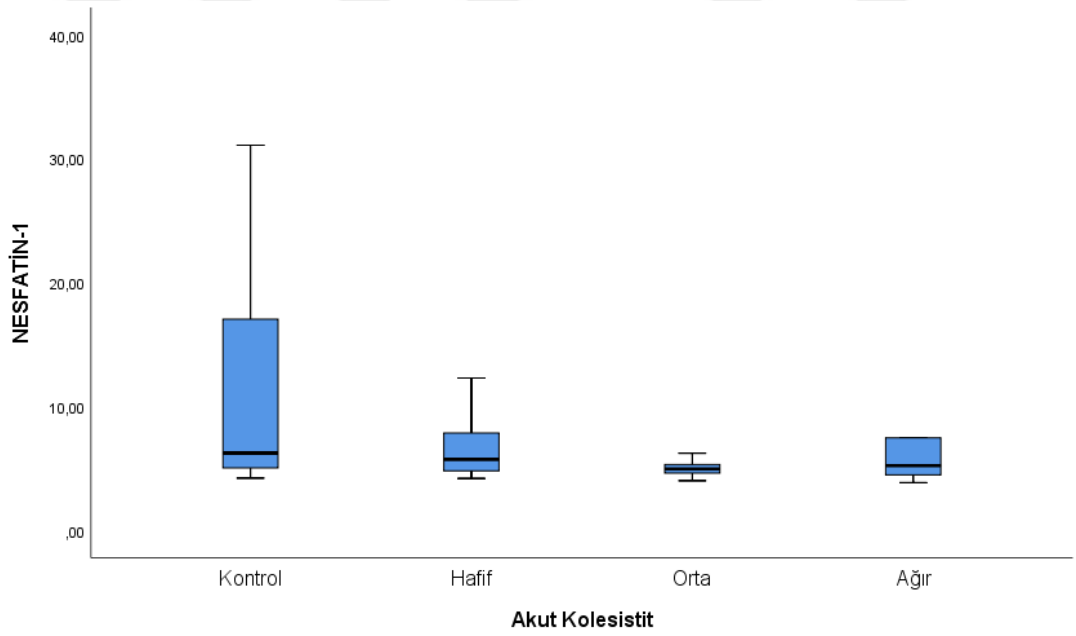
Parametre	Grup 1 (Kontrol, n:15)	Grup 2 (Hafif Kolesistit, n:15)	Grup 3 (Orta Kolesistit, n:16)	Grup 4 (Ağır Kolesistit, n:15)	p değeri
Nesfatin-1	16,42±21,38	9,57±9,69	4,89±0,68	12,50±20,54	0,069

Buna göre hasta gruplarındaki nesfatin-1 değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Alt grup analizlerinde kontrol grubuyla orta hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p: 0,011). Buna karşılık dördü grup analizinde anlamlı istatistiksel bir veri görülmemiştir (p: 0,069). Hastalığın şiddeti ile nesfatin-1 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Gruplara göre nesfatin-1 seviyesini gösteren grafikler Şekil 11 ve Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 11



Şekil 12

5. TARTIŞMA

Akut kolesistit safra kesesi taşının en sık görülen komplikasyonudur. Tipik olarak semptomatik safra kesesi taşı olanlarda görülür. Kolesistitte komplikasyonlar sık ve şiddetli olduğundan, akut kolesistit tanısı alan hastaların kesin tedavi almaları gerekir. Hastalar öncelikle hospitalize edilmeli ve destek tedavisi başlanmalıdır. Ardından ASA skoruyla hastanın cerrahi açıdan riski belirlenmeli ve Tokyo 2018 Klavuzu'na göre akut kolesistitin şiddet seviyesi ortaya konmalıdır. Laparoskopik kolesistektomi, akut taşlı kolesistitin temel tedavisidir. Özellikle düşük cerrahi riski olan hastalar için erken cerrahi önerilmektedir. Yüksek cerrahi riski olan hastalar için öncelikle antibiyotiklerle destekleyici tedavi ve safra kesesi drenajı düşünülmelidir. Akut inflamasyonun düzelmesinden sonra cerrahi riski düzelen kişiler, tekrarlayan semptomları önlemek için elektif safra kesesi ameliyatı için hazırlanmalıdır. Eğer gangren veya perforasyon gibi akut kolesistit komplikasyonları geliştirse veya safra kesesi drenajı ve destekleyici tedaviye rağmen hastalık ilerliyorsa hastanın cerrahi riski ne olursa olsun acil kolesistektomi yapılmalıdır. Tek bir akut kolesistit atağının genel ölüm oranı yaklaşık yüzde 3'tür. Bununla birlikte genç ve sağlıklı hastalarda ölüm yüzde 1'den azken; yüksek riskli hastalarda veya komplikasyonları olanlarda yüzde 10'a yaklaşmaktadır.

Literatürde akut kolesistitin prognozunu belirlemek için pek çok marker çalışılmıştır. Bunlardan en sık kullanılanı C reaktif proteindir. Yüksek CRP seviyeleri ile şiddetli akut kolesistit arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Gürbulak ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada (185) CRP'nin hastalığın farklı derecelerini sınıflandırmada güçlü bir prediktör olarak kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir. Bouassida ve arkadaşlarının yaptığı 556 vakalık prospektif bir çalışmada (186) CRP'nin, şiddetli akut kolesistiti ve açık cerrahiye dönüşümü öngören en iyi biyomarker olduğu gösterilmiştir.

Akut kolesistit prognozunu belirlemek için plazma prokalsitonin seviyelerini inceleyen yayınlar da mevcuttur. Sakalar ve arkadaşlarının 95 hastalık (187), Yüzbaşıoğulları ve arkadaşlarının 200 hastalık (188) çalışmalarında prokalsitonin seviyelerinin akut kolesistit şiddetini etkin ve anlamlı bir şekilde belirlediği gösterilmiştir.

Acil servise başvuran ve akut kolesistit tanısı alan 379 hastayı içeren Lee ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada (189) hastalar Tokyo Guidelines 2018'e göre şiddetli ve şiddetli olmayan akut kolesistit şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Ardından başvuru sırasında WBC, CRP ve delta nötrofil indeksi seviyeleri değerlendirilmiştir. Delta nötrofil indeksinin şiddetli kolesistitin erken belirleyicileri arasında olduğu ve şiddetli kolesistiti saptamak için WBC ve CRP seviyelerinden anlamlı derecede daha yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.

Nötrofil lenfosit oranının (NLO) da prediktif marker olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Akut kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan 632 hastayı içeren Lee ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada (190), hastalar basit ve şiddetli kolesistit olarak iki gruba ayrılmış ve NLO>3 olmasının şiddetli kolesistit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sato ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (191) akut kolesistit tanısı alan 262 hasta Tokyo 2018 klavuzuna göre üç gruba ayrılmış ve hastalardaki NLO ve CRP/Alb değerleri ölçülmüştür. Sonuç olarak bu değerlerin akut kolesistit hastalarında şiddet derecesini bağımsız olarak gösterebildiği ve prediktif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Birkaç çalışmada ise NLO'nun akut kolesistit tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir. Akut kolesistit tanısı alan ve biliyer kolik nedeniyle elektif kolesistektomi yapılan iki hasta grubunun kıyaslandığını Temizi ve arkadaşlarının (192) ve Bedel ve arkadaşlarının (193) yaptığı iki ayrı çalışmada NLO'nun yüksek duyarlılık ve özgüllükle akut kolesistit tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir. Sağ üst kadranda ağrısı ile başvuran 318 hastanın incelendiği Ertok ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (194) ise hastalar batın ultrason bulgularına göre akut kolesistit, kolelityazis ve normal olarak üç gruba ayrılmış; akut kolesistit hastalarında NLO'nun diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

Literatürde akut kolesistit şiddetini ve prognozunu belirlemek için çalışılan yeni markerlar da bulunmaktadır. Akut kolesistit tanısı alan 60 hastanın bulunduğu Algın ve arkadaşlarının bir çalışmasında (195); hastalar safra kesesi perforasyonu olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmış ve hastalarda serum pentraxin 3 ve pro-adrenomedullin düzeyleri ölçülmüştür. Yeni akut faz reaktanlarından olan bu iki marker safra kesesi perforasyonu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Park ve arkadaşlarının bir çalışmasında (196) akut ve kronik kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan hastalarda visfatin seviyeleri çalışılmış ve visfatinin akut kolesistit sırasında kısa sürede artan, proinflamatuvar ve kolesistit şiddet düzeyini yansıtan bir marker olduğu belirtilmiştir.

Gangrenöz kolesistit; özellikle yaşlı, diyabetik ve tedavisi gecikmiş hastalarda görülen akut kolesistitin en yaygın komplikasyonudur. Genellikle safra kesesi perforasyonuna ilerler ve hasta profili nedeniyle mortal seyredebilir. Gangrenöz kolesistit başka bir deyişle komplike akut kolesistit grubuna girer ve şiddetli akut kolesistiti işaret eder. Literatürde gangrenöz kolesistiti öngörmek için çeşitli markerlar ile çalışma yapılmıştır. Birleşik Krallık'ta Mok ve arkadaşlarının bir çalışmasında (197) CRP'nin tek başına gangrenöz kolesistiti tahmin etmede yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. İspanya'da yapılan Real-Navel ve arkadaşlarının bir çalışmasında (198) gangrenöz kolesistiti olan hastalarda, gangrenöz kolesistiti olmayan hastalara göre CRP ve NLO'nun anlamlı olarak daha yüksek olduğu; buna ek olarak CRP'nin bir öngörü faktörü olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise Raffee ve arkadaşları gangrenöz kolesistiti olan hastalarda, gangrenöz kolesistiti olmayan hastalara kıyasla, eritrosit sedimentasyon hızı, WBC ve NLO'nun daha yüksek olduğu; bu parametlerin yüksekliğinin gangrenöz kolesistit için bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir (199).

Bizim çalışmamızda kontrol grubuyla hasta grupları arasında yapılan incelemede WBC, nötrofil, lenfosit ve NLO değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Hasta gruplarında kontrol grubuna göre WBC, nötrofil ve NLO değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmışken lenfosit düşük saptanmıştır. Ayrıca kolesistit şiddeti arttıkça WBC ve nötrofil değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği

görülmüştür. Bu bulguların literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir. Bu parametreler akut kolesistitin tanısı ve şiddetini tayin etmek için klinisyene yardımcı olabilir.

Nesfatin-1, paraventriküler nükleus dahil olmak üzere hipotalamusun birçok çekirdeğinde bulunan, ilk olarak 2006 yılında keşfedilen 82 aminoasitten oluşan bir tokluk peptididir. Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in nöroendokrin regülasyon, visseral fonksiyonların otonomik kontrolü, adipoz dokunun gelişimi ve farklılaşması, inflamasyon, termoregülasyon, pankreatik insülin sekresyonu, glukozun KC de homeostazı, uyku, dikkat, anksiyete, stres üzerine etkileri gösterilmiştir. Bunun yanında gastrik boşalmayı, gastrik asid sekresyonunu, gastrik motiliteyi ve üreme fonksiyonlarını düzenlediği bildirilmiştir (13).

Son zamanlarda Nesfatin-1'in kardiyak, renal, intestinal iskemi durumlarında koruyucu bir peptid olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (13). Tatar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mezenter iskemi oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek nesfatin-1 değerleri görülmüştür (13). Başka bir çalışmada akut miyokard infarktüsü olan hastalar ile anjina pectorisi olan hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve plazma nesfatin 1 düzeylerinin akut miyokard infarktüsü grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptanmıştır. Buna ek olarak daha düşük nesfatin-1 konsantrasyonunun akut miyokard infarktüsü gelişiminde çok önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (14).

Subaraknoid kanama modeline dayanan Özsavcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nesfatin-1'in sıçanlarda anti-apoptotik ve anti-inflamatuar bir yapıya sahip olduğunu gösterilmiştir. Nesfatin-1 uygulanan grupta nörolojik bozukluklarda ve oksidatif beyin hasarında daha yüksek düzeyde iyileşme olduğu ayrıca subaraknoid kanamaya bağlı plazma proinflamatuar sitokinlerinin baskılandığı gösterilmiştir (15). Akut pankreatit modeline dayanan Buzcu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada nesfatin-1'in esas olarak melanokortin reseptörlerini etkileyerek akut pankreatit üzerinde antiinflamatuar etkisi olduğunu gösterilmiştir (16). Karatay ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise nesfatin 1'in inflamatuvar hastalıklardan olan çölyak hastalığı ve ishal ağırlıklı irritable barsak sendromunu ayırmadaki

performansı incelenmiş ve çölyak hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde nesfatin-1 tespit edilmiştir (17).

Öte yandan, amfizem tipi KOAH hastalarını inceleyen Leivo-Korpela ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, nesfatin-1'in KOAH'ta sistemik inflamasyon ile ilişkili yeni bir faktör olabileceğini öne sürmüştür (18).

Görüldüğü gibi literatürde nesfatin-1'in inflamatuvar olaylarla ilişkisini gösteren yayınlar olmasına karşın nesfatin-1 ile akut kolesistit ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Yine akut kolesistit prognozu ve evrelendirmesi için pek çok marker çalışılmış olmasına rağmen literatürde nesfatin-1'in akut kolesistit şiddet ve evrelemesinde kullanılabilirliğini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda hasta gruplarındaki nesfatin-1 değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu veri akut kolesistit tanısı için değerli olarak kabul edilebilir. Nesfatin-1 seviyesinin normalden düşük olması akut kolesistit tanısı için klinisyeni yönlendirebilir. Alt grup analizlerinde kontrol grubuyla orta şiddetli kolesistit grubu arasında anlamlı olarak farklılık bulunmuştur. Buna karşın dördü grup analizinde akut kolesistit şiddeti ile nesfatin-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu verilere göre akut kolesistitin şiddetini veya evresini tayin etmede ve prognozunu öngörmeye nesfatin-1'in anlamlı bir rolü saptanmamıştır.

Çalışmamızda hafif ve orta şiddetli kolesistitte kontrol grubuna göre kademeli olarak nesfatin-1 düşüklüğü görülmüştür. Ağır kolesistitte ise nesfatin-1 değerinin artmaya başladığı ancak kontrol grubuna göre yine düşük seviyede kaldığı dikkat çekmektedir. Eldeki verilere ve yapılan çalışmalara göre yorum yapmak gerekirse vücudumuzda herhangi bir inflamasyon başladıktan sonra proinflamatuvar özellikteki markerların artmasıyla beraber antiinflamatuvar özelliği belirgin olan nesfatin-1 seviyeleri düşer. Nesfatin-1 seviyelerinin düşmesiyle beraber inflamasyon ilerler. Böylece vücut homeostazı bozulur ve nesfatin-1 seviyeleri artarak organ iskemisi veya yetmezliği olur. Başka bir açıdan baktığımızda vücut şiddetli inflamasyonu dengelemek için nesfatin-1 seviyelerini artırmaya başlar. Kronik inflamatuvar olaylarda yüksek seyreder. Farklı bir yorum yapmak gerekirse nesfatin-1

seviyelerinin düşük olmasıyla beraber şiddetli inflamasyon ve organ yetmezliği gelişiyor olabilir. Ayrıca şiddetli inflamasyon ve organ yetmezliği tablosunda dokuya özgül olarak nesfatin-1 seviyeleri değişkenlik gösteriyor olabilir. Bu süreci daha iyi anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda hastalardan yatış sonrası 24 saat içinde kan örnekleri alınmıştır. Özellikle ağır şiddetli kolesistit grubu hastalar için daha erken ve uzun vadeli nesfatin-1 seviyeleri araştırılması bizim çalışmamıza ve literatüre katkıda bulunabilir. Kontrol grubuyla orta şiddetli kolesistit grubu arasında anlamlı farklılık saptanması ilerdeki çalışmalar için teşvik edicidir. Çalışmamızın kısıtlılığı olarak hasta sayısının azlığı gösterilebilir. Daha geniş zaman diliminde daha çok merkezi içeren bir çalışma literatüre destek olabilir.

Akut kolesistit özellikle komplikeyse yaşlı hastalarda mortal seyredebilmektedir. Bunun için akut kolesitit tanı ve şiddetini tayin etmek son derecede önemlidir. Bu konu için yapılacak çalışmalar oldukça değerlidir. Dolayısıyla bulgularımızı desteklemek için ve akut kolesistitin şiddetinin değerlendirilmesine eklenebilecek başka parametreler için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamız akut kolesistit ile nesfatin arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre hasta gruplarındaki nesfatin-1 değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Alt grup analizlerinde kontrol grubuyla orta hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna karşılık dördü grup analizinde anlamlı istatistiksel bir veri görülmemiştir. Hastalığın şiddeti ile nesfatin-1 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak nesfatin-1 hastalığın tanısı için klinisyeni yönlendirebilir; ancak nesfatin-1 ile hastalığın şiddeti veya evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bulgularımız gelecekteki çalışmalar için umut vericidir.

7. KAYNAKLAR

1. Figueiredo JC, Haiman C, Porcel J, et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):153. doi:10.1186/s12876-017-0678-6
2. Jones MW, Weir CB, Ghassemzadeh S. Gallstones (Cholelithiasis) (Updated 2020 Oct 10). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 29083691. Bookshelf ID: NBK459370
3. Zakko SF, Afdhal NH. Acute calculous cholecystitis: Clinical features and diagnosis. (Last updated: Nov,2020). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/acute-calculous-cholecystitis-clinical-features-and-diagnosis>
4. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):41-54. doi:10.1002/jhbp.515
5. Pham TH, Hunter JG. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. In: Brunicaardi FC, ed. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. McGraw-Hill; 2014:1309-1341.
6. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):55-72. doi:10.1002/jhbp.516
7. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral Administration of Nesfatin-1 Reduces Food Intake in Mice: The Leptin-Independent Mechanism. *Endocrinology.* 2009;150(2):662-671. doi:10.1210/en.2008-0598
8. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006;443(7112):709-712. doi:10.1038/nature05162
9. Goebel-Stengel M, Wang L. Central and Peripheral Expression and Distribution of NUCB2/nesfatin-1. *Curr Pharm Des.* 2013;19(39):6935-6940. doi:10.2174/138161281939131127124814
10. Pan W, Hsuchou H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides.* 2007;28(11):2223-2228. doi:10.1016/j.peptides.2007.09.005
11. Schalla MA, Stengel A. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. *J Endocr Soc.* 2018;2(10):1188-1206. doi:10.1210/js.2018-00246
12. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al. Identification and Characterization of Nesfatin-1 Immunoreactivity in Endocrine Cell Types of the Rat Gastric Oxyntic Mucosa. *Endocrinology.* 2009;150(1):232-238. doi:10.1210/en.2008-0747
13. Tatar C, Ahlatci F, Idiz U, et al. May Nesfatin-1 be a Biomarker in Acute Mesenteric Ischemia? *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2019;29(10):928-931. doi:10.29271/jcpsp.2019.10.928
14. Dai H, Li X, He T, et al. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. *Peptides.* 2013;46:167-171. doi:10.1016/j.peptides.2013.06.006
15. Özsavcı D, Erşahin M, şener A, et al. The Novel Function of Nesfatin-1 as an Anti-inflammatory and Antiapoptotic Peptide in Subarachnoid Hemorrhage-Induced Oxidative

- Brain Damage in Rats. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1699-1708. doi:10.1227/NEU.0b013e318210f258
16. Buzcu H, Ozbeyli D, Yuksel M, Cilingir Kaya OT, Kasimay Cakir O. Nesfatin-1 protects from acute pancreatitis: Role of melanocortin receptors. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6):1-10. doi:10.26402/jpp.2019.6.03
 17. Karatay E, Gül-Utku Ö, Aksoy N. The Performance of Nesfatin-1 in Distinguishing Irritable Bowel Syndrome Presenting Predominantly with Diarrhea from Celiac Disease. *Clin Lab*. 2020;66(03/2020):449-455. doi:10.7754/Clin.Lab.2020.191215
 18. Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Hämäläinen M, et al. Adipokines NUCB2/Nesfatin-1 and Visfatin as Novel Inflammatory Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:1-6. doi:10.1155/2014/232167
 19. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1549-1577. doi:10.1002/cphy.c150050
 20. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *Anat Rec*. 2008;291(6):628-635. doi:10.1002/ar.20710
 21. Lamote J, Willems G. DNA synthesis, cell proliferation index in normal and abnormal gallbladder epithelium. *Microsc Res Tech*. 1997;38(6):609-615. doi:10.1002/(SICI)1097-0029(19970915)38:6<609::AID-JEMT5>3.0.CO;2-9
 22. Jones MW, Hannood S, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Gallbladder. (Updated 2020 Jul 27). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 29083749. Bookshelf ID: NBK459288
 23. Halvorsen J, AO M. The arterial supply and venous drainage of the gall-bladder. A study of one hundred autopsies. *Acta Chir Scand*. 1971;137(7):659-664. PMID: 5149153
 24. Sato T, Ito M, Sakamoto H. Pictorial dissection review of the lymphatic pathways from the gallbladder to the abdominal para-aortic lymph nodes and their relationships to the surrounding structures. *Surg Radiol Anat*. 2013;35(7):615-621. doi:10.1007/s00276-013-1088-2
 25. Balemba OB, Salter MJ, Mawe GM. Innervation of the extrahepatic biliary tract. *Anat Rec - Part A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004;280(1):836-847. doi:10.1002/ar.a.20089
 26. Woods MS, Shellito JL, Santoscoy GS, et al. Cystic duct leaks in laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg*. 1994;168(6):560-565. doi:10.1016/S0002-9610(05)80122-9
 27. Strempel JF. The need for careful operative dissection in Moosman's area during cholecystectomy. *Surg Gynecol Obs*. 1986;163(2):169-173. PMID: 3738714
 28. Gilloteaux J, Pomerants B, Kelly TR. Human gallbladder mucosa infrastructure: Evidence of intraepithelial nerve structures. *Am J Anat*. 1989;184(4):321-333. doi:10.1002/aja.1001840407
 29. Lavoie B, Balemba OB, Nelson MT, Ward SM, Mawe GM. Morphological and physiological evidence for interstitial cell of Cajal-like cells in the guinea pig gallbladder. *J Physiol*. 2007;579(2):487-501. doi:10.1113/jphysiol.2006.122861
 30. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1035-1078. doi:10.1002/cphy.c120027
 31. Torsoli A, Corazziari E, Habib FI, Cicala M. Pressure relationships within the human bile

- tract: Normal and abnormal physiology. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25(S175):52-57. doi:10.3109/00365529009093127
32. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Hepatic bile entry into and transit pattern within the gallbladder lumen: a new quantitative cholescintigraphic technique for measurement of its concentration function. *J Nucl Med*. 2002;43(7):901-908. PMID: 12097460
 33. Howard PJ, Murphy GM, Dowling RH. Gall bladder emptying patterns in response to a normal meal in healthy subjects and patients with gall stones: Ultrasound study. *Gut*. 1991;32(11):1406-1411. doi:10.1136/gut.32.11.1406
 34. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(1):63-67. doi:10.1097/MED.0b013e3280122850
 35. Hohenester S, Maillette de Buy Wenniger L, Paulusma CC, et al. A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology*. 2012;55(1):173-183. doi:10.1002/hep.24691
 36. Auth MK, Keitzer RA, Scholz M, et al. Establishment and immunological characterization of cultured human gallbladder epithelial cells. *Hepatology*. 1993;18(3):546-555. PMID: 7689530
 37. Hofmann AF. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans. *Hepatology*. 1990;12(3 pt 2):17S-22S; discussion 22S-25S. PMID: 2210645
 38. Chen M jun, Liu C, Wan Y, et al. Enterohepatic circulation of bile acids and their emerging roles on glucolipid metabolism. *Steroids*. 2021;165(September 2020):108757. doi:10.1016/j.steroids.2020.108757
 39. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632-639. doi:10.1016/S0016-5085(99)70456-7
 40. Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstones. *BMJ*. 2014;348(apr22 16):g2669-g2669. doi:10.1136/bmj.g2669
 41. Trotman BW, Soloway RD. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: Clinical and epidemiological aspects. *Am J Dig Dis*. 1975;20(8):735-740. doi:10.1007/BF01070831
 42. Shabanzadeh DM. New determinants for gallstone disease? *Dan Med J*. 2018;65(2):B5438. PMID: 29393043
 43. Lindseth G, Bird-Baker MY. Risk factors for cholelithiasis in pregnancy. *Res Nurs Health*. 2004;27(6):382-391. doi:10.1002/nur.20041
 44. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(3):289-297. doi:10.1111/jmwh.12959
 45. Afdhal NH, Zakko SF. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. (Last updated: Sep, 2020). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/gallstones-epidemiology-risk-factors-and-prevention>
 46. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(2):127-136. doi:10.1016/0895-4356(89)90086-3
 47. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: Usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med*. 1990;89(1):29-33. doi:10.1016/0002-

48. Festi D, Sottili S, Colecchia A, et al. Clinical manifestations of gallstone disease: Evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology*. 1999;30(4):839-846. doi:10.1002/hep.510300401
49. Berger MY, olde Hartman TC, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? *Surg Endosc*. 2003;17(11):1723-1728. doi:10.1007/s00464-002-9154-6
50. Aslam HM, Saleem S, Edhi MM, et al. Assessment of gallstone predictor: comparative analysis of ultrasonographic and biochemical parameters. *Int Arch Med*. 2013;6(1):17. doi:10.1186/1755-7682-6-17
51. Abraham S, Rivero HG, Erlikh I V, Griffith LF, Kondamudi VK. Surgical and Nonsurgical Management of Gallstones. *Am Fam Physician*. 2014;89(10):795-802. PMID: 24866215
52. Thomas S. Differentiating abdominal pain using Murphy's sign. *Pract Nurs*. 2013;24(3):141-141. doi:10.12968/pnur.2013.24.3.141
53. Lund J. Surgical Indications in Cholelithiasis. *Ann Surg*. 1960;151(2):153-162. doi:10.1097/00000658-196002000-00001
54. Giordano MT, Breyer MJ, Tinjum B, et al. 213: Emergency Gallbladder Ultrasonography: Does Fasting Matter? *Ann Emerg Med*. 2007;50(3):S67. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.06.365
55. Dill JE, Hill S, Callis J, et al. Combined Endoscopic Ultrasound and Stimulated Biliary Drainage in Cholecystitis and Microlithiasis - Diagnoses and Outcomes. *Endoscopy*. 1995;27(06):424-427. doi:10.1055/s-2007-1005734
56. Delchier J-C, Benfredj P, Preaux A-M, Metreau J-M, Dhumeaux D. The usefulness of microscopic bile examination in patients with suspected microlithiasis: A prospective evaluation. *Hepatology*. 1986;6(1):118-122. doi:10.1002/hep.1840060123
57. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med*. 1994;154(22):2573-2581. PMID: 7979854
58. Shephard RJ. Physical Activity and the Biliary Tract in Health and Disease. *Sport Med*. 2015;45(9):1295-1309. doi:10.1007/s40279-015-0346-3
59. Colli A, Conte D, Valle S Della, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(12):1370-1378. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05115.x
60. Elta GH, Barnett JL. Meperidine need not be proscribed during sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc*. 1994;40(1):7-9. doi:10.1016/S0016-5107(94)70002-8
61. Thompson DR. Narcotic Analgesic Effects on The Sphincter of Oddi: A Review of The Data and Therapeutic Implications in Treating Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1266-1272. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03536.x
62. Dimou FM, Adhikari D, Mehta HB, Riall TS. Trends in Follow-Up of Patients Presenting to the Emergency Department with Symptomatic Cholelithiasis. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):377-384. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.011
63. Diehl AK. Gallstone Size and the Risk of Gallbladder Cancer. *JAMA J Am Med Assoc*.

1983;250(17):2323. doi:10.1001/jama.1983.03340170049027

64. Bates GC, Brown CH. Incidence of gallbladder disease in chronic hemolytic anemia (spherocytosis). *Gastroenterology*. 1952;21(1):104-109. PMID: 14926818
65. Reiss R, Nudelman I, Gutman C, Deutsch AA. Changing trends in surgery for acute cholecystitis. *World J Surg*. 1990;14(5):567-570. doi:10.1007/BF01658790
66. Barbara L, Sama C, Labate AMM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: The sirmione study. *Hepatology*. 1987;7(5):913-917. doi:10.1002/hep.1840070520
67. Wattchow DA, Hall JC, Whiting MJ, Bradley B, Iannos J, Watts JM. Prevalence and treatment of gall stones after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Br Med J*. 1983;286(6367):763. doi:10.1136/bmj.286.6367.763
68. Villegas L, Schneider B, Provost D, et al. Is Routine Cholecystectomy Required During Laparoscopic Gastric Bypass? *Obes Surg*. 2004;14(2):206-211. doi:10.1381/096089204322857573
69. Karmacharya A, Malla B, Joshi H, Gurung R, Rajbhandari M. The Predictive Value of Pre-Operative Symptoms Including Upper Gastrointestinal Endoscopy Before Laparoscopic Cholecystectomy for Elective Symptomatic Cholecystolithiasis. *Kathmandu Univ Med J*. 2015;11(4):300-304. doi:10.3126/kumj.v11i4.12526
70. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: A cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6-13. doi:10.1002/hep.510300108
71. Senior JR, Johnson MF, DeTurck DM, Bazzoli F, Roda E. In vivo kinetics of radiolucent gallstone dissolution by oral dihydroxy bile acids. *Gastroenterology*. 1990;99(1):243-251. doi:10.1016/0016-5085(90)91254-4
72. Petroni LM, Jazrawi RP, Pazzi P, et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(6):695-700. doi:10.1097/00042737-200012060-00020
73. Burhenne HJ, Stoller JL. Minicholecystostomy and radiologic stone extraction in high-risk cholelithiasis patients. *Am J Surg*. 1985;149(5):632-635. doi:10.1016/S0002-9610(85)80144-6
74. Rabenstein T, Radespiel-Tröger M, Höpfner L, et al. Ten years experience with piezoelectric extracorporeal shockwave lithotripsy of gallbladder stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(6):629-639. doi:10.1097/00042737-200506000-00007
75. Zakko SF, Afdhal NH. Approach to the management of gallstones. (Last updated: Sep, 2020). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-management-of-gallstones>
76. Lee SP, Maher K, Nicholls JF. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology*. 1988;94(1):170-176. doi:10.1016/0016-5085(88)90626-9
77. Sharma BC, Agarwal DK, Dhiman RK, Baijal SS, Choudhuri G, Saraswat VA. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: Effect of bile acid therapy. *Gastroenterology*. 1998;115(1):124-128. doi:10.1016/S0016-5085(98)70373-7
78. Shaffer EA. Gallbladder sludge: What is its clinical significance? *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(2):166-173. doi:10.1007/s11894-001-0015-6
79. Pazzi P, Gamberini S, Buldrini P, Gullini S. Biliary sludge: The sluggish gallbladder. *Dig*

Liver Dis. 2003;35(SUPPL. 3):39-45. doi:10.1016/S1590-8658(03)00093-8

80. Lee YS, Kang BK, Hwang IK, Kim J, Hwang J-H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(7):594-598. doi:10.1097/MCG.0000000000000202
81. Rajguru J, Jain S, Khare S, Fulzele RR, Ghai R. Embryological basis and clinical correlation of the rare congenital anomaly of the human gall bladder: - "The diverticulum" - A morphological study. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(10):2107-2110. doi:10.7860/JCDR/2013/5667.3445
82. Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg.* 1992;79(3):227-229. doi:10.1002/bjs.1800790312
83. Stringer MD, Ceylan H, Ward K, Wyatt JI. Gallbladder polyps in children—classification and management. *J Pediatr Surg.* 2003;38(11):1680-1684. doi:10.1016/S0022-3468(03)00583-9
84. Zakko WF, Zakko SF. Gallbladder polyps. (Last updated: Jul, 2020). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/gallbladder-polyps>
85. Aldridge MC, Bismuth H. Gallbladder cancer: The polyp-cancer sequence. *Br J Surg.* 1990;77(4):363-364. doi:10.1002/bjs.1800770403
86. Andrén-Sandberg Å. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. *N Am J Med Sci.* 2012;4(5):203. doi:10.4103/1947-2714.95897
87. McGregor JC, Cordiner JW. Papilloma of the gallbladder. *Br J Surg.* 1974;61(5):356-358. doi:10.1002/bjs.1800610506
88. Wennmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, Drenth JP, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(8). doi:10.1002/14651858.CD012233.pub2
89. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol.* 2008;98(7):485-489. doi:10.1002/jso.21141
90. Mehrotra B. Gallbladder cancer: Epidemiology, risk factors, clinical features, and diagnosis. (Last updated: Oct, 2020) Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/gallbladder-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-features-and-diagnosis>
91. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v28-v37. doi:10.1093/annonc/mdw324
92. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of Gallbladder Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):331-342. doi:10.1016/j.gtc.2010.02.006
93. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl). doi:10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<171::AID-CNCR2820751306>3.0.CO;2-2
94. Roslyn JJ, DenBesten L, Thompson JE, Silverman BF. Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis. *Am J Surg.* 1980;140(1):126-130. doi:10.1016/0002-9610(80)90428-6
95. Kaminski DL. Arachidonic acid metabolites in hepatobiliary physiology and disease.

- Gastroenterology*. 1989;97(3):781-792. doi:10.1016/0016-5085(89)90655-0
96. Jivegård L, Thornell E, Svanvik J. Pathophysiology of acute obstructive cholecystitis: Implications for non-operative management. *Br J Surg*. 1987;74(12):1084-1086. doi:10.1002/bjs.1800741205
 97. Myers SI, Bartula L. Human cholecystitis is associated with increased gallbladder prostaglandin I₂ and prostaglandin E₂ synthesis. *Hepatology*. 1992;16(5):1176-1179. PMID: 1427655
 98. Akriavidis E, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1997;113(1):225-231. doi:10.1016/S0016-5085(97)70099-4
 99. Csendes A. Simultaneous Bacteriologic Assessment of Bile From Gallbladder and Common Bile Duct in Control Subjects and Patients With Gallstones and Common Duct Stones. *Arch Surg*. 1996;131(4):389. doi:10.1001/archsurg.1996.01430160047008
 100. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does This Patient Have Acute Cholecystitis? *JAMA*. 2003;289(1):80. doi:10.1001/jama.289.1.80
 101. Singer AJ, McCracken G, Henry MC, Thode HC, Cabahug CJ. Correlation Among Clinical, Laboratory, and Hepatobiliary Scanning Findings in Patients With Suspected Acute Cholecystitis. *Ann Emerg Med*. 1996;28(3):267-272. doi:10.1016/S0196-0644(96)70024-0
 102. Kurzweil SM. Hyperbilirubinemia Without Common Bile Duct Abnormalities and Hyperamylasemia Without Pancreatitis in Patients With Gallbladder Disease. *Arch Surg*. 1994;129(8):829. doi:10.1001/archsurg.1994.01420320055010
 103. Kiewiet JJS, Leeuwenburgh MMN, Bipat S, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Imaging in Acute Cholecystitis. *Radiology*. 2012;264(3):708-720. doi:10.1148/radiol.12111561
 104. Zakko SF, Srb S, Ramsby GR. Sensitivity of percutaneous endoscopy compared with ultrasonography in the detection of residue or mucosal lesions after topical gallbladder stone dissolution. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(5):434-438. doi:10.1016/S0016-5107(95)70046-3
 105. Kaoutzanis C, Davies E, Leichtle SW, et al. Is hepato-imino diacetic acid scan a better imaging modality than abdominal ultrasound for diagnosing acute cholecystitis? *Am J Surg*. 2015;210(3):473-482. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.03.005
 106. Solomon RW, Albert Harari A, Dragotti R, D'Alessandro M, Mandava N. Morphine-Modified Hepatobiliary Scanning Protocol for the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Am J Roentgenol*. 2016;207(4):865-870. doi:10.2214/AJR.15.15742
 107. Park MS, Yu JS, Kim YH, et al. Acute cholecystitis: comparison of MR cholangiography and US. *Radiology*. 1998;209(3):781-785. doi:10.1148/radiology.209.3.9844674
 108. Paulson EK. Acute cholecystitis: CT findings. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2000;21(1):56-63. doi:10.1016/S0887-2171(00)90013-1
 109. Benarroch-Gampel J, Boyd CA, Sheffield KM, Townsend CM, Riall TS. Overuse of CT in Patients with Complicated Gallstone Disease. *J Am Coll Surg*. 2011;213(4):524-530. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.008
 110. Derici H. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation. *World J Gastroenterol*. 2006;12(48):7832. doi:10.3748/wjg.v12.i48.7832

111. Lorenz RW, Steffen HM. Emphysematous cholecystitis: diagnostic problems and differential diagnosis of gallbladder gas accumulations. *Hepatogastroenterology*. 1990;37(2):103-106. PMID: 2083919
112. Tellez LG-S, Rodriguez-Montes JA, Lis SF de, Martin LG-S. Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(28):2144-2148. PMID: 10521957
113. Ibrahim IM, Wolodiger F, Saber AA, Dennery B. Treatment of cholecystocolic fistula by laparoscopy. *Surg Endosc*. 1995;9(6):728-729. doi:10.1007/BF00187951
114. Clavien P-A, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. *Br J Surg*. 1990;77(7):737-742. doi:10.1002/bjs.1800770707
115. Strasberg SM. Acute Calculous Cholecystitis. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2804-2811. doi:10.1056/NEJMcp0800929
116. Järvinen H, Renkonen O V, Palmu A. Antibiotics in acute cholecystitis. *Ann Clin Res*. 1978;10(5):247-251. PMID: 736504
117. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):3-16. doi:10.1002/jhbp.518
118. de Santibañes M, Glinka J, Pelegrini P, et al. Extended antibiotic therapy versus placebo after laparoscopic cholecystectomy for mild and moderate acute calculous cholecystitis: A randomized double-blind clinical trial. *Surgery*. 2018;164(1):24-30. doi:10.1016/j.surg.2018.01.014
119. Fuks D, Cossé C, Régimbeau J-M. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg*. 2013;150(1):3-8. doi:10.1016/j.jvisc.2013.01.004
120. Teefey SA, Dahiya N, Middleton WD, et al. Acute Cholecystitis: Do Sonographic Findings and WBC Count Predict Gangrenous Changes? *Am J Roentgenol*. 2013;200(2):363-369. doi:10.2214/AJR.12.8956
121. Wu B, Buddensick TJ, Ferdosi H, et al. Predicting gangrenous cholecystitis. *HPB*. 2014;16(9):801-806. doi:10.1111/hpb.12226
122. Feigal DW, Blaisdell FW. The Estimation of Surgical Risk. *Med Clin North Am*. 1979;63(6):1131-1143. doi:10.1016/S0025-7125(16)31631-5
123. Vollmer CMJ, Zakko SF, Afdhal NH. Treatment of acute calculous cholecystitis. (Last updated: Dec). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-calculous-cholecystitis>
124. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2016;11(1):25. doi:10.1186/s13017-016-0082-5
125. Wu X-D, Tian X, Liu M-M, Wu L, Zhao S, Zhao L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 2015;102(11):1302-1313. doi:10.1002/bjs.9886
126. Farooq T, Buchanan G, Manda V, Kennedy R, Ockrim J. Is Early Laparoscopic Cholecystectomy Safe After the "Safe Period"? *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2009;19(4):471-474. doi:10.1089/lap.2008.0363

127. Roulin D, Saadi A, Di Mare L, Demartines N, Halkic N. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule? *Ann Surg.* 2016;264(5):717-722. doi:10.1097/SLA.0000000000001886
128. Gomes RM, Mehta NT, Varik V, Doctor NH. No 72-hour pathological boundary for safe early laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: A clinicopathological study. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(4):340-345. PMID: 24714318
129. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):89-96. doi:10.1007/s00534-012-0567-x
130. Coccolini F, Catena F, Pisano M, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015;18:196-204. doi:10.1016/j.ijsu.2015.04.083
131. Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. Campion EW, ed. *N Engl J Med.* 2015;373(4):357-365. doi:10.1056/NEJMra1411372
132. Morse BC, Smith JB, Lawdahl RB, Roettger RH. Management of Acute Cholecystitis in Critically Ill Patients: Contemporary Role for Cholecystostomy and Subsequent Cholecystectomy. *Am Surg.* 2010;76(7):708-712. doi:10.1177/000313481007600724
133. McGillicuddy EA, Schuster KM, Barre K, et al. Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly. *Br J Surg.* 2012;99(9):1254-1261. doi:10.1002/bjs.8836
134. Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB.* 2009;11(3):183-193. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00052.x
135. Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol.* 2002;12(7):1778-1784. doi:10.1007/s00330-001-1247-4
136. Fukami Y, Kurumiya Y, Mizuno K, Sekoguchi E, Kobayashi S. Cholecystectomy in octogenarians: be careful. *Updates Surg.* 2014;66(4):265-268. doi:10.1007/s13304-014-0267-y
137. Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Percutaneous Cholecystostomy Versus Gallbladder Aspiration for Acute Cholecystitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Am J Roentgenol.* 2004;183(1):193-196. doi:10.2214/ajr.183.1.1830193
138. Nielsen LBJ, Harboe KM, Bardram L. Cholecystectomy for the elderly: no hesitation for otherwise healthy patients. *Surg Endosc.* 2014;28(1):171-177. doi:10.1007/s00464-013-3144-8
139. Riall TS, Zhang D, Townsend CM, Kuo Y-F, Goodwin JS. Failure to Perform Cholecystectomy for Acute Cholecystitis in Elderly Patients Is Associated with Increased Morbidity, Mortality, and Cost. *J Am Coll Surg.* 2010;210(5):668-677. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.031
140. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of Diabetes on Outcomes in Patients Undergoing Emergent Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *World J Surg.* 2013;37(10):2257-2264. doi:10.1007/s00268-013-2086-6
141. Rezkallah KN, Barakat K, Farrah A, et al. Acute Acalculous Cholecystitis due to primary acute Epstein-Barr virus infection treated with laparoscopic cholecystectomy; a case report.

Ann Med Surg. 2018;35:189-191. doi:10.1016/j.amsu.2018.10.010

142. Wang A-J. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol.* 2003;9(12):2821. doi:10.3748/wjg.v9.i12.2821
143. Wiboltt KS, Jeffrey Jr RB. Acalculous cholecystitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Eur J Surg.* 1997;163(7):519-524. PMID: 9248986
144. Ganpathi IS, Diddapur RK, Eugene H, Karim M. Acute acalculous cholecystitis: challenging the myths. *HPB.* 2007;9(2):131-134. doi:10.1080/13651820701315307
145. Savoca PE, Longo WE, Zucker KA, Mcmillen MM, Modlin IM. The Increasing Prevalence of Acalculous Cholecystitis in Outpatients. *Ann Surg.* 1990;211(4):433-437. doi:10.1097/00000658-199004000-00009
146. Kalliafas S, Ziegler DW, Flancbaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg.* 1998;64(5):471-475. PMID: 9585788
147. Barie PS, Eachempati SR. Acute Acalculous Cholecystitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):343-357. doi:10.1016/j.gtc.2010.02.012
148. Hagino RT, Valentine RJ, Clagett GP. Acalculous cholecystitis after aortic reconstruction. *J Am Coll Surg.* 1997;184(3):245-248. PMID: 9060919
149. Westlake PJ, Hershfield NB, Kelly JK, et al. Chronic right upper quadrant pain without gallstones: does HIDA scan predict outcome after cholecystectomy? *Am J Gastroenterol.* 1990;85(8):986-990. PMID: 2375327
150. Afdhal NH. Acalculous cholecystitis: Clinical manifestations, diagnosis and management. (Last updated: Jun, 2019). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/acalculous-cholecystitis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management>
151. Soria Aledo V, Galindo Iñíguez L, Flores Funes D, Carrasco Prats M, Aguayo Albasini JL. Is cholecystectomy the treatment of choice for acute acalculous cholecystitis? A systematic review of the literature. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2017;109(10):708-718. doi:10.17235/reed.2017.4902/2017
152. Abbas SH, Ghazanfar MA, Gordon-Weeks AN, Reddy SR, Soonawalla Z, Silva MA. Acalculous Cholecystitis: Is an Elective Interval Cholecystectomy Necessary. *Dig Surg.* 2018;35(2):171-176. doi:10.1159/000477780
153. Barie PS, Hydo LJ, Pieracci FM, Shou J, Eachempati SR. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critical Surgical Illness. *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10(5):369-377. doi:10.1089/sur.2009.9935
154. Ziessman HA. Cholecystokinin cholescintigraphy. *Radiol Clin North Am.* 2001;39(5):997-1006. doi:10.1016/S0033-8389(05)70325-0
155. Wang L, Sun W, Chang Y, Yi Z. Differential proteomics analysis of bile between gangrenous cholecystitis and chronic cholecystitis. *Med Hypotheses.* 2018;121:131-136. doi:10.1016/j.mehy.2018.07.004
156. Guarino MPL, Cong P, Cicala M, Alloni R, Carotti S, Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut.* 2007;56(6):815-820. doi:10.1136/gut.2006.109934
157. Jones MW, Gnanapandithan K, Panneerselvam D, Ferguson T. Chronic Cholecystitis.

(Updated: 2020 Oct 1) In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 29261986. Bookshelf ID: NBK470236

158. Kaura SH, Haghighi M, Matza BW, Hajdu CH, Rosenkrantz AB. Comparison of CT and MRI findings in the differentiation of acute from chronic cholecystitis. *Clin Imaging*. 2013;37(4):687-691. doi:10.1016/j.clinimag.2013.02.009
159. Chamrathy M, Freeman LM. Hepatobiliary Scan Findings in Chronic Cholecystitis. *Clin Nucl Med*. 2010;35(4):244-251. doi:10.1097/RLU.0b013e3181d18ef5
160. Guarino MPL. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5029. doi:10.3748/wjg.v19.i31.5029
161. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12211. doi:10.3748/wjg.v21.i43.12211
162. Zakko SF, Zakko WF. Functional gallbladder disorder in adults. (Last updated: Sep, 2020). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/functional-gallbladder-disorder-in-adults>
163. Kraag N, Thijs C, Knipschild P. Dyspepsia—How Noisy Are Gallstones? A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Biliary Pain, Dyspeptic Symptoms, and Food Intolerance. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(5):411-421. doi:10.3109/00365529509093300
164. Hansel SL, DiBaise JK. Functional Gallbladder Disorder: Gallbladder Dyskinesia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):369-379. doi:10.1016/j.gtc.2010.02.002
165. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420-1429.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.033
166. Cox SR, Prince AC, Myers CE, et al. Fermentable Carbohydrates [FODMAPs] Exacerbate Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Re-challenge Trial. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(12):1420-1429. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx073
167. Bates JA, Dinnan K, Sharp V. Biliary hyperkinesia, a new diagnosis or misunderstood pathophysiology of dyskinesia: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;55:80-83. doi:10.1016/j.ijscr.2019.01.011
168. Carr JA, Walls J, Bryan LJ, Snider DL. The Treatment of Gallbladder Dyskinesia Based Upon Symptoms. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19(3):222-226. doi:10.1097/SLE.0b013e3181a74690
169. Hansel SL, DiBaise JK. Gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2008;11(2):78-84. doi:10.1007/s11938-008-0019-5
170. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, et al. Nesfatin-1 Neurons in Paraventricular and Supraoptic Nuclei of the Rat Hypothalamus Coexpress Oxytocin and Vasopressin and Are Activated by Refeeding. *Endocrinology*. 2008;149(3):1295-1301. doi:10.1210/en.2007-1276
171. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides*. 2011;32(1):36-43. doi:10.1016/j.peptides.2010.09.027
172. Yang G-T, Zhao H-Y, Kong Y, Sun N-N, Dong A-Q. Study of the effects of nesfatin-1 on gastric function in obese rats. *World J Gastroenterol*. 2017;23(16):2940. doi:10.3748/wjg.v23.i16.2940

173. Kolgazi M, Cantali-Ozturk C, Deniz R, et al. Nesfatin-1 alleviates gastric damage via direct antioxidant mechanisms. *J Surg Res*. 2015;193(1):111-118. doi:10.1016/j.jss.2014.06.057
174. Ayada C, Toru, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*. 2015;19(1):4-10. PMID: 26435639
175. Dong J, Xu H, Xu H, et al. Nesfatin-1 Stimulates Fatty-Acid Oxidation by Activating AMP-Activated Protein Kinase in STZ-Induced Type 2 Diabetic Mice. Kirchmair R, ed. *PLoS One*. 2013;8(12):e83397. doi:10.1371/journal.pone.0083397
176. Könczöl K, Pintér O, Ferenczi S, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *Int J Obes*. 2012;36(12):1514-1521. doi:10.1038/ijo.2012.2
177. Dore R, Levata L, Gachkar S, et al. The thermogenic effect of nesfatin-1 requires recruitment of the melanocortin system. *J Endocrinol*. 2017;235(2):111-122. doi:10.1530/JOE-17-0151
178. Wang Y, Li Z, Zhang X, et al. Nesfatin-1 promotes brown adipocyte phenotype. *Sci Rep*. 2016;6(1):34747. doi:10.1038/srep34747
179. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;201(1):115-123. doi:10.1007/s00213-008-1252-2
180. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(11):775-784. doi:10.18632/aging.100207
181. Çatlı G, Anık A, Küme T, et al. Serum nesfatin-1 and leptin levels in non-obese girls with premature thelarche. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(8):909-913. doi:10.1007/s40618-015-0277-8
182. Garcia-Galiano D, Navarro VM, Roa J, et al. The Anorexigenic Neuropeptide, Nesfatin-1, Is Indispensable for Normal Puberty Onset in the Female Rat. *J Neurosci*. 2010;30(23):7783-7792. doi:10.1523/JNEUROSCI.5828-09.2010
183. Legg-St Pierre CB, Mackova M, Miskiewicz EI, Hemmings DG, Unniappan S, MacPhee DJ. Insulinotropic nucleobindin-2/nesfatin-1 is dynamically expressed in the haemochorial mouse and human placenta. *Reprod Fertil Dev*. 2018;30(3):519. doi:10.1071/RD16486
184. Chung Y, Kim H, Seon S, Yang H. Serum Cytokine Levels are related to Nesfatin-1/NUCB2 Expression in the Implantation Sites of Spontaneous Abortion Model of CBA/j × DBA/2 Mice. *Dev Reprod*. 2017;21(1):35-46. doi:10.12717/DR.2017.21.1.035
185. Kabul Gurbulak E, Gurbulak B, Akgun IE, et al. Prediction of the Grade of Acute Cholecystitis by Plasma Level of C-Reactive Protein. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(4):e28091. doi:10.5812/ircmj.17(4)2015.28091
186. Bouassida M, Zribi S, Krimi B, et al. C-reactive Protein Is the Best Biomarker to Predict Advanced Acute Cholecystitis and Conversion to Open Surgery. A Prospective Cohort Study of 556 Cases. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(12):2766-2772. doi:10.1007/s11605-019-04459-8
187. Sakalar S, Ozakın E, Cevik AA, et al. Plasma Procalcitonin Is Useful for Predicting the Severity of Acute Cholecystitis. *Emerg Med Int*. 2020;2020:1-6. doi:10.1155/2020/8329310
188. Yuzbasioglu Y, Duymaz H, Sen Tanrikulu C, et al. Role of Procalcitonin in Evaluation of the Severity of Acute Cholecystitis. *Eurasian J Med*. 2017;48(3):162-166.

doi:10.5152/eurasianmedj.2016.0052

189. Lee SJ, Park EJ, Lee KJ, Cha YS. The delta neutrophil index is an early predictive marker of severe acute cholecystitis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(11):1593-1598. doi:10.1016/j.dld.2019.03.026
190. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim S-J. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2014;14(1):100. doi:10.1186/1471-2482-14-100
191. Sato N, Kinoshita A, Imai N, et al. Inflammation-based prognostic scores predict disease severity in patients with acute cholecystitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(4):484-489. doi:10.1097/MEG.0000000000001063
192. Temizi A, Özdemir Y, Aslan A, et al. Role of complete blood counts parameters in diagnosis of acute cholecystitis. *Acta Medica Mediterr.* 2017;3:411-416. doi:10.19193/0393-6384_2017_3_060
193. Bedel C. Can we use neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis? *Ortadoğu Tıp Derg.* 2019;11(4):404-408. doi:10.21601/ortadogutipdergisi.505193
194. Ertok İ, Karakayalı O, Kocasaban DU. Clinical importance of neutrophil/lymphocyte ratio in differential diagnosis of acute cholecystitis and cholelithiasis. *Kocaeli Med J.* 2016;5(3):6-11.
195. Algin A, Gulacti U, Inan İ, Erdogan MO, Colak S, Sariaydin M. Relationship between serum Pentraxin 3 and pro-adrenomedullin levels with acute cholecystitis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(7):1268-1272. doi:10.1016/j.ajem.2018.09.024
196. Park JW, Kim O-H, Lee SC, et al. Serum level of visfatin can reflect the severity of inflammation in patients with acute cholecystitis. *Ann Surg Treat Res.* 2020;99(1):26. doi:10.4174/astr.2020.99.1.26
197. Mok KWJ, Reddy R, Wood F, et al. Is C-reactive protein a useful adjunct in selecting patients for emergency cholecystectomy by predicting severe/gangrenous cholecystitis? *Int J Surg.* 2014;12(7):649-653. doi:10.1016/j.ijssu.2014.05.040
198. Real-Noval H, Fernández-Fernández J, Soler-Dorda G. Predicting factors for the diagnosis of gangrene acute cholecystitis. *Cir Cir.* 2019;87(4). doi:10.24875/CIRU.18000706
199. Raffee L, Kuleib S, Oteir A, et al. Utility of leucocytes, inflammatory markers and pancreatic enzymes as indicators of gangrenous cholecystitis. *Postgrad Med J.* 2020;96(1133):134-138. doi:10.1136/postgradmedj-2019-137095