

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

**KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
URSODEOKSİKOLİK ASİT KULLANIMININ D
VİTAMİNİ DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN HÜSEYİN CEYLAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET AKİF TÜRKOĞLU

ANKARA

2025

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

**KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
URSODEOKSİKOLİK ASİT KULLANIMININ D
VİTAMİNİ DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN HÜSEYİN CEYLAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET AKİF TÜRKOĞLU

ANKARA

2025

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimime başladığım günden beri üstümde emeği hiç eksik olmayan, hem cerrahi bilgilerinden hem de hayat tecrübelerinden faydalandığım başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Mustafa Şare olmak üzere; Prof. Dr. Nusret AKYÜREK'e, Prof. Dr. Ekmel TEZEL'e, Prof.Dr. Ziya ANADOL'a Prof. Dr. Murat AKIN'a, Prof. Dr. Hasan Bostancı'ya, Doç. Dr. Ramazan KOZAN'a, Doç. Dr.Hüseyin GÖBÜT'e ve tüm hocalarıma,

Hem asistanlık sürecimde hemde tezimin tüm hazırlık aşamalarında, her türlü yardım ve katkısından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Akif TÜRKOĞLU'na

5 yıllık asistanlık süreci boyunca gecesiyle gündüzüyle beraber çalıştığımız, beraber sevinip beraber yorulduğumuz, iş arkadaşından öte bana adeta abi kardeş olan asistan arkadaşlarıma,

Okumaya başladığım günden uzmanlığıma dek tüm zorlu eğitim sürecimde ve hatta öncesinde bana her zaman koşulsuz destek olan; sevgiyi, saygıyı, güzel ahlakı, emek vermeyi ve iyi bir insan olmayı öğreten annem Mukaddes CEYLAN'a, babam Zeki CEYLAN'a ve kardeşim Ömer F.CEYLAN'a,

Son olarak bir çok anımı paylaştığım zor günlerimde yanımda olan, yardımını benden esirgemeyen, çok sevdiğim Dr.Ayşe SARAY'a

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Hasan H.CEYLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Safra Kesesi Embriyolojisi	5
2.2. Safra Kesesi Anatomisi.....	6
2.3. Biliyer Sistem Fizyolojisi	9
2.5. Kolesistektominin Fizyolojik Etkileri.....	12
2.4. Safra Taşı Hastalığı.....	13
2.6. Yağda Çözünen Vitaminler	14
2.6.1. D Vitamini.....	15
2.7. Ursodeoksikolik Asit	16
3. MATERYAL VE METOD	20
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
5. BULGULAR	24

6. TARTIŞMA.....	35
7. SONUÇ	40
8. KAYNAKLAR.....	41
9. ÖZET.....	49
10. SUMMARY	51
11. ÖZGEÇMİŞ.....	53
12. EKLER	54
Etik Kurul Formu.....	54

KISALTMALAR

25-OH-D : 25-Hidroksivitamin D

UDKA : Ursodeoksikolik Asit

SKT : Safra Kesesi Taşı

SD : Sistik Duktus

IVC : Inferior Vena Cava

PBS : Primer Biliyer Siroz

PSK : Primer Sklerozan Kolanjit

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatogafi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ursodeoksikolik Asit Etki Mekanizmaları.....	19
Tablo 2. Nicel parametrelerin genel örneklemedeki dağılımı.....	25
Tablo 3. Kalitatif (nitel) parametrelerin genel dağılım özellikleri.	26
Tablo 4. Ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması	27
Tablo 5. Ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması	28
Tablo 6. Ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre ayrı ayrı olarak D vitamin değerlerinin farklı dönemlerdeki düzeylerinin kıyaslanması	29
Tablo 7. Ursodeoksikolik asit kullanmayan grubun korelasyon analizleri.	31
Tablo 8. Ursodeoksikolik asit kullanan grubun korelasyon analizleri.	32
Tablo 9. Vitamin D düzeylerinin iki grup arasında ilişkisi, kafa karıştırıcı parametrelerin (kovaryantların) kontrol altına alınarak yeniden karşılaştırılması ve kovaryantların (yaş ve cinsiyet) parametreler üzerinde olası etki durumlarının ince	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ekstrahepatik safra yolları ve pankreasın embriyonik gelişimi.	6
Şekil 2. Safra kesesi anatomisi	8
Şekil 3. Miçel Formasyonu	12
Şekil 4. Örneklem dağılımı.	24
Şekil 5. Ursodeoksikolik asit kullanım gruplarına göre yaş dağılım özeti.....	25
Şekil 6. Ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre ayrı ayrı olarak D vitamin değerlerinin farklı dönemlerdeki düzeylerinin görsel özet (p değerleri >0,05). ...	30
Şekil 7. Ursodeoksikolik asit kullanmayan grubun korelasyon ilişkilerinin görsel özeti.	31
Şekil 8. Ursodeoksikolik asit kullanan grubun korelasyon ilişkilerinin görsel özeti.	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hem dünyada hem de ülkemizde safra taşı hastalığı (kolelitiazis), sindirim sisteminin en yaygın rahatsızlıklarından biri olup, otopsi raporlarında prevelansı %10 ile %15 olarak gösterilmiştir (1). Safra kesesi taşları kolesterol içeriklerine göre kolesterol taşları veya pigment taşları olarak sınıflandırılır. Pigment taşları ayrıca siyah veya kahverengi olarak sınıflandırılabilir (2). Batı ülkelerinde safra kesesi taşlarının yaklaşık %80'ini kolesterol taşları, %15-20'sini ise siyah pigment taşları oluştururken kahverengi pigment taşları daha çok Uzakdoğu Asya'da gözlenir (1). Safra kesesi taşları, solit maddelerin solüsyon içerisinde çökmesi sonucu oluşur. Safradaki başlıca organik çözünenler bilirubin, safra tuzları, fosfolipitler ve kolesteroldür. Daha sık görülen ve oluşum mekanizmasını incelediğimiz kolesterol taşlarının oluşumundaki primer sebep, safranin kolesterolle aşırı doygunluğa (süpersaturasyon) ulaşmasıdır. Kolesterol nonpolardır ve safrada çözünürlüğü azdır. Kolesterolün çözünürlüğü safradaki safra tuzları, lesitin (fosfolipid) ve kolesterol konsantrasyonuna bağlıdır. Kolesterol, safra içine kolesterol fosfolipid vezikülleri şeklinde salgılanır. Kolesterol, solüsyon içinde konjuge olmuş safra tuzu-fosfolipit-kolesterol kompleksi olan miçeller tarafından ve kolesterol-fosfolipid vezikülleri tarafından tutulur. Vezikül ve miçellerin aynı sıvı kompartmanda bulunması, lipidlerin ikisi arasında hareket etmesini sağlar. Veziküler lipidler miçellere katıldığında veziküllerde matürasyon oluşur. Miçellerle birleşmede, veziküler fosfolipidler

kolesterole göre daha yatkındır. Bu nedenle vezikül içeriği gittikçe kolesterolden zenginleşir, dengesiz hale gelir ve sonrasında kolesterol kristallerinden safra taşı çekirdek yapısı oluşur.

Safra kesesi taşları oldukça yaygın olmasına rağmen, hastaların çoğu yaşamları boyunca asemptomatik kalırlar. Ancak safra taşının neden olduğu obstrüksiyona sekonder biliyer kolik ile semptomatik evre gelişebilir. Semptomatik safra taşı hastalığının tedavisi açık ya da laparoskopik kolesistektomidir (2).

Kolesistektominin sonrası serum 25-Hidroksivitamin D (25-OH-D) seviyesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olsa da kolesistektomi ve kontrol gruplar arasında bir farklılık saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (3,4). Bu nedenle kolesistektominin 25-OH-D değerleri üzerine net etkisi hala aydınlatılamamıştır. Öte yandan kolesistektomi sonrası süreçte birçok hastada rekürren veya persistan semptomların devam ettiği gözlenmektedir. Bu tablo postkolesistektomi sendromu diye adlandırılmaktadır. Neden daha çok kolesistektomi sonrası safrada mikrolitiasise atfedilmektedir (5,6). Bu nedenle kolesistektomi sonrası ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur (7). Kolesistektomi sonrası artan litokolik asit düzeyinin vitamin D yolağına zararlı olduğu bilinmektedir (8). UDKA endojen hidrofilik safra asidi olup kolestazda da kullanılmakta ve karaciğerde endojen safra asit retansiyonunun yıkıcı etkilerini tersine çevirmektedir (9). Yine UDKA'nın kalsiyum (Ca) malabsorbsiyon üzerine düzeltici etkileri bildirilmiştir(10).

Kalsiyum fosfat gibi kemiğin temel minerallerinin yeterli intestinal absorpsiyonu, vitamin D üzerinden düzenlenmektedir (3). D vitamini etkin bir intestinal absorpsiyon için safra asitlerine ihtiyaç duymaktadır. UDKA'nın safra asitleri ve Ca absorpsiyonu üzerine olumlu etkileri bilinmekle birlikte, postkolesistektomi sürecinde vitamin D üzerine olumlu bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada amacımız kolesistektomi sonrası olumsuz etkilendiği bilinen vitamin D düzeylerinin, UDKA kullanımı ile tersine değişip değişmediğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

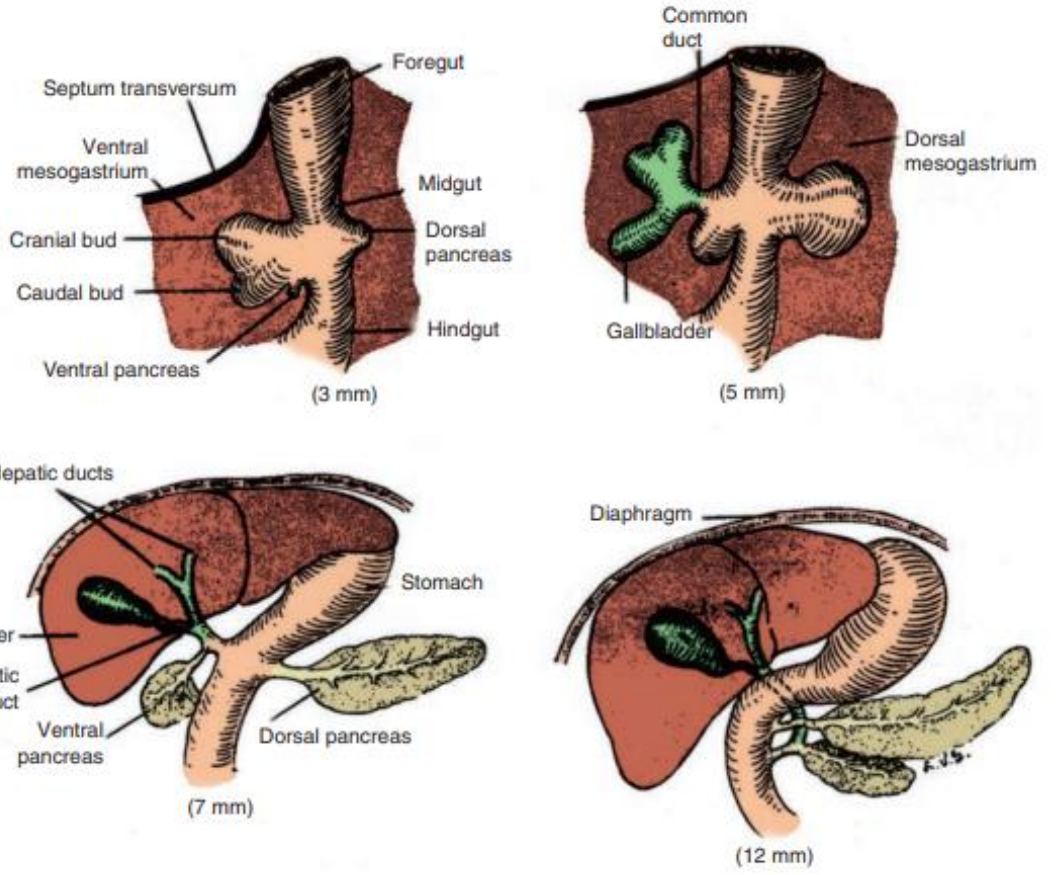
Karaciğer safranın üretilip salgılandığı organdır. Safra temel olarak safra tuzları, su, elektrolit, protein, lipit ve safra pigmentlerinden meydana gelir. Safra tuzlarının 2 ana işlevi bulunmaktadır: ilki emülsifiye edici etkisiyle gıda içeriğinin içindeki yağ partiküllerini parçalayarak çok küçük formlara çevirmeleri; ikincisi ve daha önemlisi yağ asitleri kolesterol ve monogliserit gibi lipitlerle miçel adı verilen kompleksler oluşturarak intestinal mukozadan emilerek kana geçmelerini sağlamalarıdır. Eğer ki safra tuzları olmasaydı gıda ile alınan yağın en az %40 dışkıyla atılarak kaybedilirdi. Safra kesesinin temel görevi açlıkta safranin depolanması ve konsantre edilmesi ve gıda alımı sonrasında depolanan safranin ince barsağa iletilmesidir. Safra kesesi patolojilerinden safra kesesi taşı (SKT) dünya genelinde yaygın bir sağlık problemidir. Safra kesesi taşlarının medikal tedavisi genellikle başarısızdır ve sık kullanılmaz. Safra kesesi taşından kaynaklanan semptomatik hastalarda elektif kolesistektomi yapılmalıdır (2).

Urso-deoksikolik asit (UDKA) temel etki mekanizmaları toksik safra asitlerinin enteral hepatik dolaşımdaki oranının azaltılması ve düktüler karbonat atılımını artırarak safra akışkanlığının artırılması, hücre zarı oksidatif stresi azaltması, sitoprotektif olması ve immün düzenleyici olmasıdır (11).Karaciğerden salgılanan safranin yağ emilimine, D vitamini alımına ve intestinal kalsiyum emilimine katıldığı, safra salgılanmasındaki herhangi bir bozukluğun ise yağ emiliminde ve D vitamini alımında azalmaya yol açtığı yaygın olarak

bilinmektedir(12). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda kolesistektomi sonrası hastaların D vitamini emiliminin azaldığı ve süreç içerisinde osteoporoz gibi çeşitli hastalıklara predispozan olduğu gösterilmiştir (3). Postkolesitektomi hastalarının takibinde UDKA kullanımının belirtilen mekanizmalar sayesinde intestinal D vitamini emilimine etkisi ve bu süreçte hastaların serum D vitamini düzeyleri çalışmamızda detaylı şekilde değerlendirilmiştir.

2.1. Safra Kesesi Embriyolojisi

Safra yollarının anatomisini anlamanın ilk adımı, karaciğer, safra yolları ve pankreasın embriyolojisini incelemektir. İnsan embriyosunun gelişiminin dördüncü haftasında, primitif midgut'un ventral duvarında, primitif duodenum seviyesinde bir çıkıntı oluşur. Bu 3 mm'lik evrede üç tomurcuk görülebilir. Kranial tomurcuk karaciğerin iki lobuna dönüşürken, kaudal tomurcuk safra kesesi ve ekstrahepatik biliyer dalları oluşturur (**Şekil 1**). Kaudal tomurcuğun bir bölümü 26. güne kadar sistik divertikül halini alır ve dördüncü haftanın sonunda sistik duktus (SD) ile safra kesesine dönüşür. Safra kesesi ve SD, histolojik açıdan farklı duodenum hücre popülasyonlarından gelişmektedir. Kaudal tomurcuktan ayrıca, ileride pankreas başı ve unsinat proses halini alacak olan ventral pankreas da oluşur. Üçüncü primitif tomurcuk ise midgut'un dorsal yüzeyinden gelişerek, pankreas başının geri kalanı ile pankreasın boyun, gövde ve kuyruk bölümlerinin temelini oluşturur. 5 mm'lik evrede, primitif safra kesesi ve ortak safra duktusu (*common bile duct*) belirginleşir. 7 mm'lik evrede karaciğer ve hepatik duktuslar oluşur, safra kesesi, SD ve ventral pankreas ortak kanaldan gelişir (13).



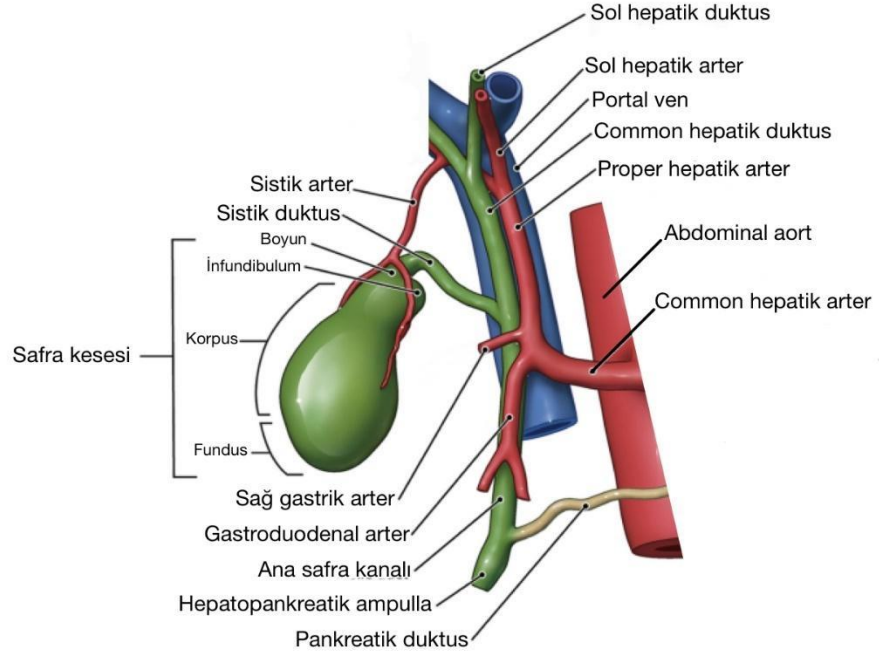
Şekil 1. Ekstrahepatik safra yolları ve pankreasın embriyonik gelişimi.

2.2. Safra Kesesi Anatomisi

Safra kesesi, yaklaşık 7-10 cm uzunluğunda, ortalama 30-50 mL kapasiteli armut biçimli bir kesedir. Obstrüksiyon durumlarında hacmi belirgin şekilde genişleyerek 300-400 ml kapasiteye kadar ulaşabilir. Safra kesesi, karaciğerin inferior yüzeyindeki anatomik bir fossada bulunur. Karaciğeri sağ ve sol loblara ayıran Cantle çizgisi, anteriorda safra kesesi fossasından posteriorda inferior vena

kavaya (IVC) doğru uzanan dikey bir düzlemdir. Safra kesesi fundus, korpus, infundibulum ve boyun olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılır.

Fundus, karaciğerin kenarından 1-2 cm öteye uzanan yuvarlak, kör uçtur ve organın düz kaslarının çoğunu içerir. Korpus, ana depolama alanı olarak işlev görür ve gerilmeye izin veren elastik dokudan zengindir. Korpus, safra kesesinin boynuna doğru daraldıkça, boyun ve SD'un birleştiği yerde infundibulum (Hartmann poşu) adı verilen bir mukozal çıkıntı oluşturur. Safra kesesinin boynu, safra kesesi fossasının en derin kısmında yer alır, hepatoduodenal ligamentin serbest kısmına hafifçe uzanır ve burada sistik kanalla birleşir (**Şekil 2.**) (2). Safra kesesini besleyen sistik arter genellikle sağ hepatik arterin dalıdır. Sistik arter hemen her zaman hepatosistik üçgenin içerisindeki, sistik kanal, ana hepatik kanal ve karaciğer kenarı arasında kalan Calot üçgeni içerisinde yer alır. Sistik arter safra kesesi boynuna ulaştığında anterior ve posterior şeklinde ikiye ayrılır. Venöz dönüş ise karaciğere direkt giren küçük verenlerle olabileceği gibi portal vene dökülen büyük bir sistik ven ile de olabilir. Sıklıkla sistik arterin safra kesesi duvarına giriş yerinde “Calot lenf nodu” diye adlandırılan bir lenf nodu gözlenir (2).



Şekil 2. Safra kesesi anatomisi

Safra kesesinin sinirleri vagustan ve çölyak pleksustan geçen sempatik dallardan gelir. Pregangliyonik sempatik seviye T8 ve T9'dur. Karaciğer, safra kesesi ve safra yollarından gelen uyarılar sempatik aferent liflerle splanknik sinirler boyunca ilerleyerek biliyer kolik ağrısı oluştururlar. Vagusun hepatik dalı safra kesesi, safra kanalları ve karaciğere kolinerjik lifler sağlamaktadır (2).

2.3. Biliyer Sistem Fizyolojisi

Karaciğer sürekli olarak safra üretir ve safra kanalcıklarına salgılar. Safra, karaciğerden sağ ve sol hepatik kanallar yoluyla ortak hepatik kanala, oradan da ortak safra kanalına geçer. Oddi sfinkterinin tonik kasılması, safranın depolanmak üzere safra kesesine yönlendirilmesini sağlarken, yemek sırasındaki uyarım safranın duodenuma geçmesine olanak tanır. Normal bir yetişkin, ortalama bir diyetle günde 500-1000 mL safra üretir. Safra salgılanması nörojenik, hormonal ve kimyasal uyarılara yanıt verir. Vagus sinirinin hepatik dallarından gelen parasempatik uyarım safra salgısını artırır, çölyak plexus üzerinden gelen sempatik uyarım ise safra akışını azaltır.

Yemekten sonra duodenuma geçen hidroklorik asit, kısmen sindirilmiş proteinler ve yağ asitleri, duodenum S hücrelerini uyarak sekretin salınımına ve bunun sonucunda safra üretimi ve akışının artmasına yol açar.

Safra esas olarak su içinde çözünmüş safra tuzları ve asitleri, kolesterol, fosfolipitler (lesitin), proteinler ve bilirubinden oluşur. Ayrıca elektrolitler ve vitaminler gibi küçük bileşenler de içerir. Safradaki sodyum, potasyum, kalsiyum ve klor konsantrasyonları, plazma veya hücre dışı sıvıdakiyle aynıdır. Hepatik safranın pH'ı genellikle nötr veya hafif alkalidir, ancak yüksek proteinli bir diyet safranın pH'ını daha asidik hale getirir.

Birincil safra tuzları olan kolat ve kenodeoksikolat, karaciğerde kolesterol metabolizmasından sentezlenir. Bunlar taurin ve glisin ile birleşerek safra içinde

sodyumla dengelenmiş anyonlar (safra asitleri) olarak işlev görür. Hepatositler tarafından safraya salgılanan bu safra asitleri, bağırsaklardaki yağların sindirimi ve emilimine yardımcı olur.

Salgılanan konjuge safra asitlerinin yaklaşık %80'i terminal ileumda yeniden emilir. Geri kalanı bağırsak bakterileri tarafından dehidroksillenerek (dekonjuge edilerek) ikincil safra asitleri olan deoksikolat ve litokolata dönüştürülür. Bu ikincil safra asitleri kolonda emilir ve karaciğere geri taşınabilir. Sonuç olarak, safra asidi havuzunun yaklaşık %95'i yeniden emilir bu süreçte enterohepatik dolaşım denir.

Safra kesesi, safra kanalları ve Oddi sfinkteri, safra akışını depolama ve düzenleme işlevini birlikte yürütür. Safra kesesinin temel görevi, hepatik safrayı yoğunlaştırıp depolayarak öğün zamanlarında duodenuma iletmektir.

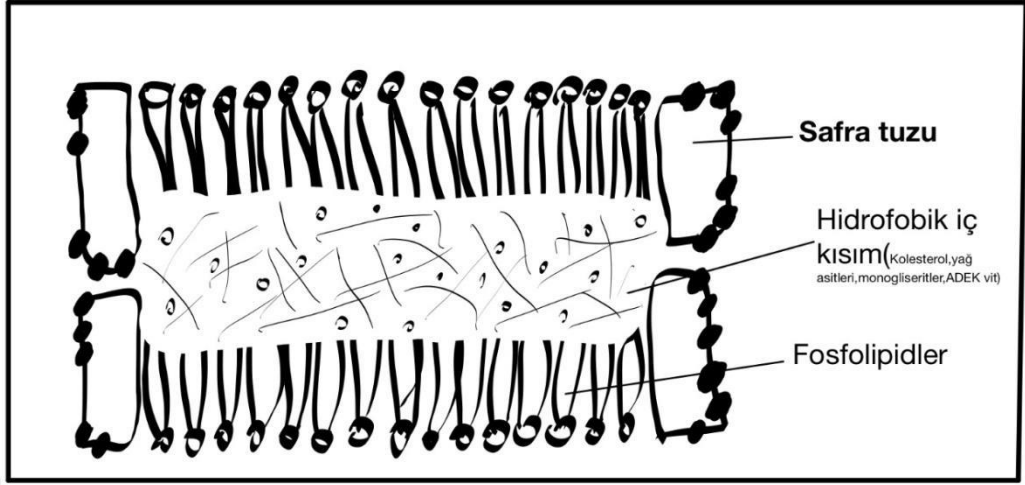
Açlık durumunda, karaciğer tarafından salgılanan safranın yaklaşık %80'i safra kesesinde depolanır. Bu depolama, safra kesesi mukozasının vücuttaki herhangi bir yapının birim alan başına en yüksek emilim gücüne sahip olması sayesinde gerçekleşir. Mukoza sodyum, klorür ve suyu önemli gradyanlara karşı hızla emerek safrayı 10 kata kadar yoğunlaştırır ve safra bileşimini belirgin şekilde değiştirir.

Bu hızlı emilim kapasitesi, safra üretimi ve depolanması sırasında safra sisteminde oluşabilecek tehlikeli basınç artışını önleyen koruyucu mekanizmalardan biridir. Buna ek olarak, safra kesesinin kademeli gevşemesi ve

aşırı safra depolarının açlık döneminde düzenli boşaltılması, safra yollarında düşük bir istirahat içi lümen basıncının korunmasını sağlar.

Safra kesesi epitelinin hidrojen iyonlarını taşıması, depolanan safranın pH'ını düşürmede önemli bir işlev görür. Bu asitleşme süreci, taş oluşumuna zemin hazırlayabilecek kalsiyum tuzlarının çökmesini engellemeye yardımcı olur (2).

Safra tuzlarının iki ana işlevi bulunmaktadır: İlki, deterjan (emülsifiye edici) etkisiyle gıda içindeki yağ partiküllerini parçalayarak çok küçük parçalara dönüştürmeleridir. İkincisi ve daha önemlisi, yağ asitleri, kolesterol ve monogliserit gibi lipitlerle "miçel" adı verilen kompleksler oluşturarak bu maddelerin intestinal mukozadan emilip kana geçmesini sağlamalarıdır (Şekil 3.). Safra tuzları olmasaydı, gıdalarla alınan yağın en az %40'ı dışkıyla atılarak kaybedilirdi (14). Safra tuzları belirli konsantrasyonun üzerinde miçelleşme oranını arttırlar ve molekül halinde kalmayıp miçel yapısına girerler (15).



Şekil 3. Miçel Formasyonu

2.5. Kolesistektominin Fizyolojik Etkileri

Kolesistektomi sonrasında safra asitlerinin depolanma yeri ortadan kalkmasına rağmen, safra salgılanması ve günlük safra asit salınımı önemli ölçüde değişmez (16,17). Kolesistektomi geçiren hastaların sağlık ve beslenme durumları normal seyreder ve duodenuma yavaş, düzenli bir safra akışı devam eder (18). Safra kesesinin yokluğunda safra asidi havuzu açlık döneminde ince bağırsakta depolanır. Safra asitlerinin ince bağırsağa hareketi sonucunda enterohepatik döngü bozulabilir ve safra asidi malabsorbsiyonu gelişebilir. Bu durumda hastalar kolestiramin ve türevlerine iyi yanıt vermektedir (16). Kolesistektomili bireylerin kızarmış yiyecekleri bile iyi tolere edebilmelerine rağmen, aşırı yağlı gıdalardan kaçınmaları önerilmektedir.

Kolesistektomi sonrası hastaların %10-15'inde görülen semptomlar grubu "postkolesistektomi sendromu" olarak adlandırılır. Bu sendrom, ameliyat öncesi şikayetlerin devam etmesi ya da ameliyat sonrası yeni şikayetlerin ortaya çıkması şeklinde kendini gösterir. Bu durum tek başına bir tanı değildir ve hastaların altta yatan nedenlere yönelik detaylı değerlendirilmesi gereklidir (19). Kolesistektomi geçiren hastaların yaklaşık üçte biri ameliyat sonrasında kalıcı veya tekrarlayan ağrıdan şikâyet etmektedir. Postkolesistektomi ağrısının etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir (20). Post-kolesistektomi sendromu düşünülen hastalarda kullanılan udka tedavisinin ardından tüm hastalarda safra kesesi ağrılarının ilacı 3 ay kullandıktan sonra düzeldiğini bildirildi (7). Böylelikle UDKA'nın, mikrolitiazis ve kolesistektomi sonrası ağrısı olan hastalar için etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (7). Safra kesesinin depolama işlevinin kaybı nedeniyle, üst gastrointestinal sisteme sürekli ve artan miktarda safra akışı sonucunda özofajit ve gastrit gibi rahatsızlıklar gelişebilir. Ayrıca alt gastrointestinal sistemde ishal ve kolik tarzında karın ağrıları ortaya çıkabilir (14).

2.4. Safra Taşı Hastalığı

Safra kesesi ve biliyer sistemin en sık görülen hastalığı kolelitiazistir (1). Safranın kolesterolden aşırı doygunluğu, kolesterol kristallerinin çökmesinin artışı ve safra kesesi hipomotilitesine sekonder safra stazıyla birlikte olması safra kesesinde taş gelişimini uyarır (14). Safra kesesi taşı oluşumu genellikle salgılanan safranin süpersatürasyonu (en sık görülen), safra kesesinde safra konsantrasyonu, kristal nükleasyon ve safra kesesi dismotilitesi gibi 4 ana faktör

ile açıklanır (21). Safra kesesi taşlarının %80'i asemptomatiktir (22). Asemptomatik taşlı hastaların sadece %20 -30'unda 20 yıl içerisinde semptom gelişebilir. Safra kesesi taşlarının medikal tedavisi genellikle başarısızdır ve nadiren kullanılır (21). Tanıda transabdominal ultrasonografi sensitif, pahalı olmayan ve güvenilir bir yöntemdir. Sensivitesi %85, spesifitesi %95'tir. Tedavisi elektif şartlarda uygulanan açık veya laparoskopik kolesistektomidir (21).

Semptomatik safra taşı hastalığı olan, porselen safra kesesi diye adlandırılan ve safra kesesi duvarında kalsifikasyon olan, 3 cm'den büyük taşı olan, uzun süre sağlık hizmeti alamayacak olan, malignite açısından yüksek riskli olan hastalara kolesistektomi önerilir (2).

2.6. Yağda Çözünen Vitaminler

Yağda çözünen vitaminler A, D, E ve K vitaminleridir. Bu vitaminlerin her biri moleküler yapılarına göre alt gruplara ayrılır. A vitamini iki formda bulunur: Birincisi, retinol, retinal ve retinil esterlerini içeren retinoidler; ikincisi ise karotenoidlerdir. Beta karoten gibi karotenoidler vücutta A vitaminine dönüştürülen bitki kaynaklarıdır (23,24). E vitamini, dörder alt grup içeren tokoferoller ve tokotrienollar olarak sınıflandırılır. K vitamini fillokinonlar ve menakinonlar şeklinde, D vitamini ise D2 vitamini (ergosterol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol) olarak sınıflandırılır (25). Yağda çözünen vitaminlerin vücuttaki emilim ve metabolizması karmaşık bir süreçtir. Bu vitaminler bağırsaklarda emilir ve emilim sürecinde yağ varlığı ve çeşitli metabolik işlemler gereklidir (26). Her yağda çözünen vitamin, kendine özgü yapısıyla taşıyıcı proteinler veya

lipoproteinler aracılığıyla kan dolaşımına katılır (27). Vitaminler daha sonra kullanılmak veya depolanmak üzere karaciğere ve diğer yağ dokularına taşınır.

Yağda çözünen vitamin eksiklikleri, vücuttaki birçok sistemi, özellikle bağışıklık sistemini etkileyebilir. Bu vitaminler immün sistemde kritik işlevlere sahiptir ve eksiklikleri genel sağlığı ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir (28,29). Tahmini ortalama gereksinimler, sağlıklı yetişkinlerin yarısının günlük besin ihtiyacını karşıladığı düşünülen alım düzeyine göre belirlenir. Yağda çözünen vitamin eksikliği riski özellikle yaşlılarda ve malabsorpsiyon sorunu olan hastalarda yüksektir (12,30).

2.6.1. D Vitamini

Başlıca D vitamini kaynağı, endojen olarak ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride fotokimyasal olarak 7-dehidrokolesterolden vitamin D₃ (kolekalsiferol) oluşturmasıdır. Güneş ışığına aşırı maruz kalındığında vitamin D₃ inaktif ürünlere dönüşmektedir.

D vitamini, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D₂) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D₃) şeklinde besinlerle de alınabilmektedir. En zengin D vitamini kaynakları balık, karaciğer ve yumurtadır. Besinlerle alınan vitamin D₂ ve D₃, şilomikronlarla birleşerek miçel formasyonunda lenfatik sistem aracılığıyla venöz dolaşıma taşınmaktadır. Besinlerle alınan veya vücutta üretilen vitamin D₂ veya D₃, yağ hücrelerinde depolanmakta ve ihtiyaç halinde dolaşıma salınmaktadır (31-34). 1,25(OH)₂D aktif D vitamini formu, ince barsak, böbrek ve diğer dokulardaki vitamin D

reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. İnce barsaktan kalsiyum emilimini artırarak ve böbreklerden kalsiyum kaybını azaltarak kan kalsiyum düzeyini dengeler. Bunun yanı sıra 1,25(OH)₂D vitamini, hücre çoğalmasını ve anjiyogenezi baskılar, terminal farklılaşmayı ve insülin üretimini uyarır, renin üretimini inhibe eder (34,35). D vitamini ve metabolitleri, çeşitli dokularda bulunan 24-hidroksilaz enzimi tarafından etkisizleştirilerek safra yoluyla atılmaktadır (31). Aktif D vitamini metaboliti 1,25(OH)₂D'nin ana etkisi bağırsaktan kalsiyum emilimini uyarmaktır. Kemik mineralizasyonu esas olarak kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. D vitamini eksikliğinin sonuçları sekonder hiperparatiroidizm ve kemik kaybıdır, bu da osteoporoz ve kırıklara yol açar, mineralizasyon kusurları uzun vadede osteomalaziye yol açabilir ve kas güçsüzlüğü düşmelere ve kırıklara yol açar (36).

2.7. Ursodeoksikolik Asit

Ursodeoksikolik asit'in etki mekanizmaları **Tablo 1.**' de özetlenmiştir. Ursodeoksikolik asit insanda kenodeoksikolik asitin 7 β epimerizasyonu sonucu oluşturulur ve safra havuzunun %1-3'ünü oluşturur (37). Safra asitleri plazmada iki şekilde bulunur: glisin ve taurin ile konjuge edilmiş olarak veya plazma proteinleri ve intrasellüler proteinlere bağlı olarak. Serbest form %5'in altındadır (38). Total safra asitlerinin serbest formunun %5'in üzerine çıkması toksisiteye neden olur. Kolesterolün farklı pozisyonlarda ve sayılarda hidroksil grubu bağlanması, safra asidinin hidrofobik veya hidrofilik özelliğini belirler. Toksisiteden hidrofobisite sorumludur. Hidrofobisite özelliği en yüksekten en

düşüğe doğru litokolik asit, deoksikolik asit, kenodeoksikolik asit, kolik asit ve ursodeoksikolik asit olarak sıralanır (39). UDKA safra lipidlerinin kolesterol fraksiyonundaki düşüşünü sağlar ve safraya kolesterol salgılanmasını azaltır. UDKA safra kolesterolünü %40-60 oranında azaltır(1). Safra asidi metabolizması üzerindeki etkisiyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda UDKA'nın sağlıklı bireylerde, hiperlipidemisi olan hastalarda ve kolestatik karaciğer hastalıklarında kolesterolün safra asitlerine metabolik dönüşümünü artırdığını gösterilmiştir (2). UDKA; hepatosit, safra salgısı ve sistemik dolaşımda toksik endojen safra asitlerinin yerini alır. Bu sayede dolaşımdaki primer safra asidi konsantrasyonunu düşürür, ancak sekonder safra asitleri üzerinde etkisiz kalabilir, bunların düzeyini artırabilir ya da azaltabilir (40). UDKA, hidrofilik bir safra asidi olarak, hidrofobik safra asitlerinin neden olduğu nekroz ve apoptoza karşı koyarak kolestazi iyileştirir. Bu koruyucu etkinin, UDKA'nın membran stabilizasyonu ve antiapoptotik özelliğiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir UDKA konjugatlarının yüksek konsantrasyonlarda membran stabilize edici etkisi ortaya çıkmasına rağmen, tedavi altında sistemik dolaşımda in vivo koşullarda bu seviyeye ulaşmamaktadır. Bu bulgular biliyer duktus epiteli için önemli olabilir. Kolanjiositler, konjuge safra asitlerinin fosfolipidlerle miçel formasyonunda bulunmasıyla hayatta kalabilir. UDKA ile tedavi edilen primer biliyer siroz (PBS)'li hastalarda safrada konjuge UDKA, predominant safra asidi olur. Ölçümlerde açlık safrasında safra asidi düzeyi %30-40 iken, plasebo alanlarda %0,4-0,6 düzeyinde bulunmuştur. Bu nedenle UDKA'nın direkt membran koruyucu etkisi biliyer duktus epiteli üzerinde ana rol oynamaktadır, çünkü

gerekli yüksek konsantrasyonlar ancak bu lokalizasyonda sağlanır (41). Kolestaz, safra asitlerinin ve diğer hepatotoksik ve kolestatik safra içeriğinin intrahepatik ve sistemik retansiyonu ile sonuçlanır. Deneysel olarak UDKA, rat karaciğerinde hidrofilik safra asidi artışı sağlayarak kolestazı önler. Buna ek olarak UDKA; kistik fibrozis, PBS ve Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)'li hastalarda, safra fistüllü ratlarda, perfüze rat karaciğerinde ve hepatositlerdeki safra asidi ile organik anyonların sekresyonunu artırır.

PBS ve PSK'lı hastalarda UDKA tedavisi, endojen safra asidi ve serum bilirubin düzeylerini düşürür. Ayrıca intrahepatik kolestazlı gebe hastalarda serum endojen safra asitleri ve güçlü kolestatik progesteron metabolitlerini azaltır. UDKA tedavisinin kolestatik hastalıklardaki yararlı etkisi, sistemik sirkülasyonda ve karaciğerde biriken güçlü toksik bileşenlerin mobilizasyonudur. UDKA; veziküler ekzositoz, transport gen ekspresyonu ve duktuler bikarbonat sekresyonunun stimülasyonu, kolehepatik şant ve diğer mekanizmalar yoluyla hepatobiliyer sekresyon fonksiyonunu eski haline getirerek kolestaza karşı koyar (41,42).

Safradaki kolesterolün çözünübilirliği safra asitlerinin lesitin ve kolesterolün oranına bağlıdır, UDKA kullanımı safra asit havuzunda değişimlere yol açsa da safra taşlarının çözümünde ana faktör olarak bu mekanizma geçerlidir. UDKA safranin kolesterol içeriğini hepatik kolesterol salınımını düşürerek azaltır ve opere olmak istemeyen veya cerrahi kontraendikasyonları olan hastalarda

semptomatik kolesterol safra taşları olan hastalarda safra taşlarının eritilmesi için kullanılır (43).

Tablo 1. Ursodeoksikolik Asit Etki Mekanizmaları

Ursodeoksikolik Asit Etki Mekanizmaları
UDKA'nın toksik endojen safra asitleri ile yer değiştirmesi
Sitoprotektif etkisi
Hücre membranının korunması ve stabilizasyonu
Antiapoptotik etkisi
İmmunmodülatör etkisi
Safra kanal epiteli ve hepatositlerden safra salınımının stimüle edilmesi
Ekzositozun stimülasyonu ve kanaliküler membran taşıyıcılarının yerleştirilmesi

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2022-2024 yılları arasında ardışık kolesistektomi yapılmış 95 hastanın verileri kullanıldı. Data prospektif olarak kaydedildi etik onamı takiben restrospektif analiz yapıldı.

Hastalar 2 gruba ayrıldı. İlk gruba 3 ay süre ile UDKA tedavisi (URSACTIVE 500 mg kapsül, Humanis, Türkiye) düzenlendi kontrol grubuna postoperatif medikal tedavi planlanmadı. Her iki gruba da postoperatif dönemde eksojen vitamin D takviyesi yapılmadı. D vitamini düzeyinin tekrar kontrolü, kararlı konsantrasyonu belirlemek için gereken sürenin 8-12 hafta olması ve sağlık sistemimizin izin verdiği en erken 3 ay sonraki intervalden dolayı, serum 25-OH-D düzeylerine postoperatif 3. ayda bakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite, komplikasyon, preoperatif ve postoperatif 3. ay vitamin D değerleri data olarak kaydedildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlama kriterleri;

Safra taşı hastalığı doğrulanmış olan hastalar, cerrahi prosedürü laparoskopik tamamlanan hastalar, böbrek fonksiyonları normal olan hastalar ve daha önce D vitamini tedavisi almamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi prosedürü açık prosedüre dönen operasyonlar, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar ve herhangi bir sebeple preoperatif dönemde ameliyattan en az 3ay

öncesi periyotta D vitamini destek tedavisi veya kortikosteroid kullanan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Serum 25-OH-D düzeylerinin ölçümü

Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvar'ında 25-OH Vitamin D testi 'Siemens ADVIA Centaur® XPT Immunoassay System' adlı cihazda çalışılmaktadır. Ölçüm yöntemi antikorlu yarışmalı immunoassay ölçümdür. Reaktifte kullanılan antikor fare kökenlidir. Birimi ng/mL'dir. Analitik ölçüm aralığı 4,2-150 ng/mL'dir. Bu cihaz ve kitle hem serum örneğinde hem de plazma örneğinde 25-OH Vitamin D ölçümü yapılabilir. Ancak bu çalışmada ölçülen tüm hastaların kanları Ayset marka 5 mL hacimli sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alınan serum örneklerinden çalışılmıştır. Alınan örnekler pıhtılaşma gerçekleşene kadar bekletilmiş ve 3500 rpm devirde 10 dk süre ile soğutmalı santrifüj cihazı ile santrifüj edilmiştir. Alınan örnekler aynı günde sonuçlandırılmıştır. Kit insertünde belirtildiği üzere gross hemolizli numuneler ve immunoterapi alan hastalardaki antikorlar sonuçları interfere edebileceği için çalışılmamıştır. Hastanemizde verilen yetişkinler için olan referans aralıklarına göre; 25-OH-D düzeyi <20 ng/mL ise eksikliği, 20-30 ng/mL arası ise yetersizliği, 30-100 ng/mL ise yeterli miktarı ifade eder.

Cerrahi prosedür

Cerrahi teknik literatürde bahseldiği gibi uygulandı (44). Özetle genel anestezi altında göbek altından açık teknik (Hasson tekniği) ile karın boşluğuna giriş sağlanmasının ardından intraperitoneal boşluk 12 mmHg basınçta

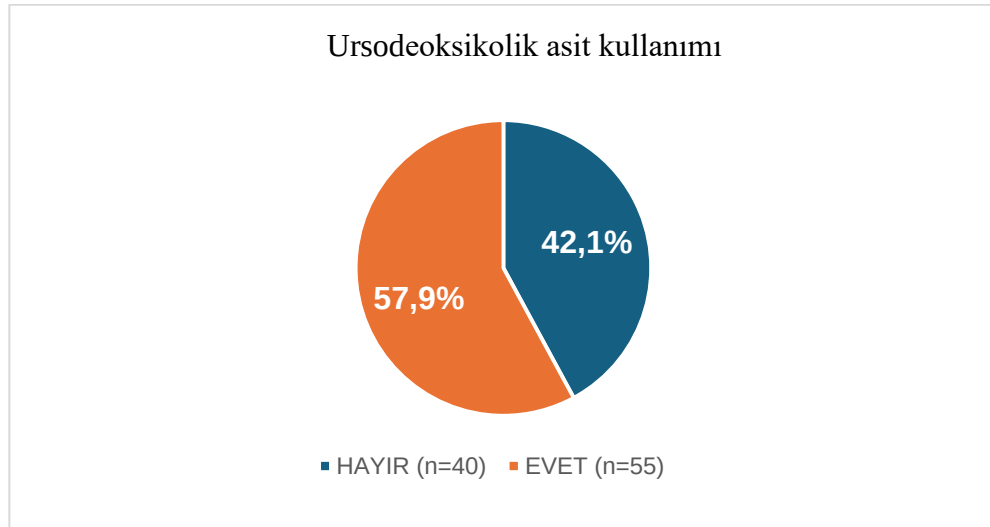
karbondioksit gazı ile şişirildi. Bir adet 10 mm port epigastriyuma, bir adet 5mm port mid-klavikuler hatta, bir adet 5mm port, arkus kosta ile spina iliaka anterior superior ortasında ön aksiller çizgiye uyan sağ flank bölgeye yerleştirildi. Hastaya ters trandelenburg ve sola deviasyon pozisyonu verilerek safra kesesi eksplorasyonu sağlandı. Yapılan eksplorasyonda, adezyon derecesi dört kategoriye ayrıldı: derece 1 (adezyon yok), derece 2 (adezyon <%50), derece 3 (safra kesesi gömülüken %50'sinde adezyon) ve derece 4 (safra kesesi tamamen gömülü). (45). Sağ en lateral taraftaki porttan yerleştirilen ve bir asistan tarafından kontrol edilen kavrama forsepsi ile safra kesesinin fundusu tutuldu. Safra kesesi sağ hepatik lobun üzerinden süperior ve laterale doğru retrakte edildi. Bu manevra safra kesesinin gövdesindeki kıvrımları düzleştirir ve Calot üçgeni bölgesinin net görüntülenmesini sağlar. Calot üçgenindeki yapıların üzerindeki peritonun dikkatli diseksiyonu ile sistik arter ve sistik kanalın tanımlanması sağlandı. Bu yapılar açıkça doğrulandıktan sonra klipslenip kesildi ve safra kesesi karaciğerin alt yüzeyindeki yatağından künt ve keskin diseksiyonlarla ayrıldı. Safra kesesi yatağı kanama veya safra sızıntısı açısından ve sistik kanal ve arter üzerindeki klipsler sağlamlık açısından incelendi. Ardından safra kesesi, kontaminasyonu önlemek amacıyla bir torba içinde çıkarıldı. Karın boşluğundaki gaz boşaltılıp port bölgeleri anatomik kapatıldı. Rutin antibiyotik uygulaması yapılmadı. Hastalara operasyondan birkaç saat sonra likit berrak diyet başlandı ve postoperatif 1. gün önerilerle taburcu edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta verileri, hasta hakları ve gizliliği gözetilerek bilgisayar ortamında SPSS programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmamızda istatistik analizler ve veriler için SPSS 27.0 programı (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (N), nicel veriler ise dağılım şeklinde göre ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya medyan (ortanca), minimum ve maksimum (çeyrekler dilimi) şeklinde ifade edilmiştir. Nicel parametrelerin normallik özelliklerine histogram analizleri, basıklık ve çarpıklık verileri ve Kolmogrov-Smirnov analizi sonuçları bütünsel olarak göz önünde bulundurularak karar verilmiştir. Normal dağılan parametreler için iki grup (bağımsız) kıyaslaması için bağımsız (independent) örneklem t- testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan veriler için iki grup (bağımsız) karşılaştırması için Mann- Witney U testi kullanılmıştır. Varyansların homojenitesi için Leven testi ile irdelenmiş ve homojenitenin ihlal edildiği parametreler için Welch düzeltmesi gerçekleştirilmiştir. Bağımlı parametrelerin farklı zaman dilimlerindeki kıyaslamaları Wilcoxon analzi ile değerlendirilmiştir. Kafa karıştırıcı parametreler (kovaryantlar) ANCOVA analizi ile kontrol altına alınarak değerlendirme yapılmıştır. ANCOVA analizi öncesi normal dağılmayan parametreler için logaritmik transform işlemi gerçekleştirilmiştir. Kategorik parametrelerin kıyaslanmasında Pearson ki-kare analizi veya Fisher'ın doğruluk (exact) testleri kullanılmıştır. Nicel parametrelerin korelasyon ilişkileri Spearman korelasyon analizleriyle değerlendirildi. Tip-1 hata (α) %5 ve p anlamlılık düzeyi $<0,05$ kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Kolesistektomi yapılan 95 hastanın demografik özellikleri, intraoperatif özellikleri ve d vitamin düzeyleri not edildi. 55 hastada udka kullanımı olurken 40 hastada medikal tedavi kullanılmadı (**Şekil 4**). Çalışmamızdaki nicel parametrelere bakıldığında minimum yaşı 22, maksimum yaşı ise 93 olduğu görülmüştür. Preoperatif vitamin D3 değerlerine bakıldığında minimum değerin 7 ng/ml, maksimum değerin ise 65 ng/ml olduğu; postoperatif 3. ay değerlerinin ise minimum 4,6 ng/ml, maksimum 94 ng/ml olduğu izlenmiştir (**Tablo 2, Şekil 4**). Çalışmamızda bulunan 95 hastanın 47'sinin komorbiditesi yoktu. Yine 6 hastanın Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP) öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların 4'ünde intraoperatif komplikasyon (safra kesesi perforasyonu) gelişti. İntraoperatif değerlendirmede 40 hastada grade1-2 yapışıklık tespit edildi. Postoperatif komplikasyon 3 hastada (2'sinde port yeri enfeksiyon, 1'inde port yerinde hematoma) gelişti (**Tablo 3**)

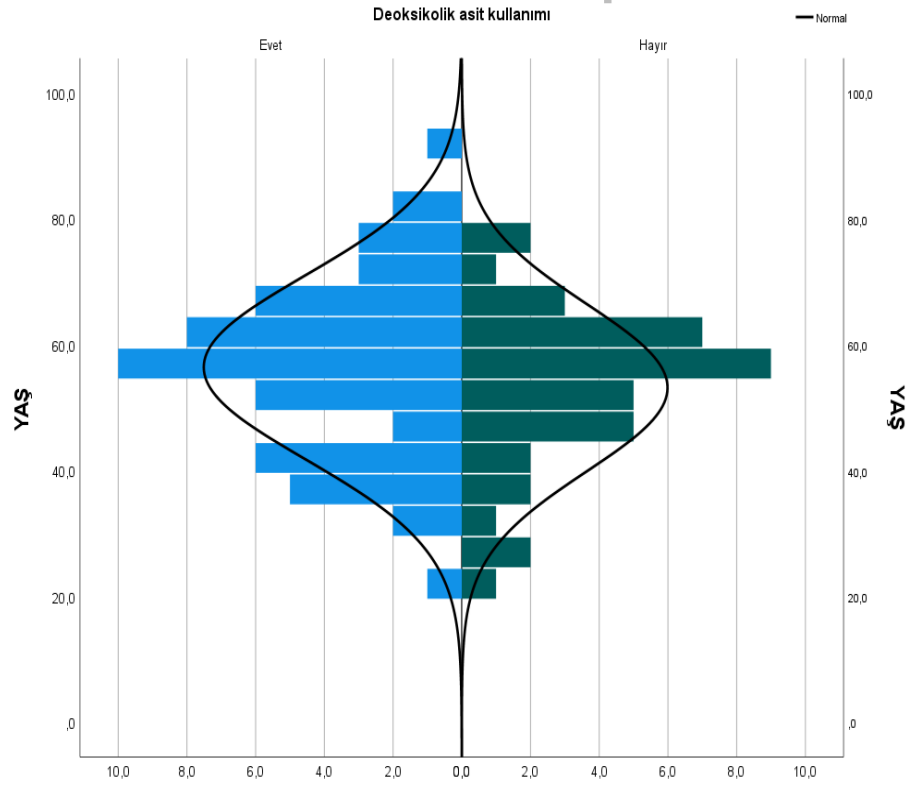


Şekil 4. Örneklem dağılımı.

Tablo 2. Nicel parametrelerin genel örneklemdaki dağılımı

Parametre	Birim	Minimum	Maksimum	Dağılım [†]
Yaş	yıl	22	93	55,0 ± 14,1
Preoperatif vit D	µg/L	7	65	18 (7 – 65)
3.ay vit D	µg/L	4,6	94	20 (4,6 – 94,0)

[†] Parametreler normal dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] şeklinde ifade edilmiştir



Şekil 5. Ursodeoksikolik asit kullanım gruplarına göre yaş dağılım özeti.

Tablo 3. Kalitatif (nitel) parametrelerin genel dağılım özellikleri.

		Frekans (N)	Yüzde (%)
Komorbidite	Hayır	47	49,5%
	Evet	48	50,5%
ERCP öyküsü	Hayır	89	93,7%
	Evet	6	6,3%
Intraoperative komplikasyon	Hayır	91	95,8%
	Evet	4	4,2%
Yapışıklık	Hayır	55	57,9%
	Evet	40	42,1%
Dren	Hayır	53	55,8%
	Evet	42	44,2%
Postoperatif komplikasyon	Hayır	92	96,8%
	Evet	3	3,2%
Deoksikolik asit kulalnımı	Hayır	40	42,1%
	Evet	55	57,9%

Tablo 4. Ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması

Ursodeoksikolik Asit					
Kullanımı					
		Hayır	Evet		
		(n=40,	(n=55,		
		%42,1)	%57,9)		
Parametre	Durum	Dağılım [†]		Overall (genel) [†]	P
Yaş		53,2±13,3	56,4±14,6	55,0 ± 14,1	0,271 ^a
Preoperatif vit D düzeyleri		15 (7-47)	23 (7-65)	18 (7 – 65)	0,066 ^b
3.ay vit D düzeyleri		16,5 (7-43)	21 (4,6-94)	20 (4,6 – 94,0)	0,077 ^b
Cinsiyet	Erkek	10 (%25,0)	17 (%30,9)	27 (%28,4)	0,528 ^d
	Kadın	30 (%75,0)	38 (%69,1)	68 (%71,6)	
Komorbidite	Hayır	21 (%52,5)	26 (%47,27)	47 (%49,47)	0,615 ^d
	Evet	19 (%47,5)	29 (%52,73)	48 (%50,53)	
ERCP öyküsü	Hayır	36 (%90)	53 (%96,36)	89 (%93,68)	0,236 ^c
	Evet	4 (%10)	2 (%3,64)	6 (%6,32)	
İntraoperatif komplikasyon	Hayır	39 (%97,5)	52 (%94,55)	91 (%95,79)	0,636 ^d
	Evet	1 (%2,5)	3 (%5,45)	4 (%4,21)	
Yapışıklık	Hayır	28 (%70)	27 (%49,09)	55 (%57,89)	0,042 ^d
	Evet	12 (%30)	28 (%50,91)	40 (%42,11)	
Dren	Hayır	30 (%75)	23 (%41,82)	53 (%55,79)	0,001 ^d
	Evet	10 (%25)	32 (%58,18)	42 (%44,21)	
Postoperatif komplikasyon	Hayır	39 (%97,5)	53 (%96,36)	92 (%96,84)	>0,999 ^c
	Evet	1 (%2,5)	2 (%3,64)	3 (%3,16)	

[†] Nitel veriler frekans (N) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Nicel veriler normal dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] şeklinde ifade edilmiştir.

^a Bağımsız t testi, ^b Mann-Whitney U testi, ^c Fisher'in doğruluk (exact) testi, ^d Pearson ki-kare analizi.

Yaş, preoperatif ve 3.ay vitamin D düzeyleri ve diğer nitel parametreler ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre kıyaslanmıştır. Yapılan incelemede yapışıklık (%30'a karşın %50,91; $p = 0,042$) ve dren (%25,0'a karşın %58,18; $p = 0,001$) oranları ursodeoksikolik asit kullanan grupta daha yüksek olarak görülmüş ve gruplar arasında anlamlı dağılımsal farklılık görülmüştür. Yaş, preoperatif ve 3.ay D vitamini düzeyleri ve diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (**Tablo 4**).

Tablo 5. Ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Durum	Preoperatif vit D	P	3.ay vit D	P
Cinsiyet	Erkek	21 (7-65)	0,498 ^a	20,5 (7-94)	0,203 ^a
	Kadın	17 (7-62)		19 (4,6-49)	
Komorbidite	Hayır	17 (7-65)	0,826 ^a	19,5 (4,6-49)	0,812 ^a
	Evet	19,5 (7-62)		20 (5-94)	
ERCP öyküsü	Hayır	18 (7-65)	0,425 ^a	20 (4,6-94)	0,097 ^a
	Evet	16,5 (11-22)		15 (5-20)	
İntraoperatif komplikasyon	Hayır	17 (7-65)	0,199 ^a	19 (4,6-52)	0,224 ^a
	Evet	25,5 (14-31)		34,5 (8,1-94)	
Yapışıklık	Hayır	17 (7-45)	0,330 ^a	19 (4,6-49)	0,554 ^a
	Evet	21,5 (7-65)		20 (5-94)	
Dren	Hayır	16 (7-65)	0,338 ^a	19 (4,6-45)	0,539 ^a
	Evet	22 (7-37)		20,5 (5-94)	
Postoperatif komplikasyon	Hayır	17,5 (7-65)	0,482 ^a	19,5 (4,6-94)	0,373 ^a
	Evet	25 (12-33)		33 (8-48)	

† Veriler çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] şeklinde ifade edilmiştir.

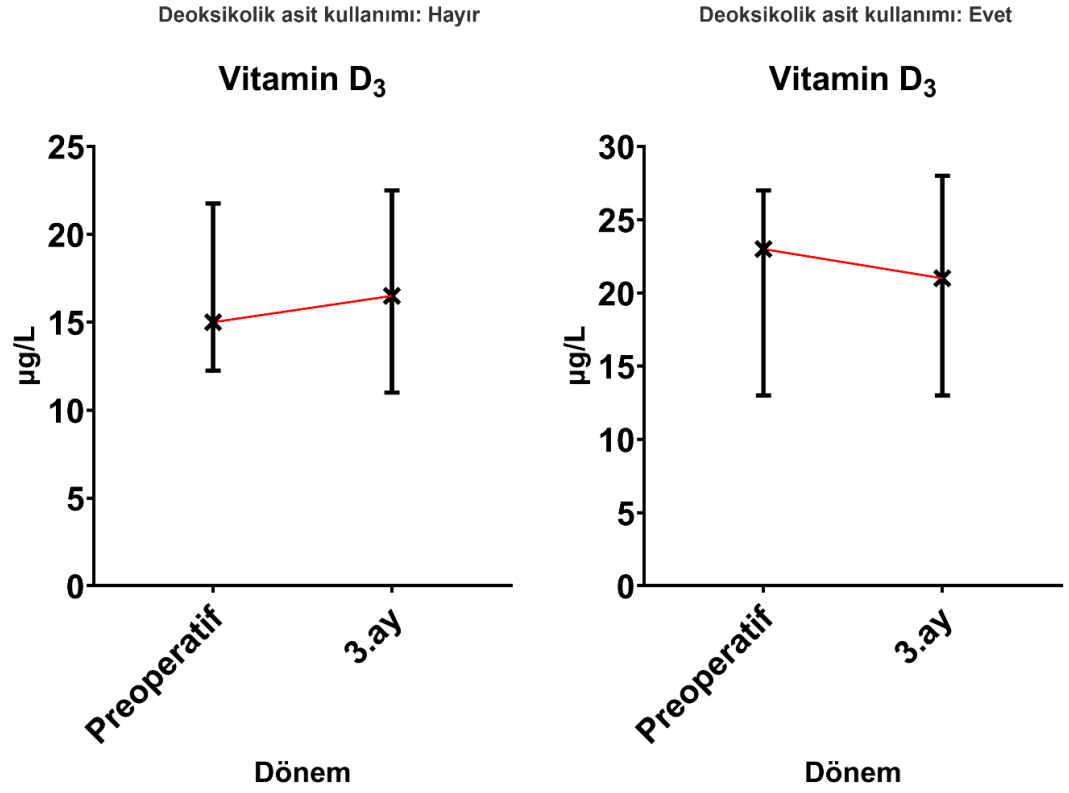
^a Mann-Whitney U testi.

Preoperatif ve 3.ay vitamin D düzeyleri cinsiyet, komorbidite, ERCP öyküsü, intraoperatif komplikasyon, yapışıklık, dren ve postoperatif komplikasyon durumları arasında kıyaslanmıştır. Yapılan incelemede preoperatif ve 3.ay vitamin D düzeylerinde ilgili gruplar arasında anlamlı bir farklılık not edilmemiştir (**Tablo 5**).

Tablo 6. Ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre ayrı ayrı olarak D vitamin değerlerinin farklı dönemlerdeki düzeylerinin kıyaslanması

		Dönem		P değeri
		Preoperatif	3.ay	
Vitamin D ($\mu\text{g/L}$)	Ursodeoksikolik asit kullanan (+)	23 (7 – 65)	21 (4,6 – 94)	0,294*
	Ursodeoksikolik asit kullanmayan (-)	15 (7 – 47)	16,5 (7 – 43)	0,446*

*Wilcoxon testi.



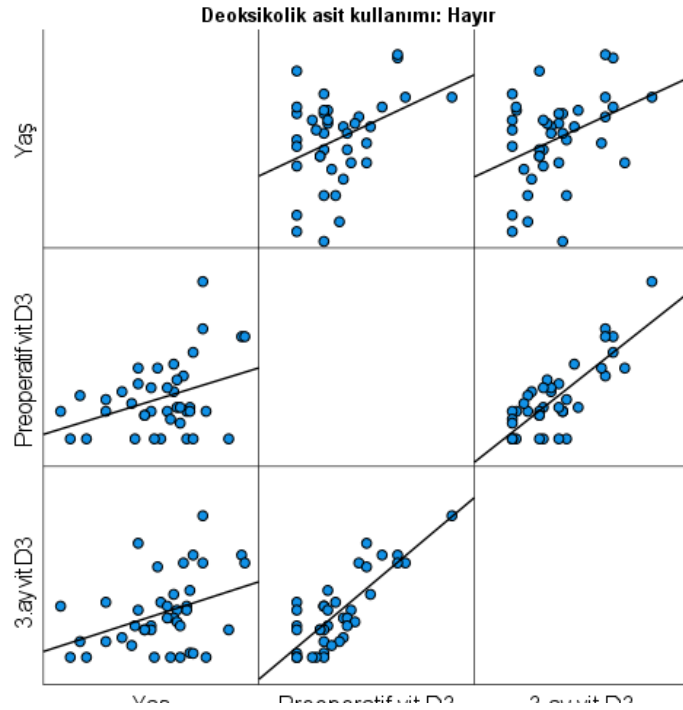
Şekil 6. Ursodeoksikolik asit kullanım durumuna göre ayrı ayrı olarak D vitamin değerlerinin farklı dönemlerdeki düzeylerinin görsel özet (p değerleri >0,05).

Preoperatif ve 3.ay vitamin D düzeylerinin değişimi deoksikolik asit kullanan ve kullanmayan hastalar özelinde ayrı ayrı incelenmiş ve farklı dönemlerdeki vitamin D düzeyleri kıyaslanmıştır. Yapılan incelemede her iki grupta vitamin D düzeylerinde anlamlı bir değişim not edilmemiştir (**Tablo 6**, **Şekil 6**).

Tablo 7. Ursodeoksikolik asit kullanmayan grubun korelasyon analizleri.

Parametre		Yaş	Preoperatif vit D	3.ay vit D
Yaş	Rho	–	0,254	0,328
	P değeri	–	0,114	0,039
Preoperatif vit D	Rho	0,254	–	0,696
	P değeri	0,114	–	<0,001
3.ay vit D	Rho	0,328	0,696	–
	P değeri	0,039	<0,001	–

Spearman korelasyon analizi.



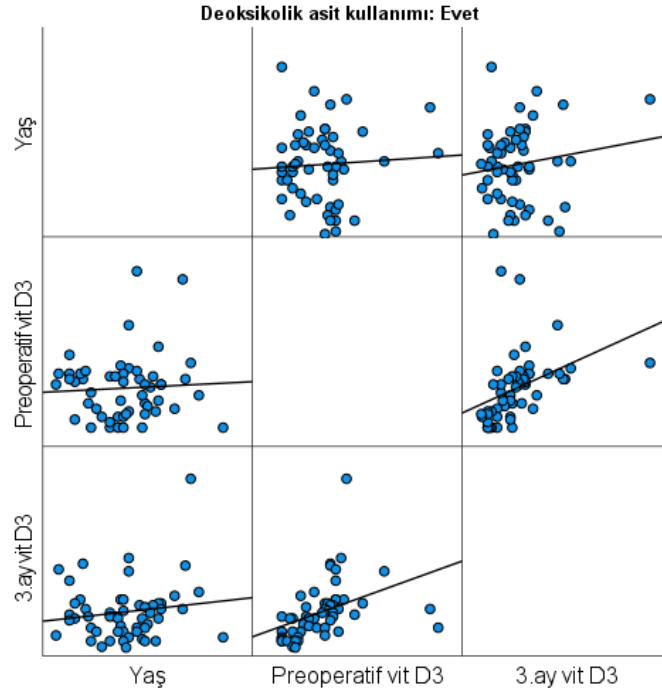
Şekil 7. Ursodeoksikolik asit kullanmayan grubun korelasyon ilişkilerinin görsel özeti.

Ursodeoksikolik asit kullanmayan grupta yaş ve vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkileri çift yönlü olarak incelenmiştir. Yapılan değerlendirmede yaş ve 3.ay vitamin D düzeyleri arasında pozitif (aynı) yönlü zayıf bir korelasyon ilişkisi not edilmiştir ($\rho = 0,328$; $p = 0,039$). Diğer taraftan preoperatif ve postoperatif 3. Ay vitamin D düzeyleri arasında ise pozitif (aynı) yönlü güçlü bir korelasyon ilişkisi not edilmiştir ($\rho = 0,696$; $p < 0,001$) (**Tablo 7, Şekil 7**).

Tablo 8. Ursodeoksikolik asit kullanan grubun korelasyon analizleri.

Parametre		Yaş	Preoperatif vit D ₃	3.ay vit D ₃
Yaş	Rho	–	0,030	0,102
	P değeri	–	0,828	0,468
Preoperatif vit D ₃	Rho	0,030	–	0,671
	P değeri	0,828	–	<0,001
3.ay vit D ₃	Rho	0,102	0,671	–
	P değeri	0,468	<0,001	–

Spearman korelasyon analizi.



Şekil 8. Ursodeoksikolik asit kullanan grubun korelasyon ilişkilerinin görsel özeti.

Ursodeoksikolik asit kullanan grupta yaş ve vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkileri çift yönlü olarak incelenmiştir. Yapılan incelemede preoperatif ve 3.ay vitamin D düzeyleri arasında ise pozitif (aynı yönlü güçlü bir korelasyon ilişkisi not edilmiştir ($\rho = 0,671$; $p < 0,001$)). Diğer parametreler arasında ise herhangi bir anlamlı korelasyon ilişkisi not edilmemiştir (Tablo 8, şekil 8).

Ölçüm düzeylerini etkileyebilecek kovaryantlar ANCOVA analizi ile kontrol altına alınmıştır. Deoksikolik asit kullanan ve kullanmayan olmak üzere iki grup arasındaki ilişkiler, kafa karıştırıcı parametrelerin (*confounder*) kontrol altına alınarak yeniden incelenmiş, kovaryantların (yaş ve cinsiyet) ana

parametreler üzerinde anlamlı etki profili olup olmadığı ve sonuçlara olan etki düzeyleri ANCOVA analizi ile detaylandırılmıştır. Kovaryantlar kontrol altına alındığında p anlamlılık düzeylerinin değişip değişmediği raporlanmıştır. Analiz öncesi normal dağılmayan parametreler için logaritmik transform işlemi gerçekleştirilmiştir. İlgili analiz neticesinde D vitamini düzeylerinin ANCOVA analizi ile p anlamlılık düzeylerinde belirgin bir farklılık oluşturmadığı; yaş ve cinsiyet gibi olası kovaryantların sonuçlarımızı etkileyecek düzeyde bir etki profili oluşturmadığı anlaşılmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Vitamin D düzeylerinin iki grup arasında ilişkisi, kafa karıştırıcı parametrelerin (kovaryantların) kontrol altına alınarak yeniden karşılaştırılması ve kovaryantların (yaş ve cinsiyet) parametreler üzerinde olası etki durumlarının ince

Ursodeoksikolik asit								
kullanımı								
	Hayır	Evet	Bağımsız					
	(n=40, %42,1)	(n=55, %57,9)	teststler ^a			ANCOVA [†]		
	Medyan (min – maks)		Z	p	F	p	η_p^2	
Preoperatif Vit D ($\mu\text{g/L}$) *	15 (7 – 47)	23 (7 – 65)	-1,840	0,066	2,623	0,109	0,028	
3. ay Vit D ($\mu\text{g/L}$) *	16,5 (7 – 43)	21 (4,6 – 94)	-1,767	0,077	1,990	0,162	0,022	

^a Mann-Whitney U test.

* ANCOVA analizi öncesi logaritmik transform işlemi gerçekleştirilmiştir.

[†] Modelde kullanılan ve kontrol altına alınan kovaryantlar: Yaş ve cinsiyet.

6. TARTIŞMA

Normal şartlarda safra kesesi, bir rezervuar görevi görerek öğün aralarında safrayı depolar ve yoğunlaştırır. Beslenmeye yanıt olarak safra kesesi kontrakte olur ve safrayı ince bağırsağa salgılar. Böylece safra asitleri bağırsak lümeninde diyetle alınan lipidlerinin emilimini kolaylaştırır. Normal koşullarda safra asitlerinin yaklaşık %95'i bağırsaktan enterohepatik sirkülasyona katılarak hepatositler tarafından alınır ve safraya geri ekskrete edilir (46). Ayrıca safra kesesi, safra asidi havuzunu izole ederek ve safra asitlerini karaciğere resirküle ederek koruyucu bir rol oynayabilir, böylece safra epitelinin monomerik safra asitlerine uzun süre maruz kalmasını önleyebilir, karaciğerde safra asidi sentezinin ve bağırsakta üretilen sekonder safra asitlerinin miktarını sınırlayabilir. Kolesistektomi, safra asidi metabolizmasında değişiklikler sonucu safra asidi outputun feçesle atılımının artışına ve intestinal floradaki değişikliklere bağlı lipid emilimini etkilemekte ve böylelikle postkolesistektomi diareye neden olmaktadır (47). Kolesistektomize olmayan hayvanlarda kolesterole yanıt olarak safra asid havuzu genişlemesi gözlemlenmiş ve buna safra asidi sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan sitokrom P450 1A1 (CYP7A1) inhibisyonu ve safra asidi akışında ve ileal ASBT (*apical sodium dependent bile acid transporter*) ekspresyonunda artış eşlik ettiği, safra asidi homeostazına katkıda bulunduğunu ancak kolesistektominin bu etkileri tersine çevirdiği gözlemlenmiştir (48). Deneysel hayvan çalışmaları ve insanlarda yapılan araştırmalar, kolesistektominin özellikle

açlık sırasında safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyon oranlarını artırdığını göstermiştir (17,49,50). Kolesistektomi sonrası safra asitlerinin artan salgılanma oranı, daha önce kolesterol taşı olan hastalarda safra bileşimini iyileştirebilir, çünkü safra asitlerinin kolesterole oranı arttıkça safranın litojenitesi azalır. Daha hızlı enterohepatik dolaşım sonucu safra asidi havuzunun bağırsak mikrobiyotasına daha fazla maruz kalmasıyla uyumlu olarak, kolesistektomi, ayrıca safra asitlerinin bakteriyel dekonjugasyonunu ve dehidroksilasyonunu ve dolayısıyla sekonder safra asitlerinin oranını da artırır (46,47,51). Postkolesistektomi dönemde bağırsakta sekonder safra asidi sodyum taurokolatın intraluminal konsantrasyonlarının artması nedeniyle 25-OH-D absorpsiyonunun engellenebildiği literatürde belirtilmiştir (52). Her ne kadar kolesistektominin 25-OH-D düzeyleri üzerine olumsuz etkileri olduğu öne sürülse de, kolesistektominin D vitamini durumu üzerindeki potansiyel zararlı etkisine ilişkin literatürde belirgin bir yetersizlik hatta 25-OH-D eksikliği ve indirekt belirteci kemik mineral dansitesinde kolesistektomi geçiren vakalarla geçirmeyenler arasında bir farklılık ve ilişki bulunamadığı da bildirilmiştir (4,53,54). Benzer şekilde çalışmamızda da preoperatif dönemdeki 25-OH-D düzeyleri ile postkolesistektomi 3. ay 25-OH-D düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaması kolesistektominin 25-OH-D eksikliğiyle doğrudan bir ilişkisinin olmadığını düşündürmüştür.

Ursodeoksikolik asit (UDKA), kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan endojen bir hidrofilik safra asididir. UDKA, hastalığın etiolojisine etki etmez ancak karaciğerde özellikle litokolik asit (LCA) gibi hidrofobik endojen safra asitlerinin retansiyonuna bağlı toksik etkileri tersine

çevirir (9). UDKA'nın hücre viabilitesi, sitoprotektif ve apoptotik inhibisyon üzerindeki etkileri rat ve insan hepatositlerinde bildirilmiştir (55,56). Dahası UDKA, NF-kB yolunu ve ardından sitokin ekspresyonunu, glukokortikoid reseptörünün aktivasyonu yoluyla baskılama yeteneğine sahiptir ve böylece karaciğerde önemli bir anti-inflamatuar rol oynar ve bu mekanizmayla da sitoprotektif olabilir (57). Non hepatik hücrelerde de örneğin kemikte UDKA'nın ilgi çekici olarak kolestazda LCA ve biliribinin D vitamin reseptörlerine (DVR) zararlı etkilerini nötralize ederek osteoblastların diferansiyasyon ve mineralizasyon kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir (58). Primer biliyer sirozda (PBS) yetersiz safra asidi sekresyonuna bağlı yağda eriyen vitamin eksikliği özellikle 25-OH-D eksikliği bilinmektedir. Hem 25-OH-D hem de UDKA DVR'yi aktive ederek antimikrobiyal bir peptit olan *cathelicidin* ekspresyonuna neden olarak immünreaktif olarak rol oynarlar hatta bu mekanizma ile PBS'de UDKA'nın etkinliğinin 25-OH-D düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir (59). Ngozi ve arkadaşları, kolesistektomi sonrası, UDKA tedavisinin biliyer mikrolitiasis oluşumunu ve safra asitlerine bağlı postkolesistektomi sendromunu önlediğini belirtmişlerdir (7). Kolesistektomi sonrası artan intestinal sekonder safra asidlerine bağlı zararlı etkileri nötralize edebilme kapasitesine sahip UDKA'nın 25-OH-D seviyeleri üzerine etkisinin varolup olmadığı bilinmemektedir. Bilgilerimize göre çalışmamız, UDKA'nın postkolesistektomi süreçte 25-OH-D seviyelerine etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. UDKA tedavisinin postkolesistektomi erken süreçte 25-OH-D seviyelerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını gözlemledik. Belirtildiği üzere

enterohepatik sirkülasyonda artış, kolesistektomi sonrası safra asitleri ve safradaki kolesterolün artan salgılanma oranlarıyla ilişkilidir (60). Bu nedenle, safra asidi havuzu genişlememiş olsa da, kolesistektomi uygulanan hastalarda yağ sindirimi ve emilimi normal şekilde sürdürülebilir (61). Bulgularımızda da her iki grupta da postoperatif 3. Ay 25-OH-D seviyelerinin preoperatif süreçteki seviyeleriyle korele olması bu mekanizmayı desteklemekte, UDKA'nın 25-OH-D seviyeleri üzerine ek bir etkisinin olmadığını betimlemektedir. Ayrıca bu korelasyon, safra taşı ve 25-OH-D seviyeleri arasında da bir ilişki olmadığını düşündürmekte, Shabanzadeh ve arkadaşlarının popülasyon temelli çalışmasında da safra taşı hastalığı ile 25-OH-D seviyeleri arasında bir ilişki saptamamaları bulgularımızı desteklemektedir (62).

Sonuçlarımızda safra taşı hastalığının ve D vitamini eksikliğinin etyolojisini, prevalansını etkileyen randomize edilemeyen faktörlerin ölçüm düzeylerimizi etkileyebilecek olduğu düşünülmüştür. Bu kovaryantların (yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlığı vs) ana parametrelerimiz üzerine olan etkisi çeşitli analiz teknikleri ile değerlendirilmiştir. Kovaryantların kontrol altına alınarak yapılan değerlendirilmesinde anlamlılık üzerine etkisi olmadığı ortaya konmuştur

Bu çalışmanın bulguları bazı sınırlamalar kabul edilerek değerlendirilmelidir. Bunlardan biri çalışmamızda kullanılan 25-OH-D düzeyi D vitamini düzeyinin belirlenmesinde en güvenilir parametre olmasına rağmen aktif form olan 1-25-OH-D düzeyinin incelenememiş olmasıdır. Bir diğeri 25-OH-D vitamin düzeylerinin doğrudan etkileyen güneş ışığı maruziyetine bağlı örneklem grubunun mevsimsel değişiklik göstermesi, bir diğeri hastaların taburcu olduktan

sonra diyetle alınan besin içeriğinin değerlendirilmesinin güçlüğü, bir diğeri takip süresince değerlendirilemeyen bağırsak malabsorbsiyonu, karaciğerde azalmış hidroksilaz enzim aktivitesinin ortaya konulamaması gibi faktörleridir. Ayrıca retrospektif yürütülen bu çalışmada yalnızca hastane verileri kullanıldığından taburcu edilen hastaların tıbbi bilgileri mevcut değildi.



7. SONUÇ

Çalışmamızda kolesistektomi sonrası 25-OH-D düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş olup, bu durum ne kolesistektominin ne de safra taşı hastalığının D vitamini metabolizması üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, postoperatif dönemde uygulanan UDKA tedavisinin de 25-OH-D seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Safra tuzlarının yağ ve yağda çözünen mikro besinlerin bağırsaktan emilimi üzerindeki etkisine rağmen, kolesistektominin ve UDKA'nın 25-OH-D seviyeleri üzerine etkisine ilişkin literatürde belirgin bir eksiklik bulunmaktadır. Bu konuda geniş tabanlı, spesifik belirteçler içeren prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-187
2. Schwartz's Principles of Surgery, 11th Edition McGraw Hill Medical 2022
3. Marcinowska-Suchowierska EB, Talalaj MJ, Kłodarczyk AW, Bielecki K, Zawadzki JJ, Brzozowski R (1995) Calcium/phosphate/vitamin D homeostasis and bone mass in patients after gastrectomy, vagotomy, and cholecystectomy. *World J Surg* 19:597– 601. <https://doi.org/10.1007/bf00294730>
4. Ekiz T, Yeğen SF, Katar MK, Genç Ö, Genç S 25-Hydroxyvitamin D levels and bone mineral density evaluation in patients with cholecystectomy: a case-control study *Arch Osteoporos*. 2018 2;13(1):14. doi: 10.1007/s11657-018-0435-7.
5. Quallich LG, Stern MA, Rich M, et al. Bile duct crystals do not contribute to sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 2002;55:163-6.
6. Parasher VK, Roman K, Sukumar R, et al. Is microlithiasis common in post cholecystectomy patients presenting with biliary type pain [abstract]? *Am J Gastroenterol* 1996;91:1939
7. Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q, MD, Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*. 2008. 0016-5107.

8. Ruiz-Gaspa S, Guanabens N, Enjuanes A, ~ et al. Lithochol-ic acid downregulates vitamin D effects in human osteo-blasts. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 25–34.
9. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in chole-static liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 525–31.
10. Lindor KD, Janes CH, Crippin JS, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology* 1995; 21: 389–92.
11. D Kumar, R K Tandon Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:3-14
12. Csapo J, Albert Cs, Prokisch J. The role of vitamins in the diet of the elderly I. Fat-soluble vitamins. *Acta Universitatis Sapientiae, Alimentaria* 2017;10:127–45
13. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set, Elsevier, 2018
14. Osman A. Karacığır, Safra Yolları ve Pankreas Cerrahisi. dünya tıp kitabevi. 2019
15. Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Principles of Physiology E-Book.
16. Dawson PA. Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016: 1086-99.

8. Kullak-Ublick G, Paumgartner G, Berr F. Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism. *Hepatology* 1995; 21:41-5
17. Kullak-Ublick G, Paumgartner G, Berr F. Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism. *Hepatology* 1995; 21:41-5.
18. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Transport&Metabolic Functions of the Liver Ganong's Review of Medical Physiology'de (LANGE Basic Science) Ed: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. 24th Edition McGraw-Hill 2012: 509-18
19. Walters JR, Tasleem AM, Omer OS, et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: Defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1189-94
20. Bodvall B. The post cholecystectomy syndrome. *Clin Gastroenterol* 1973;2:102-26
21. Courtney M. Townsend Sabiston Textbook of Surgery 21st Edition – 2021
22. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1313-1325
23. Thomas DR. Vitamins in aging, health, and longevity. *Clin Interv Aging* 2006;1(1): 81–91.
24. Riccioni G, D'Orazio N, Menna V, et al. Fat soluble vitamins and immune system: an overview. *Eur J Inflamm* 2003;1(2):59–64

25. Borel P, Desmarchelier C. Bioavailability of fat-soluble vitamins and phytochemicals in humans: effects of genetic variation. *Annu Rev Nutr* 2018;38:69–96
26. Albahrani AA, Greaves RF. Fat-soluble vitamins: clinical indications and current challenges for chromatographic measurement. *Clin Biochem Rev* 2016;37(1): 27–47
27. Kono N, Arai H. Intracellular transport of fat-soluble vitamins A and E. *Traffic* 2015;16(1):19–34
28. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Review immune and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* 2018;10:1531
29. Alpert PT. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Manag Pract* 2017;29:199–202
30. DiBaise M, Tarelto SM. Hair, nails, and skin: differentiating cutaneous manifestations of micronutrient deficiency. *Nutr Clin Pract* 2019;34(4):490–503
31. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
32. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5
33. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality- a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;12:976-89.

34. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2008;6:23-31
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation ,Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30
36. Lips P, Van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2011 Aug.
37. Ulahcevic ZR, Hauman DM, Hylemon PB. Physiology and pathophysiology of enterohepatic circulation of bile acids. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology. A textbook of liver disease, 3rd ed. Philadelphia WB Saunders.1998:377-415
38. Reichen J, Krahenbul S, Zimmermann H. Impact of cholestasis on hepatic function: retention of cholapaties and their potential targets. In: Getilini P et al, (eds). Cholestasis Amsterdam: Elsevier Science 1994:167-75
39. Paul T, Buers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. World J Gastroenterol 2006;12:3487-95
40. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. Am J Med 2000;108:481-6
41. Trauner M, Graziadei IW. Rewiev article: Mechanism of action and therapeutic application of ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:979-96
42. Hempfeiling W, Dilger K, Beuers C. Systematic rewiev: Ursodeoxcholic acid-adverse effect and drug interactions. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:963-72

43. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology* [Internet]. 1999 [cited 2025 Jan 12];30(1):6–13
44. Valverde A, Mosnier H. [Laparoscopic cholecystectomy](#). *J Visc Surg*. 2011;148:e353-60. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2011.09.009
45. Yuda Handaya A, Werdana VAP, Fauzi AR, Andrew J, Hanif AS, Tjendra KR, Aditya AFK et.al. Gallbladder adhesion degree as predictor of conversion surgery, common bile duct injury and resurgery in laparoscopic cholecystectomy: A cross-sectional study. *Ann Med Surg*. 2021;68:102631. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102631.
46. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N Functions of the Gallbladder, Affiliations Expand, PMID: 27347902, DOI: 10.1002/cphy.c150050
47. Xu Y, Jing H, Wang J, Zhang S, Chang Q, Li Z, et.al, Disordered Gut Microbiota Correlates With Altered Fecal Bile Acid Metabolism and Post-cholecystectomy Diarrhea, *Front Microbiol*. 2022 18:13:800604. doi: 10.3389/fmicb.2022.800604.
48. Xu G, Salen G, Shneider BL, Ananthanarayanan M, Shefer S, Ma L, Batta A, Nguyen LB, Lingutla JJ, Tint GS, Pcolinsky M, Suchy FJ. Cholecystectomy prevents expansion of the bile acid pool and inhibition of cholesterol 7 α -hydroxylase in rabbits fed cholesterol. *J Lipid Res* 42: 1438-1443, 2001

49. Amigo L, Husche C, Zanlungo S, Lutjohann D, Arrese M, Miquel JF, Rigotti A, Nervi F. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int* 31: 52-64, 2011.
50. Berr F, Stellaard F, Pratschke E, Paumgartner, Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids. *G.J Clin Invest.* 1989 83(5):1541-50. doi: 10.1172/JCI114050.
51. Farrugia A, Attard JA, Hanmer S, Bullock , McKay S, Al-Azzawi M, Rates of Bile Acid Diarrhoea After Cholecystectomy: A Multicentre Audit, *World J Surg.* 2021, 45(8):2447-2453. doi: 10.1007/s00268-021-06147-8.
52. Hollander D, Muralidhara KS, Zimmerman A (1978) Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption (in eng). *Gut* 19:267–272. <https://doi.org/10.1136/gut.19.4.267>
53. Stoker GE, Buchowski JM, Stoker ME (2012) Prior cholecystectomy as a predictor of preoperative vitamin D deficiency in adults undergoing spine surgery. *Arch Surg* 147:577–578. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.463>
54. Polat HB, Beyazal MS, The effect of cholecystectomy on 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in postmenopausal women, *Arch Osteoporos.* 2018, 22;13(1):61. doi: 10.1007/s11657-018-0458-0.
55. Benz C, Angermuller S, Tox U, et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes. *J Hepatol* 1998; 28: 99–106.
56. Qiao L, Yacoub A, Studer E, et al. Inhibition of the mitogen activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathways enhances ursodeoxycholic acid-induced apoptosis in primary rodent hepatocytes. *Hepatology* 2002; 35: 779–89.

57. Miura T, Ouchida R, Yoshikawa N, et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF- κ B-dependent transcription by ursodeoxycholic acid. *J Biol Chem* 2001; 276: 47371–8.
58. Dubreuil M, Ruiz-Gaspà S, Guañabens N, Peris P, Alvarez L, Monegal A, et. al, Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells, *Liver Int.* 2013, 33(7):1029-38. doi: 10.1111/liv.12153.
59. G-Y Guo, Y-Q Shi, L Wang, X Ren, Z-Y Han, C-C Guo et.al, Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis, *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 42(2):221-30. doi: 10.1111/apt.13244.
60. Malagelada JR, Go VL, Summerskill WH, Gamble WS. Bile acid secretion and biliary bile acid composition altered by cholecystectomy. *Am J Dig Dis* 18: 455-459, 1973.
61. Kronl A, Vavrinkova H, Michalec C. Effect of Cholecystectomy on the Role of the Gall Bladder in Fat Absorption. *Gut* 5: 607-610, 1964.
62. Shabanzadeh DM, Jørgensen T, Linneberg A, Sørensen LT, Skaaby T, Vitamin D and gallstone disease-A population-based study, *Endocrine.* 2016, 54(3):818-825. doi: 10.1007/s12020-016-1113-4.

9. ÖZET

KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA URSODEOKSİKOLİK ASİT KULLANIMININ D VİTAMİNİ DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Safra taşı hastalığı insanların %10-15'ini etkiler ve kolesistektomi ile tedavi edilir. Ameliyatın D vitamini seviyeleri üzerindeki etkisi hala tartışılırken, ursodeoksikolik asit (UDKA) ameliyat sonrası komplikasyonların ve kalsiyum emiliminin yönetiminde umut verici sonuçlar göstermiştir. Ancak, UDKA'nın kolesistektomi sonrası D vitamini seviyeleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu çalışma, UDKA'nın ameliyattan sonra D vitamini seviyelerini iyileştirip iyileştiremeyeceğini incelemektedir.

Materyal ve Yöntemler: Bu prospektif çalışmada, 2022 ile 2024 yılları arasında üçüncü basamak bir bakım merkezinde kolesistektomi geçiren ardışık 95 hasta analiz edildi. Hastalar iki gruba randomize edildi: UDKA tedavi grubu (Grup U) ve kontrol grubu (Grup C). Grup U ameliyattan sonra 3 ay boyunca UDKA alırken, Grup C hiçbir tıbbi tedavi almadı. Her iki grup da çalışma süresi boyunca D vitamini takviyesi almadı. Ameliyat öncesi ve ameliyattan sonraki 3 aylık D vitamini seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: 95 kolesistektomi hastasında ameliyat öncesi D vitamini düzeyleri 7 ila 65 ng/ml arasında değişirken, ameliyat sonrası 3. aydaki değerler 4,6 ila 94 ng/ml arasındaydı. Deoksikolik asit kullanan ve kullanmayan gruplar arasında D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, ameliyat öncesi dönemden üçüncü aya kadar anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Yaş ve D vitamini düzeyleri

arasındaki korelasyon analizi, ursodeoksikolik asitli ve ursodeoksikolik asitsiz gruplar için yapıldı. Yaş, 3. ayda D vitamini düzeyleriyle zayıf bir pozitif korelasyon gösterdi ($\rho = 0,671$; $p < 0,001$ ve $\rho = 0,328$; $p = 0,039$). Ursodeoksikolik asitsiz grupta, ameliyat öncesi ve sonrası D vitamini düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon vardı ($\rho = 0,696$; $p < 0,001$). İstatistiksel analiz, D vitamini düzeylerinin, yaşın ve cinsiyetin sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterdi.

Sonuç: Bulgularımız, ameliyattan sonra stabil 25-OH-D seviyeleriyle gösterildiği gibi, ne kolesistektominin ne de safra taşı hastalığının D vitamini metabolizmasını önemli ölçüde etkilemediğini gösterdi. Ek olarak, kolesistektomiden sonra UDKA tedavisinin D vitamini seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu.

Anahtar Kelimeler: Safra taşı hastalığı, Kolesistektomi, 25 Hidroksivitamin D, Ursodeoksikolik asit, Safra asitleri

10. SUMMARY

THE EFFECT OF URSODEOXYCHOLIC ACID ON VITAMIN D LEVELS IN CHOLECYSTECTOMY PATIENTS

Background: Gallstone disease affects 10-15% of people and is treated by cholecystectomy. While the surgery's effect on vitamin D levels remains debated, ursodeoxycholic acid (UDKA) has shown promise in managing post-surgical complications and calcium absorption. However, UDKA's impact on vitamin D levels after cholecystectomy is unknown. This study examines whether UDKA can improve vitamin D levels following the surgery.

Material and Methods: In this prospective study, 95 consecutive patients who underwent cholecystectomy at a tertiary care center between 2022 and 2024 were analyzed. Patients were randomized into two groups: the UDKA treatment group (Group U) and the control group (Group C). Group U received UDKA for 3 months postoperatively, while Group C received no medical treatment. Neither group received vitamin D supplementation during the study period. Preoperative and 3-month postoperative vitamin D levels were measured.

Results: Preoperative vitamin D levels in 95 cholecystectomy patients ranged from 7 to 65 ng/ml, with postoperative values at 3 months ranging from 4.6 to 94 ng/ml. When comparing vitamin D levels between groups using and not

using deoxycholic acid, no significant changes were observed from the preoperative period to the third month. Analysis of correlations between age and vitamin D levels was performed for groups with and without ursodeoxycholic acid. Age demonstrated a weak positive correlation with vitamin D levels at 3 months ($\rho = 0.671$; $p < 0.001$ and $\rho = 0.328$; $p = 0.039$). In the group without ursodeoxycholic acid, there was a strong correlation between preoperative and postoperative vitamin D levels ($\rho = 0.696$; $p < 0.001$). Statistical analysis showed that vitamin D levels, age, and gender had no significant impact on outcomes.

Conclusion: Our findings showed that neither cholecystectomy nor gallstone disease significantly affected vitamin D metabolism, as demonstrated by stable 25-OH-D levels after surgery. Additionally, UDKA treatment following cholecystectomy had no meaningful effect on vitamin D levels.

Key words: Gallbladder diseases, Cholecystectomy, 25-hydroxyvitamin D, Ursodeoxycholic acid, Bile acids

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hasan Hüseyin

Soyadı: CEYLAN

Doğum Yeri ve Tarihi: xxxxxx

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2016

Yabancı Dili: İngilizce (B2)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Cerrahi Derneği

Türk Kolon Rektum Cerrahi Derneği

Bilimsel Etkinlikleri (burs, ödül proje, yayın)

12. EKLER

Etik Kurul Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 31.07.2024-E.1006857



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1006857
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

31.07.2024

Sayın Prof. Dr. Mehmet Akif TÜRKOĞLU
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Mehmet Akif TÜRKOĞLU ve Hasan Hüseyin CEYLAN'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Arş.Gör. Hasan Hüseyin CEYLAN'ın, uzmanlık tez çalışması olan "*Kolesistektomi Yapılan Hastalarda Ursodeoksikolik Asit Kullanımının D Vitamini Düzeyi Üzerine Etkisi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 30.07.2024 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2024 - 1212

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu : BS415PZ4EZ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No : 6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel: 0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks: 0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi : <http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi : gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No: 202 20 57



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 31.07.2024-E.100685/GAZİ ÜNİVERSİTESİ ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ
--

TOPLANTI TARİHİ : 30.07.2024		TOPLANTI SAYISI : 13	
ADI – SOYADI		İMZA	
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA BAŞKAN			
Prof. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA BAŞKAN YRD.			
Prof. Dr. C. Haluk BODUR			
Prof. Dr. Seçil ÖZKAN			
Prof. Dr. Cevriye TEMEL GENCER			
Prof. Dr. İlkey ULUTAŞ			
Prof. Dr. Kemalettin DENİZ			
Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ			
Prof. Dr. İlyas OKUR			
Prof. Dr. Nihan KAFA			
Doç. Dr. Melek Gülşah ŞAHİN			
Doç. Dr. Gökhan DELİCEOĞLU			
Doç. Dr. Elvan İNCE AKA			

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.