

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SERUM ve İDRAR NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN
AKUT KOLESİSTİT ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ
ÜZERİNDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr. MESUT YAVAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA ŞARE

ANKARA

2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SERUM ve İDRAR NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN
AKUT KOLESİSTİT ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ
ÜZERİNDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr. MESUT YAVAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA ŞARE

ANKARA
2021

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim sürecinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Mustafa Şare'ye,

Cerrahi kliniğine ilk adım attığım ve aileye dahil olduğum andan beridir, sorduğum her suale yanıt veren, her öğrenmek istediğimde vaktini bana adayan, iyi bir cerrah olmanın ancak iyi bir insan olmakla mümkün olabildiğini gösteren ve öğreten saygıyı ve övgüyü en uç noktasına dek haketmiş olan , tüm hocalarıma ve anabilim dalımız eski başkanları olan Prof. Dr. Bülent Aytaç ve Prof. Dr. Orhan Bayram'a,

Gece gündüz demeden beraber, omuz omuza vererek çalıştığımız, hem aynı sofrada hem aynı ameliyat masasında buluştuğumuz, bu süreçte ailemden daha fazla vakit geçirdiğim çalışma arkadaşlarıma, abilerime, kardeşlerime,

Abece'den bu yana tüm eğitim hayatımda, aldığım her kadarda, attığım her adımda, desteklerini hep arkamda hissettiğim annem ve babama, önünde iyi bir örnek, topluma faydalı birey örneği oluşturmaya sarfettiğim, bu yüzden de daha iyi bir ağabey olmaya çalışmamı sağlayan kardeşime,

Ve onu ilk tanıdığım andan beridir hayatımın her yönüne dokunan destekçim, yoldaşım, akademik başarılarıyla beni de özendiren, geliştiren, tezime sadece ruhani olarak değil, bilfiil oturup benimle kafa yorarak da katkıda bulunan, bundan sonra da desteğimi daima yanında hissedecek, desteğini her zaman yanımda hissedeceğim, geniş maviliklere çıkan uzun patika yolları beraber gitmekte keyif aldığım eşim, hayat arkadaşım Uzm. Dr. Cansu Pınar Yavaş'a,

En kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Mesut Yavaş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Safra Kesesi ve Hastalıkları	6
2.1.1. Tarihçe.....	6
2.1.2. Embriyoloji.....	7
2.1.3. Anatomi	9
2.1.4. Histoloji	14
2.1.5. Fizyoloji.....	14
2.2. Safra Taşı Hastalığı (Kolelitiazis)	17
2.3. Akut Taşlı Kolesistit.....	20
2.4. Akut Akalkülöz Kolesistit	31
2.5. Kronik Kolesistit	33
2.6. Mirizzi Sendromu.....	33
2.7. Safra Taşı İleusu	34
2.8. Neopterin	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1. Hasta Seçimi.....	41
3.2. Serum Neopterin Düzeylerinin Ölçümü.....	43
3.3. İdrar Neopterin Düzeylerinin Ölçümü	44
3.4. Serum WBC, CRP, PCT,S-NEO ve U-NEO Düzeyleri.....	46

3.5. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
4.1. Evre 1, Evre 2, Evre 3 Akut Kolesistit Grubundaki Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler	48
4.2. Evre 1, Evre 2, Evre 3 Akut Kolesistit Grubundaki Olguların Tanı Esnasındaki Enfektif Kan Parametrelerine İlişkin Veriler	49
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR.....	72
8. EKLER	83
EK-1 Olgu rapor formu	83
EK-2 Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu	84

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Akut Kolesistit	(AK)
Akut Akalkülöz Kolesistit	(AAK)
Tokyo Guideline 07	(TG07)
Tokyo Guideline 18	(TG18)
Akut Pankreatit	(AP)
Güanozin Trifosfat	(GTP)
Güanozin Trifosfat Siklohidrolaz-1	(GTPCH-1)
İnterferon Gama	(IFN-Gama)
Complete Blood Cells	(CBC)
White Blood Cells	(WBC)
C-Reaktif Protein	(CRP)
Prokalsitonin	(PCT)
Serum Neopterin	(S-NEO)
İdrar Neopterin	(U-NEO)
Milattan Önce	(M.Ö.)
Laparoskopik Kolesistektomi	(LK)
Gastrointestinal Sistem	(GİS)
Kolesistokin	(CCK)
Diabetes Mellitus	(DM)
Total Parenteral Nutrisyon	(TPN)
Ultrasonografi	(USG)
Bilgisayarlı Tomografi	(BT)
Manyetik Rezonans Görüntüleme	(MRG)
Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi	(ERCP)
Gama Glutamil Transferaz	(GGT)
Alkalen Fosfataz	(ALP)
Alanin Aminotransferaz	(ALT)
Aspartat Aminotransferaz	(AST)
International Normalized Ratio	(INR)

American Society of Anesthesiologists	(ASA)
Karbondioksit	(CO ₂)
Enzyme Linked Immunosorbent Assay	(ELISA)
Radioimmunoassay	(RIA)
High Performance Liquid Chromatography	(HPLC)
Human Immunodeficiency Virus	(HIV)
Optik Dansitometri	(OD)
Statistical Package for Social Sciences	(SPSS)
Receiver Operating Characteristic	(ROC)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Safra Yollarının Embriyolojik Gelişimi.....	8
Şekil 2. Safra Kesesinin Anatomik Bölümleri	9
Şekil 3. Sistik arterin çeşitli varyasyonları(24): (a) tipik seyir, (b) duplikasyon, (c) ana hepatik arterden köken alan sistik arterin ana hepatik kanalı anteriordan çaprazlaması, (d) sağ hepatik arterden köken alan sistik arterin ana hepatik kanalı anteriordan çaprazlaması (e) sol hepatik arterden köken alan sistik arter, (f) gastroduodenal arterden köken almış sistik arter, (g) çölyak trunkustan köken alan sistik arter, (h) replace sağ hepatik arterden köken alan sistik arter.....	11
Şekil 4. Calot Üçgeni ve Hepatosistik Üçgen	12
Şekil 5. Safra Kesesi ve Komşulukları.....	13
Şekil 6. Safranın Karaciğer ve Safra Kesesinden Sekresyonu	17
Şekil 7. Akut Kolesistitin Ultrasonografik Bulguları.....	23
Şekil 8. TG18 Guideline'ına Göre Akut Kolesistit ve Kolanjitte Antibiyotik Seçimi.....	28
Şekil 9. Mirizzi Sendromu.....	34
Şekil 10. Neopterin sentez aşamaları	36
Şekil 11. Akut Kolesistitli olguların evrelere göre dağılımı	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Akut Kolesistit olgularının yaş ve cinsiyet dağılımları.....	49
Tablo 2. Akut Kolesistitli olgularda tanı anındaki enfektif parametreler.....	51
Tablo 3. Akut Kolesistitli olgularda hastalığın evresine göre WBC değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4. Akut Kolesistitli olgularda hastalığın evresine göre CRP değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 5. Akut Kolesistitli olgularda hastalığın evresine göre PCT değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 6. Akut Kolesistitli olgularda WBC,CRP,PCT değerlerinin Evre 1 ve Evre 2-3 hastalarda karşılaştırılması	54
Tablo 7. Akut Kolesistitli olgularda WBC,CRP,PCT değerlerinin Evre 1-2 ve Evre 3 hastalarda karşılaştırılması.....	55
Tablo 8. Akut Kolesistitli olgularda tanı anındaki S-NEO ve U-NEO düzeyleri .	60
Tablo 9. Akut Kolesistitli olgularda hastalığın evresine göre S-NEO değerlerinin karşılaştırılması	60
Tablo 10. Akut Kolesistitli Olgularda hastalığın evresine göre U-NEO değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 11. Akut Kolesistitli olgularda S-NEO ve U-NEO değerlerinin Evre 1 ve Evre 2-3 hastalarda karşılaştırılması	62
Tablo 12. Akut Kolesistitli olgularda S-NEO ve U-NEO değerlerinin Evre 1-2 ve Evre 3 hastalarda karşılaştırılması	63
Tablo 13. WBC, CRP, PCT, S-NEO, U-NEO düzeyleri arasındaki korelasyonel ilişki.....	65

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. WBC düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi.....	56
Grafik 2. WBC düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi-2	56
Grafik 3. CRP düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi	57
Grafik 4. PCT düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi.....	58
Grafik 5. PCT düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi-2	58
Grafik 6. S-NEO düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi	64
Grafik 7. S-NEO düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi- 2..	64

ÖZET

SERUM ve İDRAR NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN AKUT KOLESİSTİT ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Giriş: Akut kolesistit, karın ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuruların en sık sebeplerinden biridir. Akut kolesistitte erken tanı ve tedaviye erken başlamanın morbidite ve mortaliteye pozitif etkisi vardır. Akut enfeksiyon sonrası tablo 7-10 gün içinde kendiliğinden gerileyebileceği gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Bu sebeple akut kolesistitten şüphelenilen hastalar kesin tedavi edilmelidir. Akut kolesistitin şiddetini evrelemek ise tedaviye erken başlama, erken dönemde kolesistektomi planlama gibi tedavi modalitesi seçimi için zorunludur. AK şiddetinin evrelenmesinde dünya üzerinde kabul görmüş kılavuzlardan birisi Tokyo Guideline 18' dir. Neopterin aktive monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve endotelial hücreler tarafından guanozin trifosfattan, guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 enzimi aracılığıyla üretilen bir pteridin türevidir. Serum ve idrar neopterin düzeylerinin bazı enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklarda, malignitelerde değişimleri daha önce gösterilmiştir. Bu çalışmada; Neopterin düzeyleri ile akut kolesistitin TG18'de belirtilen klinik evreleri arasında bir korelasyon ilişkisi var olup olmadığını bulmak amaçlanmıştır. Bu sayede neopterin düzeylerinin AK evrelemesini kolay hale getirebileceği ve tedaviye başlama süresini kısaltabileceği öngörülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda aynı ekip tarafından 2020 yılı içerisinde akut kolesistit tanısı konulan, ayaktan veya yatarak tedavisi düzenlenmiş 63 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin yanında akut kolesistit tanısı konurken kullanılan enfektif parametreler, görüntüleme yöntemleri incelenmiş ve tanı esnasında kan ve idrar neopterin düzeylerini belirlemek için numuneler alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen akut kolesistitli hastaların (n=63) yaş ortalaması 52.93 ($\pm$ 14.31) olup, %39.6'sı (n=25) kadın ve %60.4'ü (n=38) erkek olarak saptanmıştır. TG18 kılavuzuna göre; akut kolesistit tanılı olguların %58.7'si (n=37) Evre 1, %28.6'sı (n=18) Evre 2, %12.7'si (n=8) Evre 3 olarak saptanmıştır. Akut kolesistit evreleri arasında S-NEO değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Akut kolesistit evreleri arasında hastalığın şiddeti arttıkça ortalama U-NEO değerinin yükseldiği görülmüş ancak evreler arasında U-NEO açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.289$).

Sonuç: Akut kolesistit hastalarında, TG18 kılavuzunda kullanılan, WBC, CRP, PCT değerleri artış göstermektedir. Hastalığın şiddeti arttıkça bu enfektif parametrelerde de korele bir yükseliş görülmüştür. Akut kolesistit hastalarında; tanı koymak ve klinik evrelemeyi belirlemek için, S-NEO ve U-NEO düzeyleri de kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kolesistit, Neopterin, Tokyo Kılavuzu 2018

SUMMARY

THE ROLE OF SERUM AND URINE NEOPTERIN LEVELS ON THE DETERMINATION OF ACUTE CHOLECYSTITIS SEVERITY

Introduction: Acute cholecystitis is one of the most common reasons for hospital admissions with complaints of abdominal pain. Early diagnosis and early treatment in acute cholecystitis have a positive effect on morbidity and mortality. After acute infection, the illness may regress spontaneously within 7-10 days, or complications may occur. Therefore, patients suspected of acute cholecystitis should be treated definitively. Staging the severity of acute cholecystitis is mandatory for the selection of treatment modalities such as early initiation of treatment and planning cholecystectomy in the early period. Tokyo Guideline 18 is one of the globally accepted guidelines for the staging of acute cholecystitis violence. Neopterin is a pteridine derivative produced by activated monocytes, macrophages, dendritic cells and endothelial cells from guanosine triphosphate via the enzyme guanosine triphosphate cyclohydrolase 1. Changes in serum and urine neopterin levels in some infectious and inflammatory diseases, chronic diseases such as diabetes mellitus, and malignancies have been previously shown. It was aimed to find out whether there is a correlation between neopterin levels and the clinical stages of acute cholecystitis specified in TG18. In this way, it is predicted that neopterin levels can facilitate the staging of acute cholecystitis and shorten the time to initiate treatment.

Materials and Methods: In this study; 63 patients who were diagnosed with acute cholecystitis in 2020 by the same team in the Department of General Surgery of Gazi University Faculty of Medicine Hospital and who were treated in an outpatient or inpatient manner were included. In addition to the demographic characteristics of the patients such as age and gender, the infective parameters and imaging methods used in the diagnosis of acute cholecystitis were examined and

samples were taken to determine the blood and urine neopterin levels during the diagnosis.

Results: The average age of the patients with acute cholecystitis included in our study (n = 63) was 52.93 ($\pm$ 14.31), 39.6% (n = 25) were female and 60.4% (n = 38) were male. According to Tokyo Guidelines 18; of the cases diagnosed with acute cholecystitis, 58.7% (n = 37) were Stage 1, 28.6% (n = 18) Stage 2, 12.7% (n = 8) Stage 3. A significant difference was found between the stages of acute cholecystitis in terms of serum neopterin values ($p < 0.01$). It was observed that as the severity of the disease increased between the stages of acute cholecystitis, the mean urinary neopterin value increased, but there was no significant difference in urinary neopterin between stages ($p = 0.289$).

Conclusion: In acute cholecystitis patients, White blood cells, C-reactive protein, Procalcitonin values used in Tokyo Guidelines 18 increase. As the severity of the disease increased, a correlated increase was observed in these infective parameters. In patients with acute cholecystitis; serum neopterin and urinary neopterin levels can be used to diagnose and determine clinical staging.

Key Words: Cholecystitis, Neopterin, Tokyo Guidelines 2018

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut kolesistit (AK), karın ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuruların en sık sebeplerinden biridir. Akut kolesistitte erken tanı ve tedaviye erken başlamanın morbidite ve mortaliteye pozitif etkisi vardır(1). AK tanısı sıklıkla fizik muayenede ve laboratuvarında saptanan non-karakteristik lokal ve sistemik inflamasyon bulguları, karakteristik lokal inflamasyon bulgusu (Murphy's bulgusu) ve ultrasonografik bulgular eşliğinde konulmaktadır. Akut kolesistitin şiddetini evrelemek ise tedaviye erken başlama, erken dönemde kolesistektomi planlama gibi tedavi modalitesi seçimi için zorunludur (1-3) (4).

AK şiddetinin evrenlenmesinde dünya üzerinde kabul görmüş kılavuzlardan birisi Tokyo Guideline 18 (TG18)' dir. İlk versiyonu olarak 2007 yılında Tokyo Guideline 07 (TG07) olarak Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery dergisinde yayınlanan bu global kabul görmüş klavuz 2013 ve 2018 yıllarında güncellenmiş ve son olarak TG18 versiyonuyla akut kolesistit ve kolanjitin yönetimini, tanı kriterlerini, ciddiyet sınıflama kriterlerini ve tedavi seçeneklerini tartışmaktadır. 2016 yılında ülkemizde gerçekleştirilen akut kolesistit şiddetini belirlemede, neopterin gibi inflamatuvar durumlarda yükseldiği daha önce gösterilen bir başka belirteç olan prokalsitonin rolü incelenmiş ve akut kolesistitin şiddeti arttıkça prokalsitonin düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (5). Bu çalışma; TG18 kılavuzu oluşturulurken dikkate alınmış ve 2018 yılında Journal of Hepato – Biliary – Pancreatic Sciences dergisinde yayınlanan makalesinde atıf almıştır (6).

Safra kesesinin akut inflamatuvar hastalığı olan AK safra kesesi boynu veya sistik kanalda tıkanıklık oluşması sonucu gelişir. Asemptomatik safra taşı olan hastalarda her yıl %1-3'ünde hafif, orta düzey semptomlar görülebilirken, %1-2'sinde AK, akut kolanjit, akut pankreatit(AP) gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (7). Etiyolojide sıklıkla safra taşına veya çamuruna bağlı gelişen staz ve sonrası meydana gelen bakteriyel enfeksiyon vardır. En sık rastlanan bakteriyel tür ise Escherichia Coli'dir.

Akut enfeksiyon sonrası tablo 7-10 gün içinde kendiliğinden gerileyebileceği gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Bu sebeple akut kolesistitten şüphelenilen hastalar kesin tedavi edilmelidir. Safra kesesi gangreni (%20) ve daha sonra perforasyon (%2) gelişmesi en sık görülen komplikasyonlardır . Kolosistoenterik fistül ve buna bağlı gelişebilecek safra taşı ileusu görülebilecek diğer komplikasyonlardandır (8). Kendiliğinden gerileyen bir enfeksiyondan, perforasyon sonrası generalize peritonit, sepsis, septik şok ve ölüme dek uzanan bir perspektifi olan AK için, tedavi planını erken oluşturmak, tanıya erken kavuşmakla daha mümkündür. Bu doğrultuda çalışmamızda hedeflenen nokta; mevcut akut kolesistit şiddet evrelemelerinde kullanılanlara ek olarak başka serum ve idrar parametrelerinin, hastalığın farklı evrelerindeki serum ve idrar konsantrasyonlarını tespit etmek, evreleme parametrelerine bir yenisini eklemektir.

Neopterin veya diğer adıyla 2-amino-4-hydroxy-6-(D-erythro-1',2',3' trihydroxypropyl)-pteridine, aktive monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve endotelial hücreler tarafından guanozin trifosfattan (GTP) , guanozin trifosfat

siklohidrolaz 1 (GTPCH-1) enzimi aracılığıyla üretilen bir pteridin türevidir. Aynı zamanda interferon-gama (IFN-gama) ile uyarılan böbrek epitel hücreleri, fibroblastlar ve vasküler düz kas tarafından da daha az miktarlarda üretilir. Neopterin, inflamatuvar yanıtta monosit aktivasyonunun önemli bir göstergesi olduğundan, inflamasyonun patogeneizde rol oynadığı durumlarda arttığı gösterilmiştir (9, 10).

Serum ve idrar neopterin düzeylerinin bazı enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklarda, malignitelerde değişimlerini inceleyen çalışmalar yapılmış olup (11-16), literatürler tarandığında akut kolesistitin şiddetinin evrelemesi ve neopterin düzeylerinin bu evrelemedeki yeri ile ilgili bir çalışma ülkemiz ve dünya genelinde bulunmamaktadır.

Almanya’da gerçekleştirilen bir çalışmada mikobakteri dışındaki türlerle bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların, kontrol grubuna göre yüksek, viral enfeksiyonu olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük üriner neopterin düzeyleri sahip oldukları gösterilmiştir , ancak yakın zamanda yapılan konuya dönük diğer çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur, viral enfeksiyonlarla beraber bakteriyel enfeksiyonlarda da üriner neopterin düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (11).

Bakteriyel enfeksiyonlar grubunda en az 5 gün boyunca semptomları olan hastaların neopterin konsantrasyonlarının akut hastalığı olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda TG18’e göre akut kolesistitin şiddetinin belirleyen, hastalığın Evre 1 tanımından Evre 2 tanımına geçmesine sebep faktörlerden birisi şikayetlerin 72 saatten fazladır

devam etmesi olduğu göz önüne alındığında hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre ve evresi ile neopterin düzeyleri arasında bir korelasyon olacağı öngörülmüştür. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastaların, idrar neopterin konsantrasyonları ile ilgili verilerle viral enfeksiyonları olan hastalarla benzer düzeylere sahip olduğu, ancak serum konsantrasyonları olmadığı bulundu. Bu nedenle lokal neopterin üretiminin idrar yolu enfeksiyonlarında olup olmadığı ve serum neopterin düzeyinin düşük kalacağı belirsizliğini koruyor. Ateşli nütropeni ve altta yatan hematolojik ve onkolojik durumlar ile gram-negatif enfeksiyonlara karşı gram-negatif enfeksiyonlar arasında neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ancak her iki grupta da serum neopterin düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (12).

Bir başka çalışmada; sepsis ve septik şok tablosunda yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalarda idrar neopterin / kreatinin oranları, diğer sistemik inflamatuvar yanıt formları olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda yapılan araştırmalar, neopterin düzeylerini, enfeksiyöz etyolojisi olan ve olmayan sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu hastaları ayırt etmek için bir araç olarak değerlendirmiştir. Neopterin düzeylerinin enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan kritik hastalık etiyolojisini ayırt etmek için% 78 özgüllüğü olduğu bulunmuştur. Serum neopterin düzeyleri devam eden takiplerde exitus olan hastalarda hayatta kalan hastalara göre daha yüksekti(13-16). Bu bulgu da hastalığın şiddetiyle neopterin seviyelerinin korele olabileceği öngörümüzü kuvvetlendirmektedir.

Serum ve idrar neopterin düzeylerinin AK'in tanı aşamasında hastalığın şiddetini belirlemede kullanılan TG18 kılavuzundaki parametrelere ek olarak, hastalığın şiddetini belirlemek için ek bir gösterge olabilir ve tedaviye geçiş aşamasında kaybedilen zamanı azaltmayı, tedavi seçeneğinin ne olacağını sorusunu daha hızlı yanıtlamayı sağlayabilir.

Çalışmamızda AK'li olgularda neopterin düzeyleri ile beraber klinik evrelemeyi etkileyebilecek faktörler olan Beyaz kan hücre sayısı (WBC), C-reaktif protein düzeyi (CRP), Prokalsitonin (PCT) arasındaki ilişki de incelenecektir.

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de kolelitiazis ve buna sekonder kalkülöz akut kolesistit insidansında hızlı bir artış görülmektedir. Özellikle beslenme alışkanlıklarındaki değişimler vb. sebeplerden kolelitiazis ve AK görülme sıklığı artmıştır. Ülkemiz için de ciddi bir sorun teşkil eden bu hastalıkla ilgili daha detaylı araştırmalar yapılması kaçınılmaz olmuştur.

Çalışmamızda; 2020 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvurmuş, ayaktan veya yatarak tedavi planı Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından belirlenmiş, AK kliniğine sahip hastalardan tanı anında alınacak kan ve idrar örneklerinde neopterin düzeylerine bakılacaktır. Neopterin düzeyleri ile akut kolesistitin TG18'de belirtilen klinik evreleri arasında bir korelasyon ilişkisi var olup olmadığını bulmak amaçlanmıştır. Bu sayede neopterin düzeylerinin AK evrelemesini kolay hale getirebileceği ve tedaviye başlama süresini kısaltabileceği öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Kesesi ve Hastalıkları

2.1.1. Tarihçe

Karaciğer ve safra yollarından bahsedilen en eski yazılar, The British Museum’da bulunan ve M.Ö. 2000 yıllarına Babiller’e ait koyun karaciğeri, safra yollarının kil tabletlerdi. Safra taşlarının en eski anatomik kanıtı ise yaklaşık M.Ö. 1500 yıllarından kalmış ve iyi korunmuş bir mumyanın safra kesesinde yaklaşık 30 tane saptanmış olmasıdır (17).

Hipokrat ile beraber, organ disfonksiyonuyla alakalı bilgiler de ortaya çıkmış ve M.Ö. 4-5 yy da Hipokrat “Sarılık durumunda karaciğerin sertleşmesi, kötüye işarettir.” diye kaydetmiştir.

17. yy’dan sonra Francis Glisson, Lorenz Heister, Domenico Santorini, Jakob Benignus Winslow, Georg Wirsung, Abraham Vater, Jean Francois Calot, Ludwig Courvoisier, Henri Hartmann, Theodor Kocher, James Rutherford Morison, Ruggero Oddi, Cesar Roux gibi bilim insanları tarafından daha modern bilimsel gözlemler yapılmış, karaciğer ve safra yolları anatomisi net ifadelerle tariflenmiştir.

Safranın fizyolojisinin anlaşılmasıyla beraber anatomide de daha güncel bilgilerin ortaya çıkması, safra taşlarının safra yollarındaki staz sonrası ortaya çıkabileceği hipotezini ortaya koydurtmuştur ve nihai olarak cerrahi ile çözüm fikrinin ortaya atılmasını sağlamıştır.

Safra kesesi rahatsızlıkları sebebiyle yapılan ilk cerrahi girişim, John Stough Bobbs'un 1867 de sağ üst kadranda ağrı ve kitle şikayetleriyle gelen kadın hastada ovaryen patoloji düşünüp laparotomi yapması sonrası karaciğer sağ lobunda üzerine omentumu kapladığı aşırı şişmiş safra kesesini görmesi, ardından kolesistostomiyi gerçekleştirip safra kesesindeki yaklaşık 40-50 adet taşı boşaltmasıyla gerçekleştirilmiştir(18).

İlk kolesistektomi 1882 yılında Berlin'de Carl Johann Langenbuch tarafından gerçekleştirilmiştir(19).

Bundan 103 yıl sonra Alman cerrah Erich Mühe ilk laparoskopik kolesistektomi (LK) gerçekleştirmiştir(20).

2.1.2. Embriyoloji

İntrauterin yaşamın 4. haftasında ilkel ön bağırsağın (primitif midgut) ventral duvarından hepatik divertikül ortaya çıkar. Bu divertikülden karaciğer, ekstrahepatik safra yolları, safra kesesi ve ventral pankreas gelişir (21).

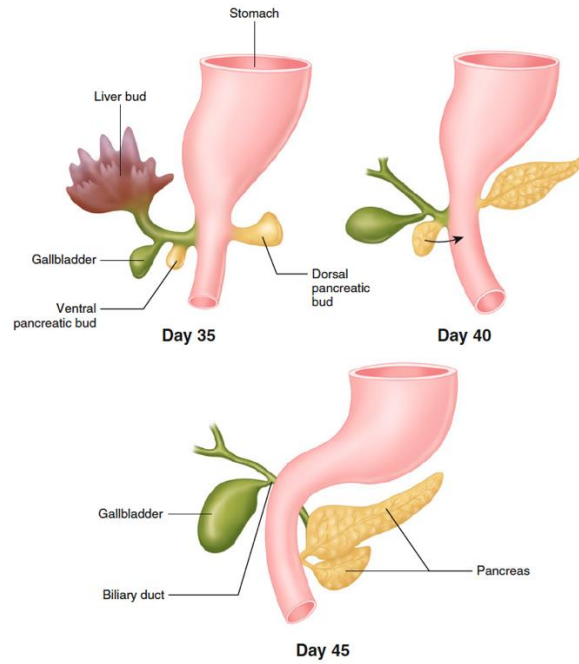
Hepatik divertikülden 4. haftada kraniyal ve kaudal olmak üzere iki tomurcuk gelişir. Kranyal tomurcuktan, karaciğer ve ekstrahepatik biliyer yolak gelişir. Kaudal tomurcuk, süperior ve inferior olmak üzere iki ayrı tomurcuğa daha ayrılır.

Süperior tomurcuktan; safra kesesi ve sistik kanal, inferior tomurcuktan da ventral pankreas gelişir (21).

Gestasyonun 5. Haftasına gelindiğinde artık biliyer ağacın komponentleri meydana gelmiştir, ancak henüz safra üretimi yapılamamaktadır. Terminal safra

yolları karaciğerin fibröz mimarisini oluşturacak septum transversuma doğru büyürler. Endodermal hücreler hepatositleri meydana getirir. Epitel hiperplazisi ve duodenum ile ekstrahepatik safra kanallarının rekanalizasyonu, ventral ve dorsal pankreasın birleşip rotasyonu sonrası ilkel konumunu almasıyla, 12. haftada safra üretimi başlar(22).

Safra yollarının embriyogenezisi esnasında yaşanacak anormallikler sonucu bir çok anatomik varyasyon meydana gelebilir. Bunlar doğum sonrası hayatı tehdit edecek düzeyde olabilecekleri gibi, cerrahi esnasında dikkat edilmediği takdirde yaralanmalara da sebep olabilecek varyasyonlar olabilir.



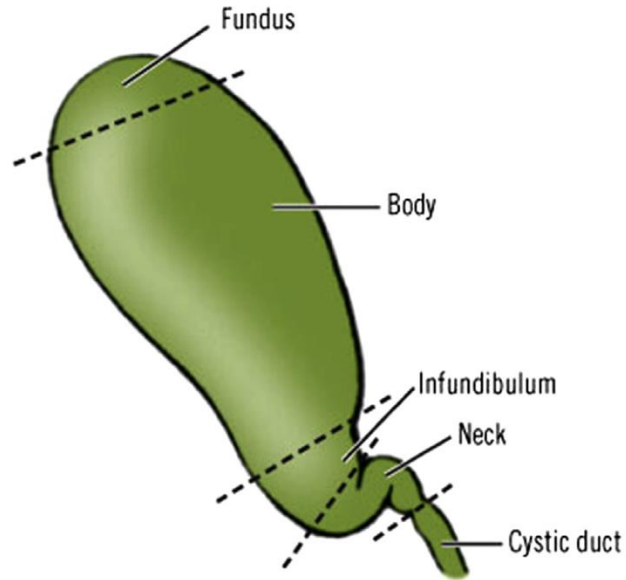
Acute Cholecystitis. Springer. 2015

Şekil 1. Safra Yollarının Embriyolojik Gelişimi

2.1.3. Anatomi

Safra kesesi, karaciğerin sağ lobu ile sol lobunun medial parçasının birleşim yerinde karaciğerin visseral yüzeyine yapışık halde bulunur. Uzun aksı ortalama 7-10 cm kapasitesi ise 30-50 ml'dir. Bir obstrüksiyon durumunda kese içeriği 300 ml' ye kadar çıkabilir. Safra kesesinin karaciğere komşu olmayan yüzü intraperitonealdır ve visseral periton ile kaplıdır. İzdüşümsel olarak 9. kaburga hizasında, rektus kasının lateralinde yer alır(23).

Safra kesesi 4 anatomik bölümden oluşur. Bunlar; korpus, boyun, fundus ve infundibulumdur. Fundus kısmı karaciğerin serbest kenarına kadar uzanır. Korpus kısmı transvers kolon ve duodenum ile yakın komşuluk içerisindedir. Boyun kısmı 'S' şeklindedir ve hepatoduodenal ligamanla komşuluk içerisindedir. İnfundibulum safra kesesi taşlarının en sık yerleştiği yerdir(23).

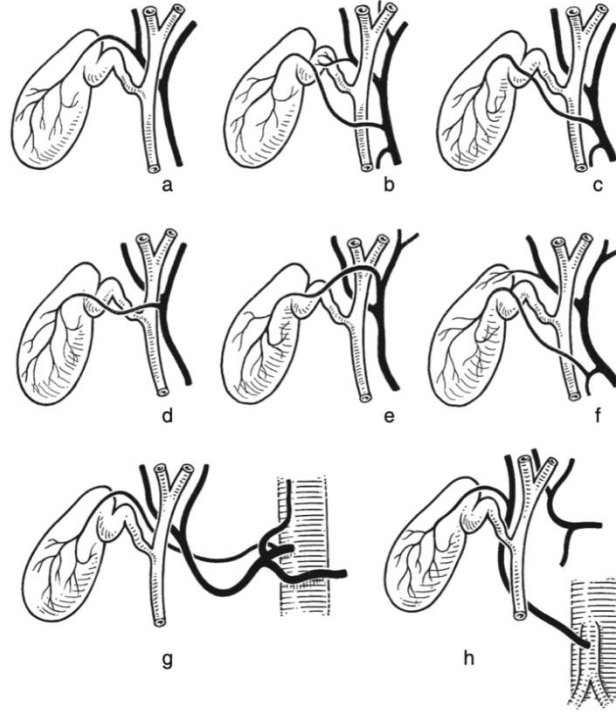


Skandalakis Surgical Anatomy.2004.

Şekil 2. Safra Kesesinin Anatomik Bölümleri

Safra kesesi infundibulum ve boyun kısmından sonra gelen duktus sistikus aracılığıyla çoğunlukla intrahepatik düzeyde birleşmiş ve ortak hepatik kanal haline gelmiş ekstrahepatik safra yollarına açılır. Sistik kanal birleşme öncesi sağ hepatik kanala veya sağ hepatik kanalın daha proksimalde yer alan sektoral dallarına da açılabilir. Sistik kanalın uzunluğu çeşitli varyasyonlarla değişebilir. %80 oranında ana hepatik kanalın supraduodenal segmentine açılırken, retroduodenal veya retropankreatik kısmına da açılabilir(24).

Safra kesesinin kanlanması sistik arter sağlar. Sistik arter popülasyonun %90'ından fazlasında hepatik arter ve dallarından %74.7 oranında da sağ hepatik arterden köken alır. Varyasyonel olarak çölyak arter, süperior mezenterik arter, gastroduodenal arterden de köken alabilir(25). Sistik arter ana hepatik kanalı sıklıkla posteriorunda çaprazlayarak safra kesesine ulaşır(24). Sistik arter de yine sistik kanal gibi çok çeşitli varyasyonlar gösterebilir. Bu varyasyonlar Şekil.3'de gösterilmiştir.



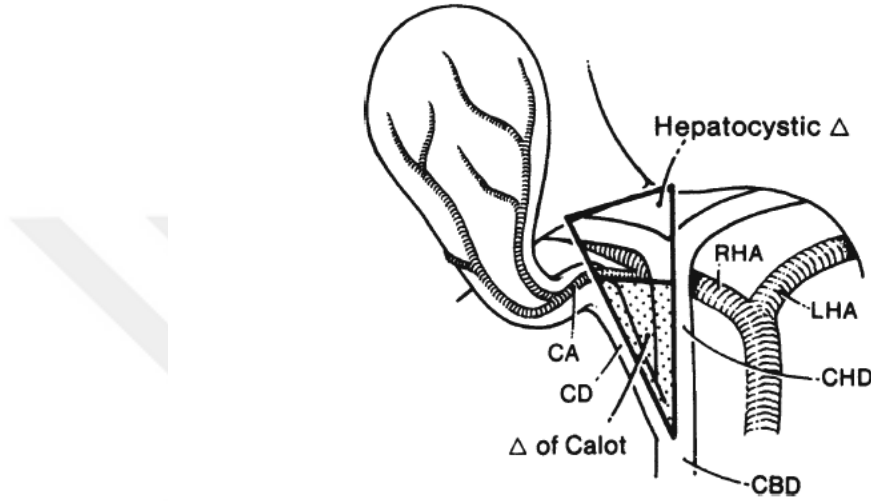
Şekil 3. Sistik arterin çeşitli varyasyonları(24): (a) tipik seyir, (b) duplikasyon, (c) ana hepatik arterden köken alan sistik arterin ana hepatik kanalı anteriordan çaprazlaması, (d) sağ hepatik arterden köken alan sistik arterin ana hepatik kanalı anteriordan çaprazlaması (e) sol hepatik arterden köken alan sistik arter, (f) gastroduodenal arterden köken almış sistik arter, (g) çölyak trunkustan köken alan sistik arter, (h) replace sağ hepatik arterden köken alan sistik arter

Sistik kanal ve arterin gösterdiği çok çeşitli varyasyonların göz ardı edilmesi beklenmedik intraoperatif kanamalara ve safra kaçaklarına sebep olabilir.

Kolesistektomi esnasında Calot üçgeninin diseksiyonu, vasküler ve ekstrahepatik biliyer yapıların operasyon esnasında tanınması ve korunması için anahtar görevi görmektedir.

Calot üçgeni ilk olarak 1891 yılında tanımlanmıştır. Üçgenin üst sınırını sistik arter, lateral kenarlarını ise sistik kanal ve ana hepatik kanal oluşturmaktadır. Yıllar içerisinde sistik arter bu üçgenin içerisine dahil olmuş ve

üst sınır karaciğer olarak kabul edilmekte ve hepatosistik üçgen olarak adlandırılmaktadır(26).



Skandalakis Surgical Anatomy.2004.

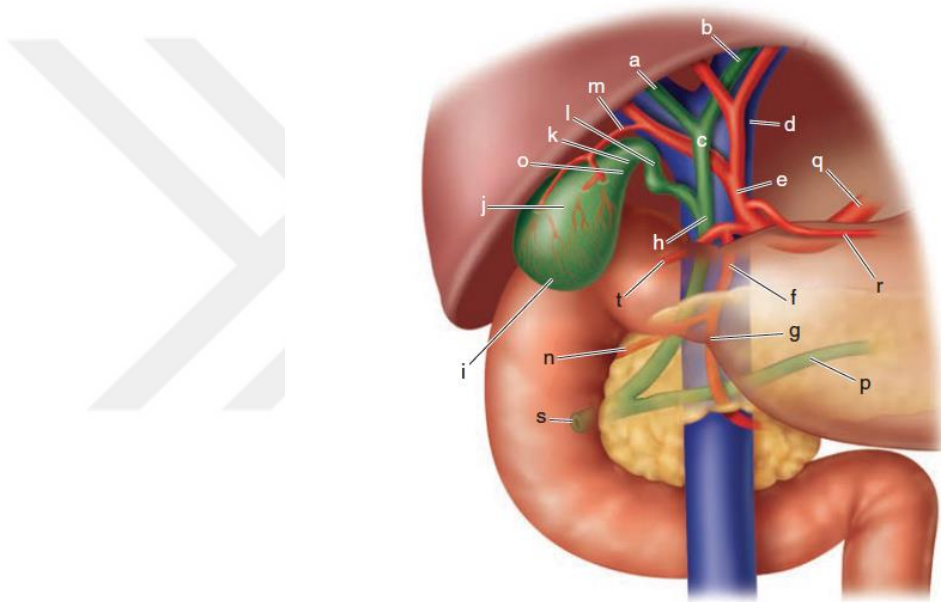
Şekil 4. Calot Üçgeni ve Hepatosistik Üçgen

Safra kesesinin venöz drenajı; safra yollarının etrafındaki zengin venöz ağa, direk karaciğer içerisine, sistik ven ile vena portaya sağlanır.

Safra kesesinin lenfatik drenajı; boyun kısmının komşuluğunda yer alan sistik lenf noduna gerçekleşir. Bu lenf nodu sıklıkla Calot nodu veya Lund nodu, Mascagni nodu gibi isimler alır. Sistik arterin safra kesesine giriş yerinde yer alır(23).

Safra kesesi sempatik ve parasempatik sinir sistemleri tarafından uyarılır. Parasempatik uyarı hepatoduodenal ligaman içerisinden nervus vagus aracılığıyla gelir. Sempatik uyarılar ile çölyak pleksustan köken alır(23).

Karaciğerde üretilen safranın doğal yolak haricinde direkt safra kesesine açıldığı kanallara Luschka kanalları adı verilir(27). Luschka kanalları kolesistektomi esnasında dikkat edilmesi gereken anatomik varyasyonlardandır. Yaralanmaları ve intraoperatif fark edilmemeleri halinde safra kaçağına sebep olarak postoperatif ciddi problemlere neden olabilirler.



Schwartz's Principles of Surgery 11th Edition

Şekil 5. Safra Kesesi ve Komşulukları

- | | |
|-------------------------|---------------------------------------|
| A: Sağ hepatik kanal | İ: Safra kesesi fundusu |
| B: Sol hepatik kanal | J: Safra kesesi korpusu |
| C: Ortak hepatik kanal | K: İfundibulum |
| D: Portal ven | L: Sistik kanal |
| E: Hepatik arter | M: Sistik arter |
| F: Gastroduodenal arter | N: Süperior pankreatikoduodenal arter |
| G: Sol gastrik arter | |
| H: Ortak safra kanalı | |

2.1.4. Histoloji

Safra kesesi duvarının katmanları diğer tübüler organlar gibidir. Tunika mukoza, tunika musk laris ve tunika seroza ana katmanlarıdır.

Safra kesesinin mukozası bol miktarda kolesterol ve yağ globülleri içeren tek sıralı basit kolumnar epitelden oluşur. Safra kesesi mukozasında yer alan mukus üreten bezler ise, safranın deterjan etkisinden safra kesesi epitelini korumak için glikoprotein ağırlıklı mukus üretirler.

Safra kesesi epitelinin altı lamina propriya ile desteklenmektedir. Lamina propriya altındaki musküler tabaka ise sirküler, longitudinal ve oblik kas lifleri içermektedir.

Subser zal alan ise bağ dokudan zengindir ve arterleri, venleri, lenfatik kanalları içerir. Safra kesesinin en dış yüzeyi ise karaciğer komşuluğunda olmayan yerlerde tunika serozadır.

Safra kesesi gastrointestinal sistemin(G S) diğer komponentlerinden farklı olarak musk laris mukoza ve submukoza katmanları içermez.

2.1.5. Fizyoloji

Safra, hepatositler tarafından sürekli üretilmekte olan alkali özellikte bir sıvıdır. Safranın içeriğinde %95 oranında su bulunmaktadır, beraberinde bilirubin, safra tuzları, steroid, enzimler, kolesterol, aminoasitleri içermektedir. Safranın birincil görevi sindirimdeki suda     nmeyen lipidlerin emilimine yardımcı olmaktır.

Safra kesesinin görevi ise sindirim esnasından duodenuma salınmak üzere safrayı depolamak ve konsantre etmektir(28). Safra, safra kesesi içerisinde 15 kat konsantre edilir. Hepatositlerce üretilen safranın safra kanallarına salınımı sekretin kontrolü altında gerçekleşmektedir(29).Safranın safra kesesinden salınımının hormonal kontrolü primer olarak kolesistokinin(CCK) tarafından sağlanmaktadır.

Safra salınımının organizmanın sağlığı ve devamlılığı için önemi, bu sekresyonun genetik,gelişimsel ve kolestatik durumlarda bozulması sonucu daha belirgin hale gelmektedir. Bunun en dramatik örneği, safra yollarının yokluğu (biliyer atrezi) ile doğan çocuklarda progresif biliyer karaciğer hasarının gelişmesi, biliyer siroza ilerlemesi ve hepatik yetmezlik sebebiyle ölümle sonuçlanmasıdır.

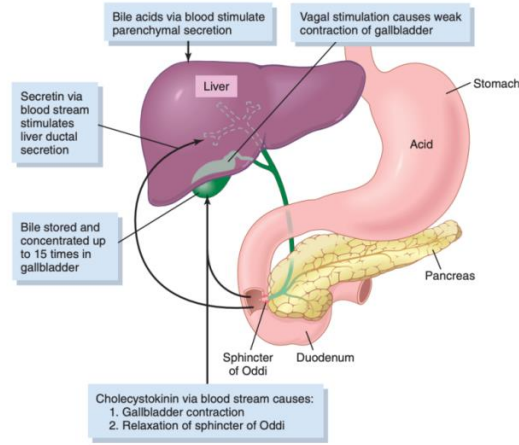
Kolesistokinin duodenum, jejunum ve proksimal ileum mukozasında yerleşmiş enteroendokrin hücreler (I hücreleri) tarafından GİS'ten ve beyinden salınan bir hormondur. GİS'de midenin boşalımı, safra kesesinin kontraksiyonu, pankreatik enzimlerin sekresyonu ve gastrointestinal motiliteden sorumludur(30). CCK bu etkilerini CCK-1 reseptörleri üzerinden göstermektedir. CCK oddi sfinkterinin de gevşemesine neden olur. Safra kesesi kontraksiyonunda parasempatik sinir sisteminden gelen vagal uyarının etkisi zayıftır.

Safra, yağların sindirimi ve emilimi üzerinde önemli rol oynar. Bu fonksiyonu içeriğinde bir enzim bulundurarak değil, safra asitlerinin iki önemli fonksiyonu sayesinde gerçekleştirir(29):

- Oral yoldan alınan besinlerin içerisindeki büyük yağ partiküllerini emülsifiye ederek daha küçük parçalar haline getirir ve pankreas salgısından yer alan lipaz tarafından parçalanmalarını hazırlar.
- Yağların sindirilmesiyle oluşan son ürünlerin intestinal mukoza içerisine geçişine yardımcı olurlar.

Safra asitleri karaciğer tarafından günlük yaklaşık 6 gram sentezlenir ve intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları içerisinde safra kesesine oradan da sistik kanal ve koledok üzerinden intestinal lümene ulaşır. Safra asitlerinin prekürsörü kolesteroldür. Kolesterol önce kolik asit ve kenodeoksikolik asite dönüşür. Ardından glisin ve taurin ile konjuge olarak safra tuzlarını oluşturur. Emülsifikasyon görevi safra tuzları formundaki ürünlerle gerçekleştirilir. Bağırsağa geçmiş olan safra tuzlarının %94'ü distal ileumdan aktif transportla emilerek portal sistemle karaciğere gelir. Karaciğerden absorbe edilen safra tuzları yeniden safraya sekrete edilir. Buna Enterohepatik sirkülasyon denir.

Safra yağların sindirimine yardımın yanında organizma için önemli birkaç atığın uzaklaştırılmasında da rol oynar. Bunlardan en önemlileri; hemoglobin yıkım ürünü olan bilirubin ve vücutta fazla miktarda bulunan kolesteroldür(29).



Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 13rd Edition

Şekil 6. Safraın Karaciğer ve Safra Kesesinden Sekresyonu

2.2. Safra Taşı Hastalığı (Kolelitiazis)

Safra taşları; kolesterol taşları, pigment taşları ve mikst taşlar olarak farklı gruplarda incelenir.

Pür kolesterol ve pigment taşları az miktarda görülür, safra taşları çoğunlukla mikst halde görülürler. Taş içeriğinin yüzde 70'ten fazlasını kolesterolün oluşturduğu çeşitli safra bileşenlerini farklı oranlarda barındıran, kalsiyum içeren taşlara kolesterol taşları adı verilir(31). Kolesterol, safra tuzları ve fosfolipid bileşenlerinin farklı oranlarda bulunması taş oluşumuna neden olur. Safra içerisinde kolesterol yoğunluğunun artışı ve safra kesesinin motilitesinin azalması taş oluşumunda en önemli nedenlerdir. Bu taşların %20 'si radyopak olabilecek kadar fazla kalsiyum içerebilirler. Kolesterol taşları çoğunlukla multiple olarak, farklı boyutlara sahip, farklı şekillerde ve farklı sertliklerde bulunurlar.

Pigment taşları ise içeriklerinde %20'den daha az kolesterol barındırır. Siyah ve kahverengi pigment taşları olarak ayrılırlar. Siyah pigment taşları safra içerisinde unkonjuge bilirubin konsantrasyonunun arttığı hemoliz, hepatik yetmezlik vb. durumlarında görülür. Bu taşlara siyah rengi veren içeriklerinde bulunan kalsiyum bilirubinattır. Kahverengi pigment taşları ise safra yolları ve safra kesesinin sekonder bakteriyel veya paraziter enfeksiyonlarına bağlı görülürler.

Kolelitiazis sindirim sisteminin sık rastlanan problemlerinden biridir. Toplumun %10-15'inde bulunmakla beraber, safra taşı olanların %80' i herhangi bir semptomla karşılaşmazlar(32).

Safra taşı oluşumunu artıran risk faktörleri(32):

- Etnik yapı ve coğrafya. Gelişmiş batı toplumlarında , asya toplumlarına göre daha sık görülmektedir.
- Aile hikayesi ve genetik yatkınlık
- Yaş. 40 yaşın üzerinde risk artış durumdadır.
- Kadın cinsiyet
- Obezite
- Dislipidemi, Diyabetes Mellitus(DM) ve Metabolik Sendrom
- Obezite ve Total Parenteral Nutrisyon(TPN) kullanımı
- Hızlı kilo kaybı

- Ko-morbid kronik hastalık varlığı. Chron, Ülseratif Kolit, Kistik fibrozis, kronik hemolizle seyreden hemolitik hastalıklar (orak hücreli anemi vb.), Karaciğer sirozu gibi durumlarda kolelitiazis sıklığı artmaktadır.
- İlaçlar. Okterotid, seftriakson, tiazid diüretikleri kolelitaizis sıklığını artırmaktadır.

Çoğunlukla asemptomatik seyreden bu safra taşları , sıklıkla postprandiya ilk yarım saatte başlayıp 5 saat kadar sürebilen epigastriumda ve sağ üst kadranda hissedilen ağrıya (biliyer kolik) sebep olabilirler. Safra kesesi içerisinde staza sekonder enfeksiyona sebep olabilirler. Akut kolesistit, kronik kolesistit gibi klinik manifestasyonlara sebep olabilirler. Safra yollarına geçerek koledokta obstrüksiyona buna bağlı olarak iktere, enfeksiyona sebep olup kolanjite, pankreas kanal başını tıkayarak ödematöz pankreatitten nekrotizan pankreatite geniş bir yelpazede pankreas enflamasyonuna sebep olabilirler. Kese içerisindeki taşın lokalizasyonuna bağlı olarak ana safra yollarında sekonder obstrüksiyonlara (Mirizzi Sendromu) neden olabilirler. Safra taşları primer olarak safra kesesi dışında ekstrahepatik ve intrahepatik safra yollarında oluşabilirler.

Asemptomatik hastalarda safra kesesi taşları, yıllık kontrollerde insidental olarak ultrasonografi(USG) veya bilgisayarlı tomografilerde(BT), başka bir sebeple yapılan cerrahilerde intraoperatif olarak saptanabilir. Bu hastalardan semptom gelişme ihtimali yıllık %2-3 civarındadır. Semptomatik olanlarda ise yıllık komplikasyon gelişme oranı %3-5 tir(33). Cerrahinin getirdiği morbidite ve mortalite riskleri de değerlendirildiğinde asemptomatik kolelitiazis hastaları

cerrahi adayı değildirler. Ancak belli durumlarda profilaktik kolesistektomi endikasyonu vardır.

Profilaktik kolesistektomi endikasyonları(34):

- Yaşam beklentisi 20 yıldan fazla olan genç hastalar
- 3 cm'den büyük veya 3'mm den küçük taşla sahip olan hastalar
- Safra kesesi kanserlerinin sık görüldüğü toplumlarda yaşayan hastalar
- Safra kesesi duvarının kalsiyumla dolduğu nonfonksiyone safra kesesine, porselen safra kesesine sahip hastalar
- 60 yaş altı kadın hastalar

2.3.Akut Taşlı Kolesistit

Akut kolesistit karın ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuruların en sık sebeplerinden biridir. Akut kolesistitte erken tanı ve tedaviye erken başlamanın morbidite ve mortaliteye pozitif etkisi vardır(1).

Safra kesesi içerisinde bulunan taşın, kesenin boynuna yerleşip kesede distansiyon meydana getirmesi, kesede hidrops oluşması, safra kesesi içeriğinin yoğunlaşıp lokal inflamasyon ve enfeksiyona sebep olması ile oluşan klinik tablodur. Lokal enfeksiyonun uzun sürmesi durumlarında ampiyem, gangren ve perforasyon tablosu gelişebilir.

Fizik muayenede, sağ üst kadranda ve epigastriumda ağrı, ateş ilk saptanan bulgulardır. Sağ üst kadranın derin palpasyonu, hasta derin nefes alırken ağrının artması ve aniden nefes almanın kesilmesine Murphy bulgusu denir.

Laboratuvar testlerinde lökosit sayısında ve enfeksiyon belirteçleri olan akut faz reaktanlarında artış gözlenir. Beraberinde Gamaglutamil transferaz(GGT), Alkalen fosfataz(ALP), Aspartat aminotransferaz(AST), Alanin aminotransferaz(ALT) gibi karaciğer fonksiyon testlerinde artış gözlenebilir.

Safra kesesinde taş olan ve akut inflamasyon bulguları gözlenen hastalarda ilk başvuru radyolojik görüntüleme yöntemi kolay uygulanabilir oluşu, non-invaziv oluşu, ucuz oluşu sebebiyle USG' dir. Akut kolesistit atağında USG'nin tanısal değeri %95'tir. USG ile safra kesesi içerisindeki veya ana safra yollarındaki taş, safra kesesi ve etrafındaki inflamasyonun bulguları olan duvar kalınlığında artış, kese transvers çapında artış ve kese etrafında sıvı birikimi(perikolesistik sıvı) gözlenebilir. Komplikasyonların değerlendirilmesi amacıyla veya USG'nin yetersiz kaldığı yerlerde Manyetik rezonans görüntüleme(MRG), bilgisayarlı tomografi(BT), Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi(ERCP) gibi daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. MR'ın akut kolesistit tanısında %85 sensitivitesi, %81 spesifitesi vardır(35).

Akut kolesistit tanısının konması ve şiddetinin evrenlenmesinde dünya üzerinde kabul görmüş kılavuzlardan birisi Tokyo Guideline 18 (TG18)' dir(6). İlk versiyonu olarak 2007 yılında TG07 olarak Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery dergisinde yayınlanan bu global kabul görmüş kılavuz 2013 ve 2018 yıllarında

güncellenmiş ve son olarak TG18 versiyonuyla akut kolesistit ve kolanjitin yönetimini, tanı kriterlerini, ciddiyet sınıflama kriterlerini ve tedavi seçeneklerini tartışmaktadır.

Akut kolesistit tanı kriterleri(6):

- Lokal inflamasyon bulguları
 - 1) Sağ üst kadranda ağrı, elen gelen kitle, defans
 - 2) Murphy bulgusu
- Sistemik inflamasyon bulguları
 - 1) Ateş
 - 2) Beyaz küre(WBC) artışı
 - 3) C-reaktif protein(CRP) artışı
- Karakteristik görüntüleme bulguları

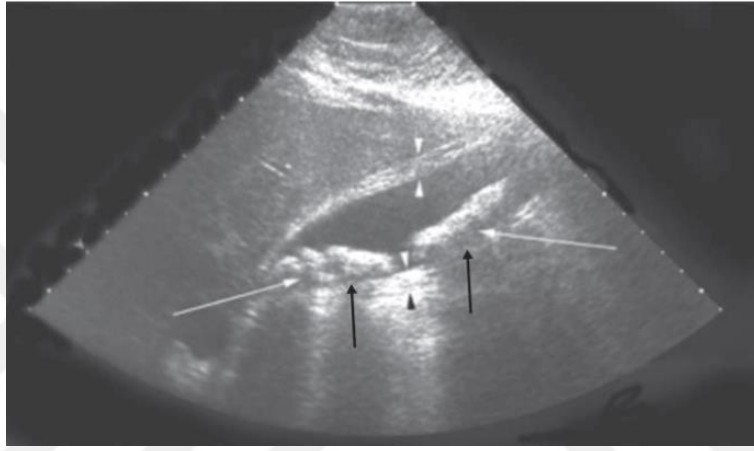
Lokal inflamasyon bulgularından bir tanesinin ve sistemik inflamasyon bulgularından bir tanesinin bulunması şüpheli tanı olarak değerlendirilir.

Lokal inflamasyon bulgularından bir tanesinin bulunması, sistemik inflamasyon bulgularından bir tanesinin bulunması ve görüntüleme bulgularının olması kesin tanı olarak değerlendirilir.

Akut kolesistit için tanısal kabul edilen görüntüleme bulguları şunlardır(6).

- Safra kesesi duvar kalınlığının 4 mm'den fazla olması
- Safra kesesinin uzun aksının 8 mm, kısa aksının 4 mm' den fazla olması
- Kese içerisinde taşın veya debris birikiminin görülmesi

- Safra kesesi etrafında sıvı birikiminin(perikolesistik mayı) gözlenmesi
- Kese içerisinde taş veya çamurun arkasında akustik gölgelenme izlenmesi



Schwartz's Principles of Surgery 11th Edition

Şekil 7. Akut Kolesistitin Ultrasonografik Bulguları

Siyah ok: Perikolesistik mayi
 Beyaz ok: Kese içerisindeki taşlar
 Siyah ok başı: Taşın akustik gölgesi
 Beyaz ok başı: Kese duvarında kalınlaşma

Akut kolesistitin şiddetinin değerlendirilmesi belirlenecek tedavi yöntemi için önemlidir. TG18'e göre akut kolesistit hafif şiddette, orta düzey şiddette ve ağır şiddette olarak 3 evrede incelenmiştir(6).

Evre 1 (Hafif) Akut Kolesistit: Ek problemleri bulunmayan hastalarda, inflamasyon bulgularının hafif şiddette görüldüğü, semptomların başlangıcından itibaren 72 saatten daha az geçmiş olan akut kolesistit tablosudur. Tedavide ön planda erken dönem kolesistektomi düşünülmelidir.

Evre 2 (Orta) Akut Kolesistit: Kolesistit tanısı konan hastalarda aşağıdaki parametrelerden birinin bulunması durumudur.

- Wbc'nin $18.000/\text{mm}^3$ 'ten fazla olması
- Sağ üst kadranda muayenesinde palpable kitle varlığı
- 72 saatten uzun süredir semptomların varlığı
- Gangrenöz kolesistit, perikolesistik abse, hepatik abse, biliyer peritonit, amfizematöz kolesistit tablolarının varlığı

Evre 3(Ağır) Akut Kolesistit: Organ disfonksiyonun eşlik ettiği kolesistit tablosudur.

- Kardiyovasküler disfonksiyon: $5 \mu\text{g/kg/dk}$ veya daha yüksek dopamin desteği veya noradrenalin desteği altında hipotansiyonun varlığı
- Nörolojik disfonksiyon: bilinç durumunda değişme
- Respiratuvar disfonksiyon: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
- Renal disfonksiyon: oligüri, kreatinin değerinin 2 mg/dl 'den fazla olması
- Hepatik disfonksiyon: INR(Uluslararası normalleşmiş oran) değerinin 1.5 'ten büyük olması
- Hematolojik disfonksiyon: platelet sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi

Akut kolesistitten şüphenilen ancak tanı konulamayan durumlarda hasta 6 saat aralıklarla yeniden değerlendirilmeli, tanı konduktan sonra tedavi modalitesinin seçimi için erken dönemde değerlendirilmelidir.

Akut Kolesistitin Yönetimi

Akut kolesistitin tedavisinde tercih edilen yöntem, cerrahidir. Akut kolesistit yönetiminde cerrahinin zamanlaması ile alakalı iki ana düşünce üzerinde durulmaktadır: Erken kolesistektomi, geciktirilmiş kolesistektomi(36).

Erken kolesistektomi ekolü; hastaneye akut kolesistit ile ilk başvuru esnasında cerrahiye önerir, hastanede kalış süresini kısaltmayı ve akut kolesistite bağlı tekrar yatışların önüne geçmeyi savunur.

Geciktirilmiş kolesistektomi ekolü ise, hastaneye akut kolesistit ile ilk başvurunun antibiyoterapi ile yönetimini ve 4-8 hafta sonrasında elektif şartlarda kolesistektomiyi savunur. Burada savunulan tez ise inflamasyonun azaltılması ile daha az enflame alanda cerrahinin gerçekleştirilmesi sonucunda safra yolu yaralanması gibi komplikasyonların önüne geçmek ve operasyonun laparoskopik yöntemden açığa dönme ihtimalini azaltmaktır.

Çeşitli meta-analizler ve randomize kontrollü çalışmalar bu iki farklı görüş üzerinde değerlendirmeler yapmış ve bu çalışmalarda ulaşılan verilerin çoğu, erken kolesistektominin güvenli olduğunu ve daha kısa bir genel hastanede kalışla sonuçlandığını göstermiştir. Geciktirilmiş kolesistektominin, komplikasyonları ve açık ameliyata dönme oranlarını önemli ölçüde azalttığına dair hipotez, bu konu üzerinde yapılmış mevcut çalışmalarla doğrulanmamıştır(37-40).

Tanı konduktan sonra hasta, cerrahiye uygunluk açısından Charlson komorbidite indeksi ve American Society of Anesthesiologists(ASA) fiziksel durum skalası ile değerlendirilmelidir. Cerrahi kararı verilirse de bekleme sürecinde kan kültürü gönderilmeli, sıvı replasmanı, elektrolit replasmanı yapılmalı, antibiyoterapi başlanmalıdır ve hastanın aç bırakılması gerekmektedir(33, 41).

Laparoskopinin genel getirileri olan hastanede kalış süresinin kısalması, yara iyileşmesinin daha hızlı olması, mortalite ve morbiditenin daha az olması ve estetik kazanımlar sebebiyle laparoskopik kolesistektomi açık kolesistektomiye tercih edilir(42). Semptomların başlangıcından sonraki ilk 24-72 saat içerisinde gerçekleştirilen erken kolesistektomi önerilmektedir(42). Enfeksiyon tablosunun daha ağır izlendiği durumlarda ve cerrahinin getirdiği risklerin hasta açısından daha yüksek olduğu durumlarda medikal antibiyoterapi ve girişimsel yöntemler tercih edilip, cerrahi elektif şartlara ertelenebilir(43).

Akut Kolesistitte Antibiyoterapinin Yeri

Akut kolesistitte antimikrobiyal tedavinin amaçları; lokal inflamasyonu azaltmak, sepsisin sistemik cevabını ve etkilerini azaltmak, cerrahi sonrası yüzeysel ve derin yara yeri enfeksiyonu oluşumunu engellemek, hepatik abse oluşumunu engellemektir(44).

Akut kolesistitte antimikrobiyal tedavinin rolü hastalığın evresiyle de farklılık göstermektedir. TG18 e göre Grade 1 olan yani yeni başlamış hafif tabloyla seyreden hastalarda, hastalığın şiddetlenmesini önlemek ve lokal

inflamasyon bulgularını azaltmak için antibiyoterapi bir profilaksi amaçlı iken, daha ileri ve ağır yani TG18 'e göre Grade 2,3 hastalarda hastalarda terapötik işlev görür ve cerrahi uygulanana kadar da sürdürülür(45).

Biliyer sistem enfeksiyonlarında kültürlerden en çok izole edilen ajanlar gram negatif organizmalar olan E. Coli ve Klebsiella türleridir(41). Antibiyotik seçiminde de bu yüzden Enterobacteriaceae ailesine, diğer gram negatif ajanlara ve anaerob ajanlara etkili ilaçlar seçilmelidir. Antibiyoterapide penisilin türevleri, sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolon grubu ilaçlar başrolde yer almaktadır. Hastalığın evresine göre ilaç seçiminde farklı kombinasyonlara yer vardır.

	Toplum kökenli biliyer enfeksiyonlar			Hastane kökenli biliyer enfeksiyonlar ^a
Şiddeti	Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Antimikrobiyal ajan	Kolanjit ve kolesistit	Kolanjit ve kolesistit	Kolanjit ve kolesistit	Kolanjit ve kolesistit
Penisilin bazlı tedavi	Ampisilin sulbaktam ^b önerilmiyor eğer direnç oranı % 20' den fazla ise	Piperasilin/tazıbaktam	Piperasilin/tazıbaktam	Piperasilin/tazıbaktam
Sefalosporin bazlı tedavi	Sefazolin ^c , Veya sefotiam ^c , Veya sefuroksim ^c , Veya seftriakson Veya sefotaksim ± Metronidazol ^d Sefmetazol ^c , Sefoksitin ^c , Flomoksef ^c , Sefoperazon/sulbaktam	Seftriakson Veya sefotaksim, Veya sefepim, Veya sefozopran Veya seftazidim ± Metronidazol ^d Sefoperazon/sulbaktam	Sefepim, Veya seftazidim, Veya sefozopran ± Metronidazol ^d	Sefepim, Veya seftazidim, Veya sefozopran ± Metronidazol ^d
Karbapenem bazlı tedavi	Ertapenem	Ertapenem	İmipenem/silastatin Meropenem Doripenem Ertapenem	İmipenem/silastatin Meropenem Doripenem Ertapenem
Monobactam bazlı tedavi	-	-	Aztreonam± Metronidazol ^d	Aztreonam± Metronidazol ^d
Florokinolon bazlı tedavi ^e	Siprofloksasin Levofloksin Pazufloksasin± Metronidazol ^d Moksifloksasin	Siprofloksasin Levofloksin Pazufloksasin± Metronidazol ^d Moksifloksasin	-	-

Şekil 8. TG18 Guideline'ına Göre Akut Kolesistit ve Kolanjitte Antibiyotik Seçimi(41).

a: Vankomisinin toplum kökenli Grade 3 Akut kolesistit ve kolanjit için Enterokok türlerine etkili olması önerilir. Eğer Vankomisin dirençli Enterokok ile enfekte olduğu biliniyorsa tedaviye Linezolid ve Daptomisin eklenmesi önerilir.

b: Ampisilin/sulbaktamın E.Coli türlerine etkisinin az olduğu bilindiğinden Kuzey Amerika Kılavuzlarından kullanımı çıkarılmıştır.

c: Antibiyogram sonucu öneriyorsa kullanılabilir.

d: Anaerobik etkinliği olmayan ajanların yanına eklenebilir.

e: Antibiyogram sonucuna göre veya β-laktam allerjisi olanlarda kullanılabilir.

Güvenli Kolesistektomi

Laparoskopik kolesistektomi Alman cerrah Erich Mühe tarafından ilk defa gerçekleştirildiği 1985 yılından itibaren çeşitli modifikasyonlarla günümüzde uygulanan prosedürü kazanmış, özel bir teknik ve çok gelişmiş aletler gerektirmediğinden açık kolesistektominin yerini almış ve altın standart haline gelmiştir. Başlardaki safra yollarındaki yaralanma sıklığının fazla oluşu, Steven Strasberg tarafından 1995 'te Critical View of Safety (güvenlik için kritik görüş) kavramının tariflenmesine sebep olmuştur(46).

Güvenli kolesistektomi için Calot üçgeni, Hepatosistik Üçgen (kolesistektomi üçgeni) gibi anatomik detaylar iyi bilinmelidir. Ameliyat öncesi hastanın anamnezi iyi alınıp laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleriyle klinik değerlendirme yapıp kolesistektomi esnasında problem yaratabilecek koledok taşı, hepatit, siroz gibi ek patolojiler belirlenmelidir.

Güvenli laparoskopik kolesistektominin adımları şu şekildedir(47).

- Veress iğnesi ile periton içerisine giriş ve karın karbondioksit (CO₂) insuflasyonu ile şişirilmesi,
- İlk torakarın umblikus üzerinden distandü karında laparoskop eşlik etmeden girilmesi ve daha sonra 10 ve 5 mm'lik torakarların, orta hat insizyon hattının en üst noktasından, sağ midklavikular hat ve sağ ön aksiller hattın laparoskop eşliğinde girilmesi,
- Safra kesesinin etraf dokuların karın içi diğer organların laparoskop ile görüntülenip değerlendirilmesi

- Safra kesesinin fundus kısmından , Hartmann poşundan grasper(tutucu) yardımıyla tutularak laterale retrakte edilmesi
- Sistik kanal ve sistik arterin diseksiyonla vizüalize edilmesi, çevre dokulardan damarlardan koledoktan ayrı lokasyonlarda bulunduğu görülmesi
- Sistik arterin dikkatle ligasyonu
- Sistik duktusun proksimal ve distalinin klipslenip, ortadan kesilmesi
- Elektrokoterizasyonla kesenin karaciğer yatağından ayrılması, safra kesesi yatağının hemostazının sağlanması,
- Safra kesesinin torakarlardan dışarı çıkarılması,
- Torakarlara giriş yerlerinde kanama olmadığı görülerek dışarı çıkarılması, batındaki CO₂'nin boşaltılması ve insizyonların kapatılması.

Kolesistektominin güvenli olmadığı durumlarda cerrah riski anlayıp devam edip etmeme kararını verebilmeli, alternatif tedavi yöntemlerini değerlendirebilmelidir.

Postoperatif dönemde de kanama, safra kaçağı gibi olası komplikasyonların cerrah tarafından erken fark edilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.4. Akut Akalkülöz Kolesistit

Safra kesesinin, kolelitiyazis yokluğunda meydana gelen akut nekroinflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır ve multifaktöriyel bir patogenezi vardır(48).

Akut akalkülöz kolesistitin (AAK) kesin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bilinen risk faktörlerinin çoğu, safra kesesi içindeki safra stazıyla ilişkilidir, bu da artan viskoziteye ve bakteriyel aşırı büyümeye muhtemelen katkıda bulunan çamur oluşumuna yol açar. Safra kesesinde safra kesesi epiteline doğrudan toksik olan safra stazına yol açabilen açıklık, obstrüksiyon, postoperatif irritasyon veya ileustan (total parenteral beslenme başlanmasına bağlı) kaynaklanabilir(49). Yaşlı hastalarda ve kan basıncını desteklemek için vazokonstriktör ilaçlar alan hastalarda, mukozal iskemi muhtemelen mukozal bariyerin lokal inflamasyonuna ve nekrozuna katkıda bulunur(50). Histolojik olarak akut taşlı ve taşsız kolesistit arasında belirli bir fark yoktur.

Safra kesesinin kolelitiyazis yokluğunda akut enflamasyonu, akut kolesistit vakalarının kabaca% 2 ila% 15'ini oluşturur ve laparoskopik kolesistektomilerin % 1 ila% 2'sinin endikasyonudur.

AKK'nin olası komplikasyonları gangren, perforasyon ve ampiyemdir. Komplike olan vakalar daha kötü seyreder ve ölümle sonuçlanabilir. Bu komplikasyonlar vakaların %6 ile %82'sinde görülebilir(51).

AKK için risk faktörü oluşturan durumlar şunlardır(52):

- Travma
- Şok, hipovolemi
- Geçirilmiş cerrahi, Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP)
- Yanık
- Bakteriyel, fungal, viral, paraziter sepsisemi
- Yoğun bakım yatışı gerektiren kritik hastalık varlığı
- TPN, uzamış açlık
- Hastanede uzamış kalış
- Diyabet, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik hastalıklar
- İmmün yetmezlikler
- Vaskülitler ve gastrointestinal obstrüksiyonlar

Tanısı akut kolesistitte olduğu gibi fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri ile konur.

Hastanın kliniği doğrultusunda eğer uygulanabiliyorsa laparoskopik kolesistektomi veya açık kolesistektomi primer tedavi yöntemidir(53). Eğer cerrahi uygulanamıyorsa, ERCP ile biliyer drenaj, kolesistostomi uygulanabilir.

2.5. Kronik Kolesistit

Tekrarlayan safra kesesi tıkanıkları sonucu mukozal travma ve buna bağı düşük düzeyde safra kesesi inflamasyonu ile oluşan tablodur(54).

En yaygın neden, sistik kanalı aralıklı olarak tıkayan, biliyer kolik veya epigastrik ağrıya yol açan safra kesesi taşlarıdır. Sistik kanal genellikle bir süre tıkanır ve safra kesesi hidropsuna ve inflamasyonuna yol açar, ardından tıkanıklığın ortadan kalması (taş veya çamur artık sistik kanalı tıkamaz) ve ağrının kesilmesi izler.

Histopatolojik olarak, kronik kolesistit, subepitelyal ve subserozal tabakada fibroziste bir artış ve bu kronik inflamasyona sekonder bir mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir(54).

Kronik kolesistit tedavisinde yine elektif kolesistektomi önerilmektedir.

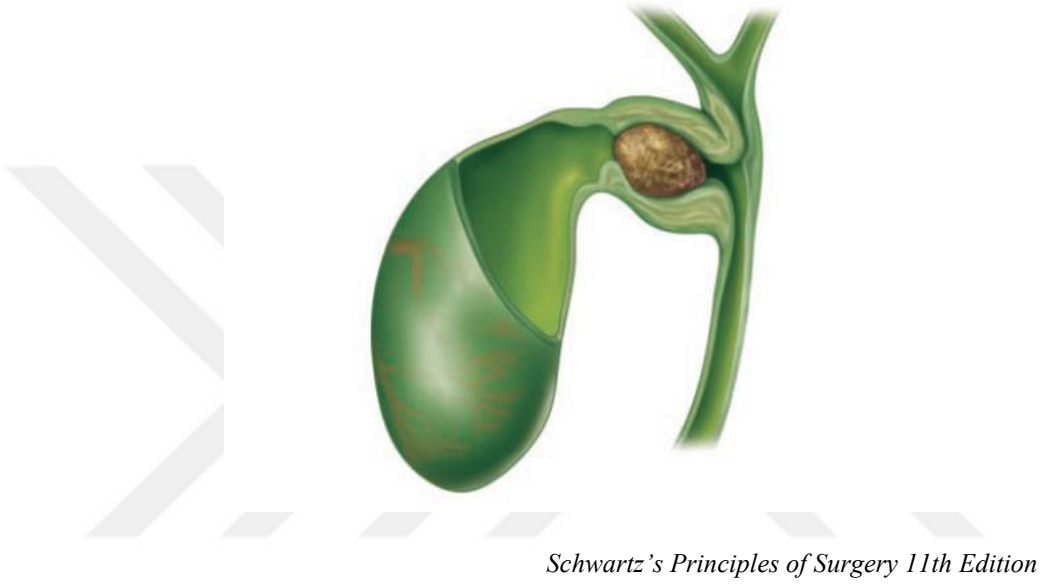
Kronik kolesistit tablosunun en önemli komplikasyonları; Mirizzi Sendromu ve Safra Taşı İleusu'dur.

2.6. Mirizzi Sendromu

1948 yılında Arjantinli cerrah Pablo Luis Mirizzi tarafından kolesistit ve kolelitiazis hastalarında 'Hepatik Kanal Sendromu' olarak tanımlanmıştır(55).

Safra kesesi infundibulumunun (Hartmann poşu) veya sistik kanalın obliterasyonuna sekonder kolesistit ve kronik kolelitiazisin nadir görülen bir komplikasyonudur. Komşu eksternal safra yolunun dışarıdan basısına neden olarak ortak hepatik kanalın kısmen veya tamamen tıkanmasına ve nihayetinde karaciğer fonksiyon bozukluğunun tetiklenmesine neden olur(56).

USG ve MRG ile görüntülenebilir. Gelişmiş batı toplumlarında insidansı %1'in altında iken, gelişmekte olan toplumlarda insidansı %4.7 ile %5.7 arasında olabilmektedir(56).



Şekil 9. Mirizzi Sendromu

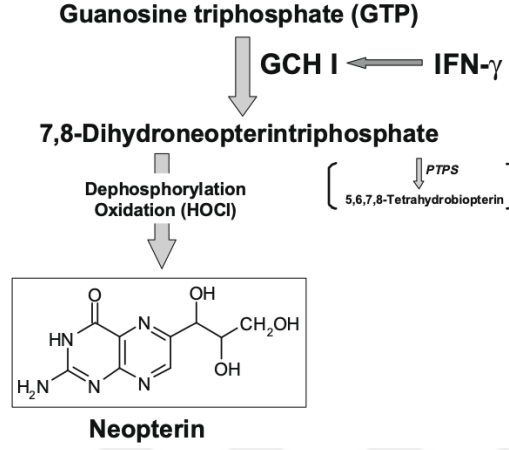
2.7. Safra Taşı İleusu

Safra taşı ileusu kolelitazis hastalarında %0.3-0.5 oranlarında nadir görülen bir komplikasyondur(57). İntestinal obstrüksiyon sebeplerinin %1-%4'ünü oluştururlar ve çoğunluğu ince bağırsaklar düzeyinde obstrüksiyona neden olurlar. Tıkayıcı taş boyutu ortalama 4 cm'dir(58). Safra taşları, kese içerisinde direkt fistül yoluyla duodenum , jejunum mide ve kolonun içerisine geçebilecekleri gibi, ERCP sonrası sfinkterotomiya bağlı genişleyen kanaldan intestinal yolağa da geçebilirler(59).

Bouveret sendromu, safra taşı ileusunun bir subtipi olan ve çok nadir görülen bir safra taşı komplikasyondur. Kolesistogastrik veya kolesistoduodenal fistül sonrası mide veya duodenuma geçen safra taşının gastrik çıkışı tıkamasına bağlı oluşan bir sendromdur. Gastrik çıkış obstrüksiyonu olarak kliniğe yansır(60).

2.8. Neopterin

Neopterin; Guanozin trifosfattan (GTP), GTP siklohidrolaz 1 (GTPCH-1) yolu ile sentezlenen unkonjuge pteridin türevidir(61). GCH-1 enzimi ile GTP; 7,8-Dihidronopterin trifosfata dönüştürülür. 7,8-Dihidronopterin monositlerde, makrofajlarda ve endotel hücrelerinde çeşitli defosforilasyon ve oksidasyon tepkimelerinden sonra neopterine dönüşür. GCH-1 enzim aktivitesi, T lenfositlerden salınan interferon gama (IFN-gama) tarafından stimüle edilir(62). Neopterin bu nedenden dolayı hücresel immünitinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Aktive edilmiş T lenfositlerden salınan IFN-gama, makrofajların neopterin üretilip, vücut sıvılarında konsantrasyonunun artmasına neden olur. Neopterin ile beraber bu hücrelerin serbest oksijen radikallerinin üretimi arasında da ilişki bulunmaktadır(63).



Şekil 10. Neopterin sentez aşamaları(61)

Neopterin düzeyleri serumda, plazmada, idrarda ve beyin omurilik sıvısı, pankreatik sıvı, sinoviyal sıvı, asit sıvısı gibi protein içeren vücut sıvılarında belirlenebilir(64). Bu ölçümler tercihen Enzim linked immunosorbent assay(ELISA), Radyoimmunoassay(RIA) ve High performance liquid chromatography(HPLC) gibi immünolojik testlerle yapılmaktadır(65). Neopterin böbrekler tarafından elimine edilerek idrarla vücutta atılır(66). Klirensi inülin klerensinden daha yüksek olduğu için, neopterin muhtemelen sadece glomerüler filtrasyon yoluyla değil, aynı zamanda tübüler sekresyon yoluyla da atılabilir(67). Böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadıkça serum konsantrasyonu ile idrar konsantrasyonu arasında korelasyon bulunmaktadır(68).

Neopterin ölçümü için alınan serum ve plazma örnekleri oda sıcaklığında 3 güne kadar saklanabilmektedir. Eğer saklama süresi uzayacaksa -20 °C veya -80 °C de saklanması gerekmektedir. Saklama süresince örnekler ışıktan korunmalıdır(69). Neopterin düzeyleri T lenfosit proliferasyonundan 3 gün önce, spesifik antikör üretiminden 1 hafta önce yükselmektedir. Bu özelliği ile neopterin

düzeyleri hem hücrel bağışıklığın değerlendirilmesinde kullanılabilmekte hem de inflamasyonun erken belirteçlerinden biri olarak değerlendirilebilmektedir(70).

Neopterin insanlarda ilk olarak idrarda 1967 yılında tespit edilmiştir(71). Sonraki yıllarda neopterin inflamasyon belirteci olabileceği düşünülerek bir çok viral hastalık, kronik hastalıklar ve malignitelerde düzeylerinin değişebileceği düşünülmüş ve buna yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Serum neopterin konsantrasyonu 10 nmol / L üst normal limit olarak kabul edilir(72). İdrar neopterin seviyeleri, HPLC kullanılarak da belirlenebilmekte ve kreatinin seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Birim değer olarak Lmol / mol kreatinin şeklinde ifade edilmekte ve normal aralık 50 ± 250 Lmol / mol kreatinin şeklinde belirtilmektedir(73).

Viral hastalıklarda özellikle Hepatit A ve B hastalarının tamamına yakınında neopterin konsantrasyonları yüksek bulunmuştur(74). Takip eden çalışmalarda, viral enfeksiyonların kuluçka döneminin sonunda, klinik semptomların başlamasından önce vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonlarında bir artış olduğunu ortaya konulmaktadır ve neopterin konsantrasyonları, viral yükün seyrini takip ediyor gibi görünmektedir. Serokonversiyon sırasında, immün yanıt patojeni başarılı bir şekilde ortadan kaldırdıktan sonra neopterin konsantrasyonları azalmakta ve normalleşmektedir(75). HIV (Human immunodeficiency virüs) enfeksiyonu sırasında serebrospinal sıvıda neopterin düzeylerinde yükseklik görülür ve bu durum HIV ilişkili demans ve fırsatçı merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarıyla

ilişkilidir(76, 77). HIV ilişkili demans hastalarında neopterin düzeylerinin demansın klinik şiddetiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir(78).

Koroner arter lezyonlarında, endotelial hücrelerden salınım sebebiyle plazma neopterin düzeylerinin, koroner hastalığı olmayan gruba göre arttığı tespit edilmiştir(79). Yine aynı çalışmada neopterin artışının ateroprotektif etkisi bulunmuştur.

Neopterin, IFN-gama'ya yanıt olarak aktive makrofajlar tarafından üretilir ve bu nedenle, Tüberküloz ve Romatoid Artrit gibi iltihaplı hastalıklarda hücre aracılı bağışıklığın bir belirtecidir(80, 81). Neopterin üretiminde hücre aracılı inflamasyonun rolü, Romatoid Artrit hastalarında neopterin seviyeleri ile IFN-gama seviyeleri arasındaki ve neopterin seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki saptanan pozitif korelasyonlarla gösterilmiştir(82). Aktif akciğer tüberkülozlu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada, hastaların üriner neopterin düzeyleri normalin üzerinde çıkmıştır. Ayrıca en yüksek neopterin düzeyleri, hastalığın en yaygın ve en şiddetli seyrettiği hastalarda saptanmıştır. Neopterin seviyeleri ile eritrosit sedimentasyon hızı, bant formlarının yüzdesi, lökosit sayısı ve α 2-globülin fraksiyonu arasında da bir korelasyon kaydedilmiştir(80).Bakteriyel sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen farklı komorbiditelere ve demografik özelliklere sahip 50 kişilik hasta grubunda , hayatta kalanlar ile exitus olanlar arasındaki neopterin düzeylerinin karşılaştırmasına yönelik yapılan çalışmada, hayatta kalanların neopterin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(83).

Akut alt solunum yolları enfeksiyonuna, akut respiratuvar distres sendroma ventilatör ilişkili pnömoni kliniğine sahip hastalarda prokalsitonin ve neopterin düzeyleri kombine olarak çalışılmış(84) ve patojenlerin farklılığına göre prokalsitonin ve neopterin düzeylerinin farklı etkilendiği tespit edilmiştir. Pnömonokokal pnömonide yükselmiş olan prokalsitonin değerlerinin bakteriyemi tablosu olduğunda daha yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir. Yine neopterin düzeylerinin pnömonokokal pnömonide yükseldiği görülmüş ve bu yüksekliğin hücrei içi patojenlerle enfeksiyon varlığında daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Legionella Pnömonia pnömonisinde neopterin düzeylerinin prokalsitonine göre daha fazla yükseldiği görülmüştür. Bu durum da neopterinin IFN-gamma aktivitesi sonucu sentezlendiğini göstermekte ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonun bir belirtisi olduğunu doğrulamaktadır (85).

Hepatik siroz ile takip edilen hastaların asit sıvılarında alınan örneklerden bakteriyel kültür ve neopterin gibi inflamatuvar mediyatörlerin çalışıldığı bir çalışmada(86) arada istatistiki olarak anlamlı fark olmasa da, spontan bakteriyel peritoniti olanlarda olmayanlara göre asit sıvısındaki neopterin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Farklı subgruplar (adenokarsinoma, nöroendokrin karsinoma, müsinöz karsinoma) içeren mide kanseri tanısı almış hastaların serum neopterin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada(87), mide kanseri hastalarında ortalama serum neopterin $15,26 \pm 11,46$ nmol / L iken sağlıklı gönüllülerde $9,87 \pm 2,90$ nmol / L tespit edilmiş ve serum neopterin düzeylerinin mide kanserli hastalarda

hastaliksız gruba göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edilmiştir.

Lokal ileri veya metastatik kolorektal karsinomu olan hastalarda serum neopterin düzeylerinin hastaliksız gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(88). Yine aynı çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda hem hastaliksız gruba hem de ilerlemiş kolorektal kanserli gruba göre çok daha fazla neopterin yüksekliği görölmüşür.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda aynı ekip tarafından 2020 yılı içerisinde akut kolesistit tanısı konulan, ayaktan veya yatarak tedavisi düzenlenmiş 63 hastaya ait veriler Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (24-02-2020,177 Karar No) onayı alınarak prospektif olarak incelendi.

Karın ağrısı ile değerlendirilen hastalarda akut kolesistit tanısını koymada TG18 kriterleri esas alınmıştır. TG18'e göre akut kolesistit tanısı koymada aşağıda belirtilen her parametreden en az bir tanesinin bulunması gerekmektedir.

1) Lokal inflamasyon bulguları:

- Sağ üst kadranda ağrı, ele gelen kitle, defans
- Murphy bulgusu

2) Sistemik inflamasyon bulguları:

- Ateş
- WBC artışı
- CRP artışı

3) Karakteristik görüntüleme bulguları

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri;

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- TG18 kılavuzuna göre akut kolesistit tanısı almış olmak
- 18 yaşından büyük, 80 yaşından küçük olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük olmak
- Akut kolesistitle beraber, safra taşına bağlı akut kolanjit, akut pankreatit gibi hastalıklara sahip olmak
- Akut kolesistit ile beraber üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu gibi akut veya subakut dönemde enfeksiyöz hastalıklara sahip olmak,
- Tedavi edilmemiş malignite varlığı,
- Aktive dönemde otoimmün hastalık, HIV enfeksiyonu, kronik enflamatuvar hastalık varlığı

Hastane otomasyon sistemi kullanılarak akut kolesistit tanısı esnasında rutin olarak gönderilen Tam kan sayımı (CBC), Biyokimya, CRP, PCT değerleriyle, radyolojik görüntüleme yöntemleriyle elde edilmiş akut kolesistit tanısı koymada kriter olan parametreler kaydedildi. Hastaların akut kolesistit tanısını düşündüren fizik muayene bulguları olgu rapor formuna kaydedildi. Olgu rapor formu Ek-1’de sunulmuştur. Tanı konulduğu anda dahil olma kriterlerini sağlayan ve dahil olmayı kabul eden her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu Ek-2’de sunulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların komorbid hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar sorgulanarak kaydedildi.

Akut kolesistit tanısı alan , çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan , dışlanma kriterlerine sahip olmayan hastalar; TG 18 kılavuzunda belirtilen akut kolesistit evrelerine göre gruplara ayrılmıştır.

Tanı esnasında çalışmaya dahil olmaya onam vermiş her hastadan, nonsteril olarak orta akım idrar numunesi ve 1 sarı jelli tüpe 10 cc periferik venöz kan örneği alındı. Alınan kan ve idrar örnekleri en fazla 4 saat oda ısısına maruz bırakıldıktan sonra laboratuvarda 3000 devirde 15'er dakika santrifüje edildi. Santrifüje edilerek elde edilen serum ve partikülsüz idrar eppendorflara aktarılarak -20 °C'de saklamaya alındı.

3.2. Serum Neopterin Düzeylerinin Ölçümü

Akut kolesistit tanısı alan hastalardan alınarak santrifüje edildikten sonra -20 °C'de saklanan serum numunelerindeki Neopterin düzeyleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında; ELISA yöntemi ile Neopterin ELISA Kit (Immunoguide marka, IG-AB501SP, <10% for Neopterin range 2-54 nmol/L) aracılığıyla ölçülmüştür.

Kitin içinde bulunan mikrolaka, Neopterin'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. İlk olarak 50 µl örnek , 100 µl kullanıma hazır halde bulunan enzim konjugatı, 100 µl kullanıma hazır halde bulunan Assay Buffer poliprolen kap içerisine alındı. Mikropipet yardımıyla, oluşturulmuş karışım aspire edilip geri kaba boşaltılarak homojen hale getirildi.

Homojenize hale getirilmiş bu karışımdan 200 µl örnek alındı ve monoklonal antikor kaplı ELISA plağının uygun çukurlarına aktarıldı. Standartların ve örneklerin eklendiği ELISA plağı ışıktan etkilenmemesi için

siyah renkli adhesive bant ile kapatıldıktan sonra oda ısısında 90 dakika enkübasyona bırakıldı.

ELISA plakları, 90 dakikalık inkübasyon sonrası, 4 defa 350 µl dilüe yıkama sıvısı ile BIOTEK ELx50 marka ve model yıkama cihazında yıkandı ve yıkama sonrası ELISA plağı ters çevrilerek kağıt havlu üzerine birkaç kez yavaşça vurularak çukur içerikleri tamamen boşaltılmış oldu. Plakadaki her bir kuyucuğa 100 µl Tetramethylbenzidine (TMB) substrat solüsyonu eklendi ve 15 dakika daha karanlık bir ortamda enkübasyona bırakıldı.

Son işlem olarak, 15 dakika TMB ile inkübasyon sonrası plaklardaki kuyucuklara durdurma solüsyonu eklenerek, plaklardaki reaksiyonlar durduruldu. Kuyucuklardaki rengin maviden sarıya döndüğü izlendi. Plaklar içerisindeki kuyucukların optik yoğunluğu (OD) 450nm dalga boyunda ölçüldü. Numunelerdeki neopterin konsantrasyonu, numunelerin OD'si ile standart eğri karşılaştırılarak belirlendi.

Serum neopterin düzeyleri sağlıklı kişilerde 10 nmol/L 'nin altında hesaplanmaktadır.

3.3. İdrar Neopterin Düzeylerinin Ölçümü

Akut kolesistit tanısı alan hastalardan alınarak santifüje edildikten sonra - 20 °C'de saklanan serum numunelerindeki Neopterin düzeyleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında; ELISA yöntemi ile Neopterin ELISA Kit (Immunoguide marka, IG-AB501U, <10% for Neopterin range 2-54 nmol/L) aracılığıyla ölçülmüştür.

İdrar numuneleri, 600g de 10 dakika santrifüje edildikten sonra, dilüsyon sıvısı ile 1/100 oranında (10 µl idrar+ 990 µl dilüsyon sıvısı) dilüe edildi.

Kitin içinde bulunan mikrolaka, Neopterin'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. İlk olarak 50 µl örnek , 100 µl kullanıma hazır halde bulunan enzim konjugatı, 100 µl kullanıma hazır halde bulunan Assay Buffer poliprolen kap içerisine alındı. Mikropipet yardımıyla, oluşturulmuş karışım aspire edilip geri kaba boşaltılarak homojen hale getirildi.

Homojenize hale getirilmiş bu karışımdan 200 µl örnek alındı ve monoklonal antikor kaplı ELISA plağının uygun çukurlarına aktarıldı. Standartların ve örneklerin eklendiği ELISA plağı ışıktan etkilenmemesi için siyah renkli adhesive bant ile kapatıldıktan sonra oda ısısında 90 dakika enkübasyona bırakıldı.

ELISA plakları, 90 dakikalık inkübasyon sonrası, 4 defa 350 µl dilüe yıkama sıvısı ile BIOTEK ELx50 marka ve model yıkama cihazında yıkandı ve yıkama sonrası ELISA plağı ters çevrilerek kağıt havlu üzerine birkaç kez yavaşça vurularak çukur içerikleri tamamen boşaltılmış oldu. Plakadaki her bir kuyucuğa 100 µl TMB substrat solüsyonu eklendi ve 15 dakika daha karanlık bir ortamda enkübasyona bırakıldı.

Son işlem olarak, 15 dakika TMB ile enkübasyon sonrası plaklardaki kuyucuklara durdurma solüsyonu eklenerek, plaklardaki reaksiyonlar durduruldu. Kuyucuklardaki rengin maviden sarıya döndüğü izlendi. Plaklar içerisindeki kuyucukların optik yoğunluğu (OD) 450nm dalga boyunda ölçüldü.

Numunelerdeki neopterin konsantrasyonu, numunelerin OD'si ile standart

eğri karşılaştırılarak belirlendi. İdrarda neopterin ölçümünde idrar örneği önceden 1:100 oranında dilüe edildikten sonra ölçüm yapıldığı için, odyometri sonucunda çıkan sonuç 100 ile çapılarak $\mu\text{mol/L}$ cinsinden belirlenmiştir.

3.4. Serum WBC, CRP, PCT,S-NEO ve U-NEO Düzeyleri

Serum WBC düzeyi için normal değer aralığı 3.900 – 10.900 /ml olarak alınmış olup, 3.900/ml altı WBC değerleri nötropeni, 10.900/ml üzeri değerler lökositoz olarak değerlendirmeye katılmıştır.

Serum CRP düzeyi için normal aralığın üst sınır 5 mg/L olarak alınmış olup, üzeri değerler artmış CRP düzeyi olarak değerlendirilmiştir. PCT düzeyi için normal aralığın üst sınır 0.5 ng/mL olup, üzeri değerler artmış PCT düzeyi olarak değerlendirilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin tüm istatistiksel analizleri IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics Versiyon 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizlere başlamadan önce, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov Smirnov Normallik Testi” kullanılarak test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ‘ortalama $\pm$ standart sapma’ ve ‘ortanca (minimum-maksimum)’ şeklinde, kategorik değişkenler için ‘frekans (yüzde)’ şeklinde sunulmuştur.

İstatistiksel yöntem olarak Pearson, Ki-Kare, Student t testi, Mann Whitney U testi, Spearman testi, One Way Anova, Receiver Operating Characteristic(ROC) eğrisi analizi kullanılmıştır. Student t-testi verileri ilgili ‘p değeri ve t değeri’ ile açıklanırken, Mann-Whitney U Testi verileri ilgili ‘p değeri ve Z değeri’ ile açıklanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ‘Pearson’ ya da ‘Spearman korelasyon katsayısı (r) ve ilgili p değeri’ ile açıklanmıştır. ROC analizi kullanılarak kestirim değeri, sensitivite, spesifite değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Evre 1, Evre 2, Evre 3 Akut Kolesistit Grubundaki Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

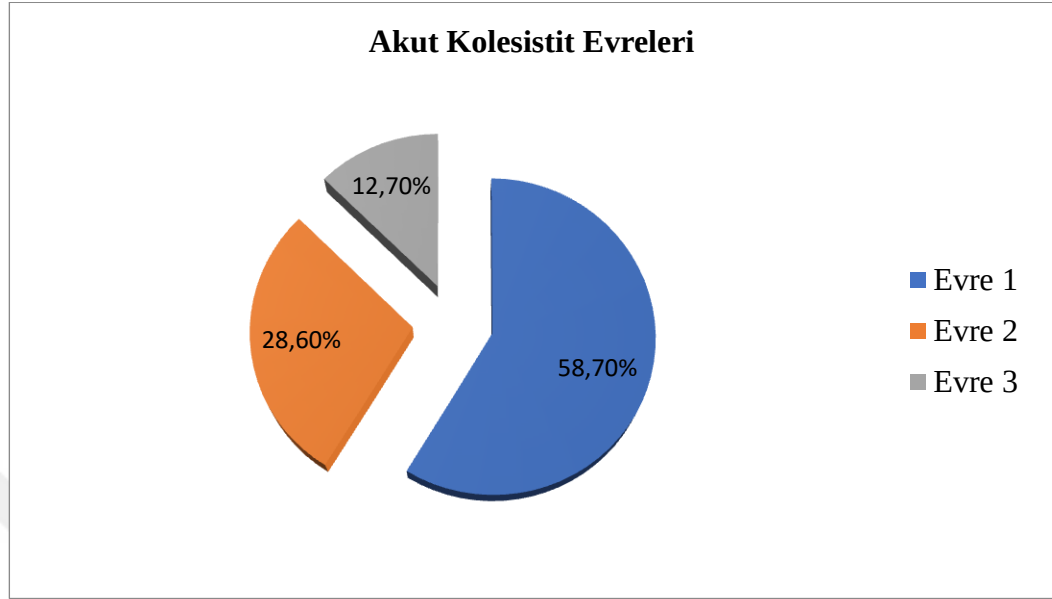
Çalışmamıza dahil edilen akut kolesistitli hastaların (n=63) yaş ortalaması 52.93 (± 14.31) olup, %39.6'sı (n=25) kadın ve %60.4'ü (n=38) erkek olarak saptanmıştır.

TG18 kılavuzuna göre; akut kolesistit tanılı olguların %58.7'si (n=37) Evre 1, %28.6'sı (n=18) Evre 2, %12.7'si (n=8) Evre 3 olarak saptanmıştır (Şekil 11).

Evre 1 akut kolesistitli hastaların; %54.1'i (n=20) erkek, %45.9'u (n=17) kadın , yaş ortalaması 49.05 (± 14.48) , median yaş 48'dir.

Evre 2 hastaların %77,7'si (n=14) erkek, %22,3'ü (n=4) kadın, yaş ortalaması 57.94 (± 12.04), median yaş 58'dir.

Evre 3 hastaların %50'si (n=4) erkek, %50'si (n=4) kadın, yaş ortalaması 59.62 (± 13.73), median yaş 61'dir (Tablo 1).



Şekil 11. Akut Kolesistitli olguların evrelere göre dağılımı

Tablo 1. Akut Kolesistit olgularının yaş ve cinsiyet dağılımları

		Evre 1 (n=37)	Evre 2 (n=18)	Evre 3 (n=8)	Toplam (n=63)
Yaş (yıl)	Ortalama ± SS	49,05 ± 14,48	57,94 ± 12,04	59,62 ± 13,73	52,93± 14,31
	Ortanca[min-max]	48 [21-80]	58 [35-76]	61 [33-77]	55 [21-80]
Cinsiyet n (%)	Erkek	20 (54,1)	14 (77,7)	4 (50)	
	Kadın	17 (45,9)	4 (22,3)	4 (50)	

Not: Yüzdelere sütun yüzdesidir.

4.2. Evre 1, Evre 2, Evre 3 Akut Kolesistit Grubundaki Olguların Tanı Esnasındaki Enfektif Kan Parametrelerine İlişkin Veriler

Akut kolesistitli hastalardan tanı esnasında gönderilen Wbc, Prokalsitonin, Crp gibi enfektif parametreleri incelendiğinde; % 71.4'ünde (n=45) Wbc de artış,

%84' ünde (n=53) prokalsitoninde artış, %93.6'sında (n=59) Crp 'de artış saptanmıştır.

Lökositoz; Evre 1 hastaların %54.05'inde (n=20), Evre 2 hastaların %100'ünde (n= 16), Evre 3 hastaların %87.5'inde (n=7) gözlenmiştir.

Crp düzeyinde artış; Evre 1 Hastaların %89.18'inde (n=33), Evre 2 hastaların %100'ünde (n=18), Evre 3 hastaların %100'ünde (n=8) gözlenmiştir.

Prokalsitonin düzeylerinde artış; Evre 1 hastaların, %89.18'inde (n=33), Evre 2 hastaların %100'ünde (n=18), Evre 3 hastaların %100'ünde (n=8) gözlenmiştir.

Evre 1, evre 2 ve evre 3 akut kolesistitli hastaların WBC, CRP, PCT düzeyleri arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı araştırmada ANOVA testi kullanılmıştır.

Evre 1 hastaların; ortalama Wbc değeri 11.607 ($\pm$ 2446), en yüksek değer 16.750, en düşük değer 7.490 ölçülmüştür. Evre 2 hastaların ortalama Wbc değeri 16.917 ($\pm$ 3.323), en yüksek değer 23.220, en düşük değer 12.390 olarak ölçülmüştür. Evre 3 hastaların ortalama Wbc değeri 23.738 ($\pm$ 18.110), en yüksek değer 66.760, en düşük değer 8.700 olarak ölçülmüştür. Akut kolesistit evreleri arasında Wbc değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır.($p<0.01$) (Tablo 2)

Evre 1 hastaların; ortalama Crp değeri 71,44 ($\pm$ 68,14) mg/L, en yüksek değer 282 mg/L, en düşük değer 2 mg/L ölçülmüştür. Evre 2 hastaların ortalama Crp değeri 233,08 ($\pm$ 110,87) mg/L, en yüksek değer 483 mg/L, en düşük değer 81,8 mg/L olarak ölçülmüştür. Evre 3 hastaların ortalama Crp değeri 195,03 ($\pm$ 131,01) mg/L, en yüksek değer 440 mg/L, en düşük değer 50,3 mg/L olarak

ölçülmüştür. Akut kolesistit evreleri arasında Crp değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır.($p<0.01$) (Tablo 2)

Evre 1 hastaların; ortalama Prokalsitonin değeri $0,12 (\pm 0,13)$ ng/mL, en yüksek değer $0,02$ ng/mL, en düşük değer $0,63$ ng/mL ölçülmüştür. Evre 2 hastaların ortalama Prokalsitonin değeri $0,86 (\pm 0,84)$ ng/mL, en yüksek değer $3,28$ ng/mL, en düşük değer $0,08$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Evre 3 hastaların ortalama Prokalsitonin değeri $7,41 (\pm 15,68)$ ng/mL, en yüksek değer 46 ng/mL, en düşük değer $0,13$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Akut kolesistit evreleri arasında Wbc değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır.($p=0.04$) (Tablo 2)

Tablo 2. Akut Kolesistitli olgularda tanı anındaki enfektif parametreler

	Evre 1 (n=37)	Evre 2 (n=18)	Evre 3 (n=8)	Toplam (n=63)	p
WBC (/mL)	1.607 (± 2446)	6.917 (± 3.323)	3.738(± 18.110)	4.665,23	0.01*
CRP (mg/L)	1,44 ($\pm 68,14$)	33,08 ($\pm 110,87$)	95,03($\pm 131,01$)	33,32	0.01*
PROKALSİTONİN (ng/mL)	,12 ($\pm 0,13$)	,86 ($\pm 0,84$)	,41($\pm 15,68$)	,26	.04*

*: ANOVA testi ile sonuçlar elde edilmiştir.

ANOVA testi sonrası post hoc analizde , Games Howell testi ile evreler arasındaki Wbc, Crp ve Prokalsitonin düzeyleri arasındaki farklar değerlendirilmiştir. (Tablo 3,4,5)

Games-Howell testi ile akut kolesistitli olgularda; Wbc değerleri açısından evre 1 ve evre 2 arasında anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0.001$) Evre 1 ve evre 3

arasında , evre 2 ve evre 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0.210, p=0.567)

Tablo 3. Akut Kolesistitli olgularda hastalığın evresine göre WBC değerlerinin karşılaştırılması

			Ortalama	Ortalama	p
WBC*	Evre1	Evre2	11.607	16.917	< 0.001**
		Evre3	11.607	23.738	0.210
	Evre 2	Evre 1	16.917	11.607	< 0.001**
		Evre 3	16.917	23.738	0.567
	Evre 3	Evre 1	23.738	11.607	0.210
		Evre 2	23.738	16.917	0.567

** : Games-Howell testi ile hesaplanmıştır.

* : White Blood Cell

Games-Howell testi ile akut kolesistitli olgularda; CRP değerleri açısından evre 1 ve evre 2 arasında anlamlı fark bulunmuştur. (p<0.001) Evre 1 ve evre 3 arasında sınırlı anlamlılık saptanmış, evre 2 ve evre 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.087, p=0.854) (Tablo 4).

Tablo 4. Akut Kolesistitli olgularda hastalığın evresine göre CRP değerlerinin karşılaştırılması

			Ortalama	Ortalama	p
CRP*	Evre1	Evre2	71,44	233,08	< 0.001**
		Evre3	71,44	195,03	0.087
	Evre 2	Evre 1	233,08	71,44	< 0.001**
		Evre 3	233,08	195,03	0.854
	Evre 3	Evre 1	195,03	71,44	0.087
		Evre 2	195,03	233,08	0.854

** : Games-Howell testi ile hesaplanmıştır

* : C-Reaktif Protein

Games-Howell testi ile akut kolesistitli olgularda; Prokalsitonin değerleri açısından evre 1 ve evre 2 arasında anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0.005$) Evre 1 ve evre 3 arasında , evre 2 ve evre 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.510$, $p=0.587$) (Tablo 5).

Tablo 5. Akut Kolesistitli olgularda hastalığın evresine göre PCT değerlerinin karşılaştırılması

			Ortalama	Ortalama	p
PCT*	Evre1	Evre2	0,12	0,86	< 0.001**
		Evre3	0,12	7,41	0.510
	Evre 2	Evre 1	0,86	0,12	< 0.001**
		Evre 3	0,86	7,41	0.587
	Evre 3	Evre 1	7,41	0,12	0.510
		Evre 2	7,41	0,86	0.587

** : Games-Howell testi ile hesaplanmıştır

* : Prokalsitonin

TG18 kılavuzuna göre evrelendirilmiş akut kolesistitli olgularda; evre 1 akut kolesistitli hastaların WBC, CRP, Prokalsitonin değerleri, evre 2 ve evre 3 grubu hastalar aynı grupta toplanarak karşılaştırılmıştır. Evre 1 hastaların ortalama WBC değeri $11.607(\pm 2446)$ /ml, ortalama CRP değeri $71,44 (\pm 68,14)$ mg/L, ortalama Prokalsitonin değeri $0,12 (\pm 0,13)$ ng/mL ölçülmüştür. Evre 2-3 grubu hastaların ortalama WBC değeri $19.016 (\pm 10.471)$ /ml, ortalama CRP değeri $221,37 (\pm 116,12)$ mg/L, ortalama Prokalsitonin değeri $2,87 (\pm 8,88)$ ng/mL ölçülmüştür. Mann Whitney U testi kullanılarak, evre 1 ve evre 2-3 grupları arasında WBC, CRP, Prokalsitonin değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Akut Kolesistitli olgularda WBC,CRP,PCT değerlerinin Evre 1 ve Evre 2-3 hastalarda karşılaştırılması

	Evre 1	Evre 2-3	p	z
WBC*	11.607(± 2446)	19.016 (± 10.471)	<0.001**	-5,298**
CRP*	71,44 (± 68,14)	221,37 (± 116,12)	<0.001**	-5,040**
PCT*	0,12 (± 0,13)	2,87 (± 8,88)	<0.001**	-5,782**

*: WBC-white blood cell, CRP- c-reaktif protein, PCT- prokalsitonin

** : Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır.

TG18 kılavuzuna göre evrelendirilmiş akut kolesistitli olgularda; evre 1 ve evre 2 akut kolesistitli hastaların aynı grupta toplanarak WBC, CRP, Prokalsitonin değerleri, evre 3 hastaların değerleri ile karşılaştırılmıştır. Evre 1-2 grubu hastaların ortalama WBC değeri 13.345(± 3.713) /ml, ortalama CRP değeri 124,34 (± 113,24) mg/L, ortalama Prokalsitonin değeri 0,36 (± 0,59) ng/mL ölçülmüştür. Evre 3 hastaların ortalama WBC değeri 19.016 (± 10.471) /ml, ortalama CRP değeri 221,37 (± 116,12) mg/L, ortalama Prokalsitonin değeri 2,87 (± 8,88) ng/mL ölçülmüştür. Evre 3 hastaların ortalama Wbc değeri 23.738 (± 18.110) /mL, ortalama Crp değeri 195,03 (± 131,01) mg/L, ortalama Prokalsitonin değeri 7,41 (± 15,68) ng/mL ölçülmüştür. Mann Whitney U testi kullanılarak, evre 1-2 ve evre 3 grupları arasında WBC ve Prokalsitonin değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0.009, p=0.001). CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.107) (Tablo 7).

Tablo 7. Akut Kolesistitli olgularda WBC,CRP,PCT değerlerinin Evre 1-2 ve Evre 3 hastalarda karşılaştıırılması

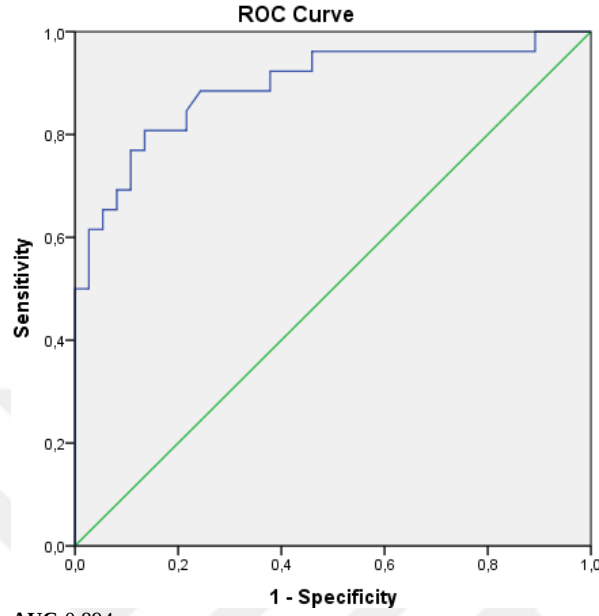
	Evre 1-2	Evre 3	p	z
WBC*	13.345(± 3.713)	23.738 (± 18.110)	0.009**	-2,622**
CRP*	124,34 (± 113,24)	195,03 (± 131,01)	0.107**	-3,418**
PCT*	0,36 (± 0,59)	7,41 (± 15,68)	0.001**	-1,610**

*: WBC-white blood cell, CRP- c-reaktif protein, PCT- prokalsitonin

** : Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır.

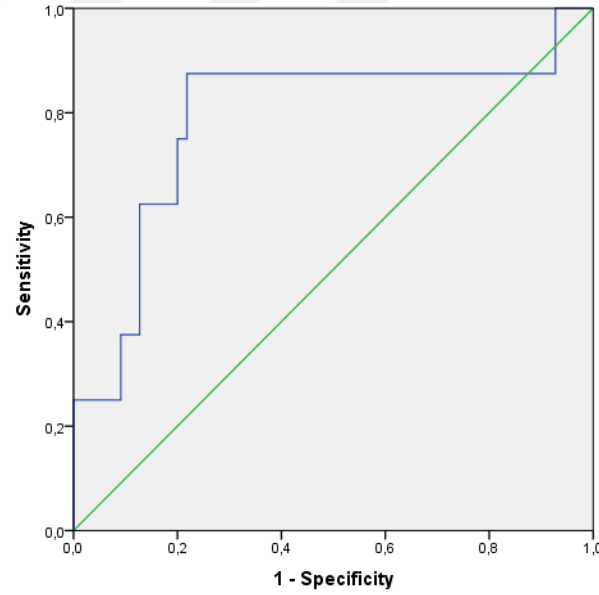
WBC düzeyinin akut kolesistit olgularını evrelemedeki cut-off değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Buna göre WBC düzeyinin 20.510' un üzerinde olması evre 2 ve evre 3 hastaları, evre 1 hastalardan ayırmada %88.5 duyarlılık, %83.8 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur. Cut-off değerinin duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 1'de verilmiştir. WBC düzeyinin 15.735 /mL'nin üzerinde olması Evre 3 hastaları, evre 1 ve evre 2 hastalardan ayırmada %87.5 duyarlılık, %78.2 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur. Cut-off değerinin duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 2'de verilmiştir.

Grafik 1. WBC düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi



AUC:0,894

Grafik 2. WBC düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi-2

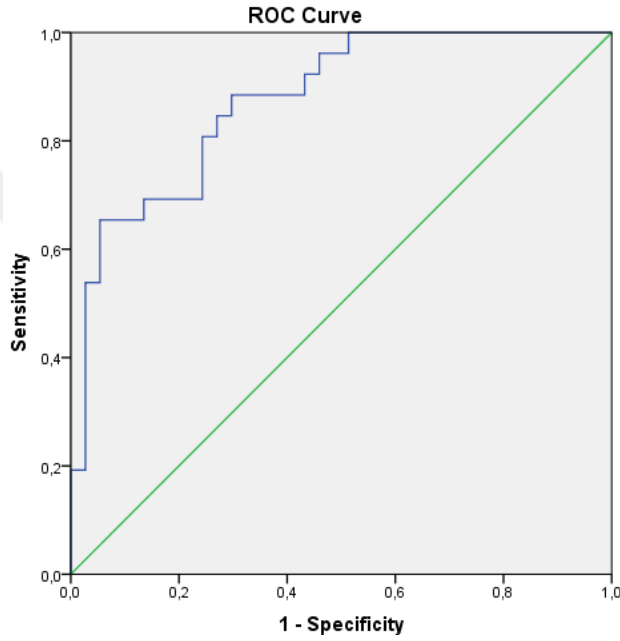


AUC: 0,789.

CRP düzeyinin akut kolesistit olgularını evrelemedeki cut-off değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Buna göre; CRP düzeyinin 176,5 mg/L'nin üzerinde olması evre 2 ve evre 3 hastaları, evre 1 hastalardan ayırmada

% 65,4 duyarlılık, % 94,6 özgüllüğe sahip bulunmuştur. Cut-off değerinin duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 3’de verilmiştir.

Grafik 3. CRP düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi

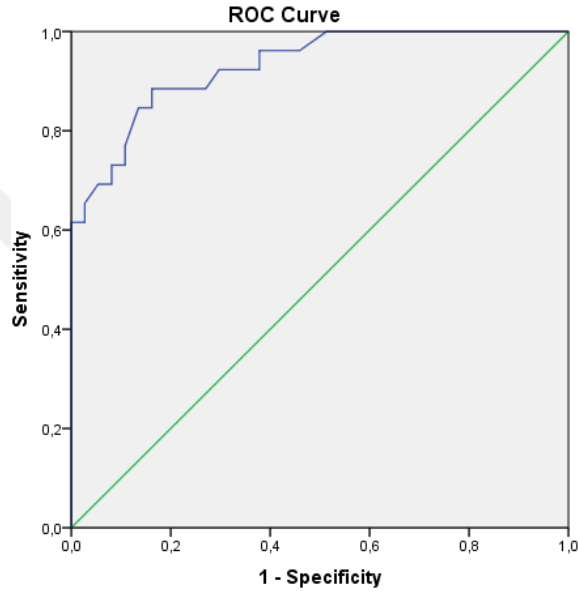


AUC:0,875

PCT düzeyinin akut kolesistit olgularını evrelemedeki cut-off değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı.buna göre; PCT düzeyinin 0,219’un üzerinde olması evre 2 ve evre 3 hastaları, evre 1 hastalardan ayırmada % 88,5 duyarlılık, % 83,8 özgüllüğe sahip bulunmuştur. Cut-off değerinin duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 4’de verilmiştir. PCT düzeyinin 0,868’in üzerinde olması evre 3 hastaları, evre 1 ve evre 2 hastalardan ayırmada %75 duyarlılık, %90.9 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur. Cut-off

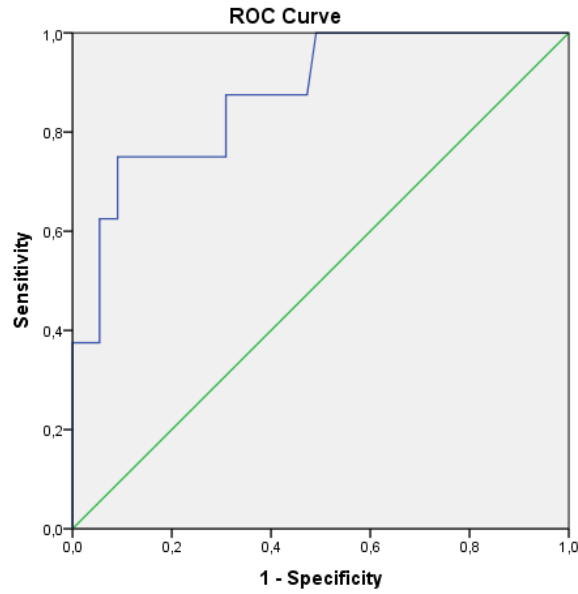
değerinin duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 5’de verilmiştir.

Grafik 4. PCT düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi



AUC: 0,93

Grafik 5. PCT düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi-2



AUC: 0.876

Evre 1, evre 2 ve evre 3 akut kolesistitli hastaların serum neopterin(S-NEO) ve idrar neopterin(U-NEO) düzeyleri arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı araştırmada ANOVA testi kullanılmıştır.

Evre 1 hastaların (n=37); ortalama S-NEO değeri $15,78 \pm 5,05$ nmol/L, en yüksek değer 28,90 nmol/L, en düşük değer 7,55 nmol/L ölçülmüştür. Evre 2 hastaların ortalama S-NEO değeri $28,91 \pm 10,52$ nmol/L, en yüksek değer 59,32 nmol/L, en düşük değer 15,31 nmol/L olarak ölçülmüştür. Evre 3 hastaların ortalama S-NEO değeri $40,92 \pm 7,82$ nmol/L, en yüksek değer 51,15 nmol/L, en düşük değer 27,83 nmol/L olarak ölçülmüştür. Akut kolesistit evreleri arasında S-NEO değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 8).

Evre 1 hastaların (n=37); ortalama U-NEO değeri $3,06 \pm 2,56$ μ mol/L, en yüksek değer 12,61 μ mol/L, en düşük değer 0,32 μ mol/L ölçülmüştür. Evre 2 hastaların ortalama U-NEO değeri $4,28 \pm 3,57$ μ mol/L, en yüksek değer 13,58 μ mol/L, en düşük değer 0,9 μ mol/L olarak ölçülmüştür. Evre 3 hastaların ortalama U-NEO değeri $4,4 \pm 2,42$ μ mol/L, en yüksek değer 7,83 μ mol/L, en düşük değer 1,03 μ mol/L olarak ölçülmüştür. Akut kolesistit evreleri arasında hastalığın şiddeti arttıkça ortalama U-NEO değerinin yükseldiği görülmüş ancak evreler arasında U-NEO açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.289$) (Tablo 8).

Tablo 8. Akut Kolesistitli olgularda tanı anındaki S-NEO ve U-NEO düzeyleri

	Evre 1 (n=37)	Evre 2 (n=18)	Evre 3 (n=8)	Toplam (n=63)	p
S-NEO* (nmol/L)	15,78 ±5,05	28,91 ±10,52	40,92 ±7,82	22,72 ±11,61	<0.01**
U-NEO* (µmol/L)	3,06 ±2,56	4,28 ±3,57	4,40 ±2,42	3,58 ±2,89	0,239**

** : ANOVA testi ile sonuçlar elde edilmiştir.

*: S-NEO=Serum neopterin düzeyi

U-NEO= İdrar neopterin düzeyi

ANOVA testi sonrası post hoc analizde , Games Howell testi ile evreler arasındaki S-NEO düzeyleri arasındaki farklar değerlendirilmiştir.

Games-Howell testi ile akut kolesistitli olgularda; S-NEO değerleri açısından evre 1 ve evre 2, evre 1 ve evre 3 , evre 2 ve evre 3 arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001, p<0.001, p=0.014) (Tablo 9).

Tablo 9. Akut Kolesistitli olgularda hastalığın evresine göre S-NEO değerlerinin karşılaştırılması

			Ortalama 1	Ortalama 2	p
	Evre1	Evre2	15,78 ±5,05	28,91 ±10,52	<0.001**
S-NEO* (nmol/L)	Evre 1	Evre 3	15,78 ±5,05	40,92 ±7,82	<0.001**
	Evre 2	Evre 3	28,91 ±10,52	40,92 ±7,82	0,014**

** : Games-Howell testi ile hesaplanmıştır

*: Serum neopterin düzeyi

U-NEO değerlerinin evreler arasındaki değişimini incelemek amacıyla ANOVA testi sonrası post hoc analiz için Games Howell testi uygulanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Akut Kolesistitli Olgularda hastalığın evresine göre U-NEO değerlerinin karşılaştırılması

		Ortalama 1	Ortalama 2	p
U-NEO* (µmol/L)	Evre1 Evre2	3,06 ±2,56	4,28 ±3,57	0.492**
	Evre 1 Evre 3	3,06 ±2,56	4,4 ±2,42	0.444**
	Evre 2 Evre 3	4,28 ±3,57	4,4 ±2,42	0,999**

** : Games-Howell testi ile hesaplanmıştır

* : İdrar neopterin düzeyi

TG18 kılavuzuna göre evrelendirilmiş akut kolesistitli olgularda; evre 1 akut kolesistitli hastaların S-NEO ve U-NEO değerleri, evre 2 ve evre 3 grubu hastalar aynı grupta toplanarak karşılaştırılmıştır. Evre 1 hastaların ortalama S-NEO değeri 15,786 ±5,05 nmol/L, ortalama U-NEO değeri 3,06 ±2,56 µmol/L ölçülmüştür. Evre 2-3 grubu hastaların ortalama S-NEO değeri 32,607 ±11,16 nmol/L, ortalama U-NEO değeri 4,31 ±3,21 µmol/L ölçülmüştür. Student t testi kullanılarak evre 1 hastaların S-NEO değerleri ile evre 2-3 grubu hastaların S-NEO değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001). U-NEO düzeyleri açısından iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.188) (Tablo 10).

Tablo 11. Akut Kolesistitli olgularda S-NEO ve U-NEO değerlerinin Evre 1 ve Evre 2-3 hastalarda karşılaştırılması

	Evre 1	Evre 2-3	p	t
S-NEO* (nmol/L)	15,786 ±5,05	32,607 ±11,16	<0.001**	-8,079**
U-NEO* (µmol/L)	3,06 ±2,56	4,31 ±3,21	0.188**	-1,725**

*: S-NEO = Serum neopterin düzeyi

U-NEO = İdrar neopterin düzeyi

** : Student t testi ile hesaplanmıştır.

TG18 kılavuzuna göre evrelendirilmiş akut kolesistitli olgularda; evre 1 ve evre 2 akut kolesistitli hastaların aynı grupta toplanarak S-NEO ve U-NEO değerleri, evre 3 hastaların değerleri ile karşılaştırılmıştır. Evre 1-2 grubu hastaların ortalama S-NEO değeri 20,082 ±9,517 nmol/L, ortalama U-NEO değeri 3,46 ±2,95 µmol/L ölçülmüştür. Evre 3 hastaların ortalama S-NEO değeri 40,92 ±7,878 nmol/L, ortalama U-NEO değeri 4,4 ±2,42 µmol/L ölçülmüştür. Mann Whitney U testi kullanılarak, evre 1-2 ve evre 3 grupları arasında S-NEO değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001). Evre 1-2 ve evre 3 grupları arasında U-NEO değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.18) (Tablo 11).

Tablo 12. Akut Kolesistitli olgularda S-NEO ve U-NEO değerlerinin Evre 1-2 ve Evre 3 hastalarda karşılaştırılması

	Evre 1-2	Evre 3	p	z
S-NEO* (nmol/L)	20,082 ±9,517	40,92 ±7,878	<0.001**	-4,087**
U-NEO* (µmol/L)	3,46 ±2,95	4,4 ±2,42	0.180**	-1,342**

*: S-NEO = Serum neopterin düzeyi

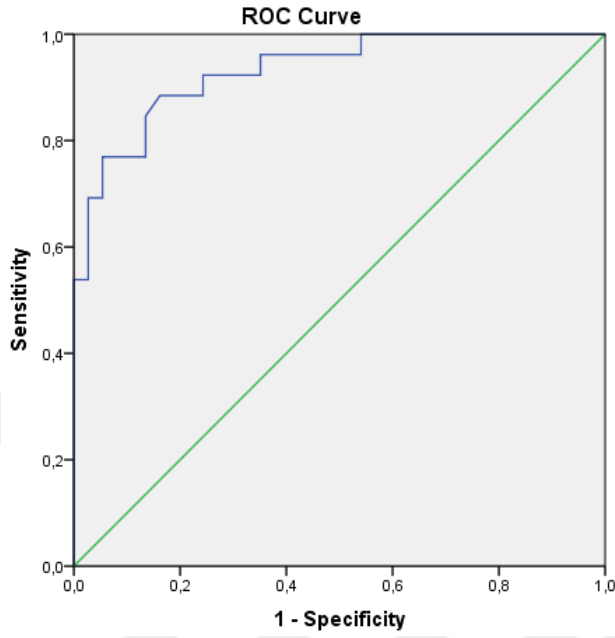
U-NEO = İdrar neopterin düzeyi

** : Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır.

S-NEO düzeyinin akut kolesistit olgularını evrelemedeki cut-off değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Buna göre S-NEO düzeyinin 20.51 nmol/L'nin üzerinde olması evre 2 ve evre 3 hastaları, evre 1 hastalardan ayırmada %88.5 duyarlılık, %83.8 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur. Cut-off değerinin duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 6'de verilmiştir.

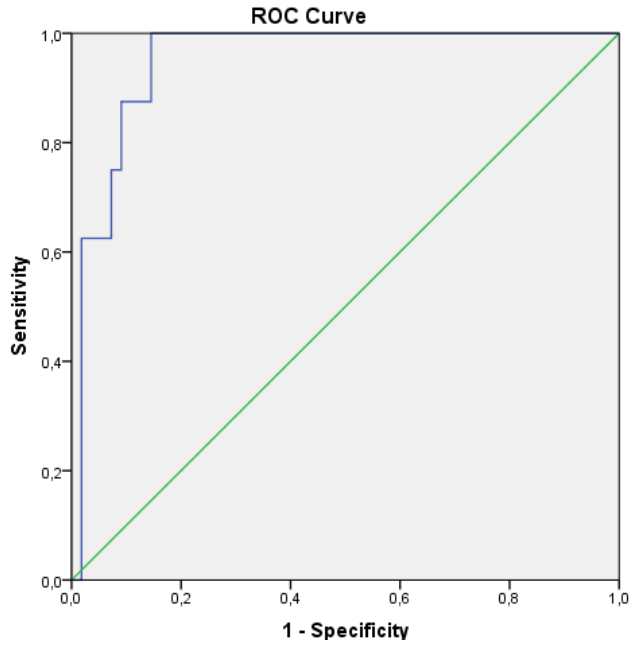
S-NEO düzeyinin 27,6 nmol/L'nin üzerinde olması Evre 3 hastaları, evre 1 ve evre 2 hastalardan ayırmada %100 duyarlılık, %85,5 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur. Cut-off değerinin duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan (AUC) değeri grafik 7'de verilmiştir.

Grafik 6. S-NEO düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi



AUC:0,932

Grafik 7. S-NEO düzeyinin akut kolesistit evrelemesi açısından ROC eğrisi- 2



AUC:0,95

Spearman testi kullanılarak yapılan istatistiklerde; akut kolesistit olgularında hastalığın şiddeti ile evre 1, evre 2, evre 3 hastaların WBC, CRP, PCT değerlerinin, S-NEO ve U-NEO değerleriyle arasındaki korelasyonel ilişki incelenmiştir (Tablo 12).

WBC ile CRP ($p<0,001$, $r=0,5$), WBC ile PCT ($p<0,001$, $r=0,568$), WBC ile S-NEO ($p<0,001$, $r=0,495$), CRP ile PCT ($p<0,001$, $r=0,651$), CRP ile S-NEO ($p<0,001$, $r=0,493$), CRP ile U-NEO ($p=0,024$, $r=0,285$), PCT ile S-NEO ($p<0,001$, $r=0,684$), PCT ile U-NEO ($p=0,003$, $r=0,373$), S-NEO ile U-NEO ($p<0,001$, $r=0,400$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyonel ilişki saptanmıştır. WBC ile U-NEO arasında ($p=0,119$, $r=0,198$) istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonel ilişki saptanmamıştır.

Tablo 13. WBC, CRP, PCT, S-NEO, U-NEO düzeyleri arasındaki korelasyonel ilişki

Parametreler		WBC	CRP	PCT	S-NEO	U-NEO
WBC	r	1,000	0,568	0,564	0,495	0,198
	p	.	<0,001	<0,001	<0,001	0,119
	N	63	63	63	63	63
CRP	r	0,568	1,000	0,651	0,493	0,285
	p	<0,001	.	<0,001	<0,001	0,024
	N	63	63	63	63	63
PCT	r	0,564	0,651	1,000	0,684	0,373
	p	<0,001	<0,001	.	<0,001	0,003
	N	63	63	63	63	63
S-NEO	r	0,495	0,493	0,684	1,000	0,400
	p	<0,001	<0,001	<0,001	.	0,001
	N	63	63	63	63	63
U-NEO	r	0,198	0,285	0,373	0,400	1,000
	p	0,119	0,024	0,003	0,001	.
	N	63	63	63	63	63

r: korelasyon katsayısı

p: Spearman korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

Akut kolesistit (AK), karın ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuruların en sık sebeplerinden biridir. Akut kolesistitte erken tanı ve tedaviye erken başlamanın morbidite ve mortaliteye pozitif etkisi vardır(1).Akut kolesistitin şiddetini evrelemek ise tedaviye erken başlama, erken dönemde kolesistektomi planlama gibi tedavi modalitesi seçimi için zorunludur (1-3) (4).

AK şiddetinin evrelemenmesinde dünya üzerinde kabul görmüş kılavuzlardan birisi Tokyo Guideline 18 (TG18)' dir (6).

Wright ve ark.larının 445 akut kolesistit tanısı almış hasta üzerine yaptıkları çalışmada ortalama yaş 61.6 ± 19.1 yıl, tanı alan hastaların %56.4 (n=251)'ü erkek, %43.6 (n=194)'ü kadın cinsiyet olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda; çalışmaya dahil edilen 63 olgunun ortalama yaşı 52.93 ± 14.31 yıl ile Wright ve ark.larının çalışmasındaki değerden dah, hastaların %57.1 (n=36)'i erkek, %42.9 (n=27)'u kadın cinsiyet olarak Wright ve ark.larının çalışmasındakine benzer bulunmuştur (89).

WBC ve CRP düzeyleri akut kolesistit tanısı için diagnostik kriterlerdir. WBC akut kolesistit şiddetini belirlemede evre 2 ve 3 hastaları evre 1 hastalardan ayırmada da kullanılır. Ambe ve ark.larının akut kolesistit tanısı almış 138 hastayı dahil ettiği tek merkezli retrospektif çalışmada; evre 1, 2 ve 3 hastaları gruplayarak WBC ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir (90). Yapılan çalışmada evre 1, 2 ve 3 akut kolesistitli hastalarda ortalama WBC ve CRP değerlerinin evre ilerledikçe yükseldiği ve evre 1 ve 2 , evre 1 ve 3 hastaların WBC değerleri

arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Evre 2 ve evre 3 akut kolesistitli hastaların WBC ve CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda; benzer şekilde akut kolesistit evresi ilerledikçe ortalama WBC ve CRP değerleri yükselmiş ($p<0.001$, $p<0.001$), evre 1 ve evre 2 arasında, istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$). Yine Ambe ve ark.larının çalışmasındaki benzer şekilde bizim çalışmamızda da evre 2 ve evre 3 hastalar arasında WBC ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.567$, $p=0.854$). Bizim çalışmamızda Ambe ve ark.larının çalışmasından farklı olarak evre 1 ve evre 3 hastaların WBC ve CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.210$, $p=0.087$). Bunun sebebi olarak evre 3 hasta sayısının az olduğu düşünülmüştür, hasta sayısı daha yüksek çalışmalarla sonuçların geliştirilebileceği öngörülmüştür.

PCT, bakteriyel enfeksiyonlar sonrası erken dönemde 3-4 saat içerisinde serum düzeyi yükselen bir enflamatuvar belirteçtir ve CRP'e göre çok daha erken yükselmektedir (91). Yüzbaşıoğlu ve ark.larının akut kolesistit tanılı 200 hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmada; evre 1, 2 ve 3 hastaların PCT düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde akut kolesistit evresi ilerledikçe PCT düzeylerinin arttığı ve evreler arasında PCT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0.04$). Aynı çalışmada; evre 1 hastaları evre 2 ve 3 hastalardan ayırmada %95.45 duyarlılık ve %46.67 özgüllük ile PCT için cut off değeri 0.52 ng/mL, evre 3 hastaları evre 1 ve 2 hastalardan ayırmada %72.4 duyarlılık ve %90.06 özgüllük ile cut off değeri 0.8 ng/mL olarak bulunmuştur.

Yüzbaşıoğlu ve ark.larının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da evre 1 ve evre 2 hastalar evre 3 hastalar ile kıyaslandığında ve evre 1 hastalar evre 2 ve evre 3 hastalar ile kıyaslandığında PCT düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0.001$, $p=0.001$). PCT düzeyinin 0,219 ng/mL'nin üzerinde olması evre 2 ve evre 3 hastaları, evre 1 hastalardan ayırmada % 88,5 duyarlılık, % 83,8 özgüllüğe, PCT düzeyinin 0,868 ng/mL'nin üzerinde olması evre 3 hastaları, evre 1 ve evre 2 hastalardan ayırmada %75 duyarlılık, %90.9 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda Yüzbaşıoğlu ve ark.larının çalışmasını destekler şekilde, bizim çalışmamızda da PCT düzeylerinin akut kolesistit evrelemesini belirlemede bir biyobelirteç olarak etkili olabileceği ve geniş katılımlı çalışmalarla sonuçların desteklenebileceği öngörülmüştür.

Aktive monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve endotelial hücreler tarafından guanozin trifosfattan (GTP) , guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 (GTPCH-1) enzimi aracılığıyla üretilen bir pteridin türevi olan neopterin daha çok hücre içi patojenlere bağlı enfeksiyöz hastalıklarda arttığı gösterilmiş olmakla beraber, hücre içi patojen olmayan bakterilere bağlı enfeksiyonlarda da uzamış enfeksiyon durumunda arttığı ortaya konulmuştur.

Bizim çalışmamızda çoğunlukla bakteriyel kaynaklı olan ve akut bir tablo izlediğimiz akut kolesistit olgularında serum ve idrardaki neopterin düzeyleri incelenmiştir.

S-NEO düzeylerinin akut kolesistit olguları hastalığının şiddetine göre gruplandığında, gruplar arasında farklılık gösterdiği bulunmuştur. Hastalığın

şiddeti arttıkça S-NEO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.01$). Hastalık grupları kendi aralarında kıyaslandığında yine evre 1 ve 2, evre 1 ve 3, evre 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.014$). evre 1 hastalıktan evre 2 ve 3 e geçildikçe, evre 1 ve 2 hastalıktan evre 3 hastalığına geçildikten yine neopterin düzeyleri yükselmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmiştir ($p<0.001$, $p<0.001$).

S-NEO düzeylerinin hastalığın evresiyle var olan olan korelasyon, akut kolesistit tanısında daha önceden faydalandığımız WBC, CRP, PCT gibi enfektif biyobelirteçler ile S-NEO arasında da görülmüştür (Spearman, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Çalışmamız neticesinde elde ettiğimiz sonuçlar, S-NEO düzeylerinin daha önceki çalışmalarda incelenen hücre içi viral, paraziter enfeksiyonlar gibi akut bakteriyel enfeksiyonlarda da arttığını göstermiştir. S-NEO düzeylerinin bir enfektif belirteç olarak, akut kolesistit dışındaki diğer bakteriyel enfeksiyonlar için de kullanılabileceği öngörüsünü oluşturmuştur.

Denz ve ark. çalışmasında, bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek üriner neopterin düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir(11). Çalışmamızda U-NEO düzeylerinin incelenmesi sonucunda, U-NEO düzeylerinin de S-NEO düzeyleri gibi akut kolesistit olgularında yükseldiği görülmüş, ancak hastalığın şiddeti ile korelasyonunun olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu durum renal klirensi bozulmuş olmasından dolayı evre 3 AK olarak sınıflandırılan hastalarda da farklılık göstermemiştir.

Daha önceki çalışmalarda, üriner enfeksiyonlarda daha yüksek U-NEO düzeylerinin saptanması lokal inflamatuvar aktivasyona dayandırılmış ve üriner

sistem dışı bakteriyel enfeksiyonlarda U-NEO düzeylerinin daha az yükseldiği ifade edilmiştir. Çalışmamıza üriner veya diğer sistemlere ait akut enfeksiyonlu hastalar dahil edilmemiştir.



6. SONUÇ

Akut kolesistit hastalarında, TG18 kılavuzunda kullanılan, WBC, CRP, PCT değerleri artış göstermektedir. Bu değerler hastalığın evresini belirlemede kullanılmaktadır. Hastalığın şiddeti arttıkça bu enfektif parametrelerde de korele bir yükseliş görülmüştür.

Akut kolesistit hastalarında; tanı koymak ve klinik evrelemeyi belirlemek için, var olan biyobelirteçlerin yanında S-NEO ve U-NEO düzeyleri de kullanılabilir. Özellikle hastalığın evresini belirlemede S-NEO düzeylerinin yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip cut-off değerleri ile tanıya erken varıp, tedaviye hızla başlama konusunda büyük yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Özellikle S-NEO düzeyleri TG18 sonrası oluşturulacak güncel kılavuzlar içerisine evrelemeyi belirleyecek parametrelerden biri olarak eklenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19(5):578-85.
2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Mayumi T, et al. Need for criteria for the diagnosis and severity assessment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2007;14(1):11-4.
3. Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Sekimoto M, et al. Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):114-21.
4. Miura F, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Hirota M, et al. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):27-34.
5. Yuzbasioglu Y, Duymaz H, Tanrikulu CS, Halhalli HC, Koc MO, Tandoğan M, et al. Role of Procalcitonin in Evaluation of the Severity of Acute Cholecystitis. Eurasian J Med. 2016;48(3):162-6.
6. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):41-54.
7. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. Am J Surg. 1993;165(4):399-404.

8. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med*. 1994;154(22):2573-81.
9. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002;3(2):175-87.
10. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark*. 2013;2013:196432.
11. Denz H, Fuchs D, Hausen A, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G, et al. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr*. 1990;68(4):218-22.
12. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B, Gimenez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(9):1752-61.
13. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, Khairkhah H, Ashtiani MH, Abedini M, et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(3):252-5.
14. Baydar T, Yuksel O, Sahin TT, Dikmen K, Girgin G, Sipahi H, et al. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2009;24(3):318-21.
15. Strohmaier W, Redl H, Schlag G, Inthorn D. D-erythro-neopterin plasma levels in intensive care patients with and without septic complications. *Crit Care Med*. 1987;15(8):757-60.

16. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(4):398-404.
17. Eachempati SR, Il RLR. *Acute Cholecystitis*. Springer.2015. 1-16 p.
18. Ellis H. John Stough Bobbs: father of gall bladder surgery. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009;70(11):650.
19. Halpert B. Fiftieth anniversary of the removal of the gallbladder. Carl Langenbuch--"Master surgeon of the biliary system", 1846-1901 by Béla Halpert. *Archives of Surgery* 1982. *Arch Surg*. 1982;117(12):1526-30.
20. Svanvik J, editor Litynski G. S. *Highlights in the history of laparoscopy*. Frankfurt/Main: Barbara Bernert Verlag, (360 pages). ISBN S 9804740 622003.
21. Lindner HH, Green RB. Embryology and Surgical Anatomy of the Extrahepatic Biliary Tract. *Surgical Clinics of North America*. 1964;44(5):1273-85.
22. Ando H. Embryology of the biliary tract. *Dig Surg*. 2010;27(2):87-9.
23. Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al. *Schwartz's principles of surgery*. New York: McGraw-Hill; 2019.
24. Blumgart L, Hann L. *Surgical and Radiologic Anatomy of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Blumgart's *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 2012;1:31-57.
25. Anson BJ. Anatomical considerations in surgery of the gallbladder. *Q Bull Northwest Univ Med Sch*. 1956;30(3):250-9.

26. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Surgical Anatomy and Technique: A Pocket Manual. 4th ed.
27. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract. Surg Clin North Am. 2014;94(2):203-17.
28. Boyer JL. Bile formation and secretion. Compr Physiol. 2013;3(3):1035-78.
29. Hall JE. Gastrointestinal Physiology. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. 13 ed 2016. p. 827-9.
30. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007;14(1):63-7.
31. Strasberg SM. The pathogenesis of cholesterol gallstones—a review. Journal of Gastrointestinal Surgery. 1998;2(2):109-25.
32. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012;6(2):172-87.
33. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):96-100.
34. Mathur AV. Need for Prophylactic Cholecystectomy in Silent Gall Stones in North India. Indian J Surg Oncol. 2015;6(3):251-5.
35. Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. Radiology. 2012;264(3):708-20.
36. Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. Surg Clin North Am. 2014;94(2):455-70.

37. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Annals of surgery*. 1998;227(4):461-7.
38. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(5):642-5.
39. Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC, et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 1998;85(6):764-7.
40. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc*. 2004;18(9):1323-7.
41. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):3-16.
42. Keus F, de Jong J, Gooszen HG, Laarhoven C. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).
43. Riall TS, Zhang D, Townsend CM, Jr., Kuo Y-F, Goodwin JS. Failure to perform cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients is associated with increased morbidity, mortality, and cost. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):668-79.
44. van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, Dankert J, van Leeuwen DJ. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis*. 1994;19(2):279-86.

45. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372(21):1996-2005.
46. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995;180(1):101-25.
47. Skandalakis LJ, Skandalakis JE. 2015. In: *Surgical Anatomy and Technique A Pocket Manuel* [Internet]. Fourth Edition. [600-4].
48. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5(4):302-9.
49. McChesney JA, Northup PG, Bickston SJ. Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion: a case series and review of pathophysiology. *Dig Dis Sci*. 2003;48(10):1960-7.
50. Elwood DR. Cholecystitis. *Surg Clin North Am*. 2008;88(6):1241-52, viii.
51. Wang A-J, Wang T-E, Lin C-C, Lin S-C, Shih S-C. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol*. 2003;9(12):2821-3.
52. Owen CC, Jain R. Acute Acalculous Cholecystitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005;8(2):99-104.
53. Laurila J, Laurila PA, Saarnio J, Koivukangas V, Syrjälä H, Ala-Kokko TI. Organ system dysfunction following open cholecystectomy for acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(2):173-9.

54. Greenfield LJ, Mulholland MW. Greenfield's surgery : scientific principles and practice. 2006:2277.
55. Beltrán MA. Mirizzi syndrome: history, current knowledge and proposal of a simplified classification. World J Gastroenterol. 2012;18(34):4639-50.
56. Valderrama-Treviño AI, Granados-Romero JJ, Espejel-Deloiza M, Chernitzky-Camaño J, Barrera Mera B, Estrada-Mata AG, et al. Updates in Mirizzi syndrome. Hepatobiliary Surg Nutr. 2017;6(3):170-8.
57. Clavien PA, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. Br J Surg. 1990;77(7):737-42.
58. Halabi WJ, Kang CY, Ketana N, Lafaro KJ, Nguyen VQ, Stamos MJ, et al. Surgery for gallstone ileus: a nationwide comparison of trends and outcomes. Ann Surg. 2014;259(2):329-35.
59. Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. Am Surg. 1994;60(6):441-6.
60. Patel A, Agarwal S. The yellow brick road of Bouveret syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(8):A24.
61. Sucher R, Schroecksadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. Cancer Lett. 2010;287(1):13-22.
62. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Yim JJ, et al. Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1, and T 24 cells. GTP-cyclohydrolase I is stimulated by interferon-gamma, and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase and sepiapterin reductase are constitutively present. J Biol Chem. 1990;265(6):3189-92.

63. Zvetkova E, Wirleitner B, Tram NT, Schennach H, Fuchs D. Aqueous extracts of *Crinum latifolium* (L.) and *Camellia sinensis* show immunomodulatory properties in human peripheral blood mononuclear cells. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(12):2143-50.
64. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression--what is the link? *Brain Behav Immun*. 2002;16(5):590-5.
65. Mayersbach P, Augustin R, Schennach H, Schönitzer D, Werner ER, Wachter H, et al. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay for neopterin detection in blood donations compared with RIA and HPLC. *Clin Chem*. 1994;40(2):265-6.
66. Ünüvar S, Aslanhan H. Clinical Significance of Increased Serum Neopterin in Chronic Kidney Failure as a Biomarker of Cell-mediated Immunity. *J Med Biochem*. 2019;38(1):1-5.
67. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;34(4):611-7.
68. Fuchs D, Stahl-Hennig C, Gruber A, Murr C, Hunsmann G, Wachter H. Neopterin--its clinical use in urinalysis. *Kidney Int Suppl*. 1994;47:S8-11.
69. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):319-29.
70. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem*. 1989;27:81-141.
71. Beigel J. The emerging utility of neopterin? *Clin Immunol*. 2005;116(1):1-2.

72. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, Berghold A, Aigner RM, Föger GF, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clin Chem*. 1998;44(1):161-7.
73. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clin Chim Acta*. 1991;201(1-2):1-16.
74. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C, et al. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology*. 1988;8(4):771-4.
75. Schennach H, Murr C, Gächter E, Mayersbach P, Schönitzer D, Fuchs D. Association Between Neopterin Production and other Parameters in a Population of Blood Donors. *Pteridines*. 2002;13(4):133.
76. Griffin DE, McArthur JC, Cornblath DR. Neopterin and interferon-gamma in serum and cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated neurologic disease. *Neurology*. 1991;41(1):69-74.
77. Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, Spudich S, Bestetti A, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Res Ther*. 2010;7:15.
78. Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA in Cerebrospinal Fluid Correlate with AIDS Dementia Stage. *The Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(4):963-6.
79. Shirai R, Sato K, Yamashita T, Yamaguchi M, Okano T, Watanabe-Kominato K, et al. Neopterin Counters Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3):e007359.

80. Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung*. 1984;162(6):337-46.
81. Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M, Vijayalakshmi S, Sundaram V, Jagannath K, et al. Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(2):175-80.
82. Chen D-Y, Li J-P, Chen Y-M, Liao T-L, Chen H-H, Hsieh C-W, et al. Elevated Neopterin Levels Are Associated with Increased Tuberculosis Risk in Rheumatoid Arthritis Patients with QuantiFERON Conversion during Biologic Therapy. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166301-e.
83. Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, Coban AY, Ulger F, Zivalioglu M, et al. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. *South Med J*. 2010;103(3):216-9.
84. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006;52(3):169-77.
85. Weiss G, Murr C, Zoller H, Haun M, Widner B, Ludescher C, et al. Modulation of neopterin formation and tryptophan degradation by Th1- and Th2-derived cytokines in human monocytic cells. *Clin Exp Immunol*. 1999;116(3):435-40.
86. Propst T, Propst A, Herold M, Schauer G, Judmaier G, Braunsteiner H, et al. Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. *Eur J Clin Invest*. 1993;23(12):832-6.

87. Unal B, Kocer B, Altun B, Surmeli S, Aksaray S, Balci M, et al. Serum neopterin as a prognostic indicator in patients with gastric carcinoma. *J Invest Surg.* 2009;22(6):419-25.
88. Melichar B, Solichová D, Melicharová K, Malířová E, Cermanová M, Zadák Z. Urinary neopterin in patients with advanced colorectal carcinoma. *Int J Biol Markers.* 2006;21(3):190-8.
89. Paul Wright G, Stilwell K, Johnson J, Hefty MT, Chung MH. Predicting length of stay and conversion to open cholecystectomy for acute cholecystitis using the 2013 Tokyo Guidelines in a US population. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(11):795-801.
90. Ambe PC, Christ H, Wassenberg D. Does the Tokyo guidelines predict the extent of gallbladder inflammation in patients with acute cholecystitis? A single center retrospective analysis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:142.
91. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH, Jr. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(4):1512-25.

8. EKLER

EK-1 Olgu rapor formu

“Serum ve İdrar Neopterin Düzeylerinin Akut Kolesistit Şiddetinin Belirlenmesi Üzerindeki Rolü” isimli çalışmaya ait olgu rapor formu

Hastanın;

Adı:

Soyadı:

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet:

Ek Hastalıkları:

Başvuru zamanındaki değerlendirilmesinde;

- Şikayetlerin başlama zamanı:
- Sağ üst kadranda ağrısı:
- Murphy Bulgusu:
- Sağ Üst Kadranda Ele gelen Kitle:
- Ateş:
- Beyaz Küre Sayısı:
- CRP Düzeyi:
- Prokalsitonin Düzeyi:
- AST/ALT Düzeyi:
- ALP/GGT Düzeyi:
- Organ Disfonksiyonu:
- USG Bulguları

Perikolesistik Sıvı:

Safra Kesesi Duvar Kalınlığı:

Safra Kesesi Uzun Aks Boyutu:

İntralüminal Taş veya Çamur:

Serum Neopterin Düzeyi:

İdrar Neopterin Düzeyi

EK-2 Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ **“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”** **İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Serum ve İdrar Neopterin Düzeylerinin Akut Kolesistit Şiddetinin Belirlenmesi Üzerindeki Rolü

Sorumlu Araştıracının Adı: Prof. Dr. Mustafa Şare

Diğer Araştıracıların Adı: Prof. Dr. Cemalettin Aybay

Arş. Gör. Dr. Mesut Yavaş

Destekleyici (varsa):

“Serum ve İdrar Neopterin Düzeylerinin Akut Kolesistit Şiddetinin Belirlenmesi Üzerindeki Rolü

” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmeniz nedeni sizde Akut Kolesistit hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Genel Cerrahi Anabilim Dalında, Prof. Dr. Mustafa Şare’nin sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmada akut kolesistit tanısı almış hastaların hastanemize başvurusu anındaki kan ve idrar örneklerinde neopterin adlı maddenin düzeyleri incelenecektir. Serum ve idrar neopterin düzeylerinin akut kolesistitli hastalarda hastalığın klinik evreleri ile ilişkisi ortaya konulabilirse, ilerleyen dönemde hastalığının evrelendirilmesinin kolaylaşması ve tedavi planlamasının daha erken yapılabilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma tek merkezli bir çalışmadır. Toplamda yaklaşık 100 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz için sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu çalışmada 2020 yılı içerisinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi A.B.D. tarafından akut kolesistit tedavisi düzenlenen hastaların , hastaneye başvuru anındaki kan ve idrar neopterin düzeylerine bakılacaktır.. Çalışma yaklaşık olarak 7 ay sürecektir. Çalışmaya katılan akut kolesistit tanılı hastalardan neopterin düzeyleri ölçülmek üzere kan ve idrar örnekleri istenecektir.. Ardından İmmünoloji bölümünde ELISA kitleri ile serum ve idrar neopterin düzeyleri ölçülecektir. Serum ve idrar neopterin düzeyleri ile akut kolesistitli hastaların klinik evreleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırılacaktır. Hastalardan hastaneye başvuru anında neopterin düzeylerini ölçmek için istenen kan ve idrar örnekleri dışında başka girişimsel işlemde bulunulmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Hastalara başvuru anında tanı konmak amacıyla gönderilen rutin kan tetkikleri ile aynı esnada serum ve kan örnekleri alınıp herhangi bir fazladan girişimde bulunulmayacağı için çalışmanın riski yoktur.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Serum ve idrar neopterin düzeyleri ile mevcut akut kolesistit evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunursa, hastalıkla ilgili yeni tanı koyma kriterleri belirlenebilir. Bu hastaların tanı alma ve tedavi süreçlerinin daha erken başlaması sayesinde tedaviden gördüğü fayda artabilir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Mesut YAVAŞ
GÖREVİ : Yardımcı Araştırmacı
TELEFON : 05019127287

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Genel Cerrahi Anabilim dalında, Prof. Dr. Mustafa Şare tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mesut Yavaş , 05389531468, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D. Beşevler ANKARA’da arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE
BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI
SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.**