



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

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ'NDE AKUT VE KRONİK KOLESİSTİT**  
**NEDENİ İLE KOLESİSTEKTOMİ AMELİYATI**  
**YAPILAN HASTALARIN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK**  
**BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Musa Sinan EREN**

**KARS**

**2016**

**T.C.**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**  
**Prof. Dr. Mahmut Can YAĞMURDUR**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ'NDE AKUT VE KRONİK KOLESİSTİT**  
**NEDENİ İLE KOLESİSTEKTOMİ AMELİYATI**  
**YAPILAN HASTALARIN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK**  
**BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Turgut ANUK**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Musa Sinan EREN**  
**KARS**  
**2016**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi birikimini benle paylaşan, etik kurallarını öğreten, sorumluluk sahibi birey olmayı öğütleyen saygıdeğer hocalarıma, başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mahmut Can YAĞMURDUR, Doç .Dr. Barlas SÜLÜ, Yrd. Doç. Dr. Tülay DİKEN ALLAHVERDİ, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Turgut ANUK'a, Yrd. Doç. Dr. Kenan BİNNETOĞLU'na, beraber çalışma fırsatı bulduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr. Neşet KÖKSAL ve Doç. Dr. Yusuf GÜNERHAN'a, yetişmemde pay sahibi olan değerli büyüklerim Dr. Hasan ALTUN ve Dr. Elif İLİNGİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda patolojik verilerin yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Yasemen ADALI'ya, istatistiksel verilerin yorumlanmasında katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Yavuz KARABAĞ'a, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım İhsan Volkan PENÇEK ve Harun BAYRAM'a, hastanemizin tüm hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda varlığı ile bana güç katan eşim Kübranur'a ve neşe kaynağım oğlum Yusuf'a teşekkürlerimi sunarım.

**Musa Sinan EREN**

**Kars-2016**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa	No
ÖNSÖZ.....		II
İÇİNDEKİLER.....		III
ÖZET.....		V
ABSTRACT.....		VII
ŞEKİL ve RESİMLER LİSTESİ.....		IX
TABLO ve GRAFİKLER LİSTESİ.....		X
KISALTMA LİSTESİ.....		XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....		1
2.GENEL BİLGİLER.....		2
2.1. Tarihçe.....		2
2.2. Anatomi.....		3
2.2.1 Ana Hepatik Kanal Oluşumu ve Hepatik Duktuslar .....		3
2.2.2. Safra Kesesi .....		4
2.2.3. Koledok.....		10
2.3. Fizyoloji.....		11
2.4. Safra Taşları Patofizyolojisi .....		13
2.4.1. Safra Taşı Tipleri.....		14
2.4.2. Safra Taşı Oluşumu için Risk Faktörleri.....		17
2.5. Safra Taşı Hastalığı.....		19
2.5.1. Asemptomatik Safra Taşları.....		19
2.5.2. Biliyer Kolik.....		19
2.5.3. Akut Kolesistit.....		19
2.5.4. Kronik Kolesistit.....		21
2.5.5. Kolesistoenterik Fistül ve Safra Taşı İleusu.....		21
2.5.6. Koledokolitiazis.....		21
2.5.7. Kolanjit.....		22

<b>2.6. Tanı Yöntemleri.....</b>	<b>22</b>
<b>2.7. Safra Kesesinde Metaplazi, Displazi ve Karsinom.....</b>	<b>25</b>
2.7.1. Metaplazi.....	25
2.7.2. Displazi.....	25
2.7.3. Safra Kesesi Karsinomları.....	26
<b>2.8. Tedavi.....</b>	<b>28</b>
2.8.1. Açık Kolesistektomi.....	30
2.8.2. Laparoskopik Kolesistektomi.....	31
2.8.2.1. Laparoskopik Kolesistektomi Hakkında Genel Bilgiler....	31
2.8.2.2. Laparoskopik Kolesistektomi’de Teknik.....	34
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>38</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6.SONUÇLAR .....</b>	<b>59</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>61</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>69</b>

## ÖZET

### **Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Akut ve Kronik Kolesistit Nedeni ile Kolesistektomi Ameliyatı Yapılan Hastaların Klinik ve Histopatolojik Bulgularının Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Çalışmamızın amacı kliniğimizde kolesistektomi ameliyatı yapılan akut ve kronik kolesistit hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar, klinik ve ameliyat bulgularının irdelenmesi, klinik deneyimlerimizin bildirilmesi; etyopatogenezi net olarak ortaya konamamış safra kesesi kanserlerinde birçok araştırmacı tarafından öne sürülen metaplazi-displazi-karsinom sekansının Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde incelenmesidir.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2012 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde akut ve kronik kolesistit nedeni ile kolesistektomi ameliyatı yapılan 552 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar klinik bulguları değerlendirilirken kronik kolesistit grubu (Grup 1) ve akut kolesistit grubu (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında yaş ortalaması ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir. Akut kolesistit atağı geçirenler ve geçirmeyen hastalar arasında açığa geçilme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Laparoskopik ve açık kolesistektomi ameliyatı yapılan hasta grupları arasında postoperatif hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Hastanede postoperatif ortalama yatış süresinin Grup 2'de daha uzun olduğu izlenmiştir ( $p<0,001$ ). Serum ALT, AST, GGT değerleri iki grup arasında benzer olup, WBC ve ALP değerlerinin Grup 2'de daha yüksek olduğu gözlenmiştir. ( $p<0,01$ ). Geçirilmiş akut kolesistit atağı ve geçirilmiş sarılık öyküsünün Grup 2'de daha sık olduğu tesbit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Hastaların 17 (% 3,08)'sinde saf gastrik metaplazi, 11 (% 1,99)'inde saf intestinal metaplazi, 1 (% 0,18)'inde pankreatik metaplazi izlenmiştir. Gastrik metaplazi ve intestinal metaplazi birlikteliği 2 (% 0,36), gastrik metaplazi ve displazi birlikteliği 2 (% 0,36), gastrik metaplazi ve displazi birlikteliği 2 (% 0,36)

hastada gözlenmiştir. Adenokarsinom gözlenen 3 ( %0,54 ) hastanın 1 ( %0,18 )'inde intestinal tipte metaplastik odaklar tesbit edilmiştir. Gastrik metaplazi ve intestinal metaplazi izlenen hastalar ile izlenmeyen hastaların ortalama en büyük safra kesesi taşı boyutunun benzer olduğu görülmüştür. Displazi ve adenokarsinom gözlenen hastaların ortalama en büyük taş boyutlarının daha büyük olduğu tesbit edilmiştir (  $p<0,05$  ). Safra kesesi spesimen duvar kalınlığı gastrik metaplazi, intestinal metaplazi ve displazi gözlenenler ile gözlenmeyen hastalarda benzer gözlenmiştir. Adenokarsinom gözlenen hastaların spesimen duvar kalınlıklarının anlamlı olarak daha kalın olduğu görülmüştür (  $p<0,01$  ).

**Sonuç:** Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde akut ve kronik kolesistit nedeni ile kolesistektomi ameliyatı yapılan hastaların klinik bulguları çoğunlukla literatür ile uyumlu bulunmuştur. Kuzey Doğu Anadolu Bölgesi'nde görülen safra kesesi epitelyal lezyonları insidansının, metaplazi-displazi-karsinom sekansının incelendiği diğer retrospektif çalışmalar ile benzer olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolesistektomi, Gastrik Metaplazi, İntestinal Metaplazi, Displazi, Safra Kesesi Kanseri

## ABSTRACT

### **Evaluation of clinical and histopathological findings of acute and chronic cholecystitis patients who underwent cholecystectomy at Kafkas University Medicine Faculty General Surgery Clinic**

**Aim:** The aim of this study is investigation of demographic, laboratory features and surgery findings of acute and chronic cholecystitis patients who underwent cholecystectomy. It is also aimed to report our clinical experience and examine metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence at Northeastern Anatolia region, which was reported by several studies for gall bladder cancers with unknown etiology.

**Method and Material:** 552 patients diagnosed with acute and chronic cholecystitis and underwent cholecystectomy at Kafkas University Medicine Faculty General Surgery Clinic between January 2012-2016 were admitted to this study. Patients were divided to two groups according to clinical findings. Chronic cholecystitis group was named as group one named acute cholecystitis group was named as group two.

**Results:** There were no statistically significant differences between the subjects included in the study according to age and sex. There was a statistically significant difference of converting to open surgery between patients who had an acute cholecystitis attack and who did not experience an acute cholecystitis attack ( $p < 0,05$ ). Postoperative hospital stay time was statistically different between patients who underwent laparoscopic and open cholecystectomy ( $p < 0,05$ ). Postoperative hospital stay time is observed to be longer in Group 2 ( $p < 0,001$ ). Serum ALT, AST, GGT levels were similar between two groups, WBC and ALP levels were higher at Group 2 ( $p < 0,01$ ). This group is also observed to have more frequently had acute cholecystitis attack and past jaundice history ( $p < 0,001$ ). 17 patient had pure gastric metaplasia (%3,08), 11 patient had pure intestinal metaplasia (%1,99) and 1 patient had pancreatic metaplasia (%0,18). 2 patients had both gastric and intestinal metaplasia (%0,36), two patients had both gastric metaplasia and dysplasia (%0,36). 3 patients had adenocarcinoma (%0,54) and 1 of these patients had intestinal type metaplasia focuses (%0,18). The mean biggest gallbladder stone sizes were similar between patients with gastric metaplasia and intestinal metaplasia and patients without metaplasia and dysplasia. Mean biggest gallbladder stone size were bigger at patients with dysplasia



and adenocarcinoma ( $p<0,05$ ). Gallbladder specimen wall thickness was similar between gastric metaplasia, intestinal metaplasia, dysplasia and patients without metaplasia, dysplasia. Adenocarcinoma patients had significant thicker gallbladder specimen wall ( $p<0,01$ ).

**Conclusion:** Clinical findings of our patients were consistent with literature. Gallbladder epithelial lesion incidence of Northeastern Anatolia region was similar with previous retrospective studies about metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence.

**Keywords:** Cholecystectomy, Gastric Metaplasia, Intestinal Metaplasia, Dysplasia, Gallbladder Cancer



## ŞEKİL ve RESİMLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Ekstrahepatik ve intrahepatik safra yolları .....	<b>4</b>
<b>Şekil 2.</b> Safra kesesi ve komşu yapıların görünümü .....	<b>6</b>
<b>Şekil 3.</b> Safra kesesinin bazı yapısal anomalileri .....	<b>8</b>
<b>Şekil 4.</b> Sistik kanal anatomik varyasyonları .....	<b>8</b>
<b>Şekil 5.</b> Hepatik kanal anomalileri ve görülme oranları .....	<b>9</b>
<b>Şekil 6.</b> Safra kesesinde görülen vasküler anomaliler .....	<b>10</b>
<b>Şekil 7.</b> Calot üçgeni .....	<b>11</b>
<b>Resim 1.</b> Yaklaşık 2 cm boyutlarında multipl taşlar içeren kolesistektomi spesimeni..	<b>15</b>
<b>Resim 2.</b> Safra kesesi lümeninde yaklaşık 26 mm boyutunda akustik gölgelenme veren hiperekojen taş ile uyumlu ultrasonografi görüntüsü.....	<b>23</b>
<b>Resim 3.</b> Atipik nükleer ve atipik hücresel özellikler gösteren glandüler formasyonlar ve aktif kronik hücre varlığı gözlenen adenokarsinoma in situ olgusu (Hematoksilen- Eozin boyama, 400 X).....	<b>27</b>
<b>Resim 4.</b> Laparoskopik kolesistektomi ameliyatında peroperatif çekilmiş monitör görüntüsü.....	<b>36</b>

## TABLO ve GRAFİKLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Ameliyat öncesi akut kolesistit atağı geçiren/geçirmeyen hastaların ameliyat yöntemine göre dağılımı.....	<b>42</b>
<b>Tablo 2.</b> Gruplar arası serum WBC, ALT, AST, GGT, ALP değerleri farkları.....	<b>44</b>
<b>Tablo 3.</b> Gastrik metaplazi görülen olgularda USG’de gözlenen ortalama taş boyutu ve spesimen ortalama duvar kalınlığı.....	<b>47</b>
<b>Tablo 4.</b> İntestinal metaplazi görülen olgularda USG’de gözlenen ortalama taş boyutu ve spesimen ortalama duvar kalınlığı.....	<b>47</b>
<b>Tablo 5.</b> Displazi görülen olgularda USG’de gözlenen ortalama taş boyutu ve spesimen ortalama duvar kalınlığı.....	<b>47</b>
<b>Tablo 6.</b> Adenokarsinom tanısı alan olgularda USG’de gözlenen ortalama taş boyutu ve spesimen ortalama duvar kalınlığı .....	<b>48</b>
<b>Grafik 1.</b> Ameliyat yöntemine olguların yıllara göre dağılımı .....	<b>40</b>
<b>Grafik 2.</b> Laparoskopik yöntemden açık yöntemge geçilme nedenleri.....	<b>41</b>
<b>Grafik 3.</b> Ameliyat yöntemine göre postoperatif ortalama yatış süreleri .....	<b>43</b>
<b>Grafik 4.</b> Gruplar arası ortalama postoperatif yatış süresi farkları .....	<b>45</b>
<b>Grafik 5.</b> Gastrik metaplazi, intestinal metaplazi, pankreatik metaplazi, displazi, adenokarsinom gözlenen hastaların tek başına veya birlikte görülme dağılımı.....	<b>46</b>

## KISALTMA LİSTESİ

CCK.....	: Kolesistokinin
CCK-PZ.....	: Kolesistokinin-pankrezimin
HMG-CoA.....	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A
TPN.....	: Total parantral nütisyon
IL-2.....	: İnterlökün 2
PGE2.....	: Prostaglandin E2
CRP.....	: C-reaktif protein
WBC.....	: White blood cell, lökosit
AST.....	: Aspartat aminotransferaz
ALT.....	: Alanin aminotransferaz
ALP.....	: Alkalen fosfataz
GGT.....	: Gama glutamil transferaz
E.Coli.....	: Escherichia Coli
USG.....	: Ultrasonografi
BT.....	: Bilgisayarlı tomografi
MRCP.....	: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
ERCP.....	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
PTK.....	: Perkütan transhepatik kolanjiografi
SILS.....	: Single incision laparoscopic surgery

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş toplumlarda erişkin nüfusun %10 ila %15'inde görülen safra kesesi taşları önemli bir sağlık sorunudur (1). Safra taşları genellikle asemptomatik olup prevalansı yaşla beraber artar. Avrupa' da 60 yaş üzeri kadınların %30'unda, erkeklerin %15'inde safra kesesi taşı olduğu bildirilmiştir (2).

Vaka-kontrol çalışmalarında safra kesesi taşı olan ve olmayan olgular incelenerek; etnik köken, genetik özellikler, ileri yaş, bayan cinsiyet gibi modifiye edilemeyen ve diyet, fiziksel aktivite, hızlı kilo kaybı, obezite gibi modifiye edilebilir risk faktörleri tesbit edilmiştir (3).

Kolesistektomi Amerika Birleşik Devletleri' nde en sık uygulanan elektif abdominal cerrahi girişim olup, yılda 750.000'den fazla hastaya kolesistektomi ameliyatı yapılmaktadır (4,5). Günümüzde laparoskopik kolesistektomi hastane yatış süresinin kısa olması, hastaların günlük işlere daha erken başlayabilmesi gibi kolaylıklar sağlayan güvenli ve efektif bir cerrahi girişimdir (6).

Safra kesesi kanserleri diğer kanserlere göre etiyojisi ve patogenezi hakkında daha az bilgi mevcut olan kanserlerdir. Her ne kadar gelişen teknoloji ile beraber görüntüleme yöntemleri gelişse de, prognozu çok kötü olan safra kesesi kanserlerinin ancak %10'u preoperatif tanı alabilmektedir (7). Bu kanserlerin oluşum basamakları net ortaya konamamıştır. Safra kesesinde diğer endodermden köken alan gastrointestinal sistem organlarda olduğu gibi değişikliklerin gözlenmesi olağandır. Olası bir metaplazi, displazi, karsinoma in situ dizgesinin büyük kısmını adenokarsinomların oluşturduğu safra kesesi kanserlerinin oluşma patogenezinde tıpkı midede gözlenen intestinal metaplazi gibi, rolü olabileceği birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir (8-11).

Çalışmamızın amacı kliniğimizde kolesistektomi ameliyatı yapılan akut ve kronik kolesistit hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar, klinik ve ameliyat bulgularının irdelenmesi, klinik deneyimlerimizin bildirilmesi; etyopatogenezi net olarak ortaya konamamış safra kesesi kanserlerinde birçok araştırmacı tarafından öne sürülen metaplazi-displazi-karsinom sekansının Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde incelenmesidir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tarihçe

Safra kesesi taşı ve hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar içinde sık görülen ve genel cerrahi kliniklerine en sık başvurulanan hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Yıllık yeni vaka insidansı 1.000.000 kişi, prevalans 20.000.000 kişi civarındadır. Yıllık kolesistektomi sayısı, 700.000'den fazladır. ABD, Avustralya, bazı Avrupa ülkelerinde safra taşı daha sık görülürken (%10-15), Çin, Rusya, İran, Hindistan ve bazı Afrika ülkelerinde daha az (%1-5) görülmektedir (12). Moynihan'ın, bir zamanlar, safra taşları için sarf ettiği "safra taşları, içindeki organizmanın anısına dikilmiş bir mezar taşıdır" şeklindeki aforizması durumun ciddiyetini belirten önemli bir yaklaşımdır (13).

Safra taşının varlığı Gray tarafından ilk kez 3000 yıllık eski mısır yapıtlarında, mumyalarda gösterilmiştir. Safra taşları ilk defa V. Yüzyılda Yunanlı Dr. Alexander Trallinus tarafından tanımlanmış, aynı yazar safra yolu taşlarını da tanımlamıştır (14). İlk tedavi Çin (Shennong Bencao Jing) ve Hindistan kaynaklarında rapor edilmiştir.

Safra taşı hastalıklarının varlığının bilinmesi ve bu kadar eskiye dayanmasına rağmen asepsinin cerrahide yer almasından sonra, yani 19. yy.'ın 2. yarısından itibaren cerrahi girişimle tedavi edilebilir hastalıklardan olmuştur (15). Safra kesesi rahatsızlıkları nedeniyle cerrahi girişim ilk kez 1867 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kolesistostomi yapılan bir hastada gerçekleşti (16). İlk kolesistektomi ise 1882 yılında Berlin'de Langenbuch tarafından yapılmıştır. Daha sonraları koledok taşı nedeni ile İsviçre'de Courvoisier 1890 yılında ilk koledokolitotomiyi gerçekleştirmiştir (17).

Hipokrat'ın, spekulumu rektum ve vajina içine sokarak bu organları incelemesi tarihteki ilk endoskopik inceleme olarak kabul edilmektedir. Daha sonra İbn-i Sina kaynaklarına göre bir diğer bilim adamı Abdulkasım'ın (936-1013) bir ayna aracılığı ile ışık yansıtarak vajina ve serviksi incelediği bildirilmektedir. Daha sonra uzun bir dönem duraksamaya giren endoskopik girişimler Philipp Bozzini (1773-

1809) tarafından aydınlatma problemlerini çözmek amacıyla geliştirilen “Lichtleiter” isimli ışık kaynağının bulunmasıyla yeniden alevlenmiştir. Philipp Bozzini modern endoskopinin mucidi sayılır ve endoskopi ile iç organlarında görüntülenmesine yardımcı olmuştur (16). Bu yıllardaki tıp camiası yeni tekniği çok kabul etmemiş ve yayılmasını engellemiştir. Deneysel amaçlı ilk tanısal laparoskopik 1902 yılında Alman cerrah George Kelling tarafından köpeklerde karın içini görüntülemek suretiyle yapılmışken insanlarda ilk tanısal laparoskopik serisi Alman cerrah H.C. Jacobeus tarafından 1910 yılında 80 vaka olarak tıp literatürüne girmiştir (14).

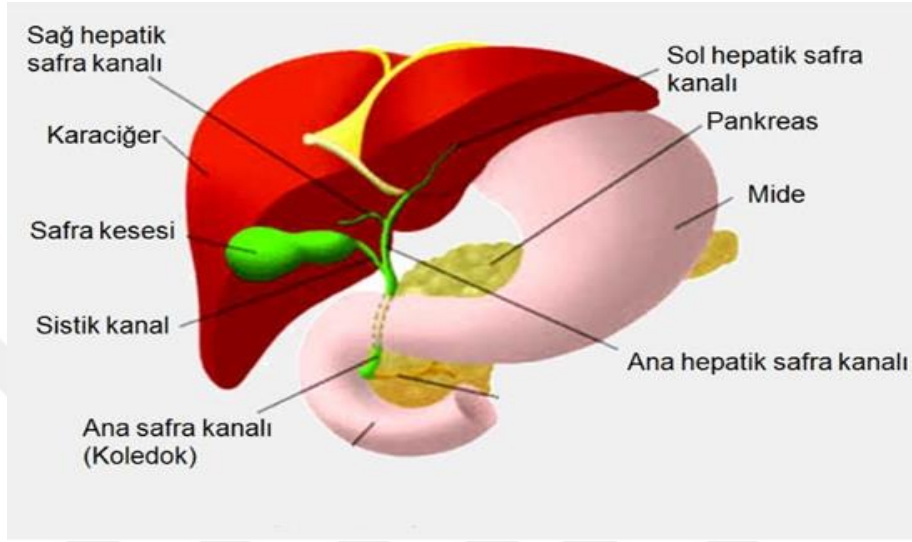
Laparoskopik kolesistektomi ilk olarak bir hayvan modeli üzerinde Frimberger ve arkadaşları tarafından 1979’da uygulanmıştır. Genel Cerrahide laparoskopinin kullanıma sokulması 1980’lerde bilgisayarlı televizyon kamerasının kullanıma girmesiyle birlikte olmuştur. Bu tip kameralar video laparoskopinin yaygın bir şekilde uygulanmasına olanak vermiştir. 1985 yılında Almanya’da Erik Mühe’nin gerçekleştirdiği ilk laparoskopik kolesistektomi ve iki yıl sonra Fransa’da Philip Mouret’nin bu yeni tekniği videoskopik olarak uygulaması ise bu alanda son 15 yılda meydana gelen hızlı gelişmenin ilk kıvılcımları olmuştur. 1989 yılında Dubois ve arkadaşları standart multi ponksiyon tekniği ile yapılan ilk laparoskopik kolesistektomiyi yayınlamıştır (17). Türkiye’de ilk laparoskopik kolesistektomiyi 1990 yılı Ekim ayında, Prof. Dr. Ergün Göney, o günkü adıyla İstanbul SSK Okmeydanı Hastanesi’nde gerçekleştirmiştir.

## **2.2. Anatomi**

### **2.2.1. Ana Hepatik Kanal Oluşumu ve Hepatik Duktuslar**

İntrahepatik segmenter safra duktusları birleşerek lobar duktusları, daha sonra bunlar da kendi aralarında birleşerek sağ ve sol hepatik duktusları meydana getirmektedirler. Böylece ekstrahepatik safra sistemi başlamış olmaktadır. Karaciğerin sekretuar işlevi ile ilgili ekstrahepatik bilier pasajı oluşturan anatomik yapılar sırasıyla sağ ve sol hepatik duktus, ana hepatik duktus, safra kesesi, duktus sistikus ve koledok’tan oluşmaktadır. Bu anatomik yapılar, hepatoduodenal ligament içinde portal ven ve hepatik arter dalları ile birlikte, safra yolları ve hepatik arter önde, portal ven ise arkada olmak üzere yerleşmişlerdir. Sağ hepatik kanalın ortalama uzunluğu 0.9

cm, sol hepatik kanalın ise 1.7 cm dir. Ana (ortak) hepatik kanal, sağ ve sol hepatik kanalların porta hepatisde, karaciğerin transvers fissürünün derinliklerinde birleşmesi ile oluşur. Ana hepatik kanal aşağıya ve arkaya doğru ilerleyerek duktus sistikus ile birleşir ve koledok'u oluşturur. Ana hepatik kanalın ortalama uzunluğu 4 (1-7.5) cm kadardır (18,19). (Şekil 1)



Şekil 1. Ekstrahepatik ve intrahepatik safra yolları

### 2.2.2.Safra Kesesi

Safra kesesi karaciğerin sağ ve sol lobunu birleştiren anatomik çizgi üzerinde, kendi yatağı olan fossa vesicae fella içinde yerleşmiş armut şeklinde bir organdır. Bir başka deyişle bu fossa, segment IV ile karaciğer sağ lobunun birleşim yeridir. Safra kesesi 8–12 cm uzunluğunda ve 4-5 cm genişliğindedir. Yaklaşık 30-60 cc hacim kapasitesine sahiptir. Safra kesesinin arka alt yüzeyi peritonla kaplıdır. Bazen de safra kesesi tamamen peritonla kaplı olabilmektedir. Bu durumda bir mezenter yardımıyla karaciğer yatağına asılı olmaktadır.

Anatomik olarak; fundus, korpus, infundibulum, kollum (boyun) ve sistik kanaldan oluşur.

1) Fundus: Karaciğerin alt kenarında olup tamamen peritonla kaplıdır. Bu kısım daha çok kas dokusundan oluşmaktadır. Safra kesesinin geniş şişkin kısmıdır. Fundus aşağıya ileri ve sola doğru yönelir. Karaciğer kenarında sistik çentiğe yerleşir ve



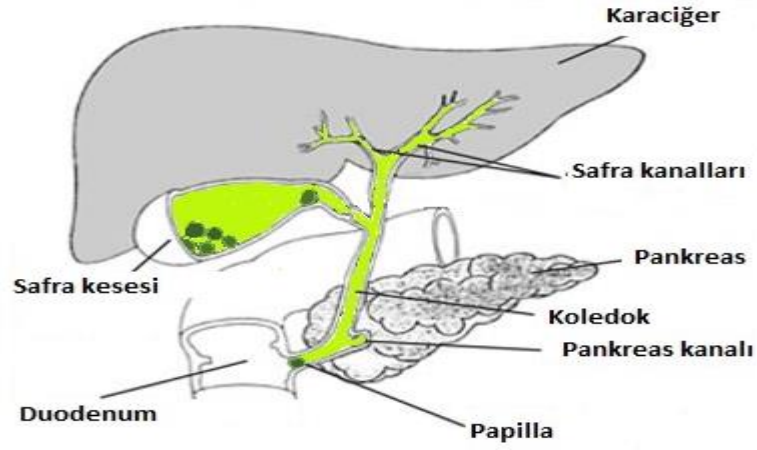
çentikten bir cm ya da daha fazla miktarda taşar. Dokuzuncu kıkırdak kaburga seviyesinde, rektusun lateral kenarı hizasında karın ön duvarıyla, arkada ise transvers kolon başlangıç kısmı ile temas halindedir. Fundus bazen kendi üzerine katlanarak 'frıgıyalı şapkası' adı verilen deformite oluşur. Bu durumda taş oluşumu riskinin arttığı bilinmektedir.

2) Korpus: Arkaya, yukarıya ve içe doğru bir eğilimle yer almaktadır. Bu kısım daha ziyade elastik dokulardan oluşmaktadır. Üst yüzü karaciğer, alt yüzü transvers kolonun sağ parçası, daha arkada pars superior duodeni ve pars descendens duodeni'nin üst parçası ile komşuluk yapar. Ekstrahepatik bölümü periton tarafından örtülüdür.

3) İfundibulum: Boyun ile gövde arasındaki parçadır. Sistik arterin giriş yeridir. Boyun bölgesinde konkav, genişlemiş şekilde görülen bu alana infundibulum veya Hartmann poşu adı verilmektedir. Bu poş sıklıkla taşa bağlı akut veya kronik enfeksiyonlarla ilişkilidir.

4) Kollum: Genellikle S şeklinde aşağıya doğru uzanıp sistik kanalla birleşerek sonlanır. Safra kesesi kollum kısmı karaciğere gevşek bağ dokusu ile yapışmıştır. Sistik arter çoğunlukla bu bağ dokusu içinde yerleşmiştir. Sistik fossa'nın en derin parçası olan safra kesesi boynu küçük omentumun en üstteki serbest parçası içinde uzanır. Boyun içinde yukarıdan kateterizasyonu zorlaştıran mukoza hattının oluşturduğu spiral valvler mevcuttur. Bu özellik safra kesesi korpusu ile sistik kanal arasında 'ampulla' görevi yapar. Sistik kanalın spiral valvleri ile karışıklık yaratmaz. Boyunda distansiyon meydana gelince bu valvler spiral kanala döner. Bu valvler bir enstrümanın geçişine engel olur ve taş geçişini de durdurabilmektedir.

5) Duktus Sistikus: Safra kesesi, değişiklikler göstermekle birlikte yaklaşık 3 mm genişliğinde ve 2-4 cm uzunluğundaki duktus sistikus aracılığı ile ekstrahepatik kanallara açılmaktadır. Duktus sistikus aşağı arkaya, kese boynunun medialine uzanmakta, ortak hepatic kanalla birleşerek koledok'u oluşturmaktadır. Duktus sistikus bu birleşmeden önce kısa bir mesafe ortak hepatic kanal ile paralel olarak seyretmektedir. Ekstrahepatik safra yolları anatomik varyasyonların en sık rastlandığı yerlerden biridir ve duktus sistikusun çok sayıda anatomik varyasyonu tanımlanabilir (18). (Şekil 2)



**Şekil 2.** Safra kesesi ve komşu yapıların görünümü

### **Safra kesesinin yapısı:**

Safra kesesi içten dışa doğru dört tabakadan meydana gelmiştir. Bunlar;

1) Mukoza tabakası (tunica mucosa) : Silindirik epitel ve lamina propria'dan meydana gelmiştir. Kese içerisinde kabartılar (plicae mucosae) meydana getirir. Bu plikalar sayesinde safra kesesi genişleyebilir. Yine mukozal hücreler, sodyum ve pasif olarak klorid ve suyu safradan alarak, safranin konsantre edilmesine ve koyu-yapışkan olmasına yardım eder. Sekretuar bezler daha çok infundibulum ve boyun bölgesinde bulunurlar.

2) Müsküler tabaka (tunica muscularis) : İki katlı düz kas yapısından oluşmuştur.

3) Perimuskuler bağ dokusu tabakası : Müsküler tabakayı sarar. Özellikle karaciğer ile birleşen yüzde gelişmiştir.

4) Seröz tabaka (tunica serosa) : Organın ön yüzünde paryetal periton ile sarılmış tabakasıdır.

### **Safra kesenin damarları:**

Safra kesesinin arteryel kan akımı sistik arter tarafından sağlanmaktadır. Sistik arter %95 oranında sağ hepatik arterden çıkan terminal bir arterdir. %5 oranında sol hepatik arter, ana hepatik arter, gastroduodenal arter'den çıkabilmektedir. Hastaların % 25 'inde çift sistik arter olabilmektedir. Sistik arter, safra kesesini, hepatik

duktusları ve üst koledok'u beslemektedir. Venöz dolaşımı sistik ven aracılığı ile direk olarak vena porta hepatis'e açılır. Ayrıca karaciğer ve safra kesesi arasında küçük arter ve venler bulunmaktadır. Lenfatik damarları safra kesesi kollum'u civarındaki sistik nodlara drene olur. Daha sonra nodi lymphatici hepatici yoluyla nodi lymphatici coeliaci'ye drene olur.

### **Safra kesesi innervasyonu:**

Parasempatik sinir liflerini nervus vagus'dan, sempatik sinir liflerini ise pleksus çölyakus'dan alır. Duyusal sinir lifleri nervus frenikus tarafından iletilir. Bu nedenle organın inflamasyonu halinde ağrı sağ omuzda ya da interskapuler alanda hissedilir.

### **Safra kesesinin boşalımı:**

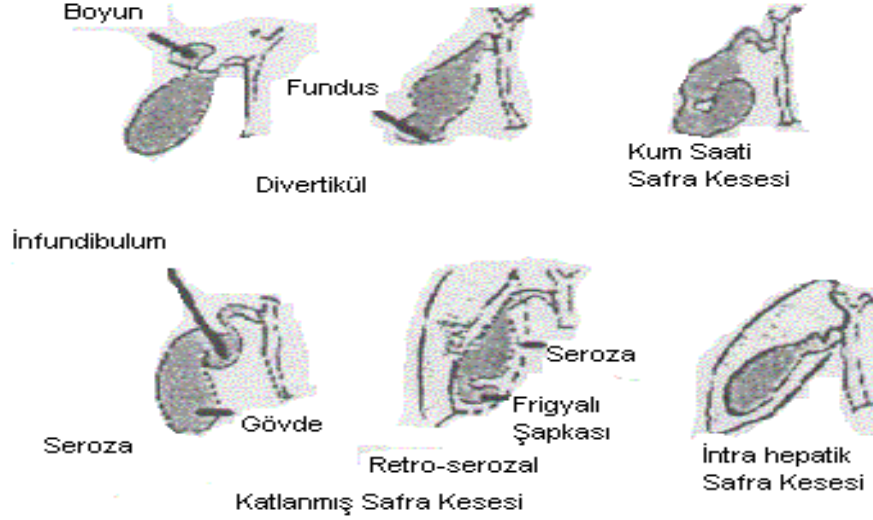
Hem sağlıklı hem de hastalıklı safra kesesinin boşalmasını düzenleyen bazı faktörler vardır. Bunlar içinde en önemlisi kolesistokinin hormonudur. Bu hormonlar mideden duodenum'a yağlı yiyeceklerin geçmesi ile salgılanır.

### **Safra kesesinin ve vasküler yapının anomalileri:**

Safra kesesi anomalileri insanlarda nadir olmakla beraber buldukları zaman önemlidir. Karaciğer ve safra yolları cerrahisi uygulanacak hastalarda bu varyasyonları bilinmesi gerekmektedir. Safra kesesinin anomalileri farklı şekilde kendini gösterir. Bunlardan bazıları:

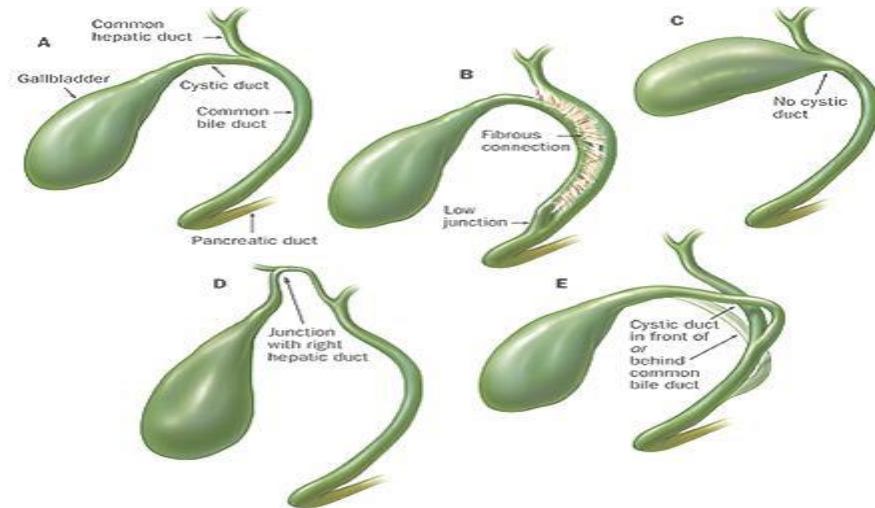
- 1) Çift safra kesesi (aksesuar) : İki ayrı kavite ve bağımsız sistik kanal mevcuttur.
- 2) Bilobüle safra kesesi: Tek sistik kanala drene olan tam ya da kısmen bölünmüş kavite mevcuttur.
- 3) Divertiküler safra kesesi: Safra kesesi boynu ve fundus'u arasında herhangi bir lokalizasyonda ya kör bir kese ya da ana kese boşluğu ile ilişkili kese mevcuttur.
- 4) Yüzen safra kesesi: Genellikle sistik kanal dışında safra kesesinin tüm uzunluğu boyunca sarkmış şekilde gevşek bir mezenterle bağlıdır.

5) Farklı lokalizasyonda yerleşmiş safra kesesi. Örneğin: İntrahepatik, sol karaciğer lobu gibi. (Şekil 3)



Şekil 3. Safra kesesinin bazı yapısal anomalileri

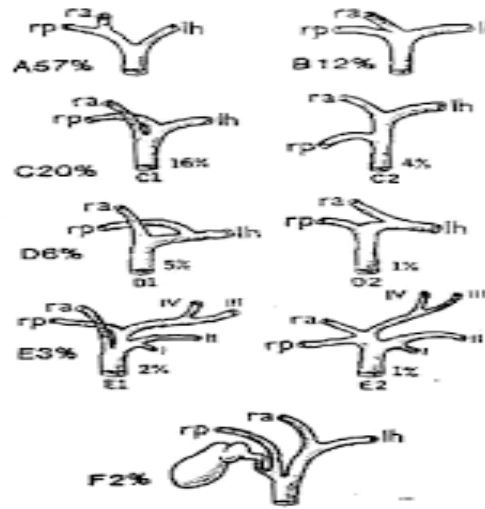
Sistik kanalın ana hepatik kanala birleşimi angular, paralel veya spiral olabilir. Angular birleşim vakaların %75'inde görülür. %20 olguda sistik kanal ortak hepatik kanala paralel seyrederek ve her iki kanal arasında bağ doku bulunabilir. Sistik kanal ortak hepatik kanala spiral şekilde birleşmesi ise %5 olguda gözlenir. (Şekil 4)



Şekil 4. Sistik kanal anatomik varyasyonları: A-Normal, B-Ana hepatik duktus ile yan yana seyir, C- Duktus sistikus yok ya da çok kısa, D- Sağ hepatik duktusa açılan duktus sistikus, E-Ana hepatik duktus ile önde veya arkada spiral birleşme (20).

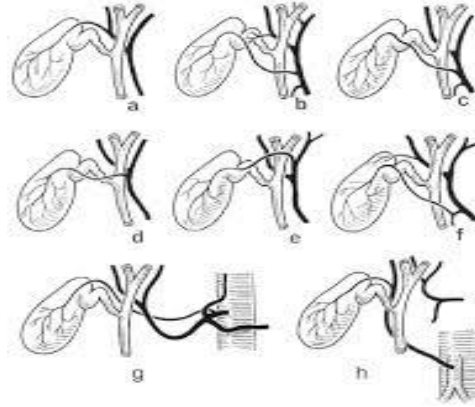
Olguların % 72'sinde sağ ve sol kanalların birleşimi normal anatomik pozisyonundadır. Olguların %12'sinde ise sağ anterior, sağ posterior ve sol hepatik kanalın birleşimi ile oluşan 3'lü bileşke görülmektedir. %20 olguda sağ sektoral kanal ana hepatik kanala direkt olarak açılabilir. %16 olguda sağ anterior sektoral kanal ve %4 sağ posterior sektoral kanal ana hepatik kanala bu şekilde girebilir. %6 olguda ise sağ sektoral kanal sol hepatik kanala bağlanabilir (%5 olguda posterior, %1 olguda anterior kanal). %3 vakada hepatik kanal ile birleşim yoktur ve %2 olguda ise sağ posterior sektoral kanal safra kesesi boynuna veya sistik kanala bağlanabilir (21).

İntrahepatik kanalların safra kesesi boynuna veya sistik kanala drenajının çeşitli formları Couinaud (1957) ve Albaret (1981) tarafından rapor edilmiştir ve kolesistektomi esnasında mutlaka akılda bulundurulmalıdır (22,23). (Şekil 5)



**Şekil 5.** Hepatik kanal anomalileri ve görülme oranları

Hepatik arter ve sistik arter ilişkisi ile sistik arter'in bilier yol içerisindeki seyri çok iyi bilinmelidir. Bu durum göz önünde bulundurulmadığı sürece ameliyat sırasında ciddi kanamalar oluşabilmektedir. Aşağıda sistik arterin önemli varyasyonları gösterilmiştir. (Şekil 6)



**Şekil 6.** Safra kesesinde görülen vasküler anomaliler

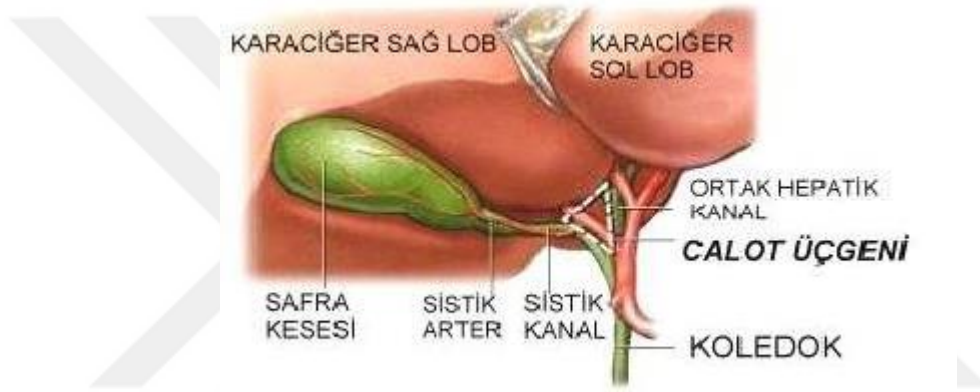
### 2.2.3. Koledok

Duktus hepaticus komminis, duktus sistikus ile birleşerek koledok'u oluşturmaktadır. Koledok ortalama 8,5 cm uzunluğunda olup dış çap 5–10 mm arasında değişmektedir. Supraduodenal, retroduodenal, infraduodenal ve intraduodenal olmak üzere 4 bölümden oluşmaktadır (18).

- 1) Supraduodenal: Üst 1/3 kısmıdır. Yaklaşık 2 cm uzunluğundadır. Omentum minus'un sağ kenarında, vena porta'nın önünde ve arteria hepatica propria'nın sağında yer alır.
- 2) Retroduodenal: Orta 1/3 kısmıdır. Yaklaşık 1.5 cm uzunluğundadır. Arteria gastroduodenalis'in sağında, pars superior duodeni'nin arkasından geçer.
- 3) İnfraduodenal (Pars pankreatika): Alt 1/3 kısmıdır. Yaklaşık 3 cm uzunluğundadır. Pankreas başının arka yüzünün üst dış bölümünde bir oluk içinde ilerler. Vena cava inferior'un önündedir.
- 4) İntraduodenal (pars intramuralis): 1.1 cm uzunluğundadır. Pars descendens duodeni'nin sol yanında koledok pankreatik kanal ile yan yana gelir ve barsak duvarında eğik olarak 1–2 cm kadar uzanırlar. Genellikle ampulla hepatopankreatika'yı oluşturmak üzere birleşirler. Ampulla'nın daralmış ucu papilla duodeni majör'ün tepesi üzerinde pars descendens duodeni lümenine açılır. Koledok ile ana pankreas kanalının birleşmesi 3 farklı şekilde olur;

- 1) Duodenum duvarı dışında tek kanal olarak duodenuma geçer (%70)
- 2) Duodenum duvarında kısa veya hiç olmayan ortak kanal ile tek delikten girerler (%20)
- 3) Duodenum'a ayrı ayrı girerler (%10).

Calot 1891 yılında, medial'de ortak hepatik kanal, lateral'de sistik kanal ve üstte sistik arter'in bulunduğu bir üçgeni tanımlamıştır. Daha sonra bu üçgenin üst kenarı, karaciğerin sağ lobu'nun inferior kenarı olacak şekilde modifiye edilmiş ve buna da hepatosistik veya hepatobiliyer üçgen denilmiştir.



**Şekil 7.** Calot üçgeni

Bu üçgenin içinden önemli yapılar geçtiğinden dolayı, kolesistektomi operasyonlarında önemi büyüktür. Genellikle sistik arter, sağ hepatik arter'in bir dalı olarak bu üçgen içinde ortaya çıkar. Yer değiştirmiş veya süperior mezenterik arter'den köken almış aberan bir sağ hepatik arter de, bu üçgenin medial kısmında, sistik kanalın arkasında bulunur. Ayrıca, aberran veya aksesuar hepatik kanallar da sistik kanal veya ortak hepatik kanalla birleşmeden önce bu üçgen içinde seyrederek (24). Kolesistektomi sırasında, bu üçgenin yeterince ortaya konulması ve içindeki yapıların belirlenmesi kritik öneme sahiptir.

### **2.3.Fizyoloji**

Karaciğer normal olarak günde 250–1200 ml (ortalama 700) safra salgılar. Safra kesesinin görevi ise safrayı konsantre ve depo etmektir. Safra, safra kesesine

girmeden önce pH' ı 5.9-8.6 ve özgül ağırlığı 1.008 gr/cm<sup>3</sup>'dür. Safranın %97'si su içeren izoosmotik bir sıvıdır. Solid kısmın çoğunluğunu kolesterol, safra tuzları, lesitin, pigmentler, inorganik iyonlar, konjuge bilirubin, elektrolitler oluşturur. Major elektrolitler ise sodyum, potasyum, klor ve bikarbonattır (25).

Salgılanan safranın volümü büyük oranda karaciğerde sentez edilen safra tuzlarının miktarına bağlıdır. Bu dönüşüm onların enterohepatik sirkülasyonunun bütünlüğüne bağlıdır. Safra salgısının hacmi, gastrik boşalım esnasında en yüksek değerlere ulaşır, uzamış açlıkta ise en düşük seviyededir. Açlık sırasında Oddi sfinkteri kapalı olduğundan hepatik safranın %90'ı yoğunlaştırılır ve depolanmak üzere safra kesesine yönelir. Safra boşalımı, nöral ve hormonal mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşir. Parasempatik uyarım ile safra kesesi kasılır ve oddi sfinkteri gevşer. Asit özellikteki gastrik kimus ve yağlar ile aminoasitlerin duodenuma gelişi buradan kolesistokinin ve sekretin hormonlarının salgılanmasına yol açar. Bu hormonlar vagal stimülasyonu artırır. Kolesistokinin-pankrezimin (CCK-PZ) ile vagal stimülasyon safra kesesini kasar ve oddi sfinkterini gevşetir. Sekretin ise eş zamanlı olarak safra kanaliküllerinden su ve bikarbonattan zengin safra sekresyonunu sağlar (26). Safra kesesindeki depolama sürecinde su ve elektrolitlerin emilimi sonucunda kese safrası, karaciğer safrasına göre 4-10 kat konsantre edilmiş hale gelir. Kolesistokinin-pankrezimin (CCK-PZ) uyarısı ile duodenuma boşalan safra, gastrik kimusun alkalinizasyonu ve sindirim için gereklidir (25,26).

**Kolesterol Metabolizması:** Kolesterol havuzunun büyük kısmını karaciğerde doğrudan doğruya asetattan sentez edilen kolesterol oluşturur. Hücre büyümesi, farklılaşması, işleyişi ve regülasyonu için hayati öneme sahip olan kolesterol aynı zamanda hücre membranında da anahtar komponenttir. Steroid hormonlara, lipoproteinlere, safra tuzlarına çevrilir ya da safra içine ekskrete edilir (27).

**Safra Tuzu Metabolizması:** Safra asitleri, karaciğerde kolesterolden sentezlenen biyolojik deterjanlardır. Primer safra asitleri olan kenodeoksikolik asit ve kolik asit, suda eriyebilirliklerini artırmak için glisin ya da taurin ile konjuge edilir ve Na<sup>+</sup> ya da K<sup>+</sup> ile birleşerek safra tuzlarını oluştururlar. Barsağa dökülen primer safra tuzlarının büyük kısmı absorbe edilir. Daha az bir kısım ise terminal ileum tarafından aktif transportla absorbe edilir. Absorbe edilmeden kalın barsağa geçen primer safra asitleri



burada bakteriyel enzimler tarafından dekonjugasyona ve dehidroksilasyona uğratarak sekonder safra asitleri (deoksikolik asit, litokolik asit) meydana gelir. Safra tuzları yağları emülsiyonlaştırır ve sindirimini sağlar, lipazı aktive eder. %95'i distal ileumdan emilerek tekrar enterohepatik dolaşıma katılır (25,28).

**Bilirubin Metabolizması:** Hem'in yıkım ürünü olan safra pigmenti bilirubin, albümine bağlanmış olarak karaciğer hücresine gider. Burada glukuronil transferaz enzimi yardımı ile suda erime özelliğine sahip bilirubin diglukuronid (konjuge bilirubin)'e çevrilir. Safra ile barsağa ulaşan konjuge bilirubin burada bakterilerin etkisi ile ürobilinojene dönüşür. Bunun da büyük kısmı sterkobilin olarak dışkı ile atılır. Bir kısmı ise kana geçerek böbrekler yoluyla uzaklaştırılır (28).

#### **2.4.Safra Taşları Patofizyolojisi**

Safra taşı prevalansı ülke, yaş ve cinsiyetler arasında farklılıklar göstermektedir. Prevalans Güney Amerika ülkelerinde daha yüksek iken, üçüncü dünya ülkelerinde ise daha düşüktür. Yüksek taş prevalansı olan ülkelerde kolesterol safra taşlarının, düşük prevalansı olan ülkelerde pigment taşlarının daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Prevalans yaşla artar ve 50-65 yaşlarda en yüksek oranlarındadır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülür. Kadınlarda 20-50 yaşları arasında prevalans %5-20, 50 yaş sonrası ise %25-30'dur. Yetmişli yaşlardaki kadınların %50'sinde, erkeklerin %16'sında; 90'lı yaşlardaki kadın ve erkeklerinse %80'inde taş bulunduğu gösterilmiştir (29). Ultrasonografi çalışmaları erişkinlerin yaklaşık %10-15'inde safra taşı bulunduğu göstermiştir. Bu hastaların en az %80'i hastalığının farkında değildir. Safra kesesi taşı olanların her yıl %1-2'sinde komplikasyon gelişir ve cerrahiye ihtiyaç duyarlar (30).

Safra taşlarının oluşumunda safra içeriğindeki dengenin önemli rolü vardır. Bu dengenin bozulması taş oluşumuna giden yolun ilk basamaklarını oluşturur. Bu dengede safra tuzlarının ve lesitin önemli rolü vardır. Safra tuzları, amfipatik moleküllerdir yani hem hidrofil hem de hidrofob uçlara sahiptirler. Biyolojik deterjanlar gibi görev görerek dış kısmı hidrofil, iç kısmı hidrofob miçeller oluştururlar. Lesitin de suda erimeyen ve safrada miktar olarak ikinci sırada yer alan bir komponenttir. Lesitin, safra tuzlarının oluşturduğu miçellerin içine girerek miçelin

büyümesini daha fazla kolesterolü taşıyabilmesini sağlar. Böylece oluşan lesitin ve safra tuzu karışımı miçeller, kolesterolün eriyebilmesine aracılık ederler. Kolesterol, safrada esas olarak mikst miçeller (Kolesterol + Safra tuzu + Lesitin) ve veziküller (Kolesterol + Lesitin) halinde taşınmaktadır. Safradaki kolesterolün büyük kısmı (%70) veziküler formdadır. Kolesterol sekresyonundaki nisbi bir artış, bu dengenin bozulmasına yol açarak taş oluşumuna giden yolu başlatmaktadır.

#### 2.4.1.Safra Taşı Tipleri

Safra taşları morfoloji ve içeriklerine göre saf kolesterol taşları, pigment taşları ve mikst taşlar olmak üzere üçe ayrılır.

**Saf Kolesterol Taşları:** Ağırlığın %50'den fazlası kolesterol olan taşlara denmektedir. Üç ana defekt safra taşı oluşumuyla ilgilidir.

1) Kolesterol süpersatürasyonu: Lipidlerin hepatik metabolizmasındaki edinilmiş veya herediter bir defekt kolesterol taşlarının patogeneziyle ilişkilidir. Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A) redüktaz aktivitesinde artma ve safra asidi sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan hepatik 7a hidroksilaz aktivitesinde azalma sonuçta kolesterol sekresyonunun artmasına, safra asidi sentezinin azalmasına yol açar (29). Normal koşullarda ve normal seviyelerde safra asidi sekresyonu durumunda kolesterol, mixed lesitin ve safra asidi miçelleri halinde eriyik durumdadır. Safra asidi sekresyonunun azalması durumunda kolesterol başlıca lesitin vezikülleri halinde taşınır. Kolesterol kristallerinin presipitasyonu öncesinde genellikle bu kolesterolden zengin veziküllerin konglomerasyonu süreci vardır. Hastaların büyük çoğunluğunda süpersatüre kolesterollü safra, artmış kolesterol sekresyonunun bir sonucudur. Ancak bazı hastalarda safra asidi sekresyonunda azalma da majör bir defekt olabilir (31).

2) Hızlanmış nükleasyon: Kolesterol süpersatürasyonu her ne kadar taş oluşumu için gerekliyse de taş oluşmadan da görülebilmektedir. Süpersatüre safrada taş oluşumu için ilk adım nükleasyondur. Nükleasyon süpersatüre safradan oluşan kristalin ya da amorf bir partikülün yoğunlaşması ya da kümelenmesi olayıdır ki, bu ya bir miçel ya da vezikülden gelişir. Nükleasyondan sonra kristalizasyon görülür ki, bu makroskobik taşların oluşumuyla sonuçlanan kolesterol monohidrat kristallerinin toplaşması

sürecidir. Safra içindeki nükleasyon süresinin ölçülebilmesi yöntemi geliştirilmiş ve taşlı hastaların kontrol grubuna göre nükleasyon zamanının daha uzun olduğu gösterilmiştir (32). Biliyer protein miktarının da kolesterol kristalleri içeren safrada normal safraya göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33). Son çalışmalar safrada kolesterolün kristalizasyonunu ilerleten ve antagonize eden nükleozan ve antinükleozan proteinlerin varlığını göstermiştir. Müsin glikoprotein tanımlanan en önemli nükleozan proteindir. Bu proteinlerin merkezi kolesterol, fosfolipidler ve bilirubini bağlayabilen hidrofobik bölgeler içerir ve kolesterolden zengin veziküllerin bağlanması hızlanmış nükleasyon sürecine aracılık eder. Kolesterol safra taşlarının merkezinde bilirubin ve müsin tespit edildiğinden bu kompleks taş oluşumunda bir nidus olarak yer alıyor olabilir. Müsin glikoproteinler normal olarak safra kesesinden devamlı sekrete edilmektedir, ancak litojenik safrada artmış bir müsin sentezi vardır.

3) Safra kesesinin hipomotilitesi: Safra taşı olanlarda, artmış açlık volümü ve CCK'ya yanıt olarak gelişen kontraksiyon sonrası ölçülen artmış rezidüel volümlerle gösterilen bir hipomotilite tespit edilmiştir (34). Hipomotilite sonuçta staza yol açar ve vücutta absorpsiyon kapasitesi en yüksek mukozalardan biri olan kese mukozası ile safranın daha uzun süreli teması artmış safra konsantrasyonuna ve bu da vezikül formasyonunun artmasına neden olur.



**Resim 1.** Yaklaşık 2 cm boyutlarında multipl taşlar içeren kolesistektomi spesimeni

**Pigment Safra Taşları:** Safranın bileşimindeki değişikliklere paralel olarak nonkonjuge bilirubinün satüre hale gelmesi, kalsiyum bilirubin ve insolubl tuzlar halinde çökmesi söz konusudur. Kalsiyum bilirubin, pigment taşlarındaki baskın komponenttir (29). Safra taşlarının %30'unu teşkil ederler. Siyah pigment taşları ve kahverengi pigment taşları olarak ikiye ayrılır.

1) Siyah pigment taşları: Siyah pigment taşları, daha fazla miktarda inorganik komponentler ve %20'si münin glikoproteinden içerirler. Tipik olarak katran görünümündedir. 2-6 mm çapında, kaya sertliğinde, parlak taşlardır ve safra kesesinde oluşurlar. Çoğunlukla radyoopaktırlar. Hemolitik hastalıklar, siroz, uzun süreli total parenteral nütisyon, ileal rezeksiyon ve yaşlı hastalarda görülürler. Son yıllarda yapılan çalışmalar, karaciğerin, kendisine gelen nonkonjuge bilirubinün tamamını bilirubin mono ve diglukuronide çevirmediğini, az bir kısım nonkonjuge bilirubinün safraya atıldığını göstermiştir (13). Aşırı hemoliz ya da karaciğer fonksiyonunun zarar gördüğü siroz gibi durumlarda konjugasyondan kaçan bilirubin fraksiyonu artar. Safraya bu şekilde aşırı miktarda geçen nonkonjuge bilirubin polimerize olma ve/veya serbest iyonize kalsiyumla birlikte çökelti oluşturmaya yatkındır.

2) Kahverengi pigment taşları: Kahverengi pigment taşları daha çok staz ve enfeksiyon ile ilişkilidirler. Bu taşlar genellikle kolesistektomiden sonra safra kanallarında yeniden oluşan taşlardır (35). Biliyer traktus'un enfeksiyonunda meydana gelir ve safra yollarında oluşurlar. Uzakdoğu'da en çok görülen taş tipidir. 5-30 mm çapında, yumuşak, sarı veya kahverengi, toprağa benzeyen andıran şekilsiz taşlardır. Parlak değildirler ve kötü kokuları vardır. Radyolüsen özelliktedirler. Bakteriler (özellikle E.coli), beta glukuronidaz enzimi ile safradaki konjuge bilirubini nonkonjuge hale çevirirler. Bu da safrada erimediği için kalsiyumla birleşerek kalsiyum bilirubin ve halinde çökelti oluşturur. Bu dönüşüm esnasında mukus glikoproteini, hücre artıkları ve ölü bakteriler de oluşuma katılırlar. Sıklıkla bu hastaların safra kültürlerinde çoğunlukla E.coli ürer. Karaciğer parazitleri, safra yolu darlıkları ve safra yolu enfeksiyonları hazırlayıcı nedenlerdir. Kolesterol taşları ve siyah pigment taşları ise bakteri içermezler. Kahverengi pigment taşlarının oluşumunda enfeksiyonun kritik rol oynadığını destekleyen en iyi bulgu, bu taşların matriksinden bakterilerin izole edilebilmesidir (13).

**Mikst Taşlar:** Kolesterol, safra pigmenti ve kalsiyumdan oluşur. Renk, büyüklük ve sayıları değişiktir ve klinikte en çok bunlarla karşılaşırız.

#### 2.4.2.Safra Taşı Oluşumu İçin Risk Faktörleri

Bir toplumda safra taşı sıklığını belirleyici en önemli iki faktör yaş ve cinsiyettir. Diğer risk faktörleri heredite, obezite, hormonlar, yandaş hastalık ve medikasyon olarak sıralanabilir.

**Yaş:** Safra taşı görülme sıklığı yaşla birlikte artar.

**Cinsiyet:** Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat fazla oranda görülür.

**Heredite:** Safra kesesi taşları sıklığı etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Amerikan Pima yerlileri kadınlarının çoğunda, safra tuzu sentezinde yetersizlik söz konusudur. Bu da safra tuzu havuzunun küçülmesine yol açar. Bu kadınların %70'inde 25 yaşından sonra safra taşı oluşmaktadır. Buna karşın Doğu Afrika'daki Masai bölgesinde safra taşı sıklığı son derece düşüktür. Safra taşı hastalarının birinci derece akrabalarında safra taşı varlığı, safra taşı olmayanlara göre iki misli fazla bulunmuştur.

**Obezite:** Safra taşı oluşumu açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Obez bireylerde kolesterolün sentezi ve safra ile atılımı artmıştır. Buna karşın kese boşalımında ise gecikme söz konusudur. Safra kesesi motilite bozukluğu göstermektedir. Normal kilosunun üzerindeki insanların çoğunda kolesterolün hipersekresyonu söz konusudur. Bu da obez bireylerde safra taşı prevalansının normal kilolulara göre iki kat fazla oluşunu izah eder. Obez hastaların %25'inde, hızlı kilo kaybı sırasında 4 ay içinde kolesterol taşları oluşmaktadır. Yağ dokusundan kolesterol mobilizasyonunun artması nedeniyle safra tuzu sekresyonu azalmaktadır.

**Hormonlar:** Kadınlarda safra taşları, erkeklere göre iki-üç misli fazla oluşmaktadır. Gebelik, doğum kontrol hapları ve menopoza izleyen hormon replasman tedavisi safra taşı oluşumuna yol açabilir. Östrojen, hepatik kolesterol sentezini artırıp safra tuzu sentezini azaltarak süpersatüre safra oluşumuna yol açmaktadır. Gebelikte safra kesesinin rezidüel hacmi (kese boşalımı sonundaki hacim), normalin iki katına çıkar. Bu durum, doğurgan kadınlardaki artmış kolesterol taşı sıklığını açıklar. Menstrüel siklusun bir döneminde ve bazı oral kontraseptiflerin kullanımında serum progesteron

seviyesi yükselir. Safra kesesi boşalımının yetersiz oluşu ve rezidüel volümün artması bununla ilişkilidir. Keza kolesterol taşlarına, prostat kanseri nedeniyle östrojen tedavisi gören erkeklerde de sık rastlanmaktadır.

**Yandaş Hastalıklar ve Diğer Faktörler:** İleal hastalık ya da ileal rezeksiyon, kolesterol taşı açısından risk faktörü olarak bilinirler. Bunun nedeni safra tuzları emiliminin azalması (yani enterohepatik sirkülasyonun sekteye uğraması) ve safra tuzu havuzunun küçülmesidir. Uzun süreli TPN uygulaması sırasında da safra kesesi stazı nedeniyle safra taşı oluşma riski vardır. Barsaklardan gıda geçmediği için enterohepatik sirkülasyonda safra asitleri durağanlaşır. Bu durum kolestaz ile sonuçlanır. Zira safra asitlerinin hepatik transportu, safra akımını force eden major faktörlerden biridir. TPN sırasında barsak kökenli nöral ve hormonal mesajlardan yoksun kalan safra kesesinde staz hakimdir. Bu nedenlerle TPN sırasında safra çamuru (kolesterol kristalleri, kalsiyum bilirubin granülleri ve müsin jel matriksinden müteşekkil şekilsiz materyel) ve taş formasyonu sıklıkla gözlenir (bunu önlemek için TPN süresince kolesistokinin'in analogu olan cerulein'in parenteral olarak verilmesi önerilmiştir). Diyabetik hastalarda otonomik disfonksiyon nedeniyle safra kesesi atonisi siktir. Bu ise safra taşı oluşumunu kolaylaştırabilir. Tip II b ya da Tip IV hiperlipoproteinemi olguları da safra taşı oluşma riski taşırlar. Safra taşlı hastalarda safra kesesi içerisinde pankreatik enzimlerin saptanması, taş oluşumunda pankreatikobiliyer reflünün rolünü gündeme getirmiştir. Tripsin koloidal dengeyi bozmakta, pankreatik fosfolipaz A ise lesitini toksik lizolesitine çevirmektedir. Safrada kalsiyum artışı, bilinmeyen bir mekanizma ile kolesterol kristalizasyonuna ve taş oluşumuna götürmektedir. Vagotomi'nin hastalarda taş oluşumu için uzun yıllar bir risk faktörü olarak kabul edilmiş ancak doğruluğu kanıtlanmamıştır.

**Medikasyon:** Östrojenin yanı sıra clofibrat ve ceftriaxone kullanımının da safra taşları oluşumuna katkısı olduğu belirtilmiştir (13,36).

## **2.5.Safra Taşı Hastalığı**

### **2.5.1.Aseptomatik Safra Taşları:**

Safra kesesi taşı çoğu hasta aseptomatiktir ve çoğu hayat boyu aseptomatik kalacaktır. Yapılan bir araştırmada 15 yıl izlenen safra taşlarında 5., 10. ve 15. yıllarda sırasıyla %10, %15 ve %18 oranında semptom geliştiği gösterilmiştir (29). Bu nedenle birçok araştırmacı bu taşların, semptomlar gelişinceye kadar izlenmesi yönündedir. Ancak bu kişilerin birçoğu semptomlar veya komplikasyonların gelişmesi açısından artmış bir risk içerisindedir. Çocuk hastalarda, orak hücreli anemi varlığında, porselen kese veya taşın 2,5 cm'den büyük olması durumunda aseptomatik hastalarda da profilaktik kolesistektomi önerilmektedir (31).

### **2.5.2.Biliyer Kolik:**

Safra taşı hastalığında en çok rastlanan bir tablodur. Safra kesesinden safra boşalımının geçici olarak engellenmesi sonucu şiddetli kontraksiyonlar oluşarak biliyer kolik denen bu tablo oluşur. Bu tabloya duktus sistikus'ta sıkışmış veya geçmekte olan bir taş olayın nedenidir. Biliyer kolik'te ağrı genellikle ağır yemeklerden sonra yavaş yavaş başlar ve aynı şiddette birkaç saat sürer, sağ üst kadrantadır.

### **2.5.3.Akut Kolesistit:**

Akut kolesistit tablosuna %95 oranında safra taşları yol açar. Akut kolesistit, genellikle safra kesesinin Hartmann poşu olarak adlandırılan bölümüne oturmuş taşların, safra kesesi boynu veya sistik kanalda tıkanıklık oluşturması sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur.

Bu süreçte safra kesesi progresif şekilde distansiyona uğrar ve enflame bir hal alır. Makroskopik olarak kesede belirgin distansiyon, cidar kalınlaşması ve diffüz ödem gözlenir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, özellikle safra kesesinin kanlanması en yetersiz bölgesi olan fundus'ta iskemi bulguları ortaya çıkabilir. Histolojik olarak akut kolesistit'te mukozal ve subserozal ödem, hipervaskülarite ve submukoza'da polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonu söz konusudur (18). Akut kolesistit'te kese duvarındaki histolojik değişikliklerin farklı aşamaları vardır; birinci dönemde serozal

ödem, hemoraji ve mukozada yer yer nekroz oluşur. İkinci dönemde yaygın inflamasyon süreci meydana gelir. Son dönemde ise fibrozis gelişir. Gangren ve perforasyon erken dönemde semptomların başlangıcından sonraki yaklaşık 3. günde oluşabilir. Fakat perforasyon sıklıkla 2.haftada oluşur (37). Akut kolesistit patogenezinde bakteriyel enfeksiyon minör rol oynar. İnflamatuvar süreci başlatan çok sayıda mediatör belirlenmiştir. Safra asitleri, lizolesitin, fosfolipaz A, pankreatik enzimler ve prostoglandinler bunlardan başlıcalarıdır. Bu maddeler hücre hasarına neden olarak inflamasyonu başlatır ve daha sonra üzerine bakteriyel invazyon eklenir. Başlangıçta iskemi IL-2 ve PGE2 gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını başlatır. Mukozadaki lokalize travma ile lizozomlardan fosfolipaz salgılanmaktadır. Fosfolipaz da lesitini lizolesitine dönüştürmektedir. Normal lesitin mukozayı safra asidine karşı korumaktadır. Lizolesitin ise bir deterjandır ve mukoza için toksiktir. Kolesistitli olguların safra kültürlerinde en çok üreyen mikroorganizma E.coli'dir (18,37).

Akut kolesistit'te en sık karşılaşılan başlangıç belirtisi sağ üst kadranda bölgede şiddetli ve devamı artan ağrıdır. Ağrı sağ skapula civarı ve sağ omuza yayılabilir. Taşikardi, ateş, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Fizik muayenede karın sağ üst kadranda hassasiyet saptanır. Klasik bulgusu ise Murphy (sağ üst kadranda palpasyonu esnasında, inspiryum sırasında ağrı nedeniyle hastanın nefes almayı durdurması) pozitifliğidir (37). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte inflamasyon, safra kesesini örten visseral peritondan pariyetal peritona yayılır. Bu durumda rebound belirtisi ve müköler defans ortaya çıkar. Komplikasyonsuz hastaların çoğunda lökosit, C-reaktif protein (CRP), bilirubin, AST, ALT, ALP ve amilaz değerlerinde bir miktar yükselme olabilir. Oral alımın kesilmesi, intravenöz sıvı desteği, bulantı, distansiyon ve kusmayı gidermek amacı ile nazogastrik tüp yerleştirilmesi, analjezik ve antibiyotik tedavisi ile akut kolesistit genellikle tedavi edilir. Bu süreç içinde hasta monitorize edilerek tansiyon, nabız ve ateş takibi yapılır. İnflamasyon süreci birçok hastada 4–5 gün içinde safra kesesi cidarında bir miktar fibrozis bırakarak son bulur (18). Taşın, duktus sistikus ya da Hartmann poşundaki sıkışma durumu sürdüğü takdirde hastalık ilerler ve sonunda ampiyem, gangren ve perforasyon gibi komplikasyonlar meydana gelir.



#### **2.5.4.Kronik Kolesistit:**

Tekrarlayan biliyer kolik ve akut kolesistit atakları, safra kesesinde fibrozis, kontraksiyon ve duvar kalınlaşmasına yol açar. Nedbeleşme sonucunda kese fonksiyonunu yitirir. Hastada geçirme, şişkinlik hissi gibi dispeptik şikayetler ile yağlı gıdalara karşı intolerans ve sağ üst kadrın ağrısı bulunur (18).

#### **2.5.5.Kolesistoenterik Fistül ve Safra Taşı İleusu:**

Safra taşı ileusu, bir veya daha fazla sayıda safra kesesi taşının gastrointestinal sistemde mide ile rektum arasında herhangi bir lokalizasyona impakte olup tıkanıklık oluşturmasıdır. Akut kolesistit hastalarının %1-2'sinde görülür ve safra kesesinin impakte olduğu kısımda perforasyonu söz konusudur. Genellikle dokulara erozyona uğratan büyük bir taş (> 2-2.5 cm) mevcuttur ve en sık duodenum'a fistülize olur. Bu taş en sık terminal ileum ve ileoçekal valv bölgesinde takılarak ileus'a neden olur (38).

#### **2.5.6.Koledokolitiazis:**

Koledokolitiazis primer veya safra kesesindeki taşların düşmesine bağlı olarak sekonder gelişir. Safra stazı, otonom nöropati, kimyasal dengesizlik, pH imbalansı, artmış bilirubin salınımı, safra çamuru oluşumu, kolesterol salınımında artış taş oluşumuna neden olan önemli faktörlerdir. Sıklıkla kolesterol ve bilirubin taşları görülür (39). Primer taşlar kolesistektomi'den en az 2 yıl sonra oluşan taşlardır. Safra kesesinde taş bulunan olguların %6-12'sinde, koledok taşı da mevcuttur (17). Endosonografi tanıda oldukça önemli olmakla birlikte endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) koledokolitiazis tanısında altın standarttır. ERCP'nin ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP)'ye göre terapötik avantajı vardır ve pek çok merkezde koledok taşı ekstraksiyonunda cerrahinin yerini almıştır. Artmış bilirubin ve ALP bilier obstrüksiyonu gösterir. Belirgin sarılık olmadan özellikle 90 IU/L üzerindeki GGT artışı koledokolitiazis için önemli bir ipucudur. Hastaların 1/3 ünde laboratuvar değerleri normal olabilir.

### 2.5.7.Kolanjit:

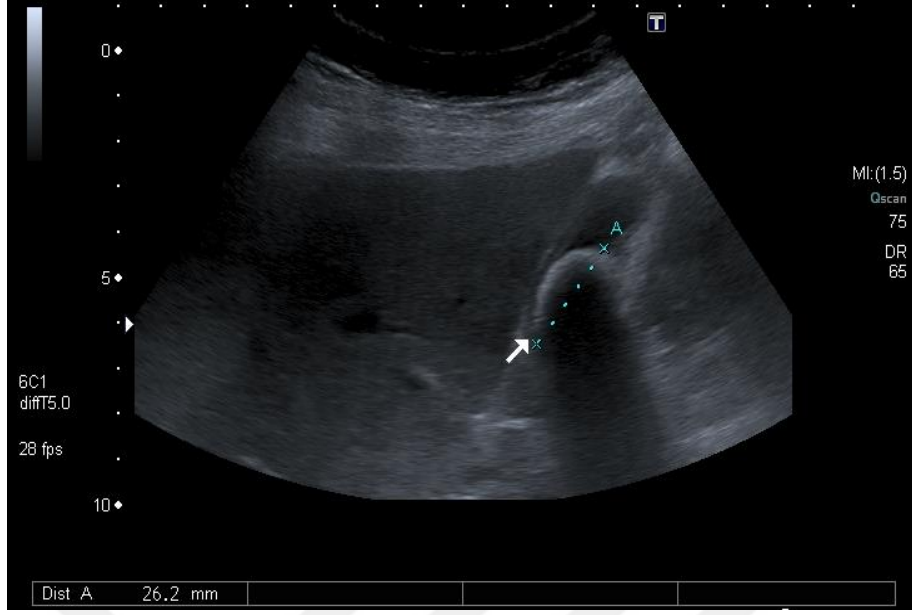
Safra yolunun kısmen ya da tamamen tıkalı olması durumunda ortaya çıkan assendan bakteriyel enfeksiyondur. Hastalarda titreme ile yükselen ateş, sağ üst kadran ağrısı ve sarılık ile özetlenen Charcot triadı saptanır. Beraberinde hipotansiyon ve mental durum değişikliği olması durumunda Reynold pentadından bahsedilir (17).

### 2.6.Tanı Yöntemleri

Safra taşı düşünülen olgularda tanıya gidilirken görüntüleme çalışmalarının yararı büyüktür. Bunlardan bazıları aynı zamanda terapötik girişimlere de imkan tanırırlar.

**Direkt karın grafisi:** Kalsiyum içeren safra taşları düz grafide görülebilirler. Safra yollarında hava varlığı (pnömobili, aerobili) bilioenterik fistülü düşündürür. Fistül ya safra taşı ileusundaki gibi spontan oluşur ya da koledokoduodenostomi gibi bir cerrahi girişim sonucu gelişir. Önceden uygulanmış bir endoskopik sfinkterotomi de aerobili nedeni olabilir. Kese lümeninde ve kese cidarında gaz imajlarının görülmesi akut amfizematöz kolesistit belirtisidir. Safra kesesinin bütünüyle ya da kısmen görülebilir durumda olması porselen safra kesesine işaret eder (13).

**Ultrasonografi (USG):** Günümüzde safra taşlarının saptanmasında altın standarttır. Aynı zamanda safra sistemi hastalığı düşünülen olgularda en yaygın şekilde ve ilk tercih olarak kullanılan noninvazif bir inceleme yöntemidir. Kesede ve safra yollarında taş varlığı, safra yollarının genişliği, kese duvarının kalınlığı, perikolesistik sıvı mevcudiyeti, USG ile gösterilebilir. Taşlar, ultrasonik dalgayı yansıtırlar ve ürettikleri akustik gölge ile farkedilirler. USG'nin, safra taşları için hem özgüllüğü hem de özgünlüğü % 95'tir. Ultrasonografinin safra taşları için tanı değerini azaltan bazı durumlar da vardır. Küçük taşlar akustik gölge oluşturmazlar. Küçük bir taşın duktus sistikusta impaksiyonu, safra kesesinin tamamen taşla dolu olması, sklerotrofik kese varlığı gibi durumlarda USG ile tanı konması güçleşir. Safra taşlarının tanısı yönünden USG'de yanlış negatiflik oranı %5'tir.



**Resim 2.** Safra kesesi lümeninde yaklaşık 26 mm boyutunda akustik gölgelenme veren hiperekojen taş ile uyumlu ultrasonografi görüntüsü

**Oral kolesistografi:** Safra kesesi yakınmaları olan ancak USG’de patoloji saptanmayan hastalarda uygulanabilir. Bu yöntemle kesenin fonksiyon durumu, sistik kanalın açık olup olmadığı ve taşların sayı ve büyüklükleri belirlenir. Yöntem, halojen bileşiklerin karaciğerden safraya atılması ve safra kesesinde su ve eriyiklerin absorpsiyonundan sonra ilacın yoğunlaşarak keseyi görünür hale getirmesine esasına dayanır. İncelemenin yapılacağı günün öncesindeki gece oral kontrast ilaç alınır. Bu ilaç barsaklardan emilerek karaciğere ulaşır. Ertesi gün sağ üst kadranda grafileri alınır. Kese hiç görünmüyorsa dolmayan keseden söz edilir. Bu durumda ya duktus sistikus tıkalıdır ya da hasta ilacı almamış olabilir. Kusma, ishal, malabsorpsiyon gibi nedenlerle ilaç emilmemiş olabilir. Hepatik disfonksiyon nedeniyle (ör. sarılıklı hastada) kontrast madde safraya ulaşamayabilir. Çok nadir de olsa safra kesesi agenezisi söz konusu olabilir. Kese görünür hale gelmiş ve dolmuş defektleri (negatif imajlar) içeriyorsa safra taşları belgelenmiş olur.

**Bilgisayarlı tomografi (BT):** Tıkanma sarılığının değerlendirilmesinde, safra sistemini ilgilendiren tümör, kist ya da abse gibi lezyonların aydınlatılmasında başvurulan bir yöntemdir. Özgülüğü düşük olduğu için safra taşının tanısı için önerilmez. Ayrıca kalsiyum içeren safra taşları BT ile de tanınabilmektedir.

**Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP):** ERCP endoskop ve X-Ray ışınlarının kombine olarak kullanımıyla kontrast madde verilerek pankreas, safra kesesi ve karaciğerin drenajını sağlayan kanalların görüntülenmesi yöntemidir. Yandan görüşlü bir endoskop yardımıyla ampulla vateri belirlenip kanüle edilir. Buradan kontrast madde verilerek safra yolları ve pankreas kanalı görüntülenebilir, safra kanalları ve pankreas kanalı kanülize edilebilir. Böylece tek bir işlemde mide ve duodenum kadar, pankreatik ve bilier kanallar da görülebilir. Özellikle tıkanma sarılığı olgularında uygulanır. Karaciğer, safra kesesi, safra ve pankreas kanallarındaki problemler, özofagus, mide, pankreas ve bilier kanal hastalıkları dahil olmak üzere duodenal divertikül ve fistüllerin tanısı konulabilir. İşlem esnasında bazı problemlerin tedavisi yapılabilir. Tanı amaçlı doku örneği alınabilir. Sfinkterotomi, taş ekstraksiyonu, tıkalı segmente stent yerleştirilmesi gibi manipülasyonlarla tedavi amaçlı da kullanılmaktadır. Ana safra kanalı taşlarında sfinkterotomi yapılması gibi acil işlemler yapılabilir (13,40).

**Perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK):** USG ya da BT eşliğinde, Chiba iğnesi ile cilt üzerinden katlar geçilerek karaciğer parankimine ulaşılır ve kontrast madde direkt olarak intrahepatik safra duktusları içine enjekte edilir. Safra duktuslarının genişlemiş olması işlemi kolaylaştırır. Eş zamanlı olarak safra kanalına drenaj kateteri yerleştirilebilmesi, yöntemin terapötik yönünü oluşturur.

**Manyetik rezonans kolanjiografi (MRCP):** Safra yollarının görüntülenmesini sağlayan yeni bir yöntemdir. Noninvaziv oluşu ve radyasyon içermemesi nedeniyle tercih edilebilir.

**İntravenöz kolanjiografi:** İyotlu kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonu sonrasında karaciğerden safra ile atılımı esasına dayanır. Koledok ve safra kesesi, enjeksiyondan hemen sonra görünür hale gelir. Safra yolları görüldüğü halde kese görülüyorsa sistik kanalın tıkalı olduğu anlaşılır. Bu yöntemin sarılıklı hastada yararı yoktur. Ayrıca fatal bile sonlanabilen anafilaktik reaksiyon riski taşır. Bu nedenlerle rutin kullanımdan çıkmıştır (17).

## **2.7.Safra Kesesinde Metaplazi, Displazi ve Karsinom**

### **2.7.1. Metaplazi:**

Vücutta erişkin bir hücre tipinin yerini başka bir erişkin hücre tipinin alması metaplazi isimlendirilmiştir. Olumsuz koşullara bir adaptasyon mekanizması olarak stres duyarlı hücrelerin daha dayanıklı hücrelere dönüşmesi olarak da tarif edilebilir. Metaplazilerde stres altındaki oluşumu tamamlanmış hücrelerde değil, normal dokulardaki kök hücrelerin ve farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin genotip değişikliği söz konusudur. Kök hücrelerde gerçekleşen dönüşümleri hücre etrafında yer alan hücre dışı matriks komponentleri, sitokinler ve büyüme faktörlerinin sinyalleri aracılığı ile algılanarak, kök hücrelere yeni bir yolakta dönüşüme başlarlar. Ancak metaplazilerin neden geliştiği henüz bilinmemektedir (41).

Safra kesesinde en sık görülen metaplastik değişiklikler intestinal ve gastrik tip metaplazilerdir. Pankreatik, asiner, skuamöz tip metaplaziler diğer nadir görülen metaplazi tipleridir. Safra kesesinde tüm anatomik lokalizasyonlarda diffüz veya fokal olarak saptanabilir. Safra kesesi metaplazilerinin en sık görüleni pilorik tip metaplazi olup, antral, müköz veya pseudopilorik olarak da adlandırılırlar. Nükleusların bazalde yerleştiği bu metaplazi tipinde, hücrelerde apikal yerleşimli müsin gözlenir. Nötral müsin karakteristik olarak pilorik bezlerde bulunsa da, az miktarda sialomüsin veya sülfomüsin de bulunabilir.

Goblet hücrelerinin varlığı inestinal metaplaziler için karakteristiktir. Bu metaplazi tipinde zeminde intestinal tip absorbtif hücreler sıklıkla bulunur ve sialomüsin ihtiva ederler. Paneth hücreleri de intestinal metaplazilerde görülebilen hücre gruplarıdır. Ancak ince barsakta görülenlere nazaran safra kesesinde görülen Paneth hücrelerinin sitoplazmik granülleri oldukça ince yapıdadır.

Pankreatik asiner hücrelerin varlığı metaplastik değişiklikten ziyade heterotopik olduğuna inanılır (41).

### **2.7.2. Displazi:**

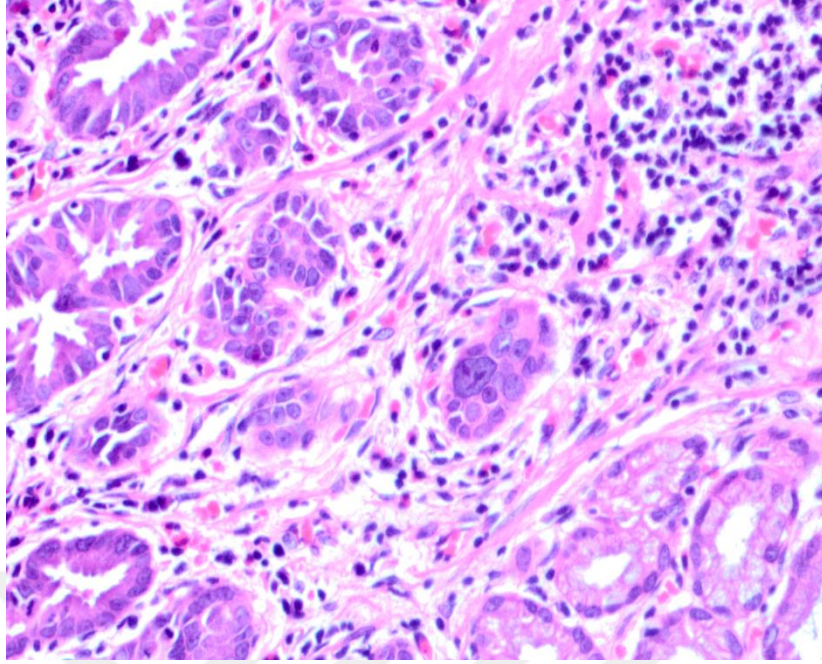
Safra kesesi displazileri çoğunlukla makroskopik olarak tanımlanamazlar. Mikroskopik olarak displaziler lümene doğru mikropapiller yapılar oluşturan, çok sıralı nükleuslara sahip atipik epitelyal hücreler ile karakterizedir. Artmış nükleus/sitoplazma oranı, nükleer hiperkromazi ve nükleer polarite kaybı atipik

hücrelerde gözlenir. Safra kesesinde gözlenen displaziler birçok gastrointestinal sistem organında olduğu gibi yapısal ve sitolojik temele dayanarak düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmıştır. Düşük dereceli displazilerde hiperkromazi, nükleuslarda psödostratifikasyon, hücrelerde hafif büyüme şeklinde yapısal ve hücresel atipi gözlenir. Yüksek dereceli displaziler çoğunlukla intestinal veya gastrik metaplaziler ile beraberdir. Üçte bir olguda intestinal metaplazi için karakteristik olan goblet hücreleri tesbit edilmiştir. İntestinal, bilier, onkositik, skuamöz ve taşlı yüzük hücreli olarak beş gruba ayrılmıştır. Klinik uygulamalarda cerrahi sınırı negatif olan yüksek dereceli displaziler ve lamina propriaya sınırlı invaziv karsinomlar için kolesistektomi küratif kabul edilir. Rejenerasyon atipisi kronik kolesistitlerde displazilerle birlikte reaktif epitelyal değişikliklerin beraber görülmesidir. Nadir gözlenen bu durumda alçak küboidal hücreler, atrofik görünümde epitel hücreleri içeren heterojen hücre toplulukları ve müsin üreten kolumnar hücreler gözlenir.

### **2.7.3. Safra Kesesi Karsinomları:**

Safra kesesi kanserleri biliyer sistemin en sık görülen kanserleri olup, gastrointestinal sistem kanserleri arasında en sık görülen altıncı kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık gözlenen sindirim sistemi kanseri olan kolorektal kanserler yıllık 150.000 civarında iken, her yıl yaklaşık 2000 yeni safra kesesi kanseri vakası gözlenmektedir (42). Safra kesesi kanserleri oldukça agresif seyirli olup 5 yıllık yaşam beklentisi oranı %5'in altındadır (43). Ekstrahepatik safra yollarında görülen malign tümörlerin %80-95'ini oluşturur. Olguların çoğu 6-7. dekadlardadır.

Safra kesesi karsinomları makroskopik olarak fokal veya diffüz tutulum olup tutulum yerinde duvar kalınlığı sıklıkla gözlenir. Yerleşim yerine göre safra kesesi lümeni tümör ile dolu olabileceği gibi infundibulum yerleşimli tümörlerde sistik kanal tıkanıklığı görülebilir. İnvaziv karsinomlar çoğunlukla makroskopik olarak tesbit edilebilir. Taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomlarda doku kaygan veya mukoid yapıda olabilir.



**Resim 3.** Atipik nükleer ve atipik hüresel özellikler gösteren glandüler formasyonlar ve aktif kronik hücre varlığı gözlenen adenokarsinoma in situ olgusu (Hematoksilen-Eozin boyama, 400 X)

Safra kesesi karsinomları Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı 'Safra Kesesi Ve Ekstrahepatik Safra Kanalları Tümörlerinin Sınıflaması' na göre adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, intrasistik veya intraduktal papiller neoplazmı, müsinöz kistik neoplazm, skuamöz hücreli karsinom, indiferansiye karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Alt gruptaki adenokarsinomlar ise bilier tip, gastrik foveolar tip, intestinal tip, müsinöz, berrak hücreli ve taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sınıflandırılmıştır.

### **Safra Kesesi Tümörlerinde TNM Evrelemesi**

#### **T-Primer tümör**

**Tx** Primer tümör bilinmiyor

**T0** Primer tümör yok

**Tis** Karsinoma in situ

**T1** Tümör lamina propria veya kas tabakasına invaze

T1a Tümör lamina propriaya invaze

T1b Tümör kas tabakasına invaze

**T2** Tümör perimusküler bağ dokuya invaze, seroza veya karaciğere uzanım yok

**T3** Tümör serozayı (visseral periton) perforé etmiş ve/veya direkt karaciğere girmiş ve/veya direkt mide, duodenum, kolon, pankreas, omentum, ekstrahepatik safra kanalları gibi komşu organ veya yapılara invaze

**T4** Tümör portal ven, hepatik arter, iki veya daha fazla ekstrahepatik organ veya yapılara invaze

#### **N- Rejyonel lenf nodları**

**Nx** Rejyonel lenf nodları bilinmiyor

**N0** Rejyonel lenf nod metastazı yok

**N1** Rejyonel lenf nodu metastazı var (Duktus sistikus, ana hepatik kanal, hepatik arter ve portal ven)

#### **M-Uzak Metastaz**

**Mx** Uzak metastaz bilinmiyor

**M0** Uzak metastaz yok

**M1** Uzak metastaz var

#### **Evreleme**

**Evre 0** Tis N0 M0

**Evre I** T1 N0 M0

**Evre II** T2 N0 M0

**Evre IIIA** T3 N1 M0

**Evre IIIB** T1,T2 ,T3 N1 M0

**Evre IVA** T4 Herhangi bir N M0

**Evre IVB** Herhangi bir T Herhangi N M1

#### **2.8.Tedavi**

Safra taşı hastalığı gelişmiş ülkelerde sık görülen bir sağlık sorundur. Otopsi ve klinik incelemeler erişkinlerin en az %10'unda safra taşı olduğunu göstermektedir. Bu yaygınlığa karşın safra kesesi taşı olan çoğu hasta semptomla karşılaşmaz. Safra taşı hastaların büyük bir kısmında (%70-80), hayat boyu sessiz kalan asemptomatik safra taşları mevcuttur. Sessiz safra taşı olguların her yıl %1-2'sinde biliyer semptomlar ortaya çıkar (13). Bu nedenle bir çoğu başka nedenlerle hastaneye başvuran hastalarda saptanır. Yapılan bir araştırmada 15 yıl izlenen safra taşlarında 5., 10. ve 15. yıllarda sırasıyla %10, %15 ve %18 oranında semptom geliştiği



gösterilmiştir. Bu nedenle asemptomatik safra taşı olan hastalara profilaktik olarak kolesistektomi önerilmemektedir. Bu hastalarda yapılması gereken tek şey izlemektir, herhangi bir tedavi önerilmemektedir (44). Ancak asemptomatik olsa da aşağıda belirtilen durumlarda profilaktik kolesistektomi önerilmektedir;

- 1) Çocuklardaki safra taşları (günün birinde mutlaka semptomatik hale gelecektir.)
- 2) Orak hücreli anemi (hemolitik krizler sırasında tanı karmaşasına yol açabileceği için)
- 3) Nonfonksiyone safra kesesi (yaygın hastalığa işarettir ve semptomatik hale dönüşme riski yüksektir.)
- 4) Taşın 2,5 cm'den büyük olması (semptomatik hale dönüşme ve komplikasyona yol açma riski yüksektir.)
- 5- Safra kesesi duvarında kalsifikasyon varlığı veya porselen safra kesesi olanlar (bu hastaların yaklaşık yarısında safra kesesi kanseri söz konusudur.)
- 6- Genetik yatkınlık nedeniyle erken yaşta safra taşı gelişen ve safra kesesi kanseri açısından yüksek risk taşıyan bireyler (kolesterol litojenik genleri taşıyan Şili yerlileri, Amerikan Pima yerlileri vb.)
- 7-Solid organ nakli yapılanlar (13,29).

Semptomatik safra taşlarının % 20'si akut kolesistit tablosu ile başvururken, %10'unda komplike kolesistit (sarılık, kolanjit, pankreatit), % 60-70'inde ise kronik kolesistit tablosu gelişir. Akut kolesistit, semptomatik kolelitiazis, pozitif safra kültürü salmonella taşıyıcıları, porselen (kalsifiye) safra kesesi, orak hücreli anemi, çocuklarda safra kesesinde taşı, semptomatik safra kesesi polipleri, safra kesesi tümörleri gibi durumlarda kesin kolesistektomi endikasyonu mevcuttur (13,17).

Safra taşlarının günümüzde bilinen en etkin tedavisi kolesistektomidir. Günümüzde kolesistektomi açık ve laparoskopik olmak üzere iki yöntemle yapılmaktadır.

### **2.8.1.Açık Kolesistektomi:**

Sağ subkostal, sağ paramedian veya median insizyon kullanılarak laparotomi yapılır. Periton boşluğuna girildikten sonra karın içi organları eksplere edilmelidir. Hepatoduodenal ligamentin altından (Winslow deliği) geçirilen parmakla koledok kanalı, portal ven ve hepatik arter palpe edilir. Açık kolesistektomi’de diseksiyon iki şekilde yapılabilir. Antegrad diseksiyon’da önce sistik kanal ve arter ortaya çıkartılıp kesilerek aşağıdan yukarı fundusa doğru yapılır. Retrograd diseksiyon’da ise fundustan başlayıp safra kesesi önce karaciğer yatağından ayrıldıktan sonra sistik kanal koledok ile birleştiği yere kadar diseke edilerek bağlanıp kesilir. Genellikle antegrad yol tercih edilir. Sistik kanal ve sistik arterin her ikisi bağlanıp kesildikten sonra safra kesesinin yukarıya doğru traksiyonu sürdürülür. Safra kesesi karaciğer yatağından künt ve keskin disseksiyonlarla ayrılarak kolesistektomi işlemi tamamlanır. Safra kesesi karaciğer yatağından çıkarıldıktan sonra karaciğer yatağından kanama olup olmadığına bakılır. Winslow'a bir adet dren konulup katlar anatomik plana uygun şekilde kapatılır.

#### **Açık kolesistektomi komplikasyonları:**

- 1) Kardiyak komplikasyonlar
- 2) Respiratuar komplikasyonlar
- 3) Gastrointestinal komplikasyonlar
- 4) Üriner komplikasyonlar
- 5) Hemoraji ve hematom
- 6) Postoperatif enfeksiyon
- 7) Koledok ve ana hepatik kanal yaralanması
- 8) Büyük damar yaralanmaları (17).

## **2.8.2.Laparoskopik Kolesistektomi:**

### **2.8.2.1. Laparoskopik Kolesistektomi Hakkında Genel Bilgiler**

Laparoskopik kolesistektomi endikasyonları açık kolesistektomi endikasyonları ile aynıdır.

#### **Laparoskopik kolesistektomi'nin kontrendikasyonları:**

- 1.Genel anestezinin tolere edilememesi
- 2.Koagülopatiler
- 3.Peritonit/kolanjit
- 4.Frozen abdomen
- 5.Bilier fistül
- 6.Safra kesesinde karsinom
- 7.Bilinen batin malignitesi
- 8.Yaygın peritonit
- 9.İlerlemiş karaciğer hastalığı (Siroz, portal hipertansiyon)
- 10.Laparotomi gerektiren diğer durumlar (16,44).

Önceleri abdominal cerrahi geçirilmesi, obezite, çapı 5 cm'yi geçen safra kesesi taşı, gebelik göreceli kontrendikasyonları teşkil etmekte ise de deneyimli cerrahlar için bu durumlar günümüzde daha az problem yaratmaktadırlar. Genelde kabul edilen gebelik süresince safra kesesi hastalıklarının konservatif tedavisidir. Ancak son yıllardaki anestezi ve cerrahi tekniklerindeki gelişmeler tedaviyi cerrahi lehine değiştirmiştir. Yapılan çalışmalarda laparoskopik kolesistektomi, gebeliğin ilk trimesterinde organogenezis söz konusu olduğundan bu dönemde mümkün olduğunca konservatif yaklaşılması gerekmektedir. Kolesistektomi 3. trimester'de uygulandığında prematür doğum oranının arttığı saptanmıştır. Bu nedenle bu işlemin 2. trimester'e ertelenmesi önerilmektedir. Uzamış pnömoperitoneum'un fetus fizyolojisi üzerindeki etkisinin tam olarak bilinmemesi gebelikte laparoskopisi'nin en

önemli tartışma konusudur. Ameliyat süresinin kısa olması için ameliyat mutlaka tecrübeli bir cerrah tarafından yapılmalıdır (44).

Karaciğere gömülü ve küçülmüş (sklero-atrofik) kese varlığı da göreceli kontrendikasyona girmektedir. Çünkü bu durumda diseksiyonda güçlükler yaşanabilmektedir. Sistik kanal ve arterin üzerini saran fibröz doku nedeniyle belirlenmesi ve diseksiyonu oldukça güç ve risklidir. Ancak deneyimli hekimler tarafından bu olgularda laparoskopik kolesistektomi denenmelidir. Zorlanıldığı zaman açık kolesistektomiye geçilmelidir.

### **Laparoskopik kolesistektomi'nin avantajları :**

- 1.Açık teknik ile karşılaştırıldığında, postoperatif ağrı ve paralitik ileus süresi laparoskopik kolesistektomi'de daha kısadır.
- 2.Ameliyat karın duvarındaki 4 adet 0.5 - 1 cm' lik kesilerden periton boşluğuna yerleştirilen portların içinden yapıldığı için, ameliyat sonrası erken ve geç dönemde yara yerinde ağrı sorunları nadiren analjezik gerektirmektedir.
- 3.Kozmetik açıdan insizyonun küçük olması bir avantajdır.
- 4.Ameliyat sonrası hasta oral alıma saatler içerisinde geçmekte ve 24 - 48 saat içinde taburcu edilebilmektedir. Böylece 1 haftada günlük yaşam aktivitesine dönebilmektedir.
- 5.Laparoskopik kolesistektomiden sonra brid ileus ve insizyonel fitik gibi komplikasyonlar oldukça azdır.
- 6.Bu faktörler girişimin maliyetini düşürmektedir.
- 7.Kardiyopulmoner komplikasyonlar açık cerrahiye göre daha azdır. Bunun sebebi ise ameliyat sonrası üst abdominal ağrının daha az olması sonuçta pulmoner fonksiyonların daha iyi olmasıdır.
- 8.Bu ameliyatta şüphelenilmemiş bir safra kesesi kanseri olasılığı 1/1000'dir. Safra kesesini açmak, içeri gözlemek ve şüpheli durumlarda frozen yapmak iyi bir alışkanlıktır. Kanserden şüphelenilmesi durumunda kesenin geçirgen olmayan bir

torba içinde çıkarılması gerekmektedir. Eğer kanser saptanmışsa tedavi aynı seansta yapılmalıdır. Umbilikal trokar giriş yeri etrafındaki dokunun eksize edilmesi tedavinin bir parçası olarak uygulanmaktadır; çünkü bu dokulara kanser hücrelerinin yayılma olasılığı bulunmaktadır (16,17,44).

### **Laparoskopik kolesistektomi'nin teknik açıdan sağladığı avantajlar:**

- 1.Direk ve büyütülmüş görüş altında, gözle görülemeyen yerlere ulaşılabilmesi
- 2.Detayları net olarak gösterebilmesi
- 3.Tüm ekip elemanlarının ameliyata aktif olarak katılması.

### **Laparoskopik kolesistektomi'nin dezavantajları :**

- 1.Laparoskopik kolesistektomi endokamera yardımıyla monitöre yansıtılan görüntü izlenerek yapıldığından hekim bu konuda yeterli bilgi ve deneyime sahip olmalıdır.
- 2.Açık kolesistektomiye göre teknik olarak yetersizlikleri mevcuttur. Özellikle kanama kontrolünde ve koledok eksplorasyonundaki zorluklar, inflamasyon ve yapışıklıkların varlığında daha fazla çaba gerektirmesi tekniğin dezavantajlarındandır.
- 3.İki boyutlu görüş nedeniyle derinlik hissinin kaybolması, el-göz koordinasyonunun sağlanması gereği, dokuları farklı boyutta görerek çalışma, çok sayıda alet ve cihaza bağımlı olarak çalışılması diğer dezavantajlarındandır.

Laparoskopik kolesistektominin planlanan hastalara girişim hakkında yeterli bilgi verilmesi, ameliyat yönteminden bahsedilmesi, oluşabilecek komplikasyonların belirtilmesi ve açık ameliyata geçme olasılığının anlatılması gerekmektedir. Akut kolesistit için yapılacak laparoskopik kolesistektomilerde %30, elektif kolesistektomi'lerde %5 oranında açığa geçme olasılığından hastaya bahsedip onayı alınmalıdır (44).

### **2.8.2.2.Laparoskopik Kolesistektomi'de Teknik:**

Laparoskopik cerrahide görüş alanı sağlamak ve aletlerin manipülasyonu için bir boşluğa gereksinim vardır. Bu boşluk karbondioksit verilerek yapılan pnömoperitoneum ile sağlanır. Pnömoperitoneum için temelde açık veya kapalı yöntemler uygulanmaktadır.

**Açık Laparoskopi Tekniği (Hasson Kanülü Yerleştirilmesi):** Bu teknik sıklıkla daha önceden karın cerrahisi geçirmiş ve yaralanma riski olan, hayati tehlike yaratabilen trokar yaralanmalarından sakınmak için uygulanır. Diğer avantajları uygunsuz ensüflasyonu, gaz embolisini, periton, mide, kolon ve damar yaralanmalarını önlemesidir (44,45). Bistüri ile göbek alt kenarı boyunca yaklaşık 2 cm'lik kavisli bir cilt insizyonu yapılır. Fasya iki yandan klemlerle tutulur. Yaklaşık 1,2 cm kadar vertikal olarak kesilir. Periton iki hemostatla tutularak direkt görüş altında dikkatlice açılır. Tek sıfır vikril ile iki yanda fasyal ve peritoneal yapraklara suture geçilir. Giriş ucuna göre gövdesi konik biçimde genişleyen ve kenarında iki tespit kanatçığı olan Hasson Kanülü bu açıklıktan periton boşluğuna sokularak yerleştirilir. İki yandaki mevcut sutureler trokarın kanatçıklarına sarılarak emniyetli duracak, hava kaçırmayacak şekilde tespit edilir. Hasson kanülü yoksa normal kanülle de uygulanabilir. Açılan fasya ve periton deliği etrafına bir veya iki sıra çevre sutureleri konup, içinden geçirilen normal kanül etrafında sıkılarak gaz kaçağına karşı önlem alınması gerekir.

**Kapalı Laparoskopi Tekniği:** Umblikus'un hemen altından horizontal veya vertikal 1-1.5 cm'lik küçük bir kesi yapılmaktadır. Bu kesiden linea albaya ulaşılarak Veress iğnesi ile intraperitoneal mesafeye girilir. İğnenin herhangi bir barsak ansında veya damarlar içinde olup olmadığının tespiti için bir enjektör yardımı ile aspirasyon yapılmakta daha sonra asılı damla tekniği ile batın içine girildiğine emin olunduktan sonra işleme devam edilmektedir (17).

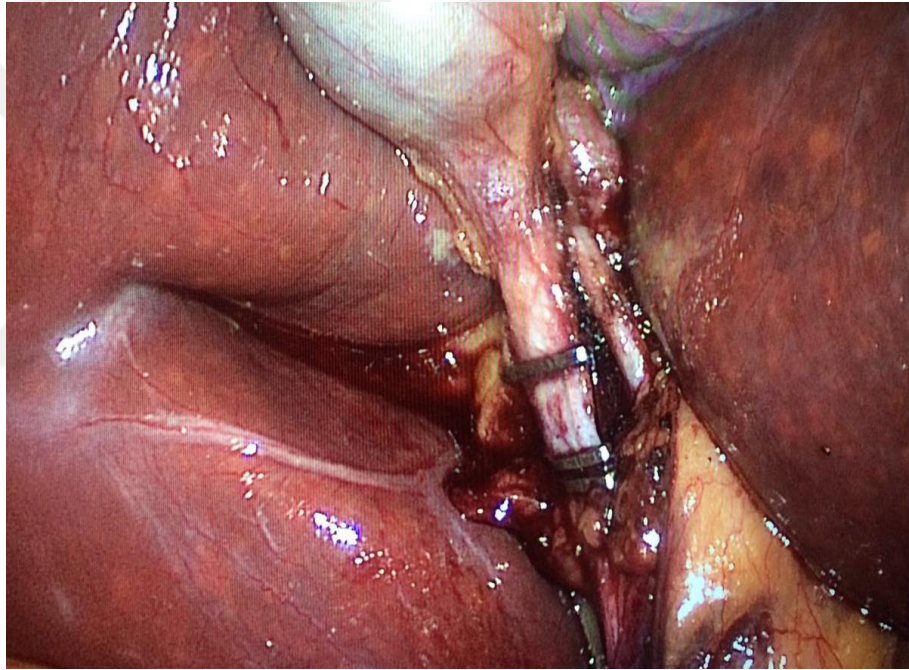
**Görüntülü Trokar ile Giriş:** Körlemesine girilen ilk trokardan doğabilecek komplikasyonları önlemek düşüncesi ile üretilmiştir. Ucu şeffaf yarımküre şeklinde olup dış çevresine yarım ay şeklinde kesici bıçak yerleştirilmiştir. Tabanca sapı şeklindeki elciğinde bulunan tetiğe parmak ile her basışta, yarım ay bıçak önündeki

dokuyu çok yüzeysel olarak kesmektedir. Böylece görüntülü ve kontrollü bir şekilde periton boşluğuna girilebilmektedir (45).

Bu yöntemlerden birisiyle batına girildikten sonra batın içerisine karbondioksit gazı verilmeye başlanarak pnömoperitoneum sağlanır. Karın içi basınç 12-15 mmHg olduktan sonra işlem sonlandırılır ve Veress iğnesi çıkartılır. Aynı kesiden 10 mm'lik ilk trokar yerleştirilir. Buradan video kameraya bağlı laparoskop ile girilerek karın içi gözlemlenir.

Trokarların pozisyonu ile ilgili farklı iki ekol mevcuttur: Amerikan ekolünde trokarlardan biri göbek altına, 2. trokar göbek - ksifoid mesafesinin 1/3 üst birleşim yerinin hemen solundan ksifoid çıkıntının altına, 3. trokar sağ arkus kostarum altında göbek ile sağ ön aksiller çizginin kesiştiği noktaya ve 4. trokar sağ midklavikular hatta safra kesesi iz düşümünün üzerinden yerleştirilmektedir. Fransız ekolünde ise sağ midklavikular hat üzerindeki trokar sol arkus kostarum altından rektus kasının dışından, diğer 3 trokar ise aynı şekilde yerleştirilmektedir. Bununla beraber trokarların yerleri kesin olmayıp hastanın vücut yapısına ve cerrahın tercihinə göre yerleri değiştirilebilmektedir. Endokamera yardımıyla batın içi gözlemlenir. Pelvik organlar, barsak yüzeyleri, omentum, karaciğer, mide kontrol edilir. Daha sonra hasta 30 - 40° Fowler pozisyonunda, 15-20° soluna doğru çevrilir. Bu manevrayla kolon ve duodenum'un karaciğer kenarından uzaklaşması sağlanmaktadır. Kilitli bir forseps en dıştaki 5 mm'lik trokardan sokularak safra kesesi fundusundan tutulur ve safra kesesi superior yönde karaciğer üzerine doğru retrakte edilir. Diğer bir kilitli forseps ikinci 5 mm'lik trokardan sokulur ve Hartmann poşundan tutularak aşağı ve dışa doğru çekilir. Böylece hepatoduodenal ligament ve Calot üçgeni belirgin hale getirilmektedir. Sistik kanalın safra kesesi ve koledok ile birleşim yeri dissektör ve koter kullanılarak adipoze dokunun ortamdan uzaklaştırılması ile ortaya konmaktadır. Sistik kanal izole edilip dissektörle dönülür. Aynı trokar içinden sokulan klip aplikatörü ile sistik kanalın safra kesesi ile birleşim yerine bir adet, koledok ile birleşim yeri yakınına iki adet klip konulur. Sistik güdük olacak tarafa iki adet klip kalacak şekilde sistik kanal kesilir. Disseksiyona yukarı doğru devam edildiğinde sistik arter ortaya çıkarılacaktır. Sistik arter de izole edilip dissektörle döndükten sonra hastada kalacak tarafa iki, kese tarafına bir adet klip konularak makas ile kesilir. Safra kesesi iç tarafa doğru çekilerek

lateraldeki periton yaprağı, dış tarafa doğru çekilerek medialdeki periton yaprağı kesilir. Kese, serozası hook-koter veya makas ile açılarak, kollumdan itibaren fundus'a doğru karaciğerdeki yatağından sıyrılır. Safra kesesi fundusu'nun karaciğere olan son bağlantısı kesilir ve bir forseps ile kollumundan tutulur. Safra kesesi göbekteki trokar giriş yerinden dışarıya alınır. Bunun için kamera göbekteki porttan çıkarılıp, epigastriumdaki 10 mm'lik porttan tekrar karın içine sokulur ve kese göbek portundan dışarı alınır. Son port çıkarılmadan önce karındaki gaz boşaltılmalıdır. Tüm aletlerin çekilmesi gözlemlenmelidir. Göbekteki trokar girişindeki fasya sütür ile kapatılmalıdır. Diğer trokar giriş yerlerinden fitik olma ihtimali çok düşük olduğu için sütür ile kapatılmalarına gerek yoktur (17).



**Resim 4.** Laparoskopik kolesistektomi ameliyatında peroperatif çekilmiş monitör görüntüsü

#### **Laparoskopi komplikasyonları:**

Laparoskopik girişimlerde olası komplikasyonlar şunlardır; Pnömotoraks, pnömoomentum, subkutan ve mediastinal amfizem, omentum ve karın duvarından kanama, gastrointestinal sistem organ perforasyonları, karaciğer ve dalak yaralanmaları, trokar giriş yerinde fitik oluşması, gaz embolisi, aritmi, hipotansiyon ve hipertansiyon, hipotermi, kardiyovasküler komplikasyonlar, ana damar



yaralanmaları, retroperitoneal hematoma, akut miyokard iskemisi, derin ven trombozu ve pulmoner emboli

### **Laparoskopik kolesistektomi komplikasyonları:**

1-Safra kesesi perforasyonu

2-Ana safra kanalı klemplenmesi veya yaralanması

3-Sağ hepatik arter yaralanması

4-Vena porta veya dallarından birinin yaralanması

5-Ana hepatik safra kanalı klemplenmesi veya yaralanması

6-Karaciğer yatağından kanama (16).

Son yıllarda ise birçok merkezde, multiport laparaskopi yerine tek insizyon ile yapılan tek port (single port yöntemi) uygulanmaya başlanmıştır. Cerrahi travmayı minimize eden bu yöntemde genel anestezi altında sırt üstü pozisyonda transumbilikal 25-30 mm insizyon yapılır. Bu insizyondan girilen özel esnek port aracılığı ile 5 mm lik üç trokar girilerek yöntem uygulanır. Başlangıçtaki zorluğuna rağmen kolesistektomi, apandektomi, kolon cerrahisinde uygulanır yöntem olarak kabul edildi. Tek port yöntemi günümüzde safra kesesi taşlarının tedavisinde uygulanan kolay ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilip uygulanmaktadır (46).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak planlandı ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09/06/2016 tarihinde etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi. Ocak 2012 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde akut ve kronik kolesistit nedeni ile kolesistektomi ameliyatı yapılan 552 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar kronik kolesistit grubu (Grup 1) ve akut kolesistit grubu (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalar gruplandırılırken akut kolesistit grubu akut taşlı kolesistit ve akut akalkülöz kolesistit tanısı ile ameliyat edilen hastalardan oluşturuldu. Kronik kolesistit grubuna ise semptomatik safra taşı olan hastalar, başvuru anında asemptomatik olup safra kesesi polibi tanısı ile takip edilip opere edilmesi kararlaştırılmış hastalar, daha önce akut kolesistit atağı geçirmiş olup başvuru anında anamnez, fizik muayene, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri ile akut kolesistit atağı geçirmediği gözlenen hastalar dahil edildi. Koledokolitiazis, kolanjit, akut biliyer pankreatit, karaciğer parankimal hastalığı tanıları olan ve kolesistektomi ile beraber eş zamanlı intraabdominal cerrahi girişim uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar yaşı, cinsiyeti gibi demografik bilgileri, şikayetleri, fizik muayenesi, ek sistemik hastalık varlığı, geçirilmiş safra kesesi ve/veya safra yolları hastalığı, ameliyat yılı, ameliyat endikasyonu, ameliyat yöntemi, ameliyat sonrası hastanede yatış süresi, ameliyat komplikasyonları, preoperatif WBC, AST, ALT, GGT, ALP düzeyleri, preoperatif yapılan abdominal USG'sinde safra kesesi boyutu, yine abdominal USG'sinde var ise safra kesesi lümenindeki taş boyutu; patoloji raporlarındaki spesimen duvar kalınlığı ve spesimenlerin histopatolojik değerlendirmeleri ayrıntılı olarak incelendi.

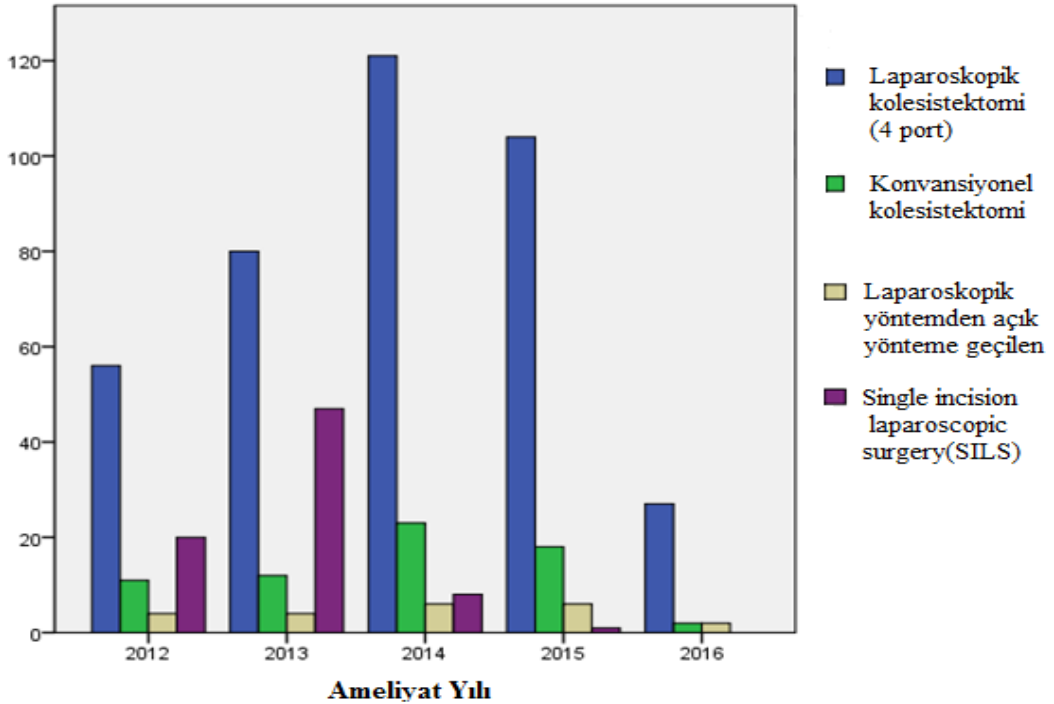
SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak çalışmamızın istatistiksel analizleri yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Kolmogorov-Smirnov testi normal dağılımı test etmek için, Levene testi varyans eşitliğini test etmek için kullanıldı. Sayısal değişkenlerden parametrik olanlar için ortalama standart sapma, non-parametrik olanlar için ise ortanca ve persantiller kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise yüzde kullanıldı. Sayısal değişkenlerin grup

kıyaslamasında Mann-Whitney U ve Bağımsız t testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare ve Fisher' s exact testi kullanıldı. Karşılaştırmaların tümünde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



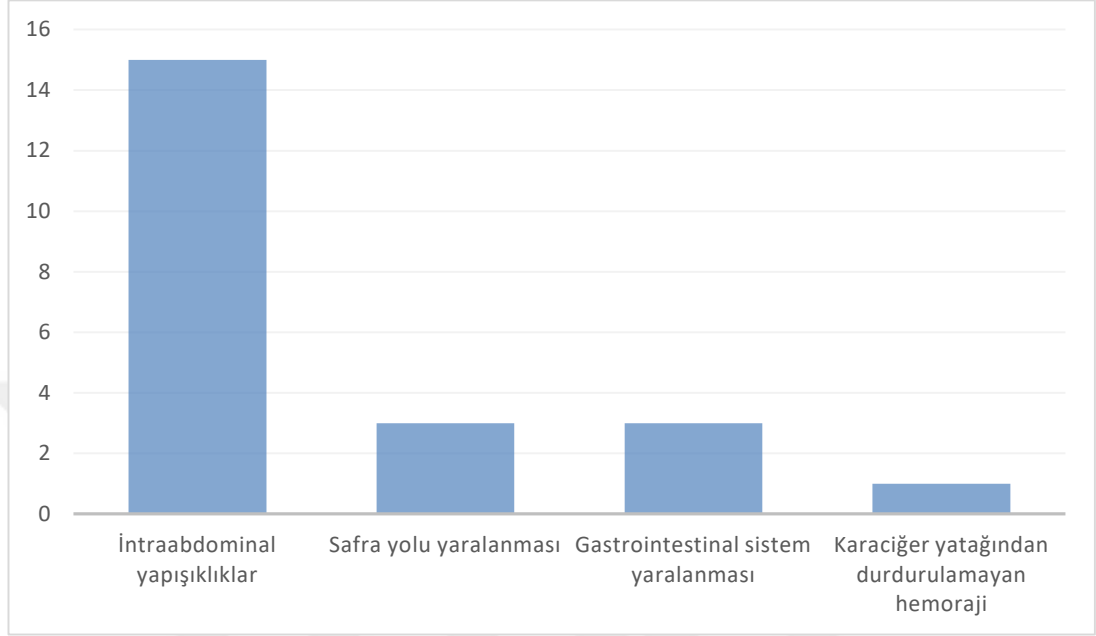
#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen kolesistektomi ameliyatı uygulanan hastaların 411 (%74,5)'ini kadın hastalar oluşturmaktaydı. Tüm hastaların yaş ortalamaları  $50 \pm 14$  yıl olarak saptandı. Ameliyat edilen hastaların 486 (%88)'sı sağ üst kadran ağrısı ile, 62 (%11,2) hasta ise dispeptik şikayetlerle kliniğimize başvurdu. 4(%0,7) hasta ise tanı konulduğu anda asemptomatik idi. Asemptomatik 4 hasta safra kesesi polibi ve/veya polipleri nedeni ile opere edildi. Yandaş sistemik hastalıklar 381 (%69,2) hastada saptanmadı. Diğer hastalarda ise hipertansiyon (n:84, %15,2), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (n:32, %5,8), diabetes mellitus(n:24, %4,3) ve koroner arter hastalığı(n:31, %5,6) mevcut idi. Hastaların başvurularında incelenen kan laboratuvar değerleri ortalamaları; WBC:  $7640/\text{mm}^3 \pm 2850/\text{mm}^3$ , ALT: 21 IU/L (n:15-35), AST: 21 IU/L (n:16-30), GGT: 28 IU/L (n:17-66), ALP: 83 IU/L (n:63-116) olarak gözlendi. Hastaların 388(%70,3)'ine 4 port laparoskopik kolesistektomi, 76 (%13,8)'sına SILS, 66 (%12,0) hastaya ise konvansiyonel kolesistektomi uygulandı. Uygulanan ameliyat tekniklerinin yıllara göre dağılımı Grafik 1'de belirtilmiştir.



**Grafik 1.** Ameliyat yöntemine olguların yıllara göre dağılımı

Hastaların 22 (%4,0) tanesinde ise laparoskopik cerrahi planlandı, ancak çeşitli nedenlerden dolayı konvansiyonel olarak tamamlandı. Laparoskopik yöntemden açık yönleme geçilme nedenleri Grafik 2’de belirtilmiştir.



**Grafik 2.** Laparoskopik yöntemden açık yönleme geçilme nedenleri

Hastaların 535 (%96,8)‘inde herhangi bir majör komplikasyon gözlenmez iken, 6 (%1,1) hastada tekrar laparotomi gerektirecek boyutta safra kaçağı, 4 (%0,7) hastada kan ürünleri transfüzyonu gerektirecek boyutta ciddi kanama, 2 (%0,4) hastada abdominal evisserasyon’un da gözlemlendiği ciddi yara yeri enfeksiyonu, 3 (%0,5) hastada insizyonel herni gözlemlendi.

Hastaların özgeçmişlerinin incelendiğinde 415 (%75,2) hastada daha önce geçirilen safra kesesi ve/veya safra yolları hastalığı olmadığı, 84 (%15,2) hastanın akut taşlı kolesistit hecmesi geçirdiği, 53 (%9,6) hastanın ise sarılık geçirdiği öğrenildi.

Laparoskopik yöntemden açık yönleme geçilen (n:22,%4,53) hastaların özgeçmişleri incelendiğinde hastaların 8 (%1,45)‘inin daha önceden akut kolesistit atağı geçirdiği görüldü. Akut kolesistit atağı geçirenler ve geçirmeyen hastalar arasında açığa geçilme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,036).Önceden akut kolesistit atağı geçirmiş hastaların yapılan ameliyat yöntemine göre sınıflaması Tablo 1’de belirtilmiştir.

	Laparoskopik Kolesistektomi		Konvansiyonel Kolesistektomi		Laparoskopik yöntemden açık yönteme geçilenler		Toplam	
Başvurudan önce akut kolesistit atağı geçirmemiş hastalar	400	86,2%	54	81,8%	14	63,6%	468	84,8%
Başvurudan önce akut kolesistit atağı geçirmiş hastalar	64	13,8%	12	18,2%	8	36,4%	84	15,2%

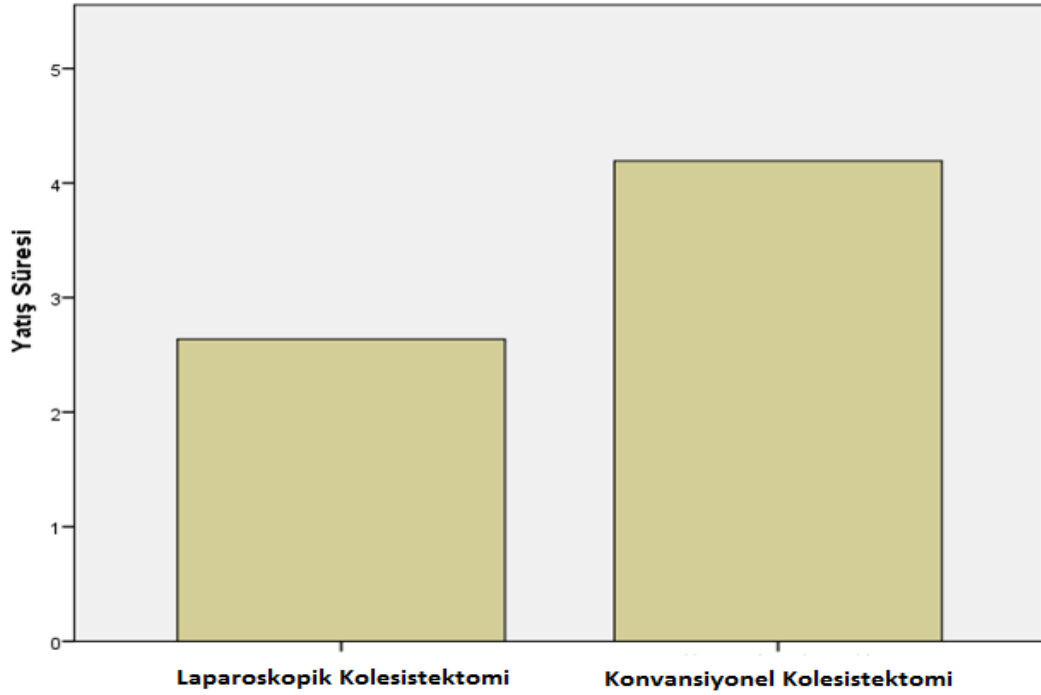
**Tablo 1.** Ameliyat öncesi akut kolesistit atağı geçiren/geçirmeyen hastaların ameliyat yöntemine göre dağılımı

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde 427 (%77,4) hastanın daha önce abdominal cerrahi geçirmediği görüldü. Hastaların 13 (%2,4)'ünün önceden üst abdominal cerrahi girişim, 112 (%20,3)'sinin önceden alt abdominal cerrahi girişim geçirdiği gözlemlendi.

Hastaların preoperatif abdominal USG raporlarında 504 (%91,3) hastada safra kesesi boyutu normal olarak gözlenirken, 48 (%8,7) hastada safra kesesi hidropsu izlendi. Ultrasonografik olarak safra kesesi lümenindeki en büyük taşların ortalama boyutu 11±7 mm olarak gözlemlendi.

Ameliyat sonrası hastanede yatış süresi tüm hastalar için 3±4 gün olduğu gözlemlendi. Laparoskopik yöntem ile ameliyat edilen hastaların hastanede yatış süresi ortalama 2,61 gün, açık yöntem ile ameliyat edilen hastaların ortalama yatış süresinin 4,16 gün olduğu görüldü. Laparoskopik ve açık kolesistektomi ameliyatı yapılan hasta grupları arasında postoperatif hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlı

bulundu (p=0,024). Ameliyat sonrası hastanede yatış süresi yapılan cerrahi yönetime göre laparoskopik ve konvansiyonel yöntem olarak Grafik 3’de belirtilmiştir.



**Grafik 3.** Ameliyat yöntemine göre postoperatif ortalama yatış süreleri

Kolesistektomi materyallerinin makroskopik incelemelerinde safra kesesi spesimeninin ortalama duvar kalınlığı 3 mm (2-5) gözlemlendi.

Patoloji laboratuvarına gönderilen kolesistektomi materyallerinin histopatolojik değerlendirmelerinde; kronik kolesistit (n:496, %89,9) , aktif kronik kolesistit (n:56, %10,1) , ksantogranüloamatöz kolesistit (n:4, %0,7) , kolesterolozis (n:44, %8) , polipozis (n:8 , %1,4) , adenomyomatozis (n:14, %2,5) , epitelial hiperplazi (n:6, %1,1) , adenomatöz hiperplazi (n:2, %0,4) , glandüler hiperplazi (n:2, %0,4) , gastrik metaplazi (n:21, %3,8) , intestinal metaplazi (n:15, %2,7) , pankreatik metaplazi (n:1, %0,2) , displazi (n:5, %0,9) , adenokarsinom (n:3, %0,5) , heterotropik pankreas dokusu (n:1, %0,2) tanıları gözlemlendi.

Hastalardan 482 (%87,3)'si kronik kolesistit grubuna (Grup 1), 70 (%12,7) hasta ise akut kolesistit grubuna (Grup 2) alındı.

Kronik kolesistit grubunun (Grup 1) yaş ortalamasının  $49\pm 14$  yıl, akut kolesistit grubunun (Grup 2) yaş ortalamasının  $53\pm 16$  yıl olduğu görüldü. İki grup arası yaş ortalamasının benzer olduğu gözlemlendi ( $p=0,78$ ).

Gruplar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; kadın cinsiyet kronik kolesistit grubunda (Grup 1) 369 (%76,6), akut kolesistit grubunda (Grup 2) 42 (%60) hastada gözlemlendi. İstatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,612$ ).

Kronik kolesistit grubu (Grup 1) ve akut kolesistit grubu (Grup 2) arasında sistemik ek hastalıklar açısından fark gözlenmedi ( $p=0,469$ ).

Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri açısından sağ üst kadranda ağrısı ile beraber dispeptik şikayetler kronik kolesistit grubunda (Grup 1) 61 (%12,7) hastada, akut kolesistit grubunda (Grup 2) 3 (%4,3) hastada gözlemlendi. Kronik kolesistit grubunda (Grup 1) dispeptik şikayeti olan hastaların daha fazla olduğu görüldü ( $p=0,015$ ).

Hastaneye başvuru esnasında preoperatif bakılan laboratuvar parametre değerlerinin grup özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Serum ALT, AST, GGT değerleri iki grup arasında benzer olup WBC ve ALP açısından farklı gözlemlendi ( $p<0,01$ ).

	Kronik kolesistit (Grup 1)		Akut Kolesistit (Grup 2)		P Değeri
WBC(/mm <sup>3</sup> )	7.290	2.350	10.030	4.450	<0,01
ALT (IU/L)	20	15-32	35	17-89	0,698
AST (IU/L)	20	16-27	26	20-66	0,406
GGT (IU/L)	26	16-57	67	25-184	0,051
ALP (IU/L)	80	62-109	115	75-186	<0,01

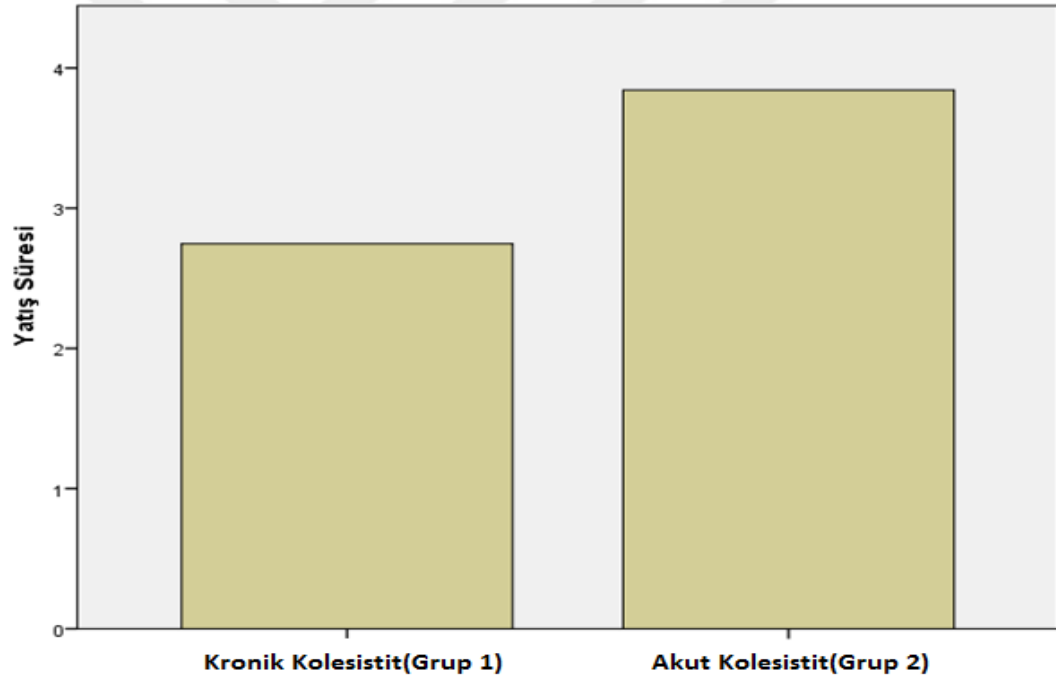
**Tablo 2.** Gruplar arası serum WBC, ALT, AST, GGT, ALP değerleri farkları



Ameliyat öncesi geçirilen safra kesesi ve safra yolları hastalığı yönünden iki grup değerlendirildiğinde; geçirilmiş akut kolesistit atağı, akut kolesistit grubunda (Grup 2) (n:26,%37,1) kronik kolesistit grubuna (Grup 1) (n:58,%12,0) göre daha fazla olduğu tesbit edildi ( $p<0,001$ ).

Geçirilmiş sarılık öyküsü akut kolesistit grubunda (Grup 2) (n:15, %21,4) kronik kolesistit grubuna (Grup 1) (n:38, %7,9) göre daha fazla gözlenmiştir ( $p<0,001$ ).

Hastanede postoperatif yatış süresi kronik kolesistit grubunda (Grup 1) 2 gün (2-3) , akut kolesistit grubunda (Grup 2) 3 gün (2-5) olup; akut kolesistit grubunda daha uzun olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Hastanede postoperatif ortalama yatış süreleri gruplara göre Grafik 4'te belirtilmiştir.



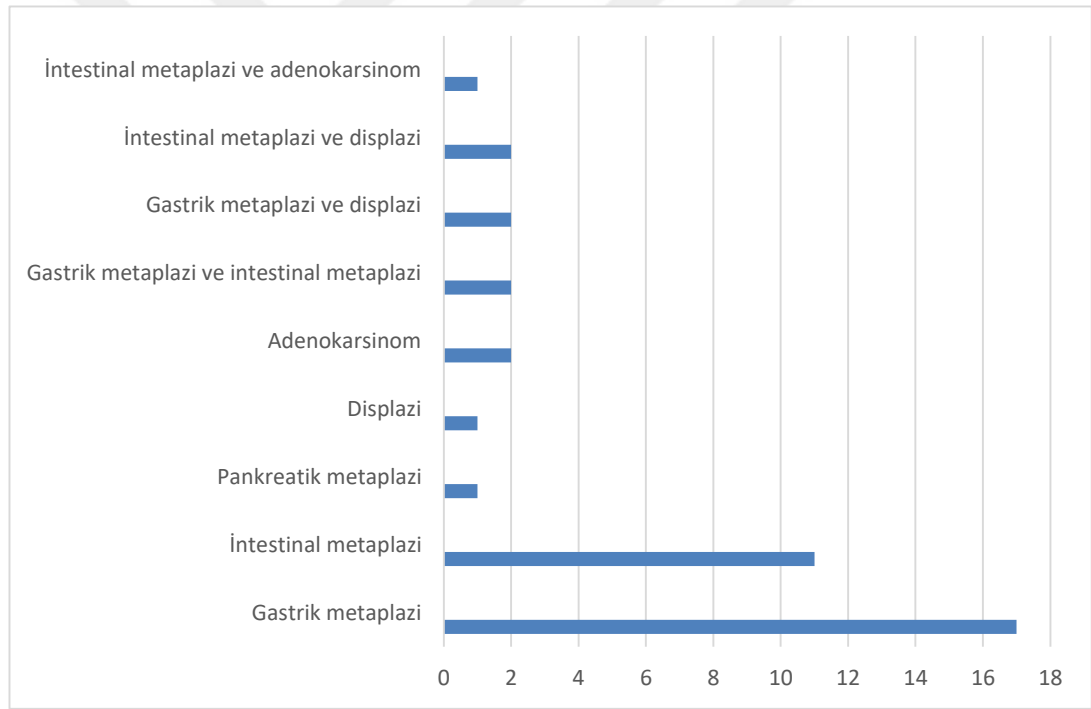
**Grafik 4.** Gruplar arası ortalama postoperatif yatış süresi farkları

Hastaların yapılan preoperatif abdominal USG'lerinde safra kesesi hidropsu akut kolesistit grubunda (Grup 2) (n:41, %58,6) kronik kolesistit grubuna (Grup 1) (n:7,%1,5) göre fazla gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı izlendi ( $p<0,001$ ). Ancak abdominal USG'de saptanan ortalama en büyük safra kesesi taş boyutu kronik

kolesistit grubunda (Grup 1) 10 mm (6-15), akut kolesistit grubunda 10mm (2-16) gözlenmiş olup,iki grup arası benzer gözlendi (p=0,487).

Spesimenlerin makroskopik incelenmesinde safra kesesi ortalama duvar kalınlığı kronik kolesistit grubunda (Grup 1) 3mm (2-4), akut kolesistit grubunda 4.5 mm (3-8) gözlenmiş olup; akut kolesistit grubunda (Grup 2) daha kalın olduğu tesbit edildi (p<0,001).

Çalışmamızda değerlendirilen safra kesesi materyallerinin 21 (%3,8)'inde gastrik metaplazi, 15 (%2,7)'inde intestinal metaplazi, 1 (%0,2)inde pankreatik metaplazi, 5 (%0,9)'inde displazi, 3 (%0,5)'ünde adenokarsinom tesbit edilmiştir. Bu lezyonların tek başına veya birlikte görülme durumu Grafik 5'te belirtilmiştir.



**Grafik 5.** Gastrik metaplazi, intestinal metaplazi, pankreatik metaplazi, displazi, adenokarsinom gözlenen hastaların tek başına veya birlikte görülme dağılımı

Gastrik metaplazi, intestinal metaplazi, displazi veya adenokarsinom gözlenen hastaların preoperatif yapılan abdominal USG'sinde ölçülen ortalama taş boyutu ve spesimen safra kesesi duvar kalınlığı ilişkileri Tablo 3, 4, 5 ve 6'da belirtilmiştir.

<b>Gastrik metaplazi</b>	n	Ortalama	Standart deviasyon	P Değeri
Safra kesesi taşı boyutu (USG)	21	11,14	5,918	0,935
Safra kesesi duvar kalınlığı (spesimen)	21	3,067	1,9061	0,279

**Tablo 3.** Gastrik metaplazi görülen olgularda USG’de gözlenen ortalama taş boyutu ve spesimen ortalama duvar kalınlığı

<b>İntestinal metaplazi</b>	n	Ortalama	Standart deviasyon	P Değeri
Safra kesesi taşı boyutu (USG)	15	12,40	4,837	0,448
Safra kesesi duvar kalınlığı (spesimen)	15	2,907	1,7417	0,239

**Tablo 4.** İntestinal metaplazi görülen olgularda USG’de gözlenen ortalama taş boyutu ve spesimen ortalama duvar kalınlığı

<b>Displazi</b>	n	Ortalama	Standart deviasyon	P Değeri
Safra kesesi taşı boyutu (USG)	5	19,80	4,438	0,004
Safra kesesi duvar kalınlığı (spesimen)	5	2,320	1,8900	0,215

**Tablo 5.** Displazi görülen olgularda USG’de gözlenen ortalama taş boyutu ve spesimen ortalama duvar kalınlığı

<b>Adenokarsinom</b>	n	Ortalama	Standart deviasyon	P Değeri
Safra kesesi taşı boyutu (USG)	3	22,10	3,861	0,003
Safra kesesi duvar kalınlığı (spesimen)	3	9,000	6,000	0,001

**Tablo 6.** Adenokarsinom tanısı alan olgularda USG' de gözlenen ortalama taş boyutu ve spesimen ortalama duvar kalınlığı

## 5.TARTIŞMA

Safra kesesi taşları gelişmiş toplumlarda önemli bir sağlık sorunu olup, erişkin nüfusun %10 ila %15'inde gözükmetedir (1). Avrupa'da bazı ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda safra taşı kesesi taşı görülme prevalansı Norveç'te (%21,9) ve eski Doğu Almanya'da (%19,7) yüksek ,İtalya'daki Chianciano (% 5,9) ve Sirmione (%6,9) kentlerinde düşük gözlenmiştir. Safra kesesi taşı medyan prevalansları %5,9-21,9 arasında değişim göstermektedir (47).

Safra kesesi taşları gelişmiş ülkelerde daha sık görülmekle beraber, prevalansı; yaş, cinsiyet ve etnik gruplara göre değişir. Prevalans yaşla beraber artar ve 50–65 yaşlarda pik yapar. Kadın/erkek oranı 2' dir. Kadınlarda 20–50 yaş arası prevalans % 5–20, 50 yaş ve sonrasında %25–30'dur. 70'li yaşlardaki erkeklerin % 16' sında,kadınların % 50'sinde; 90' lı yaşlardaki her iki cinsteki bireylerin % 80'inde safra kesesinde taş olduğu tesbit edilmiştir (48). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 50 ve kadın/erkek oranı 2,91 (n=411/141) olup literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Opere edilen hastaların büyük çoğunluğu 548 (%99,3) semptomatik idi. Asemptomatik 4 hasta safra kesesi polibi ve/veya polipleri nedeni ile opere edildi. Friedman ve ark. yaptığı çalışmada hastaların öyküsü incelendiğinde tanı konmadan önceki birkaç aylık dönemde olguların %90'ında kolelitiazis spesifik semptomu olan sağ üst kadrın ağrısının olduğunu saptanmıştır (49). Sağ üst kadrın ağrısı çalışmamızdaki hastalarda gözlenen en sık semptom (n:486, % 88) olup literatür ile uyumlu idi.

Fenster ve ark. safra kesesi taşı olan hastaların %80'inde dispeptik semptomların olduğunu saptamıştır (50). Bu çalışmanın aksine Talley ve ark. yaptığı çalışmada semptomatik safra kesesi taşı olan hastalarda dispeptik şikayetler nonspesifik şikayetler arasında değerlendirilmiştir (51). Çalışmamızda dispeptik şikayetler bir çok hastada gözlenmedi (n:62, % 11,2).

Kolesistektomi yıllar içerisindeki teknolojik gelişimlere bağlı olarak her ne kadar güvenli bir cerrahi işlem olsa da, çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Komplikasyonlar minör ve majör olarak iki grupta değerlendirilebilir. Ortaya çıktığı zaman basit müdahaleler ile düzeltilebilecek olan komplikasyonlar ( karaciğer yatağından olan kanamalar için koterizasyon, spongostan, surgicel gibi kanama durdurucular kullanarak kanamanın durdurulması, safra kesesi perforasyonu gibi ) minör komplikasyonlar olarak adlandırılabilir. Karaciğer yatağından yukarıda bahsedilen önlemlere rağmen durdurulamayan kanamalar, safra yolları yaralanmaları, ana damar yaralanmaları, gastrointestinal sistem organ yaralanmaları postoperatif dönemde hastanın tekrar opere olmasını gerektirecek ciddi yara yeri enfeksiyonu, insizyonel herniler ise majör komplikasyonlar olarak tanımlanabilir. Çalışmamızda hastalarda gözlenen majör komplikasyonlar ele alındı. Hastaların 535 (%96,8)'inde herhangi bir komplikasyon gözlenmez iken, 6 (%1,1) hastada klinik olarak gözlemlenebilen ve ERCP gibi ileri tetkik ve tedaviyi gerektirecek boyutta safra kaçağı, 4 (%0,7) hastada kan ürünleri transfüzyonu gerektirecek boyutta ciddi kanama, 3 (%0,5) hastada insizyonel herni, 2 (%0,4) hastada abdominal evisserasyonun da gözlemlendiği ciddi yara yeri enfeksiyonu, 3 (%0,5) hastada ise gastrointestinal sistem yaralanması gözlemlendi. Majör komplikasyon oranlarımız literatür ile uyumlu idi (52,53).

Laparoskopik kolesistektomi kullanılan videoskopik cihazlar, trokarlar, el aletlerinin geliştirilmesi, cerrahların bu yeni yönetime adaptasyonu ve ameliyat sonrası sonuçlarının konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi olması neticesinde hızlı bir ilerleme kaydetmiştir (6). Kliniğimizde de safra kesesi taşlarının tedavisinde 4 port laparoskopik 388 (%70,3) ve single incision laparoskopik kolesistektomi 76 (%13,8) sık uygulanan yöntemlerdendir.

Laparoskopik cerrahi girişimlerde çeşitli nedenlerden dolayı açık yönetime geçme gereksinimi duyulabilir. Keskin ve ark. (54) 1270 hastanın % 6,3'ünde, Akat ve ark. (55) 1000 hastanın % 4,8'inde, Ağalar ve ark. (56) 500 hastanın % 6'sında, Alabaz ve ark. (57) 192 hastanın % 11'inde, Akın ve ark. (58) 186 hastanın % 8,1'inde laparoskopik yöntemden açık yönetime geçtiklerini bildirmişlerdir. Laparoskopik

yöntemden açığa geçilme oranı çalışmamızda (n:22, % 4,53) olarak diğer çalışmalara göre düşük bulundu. Çalışmamızın içerdiği hasta grubunun 2012-2016 yılları arasında ameliyat edilmesi nedeni ile yaklaşık bir iki dekat önce yapılan bu çalışmalara nazaran teknolojik gelişme ve cerrahların laparoskopik bilgi ve deneyimlerinin yıllar içerisinde artmasının bu sonucu doğruladığını söyleyebiliriz.

Laparoskopik yöntemden açık yönetime geçilme nedenleri irdelendiğinde karın içi yapışıklıklar bu nedenlerin ilk sırasında yer alır. Kama ve ark. 4861 olgu üzerinde yaptığı çalışmada yapışıklara bağlı anatomiye tarif etmedeki zorluklar (%3,4) başta olmak üzere gastrointestinal sistem organ yaralanması (% 0,4) , safra yolu yaralanmaları (% 0,3) , ana damar yaralanmaları (% 0,2) nedeni ile açık yönetime geçtikleri bildirilmiştir (52). Çalışmamızda da benzer ölçüde açığa geçilme nedeni olarak karın içi yapışıklıklar (% 2,7) ilk sırayı almıştır. Yapışıklıkları sırasıyla gastrointestinal sistem organ yaralanması (% 0,5), safra yolu yaralanmaları (% 0,5), karaciğer yatağından durdurulamayan hemoraji (% 0,2) takip etmektedir. Ana damar yaralanmaları çalışmamızda gözlenmemiştir.

Laparoskopik yöntemden açık yönetime geçilen (n:22, %4,53) hastaların özgeçmişleri incelendiğinde hastaların 8 (%1,45)'inin daha önceden akut kolesistit atağı geçirdiği görüldü. Akut kolesistit atağı geçirenler ve geçirmeyen hastalar arasında açığa geçilme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Daha önceden geçirilen akut kolesistit atağının karın içi yapışıklıklara neden olması sebebiyle açığa geçilme sebepleri arasında önemli bir neden olduğu kanısındayız.

Laparoskopik yöntem ile ameliyat edilen hastaların açık yöntem ile ameliyat edilen hastalara göre postoperatif hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (59,60). Çalışmamızda laparoskopik yöntem ile ameliyat edilen hastaların hastanede yatış süresi ortalama 2,61 gün, açık yöntem ile ameliyat edilen hastaların ortalama yatış süresi 4,16 gün olduğu gözlenmiştir. Laparoskopik ve açık kolesistektomi ameliyatı yapılan hasta grupları arasında postoperatif hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların özgeçmişlerinde ek sistemik hastalıklar açısından değerlendirilirken hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet gibi birçok cerrahi girişim sonrası morbidite ve mortalite oranını artıran hastalıklar ele alındı. Olguların 171 (%31)'inde bir veya daha fazla sistemik yandaş hastalık gözlemlendi. Diğer majör cerrahi girişimlerin aksine çalışmamızda en az bir sistemik hastalığı olup kolesistektomi sonrası takip edilen hastalarda mortalite gözlenmemiştir. Sistemik yandaş hastalıkları bulunan hastalarda da mortalite gözlenmemesinin yıllar içerisinde kardiyopulmoner hastalıklar ve metabolik hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesinin (61) hastaların preoperatif dönemde güvenli cerrahiye hazırlanmasına olanak sağlanmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz.

Akut kolesistit nedeni ile takip edilen hastalarda lökositöz görülmesi bilinen bir gerçektir. AST ve ALT değerleri eşlik eden kolestatik gözlenmeyen akut ve kronik hastalarda normal sınırlardadır. Song ve ark. yaptığı çalışmada koledokolitiazis tanısı dışlanan, yağlı karaciğer gözlenmeyen akut ve kronik kolesistitli hastaların AST (mean :22 IU/L) ve ALT (mean : 27 IU/L) değerlerinin normal olduğunu gözlemlemiştir. AST, ALT değerleri yüksek olan hastalarda yağlı karaciğer tanısının dışlanması gerektiğini bildirmiştir. Koledok obstrüksiyonu gözlenmeyen preoperatif yağlı karaciğer tanısı alan hastalarda intraoperatif karaciğer biyopsisinin faydalı olacağı görüşünü benimsemiştir (62). Ancak akut kolesistit nedeni ile takip edilen hastalarda gözlenen serum ALP yüksekliği nedeni ile birçok hastaya kolestaza yönelik görüntüleme yöntemleri istenmektedir. Kolestatik karaciğer hastalıklarının yanında, ALP'nin plasenta ve kemikler gibi çoklu odaktan üretiminin (63) gözardı edilmemesi gerekmektedir. Thapa ve ark. 40 akut kolesistit ve 40 ana hepatik kanal taşı bulunan hasta üzerine yaptığı çalışmada akut kolesistit tanılı hastaların serum ALP değerlerinde (norm : 130 , mean : 215,7 IU/L) anlamlı yükseklik ( $p<0,05$ ) gözlenmiş, akut kolesistit hasta grubunun serum GGT değerlerinde (norm : 90 , mean : 90,6 IU/L) ise istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p=0.390$ ) gözlenmemiştir (64). Çalışmamızda akut kolesistit (Grup 1) ve kronik kolesistit (Grup 2) grupları arasında serum AST, ALT değerlerinde fark gözlenmemiştir. WBC ( $p<0,01$ ) ve ALP ( $p<0,01$ ) değerleri arasında anlamlı fark gözlenmiştir. GGT ( $p=0,051$ ) değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı



fark gözlenmesi de değerler akut kolesistit (Grup 2) grubunda, kronik kolesistit (Grup 1) grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Hastanede postoperatif yatış süresi kronik kolesistit grubunda (Grup 1) 2 gün (2-3), akut kolesistit grubunda (Grup 2) 3 gün (2-5) olup; akut kolesistit grubunda daha uzun olduğu görülmüştür ( $p<0.001$ ). Hastanede postoperatif yatış süremiz literatüre (6) göre uzun olup, bazı kliniklerde laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastaların postoperatif 1. gün taburcu edilmesi ‘outpatient laparoscopic cholecystectomy’ (65) uygulaması hakimdir. Kliniğimizin bulunduğu yörede iklim koşullarına bağlı ulaşım şartları güçlüğü gibi hasta kaynaklı etkenlerin yanı sıra 3. basamak sağlık hizmeti vermemiz nedeni ile yandaş sistemik hastalığı olan ve geriyatrik hastaların da sıklıkla ameliyat edilen hasta grubunda olması gibi nedenlerin yatış sürelerinin uzun olmasına sebep olduğu görüşünderiz.

Safra kesesi boşalımının en sık taşlara bağlı olarak kısa süreli ve parsiyel olarak azalmasının biliyer koliğe, uzun süreli ve tam tıkanmaların bakteriyel kolonizasyonla beraber akut kolesistite yol açtığı gözlenmiştir (66). Bizim çalışmamızda preoperatif abdominal ultrasonografide saptanan safra kesesi taş boyutu kronik kolesistit grubu (Grup 1) 10 mm (6-15) ve akut kolesistit grubunda 10mm (2-16) benzer ( $p=0.487$ ) olmasına rağmen akut kolesistit atağı geçirme sıklığı akut kolesistit grubunda (Grup 2) (n:26, %37.1), kronik kolesistit grubuna (Grup 1) (n:58, %12.0) göre fazla bulundu ( $p<0,001$ ). Bu hastalarda akut kolesistit atakları görülmesinin safra kesesi boşalımındaki yetersizlik ile ilgili olduğu görüşünderiz. Hastaların yapılan preoperatif USG’lerinde safra kesesi hidropsu akut kolesistit grubunda (Grup 2) (n:41, %58,6) kronik kolesistit grubuna (Grup 1) (n:7, %1,5) göre daha fazla izlendi ( $p<0.001$ ). Yine akut kolesistit hastalarında safra kesesi hidropsunun safra kesesi boşalımının yetersiz olması ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Koledok taşları safra kesesinde taş gözlenen olguların % 6-12’ sinde bulunur. Bu taşların büyük çoğunluğu safra kesesi kaynaklıdır (67). Bu nedenle safra kesesi taşı bulunan hastaların özgeçmişindeki sarılık hikayesi sorgulanmalıdır. Çalışmamızda hastaların koledok taşı nedeni ile geçmişte ERCP gibi girişimsel işlem yapılan veya

medikal tedavi ile takip edilen durumları sorgulandı. Geçirilmiş sarılığın neden akut kolesistit atağı geçiren hastalarda sık olduğuna dair literatürde yeterli kaynak bulunamadı. Bizim çalışmamızda geçirilmiş sarılık öyküsü akut kolesistit grubunda (Grup 2) (n:15, %21.4) kronik kolesistit grubuna (Grup 1) (n:38, %7.9) göre fazla gözlenmiştir ( $p<0.001$ ).

Safra kesesi kanserlerinin etiyojisi ve oluşma mekanizmasına dair bilgiler diğer malign tümörlere göre daha sınırlıdır (51). Safra kesesi kanserlerinde kanserin gelişim basamakları tam olarak ortaya konamamıştır. Safra kesesinde diğer endodermden köken alan gastrointestinal sistem organları gibi değişikliklerin gözlenmesi olağandır. Olası bir metaplazi, displazi, karsinoma in situ dizgesinin büyük kısmını adenokarsinomların oluşturduğu safra kesesi kanserlerinin oluşma patogeneğinde tıpkı midede gözlenen intestinal metaplazi gibi, rolü olabileceği birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir (8-11). Yamamoto ve ark. safra kesesi karsinomu gelişimi için farklı iki yol öne sürmüştür. Yaptıkları çalışmada doğal epitelden veya metaplastik epitelden karsinoma gelişebileceğini belirtmişlerdir (10). Yamagiwa ve ark. virüs veya kimyasal maddeler gibi dış faktörlerin, kalıtsal yatkınlığın, hormonların ve tekrarlayan inflamasyonla beraber hücrelerin farklılaşma yeteneğinin azalmasına neden olan durumların kanser gelişimine neden olduğunu kabul etmiştir (9).

Metaplastik değişiklikler büyük çoğunlukla safra taşı ve kronik inflamasyonla beraberdir (68). Sıklıkla safra kesesi taşları ile beraber kronik inflamasyonla görülen safra kesesi epitelinin metaplazik değişiklikleri premalign lezyon olarak değerlendirilmelidir (43). İntestinal metaplazinin invaziv adenokarsinom odaklarının komşuluğunda sık olarak görülmesi metaplastik değişikliklerin sıklıkla safra taşı varlığı ve kronik inflamasyonla beraber karsinogenezisteki olası rolü birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir (69,70). Ayrıca invaziv adenokarsinom olgularında displazi ve in situ karsinom odakları yaygın görülür (9, 70).

Mazlum ve ark. Afyon’ da 1500 hastada yaptığı çalışmada 24 (%1,6) hastada displazi, bu hastaların 18 (%1,2)’inde metaplazi ve displazi birlikteliği, 11 (%0,7) hastada ise adenokarsinom tesbit edilmiş (71).

Bahadır ve ark. Zonguldak’ta 351 hastada yaptığı çalışmada 3 (%0,85) hastada antral metaplazi ve displazi birlikteliği, 14 (%3,98) hastada intestinal metaplazi ve displazi birlikteliği, 3 (%0,85) hastada antral metaplazi, intestinal metaplazi ve displazi birlikteliği, adenokarsinom gözlenen 4 (%1,13) hastanın tümünde değişen derecelerde displazi sergileyen intestinal metaplazi alanları izlenmiş (72).

Mukhopadhyay ve ark. New York’ ta 400 hastada yaptığı çalışmada 7 (%1,75) hastada antral metaplazi ve displazi birlikteliği, 2 (%0,5) hastada intestinal metaplazi ve displazi birlikteliği, 9 (%2,25) hastada antral metaplazi, intestinal metaplazi ve displazi birlikteliği gözlenmiş (70).

Yamagiwa ve ark. Japonya’ da 1000 hastada yaptığı çalışmada displazi gözlenen hastalarda psödopilorik glandüler metaplazi varlığı %100, intestinal metaplazi varlığı %69,8; karsinom gözlenen hastalarda psödopilorik glandüler metaplazi varlığı %72,3, intestinal metaplazi varlığı %61,1 oranında tesbit edilmiştir (102).

Stancu ve ark. Romanya’da 3901 hastada yaptığı çalışmada 17 (%0,43) hastada gastrik metaplazi ve displazi birlikteliği gözlemlenmiştir (73).

Seretis ve ark. Yunanistan’da 86 hastada yaptığı çalışmada metaplazi gözlenen 22 (%25,6) hastanın 1 (%1,16)’inde eşlik eden displazi ile intestinal tip, 8 (%9,30)’inde eşlik eden displazi ile pilorik tip metaplazi görmüştür. Ayrıca metaplastik değişikliklerin gözlenmediği spesimenlerde displazi veya karsinom izlenmemiştir (11).

Duarte ve ark. Şili’de 162 hastada yaptığı çalışmada displazi ve intestinal metaplazi birlikteliği 22 (%13,58) hastada gözlenmiştir (8).

Laitio ve ark. Finlandiya’da 71 hastada yaptığı çalışmada 24 (%33,8) displazi gözlenen spesimenin 20 (%28,2)’sinde metaplastik odaklar gözlenmiştir (74).

Kars’ ta yapılan retrospektif çalışmamızda 552 hastada; 17 (%3,08) saf gastrik metaplazi, 11 (%1,99) saf intestinal metaplazi, 1 (%0,18) pankreatik metaplazi izlendi. Gastrik metaplazi ve intestinal metaplazi birlikteliği 2 (%0,36), gastrik metaplazi ve displazi birlikteliği 2 (%0,36), gastrik metaplazi ve displazi birlikteliği 2 (%0,36) hastada izlendi. Adenokarsinom gözlenen 3 (%0,54) hastanın 1 (%0,18)’inde intestinal tipte metaplastik odaklar gözlendi. Çalışmalar arasındaki insidans farkları bilinen yaş, cinsiyet, etnik köken gibi değişkenlerin yanı sıra spesimenlerin örnekleme yöntemi ile yakından ilişkilidir. Safra kesesi spesimenlerindeki epitelyal değişiklikler fokal, multifokal veya yama tarzında gözlenebilir. Örnekleme metodu ve kesit sayısı epitelyal değişikliklerin insidansı ile yakından ilişkilidir (75). Epitelyal değişikliklerin insidansı örnekleme metodu, kesit sayısı ve çalışma tekniği ile ilişkilidir. Düşük sayıda örnekleme ile karsinoma in situ vakaları atlanabilir. Duarte ve ark. yaptığı çalışmada randomize alınan bir kesitin incelenmesiyle 4 (%15,4) hastada, fundustan randomize alınan kesitlerde 7 (%26,9) hastada, 3 randomize alanı içeren longitudinal olarak yapılmış kesitlerin incelemesinde 9 (%34,6) hastada displazi görülmesi alınacak örneklerin farklı lokasyon durumunu ve örnek sayısının önemini vurgulamıştır (8). Displazi tanısı kesinlik kazandıktan sonra olası invaziv karsinom odaklarını açısından materyalden çok sayıda örnekleme yapılması gerektiği bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda olduğu gibi retrospektif çalışmalarda materyallerin incelenmesinde değişik lokasyonlardan örnekleme ve örnek sayısının kısıtlılığı nedeni ile epitelyal değişiklikler için insidans düşük bulunabilir. Epitelyal değişikliklerin en sık görüldüğü fundus-korpus bölgesinden örnekleme ve daha çok kesit çalışılması nedeni ile prospektif çalışmalarda epitelyal değişikliklerin görülme oranı bizim çalışmamız gibi retrospektif çalışmalara göre daha sık gözlenir. Rutin klinik uygulamalarda klinisyenlerin ameliyat edilen hastaların özgeçmişleri, soygeçmişleri, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri, peroperatif bulgularını patologlar ile paylaşması; bu bulgular göz önünde bulundurularak olarak örnekleme sayısı ve farklı lokasyonlardan alınacak örneklerin artırılması premalign lezyonlar ve kanserlerin gözden kaçmaması sağlanabilir. Bununla beraber safra kesesi kanserleri ve diğer premalign lezyonların

çoğu tesadüfen tanı alırlar. Preoperatif klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri ile ileri evre olmayan safra kesesi kanseri hastalarını, premalign lezyonlar gözlenen hastaları, epitelyal değişiklik gözlenmeyen hastalardan ayırt etmek güçtür. Bu durumda safra kesesi prekanseröz lezyonlarının da kolesistektomi öncesi tanı alamadıkları için bu lezyonlardan karsinoma ilerleme sürecinin takibi mümkün olmamaktadır. Çalışmamızda gözlenen 3 (%0,54) adenokarsinom vakası preoperatif ve peroperatif kanser şüphesi bulunmayan hastalar idi. Diğer gastrointestinal sistem organlarının birçoğundan farklı olarak safra kesesi hastalıklarında ektomi öncesi biyopsi uygulamaları nadir uygulanan yöntemlerdendir. Polipoid lezyonlara rezeksiyondan önce ultrasonografi eşliğinde perkütan transhepatik ince iğne aspirasyon biyopsisi öneren çalışmalar mevcuttur (76). Ancak biz klinik uygulamamızda olası komplikasyonları nedeni ile safra kesesi için biyopsi uygulamalarını tercih etmemekteyiz. Klinik uygulamamızda özellikle 65 yaş üstü hastalarda laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında olası peritoneal implantasyonu önlemek açısından spesimen ekstraksiyon torbalarını kullanmaktayız.

Safra taşı bulunan hastalarda kanser sıklığı safra taşı boyutları ile paralel olarak artmaktadır. Bu ilişkide büyük taşların safra kesesi mukozasına temas yüzeyinin geniş olmasına bağlı kronik inflamasyonun daha geniş mukozal yüzeyde olması ve büyük taşların oluşum sürecinde büyümeye bağlı daha uzun süre mukozayla teması sorumlu tutulmuştur (77). Diehl ve ark. 81 adenokarsinom tanılı hasta ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada hastaları taş boyutu 3 cm üzeri, 2-2,9 cm, 1-1,9 cm ve 1 cm' den küçük olarak dört gruba ayırmış, kanser riskinin 3cm'den büyük taşlarda, 1 cm'den küçük taşlara göre 9-10 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir (78). Lowenfels ve ark. yaptığı çalışmada safra kesesi kanseri gözlenen olguların üçte birinde 3 cm'den büyük taşlara rastlamışlardır (79). Çalışmamızda gastrik metaplazi ve intestinal metaplazi izlenen hastalar ile izlenmeyen hastaların ortalama en büyük safra kesesi taşı boyutlarında fark gözlenmedi. Displazi ve adenokarsinom gözlenen hastaların ortalama en büyük taş boyutları daha büyük gözlendi ( $p<0,05$ ).

Safra kesesi kanserleri olgularının incelenen spesimenlerde makroskopik olarak çoğunlukla fokal veya diffüz duvar kalınlığı artışı, nodülerite ve duvarda

endürasyon gözlenir (80). Metaplaziler ve displazi için safra kesesi taş boyutu ve spesimen duvar kalınlığı ile alakalı literatürde yeterli çalışma bulunamadı. Çalışmamızda safra kesesi spesimen duvar kalınlığı gastrik metaplazi, intestinal metaplazi ve displazi gözlenenler ile gözlenmeyen hastalarda benzer gözlendi. Adenokarsinom gözlenen hastaların spesimen duvar kalınlıkları anlamlı olarak kalın gözlendi ( $p<0,01$ ).



## 6.SONUÇLAR

Çalışmamızın amacı kliniğimizde kolesistektomi ameliyatı yapılan akut ve kronik kolesistit hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar, klinik ve ameliyat bulgularının irdelenmesi, klinik deneyimlerimizin bildirilmesi; etyopatogenezi net olarak ortaya konamamış safra kesesi kanserlerinde birçok araştırmacı tarafından öne sürülen metaplazi-displazi-karsinom sekansının Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi' nde incelenmesidir.

**1-** Daha önce akut kolesistit atağı geçiren hastalarda laparoskopik yöntemden açığa geçilme durumunun daha sık yaşandığı gözlenmiştir. Bu duruma en sık açık yöntemle geçilme nedeni olan akut kolesistit sonrası intraabdominal yapışıklıkların sebep olduğu tesbit edilmiştir.

**2-** Laparoskopik yöntem ile opere edilen hastaların postoperatif yatış süresi daha kısa olduğu gözlenmiştir. Akut kolesistit grubu hastalarının yatış süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir.

**3-** Akut kolesistit grubu hastalarında inflamasyon sürecine bağlı olarak beyaz küre değerleri yüksek olduğu görülmüştür. Bununla beraber ALP değerlerinin akut kolesistit grubunda yüksek gözlenmesi dikkat çekicidir.

**4-** Akut kolesistit grubu hastalarının özgeçmişlerinde geçirilmiş akut kolesistit atağı ve geçirilmiş sarılık öyküsünün daha sık olduğu tesbit edilmiştir.

**5-** Gastrik metaplazi ve intestinal metaplazi izlenen hastalar ile izlenmeyen hastaların ortalama en büyük safra kesesi taşı boyutlarında fark gözlenmemiştir. Displazi ve adenokarsinom gözlenen hastalarda ortalama en büyük safra taşı boyutlarının daha büyük olduğu gözlenmiştir.

**6-** Safra kesesi spesimen duvar kalınlığı gastrik metaplazi, intestinal metaplazi ve displazi gözlenenler ile gözlenmeyen hastalarda benzer gözlenmiştir. Adenokarsinom gözlenen hastalarda spesimen duvar kalınlıkları anlamlı olarak kalın gözlenmiştir.

**7-** İleri evre olmayan safra kesesi kanserlerini preoperatif ve peroperatif tesbiti çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Çalışmamızda görülen adenokarsinom vakaları insidental olarak tanı konulan hastalardı. Bu nedenle ileri yaş gibi risk faktörleri taşıyan hastalarda spesimen ekstraksiyon torbalarının kullanımı ile olası peritoneal implantasyonlar önlenabilir.

**8-** Çalışmamızda olduğu gibi retrospektif çalışmalarda safra kesesi epitelyal değişikliklerinin insidansı düşük bulunmaktadır. Örnekleme sayısı ve farklı lokasyonlardan alınacak örneklerin artırılması prekanseröz lezyonlar ve kanserlerin gözden kaçmaması sağlanabilir.

Çalışmamızın zayıf yanları retrospektif, tek merkezli olması ve küçük bir çalışma grubu bulunmasıdır. Prospektif, çok merkezli ve daha geniş çalışma grupları ile bölgemizde prekanseröz lezyonlar ve safra kesesi kanserleri hakkında önemli epidemiyolojik sonuçların elde edilebileceği kanaatindeyiz.



## **KAYNAKLAR**

- 1.** Shaffer, Eldon A. "Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century?." *Current gastroenterology reports* 7.2 (2005): 132-140.
- 2.** Jørgensen, Torben, Anne Hvenegaard, and Finn Børlum Kristensen. "Health technology assessment in Denmark." *International journal of technology assessment in health care* 16.02 (2000): 347-381.
- 3.** Stinton, Laura M., and Eldon A. Shaffer. "Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer." *Gut Liver* 6.2 (2012): 172-187.
- 4.** Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632-639.
- 5.** 18. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology* 2004;126:1448-1453.
- 6.** Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new 'gold standard'? *Arch Surg.* 1992;127:917-21.
- 7.** Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Morioka Y, Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy, *Cancer* 1989; 64: 98–103.
- 8.** Duarte I, Llanos O, Domke H, et al. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples *Cancer* 1993; 72: 1878-84.
- 9.** Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 989-97.
- 10.** Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Dysplasia of the gallbladder. Its histogenesis and correlation to gallbladder adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 1989; 454-60.

11. Seretis C, Lagoudianakis E, Gemenetzi G, Seretis F, Pappas A, Gourgiotis S. Metaplastic changes in chronic cholecystitis: implications for early diagnosis and surgical intervention to prevent the gallbladder metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. J Clin Med Res 2014;6:26-9. doi: 10.4021/jocmr1689w.)
12. Vedat Güral. Safra Taşı Etyopatogenezi, LITH ve MUCIN Genleri ve Tedavi. Güncel gastroenteroloji. 285-294.Aralık 2015
13. A.Vedat Durgun. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28. Ocak 2002; s. 129-140
14. Sayek, İ. (2004). Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Hacettepe Üniv Tıp Fak. Genel Cerrahi A.B.D. Sy. 1381-165
15. Sayek, İ. (1993). Temel Cerrahi. Cilt 2, Hacettepe Üniv Tıp Fak. Genel Cerrahi A.B.D Güneş Kitabevi. Sy. 942-981
16. Gül, G. (2005). Laparoskopik Kolesistektomide Preoperatif Deksmetazon Uygulamasının Postoperatif Hasta Konforu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.
17. Albayrak, D. (2008). Trakya Üniv Tıp Fak. Genel Cerrahi Kliniğinde Uygulanan Açık ve Laparoskopik Kolesistektomilerin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Trakya Üniv., Tıp Fak. Genel Cerrahi Kliniği A.B.D. Edirne.
18. Coşkun Polat. Hepatopankreatobilier Cerrahi. Nobel Tıp Kitapevi.2010
19. Skandalakis JE .Surgical anatomy. Vol.II. Paschalidis Med. Publication. Greece. 2004
20. Johns Hopkins Gastroenterology & Hepatology Resource Center. Gallstone disease is the most common disorder affecting the biliary system. 2008.
21. Johns Hopkins Gastroenterology & Hepatology Resource Center. Gallstone disease is the most common disorder affecting the biliary system. c2008

[http://hopkinsgi.nts.jhu.edu/pages/latin/templates/index.cfm?pg=disease1&organ=3&disease=33&lang\\_id=1.](http://hopkinsgi.nts.jhu.edu/pages/latin/templates/index.cfm?pg=disease1&organ=3&disease=33&lang_id=1)

22. Gotohda N, Itano S, Horiki S, Endo A, Nakao A, Terada N, Tanaka N. Gallbladder agenesis with no other biliary tract abnormality: report of a case and review of the literature J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000;7(3):327-30.
23. Deka P, Islam M, Jindal D, Kumar N, Arora A, Negi SS. Analysis of biliary anatomy according to different classification systems. Indian J Gastroenterol. 2014 Jan;33(1):23-30. doi: 10.1007/s12664-013-0371-9. Epub 2013 Sep 5.
24. Abdalla S, Pierre S, Ellis H. Calot's triangle. Clin Anat. 2013 May;26(4):493-501. doi: 10.1002/ca.22170. Epub 2013 Mar 21.
25. Sodeman's Patofizyoloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi.1992
26. Wood JR, Svanvik J. Gall-bladder water and electrolyte transport and its regulation. Gut. 1983 Jun;24(6):579-93.
27. Champe PC, Harvey RA. 'Lippincott's Biochemistry'. J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1994.
28. Bouchier IA. Diagnosis of jaundice. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 Nov 14;283(6302):1282-4.
29. Şelale Salmanzade, Özlem Yöнем, Yusuf Bayraktar. Safra taşı hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37:65-71
30. Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. J Intern Med. 2007 Jun;261(6):529-42.
31. Inoue K, Fuchigami A, Higashide S, et al. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy: a prospective study. Ann Surg 1992; 215:19.
32. Makino I, Chijiwa K, Higashijima H, et al. Rapid cholesterol nucleation time and cholesterol gall stone formation after subtotal or total colectomy in humans. Gut 1994; 35:1760-4. 43.

- 33.** Jungst D, Lang T, von Ritter C, et al. Role of high total protein in gallbladder bile in the formation of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1991; 100:1724
- 34.** Nko'o Amvene S, Dehayem Yefou M, et al. Gallbladder kinetics in the black African subject with and without cholelithiasis. An ultrasonographic study. *J Radiol* 2004; 85:37-42.
- 35.** Jayanthi V, Surendran R, Prasanthi R, et al. Surgical practice in symptomatic and asymptomatic gallstone disease. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21:142-4.
- 36.** Bar-Meir S. Gallstones: prevalence, diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J.* 2001 Feb;3(2):111-3
- 37.** Girgin S, Gedik E, Aldemir M, Yağmur Y. Akut Kolesistitte Güncel Tedavi ve Cerrahi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(28):44-49
- 38.** Hasan Yerli, Tuğbahan Yılmaz, Ali Er, Arzu Kobak Safra Taşı İleusu: Düz Radyografi ve Bilgisayarlı Tomografi Bulguları. *ACU Sağlık Bil Derg* 2010(1):181-183
- 39.** Burhan Özdil, Hikmet Akkız, Macit Sandıkçı, Yüksel Gümürdülü, Arif Coşar, Can Kece. Çoklu koledok ve safra kesesi taşları: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2009; 25(2): 72-74
- 40.** Necvan Mutlu, Rahime Bolat, Fulya Yorulmaz, Serkan Uysal, Osman Yüksel, Dilek Oğuz. Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi (ERCP). *Güncel Gastroenteroloji.* 2006 Mart, 120-123
- 41.** Adsay N.V, Gallbladder, Extrahepatic Biliary Tree, and Ampulla, In Mills S.E. Editor Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology 5th , Lippincott Williams & Wilkins, 2010, Chapter 38; 1600-1651.
- 42.** Wistuba, Ignacio I., and Adi F. Gazdar. "Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour." *Nature Reviews Cancer* 4.9 (2004): 695-706.
- 43.** Tazuma, Susumu, and Goro Kajiyama. "Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder." *Langenbeck's Archives of Surgery* 386.3 (2001): 224-229.

- 44.** Sabiston Textbook of Surgery(2010). Nobel Tıp Kitapevi.
- 45.** Ayşe Özlem Belen (2007). Elektif Laparoskopik ve Konvansiyonel Kolesistektomi Ameliyatlarının Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi.İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- 46.** Barlas Sülü, Tülay Diken, Hasan Altun, Turgut Anuk, Bülent Güvendi, Elif İlingi, Musa Sinan Eren, Yusuf Günerhan, Neşet Köksal. A comparison of single-port laparoscopic cholecystectomy and an alternative technique without a suspension suture. *Ulusal Cer Derg* 2014; 30: 192-196
- 47.** Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Supl 3): 49-53.
- 48.** Lowenfels AB, Velema JP. Estimating gallstone incidence from prevalence data. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:984.
- 49.** Friedman GD, Raviola CA , Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:127.
- 50.** Fenster LF, Lonborg R, Thirlby RC, Traverso LW. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 1995;169: 533-8.
- 51.** Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68.
- 52.** Kama NA, Doğanay M, Dolapçı M, Reis E, Atlı M, Koloğlu M. Risk factors resulting in conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery. *Surg Endosc* 2001;15:965- 8.
- 53.** Pekcici, M. Recep, et al. "SSK Konya Bölge Hastanesinde laparoskopik kolesistektomi deneyimi ve açık ameliyata geçme nedenleri." *Genel Tıp Derg*15.1 (2005): 11-18.

- 54.** Keskin A, Bostanođlu S, Atalay F, Elbir O, Seven C, Arda K. Laparoskopik kolesistektomide laparotomiye konversiyon. End-Lap. ve Minimal İnvaziv Cerrahi Derg 1996;3:107-10.
- 55.** Akat AZ, Doğanay M, Koloğlu M, Gzalan U, Dađlar G, Kama NA. Tek merkezde yapılan 1000 vakada laparoskopik kolesistektominin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2002;22:133-41.
- 56.** Ağalar F, zdemir A, Sayek İ, ner Z, akmakı M, Kaynarođlu V ve ark. Laparoskopik kolesistektomi:500 olgunun incelenmesi-Hacettepe deneyimi. End-Lap. ve Minimal İnvaziv Cerrahi Derg 1996;3:100–6.
- 57.** Alabaz , Sönmez H, Erkoak EU, Camcı C, Dalyan O. Laparoskopik kolesistektomi:192 olgunun sunumu. End-Lap. Ve Minimal İnvaziv Cerrahi Derg 1996;3:94–9.
- 58.** Akın ML, Erenođlu C, Filiz E, Batkın A. Laparoskopik kolesistektomi sonrasında oluşan intraoperatif minör komplikasyonların tedavisi. End-Lap. ve Minimal İnvaziv Cerrahi Derg 1998;5:91-5. 36.
- 59.** Ersoy E, Tekin E, Taneri F, Bozkurt ř, Oğuz M. Güçlük derecelerine göre gruplara ayrılmış açık ve laparoskopik kolesistektomilerin komplikasyonlarının karşılaştırılması. End-Lap. ve Minimal İnvaziv Cerrahi Derg 1998;5:83–5.
- 60.** Korkmaz R, Ulualp MK, zer ř, Topçuođlu V, itilci M. Açık ve laparoskopik kolesistektomi yöntemlerinin karşılaştırılması. Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi 1994;2:6–8.
- 61.** Aydın ZD. Yařlanan dünya ve geriatri eđitimi. Turk JGeriatrics 1999;2:179–87.
- 62.** Song SH, Kwon CI, Jin SM, Park HJ, Chung CW, Kwon SW, et al.. Clinical characteristics of acute cholecystitis with elevated liver enzymes not associated with choledocholithiasis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26:452–457.
- 63.** Brensilver HL, Kaplan MM. Significance of elevated liver alkaline phosphatase in serum. 1975 Gastroenterology. 68: 1556

64. Serum gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase in acute cholecystitis. Thapa PB, Maharjan DK, Suwal B, Byanjankar B, Singh DR. J Nepal Health Res Counc. 2010 Oct;8(2):78-81.
65. Brigman, S., Anderberg, B., Heikkinen, T., Nyberg, B., Peterson, E., Hansen, K., Ramel, S., Outpatient Laparoscopic Cholecystectomy. A Prospective Study With 100 Consecutive Patients, Ambulatory Surgery 9,983-986,2001.
66. Kimura, Yasutoshi, et al. "Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines." Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery 14.1 (2007): 15-26.
67. Müslümanoğlu M. Safra kesesi selim hastalıkları. Kalaycı G (editör). Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.1177-91.
68. Rosai J. Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. In: Rosai J editor, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed. Philadelphia: Mosby, 2004: 1035-60.
69. Mukhopadhyay S, Landas SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 386-90.
70. Roa I, De Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. J Surg Oncol 2006; 93: 615-23.
71. Mazlum, Mustafa, et al. "Profile of gallbladder diseases diagnosed at Afyon Kocatepe University: a retrospective study." Turk Patoloji Derg 27.Suppl 1 (2011): 23-30.
72. Bahadır, Burak, et al. "Safra kesesinde metaplazi, displazi ve karsinom dizgesi." Akademik Gastroenteroloji Dergisi 6.1 (2007).
73. Stancu, M. A. N. U. E. L. A., et al. "Hyperplasia, metaplasia, dysplasia and neoplasia lesions in chronic cholecystitis-a morphologic study." Rom J Morphol Embryol 48.4 (2007): 335-342.
74. Laitio, M. "Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder I: Dysplasia." Pathology-Research and Practice 178.1 (1983): 51-56.

- 75.** Bolat F, Kayaselçuk F, Nursal T.Z, Bal N, Tuncer İ, Kolesistektomilerde örnek sayısının artırılması ile histopatolojik bulguların korelasyonu, Türk Patoloji Dergisi 2007; 23: 137-142.
- 76.** Myers, Robert P., Eldon A. Shaffer, and Paul L. Beck. "Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management." Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 16.3 (2002): 187-194.
- 77.** Diehl, Andrew K, and Valerie Beral. "Cholecystectomy and changing mortality from gallbladder cancer." The Lancet 318.8239 (1981): 187-189.
- 78.** Diehl, Andrew K. "Gallstone size and the risk of gallbladder cancer." Jama 250.17 (1983): 2323-2326.
- 79.** Lowenfels, A. B., et al. "Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study." International journal of epidemiology 18.1 (1989): 50-54.
- 80.** Levy, Angela D., Linda A. Murakata, and Charles A. Rohrman Jr. "Gallbladder Carcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation 1." Radiographics 21.2 (2001): 295-314.



## ÖZGEÇMİŞ

**Musa Sinan EREN**

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Kars

**E-posta:** [musasinaneren@gmail.com](mailto:musasinaneren@gmail.com)

- 1986 : K.Maraş/Göksun'da doğdu.
- 2011 : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu.
- 2012-... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.