T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

AKUT KOLESİSTİTLİ HASTALARDA SERUM TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-1 (TREM-1) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa Ahmet BULUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

AKUT KOLESİSTİTLİ HASTALARDA SERUM TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-1 (TREM-1) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa Ahmet BULUT

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İsmail HASIRCI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA - 2026

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın her aşamasında bilgi, deneyim ve akademik birikimlerini benimle paylaşarak yol gösteren; bilimsel disiplin ve cerrahi bakış açısının şekillenmesinde büyük katkıları bulunan Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Ali Eryılmaz'a, mesleki duruşu, cerrahi vizyonu ve eğitici kişiliği ile örnek aldığım duayen hocam Prof. Dr. Adil Kartal'a, bilime yaklaşımımı derinleştiren, akademik düşünce yapımın gelişmesine katkı sağlayan; kimi zaman bir hoca, kimi zaman bir baba gibi her zaman yanımda olan Prof. Dr. Osman Doğru'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinin planlanmasından yürütülmesine, sonuçların değerlendirilmesinden bilimsel olgunluğa erişmesine kadar her aşamada rehberliğini ve desteğini esirgemeyen; bilgi ve tecrübesiyle çalışmama yön veren tez danışmanım Doç. Dr. İsmail Hasırcı' ya şükranlarımı arz ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan; her koşulda maddi ve manevi desteklerini daima hissettiren babam Durşen Bulut ve annem Ayşe Bulut'a, her zaman yanımda olduklarını hissettiren ablam Melike Bulut Karakuş, ağabeyim Alper Karakuş ve kardeşim Zeynep Bulut'a sonsuz teşekkür ederim.

Yoğun ve zaman zaman yıpratıcı geçen bu süreçte, yüzünden eksik olmayan gülümsemesi; anlayışı, sabrı ve desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Merve Bulut'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm bu katkı ve destekler, bu tezin ortaya çıkmasında belirleyici olmuş; akademik ve mesleki gelişimimde önemli bir basamak teşkil etmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İ**

İÇİNDEKİLER ..... **İİ**

KISALTMALAR ..... **İİİ**

TABLO LİSTESİ ..... **İV**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **V**

ÖZET ..... **Vİ**

ABSTRACT ..... **Vİİİ**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI *3*

2.1.1. Tarihçesi 3

2.1.2. Embriyoloji 4

2.1.3. Histoloji 5

2.1.4. Anatomi 6

2.1.5. Fizyoloji 8

2.2. SAFRA TAŞLARI VE SAFRA TAŞI OLUŞUMU *10*

2.3. BİLİYER KOLİK *13*

2.4. AKUT KOLESİSTİT *13*

2.4.1. Epidemiyoloji 13

2.4.2. Patogenez 13

2.4.3. Klinik Bulgular ve Tanı 14

2.4.4. Laboratuvar bulgular 15

2.4.5. Akut kolesistit görüntüleme bulguları 16

2.4.6. Akut kolesistit şiddet değerlendirme kriterleri 18

2.4.7. Akut kolesistitin komplikasyonları 19

2.4.8. Tedavi 21

2.5. TREM-1 ..... *23*

2.6. sTREM-1 ..... *24*

3. MATERYAL VE METOT **26**

3.1. ETİK KURULU ONAMI *26*

3.2. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ *26*

3.3. HASTALAR *26*

3.4. TREM-1 DEĞERİ ÖLÇÜMÜ *27*

3.4.1. Kan Örneklerinin Alınması 27

3.4.2. Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar 27

3.4.3. TREM-1 Analizi 27

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ *28*

4. BULGULAR **30**

5. TARTIŞMA **36**

6. SONUÇLAR **39**

7. KAYNAKÇA **40**

KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz
ALT : Alanin Aminotransferaz
AST : Aspartat Aminotransferaz
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CCK : Kolesistokinin
CD354 : Cluster of Differentiation 354
CRP : C-Reaktif Protein
DAP12 : DNAX-Activating Protein of 12 kDa (DNAX-Aktivasyon Proteini, 12 kilodalton)
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi)
ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
FiO_2 : Solunan Oksijen Fraksiyonu
GGT : Gama Glutamil Transferaz
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör)
HDL : High-Density Lipoprotein
HIDA : Hepatobilier İminodiasetik Asit Sintigrafisi
IL : İnterlökin
INR : International Normalized Ratio (Uluslararası Düzeltilmiş Oran)
mRNA : Messenger Ribonucleic Acid (Mesajcı Ribonükleik Asit)
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKP : Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
NLR : Nötrofil Lenfosit Oranı
PaO_2 : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PCT : Prokalsitonin
PRR : Pattern Recognition Receptor (Patern Tanıma Reseptörü)
SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
sTREM-1 : Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (Çözünür TREM-1)
TG18 : Tokyo Guidelines 2018 (Tokyo Kılavuzları 2018)
TLR : Toll-Like Receptor (Toll Benzeri Reseptör)
TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TREM-1 : Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1
VIP : Vazoaktif İntestinal Peptid
WBC : White Blood Cell (Beyaz Küre / Lökosit Sayısı)
WMA : World Medical Association (Dünya Tıp Birliği)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik Bilgiler 30
Tablo 2. Kolesistit Hastaları Demografik Bilgileri 31
Tablo 3. Gruplara Göre Demografik Bilgiler 33
Tablo 4. Korelasyon Analizi 34
Tablo 5. Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizleri 34
Tablo 6. Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi 35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Safra kesesi embriyolojisi (16).....5
Şekil 2: Safra kesesi histolojisi (22) 6

ÖZET

AKUT KOLESİSTİTLİ HASTALARDA SERUM TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-1 (TREM-1) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akut kolesistit, acil cerrahi kliniklerinde sık karşılaşılan ve klinik seyri hafif inflamasyondan organ yetmezliğine kadar değişebilen bir patolojidir. Tanı ve şiddet tayininde Tokyo Kılavuzları 2018 (TG18) esas alınsa da yeni ve güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı; inflamatuar yanıtta önemli rolü olan Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) düzeylerinin akut kolesistit tanısında ve hastalığın şiddetinin (evrelemesinin) belirlenmesindeki tanısal değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışma, etik kurul onayı ile SBÜ Konya Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya TG18 kriterlerine göre akut kolesistit tanısı alan 63 hasta ve 31 sağlıklı gönüllü (toplam 94 katılımcı) dahil edildi. Kolesistitli hastalar TG18 şiddet kriterlerine göre Hafif (n=23), Orta (n=21) ve Ağır (n=19) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm katılımcıların serum TREM-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü ve gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 54 yıl olup %68,09'u kadındı. Akut kolesistit gruplarında C-reaktif protein (CRP) ve lökosit (WBC) değerleri, kontrol grubuna göre ve hastalık şiddeti arttıkça istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). Ancak serum TREM-1 düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubu (medyan 121,37 pg/mL) ile akut kolesistitli hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde, kolesistitin şiddet evreleri (Hafif: 135,28; Orta: 143,22; Ağır: 127,97 pg/mL) arasında da TREM-1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Regresyon analizlerinde TREM-1'in kolesistit varlığını veya şiddetini öngördüğüne dair kanıt elde edilemedi.

Sonuç: Çalışmamızda, klasik inflamatuar belirteçler (CRP ve WBC) akut kolesistit tanısı ve evrelemesiyle uyumlu sonuçlar verirken; serum TREM-1 düzeylerinin bu hastalıkta tanısal veya prognostik bir değeri olmadığı saptanmıştır. Bu

durum, akut kolesistitin erken dönem patogenezinin sistemik bakteriyel sepsisten ziyade lokal mekanik/kimyasal inflamasyona dayanması ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut kolesistit, TREM-1, Tokyo Kılavuzları 2018.

ABSTRACT

Evaluation of Serum Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) Levels in Patients with Acute Cholecystitis

Objective: Acute cholecystitis is a common condition encountered in emergency surgical practice, with a clinical spectrum ranging from mild inflammation to severe disease accompanied by organ failure. Although the Tokyo Guidelines 2018 (TG18) are widely used for diagnosis and severity assessment, there is still a need for novel and reliable biomarkers. The aim of this study was to investigate the diagnostic value of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1), which plays a key role in the inflammatory response, in the diagnosis of acute cholecystitis and in determining disease severity (staging).

Materials and Methods: This prospective study was conducted at the General Surgery Department of University of Health Sciences Konya City Hospital after approval by the local ethics committee. A total of 94 participants were included, comprising 63 patients diagnosed with acute cholecystitis according to TG18 criteria and 31 healthy controls. Patients with acute cholecystitis were classified into three groups based on TG18 severity grading: mild (n=23), moderate (n=21), and severe (n=19). Serum TREM-1 levels were measured in all participants using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, and statistical analyses were performed to evaluate differences between groups.

Results: The mean age of the participants was 54 years, and 68.09% were female. C-reactive protein (CRP) and white blood cell (WBC) counts were significantly higher in the acute cholecystitis groups compared with the control group and increased significantly with disease severity ($p<0.001$). However, no statistically significant difference was observed in serum TREM-1 levels between the control group (median 121.37 pg/mL) and the acute cholecystitis groups ($p>0.05$). Likewise, TREM-1 levels did not differ significantly among the severity grades of cholecystitis (mild: 135.28; moderate: 143.22; severe: 127.97 pg/mL). Regression analyses revealed no evidence that TREM-1 could predict the presence or severity of acute cholecystitis.

Conclusion: While conventional inflammatory markers such as CRP and WBC were consistent with the diagnosis and severity grading of acute cholecystitis, serum TREM-1 levels did not demonstrate diagnostic or prognostic value in this disease. This finding may be attributed to the fact that the early pathogenesis of acute cholecystitis is primarily driven by local mechanical and chemical inflammation rather than systemic bacterial sepsis.

Keywords: Acute cholecystitis; TREM-1; Tokyo Guidelines 2018.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi, karaciğerin sağ lobunun alt kısmında yerleşmiş, armut biçiminde, içi boş bir organdır. Temel görevi, karaciğer tarafından sentezlenen safrayı depolamak ve sindirim sırasında kontrollü bir şekilde ince bağırsağa aktarmaktır. Karaciğerde üretilen safra, hepatik kanal aracılığıyla sistik kanala, oradan da safra kesesine iletilerek depolanır (1).

Safra kesesi hastalıkları Amerika'da nüfusun yaklaşık %15'ini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (2). Türkiye'de safra taşı prevalansına yönelik araştırmalar sınırlı sayıdadır. 2008 yılında Tokat ilinde erişkin bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, kolelitiazis görülme oranı %7,5 olarak bildirilmiştir (3).

Safra taşı bulunan bireylerin büyük kısmı herhangi bir semptom göstermese de tanı konulduktan sonraki beş yıl içinde yaklaşık %10'unda ve yirmi yıl içinde %20'sinde klinik belirtiler ortaya çıkabilmektedir (4).

Safra taşları, metabolik, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle oluşur ve boyutları kum tanesinden birkaç santimetreye kadar değişebilir. Safra kesesinde bulunan bu taşların tamamı semptomatik değildir; ancak bazı durumlarda taşlar sistik kanalda tıkanıklığa yol açarak safra akışını engeller. Bu tıkanıklık, safra kesesinde basınç artışına neden olarak klasik biliyer kolik ağrısının gelişmesine sebep olur. Sistik kanalın birkaç saatten uzun süre tıkanması ise akut kolesistite neden olabilir (4).

Akut kolesistitli hastaların çoğunda sağ üst kadran veya epigastrik bölgede karın ağrısı görülür ve bazen ataklar halinde gelen kolik tarzı ağrılar, özellikle yağlı yemeklerden sonra ortaya çıkar. Hastalar ağrının gece uykusunu böldüğünü belirtebilir; bulantı, kusma ve iştahsızlık da sık görülen eşlik eden şikayetlerdir. Fizik muayenede taşikardi, ateş ve sağ üst kadranda hassasiyet ile Murphy belirtisi görülebilir (5).

Akut kolesistit tanısı, hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır; tanıyı kesinleştiren veya dışlayan tek bir parametre bulunmamaktadır. Tokyo Kılavuzu 2018'e göre ise akut kolesistit, hastalığın süresi, organ yetmezliği varlığı, fizik

muayene bulguları, laboratuvar testleri ve görüntüleme sonuçları dikkate alınarak şiddetine göre sınıflandırılmaktadır (6).

Akut taşlı kolesistitin temel tedavisi kolesistektomidir ve cerrahi zamanlaması tartışmalı olsa da erken cerrahi genel olarak tercih edilmektedir. Cerrahi riski yüksek hastalarda antibiyotik tedavisi ve safra kesesi drenajı uygulanabilir; inflamasyon düzeldikten sonra riski azalan hastalar ise tekrarlayan semptomları önlemek amacıyla elektif kolesistektomiye yönlendirilmelidir (7).

TREM-1, nötrofiller ve monositler üzerinde eksprese edilen ve inflamatuar yanıtın güçlenmesinde rol oynayan bir reseptördür. Yapılan çalışmalar, TREM-1 aktivasyonunun doğrudan antimikrobiyal etki göstermediğini ancak IL-8, TNF-α ve GM-CSF gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini artırdığını, buna karşılık IL-10 üretimini baskıladığını göstermiştir. Bu bulgular, TREM-1'in enfeksiyonlara karşı erken ve adaptif bağışıklık yanıtlarında önemli bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır (8).

Akut kolesistitte, IL-1, IL-8 ve TNF-α düzeylerindeki artış ile IL-10 düzeyindeki düşüş, safra kesesinde gelişen inflamasyonun temel nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. IL-1 ve IL-8 üretimi, IL-6 ve TNF-α tarafından indüklenir; bu durum, TREM-1 reseptörünün akut kolesistit patogenezinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (9).

Sonuç olarak, TREM-1'in hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar roller üstlendiği bilinmektedir. Literatürde, TREM-1'in inflamatuar yanıtlarla ilişkisini inceleyen çalışmalar yer almakla birlikte, akut kolesistit ile bağlantısını araştıran veya bu hastalığın tanı ve evrelemesinde kullanımını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızın amacı, inflamatuar süreçlerle ilişkili bir biyobelirteç olarak kabul edilen TREM-1'in akut kolesistitin tanı ve evrelemesinde potansiyel bir gösterge olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI

2.1.1. Tarihçesi

Karaciğer ve biliyer sistem, insanlık tarihinin en eski gözlemlerinde yer almıştır. M.Ö. 2000 civarında Babilliler, safra kesesi ile sistik, hepatik ve ortak safra kanallarını tanımlamıştır. M.S. 900 civarında yaşamış bir Fars hekim, sığırlarda safra taşlarını gözlemlemiş ve bunların yalnızca epilepsi tedavisinde yararlı olduğunu belirtmiştir. O dönemde safra taşlarının patolojik bir durum olduğu düşünülmemiş, tamamen tesadüfi bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Bu anlayış, ikinci yüzyılın Yunan hekimi Galen 'in karaciğeri canlı yaşamın merkezi, damarların kaynağı ve kan üreten organ olarak tanımlayan öğretileriyle desteklenmiştir. 1341 yılında Padua Üniversitesi tıp profesörü Gentile da Foligno, otopsi sırasında insan safra taşlarını raporlamış; 1609'da Schenk ise safra taşlarının şekil, renk ve sayıları ile yol açtığı kusma, bulantı, karın ağırlığı, organ tıkanıklığı, inflamasyon, tedavi edilemeyen sarılık ve psikolojik etkiler gibi bulguları ayrıntılı olarak tanımlamıştır. Geçmişte safra yolu hastalıklarının semptomları genellikle yanlış yorumlanmış ve peptik ülser, tekrarlayan apandisit veya diğer intraabdominal hastalıklarla karıştırılmıştır. Tedavi yaklaşımları ise taşları çözmeye veya safra kesesinden atılımını teşvik etmeye yönelikti; ayrıca safradaki durgunluğu önlemeye yönelik uygulamalar da yapılmaktaydı. Bu amaçla Carlsbad, Marienbad, Kissingen, Harrowgate ve Bath gibi mineralli su kaynakları (özellikle magnezyum sülfat açısından zengin) popüler hale gelmiş ve karaciğer rahatsızlığı veya kolik yaşayan hastalar bu "şifalı sularda" tedaviye yönlendirilmiştir. Ancak ölüm sonrası otopsi bulguları ile klinik belirtiler arasındaki doğru ilişki ancak Morgagni'nin 18. yüzyılın sonlarında yayımlanan çalışmaları ile kurulabilmiş; bu döneme kadar birçok kişi safra yolu hastalığı nedeniyle teşhis edilmeden acı çekmiş ve yaşamını yitirmiştir (10).

1600'lü yıllarda bazı araştırmacılar, hayvanların safra kesesi olmadan yaşayabileceğini göstermiş; 18. yüzyıl ortalarında ise Jean Louis Petit, kolesistektomi için ilk cerrahi yöntemleri tanımlamış olsa da bu buluşlar 19. yüzyıla kadar geniş ilgi uyandırmamıştır (11).

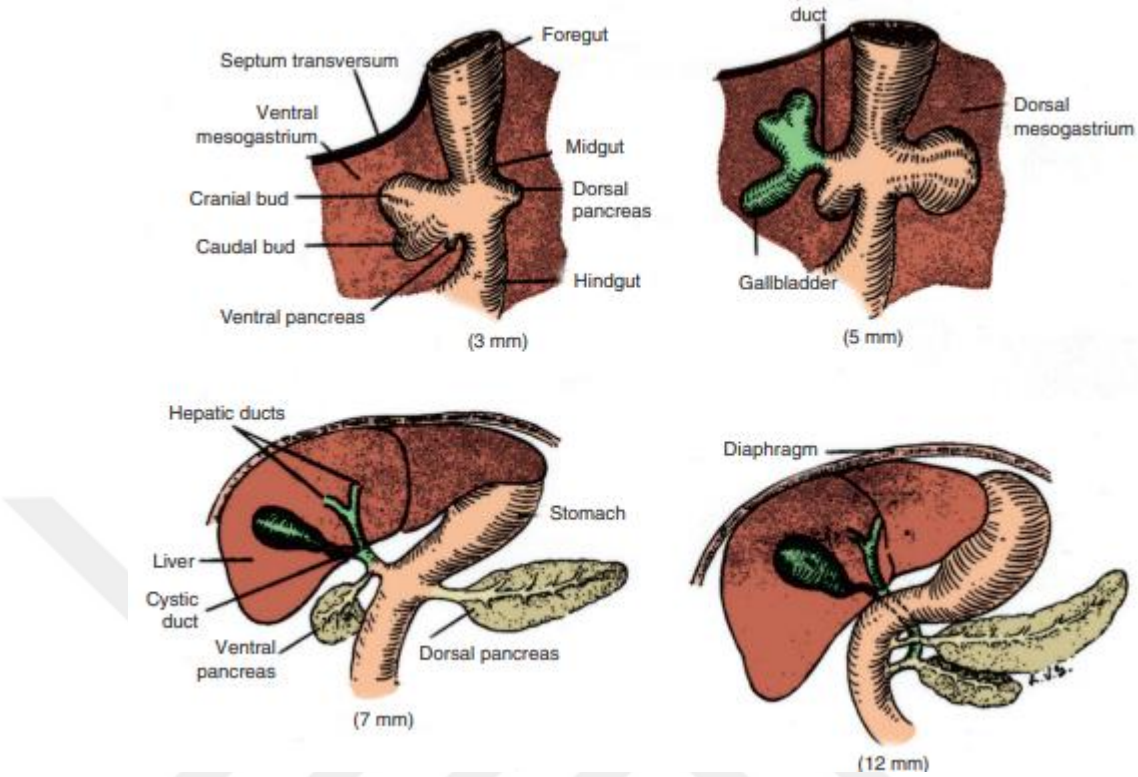
1882 yılında Berlin'deki Lazarus Hastanesi'nde görevli Alman cerrah Carl Johann August Langenbuch, uzun süredir kolelitiazis nedeniyle şikayetleri olan bir hastada başarılı bir kolesistektomi gerçekleştirmiştir. Bu operasyon, safra kesesinin tamamen çıkarılmasının semptomatik kolelitiazis için kalıcı bir çözüm olarak benimsenmesini sağlamıştır. Laparoskopik kolesistektomi ise 1985 yılında Almanya'da Erich Mühe tarafından başlatılmıştır (11).

2.1.2. Embriyoloji

Safra kesesi, karaciğer ve pankreas gibi organlarla ortak bir embriyolojik kökene sahiptir. Gebeliğin yaklaşık 18. gününde, ön bağırsak endoderminin posteroventral kısmından hepatik divertikül meydana gelir. Bu yapı, zamanla septum transversum mezenşimi içine doğru uzanır. Divertikülün gelişimi sırasında, hücrelerin farklılaşması sonucu hem karaciğer hem de safra yolları sisteminin ilk taslakları ortaya çıkar. Bu dönemde karaciğerin ve safra kesesinin gelişimi, endoderm ve mezenşim arasındaki yakın etkileşimle şekillenir (12) (Şekil 1).

Hepatik divertikül iki ana bölüme ayrılır: kranial (pars hepatika) ve kaudal (pars sistika). Kranial kısım ilerleyen süreçte karaciğer parankimini ve intrahepatik safra kanallarını oluştururken, kaudal kısım safra kesesi, sistik kanal ve ekstrahepatik safra yollarının gelişiminden sorumlu olur. Ayrıca ventral pankreas da bu bölgeden köken alır. Bu gelişim evresinde hepatoblast olarak adlandırılan iki yönlü öncül hücreler hem hepatositlere hem de safra kanalı epitel hücrelerine farklılaşma potansiyeline sahiptir. Gelişen portal ven dallarının etrafında şekillenen duktal plaka, zamanla yeniden düzenlenerek intrahepatik safra kanallarının temelini oluşturur (12, 13) (Şekil 1).

Gebeliğin yaklaşık 11. haftasında safra kesesi belirgin şekilde genişlemekte, 12. haftadan itibaren ise karaciğer tarafından üretilen safra, ekstrahepatik kanallar aracılığıyla duodenuma ulaşmaktadır. Bu süreç, safra yollarının fonksiyonel olarak aktif hale geldiği dönemin başlangıcını temsil eder (14, 15) (Şekil 1).



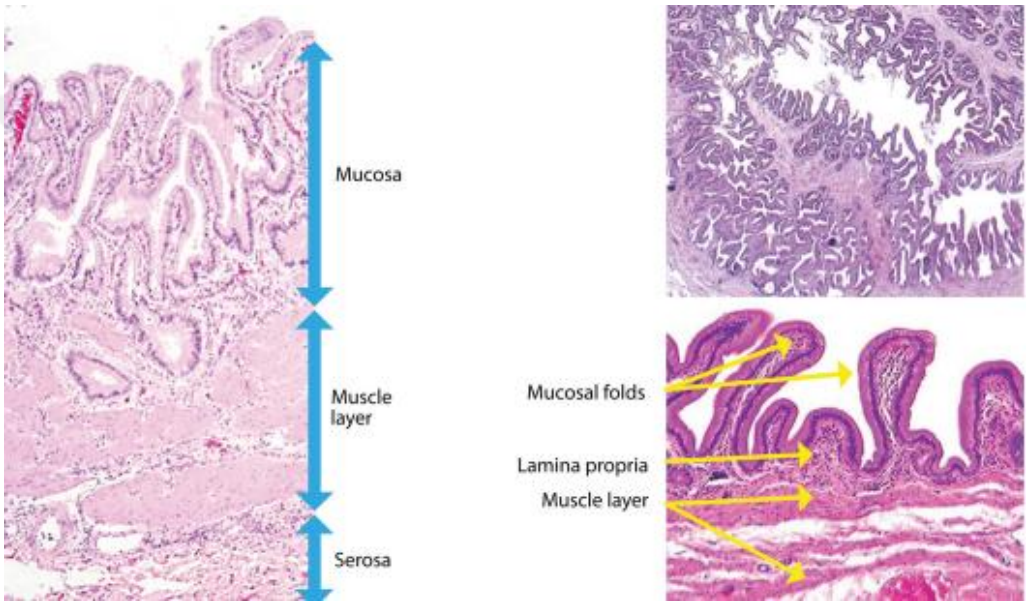
Şekil 1: Safra kesesi embriyolojisi(16)

2.1.3. Histoloji

Safra kesesi duvarı, temel olarak mukoza, kas tabakası (muskularis) ve serozadan oluşur (Şekil 2, sol panel). Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinden farklı olarak safra kesesinde submukoza ve muskularis mukoza bulunmaz (7). Bu özellik, safra kesesi duvarının daha ince, esnek ve safra depolama fonksiyonuna uyumlu olmasını sağlar. Seroza, karın boşluğuna bakan yüzeyde yer alırken, karaciğerle doğrudan temas eden bölgede bu tabaka adventisya dokusu ile devam eder (17, 18).

Mukoza, tek katlı prizmatik (kolumnar) epitel hücreleri ve lamina propriadan oluşur (Şekil 2, sağ panel). Epitel hücrelerinin apikal yüzeyleri mikrovilluslarla kaplıdır ve bu yapı, safradaki su ve elektrolitlerin geri emilimini kolaylaştırır. Hücreler arası sıkı bağlantılar, safranın dokuya sızmasını önler. Lamina propriada gevşek bağ dokusu içinde lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar bulunur. Bu bağışıklık hücreleri, safra kesesinin savunma mekanizmalarında önemli rol oynar (18, 19).

Kas tabakası, farklı yönlerde seyreden düz kas liflerinden oluşur. Bu kas lifleri belirgin katmanlar oluşturmaz; longitudinal, oblik ve sirküler yönlerde dağılmıştır. Kas demetleri arasında değişen miktarda bağ dokusu bulunur. Bu düzensiz lif düzeni, safra kesesinin çeşitli yönlerde kasılarak safrayı sistik kanal aracılığıyla duodenuma iletmesini sağlar. Ayrıca bu tabakada, Cajal'in interstisyel hücrelerine benzer özellikler taşıyan hücreler tanımlanmıştır. Bu hücreler, safra kesesi kasılmalarının koordinasyonunda görev alır ve motilite düzenlenmesine katkı sağlar (18, 20).



Şekil 2: Safra kesesi histolojisi(21)

2.1.4. Anatomi

Safra kesesi, karaciğerin alt yüzeyinde, segment 4 ve 5 arasında yer alan bir fossada konumlanır. Safra kesesi, karaciğerden gelen safrayı depolayan ve konsantre eden bir rezervuar görevi görür. Ortalama olarak 7–10 cm uzunluğunda, 3–4 cm genişliğinde ve yaklaşık 50 ml hacmindedir. Duvar kalınlığı fizyolojik olarak 2 mm civarındadır, ancak doluluk durumuna göre bu değer değişiklik gösterebilir (22, 23).

Safra kesesi anatomik olarak dört ana bölüme ayrılır: fundus, korpus, boyun ve infundibulum. Fundus, karaciğerin alt kenarını geçerek serbest şekilde peritonla kaplanır ve fizik muayenede ele gelebilen kısımdır. Korpus, safra kesesinin en geniş bölümünü oluşturur. Boyun bölgesi, korpusun incelerek sistik kanala bağlandığı dar bir geçittir. Boyunda yer alan keseleşmiş genişleme, infundibulum veya Hartmann

poşu olarak adlandırılır. Bu bölge safra taşlarının sıkışabileceği anatomik bir darlık alanı olduğundan klinik açıdan önemlidir (22).

Safra kesesi, safra akışının kontrolünü sağlayan sistik kanal aracılığıyla ortak hepatik kanal ile birleşerek koledok adı verilen ana safra yolunu oluşturur. Sistik kanal yaklaşık 3–4 cm uzunluğunda olup, iç yüzeyinde spiral kıvrımlar (Heister valvleri) bulunur. Bu kıvrımlar safra akışını doğrudan düzenlemekten ziyade, kanalın açıklığını ve çapını korur. Yani spiral kıvrımlar, valvüler bir mekanizma değil, daha çok yapısal bütünlüğü sağlayan bir mimari unsur olarak değerlendirilir (24). Koledok kanalı çoğunlukla (%70) duodenal duvara girerek pankreas kanalıyla Oddi sfinkterinde birleşir ve ampulla Vateri'yi oluşturur. Bazı durumlarda (%25), koledok kanalı duodenuma doğrudan açılır. Duodenal duvarda safra ve pankreas salgılarının birleştiği bölge olan majör duodenal papilla, duodenumun ikinci kısmında yer alır (7).

Safra kesesinin damar yapısı oldukça zengindir. Arteriyel beslenmesi genellikle sağ hepatik arterin bir dalı olan sistik arter aracılığıyla sağlanır. Sistik arter, Calot üçgeni içerisinde seyreder. Bu üçgen, karaciğerin alt yüzeyi, sistik kanal ve ana hepatik kanal tarafından sınırlanır. Çoğu olguda (%50–70) bu üçgenin içinde ayrıca Calot ganglionu adı verilen bir lenf düğümü bulunur. Venöz drenaj küçük venüller aracılığıyla doğrudan karaciğer parankimine veya portal vene olur. Bu venöz ağ, safra kesesi cerrahisi sırasında olası kanama riskleri açısından klinik önem taşır (7, 22, 25).

Safra kesesinin lenfatik drenajı, submukozal ve subserozal lenfatik ağlar aracılığıyla gerçekleşir. Bu lenfatik damarlar genellikle Lund'un sistik lenf düğümü ve Calot düğümüne boşalır. Oradan da üst retropankreatikoduodenal ve çölyak lenf düğümlerine uzanır. Bu lenfatik yollar, özellikle akut veya kronik kolesistit gibi inflamatuar hastalıkların yayılımında rol oynar. Enfeksiyonun ilerlemesi durumunda lenfatik drenajın karaciğer hilusuna ve çölyak lenf zincirine kadar yayılabileceği bilinmektedir (7, 26).

Safra kesesi sinirsel açıdan üç ana kaynaktan innervasyon alır: sağ frenik sinir**,** sağ vagus siniri ve çölyak pleksus**.** Sağ frenik sinir, duyusal lifler aracılığıyla ağrı iletimini sağlar; bu nedenle safra kesesi ağrısı genellikle sağ skapulaya veya omuza yansır. Sağ vagus siniri, parasempatik uyarılarla safra kesesinin kasılmasını

düzenlerken, çölyak pleksustan gelen sempatik lifler damar tonusu ve kas aktivitesi üzerinde düzenleyici rol oynar. Safra kesesinin boyun bölgesi, sinir hücre gövdelerinin en yoğun olduğu alandır ve bu bölge refleks kasılma yanıtları açısından önemlidir (7, 27, 28).

Safra kesesi anatomisinde bazı varyasyonlar klinik ve cerrahi açıdan büyük önem taşır. Özellikle Luschka kanalları, karaciğerin sağ lobundan safra kesesine doğru uzanan küçük safra kanalcıklarıdır. Bu kanallar, kolesistektomi sonrasında safra kaçağına neden olabilecek potansiyel yapılardır(29). Ayrıca anatomik varyasyonların sık görüldüğü Moosman alanı, ana hepatik kanal ile sistik kanal arasında yaklaşık 3 cm^2'lik bir bölgedir. Bu alanda aberan safra kanalları ve hepatik arter dalları sık görüldüğünden, cerrahi girişimlerde dikkat edilmesi gereken anatomik bir bölge olarak kabul edilir (30).

2.1.5. Fizyoloji

2.1.5.1.Safra Üretilmesi ve Salgılanması

Hepatositler tarafından günde ortalama 600–1000 ml safra üretilir ve bu safra, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları aracılığıyla karaciğerden bağırsaklara taşınır. Safra, ağırlıklı olarak sudan oluşmakla birlikte, safra asitleri, fosfolipitler, kolesterol, bilirubin, elektrolitler, mukus ve çeşitli proteinleri içeren karmaşık bir biyolojik sıvıdır. Bu bileşenler arasında özellikle safra asitleri, yağların sindirimi ve emilimi için gerekli yapıların oluşumunda merkezi bir rol oynar ve aynı zamanda kolesterolün vücuttan atılmasına önemli katkı sağlar (31).

Safra asitlerinin biyosentezi, hepatositlerde kolesterolden türetilen ve sitokrom P450 ailesine ait enzimlerin görev aldığı çok aşamalı bir süreçtir. Sentez iki temel yol üzerinden gerçekleşmektedir: klasik (hepatik) yol ve alternatif yol. Normal fizyolojik koşullarda toplam safra asidi üretiminin büyük bölümü klasik yolaktan sağlanmakta ve bu yol yalnızca karaciğer dokusunda işlev görmektedir (32). Alternatif yol ise karaciğer, beyin ve adrenal bezler gibi çeşitli dokularda bulunmasına karşın, toplam üretime daha sınırlı bir katkı sunmaktadır (31, 33).

Safra asidi üretiminin hız kısıtlayıcı basamağı, kolesterol 7α-hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilir ve bu reaksiyon sonucunda primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit oluşur. Primer safra asitleri daha sonra glisin veya taurin ile konjuge edilerek safra tuzlarına dönüştürülür ve bu formda bağırsağa sekrete edilir. Bağırsakta bakteriyel dönüşümlerle sekonder safra asitleri oluşur. Sekonder safra asitleri deoksikolik asit ve litokolik asittir. Bunların yaklaşık %95'i terminal ileumdan aktif transportla geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır ve yeniden safra havuzuna dahil edilir (31, 34).

Sindirim dışı dönemlerde Oddi sfinkterinin tonik olarak kapalı durumda bulunması, karaciğerde üretilen safranın doğrudan duodenuma geçişini belirgin şekilde sınırlar ve bu akımın sistik kanal aracılığıyla safra kesesine yönlendirilmesine yol açar. Safra kesesi, bu dönemde yalnızca safrayı depolayan pasif bir rezervuar işlevi görmemektedir. Epitelyal hücrelerdeki aktif transport mekanizmaları aracılığıyla lümenden su ve elektrolitlerin geri emilmesi sayesinde safrayı 5–10 kat yoğunlaştırarak sindirim sırasında kullanılmak üzere yüksek konsantrasyonda bir rezerv oluşturur. Böylece nispeten sınırlı hacme sahip bu organ, gastrointestinal sistemin fizyolojik gereksinimlerine uyum sağlayacak şekilde etkin bir depolama ve hazırlama fonksiyonu yürütmektedir (31, 35).

2.1.5.2.Motor Aktivite

Safra kesesi motor aktivitesi, depolama ve boşaltma olarak iki temel fazdan oluşan oldukça düzenlenmiş bir süreçtir. Depolama fazında safra kesesi duvarını oluşturan düz kas tabakaları düşük tonusta seyreder, böylece gelen safranın intraluminal basınç artışına neden olmadan depolanmasına olanak tanır (36). Bu dönemde safra kesesi hacmi yavaşça artarken duvar gerimi minimal düzeyde tutulur. Sindirim fazı başladığında, özellikle lipit ve protein içeriği yüksek öğünlerin duodenumda oluşturduğu kimyasal uyarılar sayesinde boşaltım fazı aktive olur. Bu fazda safra kesesi duvarındaki düz kas hücreleri ritmik ve koordineli kasılmalar gerçekleştirir; böylece organ hacmi belirgin şekilde azalır ve konsantre safra içeriği sistik kanal, ortak safra kanalı ve nihayetinde duodenuma iletilir (33, 36). Bu mekanizma yalnızca düz kas kasılmalarıyla ilişkili değildir; aynı zamanda safra

yollarındaki basınç gradyanları, Oddi sfinkterinin fonksiyonel durumu, kanaliküler sekresyon hızları ve hepatobilier sistemdeki anatomik direnç bölgeleri motor aktiviteyi belirleyen diğer önemli faktörlerdir (33).

2.1.5.3.Nörohormonal Düzenleme

Safra kesesi fonksiyonlarının düzenlenmesi kompleks bir nörohumoral ağ tarafından sağlanır. Sindirim döneminin başlamasıyla birlikte duodenal hücrelerden salınan kolesistokinin (CCK), safra kesesi motor aktivitesinin en güçlü uyarıcısıdır. CCK, hem safra kesesi kas tabakasında kontraksiyon başlatır hem de Oddi sfinkterinin gevşemesini sağlayarak safranın duodenuma yönelmesini kolaylaştırır. Parasempatik sistem, özellikle n. vagus aracılığıyla hem CCK sekresyonunu artırır hem de safra kesesi düz kaslarına doğrudan uyarıcı sinyaller göndererek kontraktil yanıtı kuvvetlendirir. Buna karşın sempatik sistem depolama fazını destekleyerek safra kesesi tonusunu azaltır ve Oddi sfinkterinin kontraksiyonunu artırır (33). Sekretin, hepatik safra akımını artırarak safra hacmini etkilerken; somatostatin ve glukagon gibi hormonlar daha çok inhibitör düzenleyiciler olarak görev yapar (37). Nöropeptid Y, VIP ve nitrik oksit gibi nöromediyatörler de Oddi sfinkterinin gevşemesinden sorumlu olarak safra akımının kontrolünde kritik rol oynar. Bu nörohumoral mekanizmaların birbirleriyle uyumlu çalışması, safra kesesinin hem depolama kapasitesini hem de sindirim sırasında gerekli zamanlamayı sağlayan boşaltım işlevini optimal düzeyde yerine getirmesini mümkün kılar (34, 35, 37).

2.2.SAFRA TAŞLARI VE SAFRA TAŞI OLUŞUMU

Dünya çapında safra kesesi hastalıkları, toplumun yaklaşık %6,1'inde görülen dikkate değer bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (38). Amerika Birleşik Devletleri'nde safra kesesi hastalıklarının prevalansı yaklaşık %15 olup, bu durum hastalığın bu bölgede daha yüksek bir sıklığa sahip olduğunu göstermektedir (2). Türkiye'de ise safra taşı prevalansını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Mevcut araştırmalar arasında, 2008 yılında Tokat ilinde erişkin bireylerde gerçekleştirilen bir çalışmada kolelitiazis prevalansı %7,5 olarak bildirilmiştir (3, 39).

Safra taşı oluşumu birçok faktörden etkilenmektedir. Demografik faktörler arasında ileri yaş ve kadın cinsiyet öne çıkmakta olup, kadınlarda prevalans erkeklere

göre yaklaşık üç kat daha yüksektir (7). Ayrıca, yerli Amerikan ve Latin Amerika kökenli bireylerde risk artışı gözlenmektedir. Metabolik ve beslenme faktörleri de safra taşı gelişiminde önemli rol oynamaktadır; yüksek vücut kitle indeksi, obezite ve hızlı kilo kaybı, özellikle bariyatrik cerrahi sonrası, taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır (7, 40). Diyet ve beslenme alışkanlıkları da safra bileşimi üzerinde etkili olarak riskin artmasına neden olabilir. Hormonal faktörler arasında gebelik ve östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır (41). Safra taşı gelişimini etkileyen medikal durumlar arasında non-HDL hiperlipidemisi, Crohn hastalığı ve bazı hematolojik bozukluklar, özellikle herediter sferositoz, orak hücre hastalığı ve talasemi bulunmaktadır. Cerrahi müdahaleler de riski artırabilir; terminal ileum rezeksiyonu veya mide ve duodenum cerrahileri gibi biliyer sistemin normal hormonal ve nöral düzenini etkileyen operasyonlar taş oluşumuna katkıda bulunur (40, 41).

Safra taşı oluşumu, safra içeriğinde yer alan kolesterol, bilirubin ve safra tuzları arasındaki dengenin bozulması sonucunda bu bileşenlerin çökelerek katı yapılar haline gelmesiyle ortaya çıkar. Safranın yoğunlaştığı safra kesesinde kolesterolün aşırı miktarda bulunması, safra tuzlarının azalması veya kesenin yeterli düzeyde boşalamaması kolesterol taşlarının oluşumuna zemin hazırlar. Hemolitik süreçlere bağlı bilirubin artışı siyah pigment taşlarının gelişimine neden olurken, safra yolu enfeksiyonları kahverengi pigment taşlarının oluşumunda rol oynar. Ayrıca hormonal değişiklikler (özellikle östrojen ve progesteronun safra akımını yavaşlatıcı etkisi), diyabetik otonomik nöropatiye bağlı safra kesesi motilite bozuklukları ve safra stazına yol açan diğer durumlar safra taşı gelişimini kolaylaştıran önemli patofizyolojik mekanizmalar arasında yer almaktadır (42, 43).

Safra taşı oluşumu, safra içeriğinde bulunan kolesterol, bilirubin ve safra tuzları arasındaki dengenin bozulması sonucu bu bileşenlerin çökelip katı yapılar haline gelmesiyle gerçekleşir. Safra kesesinde kolesterolün aşırı birikmesi, safra tuzlarının azalması veya kesenin yeterince boşalamaması kolesterol taşları için uygun ortam oluştururken, hemolitik süreçlere bağlı bilirubin artışı siyah pigment taşlarının, safra yolu enfeksiyonları ise kahverengi pigment taşlarının oluşumunda rol oynar. Hormonal değişiklikler, özellikle östrojen ve progesteronun safra akımını yavaşlatıcı etkisi, diyabetik otonomik nöropatiye bağlı motilite bozuklukları ve safra stazı gibi

faktörler taş oluşum riskini artıran önemli mekanizmalar arasında yer alır. Ayrıca deneysel çalışmalar, prostaglandinlerin kolesterol taşlarının patogenezinde kritik rol oynadığını göstermektedir; kolesterol açısından zengin diyetler safra kolesterolünü yükseltirken, bu durum safra kesesinde prostaglandin üretimini artırmakta, artan prostaglandin ise mukus salgısını çoğaltarak taş oluşumu için bir çekirdek (nidus) işlevi görmektedir (42–44).

Safra taşı gelişiminde rol oynayan risk faktörleri hem değiştirilemeyen hem de değiştirilebilir özelliklerden oluşmaktadır. Değiştirilemeyen faktörler arasında 40 yaş üzeri olmak, kadın cinsiyeti, gebelik öyküsü, ailede safra taşı hastalığı bulunması ve belirli etnik gruplar yer almaktadır. Değiştirilebilir risk faktörleri ise obezite (özellikle santral obezite), hızlı kilo kaybı veya sık tekrarlayan kilo alıp verme döngüleri, yüksek kalorili ve kolesterol açısından zengin beslenme, düşük lif tüketimi, fiziksel aktivitenin yetersizliği, tip 2 DM, metabolik sendrom, dislipidemi ve sigara kullanımıdır (45). Bunun yanı sıra östrojen içeren hormon replasman tedavileri, progesteron içeren ilaçlar, tiyazid diüretikleri ve seftriakson gibi bazı ilaçların kullanımı da safra taşı oluşum riskini artırabilmektedir (46). Bariyatrik cerrahi sonrası görülen hızlı kilo kaybı, total paranteral beslenme uygulamaları ve gebelik de ek risk unsurları olarak tanımlanmaktadır. Özellikle hormonal değişikliklerin kolesterol sekresyonunu artırması ve safra kesesi motilitesini azaltması, kadınlarda hastalık görülme olasılığını yükseltmektedir. Ayrıca diyabete bağlı otonomik nöropati gibi safra stazına yol açan durumlar da safra taşı oluşumuna katkıda bulunmaktadır (38, 42, 43).

Asemptomatik safra taşları, çoğu olguda farklı klinik endikasyonlarla gerçekleştirilen görüntüleme yöntemleri sırasında insidental olarak tespit edilir. Bu olguların yaklaşık %70'inde yaşam boyunca semptom gelişmezken, yalnızca %30'unda ilerleyen dönemde biliyer kolik veya komplikasyonlara bağlı tedavi gereksinimi ortaya çıkar. Bu nedenle rutin profilaktik kolesistektomi önerilmez (47); ancak çapı 2.5 cm'den büyük olan taşlar, hemolitik hastalıklar, fonksiyon görmeyen safra kesesi veya bariyatrik cerrahi sırasında eş zamanlı kolesistektomi planlanan durumlar gibi özel koşullarda cerrahi tedavi gündeme gelebilir (40, 47). Safra taşları safra kesesi içinde serbest halde bulunabileceği gibi sistik kanalda sıkışarak ya da koledokta kısmi tıkanmaya yol açarak safra akımını bozabilir; fakat bu durum her

zaman klinik belirti oluşturmayabilir. Semptom geliştiğinde ise genellikle safra akışının engellenmesine bağlı biliyer kolik, kolestaz veya sarılık tabloya hakimdir. Tıkanmanın sürmesi inflamasyon ve enfeksiyonu tetikleyerek kolesistit veya kolanjit gelişimine neden olabilir ve süreç ileri evrelerde nekroz, perforasyon ya da fistül gibi ciddi komplikasyonlara kadar ilerleyebilir (48).

2.3.BİLİYER KOLİK

Biliyer kolik, safra taşının sistik kanal veya koledokta sıkışarak lümen içi basıncı hızla artırması sonucu gelişen, genellikle epigastrium ve sağ üst kadranda hissedilen, sağ skapula veya interskapular bölgeye yayılabilen şiddetli ve kolik bir ağrıdır. Çoğu hasta ağrıyı bir önceki öğünle ilişkilendirir; bulantı, kusma ve huzursuzluk eşlik edebilir. Tipik olarak 15 dakika içinde hızla şiddetlenir, 5–6 saat içinde kendiliğinden geriler. Ancak ağrı giderek artıyor veya 6 saatten uzun sürüyorsa bu durum genellikle akut kolesistiti düşündürür; bu aşamada sistik kanal tam tıkanmış olup süreç kimyasal epitel hasarıyla başlar, ardından konjesyon, iskemiye bağlı doku hasarı, inflamasyon ve ikincil bakteriyel enfeksiyon gelişebilir (49, 50).

2.4.AKUT KOLESİSTİT

2.4.1. Epidemiyoloji

Akut kolesistit, çoğunlukla safra taşlarının sistik kanal veya safra kesesi çıkışını tıkaması sonucu gelişen ve safra kesesi duvarında ani inflamasyon, ödem ve lokalize enfeksiyon ile karakterize bir klinik tablodur. Hastaların %90–95'inde taş bulunurken, nadiren taşsız (akalküloz) kolesistit de görülür ve genellikle başka akut sistemik hastalıkları olan kişilerde ortaya çıkar; <%1 olguda ise tıkanma nedeni tümördür. Patolojik süreç, taşın tıkanmaya yol açmasıyla başlar, safra kesesinde distansiyon, duvar kalınlaşması ve mukozal hasar meydana gelir; perikolesistik sıvı sıklıkla eşlik eder. Olguların küçük bir kısmında iskemi ve nekroz gelişebilir, ancak çoğunlukta taş yerinden oynar ve inflamasyon kendiliğinden geriler (5, 7).

2.4.2. Patogenez

Akut taşlı kolesistit, genellikle sistik kanal tıkanıklığı ile tetiklenir; ancak biliyer koliklerden farklı olarak, yalnızca tıkanıklık varlığı kolesistit gelişimini tam

olarak açıklayamaz. Araştırmalar, safra kesesinde inflamasyonun ortaya çıkabilmesi için ek faktörlerin gerektiğini göstermektedir. Deneysel çalışmalar, normalde safrada bulunmayan lizolesitin maddesinin, akut kolesistitli hastaların safrasında tespit edildiğini ortaya koymuştur (44).

Safra kesesi inflamasyonuna yanıt olarak salgılanan prostaglandinler, inflamasyonun yayılmasında ve safra kesesi kasılması ile sıvı emiliminin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Klinik gözlemler, prostaglandin inhibitörlerinin lümen içi basıncı azaltarak biliyer kolik semptomlarını hafifletebileceğini ortaya koymaktadır (51–54).

2.4.3. Klinik Bulgular ve Tanı

Akut kolesistit genellikle sağ üst kadran veya epigastrik bölgede başlayan, yağlı gıdaların tüketiminden sonra şiddetlenen ve çoğu zaman 6 saatten uzun süren kolik tarzda ağrı ile ortaya çıkar. Ağrı sağ omuza veya sırta yayılabilir; ateş, bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi sistemik bulgular tabloya eşlik edebilir. Fizik muayenede taşikardi, sağ üst kadranda belirgin hassasiyet ve Murphy bulgusu tanıyı destekleyen temel bulgulardır (5).

Akut kolesistit tanısı; klinik semptomlar, laboratuvar verileri ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konur. Laboratuvar incelemelerinde lökositoz ve CRP başta olmak üzere akut faz reaktanlarında yükselme sık görülse de tek başına tanı koydurucu değildir. Ultrasonografi, safra kesesi duvar kalınlaşması, perikolesistik sıvı ve sonografik Murphy bulgusu gibi karakteristik özellikleri göstermesi nedeniyle tanıda birincil görüntüleme yöntemidir. Bu klinik, laboratuvar ve radyolojik parametrelerin bütüncül değerlendirilmesi tanının doğruluğunu artırır (1, 5).

TG18, akut kolesistit tanısının; fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesine dayandığını belirtmekte ve tanı kriterlerini üç başlık altında sınıflandırmaktadır. Lokal inflamasyon bulguları (A) grubunda Murphy bulgusu ile sağ üst kadranda ele gelen kitle, ağrı veya hassasiyet yer alırken; sistemik inflamasyon bulguları (B) grubunda ateş, CRP yüksekliği ve lökositoz bulunmaktadır. Görüntüleme bulguları (C) ise akut kolesistite özgü

karakteristik ultrasonografi veya diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanan değişiklikleri ifade eder. Bu sınıflandırmaya göre, A grubundan en az bir bulgu ile B grubundan en az bir bulgunun birlikte varlığı "şüpheli tanı" olarak kabul edilirken; A, B ve C gruplarından birer bulgunun birlikte bulunması akut kolesistit tanısını kesinleştirir (6, 55).

2.4.4. Laboratuvar bulgular

Akut kolesistitte laboratuvar bulguları çoğunlukla sistemik inflamatuar yanıtı yansıtır ve tanısal sürece önemli katkı sağlar. Hastalarda tipik olarak sola kayma ile lökositoz görülür; beyaz küre değerleri genellikle 12.000–15.000/mm³ arasında seyretmekle birlikte, normal lökosit düzeylerinin akut kolesistiti dışlamadığı unutulmamalıdır. Lökosit sayısının 20.000/mm³'nin üzerine çıkması ise gangrenöz kolesistit, perforasyon veya eşlik eden kolanjit gibi komplikasyonları düşündürür. Bu nedenle lökosit düzeyinin değerlendirilmesi hem hastalığın varlığı hem de klinik şiddetin belirlenmesi açısından önem taşır (6, 56).

Bilirubin ve kolestatik enzimler genellikle safra kesesi dışına taşmayan inflamasyon nedeniyle belirgin olarak yükselmez. Total bilirubin düzeyindeki hafif artış akut kolesistit olgularında görülebilse de koledokolityazis eşlik etmiyorsa bilirubin değerinin 3 mg/dl'nin üzerine çıkması beklenmez. Bu eşik değer aşıldığında, taş nedeniyle gelişen biliyer obstrüksiyon veya Mirizzi sendromu gibi ekstrahepatik safra yolu patolojileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Benzer şekilde, ALP ve GGT artışı da safra yolu obstrüksiyonunu düşündürdüğünden bu parametrelerin yorumlanması ayırıcı tanıda kritik öneme sahiptir (56, 57).

Aminotransferazlar ve pankreatik enzimlerdeki değişiklikler genellikle ılımlıdır. ALT ve AST düzeyleri çoğu olguda hafif–orta derecede yükselir; ancak değerlerin 250 IU/L'yi aşması durumunda eşlik eden koledokolityazis, iskemik hepatit veya toksik hepatit gibi alternatif tanılar değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, şiddetli kolesistit olgularında bu düzeylere ulaşılabileceği de akılda tutulmalıdır. Amilaz ve lipazda hafif artışlar görülebilir ancak belirgin yükselme pankreatit varlığını düşündürmelidir. Özellikle yaşlı ve diyabetik hastalarda laboratuvar bulgularının daha

silik seyredebilmesi tanıda gecikmeye neden olabileceğinden, bu grupta klinik ve laboratuvar bulguları birlikte dikkatle değerlendirilmelidir (56, 58, 59).

2.4.5. Akut kolesistit görüntüleme bulguları

Akut kolesistit şüphesi olan hastalarda görüntüleme yöntemleri, klinik değerlendirmeyi destekleyerek tanının doğrulanmasında temel rol oynar. İlk basamak inceleme olarak ultrasonografi tercih edilir; çünkü kolay ulaşılabilir olması, hızlı uygulanabilmesi ve safra kesesi duvar kalınlaşması, perikolesistik sıvı birikimi ile sonografik Murphy bulgusu gibi karakteristik değişiklikleri güvenilir şekilde gösterebilmesi açısından belirgin avantajlar sunar. Ayrıca safra kesesi distansiyonu, taş varlığı ve taşın özelliklerine ilişkin bilgi sağlayarak tedavi kararını destekler. Literatürde ultrasonografinin akut kolesistiti saptamadaki duyarlılığı yaklaşık %81, özgüllüğü ise %82 arasında bildirilmiştir; bu oranlar, ultrasonografinin ilk tercih edilen tanısal yöntem olmasını desteklemektedir (60).

Ultrasonografinin tanısal açıdan yetersiz kaldığı ya da sonografik bulguların klinik tabloyla uyum göstermediği durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT), değerlendirmeyi tamamlayan önemli bir görüntüleme seçeneği olarak öne çıkar. BT, safra kesesi çevresindeki inflamasyonun yaygınlığını, komşu dokuların tutulumunu ve gelişebilecek komplikasyonları daha ayrıntılı biçimde değerlendirme imkanı sunar; özellikle gangrenöz kolesistit, perforasyon ve perikolesistik apse gibi ileri evre patolojilerin saptanmasında yüksek tanısal değer sağlar (61). Literatürde yer alan sınırlı sayıdaki çalışmadan birinde BT'nin akut kolesistiti belirlemede duyarlılığının %94, özgüllüğünün ise %59 olduğu bildirilmiştir; bu veriler, BT'nin komplikasyonların değerlendirilmesinde güçlü olmakla birlikte spesifitesinin görece düşük olduğunu göstermektedir (60). Bununla birlikte BT, iyonizan radyasyon içermesi nedeniyle yalnızca klinik gereklilik durumlarında tercih edilmelidir (61). Son dönem değerlendirmeleri, komplike safra taşı hastalığının araştırılmasında BT'nin gereğinden fazla kullanıldığına işaret etmektedir. Özellikle akşam saatlerinde yapılan görüntülemelerde BT'nin daha sık istenmesi, bu yöntemin tanıyı kesinleştirmekten çok kolay ulaşılabilir bir alternatif olarak tercih edildiğini düşündürmektedir. Bu yaklaşım, hastaların gereksiz radyasyona maruz kalmasına ve sağlık kaynaklarının

verimsiz kullanımına yol açabileceğinden, klinisyenlerin uygun durumlarda öncelikli olarak sağ üst kadran ultrasonografisini uygulama konusunda bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır (62).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve özellikle manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP), safra yollarının detaylı incelenmesini sağlayarak tanısal süreçte değerli bilgiler sunar. MRKP, koledokolityazis, safra yolu tıkanıklığı veya safra kanalı anomalileri gibi ek patolojilerin değerlendirilmesinde yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca safra kesesi duvarındaki inflamatuar değişiklikler ve perikolesistik sinyal artışı MRG ile daha belirgin şekilde ortaya konabilir. Bu yönüyle MRG, özellikle komplikasyon veya safra yolu patolojisi şüphesinin bulunduğu olgularda tercih edilen yöntemdir (63).

Hepatobilier iminodiasetik asit (HIDA) sintigrafisi, safra kesesi ve safra yollarının fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirmede yüksek tanısal doğruluk sunan bir nükleer tıp yöntemidir. Teknesyum-99m ile işaretli iminodiasetik asit türevlerinin intravenöz uygulanmasıyla gerçekleştirilen bu incelemede radyoaktif ajan hepatositler tarafından alınarak safraya atılır ve böylece hepatobilier akışın dinamik olarak izlenmesine olanak tanır. Normal koşullarda safra kesesinin 30–60 dakika içinde görüntülenmesi beklenirken, bu süreçte vizüalizasyonun gerçekleşmemesi sistik kanal tıkanıklığını düşündürür ve akut kolesistit için ayırt edici bir bulgudur (64). Gerekli durumlarda morfin uygulanması, Oddi sfinkter basıncını artırarak safra akımının değerlendirilmesini kolaylaştırmakta ve incelemenin tanısal hassasiyetini yükseltmektedir (65). Literatürde HIDA sintigrafisinin akut kolesistit tanısında yaklaşık %90–97 duyarlılık ve %71–90 özgüllük sunduğu bildirilmektedir (66, 67).

HIDA sintigrafisi, kistik kanal obstrüksiyonunu doğrudan göstermesi sayesinde yalancı negatiflik oranı düşük olan ve özellikle ultrasonografi bulgularının yetersiz olduğu olgularda tanıyı kesinleştirme açısından değerli bir görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte sintigrafinin zaman alıcı olması, her merkezde kolay erişilebilir olmaması ve özel donanım gerektirmesi gibi bazı pratik sınırlamaları bulunmaktadır. Tüm görüntüleme yöntemlerinin klinik semptomlar ve laboratuvar

bulguları ile değerlendirilmesi, akut kolesistit tanısının doğru, hızlı ve güvenilir biçimde konulmasına katkı sağlamaktadır (60, 63, 67).

2.4.6. Akut kolesistit şiddet değerlendirme kriterleri

Akut kolesistitin şiddet sınıflandırmasında kullanılan Tokyo Guideline 2013 kriterleri, çok sayıda klinik çalışmada doğrulanmış ve hastaların prognozu, hastanede yatış süresi, açık cerrahiye geçiş oranları ile sağlık maliyetleri gibi önemli klinik sonuçlarla anlamlı ilişkiler göstermiştir. Bu bulgular, söz konusu sınıflandırma sisteminin klinik karar verme sürecini desteklediğini ve hasta yönetiminde pratik yarar sağladığını ortaya koymuştur. Elde edilen güçlü kanıtlar doğrultusunda, akut kolesistit için belirlenen bu şiddet değerlendirme kriterleri herhangi bir değişiklik yapılmaksızın Tokyo Guideline 2018'de de benimsenmiş ve hastalığın klinik ciddiyetine göre derece III' ten başlanarak üç ana düzeyde değerlendirilmesi esas alınmıştır (6).

Derece III (şiddetli) akut kolesistit, en az bir organ sisteminde fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği tabloyu ifade eder. Kardiyovasküler disfonksiyon, vazopresör tedavisi gerektiren hipotansiyon varlığı ile tanımlanırken; nörolojik disfonksiyon bilinç düzeyinde azalma ile ilişkilidir. Solunum sistemi tutulumu PaO_2/FiO_2 oranının 300'ün altına düşmesiyle, renal disfonksiyon oligüri veya serum kreatinin düzeyinin 2,0 mg/dl'nin üzerine çıkmasıyla tanımlanır. Hepatik disfonksiyon INR değerinin 1,5'in üzerinde olmasıyla, hematolojik disfonksiyon ise trombosit sayısının 100.000/mm^3'ün altına düşmesiyle değerlendirilir. Bu hasta grubunda mortalite ve morbidite riski yüksek olup acil ve multidisipliner yaklaşım gerektirir (6).

Derece II (orta şiddetli) akut kolesistit, organ fonksiyon bozukluğu olmaksızın ancak lokal inflamasyonun belirgin olduğu veya hastalığın seyrini ağırlaştıran bazı klinik özelliklerin bulunduğu olguları kapsar. Bu gruba; beyaz küre sayısının 18.000/mm^3'ün üzerinde olması, sağ üst kadranda palpasyonla hassas ve ele gelen safra kesesi varlığı, semptomların 72 saatten uzun sürmesi veya gangrenöz kolesistit, perikolesistik apse, hepatik apse, biliyer peritonit ya da amfizematöz kolesistit gibi lokal komplikasyonlardan en az birinin bulunması dahildir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı, klinik duruma göre dikkatle planlanmalıdır (6).

Derece I (hafif) akut kolesistit ise Derece II ve Derece III kriterlerini karşılamayan, organ fonksiyon bozukluğu bulunmayan ve safra kesesi inflamasyonunun sınırlı olduğu olguları tanımlar. Genellikle sistemik hastalığı olmayan veya iyi kontrol altında olan bireylerde görülür (6).

2.4.7. Akut kolesistitin komplikasyonları

2.4.7.1.Gangrenöz Kolesistit

Gangrenöz kolesistit, akut kolesistitin en ciddi komplikasyonlarından biri olup safra kesesi duvarının iskemik hasarı ve nekrozu ile karakterizedir. Şiddetli inflamasyon, intraluminal basınç artışı ve buna bağlı vasküler kompresyon sonucunda safra kesesi duvarına giden kan akımı azalır; bu durum ilerleyici doku iskemisine ve nekroza yol açar. Özellikle ileri yaş, diyabet gibi vasküler bozuklukların eşlik ettiği hastalarda bu süreç daha hızlı gelişebilir (68, 69). Gangrenöz form, non-gangrenöz akut kolesistite kıyasla perforasyon, perikolesistik apse, sistemik enfeksiyon ve sepsis gelişimi açısından belirgin derecede daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. Cerrahi sırasında safra kesesi duvarının koyu renkli, frajil ve nekrotik görünümü tipiktir (68, 70).

Gangrenöz kolesistitin klinik tablosu çoğu zaman klasik akut kolesistit bulgularına benzer olmakla birlikte, semptomlar genellikle daha ağır seyirlidir ve sistemik toksisite daha belirgin olabilir. Hastalar şiddetli sağ üst kadran ağrısı, ateş, bulantı, kusma ve belirgin lökositoz ile başvurabilir. Tanı; klinik değerlendirme, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konur. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide duvar kalınlaşması, perikolesistik sıvı birikimi ve ileri olgularda duvar içinde gaz görülmesi gangrenöz kolesistiti destekleyen önemli göstergelerdir (62). Hastalığın bu evreye ilerlemesi veya perforasyon gelişmesi durumunda safra kesesi lümeninde irin birikimiyle ampiyem ortaya çıkabilir; zamanında tedavi edilmediğinde sepsis ve yaygın peritonit gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açar. Bu nedenle gangrenöz kolesistit acil cerrahi müdahale gerektiren yüksek riskli bir klinik durumdur.

2.4.7.2.Safra Kesesi Perforasyonu

Safra kesesi perforasyonu, akut kolesistitin yaklaşık %10'unu oluşturan ciddi bir komplikasyon olup genellikle tanıda gecikme olan veya başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda görülür (71). Perforasyon çoğunlukla safra kesesi fundusunda lokalize olarak gelişir ve bunun sonucunda perikolesistik apse formasyonu ortaya çıkabilir. Bilgisayarlı tomografi, perforasyon ve ilişkili apseyi saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir. Daha nadir olarak serbest peritoneal perforasyon gelişebilir ve bu durum yaygın peritonit ile yüksek mortalite riski taşır (71, 72).

2.4.7.3.Amfizematöz Kolesistit

Amfizematöz kolesistit, safra kesesi duvarı, lümeni veya komşu dokular içinde gaz varlığı ile karakterize, nadir görülen ancak hızlı ilerleyen ve yaşamı tehdit eden bir akut kolesistit formudur (73). Bu durum genellikle gaz üreten bakterilerle (Clostridium ve Escherichia coli türler) gelişen enfeksiyon sonucunda ortaya çıkar. Patogenezde akut inflamasyon, doku nekrozu ve anaerobik mikroorganizmaların intramural gaz üretimi temel rol oynar (74). Diyabet, İmmün supresyon ve vasküler hastalık gibi altta yatan risk faktörleri, bu bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırarak bireyleri hastalığa daha yatkın hale getirir. Görüntülemede safra kesesi duvarında veya lümeninde gazın çizgisel, kabarcıklı veya lokalize koleksiyonlar şeklindeki görünümü tipiktir ve ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya direkt batın grafisi ile saptanabilir. Bu tablo, amfizematöz olmayan akut kolesistit ile benzer semptomlar göstermekle birlikte genellikle daha ağır klinik seyir ve belirgin sistemik toksisite ile karakterizedir (73, 75).

Amfizematöz kolesistitli hastalar çoğunlukla 50–70 yaş aralığındaki erkeklerden oluşur ve vakaların önemli bir kısmında diyabetes mellitus eşlik eder. Klinik bulgular arasında sağ üst kadranda şiddetli ağrı, ateş, bulantı, kusma ve lökositoz yer alırken, karın duvarında palpasyonla hissedilen krepitasyon ayırt edici bir tanısal ipucu olabilir. Tanı konulduğunda hızlı ve agresif tedavi gereklidir; geniş spektrumlu antibiyotikler gecikmeden başlanmalı ve enfeksiyon odağının kontrolü için acil kolesistektomi uygulanmalıdır. Amfizematöz kolesistit gangren, perforasyon ve perikolesistik apse gibi ciddi komplikasyonlarla yüksek oranda ilişkilidir. Bu

nedenle erken tanı ve zamanında cerrahi müdahale, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir (76).

2.4.7.4.Kolesistoenterik Fistül

Kolesistoenterik fistül, safra kesesi duvarının doğrudan bağırsak lümenine perforasyonu sonucu gelişir ve çoğunlukla kronik taş basısına bağlı olarak ortaya çıkar. Safra taşı hastalarının yaklaşık %2–3'ünde görülen bu fistüllerin büyük çoğunluğu kolesistoduodenal tiptedir. Daha az sıklıkla hepatik fleksura düzeyinde kolesistokolonik fistüller oluşur ve bu durumda safra asidi malabsorbsiyonuna bağlı ishal görülebilir. Nadir olmakla birlikte fistül aracılığıyla bağırsak lümenine geçen büyük taşlar mekanik obstrüksiyon oluşturabilir (77, 78).

2.4.7.5.Safra Taşı İleusu

Safra taşı İleusu, genellikle 2.5 cm'den büyük bir taşın Kolesistoenterik fistülden geçerek bağırsakta mekanik tıkanıklığa yol açmasıyla ortaya çıkar. Obstrüksiyon çoğunlukla terminal ileumda, ileoçekal valfin yaklaşık 60 cm proksimalinde meydana gelir. Bu tablo, cerrahi müdahale gerektiren ciddi bir komplikasyondur ve çoğunlukla yaşlı hastalarda görülür (79).

2.4.8. Tedavi

Akut kolesistit tedavisinde temel amaç, inflamasyon kaynağının kontrol altına alınması, komplikasyonların önlenmesi ve hastanın klinik stabilitesinin sağlanmasıdır. Güncel klinik yaklaşımlarda, tanı konulduktan sonra hastanın genel durumu, cerrahi risk profili ve eşlik eden biliyer patolojiler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş bir tedavi stratejisi benimsenmektedir. Mevcut kanıtlar doğrultusunda, akut kolesistitte altın standart tedavi kolesistektomidir ve mümkün olan olgularda cerrahi tedavi ön planda yer almaktadır (55).

Cerrahi tedavinin zamanlaması uzun yıllardır tartışılmakla birlikte, randomize kontrollü çalışmalar ve geniş hasta serilerini içeren meta-analizler, erken laparoskopik kolesistektominin klinik açıdan üstün olduğunu ortaya koymuştur. Erken cerrahi; genellikle semptom başlangıcını izleyen ilk günler içinde, çoğunlukla ilk hastaneye yatış sırasında uygulanmakta olup; daha kısa hastanede kalış süresi, daha düşük

enfeksiyon oranları ve daha az sağlık maliyeti ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca erken cerrahinin mortalite, safra yolu yaralanması, safra kaçağı veya açık cerrahiye geçiş oranlarını artırmadığı gösterilmiştir (55, 80, 81).

Akut inflamatuar sürecin ilerlemesiyle birlikte dokularda ödem, frajilite ve anatomik planların silikleşmesi cerrahi diseksiyonu güçleştirebilir. Bu nedenle erken dönemde yapılan girişim teknik olarak daha avantajlı kabul edilmektedir. Bununla birlikte, semptom süresinin 72 saati aşmış olması tek başına cerrahi için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Güncel kılavuzlar, düşük cerrahi risk taşıyan ve klinik olarak stabil olan akut taşlı kolesistit hastalarında, semptom süresinden bağımsız olarak erken kolesistektominin güvenle uygulanabileceğini bildirmektedir (55).

Cerrahi tedavi planlanan hastalarda koledokta eşlik eden patoloji varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Preoperatif dönemde koledokolityazis saptanması durumunda endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) önerilirken; patolojinin intraoperatif olarak fark edilmesi halinde koledok eksplorasyonu veya postoperatif ERCP tercih edilmektedir. Bu yaklaşım, biliyer obstrüksiyon ve ilişkili komplikasyonların etkin şekilde yönetilmesini sağlamaktadır (82).

Cerrahiye uygun olmayan, yüksek riskli ya da ameliyatı kabul etmeyen hastalarda ise medikal tedavi öncelikli yaklaşım olarak uygulanmaktadır. Medikal yönetim; intravenöz sıvı replasmanı, analjezik tedavi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını içerir (55). Antibiyotik tedavisinde gram negatif aerobik bakteriler ve anaeroplara etkili ajanlar tercih edilmekte olup, sıklıkla üçüncü kuşak sefalosporinler ile metronidazol kombinasyonu kullanılmaktadır (83, 84). Medikal tedavi sonrası klinik düzelme sağlanan hastalarda, inflamasyonun gerilemesini takiben genellikle 6–8 hafta sonra gecikmiş elektif kolesistektomi önerilmektedir (85).

Medikal tedaviye yanıt alınamayan ya da klinik durumu kötüleşen hastalarda, perkütan kolesistostomi ile safra kesesi drenajı önemli bir alternatif girişim olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntem, özellikle ciddi komorbiditeleri bulunan ve acil cerrahiye uygun olmayan hastalarda etkili bir köprü tedavi seçeneği sunmaktadır. Perkütan drenaj ve antibiyotik tedavisi ile stabilizasyon sağlanan olgularda, ileri

dönemde laparoskopik kolesistektomi planlanabilir (86); başarısızlık durumunda ise acil kurtarma cerrahisi gündeme gelmektedir (87).

Sonuç olarak, akut kolesistit tedavisi çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Hastanın klinik durumu, cerrahi risk değerlendirmesi, semptom süresi ve eşlik eden biliyer patolojiler dikkate alınarak en uygun tedavi stratejisi belirlenmelidir. Güncel kılavuzlar ve mevcut kanıtlar, uygun hastalarda erken laparoskopik kolesistektominin güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir.

2.5.TREM-1

Doğal bağışıklık yanıtının moleküler düzeyde düzenlenmesine ilişkin araştırmalar, patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla başlatılan inflamatuar süreçlerin çok katmanlı bir kontrol altında olduğunu göstermiştir. Özellikle Toll-like reseptörler (TLR) üzerinden aktive edilen sinyal yollarını güçlendiren ve modüle eden ek mekanizmaların varlığı, yeni reseptör ailelerinin tanımlanmasına zemin hazırlamıştır. Bu bağlamda, 2000 yılında Bouchon ve çalışma arkadaşları, insan myeloid hücrelerinde eksprese edilen ve immünoglobulin süper ailesine ait bir aktivasyon reseptörü olarak tanımlanan “Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells” (TREM) ailesini literatüre kazandırmıştır (88). Hücre yüzeyinde yer alan bu reseptör ailesi hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde görev almakta olup inflamatuar yanıtı artırıcı ya da baskılayıcı özelliklere sahip farklı üyeleri içermektedir (89).

TREM ailesi içerisinde TREM-1 (CD354), inflamasyonu aktive edici etkileri nedeniyle en yoğun araştırılan reseptörlerden biridir. TREM-1, Toll-like reseptörler ve/veya nükleotid bağlayan oligomerizasyon domainine sahip reseptörlerle etkileşime girerek inflamatuar yanıtın başlatılmasını ve güçlendirilmesini sağlayan önemli bir doğal bağışıklık bileşeni olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık 30 kDa molekül ağırlığına sahip olan TREM-1, 234 amino asitten oluşan tip I transmembran bir proteindir. Yapısında, ekstraselüler immünoglobulin benzeri bir bölge, lizin kalıntıları içeren bir transmembran alan ve kısa bir sitoplazmik kuyruk bulunmaktadır (90).

TREM-1’in hücre içi sinyal iletimi doğrudan kendi sitoplazmik bölgesi üzerinden değil, DNAX-aktivasyon proteini-12 (DAP12) aracılığıyla

gerçekleşmektedir. TREM-1 ile DAP12 arasındaki elektrostatik etkileşim, sinyal kompleksinin stabilitesini sağlarken ligand bağlanmasını takiben DAP12 üzerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu hücre içi sinyal yollarını aktive etmektedir (89, 90).

Ekspresyon açısından TREM-1'in hem membrana bağlı hem de çözünmüş formları başta nötrofiller, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler olmak üzere myeloid hücrelerde yoğun şekilde bulunur; ayrıca epitel ve endotel hücrelerinde de ekspresyonu gösterilmiştir (91). Enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra akut pankreatit, inflamatuar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit ve gut gibi non-enfeksiyöz inflamatuar durumlarda TREM-1 düzeylerinin artması, bu reseptörün güçlü bir inflamasyon mediyatörü olduğunu düşündürmektedir (92, 93). TREM-1 aktivasyonu ile proinflamatuar sitokin ve kemokin üretiminin artması ve antijen sunumu ile T-lenfosit aktivasyonunu destekleyen moleküllerin ekspresyonunun yükselmesi, kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklardaki olası rolünü ortaya koyan önemli bulgulardandır (91, 94, 95).

2.6.sTREM-1

Solubl TREM-1 (sTREM-1)'in oluşumuna ilişkin olarak, alternatif mRNA eklenmesiyle salgılanabilir izoformların üretildiği ya da hücre zarına bağlı TREM-1'in matriks metalloproteinazlar tarafından proteolitik olarak parçalanması sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir; metalloproteinaz inhibitörleri varlığında sTREM-1 düzeylerinin azalması ikinci mekanizmayı desteklemektedir. İmmünokimyasal yöntemlerle biyolojik sıvılarda kolaylıkla ölçülebilmesi sayesinde sTREM-1, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz inflamatuar hastalıklarda yükselen, tanısal ve prognostik değeri olan önemli bir inflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir (96).

Fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde sTREM-1, serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılarda İmmünokimyasal yöntemlerle kolaylıkla ölçülebilmesi sayesinde klinik pratikte dikkat çeken bir inflamasyon belirtecidir. Çeşitli çalışmalarda sTREM-1 düzeylerinin enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı inflamatuar durumlarda anlamlı şekilde arttığı gösterilmiş; bu artışın hastalık şiddeti ve sistemik inflamasyonun derecesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu özellikleri, sTREM-1'i hem tanısal hem de

prognostik açıdan değerli bir biyobelirteç haline getirmekte ve inflamatuar süreçlerin izlenmesinde potansiyel bir araç olarak ön plana çıkarmaktadır. Ayrıca son dönemde yayımlanan veriler, sTREM-1'in TREM-1 ile aynı ligandlara bağlanarak reseptör aktivasyonunu yarışmalı biçimde baskılayabildiğini ve bu yolla anti-inflamatuar bir düzenleyici etki gösterebileceğini düşündürmektedir (91).

Güncel literatürde sTREM-1 düzeylerinin sepsis, pnömoni, inflamatuar bağırsak hastalıkları, inflamatuar romatolojik hastalıklar ve sistemik lupus eritematozus gibi birçok enfeksiyöz ve kronik inflamatuar hastalıkta belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir. Özellikle erken dönem çalışmalarda, sTREM-1'in enfeksiyöz hastalıklardaki rolü üzerinde yoğunlaşılmış ve sepsisli hastaların serumlarında ile bakteriyel ya da fungal pnömonisi bulunan olguların bronkoalveoler lavaj sıvılarında sTREM-1 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, sTREM-1'in inflamatuar yanıtın erken evrelerini yansıtan ve klinik seyri öngörmede yardımcı olabilecek bir belirteç olabileceğini desteklemektedir (90, 91, 96).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. ETİK KURULU ONAMI

SBÜ Konya Şehir hastanesinde Etik kurulundan onay alındı (Tarih:07.07.2025 Karar sayısı 2025/131). Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onay alındı. Çalışmamızda Dünya Tıp Birliği (WMA), Helsinki Bildirgesinde belirlenen etik ilkelere uyulmuştur.

3.2.ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Literatürde benzer çalışmalar dikkate alınarak (97) ideal etki düzeyi (f) 0,391(yüksek etki düzeyi) olarak hesaplandı. Aynı etki düzeyi ve tip 1 hata oranı %5 (alfa = 0,05) baz alınarak bağımsız 4 grup (df = 3) karşılaştırmaları için %80 GÜÇ (Power) değerine ulaşılması için çalışmamızda olması gereken minimum total örneklem sayısı 76 olarak hesaplandı (kritik F değeri = 2,73). Takipte dışlama kriterleri sonrasında kalan ve tüm verileri sağlanan 94 hastayı kaydettik.

3.3.HASTALAR

Çalışmaya, SBÜ Konya Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Servisi'nde 01.08.2025–30.11.2025 tarihleri arasında akut kolesistit tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastalar dahil edildi. Akut kolesistit tanısı alan olgular; rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram, AST, ALT, glukoz, üre, kreatinin, total bilirubin) ve abdominal ultrasonografi bulguları esas alınarak Tokyo Guidelines 2018 sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Kontrol grubu, aktif enfeksiyon veya inflamatuar hastalığı bulunmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, gebe olmayan, akut kolesistit tanısı Tokyo kriterlerine göre doğrulanmış ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastalar alındı. Gebeler, bilinen malignite veya romatolojik hastalığı olanlar, immünosupresif tedavi alanlar, daha önce kemoterapi veya radyoterapi görenler ile kronik organ yetmezliği bulunan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların TREM-1değeri, yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, CRP ve diğer klinik verileri kaydedilerek değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve kontrol grubundaki bireyler, araştırmanın amacı ve kapsamı hakkında sözlü olarak bilgilendirildi; bilgilendirme sonrasında aydınlatılmış onam formu kendilerine okutularak yazılı onamları alındı.

3.4.TREM-1 DEĞERİ ÖLÇÜMÜ

3.4.1. Kan Örneklerinin Alınması

TREM-1 ölçümü için hastalardan ilk başvuru esnasında rutin alınan kanlardan arta kalan serum örnekleri kullanıldı; ek kan alımı yapılmadı. Serumlar santrifüj edilerek –80 °C'de saklandı

3.4.2. Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar

Çalışma kapsamında laboratuvar süreçlerinde; serum örneklerinin ayrıştırılması için Hettich Rotofix 32 marka santrifüj cihazı kullanıldı. Numunelerin homojenizasyonu amacıyla Welp marka vortex cihazından yararlanıldı. Serum ve reaktif transferleri, farklı hacim aralıklarına uygun ayarlanabilir otomatik pipetler ile gerçekleştirildi. Alınan serum örnekleri analiz zamanına kadar –80 °C derin dondurucuda (New Brunswick U570 Premium) muhafaza edildi.

Serum TREM-1 düzeylerinin ölçümünde, Human TREM-1 ELISA Sunlong Kit (katalog no:SL1742Hu) kullanıldı. ELISA analizlerinin okunması ve yıkama işlemleri ise Biotek ELx50 model ELISA okuyucu ve yıkayıcı cihazı aracılığıyla gerçekleştirildi.

3.4.3. TREM-1 Analizi

Serum TREM-1 düzeyleri, biyotin ve çift antikor sandviç teknolojisine dayanan Enzim İmmünoassay (EIA) prensibi kullanılarak analiz edildi. Çalışmada, üretici firmanın prosedürleri doğrultusunda Çin menşeli Sunlong Human TREM-1 ELISA kiti (Katalog No: SL1742Hu) kullanıldı.

Standart eğrisinin oluşturulması amacıyla, kit içeriğinde bulunan 270 pg/mL konsantrasyonundaki stok standarttan seri seyreltme (dilüsyon) yapılarak 180, 120, 60,

30 ve 15 pg/mL konsantrasyonlarında çalışma standartları hazırlandı. Analiz sürecinde, Human TREM-1 antikorları ile kaplı mikroplaka kuyucuklarından standartlara ayrılan bölümlere 50 µL standart solüsyonu eklendi. Numune kuyucuklarına ise önce 40 µL numune seyreltici (sample diluent), ardından 10 µL serum örneği ilave edildi. Plaka üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar, otomatik yıkayıcı (BIO-TEK ELx50) kullanılarak yıkama solüsyonu ile beş kez yıkandı. Yıkama işlemini takiben, kör (blank) kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara 50 µL HRP-konjugat reaktifi eklendi ve plaka tekrar 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Bu sürenin ardından yıkama işlemi beş kez tekrarlandı.

Renk oluşumu için kör (blank) dahil tüm kuyucuklara 50 µL Kromojen Solüsyonu A ve 50 µL Kromojen Solüsyonu B eklenerek, plaka ışıktan korumalı ortamda 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Reaksiyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu ilave edilerek enzimatik reaksiyon sonlandırıldı ve rengin maviden sarıya dönüştüğü gözlendi. Oluşan rengin absorbans değerleri, durdurma işlemini takiben 15 dakika içinde mikroplaka okuyucuda (BIO-TEK ELx800) 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Elde edilen optik yoğunluk (OD) değerleri kullanılarak standart kalibrasyon eğrisi çizildi ve örneklerin konsantrasyonları hesaplandı. Kullanılan kitin analiz aralığı 3.3 pg/mL – 200 pg/mL, hassasiyeti (sensitivitesi) ise 0.8 pg/mL olarak belirlendi.

3.5.İSTATİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi R 4.5.1 (R Core Team, 2025) programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiş ve gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik testlerden Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) veya Bağımsız Örneklemler T-Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık, Q1-Q3) olarak sunulmuş olup gruplar arası

karşılaştırmalarda; iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) olarak belirtilmiş olup, analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde verilerin dağılımına uygun olarak non-parametrik Spearman korelasyon katsayısı tercih edilmiştir. TREM-1 düzeyine etki eden faktörler doğrusal regresyon analizi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 94 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %32,98'i (n=31) kontrol grubunda yer alırken, Tokyo Guideline 2018'e göre hafif, orta ve ağır olacak şekilde ayrıldı %24,47'si (n=23) hafif, %22,34'ü (n=21) orta ve %20,21'i (n=19) ağır akut kolesistit grubunda bulunmaktadır. Olguların %31,91'i (n=30) erkek, %68,09'u (n=64) kadın olup, tüm katılımcıların ortalama yaşı 54,66±16,94 yıl olarak saptanmıştır. Tüm katılımcıların ortalama beyaz küre sayısı 11.823,16±7075,84 /mm³ iken, medyan TREM-1 düzeyi 132,49 (107,47–168,88**)** olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik Bilgiler

Değişken	**N = 94**[1]
Kolesistit	
Kontrol grubu	31 (%32,98)
Hafif şiddette kolesistit grubu	23 (%24,47)
Orta şiddette kolesistit grubu	21 (%22,34)
Ağır şiddette kolesistit grubu	19 (%20,21)
Cinsiyet	
Erkek	30 (%31,91)
Kadın	64 (%68,09)
Yaş	54,66±16,94
Beyaz Küre	11823,16±7075,84
Trem1 düzeyi	132,49 (107,47-168,88)

[1]n (%); Ort±SS; Medyan (Q1-Q3)

Klinik ve laboratuvar değerlendirmelerde, hastaların medyan CRP değeri 34,00 (7,00–139,00) olarak saptanmış, ortalama semptom süresi 45,81±34,99 saat olarak hesaplanmıştır. Fizik muayenede hastaların %7,94'ünde (n=5) sağ üst kadranda palpabl kitle tespit edilmiştir. Organ disfonksiyonu açısından değerlendirildiğinde, %1,59'unda (n=1) kardiyovasküler, %3,17'sinde (n=2) respiratuar, %23,81'inde (n=15) renal, %3,17'sinde (n=2) hepatik ve %3,17'sinde (n=2) hematolojik disfonksiyon saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Kolesistit Hastaları Demografik Bilgileri

Değişken	**N = 63**[1]
CRP	34,00 (7,00-139,00)
Şikayet Süre	45,81±34,99
Sağ üst kitle	
Yok	58 (%92,06)
Var	5 (%7,94)
Kardiyovasküler disfonksiyon	
Yok	62 (%98,41)
Var	1 (%1,59)
Respiratuar disfonksiyon	
Yok	61 (%96,83)
Var	2 (%3,17)
Renal disfonksiyon	
Yok	48 (%76,19)
Var	15 (%23,81)
Hepatik disfonksiyon	
Yok	61 (%96,83)
Var	2 (%3,17)
Hematolojik disfonksiyon	
Yok	61 (%96,83)
Var	2 (%3,17)
[1]n (%); Ort±SS; Medyan (Q1-Q3)	

Kontrol grubundaki katılımcıların %25,81'i (n=8) erkek, %74,19'u (n=23) kadındır. Hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların %17,39'u (n=4) erkek, %82,61'i (n=19) kadındır. Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların %47,62'si (n=10) erkek, %52,38'i (n=11) kadındır. Ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların %42,11'i (n=8) erkek, %57,89'u (n=11) kadındır. Gruplar cinsiyet dağılımı açısından benzerdir (p>0,05).

Kontrol grubundaki katılımcıların ortalama yaşı 46,00±12,20 yıl, Hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama yaşı 51,04±15,49 yıl, Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama yaşı 58,29±14,20 yıl ve Ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama yaşı 69,16±18,29 yıldır. Gruplar yaş dağılımı açısından farklıdır ($p<0,05$). Gruplar arası ikili yaş karşılaştırmaları incelendiğinde; Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama yaşı kontrol grubundaki katılımcıların ortalama yaşından büyüktür ($p<0,05$). Ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama yaşı; kontrol grubundaki katılımcıların ortalama yaşından ve Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama yaşından büyüktür ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki katılımcıların ortalama beyaz küre değeri 7.620,65±2.864,74 mcL, Hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama beyaz küre değeri 10.700,43±2.900,76 mcL, Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama beyaz küre değeri 15.784,76±6.957,82 mcL ve ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama beyaz küre değeri 15.660,37±10.726,16 mcL'dir. Gruplar beyaz küre dağılımı açısından farklıdır ($p<0,05$). Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama beyaz küre değeri, hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların ve kontrol grubundakilerin ortalama beyaz küre değerinden büyüktür ($p<0,05$). Ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama beyaz küre değeri, Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ve kontrol grubundakilerin ortalama beyaz küre değerinden büyüktür ($p<0,05$).

Çalışmadaki Hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların medyan crp değeri 11,00(3,00-33,00) mg/L, Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların medyan crp değeri 69,00(20,00-234,00) mg/L ve Ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların medyan crp değeri 77,00(9,00-200,00) mg/L'dir. Gruplar medyan crp değerleri açısından farklıdır ($p<0,05$). Hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların medyan crp değeri Orta şiddette kolesistit grubundaki ve Ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların medyan crp değerinden düşüktür ($p<0,05$).

Hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama şikayet süresi 26,00±18,24 saat, Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama şikayet süresi 72,05±33,83 saat ve ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama şikayet

süresi 40,79±34,75'tir. Gruplar şikayet süresi dağılımı açısından farklıdır (p<0,05). Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama şikayet süresi Hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama şikayet süresinden yüksektir (p<0,05). Ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama şikayet süresi Orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların ortalama şikayet süresinden düşüktür (p<0,05).

Kontrol grubundaki katılımcıların medyan trem 1 düzeyi 121,37(100,52-259,42), Hafif şiddette kolesistit grubundaki hastaların medyan trem1 düzeyi 135,28(114,42-161,10), orta şiddette kolesistit grubundaki hastaların medyan trem1 düzeyi 143,22(114,99-168,88) ve ağır şiddette kolesistit grubundaki hastaların medyan trem 1 düzeyi 127,97(102,56-160,15)' dir. Gruplar trem1 düzeyi açısından benzerdir (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara Göre Demografik Bilgiler

Değişken	**Kontrol** N = 31[1]	**Hafif şiddette kolesistit grubu** N = 23[1]	**Orta şiddette kolesistit grubu** N = 21[1]	**Ağır şiddette kolesistit grubu** N = 19[1]	**p**[2]
Cinsiyet					0,11
Erkek	8 (%25,81)	4 (%17,39)	10 (%47,62)	8 (%42,11)	
Kadın	23 (%74,19)	19 (%82,61)	11 (%52,38)	11 (%57,89)	
Yaş	46±12,2	51,04±15,49	58,29±14,20	69,16±18,29	**<0,001**
Beyaz Küre	7.620±2.864	10.700±2.900	15.784±6.957	15.660±10.726	**<0,001**
CRP		11,00 (3-33)	69 (20-34)	77 (9-200)	**<0,001**
Şikayet Süresi		26,00±18,24	72,05±33,83	40,79±34,75	**<0,001**
Trem1 Düzeyi	121 (100-259)	135 (114-161)	143 (114-168)	127 (102-160)	0,26

[1]n (%); Ort±SS; Medyan (Q1-Q3)

[2]Ki-kare testi; ANOVA

Korelasyon analizi sonuçlarına göre, beyaz küre (lökosit) düzeyleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (p<0,05). Benzer şekilde, şikayet süresi ile CRP düzeyleri arasında da anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (p<0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. Korelasyon Analizi

Değişken	Trem1 Düzeyi	Beyaz Küre	Crp
Beyaz Küre	-0,15		
Crp	-0,08	0,3*	
Şikayet Süresi	-0,03	0,02	0,5***
	* p < 0.05. ** p < 0.01. *** p < 0.001.		

Trem1 düzeyi ile cinsiyet, yaş, beyaz küre, crp, şikayet süresi ve kolesistit değişkenleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan tekli doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre söz konusu değişkenlerin trem1 üzerinde etkisi bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5. Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizleri

Değişken	**Beta**	**%95 Güven Aralığı**	**P**
Cinsiyet			0,43
Erkek	—	—	
Kadın	-40,19	(-141,2- 60,86)	
Yaş	-0,45	(-3,25- 2,35)	0,75
Beyaz Küre	-0,01	(-0,01- 0,001)	0,08
Crp	-0,17	(-0,68- 0,35)	0,52
Şikayet Süresi	-0,20	(-1,84- 1,45)	0,81
Kolesistit			0,57
Kontrol grubu	—	—	
Hafif şiddette kolesistit grubu	0,73	(-125,4- 126,9)	
Orta şiddette kolesistit grubu	-45,33	(-174,9- 84,21)	
Ağır şiddette kolesistit grubu	-82,82	(-216,4- 50,73)	

Trem1 düzeyi ile beyaz küre ve kolesistit değişkenleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre söz konusu değişkenlerin trem1 düzeyi üzerinde etkisi bulunmamaktadır (p>0,05). Modelin açıklayıcılık katsayısı 0,04'tür (Tablo 6).

Tablo 6. Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

Değişken	Beta	95% CI	P
Beyaz Küre	-0,0052	(-0,0129- 0,0026)	0,19
Kolesistit			0,89
Kontrol grubu	—	—	
Hafif şiddette kolesistit grubu	16,65	(-111,2- 144,5)	
Orta şiddette kolesistit grubu	-3,1	(-146,8- 140,6)	
Ağır şiddette kolesistit grubu	-41,26	(-188,1- 105,6)	

$R^2 = 0,041$

5. TARTIŞMA

Safra taşı hastalığı ve buna bağlı gelişen akut kolesistit, dünya genelinde acil servislere karın ağrısı ile başvuruların önde gelen nedenlerinden biridir (98). Hastalığın klinik seyri, hafif inflamasyondan gangrenöz kolesistit, perforasyon ve sepsise kadar değişen geniş bir spektrum gösterir (99). Erken tanı ve hastalık şiddetinin doğru belirlenmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak, hastanede kalış süresini kısaltmak ve cerrahi zamanlamasını optimize etmek açısından kritiktir (5, 7). Günümüzde akut kolesistit yönetimi için altın standart olarak kabul edilen Tokyo Kılavuzları 2018 (TG18), tanı ve şiddet belirlemede klinik bulguların yanı sıra WBC ve CRP gibi inflamatuar belirteçleri temel almaktadır (6, 55, 100). Ancak, bu klasik belirteçlerin özgüllüğündeki sınırlılıklar ve hastalığın karmaşık patofizyolojisi, araştırmacıları tanısal ve prognostik gücü daha yüksek yeni biyobelirteç arayışına itmiştir. Bu çalışmada, myeloid hücreler üzerinde eksprese edilen ve sepsis patogenezinde önemli rolü olduğu bilinen TREM-1 düzeylerinin, akut kolesistit tanısı ve şiddetini öngörmedeki değeri araştırılmıştır.

Çalışma grubumuzun demografik verileri incelendiğinde, hastaların yaş ortalamasının 54 yıl olduğu ve kadın cinsiyetin (%68) belirgin bir baskınlık gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular, safra taşı hastalığı epidemiyolojisi ile ilgili literatürle son derece uyumludur. Literatürde "female, fat, forty" (kadın, obez, kırk yaş üstü) kuralı olarak bilinen risk faktörleri, kadın cinsiyetin ve 40 yaş üzerinin safra taşı oluşumunda önemli bir predispozisyon yarattığını göstermektedir. Pinto ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer yaş ortalamaları ve kadın baskınlığı rapor edilmiştir (101). Ayrıca çalışmamızda, kolesistit şiddeti arttıkça hastaların yaş ortalamasının da arttığı (Evre 3 grubunda 69,16 yıl) gözlemlenmiştir. Bu durum, TG18 ve *Sato ve ark.*'nın belirttiği gibi, ileri yaşın organ disfonksiyonu riskini artırması ve fizyolojik rezervlerin azalması nedeniyle hastalığın daha şiddetli seyretme eğiliminde olduğu gerçeğiyle örtüşmektedir (6, 55, 102).

Akut kolesistit tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde WBC ve CRP, TG18 kriterlerinin temel taşlarını oluşturmaktadır (6). Çalışmamızda, kolesistit şiddeti (hafif, orta, ağır) arttıkça WBC ve CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır. Özellikle CRP'nin Hafif şiddette kolesistit grubundan (11

mg/L) ağır şiddetliye (77 mg/L) doğru belirgin artış, CRP'nin hastalık şiddetiyle korele olduğunu gösteren literatür verilerini güçlü bir şekilde desteklemektedir. *Bouassida ve ark.*, CRP düzeylerinin ileri evre akut kolesistiti (gangrenöz, amfizematöz) öngörmede WBC den daha üstün olduğunu bildirmiştir(100). Benzer şekilde, Gürbulak ve ark., CRP'nin akut kolesistitin evrelerini ayırt etmede güçlü bir inflamatuar belirteç olduğunu göstermiş; çalışmalarında orta şiddette kolesistit için 70,65 mg/L, Evre 3 kolesistit için ise 198,95 mg/L CRP eşik değerlerinin klinik ayırımda kullanılabileceğini bildirmiştir(103). *Mok ve ark.* ise CRP düzeylerinin >200 mg/dL olmasının gangrenöz kolesistiti %100 duyarlılıkla öngördüğünü belirtmiştir(104). Çalışmamızda CRP ve WBC'nin evre ile uyumlu artışı, hasta popülasyonumuzun TG18 kriterlerine göre doğru sınıflandırıldığını ve inflamatuar yükün evre ile orantılı olduğunu teyit etmektedir.

Tezimizin ana hipotezini oluşturan TREM-1 düzeyleri incelendiğinde ise, beklentinin aksine, akut kolesistitli hastaların serum TREM-1 düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca, hastalığın şiddet evreleri (hafif, orta, ağır) arasında da TREM-1 düzeyleri istatistiksel açıdan bir farklılık gözlenmemiştir. Regresyon analizlerinde TREM-1'in kolesistit varlığını veya şiddetini öngördüğüne dair bir kanıt elde edilememiştir. Bu "negatif" bulgu, akut kolesistitin patofizyolojisi ve TREM-1'in aktivasyon mekanizmaları arasındaki nüanslarla açıklanabilir.

TREM-1 aktivasyonu, literatürde genellikle bakteriyel veya fungal enfeksiyonlara karşı gelişen sistemik immün yanıt ve sepsis tabloları ile ilişkilendirilmiştir (8, 97). Ancak akut kolesistitin erken patogenezi, doğrudan bakteriyel bir enfeksiyondan ziyade, sistik kanalın tıkanmasına bağlı gelişen intraluminal basınç artışı, distansiyon ve buna sekonder gelişen iskemi ve kimyasal inflamasyon sürecidir (105). Safra kesesi duvarındaki bu iskemik ve mekanik hasar, başlangıçta steril bir inflamatuar yanıt oluşturabilir; bakteriyel kolonizasyon (baktobilia) ise olguların yalnızca %50-60'ında ve genellikle sürecin ilerleyen aşamalarında tabloya eklenir (5, 7). Çalışmamızda TREM-1 düzeylerinin yükselmemesi, inflamasyonun büyük oranda safra kesesine lokalize kalması ve

sistemik dolaşıma yansıyan bakteriyel yükün (sepsis benzeri bir tablonun) TREM-1 yolağını aktive edecek kadar yoğun olmaması ile açıklanabilir.

Bu görüş, akut kolesistitte diğer inflamatuar belirteçlerle yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Örneğin, *Sakalar ve ark.*, sistemik bakteriyel enfeksiyon belirteci olan Prokalsitonin (PCT) düzeylerinin kolesistit şiddetiyle korele olduğunu bulsa da hafif ve orta vakalarda PCT düzeylerinin (sırasıyla 0.104 ve 0.353 ng/ml) sepsis eşik değerlerinin altında kaldığını göstermiştir (106). Benzer şekilde *Yüzbaşıoğlu ve ark.*, PCT'nin ancak Evre 3 (organ yetmezliği olan) hastalarda belirgin şekilde yükseldiğini, hafif vakalarda tanısal değerinin sınırlı olduğunu belirtmiştir (107). TREM-1'in de benzer bir mekanizma ile, lokalize iskemik-inflamatuar süreçlerde sistemik dolaşıma yeterince salınmadığı düşünülebilir. Ayrıca, literatürde *Kler ve ark.* tarafından yapılan bir meta-analizde, NLR gibi basit hemogram parametrelerinin kolesistit tanısında değerli olduğu, ancak hastalık şiddetini ayırt etmede yetersiz kaldığı belirtilmiştir (108). Bu durum, akut kolesistitte tek bir "ideal" biyobelirteç bulmanın zorluğunu ve inflamatuar yanıtın karmaşıklığını göstermektedir.

Buna ek olarak, çalışmamızda CRP ile WBC ve şikayet süresi arasında pozitif korelasyon saptanırken, TREM-1 ile bu parametreler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu, akut kolesistit patofizyolojisinde TREM-1 yolağının, akut faz reaktanı olan CRP üretimini ve lökositozu tetikleyen sitokin kaskadından (IL-6, TNF-alfa) farklı veya bu kaskadın daha geri planında kalan bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Tek merkezli olması ve örneklem büyüklüğünün (94 hasta) nadir görülen çok şiddetli sepsis vakalarını yeterince kapsayamamış olması, TREM-1'in potansiyel artışının gözden kaçmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca kan örneklerinin alındığı zamanlama ile semptom başlangıcı arasındaki süre, inflamatuar belirteçlerin pik düzeylerini yakalamada değişkenlik yaratmış olabilir. Ancak, CRP ve WBC gibi standart belirteçlerin beklendiği gibi yüksek çıkması, örneklem grubunun ve zamanlamanın akut inflamatuar süreci yansıtmada yeterli olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Akut kolesistit tanısında beyaz küre sayısı ve C-reaktif protein (CRP) gibi klasik inflamatuar belirteçler, Tokyo Guideline 2018 (TG18) çerçevesinde tanısal güvenilirliğini sürdürmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, serum TREM-1 düzeylerinin akut kolesistit tanısında veya hastalık şiddetinin öngörülmesinde rutin klinik kullanımı destekleyecek düzeyde anlamlı bir katkı sağlamadığını ortaya koymaktadır. TREM-1'in sistemik ve ağır enfeksiyon tablolarında rolü iyi tanımlanmış olmakla birlikte, başlangıcı daha çok mekanik obstrüksiyon ve kimyasal inflamasyona dayanan akut kolesistit olgularında sistemik dolaşıma yansıyan belirgin bir artış göstermediği söylenebilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda TREM-1'in safra kesesi dokusundaki lokal ekspresyonunun veya safra sıvısındaki düzeylerinin değerlendirilmesi, bu molekülün akut kolesistit patogenezindeki olası rolünün daha ayrıntılı biçimde aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Lam R, Zakko A, Petrov JC, Kumar P, Duffy AJ, Muniraj T. Gallbladder Disorders: A Comprehensive Review. *Disease-a-Month* 2021;67(7):101130.

2. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of Gallstones. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010;39(2):157–169.

3. Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İ, Hastalıkları Anabilim Dalı İ, Bilim Dalı G, Yazışma Adresi İ, KARACA İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ç. DERLEME.

4. Jones MW, Weir CB, Ghassemzadeh S. Gallstones (Cholelithiasis). *StatPearls* 2025. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459370/]. 12.8.2025 tarihinde erişilmiştir.

5. Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. *Surgical Clinics of North America* 2014;94(2):455–470.

6. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* 2018;25(1):41–54.

7. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System | Schwartz's Principles of Surgery, 10e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical. [https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=59610874&bookid=980]. 16.9.2025 tarihinde erişilmiştir.

8. Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J. Immunol.* 2003;170(7):3812–3818.

9. Inflammatory markers of gallstones disease in menopausal women - PubMed. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22899412/]. 14.10.2025 tarihinde erişilmiştir.

10. Glenn F, Grafe WR. Historical Events in Biliary Tract Surgery. *Archives of Surgery* 1966;93(5):848–852.

11. Jarnagin WR, Blumgart LH. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas* 2012:1–1844.

12. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2008;291(6):628–635.

13. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and Embryology of the Biliary Tract. *Surgical Clinics of North America* 2014;94(2):203–217.

14. Kitap - Embriyoloji Ders Kitabı 14 - Embriyoloji. [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Book_-_Text-Book_of_Embryology_14]. 4.11.2025 tarihinde erişilmiştir.

15. Tan CEL, Moscoso GJ. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 11 and 25 weeks of gestation: A way to understanding biliary atresia. Part 2. *Pathol. Int.* 1994;44(8):600–610.

16. Saldinger PF, Bellorin-Marin OE. Anatomy, Embryology, Anomalies, and Physiology of the Biliary Tract. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set* 2019:1249–1266.

17. Jarnagin WR, Blumgart LH. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas* 2012:1–1844.

18. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. Wheater's Functional Histology : A Text and Colour Atlas Fifth Edition. 2006. [https://books.google.com/books/about/Wheater_s_Functional_Histology.html?hl=tr&id=88tla60sHAUC]. 4.11.2025 tarihinde erişilmiştir.

19. Van Erpecum KJ, Wang DQH, Moschetta A, Ferri D, Svelto M, Portincasa P, et al. Gallbladder histopathology during murine gallstone formation: relation to motility and concentrating function. *J. Lipid Res.* 2006;47(1):32–41.

20. Lavoie B, Balemba OB, Nelson MT, Ward SM, Mawe GM. Morphological and physiological evidence for interstitial cell of Cajal-like cells in the guinea pig gallbladder. *Journal of Physiology* 2007;579(2):487–501.

21. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr. Physiol.* 2016;6(3):1549–1577.

22. Jones MW, Hannoodee S, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Gallbladder. *StatPearls* 2022. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459288/]. 13.11.2025 tarihinde erişilmiştir.

23. 1. Arıncı K, Elhan A: Anatomi (Cilt 1). Güneş... - Google Akademik. [https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=1.+Ar%C4%B1nc%C4%B1+K%2C+Elhan+A%3A+Anatomi+%28Cilt+1%29.+G%C3%BCne%C5%9F+Kitabevi%2C+Ankara%2C+1995.+&btnG=]. 13.11.2025 tarihinde erişilmiştir.

24. Dasgupta D, Stringer MD. Cystic duct and Heister's "valves." *Clin. Anat.* 2005;18(2):81–87.

25. Halvorsen JF, Myking AO. The arterial supply and venous drainage of the gallbladder. A study of one hundred autopsies. *Acta Chir. Scand.* 1971;137(7):659–664.

26. Sato T, Ito M, Sakamoto H. Pictorial dissection review of the lymphatic pathways from the gallbladder to the abdominal para-aortic lymph nodes and their

relationships to the surrounding structures. *Surg. Radiol. Anat.* 2013;35(7):615–621.

27. Yi SQ, Terayama H, Naito M, Li J, Wang HX, Yi N, et al. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and Suncus murinus with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2007;13(14):2066.

28. Balemba OB, Salter MJ, Mawe GM. Innervation of the extrahepatic biliary tract. *Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* 2004;280(1):836–847.

29. Woods MS, Shellito JL, Santoscoy GS, Hagan RC, Kilgore WR, Traverso LW, et al. Cystic duct leaks in laparoscopic cholecystectomy. *The American Journal of Surgery* 1994;168(6):560–565.

30. Stremple JF. The need for careful operative dissection in Moosman's area during cholecystectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1986;163(2):169–173.

31. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(37):5641–5649.

32. Chen M jun, Liu C, Wan Y, Yang L, Jiang S, Qian D wei, et al. Enterohepatic circulation of bile acids and their emerging roles on glucolipid metabolism. *Steroids* 2021;165. doi:10.1016/j.steroids.2020.108757.

33. Behar J. Physiology and Pathophysiology of the Biliary Tract: The Gallbladder and Sphincter of Oddi—A Review. *Int. Sch. Res. Notices* 2013;2013(1):837630.

34. Hofmann AF. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans. *Hepatology* 1990;12(3 Pt 2):17S-22S; discussion 22S-25S.

35. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr. Physiol.* 2013;3(3):1035–1078.

36. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Hepatic bile entry into and transit pattern within the gallbladder lumen: a new quantitative cholescintigraphic technique for measurement of its concentration function. *J. Nucl. Med.* 2002;43(7):901–908.

37. Ryan J, Cohen S. Interaction of gastrin I, secretin, and cholecystokinin on gallbladder smooth muscle. *https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1976.230.3.553* 1976;230(3):553–556.

38. Wang X, Yu W, Jiang G, Li H, Li S, Xie L, et al. Global Epidemiology of Gallstones in the 21st Century: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2024;22(8):1586–1595.

39. Yıldırım B, Aktürk Y, Fırat MM, Öztürk B, Özuğurlu F, Şahin İ, et al. Tokat ili erişkinleri'nde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri*. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008;7(2):83–86.

40. Haal S, Guman MSS, Bruin S, Schouten R, van Veen RN, Fockens P, et al. Risk Factors for Symptomatic Gallstone Disease and Gallstone Formation After Bariatric Surgery. *Obesity Surgery 2022 32:4* 2022;32(4):1270–1278.

41. Yoo EH, Lee SY. The prevalence and risk factors for gallstone disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009;47(7):795.

42. Shabanzadeh DM. New determinants for gallstone disease? *Dan. Med. J.* 2018;65(2). [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29393043/]. 29.11.2025 tarihinde erişilmiştir.

43. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. *J. Midwifery Womens Health* 2019;64(3):289–297.

44. Sjodahl R, Wetterfors J. Lysolecithin and lecithin in the gallbladder wall and bile; their possible roles in the pathogenesis of acute cholecystitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1974;9(6):519–525.

45. Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İ, Hastalıkları Anabilim Dalı İ, Bilim Dalı G, Yazışma Adresi İ, KARACA İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ç. DERLEME.

46. Lopez AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Ann. Intern. Med.* 1991;115(9):712–714.

47. Schirmer B, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants* 2005;15(3):329–338.

48. Tucker L, Tangedahl TN. Manifestations of gallstone disease. *Postgrad. Med.* 1979;66(4):179–184.

49. Tucker L, Tangedahl TN. Manifestations of gallstone disease. *Postgrad. Med.* 1979;66(4):179–184.

50. Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 1999;30(4):839–846.

51. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113(1):225–231.

52. Myers SI, Bartula L. Human cholecystitis is associated with increased gallbladder prostaglandin I2 and prostaglandin E2 synthesis. *Hepatology* 1992;16(5):1176–1179.

53. Kaminski DL, Deshpande YG, Westfall S, Herbold D. Evaluation of Prostacyclin Production by Human Gallbladder. *Archives of Surgery* 1989;124(3):277–280.

54. Jivegård L, Thornell E, Svanvik J. Pathophysiology of acute obstructive cholecystitis: implications for non-operative management. *Br. J. Surg.* 1987;74(12):1084–1086.

55. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* 2018;25(1):55–72.

56. Singer AJ, McCracken G, Henry MC, Thode J, Cabahug CJ. Correlation Among Clinical, Laboratory, and Hepatobiliary Scanning Findings in Patients With Suspected Acute Cholecystitis. *Ann. Emerg. Med.* 1996;28(3):267–272.

57. Jain A, Mehta N, Secko M, Schechter J, Papanagnou D, Pandya S, et al. History, Physical Examination, Laboratory Testing, and Emergency Department Ultrasonography for the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Academic Emergency Medicine* 2017;24(3):281–297.

58. Jarnagin WR, Blumgart LH. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas* 2012:1–1844.

59. Kurzweil SM, Shapiro MJ, Andrus CH, Wittgen CM, Herrmann VM, Kaminski DL. Hyperbilirubinemia without common bile duct abnormalities and hyperamylasemia without pancreatitis in patients with gallbladder disease. *Arch. Surg.* 1994;129(8):829–833.

60. Kiewiet JJS, Leeuwenburgh MMN, Bipat S, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology* 2012;264(3):708–720.

61. Paulson EK. Acute cholecystitis: CT findings. *Seminars in Ultrasound CT and MRI* 2000;21(1):56–63.

62. Benarroch-Gampel J, Boyd CA, Sheffield KM, Townsend CM, Riall TS. Overuse of CT in patients with complicated gallstone disease. *J. Am. Coll. Surg.* 2011;213(4):524–530.

63. Park MS, Yu JS, Kim YH, Kim MJ, Kim JH, Lee S, et al. Acute cholecystitis: comparison of MR cholangiography and US. *Radiology* 1998;209(3):781–785.

64. Acute calculous cholecystitis: Clinical features and diagnosis - UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/acute-calculous-cholecystitis-clinical-features-and-diagnosis]. 3.12.2025 tarihinde erişilmiştir.

65. Solomon RW, Harari AA, Dragotti R, D'Alessandro M, Mandava N. Morphine-Modified Hepatobiliary Scanning Protocol for the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2016;207(4):865–870.

66. Zakko SF, Srb S, Ramsby GR. Sensitivity of percutaneous endoscopy compared with ultrasonography in the detection of residue or mucosal lesions after topical gallbladder stone dissolution. *Gastrointest. Endosc.* 1995;42(5):434–438.

67. Kaoutzanis C, Davies E, Leichtle SW, Welch KB, Winter S, Lampman RM, et al. Abdominal ultrasound versus hepato-imino diacetic acid scan in diagnosing acute cholecystitis - What is the real benefit? *Journal of Surgical Research* 2014;188(1):44–52.

68. Bouassida M, Madhioub M, Kallel Y, Zribi S, Slama H, Mighri MM, et al. Acute Gangrenous Cholecystitis: Proposal of a Score and Comparison with Previous Published Scores. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2021;25(6):1479–1486.

69. Reiss R, Nudelman I, Gutman C, Deutsch AA. Changing trends in surgery for acute cholecystitis. *World J. Surg.* 1990;14(5):567–570.

70. Khan SM, Emile SH, Barsom SH, Naqvi SAA, khan MS. Accuracy of pre-operative parameters in predicting severe cholecystitis-A systematic review. *Surgeon* 2021;19(4):219–225.

71. MacDonald JA. Perforation of the gallbladder associated with acute cholecystitis: 8-year review of 20 cases. *Ann. Surg.* 1966;164(5):849–852.

72. Date RS, Thrumurthy SG, Whiteside S, Umer MA, Pursnani KG, Ward JB, et al. Gallbladder perforation: Case series and systematic review. *International Journal of Surgery* 2012;10(2):63–68.

73. Waisberg J, Bento JA, Oriente R, Pezzolo S, Speranzini MB. Acute emphysematous cholecystitis. Report of a case and review of the literature. *Arq. Gastroenterol.* 1987;24(1):30–35.

74. Yagi Y, Sasaki S, Terada I, Yoshikawa A, Fukushima W, Kitagawa H, et al. Massive pneumoretroperitoneum arising from emphysematous cholecystitis: a case report and the literature review. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(1). doi:10.1186/S12876-015-0345-8.

75. Tellez LGS, Rodriguez-Montes JA, De Lis SF, Martin LGS. Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepatogastroenterology* 1999;46(28):2144–2148.

76. Mckibbin A, Parks TG. Acute emphysematous cholecystitis. *Postgrad. Med. J.* 1974;50(579):50.

77. Yarze JC, Kunasani R. Cholecystocolonic fistulas [2] (multiple letters). *Gastrointest. Endosc.* 2004;59(3):460–461.

78. Ibrahim IM, Wolodiger F, Saber AA, Dennery B. Treatment of cholecystocolonic fistula by laparoscopy. *Surg. Endosc.* 1995;9(6):728–729.

79. Grewal HP, Everitt NJ, Fossard DP, Clavien P -A, Richon J, Burgan S, et al. Gallstone ileus. *Br. J. Surg.* 1991;78(2):250–250.

80. Loozen CS, Oor JE, van Ramshorst B, van Santvoort HC, Boerma D. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg. Endosc.* 2017;31(2):504–515.

81. Acker RC, Ginzberg SP, Sharpe J, Keele L, Hwang J, Bakillah E, et al. Operative vs Nonoperative Treatment of Acute Cholecystitis in Older Adults With Multimorbidity. *JAMA Surg.* 2025;160(6):656–664.

82. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, Borzellino G, Cimbanassi S, Boerna D, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World Journal of Emergency Surgery 2020 15:1* 2020;15(1):61-.

83. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2010;50(2):133–164.

84. Fuks D, Cosse C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J. Visc. Surg.* 2013;150(1):3–8.

85. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J. Emerg. Surg.* 2016;11(1). doi:10.1186/S13017-016-0082-5.

86. Melin MM, Sarr MG, Bender CE, Van Heerden JA. Percutaneous cholecystostomy: a valuable technique in high-risk patients with presumed acute cholecystitis. *Br. J. Surg.* 1995;82(9):1274–1277.

87. Treatment of acute calculous cholecystitis - UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-calculous-cholecystitis?search=CHOLECYST%C4%B0T%C4%B0S%20TREATMENT&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2]. 22.1.2026 tarihinde erişilmiştir.

88. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J. Immunol.* 2000;164(10):4991–4995.

89. Arts RJW, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J. Leukoc. Biol.* 2013;93(2):209–215.

90. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J. Immunol.* 2000;164(10):4991–4995.

91. Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: Roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology* 2008;213(9–10):701–713.

92. Wang DY, Qin RY, Liu ZR, Gupta MK, Chang Q. Expression of TREM-1 mRNA in acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2004;10(18):2744–2746.

93. Dang S, Shen Y, Yin K, Zhang J. TREM-1 Promotes Pancreatitis-Associated Intestinal Barrier Dysfunction. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/720865.

94. Siskind S, Brenner M, Wang P. TREM-1 Modulation Strategies for Sepsis. *Front. Immunol.* 2022;13. doi:10.3389/FIMMU.2022.907387.

95. Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J. Infect. Dis.* 2003;187 Suppl 2(SUPPL. 2). doi:10.1086/374754.

96. Gao S, Yi Y, Xia G, Yu C, Ye C, Tu F, et al. The characteristics and pivotal roles of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2019;18(1):25–35.

97. Jiang J, Wang X, Cheng T, Han M, Wu X, Wan H, et al. Dynamic Monitoring of sTREM-1 and Other Biomarkers in Acute Cholangitis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/8203813.

98. Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Primary Care - Clinics in Office Practice* 2017;44(4):575–597.

99. Campanile FC, de Angelis M, Santucci E, Vecchioni I. Acute Cholecystitis. *Emergency Laparoscopic Surgery in the Elderly and Frail Patient* 2025:73–85.

100. Bouassida M, Zribi S, Krimi B, Laamiri G, Mroua B, Slama H, et al. C-reactive Protein Is the Best Biomarker to Predict Advanced Acute Cholecystitis and Conversion to Open Surgery. A Prospective Cohort Study of 556 Cases. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020;24(12):2766–2772.

101. [Personal experience in 71 consecutive patients with acute cholecystitis] - PubMed. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10803189/]. 19.1.2026 tarihinde erişilmiştir.

102. Sato N, Kinoshita A, Imai N, Akasu T, Yokota T, Iwaku A, et al. Inflammation-based prognostic scores predict disease severity in patients with acute cholecystitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;30(4):484–489.

103. Gurbulak EK, Gurbulak B, Akgun IE, Duzkoylu Y, Battal M, Celayir MF, et al. Prediction of the Grade of Acute Cholecystitis by Plasma Level of C-Reactive Protein. *Iran. Red Crescent Med. J.* 2015;17(4):e28091.

104. Mok KWJ, Reddy R, Wood F, Turner P, Ward JB, Pursnani KG, et al. Is C-reactive protein a useful adjunct in selecting patients for emergency cholecystectomy by predicting severe/gangrenous cholecystitis? *International Journal of Surgery* 2014;12(7):649–653.

105. Gangrenous cholecystitis: What is it and how serious is it? [https://www.medicalnewstoday.com/articles/gangrenous-cholecystitis]. 19.1.2026 tarihinde erişilmiştir.

106. Sakalar S, Ozakın E, Cevik AA, Acar N, Dogan S, Kaya FB, et al. Plasma Procalcitonin Is Useful for Predicting the Severity of Acute Cholecystitis. *Emerg. Med. Int.* 2020;2020:1–6.

107. Yuzbasioglu Y, Duymaz H, Tanrikulu C Sen, Halhalli HC, Koc MO, Tandoğan M, et al. Role of Procalcitonin in Evaluation of the Severity of Acute Cholecystitis. *Eurasian J. Med.* 2016;48(3):162–166.

108. Kler A, Taib A, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Asaad P. The predictive significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2022;407(3):927–935.