

Akutno vnetje žolčnika – zgodnja operacija ali poskus konzervativnega zdravljenja?

Acute cholecystitis – early surgery or an attempt at conservative treatment?

Jurij Janež

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Jurij Janež,
e: jurij.janez@gmail.com

Ključne besede:

akutni holecistitis; laparoskopna holecistektomija; klasična holecistektomija; perkutana holecistostoma; smernice iz Tokia; smernice Svetovnega združenja za urgentno kirurgijo

Key words:

acute cholecystitis; laparoscopic cholecystectomy; open cholecystectomy; percutaneous cholecystostomy; Tokyo Guidelines; World Society of Emergency Surgery guidelines

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017; 86:532–43.

Prispelo: 20. 2. 2017
Sprejeto: 23. 6. 2017

Izvelek

Akutno vnetje žolčnika oziroma akutni holecistitis je pogosta bolezen, ki večkrat zahteva sprejem v bolnišnico in kirurško zdravljenje. Najpogosteje se pojavlja pri ljudeh, ki imajo žolčne kamne, pojavi pa se lahko tudi v odsotnosti žolčnih kamnov. Diagnozo akutnega holecistitisa postavimo na osnovi klinične slike, laboratorijskih izvidov in ultrazvoka trebuha. Algoritmi za bolnike, ki imajo akutno vnetje žolčnika brez pridruženih bolezni, so znani; odločitev za kirurški poseg pri bolnikih s pridruženimi boleznimi pa je odvisna od več dejavnikov. Laparoskopna holecistektomija je metoda izbire zdravljenja bolnikov z akutnim holecistitisom. Rezultati zdravljenja so bistveno boljši, kadar kirurški poseg napravimo znotraj 72 ur od nastopa kliničnih znakov.

V prispevku so predstavljena najnovejša priporočila za obravnavo bolnikov z akutnim holecistitisom, povzeta po smernicah iz Tokia ter smernicah Svetovnega združenja za urgentno kirurgijo iz leta 2016 ter na koncu še izsledki in izkušnje nekaterih kliničnih študij in metaanaliz.

Abstract

Acute cholecystitis is a common disease, which often requires admission to hospital and surgical treatment. Acute cholecystitis is defined as inflammation of the gallbladder and usually occurs due to cystic duct obstruction from stones or sludge. It is a relatively common complication of gallstones, but it can also occur without gallstones. A combination of relevant clinical symptoms and ultrasound evidence is required to make a diagnosis of acute cholecystitis. Early surgery is recommended for all patients that are in good physical condition. There is still a debate how to treat high-risk and critically ill patients. Laparoscopic cholecystectomy is the method of choice for treatment of patients with acute cholecystitis. Early laparoscopic cholecystectomy should be done within 72 hours from the onset of symptoms.

This article presents current guidelines according to the Tokyo guidelines and the World Society of Emergency Surgery guidelines, and at the end, experiences of some clinical trials.

1. Uvod

Akutno vnetje žolčnika oziroma akutni holecistitis je pogosto bolezen, ki velikokrat zahteva bolnišnično zdravljenje in operacijo. Najpogosteje se pojavlja pri ljudeh z žolčnimi kamni, lahko pa tudi brez njih (1). Vnetje žolčnika brez prisotnosti kamnov je pogostejše pri kritično bolnih, ki so dlje časa na parenteralni prehrani, pri politravmatiziranih bolnikih, pri večjih opeklinah in pri bolnikih po srčnih operacijah (2). Akutni holecistitis je še posebej pogost vzrok

tnosti kamnov je pogostejše pri kritično bolnih, ki so dlje časa na parenteralni prehrani, pri politravmatiziranih bolnikih, pri večjih opeklinah in pri bolnikih po srčnih operacijah (2). Akutni holecistitis je še posebej pogost vzrok

obolevnosti in umrljivosti pri starejši populaciji, pri sladkornih bolnikih in nosečnicah (3). Dejavniki, ki so povezani z nastankom žolčnih kamnov, so debelost, starost in določena zdravila, predvsem peroralna kontracepcijska sredstva (4). Akutno vnetje žolčnika je diagnostični problem pri sladkornih bolnikih in pri imunsko oslabljenih bolnikih zaradi zbrisane klinične slike ter tudi pri nosečnicah. Pri teh bolnikih je še toliko bolj pomembno zgodnje diagnosticiranje in čimprejšnje kirurško zdravljenje, kolikor splošno stanje bolnika to dopušča (5). Zgodnja holecistektomija pri teh bolnikih zmanjša zaplete ob in po operaciji ter možnost ponovitve v primeru konzervativnega zdravljenja (3). Zgodnja laparoskopjska holecistektomija se priporoča tudi pri starejših bolnikih, ker je sorazmerno varna s sprejemljivim tveganjem za zaplete po posegu. Zgodnja operacija v primerjavi z odloženim posegom pomembno zmanjša obolenost, skrajša hospitalizacijo in okrevanje bolnika in pomembno zmanjša stroške zdravljenja (6). Še vedno obstajajo dileme, kako zdraviti bolnike s pridruženimi boleznimi in bolnike z visokim tveganjem. Pri slednjih lahko kot premostitveno zdravljenje uporabimo perkutano dreniranje žolčnika do izboljšanja splošnega stanja. V nekaterih primerih, kadar ta poseg opravimo skozi jetra, pomeni za te bolnike dokončno obliko zdravljenja (7-9).

2. Zapleti akutnega holecistitisa

Incidenca zapletov pri napredovalem vnetju žolčnika znaša med 7,2 % in 26 % (4). Do predrtja oziroma perforacije žolčnika v sklopu akutnega vnetja pride najpogosteje zaradi motene prekrvitve in nekroze stene žolčnika. Posledica predrtja žolčnika je iztekanje žolča v trebušno votlino, ki povzroči biliarni peri-

tonitis, ali pa pride do zamejene perforacije z abscesom ob žolčniku (6,10). Eden od zapletov akutnega vnetja žolčnika je biliarna fistula. V tem primeru gre za povezavo svetline žolčnika s svetlino žolčnega voda ali drugega votlega organa, najpogosteje dvanajstnika (holecistoduodenalna fistula), debelega črevesa (holecistokolična fistula) in želodca (holecistogastrična fistula) (10). Vzrok nastanka fistule med žolčnikom in dvanajstnikom je najpogosteje velik žolčni kamen, ki postopoma prežre steno žolčnika in steno dvanajstnika ter med njima ustvari fistulni kanal. Kamen se lahko tudi izloči v dvanajstnik in potuje po prebavni cevi. Če je kamen dovolj velik, se lahko zagozdi v predelu terminalnega ileuma pred ileocekalno valvulo in povzroči mehanično zaporo črevesa oziroma tako imenovani biliarni ileus. Visoki ileus, ki ga povzroči zapora dvanajstnika z žolčnim kamnom, poznamo tudi pod imenom Bouveretov sindrom (10). V grobem lahko razdelimo biliarne fistule na primarne, ki so posledica žolčnih kamnov, in sekundarne, ki se pojavijo v sklopu zapletov po kirurških posegih (11). Incidenca primarnih biliarnih fistul je 1–2 %. Sekundarne biliarne fistule se najpogosteje pojavijo kot zaplet po klasični ali laparoskopjski holecistektomiji. Incidenca sekundarnih biliarnih fistul je nizka, pojavljale naj bi se pri 0,3–0,6 % vseh holecistektomij. Sekundarne biliarne fistule se kažejo z iztekanjem žolčne vsebine v trebušno votlino oz. po abdominalnem drenu. Če po operaciji ne dreniramo trebušne votline, se kot posledica nabiranja žolčne vsebine v trebušni votlini razvije biliarni peritonitis (11). Ob sumu na biliarno fistulo napravimo najprej ultrazvočni pregled trebuha, s katerim ocenimo prisotnost proste tekočine ali večjih tekočinskih kolekcij v trebušni votlini. Nato slikamo žolčne vode s kontrastnim sredstvom (endoskopska

retrogradna holangiopankreatikografija, ERCP ali magnetnoresonančna holangiopankreatikografija, MRCP). S preiskavama prikažemo anatomijo žolčnih vodov ter morebitno iztekanje kontrastnega sredstva izven svetline žolčnih vodov zaradi biliarne fistule ali iatrogene poškodbe žolčnih vodov. ERCP je pri iztekanju žolča terapevtska metoda, med katero z namestitvijo opornice v žolčni vod premostimo okvaro stene žolčnega voda. Opornico ob odloženi kontroli odstranimo (11).

3. Klinična razdelitev

V skladu z japonskimi smernicami (*angl.* Tokyo Guidelines) razdelimo akutni holecistitis v tri stopnje glede na intenzivnost lokalnega in sistemskega vnetja, klinično sliko in prisotnost prizadetosti drugih organov (12,13). Govorimo o blagem (stopnja 1), zmernem (stopnja 2) in hudem (stopnja 3) akutnem holecistitisu (Tabela 1).

Leta 2016 je Svetovno združenje za urgentno kirurgijo (*angl.* World Society of Emergency Surgery, WSES) izdalo priporočila za obravnavo bolnikov

z akutnim kalkuloznim holecistitisom. Priporočila temeljijo na pregledu in analizi najnovejše literature, vanj so vključene tudi japonske smernice. Priporočila se omejujejo na bolnike, ki so dobri kandidati za kirurško zdravljenje, še vedno pa ni jasno dorečeno, kako zdraviti bolnike z akutnim vnetjem žolčnika, ki so kritično bolni oziroma je pri njih kirurški poseg zelo tvegan (14,15).

4. Klinična slika in diagnosticiranje

Diagnozo akutnega holecistitisa postavimo na osnovi simptomov in kliničnih znakov pri bolnikih z bolečino v desnem zgornjem kvadrantu trebuha pod desnim rebrnim lokom (DRL) (16). Akutni holecistitis ločimo od biliarnih kolik na podlagi stalno prisotne bolečine pod DRL in pozitivnega Murphyevega znaka (ob pritisku v predel pod DRL ob globokem vdihu izzovemo bolečino v tem predelu). Bolnik z akutnim holecistitisom ima lahko v anamnezi že napade biliarnih kolik ali pa je bil doslej brez težav (16). V laboratorijskih izvidih ugotavljamo pri bolnikih z izraženim

Tabela 1: Razdelitev akutnega holecistitisa v skladu z japonskimi smernicami (*angl.* Tokyo Guidelines) (13).

Stopnja 1 (blaga oblika)	Akutno vnetje z blagimi vnetnimi spremembami žolčnika pri sicer zdravih ljudeh in brez disfunkcije drugih organov.
Stopnja 2 (zmerna oblika)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Levkocitoza ($> 18.000/\text{mm}^3$). 2. Trajanje simptomov > 72 ur. 3. Izrazito lokalno vnetje žolčnika (gangrenski holecistitis, emfizematski holecistitis, absces ob žolčniku, absces v jetrih ob žolčniku, biliarni peritonitis).
Stopnja 3 (huda oblika)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Odpovedovanje srčno-žilnega sistema (hipotenzija, ki zahteva vazoaktivno podporo z noradrenalinom ali dopaminom v odmerku $> 5 \mu\text{g}$). 2. Nevrološka simptomatika (motnje zavesti). 3. Respiracijska insuficienca (razmerje $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$). 4. Renalna insuficienca (oligourija, serumska koncentracija kreatinina $> 2 \text{ mg/dcl}$). 5. Jetrna disfunkcija ($\text{INR} > 1,5$). 6. Trombocitopenija ($< 100.000/\text{mm}^3$).

akutnim holecistitisom povišane vnetne kazalce (levkocitoza, povišan C-reaktivni protein, CRP), medtem ko so pri bolnikih z napadom biliarnih kolik vnetni kazalci praviloma v mejah normalnih vrednosti (3,4,16). Od slikovnih preiskav pride v prvi vrsti v poštev ultrazvočni pregled (UZ) trebuha. Pri akutnem holecistitisu UZ običajno pokaže tekočino ob žolčniku, povečan in napet žolčnik z zadebeljeno, razslojeno in heperemično steno ter morda kamne v žolčniku. Rentgensko slikanje trebuha lahko pokaže radiopačne žolčne kamne pri 10 % bolnikov z akutnim holecistitisom in zrak v steni žolčnika pri emfizemskem holecistitisu (17).

Pri nejasni diagnozi po opravljenem UZ lahko napravimo računalniško tomografijo (*angl.* computed scanning, CT) trebušnih organov s kontrastnim sredstvom ali brez ali pa scintigrafijo žolčnika s hidroksiminodiocetno kislino (HIDA scan) (16).

5. Možnosti zdravljenja akutnega holecistitisa

5.1. Konzervativno zdravljenje

Konzervativno zdravljenje akutnega vnetja žolčnika zajema podporno zdravljenje z infuzijami tekočin, analgezijo in antibiotičnim zdravljenjem. V fazi akutnega vnetja se priporoča 2 do 3 dni posta, s čimer odstranimo dražljaj za krčenje žolčnika ob hranjenju. S tem omogočimo, da žolčnik v fazi akutnega vnetja miruje. Med zdravljenjem spremljamo dinamiko vnetnih kazalcev (levkociti, CRP) ter bolnikovo splošno klinično stanje. Kolikor se klinična slika umirja in vnetni kazalci upadajo, ocenjujemo konzervativno zdravljenje za uspešno (18).

O empiričnem zdravljenju govorimo, ko uvedemo antibiotik ob sumu na okužbo in predvidevanju najpogostejših pov-

zročiteljev, vendar še nimamo izvidov kužnin in antibiograma. Najpogostejši povzročitelji akutnega vnetja žolčnika izvirajo iz zgornje prebavne cevi (19). Ko pridobimo izvide kužnin in občutljivost izoliranih bakterij na antibiotike, lahko pričnemo z usmerjenim antibiotičnim zdravljenjem. Najprej uvedemo empirično zdravljenje z antibiotikom na podlagi poznavanja najpogostejših povzročiteljev, če pa imamo mikrobiološki izvid odvzetih kužnin, se ravnamo glede na občutljivost izoliranih bakterij za določene antibiotike (19). Izogibamo se nepotrebni in podaljšanemu dajanju antibiotikov širokega spektra zaradi nevarnosti pojava odpornosti na antibiotike. Japonske smernice priporočajo izbiro antibiotika tudi glede na resnost bolezni v skladu z njihovo klasifikacijo (19). Slovenska priporočila se ravna po svetovnih in japonskih smernicah, poleg tega pa se priporoča antibiotično zdravljenje pri nas prilagaja aktualni epidemiološki situaciji občutljivosti najpogostejših povzročiteljev na antibiotike. Pri blagi obliki vnetja (stopnja 1) gre najpogosteje za okužbo z *Escherichia coli*, zato se priporoča zdravljenje z enim antibiotikom (Tabela 2). V prvi vrsti se priporoča uvedba amoksicilina s klavulonsko kislino v peroralni obliki (19,20). Od preostalih antibiotikov lahko uvedemo kombinacijo ciprofloksacina in metronidazola v intravenski ali peroralni obliki ter ertapenem v intravenski obliki. Za zmerno (stopnja 2) in hudo obliko (stopnja 3) akutnega holecistitisa se v prvi vrsti priporoča uvedba antibiotika širokega spektra (cefalosporin 2. generacije) (Tabela 3). Za bolnike s hudo obliko, ko gre pogosto za polimikrobno okužbo, se empirično priporočajo cefalosporini 3. generacije, fluorokinoloni in karbapenemi. Potrebno je poudariti, da neustrezna ali čezmerna uporaba cefalosporinov 3. in 4. generacije ter karbapenemov pri-

vede do pojava multirezistentnih sevov bakterij (19). Hitro uvajanje antibiotikov širokega spektra je še posebej pomembno za ogrožene skupine bolnikov s pridruženimi boleznimi, imunsko oslabele bolnike, sladkorne bolnike, bolnike z različnimi vsadki (žilne opornice, žilni grafiti, osteosintetski material) in pri okužbi z odpornimi bakterijami (19,20).

Po kirurški odstranitvi akutno vnetega žolčnika se priporoča prenehanje z antibiotično terapijo 24 ur po operaciji, razen v primerih, ko so izraženi znaki periholecistitisa (vnetje ob žolčniku) (1). Pri operaciji je potrebno odvzeti kužnine (bris tekočine ob žolčniku oziroma vsebine žolčnika ter del stene žolčnika). Odvzete kužnine pošljemo na mikrobiološko preiskavo, tako da lahko po operaciji uvede-

mo usmerjeno antibiotično zdravljenje glede na antibiogram. Pri abscesu ob žolčniku, perforaciji žolčnika, emfizematskem ali gangrenskem holecistitisu se po japonskih smernicah priporoča podaljšano antibiotično zdravljenje 4 do 5 dni po operaciji oziroma usmerjeno antibiotično zdravljenje glede na izvid antibiograma vsaj 14 dni pri dokazani bakteriemiji s po Gramu pozitivnimi bakterijami (1).

Izsledki številnih študij in metaanaliz kažejo, da je konzervativno zdravljenje akutnega holecistitisa uspešno pri 87 % vseh bolnikov z akutnim kalkuloznim holecistitisom, pri bolnikih z blago obliko vnetja pa naj bi bilo konzervativno zdravljenje uspešno pri 96 % bolnikov. Pri dokazanem akutnem holecistitisu se priporoča čimprej uvesti antibiotik, saj

Tabela 2: Antibiotično zdravljenje za blago obliko akutnega holecistitisa (stopnja 1) – povzeto po japonskih smernicah (19).

fluorokinoloni peroralno	ciprofloksacin, levofloksacin
cefalosporini peroralno	cefotiam, cefcapen
cefalosporini širokega spektra	cafazolin
penicilin širokega spektra z inhibitorjem β -laktamaze	ampicilin/sulbaktam

Tabela 3: Antibiotično zdravljenje za zmerno (stopnja 2) in hudo (stopnja 3) obliko akutnega holecistitisa – povzeto po japonskih smernicah (19).

Zmerna oblika (stopnja 2)	
penicilin širokega spektra z inhibitorjem β -laktamaze cefalosporin 2. generacije	piperacilin/tazobaktam, ampicilin/sulbaktam cefmetazol, cefotiam, oksacefem, flomoksef
Huda oblika (stopnja 3) – antibiotik prve izbire cefalosporin 3. ali 4. generacije monobaktami	cefoperazon/sulbaktam, ceftriakson, ceftazidim, cefepim, cefozopran Aztreonam
Eno od zgoraj naštetih antibiotikov + metronidazol (ob sumu ali dokazani okužbi z anaerobnimi bakterijami)	
Huda oblika (stopnja 3) – antibiotik druge izbire fluorokinoloni karbapenemi	ciprofloksacin, levofloksacin, pazufloksacin + metronidazol (ob sumu ali dokazani okužbi z anaerobnimi bakterijami) meropenem, imipenem/cilastatin, panipenem/ betamipron

odložena uvedba antibiotika poveča verjetnost za nastanek zapletenega vnetja z gangreno in perforacijo žolčnika. Če po treh dneh konzervativnega zdravljenja ne pride do izboljšanja klinične slike, je na mestu holecistektomija ali perkutana holecistostoma pri bolnikih z visokim tveganjem pri operaciji (18).

5.2. Kirurško zdravljenje

Akutno vnetje žolčnika zdravimo z minimalno invazivno odstranitvijo (laparoskopna holecistektomija) ali klasično odprto odstranitvijo žolčnika (klasična holecistektomija) (1). V preteklosti so menili, da je pri akutnem vnetju žolčnika kontraindiciran laparoskopski pristop, zato so strokovnjaki priporočali klasično holecistektomijo (21). Z razvojem minimalno invazivne kirurgije je laparoskopna holecistektomija postala metoda izbire kirurškega zdravljenja akutnega vnetja žolčnika. Zgodnja laparoskopna holecistektomija čim prej po nastopu simptomov oziroma sprejemu v bolnišnico se priporoča za večino bolnikov (22,23). Izjema so bolniki, pri katerih je tveganje za zaplete po operaciji zelo veliko. Zagovorniki zgodnje operacije menijo, da odložena operacija poveča tveganje za nastanek biliarne sepse in sekundarnih zapletov, kadar konzervativno zdravljenje ni uspešno. Poleg tega menijo, da se kljub uspešnemu konzervativnemu zdravljenju, zelo verjetno spet pojavijo biliarne kolike ali vnetje (21). Zgodnja operacija naj bi tudi skrajšala čas hospitalizacije in zmanjšala število ponovnih sprejemov v bolnišnico. To pomeni, da naj bi bila zgodnja operacija bolj ugodna tudi z ekonomskega vidika. Številni strokovnjaki menijo, da naj bi zgodnja laparoskopna holecistektomija napravili znotraj 72 ur po nastanku simptomov, odložena operacija pa je povezana z večjim tveganjem za zgodnje in pozne zaplete po operaciji (1).

Glede na japonsko klasifikacijo (*angl.* Tokyo Guidelines) akutnega holecistitisa se za vse blage oblike vnetja (stopnja 1) priporoča zgodnja laparoskopna holecistektomija. Kolikor se začetno akutno vnetje umiri po konzervativnem zdravljenju, se za preprečitev ponovnih težav priporoča odložena elektivna laparoskopna holecistektomija čez 8–12 tednov (23). Po najnovejših priporočilih se tudi za zmerno vnetje (stopnja 2) priporoča laparoskopski pristop, ker so študije pokazale, da ni razlike v zapletih ob in po operaciji med bolniki z blagim in zmernim vnetjem (12). Operacijo naj bi izvedel bolj izkušen kirurg, saj so klinične študije pokazale, da je tudi pri bolj napredovalem vnetju žolčnika laparoskopski pristop v rokah izkušenega kirurga varen (21–23). Pri hudi obliki akutnega holecistitisa (stopnja 3) lahko pride do popuščanja enega ali več organskih sistemov. Pri teh bolnikih se poleg podpornega zdravljenja priporoča urgentna holecistektomija pri biliarnem peritonitisu po perforaciji žolčnika. Če je pri bolniku operacija zelo tvegana, se lahko napravi perkutano dreniranje žolčnika oziroma perkutana holecistostoma ter kasneje odložena holecistektomija, ko je bolnik stabilen in v izboljšanem stanju (24).

Po zadnjih priporočilih Svetovnega združenja za urgentno kirurgijo je zgodnja laparoskopna holecistektomija metoda izbire za zdravljenje bolnikov z akutnim vnetjem žolčnika. Pri bolnikih z nezapletenim vnetjem ni potrebno dajanje antibiotikov po posegu. Ni jasnih priporočil, kako obravnavati bolnike z visokim tveganjem za operacijo, prav tako ni dogovora, kako opredeliti tveganje za zaplete ob operaciji. Za bolnike s hudim tveganjem pride v poštev poskus konzervativnega zdravljenja ali perkutana holecistostoma (14,15).

Po predlaganem algoritmu zdravljenja bolnikov za akutnim kalkuloznim holecistitisom Svetovnega združenja

za urgentno kirurgijo se najprej oceni verjetnost sočasnih kamnov v skupnem žolčnem vodu (14,15). Verjetnost se oceni na osnovi klinične slike, UZ trebuha in vrednosti jetrnih encimov. Pri majhni verjetnosti se priporoča zgodnja laparoskopna holecistektomija (14,15). Pri zmerni ali veliki verjetnosti se priporoča pred posegom endoskopski ultrazvok ali MRCP. Pri potrjeni holedoholitiazii se priporoča endoskopska odstranitev konkrementov z ERCP ter nato čimprejšnja laparoskopna holecistektomija. Druga možnost je tudi pregled žolčnih vodov med operacijo in odstranitev kamnov iz žolčnih vodov med holecistektomijo, vendar je poseg v tem primeru tehnično zahteven in terja izkušnost operaterja. Holedoholitiazia se lahko razreši tudi po operaciji z ERCP (14,15).

V Sloveniji pri obravnavi bolnikov z akutnim holecistitisom upoštevamo WSES in japonske smernice (13-15). Bolnike z dokazanim akutnim holecistitisom poskušamo čimprej po sprejemu v bolnišnico operirati (22). Izjema so bolniki s hudim tveganjem za operativni poseg. Pri njih se najprej odločimo za poskus konzervativnega zdravljenja ter morda za perkutano dreniranje žolčnika. Pri bolnikih, pri katerih sumimo, da imajo lahko žolčne kamne tudi v skupnem žolčnem vodu, napravimo pred operacijo endoskopski ultrazvok za potrditev oziroma izključitev holedoholitiazie ter nato morda ERCP. Zgodnja laparoskopna holecistektomija je pri nas metoda izbire zdravljenja bolnikov z akutnim holecistitisom (23).

5.3. Perkutano dreniranje žolčnika – perkutana holecistostoma

Pri kritično bolnih in bolnikih s hudim tveganjem za operacijo pri akutnem holecistitisu lahko perkutano dreniramo žolčnik oziroma napravimo perkutano

holecistostomo. Gre za minimalno invaziven poseg, ki ga opravi interventni radiolog pod nadzorom UZ (24). Svetuje se pristop skozi jetra, torej dreniranje žolčnika skozi jetrni parenhim zaradi manjše možnosti iztekanja vsebine žolčnika v trebušno votlino in nevarnosti za biliarni peritonitis (24). Vstavev drenajne cevke v žolčnik je kratek in malo invaziven poseg, ki lahko hitro privede do izboljšanja stanja bolnika. Tehnično je tak poseg možen pri 95–100 % bolnikov v rokah izkušenega interventnega radiologa (24). Umrljivost po perkutani holecistostomiji naj bi znašala 0–3 %, medtem ko naj bi se pojavljali lažji zapleti, povezani s posegom, pri 4–18 % bolnikov. Najpogostejši zaplet perkutane holecistostomije je puščanje žolča v trebušno votlino z biliarnim peritonitisom (25,26). Za zmanjšanje zapletov po posegu se priporoča dreniranje žolčnika skozi jetrni parenhim. Anteriorni pristop oz. pristop skozi peritonej lahko uporabimo, kadar je žolčnik močno povečan in kadar obstajajo zadržki za pristop skozi jetra (bolezni jeter, motnje strjevanja krvi) (25,26).

6. Izsledki kliničnih študij in metaanaliz

Po podatkih iz literature potrebuje približno 20 % bolnikov z akutnim holecistitisom urgentno kirurško zdravljenje. Operacija je potrebna, če se bolnikovo klinično stanje ob konzervativnem zdravljenju slabša in če so prisotni znaki generaliziranega peritonitisa ali emfizematskega holecistitisa (14). To nakazuje na nevarnost gangrene ali perforiranja žolčnika. Optimalni čas operacije za bolnike, ki so stabilni, brez znakov gangrene ali perforacije žolčnika, še vedno ni jasno opredeljen. V preteklosti so opravili klasično odprto holecistektomijo 6–12 tednov po umiritvi prvotnih težav, da se

je vnetje tkiv dokončno umirilo in da so postale razmere za odloženo intervalno operacijo čim bolj ugodne (14). V preteklosti je bilo akutno vnetje žolčnika kontraindikacija za laparoskopski pristop in so priporočali klasično holecistektomijo (22). Izkušnost kirurga je pomemben dejavnik, ki vpliva na trajanje operacije in pogostost kirurških zapletov po operaciji akutno vnetega žolčnika (1). Bolniki z akutnim vnetjem žolčnika se večinoma obravnavajo v dežurni službi, zato operacije velikokrat izvajajo kirurgi, ki so manj izkušeni na področju laparoskopske in hepatobiliarne kirurgije. Po opravljenih 30 laparoskopskih holecistektomijah naj bi kirurg uspešno opravil učno krivuljo, ker naj bi se 75 % zapletov pri vseh kirurjih pojavljalo le znotraj učne krivulje (27). Tudi po opravljeni učni krivulji niso vsi kirurgi enako večji laparoskopske holecistektomije v težjih razmerah, zato se priporoča, da operacijo pri akutnem holecistitisu izvede kirurg z največ izkušnjami na področju laparoskopske in hepatobiliarne kirurgije (1).

Novejša priporočila svetujejo poskus zgodnje laparoskopske holecistektomije pri vseh bolnikih z akutnim holecistitisom, če so sposobni za operacijo, in če ni minilo od pričetka težav več ko 72–96 ur (16). Pri teh bolnikih so opazovali manj zapletov, krajšo ležalno dobo v bolnišnici in manj preklpov v klasično operacijo kot pri bolnikih, ki so bili operirani odloženo (intervalna holecistektomija) (16). Pri zgodnji operaciji (znotraj 72 ur od pričetka simptomov) imamo manj preklpov v klasično operacijo kot po odloženi operaciji, ki se je lotimo po nekaj dneh neuspešnega konzervativnega zdravljenja. Daljša simptomatika pred sprejemom v bolnišnico je statistično značilno povezana z bolj napredovalo obliko vnetja žolčnika (16). Najpogostejši zapleti, ki so se pojavili

po odloženi operaciji, so bile poškodbe žolčnih vodov, abscesi ali hematomi v loži odstranjenega žolčnika ter potreba po podaljšanem antibiotičnem zdravljenju. Manjše poškodbe žolčnih vodov, ki povzročijo biliarne fistule, se lahko razrešijo z ERCP in vstavitvijo plastične opornice. Če to ni možno, je potrebna kirurška revizija in rekonstrukcija žolčnega voda s primarnem prešitjem in dreniranjem žolčnega voda ali bilioenterično anastomozo (27). Abscesne kolekcije ali hematome v loži odstranjenega žolčnika se lahko večinoma zdravijo konzervativno s perkutanim dreniranjem, ki ga izvede interventni radiolog, in s podaljšanim antibiotičnim zdravljenjem (16). Metaanaliza Indarja in Beckinghama je ugotovila, da je zgodnja laparoskopska holecistektomija akutno vnetega žolčnika varna in izvedljiva metoda zdravljenja, še posebej če jo lahko opravimo znotraj 72 ur od nastanka simptomov (16). Tudi posodobljene japonske smernice iz leta 2013 navajajo, da naj bi se zgodnja laparoskopska holecistektomija opravila znotraj 72 ur od nastopa simptomov (13).

Shinke in sodelavci so v svoji retrospektivni študiji analizirali skupino 233 bolnikov, pri katerih so napravili urgentno laparoskopsko holecistektomijo zaradi akutnega holecistitisa v okviru 7 dni od pojava težav. Bolnike so razdelili v skupino, ki so bili operirani znotraj 72 ur (zgodnja skupina) od pojava simptomov, in na skupino, ki so bili operirani med 4. in 7. dnem (pozna skupina) od pojava simptomov (27). Pri 3 % bolnikov v zgodnji skupini je prišlo do preklopa v klasično operacijo v primerjavi z 8 % v pozni skupini. Med obema skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v trajanju operacije, zapletih po njej in trajanju hospitalizacije (27). Pri bolnikih, ki so bili operirani 4. do 7. dan od nastopa simptomov, so opazovali več preklpov v klasično operacijo (8 %) in skoraj dva-

krat večjo izgubo krvi med operacijo. Napredovanje lokalnega vnetja v nekaj dneh povzroči fibrozne spremembe v steni žolčnika z zabrisanostjo med anatomske plasti. Posledica je oteženo preprisanje zaradi zabrisane normalno prisotne avaskularne plasti v subseroznem sloju, kar povzroči večjo izgubo krvi med operacijo (27). Kljub temu povečana izguba krvi ni vplivala na potek po operaciji, zato jo avtorji ocenjujejo za klinično in hemodinamsko nepomemben dejavnik (27). Posledice napredovalega vnetja so slabša prepoznavnost anatomske strukture v predelu Calotovega trikotnika, kjer se nahajata cistični vod in cistična arterija, ki ju moramo pri holecistektomiji varno prepoznati in prekiniti (28). Slabša prepoznavnost teh struktur privede do več poškodb skupnega žolčnega voda in zato iatrogenih biliarnih fistul. Posledica tega je večja obolevnost in umrljivost bolnikov po operaciji (29). Pri bolnikih, ki so jih zdravili konzervativno in jih nato elektivno operirali čez nekaj tednov, so opazovali več preklapov v klasično operacijo (12–24 %), celokupno več zapletov (29–34 %) po operaciji in daljšo ležalno dobo po operaciji. Glede na vse to, avtorji menijo, da odložena elektivna laparoskopna holecistektomija po začetnem konzervativnem zdravljenju ni boljša od zgodnje urgentne laparoskopne holecistektomije v pozni fazi (4–7 dni po nastopu simptomov). Avtorji torej zaključujejo, da je zgodnja urgentna laparoskopna holecistektomija varna in izvedljiva metoda zdravljenja akutnega holecistitisa tudi v pozni fazi, torej 4–7 dni od pojava simptomov (27).

Blohm in sodelavci so analizirali podatke iz švedskega nacionalnega registra pri 87.108 bolnikih, ki so bili operirani zaradi akutnega holecistitisa (30). Osredinili so se na zaplete ob in po operaciji. Ugotovili so, da je tveganje za zaplete po operaciji statistično značilno nižje, če so

bolniki operirani znotraj štirih dni od sprejema v bolnišnico, in da je tudi manj preklapov v klasično operacijo znotraj tega časa. Pri bolnikih, ki so jih operirali v prvih štirih dneh po sprejemu v bolnišnico, so opazovali okoli 16,6 % preklapov iz laparoskopne v klasično operacijo ter 27,8 % pri bolnikih, ki so bili operirani kasneje (30). Izguba krvi med operacijo je bila pri obeh skupinah bolnikov primerljiva, več pa je bilo poškodb žolčnih vodov pri tistih bolnikih, ki so bili operirani pozno. Avtorji zaključujejo, da naj bi bil optimalni čas operacije znotraj 48 ur od sprejema, če pa so bolniki operirani po 96 urah od sprejema, je tveganje za zaplete ob in po operaciji večja (30).

Gonzalez-Munoz in sodelavci so v svoji retrospektivni študiji analizirali 967 bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi akutnega holecistitisa (31). Bolniki, ki so bili operirani zgodaj po sprejemu v bolnišnico, so imeli krajšo ležalno dobo kot bolniki, ki so bili operirani pozno. Tudi bolniki, ki so jih pozdravili konzervativno, so imeli krajšo ležalno dobo kot bolniki po pozni operaciji. Pri bolnikih po pozni operaciji so opažali večjo pojavnost zapletov po operaciji, predvsem več biliarnih fistul (31). Avtorji priporočajo čim bolj zgodnjo operacijo za vse bolnike, izjema so bolniki z več boleznimi in bolniki s tveganjem za operacijo, pri katerih priporočajo poskusiti konzervativno zdravljenje. Odložena operacija se ne priporoča zaradi daljše hospitalizacije, več zapletov ob in po operaciji ter zaradi večjih stroškov zdravljenja (31).

Izsledki francoske multicentrične študije kažejo statistično značilno manj zapletov po operaciji pri bolnikih z akutnim holecistitisom, ki so bili operirani znotraj 3 dni od sprejema v bolnišnico (32). Na podlagi analize rezultatov so ugotovili, da je bilo več zapletov tudi pri bolnikih, ki so bili operirani takoj ob

sprejemu oziroma znotraj 24 ur od sprejema v bolnišnico. Na osnovi teh izsledkov avtorji menijo, da je idealni čas za operacijo drugi ali tretji dan po sprejemu v bolnišnico, kolikor ni zadržkov za operacijo (32). Do podobnih izsledkov so prišli tudi raziskovalci iz Združenih držav Amerike, ki so analizirali podatke svojega nacionalnega registra pri bolnikih, ki so bili operirani zaradi akutnega vnetja žolčnika (33).

Najbolj neugoden zaplet pri holecistektomiji je poškodba žolčnih vodov, ki povzroči biliarno fistulo. Oneil Manchado je v svoji metaanalizi ugotavljal, da pride do poškodbe žolčnih vodov pri 0,3–0,6 % vseh laparoskopskih holecistektomij (34). Duca in sodelavci so opravili retrospektivno analizo 9.542 bolnikov po laparoskopski holecistektomiji (35). Od teh je bilo 13,9 % bolnikov urgentno operiranih zaradi akutnega holecistitisa. Pri 17 bolnikih (0,1 %) je prišlo do poškodbe žolčnih vodov med operacijo, pri 184 bolnikih (1,9 %) je bil potreben preklon v klasično operacijo zaradi nejasnih anatomskih razmer ali izrazitega vnetja (35). Po izsledkih ostalih študij je pri urgentno operiranih bolnikih stopnja konverzij od 6–35 % (1). Terho in sodelavci so v svoji retrospektivni študiji ugotovili, da je stopnja konverzij statistično značilno večja pri bolnikih z napredovalo obliko vnetja in visokimi vrednostmi CRP (36). Ackerman in sodelavci so v svoji retrospektivni študiji ugotovili, da je celokupno več zapletov po operaciji in konverzij ter daljši čas hospitalizacije pri odloženi operaciji in

po začetnem konzervativnem zdravljenju kot pri zgodnji operaciji (37). Yuval in Kamalapurkar na osnovi svojih študij zaključujeta, da je zgodnja holecistektomija varna in učinkovita metoda zdravljenja tudi pri napredovalem vnetju (38,39). Mizrahi in sodelavci so pri bolnikih po odloženi holecistektomiji in predhodnem perkutanem dreniranju žolčnika opazovali večje število zapletov, kot so okužbe, konverzije, biliarne fistule, ponovni sprejem v bolnišnico in daljša hospitalizacija (40).

7. Zaključki

Zgodnja laparoskopska holecistektomija se priporoča pri vseh bolnikih z akutnim holecistitisom, ki so sposobni za operacijo. Izjema so bolniki, ki imajo več bolezní in je operacija pri njih zelo tvegana. Pri teh bolnikih se priporoča poskus konzervativnega zdravljenja. Če po treh dneh konzervativnega zdravljenja ni izboljšanja ali če se klinična slika poslabša, se odločimo za perkutano holecistostomo. Če tudi po perkutanem dreniranju žolčnika v treh dneh ni izboljšanja, se svetuje urgentna holecistektomija. Zgodnja operacija je za bolnika dokončno zdravljenje akutnega holecistitisa in je glede na izkušnje in rezultate številnih kliničnih raziskav in metaanaliz metoda izbire zdravljenja bolnikov z akutnim holecistitisom. Če je le mogoče, naj bi zgodnjo laparoskopsko holecistektomijo napravili čimprej po sprejemu v bolnišnico oziroma v okviru 72 ur od nastopa simptomov.

Literatura

1. Koti RS, Davidson CJ, Davidson BR. Surgical management of acute cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 May;400(4):403–19. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1306-y> PMID:25971374
2. Markota A, Strdin Košir A, Sinkovič A. Akutni holecistitis pri bolniku, sprejetem v intenzivno enoto zaradi drugih vzrokov. In Podbregar M, Gradišek P, Grosek Š. Šola intenzivne medicine 2015. Letn 3. Sepsa in bolnišnične okužbe, akutna ledvična odpoved, bolezni prebavil, prehrana: učbenik–Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino: Medicinska fakulteta, Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, 2015. p. 146–148.

3. Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, Sanidas E, Chrysos E, Chalkiadakis G, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol.* 2002 Jul;12(7):1778–84. <https://doi.org/10.1007/s00330-001-1247-4> PMID:12111069
4. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):15–26. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1152-y> PMID:17252293
5. Gavrić A, Štabuc B, Steblovnik L. Žolčni kamni med nosečnostjo. *Gastroenterolog.* 2016;20(1):29–38.
6. Caglià P, Costa S, Tracia A, Veroux M, Luca S, Zappulla E, et al. Can laparoscopic cholecystectomy be safely performed in the elderly? *Ann Ital Chir.* 2012 Jan-Feb;83(1):21–4. PMID:22352211
7. Bagla P, Sarria JC, Riall TS. Management of acute cholecystitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Oct;29(5):508–13. <https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000297> PMID:27429137
8. Ambe PC, Kaptanis S, Papadakis M, Weber SA, Jansen S, Zirngibl H. The treatment of critically ill patients with acute cholecystitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Aug;113(33–34):545–51. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0545> PMID:27598871
9. Weigand K, Köninger J, Encke J, Büchler MW, Stremmel W, Gutt CN. Acute cholecystitis—early laparoscopic surgery versus antibiotic therapy and delayed elective cholecystectomy: ACDC-study. *Trials.* 2007 Oct;8(1):29–34. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-29> PMID:17916243
10. Golobinek R. Visoki ileus, povzročen z žolčnim kamnom (Bouveretov sindrom) – prikaz primera. *Zdrav Vestn.* 2006;75:843–6.
11. Crespi M, Montecamozzo G, Foschi D. Diagnosis and treatment of biliary fistulas in the laparoscopic era. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:6293538. <https://doi.org/10.1155/2016/6293538> PMID:26819608
12. Loozen CS, Blessing MM, van Ramshorst B, van Santvoort HC, Boerma D. The optimal treatment of patients with mild and moderate acute cholecystitis: time for a revision of the Tokyo Guidelines. *Surg Endosc.* 2017 Oct;31(10):3858–63. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5412-x> PMID:28127715
13. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13: updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0566-y> PMID:23307006
14. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2016 Jun;11(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0082-5> PMID:27307785
15. Campanile FC, Pisano M, Coccolini F, Catena F, Agresta F, Ansaloni L. Acute cholecystitis: WSES position statement. *World J Emerg Surg.* 2014 Nov;9(1):58. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-58> PMID:25422672
16. Indar AA, Beckingham IJ. Acute cholecystitis. *BMJ.* 2002 Sep;325(7365):639–43. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7365.639> PMID:12242178
17. Draghi F, Ferrozzi G, Calliada F, Solcia M, Madonia L, Campani R. Power Doppler ultrasound of gallbladder wall vascularization in inflammation: clinical implications. *Eur Radiol.* 2000;10(10):1587–90. <https://doi.org/10.1007/s003300000371> PMID:11044929
18. Loozen CS, Oor JE, van Ramshorst B, van Santvoort HC, Boerma D. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc.* 2017 Feb;31(2):504–15. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5011-x> PMID:27317033
19. Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, Tanaka A, Nimura Y, Gomi H, et al. Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):83–90. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1160-y> PMID:17252301
20. Miura F, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Hirota M, et al. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):27–34. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1153-x> PMID:17252294
21. Tomažič A, Grosek J. Akutni abdomen. *Gastroenterolog.* 2013;17(1):21–34.
22. Hazabent M, Gorenjak N. Holecistitis in holangitis. In: *Zbornik 3. šole urgence; Maribor, Slovenija; december 2015.* p. 44–48.
23. Shinya S, Yamashita Y, Takada T. The impact of the Japanese clinical guidelines on the clinical management of patients with acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Aug;20(6):611–9. <https://doi.org/10.1007/s00534-013-0603-5> PMID:23564194
24. Jang WS, Lim JU, Joo KR, Cha JM, Shin HP, Joo SH. Outcome of conservative percutaneous cholecystostomy in high-risk patients with acute cholecystitis and risk factors leading to surgery. *Surg Endosc.* 2015 Aug;29(8):2359–64. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3961-4> PMID:25487543
25. Ambe PC, Kaptanis S, Papadakis M, Weber SA, Zirngibl H. Cholecystectomy vs. percutaneous cholecystostomy for the management of critically ill patients with acute cholecystitis: a protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2015 May;4(1):77–81. <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0065-8> PMID:26025467
26. Sugiyama M, Tokuhara M, Atomi Y. Is percutaneous cholecystostomy the optimal treatment for acute cholecystitis in the very elderly? *World J Surg.* 1998 May;22(5):459–63. <https://doi.org/10.1007/s002689900416> PMID:9564288
27. Shinke G, Noda T, Hatano H, Shimizu J, Hirota M, Takata A, et al. Feasibility and safety of urgent laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis after 4 days from symptom onset. *J Gastrointest Surg.* 2015 Oct;19(10):1787–93. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2878-0> PMID:26129654
28. Benedik T. Metode varne laparoskopske holecistektomije. *Zdrav Vestn.* 2003;1:3–7.

29. Cagir B, Rangraj M, Maffucci L, Herz BL. The learning curve for laparoscopic cholecystectomy. *J Laparosc Surg.* 1994 Dec;4(6):419–27. <https://doi.org/10.1089/lps.1994.4.419> PMID:7881146
30. Blohm M, Österberg J, Sandblom G, Lundell L, Hedberg M, Enochsson L. The sooner, the better? Importance of optimal timing of cholecystectomy in acute cholecystitis: data from the National Swedish registry for gallstone surgery, GallRiks. *J Gastrointest Surg.* 2017 Jan;21(1):33–40. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3223-y> PMID:27649704
31. González-Muñoz JI, Angoso M, Sayagués JM, Sánchez-Casado AB, Hernández A, Velasco A, et al. Improving the outcome of acute cholecystitis: the non-standardized treatment must no longer be employed. *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Dec;399(8):1065–70. <https://doi.org/10.1007/s00423-014-1245-z> PMID:25217329
32. Polo M, Duclos A, Polazzi S, Payet C, Lifante JC, Cotte E, et al. Acute cholecystitis – optimal timing for early cholecystectomy: a French nationwide study. *J Gastrointest Surg.* 2015 Nov;19(11):2003–10. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2909-x> PMID:26264362
33. Csikesz N, Ricciardi R, Tseng JF, Shah SA. Current status of surgical management of acute cholecystitis in the United States. *World J Surg.* 2008 Oct;32(10):2230–6. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9679-5> PMID:18668287
34. Oneil Machado N. Biliary Complications Post Laparoscopic Cholecystectomy: Mechanism, Preventive Measures, and Approach to Management: A Review. *Diagn Ther Endosc.* 2011;967017. <https://doi.org/10.1155/2011/967017>.
35. Duca S, Bălă O, Al-Hajjar N, Lancu C, Puia IC, Munteanu D, et al. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. *HPB.* 2003;5(3):152–8. <https://doi.org/10.1080/13651820310015293> PMID:18332976
36. Terho PM, Leppäniemi AK, Mentula PJ. Laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a retrospective study assessing risk factors for conversion and complications. *World J Emerg Surg.* 2016 Nov;11(1):54. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0111-4> PMID:27891173
37. Ackerman J, Abegglen R, Scaife M, Peitzman A, Rosengart M, Marsh JW, et al. Beware of the interval cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Jul;83(1):55–60. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001515> PMID:28422916
38. Kamalapurkar D, Pang TC, Siriwardhane M, Hollands M, Johnston E, Pleass H, et al. Index cholecystectomy in grade II and III acute calculous cholecystitis is feasible and safe. *ANZ J Surg.* 2015 Nov;85(11):854–9. <https://doi.org/10.1111/ans.12986> PMID:25644962
39. Yuval JB, Mizrahi I, Mazeh H, Weiss DJ, Almogy G, Bala M, et al. Delayed laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: is it time for a change? *World J Surg.* 2017 Jul;41(7):1762–8. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3928-4> PMID:28251270
40. Mizrahi I, Mazeh H, Yuval JB, Almogy G, Bala M, Simanovski N, et al. Perioperative outcomes of delayed laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis with and without percutaneous cholecystostomy. *Surgery.* 2015 Sep;158(3):728–35. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.005> PMID:26094175