



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA  
MERKEZİ**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT  
KOLESİTİT TANISI ALAN HASTALARDA  
DELTA NÖTROFİL İNDEKSİNİN HASTALIğIN  
ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDEKİ TANISAL TEST  
PERFORMANS ÖLÇÜTLERİNİN  
HESAPLANMASI**

**Dr. Ayşen EKER MARANGOZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
İSTANBUL/2023**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
ÜMRANIYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA  
MERKEZİ**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT  
KOLESİTİT TANISI ALAN HASTALARDA  
DELTA NÖTROFİL İNDEKSİNİN HASTALIĞIN  
ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDEKİ TANISAL TEST  
PERFORMANS ÖLÇÜTLERİNİN  
HESAPLANMASI**

**Dr. Ayşen EKER MARANGOZ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdullah ALGIN**

**Tez Danışmanı (Diğer): Uzm. Dr. Mehmet Muzaffer İSLAM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

*Asistanlık hayatımın başından sonuna kadar bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim çok kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Serkan Emre Eroğlu'na;*

*Asistanlık hayatım ve tez sürecimde bilgisi desteği ve tecrübesiyle bana yol gösteren hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Abdullah Algın'a;*

*Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe, beceri ve bilgilerini bizlere aktaran sayın hocalarım Doç. Dr. Gökhan Aksel, Doç. Dr. İbrahim Altunok ve Doç. Dr. Serdar Özdemir'e;*

*Asistanlık hayatımın başından itibaren abiliği ile her konuda hep yanımda olan, bilgisi, tecrübesi ve hekimliği ile örnek aldığıım, tez sürecimin her aşamasında bana yardımcı olan çok sevgili abim ve yardımcı tez danışmanım sayın Uzm. Dr. Mehmet Muzaffer İslam'a;*

*Ümraniye acile beraber başladığıım ve yol aldığıım, destekleri ve arkadaşlıkları ile bu dört yılı güzelleştiren canım eş kademlerime;*

*Hayatımın her anında yanımda olan, beni emekle yetiştiren, sevgilerini ve varlıklarını hep yanımda hissettiğim, tıp eğitiminden bugüne kadar tüm nazımı çeken annem Nihal Eker'e, babam Eyüp Eker'e ve olmasaydı çok eksik kalacağıım canım kardeşim İsmail Eker'e;*

*Asistanlık hayatım başta olmak üzere tüm hayatımın destekçisi olan, her anımda yanımda olan, tüm nazımı çeken, en büyük yol arkadaşım olan canım eşim Selçuk Marangoz'a*

*Teşekkür ederim.*

*Dr. Ayşen Eker Marangoz*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları Embriyolojisi.....	3
2.2. Safra Kesesi ve Safra Yolları Histolojisi .....	4
2.3. Safra Kesesi ve Safra Yolları Anatomisi .....	4
2.4. Safra Kesesi ve Safra Yolları Fizyolojisi.....	5
2.5. Safra Taşları (Kolelitiazis) .....	6
2.6. Akut Kolesistit .....	9
2.7. Delta Nötrofil İndeksi (DNI).....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
3.1 Çalışmanın Tasarımı.....	18
3.2 Çalışmanın Populasyonu.....	18
3.3 İstatistiksel Analiz.....	19
3.4 Sonlanım Ölçütü .....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	28

5.1.	Kısıtlılıklar .....	32
6.	SONUÇ .....	33
	KAYNAKÇA .....	34



## KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat amino transferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CBC: Tam kan sayımı

CRP: C-reaktif protein

DNI: Delta Nötrofil İndeksi

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi

GA: Güven aralığı

GGT: Gama glutamit transferaz

İv: İnvasküler

NSAİD: Non steroid antiinflamatuar ilaç

TPN: Total parenteral beslenme

USG: Ultrasonografi

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların temel tanımlayıcı özellikleri .....	22
Tablo 2. Kaydedilen değişkenlerin sonlanım grupları arasındaki univaryant analiz sonuçları .....	23
Tablo 3. Kolesistit gruplarının delta nötrofil indeks açısından karşılaştırılması.....	25
Tablo 4. Delta nötrofil indeksin 0.41 eşik değerine göre şiddetli kolesistit hastalarını öngörme performans ölçütleri .....	26
Tablo 5. Şiddetli kolesistit vakalarını öngörme açısından yapılan lojistik regresyon analizi .....	27



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Safra kesesi embriyolojisi .....	3
Şekil 2: Safra kesesi histolojisi .....	4
Şekil 3: Karaciğer ve safra kesesi anatomisi .....	5
Şekil 4. Hasta akış şeması .....	21
Şekil 5. Delta nötrofil indeksinin kolesistit ağırlığını öngörme performansı.....	25



## ÖZET

### **Acil Servise Başvuran Akut Kolesistit Tanısı Alan Hastalarda Delta Nötrofil İndeksinin Hastalığın Şiddetini Öngörmedeki Tanısal Test Performans Ölçütlerinin Hesaplanması**

**Giriş ve Amaç:** Akut kolesistit tanısı alan hastalarda ağır kolesistiti erken tanımak mortalite, morbidite ve gelecekte komplikasyonları azaltmak ve öngörebilmek için önemlidir. Şiddetli kolesistit vakaları sepsis, septik şok, organ yetmezliği sendromu gibi hayatı tehdit eden durumlara sebep olabilmektedir. Delta nötrofil indeksi (DNI) periferik dolaşımda immatür granülositleri gösteren bir belirteçtir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda; delta nötrofil indeksinin birçok enfektif ve enflamatuvar süreçlerde hastalığı tanıma ve şiddetini belirlemede bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Yapılan literatür taramasında DNI'nın WBC ve CRP gibi sık kullanılan akut faz reaktanlarından tanısal yetkinliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın birincil sonlanımı, acil servise başvuran akut kolesistit tanısı alan hastalarda delta nötrofil indeksinin hastalığın şiddetini öngörmedeki tanısal test performans ölçütlerinin hesaplanması olarak belirlendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız tek merkezli prospektif tanısal değerlendirilme çalışmasıdır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesinin acil servisine başvuran ve akut kolesistit tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar şiddetli kolesistit ve şiddetli olmayan kolesistit olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızın ana parametresi olan DNI değeri; olgunlaşmamış granülosit sayısının periferik dolaşımdaki toplam nötrofil sayısına oranı olarak hesaplanan bir laboratuvar indeksidir. Hastanemizde bulunan cihazda otomatik olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın verileri uygun istatistiksel testler ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kaydedilen değişkenler ağır kolesistit ve ağır olmayan kolesistit grupları arasında karşılaştırıldığında yaş, klor konsantrasyonu, hemoglobin düzeyi, nabız sayısı, pH, diyabetes mellitus varlığı ve hipertansiyon varlığı açısından sonlanım grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Ağır kolesistit olarak değerlendirilen hastaların delta nötrofil indeks ortancası 0.73 (0.42- 4), ağır olmayan

kolesistit olarak değerlendirilen hastaların delta nötrofil indeks ortancası 0.34 (0.2 – 0.66) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.006$ ) Delta nötrofil indeksinin ağır kolesistit vakalarını öngörme performansı ROC ile değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.807 (%95GA= 0.682 – 0.933) olarak hesaplandı. Delta nötrofil indeksi, optimal eşik değeri olan 0.41 düzeyinde dikotomize edildiğinde, ağır kolesistit vakalarını öngörme duyarlılığı %100 (%95GA= 59- 100), özgülüğü %57.9 (%95GA= 51.3 – 64.3), pozitif olabilirlik oranı 2.37 (%95GA=2.04 – 2.75), negatif olabilirlik oranı 0 ve doğruluğu %59.1 (%95GA= 52.6 – 65.4) olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Sonuç olarak; çalışmamız DNI'nın akut kolesistit hastalarının şiddetini öngörmeye kullanılabilir bir biyobelirteç olarak umut vadetmektedir. Tam kan sayımı tetkikinin içinden çalışılması, ekstra bir maliyet gerektirmemesi, hızlı çalışılabilmesi ve çoğu merkezde çalışılabilmesi sebebiyle DNI acil servislerde akut kolesistit tanısı alan hastalarda şiddetli hastalığı öngörmeye kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Delta nötrofil indeksi, akut kolesistit, şiddetli hastalık

## ABSTRACT

### **Calculation of Diagnostic Test Performance Criteria of Delta Neutrophil Index in Predicting the Severity of Disease in Patients with Acute Cholecystitis Presenting to the Emergency Department**

**Background:** Early recognition of severe cholecystitis in patients with acute cholecystitis is important to reduce and predict mortality, morbidity, and complications. Severe cases of cholecystitis can cause life-threatening conditions such as sepsis, septic shock, organ failure syndrome. Delta neutrophil index (DNI) is a marker for immature granulocytes in the peripheral circulation. Previous studies have shown that the delta neutrophil index can be used as a marker for the recognition and severity of disease in many infective and inflammatory processes. In the literature review, it has been shown that DNI has higher diagnostic competence than commonly used acute phase reactants such as WBC and CRP.

The primary outcome of this study was the calculation of the performance criteria of the delta neutrophil index as a diagnostic test to predict the severity of disease in patients with acute cholecystitis presenting to the emergency department.

**Material and Method:** Our study is a single-center prospective diagnostic evaluation study. Patients admitted to the emergency department of Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital and diagnosed with acute cholecystitis were included. Patients were classified as severe cholecystitis and non-severe cholecystitis. The DNI value, which is the main parameter of our study, is a laboratory index calculated as the ratio of the number of immature granulocytes to the total number of neutrophils in the peripheral circulation. It was calculated automatically on the device in our hospital. The data of our study were evaluated with appropriate statistical tests.

**Results:** When the recorded variables were compared between the severe cholecystitis and non-severe cholecystitis groups, statistically significant differences were found between the outcome groups in terms of age, chlorine concentration, haemoglobin level, pulse rate, pH, presence of diabetes mellitus and presence of hypertension. The median delta neutrophil index of patients with severe cholecystitis

was 0.73 (0.42 - 4), the median delta neutrophil index of patients with non-severe cholecystitis was 0.34 (0.2 - 0.66) and the difference was statistically significant ( $p=0.006$ ). When the predictive performance of the delta neutrophil index for severe cholecystitis cases was evaluated by ROC, the area under the curve (AUC) was calculated as 0.807 (95% CI= 0.682 - 0.933). When the delta neutrophil index was dichotomised at the optimal threshold of 0.41, its sensitivity for predicting severe cholecystitis cases was 100% (95% CI= 59-100), specificity 57.9% (95% CI= 51.3 - 64.3), positive likelihood ratio 2.37 (95% CI= 2.04 - 2.75), negative likelihood ratio 0 and accuracy 59.1% (95% CI= 52.6 - 65.4).

**Conclusion:** In conclusion, our study shows that DNI is promising as a biomarker that can be used to predict the severity of acute cholecystitis patients. DNI can be used to predict severe disease in patients diagnosed with acute cholecystitis in emergency departments because it can be performed from within the complete blood count, does not require an extra cost, can be performed rapidly and can be performed in most centers.

**Key Words:** Delta neutrophil index, acute cholecystitis, severity

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi, karaciğerin altında yer alan ve ince bağırsakta yağların sindirilmesine yardımcı olan safra sıvısını depolayan bir organdır (1). Safra kesesi hastalıkları dünyada erişkin nüfusun yaklaşık %15'ini etkileyen bir durumdur. Hastane ve acil servis başvurularının da yaygın sebeplerinden biridir (2). Safra kesesi taşı olan kişilerin çoğunda herhangi bir belirti görülmez. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülüp yaşla beraber safra taşı görülme sıklığı artmaktadır (3).

Safra kesesi ve safra kanallarının en yaygın hastalığı safra kesesi taşlarıdır. Safra kesesi taşlarının, safra kesesinde artan safra konsantrasyonu ve tıkanıklık sonucu olduğu öne sürülmektedir (4). Safra taşları genelde asemptomatik seyretse de bazı durumlarda sistik kanal tıkanarak safra akışı kısıtlanır. Bu durumlarda biliyer kolik veya akut kolesistit tablosu gelişir (5).

Safra kesesinin enflamasyonu akut kolesistit olarak tanımlanır. Akut kolesistit patofizyolojik olarak sistik kanalın tıkanması ile oluşur. Kolesistitin primer tedavisi kolesistektomi olup bazı durumlarda konservatif tedavi olarak oral ya da intravenöz antibiyoterapi tedavisi de uygulanabilmektedir (6).

Akut kolesistit tanısı görüntüleme, fizik muayene ve tetkik sonuçları ile birçok değışkene bağılı olarak koyulur. Tanı kriterleri en son 2018 yılında yayınlanan Tokyo Kılavuzuna göre belirlenmektedir. Tokyo kriterleri akut kolesistitte tanı koyma ve derecelendirme için kullanılmaktadır (7).

Kolesistit tanısı akut ve kronik kolesistit olarak kendi içinde iki gruba ayrılmaktadır. Akut kolesistit ise taşlı ve taşsız kolesistit olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Cerrahi ya da medikal tedavi ile akut kolesistit hastaları iyileşme sağlasa da ortalama %5-10 hasta grubunda akut kolesistit komplikasyonları görülebilmektedir. Bu komplikasyonların başlıcaları ; amfizematöz kolesistit, gangrenöz kolesistit, safra kesesi perforasyonu ve safra taşı ileusudur (4).

Delta nötrofil indeksi (DNI), olgunlaşmamış granülosit sayısının periferik dolaşımdaki toplam nötrofil sayısına oranı olarak hesaplanan bir laboratuvar indeksidir (8-9). Daha özel tanımlanırsa; olgun polimorfonükleer lökositlerin fraksiyonunun miyeloperoksidaz reaktif hücrelerin toplamından çıkarılmasıyla hesaplanır. Enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalıkların granüler lökosit farklılaşması sürecinde;

olgunlaşmamış granülosit oluşumu toplam periferik beyaz kan hücresi sayısındaki değişikliklerden önce olduğu için, bu durumlarda DNI'nın bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öngörülmüştür (8). DNI akut kolesistit düşündüğümüz tüm hastalarda istediğimiz tam kan sayımı tetkiki üzerinden ölçülen bir tetkik olduğu için ekstra bir maliyet gerektirmeden çalışılabilmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalara göre; DNI'nın farklı enfektif veya enflamatuvar hastalıkların tanısal ve prognostik bir belirteci olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir. DNI ilk önce sepsiste hastalığı öngörme ve prognozu belirlemede kullanılmaya başlandı. Sepsiste tanı ve prognozu öngörmede anlamlı olduğu görüldükten sonra çeşitli gastrointestinal hastalıklarda; akut divertikülit, akut apandisit, akut pankreatit ve ileus gibi bir çok durumda biyobelirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (10). Dissemine intravasküler pıhtılaşma, bakteriyemi, peritonit ve pnömoni hastalarında mortaliteyi öngörebilen tanısal bir belirteçtir (11).

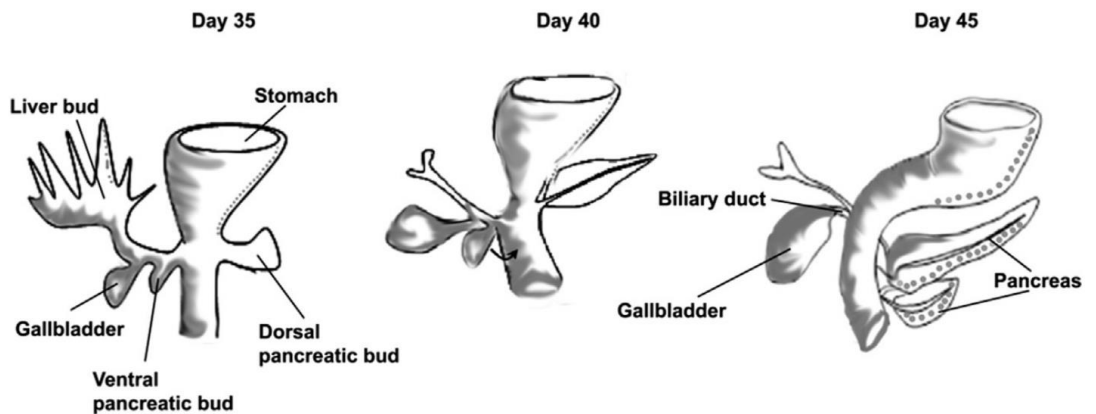
Yapılan literatür taramasına göre; DNI'nın acil servise başvuran enfektif ve enflamatuvar süreçlerin erken tanısında ve prognozu öngörmede kullanılacak bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. DNI; çabuk sonuçlanması ve ekstra bir maliyeti olmaması sebebiyle acil servise kullanılabilirliği yüksek bir parametredir. Ancak yapılan çalışmalar az sayıda olup yetersizdir. Biz yaptığımız bu çalışma ile acil servise başvuran ve akut kolesistit tanısı alan hastalarda DNI'nın şiddetli kolesistiti öngörmedeki başarısını analiz etmeyi planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Safra kesesi batın sağ üst kadranda bulunan; yaklaşık 4 cm genişliğinde ve 10 cm uzunluğunda olan, safrayı depolayan ve konsantre eden bir organdır. Görevi, safrayı ince bağırsağa bırakarak yağ moleküllerinin parçalanmasına ve sindirimine yardımcı olmaktır. Bu işlev parasempatik sinir sistemi ve hormonlar, özellikle de kolesistokinin tarafından düzenlenir (12). Safra kesesinin yapısal ve fonksiyonel işlevlerini olumsuz etkileyebilecek birçok sebep vardır. Bunlardan bazıları; yüksek yağlı diyet, safra taşları, obezitedir.

### 2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları Embriyolojisi

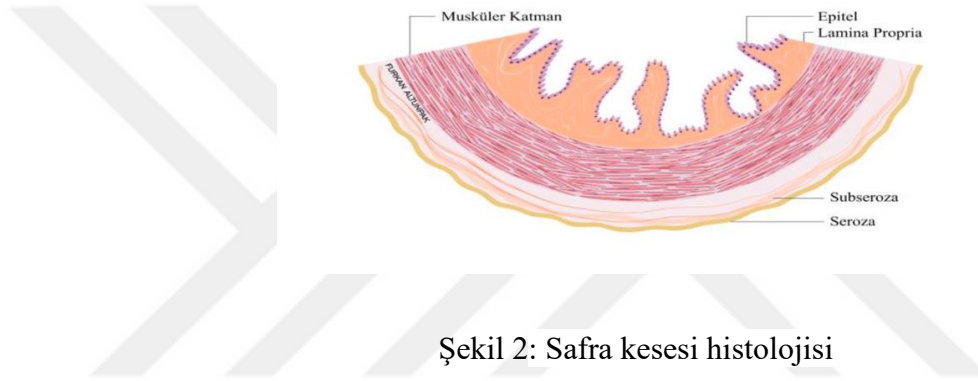
Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları, gebeliğin üçüncü ve dördüncü haftalarında ön bağırsağın kaudal bölgesindeki hepatik divertikülden gelişmeye başlar. Hepatik divertikül, endodermal tabakadan gelişen ve septum transversumu çevreleyen mezenşim içine uzanan bir yapıdır. Karaciğer ve intrahepatik safra yolları hepatik divertikülün kranial kısmından (pars hepatica), safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları ise hepatik divertikülün kaudal kısmından (pars sistika) oluşmaktadır. İntrauterin 12. Haftadan itibaren karaciğer hücrelerinde safra üretimi başlamaktadır (13).



Şekil 1. Safra kesesi embriyolojisi (14)

## 2.2. Safra Kesesi ve Safra Yolları Histolojisi

Safra kesesi tek katlı, kolumnar epitelten oluşmuştur. Tubuloalveolar glandlar safra kesesinin içine mukus salgırlar. Epitel dokudan sonra sırasıyla; lamina propria, muskuler tabaka, subseroza ve seroza tabakası bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde bulunan mükülaris mukoza ve submukoza tabakaları safra kesesinde bulunmamaktadır. Safra kesesi fundusunun dış tabakası ile karaciğerle temas etmeyen kese yüzeyleri, karın zarına dokunan ve kan ile lenf damarlarını içeren kalın bir seröz zar ile kaplıdır. Karaciğerle temas eden yüzeyler ise ile kaplanmıştır (15).

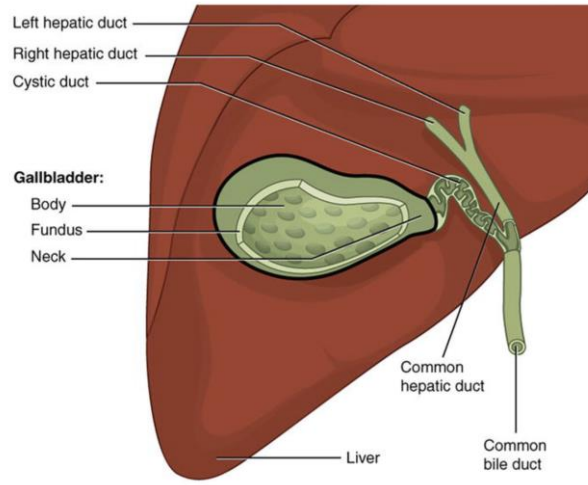


Şekil 2: Safra kesesi histolojisi

## 2.3. Safra Kesesi ve Safra Yolları Anatomisi

Safra kesesi; batın sağ üst kadranda karaciğerin sağ lobunun alt kısmında yer alan, karaciğerde üretilen safrayı depolayan ve ihtiyaç halinde bağırsağa salınımını sağlayan bir organdır. Yaklaşık olarak 30-50 ml sıvı depolama kapasitesi vardır.

Safra kesesi anatomik olarak dört bölümde incelenir: fundus, gövde, infundibulum ve boyun. Fundus, karaciğer seviyesinin üzerine uzanan yuvarlak şekilli bir yapıdır. Yapısal olarak düz kastan meydana gelmiştir. Korpus ise depolamanın yapıldığı safra kesesinin en geniş ve elastik kısmıdır. Korpusu sistik kanala bağlayan anatomik kısım boyun olarak adlandırılır. İnfundibulum ise boyun bölgesinde yer alan kese görünümü almış kısımdır (16). Luschka kanalı olarak bilinen yapılar karaciğerden safra kesesine direk safra taşımakla görevlidirler. Bu kanallar kolesistektomi sonrası oluşan bir komplikasyon olan biliomaya neden olabilir (17).



Şekil 3: Karaciğer ve safra kesesi anatomisi (12)

Sağ hepatik arterin bir dalı olan sağ sistik arter safra kesesinin kanlanmasını sağlar. Venöz drenaj ise genellikle doğrudan karaciğer yoluyla olur ya da büyük bir sistik ven yoluyla portal vene drene olur. Kesenin lenfatik drenajı iki ana yoldan çölyak düğümlerine ve üst retropankreatikoduodenal düğüme geçer. Subserozal ve submukozal lenfatikler safra kesesini Lund'un kistik lenf düğüme veya Calot üçgeninde yer alan Calot düğüme boşaltır (18).

Safra kesesinin nöronal iletimi vagus ve çölyak pleksus üzerinden gerçekleşir. Karaciğer, safra kesesi ve safra yollarından kaynaklanan uyarılar, sempatik afferent lifler aracılığıyla splanknik sinirler boyunca iletilir ve biliyer kolik ağrıya neden olur (19).

#### 2.4. Safra Kesesi ve Safra Yolları Fizyolojisi

Safra kesesinin işlevi, sindirim sırasında duodenuma salınan safrayı depolamak ve konsantre etmektir. Safra, karaciğer tarafından sürekli olarak üretilen alkali bir sıvıdır ve birincil işlevi suda çözünmedikleri için lipidlerin sindirimine ve emilimine yardımcı olmaktır. İnsan vücudu günde 500-1000 ml arasında safra üretmektedir.

Safra sıvısı; Kolesterol, bilirubin, su, safra tuzları, fosfolipidler ve iyonlardan oluşur. Safraya atılan kolesterol vücuttaki kolesterolün çoğunu ortadan kaldırır (20). Vücuttaki safra üretimi ve salınımı hormonal, nörolojik ve kimyasal değişkenler ile kontrol edilmektedir.

Mideden salınan aminoasitler ve yağ asitleri, duodenumda bulunan I hücrelerini uyarırlar ek olarak I hücreleri oddi sfinkterinin gevşemesine sebep olurlar. Bu uyarım ile I hücreleri kolesistokinin (CCK) hormonunu salgılayarak; safra salınımını aktive ederler. Safra asitlerinin yaklaşık %80'lik bir kısmı bağırsaklarda geri emilmektedir. Bu geri emilim terminal büyük oranda terminal ileumda olup buradan albümine bağlanarak karaciğere geri taşınmaktadır. Safra asitlerinin geri kalanı kalın bağırsakta anaerobik bakteriler tarafından dehidroksilasyona uğratılır ve geri emilimi sağlar (20).

## **2.5. Safra Taşları (Kolelitiazis)**

Safra kesesi hastalıkları nüfusun yaklaşık dörtte birini etkileyen ve yaygın görülen bir hastalık grubudur. Safra kesesi hastalıklarının çoğunun sebebi ise safra taşlarıdır (kolelitiazis). Safra taşlarının prevalansı yüksek olmasına rağmen çoğunluğu asemptomatik olup %90'lık bir kısmı tanı sonrası semptom oluşturmamaktadır. Buna rağmen, safra taşı hastalığına bağlı semptomlar hastaneye yatış ve sağlık hizmeti kullanımı için önde gelen gastrointestinal nedenlerden biridir (21).

Safra kesesi taşları genellikle safranın safra kesesinden yeterince boşaltılamamasından oluşur. Safra, safra kesesinden tam olarak boşaltılmadığında çamur olarak çökebilir ve bu da safra kesesi taşlarına dönüşebilir. Safra kanalındaki darlıklar veya neoplazmlar gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanan biliyer tıkanıklık da safra taşlarına yol açabilir (5).

Safra taşları kolesterol, tuzları, proteinler ve müsin gibi farklı ana maddelerden oluşabilir. Kolelitiazisin en yaygın nedeni kolesterolden zengin safradan kolesterolün çökmesidir. Safra taşlarının ikinci en yaygın şekli pigmentli safra taşlarıdır. Bunlar kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasından oluşur ve siyah renktedir. Üçüncü safra taşı türü, kalsiyum karbonat veya kalsiyum fosfat gibi kalsiyum substratları, kolesterol ve

safranın bir kombinasyonu olan karışık pigmentli taşlardır. Dördüncü taş türü kalsiyum taşlarıdır. Bunlar hiperkalsemisi olan hastalarda serum kalsiyumunun çökmesine bağlı olabilir. Genellikle bu hastalarda eş zamanlı böbrek taşı da bulunur (5).

Safta taşı oluşumuna yatkınlığa sebep olan risk faktörlerinden bazıları şunlardır; ileri yaş, kadın cinsiyet, genetik yatkınlık, diyabet, gebelik, hiperlipidemi, obezite, hızlı kilo kaybı, crohn hastalığı ve bazı ilaçlar (östrojenler, fibratlar, somatostatin analogları, oral kontraseptifler).

Bazı durumlarda ise safra taşı oluşma riskinin azaltıldığı gösterilmiştir. Bunlar; sebze, meyve ve lif bakımından zengin bir diyet, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağların tüketilmesi, günlük fındık ve kahve tüketimi, fiziksel aktivite ve statin grubu ilaç kullanımıdır (22).

Safra taşlarının tanısında altın standart görüntüleme yöntemi, noninvaziv olması ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olması sebebiyle ultrasonografidir (USG) (23).

### **2.5.1. Asemptomatik Koletitiazis**

Asemptomatik safra taşı olan hastaların çoğunda tedavi gerekmez. Hastalar genellikle takiple yönetilebilir ve daha sonra semptomlar gelişirse kolesistektomi planlanabilir (24). Bazı riskli gruplar hariç güncel uygulama standardı kolesistektomiye yalnızca semptomlar veya komplikasyonlar ortaya çıktıktan sonra önermektedir.

Asemptomatik taşlarda elektif kolesistektomi düşünülecek durumlar şunlardır;

- Kanser riski yüksek olan porselen kese veya 3 cm den büyük safra kesesi taşı
- Pigment taşı oluşturan ve kolesistit gelişme riski yüksek olan orak hücreli anemi gibi hemolitik anemiler
- İmmün sistemin baskılandığı durumlar (23).

### 2.5.2. Semptomatik Koletitiiazis

Biliyer kolik; genellikle safra kanallarında geçici olarak tıkanma sonucu ortaya çıkan ve kendiliğinden düzelen ağrıyı ifade eder. Kolik ağrı, tipik olarak safra kesesinin kasılmasına neden olan büyük, yağlı bir yemek yedikten sonra "gelip giden" ağrı olarak tariflenir. Safra kanallarının uzun süreli tıkanması veya safra ağacına bir taşın tam olarak sıkışması, sonunda kolesistit veya kolanjite yol açacak ve bu ağrı sürekli ve artarak devam eder (25).

Biliyer kolik hastalarında tipik olarak epigastrik bölgede ve sağ üst kadranda ağrı olur. Komplike olmuş hastalarda ek olarak bulantı kusma ve ağrının sırta yansması eşlik eder. Biliyer kolik hastalarında genelde ateş eşlik etmez. Kolesistit ve ya kolanjitin septik şoka ilerlemesi durumunda ateş, hipotansiyon ve taşikardi görülür (25).

Yapılan tetkiklerde; tam kan sayımı (CBC) ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren bir metabolik panel bakılmalıdır. Akut kolesistit veya kolanjit gibi daha ciddi safra kesesi patolojilerini ekarte etmek için bu testler yapılmalıdır. Yüksek beyaz kan hücreleri (WBC) sayımı ile akut kolesistit veya kolanjit şüphesi artar. Direkt bilirubin, AST, ALT, ALP ve GGT gibi karaciğer enzimlerinin yükselmesi safra kanalında bir taş veya tıkanıklık olduğunu düşündürür. Safra kesesi veya sistik kanal içindeki taşlar, biliyer kolikten kolesistite ilerlemediği sürece tipik olarak herhangi bir laboratuvar anormalliği oluşturmaz (26).

Biliyer kolik tedavisinde akut kolesistit veya kolanjite olduğu gibi enfeksiyöz bir etioloji yoksa antibiyotik kullanımı önerilmez. Oral ursodeoksikolik asit safra taşlarının çözülmesine yardımcı olması için kullanılır. Biliyer kolik hastalarının kesin hastaneye yatırılma endikasyonu yoktur. Düşük yağlı diyet, ağrı kontrolü ve antiemetikler ile semptomatik olarak iyileşme sağlanırsa, hasta ayaktan kolesistektomi için takip edilebilirler (27).

## 2.6. Akut Kolesistit

Safra kesesi, karaciğerin altında bulunan ve ince bağırsaktaki yağların sindirilmesine yardımcı olan bir sıvı olan safrayı depolayan bir organdır. Akut kolesistitin tipik belirtileri arasında karının sağ üst kadranda ağrı, ateş ve mide bulantısıdır. Akut kolesistit en yaygın olarak safra kesesinden ince bağırsağa giden kanalın safra taşları tarafından tıkanması ve safra birikimi nedeniyle safra kesesinin şişmesiyle ortaya çıkar. İnsanların yaklaşık %5 ila %10'unda safra taşı olmaksızın akut kolesistit gelişir (akalkülöz kolesistit) (1).

### 2.6.1. Akalkülöz Kolesistit

Akalkülöz kolesistit, safra kesesi boşalmasının disfonksiyonu veya kesenin hipokinezisinden kaynaklanan bir kolesistit şeklidir. Nadiren akut olarak ortaya çıksa da akalkülöz kolesistit tipik olarak daha sinsi bir şekilde ortaya çıkar. Akalkülöz kolesistit, daha tipik olan taşlı hastalığa kıyasla yüksek perforasyon ve nekroz riski taşıyan, yaşamı tehdit eden bir hastalıktır (28).

Birçok durum safra kesesi işlev bozukluğuna neden olabilir. Uzun süreli açlık, total parenteral beslenme (TPN) ve ciddi kilo kaybı akalkülöz kolesistit insidansını artırabilmektedir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar veya büyük ameliyatlardan ya da inme, kalp krizi, sepsis, ciddi yanıklar ve geniş çaplı travma gibi diğer ciddi rahatsızlıklardan iyileşen hastalar akalkülöz kolesistit gelişimi açısından daha yüksek risk altındadır. Safra kesesinin uyarılmamasına bağlı safra kesesi stazı, safra tuzlarının yoğunlaşmasına ve organ içinde basınç oluşmasına neden olur. Bu da iskemi, basınç nekrozu ve nihayetinde perforasyona yol açar. Bu durum ayrıca Escherichia coli, Klebsiella, Bacteroides, Proteus, Pseudomonas ve Enterococcus faecalis gibi enterik patojenlerin üremesini ve çoğalmasını artırır (29).

Akalkülöz kolesistitli hastaların tedavisinde herhangi bir işlem yapılmadan önce stabilize edilmeleri gerekir. Stabil olmayan hastalarda, safra kesesine perkütan drenaj tüpü yerleştirilmesi düşünülebilir. Diğer bir seçenek de safra kesesini açmak için ERCP yoluyla stent yerleştirilmesidir.

Tedavide geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanması önerilir. Ancak bu her zaman etkili değildir. Antibiyotiklerin basınçlı safra kesesine penetrasyonu minimaldir, ancak herhangi bir sistemik bakteriyeminin tedavisine yardımcı olurlar.

Akalkülöz kolesistit yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir durumdur. Akalküloz kolesistit komplikasyonları; safra kesesi perforasyonu, safra kesesi kangreni ve sepsisdir. Hastalığın bildirilen mortalitesi hastanın yaşına bağlı olarak %30-%50 arasında değişmektedir. Mortal seyretmeyen hastalarda tedavi sonrası iyileşme uzun sürede olmaktadır (30).

### **2.6.2. Akut Taşlı Kolesistit**

#### **Epidemiyoloji**

Akut kolesistit insidansı dünya genelinde 50 yaş altı bireylerde yaklaşık 100.000'de 6.300, 50 yaş üstü bireylerde ise 100.000'de 20.900'dür. Akut kolesistit insidansı yaş ile birlikte artmaktadır (31).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) akut kolesistit prevalansı her 100.000 kişide yaklaşık 369'dur. ABD'de yapılan kapsamlı bir araştırmaya dayanan nüfus temelli istatistiklerden tahmini olarak hesaplanmıştır. Yine aynı çalışmaya göre akut kolesistitin mortalitesi yaklaşık %0,6 olarak hesaplanmıştır (32). Oransal olarak kadınlarda yatkınlık daha yüksektir.

Dünya çapında rapor edilen vakalara bakıldığında ; Amerika ve Avrupa'da, Asya ve Afrika'ya kıyasla daha yüksek oranda safra yolu hastalığı görülmektedir (32).

#### **Etiyoloji**

Akut kolesistit etiyojisinde en sık görülen sebep safra taşı varlığıdır. İleri yaş, kadın cinsiyet, gebelik, yağlı beslenme, obezite ve ilaçlar da kolesistite sebep olabilmektedir.

## **Patofizyoloji**

Sistik kanalın tıkanması veya safra kesesinin boşalma mekaniğinin bozulması ile akut kolesistit meydana gelir. Bununla birlikte, biliyer koliğin aksine, akut kolesistit gelişimi tek başına sistik kanal tıkanıklığı ile tam olarak açıklanamamaktadır. Enflamatuvar mediyatörler safra kesesi enflamasyonuna yanıt olarak salınır ve enflamasyonu daha da yaygınlaştırır. Safra kesesi kasılması ve sıvı emiliminde rol oynayan prostaglandinler bu süreçte merkezi bir rol oynamaktadır. Prostaglandin hipotezi, prostaglandin inhibitörlerinin intralüminal safra kesesi basıncını azaltabildiği ve biliyer koliği hafifletebildiği gözlemiyle desteklenmektedir (33).

Akut biliyer kolesistit vakalarının bir kısmının patogeneğinde safrada oluşan bakteriyel enfeksiyonların varlığı da rol oynamaktadır. Akut kolesistit vakalarının yalnızca %50-75'inde kültürlerde pozitif sonuç bulunmuştur. Enfekte safradan izole edilen en yaygın türler *Escheria coli* olmuştur, *Enterococcus*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* de izole edilen türler arasındadır(33).

## **Anamnez ve Fizik Muayene**

Akut kolesistitli hastalar tipik olarak, en sık sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede olmak üzere karın ağrısı ile hastane başvurusunda bulunurlar. Genellikle ağrının ilk başlangıcından bir saat veya daha uzun süre önce yağlı gıda alımı öyküsü vardır. Ağrı sağ omuza veya sırtta yayılabilir. Eşlik eden şikayetler arasında ateş, bulantı, kusma ve iştahsızlık yer alabilir.

Fizik muayene sağ üst kadranda hassasiyeti, murphy bulgusu eşlik edebilir. Murphy bulgusunu kontrol etmek için, muayene eden kişi karaciğer kenarının hemen altındaki safra kesesi fossa bölgesini palpe ederken hastadan derin nefes alması istenir. Derin inspirasyon safra kesesinin muayene eden parmaklara doğru inmesine ve baskı yapmasına neden olur, bu da akut kolesistitli hastalarda genellikle rahatsızlığın artmasına ve hastanın nefesini tutmasına yol açar. Murphy bulgusu akut kolesistit için yüksek bir duyarlılığa sahiptir ancak spesifik değildir(34).

Özellike kronik kolesistiti olan hastalarda akut döneme geçtiği zaman kese duvarı fibrozise gitmiş olacağı için izole sağ üst kadran ağrısı olmayıp spresifik olmayan yaygın karın ağrısına eşlik eden bulantı kusma görülebilir. Yaşlı hastalar ve diyabetli hastalarda ise sıklıkla ateşin olmaması ve sadece belirsiz semptomlarla birlikte lokalize hassasiyet gibi atipik semptomlar görülebilmektedir.

### **Görüntüleme ve Laboratuvar Tetkikleri**

Akut kolesistit düşünülen hastalarda CBC, CRP ve karaciğer fonksiyon testleri ve metabolik paneli de içeren tetkikler alınmalıdır. Bu hastalarda artmış lökosit ve nötrofil sayısına eşlik eden yüksek crp değeri ve artmış karaciğer enzimleri görülmektedir. Bilirubin değerinde iki kat ve üzerinde artış koledok kanalında safra taşı olduğuna işaret etmektedir. Akut pankreatit tanısını dışlayabilmek için amilaz ve lipaz değerlerine bakılmalıdır.

Amfizematöz kolesistit hastalarında klostridiyal enfeksiyondan kaynaklanan hemolize bağlı hafif ila orta derecede konjuge olmayan hiperbilirubinemi oluşabilir.

Akut kolesistit tanısında altın standart görüntüleme yöntemi abdominal ultrasonografidir. Düşük maliyeti, kullanım kolaylığı, ulaşılabilirliği ve yüksek sensitivitesi ile ilk önce USG ile değerlendirme önerilmektedir. Safra kesesi duvar kalınlığında artış, safra kesesi transvers boyutunda artış, perikolesistik sıvı oluşumu ve safra taşları bu durumla ilgili yaygın bulgulardır. USG sırasında prob safra kesesine baskı yaptığında bölgede şiddetli ağrı hissedilmesi olan sonografik Murphy belirtisi, kolesistit tanısında önemli bir bulgudur.

Akut kolesistit vakalarında hepatobiliyer tarama önerilir. Bu tarama safra kesesi fonksiyonunu veya kistik kanal tıkanıklığını göstermekte önceliklidir. Fakat acil servislerde her zaman USG bulunamaması sebebiyle; genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) taraması acil serviste istenen ilk görüntülemedir. BT'nin USG'ye göre üstün kısmı ise olası komplikasyonlar için tanısal olmasıdır (35).

## **Tanı**

Akut kolesistit tanısı ve ciddiyeti Tokyo Kılavuzu tarafından belirlenmektedir. İlk olarak 2007 yılında yayımlanan ve daha sonra 2013 ve 2018 yıllarında revize edilen Tokyo Kılavuzu tanı kriterleri açısından 2013 yılından beri değişmemiştir. Sırasıyla %91 duyarlılık ve %97 özgüllüğe sahiptir (7).

### **Akut kolesistit tanısında Tokyo Kriterleri**

#### **A. Lokal enflamasyonu belirtileri**

- 1)Murphy bulgusu
- 2)Sağ üst kadranda ağrı, hassasiyet

#### **B. Sistemik enflamasyonu belirtileri**

- 1)Ateş
- 2)Yüksek C reaktif protein (CRP)
- 3)Yüksek WBC

#### **C. Görüntüleme bulguları**

- 1)Akut kolesistit ile uyumlu görüntüleme bulguları

A ve B grubundan birer kriter varlığında akut kolesistit tanısı şüpheli olup, C grubundan bir kriter eklendiğinde kesin tanıya koyulmaktadır (7).

### **Akut kolesistit şiddetini belirlemede Tokyo Kriterleri**

Tokyo kriterlerine göre akut kolesistit hafif orta ve ağır olmak üzere üç grupta incelenir.

Hafif kolesistit (evre 1): Organ hasarı olmaksızın safra kesesinde minimal patolojiler olan ve evre 2 ve 3 kolesistit grubuna girmeyen hasta grubu olarak tanımlanır.

Orta kolesistit (evre 2): Kolesistit tanısına eşlik eden aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması

Murphy pozitifliği, Lökositoz varlığı ( $>18.000/mm^3$ ), şikayetin 3 günden uzun sürmesi, ve belirgin lokal enflamasyonu bulguları (gangrenöz kolesistit, perikolesistitk apse, hepatik apse, amfizematöz kolesistit, biliyer peritonit)

Ağır kolesistit (evre 3): kolesistit tanısına eşlik eden aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması

İnotrop desteği gerektiren hipotansiyon, bilinç değişikliği, renal disfonksiyon( oligüri,  $kr > 2.0$  mg/dl), hepatik disfonksiyon (PT-INR  $> 1.5$ ), hematolojik disfonksiyon (platelet sayısı  $< 100.000$ )

Şiddetli kolesistit; perforasyon, peritonit, gangren, apse ya da amfizematöz kolesistit gibi komplike olan durumlardan herhangi birinin varlığı şeklinde tanımlanmaktadır (36).

### **Ayırıcı Tanı**

Akut kolesistit düşünülen hastaların ayırıcı tanısında birçok gastrointestinal sistem hastalığı bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; abdominal aort anevrizması, akut gastrit, mezenter iskemi, piyelonefrit, apandisit, biliyer kolik, kolanjiokarsinom, kolanjit, safra kesesi tümörleri, safra kesesi mukoseli, safra taşı, karaciğer apsesi, Fitz-Hugh Curtis Sendromu ve peptik ülser hastalığıdır.

### **Komplikasyonlar**

Gangrenöz kolesistit, pankreatit, perforasyon, ampiyem ve amfizematöz kolesistit, peritonit, sepsis potansiyel komplikasyonlardandır (37). Gangrenöz kolesistit olan hastalarda durum safra kesesi perforasyonuna dönüşebilir. Sağ üst

kadran palpasyonunda krepitasyon ve görüntülemeye gazın safra kesesi duvarında lokalize olması amfizematöz hastalık için pozitif bulgudur ve acil kolesistektomi gerektirir. Amfizematöz kolesistit %70 oranında erkeklerde ve %20' oranında diyabetiklerde görülür (35).

Nadir görülen bir komplikasyon olan Safra Taşı İleusu ; çoğunlukla 2,5 cm'den daha büyük olan bir safra taşının kolesistoenterik fistülden geçişi ile mekanik barsak tıkanıklığı gelişimine yol açabilir (38).

### **Tedavi**

Akut kolesistitin tedavisi, tablonun ciddiyetine ve komplikasyonların varlığına göre planlanır. Komplike olmayan vakalar ayakta tedavi edilebilmektedir; komplike vakalar ve ya komplike olma ihtimali olan vakalarda ise hastaneye yatış ve takibinde cerrahi ihtiyacı olabilmektedir (39).

Akut kolesistitte primer tedavi cerrahidir. Antibiyoterapi alan ve destek tedavi almasına rağmen bazı hasta gruplarında acil kolesistektomi endikasyonu oluşur. Bu durumlar; perfore kolesistit, gangrenöz kolesistit, amfizematöz kolesistit, septik tabloya ilerleyen tedaviye yanıtız hasta grubu acil kolesistektomi endikasyonudur. Bazı hasta grupları ise öncesinde 3 gün antibiyoterapi verilip kontrol laboratuvar tetkikleri ve fizik muayene ile acil ve ya elektif kolesistektomi kararı verilir (33).

Akut kolesistit tanısı alan hastalarda destekleyici tedavi başlanmalıdır. Destekleyici tedavide intravenöz (iv) hidrasyon, antibiyoterapi ve ağrı palliasyonu vardır. Ağrı için öncelikli olarak NSAID grubu, ihtiyaç halinde opioid grubu tercih edilir (1). Yeterli analjeziye rağmen semptomların ilerlemesi, hastalığın klinik olarak ilerlediğini gösterir ve bu da yüksek riskli hastalarda ameliyat veya safra kesesi drenajı gibi müdahalelere ihtiyaç duyulacağına işaret eder.

Akut kolesistit enflamatuvar bir süreçtir fakat safra stazının bir sonucu olarak enfektif durumlar da tabloya eşlik edebilir. Akut kolesistit hastalarında antibiyoterapi profilaktik olarak başlanması önerilir. En son yayınlanan Tokyo Kılavuzuna göre

(2018) septik tablo düşünölen hastalarda ilk bir saatte; stabil seyreden hastalarda ise ilk 6 saatte antibiyoterapi başlanması önerilmiştir (40).

Toplum kaynaklı hafif orta şiddetli akut kolesistit vakalarının tedavisinde antibiyoterapi olarak sefazolin, sefuroksim veya seftriakson tercih edilir. Ciddi fizyolojik bozukluğa neden olan akut kolesistitler, ileri yaş ve bağışıklık bozukluğu olan hastalarda ise; meropenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, levofloksasin veya sefepim+ metronidazol önerilmektedir (41).

### **Mortalite ve Morbidite**

Komplike olmayan akut kolesistitli hastalar için prognoz iyi seyirlidir. Mortalite oranları çok düşüktür. Gecikmiş vakalarda safra kesesinde perforasyon veya gangren oluşabilir. Akalkülöz kolesistitli hastalarda mortalite %20-50 arasında değişmekte olup taşlı kolesistite göre çok yüksektir. Şiddetli akut kolesistit vakalarında, yoğun iltihaplanma ameliyatı zorlaştırabilir ve safra kanalının yaralanmasına neden olabilir, bu da önemli bir morbidite sebebidir.

### **2.7. Delta Nötrofil İndeksi (DNI)**

DNI, olgunlaşmamış granüosit sayısının periferik dolaşımdaki toplam nötrofil sayısına oranı olarak hesaplanan bir laboratuvar indeksidir (42). Daha spesifik olarak, olgun polimorfonükleer lökositlerin fraksiyonunun miyeloperoksidaz reaktif hücrelerin toplamından çıkarılmasıyla hesaplanır.

Olgunlaşmamış granüositlerin oluşumu, enfeksiyöz veya enflamatuar hastalıkların granüler lökosit farklılaşması sürecinde toplam periferik lökosit sayısındaki değişikliklerden önce geldiğinden, DNI bu koşullar için bir biyobelirteç olarak dikkat çekmiştir. DNI'nın, çeşitli enfektif veya enflamatuar hastalıkların tanısı ve prognozu için yeni bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir (43). DNI hesaplamak için altın standart teknik akış sitometrisidir. Çok genç granüositler dışında, CD11 ile akış sitometrisi analizi immatür granüositleri saptar ve DNI'yı hesaplar (10).

Yapılan çalışmalara göre; acil serviste kullanılan başlangıç DNI değeri, akut pankreatit, akut apandisit, akut divertikülit ve mekanik bağırsak tıkanıklığı gibi çeşitli

gastrointestinal hastalıklarda prognozu ve şiddeti ölçmede faydalı bulunmuştur (44-46)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız; tek merkezli prospektif tanısal değerlilik çalışması olarak planlanmıştır. 10.03.2022 tarihinde yapılan Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu toplantısında B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/96 sayılı onay formu ile çalışmamızın etik onayı alınmıştır. Çalışmamıza 15.03.2022/15.01.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesinin acil servisine başvuran ve akut kolesistit tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız STARD (The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) kılavuzuna göre planlanmış ve yine buna uygun yazılmıştır.

#### **Akut Kolesistit, Şiddetli Akut Kolesistit ve DNI Tanımı**

##### **Akut kolesistit:**

- Sağ üst kadranda hassasiyeti
- Ateş, CRP artışı, WBC artışı
- Akut kolesistit düşündürecek görüntüleme bulgusu olarak sınıflandırıldığında

1 ve 2. gruptan birer kriter varlığında akut kolesistit tanısı şüpheli olup, 3. gruptan bir kriter eklendiğinde kesin tanı koydurmaktadır.

**Şiddetli kolesistit;** perforasyon, peritonit, gangren, apse ya da amfizematöz kolesistit durumlarından herhangi birinin varlığı şeklinde tanımlanmaktadır (36).

**DNI:** Olgunlaşmamış granülosit sayısının periferik dolaşımdaki toplam nötrofil sayısına oranı olarak hesaplanan bir laboratuvar indeksidir. Hastanemizde bulunan cihazda otomatik olarak hesaplanmıştır.

#### 3.2 Çalışmanın Populasyonu

Dahil etme kriterleri; 18 yaş üzeri acil servise başvuran ve Tokyo kriterlerine göre akut kolesistit tanısı alan hastaların tamamı

Dışlama kriterleri; Akut kolesistit tanı kriterlerini sağlamayan hastalar, bilinen hematolojik hastalığı olanlar, kronik kolesistitler, gebe hastalar ve veri eksikliği olan hastalar.

### **3.2.1 Örneklem Büyüklüğünün hesaplanması**

Örneklem büyüklüğü G-Power (Statistical Power Analyses for Windows, Version 3.1.9.2. Universitat Düsseldorf, Germany) ile hesaplandı. Benzer bir çalışmada, ağır olmayan 351 (%92.6) akut kolesistit hastasının delta nötrofil indeksi %9.1 (5.2-12.3), ağır 28 (%7.4) akut kolesistit hastasının delta nötrofil indeksi ise %0.7 olarak hesaplanmıştır(44). Örneklem büyüklüğü hedefi; çift taraflı  $\alpha = 0.05$  olacak şekilde, %80 güce ulaşmak için 162 hastadan oluşan bir hasta sayısına ihtiyaç duyulacağı bulundu. %10'luk bir hata payı da buna eklendiğinde toplamda 178 hastaya ihtiyaç duyulacağı hesaplandı.

### **3.3 İstatistiksel Analiz**

Analize dahil edilen hastaların istatistiği için SPSS (IBM Corp. Released 2019 IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Sapiro Wilk ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan sürekli veriler ortalama ( $\pm$  standart sapma) ile ifade edildi ve gruplar arası karşılaştırma için Student-T testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca (%25 – %75 çeyreklikler) ile ifade edildi ve gruplar arası karşılaştırma için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler frekans (%) ile ifade edildi ve gruplar arası karşılaştırmalar için Ki-Kare, gerekli yerlerde Fisher Exact testi kullanıldı.

Delta nötrofil indeksinin şiddetli kolesistit vakalarını öngörmedeki tanısal değerliliği için Receiver Operating Characteristics analizi yapıldı ve eğri altında kalan alan hesaplandı. Youden indeksine göre duyarlılık ve özgüllüğün toplamının en yüksek olduğu nokta “optimal eşik değer” olarak belirlendi ve bu eşik değere göre delta nötrofil indeksinin tanısal performans ölçütleri hesaplandı.

Lojistik regresyon analizi için binary logistics forced entry metodu kullanıldı. Univaryant analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan ve veri eksikliği

olmayan değişkenler modele alındı. Birbiri ile yüksek korelasyon gösteren değişkenler modelden dışlandı. Modelin fitliği Hosmer Lemeshow ile test edildi. Değişkenlerin model içindeki değeri Wald istatistiği ile değerlendirildi. Regresyon analizi sonucunda  $p<0.05$  olarak saptanan değişkenler “bağımsız prediktör” olarak isimlendirildi.

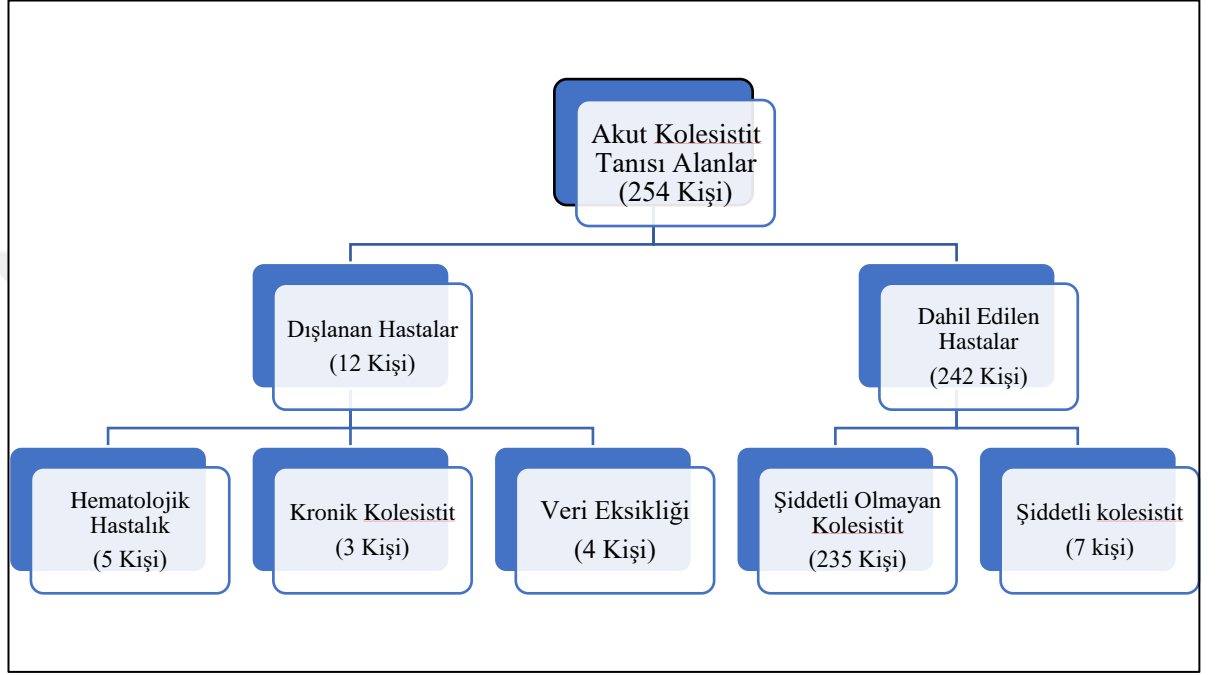
İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak belirlendi.

### **3.4 Sonlanım Ölçütü**

Çalışmanın birincil sonlanımı delta nötrofil indeksinin, perforasyon, peritonit, gangren, apse ya da amfizematöz kolesistit durumlarından herhangi birinin varlığı şeklinde tanımlanan şiddetli kolesistit gelişme riskini öngörme performansının değerlendirilmesi olarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Dahil etme kriterlerini sağlayan 254 sayıda hastadan toplamda 12 tanesi; 5 tanesi hematolojik hastalık, 4 tanesi veri eksikliği 3 tanesi kronik kolesistit olması sebebiyle dışlandı ve son analize 242 hasta dahil edildi (şekil 4).



şekil 4. Hasta akış şeması

Hastaların yaş ortalaması 59 ( $\pm 16$ ) olarak hesaplandı ve 121'i (%50) kadındı. Bütün hastaların başvuru anında bilinci ağık ve GKS 15 idi. Hastaların 55'inde (%22.7) diyabet, 90'ında (%37.2) hipertansiyon, 46'sında (%19) koroner arter hastalığı, 12'sinde (%5) konjestif kalp yetmezliği, 2'sinde (%0.8) kronik karaciğer yetmezliği, 15'inde (%6.2) ise kronik böbrek yetmezliği vardı. Tokyo kriterlerine göre 20 hasta (%8.3) grade 3, 123 hasta (%50.8) grade 2, 99 hasta (%40.9) grade 1 olarak değerlendirildi. 90 hasta (%37.2) acil kolesistektomiye alındı. 7 hasta (%2.9) şiddetli (komplike) kolesistit, 32 hasta (%13.2) kötü sonlanım olarak değerlendirildi ve 5 hasta (%2.7) hastane içinde öldü. Hastaların temel tanımlayıcı özellikleri **tablo 1**'de özetlendi.

Tablo 1. Hastaların temel tanımlayıcı özellikleri

	<b>Ortanca (%25-75 çeyreklik) / Ortalama (±Standart sapma) / N(%)</b>
<b>Yaş</b>	59 (±16)
<b>Cinsiyet (kadın)</b>	121 (%50)
<b>Glasgow Koma Skalası</b>	15 (15 – 15)
<b>Sistolik tansiyon (mmHg)</b>	130 (117 - 146)
<b>Diyastolik tansiyon(mmHg)</b>	76 (65 - 85)
<b>Nabız (atım/dk)</b>	86 (76 - 94)
<b>SpO2 (%)</b>	97 (95 - 98)
<b>Hemoglobin</b>	12.9 (±2)
<b>Beyaz küre sayısı</b>	11.2 (8.3 – 14.5)
<b>Nötrofil sayısı</b>	8.6 (6 – 11.9)
<b>Lenfosit sayısı</b>	1.43 (0.93 – 2.02)
<b>Eozinofil sayısı</b>	0.06 (0.02 – 0.14)
<b>İmmatür granülosit sayısı</b>	0.03 (0.01 – 0.07)
<b>Platelet sayısı</b>	260 (209 - 318)
<b>C-Reaktif Protein</b>	29 (7 - 97)
<b>Glukoz</b>	128 (104 - 158)
<b>INR</b>	1.1 (1 – 1.2)
<b>BUN</b>	30.2 (23 – 41.3)
<b>Kreatinin</b>	0.83 (0.68 – 1.05)
<b>Sodyum</b>	138 (136 - 140)
<b>Potasyum</b>	4.3 (4 – 4.6)
<b>Klor</b>	100 (98 - 103)
<b>Aspartat aminotransferaz</b>	54 (23 - 191)
<b>Alanin aminotransferaz</b>	45 (20 - 195)
<b>Direkt bilürubin</b>	0.61 (0.27 – 1.51)
<b>İndirekt bilürubin</b>	0.54 (0.3 - 1)
<b>Laktat dehidrogenaz</b>	313 (236 - 412)
<b>Gama glutamil dehidrogenaz</b>	111 (34 - 354)
<b>Amilaz</b>	62 (40 - 170)
<b>Lipaz</b>	35 (22 - 223)
<b>Alkalen fosfataz</b>	123 (87 - 199)
<b>pH</b>	7.4 (7.37 – 7.43)
<b>HCO3</b>	24.4 (22.4 – 26.8)
<b>Baz açığı</b>	0 (-1.95 – 1.75)
<b>Laktat</b>	1.75 (1.40 – 2.26)
<b>Diyabete Mellitüs</b>	55 (%22.7)
<b>Hipertansiyon</b>	90 (%37.2)
<b>Koroner arter hastalığı</b>	46 (%19)
<b>Konjestif kalp yetmezliği</b>	12 (%5)
<b>Kronik karaciğer yetmezliği</b>	2 (%0.8)
<b>Kronik böbrek yetmezliği</b>	15 (%6.2)
<b>Aktif malignite</b>	14 (%5.8)

<b>Tokyo kriterleri</b>	
<b>Grade 1</b>	99 (%40.9)
<b>Grade 2</b>	123 (%50.8)
<b>Grade 3</b>	20 (%8.3)
<b>Acil kolesistektomi</b>	90 (%37.2)
<b>Yoğun bakım yatışı</b>	27 (%11.2)
<b>Hastane içi mortalite</b>	5 (%2.7)
<b>Kötü sonlanım</b>	32 (%13.2)
<b>Şiddetli (komplike) kolesistit</b>	7 (%2.9)
<b>Delta nötrofil indeksi</b>	0.35 (0.2 – 0.69)

Kaydedilen değişkenler şiddetli kolesistit ve şiddetli olmayan kolesistit grupları arasında karşılaştırıldığında yaş, klor konsantrasyonu, hemogloblin düzeyi, nabız sayısı, pH, diyabetes mellitus varlığı ve hipertansiyon varlığı açısından sonlanım grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Söz konusu değişkenleri univaryant analiz sonuçları tablo-2’de özetlendi.

Tablo 2. Kaydedilen değişkenlerin sonlanım grupları arasındaki univaryant analiz sonuçları

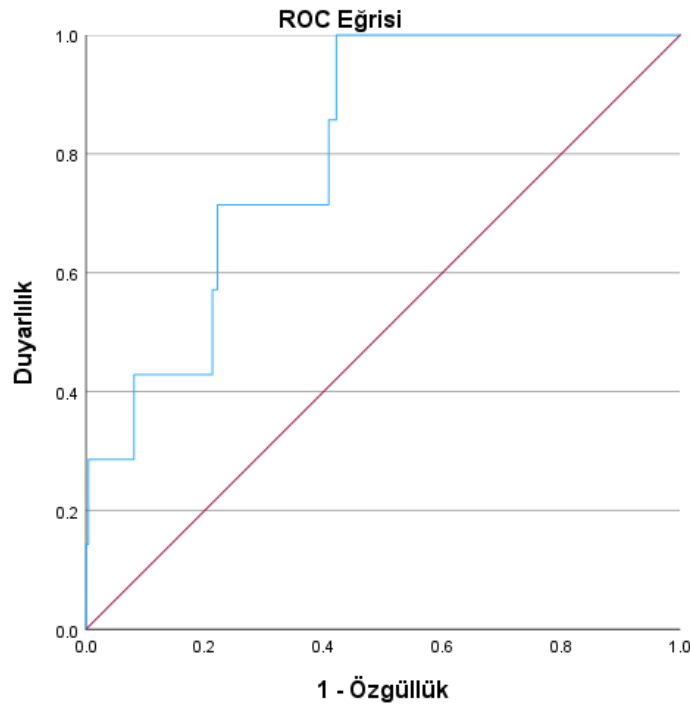
	Ortanca (%25-75 çeyreklik) / Ortalama (±Standart sapma) / N(%)		p değeri
	Şiddetli olmayan kolesistit	Şiddetli kolesistit	
<b>Yaş</b>	58 (±17)	67 (±9)	<b>0.040</b>
<b>Cinsiyet (kadın)</b>	118 (%50.2)	3 (%42.9)	0.500
<b>Sistolik tansiyon (mmHg)</b>	133 (±22)	134 (±51)	0.933
<b>Diyastolik tansiyon (mmHg)</b>	76 (65 - 85)	54 (50 - 106)	0.334
<b>Nabız (atım/dk)</b>	86 (76 - 92)	96 (89 - 102)	<b>0.011</b>
<b>SpO2 (%)</b>	97 (96 - 98)	94 (92 - 98)	0.151
<b>Hemogloblin</b>	13 (±1.9)	10.2 (±3.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Beyaz küre sayısı</b>	11.1 (8.2 – 14.5)	13.7 (12.1 – 22.4)	0.101
<b>Nötrofil sayısı</b>	8.5 (6 – 11.9)	11 (5.6 – 12.1)	0.405
<b>Lenfosit sayısı</b>	1.43 (0.91 – 2.03)	1.42 (1.03 – 1.85)	0.880
<b>Eozinofil sayısı</b>	0.06 (0.02 – 0.15)	0.03 (0 – 0.11)	0.349

<b>İmmatür granülosit sayısı</b>	0.03 (0.01 – 0.07)	0.08 (0.05 – 0.38)	<b>0.002</b>
<b>Platelet sayısı</b>	257 (209 - 317)	297 (175 - 384)	0.478
<b>C-Reaktif Protein</b>	28.2 (6.6 – 97.2)	61.9 (11.8 - 257)	0.414
<b>Glukoz</b>	128 (104 - 158)	136 (90 - 160)	0.637
<b>INR</b>	1.1 (1.03 – 1.2)	1.08 (1.02 – 1.32)	0.979
<b>BUN</b>	29.8 (22.9 – 40.7)	43 (34.7 – 53.3)	0.054
<b>Kreatinin</b>	0.82 (0.67 – 1.03)	1.24 (0.77 – 1.54)	0.080
<b>Sodyum</b>	138 (136 – 140)	135 (130 - 138)	0.080
<b>Potasyum</b>	4.3 (4.01 – 4.64)	4.34 (3.91 – 4.67)	0.872
<b>Klor</b>	100.5 (98.2 – 102.9)	93.9 (90.6 – 99.5)	<b>0.002</b>
<b>Aspartat aminotransferaz</b>	57 (23 - 192)	22 (16 - 187)	0.137
<b>Alanin aminotransferaz</b>	45 (20 - 198)	19 (10 - 151)	0.102
<b>Direkt bilürubin</b>	0.61 (0.26 – 1.49)	0.63 (0.32 – 2.6)	0.602
<b>İndirekt bilürubin</b>	0.53 (0.3 – 0.98)	0.62 (0.22 – 0.82)	0.850
<b>Laktat dehidrogenaz</b>	316 (236 - 414)	309 (236 - 386)	0.972
<b>Gama glutamil dehidrogenaz</b>	110 (34 - 353)	154 (9 - 436)	0.827
<b>Amilaz</b>	63 (40 - 186)	58 (42 - 62)	0.251
<b>Lipaz</b>	35 (21 - 230)	42 (29 - 53)	0.795
<b>Alkalen fosfataz</b>	118 (87 – 198)	220 (88 - 592)	0.086
<b>pH</b>	7.40 (7.37 – 7.43)	7.47 (7.44 – 7.55)	<b>0.009</b>
<b>HCO<sub>3</sub></b>	24.4 (22.5 – 26.8)	24.3 (18.3 - 31)	0.944
<b>Baz açığı</b>	0 (-1.95 – 1.7)	0.25 (-4.18 – 7.6)	0.778
<b>Laktat</b>	1.75 (1.43 – 2.26)	1.39 (1.13 – 2.23)	0.287
<b>Diyabetes Mellitüs</b>	51 (%21.7)	4 (%57.1)	<b>0.049</b>
<b>Hipertansiyon</b>	84 (%35.7)	6 (%85.7)	<b>0.012</b>
<b>Koroner arter hastalığı</b>	43 (%18.3)	3 (%42.9)	0.128
<b>Konjestif kalp yetmezliği</b>	11 (%4.7)	1 (%14.3)	0.303
<b>Kronik karaciğer yetmezliği</b>	2 (%0.9)	0 (%0)	0.943
<b>Kronik böbrek yetmezliği</b>	14 (%6)	1 (%14.3)	0.365
<b>Aktif malignite</b>	13 (%5.5)	1 (%14.3)	0.345

Şiddetli kolesistit olarak değerlendirilen hastaların delta nötrofil indeks ortancası 0.73 (0.42- 4), şiddetli olmayan kolesistit olarak değerlendirilen hastaların delta nötrofil indeks ortancası 0.34 (0.2 – 0.66) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.006, tablo-3**). Delta nötrofil indeksinin şiddetli kolesistit vakalarını öngörme performansı ROC ile değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.807 (%95GA= 0.682 – 0.933) olarak hesaplandı (**Şekil 5**).

Tablo 3. Kolesistit gruplarının delta nötrofil indeks açısından karşılaştırılması.

		Şiddetli olmayan kolesistit	Şiddetli kolesistit	p değeri
<b>Delta Nötrofil İndeks</b>		0.34 (0.2 – 0.66)	0.73 (0.42 - 4)	<b>0.006</b>



Şekil 5. Delta nötrofil indeksinin kolesistit şiddetini öngörme performansı.

Delta nötrofil indeksi, optimal eşik değeri olan 0.41 düzeyinde dikotomize edildiğinde, şiddetli kolesistit vakalarını öngörme duyarlılığı %100 (%95GA= 59-100), özgüllüğü %57.9 (%95GA= 51.3 – 64.3), pozitif olabilirlik oranı 2.37 (%95GA=2.04 – 2.75), negatif olabilirlik oranı 0 ve doğruluğu %59.1 (%95GA= 52.6 – 65.4) olarak hesaplandı (**tablo 4**).

Tablo 4. Delta nötrofil indeksin 0.41 eşik değerine göre şiddetli kolesistit hastalarını öngörme performans ölçütleri

<b>Eğri altında kalan alan</b>	0.807 (0.682 – 0.933)
<b>Duyarlılık</b>	%100 (59 - 100)
<b>Özgüllük</b>	%57.9 (51.3 – 64.3)
<b>Pozitif olabilirlik oranı</b>	2.37 (2.04 – 2.75)
<b>Negatif olabilirlik oranı</b>	0
<b>Pozitif prediktif değer</b>	%6.6 (5.7 – 7.6)
<b>Negatif prediktif değer</b>	%100
<b>Doğruluk</b>	%59.1 (52.6 – 65.4)

%95 GA tabloda sunulmuştur

Univaryant analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan ve veri eksiği olmayan değişkenler multivaryant analize dahil edildi. Lojistik regresyon modelinden hemoglobin ile yüksek korelasyon gösteren hemotokrit, delta nötrofil indeksi ile yüksek korelasyon gösteren immatür granülosit sayısı değişkenleri dışlandı. Delta nötrofil indeks, yaş, hemoglobin, klor konsantrasyonu, diyabetes mellitus ve hipertansiyon değişkenleri ile oluşturulan son model fit bulundu ve vakaların %97.9'unu doğru sınıflamayı başardı (Hosmer Lemeshow p=0.999). Model içinde delta nötrofil indeks ve klor konsantrasyonu, şiddetli kolesistit vakalarını öngörme konusunda bağımsız prediktör olarak bulundu (sırayla **p=0.020**, **p=0.032**) (**tablo 5**).

Tablo 5. Şiddetli kolesistit vakalarını öngörme açısından yapılan lojistik regresyon analizi

	<b>Beta katsayısı</b>	<b>Wald istatistiği</b>	<b>p değeri</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>%95 güven aralığı</b>
<b>Delta nötrofil indeks</b>	1.132	5.381	<b>0.020</b>	3.102	1.192 – 8.075
<b>Klor</b>	-0.279	4.606	<b>0.032</b>	0.756	0.586 – 0.976
<b>Hemoglobin</b>	-0.494	3.304	0.069	0.610	0.359 – 1.039
<b>Hipertansiyon</b>	1.968	0.957	0.328	7.155	0.139 – 368
<b>Yaş</b>	0.009	0.058	0.809	1.009	0.935 – 1.089
<b>Diyabetes Mellitüs</b>	0.217	0.023	0.880	1.242	0.075 – 20.620
<b>Sabit sayı</b>	27.384	5.665	0.017	-	-

## 5. TARTIŞMA

Yaptığımız literatür incelemesinde delta nötrofil indeksinin birçok akut enfektif ve enflamatuvar süreçte şiddeti ve prognozu öngörmeye anlamlı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. Özellikle olarak akut kolesistit hasta grubunda delta nötrofil indeksinin hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede başarısını değerlendiren az sayıda çalışma olduğunu farkettilik. Biz çalışmamızda acil servise başvuran akut kolesistit hastalarında delta nötrofil indeksinin hastalık şiddetini belirlemedeki etkisini prospektif olarak inceledik.

Çalışmamızda şiddetli kolesistit olan hastaların delta nötrofil indeks ortancası, şiddetli olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur ve iyi bir tanisal performans sergilemiştir. Optimal eşik olan 0.41 değerinde %100 duyarlılık ve 0 negatif olabilirlilik oranına ulaşılıyor olmasına rağmen seçiciliği de %57.9 gibi yüksek bir değerde kalmayı başarmıştır. Ayrıca univaryant analizde anlamlı çıkan diğer altı olası prediktör ile birlikte lojistik regreyon analizi yapıldığında bağımsız prediktör olarak bulunmuştur. Bütün bu sonuçlar bize DNI'nın akut kolesistit hastalarında ağır hastalığı öngörme konusunda faydalı bir prediktör olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre şiddetli kolesistit olarak değerlendirilen hastaların DNI ortancası 0.73 (0.42- 4), ağır olmayan kolesistit olarak değerlendirilen hastaların DNI ortancası 0.34 (0.2 – 0.69) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.006). Literatür taramasında iki adet delta nötrofil indeksi ile akut kolesistit ilişkisini inceleyen çalışma bulduk. 2019 yılında Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 yıl içerisinde acil servise başvuran 379 hasta retrospektif olarak taranarak dahil edilmiş. Bu çalışmada primer sonlanım olarak DNI'nın ağır kolesistit vakalarını öngörmedeki başarısına bakılmıştır. Sekonder sonlanımda ise CRP ve WBC değerlerinin DNI ile karşılaştırıldığında ağır kolesistiti öngörmesi analiz edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre DNI ağır kolesistit vakalarını öngörmeye istatistiksel anlamlı olup p değeri <0,001 olarak bulunmuştur ve çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda DNI'nın şiddetli kolesistit vakalarını öngörme performansı ROC ile değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.807 (%95GA= 0.682 – 0.933) olarak hesaplandı. Lee ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (AUC) 0.977 (%95A= 0.956–0.990) bulunmuş olup çalışmamızla benzerlik göstermektedir (10). DNI'nın akut kolesistit ile ilişkisini inceleyen bir diğer çalışma ise Ünsal ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yapılmış olup bu çalışmada DNI'nın komplike olan akut kolesistit hastalarını tanımadaki performansı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada DNI komplike kolesistiti öngörmeye anlamlı bulunmuştur. P değeri <0,001 olup DNI ortancası 0,2 (0,1-0,3) bulunmuştur. Çalışmamızda DNI ortancası 0.34 (0.2 – 0.69) bulunmuştur. Aynı çalışmada WBC anlamlı bulunurken p< 0,001 CRP ve albümin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( sırasıyla p değerleri 0,053/ 0,099) (36). Ünsal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ROC analizi yapılmış olup eğri altında kalan alan (AUC) 0.775 (%95GA= 0,722 – 0,829) bulunmuş olup çalışmamıza benzerlik göstermiştir.

Bizim çalışmamızda ve yaptığımız literatür taramasında benzer çıkan sonuçlara göre DNI komplike olan (perfore kolesistit, gangrenöz kolesistit, peritonit, apse ya da amfizematöz kolesistit) ve/ veya hemodinamik ansızabil olan akut kolesistit hastalarını öngörmeye kullanılacak bir biyobelirteç olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumları öncelikle olarak tanımak istememizin sebebi şiddetli olmayan akut kolesistit vakalarına göre bu hasta grubunun mortalite ve morbidite riskinin daha yüksek olmasıdır (47).

DNI'nın kolesistitte olduğu gibi birçok enfektif ve enflamatuar süreçte prognozu belirlemede kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır (48). 2022 yılında Peneva ve arkadaşları tarafından yapılan “Sepsisin bir erken göstergesi olarak DNI” isimli çalışmada DNI sepsis tanısı koymakta anlamlı bir belirteç olarak bulunmuştur (AUC 0.764, 95% CI 0.650-0.878, p=0.0001). Yine aynı çalışmada DNI; hastaların durumunun ciddiyeti, organ disfonksiyonu ve IL-8 belirteci ile anlamlı bulunmuştur (49). 2012 yılında Seok ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; “DNI sepsis tanısı alan hastalarda tanısal ve prognostik bir belirteç olabilir mi?” diye çalışılmış ve sonuçlara göre DNI; sadece tanı koymada değil aynı zamanda ağır sepsisi olan hastaları öngörmeye de anlamlı bulunmuştur (50).

2023 yılında İslam ve arkadaşları tarafından yapılan DNI'nın şiddetli pankreatiti tanımadaki başarısını değerlendikleri çalışmalarında; Şiddetli akut

pankreatit gelişen hastaların delta nötrofil indeksi ortancası 0,5 (0,29 ila 1,1) olarak bulunmuştur. Şiddetli olmayan hastalar için bu değer 0,2 (0,1 ila 0,41) idi ve sonuç grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (51). Pakreatit ve DNI ile ilgili 2019 yılında Kim ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada şiddetli akut pakreatit hastalarını öngörmeye DNI istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada yapılan lojistik regresyon testine göre sonuç anlamlı çıkmış olup DNI arttığında şiddetli pankreatit riski de arttığı görülmüştür (52).

2021 yılında Covid-19 sebepli Yoğun bakım (YBÜ) yatışı olan hastalarda 30 günlük mortaliteyi öngörmeye DNI'nın değerliliği ölçülmüş olup mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0,003$ ) (53). Bu çalışmaya göre DNI YBÜ'de olan Covid-19 mortalitesi öngörmeye prognostik bir parametre olarak değerlendirilebileceği söylenmiştir (53).

Çalışmamızda yaş ve şiddetli akut kolesistit istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna sebep olacak durumlardan bir tanesi ileri yaş ile safra taşı oluşumuna yatkınlık olduğu olabilir. Bir başka sebep olarak yaş ile komorbid hastalıkların varlığı akut kolesistit vakalarında komplikasyon riskini arttırabilir(54). Yaşa bağlı olarak şiddetli kolesistit oranının artmasının sebebi; akut kolesistitin primer tedavisi cerrahi olsa da özellikle 65 yaş üstü hasta grubunda cerrahi komplikasyonlar düşünülüp konservatif tedavi seçilebileceği için, primer tedavi olmayan (cerrahi) hastalarda şiddetli kolesistit görülme oranı artmış olabilir (55-57).

Bizim çalışmamızda düşük hemoglobin (Hgb) ve şiddetli akut kolesistit ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaptığımız literatür çalışmasında akut kolesistit ve Hgb ilişkisini gösteren bir çalışma bulamadık. 2021 yılında yapılan bir çalışmada kronik siroz hastalarında kolesistektomi yapılan hastalar incelenmiş ve bu çalışmaya göre kolesistektomi yapılan hastaların ameliyat öncesi Hgb değerleri ile morbiditeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (58). Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda nabız yüksekliği ve şiddetli kolesistit arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı çıkmıştır. Yaptığımız literatür çalışmasında nabız ve kolesistit arasında çoğu çalışmada anlamlı sonuç çıkmamıştı. Barak ve arkadaşlarının 2009

yılında yaptığı çalışmada akut kolesistitin konservatif tedavisinde klinik ve radyolojik parametreler değerlendirilmiş olup sonuçlarına göre; taşikardisi olan hastaların kolesistektomiye gitme orası daha yüksek bulunmuştur (59). Bu durumun taşikardinin hemodinamiyi korumak için yapılan fizyolojik bir yanıt olduğu düşünülebilir. Bir diğer taraftan kolesistit enfektif bir süreç olup ateşi olan hastalarda taşikardi enfektif cevap olarak gelişmiş olabilir.

Çalışmamızda hipertansiyonu ve diyabeti olan hastalar ağır kolesistit açısından anlamlı bulunmuştur. 2021 yılında yapılan bir çalışmada akut kolesistit hastalarında; diyabet varlığı ile hipertansiyon ve arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (60). Yine yapılan birçok çalışmada diyabetik hastaların akut kolesistite daha yatkın ve komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (61-62). Diyabetik hastalarda akut kolesistit gelişme riski yüksektir ve hastalık daha komplike seyretme eğilimindedir. Diyabetik hasatlar yine benzer şekilde cerrahi sonrası dönemde de komplikasyon riskinin yüksek olduğu grup olup bu nedenlerle diyabetik hasatlarla şiddetli kolesistit arasında bir ilişki saptanmış olabileceğini düşünüyoruz. Yaptığımız literatür çalışmasında hipertansiyonun şiddetli akut kolesistit ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda düşük klor seviyesi şiddetli kolesistiti öngörmeye anlamlı çıkmıştır. Yaptığımız literatür taramasında klor ve şiddetli kolesistit arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. bulantı ve kusma akut kolesistit semptomlarından (63). Biz bu duruma kusmanın sebep olabileceğini düşündük. Çalışmamızda bulantı kusma varlığını araştırmadık fakat bulantı ve kusmanın kolesistit hasatlarında sık görülen bir semptom olmasından dolayı şiddetli vakaların daha çok kusma eğiliminde olması sebebiyle düşük klorun bu sebeple olabileceği fikrindeyiz. Çalışmamızda şiddetli kolesistit vakalarında pH değerinin yüksek olması da istatistiksel anlamlı gelmiş olup; klor kaybına bağlı pH artışı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda lökosit sayısı şiddetli kolesistiti öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bizce bunu sebebi bizim örneklem grubumuz sadece kolesistit hastaları olduğu için ve lökositoz akut kolesistit tanısında kullanılan bir parametre olduğu için tüm hasta gruplarında yüksek olması beklendiği için iki grup arasında anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

## 5.1.Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesi tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Sonuçlarımızın genellenebilirliğinin arttırabilmek için çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlılığı da semptomların başlangıcı ile acil servise başvuru arasındaki zaman dilimine ilişkin bilgi eksikliğidir. Bu bilgi, enflamatuvar sürecin başlangıcı hakkında değerli bilgiler sağlayabilir ve DNI'nın tanısal performansının daha kapsamlı bir şekilde yorumlanmasını kolaylaştırabilir.

Çalışmamızda DNI yalnızca acil servise ilk başvuru sırasında ölçülmüştür ve DNI değerleri takip sırasında ve tedavi sonrasında analiz edilmemiştir. Bu nedenle, DNI'nın klinik ilerleme ve tedavi yanıtını değerlendirmek için ek çalışmalara gerek vardır.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamız DNI'nın akut kolesistit hastalarının şiddetini öngörmeye kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak umut vadetmektedir. Tam kan sayımı tetkikinin içinden çalışılması, ekstra bir maliyet gerektirmemesi, hızlı çalışabilmesi ve çoğu merkezde çalışabilmesi sebebiyle DNI acil servislerde akut kolesistit tanısı alan hastalarda şiddetli hastalığı öngörmeye kullanılabilir. Sonuçlarımızın genellenebilirliğinin artırabilmek için çok merkezli çalışmalar öneriyoruz.

Çalışmamızda DNI yalnızca acil servise ilk başvuru sırasında ölçülmüştür ve DNI değerleri takip sırasında ve tedavi sonrasında analiz edilmemiştir. Bu nedenle, DNI'nın klinik ilerleme ve tedavi yanıtını değerlendirmek için ek çalışmalara gerek vardır.

## KAYNAKÇA

1. Walter K. Acute Cholecystitis. JAMA. 19 Nisan 2022;327(15):1514.
2. Figueiredo JC, Haiman C, Porcel J, Buxbaum J, Stram D, Tambe N, vd. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. BMC Gastroenterol. 08 Aralık 2017;17(1):153.
3. Jones MW, Weir CB, Ghassemzadeh S. Gallstones (Cholelithiasis). İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 27 Ekim 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459370/>
4. Fried GM. Textbook of surgery. The biological basis of Modern Surgical Practice. Can J Surg. Haziran 1998;41(3):252-3.
5. Jones MW, Weir CB, Ghassemzadeh S. Gallstones (Cholelithiasis). İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 28 Ekim 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459370/>
6. Burmeister G, Hinz S, Schafmayer C. [Acute Cholecystitis]. Zentralbl Chir. Ağustos 2018;143(4):392-9.
7. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, vd. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. Ocak 2018;25(1):41-54.
8. Jeong HM, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Delta Neutrophil Index for the Prediction of Prognosis in Acute Gastrointestinal Diseases; Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. J Clin Med. 15 Nisan 2020;9(4):1133.
9. Kratz A, Maloum K, O'Malley C, Zini G, Rocco V, Zelmanovic D, vd. Enumeration of nucleated red blood cells with the ADVIA 2120 Hematology System: an International Multicenter Clinical Trial. Lab Hematol Off Publ Int Soc Lab Hematol. 2006;12(2):63-70.
10. Lee SJ, Park EJ, Lee KJ, Cha YS. The delta neutrophil index is an early predictive marker of severe acute cholecystitis. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. Kasım 2019;51(11):1593-8.
11. Soh JS, Lim SW. Delta neutrophil index as a prognostic marker in emergent abdominal surgery. J Clin Lab Anal. Temmuz 2019;33(6):e22895.
12. Ozkan M. The Gallbladder and Extrahepatic Biliary Tract: Anatomy

and Variations. İçinde: Gallbladder - Anatomy, Pathogenesis, and Treatment [Working Title] [Internet]. IntechOpen; 2023 [a.yer 02 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://www.intechopen.com/online-first/1146997>

13. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract. *Surg Clin North Am*. Nisan 2014;94(2):203-17.

14. Sahu S, Joglekar M, Yang S, Hardikar A. Cell Sources for Treating Diabetes. İçinde 2011.

15. Abou-Khalil JE, Bertens KA. Embryology, Anatomy, and Imaging of the Biliary Tree. *Surg Clin North Am*. Nisan 2019;99(2):163-74.

16. Sato T, Ito M, Sakamoto H. Pictorial dissection review of the lymphatic pathways from the gallbladder to the abdominal para-aortic lymph nodes and their relationships to the surrounding structures. *Surg Radiol Anat SRA*. Eylül 2013;35(7):615-21.

17. Oulad Amar A, Kora C, Jabi R, Kamaoui I. The Duct of Luschka: An Anatomical Variant of the Biliary Tree - Two Case Reports and a Review of the Literature. *Cureus*. 25 Nisan 2021;13(4):e14681.

18. Sato T, Ito M, Sakamoto H. Pictorial dissection review of the lymphatic pathways from the gallbladder to the abdominal para-aortic lymph nodes and their relationships to the surrounding structures. *Surg Radiol Anat SRA*. Eylül 2013;35(7):615-21.

19. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. GALLBLADDER AND BILIARY TRACT ANATOMY. *J Surg Arts*. 01 Haziran 2009;2(2):12-9.

20. Jones MW, Small K, Kashyap S, Deppen JG. Physiology, Gallbladder. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 03 Kasım 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482488/>

21. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, vd. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. Aralık 2015;149(7):1731-1741.e3.

22. Zhang YP, Li WQ, Sun YL, Zhu RT, Wang WJ. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Eylül 2015;42(6):637-48.

23. Lee BJH, Yap QV, Low JK, Chan YH, Shelat VG. Cholecystectomy

for asymptomatic gallstones: Markov decision tree analysis. *World J Clin Cases*. 16 Ekim 2022;10(29):10399-412.

24. Warttig S, Ward S, Rogers G, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 30 Ekim 2014;349:g6241.

25. Sigmon DF, Dayal N, Meseha M. Biliary Colic. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 03 Kasım 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430772/>

26. Naim H, Hasan SA, Khalid S, Abbass A, DSouza J. Clinical Cholecystitis in the Absence of the Gallbladder. *Cureus*. 9(11):e1834.

27. Demehri FR, Alam HB. Evidence-Based Management of Common Gallstone-Related Emergencies. *J Intensive Care Med*. Ocak 2016;31(1):3-13.

28. Iqbal S, Khajinoori M, Mooney B. A case report of acalculous cholecystitis due to *Salmonella paratyphi B*. *Radiol Case Rep*. 13 Eylül 2018;13(6):1116-8.

29. Thampy R, Khan A, Zaki IH, Wei W, Korivi BR, Staerkel G, vd. Acute Acalculous Cholecystitis in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies and Prognostic Importance of Gallbladder Ultrasound Findings. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. Ocak 2019;38(1):51-61.

30. Jones MW, Ferguson T. Acalculous Cholecystitis. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 03 Kasım 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459182/>

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. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):981-96.

33. Lam R, Zakko A, Petrov JC, Kumar P, Duffy AJ, Muniraj T. Gallbladder Disorders: A Comprehensive Review. *Dis--Mon DM*. Temmuz 2021;67(7):101130.

34. Singer AJ, McCracken G, Henry MC, Thode HC, Cabahug CJ. Correlation among clinical, laboratory, and hepatobiliary scanning findings in patients

with suspected acute cholecystitis. *Ann Emerg Med*. Eylül 1996;28(3):267-72.

35. Jones MW, Genova R, O'Rourke MC. Acute Cholecystitis. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 28 Ekim 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459171/>

36. Ünsal A, Öztürk D, Buluş H, Turhan VB. Predictive value of immature granulocyte and delta neutrophil index in the diagnosis of complicated acute cholecystitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Eylül 2022;26(18):6505-11.

37. Algin A, Gulacti U, Inan İ, Erdogan MO, Colak S, Sariaydin M. Relationship between serum Pentraxin 3 and pro-adrenomedullin levels with acute cholecystitis. *Am J Emerg Med*. Temmuz 2019;37(7):1268-72.

38. Turner AR, Sharma B, Mukherjee S. Gallstone Ileus. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 04 Kasım 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430834/>

39. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, Borzellino G, Cimbanassi S, Boerna D, vd. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg*. Aralık 2020;15(1):61.

40. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, vd. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. Ocak 2018;25(1):3-16.

41. Avkan-Oğuz V, Baykam N, Sökmen S, Güner R, Ağalar F, Alp E, vd. Recommendations for Intra-abdominal Infections "Consensus Report". *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob* [Internet]. 17 Ocak 2018 [a.yer 04 Kasım 2023]; Erişim adresi: <http://www.mjima.org/pdf.php?&id=72>

42. Ahn C, Kim W, Lim TH, Cho Y, Choi KS, Jang BH. The delta neutrophil index (DNI) as a prognostic marker for mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 26 Nisan 2018;8(1):6621.

43. Jeong HM, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Delta Neutrophil Index for the Prediction of Prognosis in Acute Gastrointestinal Diseases; Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *J Clin Med*. 15 Nisan 2020;9(4):1133.

44. Kim OH, Cha YS, Hwang SO, Jang JY, Choi EH, Kim HI, vd. The Use of Delta Neutrophil Index and Myeloperoxidase Index for Predicting Acute

Complicated Appendicitis in Children. *PloS One*. 2016;11(2):e0148799.

45. Cha YS, Lee KH, Lee JW, Kwon W, Lee SJ, Kang KS, vd. The Usefulness of the Delta Neutrophil Index for Predicting Superimposed Pneumonia in Patients with Acute Decompensated Heart Failure in the Emergency Department. *PloS One*. 2016;11(9):e0163461.

46. Park BH, Kang YA, Park MS, Jung WJ, Lee SH, Lee SK, vd. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Infect Dis*. 01 Kasım 2011;11:299.

47. Maddu K, Phadke S, Hoff C. Complications of cholecystitis: a comprehensive contemporary imaging review. *Emerg Radiol*. Ekim 2021;28(5):1011-27.

48. Park JH, Byeon HJ, Lee KH, Lee JW, Kronbichler A, Eisenhut M, vd. Delta neutrophil index (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. Ekim 2017;66(10):863-70.

49. Peneva P, Nikolova S, Bocheva Y. Delta neutrophil index: in search of an early indicator of sepsis. *Folia Med (Plovdiv)*. 31 Ağustos 2021;63(4):496-501.

50. Seok Y, Choi JR, Kim J, Kim YK, Lee J, Song J, vd. Delta neutrophil index: a promising diagnostic and prognostic marker for sepsis. *Shock Augusta Ga*. Mart 2012;37(3):242-6.

51. İslam M, Osoydan Satici M, Ademoğlu E, Erdil F, Odabaşı T, Eker A, vd. The role of delta neutrophil index in early identification of severe acute pancreatitis in adult patients: a prospective diagnostic accuracy study. *Med Sci Discov*. 27 Temmuz 2023;10:487-94.

52. Kim TY, Kim SJ, Kim YS, Lee JW, Park EJ, Lee SJ, vd. Delta neutrophil index as an early predictive marker of severe acute pancreatitis in the emergency department. *United Eur Gastroenterol J*. Mayıs 2019;7(4):488-95.

53. Birben B, Birben OD, Akın T, Akkurt G, Surel AA, Yakısık E, vd. Efficacy of the delta neutrophil index in predicting 30-day mortality in COVID-19 patients requiring intensive care. *Int J Clin Pract*. Mayıs 2021;75(5):e13970.

54. Pisano M, Ceresoli M, Cimbanassi S, Gurusamy K, Coccolini F, Borzellino G, vd. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in

elderly population. *World J Emerg Surg WJES*. 2019;14:10.

55. Gallaher JR, Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. *JAMA*. 08 Mart 2022;327(10):965-75.

56. Akasu T, Kinoshita A, Imai N, Hirose Y, Yamaguchi R, Yokota T, vd. Clinical characteristics and short-term outcomes in patients with acute cholecystitis over aged >80 years. *Geriatr Gerontol Int*. Mart 2019;19(3):208-12.

57. Escartín A, González M, Cuello E, Pinillos A, Muriel P, Merichal M, vd. Acute Cholecystitis in Very Elderly Patients: Disease Management, Outcomes, and Risk Factors for Complications. *Surg Res Pract*. 2019;2019:9709242.

58. Alhamid MA, Ilie VC, Aioanei S, Stanciulea O, Minciuna CE, Lacatus M. Laparoscopic Cholecystectomy in Cirrhotic Patients: A Retrospective Study. *Chir Buchar Rom* 1990. 2021;116(1):34-41.

59. Barak O, Elazary R, Appelbaum L, Rivkind A, Almogy G. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure. *Isr Med Assoc J IMAJ*. Aralık 2009;11(12):739-43.

60. Serban D, Balasescu SA, Alius C, Balalau C, Sabau AD, Badiu CD, vd. Clinical and therapeutic features of acute cholecystitis in diabetic patients. *Exp Ther Med*. Temmuz 2021;22(1):758.

61. Łacka M, Spychalski P, Dobrzycka M, Rostkowska O, Kobiela J. Acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus - systematic review. *Eur J Transl Clin Med*. 09 Ocak 2020;2:71-9.

62. Aune D, Vatten LJ. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications*. Mart 2016;30(2):368-73.

63. Gallaher JR, Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. *JAMA*. 08 Mart 2022;327(10):965-75.