



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

İ NTERLÖKİN-6 AKUT KOLANJİTLİ HASTALARDA ŞİDDET VE PROGNOZ GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?

Dr. Şifa KOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İTERLÖKİN-6 AKUT KOLANJİTLİ HASTALARDA ŞİDDET VE PROGNOZ GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?

Dr. Şifa KOÇ

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. İhsan ATEŞ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimime ilk başladığım günden bu yana bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, anlayışı ve hoşgörüsü ile her konuda yardımını hissettiğim hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. İhsan ATEŞ'e,

Günün herhangi bir saatinde herhangi bir sebeple aradığımda bana yardımcı olan, bilgisini ve birikimini hiçbir zaman sakınmayan ve tezimi hazırlarken her aşamasında destek olan, davranışları ile örnek olarak mesleğimi daha çok sevmeme vesile olan Uzm. Dr. M. Fatih ACEHAN başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca edindiğim tecrübelerde ve iç hastalıkları uzmanı kimliğimi kazanmamda emeği geçen, abla-abi olarak da her zaman yanımda olan bütün dahiliye ve yan dal uzmanlarıma ve hocalarıma,

Tezimin laboratuvar sürecinde emeği geçen saygıdeğer biyokimya hocam Prof. Dr. Fatma Meriç YILMAZ'a,

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım, yoğun çalışma temposunda işimin kolaylaşmasına katkı sağlayan asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve sağlık personeline,

Beni bugünlere getirirken her türlü fedakârlıkta bulunan, meşakkatli ve uzun olan bütün eğitim ve asistanlık sürecinde hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan, varlıkları ile bana güç katan, benim ve hayallerim için dua eden, maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan ve bana her koşulda güvenip yanımda olan canım annem ve canım babam başta olmak üzere sevgili aileme,

Sonsuz ve en içten şükranlarımı sunarım.

Dr. Şifa KOÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BİLİYER SİSTEM ANATOMİSİ.....	3
2.2. BİLİYER SİSTEM FİZYOLOJİSİ.....	4
2.3. KOLESTAZ.....	5
2.4. AKUT KOLANJİT	7
2.4.1. Fizyopatoloji.....	7
2.4.2. Etyoloji	8
2.4.3. Klinik Prezantasyon.....	9
2.4.4. Laboratuvar Bulguları.....	10
2.4.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	10
2.4.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı	11
2.4.7. Yönetimi ve Tedavisi.....	12
2.5. İNTERLÖKİN 6 (IL-6)	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ	19
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. HASTALARA AİT ÖZELLİKLER VE HASTALIK ŞİDDETİ	21
4.2. KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREME	28
4.3. YBÜ YATIŞ RİSKİNİ ARTTIRAN FAKTÖRLER.....	36
4.4. SAĞKALIM BULGULARI	43
4.5. UZAMIŞ HASTANE YATIŞI	51

4.6. IL-6 DÜZEYİ İLE İLİŞKİLİ BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKÇA.....	72
8. ÖZGEÇMİŞ	81
9. EKLER.....	82
EK-1: ETİK KURUL KARARI	82
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	83



SİMGELER VE KISALTMALAR

µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
°C	: Santigrat derece
%	: Yüzde
dk	: Dakika
dL	: Desilitre
L	: Litre
mg	: Miligram
mEq	: Miliekivalen
ml	: Mililitre
mm³	: Milimetre küp
örn	: Örnek
pg	: Pikogram
U	: Ünite
vb.	: Ve benzeri
<	: Küçük
>	: Büyük
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
AUC	: Eğri altında kalan alan
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA19-9	: Karbonhidrat antijeni 19-9
CCI	: Charlson komorbidite indeksi
CCK	: Kolesistokinin
CRP	: C-reaktif protein
EBS	: Endoskopik biliyer stentleme
ENBD	: Endoskopik nazobiliyer drenaj
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
GGT	: Gama glutamil transferaz

GKS	: Glaskow koma skoru
HDL-C	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
IFN-α	: İnterferon-alfa
IFN-γ	: İnterferon-gama
IgA	: İmmunoglobulin A
IL-6	: İnterlökin 6
INR	: Uluslararası standardize oran (international normalized ratio)
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LIF	: Lösemi Baskılayıcı Faktör
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
Non-HDL-C	: HDL olmayan kolesterol
OAB	: Ortalama arteryel basınç
PAH	: Periferik arter hastalığı
PaO₂/FiO₂	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı/solunan havadaki fraksiyone oksijen
PT	: Protrombin zamanı
PTK	: Perkütan transhepatik kolanjiografi
RANKL	: Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı
SKB	: Sistolik kan basıncı
TGF-β	: Transforming growth faktör-beta
TG18	: Tokyo Rehberleri 2018
Th17	: Yardımcı T hücresi 17
Treg	: Düzenleyici T hücresi
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
WBC	: Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Biliyer sistem anatomisi	3
Şekil 2:	Karaciğerden safra yapımını ve salınmasını uyaran nörohormonal faktörler ve safra tuzlarının enterohepatik dolaşım şeması	5
Şekil 3:	Akut kolanjit tedavisi.....	14
Şekil 4:	IL-6 etkileri.....	17
Şekil 5:	Hastalık şiddetine göre IL-6 düzeylerinin dağılımı	23
Şekil 6:	Hastalık şiddetini öngörmede IL-6'nın tanısal performansı.....	28
Şekil 7:	Kültür üremesine göre IL-6 düzeylerinin dağılımı.....	31
Şekil 8:	Kan kültüründe üreme varlığını öngörmede IL-6'nın tanısal performansı.....	34
Şekil 9:	YBÜ yatış ihtiyacına göre IL-6 düzeylerinin dağılımı.....	39
Şekil 10:	Hastalık şiddetine göre YBÜ yatış ihtiyacı riski	41
Şekil 11:	YBÜ yatış ihtiyacını öngörmede hastalık şiddetinin tanısal performansı.....	43
Şekil 12:	Sağkalıma göre IL-6 düzeyinin dağılımı	47
Şekil 13:	Mortalite riskini öngörmede IL-6'nın tanısal performansı.....	50
Şekil 14:	IL-6 düzeyi ile NLR düzeyi arasındaki korelasyon.....	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Kolestaz etyoloji	6
Tablo 2:	Akut kolanjit etyoloji.....	9
Tablo 3:	Akut kolanjit tanı kriterleri	12
Tablo 4:	Akut kolanjit şiddet derecelendirme kriterleri	13
Tablo 5:	Demografik özellikler.....	21
Tablo 6:	Başvuru anındaki klinik özellikler.....	22
Tablo 7:	Laboratuvar bulgularının dağılımı.....	24
Tablo 8:	Kültür ve görüntüleme sonuçları	25
Tablo 9:	İşlem ve sonlanım bulguları	26
Tablo 10:	Şiddetli hastalık riskini arttıran bağımsız belirteçler	27
Tablo 11:	Kültür üremesi ile ilişkili demografik özellikler	29
Tablo 12:	Kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda başvuru anındaki klinik bulgular.....	30
Tablo 13:	Kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda görüntüleme bulguların dağılımı	31
Tablo 14:	Kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulgularının dağılımı	32
Tablo 15:	Kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda işlem ve sonlanım bulguları.....	33
Tablo 16:	Kültürde üreme riskini arttıran bağımsız prediktörler	35
Tablo 17:	YBÜ yatış ihtiyacı ile demografik özellikler arasındaki ilişki	36
Tablo 18:	YBÜ yatış ihtiyacı ile başvuru anındaki klinik bulgular arasındaki ilişki	37
Tablo 19:	YBÜ yatış ihtiyacı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	38
Tablo 20:	YBÜ yatış ihtiyacı ile görüntüleme ve kültür bulguları arasındaki ilişki	39
Tablo 21:	İşlem ile YBÜ yatış ihtiyacı arasındaki ilişki	40
Tablo 22:	YBÜ yatış ihtiyacının, inotrop ihtiyacı, sağkalım, hastanede yatış süresi ve hastane yatışının uzamasıyla ilişkisi.....	40
Tablo 23:	YBÜ yatış ihtiyacını öngören bağımsız prediktörler.....	42

Tablo 24: Sağkalım ile ilişkili demografik özellikler	44
Tablo 25: Sağkalım ile ilişkili başvuru anındaki klinik bulgular	45
Tablo 26: Mortalite ile ilişkili laboratuvar bulguları.....	46
Tablo 27: Mortalite ilişkili görüntüleme ve kültür bulguları	47
Tablo 28: İşlem ve hastalık şiddetinin mortalite ile ilişkisi	48
Tablo 29: Mortalite riskini arttıran bağımsız prediktörler	49
Tablo 30: Uzamış hastane yatışı ile ilişkili demografik özellikler.....	51
Tablo 31: Uzamış hastane yatışı olan ve olmayan hastalarda başvuru anındaki klinik bulgular.....	52
Tablo 32: Uzamış hastane yatışı olan ve olmayan hastalarda kültür ve görüntüleme bulguların dağılımı	53
Tablo 33: Uzamış hastane yatışı olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulgularının dağılımı	54
Tablo 34: Uzamış hastane yatışı olan ve olmayan hastalarda işlem ve sonlanım bulguları	55
Tablo 35: Uzamış hastane yatış riskini arttıran bağımsız prediktörler	56
Tablo 36: IL-6 düzeyi ile ilişkili bulgular	58

ÖZET

Koç, Ş. İnterlökin-6 Akut Kolanjitli Hastalarda Şiddet ve Prognoz Göstergesi Olabilir mi? Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.

Amaç: Akut kolanjit, biliyer obstrüksiyon ve staz sonucunda gelişen, safra yollarındaki bakteriyel proliferasyonun neden olduğu akut inflamatuvar bir hastalıktır. Genel destekleyici bakım ve ampirik antimikrobiyal tedaviye yanıt veren basit bir enfeksiyondan, solunum ve dolaşım yetmezliği gibi yoğun bakım takibi gerektiren ağır bir enfeksiyona kadar farklı kliniklerde karşımıza çıkabilir. Akut kolanjitte erken tanı ve uygun müdahalenin mortaliteyi azaltıcı değeri olması nedeniyle akut kolanjit şiddetini erken dönemde öngörmek için klinik bulgulara ek olarak laboratuvar bulguları da değerlendirilmektedir. İmmun sistemin güçlü bir proinflamatuvar mediatörü olan interlökin-6 ‘nın akut kolanjitli hastalarda hastalığın şiddetini ve prognozunu öngörmedeki rolünü araştırmak, rutin pratikte kullanılan diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırmak ve elde ettiğimiz sonuçlarla bu konudaki literatüre katkı sağlamak amacıyla bu çalışma yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız prospektif ve tek merkezli olarak yapıldı. 07/2022 - 01/2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde TG18 kriterlerine göre akut kolanjit tanısı alan ve şiddet derecelendirilmesi yapılan hastaların başvuru anından itibaren ilk 24 saatte alınan kan örneğinde Siemens Atellica IM IL6 kiti ile IL-6 düzeyleri çalışıldı. Çalışmamızda birincil sonlanım noktası olarak IL-6 düzeylerinin şiddetli akut kolanjiti öngörmesi değerlendirilirken ikincil sonlanım noktaları olarak yoğun bakım ihtiyacı, uzamış hastane yatış süresi, mortalite ve kan kültürü pozitifliği ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda %39,1’i (n:79) hafif, %35,6’sı (n:72) orta ve %25,2’si (n:51) şiddetli kolanjite sahip olan 202 hasta mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 68,5±14,7 yıl (aralık: 24-100 yıl) ve %55’i (n:111) erkekti.

IL-6>29,9 pg/ml düzeyleri (%68,6 duyarlılık ve %76,2 özgüllük ile) şiddetli kolanjiti, IL-6>35,2 pg/ml düzeyleri (%70,6 duyarlılık ve %78,6 özgüllük ile) kan kültürü pozitifliğini ve IL-6>15,6 pg/ml düzeyleri (%78,9 duyarlılık ve %45,7 özgüllük ile) mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir prognostik gösterge olarak saptandı. IL-6 düzeyinin şiddetli kolanjiti öngörmedeki tanısal performansı, CRP, prokalsitonin ve NLR düzeylerinden daha yüksekti (AUC sırasıyla 0,730/ 0,649/ 0,635/ 0,658). IL-6 düzeyindeki 1 birimlik artış 1,05 kat şiddetli hastalık olasılığını arttırdı.

IL-6, hastalık şiddeti, CRP, prokalsitonin ve NLR'nin kan kültüründe üreme varlığını öngörmedeki tanısal performansları karşılaştırıldığında IL-6'nın tanısal performansı diğerlerinden daha yüksekti (AUC sırasıyla 0,756/ 0,662/ 0,650/ 0,642/ 0,660).

Mortalite riskini öngörmeye IL-6 düzeyinin (AUC: 0,603) tanısal performansı kolanjit şiddeti (AUC: 0,628), CRP (AUC: 0,518), prokalsitonin (AUC: 0,609) ve NLR (AUC: 0,560) düzeylerine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi.

Uzamış hastane yatışı (p: 0,681) ve yoğun bakıma yatış ihtiyacı (p: 0,614) ile IL-6 arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: IL-6 akut kolanjitte şiddet ve prognoz göstergesi olabilir. Çalışmamıza göre IL-6 şiddetli kolanjiti, pozitif kan kültürünü ve mortalite riskini öngörürken uzamış hastane yatışı ve yoğun bakıma yatış ihtiyacı ile ilişkili değildir. Ancak IL-6'nın şiddetli akut kolanjiti, pozitif kan kültürünü ve mortaliteyi tahmin etmedeki yararlılığına ilişkin raporlanan ilk prospektif çalışma olmamız nedeni ile daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla bu önemli bulguların desteklenmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Akut kolanjit, İnterlökin-6 (IL-6), Şiddet, Prognoz

ABSTRACT

Koç, Ş. Can Interleukin-6 in patients with acute cholangitis be an indicator of severity and prognosis? Department of Internal Medicine, Ankara Bilkent City Hospital, Division of General Internal Medicine, Specialization Thesis, Ankara, 2023.

Objective: Acute cholangitis is an acute inflammatory disease caused by bacterial proliferation in the bile ducts due to biliary obstruction and stasis. It presents across a spectrum of clinical scenarios, ranging from a simple infection responding to general supportive care and empirical antimicrobial therapy to a severe infection necessitating intensive care monitoring for complications like respiratory and circulatory failure. Early diagnosis and appropriate intervention in acute cholangitis are crucial for reducing mortality. Therefore, besides clinical findings, laboratory results are also assessed in the early prediction of the severity of acute cholangitis. This study aims to investigate the role of interleukin-6 (IL-6), a potent proinflammatory mediator of the immune system, in predicting the severity and prognosis of acute cholangitis, compare its predictive value with other commonly used acute-phase reactants, and contribute to the existing literature with the obtained results.

Materials and Methods: This prospective single-center study was conducted between July 2022 and January 2023 at Ankara Bilkent City Hospital. Patients diagnosed with acute cholangitis according to TG18 criteria and classified for severity were included. IL-6 levels were measured using the Siemens Atellica IM IL6 kit in blood samples obtained within the first 24 hours of admission. The primary endpoint was the ability of IL-6 levels to predict severe acute cholangitis. Secondary endpoints included the relationship between IL-6 levels and intensive care requirement, prolonged hospital stay, mortality, and positive blood cultures. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results: The study enrolled 202 patients, among whom 39.1% (n: 79) had mild, 35.6% (n: 72) had moderate, and 25.2% (n: 51) had severe cholangitis. The mean

age of the patients was 68.5 ± 14.7 years (range: 24-100 years), and 55% (n: 111) were male.

IL-6 levels >29.9 pg/ml (%68.6 sensitivity and %76.2 specificity) predicted severe cholangitis, IL-6 levels >35.2 pg/ml (%70.6 sensitivity and %78.6 specificity) predicted positive blood cultures, and IL-6 levels >15.6 pg/ml (%78.9 sensitivity and %45.7 specificity) predicted mortality as significant prognostic indicators. The diagnostic performance of IL-6 levels in predicting severe cholangitis was superior to CRP, procalcitonin, and NLR levels (AUCs of 0.730, 0.649, 0.635, and 0.658, respectively). An increase of 1 unit in IL-6 level elevated the likelihood of severe disease by 1.05 times.

When comparing the diagnostic performance of IL-6, disease severity, CRP, procalcitonin, and NLR in predicting positive blood cultures, IL-6 exhibited higher diagnostic performance than the others (AUCs of 0.756, 0.662, 0.650, 0.642, and 0.660, respectively).

Regarding the prediction of mortality risk, the diagnostic performance of IL-6 levels (AUC: 0.603) did not significantly differ from disease severity (AUC: 0.628), CRP (AUC: 0.518), procalcitonin (AUC: 0.609), and NLR (AUC: 0.560) levels.

No significant relationship was found between prolonged hospital stay (p: 0.681) or the need for intensive care (p: 0.614) and IL-6 levels.

Conclusion: IL-6 may serve as an indicator of severity and prognosis in acute cholangitis. According to our study, IL-6 can predict severe cholangitis, positive blood cultures, and mortality risk, but it is not associated with prolonged hospital stay or intensive care requirement. However, due to our study being the first reported prospective study on the utility of IL-6 in predicting severe acute cholangitis, positive blood cultures, and mortality, further comprehensive and multicenter studies are needed to support these significant findings.

Keywords: Acute cholangitis, Interleukin-6 (IL-6), Severity, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut kolanjit, biliyer obstrüksiyon ve staz sonucunda gelişen, safra yollarındaki bakteriyel proliferasyonun neden olduğu, karın ağrısı, ateş ve sarılık ile karakterize akut inflamatuvar bir hastalıktır. Biliyer obstrüksiyonun en sık nedenleri safra taşları, benign biliyer darlıklar ve malignitelerdir. Biliyer obstrüksiyon safra yollarındaki basıncı artırır ve bakteri veya endotoksinler safradan sistemik dolaşıma göç eder. Böylece sistemik inflamatuvar yanıt tetiklenir, hastalık hızla ilerleyerek sepsis veya septik şoka dönüşebilir. Hastalık erken dönemde farkedilip uygun tıbbi tedavi uygulanmadığında yüksek mortalite ile seyredebilmektedir (1,2).

Akut kolanjit ilk defa 1877 de Jean-Martin Charcot tarafından hepatik ateş olarak tanımlanmış ve batında sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve sarılık tablosu Charcot triadı olarak isimlendirilmiştir (3). Charcot triadına bilinç değişikliği ve septik şok bulgularının eşlik etmesi durumu 1959 yılında Benedict M. Reynolds ve Everett L. Dargan tarafından akut obstrüktif kolanjit olarak tanımlanmıştır. Acil safra drenajı gerektiren bu durum Reynolds Pentadı olarak da bilinmektedir (4). Charcot triadının özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşük olması sebebiyle yeni tanı kriteri ihtiyacı ortaya çıkmıştır (5,6).

Japon Hepatobilier ve Pankreatik Cerrahi Topluluğu tarafından tanı, tedavi ve prognozu öngörme amaçlı ilk olarak 2007’de yayınlanan Tokyo Rehberi 2013 ve 2018’de güncellenmiştir. Günümüzde akut kolanjit tanısı ve şiddet derecelendirilmesi halen yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan 2018 Tokyo Rehberi (TG18)’ne göre yapılmaktadır. Organ yetmezliği olan ve ilk 12-24 saatte biliyer drenaj gerektiren durumda şiddetli (derece III), artmış hastalık şiddeti ile birlikte erken biliyer drenaj ihtiyacı olmaması halinde orta (derece II) ve iki durumun da olmadığı hafif (derece I) kolanjit olarak derecelendirilmektedir. Genel destekleyici bakım ve ampirik antimikrobiyal tedavi akut kolanjitli tüm hastalara önerilmekte olup hastalık şiddetine göre uygun hastalarda bilier drenaj yapılması, akut kolanjitte mortaliteyi azaltmıştır (7).

Akut kolanjitte erken tanı ve uygun müdahalenin mortaliteyi azaltıcı değeri olması nedeniyle akut kolanjit şiddetini erken dönemde öngörmek için klinik bulgulara ek olarak laboratuvar bulguları da değerlendirilmektedir. Bu amaçla CRP,

nötrofil/lenfosit oranı, prokalsitonin, interlökin-7 gibi çeşitli biyobelirteçler ile yapılan çalışmalar mevcuttur (8–10). Ancak akut kolanjitin şiddeti ve prognozunu öngörmeye, immün sistemin güçlü bir proinflamatuvar mediatörü olan interlökin-6 ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

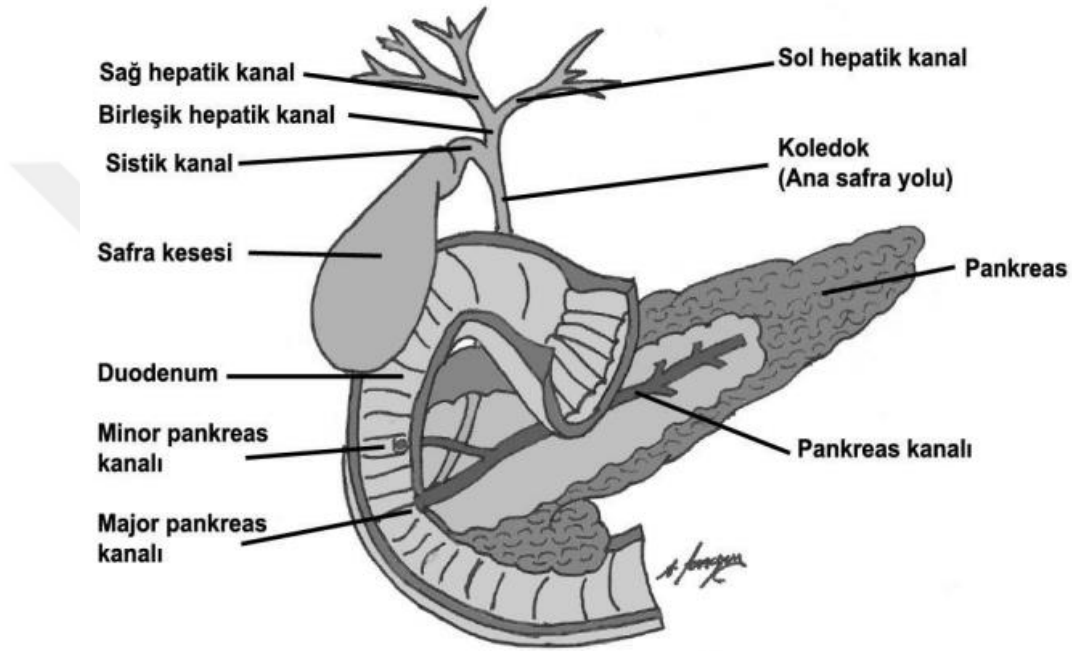
İnterlökin-6 inflamasyonun erken dönemlerinde salınan, 184 aminoasitten oluşan, pleiotropik aktiviteye sahip bir sitokindir. Monosit ve makrofajlar başta olmak üzere, B ve T lenfositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, hepatositler, kemik iliği stroma hücreleri ve glial hücrelerden sentezlenir. Daha sonra sistemik dolaşıma katılarak immün yanıtı, akut faz cevabını ve hematopoezi regüle eder. İnterlökin-6 hepatik protein sentezinin esas uyarıcısıdır. Hepatositlerde CRP, serum amiloid A, fibrinojen ve hepsidin gibi akut faz proteinlerinin sentezini indüklerken albümin üretimini inhibe eder (11,12). İnterlökin-6'nın pankreatit, sepsis gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarda tanısallık ve prognostik olarak ciddi hastalığı öngörmeye diğer biyobelirteçlere göre üstün olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (13–15).

Tarafımızca yapılan bu tez çalışması kapsamında, interlökin-6 'nın akut kolanjitli hastalarda hastalığın şiddetini ve prognozunu öngörmedeki rolünü araştırmak, rutin pratikte kullanılan diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırmak ve elde ettiğimiz sonuçlarla bu konudaki literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİLİYER SİSTEM ANATOMİSİ

Biliyer sistem safra kesesi, hepatik kanallar, sistik kanal ve koledoktan oluşur (Şekil 1) (16). Biliyer sistem embriyolojik olarak ön barsaktan köken alır ve bu gelişim süreci sonucunda çeşitli anatomik varyasyonlar gösterebilir (17).



Şekil 1: Biliyer sistem anatomisi

Safra kesesi, karaciğerde üretilip salgılanan safranin depolandığı ve konsantre edildiği armut şeklinde bir organdır. Yerleşim yeri, karaciğerin sağ ve sol lobu arasındaki interlobar fissür üzerinde *fossa vesicae biliaris* adı verilen sistik çukurdur. Kese üst yüzünde areolar bağ doku ile karaciğere bağlı olup alt yüzünde genellikle periton ile örtülüdür. Kesenin genişliği yaklaşık 3-4 cm, uzunluğu 7-10 cm dir. Lümen hacmi 30-50 ml civarında olup duvarının genişleme özelliği sayesinde 200-250 ml'e kadar safra depolayabilir. Safra kesesi fundus, korpus, infundibulum ve kollumdan oluşur. Fundus hizasına denk gelen kısım sağ 9. kosta ile sağ midklavikuler çizginin birleşim yerinde bulunan Murphy noktasıdır (16–19). Safra kesesi sistik kanal aracılığı ile ana safra yoluna bağlanır. Sistik kanal çapı 3 mm (13 mm e kadar genişleyebilir), boyutu ortalama 3-4 cm (0,5-8 cm) uzunluğundadır (16).

İntrahepatik en küçük safra yolları olan kanaliküli denilen safra kapillerleri bir araya gelerek intralobüler kanalları oluşturur. Bu kanallar portal triadında hepatik arter ve portal ven ile birlikte bulunur. İntralobuler kanallar birleşerek periportal kanalcıkları oluşturup interlobüler safra kanallarına açılır. İnterlobüler kanalların birleşmesiyle de segmental safra kanalları meydana gelir ve bu kanallar porta hepatis'e yaklaştıkça birleşerek sağ ve sol hepatik kanalları oluşturur. Ekstrahepatik safra yolları ise sağ ve sol hepatik kanalların ortalama 0,5-1,5 cm uzunluğunda olan ekstrahepatik kısmı, bunların bir araya gelmesiyle oluşan birleşik (ana, ortak) hepatik kanal ve birleşik hepatik kanal ile sistik kanalın birleşmesiyle oluşan koledoktur (16,17,20).

Koledok yaklaşık olarak 7-10 cm uzunluğunda ve 3-6 mm genişliğinde olup fizyolojik olarak yaş ve kolesistektomi vb. girişimsel işlemler sonrasında genişliği artabilmektedir. Koledok kanalı supraduodenal, retroduodenal, pankreatik ve intraduodenal (intramural) olmak üzere 4 parçadan oluşur. Koledoğun intramural parçası çoğunlukla major pankreatik kanal ile birleşerek ampulla Vateri denilen major papili oluşturur ve duodenuma açılır. Bu açılma yerinde bulunan oddi sfinkteri adı verilen yapı, terminal koledok ve pankreatik kanalın distalinin düz kas grupları tarafından çevrelenmesi ile oluşmuştur (16,20,21).

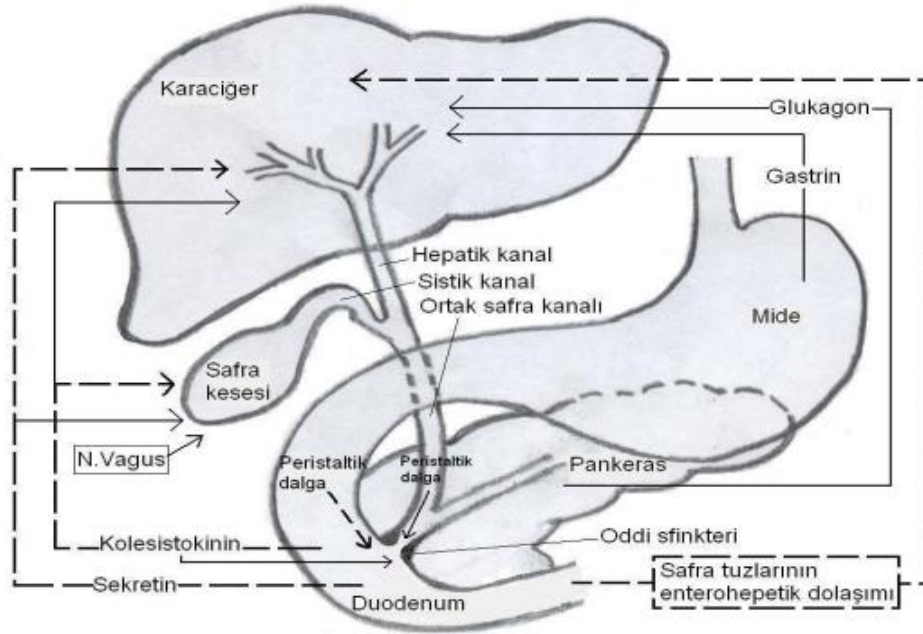
2.2. BİLİYER SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Safra karaciğerde hepatositlerce üretilen, su, safra asitleri ve tuzları, kolesterol, elektrolitler, lesitin başta olmak üzere fosfolipidler ve safra pigmentlerini (bilirubin, biliverdin) içeren bir salgıdır. Günlük salgılanan miktar 600-1200 ml'dir. Gıdaların sindirilmesinde ve vücutta oluşan bazı metabolik son ürünlerin atılmasında rol alır (22).

Karaciğerde sürekli olarak sentezlenen ve salgılanan safra sıvısı açlıkta ve sindirimin olmadığı yemek aralarında safra kesesinde depolanır. Oddi sfinkterinin kapalı olarak bulunduğu bu dönemde safra kesesi, safra sıvısını 5-20 kat konsantre ederek depolar. Yemek sonrasında gıdaların duodenuma gelmesiyle kolesistokinin başta olmak üzere hormonal ve nöronal uyarılar ile oddi sfinkteri gevşer, safra kesesi kasılır ve safra sıvısı duodenuma ulaştırılır (Şekil 2) (22,23).

Karaciğer tarafından kolesterolden sentezlenen primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Primer safra asitleri bağırsakta bakteriler tarafından

sekonder safra asitlerine yani deoksikolik asit ve litokolik aside çevrilir. Konjuge safra asitleri ise safra asitlerinin karaciğer tarafından glisin ve taurin ile konjugasyonu sonrası oluşur (22,24) Safraanın esas hacmini oluşturan safra tuzları, safra asitlerinin sodyum ve potasyum katyonları ile gastrointestinal kanalda etkileşimi sonucunda meydana gelir. Safra tuzlarının iki ana görevinden birincisi yağların parçalanmasına neden olan, deterjan etkisi de denilen emülsifikasyondur. İkincisi ise yağ partikülleri ile miçel denilen yapıyı oluşturarak çözünürlüğü artırıp yağ ve yağda çözünen vitaminlerin bağırsaklardan kolayca emilimini sağlamaktır (22). Safra tuzları %90-95 oranında bağırsaklardan geri emilip önce portal dolaşıma sonrasında da sinüsoidlerden hepatositlere geçerek yeni safra asidi yapımında kullanılır ve yeniden salgılanır. Bu döngüye enterohepatik dolaşım denilir (Şekil 2) (22,25).



Şekil 2: Karaciğerden safra yapımını ve salınmasını uyaran nörohormonal faktörler ve safra tuzlarının enterohepatik dolaşım şeması

2.3. KOLESTAZ

Kolestaz; akut veya kronik olabilen, her yaşta görülebilen, safraanın üretimi, salgılanması ve/veya akışında meydana gelen bozulma sonucunda ortaya çıkan klinik bir durumdur (26–28). Safra akışındaki patolojinin olduğu yere göre intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz olarak iki gruba ayrılır (26,29). İntrahepatik kolestaz (fonksiyonel kolestaz), karaciğer parankim hücrelerinin disfonksiyonu ve/veya

intrahepatik safra kanallarındaki bir patolojiye bağılı gelişir. Ekstrahepatik kolestaz (obstrüktif kolestaz) ise ana safra kanallarındaki yapısal veya mekanik olarak meydana gelen tıkanıklıklara bağılı safra akışının durmasından kaynaklanır (29,30). Ekstrahepatik obstrüksiyon primer olarak safra yolundaki patolojilerden kaynaklanabileceğı gibi malign kitleler, safra taşları, striktürler, kistler veya biliyer parazitlerden kaynaklanabilir (28). Kolestaz etyolojisinde intrahepatik ve ekstrahepatik birçok sebep vardır (Tablo 1) (26,29).

Tablo 1: Kolestaz etyoloji

İntrahepatik kolestaz	Ekstrahepatik kolestaz
❖ Viral hepatit ❖ Alkolle ilişkili hepatit ❖ Alkolle ilişkili olmayan steatohepatit ❖ Parenteral beslenme ❖ İntrahepatik atrezi (infantil kolanjiopati) ❖ Zellweger Sendromu ❖ İlaçlar ve toksinler (örneğin; oral kontraseptifler, antibiyotikler, antitiroid ilaçlar, sülfonamidler vb) ❖ Gebelik kolestazi ❖ Benign rekürren intrahepatik kolestaz(BRIC) ❖ Progresif ailesel intrahepatik kolestaz(PFIC) ❖ Oral hücre anemisine bağılı hepatik kriz ve kolestaz ❖ Kalıtsal protoporfiria ❖ Bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis ve hipoperfüzyon durumları ❖ Kistik fibrozis ❖ Ailesel duktopeni ❖ Primer biliyer kolanjit ❖ Kronik allogreft reddi ❖ İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, lenfoma, sarkoidoz, tüberküloz vb.)	❖ Koledokolitiazis (en sık) ❖ Benign biliyer striktürler ❖ Primer sklerozan kolanjit ❖ Mirizzi sendromu ❖ Maligniteler (örn: Kolanjiyosellüler karsinom, Pankreas karsinomu, Ampuller karsinom) ❖ AİDS kolanjiopati ❖ Akut/kronik pankreatit ❖ İnvaziv prosedürler sonrası darlıklar ❖ Bazı parazitler enfeksiyonlar (örn: ascaris lumbricoides, karaciğer parazitleri)

Kolestaz, 6 aydan uzun süreli olduğunda kronik kolestaz olarak adlandırılır ve kronik kolestaz vakalarının çoğunda intrahepatik kolestaz görülür. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi sarılık, yorgunluk, koyu renkli idrar ve/veya akolik gaita şikayeti ile başvurabilir (26). Kaşıntı, kronik kolestaz için tipiktir. Etiyolojisi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte hidrofobik safra tuzlarının veya endojen opioidlerin birikmesine bağlı olabilir. Hastalar genellikle sabahları daha rahatken gün içinde ve geceleri kaşıntı şikayeti artar. Ayrıca dokularda kolesterolün birikmesi sonucu özellikle tendonlarda ve göz etrafında ksantomlar görülebilir. Kronik kolestazlı hastalarda bağırsak lümenindeki safra tuzlarının azalması nedeniyle yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E,K) emiliminde bozulma ve miktarında eksiklik meydana gelebilir. Laboratuvar tetkiklerinde kolestaz durumunda alkalen fosfataz (ALP) ve genellikle gama-glutamil transferaz (GGT) artış gösterirken transaminazlar (AST, ALT) normal veya hafif yükselmiş olur (26,29).

2.4. AKUT KOLANJİT

Akut kolanjit, biliyer obstrüksiyon ve staz sonucunda gelişen, safra yollarındaki bakteriyel proliferasyonun neden olduğu akut inflamatuvar bir hastalıktır (1). Akut kolanjit ilk defa 1877 de Jean-Martin Charcot tarafından hepatik ateş olarak tanımlanmış ve batında sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve sarılık tablosu Charcot triadı olarak isimlendirilmiştir (3). Charcot triadına bilinç değişikliği ve septik şok bulgularının eşlik etmesi durumu 1959 yılında Benedict M. Reynolds ve Everett L. Dargan tarafından akut obstrüktif kolanjit olarak tanımlanmıştır. Acil safra drenajı gerektiren bu durum Reynolds Pentadı olarak da bilinmektedir (4). Hastalık erken dönemde tanı alıp uygun tıbbi tedavi uygulanmadığında yüksek mortalite ile seyrebilmektedir (2). Akut kolanjitin yapılan çeşitli çalışmalarda belirtilen mortalitesi %2,5 ile %65 arasında değişmektedir (31).

2.4.1. Fizyopatoloji

Hepatositlerden sürekli olarak sentezlenip salınan safra ve safra yolları steril kabul edilmektedir. Bakterilerin safra yollarına hareketini önleyen ve asepsisini sağlayan çeşitli faktörler vardır. Safra akışının devamlı olması ve safra tuzları bakteriyostatik etki gösterir (32). Safra epitelinden salgılanan mukus ve IgA ile

bakterilerin adezyonu önlenirken, epitel hücreleri üzerinde bulunan Kupffer hücreleriyle olan sıkı bağlantıları sayesinde de bakterilerin biliyer sistemden portal venöz sisteme geçişi engellenir. Ayrıca oddi sfinkteri de bakterilerin duodenumdan biliyer sisteme geçişini önleyen mekanik bir bariyerdir (33).

Kısmi ya da tam biliyer obstrüksiyon ve staz geliştiğinde normalde 7-14 cmsu (cmH₂O) olan safra kanalı intraduktal basıncı 25 cmH₂O üzerine çıkar. Bu basınç artışı hücreler arasındaki sıkı bağlantıların genişlemesine, Kupffer hücrelerinin yapısının bozulmasına ve safra epitelinden IgA salgılanmasının azalmasına neden olur. Böylelikle bakterilerin ve endotoksinlerin biliyer sistem aracılığı ile sistemik vasküler dolaşıma geçişi, bakteriyemi ve endotoksinemi ile sonuçlanır (32,34,35). Beraberinde lokal ve sistemik etkili sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-10 gibi) salınımı nedeniyle sepsis ve hemodinamik instabilite meydana gelir (33,34). Ayrıca kolanjitik karaciğer absesi gelişebilir (36).

Akut kolanjit sürecinde rol alan mikroorganizmaların esas kaynağı gastrointestinal sistem olup asendan yol veya portal sistem aracılığı ile safraya geçerler ve prolifer olurlar (34,35). Üreyen bakteriyel etkenler olarak, safra taşına bağlı enfeksiyonlarda en çok Escherichia coli ve Klebsiella gibi gram negatif bakteriler (%74) saptanırken, daha az sıklıkla enterokoklar, stafilokoklar gibi gram pozitif (%15) ve anaerob bakterilerin (%9) saptandığı bildirilmektedir (37).

2.4.2. Etiyoloji

Akut kolanjit etyolojisinde birçok sebep vardır. Kolanjit gelişiminde anahtar rol oynayan biliyer obstrüksiyonun en sık nedenleri safra taşları, benign biliyer darlıklar ve malignitelerdir (Tablo 2) (31,38–40).

Tablo 2: Akut kolanjit etyoloji

❖ Koledokolitiazis ❖ Benign darlıklar → Postoperatif (hasarlı safra yolu, dar koledokojejunostomi, Sump sendromu, reflü, cerrahi klip migrasyonu...) → Akut veya kronik pankreatit → Primer sklerozan kolanjit → Diğer otoimmün bozukluklar (İmmünglobulin G4 (IgG4) ilişkili kolanjit dahil) → Mirrizi sendromu → Konjenital bozukluklar (Koledok kisti ve Caroli hastalığı...) → Papiller darlık/papiller fibrozis ❖ Malign darlıklar → Kolanjiyosellüler karsinom → Pankreas kanseri → Ampullar kanser → Duodenal kanser → Primer karaciğer ve safra kesesi kanseri → Hepatik metastazlar → Diğer (diğer safra yolu tümörleri, dıştan tümör ve lenf nodu basıları...)	❖ Parazitik enfeksiyonlar → <i>Ascaris lumbricoides</i> → <i>Fasciola hepatica</i> → <i>Clonorchis sinensis</i> → <i>Opisthorchis viverrini</i> → <i>Opisthorchis felinus</i> → <i>Taenia Saginata</i> → <i>Echinococcus granulosus</i> → <i>Echinococcus multilocularis</i> ❖ Diğer → Duodenal divertikül (Lemmel sendromu) → Hemobilia → Bilier stent tıkanıklığı veya migrasyonu → ERCP sonrası komplikasyon → Amiloidoz → AIDS kolanjiopati → Fungus topu (fungal kitleler) → Vasküler kompresyon (kavernom, anevrizmalar...) → Medikal (seftriakson, karbamazepin vb.)
---	---

2.4.3. Klinik Prezantasyon

Akut kolanjitte hastaların başvuru şikayeti en çok karın ağrısı ve ateş olup (%80) 3.en sık semptom sarılıktır (%60-70). İlk olarak 1977 de tanımlanan ve Charcot triadı olarak bilinen ateş, karın ağrısı ve sarılığın birarada bulunması ise düşük oranlardır (2). Hastalık tanısında Charcot triadının özgüllüğü yüksek (%93,2) ancak duyarlılığı düşük (%36,3) olarak bildirilmektedir (6). Charcot triadına bilinç değişikliği ve septik şok bulgularının eşlik etmesi durumuna ise Reynolds Pentadı denir. Karın ağrısı bazı hastalarda tek şikayet olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda atipik klinik bulgular görülebilir. Yapılan çalışmalarda ileri yaş (80 ve üzeri) hastalarda açıklanamayan halsizlik ve Reynolds Pentadı bulguları ile başvurma sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (41).

2.4.4. Laboratuvar Bulguları

Akut kolanjitte safra yollarının obstrüksiyonunu işaret eden kolestatik enzimler ve bilirubin yüksekliği başta olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve sistemik inflamasyonun göstergesi olan akut faz reaktanlarında değişiklik meydana gelmektedir (39). AST ve ALT hepatosellüler hasar sonucunda yükselmekle beraber akut kolanjit tablosunda da değişken düzeylerde yükselebilmektedir (42). GGT ve ALP değerlerinin ise akut kolanjitte %90'dan fazla hastada yükseldiği gösterilmiştir (43). Total bilirubin düzeyindeki yükseklik ise genellikle safra yolu tıkanıklığının derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Yüksek düzeylerdeki bilirubin seviyesi genellikle safra yolunda tam obstrüksiyona sebep olan malign durumlarda görülmektedir (39,44).

Akut faz reaktanlarından en çok CRP ve beyaz kan hücresi (WBC) düzeyinde artış görülmekteyken albümin gibi negatif akut faz reaktalarında azalma meydana gelmektedir (7,39). Ayrıca yapılan çalışmalarda akut obstrüktif kolanjitte drenaj öncesinde yüksek kreatinin ve yüksek prokalsitonin düzeylerinin olması mortalitedeki artış ile ilişkilendirilmiştir (33). Amilaz düzeylerinde artış ise %40 hastada görülebilmektedir (44).

2.4.5. Görüntüleme Yöntemleri

Safra yollarındaki dilatasyonu ve dilatasyona sebep olan etyolojiyi saptamak amacı ile çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. İlk olarak ucuz, kolay ulaşılabilir, noninvaziv ve radyasyon maruziyeti olmaması nedeni ile abdomen ultrasonu (USG) tercih edilmektedir. Abdomen USG safra yolu dilatasyonunu göstermede başarılıdır ancak koledok taşlarını saptamadaki duyarlılığı %25-60 arasında değişmektedir (45,46). Obstrüksiyonun erken evresinde her zaman safra yolu dilatasyonunun olmamasından dolayı ve koledokolitiazis dışı etyolojilerde yetersiz kalabilmektedir (38,46). Ayrıca tetkiki yapan kişinin deneyimine göre değişiklik göstermesi ve asit, barsak gazları gibi durumlardan etkilenmesi diğer dezavantajlarıdır (7).

Dinamik abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) malign etyolojilerin ayrımında, kolanjitik abseleri ve komplikasyonları teşhis etmede, koledok taşlarını görüntülemeye abdomen USG'ye göre daha kullanışlıdır. Ancak radyasyon maruziyeti, kontrast alerjisi ve kontrast ilişkili akut böbrek hasarı riski mevcuttur (47).

Abdominal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans kolanjiopakreatografi (MRCP) ise noninvaziv yöntemlerden olup vakaların %80 inden fazlasında duktal patolojileri saptayabilmesi, 6 mm'e kadar olan küçük safra yolu taşlarını gösterebilmesi ve radyasyona maruziyet olmaması avantajları arasındadır (7,38,48). MRCP de kontrast verilmemesi bir diğer avantajdır. Ancak pahalı, ulaşımı sınırlı olması, klostrofobisi ve implante cihazı mevcut olan hastalarda kullanılamaması nedeni ile abdomen USG ve BT ile tanının netleştirilemediği durumlarda kullanılması önerilir (7,47).

Endoskopik ultrasonografi (EUS) ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ise tanı ve/veya tedavi amaçlı kullanılabilen invaziv yöntemlerdir. EUS safra kanalı taşları için yüksek duyarlılığa sahiptir ve noninvaziv yöntemler ile doğrudan tespit edilemeyen taşların görüntülenmesine olanak sağlar (46,48). EUS malign etyolojilerin teşhisinde ERCP'den daha üstündür (49). ERCP koledokolitiazis, akut kolanjit, biliyer striktür ve kronik pankreatit gibi hepatopankreatobilier hastalıkların teşhisinde ve tedavisinde kullanılabilen bir yöntem olup işlem sırasında safra kanalından püy drene edilmesi kolanjit tanısında altın standart kabul edilir ve eş zamanlı tedavi imkânı sunar (47,50). Ancak ERCP sonrasında pankreatit, kolanjit, kanama ve perforasyon gibi komplikasyon riski mevcuttur (50).

2.4.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Akut kolanjit erken tanı ve hızlı uygun müdahale gerektiren bir hastalık olup tanısında Charcot triadının özgülüğü yüksek ancak duyarlılığı düşük olması sebebiyle yeni tanı kriteri ihtiyacı ortaya çıkmıştır (6). Japon Hepatobilier ve Pankreatik Cerrahi Topluluğu tarafından tanı, tedavi ve prognozu öngörme amaçlı ilk olarak 2007'de yayınlanan Tokyo Rehberi 2013 ve 2018'de güncellenmiştir. Günümüzde akut kolanjit tanısı ve şiddet derecelendirilmesi halen yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip olan 2018 Tokyo Rehberi (TG18)'ne göre yapılmaktadır. TG18 rehberinde noninvaziv yöntemlerle erken tanı ve hızlı müdahale için hastanın klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları kullanılarak tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 3) (7).

Ayırıcı tanıda karın ağrısı, ateş, sarılık gibi semptomlara sebep olabilecek akut pankreatit, akut kolesistit, akut hepatit, divertikülit, gastroenterit, karaciğer absesi,

enfekte koledok kistleri gibi akut patolojilerin yanında primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit gibi kolestatik karaciğer hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır (51,52).

Tablo 3: Akut kolanjit tanı kriterleri

A.Sistemik inflamasyon 1-Ateş >38 °C ve/veya üşüme-titreme 2-Sistemik inflamasyonu gösteren laboratuvar bulguları: ❖ Beyaz küre (WBC) <4000 µL veya >10000 µL ❖ C-reaktif protein (CRP) ≥1 mg/dL
B.Kolestaz 1-Sarılık: Total bilirubin ≥2 mg/dL 2-Anormal karaciğer fonksiyon testleri: AST, ALT, ALP, GGT > 1.5xNormal üst sınır
C.Görüntüleme 1-Safra yolu dilatasyonu 2-Etyolojiye yönelik kanıt (taş, stent, darlık vb.)
→ Şüpheli tanı: A kriterlerinden birisi + B veya C kriterlerinden birisi → Kesin tanı: A kriterlerinden birisi + B kriterlerinden birisi + C kriterlerinden birisi

2.4.7. Yönetimi ve Tedavisi

Akut biliyer enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ilk yönetim hastanın aciliyet durumunun belirlenmesi için yaşamsal bulgulara bakılmasıdır. Acil olarak değerlendirilen hastada kesin tanının konulmasını beklemeden gerekirse solunum ve dolaşım desteği de sağlanacak şekilde ilk tıbbi tedaviye hemen başlanmalıdır (53).

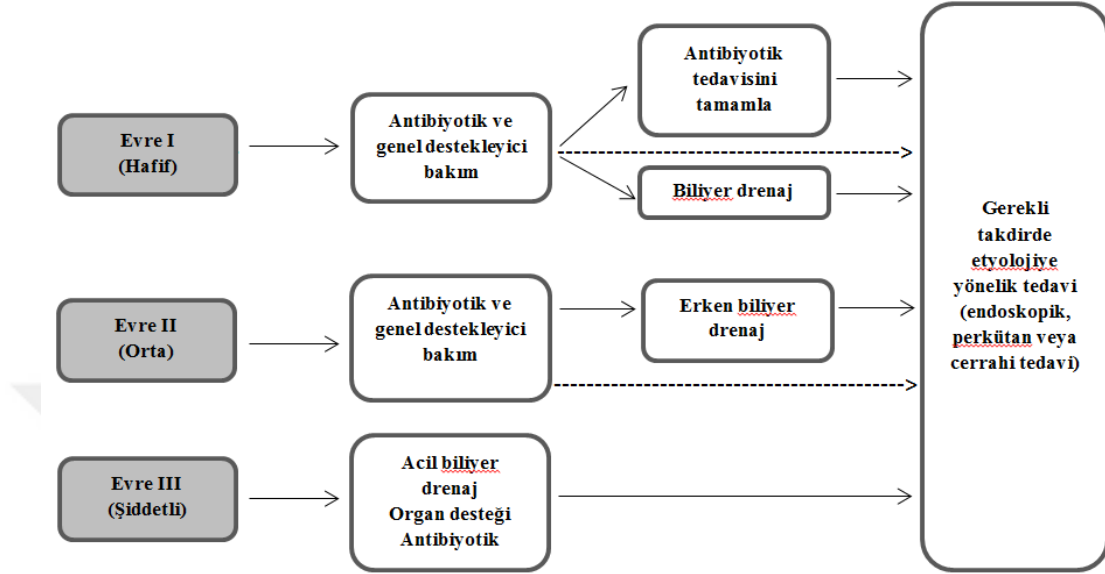
Akut kolanjit tanısı alan hastalarda genel destekleyici bakım ve ampirik antimikrobiyal tedavi tüm hastalara önerilmekte olup hastalık şiddetine göre, uygun hastalarda bilier drenaj yapılması akut kolanjitte mortaliteyi azaltmıştır (7). Bu yüzden şiddet derecelendirmesi ve tedavi yönetiminin belirlenmesi amacıyla TG18 Rehberinde hastaların klinik, laboratuvar ve organ yetmezliği bulguları değerlendirilerek belirlenen şiddet kriterleri Tablo 4 te gösterilmiştir (53).

Tablo 4: Akut kolanjit şiddet derecelendirme kriterleri

❖ Evre III (Şiddetli) akut kolanjit (organ disfonksiyonu varlığı) Aşağıdaki herhangi bir organ veya sistem disfonksiyonunun olması durumudur: 1- Kardiyovasküler disfonksiyon: ≥ 5 µg/kg/dk dopamin infüzyonu veya herhangi bir dozdan norepinefrin gerektiren hipotansiyon 2- Solunum fonksiyon bozukluğu: PaO₂/FiO₂ oranı <300 3- Karaciğer fonksiyon bozukluğu: PT-INR >1,5 4- Böbrek fonksiyon bozukluğu: Oligüri, serum kreatinin >2 mg/dl 5- Hematolojik bozukluk: Trombosit sayısı <100.000/mm³ 6- Nörolojik işlev bozukluğu: Bilinç değişikliği
❖ Evre II (Orta) akut kolanjit Aşağıdakilerden ikisinin olması durumudur: 1- Beyaz küre (WBC) <4000/mm³ veya >12000/mm³ 2- Yüksek ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), 3- Yaş (≥ 75 yaş) 4- Hiperbilirubinemi (Total bilirubin ≥ 5 mg/dl) 5- Hipoalbuminemi (<Normal alt sınır x 0,7)
❖ Evre I (Hafif) akut kolanjit Tanı anında “Evre II (orta)” veya “Evre III (şiddetli)” akut kolanjit kriterlerinin karşılanmadığı olgular

Hastanın başvuru anında kolanjit şiddeti ne olursa olsun mutlaka tüm hastalarda orali kapalı takibi, intravenöz sıvı desteği, elektrolit dengesizliği mevcut ise elektrolit replasmanı, analjezik vb. medikal tedavileri sağlanmalı ve ampirik antimikrobiyal tedavi verilmelidir. Evre I (hafif) akut kolanjitli hastaların çoğunda medikal tedavi ile klinik ve laboratuvar düzelir ve safra drenajı gerekmez. Evre II (orta) kolanjitte erken endoskopik drenaj veya perkütan transhepatik safra drenajı endikedir. Safra drenajı ile birlikte endoskopik sfinkterotomi ve ardından koledokolitotomi yapılabilir. Hastanın genel durumu düzeldikten sonra altta yatan nedene yönelik ek tedavi gerekli ise yapılmalıdır. Evre III (şiddetli) kolanjitte ise öncelikle organ yetmezliğine yönelik uygun tedavi gerekir (yoğun bakım desteği, noninvaziv/invaziv ventilasyon desteği, vazopressör desteği vb). Başlangıç medikal

tedavisi ve solunum/dolaşım desteği ile genel durumu düzelen hastalarda mümkün olan en kısa sürede acil safra drenajı gereklidir. Akut tablo düzeldikten sonra altta yatan nedene yönelik ek tedavi planlanmalıdır (Şekil 3) (53).



Şekil 3: Akut kolanjit tedavisi

Antimikrobiyal tedavinin amacı hem sistemik sepsis yanıtını hem de lokal inflamatuvar yanıtı sınırlandırmaktır. Aynı zamanda lokal cerrahi alan enfeksiyonlarını ve intrahepatik apse oluşumunu önlemektir (48). Antimikrobiyal tedavi seçimi mutlaka etken olma olasılığı yüksek olan gram-negatif enterik bakterileri, enterokok türlerini ve anaerobları kapsayacak şekilde ve olası mikrobiyal direnç göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Ayrıca hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonları, allerji öyküsü, immünsupresyon durumu, antibiyotik kullanım öyküsü, advers olay öyküsü vb. dikkate alınmalıdır (54,55). Toplum kökenli veya sağlık hizmeti ilişkili biliyer enfeksiyon olması da seçilecek antibiyoterapi rejimini etkilemektedir. 2018 Tokyo kılavuzunda mikrobiyal direnç riski düşük toplum kaynaklı hafif ve orta şiddetli akut kolanjitte piperasilin/tazobaktam gibi antipseudomonal etkinliği olan penisilin/beta laktamaz grubu, seftriakson, seftazidim, sefotaksim, sefepim gibi sefalosporinler, karbapenem grubundan ertapenem veya siprofloksasin, levofloksasin gibi florokinolonlardan birinin tercih edilmesi önerilmektedir (40,54). Florokinolon içeren rejim direnç fazlalığı sebebi ile kültür duyarlılığı olan hastalar ve beta laktam alerjisi

bilinen hastalarda önerilmektedir. Biliyer-enterik anastomoz/fistül şüphesi olması halinde antianaerobik etkinlik açısından sefalosporin rejimine ve florokinolon rejimine metronidazol eklenmesi önerilmektedir (54). Mikrobiyal direnç riski yüksek, sağlık hizmeti ilişkili veya şiddetli akut kolanjitte tekli antibiyoterapi seçiminde piperasilin/tazobaktam, imipenem/silastatin, meropenem, ertapenem, doripenem tercih edilmesi önerilmektedir. İkili antibiyoterapi seçiminde sefepim, seftazidim, sefoperazon ve aztreonam tedavisine ek biliyer-enterik anastomoz/fistül şüphesi olması halinde metronidazol eklenmesi önerilmektedir. Ayrıca enterokok türlerini kapsamaması açısından vankomisin tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Kültürde vankomisin dirençli enterokok (VRE) görülmesi halinde, önceki tedavisi vankomisin içeren ve/veya toplumda yaygın VRE saptanmış olması halinde tedaviye linezolid veya daptomisin eklenmesi önerilmektedir (54). Kalıcı biliyer stenti olan veya sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonu olan hastalarda antifungal tedavi de eklenilebilir (40). Akut kolanjitte hastalık şiddetinden bağımsız olarak antimikrobiyal tedavi süresi 3-10 gün arasında değişmekle birlikte, 2018 Tokyo kılavuzunda yeterli kaynak kontrolü sağlanırsa önerilen antimikrobiyal tedavi süresi 4-7 gündür. Kan kültüründe enterokok ve streptokok üremesi halinde enfektif endokardit riski nedeniyle antimikrobiyal tedavinin 14 güne tamamlanması önerilmektedir (40,54,56).

Biliyer dekompresyon medikal tedaviye 12-48 saatte yanıt vermeyen hastalarda, orta ve şiddetli kolanjitli hastalarda düşünülmelidir (40,57). Endoskopik biliyer drenaj, perkütan transhepatik biliyer drenaj veya cerrahi olarak üç şekilde drenaj sağlanabilir (58). Endoskopik retrograd kolanjiyografi (ERCP) biliyer dekompresyon için altın standart olarak kabul edilmektedir. ERCP’de sfinkterotomi, biliyer stentleme veya nazobiliyer tüp yerleştirilmesi ile biliyer drenaj sağlanır. Sfinkterotomi ve koledoktan taş çıkarılması aynı anda yapılabilir (40). Endoskopik biliyer stentleme (EBS) internal drenaj sağlaması ve daha az elektrolit kaybına neden olması sebebi ile endoskopik nazobiliyer drenaja (ENBD) göre daha konforludur. Özellikle demanslı/yaşlı hastalar için ENBD ile tüpün çıkmasının daha kolay olması bir dezavantajdır. ENBD ile safranin doğrudan gözlemlenebilmesi, pürülan safra ile tüp tıkandığında safra yollarının sık sık yıkanabilmesi ise avantajlarıdır (58). ERCP için mutlak kontrendikasyon iç organ perforasyonudur (40). ERCP işlemi minimal invaziv olmasına rağmen pankreatit, kolanjit, kanama ve perforasyon gibi

komplikasyon riski mevcuttur (50). İşlem öncesinde koagülopati düzeltilemiyorsa sfinkterotomi önerilmez (40). Mide veya duodenal obstrüksiyonu olan, ameliyat öyküsü olup değiştirilmiş anatomisi olan, çoklu komorbiditesi olan hastalarda veya başarısız bir ERCP den sonra ikinci basamak tedavi seçeneği olarak perkütan transhepatik biliyer drenaj (PTK) düşünülebilir (40,58). İşlem öncesi anestezi hazırlığı gerektirmemesi ve dilate hepatik kanallarda yüksek oranda başarılı drenaj sağlanması avantajı iken hastanede kalış süresinin uzaması, daha fazla ağrı olması, ciltte kozmetik problemler, cilt enfeksiyonu, safra kaçağı, intraperitoneal kanama, bilier peritonit ve sepsis riskinde artış olması dezavantajlarıdır (40,48,59). Literatürde ampullaya geleneksel yöntemlerle ulaşılamayan durumlarda EUS kılavuzluğunda transpapiller safra yolu drenajına yönelik yakın zamanlı çalışmalar yapılmıştır ancak kullanımı henüz sınırlıdır (40,59). Endoskopik ve perkütan yollarla dekompresyon sağlanamayan hastalarda son tercih olarak açık cerrahi drenaj düşünülebilir. Ancak yüksek komplikasyon ve mortalite oranına sahiptir (48).

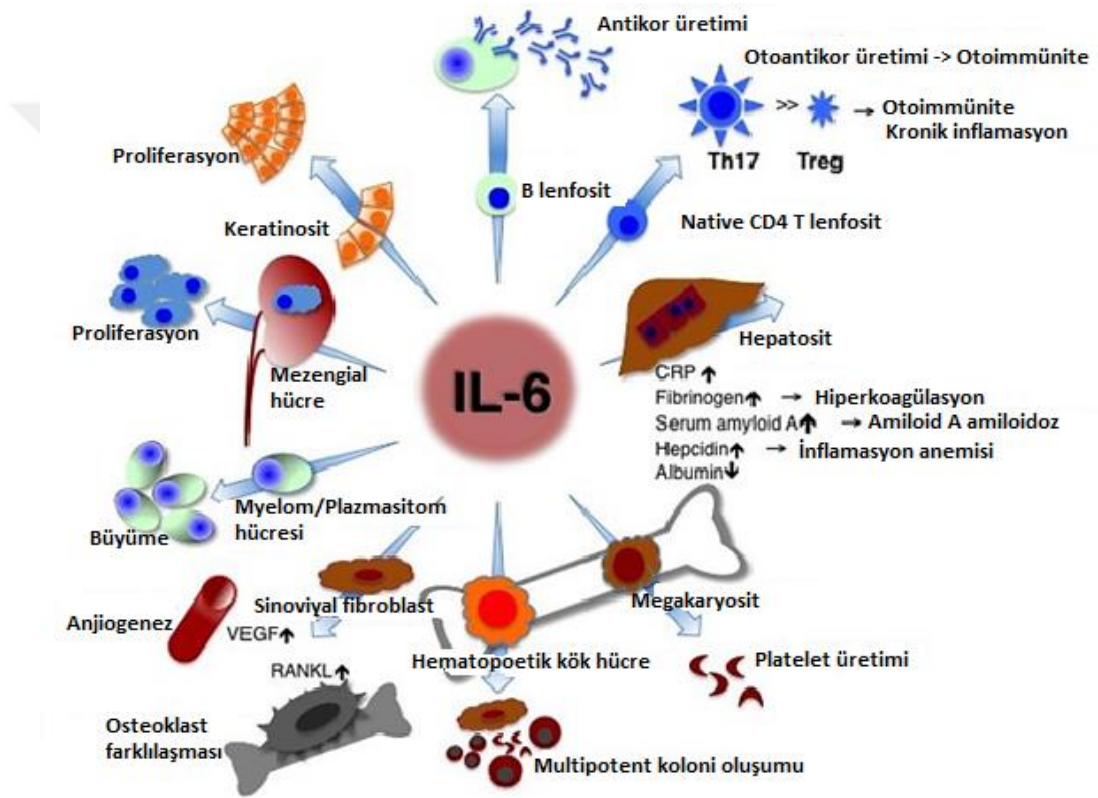
2.5. İNTERLÖKİN 6 (IL-6)

Sitokinler hem doğal hem kazanılmış immünitenin elemanı olan ve hücreler arası sinyal görevi gören mediatörlerdir. İmmünolojik, lokal ve sistemik inflamatuvar cevap, hücre büyümesi, doku onarımı, fibrozis ve rejenerasyon gibi birçok biyolojik olayda rol alırlar (60). Makrofajlar, T ve B lenfositler, mast hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve birçok stromal hücre tarafından üretilirler. Üretilen sitokinler hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak oluşan özgün sinyaller ile görevlerini gerçekleştirirler ve farklı hücreler üzerinde antagonistik ve sinerjistik etkiler gösterebilirler (61,62).

İnflamatuvar cevabın başlangıcında rol alan, hücreler ve moleküller için gereken uyarıyı sağlayan sitokinlere “proinflamatuvar sitokinler” denir. Bunlar TNF- α (tümör nekrozis faktör-alfa), IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-19, IL-21, IL-23, IL-24, IL-32, IL-33, IL-36, IFN- γ (interferon-gama), IFN- α (interferon-alfa), TGF- β (transforming growth faktör-beta), LIF (lösemi baskılayıcı faktör), IL-1F8, IL-1F6, IL-1F9’dur. İnflamasyon sonucunda meydana gelen olayların sonlandırılmasında humoral ve hücresel etki gösteren sitokinler ise “antiinflamatuvar sitokinler” olarak adlandırılırlar. Antiinflamatuvar etkili sitokinler IL-1Ra (IL-1 reseptör alfa), IL-4, IL-

10, IL-6, IL-11, IL-13, IL-1F1, IL-1F5, IL-1F7, IL-1F10, IFN- α , TGF- β , LIF olarak sınıflandırılabilir (61–63).

İnterlökin-6 inflamasyonun erken dönemlerinde salınan, 184 aminoasitten oluşan, pleiotropik aktiviteye sahip bir sitokindir. Monosit ve makrofajlar başta olmak üzere, B ve T lenfositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, hepatositler, kemik iliği stroma hücreleri ve glial hücrelerden sentezlenir. Daha sonra sistemik dolaşıma katılarak immun yanıtı, akut faz cevabını ve hematopoezi regüle eder (Şekil 4) (11,12).



Şekil 4: IL-6 etkileri

IL-6 hipotalamusu uyarak ateşe neden olur ve hepatik protein sentezinin esas uyarıcısıdır. Hepatositlerde CRP, serum amiloid A, fibrinojen ve hepsidin gibi akut faz proteinlerinin sentezini indüklerken albümin üretimini inhibe eder (11,62). Yapılan çalışmalarda sepsis/septik şok durumunda kandaki IL-6 düzeyinin hızla yükseldiğini ancak yarı ömrünün kısa olması ve enfektif durum tamamen geçmese bile antibiyoterapiye yanıt vererek konsantrasyonun azaldığı belirtilmektedir (64–66). IL-

6 aynı zamanda B hücrelerinin farklılaşarak immunglobulin salgılanmasında ve TGF- β ile birlikte T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Kemik iliğinde megakaryositlerin trombositlere olgunlaşmasını ve hematopoietik kök hücrelerin aktivasyonunu indükler. Ek olarak, IL-6, osteoklastların ve anjiyogenezin farklılaşmasını, keratinositlerin ve mezangiyal hücrelerin proliferasyonunu ve miyelom ve plazmasitoma hücrelerinin büyümesini destekler (11,64,67). IL-6'nın tüm bu etkileri göz önüne alındığında, akut çevresel strese karşı konak savunmasına katkıda bulunmasının yanı sıra, düzensiz kalıcı IL-6 üretiminin romatoid artrit, bağ doku hastalıkları, ateroskleroz, diyabet, maligniteler gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda patolojik bir rol oynadığı gösterilmiştir (12,64). Bu sebeple romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde IL-6 reseptör antagonistleri başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ

Yürütülen tez çalışması, Helsinki Deklarasyonu kararları ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 nolu klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 03/08/2022 tarih ve E2-22-2045 sayılı karar (EK-1) ile onaylandı.

Çalışma hastaları 07/2022 - 01/2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesine başvuran, akut kolanjit tanısı alan, kadın veya erkek cinsiyet farkı gözetmeksizin 18 yaş üstünde olan ve gebe olmayan, iç hastalıkları ve/veya gastroenteroloji servislerinde/yoğun bakımlarında yatan ve çalışmaya katılmak için gönüllü onam veren hastalardan oluştu. 18 yaşından küçük olan, gebe olan ve çalışmaya gönüllü onam vermeyen hastalar ise çalışmaya dahil edilmedi. Kolanjit etyolojisine göre hastalar ayrıca sınıflandırılmadı, malign ve benign etyoloji ayrımı gözetmeksizin çalışma kriterlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için gereken en az hasta sayısı G*Power software programı ile hesaplandığında 134 vaka olarak belirlendi ve çalışmada 51 tanesi şiddetli akut kolanjit olmak üzere toplam 202 vakaya ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen akut kolanjitli hastaların kolanjit şiddeti 2018-Tokyo rehberine göre belirlendi ve şiddeti evre-III olan hastalar şiddetli akut kolanjit kabul edildi.

Hastalar 2018-Tokyo rehberine göre hastalık takibinde rutin olarak bakılan ve ilk 24 saatte bakılmış olan takip parametreleri ile şiddet ve prognoz açısından karşılaştırıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, geçmiş kolanjit öyküleri, başvuru anındaki şikayetleri, vital bulguları (ateş, kalp hızı, solunum sayısı, kan basıncı, bilinç durumu, saturasyon), laboratuvar bulguları: AST, ALT, ALP, GGT, amilaz, lipaz, total bilirubin, direkt bilirubin, glukoz, üre, kreatinin, LDH, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, CRP, prokalsitonin, INR, trigliserid, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, CA19-9, IL-6 düzeyleri ile hematolojik parametreleri (beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin ve trombosit değerleri), kan kültüründe üreme, işlem ve görüntüleme bulguları, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri, yatış süresince exitus durumu, antibiyotik ve inotrop desteği ihtiyacı incelendi. Hastaların

tedavi, takip, işlem ve taburculuk kararları hastanın yattığı klinikte hastayı takip eden ilgili hekimler tarafından verildi.

Hastaların başvuru anından itibaren ilk 24 saatte alınan kan örneği santrifüj edilip elde edilen serum -80 derecede muhafaza edildi ve yeterli hasta sayısına ulaşıldığında, Ankara Şehir Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarı bünyesinde, kemilüminesans teknolojisi kullanılan, tam otomatik ve tek aşamalı direkt immun test olan Siemens Atellica IM IL6 ile interlökin-6 düzeyi çalışıldı. Bu test için ölçülebilen en düşük IL-6 değeri 2,7 pg/ml olup ölçüm aralığı 2,7-5500,0 pg/ml idi. Doğru sonuçlar elde etmek için IL-6 seviyeleri >5500,0 pg/ml olan örnekler seyreltilerek tekrar çalışıldı.

Birincil sonlanım noktası olarak interlökin-6 düzeylerinin şiddetli kolanjiiti öngörmesi değerlendirilirken, ikincil sonlanım noktaları olarak yoğun bakım ihtiyacı, uzamış hastane yatış süresi, mortalite ve kan kültürü pozitifliği ile interlökin-6 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Uzamış hastane yatış süresi çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yatış sürelerinin 75.kartiline göre 21 gün ve üzeri olarak hesaplandı.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm verilerin istatistiksel analizleri, IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Sayısal verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Normallik kriterlerini karşılayanlar ortalama±standart sapma, karşılamayanlar medyan (min-maks) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin 2 grup arası farklılığı Student T-testi yada Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher'ın Exact test kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Spearman korelasyon katsayısı <0,10 ihmal edilebilir korelasyon, 0,10–0,39 zayıf korelasyon, 0,40–0,69 orta korelasyon, 0,70–0,89 güçlü korelasyon ve 0,90–1,00 neredeyse mükemmel çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi (68). Bağımsız prediktörler çok değişkenli lojistik regresyon veya Cox regresyon analizleri ile belirlendi. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARA AİT ÖZELLİKLER VE HASTALIK ŞİDDETİ

Araştırma popülasyonu ortalama yaşı $68,5 \pm 14,7$ yıl (aralık: 24-100 yıl) ve %55'i (n:111) erkek olan 202 hastadan oluştu. Hastaların %39,1'inin (n:79) hafif, %35,6'sının (n:72) orta ve %25,2'sinin (n:51) şiddetli kolanjite sahip olduğu belirlendi. Şiddetli kolanjiti olan grupta hafif ve orta şiddette kolanjiti olan gruba kıyasla ortalama yaş ($72,9 \pm 13$ karşı $67,1 \pm 15$ yıl; $p=0,015$) ve medyan CCI skoru (1 vs 1; $p=0,040$) yüksek saptandı. Ancak komorbidite dağılımları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 5).

Tablo 5: Demografik özellikler

Değişkenler	Tüm popülasyon n=202	Tokyo Hastalık Şiddeti		p
		Hafif/Orta n=151	Şiddetli n=51	
Yaş, yıl	$68,5 \pm 14,7$	$67,1 \pm 15$	$72,9 \pm 13$	0,015*
Cinsiyet, n(%)				
Kadın	91(45,0)	66(43,7)	25(49,0)	0,520
Erkek	111(55,0)	85(56,3)	26(51,0)	
Komorbidite, n(%)				
Diabetes mellitus	67(33,2)	52(34,4)	15(29,4)	0,607
Hipertansiyon	112(55,4)	79(52,3)	33(64,7)	0,144
Kalp hastalığı	62(30,7)	42(27,8)	20(39,2)	0,160
Akciğer hastalığı	18(8,9)	11(7,3)	7(13,7)	0,166
Kronik karaciğer hastalığı	5(2,5)	4(2,6)	1(2,0)	0,999
Kronik böbrek hastalığı	17(8,4)	12(7,9)	5(9,8)	0,903
Kanser	40(19,8)	25(16,6)	15(29,4)	0,066
PAH	4(2,0)	3(2,0)	1(2,0)	0,999
Nörolojik hastalık	23(11,4)	16(10,6)	7(13,7)	0,611
CCI skor	1(0-11)	1(0-10)	2(0-11)	0,040*
Düşük (0 puan), n(%)	59(29,2)	46(30,5)	13(25,5)	0,150
Orta (1-2 puan), n(%)	70(34,7)	56(37,1)	14(27,5)	
Yüksek (3-4 puan), n(%)	29(14,4)	22(14,6)	7(13,7)	
Çok yüksek (5 ve üzeri), n(%)	44(21,8)	27(17,9)	17(33,3)	

Veriler ortalama $\pm$ SD ya da ortanca (min-max) yada sayı (%) olarak gösterildi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

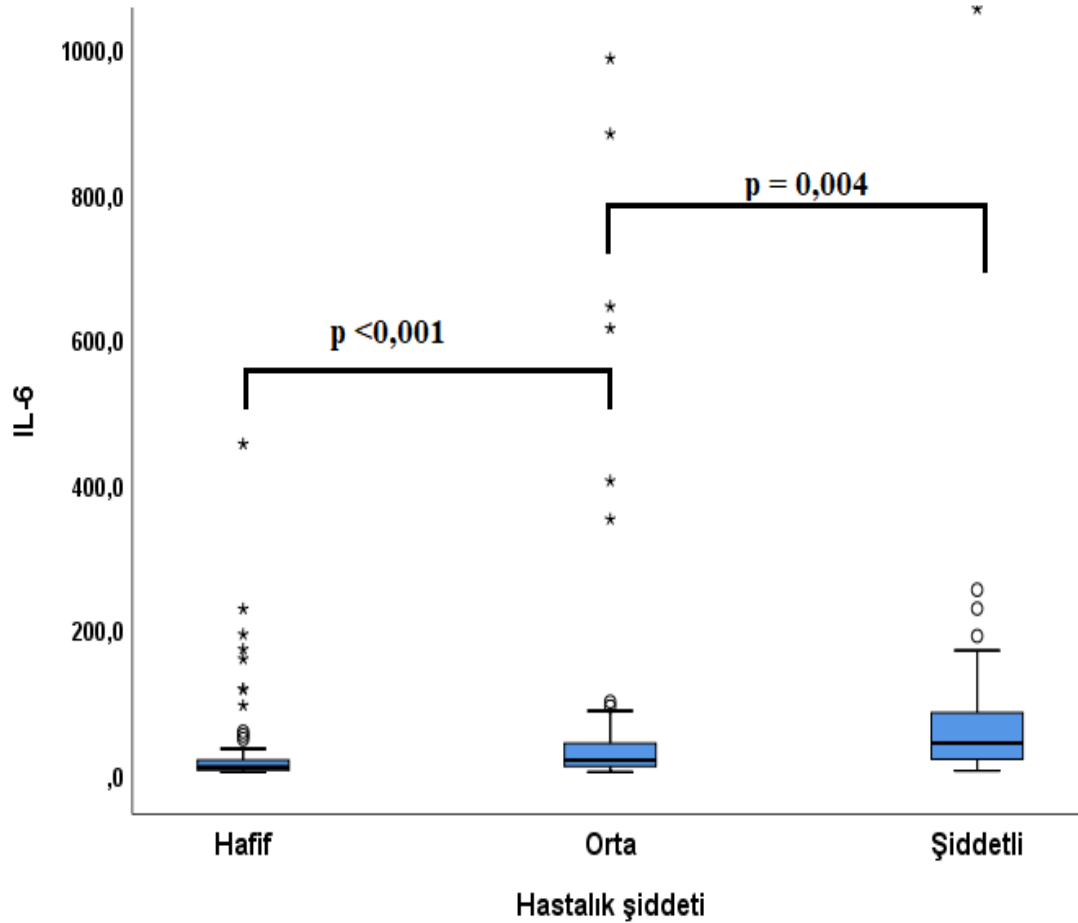
Şiddetli kolanjiti olan grupta hafif ve orta şiddette kolanjiti olan gruba kıyasla ortalama kan basıncı düzeyleri, saturasyon yüzdesi ve ortalama GKS düzeyi düşük saptandı, ortalama nabız sayısı ve ortalama solunum sayısı yüksek saptandı ($p<0,05$). Hastalık şiddetine göre başvuru semptomları, ortalama ateş düzeyi, kolanjit öyküsü, eşlik eden kolesistit veya pankreatit varlığı ve etiyoloji dağılımları anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Başvuru anındaki klinik özellikler

Değişkenler	Tüm populasyon n=202	Tokyo Hastalık Şiddeti		p
		Hafif/Orta n=151	Şiddetli n=51	
Vital bulgular				
SKB, mmHg	121,2±19,9	123,8±18,1	113,4±23,2	0,005*
DKB, mmHg	68,8±11,6	69,9±10,9	65,6±13,1	0,040*
Nabız, atım/dk	86,6±15,3	85,2±15,2	90,9±15,0	0,019*
Saturasyon, %	94,2±3,0	94,8±2,3	92,5±4,0	<0,001*
GKS	14,9±0,3	15,0±0,2	14,8±0,4	0,004*
Solunum sayısı, sayı/dk	16,0±2,0	15,8±1,8	16,8±2,3	0,005*
Başvuru semptomu, n(%)				
Karın ağrısı	109(54,0)	88(58,3)	21(41,2)	0,092
Ateş	1(0,5)	1(0,7)	0	
Sarılık	4(2,0)	4(2,6)	0	
Karın ağrısı+ateş	27(13,4)	18(11,9)	9(17,6)	
Karın ağrısı+sarılık	51(25,2)	35(23,2)	16(31,4)	
Charcot triadi	10(5,0)	5(3,3)	5(9,8)	0,114
Ateş, °C	36,8±0,6	36,7±0,6	36,9±0,8	
Kolanjit Öyküsü, n(%)	56(27,7)	39(25,7)	17(33,3)	
Eşlik eden kolesistit, n(%)	55(27,2)	45(29,8)	10(19,6)	
Eşlik eden pankreatit, n(%)	43(21,3)	31(20,5)	12(23,5)	
Etiyoloji, n(%)				
Taş	135(66,8)	103(68,2)	32(62,7)	0,623
Malign	56(27,7)	39(25,8)	17(33,3)	
Benign darlık	11(5,4)	9(6,0)	2(3,9)	

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Şiddetli kolanjitli olan grupta hafif ve orta şiddette kolanjitli olan gruba kıyasla ortalama ALT düzeyi (107 karşı 208; $p=0,023$), ortalama GGT düzeyi (252 karşı 368; $p<0,001$), ortalama albümin düzeyi ($34,4\pm6,8$ karşı $38,8\pm4,7$; $p<0,001$), ortalama lenfosit düzeyi (0,8 karşı 1,0; $p<0,001$), ortalama hemoglobin düzeyi ($12,0\pm2,4$ karşı $13,0\pm2,0$; $p=0,003$), ortalama hematokrit düzeyi ($37,4\pm6,8$ karşı $40,5\pm5,7$; $p=0,005$), ortalama HDL-C düzeyi (24 karşı 32; $p=0,004$) ve ortalama LDL-C düzeyi (68 karşı 95; $p=0,005$) düşük saptandı, ortalama üre değeri (47 karşı 36; $p<0,001$), ortalama LDH düzeyi (368 karşı 312; $p=0,012$), ortalama NLR düzeyi (13,9 karşı 8,1; $p=0,002$), ortalama INR düzeyi ($1,4\pm0,4$ karşı $1,1\pm0,2$; $p<0,001$), ortalama CRP düzeyi (101 karşı 57; $p=0,001$), ortalama prokalsitonin düzeyi (1,5 karşı 0,5; $p=0,005$), ortalama IL-6 düzeyi (42,5 karşı 14,8; $p<0,001$) (Şekil 5) yüksek saptandı.



Şekil 5: Hastalık şiddetine göre IL-6 düzeylerinin dağılımı

Tablo 7: Laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Tüm populasyon n=202	Tokyo Hastalık Şiddeti		p
		Hafif/Orta n=151	Şiddetli n=51	
AST (U/L)	173(21-2214)	173(21-2214)	155(24-1671)	0,715
ALT (U/L)	181(7-1507)	208(19-1507)	107(7-810)	0,023*
ALP (U/L)	273,5(57-4015)	275(57-1712)	272(63-4015)	0,682
GGT (U/L)	342(21-1727)	368(21-1727)	252(57-877)	<0,001*
Amilaz (U/L)	56,5(6-3285)	56(6-3285)	62(9-1467)	0,786
Lipaz (U/L)	39(10-3740)	40,6(10-3740)	33,2(11-2188)	0,454
Total bilirubin (mg/dL)	4,9(0,4-654)	4,9(0,5-654)	5,2(0,4-28,5)	0,539
Direkt bilirubin (mg/dL)	3,7(0,1-837)	3,7(0,3-609)	3,7(0,1-837)	0,717
Glukoz (mg/dL)	112(50-594)	115(50-494)	110(70-594)	0,532
Üre (mg/dL)	38,5(12,8-166,9)	36(12,8-124,1)	47(19,3-166,9)	<0,001*
Kreatinin (mg/dL)	0,9(0,3-5,6)	0,8(0,4-4,6)	1(0,3-5,6)	0,008*
LDH (U/L)	321,5(130-1881)	312(130-1881)	368(180-1681)	0,015*
Sodyum (mEq/L)	137,4±4,9	137,8±4,5	136,3±5,9	0,068
Potasyum (mEq/L)	4,1±0,5	4,0±0,5	4,1±0,5	0,557
Kalsiyum (mg/dL)	8,6±0,8	8,7±0,6	8,2±1,2	0,004*
Albumin (g/dL)	37,7±5,7	38,8±4,7	34,4±6,8	<0,001*
WBC (10 ⁹ /L)	11,4(0,4-49,3)	11,3(2,5-31,7)	12,1(0,4-49,3)	0,153
Nötrofil (10 ⁹ /L)	9,5(0,2-45)	9(1,7-30,1)	9,9(0,2-45)	0,076
Lenfosit (10 ⁹ /L)	0,9(0,1-4,1)	1(0,1-3,3)	0,8(0,1-4,1)	0,017*
Monosit (10 ⁹ /L)	0,5(0-2,6)	0,5(0,1-1,2)	0,5(0-2,6)	0,981
Platelet (10 ⁹ /L)	240,5(16-878)	245(100-878)	217(16-567)	0,121
NLR	9,3(1,8-92,5)	8,1(1,8-92,5)	13,9(2-80,7)	0,002*
Hemoglobin (g/dL)	12,8±2,1	13,0±2,0	12,0±2,4	0,003*
Hematokrit, %	39,7±6,1	40,5±5,7	37,4±6,8	0,005*
INR	1,2±0,3	1,1±0,2	1,4±0,4	<0,001*
CRP (mg/L)	74,8(0-343)	57(0-343)	101(3,7-343)	0,001*
Prokalsitonin (µg/L)	0,7(0,1-207,1)	0,5(0,1-101,5)	1,5(0,1-207,1)	0,005*
IL-6 (pg/mL)	17,6(2,2-30142,9)	14,8(2,2-30142,9)	42,5(4,1-5487,9)	<0,001*
CA19-9 (U/mL)	31,1(0-76887)	29,2(0-66663,7)	42,1(0-76887)	0,794
Trigliserid (mg/dL)	145(0-623)	134(43-454)	158(50-623)	0,059
HDL-C (mg/dL)	31(10-80)	32(10-80)	24(14-76)	0,004*
LDL-C (mg/dL)	94(25-456)	95(25-444)	68(25-456)	0,005*
Non-HDL-C (mg/dL)	126(44-503)	127(44-503)	103(46-495)	0,101

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) yada sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Şiddetli kolanjiti olan grupta hafif ve orta şiddette kolanjiti olan gruba kıyasla kültürde üremesi olanların oranı (%33,3 karşı %11,3; $p=0,001$) daha yüksek saptandı. Görüntüleme bulguları ise hastalık şiddetine göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Tablo 8: Kültür ve görüntüleme sonuçları

Değişkenler	Tüm populasyon n=202	Tokyo Hastalık Şiddeti		p
		Hafif/Orta n=151	Şiddetli n=51	
Kültürde üreme, n(%)				
Yok	168(83,2)	134(88,7)	34(66,7)	0,001*
Var	34(16,8)	17(11,3)	17(33,3)	
Gram negatif	27(13,4)	14(9,3)	13(25,5)	0,001*
Gram pozitif	7(3,5)	3(2,0)	4(7,8)	
Görüntüleme bulguları, n(%)				
Striktür	11(5,4)	8(5,3)	3(5,9)	0,999
Taş	114(56,4)	87(57,6)	27(52,9)	0,625
Çamur	48(23,8)	34(22,5)	14(27,5)	0,568
Stent	23(11,4)	15(9,9)	8(15,7)	0,308
Kitle	68(33,7)	47(31,1)	21(41,2)	0,230

Veriler sayı (%) olarak gösterildi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hastalık şiddetine göre ERCP ve PTK işlemi dağılımları anlamlı farklılık göstermedi. Şiddetli kolanjiti olan grupta hafif ve orta şiddette kolanjiti olan gruba kıyasla aynı yatışta kolesistektomi yapılma oranı daha yüksekti (%9,8 karşı %1,3; $p=0,003$) (Tablo 9).

Şiddetli kolanjiti olan grupta hafif ve orta kolanjiti olan gruba kıyasla YBÜ ihtiyacı oranı (%80,4 karşı %22,5; $p<0,001$), ortalanca YBÜ yatış süresi (7 karşı 0 gün: $p<0,001$), yatışta inotrop ihtiyacı (%27,5 karşı %7,3; $p<0,001$) ve ortalanca hastanede yatış süresi (14 karşı 11; $p<0,001$) yüksek saptandı. Mortalite oranı hastalık şiddetine göre anlamlı farklılık göstermedi. Hastaların hastanede yatış süresinin 75.kartili 21 gün ve üzeri olarak hesaplandı ve buna göre uzamış hastane yatışı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 9).

Tablo 9: İşlem ve sonlanım bulguları

Değişkenler	Tüm populasyon n=202	Tokyo Hastalık Şiddeti		p
		Hafif/Orta n=151	Şiddetli n=51	
İşlem, n(%)				
Yapılmamış	50(24,8)	38(25,2)	12(23,5)	0,898
ERCP	126(62,4)	95(62,9)	31(60,8)	
PTK	22(10,9)	15(9,9)	7(13,7)	
ERCP+PTK	4(2,0)	3(2,0)	1(2,0)	
Diğer işlemler, n(%)				
Kolesistektomi	7(3,5)	2(1,3)	5(9,8)	0,003*
Kolesistostomi	1(0,5)	0	1(2,0)	
YBÜ ihtiyacı, n(%)				
Yok	127(62,9)	117(77,5)	10(19,6)	<0,001*
Var	75(37,1)	34(22,5)	41(80,4)	
YBÜ yatış süresi, gün	0(0-42)	0(0-42)	7(0-29)	<0,001*
Yatışta inotrop ihtiyacı, n(%)				
Yok	177(87,6)	140(92,7)	37(72,5)	<0,001*
Var	25(12,4)	11(7,3)	14(27,5)	
Mortalite, n(%)				
Yok	182(90,1)	140(92,7)	42(82,4)	0,061
Var	20(9,9)	11(7,3)	9(17,6)	
Hastanede yatış süresi, gün	11(2-97)	10(2-97)	14(3-84)	0,018*
Uzamış hastane yatışı, n(%)	51(25,2)	36(23,8)	15(29,4)	0,458

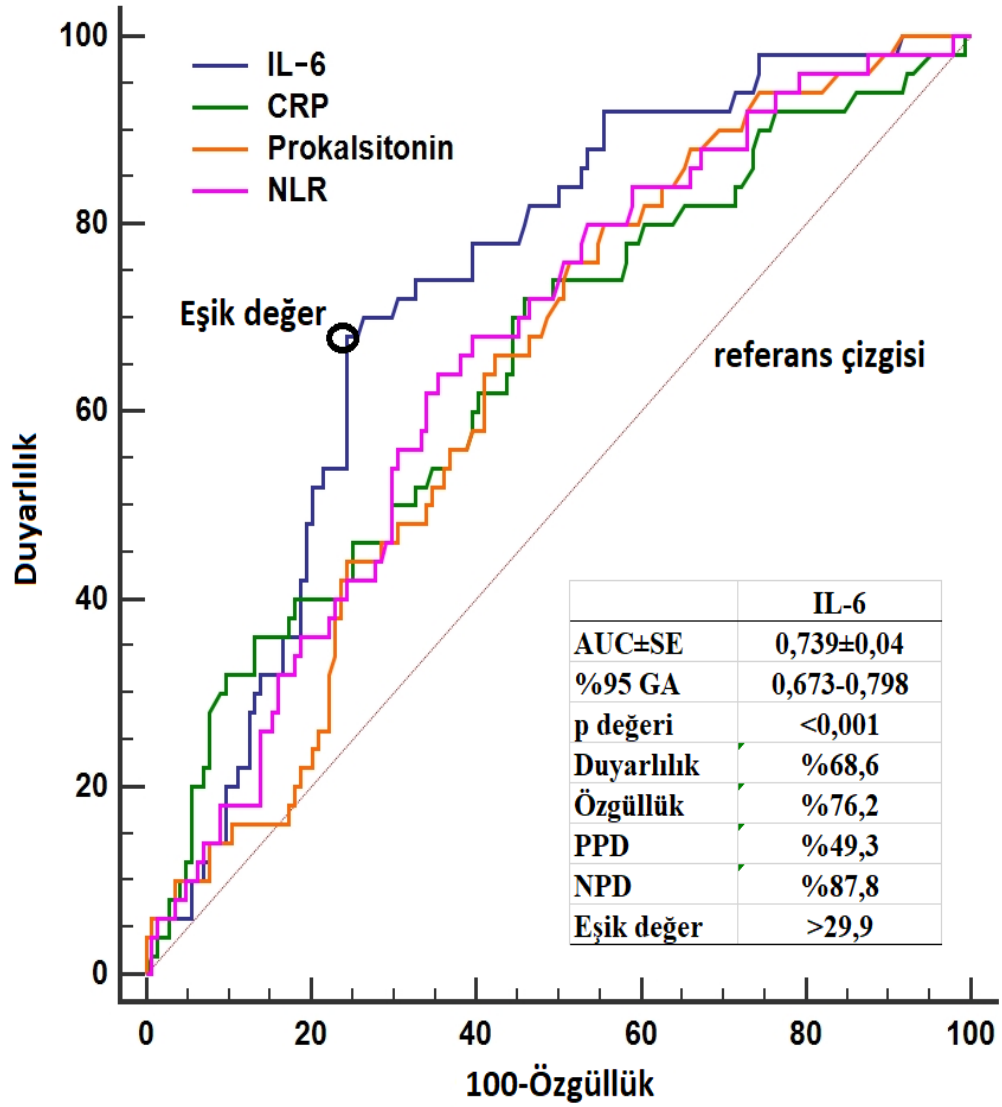
Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) yada sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hastalık şiddeti ile ilişkili bulunan parametrelerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo-10'da gösterildi. Bu potansiyel risk faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, artan üre değeri (OR=1,02; p=0,001), azalan albümin değeri (OR=0,91; p<0,001), artan NLR değeri (OR=1,02; p=0,031), artan CRP değeri (OR=1,06; p=0,014) ve artan IL-6 değeri (OR=1,05; p=0,001) şiddetli kolanjitin bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Buna göre; IL-6 düzeyindeki 1 birimlik artış 1,05 kat şiddetli hastalık olasılığını arttırdığı saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Şiddetli hastalık riskini arttıran bağımsız belirteçler

Değişkenler	Tek değişkenli regresyon			Çok değişkenli regresyon		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş	1,03	1,01-1,05	0,016	-	-	-
CCI skor	1,16	1,04-1,31	0,011	-	-	-
SKB	0,97	0,95-0,99	0,002	-	-	-
DKB	0,97	0,94-0,99	0,025	-	-	-
Nabız	1,02	1,01-1,05	0,026	-	-	-
Saturasyon	0,78	0,69-0,87	<0,001	-	-	-
GKS	0,22	0,07-0,70	0,010	-	-	-
Solunum sayısı	1,28	1,10-1,51	0,002	-	-	-
ALT	0,98	0,97-0,99	0,038	-	-	-
GGT	0,97	0,95-0,99	0,001	-	-	-
Üre	1,03	1,02-1,05	<0,001	1,02	1,01-1,04	0,001
Kreatinin	2,34	1,24-4,45	0,009	-	-	-
LDH	1,03	1,01-1,05	0,025	-	-	-
Kalsiyum	0,40	0,24-0,67	0,001	-	-	-
Albumin	0,86	0,81-0,92	<0,001	0,91	0,89-0,94	<0,001
Lenfosit	0,58	0,33-0,99	0,046	-	-	-
NLR	1,03	1,01-1,05	0,017	1,02	1,01-1,04	0,031
Hemoglobin	0,79	0,68-0,93	0,003	-	-	-
Hematokrit	0,92	0,87-0,97	0,003	-	-	-
INR	56,96	9,58-338,8	<0,001	-	-	-
CRP	1,07	1,03-1,11	<0,001	1,06	1,01-1,10	0,014
Prokalsitonin	1,03	1,01-1,05	0,010	-	-	-
IL-6	1,04	1,01-1,07	<0,001	1,05	1,02-1,08	<0,001
HDL-C	0,97	0,95-0,99	0,033	-	-	-
LDL-C	0,96	0,93-0,99	0,026	-	-	-
Nagelkerke R ² =0,478; p<0,001						

Şiddetli hastalık riskini öngörmeye IL-6 düzeyinin (AUC±SE = 0,730±0,04) tanısal performansı CRP (AUC±SE = 0,649±0,05), prokalsitonin (AUC±SE = 0,635±0,04) ve NLR (AUC±SE = 0,658±0,04) düzeylerinden daha yüksekti (Şekil-6). Şiddetli hastalık riskini öngörmeye IL-6 düzeyinin eşik değeri %68,6 duyarlılık ve %76,2 özgüllük ile >29,9 olarak saptandı (Pozitif prediktif değer (PPD) = %49,3; Negatif prediktif değer (NPD) = %87,8).



Şekil 6: Hastalık şiddetini öngörmede IL-6'nın tanısal performansı

4.2. KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREME

Kan kültüründe üreme olan hastalarda olmayanlara kıyasla kanser oranı (%41,2 karşı %15,5; $p=0,002$) ve CCI skoru (4 karşı 1; $p=0,004$) yüksek saptandı. Diğer demografik özellikler kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 11).

Tablo 11: Kültür üremesi ile ilişkili demografik özellikler

Değişkenler	Kültürde Üreme		p
	Yok n=168	Var n=34	
Yaş, yıl	68,5±14,9	68,6±14,1	0,965
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	75(44,6)	16(47,1)	0,851
Erkek	93(55,4)	18(52,9)	
Komorbidite, n(%)			
Diabetes mellitus	59(35,1)	8(23,5)	0,233
Hipertansiyon	92(54,8)	20(58,8)	0,709
Kalp hastalığı	51(30,4)	11(32,4)	0,840
Akciğer hastalığı	16(9,5)	2(5,9)	0,743
Kronik karaciğer hastalığı	4(2,4)	1(2,9)	0,999
Kronik böbrek hastalığı	13(7,7)	4(11,8)	0,496
Kanser	26(15,5)	14(41,2)	0,002*
PAH	4(2,4)	0	0,999
Nörolojik hastalık	18(10,7)	5(14,7)	0,553
CCI skor	1(0-11)	4(0-9)	0,004*
Düşük (0 puan), n(%)	51(30,4)	8(23,5)	0,007*
Orta (1-2 puan), n(%)	64(38,1)	6(17,6)	
Yüksek (3-4 puan), n(%)	24(14,3)	5(14,7)	
Çok yüksek (5 ve üzeri), n(%)	29(17,3)	15(44,1)	

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) yada sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kan kültüründe üremesi olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama nabız(95,9±22,9 karşı 84,7±12,5; p=0,009), ortalama solunum sayısı (16,6±2,2 karşı 15,9±2,0; p=0,050), Charcot triadı oranı (%14,7 karşı %3,0; p=0,004), kolanjit öyküsü olanların oranı (%61,8 karşı %20,2; p<0,001) ve etiolojisinde malign (%41,2 karşı %25,0; p=0,018) ve benign darlık (%11,8 karşı %4,2; p=0,018) oranları yüksek saptandı. Kültürde üremesi olmayan hastalarda hafif ve orta şiddette kolanjit oranı daha yüksek iken, kültürde üremesi olan hastalarda şiddetli kolanjit oranı daha yüksekti (%50 karşı %20,2; p=0,002) (Tablo 12).

Tablo 12: Kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda başvuru anındaki klinik bulgular

Değişkenler	Kültürde Üreme		p
	Yok n=168	Var n=34	
Vital bulgular			
SKB, mmHg	122,3±18,4	115,8±25,9	0,171
DKB, mmHg	69,4±10,6	66,3±15,6	0,282
Nabız, atım/dk	84,7±12,5	95,9±22,9	0,009*
Saturasyon, %	94,3±3,1	94,0±2,5	0,575
GKS	15,0±0,2	14,9±0,4	0,202
Solunum sayısı, sayı/dk	15,9±2,0	16,6±2,2	0,050*
Başvuru semptomu, n(%)			
Karın ağrısı	99(58,9)	10(29,4)	
Ateş	1(0,6)	0	
Sarılık	3(1,8)	1(2,9)	
Karın ağrısı+ateş	19(11,3)	8(23,5)	
Karın ağrısı+sarılık	41(24,4)	10(29,4)	
Charcot triadi	5(3,0)	5(14,7)	0,004*
Ateş, °C	36,7±0,6	37,1±0,8	0,001*
Kolanjit öyküsü, n(%)	34(20,2)	21(61,8)	<0,001*
Eşlik eden kolesistit, n(%)	49(29,2)	6(17,6)	0,208
Eşlik eden pankreatit, n(%)	37(22,0)	6(17,6)	0,652
Etiyoloji, n(%)			
Taş	119(70,8)	16(47,1)	
Malign	42(25,0)	14(41,2)	0,018*
Benign darlık	7(4,2)	4(11,8)	
Hastalık şiddeti, n(%)			
Hafif	72(42,9)	7(20,6)	
Orta	62(36,9)	10(29,4)	0,002*
Şiddetli	34(20,2)	17(50,0)	

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) yada sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

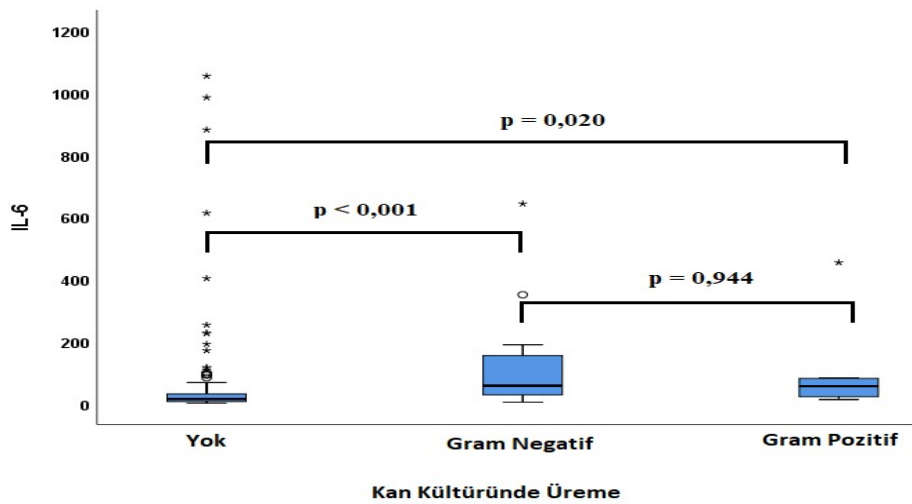
Kan kültüründe üremesi olan hastalarda olmayanlara kıyasla, görüntüleme bulgularında striktür olanların oranı (%14,7 karşı %3,6; p=0,022), stent olanların oranı (%29,4 karşı %7,7; p=0,001) ve kitle olanların oranı (%52,9 karşı %29,8; p=0,016) yüksek saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: Kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda görüntüleme bulgularının dağılımı

Görüntüleme bulguları	Kültürde Üreme		p
	Yok n=168	Var n=34	
Striktür, n(%)	6(3,6)	5(14,7)	0,022*
Taş, n(%)	100(59,5)	14(41,2)	0,060
Çamur, n(%)	39(23,2)	9(26,5)	0,664
Stent, n(%)	13(7,7)	10(29,4)	0,001*
Kitle, n(%)	50(29,8)	18(52,9)	0,016*

Veriler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kan kültüründe üremesi olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalanca AST (102 karşı 187; p=0,008), ortalanca ALT düzeyi (88,5 karşı 204; p<0,001), ortalanca GGT düzeyi (248 karşı 358; p=0,001), ortalanca lipaz (30,6 karşı 41,5; p=0,008), ortalama albümin düzeyi (34,2±6,6 karşı 38,4±5,2; p=0,001), ortalama hemoglobin düzeyi (12,0±2,1 karşı 12,9±2,1; p=0,021), ortalama hematokrit düzeyi (37,3±6,3 karşı 40,2±6,0; p=0,011), ortalanca HDL-C düzeyi (24,5 karşı 32; p=0,003) ve ortalanca LDL-C düzeyi (81 karşı 94; p=0,043) düşük saptandı, ortalanca NLR düzeyi (13,2 karşı 8,3; p=0,011), ortalama INR düzeyi (1,4±0,4 karşı 1,2±0,3; p<0,001), ortalanca CRP düzeyi (118,5 karşı 66,5; p=0,002), ortalanca prokalsitonin düzeyi (3,7 karşı 0,6; p=0,010), ortalanca IL-6 düzeyi (57,4 karşı 15,8; p<0,001) yüksek saptandı (Tablo 14). Kültürde gram pozitif ve gram negatif etken üremesi olan hastalarda IL-6 düzeyi benzer olup kültür üremesi olmayan hastalara kıyasla yüksek saptandı (Şekil 7).

**Şekil 7:** Kültür üremesine göre IL-6 düzeylerinin dağılımı

Tablo 14: Kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Kültürde Üreme		p
	Yok n=168	Var n=34	
AST (U/L)	187(21-2214)	102(24-1671)	0,008*
ALT (U/L)	204(7-1507)	88,5(17-589)	<0,001*
ALP (U/L)	271(57-4015)	285(66-1239)	0,732
GGT (U/L)	358(21-1727)	248(80-1076)	0,001*
Amilaz (U/L)	57,5(6-3285)	49,5(9-1228)	0,384
Lipaz (U/L)	41,5(10-3740)	30,6(11-1293)	0,008*
Total bilirubin (mg/dL)	4,9(0,4-654)	4,8(0,8-22,4)	0,579
Direkt bilirubin (mg/dL)	3,7(0,1-609)	3,6(0,3-837)	0,575
Glukoz (mg/dL)	112(50-594)	112(74-275)	0,762
Üre (mg/dL)	37,5(12,8-166,9)	42,8(20-132,7)	0,343
Kreatinin (mg/dL)	0,9(0,3-5,6)	0,8(0,3-2,4)	0,890
LDH (U/L)	319(130-1881)	324,5(154-1681)	0,963
Sodyum (mEq/L)	137,5±4,5	136,8±6,4	0,409
Potasyum (mEq/L)	4,1±0,5	3,9±0,6	0,070
Kalsiyum (mg/dL)	8,6±0,8	8,5±0,9	0,422
Albumin (g/dL)	38,4±5,2	34,2±6,6	0,001*
WBC (10 ⁹ /L)	11,2(2,5-31,7)	13,9(0,4-49,3)	0,058
Nötrofil (10 ⁹ /L)	9(1,7-30,1)	12(0,2-45)	0,026*
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1(0,1-4,1)	0,7(0,1-2,3)	0,066
Monosit (10 ⁹ /L)	0,5(0-2,5)	0,4(0-2,6)	0,210
Platelet (10 ⁹ /L)	245(79-878)	209(16-379)	0,055
NLR	8,3(1,8-92,5)	13,2(2,2-78,7)	0,011*
Hemoglobin (g/dL)	12,9±2,1	12,0±2,1	0,021*
Hematokrit, %	40,2±6,0	37,3±6,3	0,011*
INR	1,2±0,3	1,4±0,4	<0,001*
CRP (mg/L)	66,5(0-343)	118,5(5,6-343)	0,002*
Prokalsitonin (µg/L)	0,6(0,1-105)	3,7(0,1-207,1)	0,010*
IL-6 (pg/mL)	15,8(2,2-3934)	57,4(5,3-30142,9)	<0,001*
CA19-9 (U/mL)	29,2(0-66663,7)	90,5(0-76887)	0,264
Trigliserid (mg/dL)	140(43-454)	155,5(70-623)	0,350
HDL-C (mg/dL)	32(10-80)	24,5(13-65)	0,003*
LDL-C (mg/dL)	94(25-456)	81(30-428)	0,043*
Non-HDL-C (mg/dL)	126(44-495)	123,5(46-503)	0,296

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kan kültüründe üremesi olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha düşük oranda sadece ERCP işlemi yapılırken (%52,9 karşı %64,3; p=0,018), PTK (%23,5 karşı %8,3; p=0,018) ve ERCP+PTK işleminin (%5,9 karşı %1,2; p=0,018) daha yüksek oranda yapıldığı görüldü. Kolesistektomi ve kolesistostomi yapılan hastaların oranı kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda anlamlı farklılık göstermedi. Kültürde üremesi olan hastalarda olmayanlara kıyasla, YBÜ yatış ihtiyacı olan hastaların oranı (%58,8 karşı %32,7; p=0,006), YBÜ yatış süresi (5 karşı 0; p<0,001) ve yatışta inotrop ihtiyacı olan hastaların oranı (%32,4 karşı %8,3; p=0,001) daha yüksek saptandı. Kültürde üremesi olan hastalarda mortalite oranı (%20,6 karşı %7,7; p=0,048), ortalanca hastanede yatış süresi (20,5 karşı 10; p<0,001) ve uzamış hastane yatış oranı (%50 karşı %20,2; p=0,001) daha yüksek saptandı (Tablo 15).

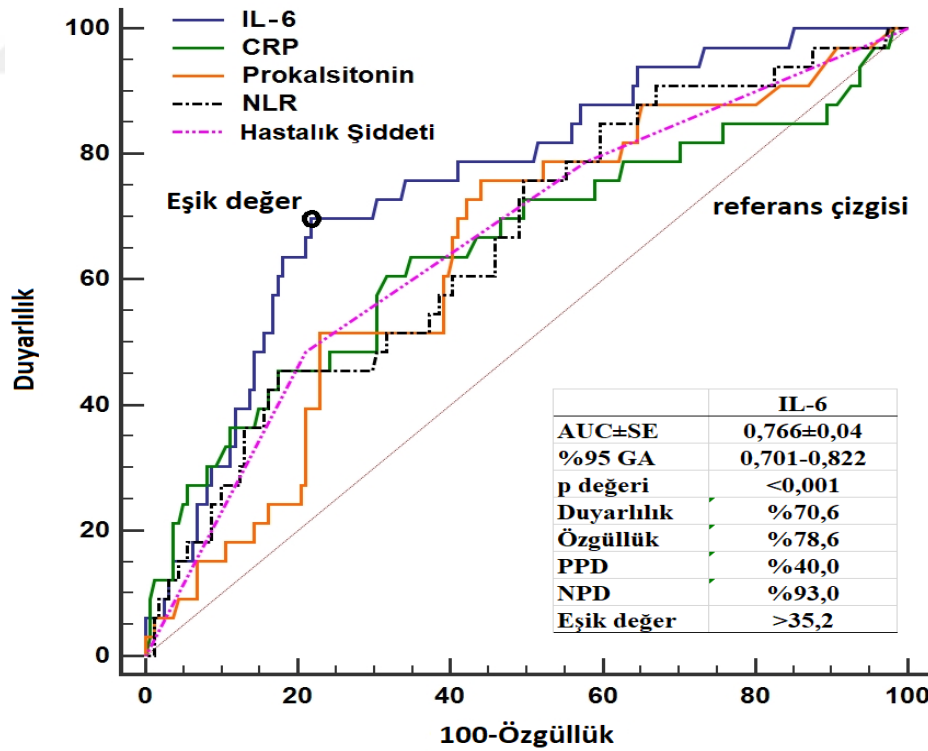
Tablo 15: Kültür üremesi olan ve olmayan hastalarda işlem ve sonlanım bulguları

Değişkenler	Kültürde Üreme		p
	Yok n=168	Var n=34	
İşlem, n(%)			
Yapılmamış	44(26,2)	6(17,6)	0,018*
ERCP	108(64,3)	18(52,9)	
PTK	14(8,3)	8(23,5)	
ERCP+PTK	2(1,2)	2(5,9)	
Diğer işlemler, n(%)			
Kolesistektomi	4(2,4)	3(8,8)	0,179
Kolesistostomi	1(0,6)	0	
YBÜ ihtiyacı, n(%)			
Yok	113(67,3)	14(41,2)	0,006*
Var	55(32,7)	20(58,8)	
YBÜ yatış süresi, gün	0(0-42)	5(0-29)	<0,001*
Yatışta inotrop ihtiyacı, n(%)			
Yok	154(91,7)	23(67,6)	0,001*
Var	14(8,3)	11(32,4)	
Mortalite, n(%)			
Yok	155(92,3)	27(79,4)	0,048*
Var	13(7,7)	7(20,6)	
Hastanede yatış süresi, gün	10(2-97)	20,5(3-84)	<0,001*
Uzamış hastane yatışı, n(%)	34(20,2)	17(50,0)	0,001*

Veriler ortalama±SD ya da ortalanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kan kültürü üremesi ile ilişkili bulunan parametrelerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 16’da gösterildi. Bu potansiyel risk faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, kolanjit öyküsü oluşu (OR=5,39; $p<0,001$), şiddetli hastalık varlığı (OR=3,06; $p=0,048$), artan NLR değeri (OR=1,04; $p=0,002$), artan CRP değeri (OR=1,08; $p=0,004$), artan IL-6 değeri (OR=1,04; $p<0,001$) kültür varlığının bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Buna göre; IL-6 düzeyindeki 1 birimlik artışın 1,04 kat kültürde üreme olasılığını arttırdığı saptandı (Tablo 16).

Kan kültüründe üreme varlığını öngörmeye IL-6 düzeyinin ($AUC\pm SE = 0,756\pm 0,04$) tanısal performansı hastalık şiddeti ($AUC\pm SE = 0,662\pm 0,05$), CRP ($AUC\pm SE = 0,650\pm 0,05$), prokalsitonin ($AUC\pm SE = 0,642\pm 0,05$) ve NLR ($AUC\pm SE = 0,660\pm 0,05$) düzeylerinden daha yüksekti (Şekil 8). Kan kültüründe üreme varlığını öngörmeye IL-6 düzeyinin eşik değeri %70,6 duyarlılık ve %78,6 özgüllük ile $>35,2$ olarak saptandı (Pozitif prediktif değer (PPD) = %40,0; Negatif prediktif değer (NPD) = %93,0).



Şekil 8: Kan kültüründe üreme varlığını öngörmeye IL-6’nın tanısal performansı

Tablo 16: Kültürde üreme riskini arttıran bağımsız prediktörler

Değişkenler	Tek değişkenli regresyon			Çok değişkenli regresyon		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Kanser	3,83	1,72-8,51	0,002	-	-	-
CCI skor	1,24	1,09-1,41	0,004	-	-	-
Nabız	1,04	1,02-1,07	0,001	-	-	-
Solunum sayısı	1,19	1,01-1,42	0,050	-	-	-
Başvuru semptomu						
Karın ağrısı	ref			-	-	-
Ateş	-	-	-	-	-	-
Sarılık	3,30	0,31-34,77	0,320	-	-	-
Karın ağrısı+ateş	4,17	1,46-11,93	0,008	-	-	-
Karın ağrısı+sarılık	2,41	0,93-6,24	0,069	-	-	-
Charcot triadi	9,90	2,44-40,14	0,001	-	-	-
Ateş	2,61	1,57-4,36	<0,001	-	-	-
Kolanjit öyküsü	6,14	2,8-13,47	<0,001	5,39	2,27-12,78	<0,001
Etiyoloji, n(%)						
Taş	ref			-	-	-
Malign	2,48	1,12-5,51	0,026	-	-	-
Benign darlık	4,25	1,12-16,15	0,034	-	-	-
Hastalık şiddeti						
Hafif	ref			ref	-	-
Orta	1,66	0,6-4,62	0,333	1,18	0,38-3,67	0,771
Şiddetli	5,14	1,95-13,57	0,001	3,06	1,10-9,30	0,048
Görüntüleme bulguları						
Striktür	4,66	1,33-16,26	0,016	-	-	-
Stent	4,97	1,96-12,59	0,001	-	-	-
Kitle	2,65	1,25-5,62	0,011	-	-	-
Laboratuvar bulguları						
AST	0,98	0,97-0,99	0,008	-	-	-
ALT	0,97	0,95-0,99	<0,001	-	-	-
GGT	0,97	0,95-0,99	0,001	-	-	-
Lipaz	0,98	0,97-0,99	0,008	-	-	-
Albumin	0,88	0,82-0,94	0,001	-	-	-
Nötrofil	1,08	1,02-1,15	0,026	-	-	-
NLR	1,03	1,01-1,05	0,011	1,04	1,01-1,07	0,002
Hemoglobin	0,81	0,68-0,97	0,021	-	-	-
Hematokrit	0,92	0,87-0,98	0,011	-	-	-
INR	11,08	2,74-44,8	<0,001	-	-	-
CRP	1,08	1,04-1,13	0,002	1,08	1,02-1,13	0,004
Prokalsitonin	1,13	1,08-1,29	0,010	-	-	-
IL-6	1,05	1,01-1,11	<0,001	1,04	1,01-1,10	<0,001
HDL-C	0,96	0,93-0,99	0,003	-	-	-
LDL-C	0,97	0,95-0,99	0,043	-	-	-
Nagelkerke R ² =0,430; p<0,001						

4.3. YBÜ YATIŞ RİSKİNİ ARTTIRAN FAKTÖRLER

Artan yaş (HR=1,02; p=0,020) ve artan CCI skoru (HR=1,08; p=0,050) artan YBÜ yatış riski ile ilişkili demografik özellikler olarak saptandı. Diğer demografik özellikler YBÜ yatış ile ilişkili saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17: YBÜ yatış ihtiyacı ile demografik özellikler arasındaki ilişki

Değişkenler	YBÜ yatış ihtiyacı		Tek değişkenli regresyon		
	Yok n=127	Var n=75	HR	%95 GA	p
Yaş, yıl	65,4±14,1	73,9±14,3	1,02	1,01-1,04	0,020*
Cinsiyet, n(%)					
Kadın	48(37,8)	43(57,3)	ref		
Erkek	79(62,2)	32(42,7)	0,65	0,41-1,03	0,068
Komorbidite, n(%)					
Diabetes mellitus	44(34,6)	23(30,7)	1,06	0,65-1,74	0,815
Hipertansiyon	64(50,4)	48(64,0)	1,39	0,86-2,23	0,174
Kalp hastalığı	34(26,8)	28(37,3)	1,27	0,80-2,03	0,313
Akciğer hastalığı	11(8,7)	7(9,3)	1,01	0,46-2,22	0,972
Kronik karaciğer hastalığı	2(1,6)	3(4,0)	2,26	0,71-7,22	0,169
Kronik böbrek hastalığı	9(7,1)	8(10,7)	1,17	0,56-2,45	0,669
Kanser	18(14,2)	22(29,3)	1,35	0,82-2,23	0,244
PAH	3(2,4)	1(1,3)	0,37	0,05-2,65	0,320
Nörolojik hastalık	11(8,7)	12(16,0)	1,33	0,72-2,47	0,364
CCI skor	1(0-8)	2(0-11)	1,08	1,01-1,18	0,050*
Düşük (0 puan), n(%)	41(32,3)	18(24,0)	ref		
Orta (1-2 puan), n(%)	50(39,4)	20(26,7)	0,94	0,50-1,78	0,858
Yüksek (3-4 puan), n(%)	15(11,8)	14(18,7)	1,29	0,64-2,60	0,471
Çok yüksek (5 ve üzeri), n(%)	21(16,5)	23(30,7)	1,39	0,75-2,59	0,298

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Düşük kan basıncı düzeyleri, artan nabız sayısı, düşük saturasyon yüzdesi, düşük GKS düzeyi artan YBÜ yatış riski ile ilişkili vital özellikler olarak saptandı. Başvuru semptomları, ateş, kolanjit öyküsü ve etiyoloji dağılımları YBÜ yatışı ile ilişkili saptanmadı. Orta ve şiddetli kolanjit varlığı hafif kolanjite kıyasla YBÜ yatış riskini arttıran potansiyel bir risk faktörü olarak saptandı (Tablo 18).

Tablo 18: YBÜ yatış ihtiyacı ile başvuru anındaki klinik bulgular arasındaki ilişki

Değişkenler	YBÜ yatış ihtiyacı		Tek değişkenli regresyon		
	Yok n=127	Var n=75	HR	%95 GA	p
Vital bulgular					
SKB, mmHg	125,0±18,4	114,7±20,9	0,98	0,97-0,99	0,008*
DKB, mmHg	70,4±11,4	66,2±11,6	0,98	0,96-0,99	0,047*
Nabız, atım/dk	83,3±11,7	92,2±18,7	1,02	1,01-1,03	0,007*
Saturasyon, %	94,9±2,3	93,0±3,6	0,88	0,80-0,96	0,021*
GKS	15,0±0,1	14,8±0,4	0,50	0,28-0,87	0,015*
Solunum sayısı, sayı/dk	15,7±1,8	16,5±2,2	1,11	0,99-1,25	0,071
Başvuru semptomu, n(%)					
Karın ağrısı	73(57,5)	36(48,0)	ref		
Ateş	1(0,8)	0(0,0)	0,00	0,3-538,5	0,970
Sarılık	3(2,4)	1(1,3)	0,38	0,05-2,82	0,344
Karın ağrısı+ateş	16(12,6)	11(14,7)	1,07	0,55-2,11	0,837
Karın ağrısı+sarılık	29(22,8)	22(29,3)	0,78	0,30-2,02	0,609
Charcot triadi	5(3,9)	5(6,7)	0,88	0,51-1,51	0,635
Ateş, °C	36,7±0,6	36,8±0,7	1,00	0,71-1,41	0,998
Kolanjit Öyküsü, n(%)	31(24,4)	24(32,0)	1,20	0,74-1,95	0,469
Eşlik eden kolesistit, n(%)	38(29,9)	17(22,7)	0,84	0,49-1,44	0,522
Eşlik eden pankreatit, n(%)	26(20,5)	17(22,7)	0,90	0,52-1,55	0,706
Etiyoloji, n(%)					
Taş	92(72,4)	43(57,3)	ref		
Malign	28(22,0)	28(37,3)	1,01	0,61-1,65	0,984
Benign darlık	7(5,5)	4(5,3)	0,77	0,27-2,17	0,624
Hastalık şiddeti, n(%)					
Hafif	69(54,3)	10(13,3)	ref		
Orta	48(37,8)	24(32,0)	2,24	1,07-4,70	0,033*
Şiddetli	10(7,9)	41(54,7)	5,70	2,85-11,4	<0,001*

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

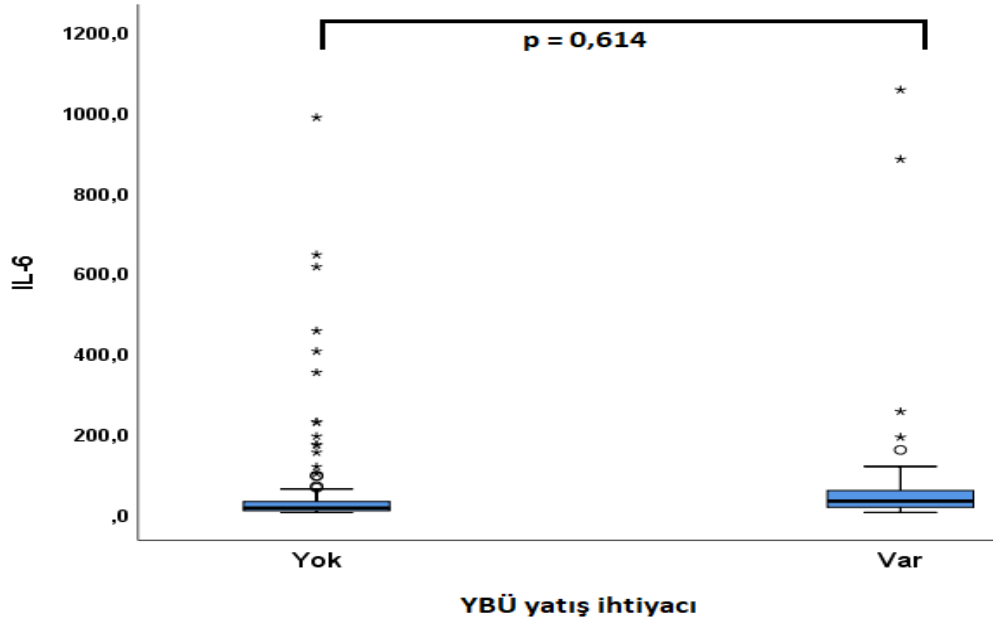
Düşük GGT düzeyi, yüksek üre düzeyi, yüksek kreatinin, yüksek LDH düzeyi, yüksek WBC düzeyi, yüksek nötrofil düzeyi, yüksek INR düzeyi, yüksek prokalsitonin düzeyi ve yüksek trigliserid düzeyi artan YBÜ yatış riski ile ilişkili laboratuvar

bulguları olarak saptandı (Tablo 19). YBÜ yatış ihtiyacı ile IL-6 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Şekil 9).

Tablo 19: YBÜ yatış ihtiyacı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

Değişkenler	YBÜ yatış ihtiyacı		Tek değişkenli regresyon		
	Yok n=127	Var n=75	HR	%95 GA	p
AST (U/L)	187(24-1378)	137(21-2214)	1,00	0,99-1,01	0,155
ALT (U/L)	212(17-904)	117(7-1507)	1,00	0,99-1,02	0,459
ALP (U/L)	266(57-4015)	304(63-1278)	1,00	0,99-1,03	0,534
GGT (U/L)	379(89-1727)	307(21-1344)	0,97	0,96-0,99	0,011*
Amilaz (U/L)	56(6-3285)	58(9-2526)	1,00	0,99-1,01	0,544
Lipaz (U/L)	39(10-3740)	39(11-3154)	1,00	0,99-1,02	0,908
Total bilirubin (mg/dL)	4,9(0,7-654)	5,3(0,4-28,5)	0,99	0,96-1,02	0,677
Direkt bilirubin (mg/dL)	3,7(0,3-609)	4(0,1-837)	1,00	0,99-1,02	0,697
Glukoz (mg/dL)	116(50-494)	110(62-594)	1,01	0,99-1,03	0,086
Üre (mg/dL)	34,2(12,8-113,4)	44,9(15-166,9)	1,02	1,01-1,03	0,005*
Kreatinin (mg/dL)	0,8(0,3-2,9)	0,9(0,3-5,6)	1,44	1,07-1,93	0,016*
LDH (U/L)	316(131-1206)	347(130-1881)	1,02	1,01-1,04	0,037*
Sodyum (mEq/L)	137,9±4,3	136,6±5,8	0,98	0,94-1,02	0,243
Potasyum (mEq/L)	4,0±0,5	4,1±0,5	1,27	0,80-2,02	0,305
Kalsiyum (mg/dL)	8,6±0,6	8,5±1,1	1,00	0,75-1,33	0,983
Albumin (g/dL)	38,7±5,1	36,0±6,2	0,99	0,95-1,02	0,470
WBC (10 ⁹ /L)	10(0,4-31,7)	12,9(4,1-49,3)	1,04	1,02-1,07	0,001*
Nötrofil (10 ⁹ /L)	8,2(0,2-30,1)	10,5(3,6-45)	1,05	1,01-1,09	0,001*
Lenfosit (10 ⁹ /L)	0,9(0,1-3,3)	0,9(0,1-4,1)	1,10	0,78-1,55	0,582
Monosit (10 ⁹ /L)	0,5(0-1,2)	0,5(0-2,6)	1,64	0,96-2,81	0,069
Platelet (10 ⁹ /L)	238(16-567)	242(79-878)	1,01	0,98-1,03	0,182
NLR	7,8(1,8-92,5)	11,8(2-80,7)	1,01	0,99-1,02	0,404
Hemoglobin (g/dL)	13,1±2,1	12,3±2,1	0,93	0,84-1,03	0,152
Hematokrit, %	40,4±6,0	38,5±6,3	0,98	0,95-1,02	0,331
INR	1,2±0,3	1,3±0,4	2,04	1,09-3,81	0,025*
CRP (mg/L)	54(0-343)	91(3,7-343)	1,02	0,99-1,04	0,083
Prokalsitonin (µg/L)	0,4(0,1-70)	1,4(0,1-207,1)	1,01	0,99-1,03	0,049*
IL-6 (pg/mL)	14,2(2,2-985,1)	30,7(2,5-30142,9)	1,01	0,99-1,01	0,614
CA19-9 (U/mL)	21,5(0-55774,2)	57,3(0-76887)	1,00	0,99-1,01	0,983
Trigliserid (mg/dL)	133(43-381)	159(50-623)	1,02	1,01-1,04	0,044*
HDL-C (mg/dL)	33(13-80)	26(10-71)	0,99	0,98-1,01	0,478
LDL-C (mg/dL)	96(25-456)	80(32-212)	1,00	0,99-1,04	0,085
Non-HDL-C (mg/dL)	127(44-503)	118(46-272)	1,00	0,99-1,03	0,185

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



Şekil 9: YBÜ yatış ihtiyacına göre IL-6 düzeylerinin dağılımı

Görüntüleme bulguları ile YBÜ yatış riski arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kültürde üreme olması artan YBÜ yatış riski ile ilişkili saptandı (Tablo 20).

Tablo 20: YBÜ yatış ihtiyacı ile görüntüleme ve kültür bulguları arasındaki ilişki

Değişkenler	YBÜ yatış ihtiyacı		Tek değişkenli regresyon		
	Yok n=127	Var n=75	HR	%95 GA	p
Görüntüleme bulguları, n(%)					
Striktür	6(4,7)	5(6,7)	1,10	0,44-2,74	0,840
Taş	77(60,6)	37(49,3)	1,07	0,67-1,71	0,783
Çamur	28(22,0)	20(26,7)	1,22	0,73-2,05	0,447
Stent	16(12,6)	7(9,3)	0,88	0,40-1,91	0,740
Kitle	34(26,8)	34(45,3)	1,10	0,69-1,76	0,679
Kültürde üreme, n(%)					
Yok	113(89,0)	55(73,3)	ref		
Var	14(11,0)	20(26,7)	0,85	0,73-0,99	0,048*
Gram negatif	11(8,7)	16(21,3)	0,83	0,70-0,98	0,043*
Gram pozitif	3(2,4)	4(5,3)	0,91	0,33-2,53	0,853

Veriler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

İşlem, kolesistektomi ve kolesistostomi ile YBÜ yatış arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21: İşlem ile YBÜ yatış ihtiyacı arasındaki ilişki

Değişkenler	YBÜ yatış ihtiyacı		Tek değişkenli regresyon		
	Yok n=127	Var n=75	HR	%95 GA	p
İşlem, n(%)					
Yapılmamış	35(27,6)	15(20,0)	ref		
ERCP	80(63,0)	46(61,3)	0,93	0,52-1,68	0,809
PTK	9(7,1)	13(17,3)	0,75	0,35-1,63	0,470
ERCP+PTK	3(2,4)	1(1,3)	0,27	0,04-2,10	0,213
Diğer işlemler, n(%)					
Kolesistektomi	2(1,6)	5(6,7)	ref		
Kolesistostomi	0	1(1,3)	0,27	0,04-2,10	0,213

Veriler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

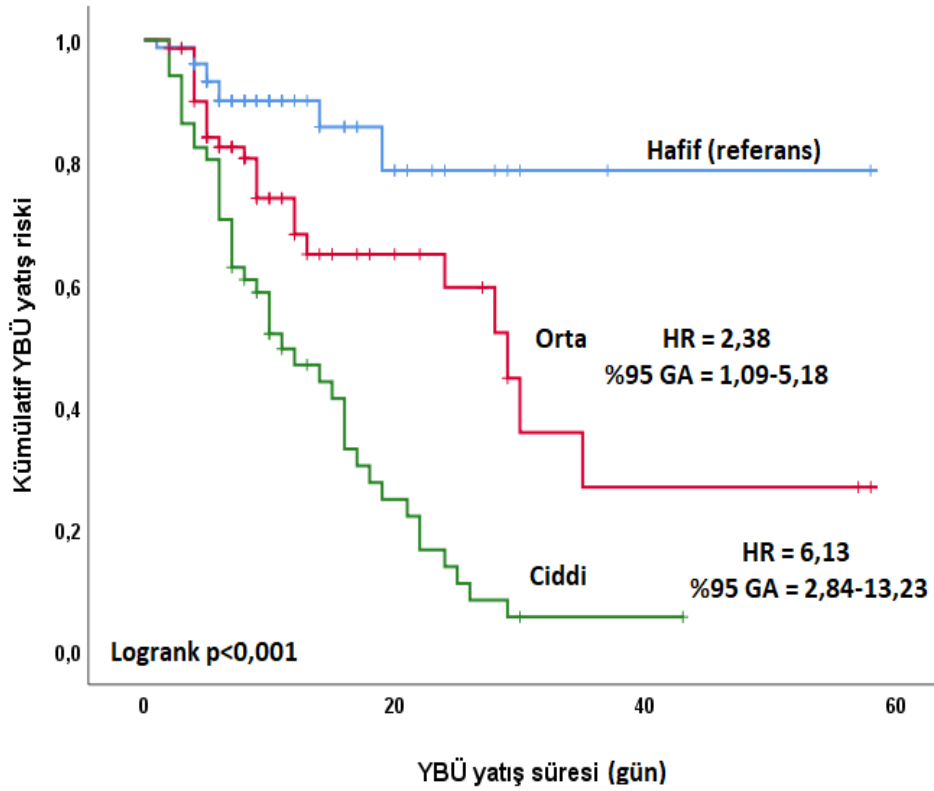
YBÜ yatış ihtiyacı olan hastaların %32'sinde yatışta inotrop ihtiyacı vardı. Mortalite oranı YBÜ yatış ihtiyacı olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksekti (%24 karşı %1,6; p<0,001). YBÜ yatış ihtiyacı olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama hastanede yatış süresi ve uzamış hastane yatışı olan hastaların oranı daha yüksek saptandı (Tablo 22).

Tablo 22: YBÜ yatış ihtiyacının, inotrop ihtiyacı, sağkalım, hastanede yatış süresi ve hastane yatışının uzamasıyla ilişkisi

Değişkenler	YBÜ yatış ihtiyacı		p
	Yok n=127	Var n=75	
Yatışta inotrop ihtiyacı			
Yok	127(100)	51(68,0)	<0,001*
Var	0	24(32,0)	
Mortalite			
Yok	125(98,4)	57(76,0)	<0,001*
Var	2(1,6)	18(24,0)	
Hastanede yatış süresi	9(2-76)	18(3-97)	<0,001*
Uzamış hastane yatışı, n(%)	18(14,2)	33(44,0)	<0,001*

Veriler ortalama (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

YBÜ yatış ile ilişkili bulunan faktörlerin (Tablo 17-21) dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde azalan saturasyon yüzdesi ($HR=0,92$; $p=0,039$), artan WBC düzeyi ($HR=1,03$; $p=0,042$), orta şiddetli kolanjit ($HR=2,38$; $p=0,030$) ve şiddetli kolanjit varlığı ($HR=6,13$; $p<0,001$) YBÜ yatış riskini arttıran bağımsız prediktörler olarak saptandı. Buna göre; saturasyon yüzdesindeki bir birimlik azalma 1,08 kat ($1/0,92$), WBC düzeyindeki bir birim artış 1,03 kat, orta şiddetli kolanjit olması 2,38 kat ve şiddetli kolanjit olması 6,13 kat YBÜ riskini arttırdığı saptandı (Tablo 23).

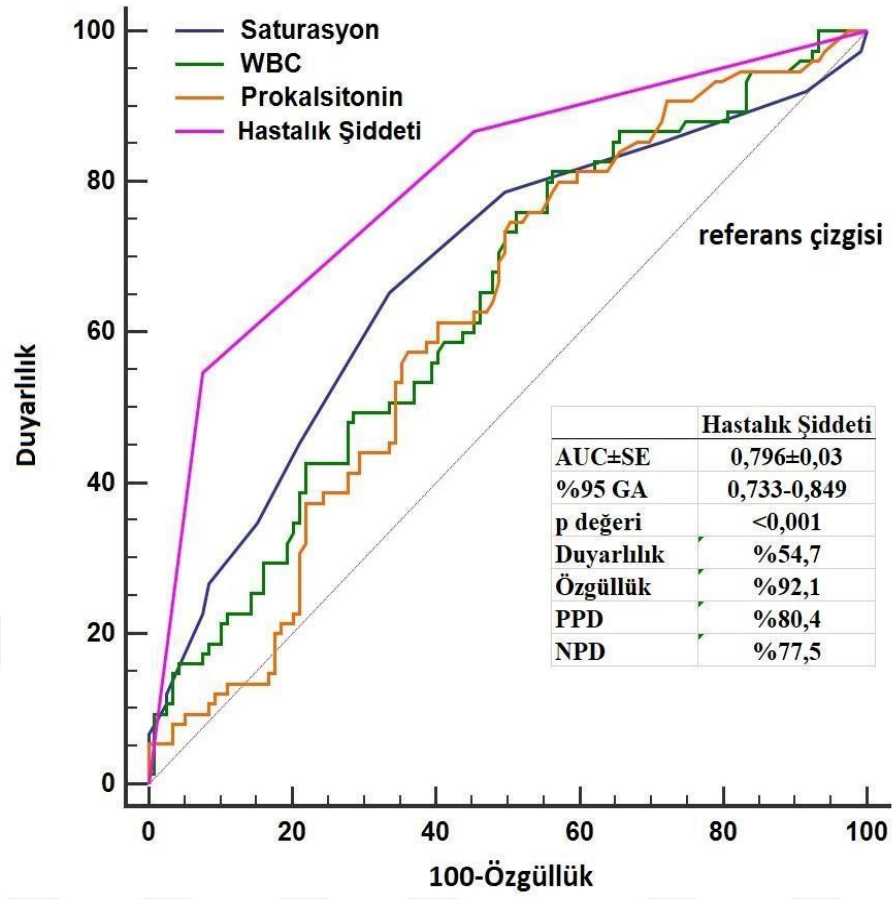


Şekil 10: Hastalık şiddetine göre YBÜ yatış ihtiyacı riski

Tablo 23: YBÜ yatış ihtiyacını öngören bağımsız prediktörler

Değişkenler	Tek değişkenli Regresyon			Çok değişkenli regresyon		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Yaş	1,02	1,01-1,04	0,020	-	-	-
CCI skor	1,08	1,01-1,18	0,050	-	-	-
SKB	0,98	0,97-0,99	0,008	-	-	-
DKB	0,98	0,96-0,99	0,047	-	-	-
Nabız	1,02	1,01-1,03	0,007	-	-	-
Saturasyon	0,88	0,80-0,96	0,021	0,92	0,86-0,99	0,039
GKS	0,50	0,28-0,87	0,015	-	-	-
GGT	0,97	0,96-0,99	0,011	-	-	-
Ure	1,02	1,01-1,03	0,005	-	-	-
Kreatinin	1,44	1,07-1,93	0,016	-	-	-
LDH	1,02	1,01-1,04	0,037	-	-	-
WBC	1,04	1,02-1,07	0,001	1,03	1,01-1,08	0,042
Nötrofil	1,05	1,01-1,09	0,001	-	-	-
INR	2,04	1,09-3,81	0,025	-	-	-
Prokalsitonin	1,01	0,99-1,03	0,049	-	-	-
Trigliserid	1,02	1,01-1,04	0,044	-	-	-
Kültürde üreme				-	-	-
Yok	ref			-	-	-
Var	0,85	0,73-0,99	0,048	-	-	-
Hastalık şiddeti						
Hafif	ref			ref	-	-
Orta	2,24	1,07-4,70	0,033	2,38	1,09-5,18	0,030
Şiddetli	5,70	2,85-11,4	<0,001	6,13	2,84-13,23	<0,001
-2Loglikelihood=567,4; p<0,001						

YBÜ yatışını öngörmeye Tokyo-2018 kriterlerine göre belirlenen şiddetli hastalığın (AUC±SE = 0,798±0,03) tanısal performansı, saturasyon (AUC±SE = 0,680±0,04), WBC (AUC±SE = 0,637±0,04) ve prokalsitonin (AUC±SE = 0,618±0,04) düzeylerinden daha yüksekti (Şekil 11). YBÜ yatış riskini öngörmeye şiddetli hastalık varlığı %54,7 duyarlılık ve %92,1 özgüllük sergiledi (Pozitif prediktif değer (PPD) = %80,4; Negatif prediktif değer (NPD) = %77,5).



Şekil 11: YBÜ yatış ihtiyacını öngörmeye hastalık şiddetinin tanısal performansı

4.4. SAĞKALIM BULGULARI

Kanser varlığı (HR=3,99; p=0,003) ve artan CCI skoru (HR=1,34; p<0,001) mortalite riski ile ilişkili demografik özellikler olarak saptandı. Diğer demografik özellikler mortalite ile ilişkili saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24: Sağkalım ile ilişkili demografik özellikler

Değişkenler	Sağkalım		Tek değişkenli regresyon		
	Yaşıyor n=182	Exitus n=20	HR	%95 GA	p
Yaş, yıl	68,5±14,5	68,6±16,8	1,02	0,97-1,04	0,845
Cinsiyet, n(%)					
Kadın	78(42,9)	13(65,0)	ref		
Erkek	104(57,1)	7(35,0)	0,53	0,21-1,33	0,173
Komorbidite, n(%)					
Diabetes mellitus	63(34,6)	4(20,0)	0,71	0,24-2,14	0,543
Hipertansiyon	103(56,6)	9(45,0)	1,27	0,49-3,30	0,629
Kalp hastalığı	55(30,2)	7(35,0)	1,28	0,51-3,22	0,603
Akciğer hastalığı	15(8,2)	3(15,0)	2,31	0,65-8,19	0,194
Kronik karaciğer hastalığı	4(2,2)	1(5,0)	1,63	0,21-12,42	0,637
Kronik böbrek hastalığı	15(8,2)	2(10,0)	1,87	0,42-8,38	0,414
Kanser	28(15,4)	12(60,0)	3,99	1,59-10,03	0,003*
PAH	4(2,2)	0(0,0)	0,05	0,01-834,2	0,537
Nörolojik hastalık	19(10,4)	4(20,0)	1,70	0,56-5,15	0,346
CCI skor	1(0-10)	6(0-11)	1,34	1,15-1,55	<0,001*
Düşük (0 puan), n(%)	56(30,8)	3(15,0)	ref		
Orta (1-2 puan), n(%)	69(37,9)	1(5,0)	0,58	0,06-5,63	0,637
Yüksek (3-4 puan), n(%)	26(14,3)	3(15,0)	1,78	0,36-8,88	0,479
Çok yüksek (5 ve üzeri), n(%)	31(17,0)	13(65,0)	8,99	2,12-38,17	0,003*

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Düşük sistolik kan basıncı düzeyi (HR=0,97; p=0,007) ve artan solunum sayısı (HR=1,31; p=0,015) artan mortalite riski ile ilişkili vital özellikler olarak saptandı. Başvuru semptomları, ateş, kolanjit öyküsü ve etiyoloji dağılımları YBÜ yatışı ile ilişkili saptanmadı. Şiddetli kolanjiti olan hastalarda mortalite riski daha yüksek saptandı (HR=3,28; p=0,050) (Tablo 25).

Tablo 25: Sağkalım ile ilişkili başvuru anındaki klinik bulgular

Değişkenler	Sağkalım		Tek değişkenli regresyon		
	Yaşıyor n=182	Exitus n=20	HR	%95 GA	p
Vital bulgular					
SKB, mmHg	122,6±19,2	108,0±21,9	0,97	0,94-0,99	0,007*
DKB, mmHg	69,1±11,7	66,2±10,7	0,97	0,93-1,02	0,242
Nabız, atım/dk	86,0±15,5	92±11,8	1,02	0,99-1,04	0,137
Saturasyon, %	94,3±3,1	94,0±2,4	0,94	0,8-1,11	0,449
GKS	14,9±0,3	14,9±0,3	0,59	0,15-2,32	0,449
Solunum sayısı, sayı/dk	15,9±1,9	17,1±2,4	1,31	1,05-1,64	0,015*
Başvuru semptomu, n(%)					
Karın ağrısı	101(55,5)	8(40,0)	ref		
Ateş	1(0,5)	0	0,02	0,01-5064,6	0,999
Sarılık	4(2,2)	0	0,02	0,01-48756,1	0,999
Karın ağrısı+ateş	25(13,7)	2(10,0)	1,83	0,37-9,10	0,460
Karın ağrısı+sarılık	43(23,6)	8(40,0)	2,15	0,44-10,48	0,343
Charcot triadi	8(4,4)	2(10,0)	1,24	0,66-2,35	0,505
Ateş, °C	36,7±0,6	36,9±0,7	1,55	0,57-4,20	0,391
Kolanjit öyküsü, n(%)	48(26,4)	7(35,0)	1,09	0,43-2,75	0,851
Eşlik eden kolesistit, n(%)	54(29,7)	1(5,0)	0,23	0,03-1,74	0,154
Eşlik eden pankreatit, n(%)	38(20,9)	5(25,0)	1,33	0,48-3,69	0,590
Etiyoloji, n(%)					
Taş	128(70,3)	7(35,0)	ref		
Malign	43(23,6)	13(65,0)	1,41	0,54-3,65	0,479
Benign darlık	11(6,0)	0	0,02	0,01-1245,9	0,984
Hastalık şiddeti, n(%)					
Hafif	75(41,2)	4(20,0)	ref		
Orta	65(35,7)	7(35,0)	1,60	0,47-5,49	0,456
Şiddetli	42(23,1)	9(45,0)	3,28	1,01-10,77	0,050*

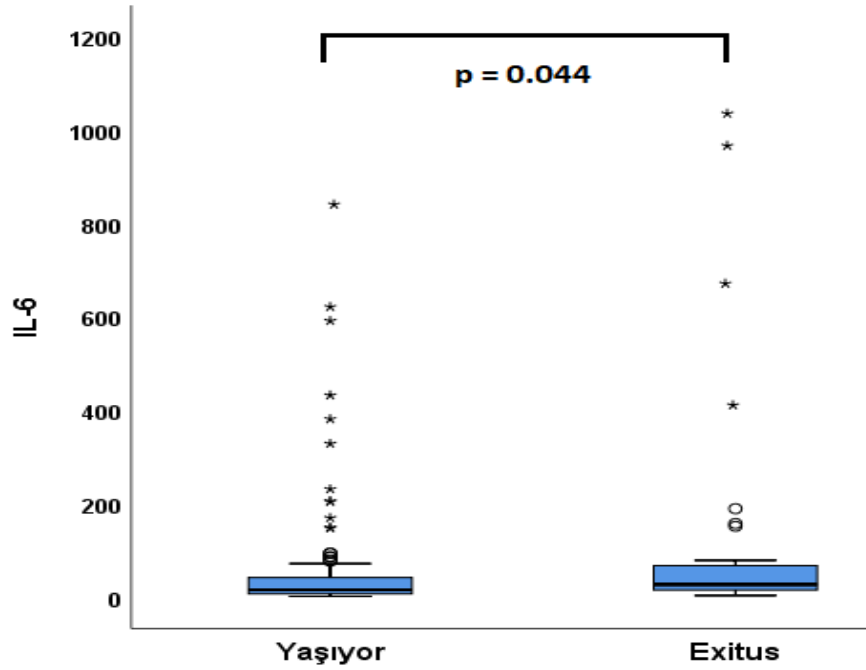
Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Düşük ALT düzeyi, düşük albümin düzeyi, yüksek monosit düzeyi, yüksek INR düzeyi ve yüksek IL-6 düzeyi (Şekil 12) artan mortalite riski ile ilişkili laboratuvar bulguları olarak saptandı (Tablo 26).

Tablo 26: Mortalite ile ilişkili laboratuvar bulguları

Değişkenler	Sağkalım		Tek değişkenli regresyon		
	Yaşıyor n=182	Exitus n=20	HR	%95 GA	p
AST (U/L)	183(24-2214)	111(21-634)	0,99	0,99-1,01	0,445
ALT (U/L)	197(17-1507)	57(7-396)	0,99	0,97-0,99	0,010*
ALP (U/L)	266,5(57-4015)	390(176-897)	1,00	0,99-1,01	0,676
GGT (U/L)	342(21-1727)	337(80-1344)	0,99	0,97-1,01	0,177
Amilaz (U/L)	58,5(6-3285)	45(9-1791)	1,00	0,99-1,01	0,997
Lipaz (U/L)	39,7(10-3740)	37,5(13,9-2188)	1,00	0,99-1,02	0,827
Total bilirubin (mg/dL)	4,8(0,7-654)	8(0,4-16,3)	1,00	0,97-1,03	0,940
Direkt bilirubin (mg/dL)	3,6(0,3-837)	6,8(0,1-555)	1,00	0,99-1,01	0,097
Glukoz (mg/dL)	112,5(50-494)	106(81-594)	1,00	0,96-1,04	0,492
Üre (mg/dL)	37,5(12,8-166,9)	46(15-113,4)	1,01	0,99-1,02	0,361
Kreatinin (mg/dL)	0,9(0,3-5,6)	0,7(0,3-1,7)	0,66	0,18-2,38	0,528
LDH (U/L)	318(130-1881)	388,5(180-1003)	1,01	0,99-1,03	0,080
Sodyum (mEq/L)	137,5±4,5	136,3±7,9	0,98	0,91-1,06	0,658
Potasyum (mEq/L)	4±0,5	4,1±0,7	1,18	0,47-3	0,722
Kalsiyum (mg/dL)	8,6±0,8	8,6±1,1	1,13	0,71-1,8	0,599
Albumin (g/dL)	38,3±5,1	31,9±7,1	0,90	0,84-0,96	0,002*
WBC (10 ⁹ /L)	11,3(2,5-49,3)	12,7(0,4-27,9)	1,04	0,98-1,12	0,213
Nötrofil (10 ⁹ /L)	9,5(1,7-45)	9,1(0,2-23,6)	1,04	0,96-1,12	0,375
Lenfosit (10 ⁹ /L)	0,9(0,1-3,3)	1,1(0,1-4,1)	1,87	0,96-3,64	0,066
Monosit (10 ⁹ /L)	0,5(0-2,6)	0,6(0-2,5)	3,12	1,20-8,13	0,020*
Platelet (10 ⁹ /L)	238(41-878)	288(16-581)	0,99	0,97-1,03	0,730
NLR	9,3(1,8-92,5)	7,8(2-27,1)	0,97	0,92-1,02	0,209
Hemoglobin (g/dL)	12,9±2,1	11,7±2,1	0,82	0,67-1,01	0,065
Hematokrit, %	40±6	36,9±6,8	0,95	0,88-1,01	0,119
INR	1,2±0,3	1,4±0,5	4,57	1,46-14,25	0,039*
CRP (mg/L)	72,9(0-343)	85,5(7-343)	1,00	0,98-1,01	0,287
Prokalsitonin (µg/L)	0,8(0,1-207,1)	0,5(0,1-7,7)	0,89	0,74-1,06	0,199
IL-6 (pg/mL)	16,3(2,2-5487,9)	27,9(4,2-30142,9)	1,02	1,01-1,04	0,044*
CA19-9 (U/mL)	27,2(0-66095)	427,8(0-76887)	1,00	0,98-1,02	0,179
Trigliserid (mg/dL)	143(43-623)	155(50-454)	1,01	0,99-1,02	0,597
HDL-C (mg/dL)	30(13-80)	24,5(10-71)	0,99	0,96-1,04	0,966
LDL-C (mg/dL)	91(25-456)	97(37-190)	1,00	0,99-1,03	0,272
Non-HDL-C (mg/dL)	124(44-503)	128,5(47-240)	1,00	0,99-1,02	0,288

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



Şekil 12: Sağkalıma göre IL-6 düzeyinin dağılımı

Kültür üremesine ait dağılımlar ve görüntüleme bulguları ile sağkalım arasında anlamlı ilişkili saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27: Mortalite ilişkili görüntüleme ve kültür bulguları

Değişkenler	Sağkalım		Tek değişkenli regresyon		
	Yaşıyor n=182	Exitus n=20	HR	%95 GA	p
Kültürde üreme, n(%)					
Yok	155(85,2)	13(65,0)	ref		
Var	27(14,8)	7(35,0)	1,27	0,5-3,2	0,619
Negatif	21(11,5)	6(30,0)	1,23	0,46-3,26	0,682
Pozitif	6(3,3)	1(5,0)	1,56	0,2-12,28	0,671
Görüntüleme bulguları, n(%)					
Striktür	11(6,0)	0	0,04	0,01-220,37	0,474
Taş	108(59,3)	6(30,0)	0,81	0,3-2,16	0,674
Çamur	46(25,3)	2(10,0)	0,59	0,13-2,57	0,478
Stent	21(11,5)	2(10,0)	1,77	0,4-7,82	0,452
Kitle	54(29,7)	14(70,0)	1,80	0,67-4,79	0,243

Veriler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

İşlem, kolesistektomi ve kolesistostomi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. YBÜ yatış ihtiyacı olan hastalarda mortalite riski yüksek saptandı (HR=5,32; p=0,027). Ancak, YBÜ yatış süresi arttıkça mortalite riski anlamlı olarak azalma gösterdi (HR=0,96; p=0,035). Yatışta inotrop ihtiyacı olan hastalarda mortalite riski daha yüksekti (HR=53,7; p<0,001) (Tablo 28).

Tablo 28: İşlem ve hastalık şiddetinin mortalite ile ilişkisi

Değişkenler	Sağkalım		Tek değişkenli regresyon		
	Yaşıyor n=182	Exitus n=20	HR	%95 GA	p
İşlem, n(%)					
Yapılmamış	45(24,7)	5(25,0)	ref		
ERCP	118(64,8)	8(40,0)	0,35	0,11-1,10	0,071
PTK	15(8,2)	7(35,0)	0,41	0,12-1,38	0,150
ERCP+PTK	4(2,2)	0	0,02	0,01-4215,6	0,980
Diğer işlemler, n(%)					
Kolesistektomi	7(3,8)	0	0,03	0,01-21,68	0,301
Kolesistostomi	1(0,5)	0	0,04	0,01-4201,6	0,650
YBÜ ihtiyacı, n(%)					
Yok	125(68,7)	2(10,0)	ref		
Var	57(31,3)	18(90,0)	5,32	1,21-23,45	0,027*
YBÜ yatış süresi, gün	0(0-42)	7,5(0-30)	0,96	0,93-0,99	0,035*
Yatışta inotrop ihtiyacı, n(%)					
Yok	176(96,7)	1(5,0)	ref		
Var	6(3,3)	19(95,0)	53,70	7,1-405,9	<0,001*
Hastanede yatış süresi, gün	10(2-97)	28(5-64)	-	-	-
Uzamış hastane yatışı, n(%)	37(20,3)	14(70,0)	-	-	-

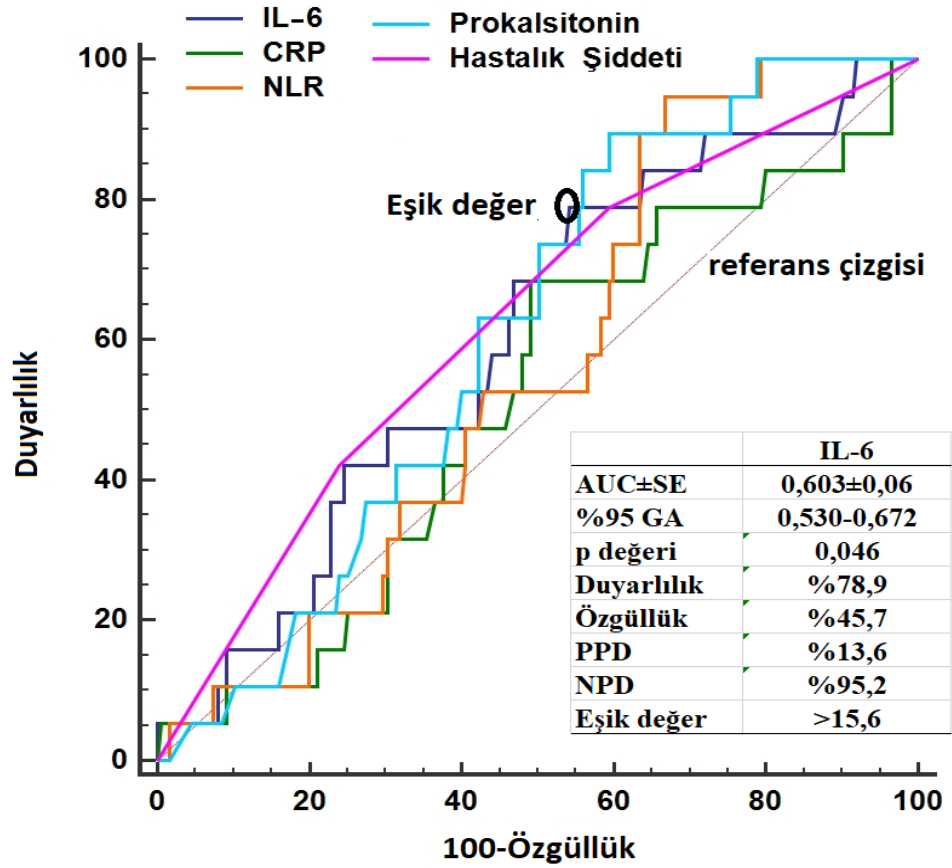
Veriler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Sağkalım ile ilişkili bulunan faktörlerin (Tablo 24-28) dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde artan CCI skoru (HR=1,26; p=0,020), azalan SKB düzeyi (HR=0,97; p=0,050) ve azalan albümin düzeyi (HR=0,90; p<0,001) mortalite riskini arttıran bağımsız prediktörler olarak saptandı. Buna göre; CCI bir birimlik artış 1,26 kat, SKB düzeyindeki bir birim azalış 1,03 kat (1/0,97), albümin düzeyindeki bir birim azalış 1,11 kat (1/0,90) mortalite riskini arttırdığı saptandı (Tablo 29).

Tablo 29: Mortalite riskini arttıran bağımsız prediktörler

Değişkenler	Tek değişkenli regresyon			Çok değişkenli regresyon		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Kanser	3,99	1,59-10,03	0,003*	-	-	-
CCI skor	1,34	1,15-1,55	<0,001*	1,26	1,05-1,52	0,02
SKB	0,97	0,94-0,99	0,007*	0,97	0,95-0,99	0,05
Solunum sayısı	1,31	1,05-1,64	0,015*	-	-	-
Hastalık şiddeti						
Hafif	ref			-	-	-
Orta	1,60	0,47-5,49	0,46	-	-	-
Şiddetli	3,28	1,01-10,77	0,050*	-	-	-
Laboratuvar bulguları						
ALT	0,99	0,97-0,99	0,010*	-	-	-
Albumin	0,90	0,84-0,96	0,002*	0,90	0,82-0,98	0,01
Monosit	3,12	1,20-8,13	0,020*	-	-	-
INR	4,57	1,46-14,25	0,039*	-	-	-
IL-6	1,02	1,01-1,04	0,044*	-	-	-
-2Loglikelihood=108,4; p<0,001						

Mortalite riskini öngörmde IL-6 düzeyinin ($AUC \pm SE = 0,603 \pm 0,06$) tanısal performansı hastalık şiddeti ($AUC \pm SE = 0,628 \pm 0,06$), CRP ($AUC \pm SE = 0,518 \pm 0,07$), prokalsitonin ($AUC \pm SE = 0,609 \pm 0,05$) ve NLR ($AUC \pm SE = 0,560 \pm 0,06$) düzeylerine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 13). Mortalite riskini öngörmde IL-6 düzeyinin eşik değeri %78,9 duyarlılık ve %45,7 özgüllük ile >15,6 olarak saptandı (Pozitif prediktif değer (PPD) = %13,6; Negatif prediktif değer (NPD) = %95,2).



Şekil 13: Mortalite riskini öngörmde IL-6'nın tanısal performansı

4.5. UZAMIŞ HASTANE YATIŞI

Uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla kanser oranı daha yüksekti (%31,4 karşı %15,9; $p=0,024$). Diğer demografik özellikler ile uzamış hastane yatışı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 30).

Tablo 30: Uzamış hastane yatışı ile ilişkili demografik özellikler

Değişkenler	Uzamış hastane yatışı		p
	Yok n=151	Var n=51	
Yaş, yıl	67,6±15,2	71,4±12,8	0,110
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	63(41,7)	28(54,9)	0,107
Erkek	88(58,3)	23(45,1)	
Komorbidite, n(%)			
Diabetes mellitus	53(35,1)	14(27,5)	0,390
Hipertansiyon	85(56,3)	27(52,9)	0,745
Kalp hastalığı	45(29,8)	17(33,3)	0,726
Akciğer hastalığı	16(10,6)	2(3,9)	0,245
Kronik karaciğer hastalığı	3(2,0)	2(3,9)	0,804
Kronik böbrek hastalığı	13(8,6)	4(7,8)	0,999
Kanser	24(15,9)	16(31,4)	0,024*
PAH	3(2,0)	1(2,0)	0,999
Nörolojik hastalık	17(11,3)	6(11,8)	0,999
CCI skor	1(0-11)	2(0-10)	0,127
Düşük (0 puan), n(%)	46(30,5)	13(25,5)	0,487
Orta (1-2 puan), n(%)	55(36,4)	15(29,4)	
Yüksek (3-4 puan), n(%)	20(13,2)	9(17,6)	
Çok yüksek (5 ve üzeri), n(%)	30(19,9)	14(27,5)	

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama SKB düzeyi daha düşüktü (116,1±20,6 karşı 122,9±19,5; $p=0,035$), diğer vital bulgular ilişkili saptanmadı. Uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla karın ağrısı ile başvuru semptomu olan hastaların oranı daha düşük iken (%37,3 karşı %59,6; $p=0,009$), karın ağrısı + sarılık başvuru semptomu olan hastaların oranı (%41,2 karşı

%19,9; p=0,009) ve Charcot triadi başvuru semptomu olan hastaların oranı (%7,8 karşı %4,0; p=0,009) daha yüksek saptandı. Ateş düzeyi, kolanjit öyküsü, eşlik eden kolesistit ve pankreatit varlığı uzamış hastane yatışı ile ilişkili saptanmadı. Uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla taş etiyojisi olan hastaların oranı daha düşük iken (%41,2 karşı %75,5; p<0,001), malign etiyojisi olan hastaların oranı (%52,9 karşı %19,2; p<0,001) daha yüksek saptandı. Hastalık şiddeti ile uzamış hastanede yatış süresi açısından anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 31).

Tablo 31: Uzamış hastane yatışı olan ve olmayan hastalarda başvuru anındaki klinik bulgular

Değişkenler	Uzamış hastane yatışı		p
	Yok n=151	Var n=51	
Vital bulgular			
SKB, mmHg	122,9±19,5	116,1±20,6	0,035*
DKB, mmHg	69,1±12,1	68,1±10,3	0,582
Nabız, atım/dk	86,5±14	86,8±18,7	0,908
Saturasyon, %	94,3±3	94,2±2,9	0,832
GKS	14,9±0,3	14,9±0,2	0,864
Solunum sayısı, sayı/dk	16±2,1	16,2±1,9	0,616
Başvuru semptomu, n(%)			
Karın ağrısı	90(59,6)	19(37,3)	
Ateş	1(0,7)	0	
Sarılık	2(1,3)	2(3,9)	
Karın ağrısı+ateş	22(14,6)	5(9,8)	0,009*
Karın ağrısı+sarılık	30(19,9)	21(41,2)	
Charcot triadi	6(4,0)	4(7,8)	
Ateş, °C	36,7±0,6	36,8±0,6	0,783
Kolanjit öyküsü, n(%)	39(25,8)	16(31,4)	0,588
Eşlik eden kolesistit, n(%)	41(27,2)	14(27,5)	0,999
Eşlik eden pankreatit, n(%)	31(20,5)	12(23,5)	0,694
Etiyoloji, n(%)			
Taş	114(75,5)	21(41,2)	
Malign	29(19,2)	27(52,9)	<0,001*
Benign darlık	8(5,3)	3(5,9)	
Hastalık şiddeti, n(%)			
Hafif	63(41,7)	16(31,4)	
Orta	52(34,4)	20(39,2)	0,405
Şiddetli	36(23,8)	15(29,4)	

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla kültürde üremesi olan hastaların oranı daha yüksek saptandı (%33,3 karşı %11,3; $p=0,001$). Ayrıca kültürde negatif etken üreyen hastaların oranı daha yüksekti (%27,5 karşı %8,6; $p=0,002$). Görüntüleme bulgularında taş olanların oranı uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha düşük iken (%37,3 karşı %62,9; $p=0,002$), kitle oranı daha yüksekti (%58,8 karşı %25,2; $p<0,001$) (Tablo 32).

Tablo 32: Uzamış hastane yatışı olan ve olmayan hastalarda kültür ve görüntüleme bulguların dağılımı

Değişkenler	Uzamış hastane yatışı		p
	Yok n=151	Var n=51	
Kültürde üreme, n(%)			
Yok	134(88,7)	34(66,7)	0,001*
Var	17(11,3)	17(33,3)	
Gram negatif	13(8,6)	14(27,5)	0,002*
Gram pozitif	4(2,6)	3(5,9)	
Görüntüleme bulguları, n(%)			
Striktür	8(5,3)	3(5,9)	0,999
Taş	95(62,9)	19(37,3)	0,002*
Çamur	37(24,5)	11(21,6)	0,849
Stent	18(11,9)	5(9,8)	0,803
Kitle	38(25,2)	30(58,8)	<0,001*

Veriler sayı (%) olarak gösterildi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalanca AST (116 karşı 194; $p=0,001$), ortalanca ALT düzeyi (104 karşı 204; $p<0,001$), ortalanca amilaz düzeyi (43 karşı 61; $p=0,024$), ortalama albümin düzeyi ($35,4\pm6,7$ karşı $38,5\pm5,1$; $p=0,003$), ortalanca monosit düzeyi (0,5 karşı 0,6; $p=0,038$), ortalama hemoglobin düzeyi ($12,3\pm2,2$ karşı $13,0\pm2,1$; $p=0,044$) ve ortalanca HDL-C düzeyi (24 karşı 31; $p=0,002$) düşük saptandı. Ortanca ALP düzeyi (374 karşı 266; $p=0,001$), ortalanca glukoz düzeyi (124 karşı 109; $p=0,021$) ve ortalanca CA19-9 düzeyi (176 karşı 23; $p=0,020$) yüksek saptandı. IL-6 düzeyi ile uzamış hastane yatışı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 33).

Tablo 33: Uzamış hastane yatışı olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Uzamış hastane yatışı		p
	Yok n=151	Var n=51	
AST (U/L)	194(31-2214)	116(21-810)	0,001*
ALT (U/L)	204(29-1507)	104(7-743)	<0,001*
ALP (U/L)	266(57-4015)	374(112-1278)	0,006*
GGT (U/L)	341(21-1727)	344(89-1458)	0,766
Amilaz (U/L)	61(6-3285)	43(6-1791)	0,024*
Lipaz (U/L)	40,6(10-3740)	35(11-3048,4)	0,236
Total bilirubin (mg/dL)	4,7(0,7-654)	6,6(0,4-23)	0,107
Direkt bilirubin (mg/dL)	3,5(0,3-837)	4,8(0,1-16,6)	0,132
Glukoz (mg/dL)	109(50-594)	124(76-345)	0,021*
Üre (mg/dL)	38,5(12,8-166,9)	36(15-124,1)	0,564
Kreatinin (mg/dL)	0,9(0,4-5,6)	0,8(0,3-1,9)	0,057
LDH (U/L)	322(151-1881)	306(130-728)	0,208
Sodyum (mEq/L)	137,6±4	137±6,9	0,447
Potasyum (mEq/L)	4±0,5	4,1±0,5	0,611
Kalsiyum (mg/dL)	8,7±0,6	8,4±1,2	0,072
Albumin (g/dL)	38,5±5,1	35,4±6,7	0,003*
WBC (10 ⁹ /L)	11,9(2,5-49,3)	10,4(0,4-29,8)	0,090
Nötrofil (10 ⁹ /L)	9,5(1,7-45)	8,9(0,2-27,9)	0,085
Lenfosit (10 ⁹ /L)	0,9(0,1-4,1)	0,9(0,1-3)	0,834
Monosit (10 ⁹ /L)	0,6(0-2,6)	0,5(0-1,2)	0,038*
Platelet (10 ⁹ /L)	233(79-567)	256(16-878)	0,317
NLR	9,7(1,8-92,5)	7,8(2,2-78,7)	0,284
Hemoglobin (g/dL)	13,0±2,1	12,3±2,2	0,044*
Hematokrit, %	40,2±5,8	38,3±7	0,065
INR	1,2±0,3	1,2±0,3	0,668
CRP (mg/L)	75(0-343)	74,6(6,6-334)	0,918
Prokalsitonin (µg/L)	0,8(0-207,1)	0,5(0-28,9)	0,311
IL-6 (pg/mL)	18,1(2,2-5487,9)	16,2(2,5-30142,9)	0,681
CA19-9 (U/mL)	23(0-76887)	176(0-66663,7)	0,020*
Trigliserid (mg/dL)	130(0-623)	158(0-454)	0,117
HDL-C (mg/dL)	31(0-80)	24(0-72)	0,002*
LDL-C (mg/dL)	85(0-456)	99(0-444)	0,128
Non-HDL-C (mg/dL)	112(0-495)	129(0-503)	0,149

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla sadece ERCP işlemi yapılan hastaların oranı düşük iken (%56,9 karşı %64,2; $p<0,001$), sadece PTK işlemi yapılan hastaların oranı (%31,4 karşı %4,0; $p<0,001$) daha yüksekti. Kolesistektomi ve kolesistostomi yapılan hastaların oranı uzamış hastane yatışı olan olan ve olmayan hastalarda anlamlı farklılık göstermedi. Uzamış hastane yatışı olan hastalarda olmayanlara kıyasla YBÜ yatış ihtiyacı olan hastaların oranı (%64,7 karşı %27,8; $p<0,001$), YBÜ yatış süresi (5 karşı 0; $p<0,001$), yatışta inotrop ihtiyacı olan hastaların oranı (%27,5 karşı %7,3; $p<0,001$) ve mortalite oranı (%27,5 karşı %4,0; $p<0,001$) daha yüksek saptandı (Tablo 34).

Tablo 34: Uzamış hastane yatışı olan ve olmayan hastalarda işlem ve sonlanım bulguları

Değişkenler	Uzamış hastane yatışı		p
	Yok n=151	Var n=51	
İşlem, n(%)			
Yapılmamış	46(30,5)	4(7,8)	<0,001*
ERCP	97(64,2)	29(56,9)	
PTK	6(4,0)	16(31,4)	
ERCP+PTK	2(1,3)	2(3,9)	
Diğer işlemler, n(%)			
Kolesistektomi	4(2,6)	3(5,9)	0,147
Kolesistostomi	0	1(2,0)	
YBÜ ihtiyacı, n(%)			
Yok	109(72,2)	18(35,3)	<0,001*
Var	42(27,8)	33(64,7)	
YBÜ yatış süresi, gün	0(0-19)	5(0-42)	<0,001*
Yatışta inotrop ihtiyacı, n(%)			
Yok	140(92,7)	37(72,5)	<0,001*
Var	11(7,3)	14(27,5)	
Mortalite, n(%)			
Yok	145(96,0)	37(72,5)	<0,001*
Var	6(4,0)	14(27,5)	
Hastanede yatış süresi, gün	9(2-20)	29(21-97)	<0,001*

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Uzamış hastane yatışı ile ilişkili bulunan parametrelerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 35'te gösterildi. Bu potansiyel risk faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, artan glukoz düzeyi ($OR=1.02$;

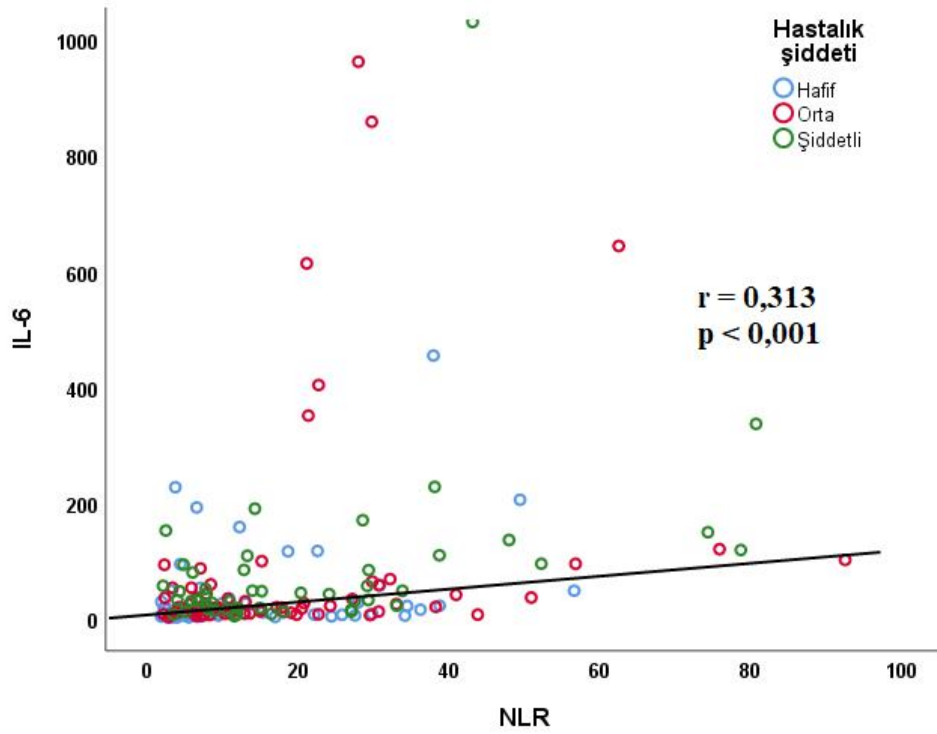
p=0,003), düşük HDL-C düzeyi (OR=0,95; p=0,006), sadece PTK işlemi (OR=14,02; p=0,001), ERCP+PTK işlemi (OR=1,08; p=0,004) ve YBÜ yatışı olması (OR=3,02; p=0,013) uzamış hastane yatışını etkileyen bağımsız prediktörleri olarak saptandı (Tablo 35).

Tablo 35: Uzamış hastane yatış riskini arttıran bağımsız prediktörler

Değişkenler	Tek değişkenli regresyon			Çok değişkenli regresyon		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Kanser	2,42	1,16-5,04	0,018*	-	-	-
SKB	0,98	0,97-0,99	0,037*	-	-	-
Başvuru semptomu						
Karın ağrısı	ref			-	-	-
Ateş	0,02	0,01-529,8	0,999	-	-	-
Sarılık	4,74	0,63-35,76	0,132	-	-	-
Karın ağrısı+ateş	1,08	0,36-3,20	0,894	-	-	-
Karın ağrısı+sarılık	3,16	0,81-12,29	0,097	-	-	-
Charcot triadi	3,32	1,57-6,99	0,002*	-	-	-
Etiyoloji						
Taş	ref			-	-	-
Malign	5,05	2,51-10,19	<0,001*	-	-	-
Benign darlık	2,04	0,5-8,31	0,322	-	-	-
Kültürde üreme						
Yok	ref			-	-	-
Var	3,94	1,82-8,52	<0,001*	-	-	-
Görüntüleme bulguları						
Taş	0,35	0,18-0,67	0,002*	-	-	-
Kitle	4,25	2,18-8,28	<0,001*	-	-	-
Laboratuvar bulguları						
AST	0,96	0,94-0,99	0,001*	-	-	-
ALT	0,96	0,94-0,99	<0,001*	-	-	-
ALP	1,03	1,01-1,07	0,006*	-	-	-
Amilaz	0,97	0,95-0,99	0,024*	-	-	-
Glukoz	1,03	1,01-1,08	0,021*	1,02	1,01-1,03	0,003*
Albumin	0,91	0,85-0,96	0,001*	-	-	-
Monosit	0,27	0,07-0,98	0,047*	-	-	-
Hemoglobin	0,86	0,74-0,99	0,046*	-	-	-
CA19-9	1,03	1,01-1,05	0,020*	-	-	-
HDL-C	0,96	0,94-0,99	0,004*	0,95	0,91-0,98	0,006*
İşlem						
Yapılmamış	ref			ref	-	-
ERCP	3,44	1,14-10,36	0,028*	2,93	0,76-112,37	0,119
PTK	30,67	7,66-122,77	<0,001*	14,02	2,80-70,1	0,001*
ERCP+PTK	11,5	1,26-104,86	0,030*	57,28	2,32-1412,7	0,013*
YBÜ ihtiyacı						
Yok	ref			-	-	-
Var	4,76	2,42-9,35	<0,001*	3,02	1,26-7,19	0,013*
Yatışta inotrop ihtiyacı						
Yok	ref			-	-	-
Var	4,82	2,02-11,48	<0,001*	-	-	-
Nagelkerke R ² =0,396; p<0,001*						

4.6. IL-6 DÜZEYİ İLE İLİŞKİLİ BULGULAR

IL-6 düzeyi ile yaş ($r=0,231$; $p=0,001$), CCI skoru ($r=0,260$; $p<0,001$), Üre ($r=0,259$; $p<0,001$), LDH ($r=0,194$; $p=0,028$), WBC ($r=0,184$; $p=0,009$), nötrofil ($r=0,222$; $p=0,002$), NLR ($r=0,313$; $p<0,001$) (Şekil 14), INR ($r=0,199$; $p=0,004$) düzeyleri ve hastanede yatış süresi ($r=0,181$; $p=0,022$) arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı. IL-6 düzeyi ile ALT ($r= -0,246$; $p<0,001$), GGT ($r= -0,242$; $p=0,001$), albümin ($r= -0,274$; $p<0,001$), lenfosit ($r= -0,248$; $p<0,001$), hemoglobin ($r= -0,189$; $p<0,001$), LDL-C ($r= -0,246$; $p=0,001$) ve non-HDL-C ($r= -0,180$; $p=0,014$) düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı (Tablo 36).



Şekil 14: IL-6 düzeyi ile NLR düzeyi arasındaki korelasyon

Tablo 36: IL-6 düzeyi ile ilişkili bulgular

Değişkenler	IL-6	
	r	p
Yaş	0,231	0,001*
CCI SKOR	0,260	<0,001*
SKB	-0,089	0,210
DKB	-0,117	0,132
Nabız	0,139	0,068
Saturasyon	-0,240	0,001*
GKS	-0,137	0,058
Solunum sayısı	0,113	0,108
Ateş	0,038	0,589
AST	-0,032	0,647
ALT	-0,246	<0,001*
ALP	-0,102	0,147
GGT	-0,242	0,001*
Amilaz	0,113	0,108
Lipaz	0,058	0,411
Total bilirubin	-0,041	0,563
Direkt bilirubin	0,020	0,772
Glukoz	0,079	0,264
Üre	0,259	<0,001*
Kreatinin	0,076	0,283
LDH	0,194	0,028*
Sodyum	-0,066	0,349
Potasyum	-0,064	0,368
Kalsiyum	-0,175	0,013
Albumin	-0,274	<0,001*
WBC	0,184	0,009*
Nötrofil	0,222	0,002*
Lenfosit	-0,248	<0,001*
Monosit	-0,075	0,289
Platelet	-0,066	0,348
NLR	0,313	<0,001*
Hemoglobin	-0,189	<0,001*
Hematokrit	-0,133	0,129
INR	0,199	0,004*
CA19-9	-0,048	0,552
Trigliserid	0,049	0,505
HDL-C	-0,120	0,104
LDL-C	-0,246	0,001*
Non-HDL-C	-0,180	0,014*
YBÜ yatış süresi	0,111	0,117
Hastanede yatış süresi	0,181	0,022*

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Akut kolanjitin şiddet ve prognozunda IL-6'nın yerini araştırdığımız bu prospektif ve tek merkezli çalışmamızda, IL-6 şiddetli kolanjiti, kan kültürü pozitifliğini ve mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir prognostik gösterge olarak saptandı. IL-6>29,9 pg/ml düzeyleri (%68,6 duyarlılık ve %76,2 özgüllük ile) şiddetli kolanjiti öngörürken, IL-6>35,2 pg/ml düzeyleri (%70,6 duyarlılık ve %78,6 özgüllük ile) kan kültürü pozitifliğini ve IL-6 >15,6 pg/ml düzeyleri (%78,9 duyarlılık ve %45,7 özgüllük ile) mortaliteyi öngördü. IL-6 ile uzamış hastane yatışı ve yoğun bakıma yatış ihtiyacı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar TG18 rehberine göre akut kolanjit kriterlerini karşıladı ve %39,1'i (n:79) hafif, %35,6'sı (n:72) orta, %25,2'si (n:51) şiddetli kolanjite sahip olan, %55'i (n:111) erkek 202 hasta incelendi. Hastaların ortalama yaşı 68,5±14,7 yıl (aralık: 24-100 yıl) olarak saptandı. Akut kolanjitli hastalarda antibiyoterapi süresi ile ilgili 1313 vakayla yapılan bir meta-analizde katılımcıların ortalama yaşı 73,66 ± 14,67 ve bunların 721'i (%54,9) erkek olarak belirtildi (69). Lijun Du ve ark. yaptığı başka bir meta-analiz çalışmasında ise 84063 akut kolanjitli hastanın verilerinin incelendiği ve hastaların ortalama yaşının 66 ± 18 olduğu saptandı (70). Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşının literatür ile uyumlu olduğu ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Günümüzde akut kolanjit tanısı ve şiddet derecelendirilmesi halen yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan 2018 Tokyo Rehberi (TG18)'ne göre yapılmaktadır. TG18 rehberlerinde hastalık şiddeti ile ilişkili demografik özellik olarak yalnızca yaşın 75 ve üzerinde olması belirtilmekte ve hastaların ek hastalıkları şiddet sınıflamasına dahil edilmemektedir (7). Ancak akut kolanjit hastalarında persistan organ yetmezliği faktörleri ve erken ERCP'nin sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada CCI skorunun 2 ve üzeri olması kalıcı organ yetmezliği ile ilişkilendirildi (71). Parikh ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise CCI skoru >3 olan hastaların 30 günlük hastaneye yeniden yatış üzerinde önemli bir risk faktörü olduğu belirtildi (72). Bizim çalışmamızda da yaş, cinsiyet ve komorbiditeler gibi hastaların demografik

özellikleri incelendiğinde şiddetli akut kolanjitte ve YBÜ yatış riskini öngörmeye yaş ve medyan CCI skorunun yüksek olması anlamlı bulundu. Ayrıca CCI skoru yüksekliği ve kanser varlığı kan kültüründe üreme ve mortalite ile ilişkili saptanırken uzamış hastane yatışı ile ilişkili komorbidite olarak yalnızca kanser varlığı saptandı. Bu durumda hastaların yaşı ile birlikte klinisyenlerin rutin pratikte karşılaştığı ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde etkili büyük sorunlardan biri olan ek hastalıkların şiddet sınıflamasına dahil edilmesi ve akut kolanjitli hastaların prognozunu öngörmeye dikkate alınması gerektiği kanaatindeyiz.

Akut kolanjitte hastaların başvuru şikayeti en çok karın ağrısı ve ateş olup (%80) 3.en sık semptom sarılıktır (%60-70). İlk olarak 1977 de tanımlanan ve Charcot triadı olarak bilinen ateş, karın ağrısı ve sarılığın birarada bulunması ise düşük oranlardadır (2). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak hastalar en çok karın ağrısı ile başvururken (n: 187), charcot triadını karşılayan yalnızca 10 (%5) hasta mevcuttu.

Kolanjit etyolojisine bakıldığında obstrüksiyon hastalığının gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Biliyer obstrüksiyonun en sık nedenleri safra taşları, benign biliyer darlıklar ve maligniteler olarak yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (1,31). Bizim çalışmamızda da %66,8 (n: 135) koledokolitiazis, %27,7 (n:56) malignite, %5,4 (n:11) benign biliyer darlıklar etyolojide saptandı ve literatürdeki veriler ile uyumlu olduğu görüldü.

TG18 Rehberlerinde kardiyovasküler, nörolojik, respiratuar, renal, hepatik veya hematolojik sistemlerden en az birinde disfonksiyon durumunda hastalar şiddetli kolanjit olarak değerlendirilmektedir (7). Bizim çalışmamızda da TG18 rehberleri ile benzer olarak ortalama kan basıncı düzeyleri, saturasyon yüzdesi, ortalama GKS düzeyi kolanjit şiddeti ile ilişkili klinik bulgular olarak saptanırken TG18 rehberlerinden farklı olarak ortalama nabız sayısı ve ortalama solunum sayısı da şiddetli hastalık ile ilişkili klinik bulgular olarak sonuçlandı. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pozitif kan kültürü şiddetli akut kolanjitte daha sık gözlenirken şiddetli akut kolanjit grubunda hastanede kalış süresi, hafif/orta akut kolanjit grubundan daha uzundu (73). Yapılan başka bir çalışmada ise akut kolanjitin şiddeti arttıkça bakteriyemi sıklığının arttığı ancak hafif vakalarda ve TG18 tanı kriterlerini

karşılamayan vakalarda bile bakteriyemi insidansının yüksek olduğu gösterildi. Bu yüzden acil servise başvuran hastalarda akut kolanjitin şiddetine bakılmaksızın kan kültürleri alınması önerildi (74). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışma sonuçları ile benzer olarak kan kültüründe üreme varlığı, YBÜ ihtiyacı, ortanca YBÜ yatış süresi, yatışı sırasında inotrop ihtiyacı ve ortanca hastanede yatış süresi şiddetli akut kolanjit grubunda hafif/orta akut kolanjit grubuna göre daha yüksek saptandı.

Bugüne kadar kolanjit şiddetini ve prognozunu öngörmek için çeşitli biyobelirteçlerin kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin 206 akut kolanjitli hasta ile yapılan bir çalışmada nötrofil lenfosit oranının şiddetli akut kolanjit, septik şok ve pozitif kan kültürü ile ilişkili olduğu belirtildi (73). Suwa ve ark. yaptığı çalışmada ise düşük IL-7 seviyeleri ve yüksek PCT seviyelerinin şiddetli akut kolanjitin prediktörleri olduğu bildirildi (10). Japonya’da 213 hasta ile yapılan başka bir çalışmada prokalsitoninin şiddetli akut kolanjiti WBC ve CRP gibi geleneksel biyobelirteçlerden daha iyi tahmin ettiği gösterildi (9). Güney Kore’de 204 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada da prokalsitonin düzeyleri şiddetli akut kolanjit, kan kültürü pozitifliği ve klinik kötüleşme (septik şok) için önemli ölçüde belirleyiciydi (75). Deng ve ark.1 yaptığı çalışmada lipokalin2’nin şiddetli akut kolanjiti öngörmeye ve biliyer drenaj zamanını göstermede yararlı bir biyobelirteç olabileceğini bildirdi (76). Akut kolanjitte şiddet ve safra drenajı için presepsin ve açilkarnitinlerin prediktif değerinin analiz edildiği çalışmada ise presepsinin, akut kolanjitin ciddiyetini ve biliyer drenaj ihtiyacını tahmin etmede spesifik bir biyobelirteç görevi görebileceği bildirildi (77). Gülümsek ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada da kan laktat düzeyinin akut kolanjitin şiddeti ile ilişkili olduğu belirtildi (78).

Bizim çalışmamızda tek değişkenli lojistik regresyon analizinde akut kolanjitin şiddeti ile ilişkili 17 farklı laboratuvar parametresi saptandı. Bu potansiyel risk faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise bu laboratuvar parametrelerinden 5 tanesi (yüksek üre, NLR, CRP ve IL-6 değeri ile azalan albümin değeri) şiddetli akut kolanjitin bağımsız prediktörleri olarak belirlendi. ROC curve analizinde ise IL-6 düzeyinin tanısal performansı, CRP, prokalsitonin ve NLR düzeylerinden daha yüksekti (AUC sırasıyla 0,730/ 0,649/ 0,635/ 0,658). Şiddetli hastalık riskini öngörmeye IL-6 düzeyinin eşik değeri %68,6 duyarlılık ve %76,2 özgüllük ile >29,9 pg/ml olarak saptandı (Pozitif prediktif değer (PPD) = %49,3;

Negatif prediktif değer (NPD) = %87,8). Çalışmamızda TG18 rehberi ve literatürdeki çalışmalar ile benzer laboratuvar parametrelerinin şiddetli akut kolanjitin prediktörü olmasının yanısıra literatürde daha önceden akut kolanjit şiddeti ile ilişkisi doğrudan gösterilmemiş olan IL-6 da anlamlı bulundu.

İnflamasyonun erken dönemlerinde salınan ve immun sistemin güçlü bir proinflamatuvar mediatörü olan IL-6 ile yapılan çalışmalar incelendiğinde düzensiz kalıcı IL-6 üretiminin romatoid artrit, bağ doku hastalıkları, ateroskleroz, diyabet, maligniteler gibi çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol almasının yanı sıra pankreatit, komplike akut apandisit, spontan bakteriyel peritonit, sepsis gibi akut birçok sistemik inflamatuvar hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu görüldü (12–15,79–84). Ayrıca Scotte ve ark.ı 1991 yılında biliyer sepsisli sıçanlarda IL-6 ve akut faz proteinleri ile ilgili bir çalışma yaptı. IL-6'nın safra sepsisinden sonra sentezlendiği ve kan seviyesinin sistemik dolaşımda lokal dolaşımdan daha yüksek olduğu sonucuna vardı (85). Bizim çalışmamız akut kolanjitli hastalarda prospektif olarak yapıldı ve literatürdeki akut kolanjit dışı diğer sistemik akut inflamatuvar hastalıklarda yapılmış çalışmalar ile benzer şekilde IL-6 nın akut kolanjitte şiddetli hastalık göstergesi olabileceği sonucuna varıldı.

Pozitif kan kültürü, septik şok riski ve yüksek bakteri yükünü işaret ettiğinden kan kültürü pozitifliğini tahmin etmek çok önemlidir (75). Suwa ve ark. yaptığı çalışmada düşük IL-7 seviyesinin kan kültürü pozitifliğini tahmin ettiği bulundu (10). Lee ve ark. yaptığı çalışmada NLR, kan kültürü pozitifliğini tahmin etmede WBC ve CRP 'den daha üstündü (73). Chen ve ark. yaptığı başka bir çalışmada platelet sayısı ve kandaki platelet yüzdesi olan plateletrit değerinin akut kolanjitli hastalarda bakteriyemiye erken tahmin ettiği bildirildi (86). Acil safra drenajı ihtiyaı ve prokalsitonin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada tanı anında kan kültürü alınan ve kan kültüründe üremesi olan hastaların prokalsitonin seviyeleri üremesi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (8).

Bizim alışmamızda hastaların %16.8 (n:34)'inde kan kültüründe üreme saptandı ve üreyen etkenler en çok gram negatif mikroorganizmalardı (n:27). Kan kültüründe üremesi olan hastalarda kolanjit öyküsü, şiddetli kolanjit varlığı, artan NLR değeri, artan CRP değeri, artan IL-6 değeri kültürde mikroorganizma varlığının

bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Kültürde gram pozitif ve gram negatif etken üremesi olan hastalarda IL-6 düzeyi benzer saptandı. IL-6, hastalık şiddeti, CRP, prokalsitonin ve NLR'nin kan kültüründe üreme varlığını öngörmedeki tanısal performanslarının karşılaştırıldığı ROC curve analizinde, IL-6'nın tanısal performansı diğerlerinden daha yüksekti (AUC sırasıyla 0,756/ 0,662/ 0,650/ 0,642/ 0,660). Kan kültüründe üreme varlığını öngörmede IL-6 düzeyinin eşik değeri %70,6 duyarlılık ve %78,6 özgüllük ile >35,2 pg/ml olarak saptandı (Pozitif prediktif değer (PPD) = %40,0; Negatif prediktif değer (NPD) = %93,0).

Literatürde 2004 yılında Almanya'da yapılan bir çalışmada PCT ve IL-6'nın febril nötropenili hastalarda bakteriyemiye öngörmede CRP'den daha güvenilir belirteçler olduğu bildirildi (87). Pavare ve ark. toplumdan edinilmiş enfeksiyonu ve bakteriyemisi olan çocuklarda yaptığı başka bir çalışmada IL-6, CRP ve lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin bakteriyemili hastaları saptamada iyi biyobelirteçler olarak hizmet edebileceği belirtildi (88). Sonuç olarak akut kolanjitli hastalarda kan kültürü pozitifliğini yani bakteriyemi ve artan septik şok riskini öngörmek için IL-6 değeri yol gösterici olabilir ve bizim çalışmamız akut kolanjitte kan kültürü pozitifliğini öngörmede IL-6'nın yararlılığına ilişkin yapılan ilk çalışmadır.

Akut kolanjit basit lokal enfeksiyondan organ yetmezliklerine kadar ilerleyebilen mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. 1970'lerden önce akut kolanjitli hastaların ölüm oranları %50 üzerinde iken yeni antibiyotiklerin bulunması ve endoskopik drenaj gibi daha az invaziv tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile akut kolanjit mortalitesinin giderek azaldığı yapılan çalışmalarda bildirildi. Kimura ve ark.nın yaptığı çalışmada belirtilen akut kolanjit mortalitesi %2,5 ile %65 arasındaydı (31). Bizim çalışmamızdaki mortalite oranı da literatürdeki çalışmalar ile benzer olarak %9.9 (n:20)'du.

Akut kolanjitte mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirildiği birçok çalışma yapıldı. Tokyo kılavuzuna göre akut kolanjit tanısı konulup şiddet sınıflaması yapılan bir çalışmada tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite oranlarına bakıldığında kolanjit şiddeti arttıkça mortalitenin de anlamlı olarak arttığı bulundu (89). Tan ve ark.nın akut kolanjitli hastalarda yaptığı çalışmada bakteriyemi varlığının 30 günlük mortalitede

yaklaşık 4 kat artış ile ilişkili olduğu bildirildi (90). Chan ve ark. ise akut kolanjitli hastalarda en sık üreyen etkenler olan *Escherichia coli* (E.Coli) bakteriyemisi ve *Klebsiella pneumoniae* (K.Pneumonia) bakteriyemisinin hastanın prognozu üzerindeki etkisini karşılaştırdı. Yapılan çalışmada K.Pneumonia bakteriyemisinin, E.Coli'ye göre daha düşük trombosit sayısı ve daha yüksek 30 günlük ve 90 günlük mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı (91). Al-Yahri ve ark.nın akut kolanjitli hastalarda 30 günlük mortalite oranının tespiti için 294 hastayı retrospektif olarak incelediği çalışmada total bilirubin düzeyi ve hastanede kalış süresinin mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı (Total bilirubin seviyesi için AUC: 0,717 ve kesme noktası değeri 2.26 mg/dl) (92). Güney Kore'de yapılan 1492 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ABH (akut böbrek hasarı) gelişiminin hastalık şiddetini ve mortaliteyi arttırdığı bildirildi (93). Akut kolanjit tanılı hastalarda yapılan uzun süreli hastanede yatışı, tekrarlayan kolanjit ve mortalite üzerine etkili faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada hipoalbuminemi ve protrombin zamanında uzama mortalite ile ilişkilendirildi (94). Başka bir çalışmada da intrahepatik obstrüksiyon ve hipoalbuminemi çok değişkenli modelde 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleriydi (95). Mohan ve ark.nın 262 hasta ile yaptığı çalışmada Tip 2 diabetes mellitus varlığı, sistolik kan basıncı <100 mmHg, Glasgow koma skoru <15 ve malign etiyoloji olması akut kolanjitli hastalarda hastane içi mortaliteyi öngörmekteydi (96). Karvellas ve ark.nın kolanjiyosepsise bağlı şok gelişen hastalarda yaptığı çalışmada ise endoskopik biliyer dekompresyon ve antimikrobiyal tedavinin gecikmesinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu belirtildi (97).

Bizim çalışmamızda basit regresyon analizinde düşük sistolik kan basıncı, artan solunum sayısı ve şiddetli kolanjit varlığı artan mortalite riski ile ilişkili klinik bulgular olarak saptanırken ALT, albümin, monosit, INR ve IL-6 artan mortalite riski ile ilişkili laboratuvar bulguları olarak saptandı. Mortalite riskini öngörmekte IL-6 düzeyinin tanısal performansı hastalık şiddeti, CRP, prokalsitonin ve NLR düzeylerine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi. Mortalite riskini öngörmekte IL-6 düzeyinin eşik değeri %78,9 duyarlılık ve %45,7 özgüllük ile >15,6 pg/ml olarak saptandı (Pozitif prediktif değer (PPD) = %13,6; Negatif prediktif değer (NPD) = %95,2).

Literatürde akut kolanjitli hastaların mortalitesi üzerine IL-6'nın etkisini raporlayan çalışma yoktu. Ancak IL-6'nın başka akut inflamatuvar hastalıklarda

mortalite ve klinik sonlanımlar ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttu. 1989 yılında Hack ve ark.nın sepsis ve septik şoklu hastalarda yaptığı çalışmada IL-6 düzeyi ölen septik hastalarda hayatta kalanlara göre daha yüksekti ve IL-6 prognoz ile ilişkiliydi (98). Patel ve ark. intraabdominal sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada IL-6'nın mortaliteyi tahmin etmedeki duyarlılığı %84.6 özgüllüğü %78.9 olarak bildirildi (99). Benzer şekilde Bozza ve ark.nın sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada organ disfonksiyonu ve mortaliteyi öngörmeye IL-6 iyi bir doğruluğa sahipti ancak çok değişkenli regresyon analizinde organ disfonksiyonu ve mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü değildi (100). Song ve ark. 142 sepsis ve septik şoklu hastada yaptığı çalışmada ise IL-6 tüm hastalar arasında 28 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörüydü (15). Çin'de akut pankreatitli hastalarda yapılan bir çalışmada şiddetli akut pankreatit, enfekte pankreatik nekroz ve mortalitenin öngörülmesinde interlökin-6 ve C-reaktif protein (CRP) testleri karşılaştırıldı. IL-6, akut pankreatitli hastalarda mortaliteyi ve enfekte pankreatik nekrozu öngörmeye CRP'den daha üstündü (101). Sonuç olarak akut kolanjitli hastalarda mortaliteyi öngörmeye IL-6 kullanılabilir ancak rutin pratikte kullanılan diğer akut faz reaktanlarına göre daha pahalı olması ve her merkezde IL-6 test kitine ulaşılabilirliğin kısıtlı olması kullanımını sınırlandırabilir.

Akut biliyer enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ilk yönetim hastanın aciliyet durumunun belirlenmesi için yaşamsal bulgulara bakılmasıdır. Acil olarak değerlendirilen hastada kesin tanının konulmasını beklemeden gerekirse solunum ve dolaşım desteği de sağlanacak şekilde ilk tıbbi tedaviye hemen başlanmalıdır. Bu yüzden TG18 rehberi akut kolanjit tanısı alan hastaya endoskopik/perkütan transhepatik biliyer drenaj uygulayacak veya yoğun bakım sağlayacak donanımın hastanede mevcut olmadığı durumlarda özellikle orta/şiddetli kolanjiti olan hastaları gerçekten lüzumu olup olmadığına bakılmaksızın bu tedavilerin sağlanabileceği hastaneye naklini önermektedir (53). Lavillegrand ve ark.nın yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) akut kolanjitli 382 hastada yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada hastaların YBÜ kabulünde sepsis (%97), septik şok (%44) ve yüksek SOFA skoru ile ciddi hastalıkları mevcuttu. Hastaların mekanik ventilasyon (%38), vazopresör infüzyonu (%61) ve renal replasman tedavisi (%26) dahil olmak üzere sık organ destek tedavilerine ihtiyaçları vardı. Hastaların büyük bir kısmında böbrek yetmezliği, koagülopati ve laktik asidoz vardı (102). Akut kolanjitte ERCP'nin optimal

zamanlamasının hastanede yatış süresine etkisinin değerlendirildiği ve sekonder sonlanım olarak vazopressör kullanımı, endotrakeal entübasyon, yoğun bakım ünitesine yatış, ölüm gibi klinik bulguların değerlendirildiği 199 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %52'sinin YBÜ ihtiyacı mevcuttu. YBÜ yatışı yapılan hastaların %12'sinin entübasyon, %20'sinin vasopressör ihtiyacı vardı ve %4 hasta excitus oldu. Ayrıca hastaneye başvurudan 48 saat ve sonrasında ERCP uygulanan hastaların YBÜ ihtiyacı da erken ERCP yapılanlara göre daha azdı (103). Benzer şekilde Khashab ve ark.nın akut kolanjitli hastalarda yaptığı çalışmada tüm hastaların %25'inin yoğun bakım ihtiyacı oldu. Gecikmiş ERCP'nin yanı sıra ileri yaş ve daha yüksek bilirubin seviyeleri artan ölüm riski, kalıcı organ yetmezliği ve yoğun bakıma yatış riski ile ilişkiliydi (104).

Bizim çalışmamızda %37.1 (n:75) hastanın ybü yatışı mevcuttu. YBÜ yatış ihtiyacı olan hastaların %32'sinde yatışta inotrop ihtiyacı vardı. Mortalite oranı YBÜ yatış ihtiyacı olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksekti. YBÜ yatış ihtiyacı olan hastalarda olmayanlara kıyasla uzamış hastane yatışı daha fazlaydı. Çok değişkenli regresyon analizinde YBÜ yatış riskini arttıran bağımsız prediktörler ise azalan saturasyon yüzdesi, artan WBC düzeyi, orta ve şiddetli kolanjit varlığı olarak saptandı ve TG18 rehberi ile uyumlu sonuçlardı. Çalışmamızda saturasyon yüzdesindeki bir birimlik azalma 1.08 kat, WBC düzeyindeki bir birim artış 1.03 kat, orta şiddetli kolanjit olması 2.38 kat ve şiddetli kolanjit olması 6.13 kat YBÜ yatış riskini arttırdı. YBÜ yatış ihtiyacı ile IL-6 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde akut kolanjitli hastalarda IL-6 düzeyi ile YBÜ'ne yatış arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlanmadı. Ancak akut kolanjit dışındaki hastalıklarda ybü ihtiyacının IL-6 ile ilişkisinin incelendiği başka çalışmalar mevcuttu. Kumar ve ark.nın akut pankreatitli hastalarda, şiddetli akut pankreatitin erken tahmini için 1. ve 2. gündeki CRP ve IL-6 düzeylerini ölçtükleri çalışmada, yüksek CRP ve IL-6 düzeyleri şiddetli akut pankreatit, uzun süreli hastane yatışı, yoğun bakım ihtiyacı ve daha uzun süreli yoğun bakım yatışı ile ilişkiliydi (105). Benzer şekilde Kolber ve ark.nın yaptıkları çalışmada hastaların başvurudaki IL-6 düzeyi, şiddetli akut pankreatiti, hayati organ yetmezliğini, yoğun bakım ihtiyacını veya ölümü önemli ölçüde tahmin etti (106). Bu yüzden akut kolanjitli hastaların YBÜ'ne yatış riskini

öngörmek için IL-6'nın kullanımı ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

Akut kolanjitli hastalarda erken tanı ve uygun tedavinin yanı sıra bu süreçte hastaların hastanede yatış süresi ve uzamış hastane yatışı olması da önemlidir. ABD'de akut kolanjitli hastalarda yapılan bir çalışmada gecikmiş ve başarısız ERCP, uzamış hastanede kalış süresi ve artan hastanede yatış maliyeti ile ilişkiliydi (104). Fridgeirsson ve ark.nın yakın zamanda yaptıkları çalışmada da akut kolanjitli hastalarda ERCP zamanlamasının hastanede kalış süresini etkileyen önemli bir faktör olduğu ve tanı sırasında daha şiddetli kolanjite rağmen 24 saat içinde ERCP yapılan hastalarda hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu bildirildi (107). Benzer şekilde Aboelsoud ve ark.nın 177 hasta ile yaptığı çalışmada, akut kolanjiti olan kritik hastalarda erken safra drenajı (ilk 24 saatte) yapılmasının daha az kalıcı organ yetmezliği ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu ancak hasta sağkalımı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirtildi (57). Navaneethan ve ark.ı ERCP uygulanan akut kolanjitli hastalarda kısa dönem olumsuz sonuçları inceledi. Yaptıkları çalışmanın primer amacı kalıcı organ yetmezliği ve/veya 30 günlük mortalite ile ilişkili potansiyel değişkenleri saptamakken ikincil amacı uzun süreli hastane yatışı ile ilişkili faktörleri araştırmaktı. Çalışmanın sonucunda Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) fiziksel sınıflandırma skoru>3, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu varlığı ve 72 saatten daha uzun ERCP süresinin akut kolanjiti olan hastalarda uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Çok değişkenli analizde ise hastaneye başvurudan itibaren ERCP'ye kadar geçen sürenin 72 saatten fazla olması ortalama kalış süresindeki %70'lik artışla ilişkilendirildi. ASA fiziksel sınıflandırma skorundaki her 1 puanlık artış ve ERCP öncesi serum bilirubin düzeylerindeki her 1 mg/dL artış, ortalama hastanede kalış süresinde sırasıyla %34 ve %2 artışla ilişkilendirildi (108). Jang ve ark.nın koledokta taşı olan 195 akut kolanjitli hasta ile yaptıkları çalışmada ise ilk 24 saatte ERCP yapılmasının ve başvurudaki CRP düzeyinin daha kısa hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğu gösterildi (109).

Bizim çalışmamızda 51 hastada (%25,2) uzamış hastane yatışı mevcuttu. Çalışmamızın uzamış hastane yatış süresi çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yatış sürelerinin 75.kartiline göre 21 gün ve üzeri olarak hesaplandı. Uzamış hastane yatışı olan hastalarda malign etyoloji ve kan kültüründe üreme daha yüksek saptandı.

Kolanjit şiddeti ile uzamış hastanede yatış süresi açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Uzamış hastane yatışı olan hastalarda YBÜ yatış ihtiyacı ve süresi, yatışta inotrop ihtiyacı ve mortalite oranı daha yüksek saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise artan glukoz düzeyi, düşük HDL-C düzeyi ve PTK yapılması uzamış hastane yatışını etkileyen bağımsız prediktörler olarak saptandı. IL-6 düzeyi ile uzamış hastane yatışı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde IL-6 düzeyi ve akut kolanjitli hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili çalışma yoktu. Ancak IL-6'nın çeşitli hastalıklarda hastanede yatış süresi üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttu. ABD'de Latifi ve ark.nın intraabdominal sepsisi olan pediatrik hastalarda yaptıkları prospektif çalışmada, uzamış postoperatif hastanede yatış süresi (>11 gün) olan hastaların IL-6 düzeyleri daha yüksekti ve postoperatif kalıcı IL-6 yüksekliği (>500 pg/ml) uzamış yatış süresi ile ilişkilendirildi (110). Açık kalp ameliyatı geçiren 235 hastanın incelendiği bir çalışmada IL-6 ve postoperatif hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki vardı (111). Taniguchi ve ark.nın 208 künt travma hastasında yaptıkları çalışmada acil servise gelişte hastalardan alınan kanda baktıkları IL-6 seviyesinin artışı yoğun bakımda kalış süresinin uzamasıyla anlamlı şekilde ilişkiliydi (112). Smok ve ark.nın ateş nedeniyle hastaneye yatırılan 180 çocukta SIRS/sepsis gelişimi ile ilgili prognostik faktörleri değerlendirdikleri çalışmada IL-6, 10 günden uzun süreli hastanede yatış süresini öngörmeye 36,5 pg/ml eşik değerinde duyarlılık %60,9 ve özgüllük %72,0 ile anlamlı bir prognostik belirteç olarak saptandı (113). Akut pankreatitli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise IL-6 ve CRP düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (105). Vücutta sistemik immun yanıtta rol oynayan IL-6'nın akut sistemik inflamatuvar bir hastalık olan akut kolanjitte hastane yatış süresi üzerindeki etkiyi değerlendirmek ve uzamış hastane yatışını öngörmek için daha fazla çalışma yapılması gerekir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda akut kolanjit ile takip edilen 202 hastada, yüksek IL-6 düzeyleri kolanjitin şiddetini (eşik değer >29,9 pg/ml), kan kültürü pozitifliğini (eşik değer >35,2 pg/ml) ve mortaliteyi (eşik değer >15,6 pg/ml) öngörmeye anlamlı bir prognostik gösterge olarak saptandı. Uzamış hastane yatışı ve yoğun bakıma yatış ihtiyacı ile IL-6 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak daha

geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla bu önemli bulguların desteklenmesi gerekir.

Bizim çalışmamızın en büyük gücü IL-6'nın akut kolanjitin şiddetini, pozitif kan kültürünü ve mortaliteyi tahmin etmedeki yararlılığına ilişkin raporlanan ilk prospektif çalışma olmasıdır. Bu yönüyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. IL-6 inflamasyonun erken döneminde salınan ve kötü prognostik sonucu tahmin edebilen bir belirteç olması nedeni ile akut kolanjitin şiddeti ve prognozunu tahmin etmede yararlıdır. Ancak IL-6'nın yarı ömrünün kısa olması, pahalı olması ve her merkezde ulaşılabilir olmaması bu konuda dezavantaj oluşturmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise dış merkezden hasta kabulü yapan 3.basamak bir hastane olmamıza rağmen tek merkezli ve gözlemsel olarak yapılmış olmasıdır. Bu yüzden hasta popülasyonunda yeterince demografik çeşitliliği sağlayamamış olabiliriz. Fakat referans bir hastane olmamız nedeni ile bu kısıtlılığın önemli bir etkiye sahip olmadığı ve yeterli örneklem sayısına ulaştığımızı düşünmekteyiz. Diğer kısıtlılığımız da IL-6 düzeylerinin sadece hastane başvurusundan itibaren ilk 24 saatte bir kez ölçülmüş olması ve seri ölçümler ile IL-6'nın akut kolanjitli hastalardaki seyrinin gösterilememiş olmasıdır. IL-6'nın cerrahi, travma ve yoğun bakımda akut inflamatuvar yanıtta yaralanma şiddetinin güvenilir bir belirteci olduğunu gösteren bir çalışmada IL-6'nın nispeten kısa yarı ömrü ve yükselmelerinin geçici olması göz önüne alındığında, inflamatuvar yanıtı izlemek için IL-6'nın seri ölçümlerinin gerekli olduğu belirtilmektedir (114).

6. SONUÇ

Çalışmamızda Ankara Bilkent Şehir Hastanesi iç hastalıkları/gastroenteroloji servisleri ve/veya yoğun bakımlarında akut kolanjit ile takip edilen, %39,1'i (n:79) hafif, %35,6'sı (n:72) orta ve %25,2'si (n:51) şiddetli kolanjite sahip olan 202 hastayı prospektif olarak inceledik.

Yaptığımız bu çalışmanın sonucunda IL-6>29,9 pg/ml düzeyleri (%68,6 duyarlılık ve %76,2 özgüllük ile) şiddetli kolanjiti, IL-6>35,2 pg/ml düzeyleri (%70,6 duyarlılık ve %78,6 özgüllük ile) kan kültürü pozitifliğini ve IL-6>15,6 pg/ml düzeyleri (%78,9 duyarlılık ve %45,7 özgüllük ile) mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir prognostik gösterge olarak saptandı.

IL-6 düzeyinin şiddetli kolanjiti öngörmedeki tanısal performansı, CRP, prokalsitonin ve NLR düzeylerinden daha yüksekti (AUC sırasıyla 0,730/ 0,649/ 0,635/ 0,658). IL-6 düzeyindeki 1 birimlik artış 1,05 kat şiddetli hastalık olasılığını arttırdı. Ayrıca artan üre, azalan albümin, artan NLR ve artan CRP değerleri de IL-6'nın yanı sıra şiddetli kolanjitin bağımsız prediktörleriydi.

IL-6, hastalık şiddeti, CRP, prokalsitonin ve NLR'nin kan kültüründe üreme varlığını öngörmedeki tanısal performansları karşılaştırıldığında IL-6'nın tanısal performansı diğerlerinden daha yüksekti (AUC sırasıyla 0,756/ 0,662/ 0,650/ 0,642/ 0,660).

Mortalite riskini öngörmeye IL-6 düzeyinin (AUC: 0,603) tanısal performansı kolanjit şiddeti (AUC: 0,628), CRP (AUC: 0,518), prokalsitonin (AUC: 0,609) ve NLR (AUC: 0,560) düzeylerine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi.

Uzamış hastane yatışı (p: 0,681) ve yoğun bakıma yatış ihtiyacı (p: 0,614) ile IL-6 arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

IL-6 inflamasyonun erken döneminde salınan ve kötü prognostik sonucu tahmin edebilen bir belirteç olması nedeni ile akut kolanjitte şiddet ve prognoz göstergesi olabilir. Literatür taraması yaptığımızda bizim çalışmamızın IL-6'nın şiddetli akut kolanjiti, pozitif kan kültürünü ve mortaliteyi tahmin etmedeki yararlılığına ilişkin raporlanan ilk

prospektif çalışma olduğunu saptadık. Bu yüzden daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla bu önemli bulguların desteklenmesi gerekir.



7. KAYNAKÇA

- 1) Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. Surg Clin North Am. Aralık 1990;70(6):1297-312.
- 2) Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, vd. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):52-8.
- 3) M C. De la fièvre hépatique symptomatique-Comparaison avec la fièvre uroseptique. Leçons sur les maladies du foie des voies biliaires et des reins, Paris. Bourneville et Sevestre. 1877;176-85.
- 4) Reynolds BM, Dargan EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. Ann Surg. Ağustos 1959;150(2):299-303.
- 5) Zimmer V, Lammert F. Acute Bacterial Cholangitis. Viszeralmedizin. Haziran 2015;31(3):166-72.
- 6) Rumsey S, Winders J, MacCormick AD. Diagnostic accuracy of Charcot's triad: a systematic review. ANZ J Surg. Nisan 2017;87(4):232-8.
- 7) Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, vd. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. Ocak 2018;25(1):17-30.
- 8) Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, vd. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. Ekim 2014;21(10):777-85.
- 9) Umefune G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K, vd. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. J Gastroenterol. Haziran 2017;52(6):734-45.
- 10) Suwa Y, Matsuyama R, Goto K, Kadokura T, Sato M, Mori R, vd. IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. Şubat 2017;24(2):81-8.
- 11) Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1227-36.
- 12) Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J. 01 Şubat 1990;265(3):621-36.
- 13) Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, Tandon RK. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. Nisan 2007;22(4):550-4.

- 14) Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. Ocak 1999;94(1):213-8.
- 15) Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, vd. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 12 Kasım 2019;19(1):968.
- 16) Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Aslan Özen O, Üniversitesi Tıp Fakültesi K, Abd A, et al. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi. *GALLBLADDER AND BILIARY TRACT ANATOMY*. Vol. 2, J Surg Arts. 2009.
- 17) Hundt M, Wu CY, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Biliary Ducts. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- 18) Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract. *Surg Clin North Am*. Nisan 2014;94(2):203-17.
- 19) Vakili K, Pomfret EA. Biliary anatomy and embryology. *Surg Clin North Am*. Aralık 2008;88(6):1159-74, vii.
- 20) D.Q.-H. Wang, B.A. Neuschwander-Tetri, P. Portincasa, The biliary system, in: *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease*, Morgan & Claypool Life Sciences, 2016: pp. i-178.
- 21) Avisse C, Flament JB, Delattre JF. Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects. *Surg Clin North Am*. Şubat 2000;80(1):201-12.
- 22) K. Üçok, H. Mollaoğlu, A. Genç, M. Akkaya, Ü. Şener, Biliary system physiology. *SAFRA SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ. JOURNAL OF SURGICAL ARTS/Cerrahi Sanatlar Dergisi*. 3 (2010) 1-8.
- 23) Ganong WF. *Review Medical Physiology*, McGraw Hill Inc, USA, 2003.
- 24) di Gregorio MC, Cautela J, Galantini L. Physiology and Physical Chemistry of Bile Acids. *Int J Mol Sci*. 10 Şubat 2021;22(4):1780.
- 25) Cai JS, Chen JH. The mechanism of enterohepatic circulation in the formation of gallstone disease. *J Membr Biol*. Kasım 2014;247(11):1067-82.
- 26) Gossard AA, Talwalkar JA. Cholestatic liver disease. *Med Clin North Am*. Ocak 2014;98(1):73-85.
- 27) Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Temmuz 2007;5(7):776-82.
- 28) Pollock G, Minuk GY. Diagnostic considerations for cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. Temmuz 2017;32(7):1303-9.

- 29) Shah R, John S. Cholestatic Jaundice. [Updated 2022 Jul 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- 30) Köker G, Uyar S, Özçelik G, Çatli M, Şahintürk Y, Bostan F, vd. Geriatrik popülasyonda kolestatik karaciğer hastalıklarında etiyoloji ve tanısal yaklaşım: 185 vakalık tek merkez deneyimi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 26 Ağustos 2021;20(2):94-103.
- 31) Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, vd. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):15-26.
- 32) Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. Dig Dis Sci. Mayıs 1992;37(5):689-96.
- 33) Ahmed M. Acute cholangitis - an update. World J Gastrointest Pathophysiol. 15 Şubat 2018;9(1):1-7.
- 34) Sayek G. Biliyer sepsis: Fizyopatoloji ve Tedavi ilkeleri, ANKEM Derg, 2005; 19:46-47.
- 35) Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. ISRN Gastroenterol. 2013;2013:191729.
- 36) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Kanazawa A. Risk factors for and clinical findings of liver abscess after biliary-intestinal anastomosis. Hepatogastroenterology. 1999;46(25):116-20.
- 37) Chang WT, Lee KT, Wang SR, Chuang SC, Kuo KK, Chen JS, vd. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience. Kaohsiung J Med Sci. Mayıs 2002;18(5):221-8.
- 38) Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. J Visc Surg. Aralık 2019;156(6):515-25.
- 39) Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. Curr Gastroenterol Rep. Nisan 2011;13(2):166-72.
- 40) An Z, Braseth AL, Sahar N. Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. Gastroenterol Clin North Am. Haziran 2021;50(2):403-14.
- 41) Thuluvath AJ, Ahn JC, Rattan P, Kurdi AT, Peeraphatdit TB, Kamath MJ, vd. Evaluation of Charcot Triad, Reynolds Pentad, and Tokyo Guidelines for Diagnosis of Cholangitis Secondary to Choledocholithiasis Across Patient Age Groups. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. Nisan 2021;5(2):377-87.
- 42) Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. Med Clin North Am. Temmuz 2008;92(4):925-60, x.

- 43) Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci.* Mayıs 1986;31(5):449-53.
- 44) Qureshi WA. Approach to the patient who has suspected acute bacterial cholangitis. *Gastroenterol Clin North Am.* Haziran 2006;35(2):409-23.
- 45) See TC. Acute biliary interventions. *Clin Radiol.* Mayıs 2020;75(5):398.e9-398.e18.
- 46) Gallix BP, Aufort S, Pierredon MA, Garibaldi F, Bruel JM. [Acute cholangitis: imaging diagnosis and management]. *J Radiol.* Nisan 2006;87(4 Pt 2):430-40.
- 47) Ramchandani M, Pal P, Reddy DN. Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones. *Dig Endosc.* Nisan 2017;29 Suppl 2:78-87.
- 48) Sulzer JK, Ocuin LM. Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. *Surg Clin North Am.* Nisan 2019;99(2):175-84.
- 49) Mohammad Alizadeh AH. Cholangitis: Diagnosis, Treatment and Prognosis. *J Clin Transl Hepatol.* 28 Aralık 2017;5(4):404-13.
- 50) Chen M, Wang L, Wang Y, Wei W, Yao YL, Ling TS, vd. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* Şubat 2018;17(1):55-8.
- 51) Tanaja J, Lopez RA, Meer JM. Cholelithiasis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- 52) Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care.* Aralık 2017;44(4):575-97.
- 53) Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, vd. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* Ocak 2018;25(1):31-40.
- 54) Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, vd. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* Ocak 2018;25(1):3-16.
- 55) Lee WJ, Chang KJ, Lee CS, Chen KM. Surgery in cholangitis: bacteriology and choice of antibiotic. *Hepatogastroenterology.* Ağustos 1992;39(4):347-9.
- 56) Tinusz B, Szapáry L, Paládi B, Tenk J, Rumbus Z, Pécsi D, vd. Short-Course Antibiotic Treatment Is Not Inferior to a Long-Course One in Acute Cholangitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* Şubat 2019;64(2):307-15.
- 57) Aboelsoud M, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi M. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(1):16-21.

- 58) Tsuchiya T, Sofuni A, Tsuji S, Mukai S, Matsunami Y, Nagakawa Y, vd. Endoscopic management of acute cholangitis according to the TG13. *Dig Endosc.* Nisan 2017;29 Suppl 2:94-9.
- 59) Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, vd. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* Ekim 2017;24(10):537-49.
- 60) Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* Kasım 2007;37 Suppl 1(Suppl 1):S34-45.
- 61) Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. (2005). *Cellular and Molecular Immunology*, Elsevier Saunders pub. Cytokines, 5(1):243- 275.
- 62) Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. 2. Baskı, Bursa: Güneş Kitabevi, 1991: 1-150.
- 63) Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* Şubat 2003;111(2 Suppl):S460-475.
- 64) Hirano T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(7):717-30.
- 65) Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology.* Şubat 2008;40(2):141-8.
- 66) Procianny RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(5):407-10.
- 67) Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta.* 07 Aralık 2015;451(Pt A):46-64.
- 68) Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* Mayıs 2018;126(5):1763-8.
- 69) Kasparian K, Christou CD, Petidis K, Doumas M, Giouleme O. Short vs long-course antibiotic therapy in adults with acute cholangitis: A systematic review, meta-analysis, and evidence quality assessment. *World J Gastroenterol.* 21 Mayıs 2023;29(19):3027-39.
- 70) Du L, Cen M, Zheng X, Luo L, Siddiqui A, Kim JJ. Timing of Performing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Inpatient Mortality in Acute Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* Mart 2020;11(3):e00158.
- 71) Lee F, Ohanian E, Rheem J, Laine L, Che K, Kim JJ. Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* Temmuz 2015;42(2):212-20.
- 72) Parikh MP, Garg R, Chittajallu V, Gupta N, Sarvepalli S, Lopez R, vd. Trends and risk factors for 30-day readmissions in patients with acute cholangitis: analysis from the national readmission database. *Surg Endosc.* Ocak 2021;35(1):223-31.

- 73) Lee SH, Lee TY, Jeong JH, Cheon YK. Clinical Significance of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Predictive Marker for Adverse Outcomes in Patients with Acute Cholangitis. *Medicina (Kaunas)*. 09 Şubat 2022;58(2):255.
- 74) Otani T, Ichiba T, Seo K, Naito H. Blood cultures should be collected for acute cholangitis regardless of severity. *J Infect Chemother*. Şubat 2022;28(2):181-6.
- 75) Lee YS, Cho KB, Park KS, Lee JY, Lee YJ. Procalcitonin as a Decision-Supporting Marker of Urgent Biliary Decompression in Acute Cholangitis. *Dig Dis Sci*. Eylül 2018;63(9):2474-9.
- 76) Deng X, Wang JW, Wu Q, Pan L, Mou T, Du CY. Lipocalin2 as a useful biomarker for risk stratification in patients with acute cholangitis: A single-center prospective and observational study. *Clin Chim Acta*. 01 Ağustos 2022;533:22-30.
- 77) Zhang HY, Xiao HL, Wang GX, Lu ZQ, Xie MR, Li CS. Predictive value of presepsin and acylcarnitines for severity and biliary drainage in acute cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2023 Apr 28;29(16):2502-2514.
- 78) Gulumsek E, Yesildal F, Yigitdol I, Erdem İ, Arbag HC, Avci A, vd. Should lactate be added to Tokyo criteria for the evaluation of patients with acute cholangitis? *Ir J Med Sci*. Haziran 2022;191(3):1177-83.
- 79) Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. Haziran 2017;13(6):535-51.
- 80) Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol*. Eylül 2016;37(9):11553-72.
- 81) Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 28 Mayıs 2021;128(11):1728-46.
- 82) Binboga S, Isiksacan N, Binboga E, Kasapoglu P, Surek A, Karabulut M. Diagnostic Value of Serum Cytokines in Predicting a Complicated Acute Appendicitis. *An Acad Bras Cienc*. 2022;94(2):e20201947.
- 83) Le Moine O, Devière J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J, vd. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. Haziran 1994;20(6):819-24.
- 84) Zhang J, Niu J, Yang J. Interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in estimating the severity of acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(129):215-20.
- 85) Scotte M, Daveau M, Hiron M, Delers F, Lemeland JF, Teniere P, vd. Interleukin-6 (IL-6) and acute-phase proteins in rats with biliary sepsis. *Eur Cytokine Netw*. 1991;2(3):177-82.

- 86) Chen X, Wei F, Zhang D, Tian S. Platelet index on admission as a predictor of bacteremia in acute cholangitis: a 7-year retrospective observational study. *Platelets*. 17 Kasım 2022;33(8):1279-86.
- 87) von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, vd. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Temmuz 2004;23(7):539-44.
- 88) Pavare J, Grope I, Kalnins I, Gardovska D. High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 16 Şubat 2010;10:28.
- 89) Gomi H, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Endo I, vd. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. Haziran 2017;24(6):310-8.
- 90) Tan M, Jensen TG, Nielsen SL, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Analysis of patterns of bacteremia and 30-day mortality in patients with acute cholangitis over a 25-year period. *Scand J Gastroenterol*. Mayıs 2021;56(5):578-84.
- 91) Chan KS, Shelat VG. Klebsiella pneumoniae Bacteremia is Associated with Higher Mortality in Acute Calculous Cholangitis as Compared to Escherichia coli Bacteremia. *World J Surg*. Temmuz 2022;46(7):1678-85.
- 92) Al-Yahri O, Al-Zoubi RM, Elhuda AA, Ahmad A, Al Dhaheri M, Abdelaziem S, vd. Diagnostic Inflammation Biomarkers for Prediction of 30-Day Mortality Rate in Acute Cholangitis. *Int J Surg Protoc*. 2022;26(1):14-21.
- 93) Lee TW, Bae W, Kim S, Choi J, Bae E, Jang HN, vd. Incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients with acute cholangitis. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267023.
- 94) Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Yokosuka O, Mayumi T, vd. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. Eylül 2012;19(5):557-65.
- 95) Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, vd. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. Şubat 2014;21(2):113-9.
- 96) Mohan R, Wei Lynn Goh S, Tan GW, Tan YP, Junnarkar SP, Huey CWT, vd. Validation of Tokyo Guidelines 2007 and Tokyo Guidelines 2013/2018 Criteria for Acute Cholangitis and Predictors of In-Hospital Mortality. *Visc Med*. Ekim 2021;37(5):434-42.

- 97) Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S, Moffat DC, Mirzanejad Y, Vazquez-Grande G, vd. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther.* Ekim 2016;44(7):755-66.
- 98) Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, vd. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood.* Ekim 1989;74(5):1704-10.
- 99) Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg.* Eylül 1994;81(9):1306-8.
- 100) Bozza FA, Salluh JJ, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, vd. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care.* 2007;11(2):R49.
- 101) Li J, Chen Z, Li L, Lai T, Peng H, Gui L, vd. Interleukin-6 is better than C-reactive protein for the prediction of infected pancreatic necrosis and mortality in patients with acute pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:933221.
- 102) Lavillegrand JR, Mercier-Des-Rochettes E, Baron E, Pène F, Contou D, Favory R, vd. Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study. *Crit Care.* 06 Şubat 2021;25(1):49.
- 103) Hou LA, Laine L, Motamedi N, Sahakian A, Lane C, Buxbaum J. Optimal Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* Temmuz 2017;51(6):534-8.
- 104) Khashab MA, Tariq A, Tariq U, Kim K, Ponor L, Lennon AM, vd. Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Ekim 2012;10(10):1157-61.
- 105) Kumar RB, Karim T, Jain A, Arora S, Katiyar VK, Patel G. Role of Serum Interleukin-6 and C-reactive Protein in Early Prediction of Severe Acute Pancreatitis. *J West Afr Coll Surg.* 2022;12(4):20-6.
- 106) Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Ceranowicz P, Pędzwiatr M, vd. Does the Automatic Measurement of Interleukin 6 Allow for Prediction of Complications during the First 48 h of Acute Pancreatitis? *Int J Mol Sci.* 20 Haziran 2018;19(6):1820.
- 107) Fridgeirsson HF, Konradsson M, Vesteinsdottir E, Bjornsson ES. Incidence and outcomes in patients with acute cholangitis: a population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 06 Temmuz 2023;1-7.
- 108) Navaneethan U, Gutierrez NG, Jegadeesan R, Venkatesh PG, Sanaka MR, Vargo JJ, vd. Factors predicting adverse short-term outcomes in patients with acute cholangitis undergoing ERCP: A single center experience. *World J Gastrointest Endosc.* 16 Mart 2014;6(3):74-81.

- 109) Jang SE, Park SW, Lee BS, Shin CM, Lee SH, Kim JW, vd. Management for CBD stone-related mild to moderate acute cholangitis: urgent versus elective ERCP. *Dig Dis Sci*. Temmuz 2013;58(7):2082-7.
- 110) Latifi SQ, O’Riordan MA, Levine AD, Stallion A. Persistent elevation of serum interleukin-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay. *J Pediatr Surg*. Ekim 2004;39(10):1548-52.
- 111) Ai AL, Hall D, Bolling SF. Interleukin-6 and Hospital Length of Stay after Open-heart Surgery. *Biol Psichiatr Psichofarmakol*. Aralık 2012;14(2):79-82.
- 112) Taniguchi M, Nakada TA, Shinozaki K, Mizushima Y, Matsuoka T. Association between increased blood interleukin-6 levels on emergency department arrival and prolonged length of intensive care unit stay for blunt trauma. *World J Emerg Surg*. 2016;11:6.
- 113) Smok B, Domagalski K, Pawłowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8201585.
- 114) Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med*. 2011;26(2):73-87.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Şifa KOÇ
Ünvanı : Doktor
Görev Yeri : Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ANKARA BİLKENT ŞEHİR
HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Doğum Tarihi :
Doğum Yeri :
Medeni durumu : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

II. İletişim bilgileri

Telefon-Cep :
E-Posta :

III. Eğitim

Ortaokul :
Lise :
Lisans/Y.Lisans : Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıpta Uzmanlık : Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

IV. Mesleki Deneyim

Ekim-Aralık 2019 Muş Malazgirt Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim)
2019-Halen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (Asistan Hekim)

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL KARARI



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

Sayı : E.Kurul –E2-22-2045 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. İhsan ATEŞ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “İnterlökin-6 Akut Kolanjitli Hastalarda Şiddet ve Prognnoz Göstergesi Olabilir mi?” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

03/08/2022

PROF. DR. FUAT EMRE CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Şifa KOÇ
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	25.12.2019
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	25.12.2023
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç.Dr.İhsan ATEŞ
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç.Dr.İhsan ATEŞ

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)
Akut kolanjit ile takip edilen hastalarda interlökin-6'nın hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkisi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)
İnterlökin-6 akut kolanjitli hastalarda şiddet ve prognoz göstergesi olabilir mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)
Akut kolanjit, biliyer obstrüksiyon ve staz sonucunda gelişen, safra yollarındaki bakteriyel proliferasyonun neden olduğu, karın ağrısı, ateş ve sarılık ile karakterize akut inflamatuvar bir hastalıktır. Biliyer obstrüksiyonun en sık nedenleri safra taşları ve malignitelerdir. Biliyer obstrüksiyon safra yollarındaki basıncı artırır ve bakteri veya endotoksinler safradan sistemik dolaşıma geç eder. Böylece sistemik inflamatuvar yanıt tetiklenir, hastalık hızla ilerleyerek sepsis veya septik şoka dönüşebilir. Hastalık erken dönemde farkedilip uygun tıbbi tedavi uygulanmadığında yüksek mortalite ile seyredebilmektedir. Günümüzde akut kolanjit tanısı ve şiddet derecelendirilmesi 2018 Tokyo Rehberi(TG18)'ne göre yapılmaktadır. Akut kolanjit şiddeti hafif(derece I), orta(derece II) ve şiddetli (derece III) hastalık olarak derecelendirilmektedir. Hastalık şiddetine göre ampirik antibiyotik ve uygun bilier drenaj yapılması akut kolanjitte mortaliteyi azaltmıştır. Bu yüzden akut kolanjit şiddetini öngörmek için CRP, nötrofil/lenfosit oranı, prokalsitonin, interlökin-7 gibi çeşitli biyobelirteçler ile çalışmalar yapılmıştır. Ancak akut kolanjitin şiddeti ve prognozunu öngörmeye, immün sistemin güçlü bir proinflamatuvar mediatörü olan interlökin-6 ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. İnterlökin-6'nın pankreatit, sepsis gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarda tanısız ve prognostik olarak ciddi hastalığı öngörmeye diğer biyobelirteçlere göre üstün olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Biz de, interlökin-6 akut kolanjitli hastalarda şiddet ve prognoz göstergesi olabilir mi? sorusunun cevabını bulmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

3-Araştırma amacı (Objectives)
İnterlökin-6 'nın akut kolanjitin şiddeti ve prognozu ile ilişkisini göstermeyi ve hastalığın takibinde kullanılabilecek bir parametre olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.
4-Hipotez (Hypothesis)
H1: İnterlökin-6 akut kolanjitli hastalarda şiddet ve prognoz göstergesi olabilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)
Tek merkezli, prospektif kohort çalışması
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)
Kadın veya erkek cinsiyet farkı gözetmeksizin, Ankara Şehir Hastanesi'nde iç hastalıkları ve gastroenteroloji servislerinde/yoğun bakımlarında yatan akut kolanjit tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerindeki, çalışmaya katılmak için gönüllü onam veren hastalar dahil edilecektir.
1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: -18 yaş ve üzerinde olmak -Çalışmaya katılmak için gönüllü onam vermek -Akut kolanjit tanısı almak 2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: -18 yaşından küçük olmak -Çalışmaya onam vermemek -Gebe olmak
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)
Birincil sonlanım noktası: Akut kolanjit ile takip edilen hastalarda, interlökin-6 düzeyinin şiddetli kolanjiti ve prognozu öngörmesi İkincil sonlanım noktaları: Akut kolanjit ile takip edilen hastalarda şiddet ve prognoz göstergesi olarak kullanılan parametreler ile IL-6 düzeyi karşılaştırılarak mortalite, yoğun bakıma yatış ihtiyacı ve uzamış hastane yatış süresine etkisi belirlenecek. Hastalar demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb.), vital bulguları, varolan tıbbi hastalıkları, yatışının ilk 24 saatinde alınan kandaki IL-6 düzeyi, rutin laboratuvar tetkikleri, tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon değerleri, hasta bazlı olarak tokyo kriterlerine göre hastalık şiddeti, abdomen görüntülemeleri(BT/MRG/USG), takibinde antibiyoterapi ihtiyacı, hastaların kültürlerinde (kan ve/veya safra) üreme olup olmaması, takibinde girişimsel/cerrahi işlem ihtiyacı not alınarak değerlendirilmeye alınacaktır.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)
Çalışmamız tek merkezli, prospektif bir kohort çalışması olarak planlanmış olup, Ankara Şehir Hastanesi'nde iç hastalıkları ve gastroenteroloji servislerinde/yoğun bakımlarında yatan akut

kolanjit tanısı ile takip edilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar değerlendirilecektir.

Çalışmaya dahil edilen akut kolanjitli hastaların kolanjit şiddeti 2018-Tokyo rehberine göre belirlenecek olup şiddeti derece-III olan hastalar şiddetli akut kolanjit kabul edilecektir. Kolanjit etyolojisine göre hastalar ayrıca sınıflandırılmayacaktır. Hastalar 2018-Tokyo rehberine göre hastalık takibinde rutin olarak bakılan ve ilk 24 saatte bakılmış olan takip parametreleri ile şiddet ve prognoz açısından karşılaştırılacaktır. Ayrıca ikincil sonlanım noktası açısından belirlenen değişkenler incelenip analiz edilecektir.

Hastalar standart tedavilerini alacak olup çalışmamız için ek tedavi planlanmayacaktır.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların başvuru anından itibaren ilk 24 saatte alınan kan örneği santrifüj edilip elde edilen serum -80 derecede muhafaza edilecek ve yeterli hasta sayısına ulaşıldığında, Ankara Şehir Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarı bünyesinde, fotometrik yöntem ile interlökin-6 düzeyi çalışılacaktır.

Hastaların verilerine Ankara Şehir Hastanesi otomasyon sistemi(HICAMP) üzerinden ulaşılabilecek olup verilerin değerlendirilmesi Dr.Şifa KOÇ tarafından yapılacaktır.

Prospektif planlanan bu çalışmaya etik kurul onayından sonra başlanacak olup hedeflenen hasta sayısı elde edilene kadar devam edilecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Çalışmanın etki büyüklüğü 0,5, tip 1 hatası (α) 0,05, tip 2 hatası (β , 1-güç) 0,20 ve gücü 0,8 olarak belirlenmiş ve G*Power software programı ile gereken en az örnek sayısı hesaplanmıştır. Literatürde akut kolanjitli hastaların yaklaşık %25' inin ciddi hastalık ve kötü prognoza sahip olduğu bildirildiğinden, en az gereken örnek sayısı ciddi hastalık/kötü prognostik grupta 34, iyi prognostik grupta 100 olmak üzere toplam 134 vaka olarak belirlenmiş olup, çalışmada toplam en az 150 vakaya ulaşılması hedeflenmiştir.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için istatistical Package for Social Sciences (SPSS), version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılacaktır. Tanımlayıcı istatistikler bölümünde kategorik değişkenler sayı, yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ile sunulacaktır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilecektir. Normallik analizinin bir sonucu olarak sürekli değişkenlerin verileri normal dağılım gösteriyorsa, iki grup arasında karşılaştırmalı analiz için Bağımsız Örneklem T-testi kullanılacaktır. Normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U testi kullanılacaktır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, risk faktörlerinin tek değişkenli analiz yapılacaktır. İnterlökin-6 'nın prognostik performansını değerlendirmek için ROC eğrisi analizi ve eğri altında kalan alan analiz edilecektir. Klinik sonlanım noktaları için bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılacaktır.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)
Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.
13- Anahtar kelimeler (Key words)
Akut kolanjit, Şiddet, İnterlökin-6(IL-6), 2018-Tokyo rehberi(TG18)

Kontrol edilmiştir ve uygundur.
Tez Danışmanı Doç. Dr. İhsan ATEŞ

