



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT KOLESİSTİT HASTALARINDA PROKALSİTONİNİN
TANISAL DEĞERLİLİĞİNİN İNCELENMESİ**

DR. HALİLİBRAHİM GÖKBULUT

UZMANLIK TEZİ

2024- İSTANBUL



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT KOLESİTİT HASTALARINDA PROKALSİTONİNİN
TANISAL DEĞERLİLİĞİNİN İNCELENMESİ**

DR. HALİLİBRAHİM GÖKBULUT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. ARZU DENİZBAŞI ALTINOK

2024- İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Halilibrahim GÖKBULUT

İstanbul

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimi süresince önce iyi bir insan olmayı sonra da iyi bir hekim olmayı ve bilimselliği öğreten, tez sürecinde her konuda yardımcı olan, çok kıymetli hocam Acil Tıp Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Arzu Denizbaşı'na,

Bana ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma bilim insanı olarak hep iyi birer örnek olan Sayın Prof. Dr. Haldun Akoğlu'na, Prof. Dr. Özge Ecmel Onur'a, Doç. Dr. Erkman Sanrı'ya, Doç. Dr. Çiğdem Özpolat'a, Doç. Dr. Sinan Karacabey'e, tüm eğitim boyunca iyi anılar biriktirdiğim üzerimde birçok emeği bulunan bölümümüzün tüm uzman doktorlarına,

Uzmanlık tezimin tasarım, yazım aşamasında bana yardımcı olan, her zaman desteğini hissettiğim, bilimselliğini ve insanlığını örnek aldığım, kıymetli tecrübelerini aktaran değerli abim Uzm. Dr. Emre Kudu'ya,

Kliniğimizde büyük bir dayanışma ruhuyla çalışmaktan mutluluk duyduğum çok sevgili asistan arkadaşlarıma, acil servis hemşirelerine, emektar yardımcı personellerimize, hastane polislerimize ve güvenlik görevlilerine,

Gerek pratisyenlik hayatımda gerekse uzmanlıktaki eğitimim boyunca bana mentorluk yapan, çok değerli tecrübelerini paylaşan ve yolumu aydınlatan pek kıymetli abim Sayın Uzm. Dr. Hasan Samet Güngör'e ve sevgisi, arkadaşlığı ve dostluğu ile her zaman yanımda olan değerli ablam Sayın Zehra Güngör'e

Tüm eğitim hayatım boyunca en hüzünlü anımdan en mutlu anlarıma kadar her durumda kulak verdiğim, Anadolu ezgileri ile bana sürekli eşlik eden değerli Halk Ozanı Sayın Neşet Ertaş'a

Eğitimim için her zaman her türlü fedakarlığı gösteren, bu günlere gelmemdeki başrol oyuncusu canım annem Fatma Gökbulut'a, sabrı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan canım babam şaban Gökbulut'a, sevgisini ve abiliğini her zaman hissettiğim, anne ve babamın en güzel hediyesi sevgili abim Hakkı Gökbulut'a sonsuz teşekkrlr...

Dr. Halilibrahim GÖKBULUT

İstanbul, 2024



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALARIN LİSTESİ.....	ivi
TABLULARIN LİSTESİ	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ağrının Tanımı, Tarihçesi ve Fizyolojisi	5
2.2. Karın Anatomisi.....	6
2.3. Karın Ağrısı Fizyolojisi.....	7
2.4. Üst Karın Ağrılarının Nedenleri.....	9
2.5. Akut Kolesistit Hakkında Güncel Literatür	10
2.5.1. Akut Kolesistit'in Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	10
2.5.2. Akut Kolesistitin Patofizyolojisi.....	11
2.5.3. Akut Kolesistitte Hikaye, Semptomlar ve Bulgular	12
2.5.4. Akut Kolesistitin Tanısı.....	13
2.5.4.1. İnflamasyonun Lokal İşaretleri.....	14
2.5.4.2. İnflamasyonun Sistemik İşaretleri	14
2.5.4.3. Akut Kolesistit Görüntüleme Yöntemleri	15
2.5.5. Akut Kolesistit Tedavisi	16
2.6. Akut Faz Reaktanları	17
2.7. Prokalsitonin Keşfi ve Moleküler Yapısı.....	18
2.7.1. Prokalsitoninin Tanısal Değerliği	19
2.8. Akut Kolesistit Prokalsitonin İlişkisinde Güncel Literatür	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Özellikleri	20
3.2. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi	21
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	21

3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	21
3.5. Örneklem Boyutu Hesabı.....	22
3.6. Çalışma Prosedürü	22
3.7. Veri Toplama Ölçekleri ve Puanlama	23
3.8. Sonlanım Ölçütleri	24
3.11. İstatistiksel Analiz	24
3.12. Etik Kurul Onayı, Kurum Onayı, Veri Tabanı Kaydı ve Onam	25
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. KISITLILIKLAR.....	35
7. SONUÇLAR	35
8.KAYNAKLAR.....	37
9.EKLER.....	41
Ek-1: Etik Kurul Onayı	42

KISALTMALARIN LİSTESİ

AFR:	Akut Faz Reaktanı
AK:	Akut Kolesistit
AC:	Acute Cholecystitis
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CRP:	C-Reaktif Protein
EAH:	Eğitim ve Araştırma Hastanesi
HIDA:	Hepatobiliyer İminodiasetik Asit Taraması
IASP:	International Association for the Study of Pain
IQR:	İnterkuartiler Aralık
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PCT:	Prokalsitonin
ROC:	Receiver Operation Characteristic
TG:	Tokyo Guidelines
TPN:	Total Parenteral Nutrisyon
USG:	Ultrasound Görüntüleme
YBU:	Yoğun Bakım Ünitesi
WBC:	White Blood Cell
WSES:	World Society of Emergency Surgery

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1: Sosyodemografik Özellikler ve Akut Kolesistit İlişkisi **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 2: Prokalsitonin Tanısal Test **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1: Karnın Bölgelere Ayrılması **26**

Şekil 2: Akut Kolesistit Tanı Kriterleri **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Şekil 3: Hasta Akış Şeması **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.6**

Şekil 4: ROC Eğrisi **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

ÖZET

Amaç: Karın ağrısı acil servislere başvuru nedenleri arasında sık görülenlerden birisidir. Özellikle sağ üst kadrın ağrısı ile başvuran hastalarda akut kolesistit (AK) önde gelen sebeplerdendir. AK, safra kesesinin iltihabi durumudur. AK %90-95 safra taşına bağlı ortaya çıkmaktayken, %5-10 kadarı da akalküloz olarak görülür. Amerikan toplumunun tahminen %10-20'sinde safra taşı mevcuttur ve safra taşı olanların 3'te 1'inde AK gelişmektedir. Kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görülmektedir. AK tanısında Tokyo Guideline-18'de (TG-18) geçen Tokyo Kriterleri kullanılmakta olup; inflamasyonun lokal bulgularından bir bulgu, sistemik bulgularından bir bulgu ve görüntüleme tetkiklerinde AK destekler bir bulgu aranmaktadır. İnflamasyonun sistemik bulgularında: ateş, C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği ve White Blood Cell (WBC) yüksekliği yer almaktadır. Prokalsitonin (PRC) de bir akut faz reaktanı olup ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda artmaktadır. Çalışmamızda AK tanısında prokalsitoninin tanısal değeri saptanmaya çalışılmıştır.

Yöntem: Çalışma tek merkezli, retrospektif bir kohort içinde, gözlemsel tanısal değeri çalışmasıdır. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Acil Servisi'ne travmatik olmayan üst karın ağrısı ile başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik verileri, ağrıya ait bulguları, laboratuvar değeri ve nihai tanıları kaydedilmiştir. Daha sonrasında hastalar AK tanısı alanlar ve AK dışı tanı alanlar olarak ikiye ayrılarak karşılaştırmalı analizler yapılmıştır. Prokalsitoninin AK tanısı konması üzerine tanısal değeri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 2040 hastadan, 49'u çeşitli sebepler sonucunda dışlanmış olup, 1991 hasta ile istatistik analiz yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $45,57 \pm 17,96$ yıl iken %56,5'i kadındı. Hastaların %7,8'ine AK tanısı konuldu. AK tanısı alan hastaların ortanca PRC değeri 0,13 ng/mL (IQR 0,07- 0,32) iken AK dışı tanı alan hastaların ortanca PRC değeri 0,05 ng/mL (IQR 0,03- 0,09) idi ($p < 0,001$, Mann Whitney U). Bunun üzerine çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,751 (%95 GA 0,712- 0,790) olarak görüldü. Bu değerin kolesistit tanısı koymasına üzerine sensitivitesi %71,6, spesifitesi %69,3'tür. Bu cut off değeri istatistiksel olarak anlamlı fakat klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. AK tanısı alan hastaların %18,71'inde (n=29) prokalsitonin pozitif saptanmış olup, AK tanısı alan hastaların %81,3'ünde (n=126) prokalsitonin negatif olarak görülmüştür ($p < 0,001$, Pearson Ki Kare).

Sonuç: AK tanısında PRC kullanımını yüksek spesifiteye sahip olup AK'nin dışlanmasında %94,88 özgül bulunmuştur. Beklenenin aksine AK ile PRC negatifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

Anahtar kelimeler: Karın ağrısı, akut kolesistit, prokalsitonin, tanısal değeri, safra yolu hastalığı

ABSTRACT

Objective: Abdominal pain is one of the most common reasons for presentation to emergency departments. Acute cholecystitis (AC) is the leading cause, especially in patients presenting with right upper quadrant pain. AC is an inflammatory condition of the gallbladder. While 90-95% of AC is due to gallstones, 5-10% is acalculous. An estimated 10-20% of the American population has gallstones and 1 in 3 of those with gallstones develop AC. It is more common in women than in men. The Tokyo Criteria in Tokyo Guideline-18 (TG-18) are used in the diagnosis of AC; a finding from local findings of inflammation, a finding from systemic findings and a finding supporting AC on imaging examinations are sought. Systemic signs of inflammation include: fever, elevated C-Reactive Protein (CRP) and elevated White Blood Cell (WBC) levels. Procalcitonin (PRC) is also an acute phase reactant and increases in severe bacterial infections. In our study, we tried to determine the diagnostic value of procalcitonin in the diagnosis of AC.

Method: The study is a single-center, retrospective cohort, observational diagnostic-validity study. Patients presenting to the Emergency Department of Marmara University Pendik Training and Research Hospital (MUPRH) with non-traumatic upper abdominal pain were included in the study. Demographic data, pain findings, laboratory values and final diagnosis were recorded. Afterwards, the patients were divided into two groups as those diagnosed with AC and those diagnosed with non-AC and comparative analyses were performed. The diagnostic value of procalcitonin on the diagnosis of AC was examined.

Results: Of the 2040 patients included in the study, 49 were excluded for various reasons and statistical analysis was performed with 1991 patients. The mean age of the patients included in the study was 45.57 ± 17.96 years and 56.5% were female. AC was diagnosed in 7.8% of the patients. The median PRC value of patients diagnosed with AC was 0.13 ng/mL (IQR 0.07- 0.32), while the median PRC value of patients diagnosed with non-AC was 0.05 ng/mL (IQR 0.03- 0.09) ($p < 0.001$, Mann Whitney U). The area under the curve in the ROC curve drawn on this was 0.751 (95% CI 0.712-0.790). The sensitivity and specificity of this value for the diagnosis of cholecystitis was 71.6% and 69.3%, respectively. This cut off value was statistically significant but not clinically significant. Procalcitonin was positive in 18.71% (n=29) of patients diagnosed with AC and 81.3% (n=126) of patients diagnosed with acute cholecystitis had negative procalcitonin ($p < 0.001$, Pearson Chi-Square).

Conclusion: The use of PRC in the diagnosis of AC had high specificity and was 94.88% specific for the exclusion of acute cholecystitis. Contrary to expectations, the association between acute cholecystitis and PRC negativity was statistically significant.

Keywords: Abdominal pain, acute cholecystitis, procalcitonin, diagnostic value, bile duct disease

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Acil servislere en sık başvuru nedeni ağrıdır. Bunların içerisinde karın ağrısı ise en sık başvuru nedenlerinden biridir (1). Karın ağrısı nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda altta yatan nedeni bulmak için fizik muayene en belirleyici unsur olmakla birlikte, tanıya yardımcı olarak laboratuvar tetkiklerine ve görüntüleme yöntemlerine sıklıkla başvurulmaktadır. Akut kolesistit (AK) tanısında; fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile görüntüleme bulgularının birbirilerini desteklemesi gerekmektedir.

AK safra kesesinin iltihabi durumudur. Vakaların %90'ında neden safra taşıdır. Safra taşı ortalama olarak toplumun %10-20 sinde bulunmaktadır ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (2). Safra taşı olanların 3'te 1'inde AK gelişmektedir (3). Safra taşı bulunan hastaların %80'inden fazlasında semptom yoktur. Semptomatik olanların ise %1-2'sinde AK gelişir (4). Bu bağlamda bakacak olursak AK'lerin büyük bir çoğunluğu acil serviste tanı almaktadır.

AK'si olan hastaların en sık başvuru nedeni karın ağrısıdır. Bu ağrı başlangıçta visseral bir ağrı olup epigastrik bölgede yaygın bir şekilde tarif edilir. AK tablosunun oturması ile ağrının şekli parietal ağrıya döner ve sağ üst kadrana lokalize olur (5-7). Yani hastalığın seyri sırasında ağrı hep umbilikus üstünde seyreder.

AK tanısı için yaygın olarak kabul edilen kaynak Tokyo Kılavuzudur (*Tokyo Guidelines- TG*). TG-13 kılavuzunda tanı kriterleri belirlenmiş ve TG-18 kılavuzunda belirlenen tanı kriterleri, yapılan çalışmalarla birlikte gözden geçirilmiştir. Sonuç olarak aynı kriterlerin kullanımı önerilmiştir. Bu kriterler; fizik muayene bulgularından bir tanesinin olması, inflamasyonun sistemik bulgularından bir tanesinin olması ve AK'ye dair görüntüleme bulgularının olması şeklindedir. Bu kriterlerin hepsi bir arada sağlanıyorsa, hasta AK tanısı almaktadır. Bunun dışında Dünya Acil Cerrahi Derneği (*World Society of Emergency Surgery-WSES*) de tanı için kriter

sunmasa da fizik muayene bulgularının, laboratuvar bulgularının ve görüntüleme bulgularının kombinasyonunun kullanımını önermektedir. Lakin en uygun kombinasyonun bilinmediğini vurgulamaktadır (8,9).

Tanı kriterlerinde bahsedilen inflamasyonun sistemik bulgularında: ateş, yükselmiş beyaz kan hücresi (*White Blood Cell- WBC*) ve yükselmiş C-reaktif protein (CRP) mevcuttur. Bunlar dışında birçok inflamatuvar belirteç mevcuttur. Bunlardan birisi de prokalsitonindir. Prokalsitonin daha çok şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarda yükselen peptid yapıda bir biyobelirteçtir (10). Şimdiye kadar birçok enfeksiyöz durumun tanısında ve prognozunun belirlenmesinde değerlendirilmiştir. Prokalsitoninin, AK tanısında kullanımı ile ilgili yeterli ve yüksek veri kalitesinde çalışma yoktur. Yapılan iki çalışmada plazma prokalsitonin düzeyinin, AK'nin şiddeti ile ilişkisi değerlendirilmiş olup, prokalsitonin yüksekliği ile AK şiddetinin korele olduğu gösterilmiştir (11,12). Başka bir çalışmada gangrenöz kolesistit tanısında ve prognozunda prokalsitonin çalışılmıştır. Prognoz kısmında operatif süre ve hastane kalış süresi incelenmiş ve prokalsitonin değerleri ile korelasyon bulunamamıştır (13). AK'de, prokalsitonin için tanısal değerlilik çalışması hiç yapılmamış olup bununla ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu TG-18 kılavuzunda belirtilmektedir (8).

Prokalsitonin seviyesi çalışmak, mevcut tanı kriterleri içerisinde bulunmayan ek bir tetkik olup ekstra maliyet oluşturmaktadır. Bunun için tanısal değerliliğinin saptanması önem arz etmektedir. Eğer ki tanısal olarak negatifliği değerli ise, AK ekartasyonu amacıyla kullanılabilir. Ama tanısal değerliliği düşük ise, tanı sürecinde bu tetkikin yapılması gereksiz maliyet yükü oluşturacaktır. Amacımız hastalara yüksek duyarlılıkla tanı koymak ya da güvenilir şekilde tanıyı dışlamakta klinisyene yardımcı bir parametre olarak değerlendirmektir. Bunun için AK tanısında prokalsitoninin değerliliğini saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı, Tarihçesi ve Fizyolojisi

Ağrının tanımı konusunda çeşitli kuruluşlar ve kurumlar tanımlamalarda bulunmuştur. Güncel olarak üzerinde uzlaşmış en yakın tanımlama ise Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (*International Association for the Study of Pain=IASP*) tarafından yapılmıştır:

Ağrı: Devam eden veya oluşması muhtemel doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş bulunmayan duysal ve duygusal tecrübe olarak nitelendirilir (14).

Ağrı denen olgu ilk insanlardan beri mevcuttur. Ağrı (*pain*) isim olarak kökenini, Latince işkence, ceza anlamına gelen “*Poena*” kelimesinden almaktadır. Her medeniyet içerisinde bulunduğu dini, ahlaki, bilimsel duruma göre ağrıya başka bir açıklama getirmiştir: Eski Yunan’da vücuttaki keskin partiküllerin kendi hallerinde çarpışarak meydana getirdiği rahatsızlık olarak tanımlanırken, Eski Mısır’da ağrı anatomik, fizyolojik ve mistik düşüncelerle yorumlanmıştır. Platon ise ruhun armonisindeki bozukluğa bağlamıştır ağrıyı. Ağrının varlığı bununla mücadeleyi de yanında getirmiştir. Ağrıyı azaltmak veya yok etmek için yeri geldiğinde sıcağa yeri geldiğinde de soğuğa başvurulmuş yahut Tanrılardan medet umulmuştur. Günümüzde hastalar ağrısını kültürel, dini, etnik farklılıklardan ötürü her zaman ağrı olarak ifade etmeseler de her zaman için yakınmanın olduğu bölge ile ilgili bir yangı veya huzursuzluktan söz etmektedirler (15).

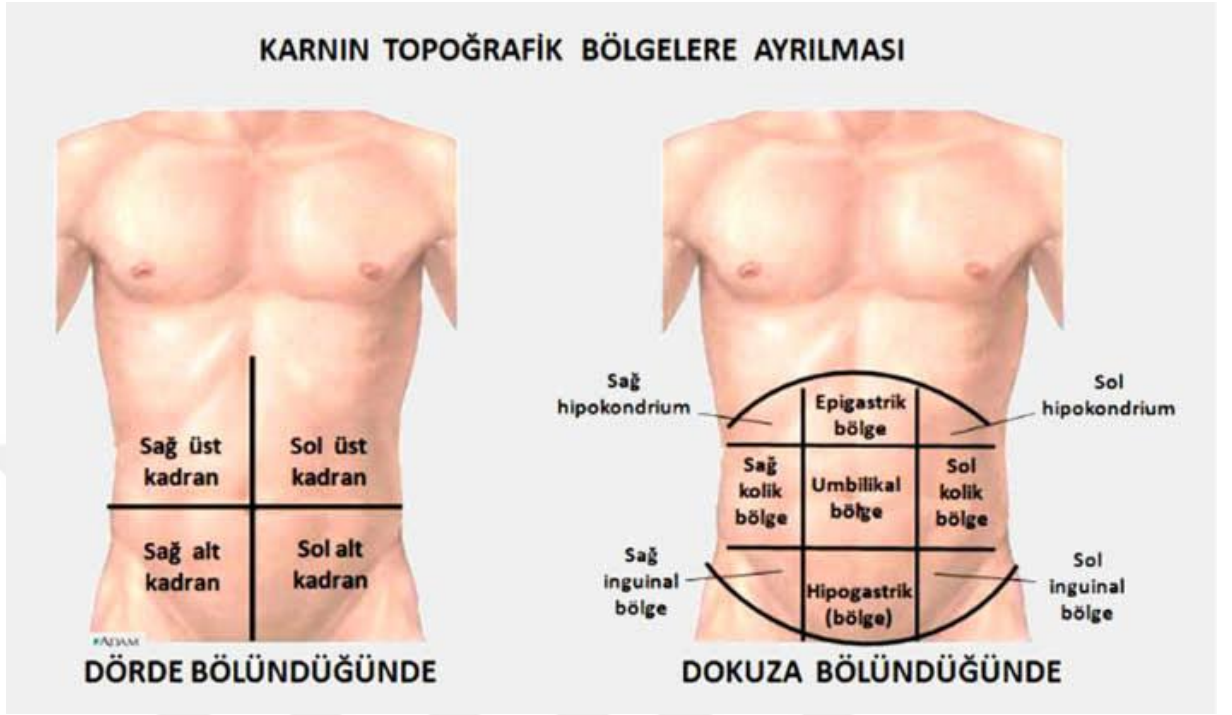
Ağrı acil servislere en sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır (1). Bunun nedeni ağrının hayat konforunu ciddi manada düşürmesidir. Bu noktada ağrının nedeninin ortaya konması ve uygun tedavi ile ağrının yok edilmesi ya da azaltılması acil servislerde birincil hedeftir.

Ağrı; başlangıç süresine göre akut ve kronik, mekanizmasına göre nosiseptif ve nöropatik ağrı, kaynaklanan bölgeye göre de somatik, visseral, sempatik ve periferik olarak sınıflandırılmaktadır (16). Serbest sinir ucu sonlanması olan ağrı reseptörleri doku harabiyetine neden olabilecek bir kimyasal (inflamatuvar), mekanik, termal uyarıcı ile uyarılır. Bu uyarıcı bir aksiyon potansiyel oluşturur ve uyarı, medulla spinalis arka boynuzdaki sinaptik uca kadar iletilir. Ağrıyı dokudan medulla spinalise kadar ileten ağrının ilk nöronu miyelinsiz C lifleri veya A-delta lifleridir. Medulla spinalis arka boynuzda sinaps yapan ağrının 2. nöronu ise medulla spinalis anterolateral sistem üzerinden beyne kadar iletiyi sağlar. Beyinde ağrının algılandığı birçok bölüm mevcuttur. Bu bölümlerde ağrı tanımlanır ve tanımda geçen hoş bulunmayan duysal ve duygusal tecrübe yani ağrı hissedilir (16,17).

2.2. Karın Anatomisi

Abdomen ya daha yaygın kullanımı ile batin veya karın; yukarıdan diyafragma, aşağıdan pelvis girişi ile sınırlanan boşluktur. Boşluğun tabanı yoktur ve pelvis boşluğu ile devam eder. Abdomeni arkada vertebralar ve paravertebral kaslar sınırlar. Yanlardan kotlar ve abdominal kaslar sınırlarken, ön tarafta kotların kıkırdak uçları ile abdominal kaslar sınırlar (18).

Karın ağrısının lokalizasyonunu tanımlamak için karını 4'e ve 9'a bölen 2 farklı yaklaşım mevcuttur. Karın ağrısının lokalizasyonunu tanımlamak olası patolojiler açısından da yön gösterici olacaktır. Batını 4'e bölen yaklaşımda batin, umblikustan geçen hayali transvers ve vertikal çizgilerle birbirinden ayrılır ve böylece batin; sağ üst, sol üst, sağ alt, sol alt olarak bölünür. Batını 9'a bölen yaklaşımda ise subkostal ve transtüberküler olmak üzere 2 transvers hayali çizgi, her iki klavikulanın orta hattından vertikal olarak çizilen 2 hayali çizgi mevcuttur. Böylece batin; sağ ve sol hipokondriyum, sağ ve sol lomber, sağ ve sol inguinal, epigastrik, umblikal, hipogastrik olmak üzere 9 kadrana ayrılır (Şekil 1).



Şekil 1: Karnın bölgelere ayrılması

2.3. Karın Ağrısı Fizyolojisi

Karın ağrısı, karında yolunda gitmeyen herhangi bir durumun habercisidir. Bu kimi zaman basit bir gaz sancısı olabileceği gibi kimi zaman da acil cerrahi gerektiren bir patoloji olabilir. Bahsedilen patolojinin saptanması için de hangi organın patolojisinde, ilgili ağrı nerde hissedilir ya da nerden başlayıp nereye yayılır bilinmesi gerekmektedir. Bu ağrının daha iyi anlaşabilmesi için organların embriyojenik gelişimini açıklamak gerekmektedir. Karaciğer, safra kesesi ve gastrointestinal sistem organları embriyonik olarak endodermden köken alır. Gastrointestinal sistem de *foregut*, *midgut*, *hindgut* olmak üzere üç bölüme ayrılır. Bu üç bölüm embriyonik sürecin sonunda gelişir ve sonuç olarak; foreguttan, ağız boşluğundan treitz

ligamanına kadar olan gastrointestinal sistem elemanları; özofagus, mide ve duodenumun bir kısmı oluşur, midguttan, duodenumun kalan kısmı, jejunum, ileum ve kolonun ilk 1/3'lük kısmı oluşur, hindguttan ise anal kanala kadar kalan kolon kısımları oluşacaktır. Bu üç ayrı bölümün beslenmesi kendilerine ait arterler ile sağlanır. Karaciğer ve safra yolları ise foregut ve mezenşimden gelişir (19,20).

Visseral ağrı: Peritonun visseral kısmındaki ağrı liflerinin uyarılması ile oluşur. Visseral peritonda ağrı reseptörleri sayıca azdır ve ağrı lifleri medulla spinalise her iki taraftan birden girer onun için ağrı lateralize edilemez. Ağrı liflerinin sayıca az olması sonucu, yoğunluğu da azdır. Buna bağlı olarak ağrı iletimi çok kuvvetli değildir ve hastalar tam bir ağrıdan söz etmezler. Bunun yerine geniş bir alanı göstererek huzursuzluk, rahatsızlık, yanma, kemirici bir durum olarak ifade ederler. Oluşan ağrı nerden kaynaklanıyorsa onun köken aldığı embriyolojik bölüme göre; epigastrik, periumblikal veya hipogastrik alanda tarif edilir. Bu ağrı yavaş başlar ve visseral peritonda artan irritasyonun yoğunluğuna göre giderek artar. Huzursuzluk, terleme, bulantı kusma gibi otonomik semptomlar da ağrıya eşlik eder. Çünkü ağrı lifleri otonomik sistemin sempatik ve parasempatik lifleri ile birlikte seyredir. Bu durumda AK geliştiğinde ağrısı ilk başta epigastrik bölgede hissedilecektir (6).

Parietal ağrı: Peritonun parietal kısmındaki ağrı liflerinin uyarılması ile oluşur. Dokuda oluşan inflamasyon visseral peritonu inflame eder ve visseral peritonun parietal peritona temas ettiği noktada bu irritasyon meydana gelir. Böylece parietal peritondaki sinir uçları uyarılır. Visseral peritonun tersine, parietal peritonda ağrı reseptörleri çok daha fazladır. Burada oluşan ağrı duyusu A-delta lifleri ile hızlı bir şekilde santral sinir sistemine iletilir. Tüm bunlardan ötürü oluşan ağrı çok daha yoğundur ve iyi lokalize edilir. Hasta bu durumda bir huzursuzluk veya rahatsızlıktan bahsetmek yerine ağrısının olduğunu beyan etmektedir ve ağrısının olduğu yeri parmak ucu ile gösterebilmektedir. AK'deki *murphy* işareti veya akut apandisitteki *Mc burney* işareti bunun iyi bir örneğidir (6,7).

Yansıyan ağrı: İnflamasyon olan organın uzağında aynı nöral segment tarafından inerve olan dermatomda hissedilen ağrıdır. AK ağrısının sağ omuzda ya da skapula altında hissedilmesi üzerinden açıklayacak olursak, sağ skapula altından ağrı hissini

taşıyan lifler ile safra kesesi lojundaki ağrı hissini taşıyan lifler medulla spinalise aynı segmentten girer. Burada sinaps yaparlar ve tek nöron ile ağrı duyusu santral sinir sistemine iletilir. Böylece AK gelişen bir hasta, sağ omuz veya sağ skapula altında da bir ağrı hisseder (21).

2.4. Üst Karın Ağrılarının Nedenleri

Karın ağrısı lokalizasyonunu tanımlamak için bir sistematik mevcuttur. İki farklı sistematik vardır ve bunlar sırası ile karını 4'e ve 9'a böler. AK ağrısı teorik olarak visseral bir ağrı olarak epigastrik başlayıp en sonunda parietal bir ağrı olarak sağ üst kadranda lokalize olmaktadır. Epigastrik ağrı 9' lu sistemin parçası iken sağ üst kadranda ağrısı 4'lü sistemin içerisinde yer almaktadır. Ama genel olarak bir AK ağrısının primer olarak alt kadranda ağrı oluşturması beklenmez. Onun için üst karın ağrılarını sağ üst sol üst ve epigastrik olarak inceleyeceğiz.

Sağ üst kadranda: biliyer kolik, AK, akut hepatitler, karaciğer kitleleri, hepatomegali, karaciğer etrafı apse-koleksiyonlar, karaciğerde konjesyon, Budd-Chiari Sendromu, kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit, hepatik fleksuraya ait patolojiler, renal nedenler, sağ hemitoraksı ilgilendiren patolojiler bu bölgede ağrıya neden olabilir.

Sol üst kadranda: akut-kronik pankreatit, pankreas kitleleri, dalak enfarktı, dalak kitleleri, dalak apsesi, splenomegali, gastrit, gastrik ülserler, gastrik maligniteler, splenik fleksuraya ait patolojiler, renal nedenler, sol hemitoraksı ilgilendiren patolojiler bu bölgede ağrı yapabilir.

Epigastrik: üst gastrointestinal sistem organlarının visseral ağrıları, gastrit, peptik ülser, peptik ulcus perforasyonları, gastrik maligniteler, distal özofajitler, akut-kronik pankreatitler, biliyer kolik, akut koroner sendromlar, perikardit, aort ile ilgili patolojiler, toraksı ilgilendiren patolojiler bu bölgede ağrıya neden olabilir (22).

2.5. Akut Kolesistit Hakkında Güncel Literatür

AK safra kesesinin iltihabi durumudur. Vakaların %90-95'inde neden sistik kanalın safra taşı ile tıkanması iken, hastaların %5-10'unda taşsız kolesistit mevcuttur. Vakaların çoğunluğu olan taşlı kolesistitlerde, sistik kanal safra taşı veya çamuru ile tıkanmakta, sonrasında safra kesesinde distansiyon meydana gelmekte ve bu süreçte bakteriyel ve kimyasal iltihaplanma oluşmaktadır. Hastalar genellikle sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı ile başvurmaktadır. Bunlara eşlik eden bulantı kusma halsizlik veya ateş gibi şikayetler olabilir. Ağrının tipi başlarda kolik vasıfta iken ilerleyen süreçte künt ağrıya dönmektedir. Tanısı için kliniği destekleyecek şekilde akut faz reaktanlarında yükselme ve görüntüleme tetkiklerinde AK bulgusu olması gerekmektedir (8).

2.5.1. Akut Kolesistit'in Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Safra yolu hastalığı ile ilgili hastaneye başvuruların %20'sinde AK görülmektedir (23). AK'nin insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, aralarında yakın ilişki nedeniyle kolelitiiazis ile benzerlik göstermektedir. Amerikan toplumunun tahminen %10-20'sinde safra taşı mevcuttur ve safra taşı olanların 3'te 1'inde AK gelişmektedir (3). Safra taşı olan hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Asemptomatik olanların %1-2'si her yıl semptomatik hale gelmektedir (4). Semptomatik olanların ise %10-20'sinde AK gelişmektedir (24). 50 yaşın altında; kadınlarda erkeklere nazaran üç kat , 50 yaş üstünde ise kadınlarda erkeklere nazaran 1,5 kat sık görülmektedir (23,25). Safra taşı sıklığının ailesel özellik gösterdiği de bilinmektedir. AK'nin definitif tedavisi kolesistektomi olup Amerika'da yılda 750.000 kolesistektomi operasyonu yapılmaktadır (26).

Akut taşsız kolesistit ise kolesistit vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır. Bu grup safra akış hızının yavaşladığı , genellikle yanık ve travma ünitesinde yatan hastalar ve yoğun bakımda tedavi gören hastalardan oluşmaktadır (23).

Taşlı kolesistitlerde , taş sıklığını arttıran her durum AK etiyojisinde de yer almaktadır (25). Bunlar; artan yaş, kadın cinsiyet, gebelik, çok çocuk doğurmak, obezite veya hızlı kilo kaybı ve ilaçlardır (özellikle hormonal tedaviler).

Taşsız kolesistit etiyojisinde ise: kritik hastalar, major cerrahi geçirenler, ağır yanık ve travma nedeniyle takip edilen hastalar, sepsis, uzun süreli oruçlar, uzun süreli total parenteral nütrisyon (TPN) ile beslenme, diyabet, orak hücreli anemi, salmonella enfeksiyonları ve immunsuprese hastalar karşımıza çıkmaktadır.

2.5.2. Akut Kolesistitin Patofizyolojisi

AK gelişimi için safra akımının bozulması şarttır. Bunun sebebi sıklıkla sistik kanalı tıkayan bir taş veya safra çamuru olabileceği gibi, kritik bir hastada akımın yavaşlaması da olabilir. Buna bağlı olarak kese progresif olarak şişmeye başlar. Ayrıca stazın olması bakteriyel üremeye ve inflamasyonun ilerlemesine yol açar. Sonuçta distandü ve enfekte bir safra kesesi oluşur. Bu süreçte venöz geri dönüş ve lenfatik drenaj da bozulur. Böylece venöz iskemi oluşur ve mukoza yeteri kadar beslenemez. Müdahale edilmezse büyüyen kese, zamanla duvar gerilimini aşar ve perfore olur. Perfore olması ile peritonit ve sepsis meydana gelir kliniğin daha mortal seyretmesine neden olur.

Kritik hastada safra akışının yavaşlaması nedeniyle oluşan ve taşsız meydana gelen akalküloz kolesistitte ise yavaşlamaya neden olan parakrin etkili bir hormon olan kolesistokinindir. Yoğun bakımda yatan hastalarda, kritik hastalarda, yanık ünitesinde veya travma ünitesinde yatan hastaların enteral beslenmesine genellikle

başlanmamaktadır. Böylece ince barsağa besin gelmez ve kolesistokinin salgılanması durur. Kolesistokinin hem safra deşarjı hem de pankreatik salgıların deşarjında görevlidir. Kolesistokinin salgılanmayınca safra içeriği deşarj olmaz ve safra kesesinde staz meydana gelir (27). Bu stazın üzerine de bakteriyel enfeksiyon eklenerek akalküloz kolesistit meydana gelir.

AK'de tanı konulmadığı ve tedavi edilmediği sürece komplikasyon riski artmaktadır. Komplikasyonlarını 3 tipe ayırabiliriz; peritoneal kaviteye perforasyon, subakut perforasyonun eşlik ettiği perikolesistik apse ve internal biliyer fistül. Bu komplikasyonların sıklığı ise sırasıyla %1>, %1, %2-3 şeklindedir. Sıklıkları çok yüksek olmasa da bu komplikasyonlar sepsise gidişini arttırmakta ve mortaliteyi yükseltmektedir (28).

2.5.3. Akut Kolesistitte Hikaye, Semptomlar ve Bulgular

AK'nin en sık görülen semptomu üst karın ağrısıdır. Ağrı başlangıçta kolik vasıfta olabilir lakin sonunda her zaman künt bir ağrıya transforme olur. Mevcut ağrı sağ omuza ve sağ kürek kemiğine yansıyabilir. Ağrı başlangıçta visseral bir ağrı olarak epigastrik bölgede hissedilir, ilerleyen süreçte parietal bir ağrı olarak sağ üst kadrana lokalize olur. Bulantı kusma sıklıkla eşlik eder ve ateş görülebilir.

AK'li hastaların %90-95'inde safra taşı mevcut olduğu için bu hastaların daha önce tanı aldığı kolelitiyazisi sıklıkla mevcuttur. Biliyer kolik ile AK ağrısının ayırımında süre yardımcı olabilir. Biliyer kolikte ağrı genellikle altı saatten fazla sürmez iken AK'de ağrı sürekli vasıftadır ve sıklıkla altı saati geçer.

Fizik muayenede görülen ateş, taşikardi ve hipotansiyon AK'nin septik seyrettiğinin ve komplike olmuş olabileceğinin göstergesi olabilir. Bunun dışında batın muayenesinde lokal inflamasyon bulgusu olan Murphy işareti görülebilir. Murphy işaretine, sağ üst kadranda kostal arkın altına el ile bastırılarak bakılır.

Hastanın sağ üst kadrana el ile bastırılırken hastanın derin nefes alması istenir ve inspiyumu kesen bir ağrının olması testin pozitif olduğunu gösterir. Murphy işaretinin pozitifliği TG-13 ve TG-18’de tanı kriterlerinden biri olmakla birlikte yapılan çalışmalar sensitivitesi ve spesifitesi hakkında farklı bulgular ortaya koymaktadır (8,29,30). Ama genel olarak tek başına murphy işaretine bakıldığında ; negatifliği hastalığı dışlamak açısından anlamlı (**yüksek negatif prediktif değer**) iken , pozitifliğinin tanı koyduruculuğu (**düşük spesifite**) düşüktür (31).

AK’li hastaların yaklaşık %15’ine sarılık eşlik etmektedir. Bu sarılık lokal inflamasyona bağlı koledok basısı ile oluşmuş olabilir veya hartman poşuna oturan taş koledokta basıya yol açmıştır (Mirizzi Sendromu). Başka bir ihtimal ise AK’ye, kolanjit ve koledokolitiazisin eşlik etmesidir.

2.5.4. Akut Kolesistitin Tanısı

AK ile ilgili kılavuz sayısı sınırlıdır. Dünya Acil Cerrahi Derneği (*World Society of Emergency Surgery-WSES*) ve Tokyo Kılavuzu (*Tokyo Guideline- TG*) bu konuda yaygın olarak kullanılan kılavuzlardır. WSES’in son güncellemesi 2020 yılında, TG’nin son güncellemesi ise 2018 yılındadır. WSES, TG-18 kılavuzunun tanı kriterlerine eleştirel bir bakış getirmiş ve eksikliklerden bahsetmiştir, lakin kendisi kesin bir tanı kriteri sunmamıştır. Ama AK tanısının konmasında fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin kombine edilmesini önermiştir. Kombinasyonun içeriği hakkında ise en iyi kombinasyon bilinmemektedir olarak eklemişlerdir (9,31).

TG-18 kılavuzunda, bir önceki kılavuz olan TG-13 kılavuzundaki tanı kriterleri aynı şekilde kullanılmıştır. Bundan sonra yapılan validasyon çalışmalarından ve kriterlerin her birinin bağımsız ele alındığı çalışmalardan bahsedilmiştir, ama tanı kriterlerinde değişim düşünülmemiştir. Bu kriterler: inflamasyonun lokal işaretleri,

inflamasyonun sistemik işaretleri ve AK'nin görüntüleme bulgunun olmasıdır (Şekil 2) (8).

A. Lokal inflamasyon bulguları vb.

(1) Murphy işareti, (2) Sağ üst kadranda ağrı/kitle/hassasiyet

B. Sistemik inflamasyon bulguları vb.

(1) Ateş, (2) yüksek crp, (3) yüksek beyaz kan hücresi (WBC)

C. Görüntüleme bulguları

Görüntülemelerde akut kolesistitin karakteristik bulgusu olması

Şüpheli tanı: A'dan bir bulgu + B'den bir bulgu

Kesin tanı: A'dan bir bulgu + (B+C)'den bir bulgu

Şekil 2: Akut kolesistit tanı kriterleri

2.5.4.1. İnflamasyonun Lokal İşaretleri

AK 'de eğer ki akalküloz değilse distandü bir safra kesesi beklenmektedir. Distantü bir safra kesesinin ele gelmesi bir kriter olarak kabul edilir. Bu distantü olan veya olmayan safra kesesi inflamedir ve etrafında bulunan dokularda irritasyona neden olur. Onun için AK'si olan hastada, eğer ki hepatomegali yoksa ya da safra kesesinin anormal bir uzanımı yoksa, sağ üst kadranda ağrı olması beklenir ve o bölgede inflamasyona bağlı bir hassasiyet olur. Ayrıca yine bir fizik muayene bulgusu olan Murphy işareti de bir kriter olarak kabul edilmektedir.

2.5.4.2. İnflamasyonun Sistemik İşaretleri

Vücutta herhangi bir yerde enfeksiyon veya inflamasyon mevcut ise oraya nötrofil agregasyonu olur ve kompleman sistemi de olaya dahil olarak sistemik bir yanıt yanıtı neden olur. Bu sistemik yanıtın bir cevabı da enfeksiyöz ajanların üremesini

engelleyip, immün sistemin daha iyi çalışmasına olanak sağlamak adına vücudun ateş yanıtıdır. Ateşin yükselmesi prostoglandin aracılı olmaktadır ve bunu beyinde termoregülatuar sistem yapar.

Enfeksiyöz durumlarda akut faz reaktanlarının artması da olasıdır ve bunlardan CRP ve WBC artışı tanı kriteri olarak kılavuzda yerini almıştır.

2.5.4.3. Akut Kolesistit Görüntüleme Yöntemleri

AK tanısında mevcut tanı kriterlerinde, bir görüntüleme yönteminde AK destekler bulgu aranmaktadır. Klinik ve laboratuvar tetkiki olmaksızın tek bir görüntüleme yöntemi ile tanı konulmamaktadır (8).

AK'de başlangıç görüntüleme yöntemi olarak abdominal ultrason (*Ultrasound-USG*) önerilmektedir. Çünkü USG; maliyet etkindir, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, iyonize radyasyon maruziyeti yoktur, invaziv değildir ve safra taşına duyarlılığı yüksektir. Operatör bağımlı bir görüntüleme olması ve hastaya ait kısıtlayıcı faktörler olması nedeniyle tanısız performansı değişiklik göstermektedir (32,33).

AK tanısında hepatobiliyer sintigrafi (Hepatobilier iminodiasetik asit taraması – HIDA taraması) en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (8,9,34). Bu avantajlarına rağmen kolay ulaşılabilir olmaması ve hemen yapılamaması nedeniyle birçok merkezde rutin tanı sürecine girmemektedir. Daha çok arada kalınan şüpheli durumlarda başvurulmaktadır. Ayrıca HIDA taraması, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve USG ile görülebilecek diğer abdominal patolojilerin varlığını saptayamaz.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanısız doğruluğu abdominal USG ile benzerdir(34). Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile ilgili tanısız çalışmalarda,

AK'ye duyarlılığı ve özgülüğü değişkenlik göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada abdominal BT'nin USG'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (35–37). Bunun nedeni ise sistik kanalda olabilecek bir taşın görülebilirliğinin ince kesitli çekilen bir BT'de, USG'ye göre daha yüksek olması olabilir. Ayrıca BT, eşlik edebilecek diğer abdominal patolojileri gösterebilmesi ile avantajlı bir görüntülemedir.

Radyolojik görüntülemelerde AK ile uyumlu olabilecek bulgular ise sırasıyla şöyledir:

Abdominal USG: Sonografik murphy işaretinin pozitifliği ile birlikte kolelitiazisin olması en duyarlı USG bulgusudur. Safra kesesi duvar kalınlığının artması (>3mm) ve perikolesistik sıvı varlığı ikincil bulgulardır. Daha az spesifik bulgular ise safra kesesi distansiyonu (transvers olarak >40 mm, longitudinal >80 mm ve yoğun safra içeriğinin olmasıdır. Yapıldığında sistik kanalı görmek için mümkün olduğunca çaba gösterilmelidir. Sistik kanalda taş varlığı tanı için değerlidir (8,38,39).

BT: Kolelitiazis veya seviye veren safra çamuru, safra kesesinde distansiyon, safra kesesi duvar kalınlığında artış, perikolesistik sıvı, perikolesistik yağlı planlarda kirlenme veya kontrast tutulumunda artış, yoğunluğu artmış safra içeriği, inflamasyona bağlı komşu karaciğer parankiminde kontrastlanma artışı, gergin safra kesesi fundus işareti (*tensille gallbladder fundus sign*) görülebilir (40,41).

2.5.5. Akut Kolesistit Tedavisi

AK hastalarında tedavi; hastanın hemodinamik stabilizasyonun sağlanması, şikayetlerinin azaltılması ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasını içerir. Hemodinamik stabilizasyon için hastanın septik durumu olup olmadığı değerlendirilir ve intravenöz hidrasyona başlanır. Semptomatik olarak ağrının kesilmesi ve varsa bulantının kesilmesi hedeflenir. Enfeksiyonun kontrol altına almak için de hastalığın ciddiyetine ve komplikasyonun olup olmamasına göre intravenöz veya peroral antibiyotik tedavisine başlanır.

Enfeksiyon kaynağı olan safra kesesinin cerrahi olarak alınması gerekmektedir. Bunun için erken cerrahi ve ertelenmiş cerrahi tanımlanmıştır. Hasta, doktor ve sağlık sistemi için ideal olan erken cerrahidir. Cerrahi olarak önerilen altın standart yöntem laparoskopik kolesistektomidir (9,42). Bunun zamanlaması ile ilgili olarak farklı kaynaklar farklı zamanlar önermiştir. WSES 2020 kolesistektominin hastaneye başvurudan sonraki en kısa zamanda yapılmasını önermektedir, bunun için belirttiği süre ise başvurudan sonraki ilk yedi gün veya semptom başlangıcından sonraki ilk 10 gündür (9). Başvurudan sonra ilk 72 saatte cerrahi öneren yayınlar da mevcuttur (43,44).

2.6. Akut Faz Reaktanları

İnflamasyon esnasında serum seviyelerinde değişiklik gözlenen inflamasyon belirteçlerine akut faz reaktanları (AFR) denir. İlk olarak 1930'da pnömokokal pnömonide serumda artan CRP artışının fark edilmesiyle ortaya çıkmışlardır (45). İnflamasyona sekonder olarak birincil olarak İnterlökin-6 (IL-6)'nın aktivasyonu ile karaciğerde sentezlenirler. Serum konsantrasyonlarında artış veya azalma olmasına göre pozitif ve negatif akut faz reaktanları adını alırlar. Pozitif AFR'ler: CRP, ferritin, fibrinojen, prokalsitonin (PCT), serum amiloid A, hepsidin iken negatif AFR'ler: prealbumin, albumin, retinol bağlayıcı protein, antitrombin ve transferrindir (46). Akut faz cevabı inflamatuvar durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Burada inflamatuvar durumun nedeni sadece enfeksiyon değildir. İnflamasyonu oluşturan ana etmen dokuda stres oluşmasıdır. Enfeksiyon dışında dokuda stres oluşturan; travma, cerrahi, yanık, enfarkt, neoplazi gibi durumlarda da AFR yükseliği görülebilir.

Bunların dışında bazı protein olmayan belirteçler de akut faz davranışı sergileyebilir. Bunların en belirginini demir ve çinko konsantrasyonunun azalmasıdır. Ayrıca D vitamini de negatif bir AFR'dir.

AFR'ler hücresele yanıtta sekonder olarak ortaya çıkan sitokinlerin uyarımı ile sentezlenmekte veya sentezi baskılanmaktadır. Bu noktada AFR'lerin kişisel özelliğine göre inflamasyonu arttırma veya sınırlandırma gibi görevleri mevcuttur (47).

2.7. Prokalsitonin Keşfi ve Moleküler Yapısı

Prokalsitonin, Calc-1 geni tarafından kodlanır ve 116 aminoasitten oluşur. Tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinde üretilen kalsitonin hormonunun, prohormonu olan bir proteindir. Preprokalsitonin endopeptidazla parçalanması sonucu prokalsitonin oluşur (48-50). Prokalsitonin genellikle bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir (10).

Prokalsitonin ilk olarak 1980'li yıllarda tiroid medüller kanserinde tümör belirteç çalışmaları esnasında fark edilmiştir. Sonrasında özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda artış gösterdiği keşfedilmiştir. Bunun literatüre ilk sunumu ise 1993 yılında Paris'te bir çocuk kliniğinde yapılan çalışma ile olmuştur. Çalışmada ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda prokalsitonin değeri yüksek bulunmuş ve antibakteriyel tedavi ile prokalsitonin değerlerinde hızlı düşme olduğu gösterilmiştir. Serum konsantrasyon seviyesinin yüksekliği de mikrobiyal üremenin şiddeti ile korele olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada çalışmaya alınan tüm hastalarda serum kalsitonin seviyeleri normal görülmüştür (51).

1994 yılında sağlıklı gönüllülere düşük dozda endotoksin verilerek yapılan bir çalışmada, seri prokalsitonin ölçümü yapılmış ve bakteriyel enfeksiyonla prokalsitonin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada prokalsitonin değerleri 6. saatte pik yapmış ve düşmeye başlamadan 8-24 saat kadar plato yapmıştır. Yarı ömrü de 24 saat olarak tespit edilmiştir (52).

Bu çalışmadan sonra prokalsitonin serum düzeyleri; enfeksiyonun varlığı, şiddeti, ortadan kalkması ve mortaliteyi tahmin etmede araştırılmaya başlanmıştır. Ayrıca antibiyotik yönetimine başlama, cevabı değerlendirme gibi süreçlerde araştırılmaya başlanmıştır.

2.7.1. Prokalsitoninin Tanısal Değerliği

Prokalsitoninin tanısal değerliği ile ilgili yoğun bakım ünitesi (YBU) içi ve dışı birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı kesme değerleri bildirilmiştir. 2013 yılında Wacker ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede kritik hastalarda sepsisi saptamada prokalsitoninin tanısal değerliğine bakılmıştır ve genel olarak duyarlılık ve özgüllük; 0,77 (%95 GA: 0,72-0,81) ve 0,79 (%95 GA: 0,74-0,81) şeklinde bulunmuştur. Buna dayanarak prokalsitoninin sepsisi tanımda potansiyel olarak yararlı bir belirteç olabileceği kanısına varılmıştır (53).

Acil serviste yapılan iki çalışmada bakteriyemi dışlamada ve ağır bakteriyemi öngörmede prokalsitonin ölçümü yararlı bir belirteç olarak bulunmuştur (54,55). Masif strese, major yanıklarda, major cerrahilerde, medüller tiroid karsinomunda, uzamış veya ağır kardiyojenik şoklarda, birçok malignitede, kardiyopulmoner resüsitasyon gören hastalarda veya renal disfonksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon olmadan da prokalsitonin yüksekliği görülebilir. Prokalsitonin yüksekliği ayrıca parazitik veya mantar enfeksiyonları ile de ilişkili olabilmektedir (56).

Genel olarak prokalsitonin değeri sağlıklı kişilerde 0,5 ng/mL'den düşüktür. 0,5 ng/mL cut off olarak kabul edilmektedir (57).

2.8. Akut Kolesistit Prokalsitonin İlişkisinde Güncel Literatür

Literatüre bakıldığında AK'li hastalarda, prokalsitoninin tanısal amaçlı hiç çalışılmamış olduğu görüldü. Yapılan iki çalışmada plazma prokalsitonin düzeyinin, AK'nin şiddeti ile korelasyonuna bakılmış ve anlamlı bulunmuştur, ek çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (11,12). Başka bir çalışmada gangrenöz kolesistit tanısında ve prognozunda prokalsitonin çalışılmıştır. Prognoz kısmında operatif süre ve hastane kalış süresi incelenmiş ve prokalsitonin değerleri ile korelasyon bulunamamıştır (13). Bunların dışında yapılan çalışmalar ise cerrahi prosedürlerle ilgilidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Çalışmamızda 01. 08. 2023 tarihinden geriye doğru gidilerek, üst karın ağrısı olan hastalar taranmış olup, 3. basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik EAH Acil Tıp Ana Bilim Dalında tek merkezli, retrospektif bir kohort içerisinde gözlemsel, tanısal değerlilik çalışması olarak planlanmış ve yapılmıştır.

Acil servisimize yıllık yaklaşık 250.000 hasta başvurusu mevcut olup 18 yaş üstü erişkin hastalara ve her yaştan travma hastalarına bakılmaktadır. Yeşil alan 3 poliklinik, sarı alan 2 poliklinik şeklinde çalışırken, kırmızı alan ve kritik hasta müdahale odası (resüsitasyon) 24 sedye kapasite ile hizmet vermektedir. Muayene odalarının dışında yaklaşık 44 adet gözlem yatağına sahip müşahede odası bulunmaktadır.

3.2. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın evreni Marmara Üniversitesi Pendik EAH Acil Servisi'ne başvuran hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmanın örnekleme cinsiyet ayrımı olmaksızın travmatik olmayan 18 yaş üzerinde olan üst karın ağrısı ile Marmara Üniversitesi Pendik EAH Acil Servisi'ne başvuran hastalardır.

3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

18 yaş üstünde olmak, hastaneye travmatik olmayan üst karın ağrısı şikayeti ile başvuruyor olmak, kolesistektomi operasyonu olmamak, gebe olmamak, akut veya kronik böbrek hastalığının eşlik etmemesi, aktif maligniteye sahip olmamak ve primer hekimi tarafından hemogram, CRP ve Prokalsitonin tetkiklerinin planlanmış olmasıdır.

3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmaya alım kriterlerini karşılayan hastalar değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alındıktan sonra yeni tanı malignite tespit edilen hastalar çalışmadan dışlandı.

3.5. Örneklem Boyutu Hesabı

Acil servise üst karın karın ağrısı ile başvuran AK hastalarında prokalsitoninin değerliliğini saptamak için örneklem boyutu hesaplandı. Üst karın ağrısında AK sıklığı ile ilgili epidemiyolojik çalışma yapılmamış olup, prevalansı saptamak için retrospektif olarak 100 adet üst karın ağrısı olan hasta toplandı ve prevalans %11 olarak saptandı. %5 tip 1 hata, beklenen prevelans %11, beklenen sensitivite %90, spesifite %90, 0,05 marjinal hata ve %80 güç ile bu duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir kohortta çalışma yapmak için gerekli asgari örneklem boyutunu sensitivite için 1257, spesifite için en az 155 AK'li hasta olarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar G*power (Universität Düsseldorf) programıyla yapılmıştır (Alfa hata %5) (58).

3.6. Çalışma Prosedürü

Çalışma acil servise başvuran karın ağrısı olan hastaları rutin tedavi ve yaklaşımlarını standart kılavuzlara göre günün sorumlu öğretim üyesi, sorumlu uzmanı gözetiminde asistanlarla beraber yürütülmektedir. Çalışmamız gözlemsel retrospektif bir çalışma olup hastalara araştırma amacıyla herhangi bir müdahalede bulunma durumu mümkün değildir.

Hastanemize sağ üst kadran ağrısı ile başvuran hastalar hastanemiz tarafından belirlenen rutin tanı ve tedavi algoritmaları ile yönetilmektedir. Sağ üst kadran ağrısı ile başvuran hastalarda AK ön tanısı ile hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, inflamatuvar belirteçler (CRP, prokalsitonin) kılavuzlar doğrultusunda bakılmaktadır. Hastanın AK'yi destekleyecek laboratuvar bulgusu varsa veya laboratuvar bulgusu yok ama yine de şüpheli klinik bulgusu varsa radyolojik görüntüleme yapılmaktadır. Kılavuzlar ışığında sıklıkla hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edilmektedir. Hastanın kliniğine ve laboratuvar sonuçlarına göre USG ve MRG de tercih edilebilmektedir. Hastalar AK tanısı aldıktan sonra da gastroenteroloji ve genel cerrahi kliniklerine konsülte edilerek multidisipliner

olarak yönetilmekte hastaneye yatış ihtiyacı olanlar bu kliniklerin servislerinde takibi devam etmektedir.

Marmara Üniversitesi Pendik EAH Acil Servisi'ne başvuran hastalar, hastane bilgi işletim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden tarandı. Üst kadran ağrısı ile başvuran hastalar tespit edildi. Bu hastalara ait veriler hasta dosyaları ve hastane bilgi işletim sistemi üzerinden not edildi. Üst karın ağrısı olan hastalardan dışlama kriteri bulunmayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Böylece AK tanısı için kullanılan TG-18 AK tanı kriterlerinde geçen inflamasyonun lokal bulgusu karşılanmış olmaktadır. Bundan sonrasında ise inflamasyonun sistemik bulguları olarak ateş, WBC yüksekliği veya CRP yüksekliği olan hastalar şüpheli AK kriterini karşılamaktadır. Bu hastalardan kesin tanı kriteri olan görüntüleme tetkiki yapılmayanlar tanıları netleştirilemediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Görüntüleme yapılan hastalarda AK destekleyecek bulgular ve diğer abdominal patolojiler bakılmıştır. Bu bakıyı birbirinden bağımsız olarak iki acil hekimi yapmış olup çelişen sonuçlar çıkması durumunda radyoloji raporlarıyla birlikte tekrardan incelenmiştir. Sonuçta üç kriteri de karşılayan hastalar AK tanısı almış bulunmaktadır.

Hastanemizde prokalsitonin tetkikleri, **Elecsys BRAHMS PCT** kiti ile değerlendirilmekte olup, **Roche-Hitachi cobas e 602** adlı cihazda çalışılmaktadır. Bu tetkikte kabul edilen eşik değer 0,5'dir (57). Prokalsitonin değerleri sayısal olarak değerlendirilecek olup bu eşik değere göre de ayrıca negatif ve pozitif olarak kategorize edilecektir.

3.7. Veri Toplama Ölçekleri ve Puanlama

Çalışma örneklemine alınan hastaların aşağıda belirtilen belirti ve bulgularının varlığı ile ölçümlerinin sonuçları kaydedildi.

Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), vital bulgular (ateş, nabız, tansiyon, satürasyon), karın ağrısının lokalizasyonu, laboratuvar parametreleri (WBC, nötrofil

sayısı, prokalsitonin değeri, CRP değeri, karaciğer fonksiyon test değerleri, hastanın aldığı tanı(lar), varsa konsültasyon notları, hastaların sonlanımları (taburculuk, cerrahi, servis yatışı, yoğun bakım yatışı).

3.8. Sonlanım Ölçütleri

Birincil Sonlanım: Çalışmamızın birinci sonlanımı prokalsitoninin üst karın ağrısı olan hastalarda AK üzerine tanısal değerliliğini ölçmektir. AK tanısı alan hastalarda, prokalsitonin tetkiğinin pozitif olma durumu değerlendirilerek prokalsitoninin sensitivitesinin saptanması amaçlanmıştır. Benzer şekilde AK tanısı almayan hastalarda, prokalsitonin tetkiğinin negatif olma durumu değerlendirilerek prokalsitonin tetkiğinin spesifitesinin saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, pozitif olabilirlik oranı, negatif olabilirlik oranları da hesaplanacaktır.

3.11. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 23.0 programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile belirtildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma ile belirtilirken normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve interkuartiler aralıkla (IQR) belirtilecektir. Sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmaları Student t testi ve bu testin non paramterik karşılığı olan Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler ise Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Prokalsitonin değerinin AK tanısı üzerine öngördürücülüğünü değerlendirilmek için Receiver operatin characteristic (ROC) eğrisi analizi yapılmış olup, bu konudaki başarısı eğri altında kalan alanla ifade edilmiştir. Prokalsitonin belirteçinin tanısal değerliliği %95 güven aralıkları

kullanılarak sensitivite, spesifisite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer ile birlikte değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.12. Etik Kurul Onayı, Kurum Onayı, Veri Tabanı Kaydı ve Onam

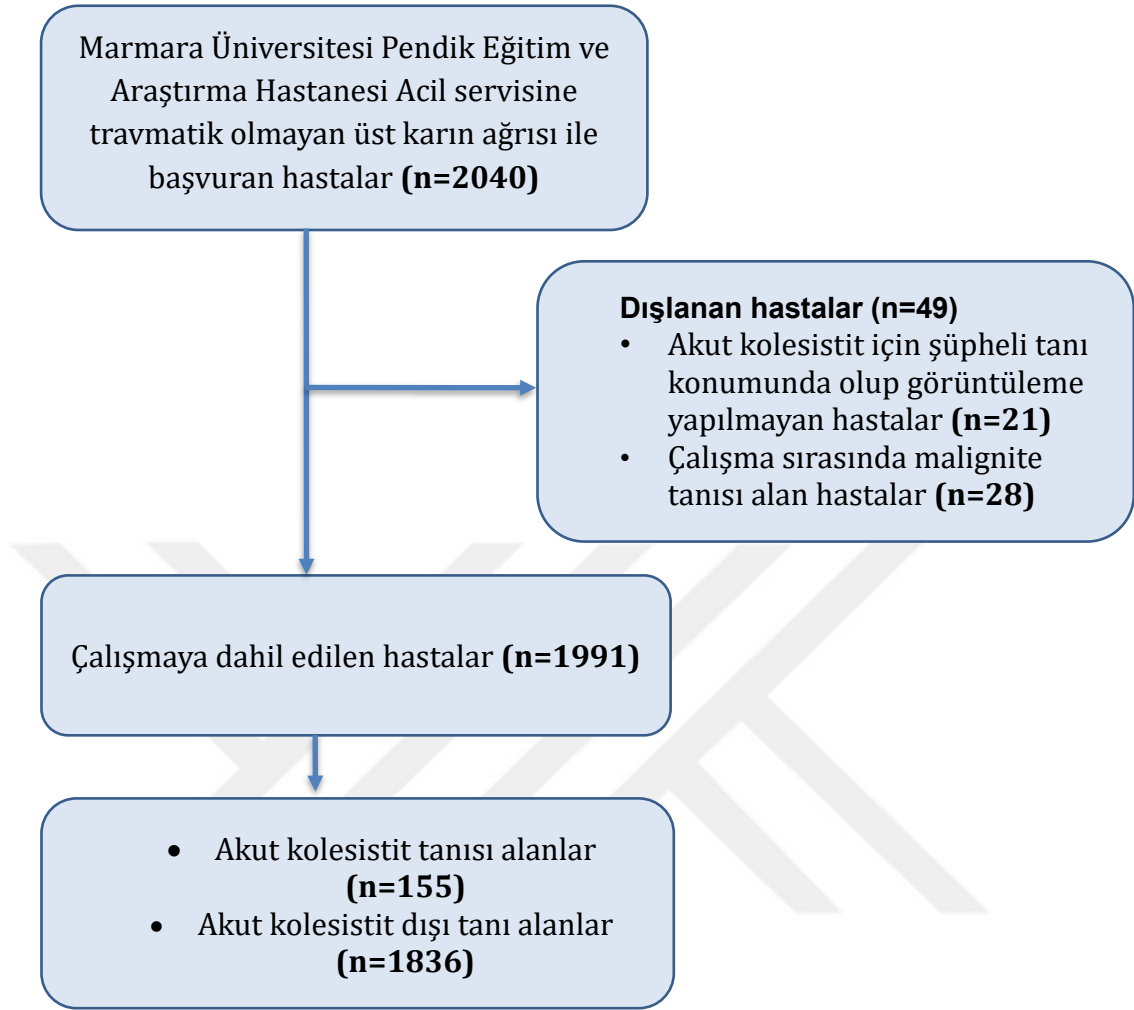
Çalışmaya başlamadan önce Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.07.2023 tarihli 09.2023.842 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı Akademik Kurulundan alınan onay sonrasında hastane Eğitim Biriminden de kurum onayı alınmıştır.

Çalışmaya katılan hastalara ait tüm veri kayıt dokümanları da yine fiziksel olarak arşivlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil etme kriterlerini karşılayan 2040 hasta verileri taranmıştır. Bu hastalardan AK için şüpheli tanı konumunda olan inflamasyonun lokal ve sistemik bulgularından en az birer bulguya sahip olan hastalardan 21'ine görüntüleme tetkiki yapılmamış olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan hastalardan 28'sinde yeni tanı malignite bulunmuş olup bu hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 49 hasta çalışmadan çıkartılmış ve istatistik analize katılmamıştır. Bu hastalar çıkartıldıktan sonra geriye kalan 1991 hasta ile istatistiksel analiz yapılmıştır (şekil 3).



Şekil 3: Hasta akış şeması

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 1991 hastanın yaş ortalaması $45,57 \pm 17,96$ yıl idi. Hastaların %43,5'i (n=866) erkek, %56,5'i (n=1125) ise kadındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ağrı dağılımına bakıldığında; %30,2'sinde (n=602)'si yaygın karın ağrısı, %25,4'ünde (n=506) sağ üst kadranda ağrısı, %25,2'sinde (n=501) epigastrik ağrı, %17,7'sinde (n=353) üst kadranda yaygın ağrı ve %1,5'inde (n=29) sol üst kadranda ağrısı olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan hastaların %7,8'i (n=155) AK tanısı alırken, %92,2'si (n=1836) AK dışı başka tanılar almışlardır.

AK tanısı alan 155 hastanın %51,0'i (n= 79) kadın iken AK dışı tanı alan hastaların %57,0'si (n=1046) kadındı. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,148, Pearson Chi- Square Test). AK tanısı alan hastaların yaş ortalaması $52,60 \pm 18,08$ yıl iken AK dışında tanı alan hastaların yaş ortalaması $45,00 \pm 17,83$ yıl idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, Student t testi**).

Hastaların tanılarına göre ağrı lokalizasyonları incelendiğinde; sağ üst kadranda ağrısı olanların %18,6'sı (n= 94), üst kadranda yaygın ağrısı olanların %10,2'si (n= 36), batında yaygın ağrısı olanların %2,7'si (n= 16), epigastrik ağrısı olanların %1,8'i (n= 9), sol üst kadranda ağrısı olanların %0'ı (n= 0) AK tanısı almıştır. Bu fark istatistiksel olarak sağ üst kadranda lehine anlamlıdır (**p<0,001, Pearson Ki-Kare**).

AK tanısı alan hastaların ortalama WBC değeri 12394 ± 4713 hücre/ mcL iken AK dışı tanı alan hastaların ortalama WBC değeri 10047 ± 3854 hücre/mcL idi (**p<0,001, Student t testi**). AK tanısı alan hastaların ortalama PRC değeri 0,13 (0,07- 0,32) ng/mL iken AK dışı tanı alan hastaların ortalama PRC değeri 0,05 (0,03- 0,09) ng/mL idi (**p<0,001, Mann Whitney U**). AK tanısı alan hastaların ortalama nötrofil değeri 8800 (6300-12200) hücre/ mcL AK dışı tanı alan hastaların ortalama nötrofil değeri 6200 (4500-8900) hücre/ mcL idi (**p<0,001, Mann Whitney U**). AK tanısı alan hastalarda ortalama CRP değeri 65,63 (13,95- 158,72) mg/dL iken AK dışında tanı alan hastalarda ortalama CRP değeri ise 5,34 (1,90- 16,34) mg/dL şeklinde görülmüştür (**p<0,001, Mann Whitney U**) (Tablo 1).

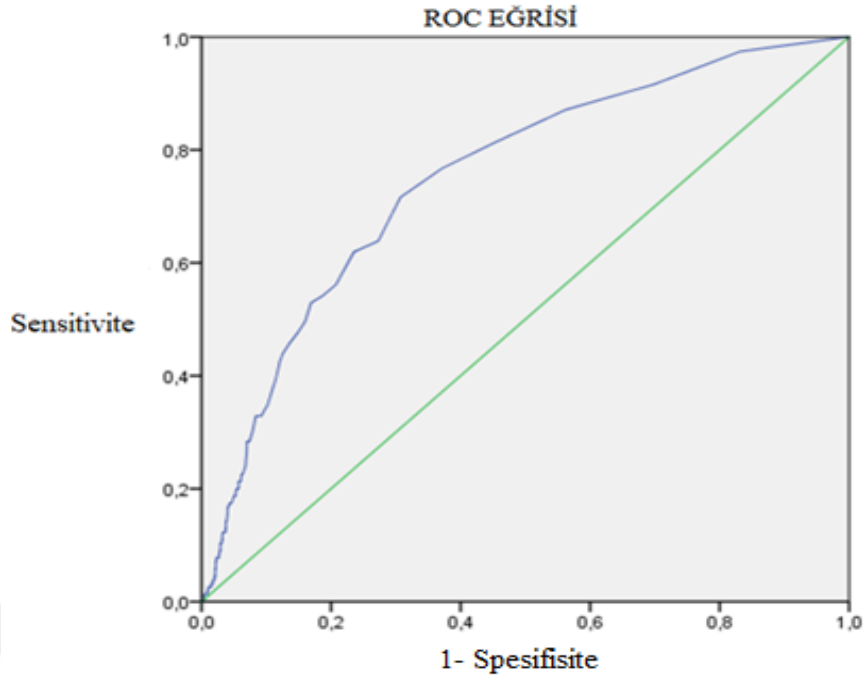
Tablo 1: Sosyodemografik özellikler ve akut kolesistit ilişkisi

	Bütün hastalar (n=1991)	Akut kolesistit (-) (n=1836)	Akut kolesistit (+) (n=155)	p değeri
Yaş, yıl (ortanca \pm SS)	45,57 \pm 17,96	45,00 \pm 17,83	52,60 \pm 18,08	<0,001*
Kadın cinsiyet, n (%)	1125 (56,5)	1046 (57,0)	79 (51,0)	0,148**
Ağrı lokalizasyonu				<0,001**
Yaygın karın ağrısı	602 (30,2)	586 (31,9)	16 (10,3)	
Sağ üst kadranda ağrısı	506 (25,4)	412 (22,4)	94 (60,6)	
Epigastrik Ağrı	501 (25,1)	492 (26,8)	9 (5,8)	
Üst kadranda yaygın ağrı	353 (17,7)	317 (17,3)	36 (23,2)	
Sol üst kadranda ağrısı	29 (1,5)	29 (1,6)	0 (0,0)	
WBC, hücre/mcL	10230 \pm 3976	10047 \pm 3854	12394 \pm 4713	<0,001*
Nötrofil, ortanca (IQR)	6300 (4500-9200)	6200 (4500-8900)	8800 (6300-12200)	<0,001#
PRC, ortanca (IQR)	0,05 (0,03-0,10)	0,05 (0,03-0,09)	0,13 (0,07-0,32)	<0,001#
CRP, ortanca (IQR)	5,95 (2,03-21,34)	5,34 (1,90-16,34)	65,63 (13,95-158,72)	<0,001#

SS, standart sapma; WBC, white blood cell; PRC, prokalsitonin;

*: Student-t testi;

** : Pearson Ki-Kare, # Mann Whitney U



Şekil 4: ROC Eğrisi

AK'si olan hastalar ile AK'si olmayan hastalar arasında prokalsitonin değerindeki fark anlamlı bulunması üzerine cut off değer bulmak amacıyla ROC eğrisi çizildi (Şekil 4). Eğri altında kalan alan 0,751 (%95 GA 0,712- 0,790) olarak görüldü. Burada AK tanısı üzerine en keskin eşik değeri 0,0750 olarak bulunmuş olup bu değer kolelstit tanısı koymasına üzerine sensitivitesi %71,6, spesifisitesi %69,3'tür. Bu cut off değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen **linik olarak anlamlı bulunmamıştır.**

Çalışmada prokalsitonin için pozitif cut off değeri olarak 0,5 ng/mL'yi kabul ederek yaptığımız katagorik incelemede; prokalsitonin negatif olan hastalar %93,8 (n=1868), prokalsitonin pozitif hastalar %6,2 (n=123) olarak görülmüştür. AK dışında tanı alan hastaların %94,9'unda (n=1742) prokalsitonin negatif iken, %5,1'inde (n=94) prokalsitonin pozitif olarak saptanmıştır. AK tanısı alan hastaların %18,71'inde (n=29) prokalsitonin pozitif saptanmış olup, AK tanısı alan hastaların %81,3'ünde (n=126)

prokalsitonin negatif olarak görülmüştür. AK ile prokalsitonin negatifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$, Pearson Ki Kare).

Tablo 2: Prokalsitonin tanısal test

	Akut kolesistit (+)	Akut Kolesistit (-)
Prokalsitonin (+)	29 (%18,71) (Gerçek pozitif)	94 (%5,1) (Yalancı pozitif)
Prokalsitonin (-)	126 (%81,3) (Yalancı negatif)	1742(%94,9)(Gerçek negatif)

Bu tanısal değerlendirmeye göre

- Duyarlılık (sensitivite): %18,71 (%95 GA %12,9- %25,75)
- Özgüllük (spesifisite): %94,88 (%95 GA %93,77- %95,84)
- Pozitif likelihood (olabilirlik) oranı: 3,65 (%95 GA %2,49- %5,35)
- Negatif likelihood (olabilirlik) oranı: 0,86 (%95 GA %0,8- %0,93)
- Prevalans: %7,79 (%95 GA %6,65- %9,05)
- Pozitif prediktif değer: %23,58 (%95 GA %17,38- %31,15)
- Negatif prediktif değer: %93,25 (%95 GA %92,76- %93,72)
- Doğruluk: %88,95 (%95 GA %87,49- %90,29)

şeklinde görülmüştür

Çalışmada WBC için pozitif cut off değeri olarak 10.000 hücre/mcL'yi kabul ederek yaptığımız katagorik incelemede; WBC negatif olan hastalar %56,3 (n=1120), WBC pozitif hastalar %43,7 (n=871) olarak görülmüştür. AK dışında tanı alan hastaların %58,1'inde (n=1066) WBC negatif iken, %41,9'unda (n=770) WBC pozitif olarak saptanmıştır. AK tanısı alan hastaların %65,2'sinde (n=101) WBC pozitif saptanmış olup, AK tanısı alan hastaların %34,8'inde (n=54) WBC negatif olarak

görülmüştür. AK ile WBC pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0,001, Pearson Ki Kare**).

Çalışmada nötrofil için pozitif cut off değeri olarak 6.200 hücre/mcL'yi kabul ederek yaptığımız katagorik incelemede; nötrofil negatif olan hastalar %47,7 (n=950), nötrofil pozitif hastalar %53,3 (n=1041) olarak görülmüştür. AK dışında tanı alan hastaların %49,9'unda (n=916) nötrofil negatif iken, %51,1'inde (n=920) nötrofil pozitif olarak saptanmıştır. AK tanısı alan hastaların %78,1'inde (n=121) nötrofil pozitif saptanmış olup, AK tanısı alan hastaların %21,9'unda (n=34) nötrofil negatif olarak görülmüştür. AK ile nötrofil pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0,001, Pearson Ki Kare**).

Çalışmada CRP için pozitif cut off değeri olarak 5 mg/dL'yi kabul ederek yaptığımız katagorik incelemede; CRP negatif olan hastalar %45,1 (n=898), CRP pozitif hastalar %54,9 (n=1093) olarak görülmüştür. AK dışında tanı alan hastaların %48,3'ünde (n=886) CRP negatif iken, %51,7'sinde (n=950) CRP pozitif olarak saptanmıştır. AK tanısı alan hastaların %92,3'ünde (n=143) CRP pozitif saptanmış olup, AK tanısı alan hastaların %7,7'sinde (n=12) CRP negatif olarak görülmüştür. AK ile CRP pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0,001, Pearson Ki Kare**).

Çalışmada WBC, nötrofil, CRP veya PRC'nin pozitif olduğu hastalar %75 (n=1494) iken bu dördünün negatif olduğu hastalar %25 (n=497) olarak izlendi. Bu dördünün herhangi birisinin pozitif olduğu hastaların %99,4'ünde AK saptanmış olup, herhangi birisinin pozitif olmadığı hastaların %0,6'sında AK saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

AK tanısında spesifik bir biyobelirteç henüz mevcut değildir. AK tanısı için TG-18 kılavuzunda ise biyobelirteç olarak WBC ve CRP'ye yer verilmiştir. İnflamatuvar bir belirteç olarak prokalsitoninin tanıdaki yeri henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda bu belirteçlerin bazı durumlarda yetersiz kalabileceği göz önüne alınarak “prokalsitonin tanıda laboratuvar tetkiki olarak tek başına kullanılabilir mi” sorusunun cevabını inceledik.

AK tanısı alan hastaların epidemiyolojik olarak sıklığı tam bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda da yaklaşık 15 aylık bir süreçteki hastalar taranmış olup bu süreçte acil servis başvuru sayısı yaklaşık olarak 300.000 hastadır. AK saptanan hasta sayısı 155 olduğu göz önüne alınırsa AK insidansı 100.000'de 41,3 olarak izlenmiştir.

AK'nin yaşla ilişkisi ise daha önceki yayınlarda 50 yaş altında ve üzerinde olmak üzere incelenmiş olup sırasıyla 3 kat ve 1.5 katlık kadınlar lehine fark bulunmuştur (23,25). Çalışmamızda ise AK tanısı alan 155 hastanın %51'i (n= 79) kadın olup %49'u (n= 76) erkek olarak görülmüştür ve iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu açıdan literatürdeki AK hastalarında, kadın hastalar lehine olan sıklık fazlalığı ile çalışmamızdaki sıklık farklı saptanmıştır.

AK tanısı alan hastaların yaş ortalaması $52,60 \pm 18,08$ yıl iken AK dışında tanı alan hastaların yaş ortalaması $45,00 \pm 17,83$ yıl idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. AK riski kolelitiazis olması ile benzer ilişki göstermektedir. Bu açıdan kolelitiazis riskini arttıran ileri yaş bunu tek başına açıklamaya yeterken, yaşla birlikte artan; ilaç kullanımında artış, çok çocuk doğurmak, kilo değişikliklerinin de buna katkı sağlamış olması olasıdır (25).

AK tanısı alan hastaların ağrı lokalizasyonu incelendiğinde sıklık sırasına göre: sağ üst kadran, üst kadranlarda yaygın, batında yaygın, epigastrik, sol üst kadran

şeklinde gözlemlendi. İstatiksel olarak da sağ üst kadranda ağrısı ile AK ilişkisi anlamlı olarak izlendi. Bu durumu safra kesesinin lokalizasyonu ve embriyolojik gelişimine uygun olarak parietal ve visseral ağrı ile açıklamak mümkündür. AK gelişen safra kesesinde ağrı başlangıçta visseral periton irritasyonuna bağlı olarak epigastrik olarak hissedilirken, ilerleyen dönemde parietal periton irritasyonuna bağlı olarak sağ üst kadranda lokalize olur. Bu durumda en beklenen ağrı lokalizasyonu sağ üst kadrandır. İkinci en sık olan üst kadranda yaygın ağrı ise visseral bir ağrı olarak beklenen epigastrik ağrının, hasta grubumuzda yaygın olarak ifade edilmesiyle ilişkili olabilir. Üçüncü en sık olan epigastrik lokalizasyon ise beklendiği gibi sıklıdır. Dördüncü en sık olan yaygın ağrı, hastaların ciddi ağrısını lokalize edememesi veya ajitasyonla ilişkili olabilir. Sol üst kadranda ağrısı olan hastalarda AK izlenmemesi ise beklendiği gibi çıkmıştır (5-7).

Daha önce Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı AK şiddeti ile kırmızı kan hücresi dağılım genişliği arasındaki ilişki çalışmasında, AK tanısı alan hastaların %43'ünde WBC değerleri normal aralıkta olduğu görülmüştür (59). Başka bir çalışmada ise AK olan hastaların %60'ında WBC yüksekliği izlenmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada hastaların %90'ında ateş izlenmemiştir (60). Başka bir çalışmada ise AK hastalarının %48,5'inde WBC yüksekliği saptanmıştır (12). Çalışmamızda ise AK hastalarının %65,2'sinde WBC pozitifliği izlenmiş olup önceki yayınlarla benzer sonuç göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda WBC'nin sayısal yüksekliği AK olan hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. WBC yüksekliği diyabetiklerde, yaşlılarda, immunsuprese hastalarda ve şiddetli sepsisi olanlarda paradoksal olarak düşük izlenebilmektedir (12).

Diğer bir inflamatuvar belirteç olan CRP ise Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AK'li hastaların %34,7'sinde normal aralıkta izlenmiştir (59). Yüzbaşıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı AK ciddiyeti sınıflaması çalışmasında ise hastaların %45,5'inin CRP'si normal aralıkta görülmekteydi. Ayrıca yine aynı çalışmada WBC ve CRP yüksekliği birbiri ile korele değildi (12). Yapılan başka bir çalışmada sağ üst kadranda ağrısı ve WBC yüksekliği ile sağ üst kadranda ağrısı ve CRP yüksekliği

karşılaştırılmış olup sırasıyla %55,1 ve %53,7 AK tanısında duyarlılık mevcut idi (61). Bir yandan CRP'nin kullanımını sınırlandıran durumlar ise; karaciğer yetmezliği, kortikosteroid kullanımı ve hematolojik tedavilerdir (62). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde CRP sayısal olarak AK'li hastalarda anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Ayrıca AK hastalarının %92,3'ünde CRP pozitifliği izlenmiş olup, önceki çalışmalara göre daha yüksek bir oranı mevcuttur. Fakat yine de tek başına AK tanısı koymakta yetersizdir.

Prokalsitoninin AK ile birlikte incelendiği 2 çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların da esas incelediği nokta AK hastalığında şiddet çalışmalarıdır. Sakalar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sınıf 1 ve 2 şiddeti olan hastalarda prokalsitonin medyan değerleri, prokalsitonin cut off değerinin altında izlenmekteydi. Ayrıca çalışmaya alınan AK hastalarının %53,9'unda prokalsitonin normal aralıkta izlenmiştir (11). Çalışmamızda ise AK tanısı alan hastaların %81,3'ünde prokalsitonin negatif olarak izlenmiştir. Prokalsitoninin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste arttığını bilinmektedir. AK sepsise gitmediği ya da komplike olmadığı sürece hayatı tehdit eden ciddi bir durum değildir. Bu bağlamda prokalsitonin değerinin AK'li hastalarda yüksek olmaması sepsise gidişatın ve komplikasyon sıklığının yüksek olmamasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmaya alınan ve AK olan bir hastada CRP, WBC, nötrofil veya PRC pozitifliği saptanmamıştır. Bu hastada karın ağrısının geçmemesi üzerine görüntülemeye gidilmiş olduğu görülüp, çekilen BT'sinde AK uyumlu görünüm mevcuttur. Alınan kontrol kanında ise AFR'lerinin pozitifleştiği görülmüştür. Hasta bu hali ile hiperakut dönemde olan bir AK olarak kabul edilmiştir. Bu durum AK'nin çok erken döneminde AFR pozitifliği izlenemeyebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda kliniğimize üst karın ağrısı ile başvuran hastaların yaklaşık %8'i mevcut kriterler ile AK tanısı almaktadır. Bu hasta grubunda prokalsitonin spesifitesi %94,8 çıkmış olup, beklenildiğinin tersine prokalsitonin negatifliği, pozitifliğine göre daha değerli çıkmıştır. Prokalsitonin negatifliği ile hastaların yaklaşık %5'ine AK

değildir denilebilmektedir ve mevcut kriterlere %3'lük bir katkı sağlamaktadır. Tüm bu veriler göz önüne alındığında prokalsitonin pozitifliğinden çok negatifliği değerlidir. Ayrıca PRC pozitif AK hastalarında, bu pozitifliği açıklayabilecek ek patolojilerin varlığı gözden geçirilecek ve alt grup analizi yapılacaktır.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmanın tek merkezli olması sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayıcı faktörlerden birisidir.

Çalışmanın retrospektif olması kendine ait kısıtlılıklar getirmektedir. Bunların en başında şüpheli AK noktasında olup, görüntüleme yapılmayan hastalar bulunmaktadır. Ayrıca yine veri kaybı yaşanan ve çalışmaya alınmak için yeterli verisi bulunmayan hastalar mevcuttu. Bu hastaların büyük kısmı; genel durumu kötü olan, bilinç bulanıklığı yüzünden uygun hikaye veremeyen, fizik muayenesi suboptimal olan ya da hemodinamisi bozuk olduğu için görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilemeyen hastalardı. Bu hastalar olası şiddetli AK hastalarının çalışma dışında kalmış olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmaya sadece acil servis başvuru olan hastalar alınmış olup AK hastaları bazen Genel cerrahi ve Gastroenteroloji polikliniğinde de tanı alabilmektedirler. Bu hastaların da çalışmaya dahil edilmesi mevcut verileri daha da değerli kılabilirdi.

7. SONUÇLAR

Karın ağrısı en sık acil başvuru nedenlerinden biridir. Karın ağrısı olan hastalarda AK tanısının konmasında acil servislere büyük görev düşmektedir. Çünkü bu hastaların hızlı tanı alabileceği en ideal klinik acil servislerdir. Bu çerçevede hastaneye başvuran hastalara ait daha düzenli ve detaylı belgelendirme ve veri kaydı ile ülkemizdeki AK üzerine daha doğru istatistiksel analizler yapılabilir ve buna yönelik gerekli halk sağlığı politikaları üretilebilir.

Şüpheli AK konumunda olup görüntüleme yapılmayan hastalarda endikasyon dahilinde görüntüleme yapmaktan çekinmemek gerekmektedir. Daha olası başka bir tanının varlığı AK tanısını koymaya engel olmamalıdır.

Ülkemiz popülasyonunda ve dünyada AK tanısında PRC kullanımı ile ilgili, bu konuya yönelik yapılmış bildiğimiz herhangi bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamız literatürde bu konuya yönelik yapılmış ilk çalışma olma konumundadır.

Yaptığımız çalışmada AK tanısında PRC değeri için bir cut off bulunmuş olup, bu cut off değer istatistiksel olarak anlamlı olup klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. AK tanısı alan hastaların %18,71'inde (n=29) prokalsitonin pozitif saptanmış olup, AK tanısı alan hastaların %81,3'ünde (n=126) prokalsitonin negatif olarak görülmüştür. ($p<0,001$, Pearson Ki Kare). AK tanısında PRC kullanımı yüksek spesifiteye sahip olup AK'nin dışlanmasında %94,88 özgül bulunmuştur. Katagorik değişken olarak AK ile PRC negatifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Sayısal değişken olarak da AK ile PRC arasında anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttur.

Sonuç olarak çalışmamızdaki kısıtlılıklar da göz önüne alınırsa, acil serviste AK tanısında PRC kullanımı ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. Natl Health Stat Report. 06 Ağustos 2008;(7):1-38.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol. Temmuz 2016;65(1):146-81.
3. Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. Prim Care. Aralık 2017;44(4):575-97.
4. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. Am J Surg. Nisan 1993;165(4):399-404.
5. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal. İçinde: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
6. Grundy L, Erickson A, Brierley SM. Visceral Pain. Annu Rev Physiol. 10 Şubat 2019;81:261-84.
7. Boezaart AP, Smith CR, Chembrovich S, Zsimevich Y, Server A, Morgan G, vd. Visceral versus somatic pain: an educational review of anatomy and clinical implications. Reg Anesth Pain Med. Temmuz 2021;46(7):629-36.
8. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, vd. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. Ocak 2018;25(1):41-54.
9. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, Borzellino G, Cimbanassi S, Boerna D, vd. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. World Journal of Emergency Surgery. 05 Kasım 2020;15(1):61.
10. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? Crit Care Clin. Ocak 2020;36(1):23-40.
11. Sakalar S, Ozakin E, Cevik AA, Acar N, Dogan S, Kaya FB, vd. Plasma Procalcitonin Is Useful for Predicting the Severity of Acute Cholecystitis. Emerg Med Int. 2020;2020:8329310.
12. Yuzbasioglu Y, Duymaz H, Tanrikulu CS, Halhalli HC, Koc MO, Tandoğan M, vd. Role of Procalcitonin in Evaluation of the Severity of Acute Cholecystitis. Eurasian J Med. Ekim 2016;48(3):162-6.
13. Díez Ares JÁ, Martínez García R, Estellés Vidagany N, Peris Tomás N, Planells Roig M, Valenzuela Gras M, vd. Can inflammatory biomarkers help in the diagnosis and prognosis of gangrenous acute cholecystitis? A prospective study. Rev Esp Enferm Dig. Ocak 2021;113(1):41-4.

14. IASP Announces Revised Definition of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [a.yer 02 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
15. Öztürk H. Ağrının Tarihi Üzerine Bir Değerlendirme. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi. 01 Eylül 2013;26-7.
16. Messlinger K, Handwerker HO. [Physiology of pain]. Schmerz. Ekim 2015;29(5):522-30.
17. Yağci Ü, Saygı N M. AĞRI FİZYOLOJİSİ. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 01 Haziran 2019;26(2):209-20.
18. OZAN ANATOMİ (3.Baskı).
19. Zong Y, Stanger BZ. Molecular mechanisms of bile duct development. Int J Biochem Cell Biol. Şubat 2011;43(2):257-64.
20. Raynaud P, Carpentier R, Antoniou A, Lemaigre FP. Biliary differentiation and bile duct morphogenesis in development and disease. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 01 Şubat 2011;43(2):245-56.
21. Lax Y, Singh A. Referred Abdominal Pain. Pediatr Rev. Ağustos 2020;41(8):430-3.
22. Demir DM. Karın Ağrısı Olan Hastaya Yaklaşım. Klinik Tıp Bilimleri. 05 Şubat 2017;5(2):39-50.
23. Indar AA, Beckingham IJ. Acute cholecystitis. BMJ. 21 Eylül 2002;325(7365):639-43.
24. Behari A, Kapoor VK. Asymptomatic Gallstones (AsGS) - To Treat or Not to? Indian J Surg. Şubat 2012;74(1):4-12.
25. Halpin V. Acute cholecystitis. BMJ Clin Evid. 20 Ağustos 2014;2014:0411.
26. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, vd. Gallstones: genetics versus environment. Ann Surg. Haziran 2002;235(6):842-9.
27. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. Surg Gynecol Obstet. Ocak 1990;170(1):25-31.
28. Adachi T, Eguchi S, Muto Y. Pathophysiology and pathology of acute cholecystitis: A secondary publication of the Japanese version from 1992. J Hepatobiliary Pancreat Sci. Şubat 2022;29(2):212-6.
29. Sekimoto R, Iwata K. Sensitivity of Murphy's sign on the diagnosis of acute cholecystitis: is it really so insensitive? Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2019;26(10):E10-E10.

30. Jeans PL. Murphy's sign. *Med J Aust*. 20 Şubat 2017;206(3):115-6.
31. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does This Patient Have Acute Cholecystitis? *JAMA*. 01 Ocak 2003;289(1):80-6.
32. Kiewiet JJS, Leeuwenburgh MMN, Bipat S, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology*. Eylül 2012;264(3):708-20.
33. Huang SS, Lin KW, Liu KL, Wu YM, Lien WC, Wang HP. Diagnostic performance of ultrasound in acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 30 Kasım 2023;18(1):54.
34. Changphaisarnkul P, Saengruang-Orn S, Boonya-Asadorn T. The Diagnosis of Acute Cholecystitis: Sensitivity of Sonography, Cholescintigraphy and Computed Tomography. *J Med Assoc Thai*. Ağustos 2015;98(8):812-9.
35. Wertz JR, Lopez JM, Olson D, Thompson WM. Comparing the Diagnostic Accuracy of Ultrasound and CT in Evaluating Acute Cholecystitis. *American Journal of Roentgenology*. Ağustos 2018;211(2):W92-7.
36. Kapral NM, Pesch AJ, Khot R. Abdominal Emergencies. *Seminars in Roentgenology*. 01 Ekim 2020;55(4):336-63.
37. Fagenholz PJ, Fuentes E, Kaafarani H, Cropano C, King D, de Moya M, vd. Computed Tomography Is More Sensitive than Ultrasound for the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Surg Infect (Larchmt)*. Ekim 2015;16(5):509-12.
38. Oppenheimer DC, Rubens DJ. Sonography of Acute Cholecystitis and Its Mimics. *Radiologic Clinics of North America*. 01 Mayıs 2019;57(3):535-48.
39. Hanbidge AE, Buckler PM, O'Malley ME, Wilson SR. From the RSNA Refresher Courses. *RadioGraphics*. Temmuz 2004;24(4):1117-35.
40. Smith EA, Dillman JR, Elsayes KM, Menias CO, Bude RO. Cross-Sectional Imaging of Acute and Chronic Gallbladder Inflammatory Disease. *American Journal of Roentgenology*. Ocak 2009;192(1):188-96.
41. Paulson EK. Acute cholecystitis: CT findings. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 01 Şubat 2000;21(1):56-63.
42. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging, Russo GK, Zaheer A, Kamel IR, Porter KK, Archer-Arroyo K, vd. ACR Appropriateness Criteria® Right Upper Quadrant Pain: 2022 Update. *J Am Coll Radiol*. Mayıs 2023;20(5S):S211-23.
43. Zhu B, Zhang Z, Wang Y, Gong K, Lu Y, Zhang N. Comparison of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis within and beyond 72 h of symptom onset during emergency admissions. *World J Surg*. Kasım 2012;36(11):2654-8.
44. Low JK, Barrow P, Owera A, Ammori BJ. Timing of Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: Evidence to Support a Proposal for an

- Early Interval Surgery. *The American Surgeon*TM. 01 Kasım 2007;73(11):1188-92.
45. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 30 Eylül 1930;52(4):561-71.
 46. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*. Kasım 2005;6(11):1045-56.
 47. Kushner I. Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1998;9(3-4):191-6.
 48. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. Eylül 2001;38(Pt 5):483-93.
 49. Floriańczyk B. Structure and diagnostic value of procalcitonin. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2003;58(1):338-42.
 50. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61.
 51. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 27 Şubat 1993;341(8844):515-8.
 52. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, vd. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 1994;79(6):1605-8.
 53. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 01 Mayıs 2013;13(5):426-35.
 54. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, vd. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 11 Aralık 2015;94(49):e2264.
 55. Hattori T, Nishiyama H, Kato H, Ikegami S, Nagayama M, Asami S, vd. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol*. Ocak 2014;141(1):43-51.
 56. Ferrière F. [Procalcitonin, a new marker for bacterial infections]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2000;58(1):49-59.
 57. Jensch A, Mahla E, Toller W, Herrmann M, Mangge H. Procalcitonin measurement by DiazymeTM immunturbidimetric and Elecsys BRAHMSTM PCT assay on a Roche COBAS modular analyzer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 01 Ağustos 2021;59(9):e362-6.
 58. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. Mayıs 2007;39(2):175-91.

59. Yazıcı P, Demir U, Bozdağ E, Bozkurt E, Işıl G, Bostancı Ö, vd. What is the effect of treatment modality on red blood cell distribution width in patients with acute cholecystitis? *Ulus Cerrahi Derg.* 01 Mart 2015;31(1):1-4.
60. Singer AJ, McCracken G, Henry MC, Thode HC, Cabahug CJ. Correlation among clinical, laboratory, and hepatobiliary scanning findings in patients with suspected acute cholecystitis. *Ann Emerg Med.* Eylül 1996;28(3):267-72.
61. Lee SW, Chang CS, Lee TY, Tung CF, Peng YC. The role of the Tokyo guidelines in the diagnosis of acute calculous cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2010;17(6):879-84.
62. Yaow CYL, Chong RIH, Chan KS, Chia CTW, Shelat VG. Should Procalcitonin Be Included in Acute Cholecystitis Guidelines? A Systematic Review. *Medicina.* Nisan 2023;59(4):805.

9. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

