

T. C  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**AKUT KOLESİSTİTLİ HASTALARDA PENTRAXİN 3  
VE İNTERLÖKİN 1 BETA DEĞERLERİNİN TANISAL  
VE PROGNOSTİK ÖNEMLERİ**

**Dr. Nurhak AKSUNGUR**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Yrd. Doç. Dr. Bünyamin ÖZOĞUL**

**Uzmanlık Tezi**  
**Erzurum/2014**

**İÇİNDEKİLER**

<b>ONAY</b> .....	<b>III</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>IV</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Anatomi .....	4
2.2. Histoloji .....	5
2.3. Fizyoloji .....	6
2.4. Safra Akışının Düzenlenmesi .....	7
2.5. Safra Kesesi Hastalıkları.....	7
2.5.1. Kolelitiyazis .....	7
2.5.2. Kolesterolozis .....	9
2.5.3. Safra kesesi karsinomları .....	9
2.6. Asemptomatik Safra Taşları .....	11
2.7. Semptomatik Safra Taşları.....	11
2.7.1. Akut Taşlı kolesistit.....	12
2.8. Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları Tanısında Kullanılan Radyolojik Yöntemler.....	14
2.8.1. Düz karın grafisi .....	15
2.8.2. Ultrasonografi .....	15
2.8.3. Kolesintigrafi .....	16

2.8.4. Bilgisayarlı tomografi .....	17
2.9. Akut Kolesistit Tedavisi .....	17
2.9.1. Kolesistektomi .....	17
2.9.2. Kolesistostomi .....	18
2.10. Akut Taşlı Kolesistit Komplikasyonları .....	19
2.10.1. Hidrops.....	19
2.10.2. Amfizematöz kolesistit .....	19
2.10.3. Ampiyem .....	19
2.11. Akut Faz Reaktanları .....	21
2.11.1. Pentraxin 3 .....	22
2.11.2. İnterlokın-1 $\beta$ .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
3.1. Biyokimyasal analiz.....	24
3.2. İstatistiksel analiz.....	24
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>29</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>35</b>

**ONAY**

Genel Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Nurhak AKSUNGUR'a ait "Akut Kolesistitli Hastalarda Pentraxin 3 ve İnterlökin 1 Beta Değerlerinin Tanısal ve Prognostik Önemleri" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 03.01.2013 tarih 1. oturum ve 9 nolu kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 12.12.2012 tarih 6. oturum ve 30 nolu kararı ile onaylanmıştır.

**TEŞEKKÜR**

Tez çalışmamda büyük emeği geçen tez yöneticim Yard. Doç. Dr. Bünyamin ÖZOĞUL'a, uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Durkaya Ören'e, Prof. Dr. S. Selçuk ATAMANALP'e, Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN'a, Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY'a, Prof. Dr. Bülent AYDINLI'ya, Doç. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, Yard. Doç. Dr. Abdullah KISAOĞLU'na, Yard. Doç. Dr. Şükrü ARSLAN'a, Yard. Doç. Dr. Ercan KORKUT'a birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, tez çalışmama katkıda bulunan Biyokimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a ve Yard. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e,

Aileme, tüm dostlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

**Dr. Nurhak AKSUNGUR**

## ÖZET

### Amaç

Safra taşı hastalığı gelişmiş ülkelerde sık görülen bir sorundur. Prevelansı yaş, cinsiyet ve etnik gruplara göre değişir. Otopsi ve klinik incelemeler erişkinlerin en az %10' unda safra taşı olduğunu göstermektedir. Safra taşı olan insanların %40-60'ı asemptomatik klinik seyir gösterirken, semptomatik kolelitiazisi olan olguların çoğunda da asemptomatik bir dönem bulunur. Semptomatik safra taşlarının %20'si akut kolesistit tablosu ile başvururken, %10'unda komplike kolesistit (sarılık, kolanjit, pankreatit), %60-70' i ise kronik kolesistit semptomları ile gelirler.

Taşın, duktus sistikus ya da hartmann poşundaki sıkışma durumu sürdüğü takdirde hastalık ilerler ve sonunda ampiyem, gangren ve perforasyon gibi komplikasyonlar gelişir.

Bu çalışmada; ampiyem, gangren ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilen akut kolesistitli olgularda, pentraksin 3 ve interlökin 1 beta düzeylerin komplikasyonlar ve prognoz üzerindeki tanısal değerini belirlemeyi ve akut kolesistit olgularında morbidite ve mortalite oranlarını azaltmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi servisine Eylül 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında yatırılan akut taşlı kolesistit tanılı hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya yaşları 18 den büyük, klinik ve radyolojik olarak akut taşlı kolesistit tanısı konmuş 45 hasta (Grup I) ve 18 yaş üstü 45 sağlıklı (Grup II) kişi alındı. Olgular randomize olarak seçildi.

### Bulgular

Çalışmamızda plazma PTX3 düzeyinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu ölçtük. Yine WBC değerinin hasta grubunda yüksek olduğunu bulduk. Hastanede yatış sürelili karşılaştırıldığında PTX3 ün hastanede daha uzun süre yatan hastalarda daha yüksek olduğunu gördük.

İnterlökin- 1  $\beta$  seviyeleri hasta ve sağlam grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gördük.

PTX3 enflamasyonun şiddetini belirlemede ve hastaların hastanede kalış sürelerini, klinik seyirlerini tahmin etme de kullanılabilir. Ancak interlökin- 1 beta değerlerinin ölçümü yol gösterici değildir.

Anahtar kelimeler: Akut kolesistit, Pentraxin 3, İnterlökin- 1 Beta, Kolelitiazis

## ABSTRACT

### Purpose of Study

Gall stones are a frequent problem in developed countries. Prevalance of disease varies with age, sex or ethnicity. Authopsies and clinical studies are showed at least of 10% of adult population have gallstones. While 40th to 60th percent of people who gallstones donth show clinical symptoms, most of people with clinical syntoms also have an asymptomatic period. When they applied %20 of people whit gallstones have acute cholecystitis, %10 of people have complicated cholecystitis (jaudice, cholangitis, pancreatitis),%60-70 have symptoms of cronic cholecystitis.

If stone continiues to obstruct ductus cycticus or Harthman Pouch, disease progress and complication like empyema, gangrene and perforation occurs (2, 6).

In this study; we intend to asses complications and diagnosis value of pentraxin 3 and interleukin 1  $\beta$  levels in patients whit acute cholecystitis that can develop serious complications like empyema, gangrene and perforation and to decrease rate of morbidity and mortality in cases of acute cholecystitis.

### Means and Method

This study conducted on patients who has diagnocis of acute cholecystitis and admitedat Atatürk Univercity of Medicine General Surgery between september 2012 and january 2014 for this study we choose 45 patients over 18 years old who has diagnosed acute cholecystitis whit clinic and radiolgical assesments and 45 healthy people over 18 years old for control group. Subjects are chosen randomly.

### Findings

In our study we found meaningful high plasma PTX3 levels in patient group. Also we found WBC levels is higher in patient group. When hospital stay time compared PTX3 levels are higher in patients who has longer hospital stay then short stayed patients.

We found that there is no significant difference in interleukin 1  $\beta$  between patient and control group.

PTX3 can be used to asses severity of enflamation, lenght of hospilatizion period and clinical outcome but measurment in Interleukin 1  $\beta$  levels is not helpfull .

**Keywords:** Acute cholecystitis, Pentraxin 3, Interleukin 1  $\beta$ , Cholelitiiazis



## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Hepatik safra içeriği.....	7
<b>Tablo 2.</b> Safra taşlarının özellikleri.....	10
<b>Tablo 3.</b> Kadın ve erkek cinsiyet arasındaki PTX3 ve IL-1 $\beta$ sevipleri farkı.....	26
<b>Tablo 4.</b> Plazma IL-1 $\beta$ , WBC, PLT, LDH, PTX3, AST, ALT, BİL, GGT değerleri .....	26
<b>Tablo 5.</b> Safra kesesi gangreni gelişen hastaların gelişmeyenlere oranı. ....	28

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b>Şekil 1.</b> Safra kesesi ve safra yolları anatomisi. ....	5
<b>Şekil 2.</b> Hastaların cinsiyet dağılımı.....	25

**KISALTMALAR DİZİNİ**

PTX3	: Pentraxin 3
IL-1 $\beta$	: İnterlökin- 1 beta
KC	: Karaciğer
ml	: Mililitre
cm	: Santimetre
OS	: Oddi sfinkter
CCK	: Kolesistokinin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
USG	: Ultrasonografi
IL-1	: İnterlökin-1
IL2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
TNF	: Tümör nekroz faktör
IFN gama	: İnterferon gama
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alaninaminotransferaz
LDH	: Laktik dehidrogenaz
GGT	: Gama glutamil transferaz
MPV	: Ana platelet hacmi (main platelet volüm)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra taşı hastalığı sindirim sistemini etkileyen en sık problemlerden birisidir. Hastaların çoğunluğunda safra taşları tüm yaşam boyunca belirti vermez. Anlaşılamamış bazı nedenlerle hastalar, sistik kanalı tıkayan bir taşın yol açtığı bilier kolik ile semptomatik döneme geçerler. Semptomatik safra taşı hastalığı bu taşların yol açtığı; akut kolesistit, kolanjiti olan yada olmayan koledokolitiazis, safra taşı pankreatiti, kolesistokoledokal veya kolesistoduodenal fistül, safra taşı ileuslu kolesisto enterik fistül ve safra kesesi kanseri gibi komplikasyonlara ilerleyebilir. Asemptomatik hastaların yaklaşık %3' ü her yıl semptomatik hale gelir. Bir kere semptomatik hale geldikten sonra semptomlar tekrarlama eğilimindedir. Semptomatik hastaların %3-5' i her yıl komplike hale gelir (1).

Akut kolesistit olgularının %95'inde safra taşı mevcuttur ve duktus sistikusun taş ile tıkanması görülmektedir (2, 3). Akut kolesistitlerin %1' inden azında neden sistik kanalı tıkayan bir tümördür (1). Akut taşsız kolesistit akut olguların %2-15'ini oluşturur. Ciddi travma, major operasyonlar, yanık, ileri yaş, diyabet, immünsüpresyon ve total parenteral nütrüsyon uygulanması gibi durumlarda görülmektedir (4).

Safra taşlarının, kese boynunu veya sistik kanalı tıkanmasına bağlı lümen içi basınç artışı olur. Tıkanmanın süresi ve derecesi, akut kolesistit oluşmasını belirleyen iki önemli faktördür. Tıkanma, kısmi ve kısa süreli ise bu duruma "bilier kolik" adı verilir. Ancak, tıkanma tam ve uzun süreli olursa akut kolesistit gelişir. Akut kolesistitte kese duvarında meydana gelen patolojik değişiklikler üç dönemde değerlendirilebilir. Birinci dönemde serozal ödem, hemoraji ve mukozada yer yer nekroz meydana gelir. İkinci dönemde, yaygın inflamasyon süreci meydana gelir. Üçüncü dönemde ise fibrozis gelişir. Gangren ve perforasyon, semptomların başlangıcından sonra üçüncü gün gibi erken bir dönemde ortaya çıkabileceği gibi, 2 hafta kadar geç dönemlerde de ortaya çıkabilir (5). Oral alımın kesilmesi, intravenöz sıvı desteği sağlanması, bulantı, distansiyon ve kusmayı ortadan kaldırmak amacı ile nazogastrik tüp takılması, analjezik ve antibiyotik tedavisi verilmesi ile inflamasyon süreci birçok hastada 4-5 gün içinde safra kesesi cidarında bir miktar fibrozis oluşarak sonlanır. Taşın, duktus sistikus ya da hartmann poşundaki sıkışma durumu sürdüğü takdirde hastalık ilerler ve sonunda ampiyem, gangren ve perforasyon gibi komplikasyonlar gelişir (2, 6).

**Pentraxin 3:** PTX3; TNF stimule gen 14 (TSGF 14) diye adlandırılan ve pentraxin familyasının bir üyesi olan bir yapıdır, moleküler ağırlığı 45-50 k Daltondur (7). PTX3 tanımlanan ilk uzun pentraksindir, endotelial hücrelerde IL 1 inducible gen fibroblastlarda TNF alfa inducible gen tarafından kodlanır (8, 9). İnsan PTX3 üçüncü kromozomda (3q25) lokalizedir. PTX3; lipopolisakkarit, IL 1, TNF alfa gibi primer inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonu sonucu makrofajlar ve diğer hücre tiplerinden salınırlar fakat IL 6 PTX3 ün salınımını stimule etmez (10). İn vitro çalışmalarda çeşitli hücre tipleri primer inflamatuvar sinyal mediatörü olarak PTX 3 salgılamaktadır (10, 12, 13). PTX3 ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir 2 ng/ml fakat infeksiyon durumlarında yer aldığı birkaç patolojik olayda seviyeleri artar (14).

**İnterlokın-1 $\beta$ :** IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak biliniyor ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar. IL -1'in IL-1 alfa IL-1 $\beta$  olmak üzere iki alt tipi vardır. Monositler, lenfositler, endotel hücreleri ve mikroglialar gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden salınır. İnflamasyon, sepsis, diabet, otoimmün hastalıklar ve osteoporoz oluşumunda etkisi oldukları düşünülmektedir. IL-1, TNF ile beraber antijen sunan hücrelerce T Helper hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Antijen ile temas eden antijen sunan hücreler tarafından salgılanan bu iki sitokin, birçok adezyon molekülünün ekspresyonunu artırır. IFN gama üretimi artar ve yüzeyde MHC Class II moleküllerinin ekspresyonu artar. Böylece T Helper hücreler tarafından antijen sunan hücreler bağlanabilir ve aktive olabilir. Aktive olan hücrelerde IL-2 salınımı ile IL-2 ve IFN gama reseptörlerinin ekspresyonu artar, sonuçta duyarlı T Helper hücrelerde klonal proliferasyon gerçekleşir. IL-1 ve TNF beraber hem humoral hem de hücrel immün cevabın ortaya çıkmasını sağlar. Nötrofil ve makrofajları stimüle eder, B hücre proliferasyonunu hızlandırır, hematopoiezi stimüle eder, birçok sitokin ve inflamatuvar mediatörün etkilerine aracılık eder.

Son yıllarda sistemik enflamatuvar olaylarda düzeyinin arttığı tespit edilen bir akut faz reaktanı olarak PTX3 ve IL-1 $\beta$  tesbit edilmiştir. Ancak literatür taraması yapıldığında kolesistit hastalarında enflamatuvar bir belirteç olarak PTX3'ün yeri hakkında yapılmış bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada; ampiyem, gangren ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilen akut kolesistitli olgularda, pentraksin 3 ve interlökin- 1 beta düzeylerin komplikasyonlar ve prognoz üzerindeki tanısal değerini belirlemeyi ve akut kolesistit olgularında morbidite ve mortalite oranlarını azaltmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anatomi

Safra kesesi peritonla örtülü olup karaciğerin (KC) sağve sol lobları arasında ve alt yüzünde yer alan, 4 santimetre (cm) uzunluğunda, yaklaşık 35-50 mililitre (mL) kapasitesi olan bir organdır (7, 8, 9). Dört bölümden oluşur: fundus, korpus, infundibulum ve boyun.

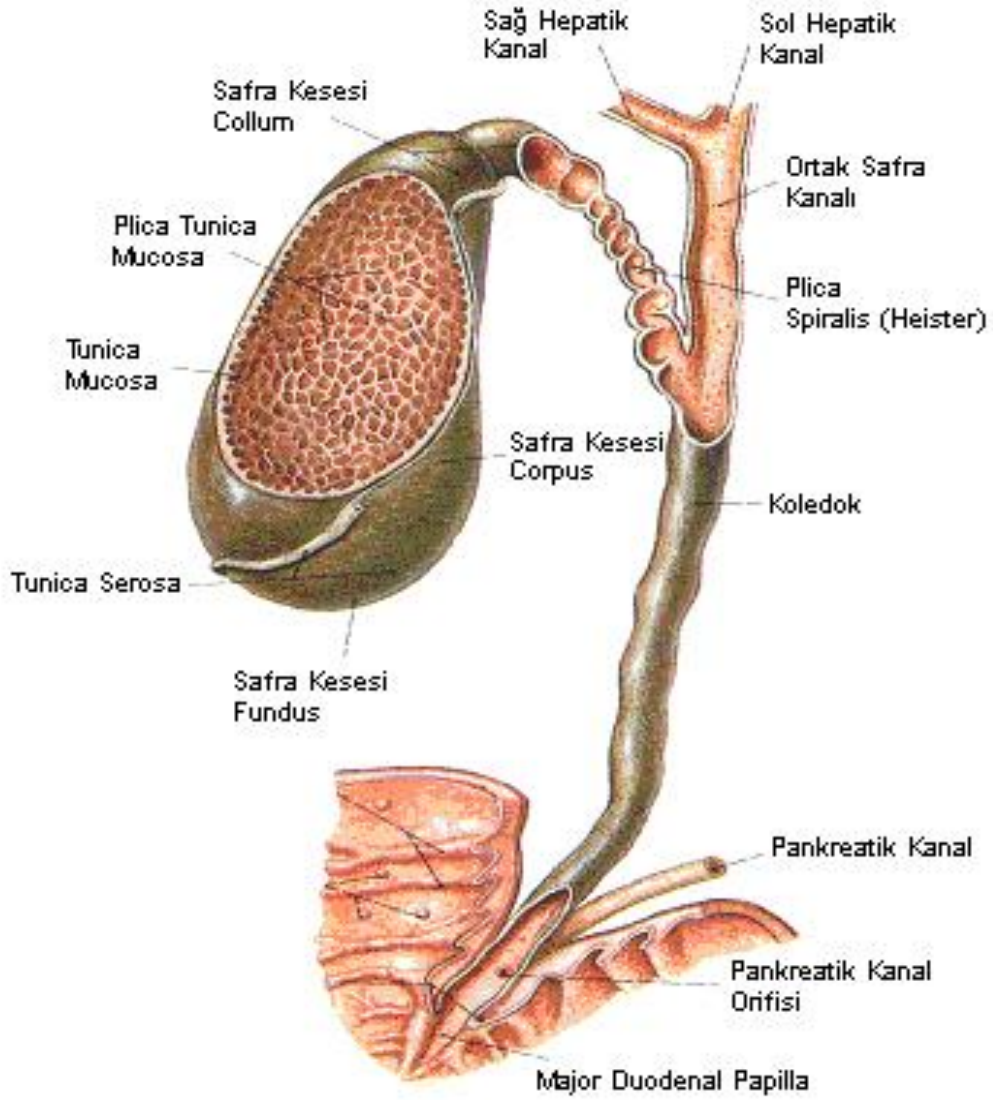
Fundus, safra kesesinin KC yatağı boyunca uzanan yuvarlak, kör ucudur. Safra kesesi dilatasyonunda sıklıkla palpe edilir. Korpus (gövde), safra kesesinin en geniş kısmıdır. İncelerek boyun şeklini alır ve sistik kanala açılır. Boyun kısmındaki keseleşme infundibulum veya Hartman cebi olarak adlandırılır (9).

Safra kesesinin boyun kısmı sistik kanal olarak devam eder. Ortak hepatik kanalla birleşerek ortak safra kanalını (koledok kanalı) oluşturur. Sistik kanal ile ortak hepatik kanalın birleşim noktasındaki varyasyonlar cerrahi olarak önemlidir (7). Koledok kanalı yaklaşık 8-10 cm uzunluğunda, 0.4-0.8 cm çapındadır. Üç anatomik segmente ayrılabilir: Supraduodenal, intrapankreatik ve intraduodenal.

İntraduodenal koledok kanalı %70 oranında pankreatik kanal ile birleşerek duodenumdaki papilla vateriye açılır ve %25 oranında ise duodenuma direkt girebilir (9). Burada nadiren ampulla vateri adında ampuller bir genişleme görülür (10). Koledokoduodenal birleşimde duktusun etrafını saran sirküler düz kaslar duodenuma safra akımını kontrol eden oddi sfinkterini (OS) oluşturur (9, 10).

Safra kesesi sistik arter ile beslenir. Sistik arter, hepatik ve gastroduodenal arterin dallarından çıkar. Venöz drenajı portal sistem içine olur. Lenfatik drenaj ise çölyak ve preaortik lenf nodlarıdır (9, 10).

Safra kesesi hem sempatik, hem de parasempatik innervasyon alır. Preganglionik sempatik lifleri çölyak plexus yoluyla T8, T9 sempatik ganglionlarından alır (7). Parasempatik dallar Nervus Vagus'un anterior ve posterior dallarından kaynaklanır. Kese kontraksiyonlarında minör rol oynar (9).



Şekil 1.Safra kesesi ve safra yolları anatomisi.

## 2.2. Histoloji

Safra kesesi duvarı; mukoza (yüzey epiteli ve lamina propria), düz kas, perimuskuler subserozal konnektif doku (subseroza veya adventisya da denir) ve sadece serbest yüzeyde olmak üzere serozadan oluşur. Muskularis mukoza ve submukoza bulunmaz (11-14).

Mukoza, arada küçük apikal vakuoller içeren bol soluk eozinofilik apikal sitoplazmalı ve bazal yerleşimli nükleusları olan nükleolusları seçilemeyen tek katlı yüksek kolumnar epitelle örtülü değişen büyüklükte kıvrım ve katlantılardan oluşur. Bazal hücreler oval şekillidir, bazal membran üzerinde paralel dizilmişlerdir ve kolay



fark edilmezler (11-14).Safra kesesinde gerçek anlamda glandlar sadece boyun bölgesinde bulunur. Bunlar tubuloalveoler müköz glandlardır. Bu bezler kronik kolesistit ve kolelitiyaziste sık görülen pilorik metaplaziye benzemekle birlikte histokimyasal ve yapısal olarak farklıdır. Lamina propria yüzey epiteli ve kas arasındadır. Lamina propriada gevşek konnektif doku, az sayıda lenfosit, plazma hücresi (IgA içeren), makrofaj, kan damarları, lenfatikler ve sinir lifleri bulunur. Nötrofil ve eosinofil normalde bulunmaz (13, 14).

Kas tabakası gevşek rastgele düzenlenmiş düz kas lifleri içerir (13, 14). Perimuskuler konnektif doku değişken miktarda fibroelastik ve adipöz doku, sinir, kan damarı, ganglia ve paraganglia içerir. Mukozal invaginasyonlar Aschoff Rokitansky sinusleri diye bilinir. Luschka kanalları, özellikle karaciğere yapışık perimuskuler konnektif dokuda bulunabilen karaciğerin embriyonik kalıntılarından gelişmiş 1-2 mm'den büyük olabilen küboidal tip biliyer epitelle döşeli, intrahepatik safra kanallarına benzeyen fibröz bir halkayla çevrili küçük tubuler safra kanallarıdır (13).

### **2.3. Fizyoloji**

Safra; su (%80),safra asiti (%10),lesitin ve diğer fosfolipidler (%4-5), kolesterol (%1), konjuge bilirübin, elektrolitler, mukus ve bazı proteinlerden oluşur (15). (Tablo1).

Primer safra asitleri; kolik asit ve kenodeoksikolik asit KC'de kolesterolden sentezlenir. Sekonder safra asitleri; deoksikolik, litokolik ve ursodeoksikolik asit ise barsak bakterileri tarafından primer safra asitlerinin enzimatik modifikasyonu ile yapılır ve portal ven aracılığıyla KC'e geri döndürülür. Primer ve sekonder safra asitleri KC de glisin ve taurin ile bağlanarak yağların sindirim ve absorpsiyonunda en etkin hale gelir. Safra hepatositlerden salınarak kanaliküller, duktuluslar ve safra yolları aracılığıyla safra kesesi içine taşınır (7, 9, 10, 15).

**Tablo 1.**Hepatik safra içeriği

<b>İnorganik</b>	<b>Organik</b>
Na <sup>+</sup>	Safra asitler
K <sup>+</sup>	Bilürübin
Cl <sup>-</sup>	Kolesterol
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Lesitin
Ca <sup>+2</sup>	Proteinler
Mg <sup>+2</sup>	

#### **2.4. Safra Akışının Düzenlenmesi**

Safra akımı KC sekresyonu, safra kesesi kontraksiyonu, OS direnci faktörlerin etkisi altındadır. Normal erişkinde günde 250-1000 mL safra salınmaktadır. Safra kesesinin kapasitesi 35-50 mL'dir. Suyun %90'ı 4 saat içinde safra kesesi mukozasından absorbe edilir. Safra kesesi ve OS motilitesi hormonal ve nöral kontrol altındadır (7, 9, 10). Safranın salınması için en önemli uyarı kolesistokinindir (CCK). Yemek sonrası barsak I hücrelerinden yağ ve aminoasitlere cevap olarak salınır. CCK safra kesesi kontraksiyonlarına aracılık eder, oddi sfinkterini gevşetir ve duodenum içine safra akımını sağlar (15, 9). Morfin OS aktivitesine yol açarak safranın duodenuma akmasına engel olabilir (16).

#### **2.5. Safra Kesesi Hastalıkları**

Safra kesesi hastalıkları genellikle safra taşının eşlik ettiği kronik kolesistitler olarak görülmektedir. Bununla birlikte akut kolesistitler acil kolesistektomilerin en sık nedenleri olarak izlenmektedir. Neoplastik olmayan durumlar sık görülmez ancak bunları neoplastik değişikliklerden ayırt etmek önemlidir (13, 14).

##### **2.5.1. Kolelitiyazis**

Safra taşları safra kesesi hastalıklarının en sık nedenidir ve sık görülür. Gelişmiş ülkelerde erişkin popülasyonun %10-20'sini etkilemektedir (13, 14).Türkiye'de safra kesesi taşı sıklığı üzerine yapılan bir çalışmada Beyler ve ark. (17) kolelitiyazis sıklığını %5,25 bulmuşlardır (17),başka bir çalışmada Özütemiz ve ark. (18) Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı sıklığını %7,79 bulmuşlardır (18).Safra taşlarını kolesterol ve

pigment taşları adı altında iki ana gruba ayırmak mümkündür. Kolesterol taşları sık görülür (%75-80). Kolesterol taşları saf kolesterol ve mikst kolesterol taşları adı altında iki alt grupta incelenebilir. Pigment taşları ise daha az görülmektedir (%15-25). Pigment taşları da kendi arasında kahverengi ve siyah pigment taşları olarak iki alt gruba ayrılabilir (13).

Batı toplumlarında taşların %80'i kolesterol taşlarıdır ve kolesterol monohidrat kristalleri içerir. Geriye kalanlar öncelikle bilirubin kalsiyum tuzları içerirler ve pigment taşları olarak isimlendirilir (11, 12). Safra taşları kadınlarda baskındır, insidansı yaş ile ve biliyer kolesterol sekresyonundaki artış ile artar. Kolelitiyazis çocuklarda oldukça nadirdir (13).

Kolelitiyazis patogenezi insan temelli çalışmalar ve deneysel hayvan modellerinde safra süpersatürasyonu, nükleasyon ve kolesterol monohidrat kristallerinin presipitasyonu ile başlayarak agregatların taş yönünde ilerlediği hipotezine dayanır (14). Kolesterol taşı oluşumu için kolesterol ile süpersatüre safra, azalmış safra asit sentezi veya her ikisinde olmalıdır. Safra kesesi hipomotilitesi ve müsin hipersekresyonu taşlar içinde kolesterol monohidrat kristallerinin kümelenmesi ve çökmesini kolaylaştırır (13).

Kolesterolün hepatik ekskresyonuna neden olan gebelik, oral kontraseptifler, antikolesterol ilaçlar (klofibrat), obezite, hızlı kilo kaybı, hipertrigliseridemi ve total parenteral beslenme, safra kesesi stazına neden olan nörojenik, hormonal veya mekanik obstrüksiyon kolesterol taş teşekkülünü artırır (13). Pigment taşları Asya ülkelerinde daha sıktır. Siyah pigment taşları hemolitik hastalıklarda ve daha sık olarak sirozda görülebilir. Kahverengi pigment taşları ise bilier parazitlerin (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Askaris Lumbricoides*) sık olduğu Güneydoğu Asya gibi coğrafi bölgelerde daha çok görülür (10, 15, 19). Kolesterol içeriği %25-30 arasındadır. Çözünmeyen kalsiyum tuzları, safradaki ankonjuge bilirubin artışı ana nedenlerdendir. Safradaki ankonjuge bilirubin artışına neden olan hemolitik sendrom, şiddetli ileal disfonksiyon veya by pass gibi durumlar biliyer trakttaki bakteriyel ve parazitik infestasyonlarla birlikte pigment taşı oluşumunu başlatır (13). Safra taşlarının fiziksel ve makroskopik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda safra taşlarının yılda yaklaşık 1-2 mm büyüdüğü ve büyüme zamanının ilk 2-3 yıllık periyoda en hızlı olduğu yönündedir (13). Genellikle

sessiz kliniğe sahip olan safra taşları sağ üst kadranda ağrısı ve yağlı yiyeceklere intolerans gibi klasik klinik bulgular verebilir (13). Hastaların %70-80'i hayat boyu asemptomatik kalabilir (11). İki mm üzerindeki taşlar ultrasonografi ile tanınabilir. Semptomatik hastalarda tedavi kolesistektomidir (13).

Safra taşı hastalığı komplikasyon olarak kolesistit, hidrops, mukosel gibi durumlara neden olabilir. Ayrıca duodenum veya kolon ile internal fistüle neden olarak ileusa, koledokolitiazis neticesinde obstrüktif sarılık ve pankreatit gibi durumlara neden olabilmektedir. Safra kesesi karsinomu ile kolelitiazis arasında sınırlı bir epidemiyolojik paralellik olmasına rağmen patogenetik ilişki belirsizliğini korumaktadır (13). Safra taşları genellikle asemptomatik safra taşları, semptomatik safra taşları ve komplikasyonlu semptomatik safra taşları şeklinde klinik verir (20).

### **2.5.2. Kolesterolozis**

Kolesterolozis kolesistektomi spesmenlerinin %20'sinde görülür. Sıklıkla multipar kadınlar olmak üzere erişkinlerde görülür. Koroner arter hastalığı ve serum kolesterol değerleri ile ilişkisi yoktur. Kolesterolozis genellikle safra kesesinde sınırlıdır ve sistik kanal intaktır. Kolesterolozis diffüz veya yama şeklinde olabilirken bazı vakalarda polipoid (kolesterol polibi) şekilde olabilir. Daha diffüz vakalarda bu polipoid yapılar makroskopik olarak mukozada belirgin ve yaygın sarı renkli kabartı, çizgilenme şeklinde izlenir ki bu görüntüye "çilek safra kesesi" adı verilir.

### **2.5.3. Safra kesesi karsinomları**

Safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarında ortaya çıkan, glandüler diferansiyasyonlu malign epitelyal tümörler olarak tanımlanır. Yaşlılarda sıktır. Çoğu hasta 6. veya 7. dekadadır. Sindirim kanalının en sık görülen kanserleri arasında 5. sıklıktadır. Safra kesesi karsinomları kadınlarda baskın görülürken ekstrahepatik safra yolları karsinomları erkeklerde daha sık görülmektedir.

**Tablo2.Safra taşlarınınözellikleri\***

	<b>Safra taşı tipleri</b>			
	<b>Kolesterol (%75-85)</b>		<b>Pigment(%15-25)</b>	
	<b>Saf</b>	<b>Mikst</b>	<b>Siyah</b>	<b>Kahverengi</b>
Sıklık	%10	%70-80	%10-25	Nadir %15-25
Kadın/erkek	2-3: 1	2-3: 1	1. 25: 1	1. 25: 1
Yaşla birlikte artış	Evet	Evet	Evet	Evet
İnfekte safra	%10-100	%10-100	Nadir	≈%100
Radyodansite	Lusent	%20	%50	Lusent
Yaklaşık sayı	Tek	Multipl	Multipl	Multipl
Yaklaşık boyut (cm)	Sıklıkla 2-4	0. 2-0. 3	0. 2-0. 5	0. 2-0. 5
Renk	Beyaz-sarı	Değişken	Parlak siyah/ kahverengi	Soluk kahverengi
Şekil	Yuvarlak-oval	Fasetli ve yuvarlak	Düzensiz	Düzensiz
Kesit yüzeyi	Kristalize	Kristalize	Kristalize/ amorf	Lamine
Major komponent	Kolesterol( $\geq$ %90)	Kolesterol (%60-89),kalsiyum, inorganik kalsiyum tuzları, müsin glikoprotein	Kalsiyum, inorganik kalsiyum tuzları, müsin glikoprotein	Kalsiyum, kalsiyum tuzları FFA, müsin glikoprotein
Olağansafra kesesi histolojisi	Kolesterolozis	Kolesistit	Normal	Kolesistit
Birlikte olduğu durumlar	Obesite, hızlı kilo kaybı,	DM, ileal hastalıklar, çoğul gebelik, etnik predispozisyon, TPN, çeşitli ilaçlar	WilkinsP hiladelphia 2004,	İleri yaş, Kronik hemoliz, siroz, sklerozan kolanjit Enfekte safra

\*Sternberg's Diagnostic, Surgical Pathology, Lippincott Williams&amp; wilkinsPhiladelphia, 2004,

## 2.6. Asemptomatik Safra Taşları

Hastaların çoğu hayatları boyunca asemptomatik kalırlar (21). Bu taşlar sistik kanalda tıkanıklık yapmadıkça ve safra kesesinin dolup boşalmasına engel olmadıkça ağrı yapmazlar.

Asemptomatik taşların tanısı başka nedenlerle yapılmış görüntüleme çalışmaları sırasında tesadüfen konur. Başka nedenlerle çekilmiş karın ve göğüs radyografilerinde saptanabilir. Safra sistemi dışındaki nedenlerle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) veya üst abdominal ultrasonografi (USG) ile saptanabilir. Bazen kadınlarda pelvik USG sırasında da teşhis edilebilir.

Önceden herhangi bir safra koliği olmamış asemptomatik safra taşı olanlarda komplike safra taşı hastalığı (yıllık %0. 5 den az) genellikle beklenmez. Bu yüzden asemptomatik safra taşlarında profilaktik kolesistektomi endikasyonu yoktur (20).

Asemptomatik safra taşı varlığında birkaç nadir durumda kolesistektomi endikasyonu vardır. Porselen kese safra kesesi duvarının kalsifiye olduğu, nadir, premalign bir durumdur. Kesin kolesistektomi endikasyonu taşır. Tedavi edilmediklerinde %25'i malign transformasyon gösterir (22). Üç cm'den büyük safra taşları (kanseri riskinde artış), çocuklardaki safra taşları, safra taşı ve kanseri riskinin artmış olduğu toplumlarda profilaktik kolesistektomi relatif endikasyon gösterir (20).

Diyabetik hastalarda akut kolesistit ve komplikasyonlarının gelişme riski yüksek ve mortalite ve morbiditesi artmış olduğundan profilaktik kolesistektomi önerilmektedir (7, 8).

İmmün yetmezlikli hastalarda da hayatı tehdit eden akut kolesistit komplikasyonları gelişme riski nedeniyle herhangi bir sebeple yapılan laparotomi sırasında erken kolesistektomi yapılması önerilmektedir (19).

## 2.7. Semptomatik Safra Taşları

Bunların uzun yıllar izlemi sonucunda 20 yıl içinde %20-30'unun semptomatik hale geldiği görülmüştür (23). Safra kesesinde görüntülenmiş taş ile birlikte tipik semptomların varlığı semptomatik safra taşı olarak adlandırılır.

Başlıca semptom safra taşının yaptığı tıkanıklığına karşı oluşan safra kesesi kontraksiyonu sonucu oluşan, safra koliği olarak adlandırılan ağrıdır.

Safra koliğinin dört tipik özelliği vardır:

1. Epizodiktir
2. Şiddetlidir
3. Sağüst kadranda veya epigastriumda lokalizedir
4. Gece yarısı veya ağır, yağlı bir yemek sonrası gelişebilir.

Safra koliğinde Hartman poşunda sıkışmış taşın duktus sistikus tıkanması safra stazına sebep olur. Bu olay prostaglandinlerin rol aldığı bir enflamatuvar olaylar zincirini başlatır. Enflamasyon ile ağrı oluşur. Ağrının şiddeti ilk 30 dakikada giderek artar, 2-4 saat sürer (plato). Hastaların çoğunda sistik kanaldan taşın kendiliğinden çıkmasıyla saatler içinde sonlanır (20, 24). Sıklıkla sırta yayılır. Birlikte bulantı, kusma ve epizodik diyare görülebilir (20).

Ağrı visseral sinirlerle taşındığından peritoneal bulgular beklenmez. Çok az abdominal bulgu gösterir. Sağüst kadranda hafif hassasiyet olabilir. Bazen ağrı epizodik olmaktan ziyade devamlılık gösterebilir, günlerce sürebilir. Sırta, sağ alt kadrana veya sol alt kadrana lokalize olabilir. Bazen atipik özellikler gösterebilir (20).

**Ayırıcıları:** Renal kolik, peptik ülser, hiatal herni, özafagial spazm, abdominal duvar hernisi, abdominal tümör, KC hastalığı ince ve kalın barsak hastalıkları, diyafragmatik problemler, plöretik ve miyokardiyal ağrı ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

### 2.7.1. Akut Taşlı kolesistit

Safra kesesinin kimyasal veya bakteriyel enflamasyonudur. Safra taşlarının enflamatuvar bir komplikasyonudur (7). Akut kolesistitlerin yaklaşık %95'ini oluşturur. Safra taşlarının primer komplikasyonudur ve acil kolesistektomilerin en sık nedenidir. Altıncı ve yedinci dekatlarda sıktır ve hafifçe kadınlarda predominanttır. Taşlar genellikle sistik kanalda veya kese boynunda obstrüksiyona neden olarak safra akımına engel olur ve mukozada kimyasal veya iskemik hasar gelişir (11-14). Mukozadaki fosfolipazların aktive olması ve safra lesitininin mukoza için toksik olan lizolesitine dönüşmesi normalde koruyucu olan glikoprotein mukus tabakasının kaybı, mukoza

epitelinin safra tuzları ile karşılaşmasına neden olur (11-13).Kesenin distansiyonu ve motilite dengesizliği venöz akım obstrüksiyonuna neden olur. Vakaların %50'sinde bakteriyel enfeksiyon sekonder fenomen olarak ortaya çıkar. Enfeksiyöz ajanlar aeroblar (E, coli, Enterobacter, Enterococcus, Klebsiella) veya anaeroblar (Clostridium, Peptostreptococcus, Bacteroides) olabilmektedir (13).

**Patogenez:** Vakaların %95'inde Hartman cebinde sıkışan taşın sistik kanalı tıkanmasıyla başlar.

Enflamasyonda rol alan mediyatörler:

1. Safra asitleri
2. Litojenik safra
3. Pankreas enzimleri
4. Lisolesitin
5. Fosfolipaz A
6. Prostaglandinler

### **2.7.2. Akut taşsız kolesistit**

Akut kolesistitlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Geç erişkinlikte görülse de çocukluk çağı akut kolesistitlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur. Akut kolesistitin karakteristik bulguları görülmeyebilir. Etyolojisi tam bilinmez ancak tipik olarak major travma, yanıklar, multisistem organ yetmezliği, major cerrahi girişim, kanser, diyabet ve vaskülit gibi şiddetli güçsüzlük durumlarında görülür. Sistemik enfeksiyonları takip edebilir, bazı vakalar postpartum dönemle ilişkili olabilir. Kimyasal hasar; kemik iliği transplantasyonu, hepatik arteriyel kemoterapi ve uzun süren hiperalimentasyon ile ilişkili olabilir. Yüksek ateş ve hiperamilazemi görülür. Alttan yatan durum diğer bulguları maskeleyebilir ve sinsi gidişlidir (13).

**Patolojik bulgular:** Akut taşlı ve taşsız kolesistitlerin patolojik özellikleri benzerdir. Kese gergin ve ödematözdür. Seroza diskolore, hemorajik ve eksüdatif özelliktedir. Subserozal damarlar belirgindir. Kese duvarı ödem ve hemoraji nedeniyle kalınlaşmıştır (2 cm üzeri). Mukozal ülserasyonlar sıktır ve geniş olabilir. Lümen ampiyeme benzer şekilde safra, hemorajik mayi ve bulanık bir sıvı karışımı ile doludur ancak bu sıvı irin değildir. Bu gerçekte kalsiyum karbonat ve kolesterol karışımı yoğun bir sıvıdır. Akut kolesistitte akut inflamatuvar hücrelerin bulunması zorunlu değildir.



Komplike olmamış akut kolesistitin temel bulguları ödem, konjesyon, hemoraji ve fibrin birikimidir. Mukozal ülser veya nekroz görülebilir. Küçük venlerde fibrin trombüs izlenebilir. Patologlar tarafından kroniklik bulgusu olarak nitelendirilen yaygın fibroblastik proliferasyon gerçekte akut kolesistit sendromunun bir bulgusudur. Fibroblastik proliferasyon beş günde başlar ve on günde pik yapar. Bu durumda lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, pigment yüklü makrofajlar da görülür (13).

**Klinik gidiş ve tedavi:** Tedavisi kolesistektomidir. Tedavi edilmezse %10 perforasyon ve %1 peritonit riski vardır. Taşlı kolesistitin %1, taşsız kolesistin %40' a ulaşabilen (alta yatan duruma göre) mortalitesi vardır (11-14).

**Semptom ve bulgular:** İlk semptom ağrıdır. Safra koliği gibi başlar. Ancak daha şiddetlidir. Aralıksızdır ve birkaç gün devam eder. Tipik olarak sağüst kadranda ve epigastriuma lokalizedir. İştahsızlık, bulantı, kusma ve titreme en sık görülen sistemik şikayetlerdir. Ateş ve taşikardi görülebilecek sistemik enflamasyon bulgularıdır. Ciddi sarılık nadirdir (19). Özellikle yaşlılar, ağrı şikayeti olmaksızın iştahsızlık gibi minimal semptom ve bulgularla gelebilir. Çoğu hastada ateş yoktur (20). Karın sağüst kadranda hassasiyet ve defans lokal enflamasyon bulgularıdır. Şişmiş safra kesesi palpasyon ile kitle gibi ele gelebilir. Fakat bu tespit muayene sırasındaki defans ile engellenebilir. Bazılarında ise safra kesesi duvarındaki skar dokusu safra kesesinin genişlemesini engellediğinden kese ele gelmez. Sağ subkostal bölgenin derin palpasyonu sırasında hastada ani soluk durması Murphy belirtisi olarak adlandırılır. Enflamasyon parietal peritona ilerlediğinde hasta hareket etmek istemez (20).

**Laboratuvar bulguları:** Tanıya yardımcı fakat spesifik değildir. Vakaların %85'inde lökositoz vardır (7). Genellikle BK sayısı 12, 000-15, 000/mm<sup>3</sup> arasındadır. Yaşlılarda lökositoz görülmeyebilir. Serum bilirübin (<3 mg/dL), alkalen fosfataz (ALP) ve amilaz düzeyleri yükselebilir (8, 19, 20).

## **2.8. Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları Tanısında Kullanılan Radyolojik Yöntemler**

Düz karın grafisi

Oral kolesistografi

İntravenöz (V) kolanjiografi

Ultrasonografi

Bilgisayarlıtomografi

Magnetik rezonans görüntüleme

Kolesintigrafi

Perkutan transhepatik kolanjiografi

Safra yollarının girişimsel radyolojik işlemleri

### **2.8.1. Düz karın grafisi**

Safra taşlarının sadece %10-15'i kalsiyum içerdiğinden direkt grafide görülür (8, 25). Safra kesesi duvarının tümüyle kalsifiye olduğu duruma porselen safra kesesi görünümü denir.

Enflamasyonun komşu peritona ilerlemesiyle komşu barsak segmentlerinde motilite kaybı sonucu içi hava dolu barsak segmentleri görülebilir (sentinel loop belirtisi). Hava-sıvı seviyeleri görülebilir.

Amfizematöz kolesistitte kese duvarında ve lümende gaz (pnömobilia) görülebilir (25).

### **2.8.2. Ultrasonografi**

USG de koleistit ve kolelitiyazis durumunda aşağıdaki bulgular saptanabilir.

1. Safra kesesi veya sistik kanalda taş
2. Kesenin ön-arka çapının 4 cm üstünde olması
3. Kese duvar kalınlığında artma
4. Sonografik Murphy bulgusu
5. Ödem ve perforasyona bağlı perikolesistik mayi birikimi
6. Ampiyem varlığında kese içinde belirgin internal ekolar.
7. İntamural sonolüsensi

USG safra taşlarını tespit etmede duyarlı ve özgül bir tanı yöntemidir (7, 19, 20, 25). Normal safra kesesi KC'in alt yüzünde anekoik bir yapı olarak görülür. Safra kesesi taşlarının karakteristik bulguları; hareketli ve değişik büyüklükte hiperekojen odak ve bunun arkasında ortaya çıkan akustik gölgedir (25). Akut kolesistitli hastaların

%90'ında safra taşı vardır. Akut kolesistitte doğru tanı için bulguları, duvar kalınlaşması ve sonografik Murphy bulgusu gerekmektedir (26).

Akut kolesistitte ultrasonografik Murphy bulgusunun duyarlılığını %63-96, özgüllüğünü %35-98 olarak belirten çalışmalar vardır (27-28). Pozitif prediktif değeri %43-73, negatif prediktif değeri %82-80'dir (28). Safra taşı ve sonografik Murphy bulgusunun her ikisinin varlığında akut kolesistit için pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %92 ve %95'dir (29). Doğru sonuçlar için hastanın analjezik almamış olması gerektiği belirtilmişse de yapılan bir çalışmada opioid analjezikler ile sonografik Murphy bulgusunun önemli derecede maskelenmediği gösterilmiştir (26).

Diffüz ödem ve duvar kalınlaşması, asit, hepatit, hipotalbüminemi gibi durumlarda görülebilir. Safra çamuru, safra kesesinin kronik stimülasyon altında olduğu durumlarda (total parenteral beslenme gibi) sık rastlanan bir USG bulgusudur. CCK ile safra kesesinin boşaltılması sağlanmaz ise taş oluşturabilir ve %5 olguda görülen taşsız kolesistit vakalarında USG normal olabileceği gibi akut taşlıkolesistitte görülen bazı bulgular görülebilir. Kronik kolesistitte USG normal olabileceği gibi safra taşları ve/veya duvar kalınlığında artma saptanabilir (25).

### **2.8.3. Kolesintigrafi**

Sistik kanal tıkanıklığına sekonder akut kolesistit tanısında %95'den fazla tanısal bulgu verir (25). USG'nin tanıda yeterince tanımlayıcı olmadığı zamanlarda yapılabilir (20). Aminodiasetik asit deriveleri olarak; hepatik 2, 6-dimethyliminodiacetic acid (HIDA), paraizopropiliminoasetik asit (PIPIDA) ve diisopropiliminodiastik asit (DISIDA) kullanılır. KC'den ortak hepatik kanalla safra kesesi içine taşınan radyonükleer maddenin konsantre edilerek safra kesesinin görüntülenmesi esasına dayanır. Normalde 30 dakika içinde safra kesesinin dolması gerekir. Optimal teknikle yapılan kolesintigrafide uygulamadan 4 saat sonra safra kesesininin dolmadığının görülmesi akut kolesistitin iyi bir kanıtıdır. Normal görüntülenen koledokun yanısıra dolmayan bir safra kesesi akut kolesistitin en önemli bulgusudur (19, 20).

Safranin hepatik sekresyonuna bağlı olduğundan dolayı serum bilirubini 3 mg/dL üstünde olanlarda bu test yararlı olmayabilir. Ancak Tc99m gibi yeni ajanların

kullanımı ile 20 mg/dL üstündeki bilirubin düzeylerinde de safra sistemi görüntülenebilmektedir (20).

Kolesintigrafiden önce 3-4 saat içinde beslenmiş olma, 24 saatten fazla aç olma, total parenteral beslenme, hepatosellüler hastalık, sepsis, masif travma, akut pankreatit ve kronik kolesistit gibi hastalıklar yanlış pozitifliğe neden olabilir (21).

#### **2.8.4. Bilgisayarlı tomografi**

Safra kesesi taşları ve kolesistit tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Akut kolesistitde; duvar kalınlaşması perikolesistik mayi, ödem, safra taşı ve safra kesesi içinde ve duvarındaki gazı gösterebilir. Daha uzun sürmesi ve radyasyon gibi dezavantajları vardır. Safra yolları tıkanıklık düzeyini göstermede USG'den daha başarılıdır (25).

#### **2.9. Akut Kolesistit Tedavisi**

**Medikal tedavi:** Başlangıç yönetimi; hastanın yatırılarak İV sıvı verilmesi ve sistemik antibiyotik uygulamasından ibarettir (8, 10, 19, 20).

Tipik antibiyotik rejimleri:

3. kuşak sefalosporin (anaerobları da kapsayan)

2. kuşak sefalosporin + metronidazol

Aminoglikozid + metronidazol

#### **Cerrahi Tedavi**

##### **2.9.1. Kolesistektomi**

100 yıldan fazla bir süreden beri akut kolesistitin kesin tedavisi kolesistektomidir. Fakat işlemin zamanı tartışmalıdır (19, 20). İki zamanda uygulanabilir.

1. Erken cerrahi
2. Geciktirilmiş cerrahi

Erken kolesistektomi akut kolesistit tanısıyla hastaneye kabul edildikten hemen sonra genellikle aynıgün veya ertesi gün uygulanır. Erken cerrahide hastanede kalma süresi daha kısadır.

Geciktirilmiş cerrahi ise bazen uygulanan akut atağın medikal tedavisinden sonra 2-3 ay içinde kolesistektominin yapıldığı bir yöntemdir. Bu sürede enflamasyonun yatışmasına izin verilir. Semptomların ortaya çıkışından 3-4 gün sonra başvuran hastalar için uygulanır. Akut atak İV sıvılar ve antibiyotikle tedavi edilmeye başlanır. Hastanın medikal tedaviye cevabı; sık aralıklarla fizik muayene, ateş, laboratuvar değerlerinin takibini gerektirir. Hastanın durumunda iyileşme olmaz ise antibiyotikler değiştirilir, perkutan kolesistektomi veya operatif kolesistektomi ya da kolesistostomi yapılması gerekir. Hastaların çoğu bu medikal tedaviye cevap verir. Geciktirilmiş cerrahi 2 -3 ay sonra genellikle laparoskopik olarak uygulanır (20).

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, kolesistit için açık kolesistektomi yapılanlarda erken cerrahinin geciktirilmiş cerrahiye göre daha yararlı olduğunu göstermiştir. Diğer iki çalışmada ise laparaskopi ile yapılan geciktirilmiş cerrahinin daha uzun iyileşme ve hastanede kalım süresi gösterdiği kaydedilmiştir (20).

Erken ve geciktirilmiş cerrahide mortalite oranı eşittir ve postoperatif komplikasyonlar benzer sıklıktadır (19, 7).

Laparoskopik kolesistektomi son yıllarda semptomatik safra kesesi hastalıkları, akut kolesistit ve daha komplike hastaların tedavisinde seçkin bir tedavi yöntemi olmuştur.

Laparoskopik yaklaşımın enflamasyon hala safra kesesi çevresinde iken erken dönemde kullanılması erekir. Kolesistit ve semptomatik safra taşı hastalığında samptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde uygulanması en iyi sonucu verir. Açık kolesistektomi özellikle semptomların ortaya çıkışından 72 saat sonra başvuran hastalarda daha başarılıdır (20).

### **2.9.2. Kolesistostomi**

Lokal ciddi hastalık veya medikal problemler nedeniyle kolesistektomi yapılamayan, medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda uygulanabilir. Operatif

veya perkutan olarak uygulanabilir. Daha az invazivdir ve safra kesesi drenajına izin verir. Hastalar yakın takip edilmeli, durumlarında kötüleşme olduğunda 24 saat içinde laparotomi yapılmalıdır (20).

## **2.10. Akut TaşlıKolesistit Komplikasyonları**

### **2.10.1. Hidrops**

Sistik kanalın taşla tıkanması ile safra kesesinin beyaz veya şeffaf mukoid materyal ile dolu hale gelmesidir. Bu mukoid materyalin değişmiş safra kesesi epitelyal sekresyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Semptom ve bulguları akut kolesistit ile uyumlu olmakla birlikte bazen tek şikayet karının sağüst kadransında kitle olabilmektedir. Tedavisi kolesistektomidir (19).

### **2.10.2. Amfizematöz kolesistit**

Kolesistitin nadir görülen fakat ölümcül olabilen bir komplikasyonudur. Kolesistit vakaların %1'inde görülür. Vakaların 1/3'ünde safra taşı olmadığı tespit edilmiştir. Yaşlı hastalarda sık görülür. Vakaların %40'ı diyabetiktir. Klinik olarak hızla ortaya çıkan şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma ve ciddi sepsis bulgularıyla karakterizedir. En sık sekeller gangren (%74) ve perforasyondur (%21). Kültürlerde üreyen en sık mikroorganizma Clostridium Perfringens olmakla birlikte; bu anaerob bakteriler ile E coli ve klebsiella türlerinin karışımlarında tespit edilmiştir. Bu bakterilerin ürettiği gazın, safra kesesi lümen ve duvarında yollarındaki radyolojik olarak gösterilmesi ile tanıkonabilir. Tedavisi acil kolesistektomidir (19).

### **2.10.3. Ampiyem**

Komplikasyonsuz kolesistite benzer patogeneze ile oluşur. Safra kesesi lümeninde pü birikir. Hastalar oldukça toksik görülür. Tedavide acil kolesistektomi gerekir (19).

### **2.10.4. Gangrenöz kolesistit ve safra kesesi perforasyonu**

Safra kesesi duvarına dayanmış taşların çevresinde enflamasyon ve basınç nekrozu gelişir. Komşu organlara doğru erezyon olur. Akut kolesistit şüphesi olan

hastaların %18-41'inde gangreöz kolesistit görüldüğü kaydedilmiştir (30). Tüm akut kolesistit vakalarının %3-10'unda perforasyon tespit edildiğini bildiren yayınlar vardır ve %70 mortalite oranına sahiptir (19, 31).

Safra kesesinin en az damarlanan yeri olan fundus en sık perforasyonun geliştiği yerdir (19). Genel olarak üç tip olarak sınıflandırılır (7, 15, 19, 20, 21).

Tip 1: Akut serbest perforasyon

Tip 2: Subakut perforasyon: Perikolesistik veya sağüst kadran apse formasyonu

Tip 3: Kronik perforasyon (Kolesistoenterik ya da kolesistokutanöz fistül)

Akut serbest perforasyon %1-2 olarak diğer perforasyon şekillerinden daha az görülür (6).

Fistüllerden barsak içine geçen taşlar safra taşı ileusuna yol açabilirler (15, 19, 20).

BT safra taşlarını tespit etmede daha az etkin olmakla birlikte apse veya serbest sıvının olduğu Tip 1 ve 2 perforasyonu tespit etmede USG'den daha iyidir. Baryumlu üst GİS çalışmaları mide, duodenum ve safra kesesi arasındaki fistülleri tespit etmede yardımcıdır (19).

Klinik olarak perforasyondan şüphe edildiğinde; sıvı resusitasyonu, nazogastrik dekompresyon, İV geniş spektrumlu antibiyotik ve hızlı laparotomi ile agresiv olarak tedaviye başlanmalıdır. İki cm den büyük taşlar ince barsak tıkanıklığına yol açabilmektedir. Bu nadir durum safra taşı ileusu olarak adlandırılmaktadır. Tüm incebarsak tıkanıklıklarının %5'inden daha azının sebebidir (19).

Safra taşı ileusu tedavisinde yoğun sıvı resusitasyonu, geniş spektrumlu antibiyotikler ve erken laparotomi gerekir. Vakaların çoğunda laparotomi sırasında tıkanıklık yerinde taşın palpe edilmesiyle tanı konur. Taşın sık terminal ileumda bulunur. Laparatomide primer amaç tıkanıklığın giderilmesi ve sorumlu taşın uzaklaştırılmasıdır. Bu hastaların çoğu yaşlı ve hasta olduğundan kolesistektomi ve kolesistoenterik fistül tamiri uygun olmayabilir. Kolesistektomi olmaksızın sadece enterolitotomi yapılanlarda mortalite %5 iken her iki işlemin aynı anda yapıldığı hastalarda %15'dir (19).

Yapılan bir çalışmada akut safra kesesi perforasyonu olan hastaların %20-25'inde diyabet veya ciddi aterosklerotik kalp hastalığı tanımlanmıştır (19).

### **2.11. Akut Faz Reaktanları**

Organizma, çeşitli enflamatuvar olaylara bozulan homeostazı sağlamak için çeşitli değişiklikler oluşturarak yanıt verir. Enflamasyona eşlik eden birçok değişiklik, birçok organ sistemini de içeren, enflamasyon bölgesinden uzak yer veya yerlerde gerçekleşmektedir.

1930'da Tillet ve Francis tarafından akut pnömokokkal pnömoni geçiren hastaların plazmalarında CRP'nin bulunmasıyla bu konuda önemli bir gelişme katedilmiştir. Bu akut faz reaktanı, akut ve kronik enflamatuvar olaylara eşlik etmektedir. Halen yeni akut faz reaktanları tanımlanmaya çalışılmaktadır (23, 24).

Lokal enflamatuvar tepkimeyi takiben açığa çıkan mediyatörler, akut faz yanıtı olarak adlandırılan sistemik bir cevaba neden olur. Akut faz değişiklikleri, akut faz proteinleri olarak bilinen plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişiklikler ve sistemik biyokimyasal değişikliklerin yanında, metabolik, immünolojik ve hematolojik yönden de değişiklikler meydana getirir (23).

Enflamasyon sırasında akut faz yanıtının başlatılmasında en önemli rolü sitokinler üstlenir. Bu sitokinlerin en önemlileri; interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör (TNF) 'dır. Bu sitokinlerin yardımıyla karaciğerdeki hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezi stimüle olur (23, 25, 27).

Genel olarak en yararlı akut faz göstergesi, karaciğerde ilgili mediyatörlerce sentezi uyarıldıktan sonra serumda miktarı belirgin şekilde artan, kısa ömürlü ve enflamasyonun kimi türlerinde katabolize olabilen bir protein olmalıdır. Ancak böyle bir protein bulunmamaktadır. Akut faz proteinlerinden bazılarının yarı ömrü çok kısa olduğu için (sitokinler gibi), bazıları birçok durumda yüksek olduğu için ve diğer bazı nedenlerden dolayı ideal bir protein yoktur.



### 2.11.1. Pentraxin 3

PTX3; TNF stimule gen 14 (TSGF 14) diye adlandırılan ve pentraxin familyasının bir üyesi olan bir yapıdır, moleküler ağırlığı 45-50 k Dalton'dur(7). PTX3 tanımlanan ilk uzun pentraksindir, endotel hücrelerde IL-1 inducible gen fibroblastlarda TNF alfa inducible gen tarafından kodlanır (8, 9). İnsan PTX3 3. kromozomda (3q25) lokalizedir. PTX3; lipopolisakkarit, IL-1, TNF alfa gibi primer inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonu sonucu makrofajlar ve diğer hücre tiplerinden salınırlar fakat IL-6 PTX3'ün salınımını stimule etmez (10). PTX3; klasik kısa yapılı pentraxinlerin bağlandıkları fosfoetonalamin, fosfokolin, çeşitli şeker grupları, tip 4 kollajen, jelatin ve fibrinonektin ligantlarına bağlanmazlar, özellikle C 1 q ve salmonella typhimurium, aspergillus fumigatus, pseudomonas aeruginosaya oldukça yüksek affiniteleri vardır (11).

PTX3'ün *in vivo* kinetiğini belirlemek için yapılan çalışmalarda lipopolisakkarit uygulanan farelerin iskelet kasında, overlerinde ve kalp kasında PTX3'e rastlanılmıştır. PTX3 gen regülasyonu açısından %92 gibi yüksek bir oranda insan ve fareler benzerlik göstermektedir (10). *In vitro* çalışmalarda çeşitli hücre tipleri primer inflamatuvar sinyalmediatörü olarak PTX3 salgılamaktadır (10, 12, 13). PTX3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir (2 ng/ml) fakat infeksiyon durumlarında yer aldığı birkaç patolojik olayda seviyeleri artar (14). Muller ve ark. (15) yaptığı 103 hastalık seride insanlarda yüksek PTX3 seviyesi ile sepsisin mortalitesi ve morbitidesi arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulunmuştur (15). Küçük damar vaskülitlerinde, sistemik skleroziste, SLE, RA, Wegener Granulomatosis, Churg Strauss Sendromunda yüksek serum PTX3 düzeylerine rastlanılmıştır. Ayrıca bu hastalıklarda PTX3 seviyeleri tedaviye yanıtın ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır.

### 2.11.2. İnterlokün-1 $\beta$

IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar. IL-1'in IL-1 alfa IL-1 $\beta$  olmak üzere iki alt tipi vardır. Monositler, lenfositler, endotel hücreleri ve mikroglialar gibi

bağışıklık sistemi hücrelerinden salınır. İnflamasyon, sepsis, diabet, otoimmün hastalıklar ve osteoporoz oluşumunda etkisi oldukları düşünülmektedir.

Vücuttaki tüm çekirdekli hücreler tarafından IL -1 üretilmektedir. İnsanda IL-1a ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki farklı formda bulunmaktadır. Bu iki form, farklı genler tarafından kodlanan 159 ve 153 aminoasitlik peptidlerdir. Birbirleri ile sadece %26 oranında benzer olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri ve potensleri identiktir. Yine aynı hücre yüzey reseptörlerine, benzer affinitelerle bağlanırlar. Her iki IL molekülünün etkilerini göstermesi için hücre yüzeyinde yer alan transmembran glikoproteinleri olan reseptörlerine bağlanmaları gerekir. IL-1a ve IL-1 $\beta$ 'yı eşit olarak bağlayan iki tip IL-1 reseptörü tanımlanmıştır: Tip I reseptör (IL-1RI),IL-1'e duyarlı olan tüm hücrelerde sinyal iletimini sağlarken, Tip II reseptör (IL-1RII) IL-1 $\beta$  'ya daha kuvvetli bağlanır ve inflamasyon bölgesinde IL-1 $\beta$  'nın endojen inhibitörü olarak davranır. IL-1, TNF ile beraber antijen sunan hücrelerce T Helper hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Antijen ile temas eden antijen sunan hücreler tarafından salgılanan bu iki sitokin, bir çok adezyon molekülünün ekspresyonunu artırır. IFN gama üretimi artar ve yüzeyde MHC Class II moleküllerinin ekspresyonu artar. Böylece T Helper hücreler tarafından antijen sunan hücreler bağlanabilir ve aktive olabilir. Aktive olan hücrelerde IL-2 salınımı ile IL-2 ve IFN gama reseptörlerinin ekspresyonu artar, sonuçta duyarlı T Helper hücrelerde klonal proliferasyon gerçekleşir. IL-1 ve TNF beraber hem humoral hem de hücrel immün cevabın ortaya çıkmasını sağlar. Notrofil ve makrofajları stimüle eder, B hücre proliferasyonunu hızlandırır, hematopoiezi stimüle eder, birçok sitokin ve inflamatuvar mediatörün etkilerine aracılık eder.

Akut kolesistitte de lokal ve sistemik enfeksiyon olabilmektedir. Enfeksiyonun şiddetinin arttığı hastalarda prognoz kötü olabilmektedir. Bu hasta grubunda prognoz tayininde PTX3 ve IL-1 $\beta$  seviyesinin yardımcı olabileceği düşünülerek bu çalışmayı planladık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi servisine Eylül 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında yatırılan Akut Taşlı Kolesistit tanılı hastalar üzerinde yapıldı.

Çalışmaya yaşları 18 den büyük, klinik ve radyolojik olarak Akut Taşlı Kolesistit tanısı konmuş 45 hasta ve 18 yaş üstü grubundan 45 sağlıklı kişi alındı. Olgular randomize olarak seçildi.

**Grup I (Akut kolesistit grubu) :** Anamnez, klinik ve ultrasonografik olarak akut kolesistit olarak kabul edilen hastalar bu gruba alındı. Öykü ve fizik muayene ile başka bir enflamatuvar hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı.

**Grup II (Kontrol grubu) :** Özgeçmişinde ve çalışmaya alındığı anda anamnez, fizik muayene ve klinik olarak hiçbir enflamatuvar hastalığı olmayan, sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

#### 3.1. Biyokimyasal analiz

Hasta ve sağlıklı kişilerden EDTA içeren hemogram tüpüne alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri analiz yapılacağı güne kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Plazma Pentraxin3 düzeyleri Human Pentraxin3 ELİSA kiti (Hycult Biotech, Netherlands) kullanılarak mikroyokluk okuyucuda (Bio-tek PowerWave XS) ölçüldü. IL-1 $\beta$  düzeyleri, Human IL-1 $\beta$  ELİSA kiti (DIAsource Immunoassays SA, Nivelles, Belgium) kullanılarak aynı cihazda ölçüldü.

#### 3.2. İstatistiksel analiz

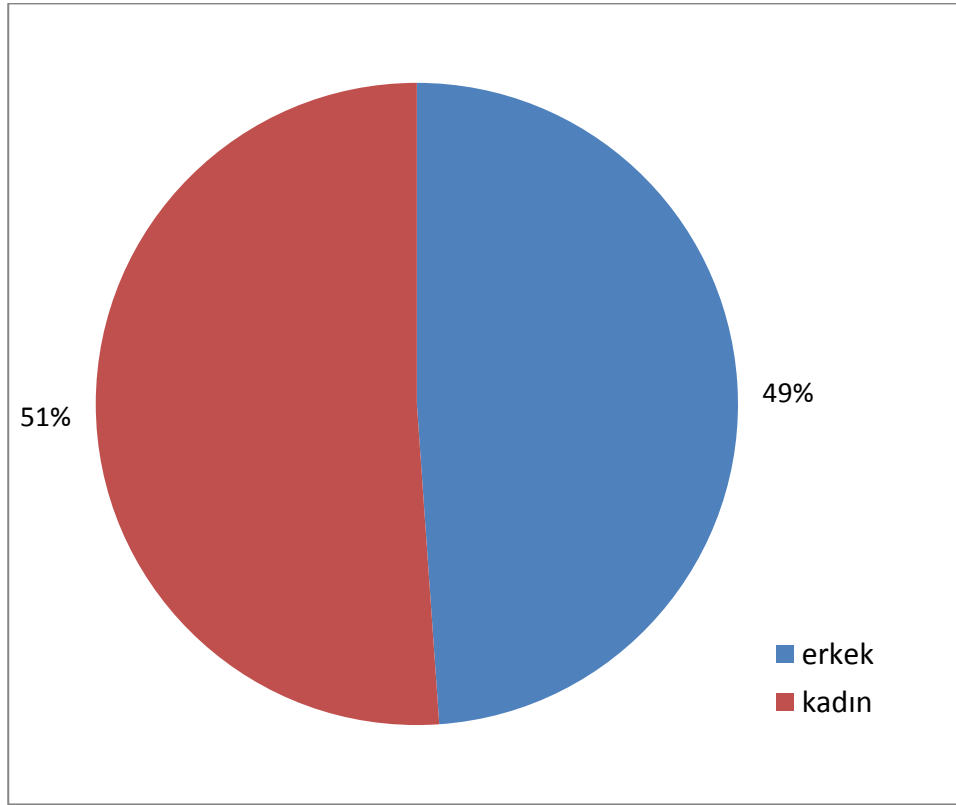
İstatistik analizleri SPSS 20.0 programı (SPSS Inc, Chicago, USA) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak verildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden Independent t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan testlerin istatistik değerlendirmesi Mann Whitney U testi ile yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Bu klinik çalışma 45 akut taşlı kolesistit (Grup I), 45 kontrol (Grup II) hastasında yapıldı.

Grup I'deki hastaların 22'si (%49) erkek, 23'ü (%51) kadındı. Grup II'deki hastaların ise 25'i (%53) erkek, 20'si kadındı (%47).

Çalışmadaki tüm hastaların cinsiyet dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hastaların cinsiyet dağılımı

Grup I ve grup II hastalarında cinsiyetler arası PTX3 ve IL-1 $\beta$  seviyeleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bulgular tablo 3'te verildi.

**Tablo 3.**Kadın ve erkek cinsiyet arasındaki PTX3 ve IL-1 $\beta$  seviyeleri farkı

	<b>Kadın hasta (Ortalama<math>\pm</math>S D) n=23</b>	<b>Kadın kontrol (Ortalama<math>\pm</math>S D) n=20</b>	<b>Erkek hasta (Ortalama<math>\pm</math>S D) n=22</b>	<b>Erkek kontrol (Ortalama<math>\pm</math>S D) n=25</b>	<b>P</b>
PTX3ng/ml	24 $\pm$ 10, 5	12, 65 $\pm$ 4, 54	23, 49 $\pm$ 10, 25	13, 39 $\pm$ 4, 49	>0. 05
IL 1 $\beta$ ng/ml	18, 5 $\pm$ 10, 86	24, 54 $\pm$ 18, 58	21, 28 $\pm$ 13, 87	31, 09 $\pm$ 23, 16	>0. 05

Grup I'deki hastaların yaşla ilgili verileri incelendi. Hasta grubunda en yüksek yaş 86, en düşük yaş 19 olarak belirlendi. Yaşların ortalaması 58. 7 olarak hesaplandı. Grup II'deki hastaların yaşla ilgili verileri incelendiğinde en yüksek yaş 74, en düşük yaş 21 idi. Grup II'deki hastaların yaş ortalaması 54 idi.

PTX3 ve IL-1 $\beta$  değerleri yaşla birlikte değişkenlik gösterip göstermediği yönüyle karşılaştırıldı. PTX3'ün yaşla birlikte anlamlı olarak arttığı görüldü. Ancak IL-1 $\beta$  'nın yaşla birlikte değerlerinin değişmediği görüldü. Bulgular tablo 4'te verildi.

**Tablo 4.**Plazma IL-1 $\beta$ , WBC, PLT, LDH, PTX3, AST, ALT, BİL, GGT değerleri

	<b>Hasta grubu Ortalama<math>\pm</math>SD n=45</b>	<b>Kontrol grubu Ortalama<math>\pm</math>SD n=45</b>	<b>Hasta grubuMin -Maxn=45</b>	<b>Kontrol grubu Min- Maxn=45</b>	<b>p</b>
<b>Parametrik Testler</b>					
Yaş	58. 7 $\pm$ 20	54 $\pm$ 4	-	-	0. 041*
IL 1 $\beta$ ng/ml	19, 86 $\pm$ 12, 36	28, 26 $\pm$ 21, 32	-	-	0. 027*
WBC10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	12900 $\pm$ 5800	7000 $\pm$ 1600	-	-	0. 000*
PLT10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	230000 $\pm$ 6000	270000 $\pm$ 7000	-	-	0. 000*
LDH U/L	300 $\pm$ 114	195 $\pm$ 64	-	-	0. 000*
PTX3 ng/ml	23, 75 $\pm$ 10, 26	13, 07 $\pm$ 4, 48	-	-	0. 000*
<b>Nonparametrik Testler</b>					
ASTU/L	-	-	12-460	10-36	0. 000*
ALTU/L	-	-	10-710	10-60	0. 000*
GGTU/L	-	-	10-1200	10-150	0. 000*
T. Bilmg/dl	-	-	0, 1-8	0, 1-0, 9	0. 000*
D. Bilmg/dl	-	-	0, 1-4	0, 1-0, 4	0. 000*

\*: İstatistiksel olarak anlamlı fark olan testler

Grup I ve grup II hastalarının plazma PTX3 düzeyleri tablo 4'te verildi. PTX3 açısından İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken IL-1 $\beta$  açısından zıt anlamlı fark bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların WBC değerleri ölçüldü. Grup I' de 12900 $\pm$ 5800, grup II'de 7000 $\pm$ 1600 olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Bu sonuç tablo 4'te verildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin değerleri ölçüldü. Grup I' de AST 'nin minimum değeri 12, maximum değeri 460, ALT'nin minimum değeri 10, maximum değeri 710, GGT'nin minimum değeri 10, maximum değeri 1200, T. Bilirubin'in minimum değeri 0.1, maximum değeri 8, Direkt bilirubin'in maximum değeri 4, minimum değeri 0,1 olarak ölçüldü. Grup II 'de AST 'nin minimum değeri 10, maximum değeri 36, ALT'nin minimum değeri 10, maximum değeri 60, GGT'nin minimum değeri 10, maximum değeri 150, Total Bilirubin'in minimum değeri 0.1, maximum değeri 0.9, Direkt bilirubin'in maximum değeri 0.4, minimum değeri 0.1 olarak ölçüldü bulgular tablo 4'te verildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ).

Hastalar hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldı. Toplam 45 hastanın hastanede yatış süreleri ortaması yedi gün olarak belirlendi. PTX3 düzeyleri hastanede yatış süreleri yedi günden çok olan hastaların az olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk ( $p < 0.05$ ). Ancak IL-1 $\beta$  düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Çalışmamızda kolesistektomi yapılan hastalar kese gangreni gelişmesine göre karşılaştırıldı. Kolesistektomi yapılan sekiz hastada safra kesesi gangreni mevcutken, onsekiz hastada akut kolesistit hali mevcuttu. İki grup arasında PTX3 ve IL-1 $\beta$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bulgular tablo 5'te verildi.

**Tablo 5.**Safra kesesi gangreni gelişen hastaların gelişmeyenlere oranı.

	<b>Gangrenöz kolesistit Ortalama±SD n =8</b>	<b>Akut kolesistit Ortalama±SD n =18</b>	<b>P</b>
IL-1βng/ml	23, 86 ±19, 37	21, 15± 12, 75	P>0. 05
PTX 3 ng/ml	25, 51±9, 81	26, 43±9, 40	P>0. 05

Hastaların morbidite ve mortalite oranları karşılaştırıldı. On yedi hastada çeşitli akciğer sorunları mevcuttu. Dokuz hastada yara yeri komplikasyonları gelişti. İki hastada hem akciğer hemde yara yeri komplikasyonu gelişti. Hastalar karşılaştırıldığında PTX3 düzeylerinin yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak fark yoktu. IL-1β düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0. 05)

## 5. TARTIŞMA

Safra kesesi hastalıkları tüm dünyada yaygın bir sağlık problemidir. Safra kesesi taşı olan insanların %40-60'ı asemptomatik klinik seyir gösterirken, semptomatik kolelitiazisi olan olguların çoğunda da asemptomatik bir dönem bulunur. Angelico ve ark. (32) yapmış oldukları çalışmada 15 yıl izlenen safra taşlarında 5. , 10. ve 15. yıllarda sırasıyla %10, %15 ve %18 oranında semptom geliştiğini göstermişlerdir (32). Semptomatik safra kesesi taşı olan hastaların %20'si akut kolesistit tablosu ile başvurur. Bu nedenle akut taşlı kolesistit Acil Servislerde çok sık karşılaşılan karın ağrısı nedenlerinden birisidir (10, 15, 19, 20).

Pentraxinler inflamasyonun erken fazında rol oynayan akut faz reaktanı olup yapı olarak siklik pentamerlerden oluşan, diskoid yapıda oldukça stabil bir proteindir. Uzun ve kısa pentraksin şeklinde subgrupları mevcuttur. CRP kısa pentraksin ailesinin en fazla bilinen üyesidir ve akut faz reaktanı olarak subklinik inflamasyonu göstermede kabul edilmiş bir belirteçtir. PTX3 ise uzun pentraksin ailesinden olup, CRP'den sadece yapı olarak değil salgılanma yeri farklı olmasıyla ayrılan özellikleri vardır. CRP hepatositlerden salgılanırken, PTX3 özellikle manonükleer fagositler, dendritik hücreler, fibroblastlar ve endotel hücreler tarafından üretilen bir enflamatuvar mediatördür (33). PTX3'ün lokal olarak inflamasyonun olduğu asıl bölgede salgılandığı kabul edilmektedir (34). PTX3'ün plazma seviyeleri normal şartlarda çok düşük olmasına rağmen (<2 ng/ml) inflamasyonda PTX3 plazma konsantrasyonları dramatik olarak hızlı bir şekilde artar ve 6-8 saatte 200-800 ng/ml seviyesine ulaşır (35). Bunun yanında akut koroner sendromda nötrofillerden salgılanan PTX3 ile trombosit agregasyonunun korele olarak arttığı gösterilmiştir (36). Birçok çalışmada, miyokard enfarktüsü (37), romatoid artrit (38) ve sepsis (35) gibi hastalıklarda plazma PTX3 değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar PTX3 yüksekliğinin, gelişebilecek akut bir hadisenin ön habercisi olarak kullanılabilirliğini artırmaktadır.

IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinler, proinflamatuvar ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasına ve patojenlerin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtın ve inflamasyonun ortaya çıkmasına yol açar (39). Önceleri endojen pirojen, lenfosit aktive edici faktör ve katabolin olarak bilinen IL-1 fibroblast, endotel hücreleri, B hücreleri gibi bir çok hücre tarafından yapılırsa da özellikle makrofajlarca yapılıp (40-43). Doku



yaralanmasında sentezinin arttığı tespit edilmiştir. Akut enfeksiyon döneminde akut faz protein sentezi üzerinde etkili olan IL-1 damar endotelinde pıhtılaşmayı hızlandırarak lökositlerin endotele yapışmasına ve iltihabi bölgede kalmasına neden olur (40, 44).

Bizim çalışmamızda PTX3 düzeyleri hasta grubunda (grup I), kontrol grubundan (grup II) istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır, IL-1 $\beta$  düzeyleri hasta grubunda (grup I), kontrol grubundan (grup II) düşük çıkmıştır.

Ülkemizde Genel Cerrahi kliniklerinde safra kesesi taşları ve komplikasyonları ile ilgili ameliyatlar sık yapılmaktadır. Otopsi ve klinik incelemeler sonucu erişkinlerin en az %10'unda safra taşı varlığı ortaya konmuştur. Özellikle hereditör ve etnik faktörlere bağlı olmakla birlikte prevalansı yaş ile birlikte artar ve 50- 60 yaşlarında pik yapar (19). Yetmiş yaşında bu oran erkeklerde %15 ve kadınlarda %24 iken bu sayılar 90 yaşında, sırasıyla %24 ve %35'e çıkmaktadır (45). Bu çalışmadaki hastaların yaş ortalamasının 58,7 olması literatür ile uyumluluk göstermektedir. Abu Seman ve ark.(46) diabetik nefropati gelişen tip 2 diabetli hastalarda yaptıkları çalışmada yaşla PTX3 seviyesi arasında bir ilişki olmadığını tesbit etmişlerdir (46). IL-1 $\beta$  ile ilgili Çelik ve ark. (47) yaptığı bir çalışmada yaşla birlikte IL-1 $\beta$  seviyelerinde anlamlı bir artış olmadığını tesbit etmişlerdir (47).

Bizim çalışmamızda da yaşla birlikte PTX3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür, ancak IL-1 $\beta$  düzeylerinde anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür.

Safra kesesi taş hastalığının kadınlarda, erkeklerden fazla görüldüğü belirtilmektedir (3). Genç ve yetişkinlerde kadın erkek oranı 4: 1 iken bu oran yaşın artmasıyla birlikte azalmaktadır. Çünkü östrojen kolesterol taşı oluşumu için gerekli olan trigliserid ve serbest yağ asitlerini yükseltir. Ayrıca östrojen kandan daha fazla kolesterolü safraya atması için karaciğeri uyarır. Bu çalışmadaki safra taşı hastalarının 23'ünün (%51) kadın olması bu literatür bilgisini desteklemektedir. İnoue ve ark. (48) inflamatuvar kardiyovasküler hastalık modelinde yaptıkları bir çalışmada PTX 3 düzeyinin kadınlarda erkeklerden daha düşük olduğunu belirtmiştir (48). Jenny ve ark. (49) kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı ölüm gerçekleşen hastalarda yaptıkları çalışmada PTX3 düzeylerinin kadınlarda daha düşük seyrettiğini bildirmişler (49). Yine benzer şekilde Suliman ve ark. (50) ise kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda

yaptıkları çalışmada kadınlarda PTX3 düzeyinin düşük olduğunu belirtmişlerdir (50). Çelik ve ark.(47) kolesistektomi yapılan hastalarda inflamatuvar değişiklikleri araştırmış ve çalışmalarında IL-1 $\beta$  ile cinsiyet arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (47).

Bizim çalışmamızda PTX3 seviyeleri kadın cinsiyette daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. IL-1 $\beta$  seviyelerinin kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Akut kolesistitte beyaz küre sayısının arttığı fakat spesifik olmadığı, 11, 000-20, 000/mm<sup>3</sup> üstündeki değerlerde akut kolesistit komplikasyonlarının düşünülmesi gerektiği çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (10, 15, 19, 20). Akut taşlı kolesistit gelişen diabetik hastalarda beyaz küre sayısı 14900'ün üzerinde seyrettiği vakalarda komplikasyon gelişme ihtimali artmaktadır (51). Bizim çalışmamızda hastaların geliş beyaz küre düzeyi akut kolesistit hastalarında ortalama 12900/mm<sup>3</sup> (7800/mm<sup>3</sup>-22500/mm<sup>3</sup>) olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu literatürle uyumluluk göstermektedir. Bizim çalışmamızda da beyaz küre sayıları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Spesifik olmayan laboratuvar ve fizik muayene bulguları nedeniyle gangrenöz kolesistit tanısında klinisyenler zorluk çekmektedir. Özellikle yaşlılarda klasik klinik özellikler görülmediğinden dolayı tanı koymak zordur. Bu popülasyonda geç teşhis %3.7 mortalite ve %40 morbiditeyle sonuçlanmaktadır. Bu yaş grubunda kolesistit insidansının artmış olması nedeniyle Nguyen ve ark. (30) erken operatif girişim gerektirecek gangrenöz kolesistit için risk faktörü taşıyacak hastaları belirlemek için geliştirdikleri, bileşenlerinin; diyabetes mellitus, BK sayısı=15000, ALT=50 U/L, ALP=200 U/L ve perikolesistik mayinin olduğu denklemin sensitivitesini %83, spesifitesini %92, pozitif prediktif değerini %71, negatif prediktif değerini %96 olarak belirlemişlerdir (30). Hongfei ve ark. (52) akut myokard infarktüsü geçiren ve iskemik hadiselerde PTX3 düzeyinin arttığını belirten çalışmalar yapmıştır (52). Bazı araştırmacılar (53, 54) yaptıkları deneysel çalışmalarda iskemik strok esnasında IL-1 $\beta$  ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Genellikle birinci saatte gözlenen bu artış infarkt gelişimi sırasında da devam etmektedir. Hill ve ark. (55) IL-1 $\beta$  ile birlikte IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\alpha$  ekspresyonunda da artış olduğunu ve bunun iskemik gidişi hızlandırdığını

bildirmişlerdir (55). Bizim çalışmamızda gangrenöz kolesistitte de PTX3 düzeylerinin laboratuvar değeri olarak arttığı görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Akut myokart infarktüsülü hastalardaki iskemik mekanizma ile akut taşlı kolesistitteki gangranöz mekanizmanın benzer olması nedeniyle daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalarda anlamlı sonuçların çıkabileceğini düşünmekteyiz. IL-1 $\beta$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tesbit edilmiştir.

Safra kesesi perforasyonu akut kolesistitin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Perforasyon akut kolesistit bulgularının ortaya çıkışından en erken üç gün sonra, genellikle ikinci hafta içinde olmaktadır (8, 10). Stefanidis ve ark. (31) akut kolesistit hastalarında safra kesesi perforasyonunun %2-15 oranında görüldüğünü, klinik olarak akut kolesistitten kolay ayrılmadığını, ameliyattan önce tanısının zor olduğunu ve erken tespit edilmediğinde geç operatif girişimlerin artmış morbidite, mortalite (%70) ve artmış yoğun bakım ve hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (31). Bizim çalışmamıza dahil olan hastalarda safra kesesi perforasyonu olmadığından bu konuda fikir sahibi olmadık.

Hjalmar ve ark. (56) yaptıkları bir çalışmada kadiyovasküler hastalığı olan hemodializ hastalarında PTX3 düzeylerinin mortalite ve morbidite gelişimini tahmin etmede önemli bir parametre olduğu sonucuna varmışlar (56). Latini ve ark. (57) akut myokard infarktüsü geçiren hastaları üç ay süreyle takip ettikleri çalışmalarında PTX3'ün erken dönemde mortalite ve morbidite açısından en güvenilir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (57). Mauri ve ark. (58) yüksek PTX3 düzeylerinin ciddi sepsis ve ölüm vakalarını tahmin etmek için kullanılabilir olduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardır (58). Cannon ve ark. (59) da sepsis ve bakteriyemili hastalarda plazmada yüksek IL-1 $\beta$  değerleri saptamışlardır (59).

Bizim çalışmamızda PTX3 düzeyleri mortalite ve morbidite gelişen hastalarda yüksek olarak bulunmuşsa da istatistiksel olarak bu sonuç anlamlı bulunmamıştır. IL-1 $\beta$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tesbit edilmiştir. Bu durumun ölümlerle sonuçlanan ve morbidite gelişen vakaların azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastanede kalış süreleriyle ilgili literatürde PTX3 ve IL-1 $\beta$  ile ilgili yapılmış bir çalışma olmamasına rağmen bizim çalışmamızda PTX3 düzeyleri yüksek olan

hastalar düşük olan hastalardan daha uzun süre ile hastanede yattıkları tesbit edildi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İnflamasyon hali devam eden hastalarda (bu hastalarda PTX3 düzeyi yüksektir) genel iyilik halinin gecikmesi nedeni ile hastanede yatış sürelerinin uzamasına bağlanmıştır. Ancak IL-1 $\beta$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tesbit edilmiştir.

## 6. SONUÇ

Safra kesesi hastalıkları tüm dünyada sık görülen bir sağlık problemidir. Fizik muayene bulguları safra kesesi ganreni ve perforasyonu tanısını koymada yetersizdir.

Çalışmamızda yer alan PTX3 hasta gurubunda kontrol gurubuna göre, ileri yaş hastalarda,ve hastaların hastanede yatış süresinin artması üzerine istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bununla birlikte PTX3 düzeyi kadın cinsiyette, gangrenöz kolesistitte, morbiditeye ve mortaliteye sahip hastalarda kontrol grubuna göre yüksek çıkmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda başlangıçta IL-1 $\beta$  seviyelerinin PTX3 gibi yüksek seyreceğini düşünmüştük. Ancak yukarda saydığımız tüm parametrelerle birlikte bir değişkenlik göstermemiştir.

Sonuç olarak PTX3 düzeyleri akut taşlı kolesistitte tanı ve prognoz tahmininde değerli bir gösterge olabilir. Ancak IL-1 $\beta$  düzeyleri tanı ve prognoz tahmininde anlamlı değildir.

**KAYNAKLAR**

1. Oddsdttir M, Hunter JG. Gallbladder and the extrahepatic biliary system. In: Brunicardi FC (ed).Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. USA: McGraw-Hill 2008; 1231-44.
2. Durgun V. Safra kesesi ve safra yolları hastalıkları. Değerli Ü, Erbil Y (editörler).CerrahiGastroenteroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005; 265-80.
3. Sanaç Y. Safra kesesi. Sayek İ (editör).Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; 1372-80.
4. Barie P, Fischer E. Acute acalculous cholecystitis. J Am Coll Surg 1995; 180: 232-44
5. Doherty GM, Way LW. Biliary Tract. Curent Surgical Diagnosis Treatment (Doherty GM, Way LW) 11th edition. New York C, Mcgrav-Hill Companies. 2003; 595-624
6. Gül G, Laparoskopik kolesistektomide preoperatif deksametazon uygulamasının ameliyatsonrası hasta konforu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, T. C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Cerrahi Kliniği, İstanbul, 66.
7. Sanaç Y, Safra Kesesi Hastalıklar3. In: Sayek (ed).Temel Cerrahi. GüneD kitapevi ltd. Dt. Ankara 1991; 943-956.
8. Way LW. Biliary Tract. In: Way WL (edt).Current Surgical Diagnosis and Treatment (IX edt) 1991, pp, 527.
9. Hawn MT. Biliary Anatomy And Physiology. In: Greenfield LJ, Mulholand MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (edts).Surgery: Scientific Principles And Practice. (III ed) Philadelphia 2001, pp, 1001-10.
10. İnel H, Göksoy E. Safra Kesesi ve Safra Yollar3n3n Anatomisi. In: Aybar S (ed).Genel Cerrahi. Nobel Kitabevi. stanbul 1991; 328 -59.
11. Özdamar ŞO, Bahadır B, Safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanalı hastalıkları, Kuzey GM, Temel Patoloji, Ankara, Güneş kitabevi, 2007; 507-514.
12. Kumar V, Abbas A, Fausto N. The Biliary Tract In: Robbins and CotranPathologic Basis of Disease, Philadelphia, Elsevier; 2005; 927-937.

13. Adsay NV. Gallbladder, Extrahepatic Biliary Tree, And Ampulla In: Mills S, Carter D, Reuter V, Greenson J, Stoler M, Oberman H. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins; 2004; 38: 1775-1828.
14. Rosai J. Gallbladder And Extrahepatic Bile Duct In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Edinburg, Mosby; 2004; 14: 1035-1060.
15. Aufderheide TJ, Brady WJ, Tintinalli JE, Cholecystitis and Biliary Colic. In: Tintinalli JE, Kelen GD, J. Stapczynski S (eds).Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide (V Edt).International Edition. McGraw Hill, USA 2000, pp: 576- 580.
16. Pedersen SA, Oster, Jorgensen E, Kraglung K. The effect of morphine on biliary dynamics: a scintigraphic study, with (99m) Tc- HIDA. Scand Gastroenterol 1987; 22: 982.
17. Beyler AR, Uzunalimoğlu Ö, Gören A, Özden A, Sipahi N, Kesim E, Dökmeci A. Türkiye'de normal populasyonda safra kesesi taşı prevalansı. Gastroenteroloji 1993; 4: 434-7.
18. Özütemiz Y, Batur T, Özgüven Ö. Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı prevalansı. Klinik Gelişim 1992; 5: 1737-41.
19. Roslyn JJ. Calculous Biliary Disease. In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB (eds).Surgery: Scientific Principles And Practice. (I ed) Philadelphia 2001, pp, 936-53.
20. Strasberg S, Drebin J. Calculous Biliary Disease. In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds)..Surgery: Scientific Principles And Practice. (III ed) Philadelphia 2001, pp, 1011-1031.
21. Ziessman HA. Acute cholecystitis, biliary obstruction, and biliary leakage. Semin Nucl Med 2003; 33: 279-96.
22. Berk RN, Armbuster TG, Saltzstein SL. Carcinoma in the porcelain gallbladder. Radiology 1973; 106: 29-31.

23. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B, Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 40: 580-7.
24. Toouli J. The function of the biliary tract and factors in the production of biliary pain. In: Blumgart L. H, Fong Y (edts). *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 2002, pp. 121-135.
25. Akhan O. Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları Tanı ve tedavisinde Radyolojik Yöntemler. In: Sayek (ed). *Temel Cerrahi*. Güneş kitapevi ltd. Dt. Ankara 1991; pp. 931-943.
26. Nelson BP, Senecal EL, Hong C, Ptak T, Thomas SH. Opioid analgesia and assesment of the sonografic Murphy sign. *J Emerg Med*. 2005; 28: 403-13.
27. Everhart JE, Khare M, Hill M, et al. Prevalance and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117: 632-9.
28. Bree RL. Further observations on the usefulness of sonographic Mutphy sign in the evaluation of suspected acute cholecystitis. *J Clin Ultrasound*. 1995; 23: 169-72.
29. Ralls PW. Real-time sonography in suspected acute cholecystitis. Prospective evaluation of primary and secondary signs. *Radiology* 1985; 155: 767-71.
30. Nguyen L, Fagan SP, Lee TC, et al. Use of predictive equation for diagnosis of acute gangrenous cholecystitis. *Am J Surg*. 2004; 188: 463-71.
31. Stefanidis D, Sirinek KR, Bingener J. Galbladder perforation: Risk factors and outcome. *J Surg Res*. In pres, Corrected Prof, Available online 18 January 2006.
32. Angelico F, Del Ben M, Barbato A, Conti R, Urbinati G. Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy. The Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 29: 249-54.
33. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 157-83.



34. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y, et al. The long pentraxin PTX-3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 326-30.
35. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A (2001) Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 29: 1404–1407
36. Maugeri N, Rovere-Querini P, Slavich M, Coppi G, Doni A, Bottazzi B, et al. Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction. *J Immunol* 2011; 187: 970-9.
37. Peri G, Introna M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Moccetti T, Metra M, Cas LD, Ghezzi P, Sipe JD, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R: PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102 (6) : 636-641
38. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, Fratini M, Fraticelli P, Sambo P, Di Loreto C, Doni A, Introna M, Gabrielli A: Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 196–202
39. Bethea JR, Chung IY, Sparacio SM, et al. Interleukin -1s induction of tumor necrosis factor -alpha gene expression in human astroglia cells. *J Neuroimmunol* 1992; 36: 179–190.
40. Bilgehan Hakkı. *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi*. İzmir: Barış Yayınları; 1999: 81-92.
41. Bolaman Z, Müftüoğlu E, Bilgiç O, Ertan S. ; *İmmünoloji*(Müftüoğlu E, Ed.). İzmir: Saray Medikal Yayıncılık; 1993: 79-100.
42. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB (Eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed. , New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 2001: 148-167.

43. Elgert KD. *Immunology: Understanding the Immune System*. New York: Wiley Liss/ A John Wiley& Sons Inc Publishing Company; 1996: 199-217.
44. Gülmezoglu E, Ergüven S. *İmmünoloji*. Ankara. Hacettepe Tas Kitapçılık; 1994: 143-150.
45. Duncan CB, Riall TS, Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease. *J Gastrointest Surg*. 2012Nov; 16 (11) : 2011-25. doi: 10.1007/s11605-012-2024-1. 2012Sep18
46. Abu Seman N, Evaluation of the association of plasma pentraxin 3 levels with type 2 diabetes and diabetic nephropathy in a Malay population.*J Diabetes Res* 2013;2013:298019. doi: 10.1155/2013/298019. Epub 2013 Nov 20
47. Çelik Y, Açık veya laparoskopik kolesistektomide sistemik inflamatuvar yanıt. *Göztepe Tıp Dergisi* 28(3):125-131, 2013
48. İnoue K, Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *İnt J Vasc Med* 2012;2012:657025. doi: 10.1155/2012/657025. Epub 2012 Jan 4
49. Jenny NS, Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Apr;29(4):594-9.
50. Suliman ME, Novel links between the long pentraxin 3, endothelial dysfunction, and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):976-85. doi: 10.2215/CJN.03960907. Epub 2008 Apr 16.
51. Aydın C, Prognostic parameters for the prediction of acute gangrenous cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(2):155-9.
52. Hongfei Zhu, Long pentraxin PTX3 attenuates ischemia reperfusion injury in a cardiac transplantation model *Transplant International* Volume 27, Issue 1 pages 87–95, January 2014
53. Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, Huhtala H, Vuento R, et al. (2011) High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: a prospective cohort study. *PLoS One* 6: e17653.

54. Sprong T, Peri G, Neeleman C, Mantovani A, Signorini S, et al. (2009) Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock* 31: 28–32.
55. Hill JR, Nitric oxide production by the rat insulinoma cell line, RINm5F, Is specific for IL-1: a spectrophotometric IL-1 bioassay. *Anal Biochem.* 1996 Apr 5;236(1):14-9.
56. Hjalmar M, Associations of PTX3 and other markers of inflammation with renal function, time on dialysis and cardiovascular diseases in haemodialysis patients,
57. Latini R, Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. Lipid Assessment Trial Italian Network (LATIN) Investigators. *Circulation.* 2004 Oct 19;110(16):2349-54. Epub 2004 Oct 11
58. Mauri T, Bellani G, Patroniti N, Coppadoro A, Peri G, et al. (2010) Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med* 36: 621–629.
59. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever, *J Infect Dis* 161:79 (1990).

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**“Akut Kolesistitli Hastalarda Pentraxin 3 ve İnterlökin 1 Beta Değerlerinin  
Tanısal ve Prognostik Önemleri”**

Dr. Nurhak AKSUNGUR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 17.11.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 12.09.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 12.09.2014

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Bünyami ÖZOĞUL

Jüri Başkanı : Prof.Dr.M.İlhan YILDIRGAN

Jüri Üyesi : Doç.Dr.Yavuz ALBAYRAK

Prof. Dr.M.İ.YILDIRGAN  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Eylül -2014  
ERZURUM