



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTE AKUT KOLESİSTİT TANISI ALAN
HASTALARDA DELTA NÖTROFİL İNDEKSİNİN
HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE BERABER ACİL
SERVİSTEN SONLANIMINI ERKEN DÖNEMDE
ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

Dr. Tugay ALTINYAPRAK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTE AKUT KOLESİSTİT TANISI ALAN
HASTALARDA DELTA NÖTROFİL İNDEKSİNİN
HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE BERABER ACİL
SERVİSTEN SONLANIMINI ERKEN DÖNEMDE
ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

Dr. Tugay ALTINYAPRAK

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatih TANRIVERDİ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgisi, tecrübesi, yardımseverliği ve hekimliği ile her zaman arkamda durduğunu hissettiğim, tez danışmanım ve kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Fatih TANRIVERDİ'ye,

Bilgisi, hastalara yaklaşımı, samimi duruşu ile kendisinden çok şey öğrendiğim, beraber nöbet tutmaktan en çok keyif aldığım hocalarımdan Prof. Dr. Ayhan ÖZHASENEKLER'e, acilimizi bir aile gibi benimsememizi sağlayan Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK'e, tez yazımuma büyük katkıları olan Doç. Dr. Alp ŞENER'e, şu an bulunduğum yerde olmamı sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bize destek olan, kliniğimizin saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Hakan OĞUZHAN, Prof. Dr. Şervan GÖKHAN, Prof. Dr. Havva ŞAHİN KAVAKLI, Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ, Doç. Dr. Mehmet ERGİN, Doç. Dr. Mehmet Ali CEYHAN, Doç. Dr. Nazlı GÖRMELİ KURT, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Ahmet KAHRAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Çağdaş YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Gül PAMUKÇU GÜNAYDIN ve Dr. Öğr. Üyesi Melih ÇAMCI'ya,

Hem asistanlığım hem hastane dışındaki hayatımla ilgili olan konularda desteklerini her zaman hissettiğim Uzm. Dr. Murat Tuğra KÖSA ve Uzm. Dr. Caner HOYLADI'ya, 4 yıllık asistanlık sürecini çekilebilir kılan tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren anneme, babama, kardeşime,

Tıp fakültesi 1. sınıftan bu yana her zaman yanımda olan, başımıza gelen onca şeye rağmen her zaman tekrar beraber ayağa kalktığım, en değerlim, biricik eşim Dr. Ecem ÇAKIR ALTINYAPRAK'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tugay ALTINYAPRAK

Ankara / 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Safra Kesesi Anatomisi	4
2.2. Safra Kesesi Fizyolojisi	7
2.3. Safra Kesesi Taşı	10
2.4. Safra Kesesi Çamuru	23
2.5. Akut Kolesistit	24
2.5.1 Akut Taşlı Kolesistit	24
2.5.2 Akut Taşsız Kolesistit	43
2.6. DNI	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	82
9. EKLER	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C- reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
DNI	: Delta nötrofil indeksi
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
GGT	: Gama-glutamil transpeptidaz
INR	: International Normalized Ratio
LYM	: Lenfosit
MR	: Magnetik rezonans
MRCP	: Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi
NEU	: Nötrofil
PT	: Protrombin zamanı
TG18	: Tokyo Kriterleri 2018
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz küre
YB	: Yoğun bakım

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Akut kolesistit tanı kriterleri	26
Tablo 2: Akut kolesistit şiddet düzeyi	32
Tablo 3: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	53
Tablo 4: Tüm hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.....	53
Tablo 5: Hastaların şiddet, sonlanım ve mortaliteye göre dağılımı.....	54
Tablo 6: Şiddetin cinsiyete göre dağılımı.....	54
Tablo 7: Şiddetin yaşa göre dağılımı.....	54
Tablo 8: Anamnez ve fizik muayene bulgularının şiddete göre dağılımı.....	55
Tablo 9: Hastaların şikayet başlama süresinin (saat) şiddete göre dağılımı.....	56
Tablo 10: Hastaların yaşamsal bulgularının şiddete göre dağılımı.....	56
Tablo 11: Hemogram ve koagülasyon parametrelerinin şiddet ile ilişkisi.....	57
Tablo 12: Biyokimya ve enfektif parametrelerin şiddet ile ilişkisi.....	57
Tablo 13: Hastaların acil servis sonlanımının şiddete göre dağılımı.....	58
Tablo 14: Hastaların yatış süresinin şiddete göre dağılımı.....	58
Tablo 15: Multiple Lojistik Regresyon Analizi-Şiddet.....	59
Tablo 16: Şiddet İçin Prediktif Değer.....	59
Tablo 17: YB yatışının cinsiyete göre dağılımı.....	60
Tablo 18: YB yatışının yaşa göre dağılımı.....	60
Tablo 19: Anamnez ve fizik muayene bulgularının YB yatış için dağılımı.....	61
Tablo 20: Hastaların şikayet başlama süresinin (saat) YB yatışına göre dağılımı.....	61
Tablo 21: Hastaların yaşamsal bulgularının YB yatışına göre dağılımı.....	62
Tablo 22: Hemogram ve koagülasyon parametrelerinin YB yatışı ile ilişkisi.....	62
Tablo 23: Biyokimya ve enfektif parametrelerin YB yatışı ile ilişkisi.....	63
Tablo 24: Hastaların 28 günlük mortalitelerinin YB yatışına göre dağılımı.....	63
Tablo 25: Hastaların yatış süresinin YB yatışına göre dağılımı.....	64
Tablo 26: Multiple Lojistik Regresyon Analizi-YB Yatış.....	64
Tablo 27: YB Yatış İçin Prediktif Değer.....	65

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Safra kesesi anatomisi	6
Şekil 2: Postprandiyal safra kesesi boşalması.....	13
Şekil 3: Safra kesesi taşı yönetimi algoritması	22
Şekil 4: Akut taşlı kolesistit antimikrobiyal tedavi rejimleri	35
Şekil 5: Akut taşlı kolesistit antimikrobiyal tedavi süreleri.....	35
Şekil 6: Akut taşlı kolesistit yönetimi algoritması.....	38
Şekil 7: Akut taşsız kolesistit yönetimi algoritması.....	48
Şekil 8: Hasta Seçimi.....	51
Şekil 9: Şiddet için ROC eğrisi.....	60
Şekil 10: YB yatış için ROC eğrisi.....	65

ÖZET

Amaç: Akut kolesistit acil cerrahi gerektiren ve acil servis başvuru sayısı yüksek bir hastalıktır. Şiddetli akut kolesistitin acil serviste erken tanınması mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Biz bu çalışmamızda DNI'nın akut kolesistit şiddetini erken dönemde öngörme ve hastaların acil servisten sonlanımını öngörmedeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.01.2021-01.01.2022 tarihleri arasında acil servise başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. 01.01.2021 ile 01.01.2022 tarihleri arasında, Ankara Şehir Hastanesi Acil Servisimize Tokyo Kriterlerine göre akut kolesistit tanısı alan 353 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, yaşamsal bulguları, acil servis sonlanımları, yatış süreleri, 28 günlük mortaliteleri, kan parametreleri ve şiddet parametreleri kayıt altına alındı. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanılarak istatistiksel analiz gerçekleştirildi ve $p<0,05$ değeri kabul edildi.

Bulgular: 353 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda hastaların %4,5'i ($n=16$) şiddetli akut kolesistit idi. Hastaların şiddete göre değerlendirilmesinde DNI değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,036$). Yapılan multiple lojistik regresyon analizinde DNI, şiddeti öngörmede tek başına anlamlı bulunmamıştır ($p=0,582$). Hastaların yoğun bakım yatışına göre değerlendirilmesinde DNI değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Yapılan multiple lojistik regresyon analizinde DNI, yoğun bakım yatışını öngörmede tek başına anlamlı bulunmamıştır ($p=0,635$).

Sonuç: Rutin hemogram testinin bir parçası olarak elde edilen DNI değeri, ek maliyet veya zaman yükü oluşturmada kolayca değerlendirilebilir. Akut kolesistit hastalarının acil servise başvuru anında kolay ve hızlı bir şekilde bakılabilen DNI değeri ile hastalığın şiddetini ve hastaların acil servis sonlanımını öngörmek için daha fazla prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Akut Kolesistit, Delta Nötrofil İndeksi

ABSTRACT

Objective: Acute cholecystitis is a disease that requires emergency surgery and has a high number of emergency department admissions. Early recognition of severe acute cholecystitis in the emergency department is important in terms of mortality and morbidity. In this study, we aimed to evaluate the effectiveness of DNI in predicting the severity of acute cholecystitis in the early period and predicting the outcome of patients from the emergency department.

Materials and Methods: In our study, patients admitted to the emergency department between 01.01.2021 and 01.01.2022 were retrospectively analyzed. Between January 01, 2021 and January 01, 2022, 353 patients diagnosed with acute cholecystitis according to the Tokyo Guidelines were included in Ankara City Hospital Emergency Service. Demographic characteristics of the patients, complaints on admission, vital signs, emergency department admissions, length of stay, 28-day mortality, blood parameters and severity parameters were recorded. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp) and a p value of <0.05 was accepted.

Results: In our study, in which 353 patients were evaluated, 4.5% (n=16) of the patients had severe acute cholecystitis. DNI value was found to be statistically significant in the evaluation of patients according to severity (p=0.036). In the multiple logistic regression analysis, DNI alone was not found to be significant in predicting severity (p=0.582). DNI value was found to be statistically significant in the evaluation of patients according to intensive care admission (p=0.004). In the multiple logistic regression analysis, DNI was not found to be significant alone in predicting intensive care admission (p=0.635).

Conclusion: The DNI value obtained as part of routine hemogram testing can be easily evaluated without incurring additional cost or time burden. More prospective and randomized studies are needed to predict the severity of the disease and the emergency room outcome of patients with acute cholecystitis, with the DNI value that can be measured easily and quickly at the time of admission to the emergency department.

Key Words: Emergency Medicine, Acute Cholecystitis, Delta Neutrophil Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %20'si safra kesesi hastalıklarından etkilenmektedir (1). Taşı olan hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Hastaların %10'u 5 yıl içinde, %20'si ise 20 yıl içinde safra taşı teşhisi konulduktan sonra semptomlar geliştirecektir. Yaşla birlikte safra kesesi taşı prevalansı artmaktadır. Nadiren çocuklarda görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür(2).

Safra kesesi taşlarının önemli özelliği, hastaların çoğunluğunda bir kliniğe yol açmamasıdır. Bazen sistik kanal tıkanabilir ve safra akışı engellenebilir. Bu da safra kesesinin gerilimine bağlı olarak biliyer kolik ağrısına neden olur. Bu kanalın tıkanıklık süresinde 1-2 saatten fazla bir artış olması kolesistit durumuna yol açabilir (2).

Akut kolesistit, safra kesesinin iltihaplanmasıyla beraber ateş ve lökosit miktarında artış durumu olmasını ifade eder. Akut kolesistit, safra taşı hastalıklarında en yaygın görülen komplikasyondur ve semptomatik hastalarda görülür. Safra kesesi taşları olmadan daha az sıklıkla gelişir. Vakaların %5 ila %10'u taşsız kolesistit nedeniyle olur (3).

Akut kolesistit tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulguları ile konur. Tanıyı dışlatacak ya da koyduracak tek bir parametre yoktur. Tokyo Guideline 2018'e göre akut kolesistitin tanısı ve şiddetine göre sınıflaması fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, hastalık süresi ve organ yetmezliği ile olmaktadır (4).

Kolesistit semptomları 7 ila 10 gün içerisinde hastaların çoğunda azalabilir. Bununla birlikte, şiddetli olma ve sık komplikasyon potansiyeline sahip olduğundan, akut kolesistit şüphesi olan hastalar için kesin tedavi gerekir. Kolesistit komplikasyonlarından biri hastaların %10'unda gelişir (5).

Gangrenöz kolesistit, amfizematöz kolesistit, perforasyon, safra taşı ileusu ve kolesistoenterik fistül komplikasyonlar arasında yer almaktadır (3).

Akut taşlı kolesistitin temel tedavisi kolesistektomidir. Cerrahinin zamanlaması halen tartışılmakla birlikte erken cerrahi genel kabul gören görüştür. Yüksek cerrahi risk bulunduran hastalar için antibiyotik tedavisi ve safra kesesi drenajı düşünülmelidir. Bununla birlikte akut inflamasyonun düzelmesinden sonra cerrahi riski düzelen kişiler, tekrarlayan semptomları önlemek için elektif safra kesesi ameliyatı için hazırlanmalıdır. Önerilen cerrahi teknik, laparoskopik yaklaşımdır (6).

Delta nötrofil indeksi (DNI), periferik dolaşımdaki toplam granülositlerden olgun polimorfonükleer lökosit fraksiyonunun çıkarılmasıyla belirlenen immatür granülosit fraksiyonudur ve immatür nötrofil sayısını kan biyobelirteçleri olarak yansıtan yeni bir inflamatuvar belirteçtir (7,8). DNI rutin hemogram cihazında ek maliyet ve zaman gerektirmeden otomatik olarak hesaplanır ve raporlanır.

Önceki çalışmalar, DNI'nin enfeksiyöz ve inflamatuvar durumların biyokimyasal bir belirteci olarak potansiyel rolünü bildirmiştir. Akut miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, kalp durması gibi inflamatuvar olayların ciddiyet ve prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Sepsis için yararlı bir prognostik belirteçtir (8,9). Dissemine intravasküler pıhtılaşma, bakteriyemi, peritonit ve pnömoni hastalarında mortaliteyi tahmin edebilen tanısal bir belirteçtir. (9,10). Üst gastrointestinal kanamada, artmış DNI değerleri bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir. Perfore apandisit ile perfore olmayan apandisit ayrımında yararlı olduğu gösterilmiştir (10). Bu bilgilerle, DNI'nin cerrahi acillerin seyrini, ciddiyetini, cerrahi sonuçlarını ve mortalite oranlarını öngörmedeki rolünü ve klinik kullanımdaki yerini gösteren ciddi çalışmalar yoktur veya yetersizdir (8,10).

Sonuç olarak, DNI inflamatuvar fonksiyonlara sahiptir. Ancak DNI'nin inflamatuvar olaylarla ilişkisini gösteren yayınlar olmasına rağmen; akut kolesistit ile ilişkisini gösteren veya akut kolesistit tanı ve evrelemesinde kullanılabilirliğini inceleyen çok az çalışma vardır (11,12).

Çalışmamızın amacı düşük maliyetli, kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren ve inflamatuvar olaylarla ilişkili bir belirteç olan DNI'nın; acil serviste akut kolesistit tanısı alan hastalarda erken dönemde acil servisten sonlanımını ve hastalığın şiddetini öngörmedeki yerini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

Safra kesesi, safrayı depolayan ve yoğunlaştıran sindirim sisteminin yardımcı organlarından biridir. Batın sağ üst kadranında bulunur. Yaklaşık 7 cm ila 10 cm uzunluğunda ve 4 cm genişliğindedir. Beslenme sonucunda safra kesesi kasılır ve safra ince bağırsağa salgılanır. Safra asitleri bu şekilde bağırsak lümenine girer ve diyet lipidlerinin emilimi kolaylaştırır. Normal şartlarda çoğu safra asidi (yaklaşık %95) bağırsaktan portal vene yeniden emilir, hepatositler tarafından alınır ve tekrar safra içine atılır. Bu sayede safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı gerçekleşmiş olur. Absorbsiyon ve salgılama kapasitesi sayesinde safra kesesi, ayrıca büyük safra kanallarına ve bağırsağa salgılanan safranin bileşimine de büyük ölçüde katkıda bulunur. Safra kesesi, çok yaygın görülen safra taşı hastalığı da dahil birçok patolojik durumda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrar (13).

2.1. SAFRA KESESİ ANATOMİSİ

Safra kesesi, karaciğer segment 4 ve 5'in alt yüzeyinde bir çöküntü olarak bulunan safra kesesi çukurunda yer alır. (Şekil 1-A). Safra kesesi, fundus, korpus, boyun ve infundibulum olmak üzere dört bölgeden oluşmaktadır (Şekil 1-B). Safra kesesi hidropsunda fizik muayenede ele gelen bölüm fundustur. Korpus yani gövde kısmı safra kesesinin en geniş bölümüdür. Korpusun incelerek sistik kanala açıldığı bölgeye boyun denir. Boyun bölgesinde yer alan keseleşmiş kısma infundubulum denir ve burası Hartman cebi olarak da bilinir (14).

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

ile karaciğere yakından bağlanır. Karaciğer ile doğrudan teması olmayan safra kesesinin kalan kısmı, karaciğerden yansıyan periton ile kaplıdır. Safra kesesi, sfinkter olmadan ortak safra kanalına akan sistik kanala bağlıdır. Sistik kanal 3 ila 4 cm uzunluğundadır ve ana safra kanalını (koledok) oluşturmak için ortak hepatik kanalla birleşir. Ana safra kanalı duodenum duvarına %70 oranında penetre olur ve ana pankreas kanalı ile Odd sfinkterde birleşir ve bu iki kanalın birleştiği yerde ampulla Vater'i oluştururlar. %25 sıklıkta ortak safra kanalı doğrudan duodenuma açılır. Koledokoduodenal ve pankreatikoduodenal bağlantıların oluşturduğu majör papilla duodenumun ikinci kısmında lokalizedir. Ne sistik kanal ne de ana safra kanalı peristaltik motiliteye sahip değildir. (13).

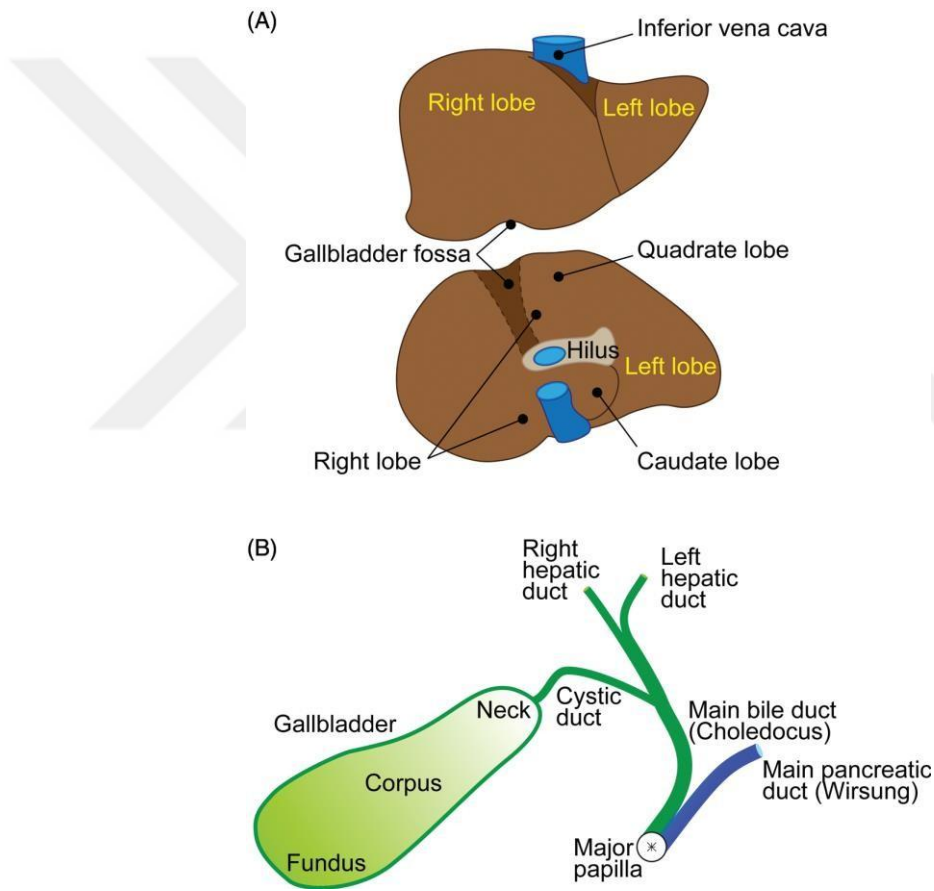
Safra kesesinin arteriyel beslenmesi en sık olarak sağ hepatik arterden çıkan sistik arterden gelir (15). Safra kesesinin venöz drenajı genellikle doğrudan karaciğer üzerinde olabilir veya büyük bir sistik ven yoluyla portal vene olabilir (15). Safra kesesi lenfatik drenajı iki ana yoldan çölyak düğümlerine ve üst retropankreatikoduodenal düğüme geçer (16). Subserozal ve submukozal lenfatikler safra kesesini Lund'un kistik lenf düğüme veya Calot üçgeninde yer alan Calot düğüme boşaltır (14).

Safra kesesi ve sistik kanal üç sinir tarafından innerve edilir: sağ frenik sinir duyusal bilgiyi iletir, sağ vagus sinirinin hepatik dalı parasempatik innervasyonu sağlar ve çölyak plexus sempatik bilgiyi sağlar (14). Safra kesesi boynu, sinir hücresi gövdesinin en bol olduğu bölgedir. (17).

Luschka kanalları, karaciğerin sağ lobundan safra kesesine giren birkaç safra kanalına verilen isimdir. Safra kesesi yatağına belirgin olarak giren küçük kanalları ve sağ hepatik duktal sistemin küçük intrahepatik dallarını içerir. Komplike olmayan bir kolesistektomiden sonra kese içinde safra birikiminin yaygın bir nedeni Luschka kanallarından sızıntıdır. Muhtemelen karaciğer parankiminin diseksiyonundan kaynaklanmaktadır. Kanallardan klinik olarak majör sızıntı nadirdir. (18).

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

Moosman alanı, ana hepatik kanal ile sistik kanal arasındaki 3cm² alandır. Bu alanın önemi; Anatomik varyasyonların en yaygın olduğu bölgedir. Bunun gibi; Aberran sağ hepatik arterlerin %90'ı ve aberran safra kanallarının %80'i bu bölgededir. (19).



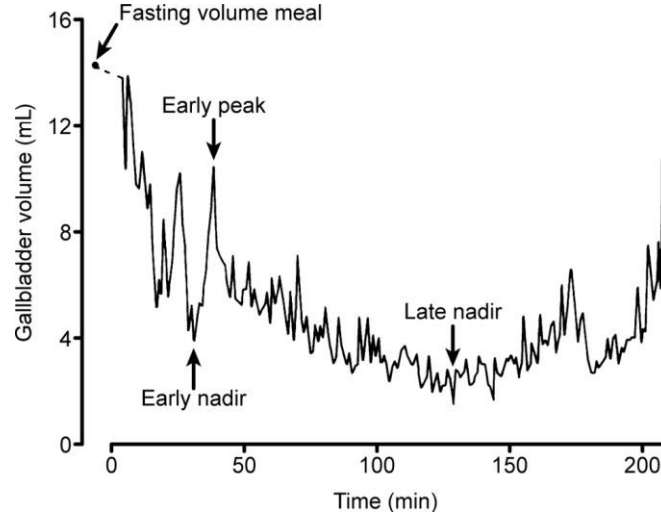
Şekil 1: Safra kesesi anatomisi (13)

2.2. SAFRA KESESİ FİZYOLOJİSİ

MOTOR FONKSİYONLAR

Fizyolojik şartlarda, safra kesesi karaciğer tarafından salgılanan safranin çoğunu depolar ve safranin bağırsağa çıkışını düzenler. Karaciğer safrasının yaklaşık %80'i safra kesesinde depolanır. İnsan karaciğeri günde en az 1000 ml safra üretir, açlık sırasında 0,5-1 ml/dk ve yemekten sonra 2-3 ml/dk (20). Safranin daha sonra safra kesesine mi yoksa on iki parmak bağırsağına mı yönlendirileceği, öncelikle safra kesesinin ve oddi sfinkterinin kasılma durumu tarafından belirlenen, akışa karşı rölatif dirence bağlıdır (21). İntersindirim döneminde, basınç farkı safranin safra kesesine girişini kolaylaştırır ve %90'ı depolandığı ve yoğunlaştığı safra kesesine yönlendirilir (22). Oddi sfinkterinin fazik kasılmaları ve safra kesesi intralüminal basıncındaki artışların bir sonucu olarak, az miktarda (%10) safra, sindirim arası dönemde safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının korunmasına yardımcı olur. Safra kesesinde intralüminal basınçta çok az değişikliklerle birlikte hacimde önemli değişiklikler meydana gelir. Yemekten sonra safra kesesinin aktif kasılması, intraluminal basınçta bir artışa neden olur ve bunu kısa süre sonra safra çıkışında ve intrakoledokal basınçta bir artış izler. Oddi sfinkterinin gevşemesi daha sonra safranin yağ sindirimi ve emilimi için duodenuma salınmasına izin verir (13).

Sağlıklı deneklerde yapılan ultrason çalışmalarına göre, safra kesesi normal bir öğüne yanıt olarak üç aşamada boşalır. Yemekten sonra safranin hızlı bir şekilde boşaltılması ilk önce gerçekleşir. Ardından yaklaşık her 30 dakikada bir yeniden şarj süresi gerçekleşir. Safra kesesi brendiden sonra en yüksek hacmine bu dönemde ulaşır. Son olarak, yaklaşık 2 saat sonra tamamlanan daha yavaş bir biliyer boşalma gerçekleşir (23) (Şekil 2). Genel olarak safra kesesi içeriğinin yaklaşık %80'ini boşaltır. Üç aşamada çakışan safra kesesi boşalması, tekrarlanan kısa doldurma ve boşaltma bölümleriyle noktanır.



Şekil 2: Postprandiyal safra kesesi boşalması (13)

Safra kesesinin motor fonksiyonları nörojenik ve hümorale olmak üzere iki şekilde düzenlenir. (13).

Yemek yendikten sonra kolesistokinin salgılanır. Kolesistokinin'in iki ana işlevi vardır. Birincisi safra kesesi düz kasının kasılmasını sağlamak ve safrayı boşaltmak; ikincisi, Oddi'nin kas sfinkterinin aynı anda gevşemesi için sinyal vermektir. Papilladaki akış, Oddi sfinkterinin açılıp kapanmasıyla kontrol edilir. Kolesistokinin tarafından uyarılmadığında safra kesesi gevşer ve safra ile dolar. Kolesistokinin, safra kesesi dışında sindirim için gerekli olan pankreatik salgıları uyarır ve midenin daha fazla boşalmasını geciktirir. Kolesistokinin salınımı, sindirimi durdurma işlevi gören somatostatin hormonu tarafından inhibe edilir. (24).

EPİTEL FONKSİYONLAR

Safra, öğünler arasında sıvı emilimi yoluyla safra kesesinde depolanıp konsantre edilirken; yemek sonrası sıvı salgısı ile safra boşaltılır ve safra tuzlarının durgunluğu önlenir. Safra kesesi epiteli ayrıca safra asidinin neden olduğu hasara karşı hücre koruma sağlayan bikarbonat ve müsinler salgılar. (25).

İnsan safra kesesi epitel hücreleri de yapısal özellikler sağlar. Ek olarak, sitokeratin 7, 8, 18 ve 19, γ -glutamil transpeptidaz ve CFTR'nin ekspresyonunu sağlar. Safra kesesi epiteli, müsin sentezi ve salgılanmasının yanı sıra immünolojik işlevlere de sahiptir. Örneğin HLA Sınıf I antijenlerinin ve hücreler arası adezyon moleküllü 1'in ifadesi epitelde meydana gelir. (26).

SAFRANIN ENTEROHEPATİK SİKLUSU

Safra kesesinin işlevi, sindirim sırasında duodenuma salınan safrayı depolamak ve konsantre etmektir. Safra, birincil işlevi suda çözünmedikleri için lipidlerin sindirimine ve emilmesine yardımcı olmak olan karaciğer tarafından sürekli olarak üretilen alkali bir sıvıdır. Safranın yapı taşı; su (%80), safra asidi (%10), lesitin ve diğer fosfolipidler (%4-5), kolesterol (%1), konjuge bilirubin, elektrolitler, mukus ve bazı proteinlerdir. Safra ile atılan kolesterol, vücuttaki kolesterolün çoğunu uzaklaştırır. (27).

Safra asitleri, hepatositlerin endoplazmik retikulumunda bulunan mikrozomal sitokrom P450 (CYP) proteinleri yoluyla kolesterolden üretilir. Bu sentez, klasik ve alternatif olmak üzere iki yolla gerçekleşir. Normal şartlarda klasik yol, safra asidi üretiminin en az %75'ini oluşturur. Karaciğer, klasik safra asidi sentez yolunun gerçekleştiği spesifik ve tek organdır. İnsanlarda yeni sentezlenen safra asitlerinin yaklaşık %3-18'i alternatif yoldan gelmektedir. Alternatif yol, karaciğer, makrofajlar, beyin ve adrenal bezler gibi vücudun farklı bölgelerinde bulunabilir. (28).

Safra asidi üretiminin hız sınırlayıcı aşaması, birincil safra asitlerini oluşturmak üzere kolesterol 7a hidroksilaz tarafından katalize edilir. Primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Bunlar da glisin ve taurin ile konjuge edilerek safra tuzlarına dönüşürler ve bu şekilde safra yoluyla bağırsağa geçerler. Bağırsağa geçen safra tuzları, bağırsak bakterileri tarafından sekonder safra asitlerine dönüştürülür. Sekonder safra asitleri deoksikolik asit ve litokolik asittir. Bunların %95'i terminal ileumdan aktif taşıma ile yeniden emilir ve safraya yeniden dahil edilir.

2.3. SAFRA KESESİ TAŞI

GİRİŞ

Safra kesesi hastalıkları, gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %20'sini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1). Safra taşı olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Tanı konulduktan sonra hastaların %10'u beş yıl içinde ve %20'si 20 yıl içinde semptomlar geliştirir. Safra taşlarının prevalansı yaşla birlikte artar. Çocuklarda nadirdir. Kadınlarda erkeklerden daha yaygındır (2).

Safra taşlarının kritik özelliği, hepsinin semptomatik olmamasıdır. Bazen sistik kanalı tıkayabilir ve safra akışını engelleyebilirler. Bu safra kesesinde gerginliğe ve klasik biliyer kolik ağrısına neden olur. Sistik kanal birkaç saatten fazla bloke olursa kolesistite yol açabilir. Bazen safra taşları safra kanalına girebilir ve tıkanmaya neden olarak sarılık ve karın ağrısına neden olabilir. Kronik safra taşı olan hastalarda safra kesesinde ilerleyici fibroz ve motor fonksiyon kaybı gelişebilir. Safra taşlarını teşhis etmek için en iyi test ultrasonudur. Safra taşlarının tedavisi semptomlara bağlıdır. Semptomatik hastalarda standart bakım laparoskopik kolesistektomidir (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Genel prevalans

Safra taşları, hemolitik durumların varlığı dışında çocuklarda oldukça nadirdir. Safra taşı hastalığının prevalansı her iki cinsten de yaşla birlikte artmakta, erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 50 ve 60 yaşından sonra bir platoya ulaşmaktadır. (29).

Kolelitiazisin prevalansı coğrafi bölgeye göre büyük farklılıklar gösterir. Batı Kafkas, Hispanik ve Kızılderili popülasyonlarında yaygındır. Orta ve Güney Amerika'ya ek olarak Kuzey Amerika'daki Kızılderili ve Kızılderili popülasyonlarında yaygındır. Afrikalı-Amerikalılara ek olarak Afrikalı, Japon, Hintli, Çinli ve Taylandlı popülasyonlarda daha az görülür (1). Safra taşlarının prevalansındaki değişkenlik hem genetik hem de diyet faktörlerine bağlanabilir (30).

Safra taşı kompozisyonuna göre prevalans

Kolesterol taşları batı ülkelerinde daha yaygındır. Asya ülkelerinde pigment taşları daha yaygındır. Pigment taşlarının prevalansı öncelikle popülasyondaki hemolitik bozuklukların sıklığına bağlıdır. Kahverengi pigment taşları, biliyer parazitlerin (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Ascaris lumbricoides*) yaygın olduğu Güneydoğu Asya ülkelerinde daha yaygındır (31).

PATOFİZYOLOJİ

Safra taşları, safra bileşenlerinin dengesi bozulduğunda ve bir veya daha fazlası katı bir bileşiğe çökeldiğinde oluşur. Safra, safra kesesinde yoğunlaştıkça, zamanla küçük kristallere dönüşen bileşenleriyle aşırı doymun hale gelir. Bu kristaller sırayla safra kesesi mukusunda sıkışarak tortulaşmaya neden olur. Zamanla bu kristaller büyür ve büyük taşlar oluşur (32).

TÜR VE BİLEŞİM

Safra taşları; Kolesterolün kalsiyum tuzları, bilirubin ve palmitat, proteinler ve müsin karışımından oluşur. Safra taşları baskın bileşenlerine göre genel olarak 2 grupta incelenir. Bunlar kolesterol taşları ve pigment taşlarıdır. Pigment taşları da siyah ve kahverengi pigment taşları olarak ikiye ayrılır (5).

Kolesterol taşları genellikle kolesterolle aşırı doymuş safraya genetik veya çevresel yatkınlığı olan kişilerde oluşur. Çoğu kolesterol taşı, az miktarda kalsiyum palmitat ve bilirubin tuzları içeren karışık bir bileşime sahiptir. Teşhis edilen safra taşlarının çoğu (yaklaşık %80'i) temel olarak kolesterolden oluşur. (1).

Pigment taşları esas olarak kalsiyum bilirubinden oluşur. Siyah taşlar polimerizasyon nedeniyle serttir ve steril safra kesesi safrasında oluşur. Siyah pigment taşları için birincil risk faktörü hiperbilirubinemidir. Bu taşlar, hemolize ve aşırı bilirubin üretimine bağlı olarak hücreli anemi gibi hemolitik bozuklukları olan kişilerde daha yaygındır. Kahverengi taşlar yumuşaktır çünkü polimerleşmezler. Safra yollarının herhangi bir yerinde bulunabilir ancak nadiren safra kesesinde bulunur. Safra sisteminin anaerobik bakteriyel veya parazitik enfeksiyonu ile ilişkilidir. Ayrıca obstrüksiyon ve biliyer girişimlere bağlı olarak sıklığı artmaktadır (33).

Bir bireydeki safra taşları genellikle homojen bir bileşime sahiptir.

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Safra kesesi hastalığının nedenlerinde birçok faktör bulunur. Hepatik kolesterol üretimini, safra kesesi fonksiyonunu, safra asidi üretimini veya kolesterol ve safra asitlerinin bağırsak emilimini etkileyen faktörlerin tümü safra taşı oluşumuna katkıda bulunabilir (34).

Başlıca etiyoloji ve risk faktörleri şunlardır (35): Yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü, genetik yatkınlık, gebelik, diyabet, dislipidemi, obezite, metabolik sendrom, yüksek kalorili düşük lifli diyet, hızlı kilo kaybı (düşük kalori nedeniyle) diyetler veya bariatrik cerrahi), ilaçlar (seftriakson, tiazid diüretikler, fibratlar, somatostatin analogları ve östrojen içeren ilaçlar), safra kesesi stazı ile ilişkili durumlar (uzun süreli açlık, uzun süreli total parenteral beslenme ve omurilik travması), siroz, kronik ve ileal rezeksiyon, hiperbilirubinemi, hemolitik anemi.

Siroz, kron ve ileal rezeksiyon, hiperbilirubinemi ve hemolitik anemide pigment taşı oluşum riski artar (35).

KORUYUCU FAKTÖRLER

Sebzeler, meyveler ve lif, tekli ve çoklu doymamış yağlar, günlük fındık ve kahve tüketimi, fiziksel aktivite ve statinler açısından zengin diyetler, safra taşı geliştirme riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (35).

KLİNİK BULGULAR

Asemptomatik safra kesesi taşları

Safra taşı olan çoğu kişi asemptomatiktir. Bu tür kişilerde safra taşı karın görüntülemesinde tesadüfen saptanır. Tesadüfen safra taşı olduğu tespit edilen hastaların çoğu asemptomatik kalacaktır. Semptom geliştiren hastalar tipik olarak biliyer kolik ile başvururlar. Önceden asemptomatik olan bir hastanın safra kolik atakları yaşamadan safra taşı hastalığının komplikasyonları ile başvurması nadirdir. Asemptomatik safra taşı olan hastalarda komplikasyon riski semptomatik safra taşı olanlara göre daha düşüktür (36).

Semptomatik safra kesesi taşları

1- Biliyer kolik

Safra taşlarının klasik semptomu biliyer koliktir. Biliyer kolik, sağ üst kadranda, epigastrium veya (nadiren) substernal bölgede yerleşen ve sırta (özellikle sağ skapulaya) yayılan ağrı olarak tanımlanır (37). Ağrı genellikle mide bulantısı ve kusma ile ilişkilidir.

Tipik olarak, ağrının karakteristik bir modeli ve zamanlaması vardır. Yağlı bir yemek yemek, safra kesesi kasılması için yaygın bir tetikleyicidir ve birçok hasta yemek sonrası ağrı bildirir. Bununla birlikte, yemeklerle bir ilişki evrensel değildir ve hastaların önemli bir kısmında ağrı gece ortaya çıkar. Ağrı hareketle şiddetlenmez; çömelme, barsak hareketleri veya gaz çıkarma ile rahatlamaz (38). Ağrı tipik olarak en az 30 dakika sürer ve bir saat içinde artar. Daha sonra ağrı azalmaya başlar ve genellikle altı saatten az sürer (37). Biliyer kolik mekanizması genel olarak şöyledir: Hormonal veya nöral uyarıya yanıt olarak safra kesesi kasılır, taş sistik kanalı tıkar ve bunun sonucunda safra kesesi içi basınç artar ve basınç artışına bağlı olarak ağrı oluşur. Safra kesesi gevşedikçe taşlar genellikle sistik kanaldan geri düşer ve ağrı yavaş yavaş azalır.

Komplike olmayan safra taşı hastalığına bağlı biliyer kolik hastalar genellikle kötü görünmezler ve ateşi veya taşikardisi yoktur. Laboratuvar test sonuçları (tam kan sayımı, aminotransferazlar, bilirubin, alkalın fosfataz, amilaz ve lipaz) normaldir. Ağrı genellikle hastayı acil servise getirecek kadar şiddetli değildir. Hasta ağrı sırasında gelirse karın muayenesi genellikle iyi huyludur. Biliyer kolik visseral ağrıdır ve safra kesesi iltihaplanmadığı için peritoneal semptomlar görülmez. Ancak ağrının şiddetine göre istemli defans görülebilir.

Tekrarlayan atakların sıklığı saatlerden yıllara değişir, ancak çoğu hasta günlük olarak semptomlar yaşamaz (38). Bir hasta semptomlar geliştirdiğinde, semptomların tekrarlaması muhtemeldir ve hastada komplikasyon gelişme riski yüksektir (36).

2- Atipik semptomlar

Safra taşı olan hastalarda biliyer kolikten başka semptomlar bildirilmiştir; ancak, safra taşı hastalığının varlığı için öngörü değerleri zayıftır. Çoğu durumda biliyer kolik ile birlikte bulunabilirler, ancak safra taşı ile ilişkili olabilir veya olmayabilir (39). Safra taşı olan hastalarda bildirilen atipik semptomlar şunlardır: geğirme, yemeklerden sonra dolgunluk, erken doyma, karında şişkinlik, regürjitasyon, epigastrik veya retrosternal yanma, yalnızca mide bulantısı veya kusma, göğüs ağrısı ve spesifik olmayan karın ağrısı.

Biliyer koliği olmayan atipik semptomları olan hastalar, görüntülemeye safra taşı gösterilse bile alternatif tanılar için değerlendirilmelidir.

KOMPLİKASYONLAR

Kolesistit

Akut kolesistit, safra taşlarının en sık görülen komplikasyonudur. Akut kolesistit, safra kesesinin iltihaplanmasıdır. Safra taşlarıyla ilişkili sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve lökositoz sendromunu ifade eder.

Kronik kolesistit, histopatolojide görülen safra kesesinin kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonunu tanımlamak için kullanılan terimdir. Yaygın kronik inflamatuvar hücre inflamasyonu olan hastalarda çok az semptom olabileceğinden

ve kronik kolesistitin gelecekteki morbidite riskini artırdığına dair bir kanıt bulunmadığından, varlığı semptomlarla ilişkili değildir.

Akut kolanjitli ve koledokolitiazis

Koledokolitiazis, ortak safra kanalında safra taşlarının varlığını ifade eder. Akut kolanjit safra yollarının tıkanması durumunda enfeksiyon sonucu ateş, sarılık ve karın ağrısı ile karakterize klinik bir sendromdur.

Safra taşı pankreatiti

Safra yollarından safra taşlarının geçişi; Pankreas kanalından akışı engelleyerek veya ampullayı tıkayarak safranın pankreas kanalına geri akmasına neden olarak akut pankreatiti tetikleyebilir. Akut pankreatit ile başvuran hastalarda karaciğer biyokimyasında (bilirubin, alkalen fosfataz ve transaminazlar) yükselmeler olabilir.

Diğer nadir komplikasyonlar

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

FİZİK MUAYENE

Safra taşı olan hastalar çoğunlukla asemptomatiktir ve fizik muayenede bulgu vermezler. Klasik biliyer kolik semptomu sırasında fizik muayene normal olabilir. Ancak komplike olmayan safra taşı ve biliyer kolik atağı olan bir kişide klasik fizik muayene bulgusu pozitif Murphy bulgusudur. Kişi derin nefes alırken subhepatik bölgenin (karının sağ üst kadranı) palpasyonu sırasında inspiratuar arrest olursa pozitif Murphy bulgusu oluşur (40). Birkaç fizik muayene bulgusu kolelitiazis göstergesi olabilse de, bu bulguların olmaması tanıyı dışlamaz (41).

5 saatten uzun süren ve ateş veya yüksek lökosit sayımının eşlik ettiği dirençli biliyer kolik, akut kolesistit veya kolanjit şüphesini artırmalıdır (42). Sağ üst karın ağrısı, ateş ve sarılık (Charcot triadı) semptomları Charcot triadı olarak bilinir ve kolanjiti düşündürür. Mevcut duruma nörolojik değişiklikler ve hipotansiyonun eklenmesi buna Reynold pentadı adını verir ve şiddetli kolanjit tablosunu gösterir.

Orta derecede epigastrik ağrı ve inatçı kusma semptomları akut pankreatiti düşündürür (43).

LABORATUAR ÇALIŞMALARI

Komplike olmayan safra taşı hastalığı olan hastalarda hem asemptomatik dönemlerde hem de ağrı atakları sırasında laboratuvar çalışmaları genellikle normaldir. Anormal kan testleri (lökositoz, yüksek karaciğer testleri veya pankreatik enzimler), safra taşı hastalığının bir komplikasyonunun geliştiğini gösterir. Bu nedenle, pozitif laboratuvar bulgularının olmaması kolelitiazis tanısını dışlamaz (42).

GÖRÜNTÜLEME

Transabdominal ultrason

Transabdominal ultrason, invazif olmaması, kolayca bulunabilmesi, ucuz olması ve hastayı iyonlaştırıcı radyasyona maruz bırakmaması nedeniyle genellikle safra taşlarının varlığını saptamada en yararlı test olarak kabul edilir. Kolelitiazis tanısında altın standarttır (44).

Tipik biliyer koliği olan ancak ultrasonografide safra taşı olmayan hastalarda, kaçırılan safra taşlarını saptamak için genellikle transabdominal ultrasonu birkaç hafta içinde tekrarlamak gerekir. Tekrar negatif bulgular bulunursa bu kez EUS, EUS ile safra mikroskopisi gibi ek tetkikler yapılabilir.

Endoskopik ultrason (EUS)

EUS, abdominal ultrasonda gözden kaçan küçük taşları belirleyebilir. EUS ayrıca diğer durumları (örn. peptik ülser hastalığı) dışlamak için bir üst endoskopi içerir. EUS, özellikle obez olan veya transabdominal ultrason ile safra kesesinin görüntülenmesini sınırlayan diğer anatomik faktörlere sahip hastalarda safra taşlarının saptanmasında transabdominal ultrasondan daha hassastır. Birkaç çalışma, EUS'nin küçük taşları ve mikrolitiazis tespit etmede yararlı olduğunu göstermiştir (45).

Safra mikroskopu

Safra mikroskopu, safrada mikrolitiazisin varlığının dolaylı kanıtı olarak

kolesterol veya amorf bilirubinin mikrokristallerini saptamayı amaçlar. Genellikle kolesistokininin gibi ajanlarla safra kesesinin uyarılmasından sonra, EUS ile duodenumdan bir safra örneği alınır. Böylece hepatik safra yerine safra kesesi safrası toplanır ve analiz edilir. Bu yöntem standardize edilmemiş, çok az merkezde uygulanmış ve pratikte yer edinmemiş bir yöntemdir (46).

Oral kolesistografi

Oral kolesistografi safra taşlarını teşhis edebilir, ancak yerini büyük ölçüde daha yüksek duyarlılık ve özgüllük ile transabdominal ultrason almıştır (47). Oral kolesistografi bazen yüksek kaliteli ultrason incelemesinin yapılamadığı hastaları (örn. obez hastalar) ve safra taşları için tıbbi eritme tedavisi düşünülen hastaları değerlendirmek için kullanılır.

Kolesintigrafi (HIDA taraması)

Kolesintigrafi (99mTc-hepato-iminodiasetik asit (HIDA) taraması) safra taşlarının teşhisi için rutin bir test değildir. Negatif ultrason bulgularına rağmen semptomlar devam ederse veya akut biliyer kolik ile başvuran hastalarda akut kolesistiti dışlamak için kullanılabilir (42).

AYIRICI TANI

Peptik ülser hastalığı, gastroözofageal reflü hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, akut pankreatit, akut kolesistit, koledokolitiazis, oddi sfinkter disfonksiyonu, fonksiyonel safra kesesi hastalıkları, apandisit, hepatit, miyokard enfarktüsü ve böbrek taşı. Gebe kadınlarda HELLP sendromu, akut yağlı karaciğer, ürolitiazis gibi genitoüriner disfonksiyon ve piyelonefrit de düşünülmesi gereken olası tanılardır (34).

YÖNETİM

Genel olarak, yönetim çok faktörlüdür. Yaşam tarzı ve diyet değişikliklerine ek olarak tıbbi tedaviyi içerir. Tıbbi tedavi, ağrı kontrolünden ve gerekirse safra sulandırıcılardan oluşur. Sağ üst kadranda ağrısı atakları ve hafif semptomları olan kişiler için uygun olabilir. Safra taşı hastalığının cerrahi tedavisi semptomatolojiye ve komplikasyonların varlığına bağlıdır. Semptomatik ve komplike kolelitazili

hastalarda cerrahi önerilir (34). Safra taşı yönetimi için algoritma Şekil 5'te verilmiştir.

Laparoskopik kolesistektomi tercih edilen cerrahi yöntemdir. Laparoskopik yöntemler, açık kolesistektomiye göre daha kısa hastanede kalış ve iyileşme süreleri sağlar. Laparoskopik kolesistektomi için mutlak kontrendikasyonlar arasında safra kesesi kanseri, genel anestezi uygulanmaması ve kontrolsüz koagülopati yer alır (41).

Semptomatik kolelitiazisli tüm bireylere, semptomların şiddeti ve sıklığından bağımsız olarak yağlı gıdalardan kaçınmaları ve toplam kalori alımlarını azaltmaları önerilmelidir. Klinisyen, kişiyi sorumlu bir şekilde diyet yapmaya ve açlığı önlemeye teşvik etmelidir. Haftada 1 ila 2 poundluk kabul edilen kilo verme hedefi güvenli ve makul. Bireyler ayrıca düzenli egzersiz yapmaya teşvik edilmelidir. Asemtomatik kolelitiazisi olan kişiler, meyveler, sebzeler ve toplam lif açısından zengin bir diyet yemeye teşvik edilmelidir. Bu, daha fazla safra taşı oluşumu ve safra kesesi hastalığı riskini azaltabilir. Hayvansal protein, kolesterol ve karbonhidratlardan da kaçınılmalıdır (48).

1- Komplike olmayan safra kesesi hastalığı

Tipik semptomatik (biliyer kolik) safra kesesi hastalığı

Akut bir biliyer kolik atağı sırasında, birincil odak noktası ağrı kontrolü olmalıdır. Ağrı kontrolü genellikle nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile sağlanabilir (49). Opioidler (örn. morfin, hidromorfon, meperidin), NSAİİ'lere karşı kontrendikasyonları olan veya NSAİİ'lerle yeterli ağrı giderme sağlayamayan hastalarda düşünülebilir. Sfinkter basıncını arttırdığı için morfin oddi kullanılmaz. Meperidin, Oddi basıncı sfinkterini önemli ölçüde artırmadığı ve daha az sıklıkla dozlandığı için kullanılabilir (50,51).

Tedavi genellikle semptomları 10 ila 30 dakika içinde çözer. Hastalara daha sonra kolesistektomiye beklerken meydana gelebilecek müteakip ataklar için oral NSAID'ler reçete edilir. Ayakta tedavi gören hastalara, ağrı başladıktan sonraki dört saat içinde ağrı devam ederse acil bakıma başvurmaları talimatı verilmelidir; çünkü bu durumda akut kolesistit gibi komplikasyonların gelişme riski vardır (49).

Görüntülemeye tipik biliyer kolik ve safra taşı olan hastalar; Elektif

kolesistektomi, gelecekteki safra kolik ataklarını ve safra taşı hastalığının komplikasyonlarını önlemek için önerilir. Acil kolesistektomi daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkili olduğundan, elektif kolesistektomi planlanmalıdır (52).

İlk biliyer kolik atağını geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde iki yıl içinde nüks görülmemekle birlikte, izole biliyer kolik atağından sonra hastalara kolesistektomi önerilmektedir (38). Bunun gerekçesi, eğer ilk ataklar tıbbi müdahale gerektirecek kadar şiddetli değilse, bazı hastalarda fark edilmeyen tekrarlayan ataklar olabilir.

Asemptomatik safra taşları

Asemptomatik safra taşı olan çoğu hasta tedavi gerektirmez. Hastalar genellikle beklentiyle tedavi edilebilir ve daha sonra semptomlar gelişirse kolesistektomi için sevk edilebilir.

Asemptomatik safra taşı olan hastaların çoğunda profilaktik kolesistektomi endike değildir, çünkü hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonların gelişme riski düşüktür ve semptomlar ortaya çıkarsa, genellikle başlangıçta hafiftir. Bununla birlikte, asemptomatik safra taşı olan hastalar, daha ciddi semptomlar veya komplikasyonlar gelişmeden tedaviye başlayabilmeleri için safra taşı hastalığının semptomları konusunda eğitilmelidir.

Asemptomatik hastalardan seçilmiş bir hasta grubunda kolesistektomi endikedir. Bunlar safra kesesi kanseri ve hemolitik anemi riski yüksek olan hastalardır.

Safra kesesi kanseri riski yüksek olan hastalar şunları içerir: Anormal pankreas kanalı drenajı, safra kesesi adenomları, porselen safra kesesi, büyük safra taşları (özellikle 3 cm'den büyükse) (53)

Hemolitik bozukluklardan orak hücreli anemi ve hereditör sferositozu olan hastalarda pigment safra taşı oluşum insidansı yüksektir (54). Bu nedenle, başka nedenlerle karın ameliyatı yapılacaksa, orak hücre hastalığı olan hastalarda kolesistektomi önerilir. Hereditör sferositozlu hastalarda eğer hastada safra taşı varsa temel yaklaşım kolesistektomiye ek olarak hereditör sferositoz tedavisinin bir parçası

olan splenektomidir.

Asemptomatik safra taşları için profilaktik kolesistektomi diyabetli hastalarda tartışmalıdır. Diabetes mellituslu hastalar şiddetli gangrenöz kolesistit gelişimi açısından yüksek risk altında olabilir (55). Ancak biliyer kolik ve diğer safra taşı komplikasyonları gelişen hastaların oranı genel popülasyona benzerdir (56).

Mide baypası ameliyatı geçiren morbid obez hastalarda safra taşı gelişme insidansı yüksektir (yüzde 30'dan fazla) (57), ancak baypas sırasında kolesistektomi yapılması kararı tartışmalıdır. Bazı cerrahlar, bir hastada ameliyat öncesi semptomatik safra taşı varsa, baypas sırasında kolesistektomi yapılmasını önerir. Asemptomatik safra taşlarına ilişkin cerrahi görüş daha bölünmüştür ve çalışmalar, RYGB (Roux-en-Y Gastrik Bypass) sırasında rastlantısal safra taşları için eş zamanlı kolesistektominin faydasını göstermede başarısız olmuştur; ancak koledokolitiazis gelişmesi durumunda ERCP anatomik olarak çok zor olacağından eş zamanlı kolesistektomi öneren cerrahlar da vardır (58).

Atipik semptomatik safra taşları

Bazı hastalarda atipik semptomlar safra taşı ile ilişkili olabilir; ancak bu belirtiler genellikle başka bir nedene bağlıdır ve safra taşları tesadüfen ortaya çıkan bir bulgudur. Biliyer kolik yokluğunda atipik semptomları olan hastalar alternatif etiyolojiler açısından değerlendirilmelidir. Semptomların zamanla değişebileceğini ve semptomları devam eden hastaların dikkatle yeniden değerlendirilmesi gerektiğini unutmamak önemlidir (59).

Atipik semptomlar için alternatif bir açıklaması olmayan hastalarda, kolesistektomiden fayda görecektir hastaları belirlemek için ursodiol üç ay süreyle verilebilir. Ursodiol, safra taşları hala mevcut olmasına rağmen, birçok hastada safranin viskozitesini değiştirerek muhtemelen semptomları birkaç hafta içinde hafifletir. Safra taşları yavaş çözülür ve iki yıl veya daha uzun süre tedavi gerektirebilir. Hastanın semptomlarının diğer nedenleri için kapsamlı bir değerlendirme negatifse ve özellikle ursodiol tedavisini bırakmak isteyen hastalarda çözünme tedavisine semptomatik bir yanıt varsa kolesistektomi makul bir alternatiftir. Ancak hastalara, atipik semptomları ve safra taşı olan hastalarda

kolesistektomiye yanıt oranlarının tipik biliyer koliği olan hastalara göre daha düşük olduğu söylenmelidir (39).

2- Komplike safra taşı hastalığı

Kolelitiazisin komplikasyonları arasında akut kolesistit, koledokolitiazis, safra taşı pankreatiti, akut kolanjit, safra taşı ileusu, Mirizzi sendromu ve safra kesesi kanseri gibi hastalıklar yer alır. Hastanın ve hastalığın durumuna göre acil ya da elektif kolesistektomi yapılmalıdır (34).

3- Safra kesesi taşlarının cerrahi olmayan yönetimi

Ameliyatsız tedavinin amacı semptomların şiddetini azaltmak, safra kesesini taşlardan temizlemek ve safra taşı ile ilişkili komplikasyon riskini azaltmaktır. Ameliyatsız seçeneklerin seçimi hastanın genel durumu, isteği, kliniği ve taşın yapısına göre şekillenir.

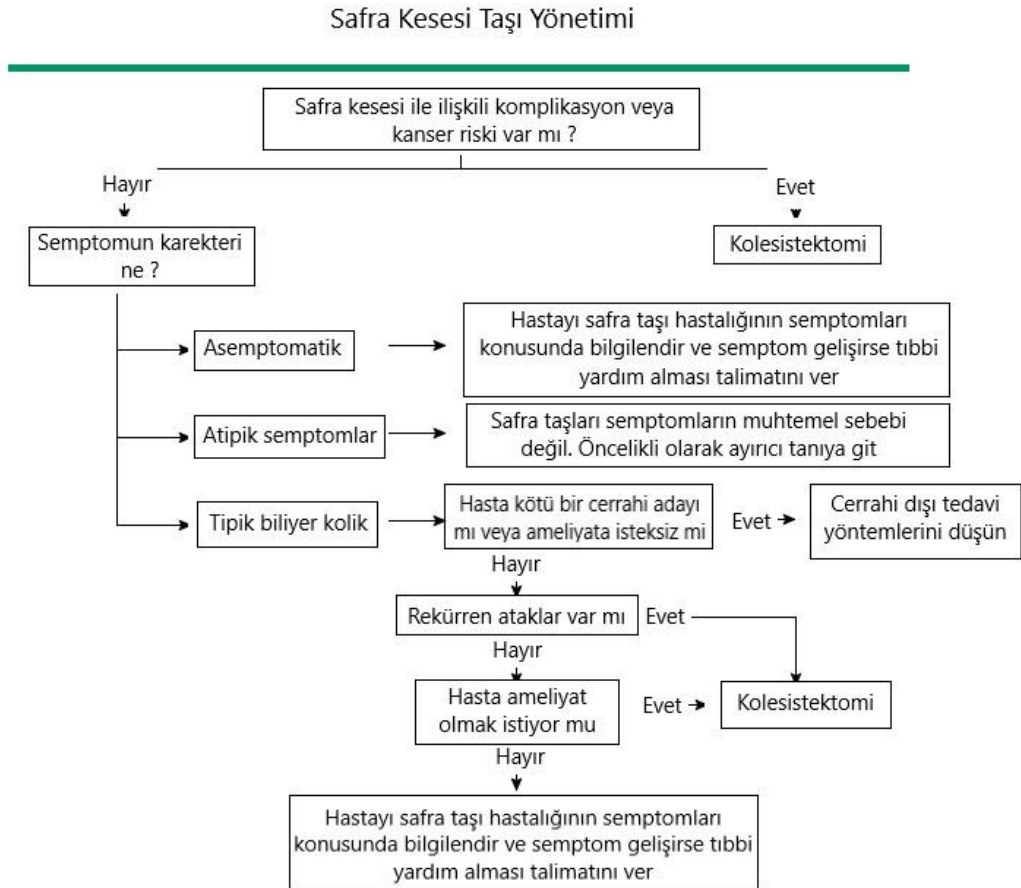
Ursodiol ile oral safra asidi solubilizasyon tedavisi, kolesistektomi yapamayan veya yapmak istemeyen, küçük kireçlenmemiş safra kesesi taşları olan komplike olmayan semptomatik hastalara verilebilir. Bu karar, hastanın tercihleri ve eritme tedavisi için başarı oranları dikkate alınarak bireysel olarak verilir. Örneğin, daha büyük taşları olan hastalar oral eritme tedavisi ile tedavi edilebilir, ancak eritme birkaç yıllık tedavi gerektirecektir.

Oral safra asidi eritme tedavisi için ideal adaylar aşağıdakilerin hepsine sahiptir (60): Küçük taş boyutu (<1 cm), minimal taş kalsifikasyonu ve yüksek kolesterol konsantrasyonu, komplike olmayan safra taşı hastalığının hafif semptomları (bilier kolik), açık sistik kanal, iyi safra kesesi mukozal konsantrasyon fonksiyonu

Oral eritme tedavisinin sonuçları safra taşlarının boyutu ve bileşimi ile ilişkilidir. Standart dozlarda ursodiol alan hastalarda safra taşı erime hızı ayda yaklaşık 1 mm'dir. Birçok küçük taş, daha geniş yüzey alanlarından dolayı birkaç büyük taştan daha hızlı çözünür (61). Tedaviye yanıtı değerlendirmek için her 6 ila 12 ayda bir karın ultrasonu yapılır. Hastalarda etkinlik ve 5 yılda safra taşı nüks

oranları yaklaşık %45'tir (62).

Oral safra asidi tedavisine yanıt vermeyen biliyer kolik hastalarında, kolesistektomi uygulanamıyor veya uygulanmıyorsa kolesistostomi tüpü ile perkütan ekstraksiyon yapılabilir. Perkütan safra kesesi drenajı gerektiren akut kolesistitli hastalarda ve cerrahi için yüksek risk devam eden hastalarda perkütan safra taşı çıkarılması yapılabilir (63). Bunun dışında soliter ve radyolüsent taşlar teknik olarak ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi (ESWL) ile parçalanmaya eğilimlidir. Bununla birlikte, ESWL kullanımı, tedaviden sonra yüksek biliyer kolik ve safra taşı nüksü oranları ile sınırlıdır (64).



Şekil 3: Safra kesesi taşı yönetimi algoritması (65)

2.4. SAFRA KESESİ ÇAMURU

Safra çamuru, safradan çökelen partikül madde karışımıdır. Genellikle kolesterol monohidrat kristalleri, kalsiyum bilirubinat veya diğer kalsiyum tuzlarından oluşur. Literatürde safra taşlarının öncü form olduğu yönünde görüşler vardır (66). Çamur oluşumunda yer alan ana patojenik mekanizma muhtemelen safra kesesi hareketliliğidir. Safra çamuru oluşumunun temelinde yetersiz safra kesesi kasılmaları vardır (67).

Klinik ortamda safra çamuru neredeyse her zaman ultrasonografik bir tanıdır (68). Klinikte nadiren kullanılmasına rağmen safra kesesi safrasının direkt mikroskopik incelemesi ultrasonografi ile çamur saptanmasına göre çok daha duyarlıdır ve tanıda altın standart olarak kabul edilmelidir (68).

Genel popülasyonda çamurun genel prevalansı nispeten düşüktür (69). Bununla birlikte, hamilelik, hızlı kilo kaybı, seftriakson tedavisi, total parenteral beslenme, oktreotid tedavisi, kemik iliği veya katı organ nakli dahil olmak üzere özellikle yüksek safra çamuru prevalansı ile ilişkili birkaç klinik durum vardır (69).

Safra çamurunun klinik seyri üç şekilde gerçekleşir. Tanı sonrası yapılan kontrol ultrasonunda ya tam rezolüsyon (çoğunlukla) görülür, ya önce kaybolur sonra tekrar ortaya çıkar ya da çamur yerine taş görülür (66).

Çoğunlukla asemptomatiktir ve tesadüfen saptanır. Tıpkı safra taşları gibi klinik olarak takip edilmelidir. Semptom yoksa, sadece takip edin. Biliyer kolik gibi semptomlara neden olduğu veya akut kolesistit, akut pankreatit gibi komplikasyonlara neden olduğu literatürde gösterilmiştir ve bu durumlar varsa hastaya ameliyat önerilir (70).

2.5. AKUT KOLESİSTİT

2.5.1. AKUT TAŞLI KOLESİSTİT

GİRİŞ

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

PATOGENEZ

Sistik kanal tıkanıklığı durumunda akut taşlı kolesistit oluşur. Ancak biliyer kolikten farklı olarak akut kolesistit gelişimi tek başına sistik kanal tıkanıklığı ile tam olarak açıklanamaz (71). Çalışmalar, safra kesesi iltihabı geliştirmek için ek bir faktörün gerekli olduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalarda normalde safrada bulunmayan lizolesitin maddesinin akut kolesistitli hastaların safrasında bulunduğu gösterilmiştir (72).

Enflamatuar mediyatörler, safra kesesi iltihabına ve daha fazla yaygın enflamasyona yanıt olarak salınır (73). Safra kesesi kasılması ve sıvı geri emiliminde rol oynayan prostaglandinler, muhtemelen bu süreçte merkezi bir rol oynamaktadır (74). Prostaglandin hipotezi, prostaglandin inhibitörlerinin intralümenal safra kesesi basıncını azaltabileceği ve biliyer koliği rahatlatılabileceği gözlemiyle desteklenmektedir (75).

Safra yollarındaki safra enfeksiyonu muhtemelen kolesistit gelişiminde rol oynar; ancak, kolesistitli tüm hastalarda safra enfekte değildir. Bu gözlem, aerobik ve anaerobik kültür için safra kesesi ve ortak safra kanalından safra örneklerinin alındığı 467 deneğin yer aldığı bir çalışmada gösterilmiştir (76).

Akut kolesistitte safra kesesinin histolojik değişiklikleri hafif ödem ve akut inflamasyondan nekroz ve kangrene kadar değişebilir. Bazen bir taşın sistik kanalda uzun süre kalması, renksiz, mukoid sıvı ile dolu olan safra kesesinin şişmesine neden olabilir. Beyaz safra mukoseli olarak bilinen bu durum, safra kesesine safranin

girmemesi ve safra kesesinde tüm bilirubinin yeniden emilmesinden kaynaklanır (3).

KLİNİK ŞÜPHE VE TANI

Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, ateş ve lökositoz ile başvuran bir hastada akut kolesistitten şüphelenilmelidir. Fizik muayenede pozitif Murphy bulgusu tanıyı destekler (77). Ancak öykü, fizik muayene ve laboratuvar test bulguları tanı koymak için yeterli değildir.

Akut kolesistit tanısı, safra kesesi duvar kalınlaşması veya ödemi, sonografik Murphy bulgusu veya kolesintigrafi sırasında safra kesesinin dolmamasını gerektirir. Çoğu durumda tanı karın ultrasonu ile konulabilir. Ultrasonografiye rağmen tanı net değilse kolesintigrafi yapılır.

Abdominal BT ve MRCP genellikle gerekli değildir; ancak komplikasyon şüphesi olan hastalarda veya alternatif tanıları ekarte etmek için yapılabilir. Oral kolesistografinin safra kesesi duvar ödemi göstermemesi ve tamamlanması günler sürmesi nedeniyle akut kolesistit tanısında yeri yoktur.

Tokyo Kılavuzu 2018'de; Akut kolesistit için fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme testlerini içeren tanı kriterleri belirlendi. Buna göre, akut kolesistit için tanı kriterleri şunlardır (4):

Tablo 1: Akut kolesistit tanı kriterleri (4)

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

ÖYKÜ

Akut kolesistitli hastalar tipik olarak, en yaygın olarak sağ üst kadranda veya epigastriumda olmak üzere karın ağrısından şikâyet ederler. Karakteristik olarak, akut kolesistit ağrısı sürekli, şiddetli ve tipik olarak uzun sürelidir. Ağrı sağ omuza veya sırtta yayılabilir. İlişkili şikayetler ateş, mide bulantısı, kusma ve iştah kaybını içerebilir. İlk ağrı başlangıcından bir saat veya daha fazla önce yağlı gıda alımı öyküsü vardır.

FİZİK MUAYENE

Akut kolesistitli hastalar genellikle kötü görünümlü, ateşli ve taşikardiktir. Hastalar genellikle muayene masasında hareketsiz yatar; çünkü kolesistit, hareketle şiddetlenen gerçek lokal paryetal peritoneal inflamasyon ile ilişkilidir. Karın muayenesinde genellikle istemli veya istemsiz defans vardır. Hastalar genellikle pozitif bir Murphy işaretine sahiptir. Murphy'nin işareti akut kolesistit için oldukça duyarlıdır ancak spesifik değildir (78). Yaşlılarda hassasiyet azalabilir.

Komplikasyonları olan hastalarda sepsis (kangren), jeneralize peritonit (perforasyon), abdominal krepitasyon (amfizematöz kolesistit) veya bağırsak tıkanıklığı (safra taşı ileusu) belirtileri olabilir.

LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Hastalarda tipik olarak sola kaymalı bir lökositoz vardır. Serum total bilirubin ve ALP konsantrasyonlarındaki yükselmeler komplike olmayan akut kolesistitte nadirdir; çünkü tıkanıklık safra kesesi ile sınırlıdır. Bu değerlerde bir artış varsa kolanjit, koledokolitiazis veya Mirizzi sendromu (distal sistik kanalda sıkışmış ve ana safra kanalına dıştan basıya neden olan bir safra taşı) gibi durumlardan şüphelenilmelidir. Bununla birlikte, bu komplikasyonların olmadığı durumlarda bile hiperbilirubinemi ve sarılık ile birlikte serum aminotransferazları ve amilazın hafif yükselmeleri bildirilmiştir (79).

Amfizemli kolesistitli hastalarda, klostridial enfeksiyondan kaynaklanan

hemolize bağılı olarak hafif ila orta dereceli konjuge olmayan hiperbilirubinemi olabilir.

TANISAL GÖRÜNTÜLEME

Ultrasonografi

Sağ üst kadrın karın ağrısı ve ateşin klinik ortamında safra taşlarının varlığı akut kolesistit tanısını destekler, ancak tanisal değildir. Ek sonografik özellikler şunları içerir: Safra kesesi duvar kalınlaşması (4 ila 5 mm'den fazla), perikolesistik sıvı veya ödem (çift duvar işareti), sonografik Murphy işareti.

Akut kolesistit tanısında ultrasonografinin doğruluğunu değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Akut kolesistit tanısı için düzeltilmiş duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %88 ve %84 idi (80). Ultrasonografi küçük taşları veya çamuru tespit edemeyebilir. Bu durumda EUS yapılabilir (81).

Kolesintigrafi (Hepatik İminodiasetik Asit (HIDA) Taraması)

^{99m}Tc-hepatik iminodiasetik asit (yaygın olarak HIDA taraması olarak anılır) kullanılarak yapılan kolesintigrafi, ultrasonografiden sonra tanı belirsiz kalırsa endikedir. HIDA etiketli teknesyum; İntravenöz olarak enjekte edilir, daha sonra seçici olarak hepatositler tarafından alınır ve safra ile atılır. Sistik kanal açıksa izleyici safra kesesine girerek konsantrasyona gerek kalmadan görülmesine neden olur. HIDA taraması aynı zamanda ortak safra kanalı ve ampulla açıklığının gösterilmesinde de yararlıdır. Normalde ortak safra kanalı, safra kesesi ve ince bağırsakta kontrastın görülmesi 30 ila 60 dakika içinde gerçekleşir. Gecikmeli görüntüler (3-4 saatte) safra kesesi 60 dakika içinde görüntülenemediğinde elde edilir. Bu aşamada hastaya morfin verilir. Morfinden 30 dakika sonra veya gecikmiş görüntülerde safra kesesinin olmaması akut kolesistit için tanı koydurucudur. Bu genellikle akut kolesistitin neden olduğu sistik kanal tıkanıklığı veya tıkayıcı bir taşla bağılı ödem nedeniyle oluşur (3).

Kolesintigrafinin akut kolesistit için duyarlılığı yaklaşık yüzde 90-97 ve özgüllüğü yüzde 71-90'dır (82). Morfin, Oddi basıncının sfinkterini artırır ve

radyoaktif izleyicinin sistik kanala girmesi için daha uygun bir basınç gradyanına neden olur. Bu değişiklik, standart HIDA taramasının yanlış olmasına neden olur.

Olumlu sonuçlarla ilişkili olabileceği kritik hastalarda özellikle yararlı olduğu düşünülmektedir (83).

Seçilmiş Hastalarda Ek Değerlendirme

Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

MRCP, akut kolesistitli hastalarda ve karaciğer transaminazlarında, total bilirubinde veya ultrasonda ortak safra kanalı dilatasyonunda yükselmeler olan hastalarda, eşlik eden koledokolitiazisi değerlendirmek için yapılır. MRCP intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarını değerlendirmek için non-invaziv bir tekniktir. MRCP, sistik kanaldaki taşları saptamada ultrasondan üstündür ancak safra kesesi duvar kalınlaşmasını saptamada ultrasondan daha az hassastır (84).

Bilgisayarlı Tomografi

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

Abdominal BT, akut kolesistiti teşhis etmek için rutin olarak gerekli değildir, ancak diğer etiyolojileri dışlamak için genellikle karın ağrısı olan hastaların ilk değerlendirmesinde yapılır. Akut kolesistit BT bulguları arasında safra kesesi duvar ödemi ve perikolesistik sıvı yer alır (85). Akut kolesistit için abdominal BT'nin duyarlılığı %94'tür, ancak özgüllüğü düşüktür (%59). Çoğu taş safra ile izodens olduğu için BT safra taşlarını da tespit edemeyebilir (86).

AYIRICI TANI

Biliyer Kolik

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

uyandırmalıdır. Biliyer kolikli hastalarda akut kolesistitten farklı olarak halsizlik veya ateş gibi yapısal semptomlar görülmez, peritoneal bulgular normaldir ve laboratuvar tetkikleri normaldir.

Akut Kolanjit

Akut kolanjit sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve lökositoz ile kendini gösterebilir. Akut kolesistitli hastalardan farklı olarak, hastalarda laboratuvar testlerinde kolestaz ve görüntülemelerde biliyer genişleme vardır. Hastaların hem akut kolanjit hem de akut kolesistit olabileceğini not etmek önemlidir.

Fitz - Hugh Curtis Sendromu

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

Epigastrium veya sağ üst kadranda ağrısına neden olabilen diğer durumlar (örneğin, akut pankreatit, peptik ülser hastalığı) genellikle ortaya çıktıkları klinik ortam ve uygun teşhis çalışmaları yapılarak akut kolesistitten ayırt edilebilir.

KOMPLİKASYONLAR

Tedavi edilmezse, kolesistit semptomları 7 ila 10 gün içinde azalabilir. Bununla birlikte, akut kolesistit şüphesi olan hastalar, komplikasyonların sık görülmesi ve ciddi olma potansiyeline sahip olması nedeniyle kesin tedavi gerektirir.

Gangrenöz Kolesistit

Gangrenöz kolesistit, kolesistitin en sık görülen komplikasyonudur (vakaların yüzde 20'sine kadar), özellikle yaşlı hastalarda, diyabetli hastalarda veya tedaviyi geciktirenlerde (55). Diğer kolesistit semptomlarına ek olarak sepsis benzeri bir tablonun varlığı tanıyı düşündürür ancak ameliyattan önce gangren şüphelenilmeyebilir.

Perforasyon

Safra kesesinin delinmesi, vakaların yaklaşık yüzde 10'una neden olur ve genellikle geç teşhis edilen veya ilk tedaviye yanıt vermeyen hastalarda görülür. Perforasyon sıklıkla lokalizedir ve kangren geliştikten sonra safra kesesinin fundusunda ortaya çıkar (87). Ortaya çıkan perikolesistik apse palpe edilebilir ve abdominal bilgisayarlı tomografide görüntülenebilir. Daha az yaygın olarak, peritonda serbest perforasyon vardır, bu da yaygın peritonite yol açar ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Amfizematöz Kolesistit

Amfizematöz kolesistit, safra kesesi duvarının gaz oluşturan organizmalarla (*Clostridium welchii* gibi) sekonder enfeksiyonundan kaynaklanır (88). Akut kolesistitli diğer hastalar gibi, amfizematöz kolesistitli hastalar da genellikle sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma ve düşük dereceli ateş ile başvururlar. Peritoneal bulgular genellikle yoktur; ancak nadiren safra kesesine bitişik karın duvarında krepitasyon saptanabilir. Böyle bir krepitasyon tanı için önemli bir ipucudur.

Etkilenen hastalar genellikle beşinci ila yedinci dekatlardaki erkeklerdir ve yaklaşık üçte biri ila yarısı diyabetlidir (89). Hafif ila orta derecede konjuge olmayan hiperbilirubinemi mevcut olabilir (klostridial enfeksiyonun neden olduğu hemoliz nedeniyle). Ultrasonda safra kesesi duvarındaki hava, üstteki bağırsak gazıyla karışabilir.

Amfizematöz kolesistit sıklıkla kangren, perforasyon ve diğer komplikasyonların gelişimini tetikler (89). İzole edilebilecek diğer organizmalar arasında *Escherichia coli* (yüzde 15), stafilokoklar, streptokoklar, *Pseudomonas* ve *Klebsiella* bulunur.

Kolesistoenterik Fistül

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

vakalarının %2-3'ünde görülür, ancak nadiren akut taşlı kolesistitin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çoğu fistül kolesistoduodenal fistül iken, yaklaşık yüzde 15'i kolesistokoloniktir ve en yaygın olarak hepatik fleksuradadır (90). Bir kolesistokolonik fistülün semptomları arasında safra asidi ishali ve nadiren safra taşı ileusuna bağlı barsak tıkanıklığı yer alır.

Safra Taşı İleusu

Genellikle 2,5 cm'den daha büyük olan bir safra taşının kolesistoenterik fistülden geçişi, mekanik barsak tıkanıklığı gelişimine yol açabilir. Oklüzyon genellikle terminal ileumun en dar kısmında, ileoçekal valvin yaklaşık 60 cm proksimalinde meydana gelir (91).

AKUT KOLESİSTİT ŞİDDET DÜZEYİ

Akut kolesistit için Tokyo Kılavuzu 2013'te ciddiyet derecelendirmesi için kullanılan değerlendirme kriterleri çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır; Hayati prognoz, hastanede kalış süresi, açık cerrahiye geçiş ve tıbbi maliyetler gibi parametrelerle anlamlı şekilde ilişkilendirilmiş ve klinik uygulamada yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu kriterler, Tokyo Kılavuzu 2018'de herhangi bir değişiklik yapılmadan yerini almıştır (4).

Tablo 2: Akut kolesistit şiddet düzeyi (4)

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

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

TEDAVİ

Kolesistektomi, akut taşlı kolesistit tedavisinin temel dayanağıdır. Cerrahi olarak yüksek riskli adaylar, antibiyotik ve safra kesesi drenajı ile cerrahi olmayan tedaviden fayda görebilir. Akut inflamasyonun çözülmesinden sonra cerrahi riski artan bireyler, tekrarlayan semptomları önlemek için elektif safra kesesi ameliyatı geçirmelidir.

Destekleyici bakım

Akut taşlı kolesistit teşhisi konan hastalar hastaneye yatırılmalı ve aşağıdakileri içeren destekleyici bakım sağlanmalıdır (6): İntravenöz hidrasyon, elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi, ağrı kontrolü, intravenöz antibiyotikler, hastanın oral alımının kesilmesi.

Ağrı kontrolü

Akut kolesistitli hastalarda ağrı kontrolü genellikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) veya opioidler ile sağlanabilir.

Biliyer koliği olan hastalarda öncelikle NSAI (örn. ketorolak) tercih edilir. Tedavi genellikle semptomları 20 ila 30 dakika içinde çözer. Morfin, hidromorfon veya meperidin gibi opioidler; NSAID'lere kontrendikasyonları olan veya bir NSAID ile yeterli ağrı giderme elde edemeyen hastalar için uygun bir tedavidir; bu, komplike olmayan biliyer kolik ile karşılaştırıldığında akut kolesistitli hastalarda daha yaygın

olabilir.

Meperidin safra taşı hastalarında geleneksel olarak tercih edilen opioid olmasına rağmen, Oddi sfinkteri üzerindeki etkisinin morfinden daha az olduğu düşünüldüğünden; sistematik bir inceleme, tüm opioidlerin Oddi'nin sfinkter basıncını arttırdığını bulmuştur (51). Bu nedenle, özellikle morfinin meperidin'den daha az sıklıkta dozlama gerektirdiği göz önüne alındığında, morfinden kaçınmak için yeterli veri yoktur.

Yeterli analjeziye rağmen ağrının ilerlemesi, yüksek riskli hastalarda cerrahi veya safra kesesi drenajı gibi müdahaleleri gerektirebilecek, hastalığın klinik olarak ilerlediğini gösterir.

Antibiyotikler

Akut kolesistit primer olarak inflamatuvar bir süreçtir, ancak sistik kanal obstrüksiyonu ve safra stazı sonucu safra kesesinin sekonder enfeksiyonu gelişebilir (92). Safra kesesi ampiyemi ve perikolesistik apse oranları genellikle düşüktür; bununla birlikte, hastalarda komplike olmayan akut kolesistit nedeniyle hayatı tehdit eden gram negatif sepsis gelişebilir. Bu nedenle antibiyotikler sıklıkla sepsis ve yara enfeksiyonuna karşı profilaktik olarak uygulanmaktadır (93).

Tokyo Kılavuzu 2018'de akut kolesistitli hastalarda antimikrobiyal tedavi için şöyle belirtilmiştir (94): Akut kolanjit ve kolesistit, zamanında uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde hala ölümcül hastalıklardır. Septik şoklu hastalar için uygun antimikrobiyal tedavi bir saat içinde uygulanmalıdır. Daha az akut hastalığı olan diğer hastalarda tedavi tanıdan sonraki 6 saat içinde uygulanmalıdır. Akut kolanjit ve kolesistitte antimikrobiyal tedavinin birincil amacı hem sistemik septik yanıtı hem de lokal inflamasyonu sınırlamak, yüzeysel yara, fasya veya organ boşluğunda cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemek ve intrahepatik apse oluşumunu önlemektir. Akut kolesistit için antimikrobiyal tedavinin rolü, şiddetine ve patolojiye bağlı olarak değişir. Erken ve ciddi olmayan vakalarda karşılaşılan patolojide bakterilerin önemli bir rol oynadığı açık değildir. Bu hastalarda antimikrobiyal tedavi en iyi ihtimalle profilaktiktir ve enfeksiyona ilerlemeyi önler. Sistemik inflamatuvar yanıtın klinik belirtileri olan daha ilerlemiş, orta şiddetli veya şiddetli vakalarda, antimikrobiyal

tedavi terapötiktir ve safra kesesi alınana kadar antimikrobiyal tedavi gerekebilir.

Ampirik antibiyotik tedavisi endike olduğunda, seçilen ajanlar gram-negatif basiller ve anaeroblar dahil olmak üzere Enterobacteriaceae familyasının en yaygın patojenlerini kapsamalı ve safrada yeterli konsantrasyonlara ulaşmalıdır (92). Bir çalışmada, kolesistitli hastaların yüzde 46'sında pozitif safra kültürleri bulundu. Safra kesesi veya ortak safra kanalındaki en yaygın bakteriler *Escherichia coli* (%41), *Enterococcus* (%12), *Klebsiella* (%11) ve *Enterobacter*'dir (%9) (94). Herhangi bir işlemin başında safra kültürleri alınmalıdır. Safra kesesi safrası, derece I şiddeti olanlar hariç tüm akut kolesistit vakalarında kültürlenmelidir. Kolesistektomi sırasında safra kesesi perforasyonu, amfizematöz değişiklikler veya nekroz fark edildiğinde safra ve doku kültürleri önerilir. Birinci derece toplum kökenli akut kolesistit için kan kültürleri rutin olarak önerilmemektedir (95).

Akut kolanjit ve akut kolesistit tedavisine yönelik Tokyo Kılavuzu 2018'de kullanılabilecek rejimler ve süreleri belirlenmiştir (Şekil 4, Şekil 5)(95).

Akut kolesistitte antimikrobiyal tedavi rejimleri

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

Şekil 4: Akut kolesistitte antimikrobiyal tedavi rejimleri (95)

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

Şekil 5: Akut kolesistitte antimikrobiyal tedavi süreleri (95)

Her hasta kategorisinde bir antibiyotik rejimi seçimi, her kurumun antibiyogramı ve formülü dikkate alınarak yerel uygulamaya göre belirlenir. Seçilen ajanlar daha sonra kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre uyarlanmalıdır (96).

Şekil 4'e ek olarak, III. derece toplum kökenli akut kolanjit ve kolesistit ve sağlık hizmetiyle ilişkili akut biliyer enfeksiyonlar için vankomisin önerilir. Vankomisine dirençli Enterococcus'un (VRE) hastada kolonize olduğu biliniyorsa, önceki tedavi vankomisin içeriyorsa ve/veya organizma toplumda yaygınsa linezolid veya daptomisin önerilir. Ayrıca, III. derece toplum kaynaklı akut kolesistit için, neden olan organizmalar tanımlanana kadar başlangıç tedavisi (ampirik tedavi) olarak anti-psödomonal aktiviteye sahip ajanlar önerilir. Biliyer enterik anastomoz varsa, metronidazol, tinidazol veya klindamisin kullanımını içeren anti-anaerobik tedavi garanti edilir. Kültürlenmiş izolatların duyarlılığı biliniyorsa veya β -laktam alerjisi olan hastalarda florokinolonların kullanılması önerilir. Dirençli izolatlar hastaların %20'sinden fazlasında görülürse ampirik tedavi önerilir. Özellikle lokal bölgede duyarlılık %80'in üzerinde kalırsa başlangıç tedavisi olarak ampisilin/sulbaktam kullanılabilir. Ancak dünyanın birçok yerinde hassasiyetinin azaldığı bildirilmiştir.

Şekil 5'e ek olarak, derece I ve II akut kolesistitli hastalar için antimikrobiyal tedavi sadece ameliyattan önce ve ameliyat sırasında önerilir. Enfeksiyon kaynağı kontrol edildikten sonra, III. Dereceli akut kolesistitli hastalarda 4 ila 7 günlük antimikrobiyal tedavi önerilir. Perikolesistik apse veya safra kesesi perforasyonu olan hastalara da Şekil 5'te listelenen antimikrobiyal rejimlerle tedavi sunulur. Hastanın ateşi geçene, beyaz kan hücresi sayımı normale dönene ve karın bulgusu kalmayana kadar tedaviye devam edilmelidir.

Acil durum kolesistektomisi için endikasyonlar

Destekleyici tedaviye rağmen aşağıdaki durumlarda acil kolesistektomi endikedir:

1- Komplike akut kolesistit

Safra kesesi kangreni, perforasyon ve amfizematöz kolesistit gibi komplike akut kolesistit, acil kolesistektomi olmaksızın ölümcül olabilir. Görüntüleme çalışmalarında safra kesesi perforasyonu ve amfizematöz kolesistit sıklıkla saptanabilir.

Radyolojik olarak gangrenöz kolesistiti nongangrenöz kolesistitten ayırmak zordur. Gangrenöz kolesistit için spesifik görüntüleme bulguları yoktur (97). Gangrenöz kolesistit vakalarının sadece yüzde 9'una ameliyat öncesi teşhis konur (98).

2- Hastalığın ilerlemesi

Yüksek ateş, hemodinamik instabilite veya optimal destekleyici tedaviye (antibiyotikler ve safra kesesi drenajı dahil) rağmen devam eden ağrı gibi ilerleyici semptom ve bulgular, akut kolesistitin bir komplikasyonunun göstergesidir ve kolesistektomi için tetiklenmelidir.

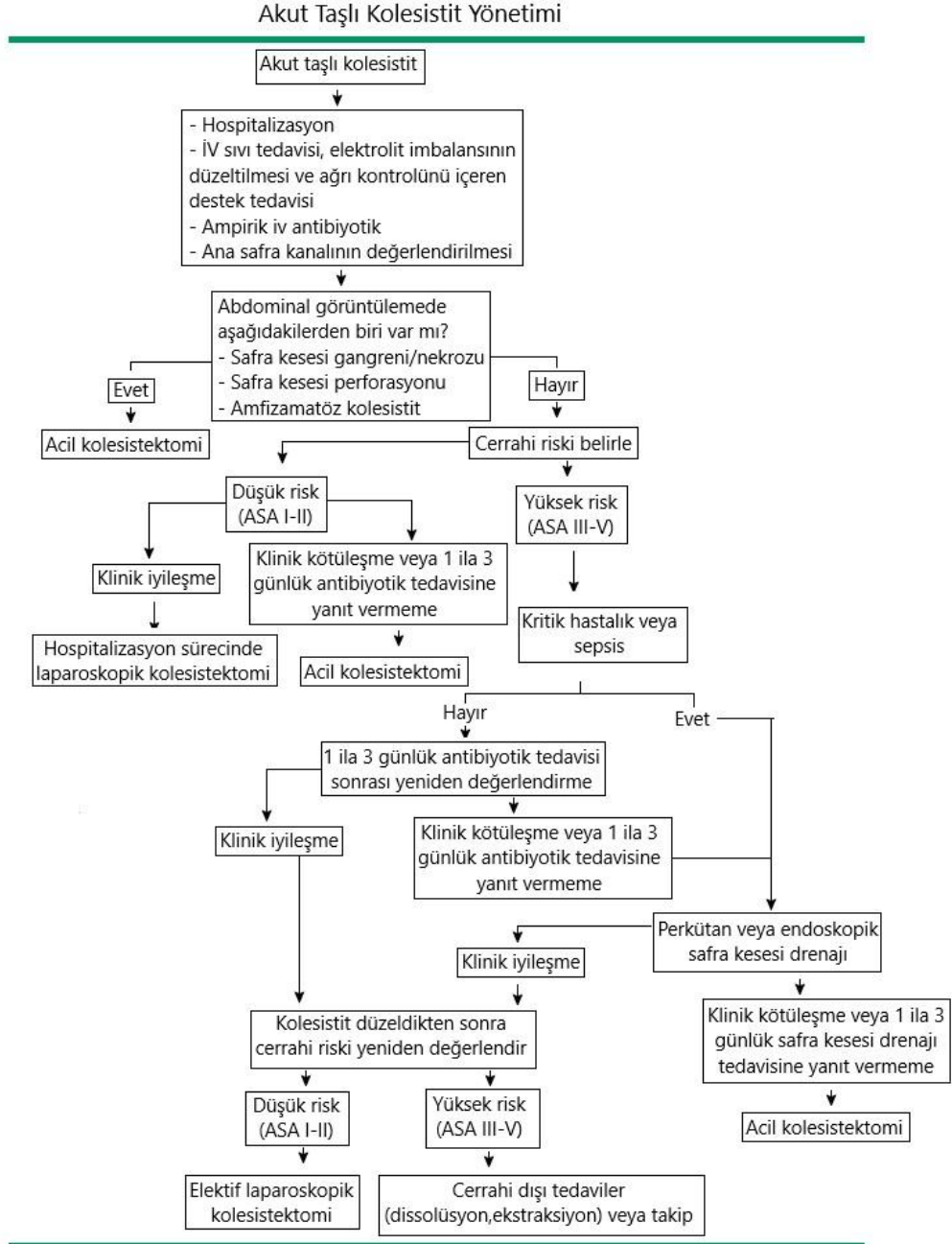
Hastanın cerrahi riskinin belirlenmesi

Bir hastada akut kolesistit gibi safra taşlarıyla ilgili semptomlar veya komplikasyonlar geliştiğinde kesin tedavi önerilir, çünkü tedavi edilmediği takdirde başka semptomlar veya komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Akut kolesistit komplikasyonları arasında yaşamı tehdit edebilen kangren ve safra kesesi perforasyonu yer alır. Kesin tedavinin seçimi ve zamanlaması semptomların ciddiyetine ve hastanın kolesistektomi için genel cerrahi riskine bağlıdır. Akut taşlı kolesistitli hastalarda kolesistektomi altın standart tedavidir. Acil ameliyat gerektirmeyen hastalarda safra kesesi ameliyatının erken mi yoksa geç mi yapılması gerektiğini belirlemek için risk sınıflandırması yapılmalıdır.

Basitliği nedeniyle pratikte American Society of Anesthesiologists (ASA) fiziksel durum sınıflamasının kullanılması sıklıkla tercih edilmektedir (99). Genel olarak, düşük riskli (ASA I veya II) akut taş kolesistitli hastalarda erken kolesistektomi, yüksek riskli hastalarda (ASA III, IV veya V) hastalıkları

olmadıkça erken kolesistektomi yapılmalıdır. İlerler ve nonoperatif tedaviye yanıt verir (100).

Akut taşlı kolesistit tedavisi için yönetim algoritması Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6: Akut taşlı kolesistit yönetimi algoritması (100)

1- Düşük riskli hastalar

Akut taş kolesistit ile hastaneye başvuran ancak acil kolesistektomi endikasyonu olmayan ASA I veya II hastalarında, ilk hastanede kalış sırasında kolesistektomi önerilir.

Hastanede yatış sırasında cerrahi mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Erken kolesistektominin daha düşük perioperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu konusunda herkes hemfikir olsa da, erken cerrahinin nasıl olması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Çeşitli yazarlar veya dernekler, kolesistektominin hastaneye yatıştan veya semptomların başlamasından sonraki 3, 7 ve 10 gün içinde yapılmasını veya enflamasyonun azalmasına izin vermek için ameliyatı bir süre (örneğin 45 gün) ertelemeyi savunmuştur.

Kolesistektominin zamanlaması

Akut kolesistit ile başvuran hastalarda kolesistektominin zamanlaması literatürde yoğun bir şekilde tartışılmaktadır. Literatürde erken kolesistektomi terimi, semptomların başlamasından itibaren 3, 7 veya 10 gün içinde gerçekleştirilir; Gecikmiş kolesistektomi terimi, ilk tanıdan 7, 45 gün veya 6 hafta sonra yapılan kolesistektomi olarak tanımlanmıştır (101). Büyük veri tabanı incelemelerinden ve randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar genellikle ilk hastaneye yatışta erken uygulanan kolesistektomiyi daha iyi sonuçlar ve daha düşük maliyetle ilişkilendirir (6).

Gecikmiş laparoskopik kolesistektomi ile karşılaştırıldığında, erken laparoskopik kolesistektominin daha az yara enfeksiyonu, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az iş günü kaybı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca erken cerrahinin mortalite, safra yolu yaralanması, safra kaçağı gibi genel komplikasyonları artırmadığı ve açık cerrahiye geçiş olduğu gösterilmiştir (102).

Lokal inflamasyon semptomların ilk başlangıcından 72 saat sonra arttıktan, diseksiyonu daha az hassas hale getirdiğinden, cerrahi komplikasyonların şiddetini artırdığından ve açık dönüşümü daha olası hale getirdiğinden, erken cerrahinin gerçekleştirilmesi de daha kolaydır. Ancak laparoskopiden açık tekniğe geçiş oranı

daha yüksektir.

Yüksek olmasına rağmen semptomların başlamasından 72 saat sonra cerrahinin hala güvenli olduğunu gösteren veriler vardır (103). Akut kolesistit ve 72 saatten uzun süredir semptomları olan 86 hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, başvuru anında erken laparoskopik kolesistektominin güvenli olduğu gösterilmiştir (104). Başka bir çalışmada akut kolesistitli hastalara semptomların süresinden bağımsız olarak erken laparoskopik kolesistektomi önerilebileceği öne sürülmüştür (105).

2013 Tokyo Kılavuzları, ameliyatın semptomların başlamasından sonraki 72 saat içinde yapılmasını tavsiye etse de, bazı hastalar semptomlar üç günden fazla devam ettikten sonra başvurduklarından bu her zaman pratik değildir (106). Güncellenen 2018 Tokyo Kılavuzları, erken kolesistektominin semptomların başlamasından 72 saat sonra hastalarda hala fayda sağladığı sonucuna varmıştır ve ne kadar zaman geçerse geçsin, akut taşlı kolesistitli düşük riskli hastalar için erken kolesistektomi önerilmektedir (6).

2016 Dünya Acil Cerrahi Derneği (WSES) kılavuzları, semptomların başlamasından sonraki 10 gün içinde tamamlanması koşuluyla akut taşlı kolesistit için erken laparoskopik kolesistektomiye önermektedir (101). 10 günden fazla semptomu olan hastalarda hastalık ilerlemedikçe erken kolesistektomi yapılmamalı; Kolesistektomiye 45 gün ertelemek bu hastalarda inflamasyonun azalması için daha güvenli bir seçenektir.

Cerrahi yaklaşım

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

Akut kolesistit için açık ve laparoskopik kolesistektomiye karşılaştıran 10 çalışmanın sistematik derlemesi ve meta-analizinde; Laparoskopik cerrahi, daha düşük mortalite, morbidite, postoperatif yara enfeksiyonu ve pnömoni oranları ve hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir. Safra kaçağı oranı, intraoperatif kan

kaybı ve operasyon süresi açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (107).

Ancak akut kolesistit için laparoskopik kolesistektomi, diğer safra kesesi hastalıklarına göre cerrahi ve teknik olarak daha zorlayıcı olabilir. Calot üçgeninde şiddetli inflamasyon, yapışıklık ve kanama veya şüpheli safra kanalı yaralanması ile karşılaşıldığında; Subtotal kolesistektomi, antegrad kolesistektomi veya açık cerrahiye geçiş gibi alternatif bir teknik uygulanmalıdır (6).

Tek kesikli laparoskopi, mini laparoskopi, robotik yardımcı laparoskopi ve doğal orifis translüminal endoskopik cerrahi (NOTES) gibi diğer minimal invaziv teknikler semptomatik kolelitiazisli hastaların tedavisinde kullanılmış olsa da, bunların akut kolesistitli hastaların tedavisindeki rolü bu yeni teknolojilerin benimsenmesiyle ilgili teknik zorluklarla sınırlı olan şiddetli inflamasyonun neden olduğu teknik olarak zorlu diseksiyon ve diseksiyondur (108).

2- Yüksek riskli hastalar

Akut taşlı kolesistit ile hastaneye başvuran ancak acil kolesistektomi endikasyonu olmayan ASA III, IV veya V hastalar için acil kolesistektomi yerine cerrahi dışı tedavi önerilir. Bu tür hastalarda potansiyel kolesistektomi riski muhtemelen faydadan daha fazladır.

Ameliyatsız tedavi, tüm hastalar için antibiyotik ve bazı hastalar için safra kesesi drenajından oluşur. Bir ila üç günlük antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen hastalarda safra kesesi drenajı gerekir. Üç günlük safra drenajından sonra herhangi bir iyileşme olmazsa, drenin konumlandırılması veya enfeksiyöz karaciğer apsesi için yeni ceplerin gelişimi için dikkatli bir yeniden değerlendirme gerekir. Hastalar, yüksek riske rağmen kolesistektomiye ihtiyaç duyabilir veya aksi halde kasvetli bir prognozla karşı karşıya kalabilir.

Kolesistit düzeldikten sonra, hastanın ameliyat riski yeniden değerlendirilmelidir. Ameliyat için uygun aday haline gelen hastalara elektif kolesistektomi yapılmalıdır (109). Yüksek risk altında olan hastalarda mekanik litotripsi ile veya tek başına perkütan safra taşı çıkarılması düşünülebilir. Yeniden

kolesistostomi ile medikal tedavi, nüks eden yüksek riskli hastalar için de uygun olabilir (110).

Antibiyotik tedavisi

Yüksek riskli hastalarda kolesistektomi yüzde 19'a varan ölüm oranı taşır (111). Bu tür hastalarda kolesistektominin potansiyel riski muhtemelen faydalarından daha fazladır ve başlangıçta antibiyotik tedavisi ve barsak istirahatini içeren cerrahi olmayan bir yaklaşım uygulanmalıdır.

Bir ila üç gün antibiyotik tedavisine ve destekleyici tedaviye yanıt vermeyen hastalarda safra kesesi drenajı veya cerrahi gibi ek girişimler gerekir.

Safra kesesi drenajı

Yüksek cerrahi risk taşıyan hastalarda ilk tedavi antibiyotikli safra kesesi drenajıdır. Safra kesesi drenajı ayrıca, antibiyotiklerle bir ila üç günlük tıbbi tedaviden sonra hastalıkta ilerleme gösteren veya kayda değer bir klinik iyileşme göstermeyen, ameliyatsız tedavi edilen hastalarda da önerilir (112).

Safra kesesi drenajı, safra kesesinden enfekte safrayı veya irini boşaltarak intralüminal basıncı azaltır ve hem lokal inflamasyonun hem de sistemik hastalığın çözülmesini sağlar, böylece daha sonraki bir zamanda daha düşük bir riskle kolesistektomiye izin verir.

Safra kesesi drenajı perkütan veya endoskopik yöntemlerle yapılabilir. Endoskopik yöntemler transpapiller ve transmural olarak ikiye ayrılır. Perkütan transhepatik drenaj genellikle kolaylık, güvenlik ve düşük maliyet nedeniyle tercih edilmektedir.

Seçilmiş yüksek riskli hastalar için alternatif strateji

Bazı çalışmalarda akut taş kolesistit için yüksek riskli hastalarda bile acil kolesistektomi savunulmaktadır (63). Bazı çalışmalarda yüksek riskli hastalarda acil laparoskopik kolesistektomide perkütan drenaja göre daha yüksek morbidite ve mortalite oranları bulunmuştur. Perkütan safra kesesi drenajı sonrası yapılan

kolesistektomilerde bu oranlar daha düşük bulunmuştur (113).

MORTALİTE VE MORBİDİTE

Tek bir akut kolesistit epizodu için genel ölüm oranı yaklaşık yüzde 3'tür. Ancak belirli bir hastadaki risk, hastanın sağlığına ve cerrahi riskine bağlıdır (114). Genç ve sağlıklı hastalarda ölüm oranı yüzde 1'den azdır, ancak yüksek riskli hastalarda veya komplikasyonları olanlarda yüzde 10'a yaklaşmaktadır.

Çeşitli çalışmalar yaşlılığı kolesistektomi için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte, ayrı bir veri tabanı çalışması, ilk yatışta kolesistektomi yapılan yaşlı hastalara kıyasla ameliyatsız taburcu edilen hastalarda sonraki iki yıl içinde daha yüksek bir mortalite bulmuştur (115). Ayrıca başka bir çalışmada kolesistektomi yapılmadan taburcu edilen hastaların yüzde 38'i safra taşına bağlı olaylar nedeniyle iki yıl içinde tekrar başvururken, kolesistektomi geçirenlerde bu oran yüzde 4 olarak bulunmuştur (116).

Amerikan Cerrahlar Koleji Ulusal Cerrahi Kalite İyileştirme Programı (NSQIP) veri tabanında yapılan bir çalışmada, diyabetli ve diyabetsiz 5460 hastada akut kolesistit tedavisi sonrası sonuçlar değerlendirilmiş; Sonuç olarak, diyabetli 770 hastadaki ölüm oranı, diyabetsiz 4690 hastadan önemli ölçüde yüksek bulunmuş (%4,4'e karşı %1,4) (117).

2.5.1 AKUT TAŞSIZ KOLESİSTİT

GİRİŞ

Taşsız kolesistit safra kesesinin multifaktöriyel patogenezi olan akut nekroinflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle safra kesesi boşalmasının işlev bozukluğu veya hipokinezinin neden olduğu bir kolesistit şeklidir. Tüm akut kolesistit vakalarının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Akut olarak ortaya çıkabilmesine rağmen, tipik olarak daha sinsi bir şekilde ortaya çıkar. Yoğun bakımdaki kritik hastalarda daha sık görülür (118).

PATOGENEZ

Taşırsız kolesistit, safra kesesi stazından ve iskemiden kaynaklanır. Bu daha sonra safra kesesi duvarında lokal bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Safra kesesi uyarısının olmamasından kaynaklanan safra kesesi stazı, organ içindeki basıncın ve safra tuzlarının konsantrasyonunun artmasına neden olur. Bu iskemiye, basınç nekrozuna ve sonunda perforasyona yol açar. Bu statik durum ayrıca enterik patojenlerin tohumlanması ve büyümesini de arttırır (119).

EPİDEMİYOLOJİ

Taşırsız kolesistit tipik olarak hastanede yatan ve kritik hastalarda görülür, ancak taşırsız kolesistit için risk faktörleri olan hastalarda ayaktan tedavi ortamında da ortaya çıkabilir. Açık abdominal aort rekonstrüksiyonu sonrası hastaların yüzde 0,7 ila 0,9'unda, kalp cerrahisi sonrası hastaların yüzde 0,5'inde ve kemik iliği nakli yapılan hastaların yaklaşık yüzde 4'ünde kalkülöz kolesistit bildirilmiştir (120). Hastalar arasında yüzde 40-80 oranında erkek egemenliği vardır (121).

KLİNİK BULGULAR

Taşırsız kolesistitin klinik prezentasyonu, hastalığın ciddiyetine ve altında yatan yatkınlıklara göre değişir. Kritik hastalarda, açıklanamayan ateşin ortaya çıkması taşırsız kolesistitin tek belirtisi olabilir. Fizik muayenede sağ üst kadranda ele gelen kitle ve nadiren sarılık görülebilir (122). Sarılık tipik olarak sepsise bağlı kolestazdan veya ortak safra kanalına uzanan inflamasyonun neden olduğu kısmi biliyer obstrüksiyondan kaynaklanır. Bununla birlikte, ortak safra kanalının bir flegmon (mirizzi sendromu) tarafından dışsal olarak sıkıştırılmasının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Prezentasyon sinsi olabileceğinden safra kesesi nekrozu, kangren veya perforasyon gibi komplikasyonlara bağlı sepsis, şok ve peritonit gelişebilir. Amfizematöz kolesistitli hastalarda sağ üst kadranda krepitasyon olabilir.

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

LABORATUVAR TESTLERİ

Kolesistitli hastalarda laboratuvar testleri spesifik değildir. Hastaların yüzde 70 ila 85'inde lökositöz vardır (77). Anormal karaciğer testleri konjuge hiperbilirubinemi ve serum alkalen fosfataz ve serum aminotransferazlarında hafif bir artışı içerir (122).

KOMPLİKASYONLAR

Akut taşlı kolesistit hastalarına benzer şekilde, taşsız kolesistit komplikasyonları amfizematöz kolesistit, kangren ve perforasyonu içerir (123). Kolesistitli hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde safra kesesi kangreni gelişir ve safra kesesi perforasyonu ile sonuçlanabilir (124). Özellikle amfizematöz kolesistit, hastaları perforasyon riski altına sokar. Genel olarak, taşsız kolesistitli hastaların yaklaşık yüzde 10'unda perforasyon meydana gelir (125). Perforasyon, kolesisenterik fistül, apse oluşumu veya jeneralize peritonit ile serbestçe ortaya çıkabilir. Kangren hastalarında perforasyonu olmayan komplikasyonlar arasında akut pankreatit, kolonun perforasyonu ve ortak hepatik kanalın tıkanması yer alır.

KLİNİK ŞÜPHE VE DEĞERLENDİRME

Belirgin bir kaynağı veya sarılığı olmayan sepsisi olan kritik hastalarda taşsız kolesistitten şüphelenilmelidir. Postoperatif sarılık gelişen hastalarda da düşünülmelidir.

Taşsız kolesistit şüphesi olan hastalarda ultrasonografi ile karın görüntülemesi yapılır (119). Teşhisi kesin olmayan hastalarda, akut taşsız kolesistit kanıtı için kontrastlı karın BT taraması ile karın görüntülemesi yapılır ve diğer akut karın ağrısı nedenleri dışlanır. Ultrasonografi ve batin BT taraması sonrası tanısı net olmayan stabil hastalarda HIDA taraması yapılır (126).

Laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer testleri, pankreas enzimlerini içermelidir. Ek olarak, ürosepsis kanıtı aramak için bir idrar tahlili ve pnömoniyi dışlamak için bir göğüs röntgeni veya BT taraması yapılır. Taşsız kolesistit şüphesi olan tüm hastalardan kan kültürleri alınmalıdır. Kültür

sonuçları ampirik antibiyotiklerin daralmasına neden olabilir.

TEŞHİS

Taşsız kolesistit tanısı, destekleyici görüntüleme bulgularına ve alternatif tanıların dışlanması dayanır. Taşsız kolesistitte, görüntüleme tek başına tanı koymak için yeterince spesifik değildir ve klinik tablo bağlamında yorumlanmalıdır.

AYIRICI TANI

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

YÖNETİM

Taşsız kolesistit tanısı konan hastalar hastaneye yatırılmalı ve hemodinamik durumlarına bağlı olarak monitör veya yoğun bakım ünitesi desteği gerektirebilir. Taşsız kolesistit tedavisi intravenöz sıvılarla destekleyici bakım, ağrı kontrolü, antibiyotik başlanması ve kolesistektomi veya safra kesesi drenajı ile kesin tedaviyi içerir (127)(Şekil 7).

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

Acil kolesistektomi endikasyonlarından birine sahip hastalar tek başına kolesistektomi ile tedavi edilebilir. Acil kolesistektomi endikasyonları şunlardır: Safra kesesi nekrozu, amfizematöz kolesistit, safra kesesi perforasyonu.

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

Acil kolesistektomi endikasyonu olmayan, cerrahi ve anestezi riski düşük olan hastalar (örn. ASA sınıf I veya II), kolesistektomi veya safra kesesi drenajı ile tedavi edilebilir. Karar, mevcut yerel kaynaklara (cerrah, girişimsel radyolog ve endoskopist) ve hasta tercihinine göre verilmelidir (128).

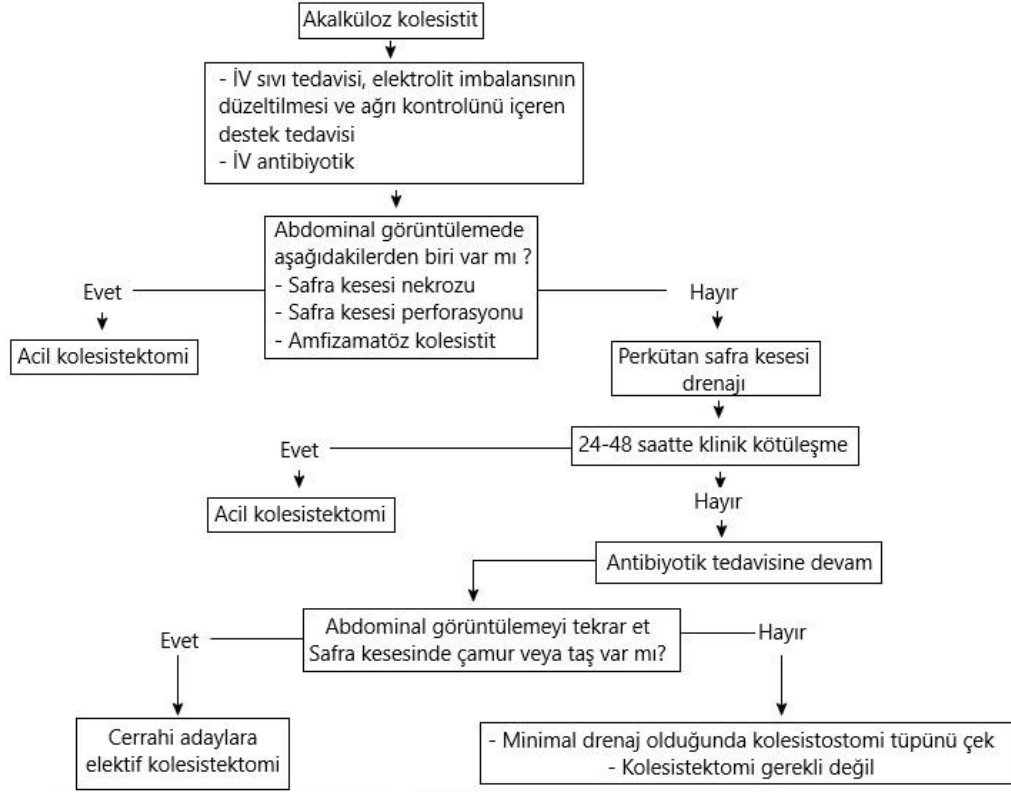
Hastalar tipik olarak safra kesesi drenajı prosedürüne 24 saat içinde yanıt verir. İyileşememe; (inatçı ateş, sepsis belirtileri veya yeni çoklu organ işlev bozukluğunun kanıtı olarak tanımlanır) kangrenli kolesistit, kateterin yerinden çıkması, peritonite neden olan safra kaçağı veya yanlış bir kalkülöz kolesistit tanısına bağlı olabilir. Mortalite nedeniyle bu tür hastalarda kurtarma kolesistektomi gerekir.

Antibiyotiklerle birlikte safra kesesi drenajı prosedürü ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalarda kolesistotomi tüpü, kolesistit düzeldiğinde ve drenaj minimum düzeyde olduğunda çıkarılabilir. Nüks oranı düşük olduğundan ve hastalar sıklıkla yüksek risk altında olduğundan, gerçek akut taşsız kolesistitten sonra aralıklı kolesistektomi tipik olarak gerekli değildir (129). Bununla birlikte, uygun adaylarda varlığı ameliyat endikasyonu olan safra taşı ve çamur varlığını ekarte etmek için hastalar tekrar abdominal ultrasona tabi tutulmalıdır.

PROGNOZ

Taşsız kolesistit, yüksek bir ölüm oranı ile ilişkilidir. Taşsız kolesistitli hastalarda ölüm, eşlik eden tıbbi veya cerrahi durumlara ve tanı hızına bağlıdır. Safra kesesi nekrozu, kangren ve perforasyon, özellikle kritik hastalarda tanı anında sıklıkla mevcuttur ve kötü sonuçlarla ilişkilidir (123). Genel olarak, ölüm oranı yaklaşık yüzde 30'dur ve tedavi gecikirse ölüm oranları yüzde 75'e kadar çıkabilir (124). Taşsız kolesistitli hastaların çoğunda ölüm nedeni çoklu organ yetmezliğine bağlı sepsistir (130).

Akut akalküloz kolesistit yönetimi



Şekil 7: Akut taşsız kolesistit yönetimi algoritması (127)

2.6. DNI

Delta nötrofil indeksi (DNI); Periferik kanda bulunmayan olgunlaşmamış granülositler olarak tanımlanır. Kemik iliğinde bulunan miyelosit, promyelosit ve metamiyositlerin yani granülosit (nötrofil) öncüllerinin ortak adıdır. DNI olgunlaşmamış granülositlerin sayısını gösteren bir belirteçtir.

Delta nötrofil indeksi, periferik kanda dolaşan olgunlaşmamış nötrofil sayısının toplam nötrofil sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Periferik yaymada olgunlaşmamış granülositlerin ölçülmesinde birçok zorluk ortaya çıkar. Periferik yaymada kan düzensiz dağılmadığı için zaman alır ve bir alanda sınırlı sayıda hücre incelenebilir. Teknolojinin ilerlemesi ile tam kan sayımında DNI hızlı ve kolay bir şekilde hesaplanabilmektedir.

Cihazlarda delta n6trofil indeksi hesaplamak için farklı y6ntemler kullanılmaktadır. Bunlardan ilki ışık saçılımı ve floresan emisyon y6ntemidir. Kırmızı kan h6creleri parçalandıktan sonra seyreltilmiş kan, polimetil bazlı RNA ve DNA'ya bağlanan floresan boyalarla boyanır. H6creler, bir yarı iletken lazer kullanılarak bir optik okuyucuda analiz edilir. Işık saçılımı ve fl6oresans emisyonundaki farklılıklara g6re elektronik k6me analizi yapılır. Olgunlaşmamış gran6lositler saptanır (131).

Delta n6trofil indeksini hesaplamak için altın standart y6ntem, akış sitometrisi analizidir. Çok erken gran6lositler dışında, CD11 ile akış sitometri analizi olgunlaşmamış gran6lositleri tespit eder ve DNI'yi hesaplar (131).

Sınırlı sayıda çalışmada sepsis, akut apandisit, menenjit, dekompanse kalp yetmezliği, akut gut atağı, akut pankreatit gibi inflamatuvar s6recin 6n planda olduğu hasta gruplarında delta n6trofil indeksi kullanılmış ve hekimlere hastalığın ciddiyetini belirlemede yol g6sterici olabileceği d6ř6n6lm6řt6r (132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

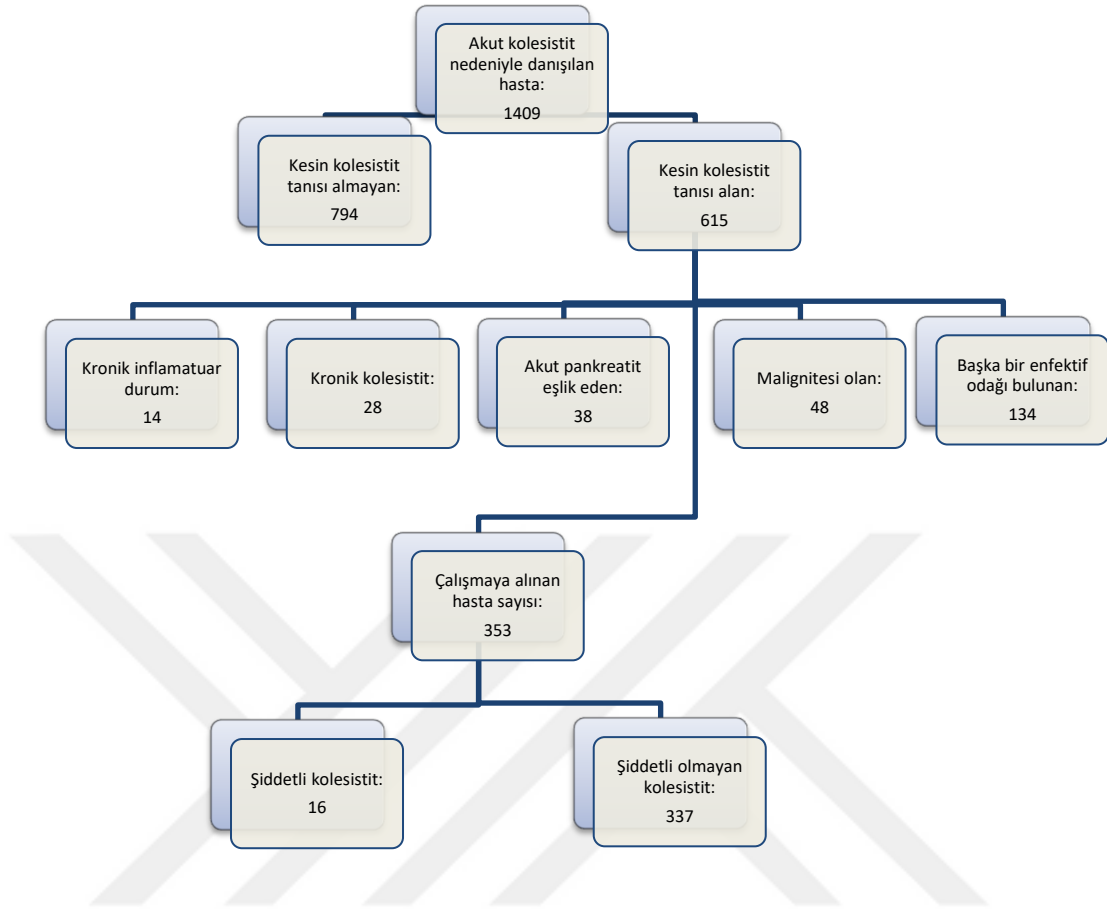
Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 29/06/2022 Tarihli E1-22-2767 Sayılı Etik Kurul onayı alındıktan sonra Ankara Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne (3. Basamak acil tıp kliniği) başvuran hastalar incelendi. Hastalar, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden değerlendirildi. Çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 01 Ocak 2021 ile 01 Ocak 2022 arasında, Ankara Şehir Hastanesi Acil Servisimize TG18'e göre akut kolesistit tanısı alan hastalar dahil edildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- Tokyo kriterlerine göre kesin kolesistit tanısı almayan hastalar
- Kronik kolesistitli hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- Başka bir enfektif odağı olan hastalar
- Akut pankreatit eşlik edenler
- Kronik inflamatuvar durumu olan hastalar

Acil servisten 1 yıl içinde genel cerrahiye konsültasyon yapılan 19020 hastadan 1409 tanesi akut kolesistit nedeniyle danışılmış olup bu hastalar değerlendirildi. Bu hastalardan 794'ü kesin kolesistit tanısı almadığından, 134'ünün başka bir enfektif odağı bulunduğundan, 48'inin malignitesi bulunduğundan, 38'ine akut pankreatit eşlik ettiğinden, 28'i kronik kolesistit olduğundan, 14'ünün kronik inflamatuvar durumu bulunduğundan çalışmaya dahil edilmedi. Bunun sonucunda 353 hasta çalışmaya alındı. Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onamı alınmamış olup örneklem büyüklüğü yapılmadı.



Şekil 8 Hasta Seçimi

Çalışmaya alınan 353 hastanın aşağıda listelenen bilgileri çalışmanın amacına uygun olarak kayıt altına alındı:

1. Demografik özellikler: Yaş, cinsiyet
2. Başvuru şikâyeti: sağ üst kadrın ağrısı, epigastrik ağrı, yaygın karın ağrısı, murphy bulgusu, bulantı-kusma, ateş-titrete, şikâyet başlama süresi
3. Vital bulgular: Kan basıncı, nabız, vücut sıcaklığı, solunum sayısı
4. Hastanın acil servisten sonlanması, yatış süresi, 28 günlük mortalite
5. Laboratuvar:
 - a- Hemogram: Siemens Advia 2120 markalı cihaz ile wbc, neu, lym, hb, plt, DNI
 - b- Kan biyokimya: Siemens Atellica Solution markalı cihaz ile kreatinin, total protein, albumin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, amilaz, lipaz, total bilirubin, indirekt

bilirubin, INR, CRP

6- Kolesistit şiddet bulguları:

a- Şiddetli kolesistit için: Kardiyolojik disfonksiyon, nörolojik disfonksiyon, solunum fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hematolojik fonksiyon bozukluğu

b- Orta şiddetli kolesistit için: Yüksek wbc, ele gelen hassas kitle, 3 günden uzun şikayet süresi, lokal inflamasyon bulguları (gangrenöz kolesistit, amfizematöz kolesistit, perikolesistik apse, hepatik apse, bilier peritonit)

Hastalar şiddetine göre; şiddetli kolesistit ve şiddetli olmayan (hafif ve orta) kolesistit olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar sonlanımına göre; YB yatan ve YB yatmayan (servis yatan ve acilden taburcu olan) olarak iki gruba ayrıldı.

Hastanemiz acil laboratuvarında DNI rutin olarak hemogram cihazında otomatik olarak çalışılmaktadır. Hemogram testi, Advia2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany) tam otomatik kan sayım analizörü ile, DNI parametresi ise yine aynı cihazda DNI= (myeloperoksidaz kanalında ölçülen nötrofil altgrup+eoziyofil altgrup) - (nükleer lobülarite kanalında ölçülen polimorfonükleer alt grup) formülü ile otomatik olarak hesaplandı.

İstatiksel Analiz:

IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanılarak istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. Hastalar şiddetli ve hafif-orta şiddetli olmak üzere iki grupta karşılaştırılmıştır. Şiddet primer sonlanım noktası olmak üzere mortalite belirteçleri ortaya koyulmuştur. Sürekli, sayısal değişkenleri için normal dağılım değerlendirmesi Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca ve min-max olarak ifade edilmiştir. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında tamamı normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Şiddetli kolesistit belirteçlerinin değerlendirilmesinde geriye dönük eliminasyon yöntemi ile multiple lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile de bu belirteçler için mortalite riski değerlendirilerek özgüllük, duyarlılık gibi prognostik prediktif veriler ortaya koyulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 353 hasta alınmış olup hastaların %44,2'si (n=156) kadın, %55,8'i (n=197) erkekti (Tablo 3).

Tablo 3 Hastaların cinsiyete göre dağılımı

	n (%)
Tüm hastalar	353 (100)
Erkek	197 (55,8)
Kadın	156 (44,2)

Dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 54 ± 16 yıl olarak bulundu. Hastaların yaş ortancası 55 yıldır (42-66). Erkek hastaların yaş ortalaması 56 ± 16 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 52 ± 17 yıldır. Erkek hastaların yaş ortancası 57 yıl (45-68), kadın hastaların yaş ortancası 52 yıldır (40-63) (Tablo 4).

Tablo 4 Tüm hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (%25-75)
Tüm hastalar	Yaş (yıl)	54 ± 16	55 (42-66)
Erkek	Yaş (yıl)	56 ± 16	57 (45-68)
Kadın	Yaş (yıl)	52 ± 17	52 (40-63)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %66,3'ü (n=234) hafif, %29,2'si (n=103) orta şiddetli, %4,5'i (n=16) şiddetli kolesistiti. Hastaların %29,2'sinin (n=103) acil servisten taburculuğu, %67,1'inin (n=237) servis yatışı, %3,7'sinin (n=13) yoğun bakım yatışı gerçekleşmiş olup acil serviste vefat eden hasta olmamıştır. Hastaların %98'inin (n=346) 28 günlük mortalitesi bulunmamakta olup %2'si (n=7) 28 gün içinde hayatını kaybetmiştir (Tablo 5).

Tablo 5 Hastaların şiddet, sonlanım ve mortaliteye göre dağılımı

		n	(%)
Şiddet	Hafif	234	66,3
	Orta	103	29,2
	Şiddetli	16	4,5
Acil Sonlanımı	Taburcu	103	29,2
	Servis	237	67,1
	Yoğun Bakım	13	3,7
	Acil Serviste Ex	0	0
28 Günlük Mortalite	Sağ	346	98
	Vefat	7	2

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların %55,2'si erkek (n=186), %44,8'i kadın (n=151); Şiddetli kolesistitli hastaların %68,8'i erkek (n=11), %31,3'ü kadındı (n=5) (Tablo 6). Hastalığın şiddetine göre cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,286).

Tablo 6 Şiddetin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Şiddetli olmayan	Şiddetli	p-değeri
	n (%)	n (%)	
Erkek	186 (55,2)	11 (68,8)	0,286
Kadın	151 (44,8)	5 (31,3)	
Pearson Ki-Kare			

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların yaş ortancası 54 yıldır (40-65). Şiddetli kolesistitli hastaların yaş ortancası 70 yıldır (66-81) (Tablo 7). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Tablo 7 Şiddetin yaşa göre dağılımı

	Şiddetli olmayan	Şiddetli	p-değeri
	Ortanca (%25-75)	Ortanca (%25-75)	<0,001
Yaş (yıl)	54 (40-65)	70 (66-81)	
Mann Whitney-U			

Şiddetli olmayan akut kolesistitli hastaların %99,7'sinin (n=336) sağ üst kadran ağrısı ile başvurduğu bulundu. Buna %61,4 (n=207) ile bulantı-kusmanın, %43,9 (n=148) ile epigastrik ağrının, %32,6 (n=110) ile Murphy bulgusunun, %4,2 (n=14) ile ateş-titreminin, %3 (n=10) ile yaygın karın ağrısının eşlik ettiği bulundu. Şiddetli kolesistitli hastaların hepsinde sağ üst kadran ağrısı mevcuttu. Epigastrik ağrı (p=0,015), yaygın karın ağrısı (p<0,001) ve ateş-titreme (p=0,001) dışında iki grup arasında anamnez ve fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8 Anamnez ve fizik muayene bulgularının şiddete göre dağılımı

		Şiddetli olmayan	Şiddetli	p-değeri
		n (%)	n (%)	
Sağ üst kadran ağrısı	Yok	1 (0,3)	0 (0)	1,000**
	Var	336 (99,7)	16 (100)	
Epigastrik ağrı	Yok	189 (56,1)	4 (25)	0,015*
	Var	148 (43,9)	12 (75)	
Yaygın karın ağrısı	Yok	327 (97)	10 (62,5)	<0,001*
	Var	10 (3)	6 (37,5)	
Murphy bulgusu	Yok	227 (67,4)	9 (56,3)	0,356*
	Var	110 (32,6)	7 (43,8)	
Bulantı-kusma	Yok	130 (38,6)	4 (25)	0,274*
	Var	207 (61,4)	12 (75)	
Ateş-titreme	Yok	323 (95,8)	11 (68,8)	0,001**
	Var	14 (4,2)	5 (31,3)	
*Pearson Ki-Kare				
**Fisher's Exact				

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların şikâyetlerinin başlama süresi ortancası 24 (12-48) saatti. Şiddetli kolesistitli hastaların ise ortancası 96 (48-108) saat idi (Tablo 9). Şikâyet başlangıç süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Tablo 9 Hastaların şikâyet başlama süresinin (saat) şiddete göre dağılımı

	Şiddetli olmayan			Şiddetli			p-değeri
	Ortanca	%25	%75	Ortanca	%25	%75	
Şikâyet süresi(saat)	24	12	48	96	48	108	<0,001
Mann Whitney-U							

Hastaların acil servis başvuru anındaki yaşamsal bulguları karşılaştırıldı. Bu değerler Tablo 10’da gösterildi. Buna göre iki grup arasında istatistiksel olarak tüm yaşamsal bulgular açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 10 Hastaların yaşamsal bulgularının şiddete göre dağılımı

	Şiddetli olmayan	Şiddetli	p-değeri
	Ortanca (%25-75)	Ortanca (%25-75)	
Vücut Isısı (°C)	36 (36-36)	36 (36-37)	<0,001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 (120-120)	110 (90-120)	<0,001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80 (80-80)	70 (50-75)	<0,001
Solunum Sayısı (dk)	15 (15-15)	19 (17-23)	<0,001
Nabız (dk)	80 (80-80)	110 (95-125)	<0,001
Mann Whitney-U			
°C : Santigrat , Dk: Dakika , % : Yüzde , mmHg: Milimetre cıva			

Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin hemogram ve koagülasyon kan tetkiklerinde iki grup arasında LYM ($p=0,007$), HB ($p=0,021$), DNI ($p=0,036$) ve INR ($p=0,005$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer hemogram tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11 Hemogram ve koagülasyon parametrelerinin şiddet ile ilişkisi

	Şiddetli olmayan			Şiddetli			p-değeri
	Ortanca	%25	%75	Ortanca	%25	%75	
WBC	13,91	11,75	16,39	14,12	12,24	17,73	0,531
NEU	11,24	9,01	13,52	11,76	10,74	14,12	0,285
LYM	1,58	1,08	2,04	1,08	,70	1,57	0,007
HB	13,9	12,8	15,1	12,7	10,5	14,0	0,021
PLT	288	232	356	259	224	348	0,491
DNI	0,1	0,1	1,5	1,7	0,1	4,0	0,036
INR	1,1	1,0	1,2	1,2	1,1	1,4	0,005
wbc: Lökosit, neu: Nötrofil, lym: Lenfosit, hb: Hemoglobin, plt: Platelet, DNI: Delta Nötrofil İndeksi, INR: International Normalized Ratio Mann Whitney-U							

Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin biyokimya ve enfektif parametre kan tetkiklerinde iki grup arasında kreatinin ($p<0,001$), albümin ($p<0,001$), ALP ($p=0,006$) ve CRP ($p=0,036$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12 Biyokimya ve enfektif parametrelerin şiddet ile ilişkisi

	Şiddetli olmayan			Şiddetli			p-değeri
	Ortanca	%25	%75	Ortanca	%25	%75	
Kreatinin	0,79	0,68	0,95	2,19	1,08	2,73	<0,001
Total protein	70	65	73	64	59	73	0,073
Albumin	45	41	47	36	31	43	<0,001
AST	22	16	40	32	21	107	0,120
ALT	29	19	51	31	16	84	0,979
ALP	89	72	118	113	95	235	0,006
GGT	38	22	86	55	26	234	0,272
LDH	253	212	306	293	227	390	0,129
Amilaz	46	33	63	46	35	69	0,772
Lipaz	28	23	35	29	21	42	0,781
T. bil	0,8	0,6	1,4	0,9	0,7	2,4	0,390
İ. bil	0,6	0,4	0,8	0,5	0,3	0,9	0,278
CRP	70	10	170	170	45	195	0,036
AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. bil: Total bilirubin, İ. bil: İndirekt bilirubin, CRP: C-reaktif protein Mann Whitney-U							

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların %30,3'ünün (n=102) acil servisten taburculuğu, %68,8'inin (n=232) servis yatışı, %0,9'unun (n=3) yoğun bakım yatışı gerçekleşmiş olup acil serviste vefat eden hasta olmamıştır. Şiddetli kolesistitli hastaların %6,3'ünün (n=1) acil servisten taburculuğu, %31,3'ünün (n=5) servis yatışı, %62,5'inin (n=10) yoğun bakım yatışı gerçekleşmiş olup acil serviste vefat eden hasta olmamıştır (Tablo 13). Her iki grubun acil sonlanımı istatistiksel olarak değerlendirilebilecek sayıda hasta sayısı olmadığı için kıyaslanamamıştır. Fakat şiddetli kolesistit hastalarının yoğun bakıma yatış oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Şiddetli olmayan kolesistit hastalarından 28 gün içerisinde vefat eden hasta oranı %0,6 (n=2) olup şiddetli kolesistit hastalarında bu oran %31,3'tür (n=5) (Tablo 13). Bu iki grup arasında 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 13 Hastaların acil servis sonlanımının şiddete göre dağılımı

		Şiddetli olmayan	Şiddetli	p- değeri
		n (%)	n (%)	
Acil Sonlanımı	Taburcu	102 (30,3)	1 (6,3)	-
	Servis	232 (68,8)	5 (31,3)	
	Yoğun bakım	3 (0,9)	10 (62,5)	
	Acil Serviste Ex	0 (0)	0 (0)	
28 Günlük Mortalite	Sağ	335(99,4)	11(68,8)	<0,001
	Vefat	2(0,6)	5(31,3)	
Pearson Ki-Kare				

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların yatış süresi ortancası 3 (0-4) gün olup şiddetli kolesistitli hastaların ortancası 7 (4-15) gündür (Tablo 14). İki grup arasında yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 14 Hastaların yatış süresinin şiddete göre dağılımı

	Şiddetli olmayan			Şiddetli			p-değeri
	Ortanca	%25	%75	Ortanca	%25	%75	
Yatış Süresi (gün)	3	0	4	7	4	15	<0,001
Mann Whitney-U							

Bundan önce bakılan ve anlamlı çıkan tüm değerler incelendiğinde şiddeti değerlendirmek için, p değeri en anlamlı çıkanlar arasında birbirini etkileyen değerler çıkarıldığında elde edilen veriler ile yapılan multiple lojistik regresyon analizi tablo 15'te gösterilmiştir. Çoklu değişken analizinde sadece epigastrik ağrı, nabız ve kreatinin parametresinin şiddetin öngörülmesinde etkili olduğu hesaplandı.

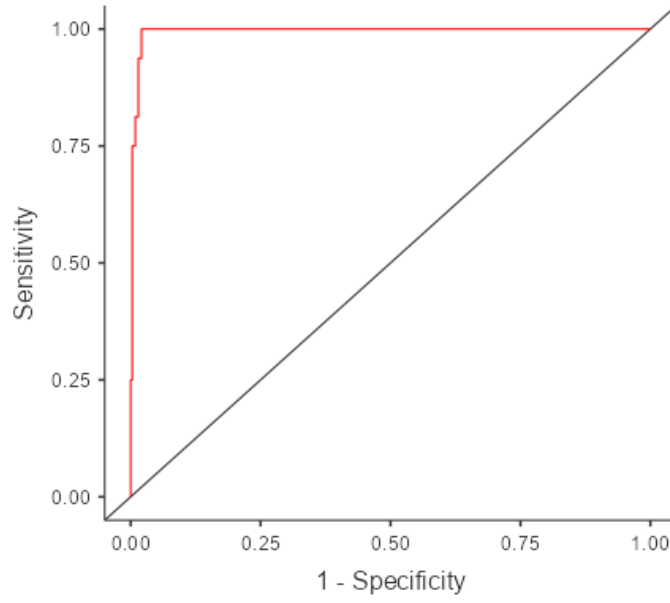
Tablo 15 Multiple Lojistik Regresyon Analizi-Şiddet

Model Coefficients - ŞİDDET							
						95% Confidence Interval	
Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	Lower	Upper
Intercept	-23,261	11,507	-2,021	0,043	7,90E-11	1,27E-20	0,493
Epigastrik	3,802	1,885	2,017	0,044	44,793	1,114	1.801,457
Ateş	1,574	1,431	1,100	0,271	4,828	0,292	79,819
Süre	0,005	0,019	0,253	0,800	1,005	0,967	1,044
Sistolik	-0,038	0,058	-0,657	0,511	0,963	0,859	1,078
Nabız	0,139	0,050	2,784	0,005	1,149	1,042	1,267
Lenfosit	0,069	0,472	0,146	0,884	1,071	0,425	2,702
DNI	0,038	0,069	0,550	0,582	1,039	0,908	1,188
Kreatinin	2,659	0,928	2,866	0,004	14,283	2,318	87,997
Albumin	0,091	0,147	0,620	0,535	1,095	0,822	1,460
AST	-0,009	0,011	-0,855	0,393	0,991	0,971	1,012
ALP	0,009	0,005	1,793	0,073	1,009	0,999	1,020
INR	0,901	1,058	0,851	0,395	2,462	0,309	19,590
CRP	-0,006	0,008	-0,739	0,460	0,994	0,978	1,010
DNI: Delta nötrofil indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, INR: International Normalized Ratio, CRP: C-reaktif protein							
Note. Estimates represent the log odds of "ŞİDDET = Şiddetli" vs. "ŞİDDET = Hafif-Orta"							

Tablo 15'teki değerlere göre lojistik regresyon modelindeki prediktif değer ve buna bağlı olarak ortaya çıkan ROC eğrisi tablo 16 ve Şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 16 Şiddet İçin Prediktif Değer

Prediktif Değerler			
Doğruluk	Spesifite	Sensitivite	AUC
0.986	0.997	0.750	0.995
Not: Cut-off değer 0.5			



Şekil 9 Şiddet için ROC eğrisi

YB yatmayan hastaların %55,6'sı erkek (n=189), %44,4'ü kadın (n=151); YB yatan hastaların %61,5'i erkek (n=8), %38,5'i kadındı (n=5) (Tablo 17). YB yatışına göre cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,672$).

Tablo 17 YB yatışının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	YB yatmayan	YB yatan	p-değeri
	n (%)	n (%)	
Erkek	189 (55,6)	8 (61,5)	0,672
Kadın	151 (44,4)	5 (38,5)	
Pearson Ki-Kare			

YB yatmayan hastaların yaş ortancası 54 yıldır (41-65). YB yatan hastaların yaş ortancası 70 yıldır (66-76) (Tablo 18). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Tablo 18 YB yatışının yaşa göre dağılımı

	YB yatmayan	YB yatan	p-değeri
	Ortanca (%25-75)	Ortanca (%25-75)	<0,001
Yaş (yıl)	54 (41-65)	70 (66-76)	
Mann Whitney-U			

YB yatmayan hastaların %99,7'sinin (n=339) sağ üst kadrın ağrısı ile başvurduğu bulundu. Buna %61,2 (n=208) ile bulantı-kusmanın, %44,4 (n=151) ile epigastrik ağrının, %32,4 (n=110) ile Murphy bulgusunun, %4,1 (n=14) ile ateş-titreminin, %3,5 (n=12) ile yaygın karın ağrısının eşlik ettiği bulundu. YB yatan hastaların hepsinde sağ üst kadrın ağrısı mevcuttu. Yaygın karın ağrısı (p=0,002) ve ateş-titreminin (p<0,001) dışında iki grup arasında anamnez ve fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19 Anamnez ve fizik muayene bulgularının YB yatış için dağılımı

		YB yatmayan	YB yatan	p-değeri
		n (%)	n (%)	
Sağ üst kadrın ağrısı	Yok	1 (0,3)	0 (0)	1,000**
	Var	339 (99,7)	13 (100)	
Epigastrik ağrı	Yok	189 (55,6)	4 (30,8)	0,078*
	Var	151 (44,4)	9 (69,2)	
Yaygın karın ağrısı	Yok	328 (96,5)	9 (69,2)	0,002*
	Var	12 (3,5)	4 (30,8)	
Murphy bulgusu	Yok	230 (67,6)	6 (46,2)	0,134*
	Var	110 (32,4)	7 (53,8)	
Bulantı-kusma	Yok	132 (38,8)	2 (15,4)	0,143*
	Var	208 (61,2)	11 (84,6)	
Ateş-titreminin	Yok	326 (95,9)	8 (61,5)	<0,001**
	Var	14 (4,1)	5 (38,5)	
*Pearson Ki-Kare				
**Fisher's Exact				

YB yatmayan hastaların şikayetlerinin başlama süresi ortancası 24 (12-48) saattir. YB yatan hastaların ise ortancası 96 (72-96) saat idi (Tablo 20). Şikayet başlangıç süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Tablo 20 Hastaların şikayet başlama süresinin YB yatışına göre dağılımı

	YB yatmayan			YB yatan			p-değeri
	Ortanca	%25	%75	Ortanca	%25	%75	
Şikayet süresi(saat)	24	12	48	96	72	96	<0,001
Mann Whitney-U							

Hastaların acil servis başvuru anındaki yaşamsal bulguları karşılaştırıldı. Bu değerler Tablo 21’de gösterildi. Buna göre iki grup arasında istatistiksel olarak tüm yaşamsal bulgular açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 21 Hastaların yaşamsal bulgularının YB yatışına göre dağılımı

	YB yatmayan	YB yatan	p-değeri
	Ortanca (%25-75)	Ortanca (%25-75)	
Vücut Isısı (°C)	36 (36-36)	36 (36-37)	<0,001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 (120-120)	100 (80-110)	<0,001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80 (80-80)	60 (40-70)	<0,001
Solunum Sayısı (dk)	15 (15-15)	19 (19-26)	<0,001
Nabız (dk)	80 (80-80)	120 (110-130)	<0,001
Mann Whitney-U test °C : Santigrat , Dk: Dakika, % : Yüzde , mmHg: Milimetre cıva			

Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin hemogram ve koagülasyon kan tetkiklerinde iki grup arasında LYM ($p=0,008$), HB ($p=0,009$), DNI ($p=0,004$) ve INR ($p<0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer hemogram tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22 Hemogram ve koagülasyon parametrelerinin YB yatışı ile ilişkisi

	YB yatmayan			YB yatan			p-değeri
	Ortanca	%25	%75	Ortanca	%25	%75	
WBC	13,91	11,78	16,43	14,89	12,69	17,86	0,477
NEU	11,22	9,05	13,52	11,86	10,72	13,99	0,238
LYM	1,59	1,07	2,04	1,15	0,85	1,24	0,008
HB	13,9	12,8	15,1	11,9	10,0	13,8	0,009
PLT	287	231	351	281	238	425	0,551
DNI	0,1	0,1	1,6	1,8	0,6	4,8	0,004
INR	1,1	1,0	1,2	1,2	1,2	1,4	<0,001
wbc: Lökosit, neu: Nötrofil, lym: Lenfosit, hb: Hemoglobün, plt: Platelet, DNI: Delta Nötrofil İndeksi, INR: International Normalized Ratio Mann Whitney-U							

Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin biyokimya ve enfektif parametre kan tetkiklerinde iki grup arasında kreatinin ($p<0,001$), total protein ($p=0,001$), albümin ($p<0,001$), LDH ($p=0,011$) ve CRP ($p=0,010$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23 Biyokimya ve enfektif parametrelerin YB yatışı ile ilişkisi

	YB yatmayan			YB yatan			p-değeri
	Ortanca	%25	%75	Ortanca	%25	%75	
Kreatinin	0,80	0,68	0,96	1,19	1,4	2,08	<0,001
Total protein	70	66	73	60	59	68	0,001
Albumin	45	41	47	35	31	38	<0,001
AST	22	16	40	29	24	98	0,094
ALT	29	19	52	27	14	36	0,500
ALP	89	72	120	106	91	135	0,059
GGT	37	21	86	45	41	145	0,166
LDH	251	212	306	326	283	374	0,011
Amilaz	46	33	64	40	29	61	0,691
Lipaz	28	23	35	22	16	29	0,064
T. bil	0,8	0,6	1,4	0,8	0,7	1,7	0,835
İ. bil	0,6	0,4	0,8	0,4	0,4	0,7	0,200
CRP	70	10	170	190	160	200	0,010
AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. bil: Total bilirubin, İ. bil: İndirekt bilirubin, CRP: C-reaktif protein Mann Whitney-U							

YB yatmayan hastalardan 28 gün içerisinde vefat eden hasta oranı %0,3 ($n=1$) olup YB yatan hastalarda bu oran %46,2'tür ($n=6$) (Tablo 24). Bu iki grup arasında 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$).

Tablo 24 Hastaların 28 günlük mortalitelerinin YB yatışına göre dağılımı

		YB yatmayan	YB yatan	p- değeri
		n (%)	n (%)	
28 Günlük Mortalite	Sağ	339 (99,7)	7 (53,8)	1,000
	Vefat	1 (0,3)	6 (46,2)	
Fisher's Exact				

YB yatmayan hastaların yatış süresi ortancası 3 (0-4) gün olup YB yatan hastaların ortancası 12 (5-16) gündür (Tablo 25). İki grup arasında yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 25 Hastaların yatış süresinin YB yatışına göre dağılımı

	YB yatmayan			YB yatan			p-değeri
	Ortanca	%25	%75	Ortanca	%25	%75	
Yatış Süresi(gün)	3	0	4	12	5	16	<0,001
Mann Whitney-U							

Bundan önce bakılan ve anlamlı çıkan tüm değerler incelendiğinde şiddeti değerlendirmek için, p değeri en anlamlı çıkanlar arasında birbirini etkileyen değerler çıkarıldığında elde edilen veriler ile yapılan multiple lojistik regresyon analizi tablo 26'da gösterilmiştir. Çoklu değişken analizinde sadece sistolik kan basıncı, kreatinin ve albumin parametresinin YB yatışının öngörülmesinde etkili olduğu hesaplandı.

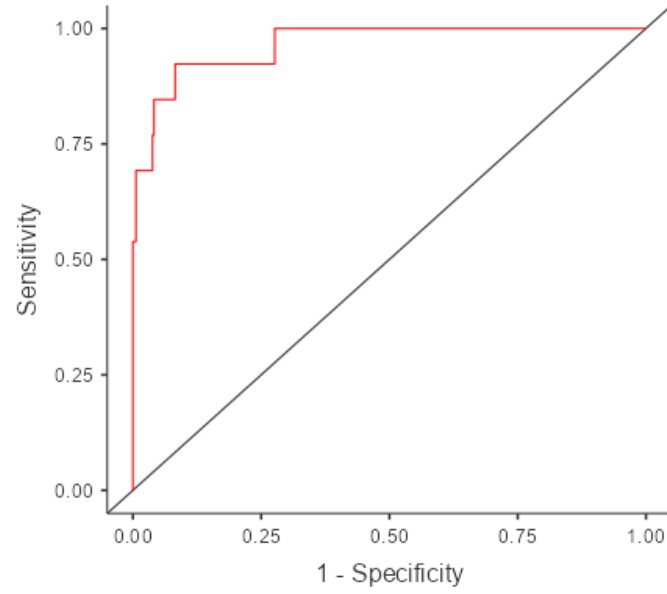
Tablo 26 Multiple Lojistik Regresyon Analizi-YB Yatış

Model Coefficients - YB							
						95% Confidence Interval	
Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	Lower	Upper
Intercept	-10,480	23,940	-0,438	0,662	2,81E-05	1,18E-25	6,70E+15
Süre	0,024	0,013	1,857	0,063	1,024	0,999	1,050
Sistolik	-0,134	0,042	-3,179	0,001	0,875	0,806	0,950
Ateş (2)	0,769	0,653	1,178	0,239	2,158	0,600	7,752
Lenfosit	-0,445	0,830	-0,536	0,592	0,641	0,126	3,262
Hb	0,089	0,292	0,305	0,761	1,093	0,616	1,938
DNI	0,025	0,053	0,475	0,635	1,025	0,924	1,138
Kreatinin	0,938	0,447	2,096	0,036	2,554	1,063	6,140
Albumin	-0,220	0,108	-2,040	0,041	0,803	0,650	0,991
LDH	-0,002	0,004	-0,567	0,571	0,998	0,991	1,005
INR	0,169	0,895	0,189	0,850	1,184	0,205	6,838
CRP	0,003	0,007	0,458	0,647	1,003	0,990	1,016
Hb: Hemoglobin, DNI: Delta nötrofil indeksi, LDH: Laktat dehidrogenaz, INR: International Normalized Ratio, CRP: C-reaktif protein							
Note. Estimates represent the log odds of "YB = 1" vs. "YB = 0"							

Tablo 26'daki değerlere göre lojistik regresyon modelindeki prediktif değer ve buna bağlı olarak ortaya çıkan ROC eğrisi tablo 27 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 27 YB Yatış İçin Prediktif Değer

Prediktif Değerler			
Doğruluk	Spesifite	Sensitivite	AUC
0.980	0.994	0.615	0.965
Not: Cut-off değer 0.5			



Şekil 10 YB yatış için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Yaptığımız literatür taramasında acil serviste akut kolesistit tanısı alan hastalarda DNI'nın hastalığın şiddeti ve acil servisten sonlanımını değerlendiren çok az çalışmaya rastladık. Biz bu çalışmamızda DNI'nın akut kolesistit şiddetini erken dönemde öngörme ve hastaların acil servisten sonlanımını öngörmedeki etkinliğini retrospektif olarak karşılaştırdık. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, şikayetin başlama süresi, kan basıncı, nabız, vücut sıcaklığı, solunum sayısı gibi vital bulgularını, acil servisten sonlanımını (taburcu, servis, yoğun bakım, exitus), anamnez ve fizik muayene bulgularını, rutin kan tetkiklerini ve akut kolesistit şiddet derecelendirme parametrelerini değerlendirdik.

Çalışmamıza toplamda 353 hasta alınmış olup hastaların %55,8'i erkek (n=197), %44,2'si kadındır (n=156). Dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 54 ± 16 yıl olarak bulundu. Erkek hastaların yaş ortalaması 56 ± 16 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 52 ± 17 yıl idi. TG 18'e göre 50 yaş üstünde akut kolesistit oranı 50 yaş altına göre 3 kat daha fazladır (4). Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğunu 50 yaş ve üzeri hastalar oluşturması nedeniyle literatür ile uyumludur.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %66,3'ü (n=234) hafif, %29,2'si (n=103) orta şiddetli, %4,5'i (n=16) şiddetli kolesistitti. Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada şiddetli kolesistit oranı %7,4 (n=28), şiddetli olmayan kolesistit oranı %92,6 (n=351) olarak bulunmuş olup çalışmamızla benzerlik göstermektedir (11). Escartin ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada şiddetli kolesistit oranı %9,3 (n=93) olup çalışmamızla benzerdir (133). Hastaların %29,2'sinin (n=103) acil servisten taburculuğu, %67,1'inin (n=237) servis yatışı, %3,7'sinin (n=13) yoğun bakım yatışı, %0'ının (n=0) acil serviste vefatı gerçekleşmişti. Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada yoğun bakım yatış oranı %11,1 (n=42) olarak bulunmuş olup çalışmamıza göre fazladır(11). Hastaların %98'inin (n=346) 28 günlük mortalitesi bulunmamakta olup %2'si (n=7) 28 gün içinde hayatını kaybetmiştir. Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada mortalite oranı %1,3 (n=5) olup çalışmamızla benzerdir(11). Escartin ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada mortalite oranı %2 (n=20) olup çalışmamızla uyumludur (133).

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların %55,2'si erkek (n=186), %44,8'i kadın (n=151); Şiddetli kolesistitli hastaların %68,8'i erkek (n=11), %31,3'ü kadındı (n=5). Hastalığın şiddetine göre cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,286). YB yatmayan hastaların %55,6'sı erkek (n=189), %44,4'ü kadın (n=151); YB yatan hastaların %61,5'i erkek (n=8), %38,5'i kadındı (n=5). YB yatışına göre cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,672). Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada şiddetli kolesistit hastalarının % 60,7'si (n=17) erkek olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü (p=0,696) (11). Sonuçlar çalışmamızla benzerdir. Escartin ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada da şiddetli kolesistitli hastaların %57'si (n=53) erkek olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görülmüş (p=0,536) (133). Sonuçlar çalışmamızla benzerdir. Yapılan literatür taramasında YB yatışının cinsiyete göre dağılımıyla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların yaş ortancası 54 yıldır (40-65). Şiddetli kolesistitli hastaların yaş ortancası 70 yıldır (66-81). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). YB yatmayan hastaların yaş ortancası 54 yıldır (41-65). YB yatan hastaların yaş ortancası 70 yıldır (66-76). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada şiddetli olmayan kolesistitli hastaların yaş ortancası 61 yıl (51-72), şiddetli kolesistitli hastaların yaş ortancası 73,5 yıl (65,3-79,3) olarak bulunduğu görülmüş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001) (11). Escartin ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada, şiddetli kolesistitli hastaların yaş ortalaması 77,5 ± 12 yıl olarak bulunmuş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001) (133). Sonuçlar çalışmamızla uyumludur. Yapılan literatür taramasında YB yatışının yaşa göre dağılımıyla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Şiddetli olmayan akut kolesistitli hastaların %99,7'sinin (n=336) sağ üst kadranda ağrısı ile başvurduğu bulundu. Buna %61,4 (n=207) ile bulantı-kusmanın, %43,9 (n=148) ile epigastrik ağrının, %32,6 (n=110) ile Murphy bulgusunun, %4,2 (n=14) ile ateş-titreminin, %3 (n=10) ile yaygın karın ağrısının eşlik ettiği bulundu. Şiddetli kolesistitli hastaların hepsinde sağ üst kadranda ağrısı mevcuttu. Epigastrik ağrı (p=0,015), yaygın karın ağrısı (p<0,001) ve ateş-titreminin (p=0,001) dışında iki grup arasında anamnez ve fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. YB yatmayan hastaların %99,7'sinin (n=339) sağ üst kadranda ağrısı ile başvurduğu bulundu. Buna %61,2 (n=208) ile bulantı-kusmanın, %44,4 (n=151) ile

epigastrik ağrının, %32,4 (n=110) ile Murphy bulgusunun, %4,1 (n=14) ile ateş-titreminin, %3,5 (n=12) ile yaygın karın ağrısının eşlik ettiği bulundu. YB yatan hastaların hepsinde sağ üst kadranda ağrısı mevcuttu. Yaygın karın ağrısı (p=0,002) ve ateş-titreme (p<0,001) dışında iki grup arasında anamnez ve fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada, şiddete göre anamnez ve fizik muayene bulguları açısından sağ üst kadranda ağrısı (p=0,142), Murphy bulgusu (p=0,437) ve ateş-titreme (p=0,041) parametrelerine bakılmış olup sonuçlar istatistiksel olarak çalışmamızla benzerdir (11). Bizim çalışmamızda ek olarak bulantı-kusma, epigastrik ağrı ve yaygın karın ağrısı bulguları da değerlendirildi ve bulantı-kusma dışında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yapılan literatür taramasında YB yatışının anamnez ve fizik muayene bulguları ile değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların şikayetlerinin başlama süresi ortancası 24 (12-48) saattir. Şiddetli kolesistitli hastaların ise ortancası 96 (48-108) saat idi. Şikâyet başlangıç süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). YB yatmayan hastaların şikayetlerinin başlama süresi ortancası 24 (12-48) saattir. YB yatan hastaların ise ortancası 96 (72-96) saat idi. Şikâyet başlangıç süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada şiddetli olmayan kolesistitli hastaların şikayetlerinin başlama süresi ortancası 2 (1-4) gün, şiddetli kolesistitli hastaların 3 (2-4) gün olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,014) (11). Escartin ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada şiddetli kolesistitli hastaların şikâyet başlama süresi ortalama $3,8 \pm 4$ gün olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001) (133). Şiddetli kolesistit hastalarının başvuru öncesi şikâyet sürelerinin daha uzun olmasının sebebi, hastaneye geç gelmeleri ve buna bağlı olarak komplikasyonların artmasından dolayı kolesistitin şiddetinin artmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca şiddetli kolesistitli hastaların yaş ortancasının daha yüksek olması da hastaneye başvuru süresini uzatmış olabileceğini düşünmekteyiz. Sonuçlar çalışmamızla uyumludur. Yapılan literatür taramasında YB yatışının şikâyet başlama süresi ile değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastaların acil servis başvuru anındaki yaşamsal bulguları (vücut ısısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, solunum sayısı, nabız) karşılaştırıldı ve tüm parametreler hem şiddete göre hem de YB yatışına göre yapılan gruplamada istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada da sistolik kan basıncı (p<0,001), nabız (p<0,001) ve vücut ısısı (p=0,029) bulgularına bakılmış ve şiddetli ve şiddetli olmayan gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup çalışmamızla benzerdir (11).

Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin hemogram ve koagulasyon kan tetkiklerinde, şiddetli ve şiddetli olmayan gruplar arasında lym ($p=0,007$), hb ($p=0,021$), DNI ($p=0,036$) ve INR ($p=0,005$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer hemogram tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı. YB yatışı açısından hastaların rutin hemogram ve koagulasyon kan tetkiklerinde iki grup arasında lym ($p=0,008$), hb ($p=0,009$), DNI ($p=0,004$) ve INR ($p<0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer hemogram tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada wbc ($p=0,005$), DNI ($p<0,001$), plt ($p<0,001$) ve INR ($p<0,001$) değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olup DNI ve INR değerleri için çalışmamızla benzerdir (11). Ünsal ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada wbc ($p<0,001$) ve DNI ($p<0,001$) değerleri, komplike ve komplike olmayan kolesistit hasta grupları arasında incelenmiş olup anlamlı bulunmuş ve bu sonuçlar da çalışmamızla benzerdir (12). Kim ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada wbc ($p<0,001$) ve nötrofil yüzdesi ($p<0,001$) değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmış ve wbc için çalışmamızla uyumludur (134). Ancak bizim çalışmamızda nötrofil yüzdesi yerine lenfosit sayısı anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizlerinde DNI'nın tek başına şiddeti öngörmeye prediktif değer olarak kullanımı anlamlı çıkmamıştır. Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, şiddeti öngörmeye DNI'nın tek başına anlamlı bir prediktif değer olduğu düşünülmüş ve cut off değeri %3,5 olarak bulunmuş (11). Bunun sebebi olarak; bizim çalışmamızda şiddetli kolesistit hastalarının hastane başvurusu diğer çalışmadaki hasta grubuna göre daha geç olduğundan, bu sürede DNI'nın ölçüm kriterlerinde yer alan olgunlaşmamış granülositlerin olgunlaşıp DNI değerlerinde düşmeye sebep olduğunu düşünmekteyiz (8). Yapılan literatür taramasında, akut kolesistitli hastaların YB yatışı ile laboratuvar bulguları ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin biyokimya ve enfektif parametre kan tetkiklerinde, şiddetli olmayan ve şiddetli gruplar arasında kreatinin ($p<0,001$), albümin ($p<0,001$), ALP ($p=0,006$) ve CRP ($p=0,036$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı. YB yatışı açısından hastaların rutin biyokimya ve enfektif parametre kan tetkiklerinde iki grup arasında kreatinin ($p<0,001$), total protein ($p=0,001$), albümin ($p<0,001$), LDH ($p=0,011$) ve CRP ($p=0,010$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada albümin ($p<0,001$), bilirubin ($p=0,001$), kreatinin ($p<0,001$) ve CRP ($p<0,001$)

değerleri için iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olup çalışmamızla benzerdir (11). Ünsal ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada albümin ($p=0,099$) ve CRP ($p=0,053$) değerleri iki grup arasında karşılaştırılmış ve istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup çalışmamızla uyumsuzdur (12). Bunun sebebi olarak Ünsal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hastaların hepsinin cerrahiye alınan hastalardan seçilmesi ve bu hastaların şiddetlerinin birbirine benzer olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Kim ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada ALT ($p=0,091$) ve bilirubin ($p=0,161$) değerleri incelenmiş ve istatiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış olup çalışmamızla benzerdir (134). Yapılan literatür taramasında, akut kolesistitli hastaların YB yatışı ile laboratuvar bulguları ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Şiddetli olmayan kolesistitli hastaların yatış süresi ortancası 3 (0-4) gün olup şiddetli kolesistitli hastaların ortancası 7 (4-15) gündür. İki grup arasında yatış süresi açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). YB yatmayan hastaların yatış süresi ortancası 3 (0-4) gün olup YB yatan hastaların ortancası 12 (5-16) gündür. İki grup arasında yatış süresi açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Lee ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada şiddetli olmayan kolesistitli hastaların yatış süresi ortancası 7 (4-10) gün, şiddetli kolesistitli hastaların ortancası 12 (7,3-14,8) gündür ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olup istatiksel olarak çalışmamızla benzerdir ($p<0,001$) (11). Ancak Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane yatış sürelerinin iki grup için de çalışmamızdaki hastalara göre daha uzun olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin hastanemizdeki yatış bekleyen hastaların çok olması ve buna bağlı olarak servislerden hasta taburculuklarının daha erken yapılması olduğunu düşünmekteyiz. Escartin ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada şiddetli kolesistitli hastaların yatış süresinin ortalama $13,5 \pm 14$ gün olduğu ve istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (133). Sonuçlar çalışmamızla istatiksel olarak uyumlu olmakla birlikte Escartin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane yatış süresinin daha uzun olmasının sebebi, çalışmaya alınan hastaların ameliyat edilen hastalardan oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan literatür taramasında akut kolesistit hastalarında YB yatışı ile yatış süreleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık tek merkezli retrospektif bir çalışma olmasıdır. Çalışmanın klinik uygulanabilirliğini değerlendirmek için prospektif ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta kayıtlarındaki yetersizlik, verilerin hepsine tam olarak ulaşılamaması çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Çoğu hastadan acil servis başvuru anında

tetkik amaçlı kan alınmış olsa da hastanemiz yoğunluğu kaynaklı geç alınan tetkikler çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Yine özellikle yaşlı hastaların hastane başvurularındaki gecikmeler, bu sürede DNI'nın ölçüm kriterlerinde yer alan olgunlaşmamış granülositlerin olgunlaşıp DNI değerlerinde düşmeye sebep olabileceğinden çalışmanın sonuçlarında farklılık oluşturmuş olabilir. DNI değerine, hastaların sadece ilk acil servis başvuru anında bakılmış olup takibinde ve tedavi sonrası DNI değerleri analiz edilmemiştir. Bu durumdan dolayı çalışmamız, DNI'nın; klinik progresyonu ve tedavi yanıtını değerlendirmesinde yetersiz kalmıştır.



6. SONUÇ

Rutin hemogram testinin bir parçası olarak elde edilen DNI değeri, ek maliyet veya zaman yükü oluşturmada kolayca değerlendirilebilir. Akut kolesistit hastalarının acil servise başvuru anında kolay ve hızlı bir şekilde bakılabilen DNI değeri ile hastalığın şiddetini ve hastaların acil servis sonlanımını öngörmek için daha fazla prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Figueiredo JC, Haiman C, Porcel J, et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):153. doi:10.1186/s12876-017-0678-6
2. Jones MW, Weir CB, Ghassemzadeh S. Gallstones (Cholelithiasis) (Updated 2020 Oct 10). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 29083691. Bookshelf ID: NBK459370
3. Zakko SF, Afdhal NH. Acute calculous cholecystitis: Clinical features and diagnosis. (Last updated: Nov,2020). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/acute-calculous-cholecystitis-clinical-features-and-diagnosis>
4. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):41-54. doi:10.1002/jhbp.515
5. Pham TH, Hunter JG. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. In: Brunicaardi FC, ed. *Schwartz's Principles of Surgery.* 10th ed. McGraw-Hill; 2014:1309-1341.
6. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):55-72. doi:10.1002/jhbp.516
7. Kratz A, Maloum K, O'Malley C, et al. Enumeration of nucleated red blood cells with the ADVIA 2120 Hematology System: an International Multicenter Clinical Trial, *Lab Hematol*, 2006,12:63-70.
8. Choi JH, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Delta neutrophil index as a predictor of disease severity, surgical outcomes, and mortality rates in gastrointestinal diseases. *Rationale for a meta-analysis of diagnostic test accuracy, Medicine*, 2019, 98:35. DOI: 10.1097/MD.00000000000017059
9. Bang HJ, Kim K, Shim H, Kim S, Jung PY, Choi YU, Jang JY. Delta neutrophil index for predicting mortality in trauma patients who underwent emergent abdominal surgery: A case controlled study, *PLOS ONE*, 2020, 15(3), e0230149.
10. Soh JS, Lim S. Delta neutrophil index as a prognostic marker in emergent abdominal surgery, *J Clin Lab Anal*, 2019, e22895. doi:10.1002/jcla.22895
11. Lee SJ, Park EJ, Lee KJ, Cha YS. The delta neutrophil index is an early predictive marker of severe acute cholecystitis. *Dig Liver Dis.* 2019 Nov;51(11):1593-1598. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.026. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31010742.
12. Ünsal A, Öztürk D, Buluş H, Turhan VB. Predictive value of immature granulocyte and delta neutrophil index in the diagnosis of complicated acute cholecystitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Sep;26(18):6505-6511. doi: 10.26355/eurrev_202209_29749. PMID: 36196699.
13. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol.* 2016;6(3):1549-1577. doi:10.1002/cphy.c150050
14. Sato T, Ito M, Sakamoto H. Pictorial dissection review of the lymphatic pathways from the gallbladder to the abdominal para-aortic lymph nodes and their relationships to the surrounding structures. *Surg Radiol Anat.* 2013;35(7):615-621.

doi:10.1007/s00276-013- 1088-2

15. Balembo OB, Salter MJ, Mawe GM. Innervation of the extrahepatic biliary tract. *Anat Rec - Part A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004;280(1):836-847. doi:10.1002/ar.a.20089
16. Woods MS, Shellito JL, Santoscoy GS, et al. Cystic duct leaks in laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg*. 1994;168(6):560-565. doi:10.1016/S0002-9610(05)80122-9
17. Strempel JF. The need for careful operative dissection in Moosman's area during cholecystectomy. *Surg Gynecol Obs*. 1986;163(2):169-173. PMID: 3738714
18. Jones MW, Hannood S, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Gallbladder. (Updated 2020 Jul 27). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 29083749. Bookshelf ID: NBK459288
19. Halvorsen J, AO M. The arterial supply and venous drainage of the gall-bladder. A study of one hundred autopsies. *Acta Chir Scand*. 1971;137(7):659-664. PMID: 5149153
20. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1035-1078. doi:10.1002/cphy.c120027
21. Torsoli A, Corazziari E, Habib FI, Cicala M. Pressure relationships within the human bile tract: Normal and abnormal physiology. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25(S175):52-57. doi:10.3109/00365529009093127
22. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Hepatic bile entry into and transit pattern within the gallbladder lumen: a new quantitative cholescintigraphic technique for measurement of its concentration function. *J Nucl Med*. 2002;43(7):901-908. PMID: 12097460
23. Howard PJ, Murphy GM, Dowling RH. Gall bladder emptying patterns in response to a normal meal in healthy subjects and patients with gall stones: Ultrasound study. *Gut*. 1991;32(11):1406-1411. doi:10.1136/gut.32.11.1406
24. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(1):63-67. doi:10.1097/MED.0b013e3280122850
25. Hohenester S, Maillette de Buy Wenniger L, Paulusma CC, et al. A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology*. 2012;55(1):173-183. doi:10.1002/hep.24691
26. Auth MK, Keitzer RA, Scholz M, et al. Establishment and immunological characterization of cultured human gallbladder epithelial cells. *Hepatology*. 1993;18(3):546-555. PMID: 7689530
27. Hofmann AF. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans. *Hepatology*. 1990;12(3 pt 2):17S-22S; discussion 22S-25S. PMID: 2210645
28. Chen M jun, Liu C, Wan Y, et al. Enterohepatic circulation of bile acids and their emerging roles on glucolipid metabolism. *Steroids*. 2021;165(September 2020):108757. doi:10.1016/j.steroids.2020.108757
29. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632-639. doi:10.1016/S0016- 5085(99)70456-7
30. Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstones. *BMJ*. 2014;348(apr22 16):g2669-g2669. doi:10.1136/bmj.g2669

31. Trotman BW, Soloway RD. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: Clinical and epidemiological aspects. *Am J Dig Dis*. 1975;20(8):735-740. doi:10.1007/BF01070831
32. Shabanzadeh DM. New determinants for gallstone disease? *Dan Med J*. 2018;65(2):B5438. PMID: 29393043
33. Lindseth G, Bird-Baker MY. Risk factors for cholelithiasis in pregnancy. *Res Nurs Health*. 2004;27(6):382-391. doi:10.1002/nur.20041
34. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(3):289-297. doi:10.1111/jmwh.12959
35. Afdhal NH, Zakko SF. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. (Last updated: Sep, 2020). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/gallstones-epidemiology-risk-factors-and-prevention>
36. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(2):127- 136. doi:10.1016/0895-4356(89)90086-3
37. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: Usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med*. 1990;89(1):29-33. doi:10.1016/0002- 9343(90)90094-T
38. Festi D, Sottili S, Colecchia A, et al. Clinical manifestations of gallstone disease: Evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology*. 1999;30(4):839- 846. doi:10.1002/hep.510300401
39. Berger MY, olde Hartman TC, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? *Surg Endosc*. 2003;17(11):1723-1728. doi:10.1007/s00464-002-9154-6
40. Aslam HM, Saleem S, Edhi MM, et al. Assessment of gallstone predictor: comparative analysis of ultrasonographic and biochemical parameters. *Int Arch Med*. 2013;6(1):17. doi:10.1186/1755-7682-6-17
41. Abraham S, Rivero HG, Erlikh I V, Griffith LF, Kondamudi VK. Surgical and Nonsurgical Management of Gallstones. *Am Fam Physician*. 2014;89(10):795-802. PMID: 24866215
42. Thomas S. Differentiating abdominal pain using Murphy's sign. *Pract Nurs*. 2013;24(3):141- 141. doi:10.12968/pnur.2013.24.3.141
43. Lund J. Surgical Indications in Cholelithiasis. *Ann Surg*. 1960;151(2):153-162. doi:10.1097/0000658-196002000-00001
44. Giordano MT, Breyer MJ, Tinjum B, et al. 213: Emergency Gallbladder Ultrasonography: Does Fasting Matter? *Ann Emerg Med*. 2007;50(3):S67. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.06.365
45. Dill JE, Hill S, Callis J, et al. Combined Endoscopic Ultrasound and Stimulated Biliary Drainage in Cholecystitis and Microlithiasis - Diagnoses and Outcomes. *Endoscopy*. 1995;27(06):424-427. doi:10.1055/s-2007-1005734
46. Delchier J-C, Benfredj P, Preaux A-M, Metreau J-M, Dhumeaux D. The usefulness of microscopic bile examination in patients with suspected microlithiasis: A prospective evaluation. *Hepatology*. 1986;6(1):118-122. doi:10.1002/hep.1840060123
47. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity

- and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med*. 1994;154(22):2573-2581. PMID: 7979854
48. Shephard RJ. Physical Activity and the Biliary Tract in Health and Disease. *Sport Med*. 2015;45(9):1295-1309. doi:10.1007/s40279-015-0346-3
 49. Colli A, Conte D, Valle S Della, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(12):1370-1378. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05115.x
 50. Elta GH, Barnett JL. Meperidine need not be proscribed during sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc*. 1994;40(1):7-9. doi:10.1016/S0016-5107(94)70002-8
 51. Thompson DR. Narcotic Analgesic Effects on The Sphincter of Oddi: A Review of The Data and Therapeutic Implications in Treating Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1266-1272. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03536.x
 52. Dimou FM, Adhikari D, Mehta HB, Riall TS. Trends in Follow-Up of Patients Presenting to the Emergency Department with Symptomatic Cholelithiasis. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):377-384. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.011
 53. Diehl AK. Gallstone Size and the Risk of Gallbladder Cancer. *JAMA J Am Med Assoc*. 1983;250(17):2323. doi:10.1001/jama.1983.03340170049027
 54. Bates GC, Brown CH. Incidence of gallbladder disease in chronic hemolytic anemia (spherocytosis). *Gastroenterology*. 1952;21(1):104-109. PMID: 14926818
 55. Reiss R, Nudelman I, Gutman C, Deutsch AA. Changing trends in surgery for acute cholecystitis. *World J Surg*. 1990;14(5):567-570. doi:10.1007/BF01658790
 56. Barbara L, Sama C, Labate AMM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: The sirmione study. *Hepatology*. 1987;7(5):913-917. doi:10.1002/hep.1840070520
 57. Wattchow DA, Hall JC, Whiting MJ, Bradley B, Iannos J, Watts JM. Prevalence and treatment of gall stones after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Br Med J*. 1983;286(6367):763. doi:10.1136/bmj.286.6367.763
 58. Villegas L, Schneider B, Provost D, et al. Is Routine Cholecystectomy Required During Laparoscopic Gastric Bypass? *Obes Surg*. 2004;14(2):206-211. doi:10.1381/096089204322857573
 59. Karmacharya A, Malla B, Joshi H, Gurung R, Rajbhandari M. The Predictive Value of Pre- Operative Symptoms Including Upper Gastrointestinal Endoscopy Before Laparoscopic Cholecystectomy for Elective Symptomatic Cholecystolithiasis. *Kathmandu Univ Med J*. 2015;11(4):300-304. doi:10.3126/kumj.v11i4.12526
 60. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: A cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6-13. doi:10.1002/hep.510300108
 61. Senior JR, Johnson MF, DeTurck DM, Bazzoli F, Roda E. In vivo kinetics of radiolucent gallstone dissolution by oral dihydroxy bile acids. *Gastroenterology*. 1990;99(1):243-251. doi:10.1016/0016-5085(90)91254-4
 62. Petroni LM, Jazrawi RP, Pazzi P, et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(6):695-700. doi:10.1097/00042737-200012060-00020

63. Burhenne HJ, Stoller JL. Minicholecystostomy and radiologic stone extraction in high-risk cholelithiasis patients. *Am J Surg*. 1985;149(5):632-635. doi:10.1016/S0002-9610(85)80144-6
64. Rabenstein T, Radespiel-Tröger M, Höpfner L, et al. Ten years experience with piezoelectric extracorporeal shockwave lithotripsy of gallbladder stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(6):629-639. doi:10.1097/00042737-200506000-00007
65. Zakko SF, Afdhal NH. Approach to the management of gallstones. (Last updated: Sep, 2020). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-management-of-gallstones>
66. Lee SP, Maher K, Nicholls JF. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology*. 1988;94(1):170-176. doi:10.1016/0016-5085(88)90626-9
67. Sharma BC, Agarwal DK, Dhiman RK, Baijal SS, Choudhuri G, Saraswat VA. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: Effect of bile acid therapy. *Gastroenterology*. 1998;115(1):124-128. doi:10.1016/S0016-5085(98)70373-7
68. Shaffer EA. Gallbladder sludge: What is its clinical significance? *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(2):166-173. doi:10.1007/s11894-001-0015-6
69. Pazzi P, Gamberini S, Buldrini P, Gullini S. Biliary sludge: The sluggish gallbladder. *Dig Liver Dis*. 2003;35(SUPPL. 3):39-45. doi:10.1016/S1590-8658(03)00093-8
70. Lee YS, Kang BK, Hwang IK, Kim J, Hwang J-H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):594-598. doi:10.1097/MCG.0000000000000202
71. Roslyn JJ, DenBesten L, Thompson JE, Silverman BF. Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis. *Am J Surg*. 1980;140(1):126-130. doi:10.1016/0002-9610(80)90428-6
72. Kaminski DL. Arachidonic acid metabolites in hepatobiliary physiology and disease. *Gastroenterology*. 1989;97(3):781-792. doi:10.1016/0016-5085(89)90655-0
73. Jivegård L, Thornell E, Svanvik J. Pathophysiology of acute obstructive cholecystitis: Implications for non-operative management. *Br J Surg*. 1987;74(12):1084-1086. doi:10.1002/bjs.1800741205
74. Myers SI, Bartula L. Human cholecystitis is associated with increased gallbladder prostaglandin I₂ and prostaglandin E₂ synthesis. *Hepatology*. 1992;16(5):1176-1179. PMID: 1427655
75. Akriviadis E, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1997;113(1):225-231. doi:10.1016/S0016-5085(97)70099-4
76. Csendes A. Simultaneous Bacteriologic Assessment of Bile From Gallbladder and Common Bile Duct in Control Subjects and Patients With Gallstones and Common Duct Stones. *Arch Surg*. 1996;131(4):389. doi:10.1001/archsurg.1996.01430160047008
77. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does This Patient Have Acute Cholecystitis? *JAMA*. 2003;289(1):80. doi:10.1001/jama.289.1.80
78. Singer AJ, McCracken G, Henry MC, Thode HC, Cabahug CJ. Correlation Among Clinical, Laboratory, and Hepatobiliary Scanning Findings in Patients With Suspected Acute Cholecystitis. *Ann Emerg Med*. 1996;28(3):267-272. doi:10.1016/S0196-

79. Kurzweil SM. Hyperbilirubinemia Without Common Bile Duct Abnormalities and Hyperamylasemia Without Pancreatitis in Patients With Gallbladder Disease. *Arch Surg.* 1994;129(8):829. doi:10.1001/archsurg.1994.01420320055010
80. Kiewiet JJS, Leeuwenburgh MMN, Bipat S, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Imaging in Acute Cholecystitis. *Radiology.* 2012;264(3):708-720. doi:10.1148/radiol.12111561
81. Zakko SF, Srb S, Ramsby GR. Sensitivity of percutaneous endoscopy compared with ultrasonography in the detection of residue or mucosal lesions after topical gallbladder stone dissolution. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(5):434-438. doi:10.1016/S0016-5107(95)70046-3
82. Kaoutzanis C, Davies E, Leichtle SW, et al. Is hepato-imino diacetic acid scan a better imaging modality than abdominal ultrasound for diagnosing acute cholecystitis? *Am J Surg.* 2015;210(3):473-482. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.03.005
83. Solomon RW, Albert Harari A, Dragotti R, D'Alessandro M, Mandava N. Morphine-Modified Hepatobiliary Scanning Protocol for the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Am J Roentgenol.* 2016;207(4):865-870. doi:10.2214/AJR.15.15742
84. Park MS, Yu JS, Kim YH, et al. Acute cholecystitis: comparison of MR cholangiography and US. *Radiology.* 1998;209(3):781-785. doi:10.1148/radiology.209.3.9844674
85. Paulson EK. Acute cholecystitis: CT findings. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 2000;21(1):56-63. doi:10.1016/S0887-2171(00)90013-1
86. Benarroch-Gampel J, Boyd CA, Sheffield KM, Townsend CM, Riall TS. Overuse of CT in Patients with Complicated Gallstone Disease. *J Am Coll Surg.* 2011;213(4):524-530. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.008
87. Derici H. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation. *World J Gastroenterol.* 2006;12(48):7832. doi:10.3748/wjg.v12.i48.7832
88. Lorenz RW, Steffen HM. Emphysematous cholecystitis: diagnostic problems and differential diagnosis of gallbladder gas accumulations. *Hepatogastroenterology.* 1990;37(2):103-106. PMID: 2083919
89. Tellez LG-S, Rodriguez-Montes JA, Lis SF de, Martin LG-S. Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepatogastroenterology.* 1999;46(28):2144-2148. PMID: 10521957
90. Ibrahim IM, Wolodiger F, Saber AA, Dennery B. Treatment of cholecystocolic fistula by laparoscopy. *Surg Endosc.* 1995;9(6):728-729. doi:10.1007/BF00187951
91. Clavien P-A, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. *Br J Surg.* 1990;77(7):737-742. doi:10.1002/bjs.1800770707
92. Strasberg SM. Acute Calculous Cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2804-2811. doi:10.1056/NEJMcp0800929
93. Järvinen H, Renkonen O V, Palmu A. Antibiotics in acute cholecystitis. *Ann Clin Res.* 1978;10(5):247-251. PMID: 736504
94. de Santibañes M, Glinka J, Pelegrini P, et al. Extended antibiotic therapy versus placebo after laparoscopic cholecystectomy for mild and moderate acute calculous cholecystitis: A randomized double-blind clinical trial. *Surgery.* 2018;164(1):24-30.

doi:10.1016/j.surg.2018.01.014

95. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):3-16. doi:10.1002/jhbp.518
96. Fuks D, Cossé C, Régimbeau J-M. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg.* 2013;150(1):3-8. doi:10.1016/j.jviscsurg.2013.01.004
97. Teefey SA, Dahiya N, Middleton WD, et al. Acute Cholecystitis: Do Sonographic Findings and WBC Count Predict Gangrenous Changes? *Am J Roentgenol.* 2013;200(2):363-369. doi:10.2214/AJR.12.8956
98. Wu B, Buddensick TJ, Ferdosi H, et al. Predicting gangrenous cholecystitis. *HPB.* 2014;16(9):801-806. doi:10.1111/hpb.12226
99. Feigal DW, Blaisdell FW. The Estimation of Surgical Risk. *Med Clin North Am.* 1979;63(6):1131-1143. doi:10.1016/S0025-7125(16)31631-5
100. Vollmer CMJ, Zakko SF, Afdhal NH. Treatment of acute calculous cholecystitis. (Last updated: Dec). Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-calculous-cholecystitis>
101. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2016;11(1):25. doi:10.1186/s13017-016-0082-5
102. Wu X-D, Tian X, Liu M-M, Wu L, Zhao S, Zhao L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2015;102(11):1302-1313. doi:10.1002/bjs.9886
103. Farooq T, Buchanan G, Manda V, Kennedy R, Ockrim J. Is Early Laparoscopic Cholecystectomy Safe After the “Safe Period”? *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2009;19(4):471-474. doi:10.1089/lap.2008.0363
104. Roulin D, Saadi A, Di Mare L, Demartines N, Halkic N. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule? *Ann Surg.* 2016;264(5):717-722. doi:10.1097/SLA.0000000000001886
105. Gomes RM, Mehta NT, Varik V, Doctor NH. No 72-hour pathological boundary for safe early laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: A clinicopathological study. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(4):340-345. PMID: 24714318
106. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):89-96. doi:10.1007/s00534-012-0567-x
107. Coccolini F, Catena F, Pisano M, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015;18:196-204. doi:10.1016/j.ijssu.2015.04.083
108. Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. Campion EW, ed. *N Engl J Med.* 2015;373(4):357-365. doi:10.1056/NEJMr1411372
109. Morse BC, Smith JB, Lawdahl RB, Roettger RH. Management of Acute Cholecystitis in Critically Ill Patients: Contemporary Role for Cholecystostomy and Subsequent Cholecystectomy. *Am Surg.* 2010;76(7):708-712. doi:10.1177/000313481007600724
110. McGillicuddy EA, Schuster KM, Barre K, et al. Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly. *Br J Surg.* 2012;99(9):1254-1261. doi:10.1002/bjs.8836

111. Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB*. 2009;11(3):183-193. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00052.x
112. Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol*. 2002;12(7):1778-1784. doi:10.1007/s00330-001-1247-4
113. Fukami Y, Kurumiya Y, Mizuno K, Sekoguchi E, Kobayashi S. Cholecystectomy in octogenarians: be careful. *Updates Surg*. 2014;66(4):265-268. doi:10.1007/s13304-014-0267-y
114. Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Percutaneous Cholecystostomy Versus Gallbladder Aspiration for Acute Cholecystitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Am J Roentgenol*. 2004;183(1):193-196. doi:10.2214/ajr.183.1.1830193
115. Nielsen LBJ, Harboe KM, Bardram L. Cholecystectomy for the elderly: no hesitation for otherwise healthy patients. *Surg Endosc*. 2014;28(1):171-177. doi:10.1007/s00464-013-3144-8
116. Riall TS, Zhang D, Townsend CM, Kuo Y-F, Goodwin JS. Failure to Perform Cholecystectomy for Acute Cholecystitis in Elderly Patients Is Associated with Increased Morbidity, Mortality, and Cost. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):668-677. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.031
117. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of Diabetes on Outcomes in Patients Undergoing Emergent Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *World J Surg*. 2013;37(10):2257-2264. doi:10.1007/s00268-013-2086-6
118. Rezkallah KN, Barakat K, Farrah A, et al. Acute Acalculous Cholecystitis due to primary acute Epstein-Barr virus infection treated with laparoscopic cholecystectomy; a case report. *Ann Med Surg*. 2018;35:189-191. doi:10.1016/j.amsu.2018.10.010
119. Wang A-J. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol*. 2003;9(12):2821. doi:10.3748/wjg.v9.i12.2821
120. Wiboltt KS, Jeffrey Jr RB. Acalculous cholecystitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Eur J Surg*. 1997;163(7):519-524. PMID: 9248986
121. Ganpathi IS, Diddapur RK, Eugene H, Karim M. Acute acalculous cholecystitis: challenging the myths. *HPB*. 2007;9(2):131-134. doi:10.1080/13651820701315307
122. Savoca PE, Longo WE, Zucker KA, Mcmillen MM, Modlin IM. The Increasing Prevalence of Acalculous Cholecystitis in Outpatients. *Ann Surg*. 1990;211(4):433-437. doi:10.1097/00000658-199004000-00009
123. Kalliafas S, Ziegler DW, Flancaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg*. 1998;64(5):471-475. PMID: 9585788
124. Barie PS, Eachempati SR. Acute Acalculous Cholecystitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):343-357. doi:10.1016/j.gtc.2010.02.012
125. Hagino RT, Valentine RJ, Clagett GP. Acalculous cholecystitis after aortic reconstruction. *J Am Coll Surg*. 1997;184(3):245-248. PMID: 9060919
126. Westlake PJ, Hershfield NB, Kelly JK, et al. Chronic right upper quadrant pain without gallstones: does HIDA scan predict outcome after cholecystectomy? *Am J Gastroenterol*. 1990;85(8):986-990. PMID: 2375327
127. Afdhal NH. Acalculous cholecystitis: Clinical manifestations, diagnosis and

management. (Last updated: Jun, 2019). Erişim adresi:
<https://www.uptodate.com/contents/acalculous-cholecystitis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management>

128. Soria Aledo V, Galindo Iñíguez L, Flores Funes D, Carrasco Prats M, Aguayo Albasini JL. Is cholecystectomy the treatment of choice for acute acalculous cholecystitis? A systematic review of the literature. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2017;109(10):708-718. doi:10.17235/reed.2017.4902/2017
129. Abbas SH, Ghazanfar MA, Gordon-Weeks AN, Reddy SR, Soonawalla Z, Silva MA. Acalculous Cholecystitis: Is an Elective Interval Cholecystectomy Necessary. *Dig Surg.* 2018;35(2):171-176. doi:10.1159/000477780
130. Barie PS, Hydo LJ, Pieracci FM, Shou J, Eachempati SR. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critical Surgical Illness. *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10(5):369-377. doi:10.1089/sur.2009.9935
131. Seok Y, Choi JR, Kim J, Kim YK, Lee J, Song J, et al. Delta neutrophil index: a promising diagnostic and prognostic marker for sepsis. 2012;37(3):242-6.
132. Kim H, Kim Y, Lee HK, Kim KH, Yeo CDJCl. Comparison of the delta neutrophil index with procalcitonin and C-reactive protein in sepsis. 2014;60(12):2015-21.
133. Escartín A, González M, Muriel P, Cuello E, Pinillos A, Santamaría M, Salvador H, Olsina JJ. Litiasic acute cholecystitis: application of Tokyo Guidelines in severity grading. *Cir Cir.* 2021;89(1):12-21. English. doi: 10.24875/CIRU.19001616. PMID: 33498065.
134. Kim KH, Kim SJ, Lee SC, Lee SK. Risk assessment scales and predictors for simple versus severe cholecystitis in performing laparoscopic cholecystectomy. *Asian J Surg.* 2017 Sep;40(5):367-374. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.12.006. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26922627.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tugay ALTINYAPRAK

Doğum Tarihi ve Yeri :

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Evli

Adres : Ankara Şehir Hastanesi / ANKARA

Telefon :

Mail :

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Pamukkale Üniversitesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev Yeri : Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2019-2022
SBÜ Ankara Numune EAH 2018-2019
Yusufeli Devlet Hastanesi 2018-2018

Dernek Üyelikleri : Türkiye Acil Tıp Derneği

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

9. EKLER



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-22-2767

2767-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği’nde yapılması planlanan“ Acil Serviste Akut Kolesistit Tanısı Alan Hastalarda Delta Nötrofil İndeksinin Hastalığın Şiddeti İle Beraber Acil Servisten Sonlanımını Erken Dönemde Öngörmedeki Yeri” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu

Tel: 0 (312) 552 66 00

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste Akut Kolesistit Tanısı Alan Hastalarda Delta Nötrofil İndeksinin Hastalığın Şiddeti İle Beraber Acil Servisten Sonlanımını Erken Dönemde Öngörmedeki Yeri			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-			

	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara		
	TELEFON	0312 552 66 00		
	FAKS	0312 552 99 82		
	E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr		

ETİK KURUL BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Fatih Tanrıverdi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr.Tugay Altınyaprak'ın tezi olan)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste Akut Kolesistit Tanısı Alan Hastalarda Delta Nötrofil İndeksinin Hastalığın Şiddeti İle Beraber Acil Servisten Sonlanımını Erken Dönemde Öngörmedeki Yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/2767/2022		Tarih: 29.06.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste Akut Kolesistit Tanısı Alan Hastalarda Delta Nötrofil İndeksinin Hastalığın Şiddeti İle Beraber Acil Servisten Sonlanımını Erken Dönemde Öngörmedeki Yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki	Katılım *
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Prof.Dr.Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☐
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☐
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmecisi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☐

*:Toplantıda Bulunma