



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT TAŞLI KOLESİSTİTTE SERUM
PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE SERUM C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ESENGÜL TAYMUŞ

KAYSERİ – 2006



**T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT TAŞLI KOLESİSTİTTE SERUM
PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE SERUM C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ESENGÜL TAYMUŞ

Danışman

Doç. Dr. İbrahim İkizceli

KAYSERİ - 2006

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR	42
EKLER.....	47
TEZ ONAY SAYFASI.....	50

KISALTMALAR

ALP	: Alkale fosfataz
BK	: Beyaz küre
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
CCK	: Kolesistokinin
cm	: Santimetre
CRP	: C-reaktif Protein
DISIDA	: Diisopropyliminodiasetik asit
E. coli	: Escherichia coli
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HIDA	: Hepatik 2,6-dimethyliminodiacetic acid
İG	: İmmunglobulin
İL -1	: İnterlökin 1
İL -2	: İnterlökin 2
İL -6	: İnterlökin 6
İV	: İntravenöz
KC	: Karaciğer
KK	: Kronik kolesistit
KAK	: Kronik zeminde akut kolesistit
OS	: Oddi sfinkteri
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
ng	: Nanogram
NPV	: Negatif tahmin ettirici değer
PCT	: Prokalsitonin
PIPIDA	: Paraisopropyliminodiacetic acid
PP	: Pankreatik polipeptit

PPV : Pozitif tahmin ettirici değer
TNF- α : Tümör nekroz faktör- α
USG : Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo I	:Hepatik safra içeriği.....	4
Tablo II	:Kan testlerinin tanıdaki yerinin değerlendirilmesinde kullanılan formüller.....	23
Tablo III	:Gruplar arasında ameliyat öncesi süre ve hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo IV	:Beyaz küre sayısının gruplar arası dağılımı ve karşılaştırılması.....	29
Tablo V	:Serum CRP ölçümlerinin gruplar arasında dağılımı ve karşılaştırılması.....	30
Tablo VI	:CRP ve tedavi metodlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo VII	:Serum PCT ölçümlerinin gruplar arasında dağılımı ve karşılaştırılması.....	31
Tablo VIII	:PCT ve tedavi metodlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo IX	:PCT ve patoloji raporlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo X:	Komplikasyonlu kolesistitte geliş PCT, CRP ve beyaz küre düzeyleri.....	33
Tablo XI	:Geliş PCT, CRP ve beyaz küre düzeylerinin akut kolesistitte tanı değerleri.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No:
Şekil I	:Organizmada akut faz reaksiyonu.....16
Şekil II	:Calc-1 geni ve PCT sentezi.....18
Şekil III	:Çeşitli sistemik inflamatuvar belirteçlerin plazmada yükselme zamanları.....19
Şekil IV	:Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı.....24
Şekil V	:Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı.....25
Şekil VI	:Grup I ve Grup II hastalarında ağrı dışında ek semptomu olan ve olmayanların durumu.....25
Şekil VII	:USG de tespit edilen taş dışındaki kolesistit bulguları.....26
Şekil VIII	:Grup I ve II de tespit edilen komplikasyon oranı (cerrahi ve sonuçlarına göre).....27
Şekil IX	:Hastaların ameliyat oranı.....27
Şekil X	:Ameliyat edilen akut kolesistit ve kolelitiazis hastalarının patoloji tanılarının karşılaştırılması.....28

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; akut taşlı kolesistit ve safra koliği ile başvuran kolelitiazis hastalarında, serum prokalsitonin düzeyinin enflamasyon şiddetinin tahmin edilmesinde ve komplikasyonların erken tespitindeki yeri ve c-reaktif protein düzeyi ile karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal-Metod: Çalışmada randomize olarak seçilen, yaşları 16'dan büyük toplam 60 kişiden oluşan üç grup kullanıldı.

Grup I'e karın ağrısı ile başvurup ultrason bulgusu ve/veya Murphy pozitifliği olan, ateş, lökositoz gibi klinik bulgulardan biri pozitif olup akut taşlı kolesistit tanısı konan 20 hasta alındı. Grup II'ye karın ağrısı ile başvurup ultrasonda safra kesesinde taş saptanan 20 kolelitiazis hastası alındı. Grup III'e öykü ve fizik muayenede enfeksiyon ve enflamasyon belirtisi olmayan 20 sağlıklı kişi alındı.

Serum prokalsitonin ve c-reaktif protein ölçümleri için Grup I ve II'deki hastalardan başvurudan sonra ilk 24 saat içinde, 72. saatte ve 7. günde kan örnekleri alındı. Grup III'den ise sadece bir kez kan örneği alındı.

Bulgular: İlk 24 saatte bakılan c-reaktif protein düzeylerinde tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Grup I ve II arasında 72. saat ve 7. günde bakılan c-reaktif protein değerleri arasında fark olmadığı tespit edildi.

C-reaktif protein ile uygulanan tedavi yöntemleri karşılaştırıldığında; laparoskopi ve açık cerrahi uygulanan gruplarda 7. günde anlamlı fark olduğu saptandı.

Prokalsitonin düzeylerinde ilk 24 saat içinde Grup I ve II arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Açık cerrahi uygulananlarda ilk 24 saatte bakılan prokalsitonin düzeyleri medikal tedavi uygulananlara göre anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: Prokalsitonin safra kesesi hastalıklarında enflamasyonun şiddeti ve komplikasyonların erken değerlendirilmesinde c-reaktif protein ile birlikte kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Akut kolesistit, c-reaktif protein, kolelitiazis, prokalsitonin

COMPARING SERUM PROCALCITONIN LEVEL WITH SERUM C-REACTIVE PROTEIN LEVEL AT ACUTE CHOLECYSTITIS

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to examine role of serum procalcitonin level in predicting severity of inflammation and development of complications, and to compare serum procalcitonin level with C-reactive protein in patients with acute calculous cholecystitis and biliary colic.

Material and Method: Three groups of randomly selected patients older than 16 years were evaluated in the study, each consisting of 20 patients.

Group I included the patients with the following clinical properties: abdominal pain, positive ultrasonographic finding and/or positive Murphy's sign, and at least one of the clinical findings such as fever and leucocytosis. Group II included the patients with abdominal pain and stone in the gall bladder detected with ultrasonography. Group III included healthy persons who had no infectious or inflammatory symptoms or signs in history and physical examination.

Blood samples were taken from the patients in Groups I and II for measurement of serum procalcitonin and C-reactive protein within the first 24 hours, at 72nd hour and 7th day. Blood samples were taken from the Group III once only.

Results: Significant difference was found between all the groups in respect of C-reactive protein levels determined within the first 24 hours. No significant difference was found between the Groups I and II in respect of C-reactive protein levels determined at 72nd hour and 7th day.

Comparison of C-reactive protein levels with treatment methods showed a significant difference in the patients treated with laparoscopy or open surgery on the 7th day.

Significant difference was found between the Groups I and II in respect of procalcitonin levels determined within the first 24 hours. Serum procalcitonin level within the first 24 hours was significantly higher in those who underwent open surgery than in those who received medical treatment.

Conclusion: Serum procalcitonin level in association with C-reactive protein level may be used for early evaluation of inflammation severity and complications in gall bladder diseases.

Key words: acute cholecystitis, c-reactive protein, cholelithiasis, procalcitonin

GİRİŞ VE AMAÇ

Karın ağrısı acil servis başvurularında sık karşılaşılan bir şikayettir. Akut karın ağrısı olan hastaların %60'ında safra taşı mevcuttur (1).

Safra kesesi taş hastalıkları tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Yeni teknolojik gelişmelere bağlı tanı yöntemleri safra taşı patofizyolojisinin anlaşılmasını ve tedavide yeni yöntemlerin geliştirilmesini kolaylaştırmıştır (2).

Safra sisteminden kaynaklanan aciller en sık safra kesesi ve safra yollarınının taş ile tıkanmasıyla oluşur. Taşla ilgili dört önemli safra sistem acili vardır; safra koliği, kolesistit, safra taşına bağlı pankreatit ve kolanjit (3).

Safra kesesinin kimyasal veya bakteriyel enflamasyonu ile oluşan akut kolesistit eğer zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmez ise yaygın peritonit ve ölümlerle sonuçlanabilir. Akut kolesistitte, Hartman poşunda sıkışmış bir taşın duktus sistikusu tıkanması olayı başlatır. Primer patolojik olay enflamasyondur. Bakteriyel enfeksiyon sekonder olarak eklenmektedir. Hastaların çoğunda taşın tıkadığı yerden çıkmasıyla hastalık kendiliğinden sınırlanır (2). Kesin tedavisi kolesistektomi olan kolesistit hastalarında cerrahinin zamanlanması uzun yıllardan beri tartışma konusu olmuştur. Akut kolesistit hastalarında kolesistektomi, ödem ve iltihabi infiltrasyon nedeni ile daha güç ve daha dikkatli olunması gereken bir ameliyattır.

Komplike olmayan hastaların tedavisinde erken laparoskopik kolesistektominin enflamasyonun daha sınırlı olması sebebiyle semptomların başlamasından sonraki ilk 48 saat içinde uygulanması önerilmektedir. Hastaların %80'inde genellikle başarıyla tamamlanmaktadır (4).

Eğer sistik kanal tıkanıklığı devam ederse hastaların %10'unda kolesistit komplikasyonlarından biri gelişir (2, 4-6). Septik hastalık tablosuna yol açabilen bu komplikasyonların varlığında akut faz reaktanlarından beyaz küre (BK) ve c-reaktif proteinde (CRP) belirgin artış görülür (7). Bu hastalar genellikle açık kolesistektomi yöntemiyle tedavi edilmektedirler. Enflamasyonun şiddetiyle paralel olarak laparoskopik olarak başlayan operasyonların %10 kadarı açık operasyona döndürülmektedir (4).

Son yıllarda sepsis, travma, yanık, pankreatit gibi sistemik enflamatuvar olaylarda düzeyinin arttığı tespit edilen bir diğer akut faz reaktanı olarak prokalsitonin (PCT) adlı bir prohormon klinik kullanıma girmiştir (8). Ancak literatür taraması yapıldığında kolesistit hastalarında enflamatuvar bir belirteç olarak PCT'nin yeri hakkında yapılmış bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada; akut taşlı kolesistit ve safra koliği ile başvuran kolelitiazis hastalarında, prokalsitonin düzeyinin enflamasyon şiddetinin tahmin edilmesi ile komplikasyonların erken tespitindeki yeri ve c-reaktif protein düzeyi ile karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Safra Kesesi ve Safra Yolları

Anatomi

Safra kesesi peritonla örtülü olup karaciğerin (KC) sağ ve sol lobları arasında ve alt yüzünde yer alan, 4 santimetre (cm) uzunluğunda, yaklaşık 35-50 mililitre (mL) kapasitesi olan bir organdır (5, 6, 9). Dört bölümden oluşur:

1. Fundus
2. Korpus
3. İnfundibulum
4. 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 (5). Koledok kanalı yaklaşık 8-10 cm uzunluğunda, 0.4-0.8 cm çapındadır. Üç anatomik segmente ayrılabilir: Supraduodenal, intrapancreatik ve intraduodenal.

İntraduodenal koledok kanalı %70 oranında pankreatik kanal ile birleşerek duodenumdaki Papilla Vateri'ye açılır. %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 beslenir. Venöz drenajı portal sistem içine olur. Lenfatik drenaj ise çöliyak ve preaortik lenf nodlarıdır (9, 10).

Safra kesesi hem sempatik, hem de parasempatik innervasyon alır. Preganglionik sempatik lifleri çöliyak plexus yoluyla T8, T9 sempatik ganglionlarından alır (5). Parasempatik dallar Nervus Vagus'un anterior ve posterior dallarından kaynaklanır. Kese kontraksiyonlarında minör rol oynar. (9).

Kese duvarı dört tabakadan oluşur: Mukoza, muskuler tabaka subserozal bağ doku ve seroza. Safra kesesinin sadece serbest yüzü peritonla kaplıdır (9). Nadiren tamamen peritonla kaplı olduğu durumlarda safra kesesi torsiyonuna eğilim oluşturabilir(5).

Fizyoloji

Safra; su (%80), safra asiti (%10), lesitin ve diğer fosfolipidler (%4-5), kolesterol (%1), konjuge bilirübin, elektrolitler, mukus ve bazı proteinlerden oluşur (3) (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 etkin hale gelir. Safra hepatositlerden salınarak kanaliküller, duktuluslar ve safra yolları aracılığıyla safra kesesi içine taşınır (3, 5, 9, 10).

Tablo 1: Hepatik safra içeriği

İnorganik	Organik
Na ⁺	Safra asitler
K ⁺	Bilirübin
Cl ⁻	Kolesterol
HCO ₃ ⁻	Lesitin
Ca ⁺²	Proteinler
Mg ⁺²	

Safra akımının düzenlenmesi

Safra akımı aşağıdaki faktörlerin etkisi altındadır:

- 1.KC sekresyonu
- 2.Safra kesesi kontraksiyonu
- 3.OS direnci

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 (5, 9, 10). Safranın salınması için en önemli uyarı kolesistokinindir (CCK). Yemek sonrası ince barsak I hücrelerinden yağ ve aminoasitlere cevap olarak salınır. CCK safra kesesi kontraksiyonlarına aracılık eder, oddi sfinkterini gevşetir ve duodenum içine safra akımını sağlar (3, 9). Morfin OS aktivitesine yol açarak safranın duodenuma akmasına engel olabilir (11).

Safra Kesesi Taşları

Safra taşlarının tipleri

Kolesterol taşları (%70), pigment (bilürubin) taşları (%20), miks taşlar (%10).

Patogenez, İnsidans ve Risk faktörleri:

Safradaki kolesterolün süpersaturasyonu, safra stazı ve bakteri, mukus, hücre debris, kalsiyum tuzu, parazit yumurtası gibi uygun bir çekirdek varlığında kolesterol taşları oluşur. Endüstrileşmiş batı toplumlarında taşların %85'i kolesterol taşıdır. Prevalansı yaş ile artar. Kadınlarda özellikle çok sayıda gebeliği olan, doğum kontrol hapı kullanan, şişman, hızlı kilo veren ve hiperlipidemisi olan kişilerde sıktır. Yağlı diyet kolesterol süpersaturasyonunda önemli rol oynar.

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 (2, 3, 10).

Safra taşları genellikle üç klinik durumda görülür:

- Asemptomatik safra taşları,
- Semptomatik safra taşları
- Komplikasyonlu semptomatik safra taşları (4).

Aseptomatik Safra Taşları

Hastaların çoğu hayatları boyunca aseptomatik kalırlar (1). Bu taşlar sistik kanalda tıkanıklık yapmadıkça ve safra kesesinin dolup boşalmasına engel olmadıkça ağrı yapmazlar

Aseptomatik 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 aseptomatik safra taşı olanlarda komplike safra taşı hastalığı (yıllık %0.5 den az) genellikle beklenmez. Bu yüzden aseptomatik safra taşlarında profilaktik kolesistektomi endikasyonu yoktur (4).

Aseptomatik 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 (12). 3 cm'den büyük safra taşları (kanseri riskinde artış), çocuklardaki safra taşları, safra taşı ve kanseri riskinin artmış olduğu toplumlarda profilaktik kolesistektomi relatif endikasyon gösterir (4).

Diyabetik hastalarda akut kolesistit ve komplikasyonlarının gelişme riski yüksek ve mortalite ve morbiditesi artmış olduğundan profilaktik kolesistektomi önerilmektedir (5, 6).

İmmün yetmezlikli hastalarda da hayatı tehdit eden akut kolesistit komplikasyonları gelişme riski nedeniyle herhangi bir sebeple yapılan laparotomi sırasında erken kolesistektomi yapılması önerilmektedir (2).

Semptomatik Safra Taşları

Bunların uzun yıllar izlemi sonucunda 20 yıl içinde %20-30'unun semptomatik hale geldiği görülmüştür (13).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. Sağ üst kadranda veya epigastriumda lokalizedir
4. Gece yarısı veya ağır, yağlı bir yemek sonrası gelişebilir.

Safra koliğinde Hartman poşunda sıkışmış taşın duktus sistikus tıkaması 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 (4,14).

Sıklıkla sırta yayılır. Birlikte bulantı, kusma ve epizodik diyare görülebilir (4).

Ağrı visseral sinirlerle taşındığından peritoneal bulgular beklenmez. Çok az abdominal bulgu gösterir. Sağ üst 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 (4).

Ayırıcı tanı

- Renal kolik
- Peptik ülser
- Hiatal herni
- Özofajial spazm
- Abdominal duvar hernisi
- Abdominal tümör
- KC hastalığı
- İnce ve kalın barsak hastalıkları
- Diyafragmatik problemler
- Plöretik ve miyokardiyal ağrı

Akut Taşlı Kolesistit

Safra kesesinin kimyasal veya bakteriyel enflamasyonudur. Safra taşlarının enflamatuvar bir komplikasyonudur (5).

Patogenez

Vakaların %95'inde Hartman cebinde sıkışan taşın sistik kanalı tıkamasıyla başlar.. Bakteriyel enfeksiyon minör rol oynar (4, 5, 10).

Enflamasyonda rol alan mediyatörler:

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

Obstrüksiyon ile safra kesesi sekresyon özelliği absorpsiyondan öne geçer. Safra kesesi şişer. Duvarda hiperemi, ödem ve kalınlaşma olur. Safra kesesinin distansiyonu venöz ve lenfatik dolaşımda bozulma ve mukoza iskemisine yol açar. Safra pigmentleri absorbe olup mukusun birikmesi ile hidrops gelişir. Hidrops uzun süreli sistik kanal tıkanıklığına işaret eder (4).

Safra taşının mukozaya basısı sonucu oluşan iskemi bazı olgularda tüm mukozanın nekrozuna ve dökülmesine yol açabilir. Safra kesesinin tüm katlarını tutan enflamasyon gangren ve perforasyon ile sonuçlanabilir (perikolesistik apse, peritonit ve sepsis) (2-4, 6).

Histopatoloji

Mukoza ve subserozal ödem, hipervaskülarite ve submukozanın polimorfonükleer lökositler ile infiltrasyonu akut kolesistitin tipik değişiklikleridir. Tekrarlayan akut kolesistit atakları sonucu en belirgin safra kesesi hastalığı belirtileri akut kolesistitin tipik değişimlerine ek olarak submukozada lenfosit infiltrasyonu ve mukozanın düzleşmesi gibi kronik enflamasyon belirtileridir (2). Kronik kolesistitte tekrarlayan enfeksiyon atakları safra kesesinde artmış fibrozise yol açar.

Bakteriyoloji

Normal sağlıklı safra taşı olmayan kişilerde safra kültürlerinde herhangi bir bakteri üremez. Prospektif çalışmalar pozitif safra kültürü insidansının yaş ile önemli derecede arttığını göstermiştir. Kolesistektomi yapılan hastalarda 50 yaş altındakilerde %20-30, 70 yaş üstündekilerde %50'nin üstünde pozitif safra kültürü sonucu elde edilmiştir (2). En sık enterik bakterilerinin ürettiği görülmüştür Escherichia coli (E.coli) en sık karşılaşılan bakteridir. Anaeroblar nadirdir (5, 6, 10).

Semptom ve Bulgular

İlk semptom ağrıdır. Safra koliği gibi başlar. Ancak daha şiddetlidir. Aralıksızdır ve birkaç gün devam eder. Tipik olarak sağ üst kadranda ve epigastriuma lokalizedir. İştahsızlık, bulantı, kusma ve titreme en sık görülen sistemik

şikayetlerdir. Ateş ve taşikardi görülebilecek sistemik enflamasyon bulgularıdır. Ciddi sarılık nadirdir. (2). Özellikle yaşlılar, ağrı şikayeti olmaksızın iştahsızlık gibi minimal semptom ve bulgularla gelebilir. Çoğu hastada ateş yoktur (4). Karın sağ üst 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 (4).

Laboratuvar Bulguları

Taniya yardımcı fakat spesifik değildir. Vakaların %85'inde lökositoz vardır (5). Genellikle BK sayısı 12,000-15,000/mm³ arasındadır. Yaşlılarda lökositoz görülmeyebilir. Serum bilirübin (<3 mg/dL), alkalen fosfataz (ALP) ve amilaz düzeyleri yükselebilir (2, 4, 6).

Safra kesesi ve safra yolları hastalıkları tanısında kullanılan radyolojik yöntemler:

1. Düz karın grafisi
2. Oral kolesistografi
3. İntravenöz(İV) kolanjiografi
4. Ultrasonografi
5. Bilgisayarlı tomografi
6. Magnetik rezonans görüntüleme
7. Kolesintigrafi
8. Perkutan transhepatik kolanjiografi
9. Safra yollarının girişimsel radyolojik işlemleri

Düz karın grafisi

Safra taşlarının sadece %10-15'i kalsiyum içerdiğinden direkt grafide görülür (6, 15). 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 (pnömobiliala) görülebilir (15).

Ultrasonografi

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 (2, 4, 5, 15). 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 (15). Akut kolesistitli hastaların %90'ında safra taş vardır. Akut kolesistitte doğru tanı için taş bulguları, duvar kalınlaşması ve sonografik Murphy bulgusu gerekmektedir (16).

Akut kolesistitte ultrasonografik Murphy bulgusunun duyarlılığını %63-96, özgüllüğünü %35-98 olarak belirten çalışmalar vardır (17-19). Pozitif prediktif değeri %43-73, negatif prediktif değeri %82-80'dir (19). Safra taşı ve sonografik Murphy bulgusunun her ikisinin varlığında akut kolesistit için pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %92 ve %95'dir (20). Doğru sonuçlar için hastanın analjezik almamış olması gerektiği belirtilse de yapılan bir çalışmada opioid analjezikler ile sonografik Murphy bulgusunun önemli derecede maskelenmediği gösterilmiştir (16).

Diffüz ödem ve duvar kalınlaşması, asit, hepatit, hipoalbuminemi 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. %5 olguda görülen taşsız kolesistit vakalarında USG normal olabileceği gibi akut taşlı kolesistitte görülen bazı bulgular görülebilir. Kronik kolesistitte USG normal olabileceği gibi safra taşları ve/veya duvar kalınlığında artma saptanabilir (15).

Kolesintigrafi

Sistik kanal tıkanıklığına sekonder akut kolesistit tanısında %95'den fazla tanısal bulgu verir (15). USG'nin tanıda yeterince tanımlayıcı olmadığı zamanlarda

yapılabilir(4). Aminodiasetikasit derivelere olarak; hepatik 2,6-dimethyliminodiacetic acid (HIDA), paraizopropiliminoasetikasit (PIPIDA) ve diisopropiliminodiasetikasit (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 teknikte yapılan kolesintigrafide uygulamadan 4 saat sonra safra kesesinin dolmadığının görülmesi akut kolesistitin iyi bir kanıtıdır. Normal görüntülenen koledokun yanısıra dolmayan bir safra kesesi akut kolesistitin en önemli bulgusudur (2, 4).

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 (4).

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 (1).

Bilgisayarlı tomografi

Safra kesesi taşları ve kolesistit tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Akut kolesistitte; 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 (15).

Akut Kolesistit Tedavisi

Başlangıç yönetimi; hastanın yatırılarak İV sıvı verilmesi ve sistemik antibiyotik uygulamasından ibarettir (2, 4-6, 10).

Tipik antibiyotik rejimleri:

- 3. kuşak sefalosporin (anaeroblara da kapsayan)
- 2. kuşak sefalosporin + metronidazol
- Aminoglikozid + metronidazol

Kolesistektomi

100 yıldan fazla bir süreden beri akut kolesistitin kesin tedavisi kolesistektomidir. Fakat işlemin zamanı tartışmalıdır (2, 4). İki zamanda uygulanabilir.

1. Erken cerrahi
2. Geciktirilmiş cerrahi

Erken kolesistektomi akut kolesistit tanısıyla hastaneye kabul edildikten hemen sonra genellikle aynı gün veya ertesi gün uygulanır. Erken cerrahide hastanede kalım süresini 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 (4).

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 (4).

Erken ve geciktirilmiş cerrahide mortalite oranı eşittir ve postoperatif komplikasyonlar benzer sıklılıktadır (2, 5).

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 gerekir. 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 (4).

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 (4).

Akut Taşlı Kolesistit Komplikasyonları

a) 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 karnın sağ üst kadranda kitle olabilmektedir. Tedavisi kolesistektomidir (2).

b) Amfizematöz Kolesistit

Kolesistitin nadir görülen fakat ölümcül olabilen bir komplikasyondur. 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 karışımları da tespit edilmiştir. Bu bakterilerin ürettiği gazın, safra kesesi lümen ve duvarında yollarındaki radyojik olarak gösterilmesi ile tanı konabilir. Tedavisi acil kolesistektomidir (2).

c) Ampiyem

Komplikasyonsuz kolesistite benzer patogenez ile oluşur. Safra kesesi lümeninde pü birikir. Hastalar oldukça toksik görülür. Tedavide acil kolesistektomi gerekir (2).

d) 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 (21). Tüm akut kolesistit vakalarının %3-10'unda perforasyon tespit edildiğini bildiren yayınlar vardır (2). %70 mortalite oranına sahiptir (22).

Safra kesesinin en az damarlanan yeri olan fundus en sık perforasyonun geliştiği yerdir (2). Genel olarak üç tip olarak sınıflandırılır (1-5)

Tip 1: Akut serbest perforasyon

Tip 2: Subakut perforasyon: Perikolesistik veya sağ üst kadranda 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 (2-4).

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 Gİ çalışmalarında mide, duodenum ve safra kesesi arasındaki fistülleri tespit etmede yardımcıdır (2).

Klinik olarak perforasyondan şüphe edildiğinde; sıvı resusitasyonu, nazogastrik dekompresyon, İV geniş spektrumlu antibiyotik ve hızlı laparotomi ile agresif olarak tedaviye başlanmalıdır. 2 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 (2).

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. Taş en 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 (2).

Yapılan bir çalışmada akut safra kesesi perforasyonu olan hastaların %20-25'inde diyabet veya ciddi aterosklerotik kalp hastalığı tanımlanmıştır (2).

Akut Faz Reaksiyonları

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).

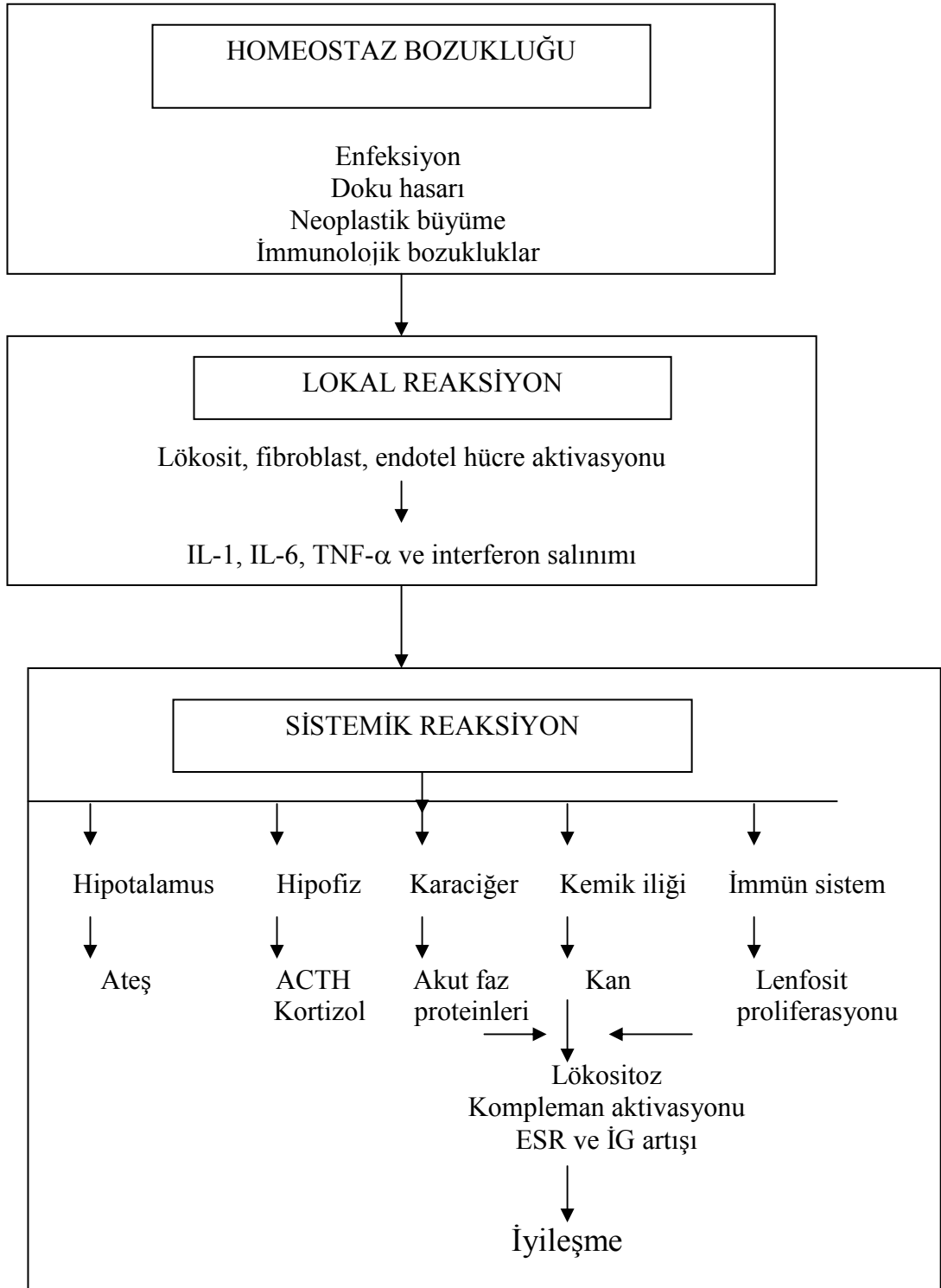
Enflamasyon sırasında akut faz yanıtının başlatılmasında en önemli rolü sitokinler üstlenir. Bu sitokinlerin en önemlileri; interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör α (TNF)'dır. Bu sitokinlerin yardımıyla karaciğerdeki hepatositlerde akut faz proteinlerinin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

Enflamasyonda akut faz yanıtının saptanmasında, alışlagelmiş ve sıklıkla kullanılan araçlar; lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP'dir (26, 28-30).

C-Reaktif protein

CRP, kalsiyum (Ca) iyonlarının varlığında Streptococcus pneumoniae'nin hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma yeteneğine sahip bir akut faz reaktanıdır. Bulunan ilk akut faz reaktanıdır (23, 24, 31). CRP, karaciğerde sentezlenen beş alt üniteden oluşan molekül ağırlığı yaklaşık 118,000 dalton olan bir proteindir (31).



Şekil I: Organizmada akut faz reaksiyonu

CRP; bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosfakolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaritler ve peptidopolisakkaritlere bağlanır. Böylece kompleman sistemi aktive olmuş olur. Fagositozu artırır, hücresel ve humoral immunitenin

düzenlenmesinde etkindir. Trombosit agregasyonunu inhibe eder. T lenfosit fonksiyonunu değiştirir (32).

Enflamatuvar durumlarda diğer akut faz reaktanları gibi serum düzeyi artar. Genel olarak, enflamasyonun şiddetine bağlı olarak değişmekle beraber, enflamasyonun başlamasından yaklaşık 6-8 saat sonra CRP düzeyi artmaya başlar. Yaklaşık 48 saatte pik düzeyine ulaşır. Normal değerinin 100-1000 katına çıkabilir. CRP düzeyi, enflamasyon ve doku hasarı devam ettikçe yüksek kalır. Yarı ömrü 4-9 saat arasında değiştiği için enflamasyon bittikten 3-7 gün içerisinde normal düzeye iner (31). Kadınlarda ve erkeklerde serum CRP konsantrasyonu arasında fark yoktur. Tüm yaşlarda serumda bulunur (31, 32).

Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda çeşitli yöntemlerle (nefometrik, immunoturbidimetrik) çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde CRP'nin, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre üstünlüğü vardır (31, 33).

CRP seviyesi hastalık şiddeti ile koreledir. Seri CRP ölçümleri tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yararlıdır. CRP farklı enflamatuvar olaylarda farklı derecede ve hızda artar. Bu durum ayırıcı tanıda önemlidir (31, 34).

Sağlıklı bireylerde, kullanılan kitin özelliklerine göre değişmekle beraber, serum düzeyi <10 mg/L kabul edilir (31).

Serum CRP konsantrasyonu ESR'den daha hızlı artar ve daha hızlı düşüş gösterir. Hastalık aktivitesi ile yakından ilişkilidir. ESR'den farklı olarak anemi, gebelik, konjestif kalp yetmezliği, plazma İG ve fibrinojen seviyesinden etkilenmez (24, 34).

CRP, bakteriyel enfeksiyonlarda ve çeşitli enflamatuvar olaylarda önemli derecede yükselir, viral enfeksiyonlarda normal veya minimal yükselir (34). İlimli enflamasyonlarda seviyesi 10-40 mg/L arasında iken, aktif enflamasyonlarda bu seviye 40-200 mg/L'ye kadar çıkar. Bu değer ciddi bakteriyel enfeksiyon ve enflamasyonda >200 mg/L'yi bulur (31, 34). CRP, çeşitli cerrahi durumlar ve ameliyat sonrası komplikasyonlarının saptanmasında kullanılmaktadır. Ameliyat öncesi CRP seviyesi yüksekliği, akut apandisit tanısını desteklemek için kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar incelendikten sonra sonuç olarak akut apandisit tanısında CRP'nin, sensitivitesi %40-87 arasında, spesifitesi ise %53-82 arasında değişmektedir (31, 35-37). Akut apandisit tanısında semptomlardan 12-24 saat sonra yararlıdır (37, 38).

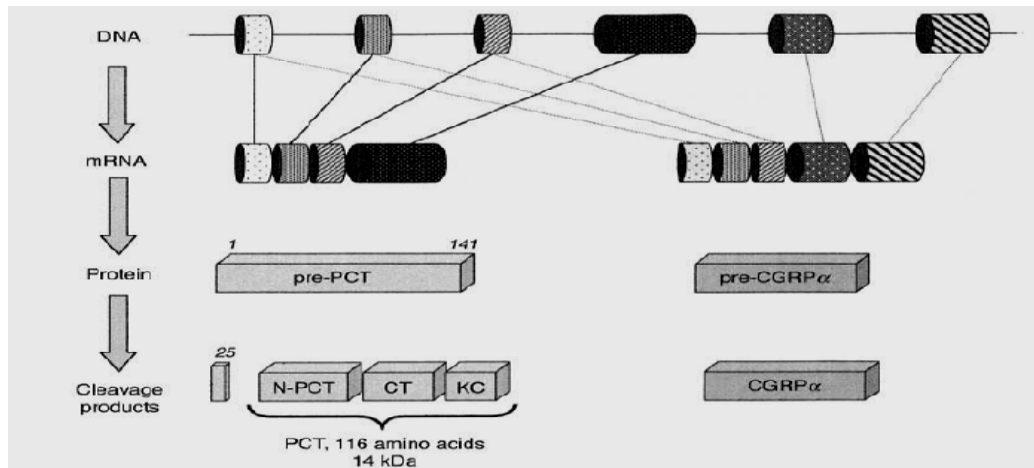
Prokalsitonin

Enflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve gelişen bağışıklık yanıtını belirleyen birçok laboratuvar parametresi vardır. Enflamatuvar belirteç olarak kullanılan vücut sıcaklığı, BK, ESR, CRP gibi parametrelerin çoğu değişik güvenlikte olup özgül değildirler.

PCT, enflamatuvar yanıtın mevcut parametrelerinden farklı özellikleri olan yeni bir tanısal parametredir. Viral enfeksiyon, kronik nonbakteriyel enflamasyon, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve cerrahi travmalardan ya çok az etkilenir ya da hiç etkilenmez. Bu nedenle PCT; bakteriyel ve bakteriyel olmayan enflamasyonun ayırıcı tanısında, çoklu organ yetmezliği ve sepsis hastalarının izlenmesinde kullanılmaktadır (39).

Biyosentez: PCT, moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. PCT, 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından insan kalsitoninin bir prekürsörü olarak tanımlanmıştır. PCT, kalsitonin hormonunun prohormonu olarak kabul edilmektedir (39, 40).

Normal ve sağlıklı bireylerde hormon olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C-hücrelerinden üretilen ve salgılanan prohormon olan PCT'den sağlanır. PCT sentezi, CALC-I geninin transkripsiyonu ve 141 aminoasitlik öncül proteinin (preprocalcitonin) translasyonu ile başlar (Şekil II).



Şekil II: Calc-1 geni ve PCT sentezi

Preprokalsitoninde, PCT'nin N-terminal bölgesinde bir sinyal dizisi (N-PCT), ortada kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur. Özgül hücre

içi proteoliz ile bu peptiden ilk olarak PCT, daha sonra kalsitonin serbestleşir. Normalde kalsitonin yapımı Ca'ya bağımlı olarak düzenlenir.

PCT 25 -30 saatlik bir yarı ömre sahip olup invivo koşullarda çok stabil bir proteindir (39, 40).

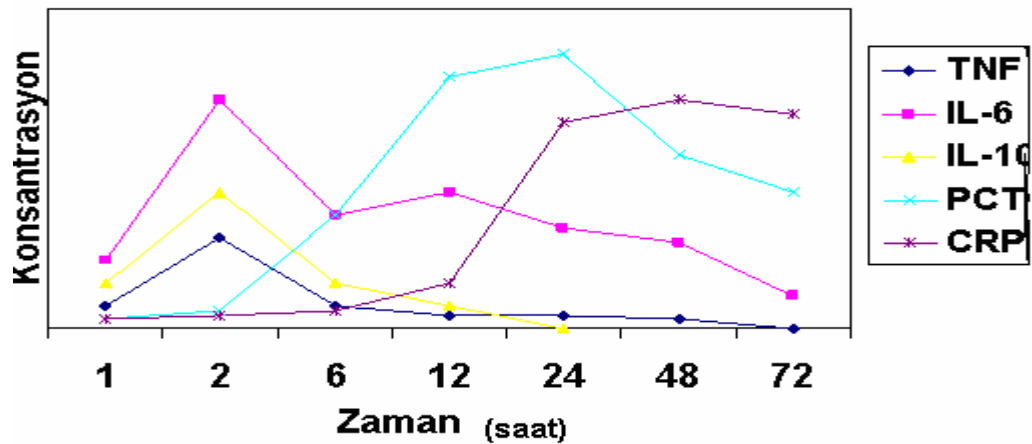
Sistemik enflamasyon durumlarında kalsitonin düzeyi plazmada değişmezken PCT düzeyi anlamlı şekilde artar. Normal sağlıklı bireylerde PCT düzeyi 0,1-0,5 ng/mL arasındadır. Ciddi enflamatuvar durumlarda plazma PCT düzeyi 1 ng/mL'den 1000 ng/mL'ye kadar değişen düzeylerde bulunmuştur (39).

Sistemik enflamasyon durumlarında salınan PCT'nin üretim yeri hala tam aydınlatılamamıştır. Enflamatuvar durumlarda PCT'nin tiroid dışında karaciğer, GI sistem ve akciğerler tarafından da üretildiği öne sürülmüştür (40).

Plazma PCT indüksiyonu: Deneysel ve klinik gözlemler, PCT'nin başlıca bakteriyel endotoksinlerce uyarıldığını göstermektedir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, İV bakteri endotoksini enjeksiyonu sonunda serum PCT indüksiyonu sağlanmış ve 2 saat içerisinde serumda belirlenebilir düzeye gelmiştir. 6-8 saat içinde pik düzeye ulaşmış, 12-24 saat plato değerinde kalmış ve 48-72 saatte düzeyi normale gelmiştir.

Aynı çalışmada IL-6 ve TNF- α 'nın sırasıyla 90. ve 180. dakikalarda pik düzeylere ulaştığı, PCT'nin ise 3-6 saat içerisinde ilk zirve düzeyine ulaştığı görülmüştür. CRP'nin 6 saat sonra bile yükselmediği tespit edilmiştir (41) (şekil III).



Şekil III: Çeşitli sistemik enflamatuvar belirteçlerin plazmada yükselme zamanları

PCT yıkımı

PCT'nin özgül yıkım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi PCT de muhtemelen proteoliz ile yıkıma uğramaktadır. Renal PCT atılımı da küçük bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar değişiklikler göstermekle beraber PCT konsantrasyonunun yaklaşık %25'i idrarda saptanmıştır. Klinik veriler ağır böbrek fonksiyon bozukluğunda PCT'nin birikime uğramadığını göstermiştir. Bu nedenle böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz uygulansın veya uygulanmasın, tanısal değerini korumaktadır (39).

Kullanım alanları

PCT, sistemik enflamasyonla seyreden enfeksiyonların tanısında kullanılır. Normalde plazma konsantrasyonu 0,5 ng/mL altındadır. 0,5 ng/mL'nin üzerindeki PCT düzeyleri ise akut bir enflamasyonu veya enfeksiyonu gösterir (42).

Bakteriyel enfeksiyonların seyri ve tedavinin kontrolünde kullanılmaktadır. Peritonit, yaygın yumuşak doku enfeksiyonu, flegmonlar, anastomoz kaçağı, pnömoni ve diğer akut bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyindeki artma, enflamasyonun şiddetini ortaya koymaktadır. Kapalı bir enfeksiyon odağının cerrahi olarak elimine edilmesi veya sistemik bir enfeksiyonun antibiyotik ile tedavi edilmesi durumunda, PCT değerlerinde anlamlı düşüşler görülmektedir (43).

Akut kolesistitte de lokal ve sistemik enfeksiyon olabilmektedir. Enfeksiyonun şiddetinin arttığı hastalarda prognoz kötü olabilmektedir. Bu hasta grubunda prognoz tayininde PCT seviyesinin yardımcı olabileceği düşünülerek bu çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu ileriye yönelik çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği ile (Proje no: TT.04.202) Etik Kurul izni alınarak Acil Tıp Anabilim Dalı ile Genel Cerrahi Anabilim Dalına Mart 2004 ile Ocak 2005 tarihleri arasında karın ağrısı ile başvurup akut kolesistit ve kolelitiazis tanısı alan hastalar üzerinde yapıldı. Bu amaçla bir form hazırlandı, hastaların yazılı izinleri alındı ve hastalarla ilgili bilgiler kaydedildi (Ek tablo I).

Çalışmaya, yaşları 16'dan büyük olan, klinik ve ultrasonografik olarak kolesistit tanısı konmuş 20, kolelitiazis tanısı konmuş 20 hasta ile aynı yaş grubundan 20 sağlıklı kişi alındı. Olgular randomize olarak seçildi. Çalışmaya alınan olgular 3 gruba ayrıldı.

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 (Kolelitiazis grubu): Sağ üst kadranda ağrısı ile başvurup USG'de safra kesesi veya koledokta taş saptanan öykü ve fizik muayene ile başka bir enflamatuvar hastalığı olmayan hastalar alındı.

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

Çalışma planı

Acil Tıp Anabilim Dalına karın ağrısıyla başvuran; hikaye, klinik ve ultrasonografik olarak akut taşlı kolesistit ve kolelitiazis düşünülen hastalardan ağrı başlangıcından sonraki 1. gün, 3. gün ve 7. gün olmak üzere üç kez serum PCT ve CRP düzeylerine bakmak için 10 cc venöz kan örneği steril biyokimya tüplerine alındı. Bu sırasında alınan kanların bir miktarı kan beyaz küre sayıları için ayrıldı.

PCT ve CRP için alınan örnekler test öncesine kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

Kan örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3000 devir/dakika'da 5 dakika santrifüj edildi. Serumları ayrıldı. Kontrol grubu için; kişilerden serum PCT ve CRP düzeyleri için sadece bir kez aynı şekilde kan örnekleri alındı ve aynı şekilde muhafaza edildi.

Biyokimyasal analiz

Serum CRP düzeyleri, Sağlık Bakanlığı, Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, immunoturbidimetric metot uygulanarak, analizör cihazı (COBAS INTEGRA 800, CRPLX from Roche Diagnostics, Germany) kullanılarak ölçüldü. 10mg/L'nin üzeri yüksek olarak kabul edildi (5,23).

Serum PCT düzeyleri, soğuk zincire uyularak, Gazi Üniversitesi Pediatrik İntaniye Biyokimya laboratuvarında, spesifik, immunoluminometrik metod (LUMİ test PCT ILMA-kit, BRAHMS Diagnostica, Berlin, Germany) uygulanarak luminometre cihazında ölçüldü.

Lumitest PCT, insan serumundaki PCT konsantrasyonunun kantitatif analizini yapmak için kullanılan immunoluminometrik bir ölçümdür. Sistemin solid fazını PCT'nin bir alt birimi olan katalksine spesifik monoklonal antikor ile kaplı bir tüp oluşturuldu. Tüp içerisine hasta serumu ilave edilerek üzerine akridinyum derivesinden ibaret luminesan işaretli monoklonal antikalsitonin antikorunu konuldu. Yıkama sonrasında solid fazdan lüminometrik ölçüm yapıldı. Lüminasyon sinyalinin büyüklüğü PCT konsantrasyonları ile oluşturulan standartları kullanan bir eğri ortaya çıkarıldıktan sonra, hastanın serum örneklerindeki bilinmeyen PCT konsantrasyonları, eğrideki test değerlerinin kıyaslanması ile tayin edildi (39).

Lökosit sayımı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında otomatik tam kan sayım cihazı (Sysmex XT- 2001, Sysmex Corporation, Japan) kullanılarak yapıldı. $10.000/mm^3$ ve üzeri lökositoz olarak kabul edildi.

USG araştırması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalına ait (Toshiba CC-15M71-MA, Medikal System Corporation, Japan) ile yapıldı. Önce 3.5 mHz'lik konveks prob ile tüm batın tarandı. Safra kesesinde taş ile birlikte duvar kalınlığının >4 mm olması, duvar ödemi, perikolesistik mayi, hidrops gibi USG bulgularından herhangi birisinin varlığı akut kolesistit bulgusu olarak değerlendirildi.

Hastaların ameliyat notları incelenerek cerrahi tanıları kaydedildi. Patoloji laboratuvarına gönderilen safra kesesi örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilen patolojik tanımlar kaydedildi.

İstatistiksel analizler

Çalışmadaki istatistiksel analizler 'SPSS for Windows 10.0' paket programı kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Nicel veriler $X+SD$ olarak tanımlandı. Tüm vakaların verilerine öncelikle tek grup halinde Kolmogorov-Smirnov normallik analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan verilere iki grup arasındaki fark için Student t, ikiden fazla gruba ise ANOVA testi yapıldı. Hangi grubun farklı olduğu Post Hoc olarak Scheffe prosedürü uygulanarak belirlendi.

Normal dağılıma uymayan verilerde ise iki grup arasında Mann-Whitney U, ikiden fazla grupta ise Kruskal Wallis varians analizi kullanıldı. Hangi grubun farklı olduğunu belirlemek için Bonferroni düzeltilmiş Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Nitel veriler % olarak tanımlandı.

PCT, CRP ve lökosit değerlerinin akut kolesistit tanısındaki hassasiyeti (sensitivite), özgüllüğü (spesifisite), pozitif tahmin ettirici değeri (PPV) ve negatif tahmin ettirici değeri (NPV) hesaplanırken USG ve cerrahi sonuçlar standart kabul edildi. Hesaplamalar Tablo II de gösterilen formüllere göre yapıldı.

Tablo II:Kan testlerinin tanıdaki yerinin değerlendirilmesinde kullanılan formüller

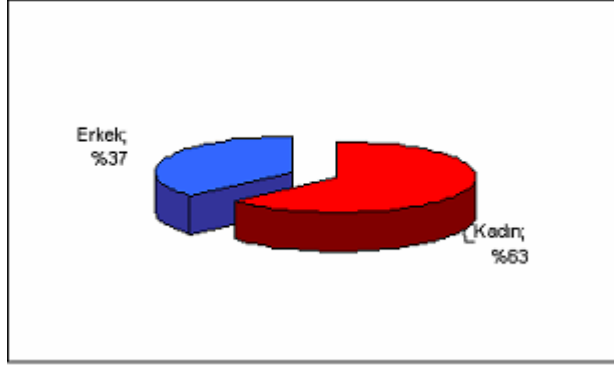
Duyarlılık = Gerçek pozitif / (gerçek pozitif + yalancı negatif) X 100
Özgüllük = Gerçek negatif / (gerçek negatif + yalancı pozitif) X 100
PPV = Gerçek pozitif / (gerçek pozitif + yalancı pozitif) X 100
NPV = Gerçek negatif / (gerçek negatif + yalancı negatif) X 100

BULGULAR

Bu klinik çalışma 20 akut kolesistit (Grup I), 20 kolelitiazis (Grup II) ve 20 kontrol (Grup III) hastasında yapıldı.

Grup I'deki hastaların 4'ü erkek (%20), 16'sı kadındı (%80). Grup II'deki hastaların ise 7'si erkek (%35), 13'ü kadındı (%75). Yani safra taşı hastalarının %27,5'i erkek, %72,5'i kadındı. Grup III'ü oluşturan hastaların %45'inin kadın, %55'inin erkeklerden oluştuğu tespit edildi.

Çalışmadaki tüm hastaların cinsiyet dağılımı şekil IV'de gösterilmiştir.

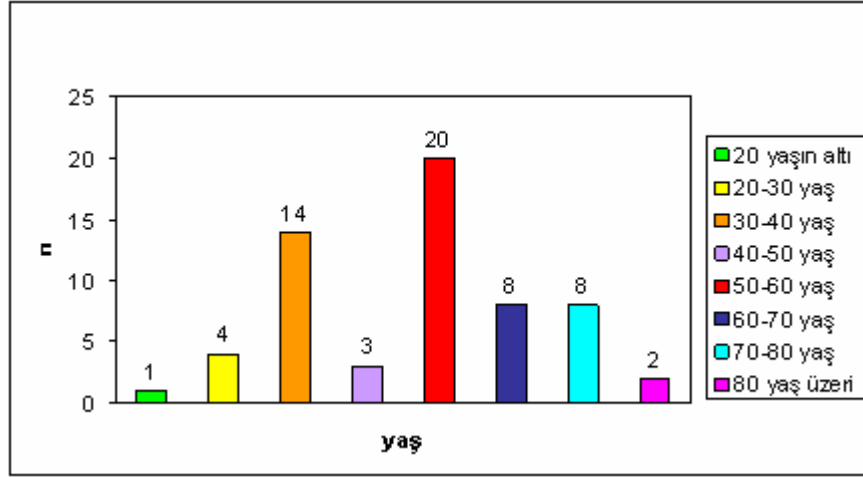


Şekil IV: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı

Grup I'i oluşturan kolesistit hastalarının yaş ortalaması 58,6 olarak tespit edildi. Grup II'deki hastaların yaş ortalaması 60,5 olarak belirlenirken Grup III hastalarının yaş ortalaması 40,1 olduğu tespit edildi.

Grup I ve II'de yer alan hastaların yaş ortalaması 59,5 olarak belirlendi.

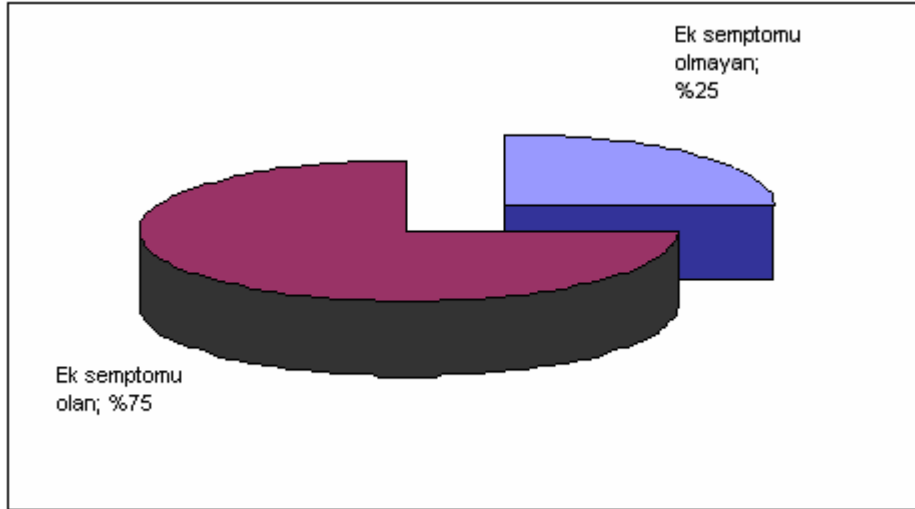
Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı şekil V'de gösterildi.



Şekil V: Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı

Grup I ve II'deki hastaların %75'inde ağrının yanısıra bulantı, kusma şikayeti tespit edildi.

Grup I hastalarının 16 tanesinde, grup II hastalarının ise 8 tanesinde bulantı, kusma olduğu belirlendi.



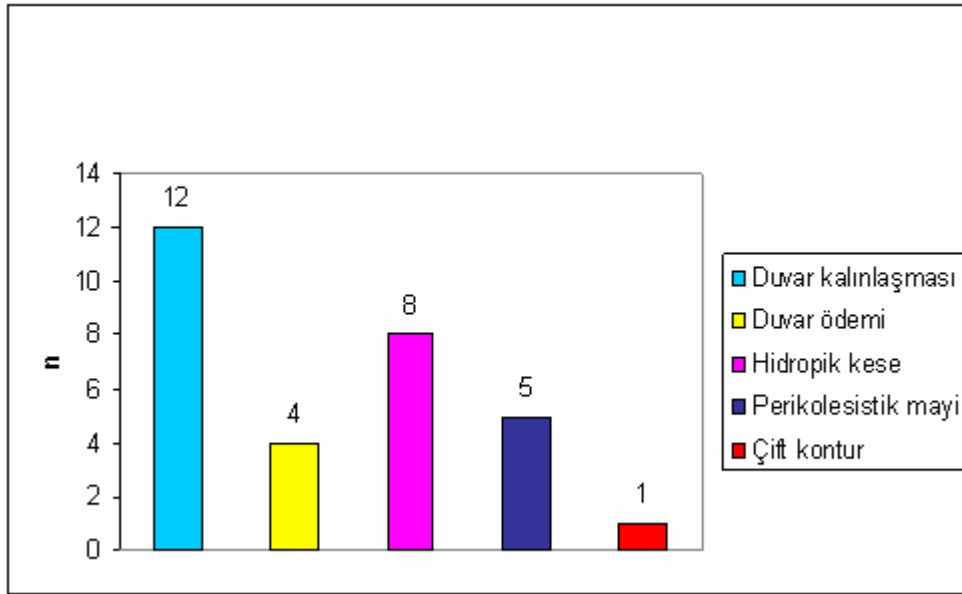
Şekil VI: Grup I ve II'deki hastalarda ağrı dışında ek semptomu olan ve olmayanların oranı

Ateş, Grup I'deki hastaların beş tanesinde tespit edilirken Grup II hastalarının ise sadece bir tanesinde vardı. Grup III hastalarının hiçbirinde ateş yoktu. Tespit edilen iki ampiyem hastasından bir tanesinde ateş vardı. Safra kesesi perforasyonu

tanısı alan bir hastada ise ateş tespit edilmedi. Patoloji raporuna göre perforasyon tespit edilen iki hastada başvuru sırasında ve takiplerinde ateş yoktu.

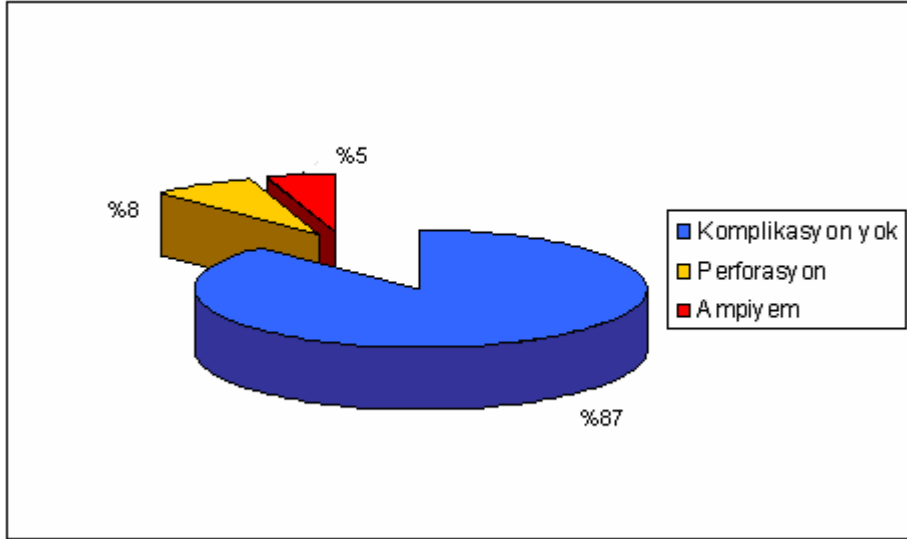
Grup I'deki 20 hastanın 13'ünde Murphy bulgusu tespit edildi.

Hastaların Grup I olarak belirlenmesinde dikkate alınan taş dışındaki USG bulgularından duvar kalınlaşması 12 hastada görülürken, hidropik kese altı hastada, perikolesistik mayi beş hastada görüldü. Dört hastada belirgin safra kesesi duvar ödemi tespit edildi. Post operatif patolojik değerlendirmesinde perforasyon tespit edilen bir hastada çift kontür görüntüsü belirlendi. Yine postoperatif olarak patoloji incelemesinde perforasyon belirlenen bir hastada taş dışında hiçbir USG bulgusu yoktu (Şekil VII).



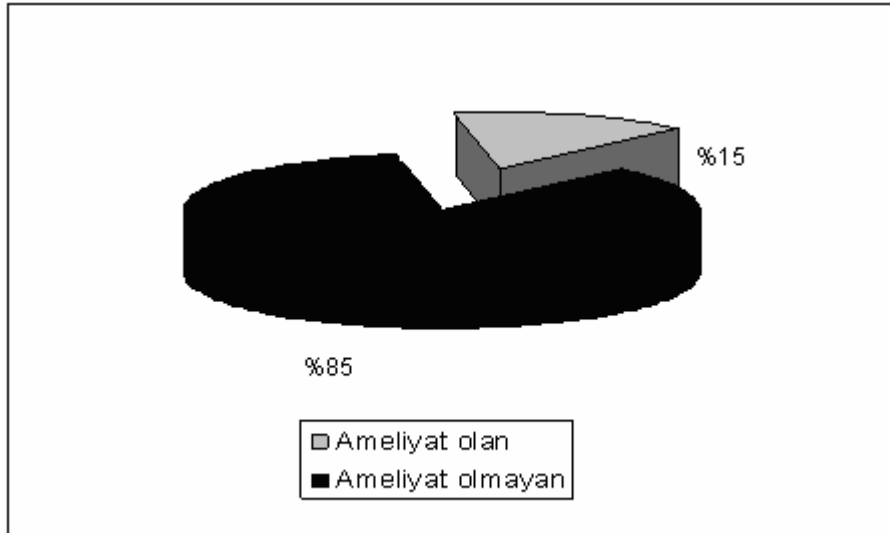
Şekil VII: USG de tespit edilen taş dışındaki kolesistit bulguları

Ameliyat öncesi klinik ve USG ile belirlenen komplikasyonlar; bir hastada safra kesesi perforasyonu ve iki hastada ampiyemdi. Ameliyat sonrası patolojik değerlendirmede ise iki hastada daha kronik kolesistit yanında perforasyon belirlendi (Şekil VIII).



Şekil VIII: Grup I ve II de tespit edilen komplikasyon oranı (cerrahi ve patoloji sonuçlarına göre)

Toplam 40 hastanın 34'ünün çeşitli zamanlarda operasyona alındığı tespit edildi. Altı hastaya ise sadece medikal tedavi yapıldığı belirlendi (Şekil IX). Bu medikal tedavi uygulanan hastaların beş tanesinin mevcut kardiyak hastalıkları nedeniyle yüksek riskli görüldüğünden ameliyat edilmedikleri tespit edildi. Bir hasta ise kendi isteği ile taburcu edildiğinden operasyona alınmadı.



Şekil IX: Hastaların ameliyat oranı

Hastaların 15 tanesi laparoskopik kolesistektomi yöntemi ile ameliyat edilirken 19 tanesine açık kolesistektomi yapıldığı belirlendi. Laparoskopik kolesistektomi

uygulanan hastalarda ameliyata kadar geçen ortalama süre 8 gün, açık kolesistektomi yapılanlarda ise 3 gün olarak belirlendi.

Hastaların ameliyata kadar geçen süreleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada Grup I, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($P<0.05$). Hastanede kalış süreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark gösterilmedi (Tablo II).

Tablo III: Gruplar arasında ameliyat öncesi süre ve hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması

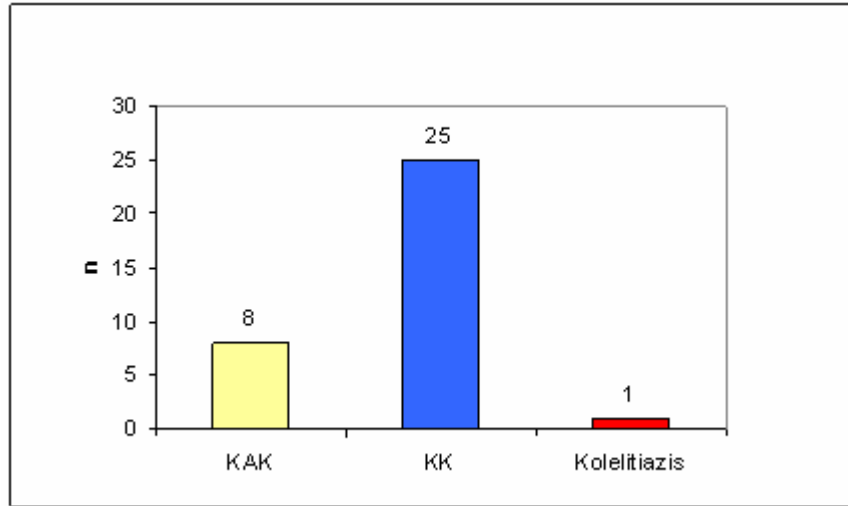
Gün	Grup I n=20 (x±SD)	Grup II n=20 (x±SD)	F	P
Ameliyat öncesi süre (gün)	2,00±6,13 ^b	5,00±4,87 ^a	105,00	0,01
Hastanede kalış süresi (gün)	7,00±3,99	7,00±6,60	173,50	0,47

$p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a:Grup I'e olan farkı gösterir.

b:Grup II'ye olan farkı gösterir

Hastaların ameliyat sonrası elde edilen patoloji raporları incelendiğinde safra koliği ile gelen bu hastaların 25 tanesinde kronik kolesistit (KK), 8 tanesinde ise kronik zeminde akut kolesistit (KAK) belirlendi (Şekil X).



Şekil X: Ameliyat edilen akut kolesistit ve kolelitiazis hastalarının patoloji tanımlarının karşılaştırılması

Hastaların sadece bir tanesinde ameliyat sonrası komplikasyon olarak; yara yeri enfeksiyonu tespit edildi.

Hastaların sadece bir tanesinde mortalite tespit edildi. Bu vakanın mevcut koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği nedeniyle opere edilmeyerek medikal tedavi yapıldığı sırada gelişen akut akciğer ödemi nedeniyle öldüğü belirlendi.

Beyaz küre sayıları

Hastaların ağrının başladıktan sonraki 1. gün BK-1 değerinde Grup I ile Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Ağrı başlangıcınının 3. günündeki BK-2 değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup I ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). Grup II ve Grup III arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

7. gün bakılan BK-3 değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise Grup I ile Grup II ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup I ve Grup II'nin Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo IV).

Tablo IV: Beyaz küre sayısının gruplararası dağılımı

(mm ³)	Grup I n=20 (x+SD)	Grup II n=20 (x+SD)	Grup III n=20 (x+SD)	F	P
BK-1	12146±8311 ^{bc}	7935±3495 ^a	6931±2136 ^a	14,67	0,00
BK-2	10380±2975 ^c	8248±3534	6931±2136 ^a	7,01	0,00
BK-3	9422±2515 ^c	8559±3641	6931±2136 ^a	3,97	0,02

$p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a:Grup I'e olan farkı gösterir.

b:Grup II'ye olan farkı gösterir.

c:Grup III'e olan farkı gösterir.

CRP düzeyleri

Hastaların ağrı başlangıcınının 1. gününde bakılan CRP-1 düzeyleri karşılaştırıldığında Grup I'in Grup II ve Grup III ile istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Grup II'nin de Grup III ile istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görüldü ($p<0.05$).

3. gün bakılan CRP-2 değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup I'in grup II ile istatistiksel olarak anlamlı farkı görülmedi ($p>0.05$). Grup III ile anlamlı farklı olduğu görüldü. Grup II ve Grup III arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$).

Ağrının 7. gününde bakılan CRP-3 değerleri arasında Grup I'in Grup II ile arasında anlamlı fark yok iken, Grup III ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo V).

Tablo V: Serum CRP ölçümlerinin gruplar arasındaki dağılım ve karşılaştırması

mg/L	Grup I n=20 (x+SD)	Grup II n=20 (x+SD)	Grup III n=20 (x+SD)	F	P
CRP-1	63,60±45,93 ^{bc}	23,10±29,88 ^{ac}	0,63±0,34 ^{ab}	42,93	0,00
CRP-2	74,72±59,99 ^c	47,23±51,09 ^c	0,63±0,34 ^{ab}	40,45	0,00
CRP-3	66,32±55,50 ^{bc}	48,18±55,99 ^{ac}	0,63±0,34 ^{ab}	40,24	0,00

$p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a:Grup I'e olan farkı gösterir. b:Grup II'ye olan farkı gösterir. c:Grup III'e olan farkı gösterir.

Hastalara uygulanan tedavi şekilleri ile serum CRP düzeyleri karşılaştırıldığında medikal tedavi uygulanlar, laparoskopik cerrahi yapılanlar ve açık kolesistektomi uygulananlar arasında CRP-1 ve CRP-2'de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). CRP-3 değerleri karşılaştırıldığında açık ve laparoskopik cerrahi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo VI).

Tablo VI: CRP ve Tedavi Metodlarının karşılaştırılması

mg/L	Medikal n=6 (x+SD)	Laparoskopi n=15 (x+SD)	Açık Operasyon n=19 (x+SD)	F	P
CRP-1	43,00±55,76	21,00±28,73	24,40±47,32	3,99	0,14
CRP-2	54,50±45,10	20,70±48,81	80,10±64,06	3,03	0,22
CRP-3	48,60±29,28	10,50±52,39 ^c	77,00±60,02 ^b	7,31	0,02

$p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a:Medikal tedavi yapılanlara olan farkı gösterir.

b:Laparoskopi yapılan gruba olan farkı gösterir.

c:Açık operasyon yapılan gruba olan farkı gösterir.

Prokalsitonin

Hastaların ilk 24 saat içindeki PCT-1 değerleri karşılaştırıldığında Grup I ve Grup II'nin Grup III ile istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu gösterildi ($p<0.05$). Grup I ile Grup II arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte Grup I'deki ortalama PCT düzeyinin Grup II'den yüksek olduğu görüldü.

72 saat sonra bakılan PCT-2 değerleri karşılaştırıldığında Grup I'in Grup II ile istatistiksel olarak anlamlı farkı tespit edilmez iken Grup III ile anlamlı farklı olduğu gösterildi. Grup II ile Grup III arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$).

7 gün sonra bakılan PCT-3 değerleri gruplar arasında yapılan karşılaştırmada Grup I'in Grup II ile istatistiksel olarak anlamlı farkı görülmez iken Grup III ile anlamlı fark gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Grup II'nin Grup III ile anlamlı farklı olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII: Serum PCT ölçümlerinin gruplar arasındaki dağılım ve karşılaştırması

ng/mL	Grup I n=20 Ortalama (min-max)	Grup II n=20 Ortalama (min-max)	Grup III n=20 Ortalama (min-max)	P
PCT-1	3,20(0,35-59,9) ^c	1,78(0,11-4,68) ^c	0,37(0,13-0,61) ^{ab}	<0,05
PCT-2	2,64(0,32-23,0) ^c	1,90(0,11-6,27) ^c	0,37(0,13-0,61) ^{ab}	<0,05
PCT-3	2,23(0,47-23,6) ^c	1,63(0,15-7,15) ^c	0,37(0,13-0,61) ^{ab}	<0,05

$p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a:Grup I'e olan farkı gösterir.

b:Grup II'ye olan farkı gösterir.

c:Grup III'e olan farkı gösterir

Prokalsitonin ve tedavi şekilleri

Semptomların 24.saat, 72.saat ve 7.gününde bakılan PCT düzeylerinin ortalaması karşılaştırıldığında, medikal tedavi alanlar, laparoskopik cerrahi ve açık cerrahi uygulananlar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($P>0.05$).

Ancak her üç zamandaki PCT düzeyi ortalamasının açık cerrahi yapılan hastalarda en yüksek olduğu, bunu laparoskopik cerrahi yapılanların izlediği görüldü (Tablo VIII).

Tablo VIII: PCT ve tedavi metodlarının karşılaştırılması

ng/mL	Medikal n=6 Ortalama (min-max)	Laparoskopik kolesistektomi n=15 Ortalama (min-max)	Açık kolesistektomi n=19 Ortalama (min-max)	P
PCT-1	1,73 (0,11-21,2)	2,60 (0,31-9,13)	3,80(0,35-59,9)	0,24
PCT-2	1,98 (0,11-16,2)	2,09 (0,30-6,27)	3,98 (0,32-23,0)	0,30
PCT-3	2,22(0,20-7,15)	1,22 (0,15-2,05)	5,67(0,47-23,6)	0,05

p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

Prokalsitoninin patoloji tanıların karşılaştırılması

Patoloji raporları dikkate alınarak yapılan sınıflamaya göre KK ve KAK patolojik grupları arasında her üç zamanda bakılan PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi (P>0,05) (Tablo IX).

Tablo IX: PCT ve patoloji raporlarının karşılaştırılması.

ng/mL	KAK n=8 Ortalama (min-max)	KK n=25 Ortalama (min-max)	P
PCT-1	3,22(1,18-8,08)	3,54 (0,11-21,11)	0,51
PCT-2	2,59 (1,43-6,17)	2,95 (0,11-16,2)	0,59
PCT-3	2,28 (1,00-4,75)	2,10 (0,15-7,15)	0,48

p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi

Grup 1 hastalarında USG ve cerrahi ile perforasyon ve ampiyem gibi akut kolesistit komplikasyonları tespit edilen 4 hastanın ortalama serum PCT düzeyinin tüm kolesistit hastalarının ortalamasından yüksek olduğu gösterildi (Tablo X).

Tablo X: Komplikeasyonlu kolesistitte geliş PCT, CRP ve küre düzeyleri

	Komplikasyonlu kolesistit n=4 (Ortalama)	Akut kolesistit n=20 (Ortalama)
Geliş PCT (ng/ml)	7,8	3,20
Geliş CRP (mg/L)	73,8	63,60
Lökosit (mm³)	11620	12146

Çalışmamızda elde edilen kan testleri sonuçlarının akut kolesistiti belirlemede PCT nin duyarlılığı %95, CRP nin %90 ve beyaz kürenin ise %80 olarak hesaplandı. Özgüllük PCT de %15, CRP de %50 ve beyaz kürede ise %75 olarak hesaplandı (Tablo XI).

Tablo XI: Geliş PCT, CRP ve beyaz küre düzeylerinin akut kolesistitteki tanı değerleri

Kan testleri	GrupI (Akut kolesistitt) (n= 20)	GrupII (Kolelitiazis) (n= 20)
Geliş PCT (ng/ml)		
< 0,5	1 (%5)	3(%15)
> 0,5	19(%95)	17(%85)
Duyarlılık	%95	
Özgüllük	%15	
PPV	%52,7	
NPV	%75	
Geliş CRP (mg/L)		
< 10	2 (%10)	10 (%50)
>10	18 (%90)	10 (%50)
Duyarlılık	%90	
Özgüllük	%50	
PPV	%64,2	
NPV	%83,3	
Beyaz küre (mm³)		
< 10.000	4 (%20)	15 (%75)
> 10.000	16 (%80)	5 (%25)
Duyarlılık	%80	
Özgüllük	%75	
PPV	%76,1	
NPV	%78,8	

TARTIŞMA

Safra kesesi hastalıkları tüm dünyada yaygın bir sağlık problemidir. Acil servislerde çok sık karşılaşılan karın ağrısı nedenlerinden birisidir (2-4, 10). Ülkemizde de genel cerrahi kliniklerinde safra taşları ve komplikasyonları ile ilgili ameliyatlar sık yapılmaktadır.

Özellikle herediter ve etnik faktörlere bağlı olmakla birlikte prevalansı yaş ile paralel artar (2). Bu çalışmadaki hastaların yaş ortalamasının 60 olması da literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Safra kesesi taş hastalığının 50 yaşına kadar olan kadınlarda, erkeklerden 3 kat fazla, daha ileri yaşlarda ise 1.5 kat fazla görüldüğü belirtilmektedir (5). Bu çalışmadaki safra taşı hastalarının %72,5'inin kadın olması bu literatür bilgisini desteklemektedir.

Ateşin genellikle 38-38,5 °C aralığında olduğu, daha yüksek derecelerde komplikasyon ya da yanlış tanı konusunda düşünülmesi gerektiği literatürde belirtilmiştir (2-4, 6). Bu çalışmadaki akut kolesistit hastalarının literatürle uyumlu olarak çoğunlukla ateşlerinin 38,5 °C'yi geçmediği ancak sadece 5 (%25) hastada 38,5 °C'yi geçen ateş görüldüğü tespit edildi. Ampiyem görülen iki hastanın sadece 1 tanesinde ateşin belirgin yüksek olması ateşin özellikle yaşlı hastalarda güvenilir bir akut faz reaktanı olmadığını düşündürebilir.

Akut kolesistitte beyaz küre sayısının arttığı fakat spesifik olmadığı, 15,000-20,000/mm³ üstündeki değerlerde akut kolesistit komplikasyonlarının düşünülmesi gerektiği çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (2-4, 10).

Bu çalışmadaki hastaların geliş BK düzeyi akut kolesistit hastalarında ortalama $12146/\text{mm}^3$, kolelitiazis hastalarında $7935/\text{mm}^3$ olarak tespit edilmiştir. Ampiyem tespit edilen 2 hastada $\text{BK} > 15,000/\text{mm}^3$ olarak ölçülürken perforasyon gelişen 3 hastanın hiçbirinde başvurudaki beyaz küre sayıları $10000/\text{mm}^3$ den yüksek değildi.

Çalışmamızdaki hastaların 35 tanesine (%85) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Diğer 6 hastanın 5 tanesine cerrahi uygulanmayıp medikal tedavi tercih edilmesinin sebebi mevcut kardiyak hastalıkları nedeniyle kardiyologlar tarafından yüksek riskli kabul edilmesidir.

Safra koliği nedeniyle ameliyat edilen kolelitiazis hastalarının çıkartılan safra keselerinin patoloji incelemesi sonucu özellikle safra koliği olan kolelitiazis hastalarının 18'i (%90) kronik kolesistit olarak değerlendirilmiştir. Bu da kolelitiazis hastalarının hemen hepsinde daha önce geçirilmiş bir kolesistit atağı olduğu bilgisini desteklemektedir (6). Operasyona alınana kadar geçen süre Grup I hastalarında Grup II hastalara göre daha kısadır. Bunun nedeni, Grup I hastaların bazılarında perforasyon, ampiyem gibi komplikasyonların tespit edilmesi ve bunların erken cerrahi gerektirmesidir.

Schafer ve ark. yaptıkları çalışmada semptomların başlangıcından itibaren 48 saat içinde açık ve laparoskopik cerrahi yapılan akut kolesistit hastalarında operasyon sonrası hastanede kalış süresini laparoskopik yapılanlarda 6.3 (3-17) gün, açık cerrahi grubunda 14.1 (4-81) gün olarak tespit edilmiştir (7). Bu çalışmada ise operasyon öncesi süreler farklı olmakla birlikte operasyon sonrası hastanede kalış süresi laparoskopik cerrahi yapılanlarda (3.6 gün), açık cerrahi yapılanlara (6.5 gün) göre daha kısa tespit edildi. Buna sebep olarak, hastaların sadece bir tanesinde operasyon sonrası komplikasyon (yara yeri enfeksiyonu) görülmesi ve genel cerrahi servisinde yatak sayısının kısıtlı oluşu gösterilebilir.

Hastanede kalış sürelerine bakıldığında Grup I ve II hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Açık cerrahi uygulanan hastalarda operasyona kadar geçen sürenin daha az olması, her iki cerrahi şekli arasında hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel fark olmamasının etkeni olabilir.

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 komplikasyonla sonuçlanmaktadır. Bu yaş grubunda kolesistit insidansının artmış olması nedeniyle Nguyen ve arkadaşları erken operatif

girişim gerektirecek gangrenöz kolesistit için risk faktörü taşıyacak hastaları belirlemek için geliştirdikleri, bileşenlerinin; diyabetes mellitus, BK sayısı=15000, ALT=50 U/L, AP=200 U/L ve perikolesistik mayinin olduğu denklemin sensitivitesini %83, spesifitesini %9, pozitif prediktif değerini %71, negatif prediktif değerini %96 olarak belirlemişlerdir (21).

Safra kesesi perforasyonu akut kolesistitin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Perforasyon akut kolesistit bulgularının ortaya çıkışından en erken 3 gün sonra, genellikle ikinci hafta içinde olmaktadır (6, 10).

Stefanidis ve ark. 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), artmış yoğun bakım ve hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (22).

USG'nin perforasyonu tespit etmede yetersiz kaldığı; BT ve/veya kolesintigrafi kombinasyonlarının teşhiste doğruluk oranını artırdığı, ancak bunların da tüm vakalarda yeterli olmadığı bilinmektedir (22).

Bingener ve ark. yaptığı çalışmada USG'nin safra taşlarını belirlemede %98 sensitif olduğu gösterilmiştir. Ancak akut kolesistit tanısında USG sonuçları ile cerrahi ve patoloji sonuçları karşılaştırıldığında doğruluk derecesi kesinlik kazanmamıştır (44).

Bu çalışmada yukarıda bahsi geçen çalışmalarla uyumlu olarak üç perforasyon vakasından sadece bir tanesi operasyon öncesi tanınabilmiştir. Diğer iki hastanın ise patoloji sonuçları perforasyonu göstermiştir. Farklı olarak perforasyon tespit edilen bu hastaların hiçbirinde mortalite gözlenmemiştir.

CRP doku yaralanması veya enfeksiyona cevap olarak KC'de üretilen bir akut faz reaktanıdır. Doku zedelenmesinden sonra zararın miktarı ile orantılı olarak pik değerine ulaşan değerler önemlidir (43).

Akut pankreatitte yapılmış birkaç çalışmanın sonuçlarını değerlendiren Al-Bahrani ve ark. enflamasyonun şiddetini belirlemede bir belirteç olarak ölçülen serum CRP düzeylerinin başvuru sensitivitesini %38-61, spesifitesini %89-91 olarak bildirmişlerdir. Değerlendirdikleri çalışmalarda; küçük bir çalışma haricinde PCT'yi akut pankreatitte enflamasyonun şiddetini göstermede yüksek etkili olarak değerlendirmişlerdir (45).

Schafer ve ark. çalışmasında kolesistit hastalarının operasyon öncesi CRP düzeylerinin <10 mg/L olmasını önemsiz kabul etmişler ve >100 mg/dL CRP düzeyinin ise lokal doku nekrozuyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Açık cerrahi yapılanlarda ve açık cerrahiye dönüştürülen vakalarda ortalama CRP düzeyi 127-132 mg/L olarak, laparoskopik cerrahi yapılanlardan (37.0 mg/L) yüksek bulunmuştur (7).

Bu çalışmada da yukarıdaki sonuçlarla uyumlu olarak ağrı başlangıcının 1. gününde ortalama CRP düzeyi akut kolesistit grubunda 59,70 mg/L, semptomatik kolelitiazisde ise 23,10 mg/L olarak ölçülmüştür. Ampiyem ve perforasyon tespit edilen hastalarda ise ortalama serum CRP düzeyi 73,8 mg/L olarak hesaplanmıştır.

Janicki ve ark. laparoskopik kolesistektomi ile açık kolesistektomi operasyonları sırasında doku zararlanması arasındaki farkı araştırdıkları çalışmalarda CRP düzeylerinin açık kolesistektomi yapılanlarda laparoskopik kolesistektomi yapılanlardan üç kat yüksek bulmuşlardır (46).

Haley ve ark. yaptığı çalışmada operasyon öncesi serum CRP düzeyleri arasında fark olmayan laparoskopik ve açık cerrahi yapılmış hastalarda cerrahi sonrası, CRP düzeylerinin, açık kolesistektomi yapılmış hastalarda artmış olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca ameliyat sonrası beyaz küre sayısında, vücut ısısında ve hastanede kalım süresinde de açık cerrahi yapılmış olanlarda artış olduğu gösterilmiştir (47). Bizim çalışmamızda da hastaların 7 gün sonra bakılan serum CRP düzeyi ortalaması açık kolesistektomi yapılanlarda laparoskopik cerrahi uygulananlara göre çok daha yüksek tespit edilmesi bu literatür bilgisi ile uyumludur.

PCT enflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan, özellikle bakteriyel enfeksiyon ve sepsiste yapımı uyarılan bir belirteçtir (39). Bakteriyel invazyonla paralel olarak yükselen PCT değerinin CRP'den daha hızlı normal değere döndüğü kaydedilmiştir (48)

Meisner ve ark. çalışmasında, enflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında; PCT'nin enflamasyondan 3 saat sonra artmaya başladığı ve 24 saat sonra ilk pik değerini yaptığı belirtilmiştir. CRP'nin ise PCT'den yaklaşık 20 saat sonra pik değerine ulaştığı kaydedilmiştir (49).

PCT konsantrasyonu sistemik enflamasyonun şiddetiyle yakın ilişkilidir. Devamlı artan PCT düzeyleri sistemik enflamasyonun hafiflediğini, enfeksiyonun kontrol altına alınmadığını veya tedavi önlemlerinin yetersiz olduğunu gösterir. Kardiyojenik şok, erken cerrahi sonrası periyod, politravma gibi nonenfeksiyöz

durumlar PCT'nin spesifitesini sınırlar. Bununla birlikte bu gibi durumlarda diğer enflamasyon parametrelerine göre daha düşük düzeyde arttığı görülebilir (39).

Bu çalışmada PCT düzeyleri enflamasyonun şiddetiyle paralel olarak, enflamasyonun yanında bakteriyel enfeksiyonun da rol oynadığı akut kolesistit hastalarında (ortalama 3,20ng/mL), semptomatik kolelitiazis hastalarına (ortalama 1,78ng/mL) göre daha yüksektir. Çalışmamız bu literatür bilgisiyle uyumlu bulunmuştur.

Akut nekrotizan pankreatitte hastaların günlük serum PCT düzeylerinin belirgin ve devamlı yükselmesinin pankreatik nekrozun sekonder enfeksiyonlarını tespit etmede güvenilir olabileceğini bildiren yayınlar vardır (50-52).

Olah ve ark. yaptıkları çalışmada yükselmiş serum PCT düzeylerinin (>2 ng/mL) enfekte pankreatik nekrozu gösterebileceğini ancak daha düşük değerlerin lokal sepsis ihtimalini dışlamadığını belirtmişlerdir (53).

Bu çalışmada ampiyem ve perforasyon tespit edilen hastalarda serum PCT düzeyinin yüksek olması PCT'nin akut kolesistitin enfeksiyöz komplikasyonlarını tespit etmede yardımcı olabileceği yönündeki çalışmalara ışık tutabileceğini düşündürmektedir.

Cerrahi şekilleri arasında karşılaştırma yapıldığında 7 gün sonra bakılan PCT değerinin CRP de olduğu gibi yüksek bulunmasının, yukarıda bahsedilen literatür bilgisi ile uyumlu olarak, açık cerrahi yapılanlarda artmış stres cevabını yansıttığı düşünülmektedir (39, 46, 47).

Akut kolesistit hastalarının %30-70'inde safra kültür sonuçları pozitifdir. Kronik kolesistitte ve safra koliği nedeniyle ameliyat edilenlerde bu oran %20-50'dir. Akut kolesistitli hastaların safrasında bakteri varlığı mortalite ve morbidite için önemli bir kaynaktır. Bu mikroorganizmalar en sık yara enfeksiyonlarına yol açarlar (2). Çalışmamızda safra kültürleri yapılmadığından hastalardaki bakteriyel enfeksiyon oranı konusunda yorum yapılamamaktadır.

Akut kolesistit tedavisinde vakaların çoğunun steril olmasına rağmen sistemik antibiyotiklerin başlanması standart hale gelmiştir. Bazı ülkelerde ise antibiyotiklerin safra taşı hastalıklarında sadece septik komplikasyonların varlığında, yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda tercih edildiği bildirilmektedir (4). Bu çalışmada akut kolesistit kabul edilen hastaların hepsinde erken dönemde antibiyotik (sefalosporin) başlanmış olması çalışmada yer alan hastaların sadece bir tanesinde

ameliyat sonrası komplikasyon (yara yeri enfeksiyonu) gelişmiş olmasında ve komplikasyonların daha sınırlı olmasında etken olabilir.

Safra kesesi taş hastalığından kaynaklanan ölüm oranının %1'den daha az olduğu belirtilmiştir (2). Çalışmamızda sadece bir ölümlü vaka tespit edilmiştir. Bu hastanın mevcut kardiyak hastalıkları nedeniyle operasyona alınmadığı ve medikal tedavi sırasında gelişen akut akciğer ödemi nedeniyle öldüğü belirlenmiştir. Safra taşına bağlı bir komplikasyon nedeniyle ölüm tespit edilmemiştir.

1970 -1980 yıllarında akut kolesistit tedavisinde erken cerrahi lehine belirgin bir artış olmuştur. Geciktirilmiş cerrahi özellikle 65 yaş üstü hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (54-56).

Günümüzde kolelitiaziste standart operatif yaklaşım giderek laparoskopik cerrahiye dönmüştür. Laparoskopik cerrahide artan deneyim ve teknik ilerlemelerle erken kolesistektomide altın 72 saat yeniden önem kazanmıştır (4).

Ancak laparoskopik cerrahinin %10-50 arasında değişen açık cerrahiye döndürme oranlarından bahsedilmektedir. Bunların %50'den fazlasının sebebi yoğun yapışıklıklardan dolayı anatominin açıkça ortaya konamaması, kesi ve ayırmaların yapılamamasıdır. Bazı hastalarda ise operasyonda tespit edilen komplikasyonlar ve açıklanamayan bulgulardır. Erkek cinsiyet, karında hassasiyet, önceki üst karın operasyonları, USG de safra kesesi duvar kalınlığında artma, 60 yaş ve üzeri hasta ve akut kolesistit tablosunda olma gibi 6 parametreden oluşan bir risk skoru geliştiren Kama ve arkadaşları bu skoru açık cerrahiye döndürme riskini belirlemede etkili bulmuşlardır (57).

Bu çalışmada yukarıda bahsedilen skorla uyumsuz olarak tespit edilen üç perforasyon hastasından bir tanesi erkektir. Yine iki ampiyem hastasının bir tanesi erkektir.

Bu açık cerrahiye döndürme oranı; semptomların süresinin uzunluğu, yüksek BK sayısı, yüksek ALP düzeyi ve yüksek APACHE II skoru (acute physiology and chronic health evaluation) ile ilişkili olarak arttığı literatürde yer alan bilgiler arasındadır (4).

Bu çalışmada 72 saat içinde operasyona alınan 13 hastanın 10 tanesine açık kolesistektomi yapılmış olması hastanemizde erken dönemde hastalarda açık kolesistektominin tercih edildiğini ve bu komplikasyon tespit edilmiş hastalarda açık cerrahi yapıldığını göstermektedir. Laparoskopik kolesistektomiye alınan hastalarda açık kolesistektomiye dönüştürme oranının çalışmamızda %0 tespit edilmesi

hastaların operasyon için uygunluğunu belirlemede başarılı olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmadaki perforasyon tespit edilen üç hastanın iki tanesine açık kolesistektomi uygulanmıştır. Semptomatik kolelitiazis olarak değerlendirilip laparoskopik olarak cerrahi yapıp perforasyon tespit edilen bir hastada operasyon başarılı olarak tamamlanmıştır.

Açık kolesistektomi yapılan hastalarda PCT değerinin yüksek olması laparoskopik cerrahi sırasında karşılaşılan döndürme oranlarının azaltılmasında CRP ile birlikte bir prediktif faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma daha etkili sonuçların kaydedilmesi için komplikasyonlu kolesistit hastalarının daha çok olduğu geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutabilir.

SONUÇLAR

1. Fizik muayene bulguları safra kesesinde gangren ve perforasyon tanısında yetersiz kalmaktadır.
2. Akut kolesistit hastaları safra koliği nedeniyle yatırılan hastalardan daha erken cerrahiye alınmaktadır.
3. Erken dönemde cerrahi uygulanan hastalarda açık kolesistektomi daha sıklıkla uygulanmaktadır.
4. Safra kesesi perforasyonu veya ampiyemi gibi kolesistit komplikasyonlarında açık cerrahi tedavi tercih edilmektedir.
5. Ameliyat edilen akut kolesistit ve kolelitiazis hastaları arasında hastanede kalış süreleri arasında belirgin bir fark yoktur.
6. Safra koliği nedeniyle ameliyat edilen hastaların %90'ında kronik kolesistit vardır.
7. Akut kolesistitte BK yükselmektedir. Ancak komplikasyonları belirlemede yetersizdir.
8. Akut kolesistitte serum CRP düzeyleri yüksektir.
9. Açık kolesistektomi yapılan hastalarda cerrahi sonrası serum CRP düzeyleri yükselmektedir.
10. Akut kolesistit hastalarında serum PCT düzeyi semptomatik kolelitiazis hastalarından yüksektir.
11. Ampiyem ve perforasyon gibi kolesistit komplikasyonlarında hastaların serum PCT düzeyi yüksektir.
12. Serum PCT düzeylerinin ölçümü kolesistit komplikasyonlarını belirlemede CRP ile birlikte kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ziessman HA. Acute cholecystitis, biliary obstruction, and biliary leakage. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 279-96.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Sanaç Y, Safra Kesesi Hastalıkları. In: Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi. Güneş kitapevi ltd. şt. Ankara* 1991; 943–956.
6. Way LW. Biliary Tract. In: Way WL (ed). *Current Surgical Diagnosis and Treatment (IX ed)* 1991, pp, 527.
7. Schafer M, Krahenbühl L, Büchler MW. Predictive factors for the type of surgery in acute cholecystitis. *Am J Surg.* 2001; 182: 291 -97.
8. Meisner M, Reinhart K. Diagnosis of sepsis: the role of parameters of the inflammatory response. *NVCI* 2001; 5: 41-45.
9. Hawn MT. Biliary Anatomy And Physiology. In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds). *Surgery: Scientific Principles And Practice.*(III ed) Philadelphia 2001, pp, 1001-10.
10. İnsel H, Göksoy E.Safra Kesesi ve Safra Yollarının Anatomisi. In: Aybar S(ed). *Genel Cerrahi. Nobel Kitabevi. İstanbul* 1991; 328 -59.
11. 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.

12. Berk RN, Armbuster TG, Saltzstein SL. Carcinoma in the porcelain gallbladder. *Radiology* 1973; 106: 29-31.
13. 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.
14. Toouli J. The function of the biliary tract and factors in the production of biliary pain. In: Blumgart L.H, Fong Y (eds). *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 2002, pp.121-135.
15. Akhan O. Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları Tanı ve tedavisinde Radyolojik Yöntemler. In: Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi*. Güneş kitapevi ltd. ş. Ankara 1991; pp. 931-943.
16. 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.
17. Everhart JE, Khare M, Hill M, et al. Prevalance and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117: 632-9.
18. Van Weelde BJ, Oudkerk M, Koch CW. Ultrasonography of aute cholecystitis: clinical and histoatological correlation. *Diagn İmaging Clin Med* 1985; 55. 190-5.
19. 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.
20. Ralls PW. Real-time sonography in suspected acute cholecystitis. Prospective evaluation of primary and secondary signs. *Radiology* 1985; 155: 767-71.
21. 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.
22. Stefanidis D, Sirinek KR, Bingener J. Galbladder perforation: Risk factors and outcome. *J Surg Res*. In pres, Corrected Prof, Available online 18 January 2006.
23. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; 8: 158-65.
24. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. *Patology* 1991; 23: 118-24.
25. Yücel T, Yaylı G, Dolapçioğlu N ve ark. Büyük cerrahi müdahalelerden sonra serum interlökin-6 değerinin, hasta prognozu ile ilişkisi. *Ulusal Travma Dergisi* 1995; 1(1): 38-42.

26. Kushner I. Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9: 191-6.
27. Whicher JT, Dieppe PA. Acute phase proteins. *Clin Immuno Allergy* 1985; 5: 425-46.
28. Saez-Lioens X, Lagrutt F. The acute phase host reaction during bacterial infection and clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-7.
29. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology today* 1994; 15: 81-88.
30. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995; 13: 32-7.
31. Clyne B, Olshake JS. The c-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-25.
32. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of c-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 8: 735-46.
33. Chung JL, Kong MS, Lin SL, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in children with perforated appendicitis. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 529-31.
34. Rosalki SB. C-reactive protein. *Int J Clin Pract* 2001; 55(4): 269-70.
35. Mustard RA, Bohnen JMA, Haseeb S, et al. C-reactive protein levels predict postoperative septic complications. *Arch Surg* 1987; 122: 69-73.
36. Chi CH, Shiesh SC, Chen KW, et al. C-reactive protein for the evaluation of acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 254-6.
37. Oosterhuis WP, Zwinderman AH, Teeuwen M, et al. C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Surg* 1993; 159: 115-9.
38. Chen SC, Wang SM. C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 101-3.
39. Meisner M. Procalcitonin: A new and innovative parameter in diagnosis of infection. *BRAHMS Diagnostica*. Berlin 1996; 162-183.
40. Ghillani PP, Matte P, Troalen F, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res*. 1989; 49(23): 6845-51.
41. Dandone P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.
42. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-18.

43. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-512.
44. Bingener J, Schwesinger WH, Chopra S, Richards ML, Sirinek KR. Does the correlation of acute cholecystitis on ultrasound and at surgery reflect a mirror image? *The American Journal of Surgery* 2004; 188: 703-7.
45. Al- Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assesment of acute pancreatitis. *Clinica Chimica Acta* 2005; 363: 26-48.
46. Janicki K, Bicki J, Radzikowska E, Pictura R, Mady B, buradan F. C-reactive protein(CRP) as a response to postoperative stres in laparaskopic cholecystesctotomy using the abdominal wall lift, with performed pneumoperitoneum(CO2), and in open cholecystectomy. *Ann univ Mariae Curie Sklodowska* 2001; 56: 397-402.
47. Haleyy A, Bin G, Gold-Deutsch R, et al. Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomi. *Surg Endosc* 1995; 9: 280-2.
48. Monnoret G, İsaac C, Laroche b et al. Procalcitonin and c-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Pediatr* 1997; 86: 209-12.
49. Meisner M, Reinhart K. Diagnosis of sepsis: the role of parameters of the inflammatory response. *NVCİ* 2001; 5: 41-5.
50. Riche FC, Cholley BP, Lainse MJ, et al. İnflammatory cytokines, C-reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 257-62.
51. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J: Diagnostic relevance of procalcitonin, İL -6, and SICAM -1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *İnt J Pancreatol* 2000; 28: 41-9.
52. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis *Gut* 1997; 41: 832-40.
53. Olah A, Belagyi T, İssekutz . Clinical Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 209-69.
54. Jarvinen HJ, Hastbacka J. Early cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Ann Surg* 1980; 191: 501-5.
55. Linden Wvd, Sunzel H. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. A controlled clinical trial. *Am J Surg* 1970; 120. 7-13.

56. Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S. Acute cholecystitis treated by early and delayed surgery. A controlled clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 673-8.
57. Kama NA, Koloğlu M, Doğanay M, Reis E, Atlı M, Dolapçı M. A risk score for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *The American Journal of Surgery* 2001; 181: 520-5.

EKLER

Ek Tablo I : Hastalara İlişkin Bilgi Formu

Dosya No :
Adı / Soyadı :
Yaş / Cinsiyet :
Şikayet :
Hikaye :
Özgeçmiş :
Fizik muayene :

Laboratuvar bulguları :

Biyokimya :

1., 3. ve 7.gün serum PCT :

1., 2. ve 7.gün serum CRP :

1., 3. ve 7.gün beyaz küre:

Batın USG :

Tedavi şekli:

Cerrahi tanı:

Patoloji raporu sonucu:

Klinik takip ve sonuç:

Ek TabloII: Grup 1 ve II hastalarının isim ve dosya numarası

isim	dosya no
DE	1439107
DK	1326043
ÖK	1328329
MK	1315295
YU	1342538
GK	1438955
FK	1325290
EK	1308970
HP	1392288
HŞ	1423638
MK	1251362
AE	1284079
NÇ	1314364
ZY	1430603
ZÜ	1297138
SD	1427285
HV	1428824
FY	1429990
HÖ	1333576
KD	1424838
MB	1344991
HY	1243139
KŞ	1373009
MB	1275039
AA	1152679
MD	1379304
ÜA	1414000
MK	1391005
DY	1385662
RK	1235209
AK	1430512
AD	1425449
AE	1430527
CA	1314218
SD	1430502
MÖ	1250921
YK	1050781
SK	1439214
PY	
RT	1343784

Ek Tablo III: Grup III hastaların verileri

No	Adı Soyadı	Cins	Yaş yıl	Kontrol PCT ng/ml	Kontrol CRP mg/L
1	K.L.	K	35	0,405	0,6
2	M.K.	K	45	0,402	1
3	Ş.M.	E	32	0,142	1,3
4	K.D.	E	51	0,353	0,5
5	E.G.	E	53	0,467	0,3
6	Z.A.	K	36	0,456	0,3
7	A.K.	K	47	0,612	0,8
8	O.Ş.	E	38	0,332	0,5
9	Y.G.	K	36	0,394	0,5
10	H.D.	E	38	0,465	0,6
11	A.T.	E	39	0,274	0,7
12	İ.A.	E	33	0,132	0,6
13	A.V.	K	38	0,411	0,3
14	S.Ç.	K	56	0,397	1,2
15	A.K.	E	30	0,354	0,7
16	M.Y.	E	35	0,289	0,2
17	M.M.	K	45	0,476	0,4
18	N.K.	K	28	0,129	0,1
19	S.Y.	E	37	0,232	1,2
20	H.Ş.	E	51	0,332	0,9

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Esengül TAYMUŞ'a ait **Akut Kolesistitte Serum Prokalsitonin Düzeyi İle Serum C-Reaktif Protein Düzeyinin Karşılaştırılması** adlı çalışma, jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir

11.4.2006

Prof.Dr.Erdoğan M.SÖZÜER.....

Prof.Dr.Emrullah BAŞAR.....

Doç.Dr.İbrahim İKİZCELİ(Danışman).....

Doç.Dr.Levent AVŞAROĞULLARI.....

Yrd.Doç.Dr.Polat DURUKAN.....