T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

AKUT KOLESİSTİTLİ HASTALARDA MEDİKAL VEYA CERRAHİ TEDAVİNİN SEÇİLMESİNDE FLOW-SİTOMETRİNİN YERİ

Dr. Emre ERDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

AKUT KOLESİSTİTLİ HASTALARDA MEDİKAL VEYA CERRAHİ TEDAVİNİN SEÇİLMESİNDE FLOW-SİTOMETRİNİN YERİ

Dr. Emre ERDOĞAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ufuk Oğuz İDİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi ihtisasım süresince her türlü bilimsel çalışmada desteklerini esirgemeyen hastanemiz yöneticisi Sn. Dr. Özgür Yiğit'e,

Cerrahi eğitimimizin her aşamasında bize yol gösteren, bizlere cerrahiyi sevdiren, enerjisi ve çalışkanlığıyla bizlere örnek olan, hep daha iyisine ulaşmayı hedefleyen ve yanında eğitim aldığım için onur duyduğum Sn. Dr. Hasan Bektaş'a,

Tecrübesi ile her zaman büyük bir güven kaynağı olan cerrahi için marka değeri yüksek olan hocamız Sn. Dr. Acar Aren'e,

Kliniğimiz için her zaman disiplinli ve sağduyulu bir şekilde çalışan, idari sorumluluğun yanında bilimsel eğitimimizle de ilgilenen, bilhassa eğitimime özel katkıları olan değerli ağabeyim ve idari sorumlumuz Sn. Dr. Serkan Sarı'ya,

Gerek teorik gerek pratik bilgisi ile iyi bir ekip lideri olan, bizlerden hep en iyisi olmamızı bekleyen ve bu yönde bizleri destekleyen Sn. Dr. Soykan Arıkan'a,

Bilim adına attığımız ve atacağımız her adımda bize destek olan, sağduyusu ve çalışkanlığı ile her zaman bize örnek teşkil eden değerli hocamız Sn. Dr. Ufuk Oğuz İdiz'e,

Cerrahinin inceliklerini bize öğreten ve cerrahi nosyonu kazandıran Sn. Dr. Erdem Kınacı'ya ve Sn. Dr. Mert Mahsuni Sevinç'e,

Tez jürimde yer alarak beni onure eden değerli abilerim Sn. Dr. Cihad Tatar ve Sn. Dr. Aziz Arı'ya,

Asistanlığım süresince cerrahi adına çok katkıları olan ve birlikte çalıştığım için her zaman onur duyacağım hocalarım, uzman ablalarım ve ağabeylerime,

Birlikte eğitim süresini tamamladığım, birlikte yorulup birlikte dinlendiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizde birlikte mesai harcadığım değerli hemşire, personel ve sekreterlere,

Mesleğimin tüm zorluklarına rağmen her zaman koşulsuz olarak destek veren ve beni sürekli motive eden sevgili eşim S.Zeynep Erdoğan'a, hayatıma renk katan sevgili oğlum Ali Kerem Erdoğan'a ve ailemizin yeni üyesi güzel kızım İsranur Erdoğan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre ERDOĞAN

İstanbul / 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Safra Kesesi Anatomisi 3

2.2. Histoloji 4

2.3. Fizyolojİ 5

2.4. Safra Akışının Düzenlenmesi 6

2.5. Safra kesesİ hastalıkları 6

2.5.1. Kolelitiasis 6

2.5.2. Kolesterolozis 7

2.5.3. Safra kesesi karsinomları 9

2.6. Asemptomatik Safra Taşları 9

2.7. Semptomatik Safra Taşları 9

2.7.1. Akut Taşsız Kolesistit 10

2.7.2. Akut Taşlı Kolesistit 10

2.8. Patofizyoloji 11

2.9. Akut Kolesistit Tanısı 11
2.10. Akut Kolesistitin Klinik Semptom ve Fizik Muayene Bulguları 12
2.11. Akut Kolesistitin Laboratuvar Bulguları 13
2.12. Akut Kolesistitin Komplikasyonları 14
2.13. Görüntüleme Yöntemleri 15
2.14. Akut Kolesistitte Tedavi 22
2.15. Flow Sitometri 23
3. MATERYAL VE METOD 26
3.1. Hastalar 26
3.2. Etik Kurulu Onamı 27
3.3. Örneklem Büyüklüğü 27
3.4. Flow Sitometrik Analiz 27
3.5. İstatiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇ 37
7. KAYNAKLAR 38

SİMGELER VE KISALTMALAR

TC99m : Teknesyum 99m

MR : Magnetik rezonans

MRCP : Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi

ERCP : Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

WBC : Lökosit

CRP : C- reaktif protein

CD : Cluster of differentiation

CD3 : Cluster of differentiation 3

CD45 : Cluster of differentiation 45

CD8 : Cluster of differentiation 8

CD19 : Cluster of differentiation 19

HLA : Human Leucocyte Antigen

HLA-DR : Human Leucocte Antigen-DR

SPSS : Satistical package for social sciences

BMİ : Vücut kitle indeksi

ALT : Alanin transaminaz

AST : Aspartat transaminaz

GGT : Gama-glutamil transpeptidaz

ALP : Alkalen fosfataz

E.coli : Eschericia coli

USG : Ultrasonografi

BT : Bilgisayarlı tomografi

HİDA : Hepatik 2,6 dimetiliminadiacitic asit

PİPİDA : Paraizopropiliminoasetik asit

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Hepatik safra içeriği 5
Tablo 2: Safra taşlarının özellikleri 8
Tablo 3: Akut kolesistit tanı kriterleri ..... ……12
Tablo 4: Çalışmaya Katılan gönüllülerin gruplara göre demografik veri ve kan sayımlarındaki lökosit, lenfosit dağılımları 29
Tablo 5: Akan hücre ölçer sonuçlarının gruplara göre dağılımı 30

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Safra kesesi anatomisi 4

Şekil 2: Öne ve yana saçılımlara göre Akan hücre ölçerde kan hücrelerinin görünümü 24

Şekil 3: Gruplara göre akan hücre ölçer nokta alan (dot plot) görüntü örnekleri..... 31

ÖZET

Safra kesesi hastalıkları bütün dünyada önde gelen sağlık sorunlarındandır. Genel populasyonun yaklaşık %20'sinde semptomatik safra kesesi taşı mevcuttur. Bu hastaların %20'sinde de akut kolesistit gelişir. Çalışmamızın amacı akut kolesistit hastalarında immun hücrelerde hastalığın şiddetine göre meydana gelen değişiklikleri saptayarak, hastalığın gidişatını ve uygulanacak tedaviyi öngörmede flow sitometri ile yapılan analizlerin yerini saptamaktır.

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine 01.09.2019 ile 01.06.2020 tarihleri arasında akut kolesistit ile başvuran ve hastaneye yatırılarak tedavi gören hastalar dahil edilmiş olup hastalar yatışlarında alınan rutin kan tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerine göre hafif, orta ve ağır şiddette kolesistit olarak üç ana gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yatış anında kan alınarak akan hücre ölçer ile yardımcı T lenfosit, sitotoksik T lenfosit, CD 14+ monositler üzerinde HLA-DR expresyonları ölçülmüştür.

Her grupta 14 hasta olmak üzere sağlıklı gönüllüler, hafif kolesisit, orta şiddette kolesistit ve ağır kolesistit olarak toplam 56 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 49,02±16,34 yıl, Kadın/Erkek oranı 11/17'dir. Çalışmada gruplar arasında total lenfosit sayısı, CD3+ hücre, CD4+ hücre, CD8+ hücre, CD4+/CD8+ hücre oranlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, total lökosit sayısı ve HLA-DR expresyonunda kolesistit şiddeti arttıkça anlamlı oranda yükselme izlenmiştir. Her ne kadar anlamlı olmasa da hastalık şiddeti arttıkça lenfosit total sayısı ve total CD3 yüzdesi azalmakta, CD4/CD8 oranı artmaktadır.

Sonuç olarak lenfosit sayısının, total CD3+ hücre oranının, CD4/CD8 oranının ve monositler üzerinde HLA-DR ekspresyonunun hastanın hastaneye başvuru anında değerlendirilmesi hastalığın gidişatı hakkında bilgi sahibi olma konusunda klinisyeni yönlendirebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut kolesistit, flow sitometri, HLA-DR

ABSTRACT

Gallbladder diseases are one of the leading health problems all over the world. Approximately 20% of the general population has symptomatic gallstones. Acute cholecystitis also develops in 20% of these patients. The aim of our study is to determine the changes in immune cells in patients with acute cholecystitis according to the severity of the disease, and to determine the role of analysis performed by flow cytometry in predicting the prognosis of the disease and the treatment to be applied.

Patients who applied to Istanbul Training and Research Hospital with acute cholecystitis between 01.09.2019 and 01.06.2020 were included in the study. Patients were divided into three main groups as mild, moderate and severe acute cholecystitis according to routine blood tests and imaging methods taken during their hospitalization. Blood samples were obtained from all patients included in the study at the time of hospitalization, and HLA-DR expressions were measured on helper T lymphocytes, cytotoxic T lymphocytes, and CD 14+ monocytes by flow cytometry.

A total of 56 volunteers were included in the study, divided into 4 groups, with 14 patients in each group: healthy volunteers, mild cholecystitis, moderate cholecystitis, and severe cholecystitis. The mean age of all patients was 49.02 ± 16.34 years, and the female / male ratio was 11/17. In the study, there was no significant difference between the groups in terms of total lymphocyte count, CD3 + cell, CD4 + cell, CD8 + cell, CD4 + / CD8 + cell ratios. A significant increase was observed in total leukocyte count and HLA-DR expression as the severity of cholecystitis increased. Although not significant, as the severity of the disease increases, the total lymphocyte count and the percentage of total CD3 decrease and the CD4 / CD8 ratio increases. In conclusion, we think that the evaluation of lymphocyte count, total CD3 + cell ratio, CD4 / CD8 ratio and HLA-DR expression on monocytes at the time of admission to the hospital may lead the clinician to have information about the prognosis of the disease.

Key Words: Acute cholecystitis, Flow cytometry, HLA-DR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi hastalıkları bütün dünyada önde gelen sağlık sorunlarındandır. Genel populasyonun yaklaşık %20'sinde semptomatik safra kesesi taşı mevcuttur. Bu hastaların %20'sinde de akut kolesistit gelişir (1). Safra kesesi hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynayan kimyasal ve bakteriyel enflamasyon süreci sonrasındaki tablo akut kolesistit olarak tanımlanır. Bu klinik tabloya zamanında uygun tedaviyle müdahale edilmezse tablo ölümcül seyredebilir.

Safra taşının lümen çıkış obstruksiyonuna sekonder kese içi basınç artar. Bu basınç artışı kısa süreli ve kısmi ise "biliyer kolik" , uzun süreli ve tam tıkanma mevcut ise "akut kolesistit" olarak adlandırılır.

Akut kolesistit, Hartman poşunda sıkışan taşın ductus sistikusu tıkaması sonucu oluşan klinik bir tablodur. Primer patolojik hadise tıkanan ductus sistikusun enflamasyonudur. Ductus sistikusun tıkanmasına %95 oranında safra taşı, %1 oranında daha önce tespit edilmemiş bir tümör sebebiyet verir. Tablonun geri kalanından ise yanıklar, travma, total parenteral nutrisyon, yaş ve malnutrisyon gibi durumlar sorumludur (2). Sonrasında gelişen bakteriyel enfeksiyon sekonder olarak tabloya eklenir. Çoğu hastada tıkanan bölgeden taşın çıkması ile hastalığın klinik tablosu kendiliğinden sınırlanır. Fakat sistik kanal tıkanıklığı çözülemezse hastaların %10'unda kolesistit komplikasyonlarından biri gelişebilir (3). Semptomlar birkez görüldükten sonra genellikle tekrarlama eğilimindedirler. Kolesistitin ilk evresinde ödem ve hemoraji, ikinci evresinde inflamasyon, üçüncü evresinde fibrozis görülür. Bu süreçte hastalık tedavi edilemez veya kendi kendini sınırlamazsa gangren ve perforasyon gelişerek tablo daha ciddi bir hal alır.

Akut kolesistitte tanı konarken hikaye, fizik muayene, labaratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Tanıyı koyduracak veya tanıyı dışlatacak tek bir sonuç yoktur. Tokyo guideline'ına göre akut kolesistittin şiddetine

göre sınıflaması, fizik muayene, laboratuvar testler, hastalık süresi, organ yetmezliği ve görüntüleme yöntemleri ile olmaktadır (4,5).

Akut kolesistitin tedavisinde semptomlar başladıktan sonra ilk 72 saat içinde yapılan kolesistektomi en uygun cerrahi yaklaşımdır. Bunun başarılamadığı durumlarda 6 haftalık bekleme sürecinin ardından fibrozis tamamlandıktan sonra yapılacak cerrahi uygun olacaktır. Mortalite ve morbiditesinin yüksek olacağı tahmin edilen hastalarda perkütan drenaj hayat kurtarıcı olur. Hastanın klinik durumuna göre perkütan kolesistostomi veya peruktan transhepatik kolanjiografi tercih edilebilir (6).

Flow sitometri birçok hastalığın tanısında ve biyolojik çalışmalarda kullanılan tanısal bir yöntemdir. Bu yöntem hücre morfolojisi, yüzey ve hücre içi protein ekspresyonu, gen ekspresyonu ve hücresel fizyoloji ile ilişkili olan çok çeşitli molekülleri floresans ve ışık saçılma sinyalleri varlığı veya yokluğu ile hücrelerin hızlı ve yüksek miktarlarda sorgulanabilme yeteneğine sahiptir (7).

Enfeksiyöz hastalıklarda kanda meydana gelen hücre populasyonu değişikliklerinden yararlanılarak akut apandisit, akut pankreatit hastalarında sınırlı sayıda da olsa flow sitometri ile lenfosit altgrup analizinin yapıldığı çalışmalar mevcutken (8,9) akut kolesistitlerin şiddetinin ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde flow sitometrik lenfosit altgrup analizi ile ilgili çalışma literatürde mevcut değildir.

Çalışmamızın amacı akut kolesistit hastalarında immun hücrelerde hastalığın şiddetine göre meydana gelen değişiklikleri saptayarak, hastalığın gidişatını ve uygulanacak tedaviyi öngörmede flow sitometrinin yerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SAFRA KESESİ ANATOMİSİ

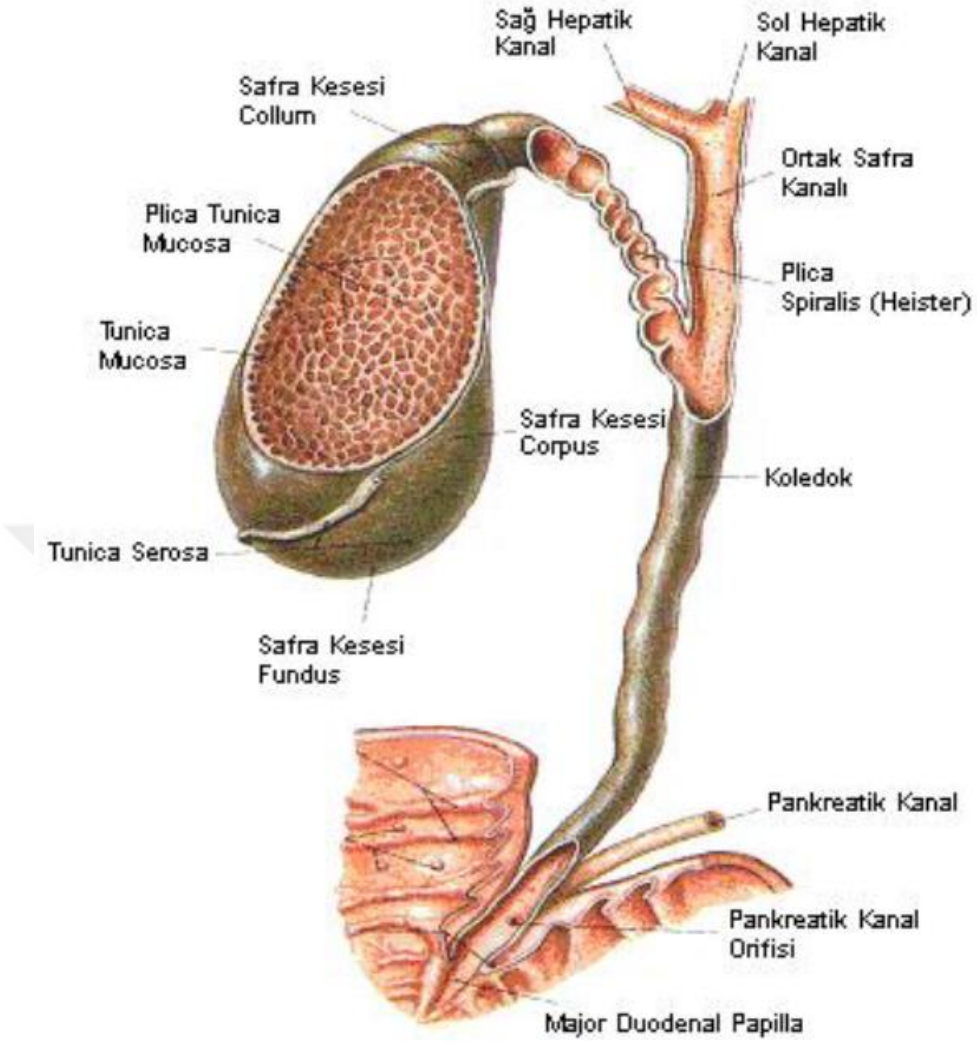
Safra kesesi karaciğerin sağ ve sol lobları arasında yer alan, peritonla örtülü, 4 cm uzunluğunda, 50 ml hacminde bir organdır. Dört bölümden oluşur: fundus, korpus, infundubulum, boyun (2,10,11).

Safra kesesi dilatasyonunda sıklıkla karaciğer yatağı boyunca uzanan fundus palpe edilir. Korpus ise gövde kısmıdır ve safra kesesinin en geniş kısmıdır. Korpusun incelerek sistik kanala açıldığı yere boyun denir. Boyun kısmında yer alan keseleşmiş kısma ise infundubulum denir, hartman cebi olarak da bilinir (2,12,13).

Safra kesesi sistik kanal yardımıyla ortak hepatik kanalla birleşir ve ikisinin birleşimi ile koledok oluşur. Koledok yaklaşık 8 cm uzunluğunda ve 4-8 mm genişliğinde kolesistektomi operasyonlarında önem arz eden varyasyonlara sahip önemli bir kanaldır (2,10).

Koledok kanalı %70 oranında pankreatik kanal ile birleşerek, %25 oranında ise direk kendisi duodenuma açılır. Safra kesesi hepatik ve gastroduodenal arterlerden köken alan sistik arter vasıtası ile beslenir. Venöz drenaj portal sisteme, lenfatik drenaj ise çölyak lenf nodlarına olur (2,12,13).

Safra kesesinin sempatik ve parasempatik inervasyonu mevcuttur. Sempatik inervasyon T8-T9 sempatik gangliyonlarından, parasempatik inervasyon ise nervus vagusun anterior ve posterior dallarından köken alır (2,10).



Şekil 1: Safra kesesi anatomisi (14)

2.2. HİSTOLOJİ

Safra yolları ve karaciğer ön barsağın ventral yüzündeki divertikülden meydana gelir. Bu divertikülün kranyal kısmından karaciğer, ara kısmından safra kesesi, kaudalinden ise pankreas meydana gelir. Bu bölümler fetal hayatın 5. haftasında normal anatomik şekillerine erişmiş olurlar. Hatta 12. haftanın sonunda üretilen ilk safra ekstrahepatik safra yolları vasıtası ile duodenuma ulaşmış olurlar (15,16).

Safra kesesi dıştan içe doğru seröz, subseröz, muskuler, lamina propria ve mukoza olmak üzere 5 katmandan ulaşır. En içte bulunan mukoza tabakası üzerinde

mikrovilluslar bulunur ve tek katlı yüksek silindirik epitel ile örtülüdür. Mukus salgısı infundubulumdan sağlanır. Lamina propria tabakası ise makrofaj ve mast hücrelerine sahiptir. Muskuler tabaka ise sirküler, oblik, longitudinal olmak üzere gevşekçe yerleşmiş 3 çeşit kas lifi içerir. Bu kas toplulukları safra kesesinin gerektiğinde düzenli kasılmasını sağlar (16,17).

2.3. FİZYOLOJİ

Safranin yapı taşını; su (%80),safra asiti (%10),lesitin ve diğer fosfolipidler (%4-5), kolesterol (%1), konjuge bilirübin, elektrolitler, mukus ve bazı proteinler meydana getirir (18).

Kolik asit ve kenodeoksikolik asit karaciğerde kolesterolden sentezlenen primer safra asitleridir. Sekonder safra asitleri ise primer safra asitlerinin barsaklarda bakteriler yardımıyla modifikasyonu ile meydana gelir. Sekonder safra asitleri deoksikolik, litokolik ve ursodeoksikolik asit olarak adlandırılır. Karaciğerde glisin ve taurin ile bağlanan safra asitleri sindirime en uygun forma kavuşmuş olur (10,12,13).

Tablo 1: Hepatik safra içeriği (18)

İnorganik	***organik***
Na	safra asitleri
K	bilirubin
Cl	kolesterol
HCO_3	lesitin
Ca	proteinler
mg	

2.4. SAFRA AKIŞININ DÜZENLENMESİ

Normal bir erişkinde ortalama 250-1000 ml arasında safra akışı olur. Safra kesesinin ortalama hacmi 50 ml'dir. Safra akımı karaciğerde safra üretimi, safra kesesi kontraksiyonu, oddi sfinkter basıncı arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge hormonal ve nöral kontrol altındadır (10,12,13). Safranın salınması için en önemli uyaran barsak hücrelerinden protein ve yağa cevap olarak salınan kolesistokinindir (12,18). Morfin ise oddi sfinkter aktivitesine sebebiyet vererek safranın duodenuma geçişine engel olur (19).

2.5. SAFRA KESESİ HASTALIKLARI

Safra kesesi hastalıkları poliklinik şartlarında sık rastlanan hastalıklardandır. Doğru tanı ve tedavi hastalığın prognozu açısından çok önemlidir.

2.5.1. Kolelitiasis

Safra taşı, safra kesesi hastalıklarının en sık sebebidir ve bu durumdan gelişmiş ülkelerde erişkin nüfusun yaklaşık %20'si etkilenir (20) . Türkiye'de yapılan bir çalışmada bu oran %7.79 bulunmuştur (21). Safra taşları kolesterol taşları ve pigment taşları olarak 2 ana gruba ayrılır. Batı toplumlarında safra taşlarının %80'i kolesterol taşı, %20'si pigment taşıdır (22). Safra taşları kadınlarda daha sık görülür ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. Çocuklarda ise görülme sıklığı daha azdır (13).

Safra süpersatürasyonu, nükleasyon ve kolesterol monohidrat kristallerinin presipitasyonu ile başlayarak agregatların taş yönünde ilerlediği hipotezi safra taşı oluşum mekanizmasının temelini oluşturur (23). Süpersatüre safra ve azalmış safra asidi sentezi kolaylaştırıcı etmenlerdir. Gebelik, oral kontraseptifler, antikolesterol ilaçlar (klofibrat), obesite, hızlı kilo kaybı, hipertrigliseridemi ve total parenteral beslenme kolesterolün hepatik ekskresyonuna safra taşı oluşumunu artırır. Bununla birlikte safra kesesi stazına neden olan nörojenik, hormonal veya mekanik obstrüksiyon taş oluşumunu artıran etmenlerdendir (20).

Batı ülkelerinde kolesterol taşları daha sık olmasına rağmen, asya ülkelerinde pigment taşları daha sıktır. Siyah pigment taşları hemolitik hastalıklarda ve sirozda sık görülür. Kahverengi pigment taşları ise biliyer parazitlerin (Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, Askaris Lumbricoides) sık olduğu Güneydoğu Asya ülkelerinde daha sık görülür (3,13,18). Kolesterol içeriği %25 civarındadır. Safradaki indirekt bilirubin artışına sebep olan hemolitik anemi, ileal disfonksiyon ve parazitik infestasyonlar pigment taşı oluşumuna sebep olur (20).

Yapılan araştırmalarda safra kesesi taşlarının yılda yaklaşık 1-2 mm büyüdüğü, bu büyümenin safra kesesi taşı oluştuktan sonraki ilk üç yıl içinde hızlı olduğu ve safra kesesi taşı bulunan insanların yaklaşık %20'sinin semptom verdiği belirlenmiştir. Semptomatik hale gelen kolelitiasisin tedavisi cerrahidir (20).

2.5.2. Kolesterolozis

Kolesterolozis kolesistektomi spesmenlerinin yaklaşık %20'sinde görülen, genellikle multipar kadınlarda rastlanan bir durumdur. Koroner arter hastalığı veya kolesterol değerleri ile arasında paralellik bulunmamaktadır.

Genellikle kendi kendini sınırlayan, sistik kanal veya koledok ile bağlantısı olmayan, sıklıkla kolesterol polibi şeklinde kendini gösteren bir durumdur. Eğer yaygın şekilde kendini gösterirse, sarı renkli kabartı ve çizgilenmeler görülürse 'çilek safra kesesi' adını alır (20).

Tablo 2: Safra taşlarının özellikleri (24)

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

2.5.3. Safra kesesi karsinomları

Safra kesesi ve safra yolları karsinomları yaşlılarda daha sık görülen, malign epitelyal tümörler olmakla birlikte gastrointestinal tümörler arasında 5. Sıklıkta görülen tümörlerdir.

2.6. ASEMPTOMATİK SAFRA TAŞLARI

Hastaların çoğu hayatları boyunca asemptomatik kalabilirler. Bu hastalar genellikle başka bir sebeple yapılan görüntüleme esnasında tesadüfen tespit edilir.

Asemptomatik hastaların genellikle kolesistektomi endikasyonu yoktur. Çünkü asemptomatik safra taşının semptomatik hale gelme olasılığı çok düşüktür. Fakat kanserleşme riskinin yüksek olduğu porselen kese durumlarında, 3 cm'den büyük taş varlığında, diyabet ve immunsupresyon gibi durumlarda, çocuk hastalarda kolesistektomi endikasyonu vardır (27).

2.7. SEMPTOMATİK SAFRA TAŞLARI

Asemptomatik safra taşları 20 yıl boyunca izlenince yaklaşık %20'sinin semptomatik hale geldiği görülmüştür . En genel semptom tıkanıklığa karşı safra kesesinin kontraksiyonuyla oluşan safra koliği olarak adlandırılan ağrıdır. Bu ağrı genellikle yağlı bir yemekten sonra başlayan, epizodik, sağ üst kadran ve epigastriuma lokalize, şiddetli diye tarif edilebilecek bir ağrıdır (26).

Safra stazına bağlı olarak salınan prostaglandinler enflamasyonu başlatmış olur. Ağrı ilk 30 dakikada en şiddetli boyutlara ulaşır ve 4 saat boyunca plato evresini yaşar. Bazen ağrının sırta vurması, kusma ve diyare atakları tabloya eşlik edebilir. Klinik genellikle taşın sıkıştığı yerden düşmesi ile geriler (27).

2.7.1. Akut taşsız kolesistit

Akut kolesistitlerin yaklaşık %5'lik kısmını oluşturur. Çocukluk çağında görülme oranı daha yüksektir. Etyolojisi tam bilinmemekle birlikte majör travma, yanık, total parenteral beslenme, vaskülit, diyabet, postpartum dönem ve kemik iliği tranplantasyonundan sonra daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Genellikle bulgusuz bir seyir izler (20).

Patolojik bulgular

Taşlı ve taşsız kolesistitlerin patolojik bulguları genellikle benzerdir. Kese duvarı genellikle inflamasyon sebebi ile kalınlaşmış, duvar ülsere, kese ödemli, serozal damarlanma belirginleşmiş durumdadır. Lümen genellikle ampiyemle doludur. Klinik uzamışsa fibroblastik aktivite de tabloya eklenir (20).

Semptom ve bulgular

Hemen hemen her zaman ilk bulgu ağrıdır. Şiddetli bir kolik ağrı hissedilir. Ağrı aralıksız olarak hissedilir. Ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık tabloya eşlik eder. Yaşlı hastalarda ağrı hissedilmeyebilir. Ateş bazen olmayabilir. Distandü safra kesesi bazen sağ üst kadranda ele gelebilir. Fizik muayenede sağ üst kadranda derin palpasyon esnasında hastada ani soluk durması gözlenmesi murphy bulgusu olarak adlandırılır. Enflamasyon parietal peritona ulaştığında hasta hareket dahi etmek istemediğinden, kendisini rahat hissettiği sabit bir pozisyonda tutar (27).

Laboratuvar bulguları

Spesifik bir laboratuvar bulgusu mevcut değildir. Hastaların %85'inde lökositoz mevcuttur. Çok belirgin sarılık ve kolestaz enzim artışı gözlenmez (10).

2.7.2. Akut taşlı kolesistit

Akut kolesistitlerin yaklaşık %95'i bu gruptadır. Safra taşlarının primer komplikasyonlarından biridir ve en sık kolesistektomi endikasyonudur. Kadınlarda oran olarak daha fazla görülür. Kese boynu veya sistik kanala oturmuş olan taş safra stazına engel olarak klinik tablonun oluşma sürecini başlatır (22,23,26). Kesenin

distansiyonu venöz akımı da engeller. Tabloya bakteriyel enfeksiyonlar sekonder olarak eklenir (enterobacter, enterococcus, klebsiella, escherichia coli) (20).

2.8. PATOFİZYOLOJİ

Patogenez hemen her zaman taşın sistik kanalı tıkaması ile başlar. Safra asitleri, pankreas enzimleri, litojenik safra, prostaglandinler, lizolesitin, fosfolipaz A medyatör olarak enflamasyonda görev alır. Safra stazı olmasıyla birlikte duvarda ödem ve hemoraji başlar. Venöz ve lenfatik drenajda bozulma ile birlikte mukozal iskemi gelişmeye başlar. İskeminin devam etmesi neticesinde nekroz, gangren ve en nihayetinde perforasyon gelişebilir. Safra pigmentlerinin absorbe olup mukusun birikmesi ile hidrops meydana gelebilir ve bu uzun süreli tıkanıklık anlamına gelir (27).

Komplike olmamış akut kolesistitin duvarında ödem, konjesyon, hemoraji bulunabilir. Mukozal ülser ve nekroz tabloya eşlik edebilir. Normalde kroniklik belirtisi olan fibroblastlar patoloji sonucunda bildirilebilir. Fibroblastik aktivasyon sıklıkla ilk 5 günde başlar, genellikle 10. günde pik yapar. Fibroblastlara eosinofil, lenfosit, plazma hücreleri eşlik edebilir (20).

Normal sağlıklı bireylerde safra kültüründe üreme çok nadirdir. Safra kültüründe üreme safra taşı varlığı ve yaş ile orantılı olarak artar. Kolesistektomi piyeslerinde 50 yaş altı bireylerde pozitif kültür %30 iken, 70 yaş üstü bireylerde bu oran %50'nin üzerine çıkabilmektedir (3).

2.9. AKUT KOLESİSTİT TANISI

Safra kesesini görmek ve tanımak radyolojik yöntemlerle çok rahat olsa da akut kolesistit, pankreatit gibi durumlarda karar vermek güç olabilir.

Tanı konarken hikaye, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme tekniklerinin sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Tanıyı koyduracak veya tanıyı dışlayacak tek bir sonuç yoktur. Tanı koyabilmek için akut kolesistit tanı kriterlerini kullanmak gerekir (5).

Tablo 3: Akut kolesistit tanı kriterleri (5)

Bölgesel bulgular	
-murphy bulgusu	
-sağ üst kadranda kitle, ağrı, hassasiyet	
Sistemik bulgular	1 bölgesel+1 sistemik=şüpheli
-ateş	bölgesel+sistemik+görüntüleme=kesin
-CRP	
-artmış beyaz küre	
Görüntüleme	
-akut kolesistitin karakteristik bulguları	

2.10.AKUT KOLESİSTİTİN KLİNİK SEMPTOM VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Safra kesesi taşına bağlı oluşan ağrı genelde sağ üst kadran ve epigastriyuma lokalize, sırta vurma eğilimi gösteren, zaman zaman bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, devamlı karakterde ve genellikle gece yarısı pik yapan bir ağrıdır (18). Yağlı yiyeceklere karşı intolerans her zaman görülmeyebilir.

Safra koliğine bağlı oluşan ağrılar genellikle birkaç saat içinde geriler. Eğer gerileme olmazsa akut kolesistit veya kolanjit gibi tablolar akla gelmelidir. Akut kolesistitte ağrı sağ üst kadrana lokalize olur ve peritoneal irritasyon bulguları ortaya çıkar (28).

Safra kolikli hastalarda genellikle peritoneal irritasyon bulguları mevcut değildir. Akut kolesistit gelişen hastalarda ise peritoneal irritasyona bağlı olarak defans ve rebaund gelişebilir. Murphy bulgusu çoğunlukla pozitiftir, bu bulgunun %65 sensitivitesi , %87 spesifitesi bulunmaktadır. Safra kolikli hastalarda genellikle ateş görülmez ama akut kolesistitli hastalarda %33 oranında ateş görülür (29).

Akut kolesistitte sarılık nadiren de olsa görülebilir. Bunun sebepleri arasında;

-oddi sfinkter spazmı

-hartmana oturan taşın koledoku daraltması

-%15 oranında eşlik eden koledokolitiasis sayılabilir (30).

2.11.AKUT KOLESİSTİTİN LABORATUVAR BULGULARI

Safra koliği olan hastalar genellikle normal laboratuvar bulgularına sahiptir. Lökositoz genellikle akut kolesistitte görülür. Görülmemesi tanıyı dışlamada yetersizdir. 10000/mm^3 üzerindeki lökositoz değerleri %63 sensitivite, %56 spesifiteye sahiptir (29). Son yıllarda nötrofil/lenfosit oranı enfeksiyöz bir belirteç olarak kullanılmaktadır ve akut kolesistit için bu oranın 3'ün üzerinde olmasını anlamlı bulan yayınlar mevcuttur (31).

Bazı çalışmalarda akut kolesistitli hastalarda ortalama trombosit hacmi belirgin olarak düşük saptanmıştır (32).

Koledokolitiasis veya daha çok safra kanal darlığı yapabilen durumlarda yükselen ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin gibi değerler akut kolesistitte genellikle normaldir. Özellikle yüksek GGT değerleri koledokolitiasis için sensitivite ve spesifitesi yüksek bir belirteçtir (33).

Belirgin derecede yükselmiş olan ALT ve AST değerleri koledokolitiasiste görülebileceği gibi hepatit veya hepatik nekroz gibi durumları da akla getirmelidir (34).

Kan üre azot (BUN) kreatinin değerleri akut kolesistitte normal sınırlardadır. Bozulmuş olması ciddi organ yetmezliği, sepsis gibi durumları akla getirmelidir. Gecikmiş tanı ve uygun olmayan tedavi sonrasında gözlenebilir (35).

Troponin seviyeleri akut kolesistittin klinik seyrinde normal sınırlardadır. Fakat uzamış taşikardi, septisemi gibi durumlarda akut kolesistit vakalarında da troponin yüksek seyredebilir (36).

2.12.AKUT KOLESİSTİTİN KOMPLİKASYONLARI

Hidrops

Sistik kanalın tıkanması neticesinde safra kesesinin beyaz veya şeffaf mukoid materyal ile dolması neticesinde gelişir. Şikayetler bazen akut kolesistite benzerdir. Çoğu zaman tek şikayet sağ üst kadranda ele gelen kitle olabilir. Tedavisi kolesistektomidir (3).

Amfizematöz kolesistit

Genellikle yaşlılarda ortaya çıkan, ölümcül seyredebilen, diyabette sıklığı artan bir komplikasyondur. Kinik hızla ortaya çıkar. Bulantı, kusma, ciddi karın ağrısı en sık karşılaşılan semptomlardır. Perforasyona ve sepsise sebep olabilir. Kültürde en sık Clostridium Perfringens, E. Coli, Klabsiella üreyebilir. Tanısı bu bakterilerin ürettiği gazın kese lümeni ve duvarında radyolojik olarak gösterilmesi ile konur. Tedavisi acil kolesistektomidir (3).

Ampiyem

Komplikasyonsuz kolesistite benzerdir. Safra lümeninde püy birikir ve hastalar genellikle toksik görünümdedir. Tedavisi acil kolesistektomidir (3).

Gangrenöz kolesistit ve safra kesesi perforasyonu

Safra kesesi taşlarının safra duvarına yaptığı basınç neticesinde erozyon gelişir. Bunun neticesinde tablo perforasyona gidebilir. Safra kesesinin en az damarlanan yeri fundus olduğundan perforasyon sıklıkla bu bölgede görülür. Genel olarak 3 tipe ayrılır (3).

1.akut serbest perforasyon

2.Subakut perforasyon: Perikolesistik veya sağ üst kadran apse formasyonu

3.Kronik perforasyon (Kolesistoenterik ya da kolesistokutanöz fistül)

Akut serbest perforasyon diğer perforasyon tiplerinden daha az oranda görülür (45).

Fistüllerden barsak içine düşen taşlar ileusa sebebiyet verebilir (18,27,47). BT taşları göstermede USG'ye oranla daha başarısız olmasına rağmen abse veya serbest sıvıyı göstermede daha üstündür. Baryumlu üst gastrointestinal görüntülemeleri de fistülleri göstermede ciddi derecede yol göstericidir (3).

Klinik olarak perforasyondan şüphe edildiğinde hastanın ağızdan beslenmesinin kesilmesi, nazogastrik dekompresyon, sıvı replasmanı, intravenöz antibiotik eşliğinde acil ameliyat planlanmalıdır (3).

Safra taşı ileusu belirlenen hastalarda da acil laparotomi planlanmalı ve primer amaç gastrointestinal traktının devamlılığını sağlamak olmalıdır. Eğer hastanın genel durumu elverişli ise aynı seansta kolesistektomi de önerilebilir (3).

2.13.GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Safra kesesi ve safra yollarını göstermede çeşitli radyolojik yöntemler kullanılır. Bunlar arasında:

-düz karın grafisi

-ultrasonografi

-oral kolesistografi

-kolesintigrafi

-bilgisayarlı tomografi

-magnetik rezonans görüntüleme

-perkütan transhepatik kolanjiografi

-endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi gibi yöntemler vardır.

Düz karın grafisi

Kalsiyum içeren safra taşları direkt grafide görülür. Safra kesesi duvarı tamamen kalsiyum içeriyorsa porselen kese adını alır ve direkt grafide görülür.

Enflamasyon komşu barsak anslarına yayıldığında motilite kaybı gözleneceğinden hava sıvı seviyelenmesi oluşur ve bu belirtiye sentinel loop belirtisi adı verilir. Amfizematöz kolesistitte kese duvarında gaz görülebilir.

Ultrasonografi

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

USG safra taşlarını tespit etmede en sık kullanılan duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir tanı yöntemidir (3). Normal safra kesesi karaciğerin alt yüzünde bulunur. Safra taşları genellikle hareketli, hiperekojenik karakterdedir. Akut kolesistitli hastaların çoğunluğunda taş mevcuttur. Bunun yanında kese duvarında kalınlaşma, damarlanma artışı USG ile tespit edilebilir. Akut kolesistitte doğru tanı için taş bulgusunun yanı sıra kese duvarında kalınlık artışı ve murphy bulgusu aranır (37).

Total parenteral beslenme durumunda safra çamuru oluşumu artar. Aynı şekilde kolesistokinin kullanımında kese boşalımı tam sağlanamazsa USG'de çamur görüntüsü tespit edilebilir.

Kronik kolesistit vakalarında USG bulgusu normal olabilir. Nadir vakalarda duvar kalınlık artışı gözlenebilir (38).

Kolesintigrafi

USG'nin tanıyı koymada yetersiz kaldığı nadir sistik kanal tıkanıklıklarda tanıya gitmede %95 fayda sağlar (38). Aminodiasetikasit deriveleri olarak; hepatik

2,6-dimethyliminodiacetic acid (HIDA), paraizopropiliminoasetikasit (PIPIDA) ve diisopropiliminodiastikasit (DISIDA) kullanılır. Karaciğerden ortak hepatik kanalla safra kesesi içine taşınan radyonükleer maddenin kese içinde konsantre edilerek görüntü alınması esasına dayanır. Normalde safra kesesinin dolması 30 dakika sürer. 120 dakika geçmesine rağmen kesenin dolmaması akut kolesistit lehine değerlendirilir. Dolmayan keseye rağmen koledokun normal görüntülenmesi tanıyı güçlendirir (3).

Safranın hepatik sekresyonuna bağlı olduğundan serum bilirubin düzeyi 3mg/dl'nin üzerinde olması sağlıklı sonuç almayı engelleyebilir. Fakat Tc99m gibi yeni ajanların kullanılması yüksek bilirubin düzeylerinde de sağlıklı çalışmayı sağlar (27).

Yanlış pozitifliğe sebep olan durumlar:

-son 4 saat içinde beslenmiş olmak

-24 saatten fazla aç kalma

-total parenteral beslenme

-hepatoselüler sarılık

-sepsis

-masif travma

-akut pankreatit

-kronik kolesistit (39).

Bilgisayarlı tomografi

Safra kesesi hastalıklarında rutin olarak tercih edilen bir yöntem değildir. Kesede ödem, kese duvarında gaz, perikolesistik sıvıyı göstermede kullanılabilir. Radyasyon ve uzun sürmesi gibi dezavantajları vardır.

MR ve MRCP

Safra kesesi ve safra yollarını görüntülemede güvenilir bir yöntemdir. MR çekildikten sonra yapılan yorumlar daha tutarlı olarak değerlendirilmektedir. Özellikle ERCP öncesi çekilen MR/MRCP yol gösterici olmaktadır.

ERCP

Üst gastrointestinal sistem endoskopu aracılığıyla papilla vaterinin kanüle edilerek, safra yolları ve pankreas kanalının kontrast madde verilerek radyolojik olarak görüntülenmesi esasına dayanır. Hem tanı hem de tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Diagnostik amaçla yapılan ERCP (40,41)

1.tıkayıcı sarılık bulguları

2.başka bir yöntemle patoloji tespit edilememesine rağmen obstrüksiyon şüphesi

3.biliyer anatomide varyasyon şüphesi

4.akut kolanjit tablosu

5.kronik pankreatit şüphesi

6. malignite ve stenoz gibi ampuller hastalıklar

7.safra yollarından sitolojik inceleme gereksinimi

8.sklerozan kolanjit gibi patolojilerin gösterilmesi

ERCP ile yapılan terapötik işlemler (40,42)

1.Endoskopik sfinkterotomi

2. Karaciğer transplantasyonu, karaciğer rezeksiyonu veya travma sonrası gelişen safra kaçağı olgularında stentleme

3.Endoskopik kisto-gastrostomi

4. Kolesistektomi sonrasında gelişebilecek safra yolları yaralanmalarının tedavisi

5.Pankreatikobiliyer striktürlere balon dilatasyonu

6.Pankratik ya da biliyer darlıklarda drenaj amaçlı stent yerleştirilmesi

7.Safra yolu taşlarının temizlenmesi

ERCP kontrendikasyonları (40,42)

1.koagülasyon bozuklukları

2.kontrast madde alerjisi

3.hasta uyumsuzluğu

4.özofagus darlıkları

5.gastrointestinal trakt perforasyonları

6.ciddi kardiyak problemler

ERCP komplikasyonları

ERCP esnasında endoskopik sfinkterotomi yapılan hastalarda yaklaşık %10 oranında komplikasyon gelişebilir. Kanama, perforasyon, pankreatit, perforasyon, stent migrasyonu diğer olası komplikasyonlardır. 5 yıl sonra gelişen restenoz geç dönem komplikasyon olarak ön plana çıkar (43,44).

Tablo 4: Akut kolesistitte görüntüleme bulguları (5)

Yöntem	Bulgular	Yorum
USG	• Sonografik Murphy bulgusu • Safra kesesi duvar kalınlığı >3mm • Perikolesistit sıvı • Safra kesesi genişlemesi: kısa aks >40mm	Tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemidir
BT	• Safra kesesi duvar kalınlığı >3mm • Perikolesistit sıvı • Perikolesistik yağlı dokuda artış • Hiperdens safra kesesi duvarı • Safra kesesi genişlemesi	Gangren, gaz görüntüsü perforasyon komplikasyonları göstermede faydalıdır
HIDA	• Safra kesesinin görüntülenememesi	Mükemmel sensitivite ve spesifite
MR/MRCP	• Safra kesesi duvar kalınlığı >3mm • Perikolesistit sıvı • Perikolesistik yağlı planda değişiklikler • Safra kesesi genişlemesi: kısa aks >40mm	USG ile benzer spesifite ve sensitivite

Ayırıcı tanı

Akut kolesistitin ayırıcı tanısında tüm karın içi patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır. Kardiyak ve akciğer kaynaklı hastalıklar da aynı klinik tabloya sebep olur.

Akut koroner sendrom, peptik ulkus perforasyonu, ülser, pnömoni, hiatal herni, diyafragmatik hadiseler, karaciğer hastalıkları, barsak hastalıkları, abdominal duvar hernisi akut kolesistit ile benzer klinik tabloya sebep olabilir (27).

Akut kolesistitte şiddet düzeyi

Akut kolesistitte tanı ve tedavi kritelerini belirlemek mortalite ve morbidite oranlarını azaltabilmek için önem arz eden bir konu haline gelmiştir. Çünkü akut kolesistit hafif seyirli kendini sınırlayan bir tablodan mortal seyreden bir tabloya kadar geniş bir yelpazeye sahiptir (46).

Akut kolesistitte prognostik faktörler olarak; yaş, ALP, diyabet, erkek cinsiyet, kalp hızı, safra kesesi duvar kalınlığı, perikolesititk sıvı, koledok genişliği belirlenmiştir (47-56). Yapılan çalışmalarda enflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak kolesistektomi yapılmasının zorunluluğundan bahsedilmiştir (47).

Tablo 5: 2018 Tokyo Tanı Kriterleri (57)

A. Lokal inflamasyon belirtileri
(1) Murphy bulgusu
(2) Ele gelen kitle / ağrı / hassasiyet
B. Sistemik inflamasyon belirtileri
(1) Ateş
(2) CRP yüksekliği
(3) Artmış WBC
C.Görüntüleme bulguları
Akut kolesistitin karakteristik görüntüleme bulguları
Şüpheli tanı: A'dan bir madde + B'den bir madde
Kesin tanı: A + B + C'den birer madde

Tablo 6: 2018 Tokyo Evreleme Kriterleri (57)

Evre III (ağır) akut kolesistit	"Evre III" akut kolesistit aşağıdaki organ/ sistem en az birindeki disfonksiyon ile ilişkilidir: 1. Kardiyovasküler disfonksiyon: dopamin ≥5 μg/kg/dk veya herhangi bir dozda nörepinefrin tedavisine rağmen hipotansiyon olması 2. Nörolojik disfonksiyon: bilinç seviyesinde azalma 3. solunumsal disfonksiyon: PaO_2/FiO_2 <300 4. Renal disfonksiyon: oligüri, kreatinin >2.0 mg/dl 5. Hepatik disfonksiyon: PT/INR >1.5 6. Hematolojik disfonksiyon: platelet sayısı <100.000/mm^3
Evre II (orta) akut kolesistit	"Evre II" akut kolesistit aşağıdaki durumlardan herhangi biri ile ilişkilidir: 1. WBC sayısının yükselmesi (>18.000/mm^3) 2. Sağ üst kadranda palpabl hassas safra kesesi olması 3. Şikayetlerin süresi >72 saat 4. Lokal inflamasyon bulguları (gangrenöz kolesistit, perikolesistik apse, hepatik apse, biliyer peritonit, amfizematöz kolesistit)
Evre I (hafif) akut kolesistit	"Evre I" akut kolesistit: ağır ve orta akut kolesistit kriterleri bulunmaz. Organ disfonksiyonu olmayan sağlıklı hastalarda gelişen safra kesesinde hafif inflamatuar değişiklikler olan hastalarda evre 1 akut kolesistit olarak tanımlanmaktadır.

2.14.AKUT KOLESİSTİTTE TEDAVİ

Akut kolesistitin tedavisi cerrahidir. Ameliyat öncesi semptomların giderilmesi, profilaksinin sağlaması, ameliyat öncesi hastanın genel durumunun daha iyi duruma gelmesi açısından antiemetik, antibiyotik, analjezik ve antienflamatuar tedaviyi içeren medikal tedavi önerilmektedir. Kusma ve abdominal distansiyon varsa nazogastrik sonda denenebilir (3,11,13,27).

Medikal tedavi

Başlangıç tedavisi hastanın ağızdan beslenmesini kesmek, intravenöz sıvı tedavisini düzenlemek ve antibiyoterapi vermektir.

Tipik antibiyotik rejimleri:
-3. kuşak sefalosporin (anaerobları da kapsayan)
-2. kuşak sefalosporin + metronidazol
-Aminoglikozid + metronidazol

İleri yaş, immun yetmezliği bulunan, diyabetik hastalarda enfeksiyon şüphesi olmasa bile septik komplikasyonların önlenmesi amacıyla antibiyoterapi başlanmalıdır (58-60).

Meperidin tercih edilebilecek analjezikler arasındadır. Morfin oddi sfinkterinde tonus artışına sebep olduğundan önerilmez (61-63).

Ketorolak ve indometasin safra kesesindeki distansiyonu azalttıkları için antienflamatuar olarak tercih edilebilir. Metokolpramid ve proklorperazin antiemetik olarak kullanılabilir (60-62).

Cerrahi tedavi

Akut kolesistitin tedavisi cerrahidir fakat cerrahi zamanlaması konusunda görüş ayrılıkları mevcuttur (30,64).

Erken cerrahi tedavi ile geç cerrahi tedavi arasında mortalite ve morbidite açısından benzer oranlar mevcuttur. Bununla birlikte erken cerrahi tedavi ile hastanede kalış süresi kısalmaktadır. Medikal tedavi ile taburcu edilip elektif cerrahiyi beklerken yeniden atak geçiren hasta oranı (yaklaşık %25) yadsınamayacak kadar yüksektir. Erken cerrahi bu problemi de ortadan kaldırmaktadır (1,3,10,64,65).

Kolesistektomi ilk kez 1882 yılında Karl Langenbuch tarafından uygulanmıştır. Günümüz cerrahi tedavisinde altın standart laparoskopik kolesistektomidir. Laparoskopik kolesistektomi düşük maliyet, sosyal yaşama hızlı dönüş, küçük yara izi, cerrahın konforu gibi sebeplerle tercih sebebi olmuştur (66-74). Hastalarda %5-30 oranında açık kolesistektomiye geçiş gerekebilir. WBC değerinin 18.000 hücre/mL'in üzerinde olması, 60 yaş üstü olmak ve 72-96 saatten uzun süredir semptom varlığı açığa geçişte risk faktörleridir (63,75-78).

2.15.FLOW SİTOMETRİ

Akan hücre ölçer hücrelerin büyüklük, granülarite ve floresans özelliklerine göre hücre organelleri, popülasyonları veya benzer ölçüde partikülleri kantitatif olarak ölçen bir cihazdır. Kullanıldığı bazı alanlar;

-yüzey antijen tayini,

-nötrofil fonksiyonları,

-hücre içi sitokin tayini,

-kromozom analizi,

-lösemi lenfoma tiplemesi vs.

Akan hücre ölçer temelde 3 başlık altında incelenir:

1.hidrolik sistem, partiküllerin lazer önünden geçişinde transport görevini üstlenir.

2.optik sistem, lazer önünden geçen hücrelerden açığa çıkan saçılımın fotodedektöre iletilmesini sağlar.

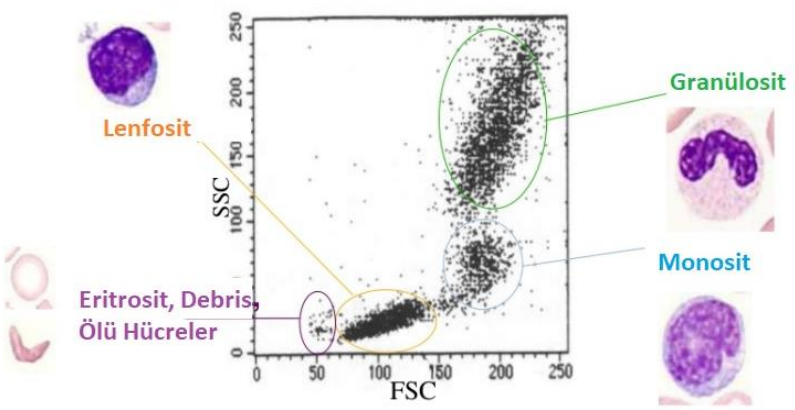
3.elektronik sistem, optik sinyalin bilgisayara aktarılmasını sağlar.

Vücut sıvıları doğal halinde süspansiyon halinde olmasına rağmen taze ve fikse dokularla çalışabilmek için çeşitli yöntemlerle hazır hale getirilmeleri gerekir. Süspansiyon halinde hazırlanan hücreler analiz için işaretlenir. Güç kaynağı olarak lazer kullanılmaktadır. Masaüstü sistemlerde kaynak olarak en çok tercih edilen argon iyonudur.

Süspansiyon haline getirilmiş hücreler hava basıncı ile sıvı içinden geçirilir. Sıvının hızlı akışıyla birlikte yüksek bir hidrostatik basınç meydana gelir. Meydana gelen bu basınç sayesinde hücreler akış kabinine gelir. Sıvı akışı ve kabın geometrik şekli sayesinde hücreler tek bir sıra halinde lazer kaynağının önünden geçmiş olur. Lazerin önünden geçen hücrelerin analizi için sistemin dedektörleri mevcuttur. Bu dedektörler hücre alanı, büyüklüğü, granülaritesi ve iç yapısı hakkında bilgi verir. Örnek vermek gerekirse; monosit, lenfosit ve granülositler periferik kanda dolaşan ve farklı büyüklük ve granülariteye sahip hücrelerdir. Bu özelliklerinden dolayı histogramda farklı bölgelerde yer alırlar.

Hücreler büyüklük ve granülarite özelliklerinden dolayı histogramda farklı bölgelere ayrıştıktan sonra bilgi edinilmek istenen hücre grubunun bölgesinin belirlenmesi işlemine 'gating/kapılama' denmektedir. Kapılama işlemi gerçekleştikten sonra sistem sadece belirlenen hücreler hakkında bilgi verir.

Veri analizi; kapılanan hücrelerin önce optik sinyale daha sonra amplifiye edilerek elektrik sinyalleri vasıtasıyla bilgisayara kaydedilmesi ve kaydedilen verilerin ölçümlerinin yapılması işlemidir.



Şekil 2: Öne ve yana saçılımlara göre Akan hücre ölçerde kan hücrelerinin görünümü

Flow sitometrik immunfenotipleme

İmmünofenotipleme, flow sitometride en çok kullanılan uygulamadır. Çok sayıda parametre için karışık hücre popülasyonlarını aynı anda analiz etmek için flow sitometrinin imkanlarını kullanır. En basit haliyle; bir immünofenotipleme deneyi, hücre yüzeyinde antijenlere karşı hedeflenmiş florokromla konjüge edilmiş antikorlarla boyanmış hücrelerden oluşur. Bu antijenlerin çoğuna İnsan Lökosit Diferansiyasyon Workshop tarafından "diferansiyasyon kümesi" sayıları veya CD numaraları verilir. Böylece spesifik hücresel antijenlere yönelik monoklonal antikorları tanımlamak için ortak bir adlandırma kullanılır. Örneğin, CD3 "diferansiyasyon sayısı 3 kümesidir" ve tüm T hücrelerinde bulunan T hücresi ko-reseptörünü tanımlamak için kullanılır.

Çoğu bağışıklık hücresi, onları bir hücre popülasyonu olarak tanımlayan spesifik CD işaretleyicilerine sahiptir. Bu hücre markerlarına soy markerları denir ve her immünofenotipleme deneyinde ek analiz için spesifik hücre popülasyonlarını tanımlamak için kullanılır. Örneğin;(79) CD45 (lenfosit ortak antijeni), tüm lökositlerde eksprese edilen ve bu hücrelerin işlevinde önemli bir rol oynayan reseptör bağlantılı bir protein tirozin fosfatazdır, (80) T hücre markerleri (CD3, CD4, CD8), B hücre markerleri (CD19, CD20), monosit markerleri (CD14, CD11b) ve NK hücre markerleri (CD56, CD161) (79).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine 01.09.2019 ile 01.06.2020 tarihleri arasında akut kolesistit ile başvuran ve hastaneye yatırılarak tedavi gören hastalar dahil edilecek olup hastalar yatışlarında alınan rutin kan tetkikleri (hemogram, AST, ALT, glukoz, üre, kreatinin, bilirubin) ve görüntüleme yöntemlerine (hepatobilier ultrasonografi veya batın MRI) göre hafif, orta ve ağır şiddette kolesistit olarak üç ana gruba ayrıldı. Kontrol hastaları ise bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan ve safra kesesi taşı olmayan sağlıklı gönüllüler arasından seçildi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri; safra kesesine bağlı akut kolesistit geçirmiş olma, 18-80 yaş aralığında olma olarak belirlenip, çalışmadan dışlama kriterleri ise; safra kesesi taşı olmadan gelişmiş olan kolesistitler, pankreatitle beraber olan kolesistitler, diyabet hastalığı olma, herhangi bir kanser öyküsü olma, gebe olma, 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük olma, immun yetmezlik öyküsü olma, çalışmaya katılmayı kabul etmeme olarak sıralanmaktadır.

Çalışma sırasında hastanın çalışma dışında tutulmak istemesini belirtmesi, yeni tanı alan diyabeti veya kanseri olması durumunda hastalar çalışmadan çıkarıldı ve istenilen kriterleri taşıyan yeni hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalardan hastaneye yatışları sırasında 10 ml heparinli tüplerde kan alındı ve 24 saat içerisinde akım sitometrik analizleri gerçekleştirildi.

Hastaların yatış anında yaşları, cinsiyetleri, kan beyaz küre değerleri, C reaktif protein değerleri ile hastaların hastanede yatış süresi, uygulanan tedavi yöntemleri not edildi.

3.2. ETİK KURULU ONAMI

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve gönüllülerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Toplam dört grup olarak planlanan çalışmaya yapılan güç analizi neticesinde % 5 Hata Payı, % 80 Güç İle Standart Etki Büyüklüğü 0.73 olarak belirlenmiş olup her bir gruba n = 14 vaka alınmasının yeterli olduğu belirlenmiştir.

3.4. FLOW SİTOMETRİK ANALİZ

Akım sitometri floresan yoğunluğuna bağlı olarak süspansiyon halindeki hücrelerin büyüklüğüne ve granülaritesine göre tek hücre seviyesinde kantitatif ölçüm yapan bir sistemdir.

- Kan örnekleri 10ml'lik heparinli tüp içerisine alındı.

- İki ayrı tüpe 100 µl kan flow sitometri tüplerine alınarak ilk tüpe herhangi bir antikor eklenmezken ikinci tüpe APC-Cy7 ile işaretli CD3, PerCP/Cyanine5.5 ile işaretli CD4, PE/Cyanine7 ile işaretli CD8, V500-C ile işaretli CD45, APC ile işaretli CD14, V450 ile işaretli HLA-DR primer antikorlar üretici firmanın belirlediği dilusyonlarda eklendi.

- Antikor eklenmesinden sonra yaklaşık 15-30 dakika karanlık ortamda inkübe edilen tüplere akım sitometrik analiz için hazırlanmış olan 1 ml lisiz solusyonu (BD FACS Lysing Solution) eklenerek 10 dakika karanlık ortamda beklendi.

- 500g'de 5 dakika santrifüj yapılmasının ardından süpernatant atılarak 2 ml PBS ile dilue edildi.

- Tüpler akım sitometri cihazında hemen değerlendirmeye alındı.

- Light scatter (ışık saçılım) paternlerine göre örnekler seçilir. Forward scatter (öne saçılım parametresi; hücrelerin boyutu hakkında bilgi veren parametre) ve side

scatter (yana saçılım parametresi; hücrelerin granül içeriği hakkında bilgi veren parametre) dahil tüm parametreler logaritmik modda düzenlenerek analiz edildi.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Analiz sonuçlarına göre yüzde hücre oranları belirlenen lenfosit alttipleri çalışma gruplarına göre yerleştirilerek grupların lenfosit alttipleri yüzde oranları ortalama±standart sapma olarak hesaplanır. Daha sonra her hücre alttipi için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunup bulunmadığı SPSS versiyon 22.0 programında analiz edilecektir. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov test ile ölçüldü. Birbirinden bağımsız ve normal dağılım gösteren gruplar arasındaki analiz One-Way Anova Testi ile, birbirinden bağımsız olan ve normal dağılım göstermeyen grupların ise analizi Kruskal-Wallis Testi ile yapılmıştır. Yapılan analizlerde anlamlı farklılık olması durumunda gruplara Levene varyans analizi uygulanarak varyans homojenliği değerlendirilmiş, Homojen varyans olması durumunda Post Hoc Tukey testi, Homojen olmaması durumunda ise Tamhanes's T2 testi uygulanmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 56 gönüllü Akut kolesistitin Tokyo sınıflandırmasına göre her grupta 14 gönüllü olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Ayrıca kontrol olarak da 14 gönüllü belirlenmiştir. Çalışmaya tüm katılanların ortalama yaşı 49,02±16,34 yıl, Kadın/ erkek oranı 11/17'dir. Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre demografik verileri ve yapılan kan sayımı sonucunda kan lökosit, lenfosit sayıları tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya Katılan gönüllülerin gruplara göre demografik veri ve kan sayımlarındaki lökosit, lenfosit dağılımları ([a] Kruskal-Wallis Testi, [b] Ki kare testi) (SS: Standart Sapma)

		Grup 1 (kontrol, n:14)	**Grup 2 (Hafif Kolesistit, n:14)**	**Grup 3 (orta Kolesistit, n:14)**	**Grup 4 (Ağır Kolesistit, n:14)**	**p değeri**
Yaş (yıl) (Ortalama±SS)		40,64±8,09	41,07±11,03	54,07±17,86	60,29±17,79	0,001[a]
Cinsiyet (n)	Kadın	5	5	5	6	0,960[b]
	Erkek	9	9	9	8	
Lökosit (10^9/L)		7,21±1,76	13,5±2,79	20,07±2,20	21,64±2,53	0,000[a]
Lenfosit(10^9/L)		2,49±0,65	2,07±0,67	2,12±0,46	1,86±1,23	0,079[a]

Gruplar arasında yaş ve lökosit değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur (tablo 6). Yaş parametresinde yapılan post hoc analizlerde grup 1 ile grup 4, grup 2 ile grup 4 arasında anlamlı farklılık mevcuttur (sırasıyla p:0,004 ve p:0,005). Lökosit prametresinde yapılan post hoc analizlerde ise grup 1 ile grup 2 (p:0,000), grup 1 ile grup 3 (p:0,000), grup 1 ile grup 4 (p:0,000), grup 2 ile grup 3 (p:0,000), grup 2 ile grup 4 (p:0,000) arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Her ne kadar anlamlı farklılık olmasa da lenfosit değerlerinin grup 4 de diğer gruplara göre düşük olduğu göze çarpmaktadır.

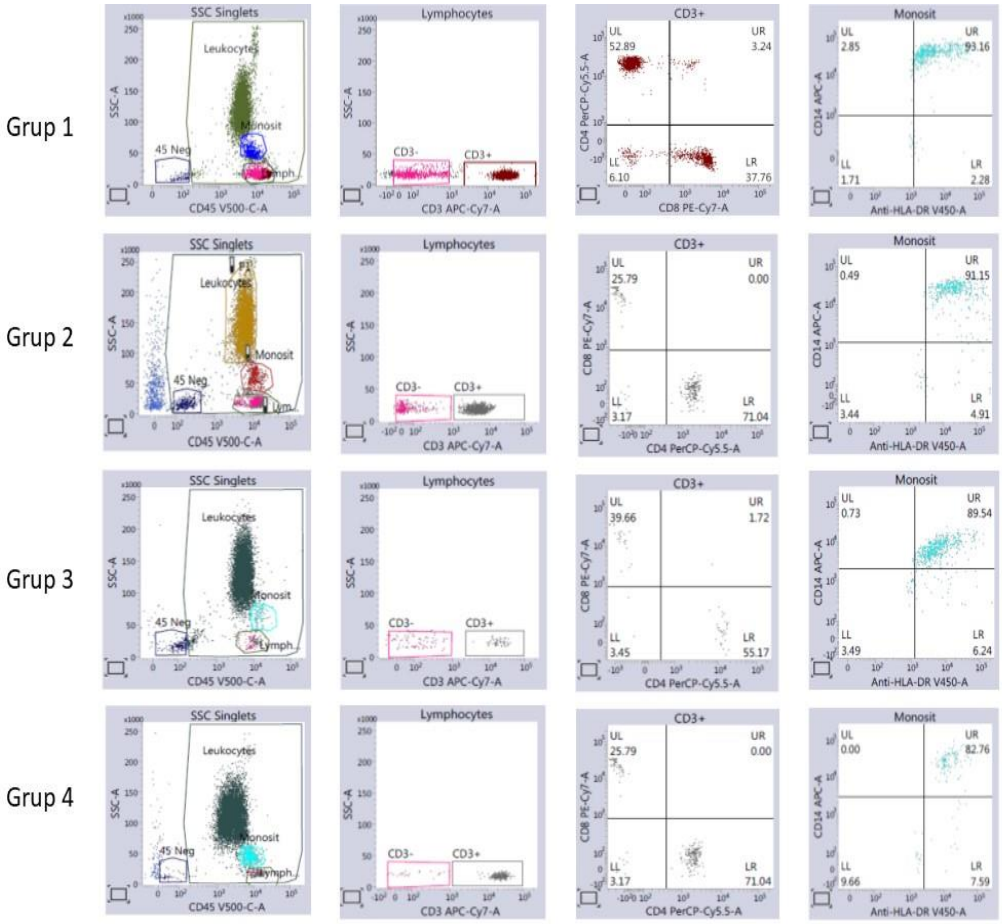
Yapılan akan hücre ölçer analizlerine göre grupların CD3 total T hücre, CD4+ yardımcı T hücre, CD8+ sitotoksik T hücre, CD4+/CD8+ T hücre, CD14+/HLA-DR+ monosit yüzdeleri ve yardımcı T hücre ile sitotoksik T hücrelerin birbirlerine oranları tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 5: Akan hücre ölçer sonuçlarının gruplara göre dağılımı ([a] Kruskal-Wallis Testi, [b] One-Way Anova testi)

Parametre	**Grup 1 (kontrol, n:14)**	**Grup 2 (Hafif Kolesistit, n:14)**	**Grup 3 (orta Kolesistit, n:14)**	**Grup 4 (Ağır Kolesistit, n:14)**	**p değeri**
CD3 (%)	71,47±5,83	73,37±9,40	68,72±12,89	67,16±23,18	0,621[a]
CD4 (%)	54,68±10,08	58,79±8,57	60,06±6,84	59,50±19,51	0,245[a]
CD8 (%)	37,46±8,74	34,06±8,96	35,92±9,16	37,94±18,76	0,621[a]
CD4+,CD8+ (%)	1,51±0.97	1,39±0,77	2,43±1,87	1,36±1,13	0,276[a]
CD4/CD8	1,59±0,59	1,84±0,70	1,83±0,66	2,12±1,36	0,463[a]
CD14+/HLA-DR+ (%)	91,06±5,39	88,44±7,50	83,84±7,45	79,18±8,39	0,000[b]

Akan hücre ölçerle yapılan analizlerde gruplar arasında HLA-DR pozitifliğinin kolesistitin şiddeti arttıkça anlamlı oranda düştüğü izlenmektedir (p:0,000). Yapılan post hoc analizlerde anlamlı farklılığın grup 1 ile grup 4 arasında, grup 2 ile grup 4 arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür (sırasıyla p: 0,000 ve p:0,008).

Gruplara göre akan hücre ölçer nokta alan (dot plot) görüntü örnekleri şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3: Gruplara göre akan hücre ölçer nokta alan (dot plot) görüntü örnekleri

5. TARTIŞMA

Akut kolesistit safra kesesi taşının ciddi bir komplikasyonudur. Mortalite oranları yaklaşık %3 civarında olup bu oran yaş ve komorbiditeler ile artabilmektedir. Uygun tedavi geciktirildiğinde, ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Akut kolesistitin standart tedavisi erken dönemde laparoskopik kolesistektomi ve uygun sıvı, elektrolit, antibiyotik tedavisidir. Diğer yandan hastalığın şiddeti ve hastanın operasyonel riski de belirlenmelidir. Bunlar da göz önüne alındığında operasyonun yüksek riskli olduğu vakalarda safra kesesinin drenajı alternatif bir tedavi olarak uygulanabilmektedir. Günümüzde perkütan veya endoskopik safra kesesi drenajı uygulanabilecek drenaj seçenekleri olup birçok vakada başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Bu hastalarda kolesistitin gerilemesinden sonra definitif tedavi olarak kolesistektomi uygulanmalıdır. Fakat yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastalarda akut kolesistit bulgularının gerilemesinden sonra bile kolesistektominin yüksek riskli olması nedeniyle kolesistektomi yapmak uygun olamayabilmektedir (81).

Akut kolesistit için tanı kriterleri lokal veya sistemik inflamasyon işaretleri ve görüntüleme bulgularıdır (82). Lokal inflamasyon semptomları sağ üst kadran ağrısı, hassasiyet ve pozitif Murphy bulgusudur. Ateş, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, CRP ve WBC değerleri sistemik semptomlar olarak belirlenebilir (32,83).

Flow sitometri, çözeltideki tek hücrelerin hızlı çok parametrik analizini sağlayan bir teknolojidir. Flow sitometriler, fotodiyotlar veya fotoçoğaltıcı tüpler gibi detektörler tarafından okunan hem dağınık hem de floresan ışık sinyallerini üretmek için lazerleri ışık kaynakları olarak kullanır. Bu sinyaller, bir bilgisayar tarafından analiz edilen ve standart bir format (fcs) veri dosyasına yazılan elektronik sinyallere dönüştürülür. Hücre popülasyonları, floresan veya ışık saçılma özelliklerine göre analiz edilebilir ve / veya saflaştırılabilir.

Flow sitometride çeşitli floresan reaktifler kullanılır. Bunlar, floresan ile konjüge edilmiş antikorları, DNA bağlayıcı boyaları, canlılık boyalarını, iyon indikatör boyalarını ve flüoresan ekspresyon proteinlerini içerir (84).

Flow sitometri, immünoloji, moleküler biyoloji, bakteriyoloji, viroloji, kanser biyolojisi ve bulaşıcı hastalık izleme uygulamalarına sahip güçlü bir araçtır. Bağışıklık sistemi ve hücre biyolojisinin diğer alanlarında yapılan çalışmalarda benzeri görülmemiş ayrıntılara olanak tanıyarak son 30 yılda çarpıcı gelişmeler kaydetmiştir (84).

Akut kolesistit hastalarının prognozunu belirleme için birçok prediktif marker kullanılmaktadır (85,86). Ancak bu laboratuvar değerlerinin bazı dezavantajları olabilir. Örneğin, yaş, cinsiyet gibi bazı enflamatuar olmayan koşullardan etkilenebilirler (85). Bunlardan en sık kullanılanlardan biri C reaktif protein olup yapılan çalışmalarda yüksek CRP değerleri ile ciddi kolesistit arasında bir ilişki olduğu gösterilmektedir (86). Ancak CRP semptomların başlamasından hemen sonra artmaya başlamayabilir (85).

Bunun yanında nörtofil lenfosit oranının da prediktif marker olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. Birkaç çalışma nötrofil lenfosit oranının akut kolesistit tanısı için kullanılabileceğini göstermiştir (31,82,87). Lee'nin bir araştırmasında Nötrofil lenfosit oranının > 3 olmasının akut kolesistit mortalitesi ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Ertok ve arkadaşları akut kolesistit hastalarında nötrofil lenfosit oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi. Yazarlar cut-off değer olarak nötrofil lenfosit oranının 4.115 olduğu durumda % 75.9 duyarlılık ve % 77.7 özgüllük tespit edildiğini bildirmişlerdir (87).

Flow sitometriyle immunfenotipleme birçok enfeksiyöz hastalığı ilgilendiren çalışmada kullanılmış olmasına rağmen akut kolesistit hastalarında immunfenotiplemeyle ilgili literatür taramamızda herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Literatürde batın içi enfeksiyöz ve inflamatuar patolojilerle ilgili özellikle pankreatit ve apandisit hastalarında az sayıda çalışmada immunfenotiplemeyle ilgili veriler mevcuttur.

HLA-DR, birçok hastanede değerlendirilen yaygın bir immünolojik markerdır. İmmünsüpresyonun ayırt edici özelliği, monosit deaktivasyonu gösteren azalmış HLA-DR ekspresyonu ve dolaşımdaki lenfosit sayılarındaki azalma ile karakterize edilebilmektedir (88,89). Sepsise bağlı monositik disfonksiyonu olan hastaları tanımlamak için çeşitli biyobelirteçler geliştirilmiştir. En çok araştırılan belirteçlerden biri, insan lökosit antijeni HLA -DR'nin hücre yüzeyindeki ekspresyonunu içerir. Azalmış HLA-DR ekspresyon seviyeleri septik hastalarda daha yüksek mortalite ve artan nozokomiyal enfeksiyon ile ilişkilendirilmektedir (90-93).

Safra kesesi taşı olan hastalarda akut pankreatit sık karşılaşılan bir hastalık olup, bu hastalarda flow sitometri ile immunfenotiplemeyle ilgili literatürde sayısı fazla olmamakla birlikte bazı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada akut pankreatit hastalarında infeksiyöz komplikasyonlar olması durumunda, immün disfonksiyon fenomeni ile uyumlu olarak infeksiyöz komplikasyon olmayanlara kıyasla, dolaşımdaki azalmış lenfosit sayıları ve CD14 + monositlerinde HLA-DR ekspresyonunun azaldığı bildirilmektedir. Akut pankreatitin başlangıcında HLA-DR eksprese eden CD14 + monositlerin yüzdesinin akut pankreatitte infeksiyoz komplikasyonlar ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirilmektedir. Birçok çalışmada, HLA-DR ekspresyonunun akut pankreatitli hastalarda kötü prognoz ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (94,95). Bizim çalışmamızda da kolesistitin şiddetinin artması ile monositler üzerinde HLA-DR expresyonunda anlamlı oranda artma izlenmektedir.

Bir septik olay sırasında CD4 T hücrelerinde meydana gelen apoptotik olaylar, tüm antijene özgü efektör CD4 T hücre popülasyonlarını ciddi şekilde etkiler. Akut olarak, CD4 T hücrelerinin azalma, çeşitli adaptif immün fonksiyonları önemli ölçüde etkiler. CD4 T hücreleri sayısal etkilenme olmasa bile, sepsise bağlı immün baskılanmasında CD4 T hücresi yanıtlarının değişmesinde potansiyel olarak birden fazla mekanizma yer alır. Postseptik CD4 T hücresi yanıtlarını kalitatif ve kompozisyonel olarak değiştirmek için T hücre reseptör repertuar kullanımında, antijen bağlama afinitesinde, proliferatif kapasitede ve sitokin üretimindeki değişiklikler, meydana gelebilir (96).

Ağır inflamatuar olaylarda ve septik hastalarda kandaki lenfosit sayılarıyla ilgili farklı sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur. Sepsis durumunda CD4 T lenfositleri değerlendiren bir derlemede, sepsis durumunda T hücrelerin sayı ve fonksiyonlarındaki değişikliklerin sepsise karşı CD4 T lenfositlerin yanıtının büyüklüğünü ve başarısını etkilediği belirtilmektedir (96).

Yapılan bir çalışmada akut pankreatitde CD3+ hücrelerinin ve CD3+CD4+ yardımcı T lenfositlerin yüzdesinin pankreatitin şiddetiyle birlikte arttığı, CD3+CD8+ sitotoksik T lenfositlerin yüzdesinin de azaldığı bildirilmiştir (97). Curley ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada, hafif formla karşılaştırıldığında, lokal komplikasyonlar (nekroz, apse veya psödokist) gelişmiş olan akut pankreatit hastalarında CD4+ T hücrelerinin oranında önemli bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Pezzilli ve arkadaşları (99), ağır pankreatit vakalarında hastanede yatış anında CD4+ hem de CD8+ T hücrelerinde anlamlı bir azalma gözlemlemişlerdir. Bir başka çalışmada ise (100), CD4 + T hücrelerinin hafif forma kıyasla şiddetli pankreatitlerde daha da azaldığını bildirirken, CD8+ hücreleri ve CD4+/CD8 + oranının farklı olmadığını bildirmiştir (101). Bizim çalışmamızda ise bakılan T hücre belirteçlerinde CD3+ hücrelerde, CD4+ hücrelerde ve CD8+ hücrelerde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Total lenfosit sayısında ise yine anlamlı farklılık olmasa da hastalık evresinin ilerlemesi ile lenfosit sayısında bir azalma dikkati çekmektedir.

Bir diğer batın içi inflamatuar hastalık olan akut apandisit hastalarında flow sitometri ile hücre yüzey markerlarını değerlendiren bir çalışmada akut apandisiti öngörmede HLA-DR+CD19, α/β TCR, ve CD3/RA yüzey markerlarının en başarılı sensitivite ve spesifiteye, γ /δ TCR, CD3/RA, ve CD3/RO yüzey markerlarının beraber kullanımının ise en yüksek tanı değerlerine sahip olduğu belirtilmektedir (102).

CD4+/CD8+ T hücre oranlarını değerlendiren çalışmalar özellikle CD4 T hücreleri etkileyen HIV enfeksiyon olan hastalara ait sonuçları değerlendirmektedir (103, 104). Astım hastalarında yapılan bir çalışmada CD4/CD8 hücre oranında kontrol hastalara göre artma olduğu gözlenmiştir (105). Sistemik lupus eritematozus hastalarında sağlıklı kontrollere göre CD4/CD8 oranında düşme olduğu

bildirilmektedir (106). İnflamatuar batın içi olaylarda CD4/CD8 oranındaki değişiklikler ile ilgili literatür taramamızda bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda her ne kadar anlamlı farklılık saptanmamış olsa da ağır kolesistit hastalarında CD4/CD8 oranının diğer gruplara göre yüksek olduğu göze çarpmaktadır.

Çalışmamızın sınırlamaları olarak hasta sayısının azlığı ve bakılan T hücre alttipi çeşidinin az olması sayılabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız akut kolesistit hastalarında T hücre alttiplerini ve monositler üzerinde HLA-DR oranlarını değerlendiren literatürdeki ilk çalışma olup, sonuçlarımız literatürdeki diğer inflamatuar çalışmalarla benzer şekilde hastalık şiddeti arttıkça monositler üzerinde HLA-DR ekspresyonunda azalma olduğunu göstermektedir. Her ne kadar anlamlı olmasa da hastalık şiddeti arttıkça lenfosit total sayısı ve total CD3 yüzdesi azalmakta, CD4/CD8 oranı artmaktadır. Bu parametrelerin hastanın hastaneye başvuru anında değerlendirilmesi hastalığın gidişatı hakkında bilgi sahibi olma konusunda klinisyeni yönlendirebileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla T hücre alttipinin araştırıldığı ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Posther KE, Pappas TN, Gallbladder and Biliary Tree. In Cameron JL (ed). Current Surgical Therapy. 8th ed. Philelphia; Mosby, Inc, 2004: 385-406.

2. Oddsdttir M, Hunter JG. Gallbladder and the extrahepatic biliary system. In: Brunicardi FC (ed).Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. USA: McGraw-Hill 2008: 1231-44.

3. Roslyn JJ. Calculous Biliary Disease. In: Greenfield LJ, Mulholand MW, Oldham KT, Zelenock GB (edts). Surgery: Scientific Principles And Practice. (I edt).Philadelphia 2001, pp, 936-53.

4. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Mayumi T, et al. Need for criteria for the diagnosis and severity assessment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007;14:11–4.

5. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. J.Hepatobiliary Pancreat Sci 2012;19:578–85.

6. Itoi, T. ve diğerleri, "Endoscopic Nasogallbladder Tube or Stent Placement in Acute Cholecystitis: a Preliminary Prospective Randomized Trial in Japan (with Videos)", Gastrointest Endosc., 81 (2015): 111-8.

7. Ibrahim SF, van den Engh G. Flow cytometry and cell sorting. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2007;106:19-39.

8. Minkov GA, Yovtchev YP, Halacheva KS. Increased Circulating CD4+CD25+CD127low/neg Regulatory T-cells as a Prognostic Biomarker in Acute Pancreatitis. Pancreas. 2017 Sep;46(8):1003-1010.

9. Is CD19 an immunological diagnostic marker for acute appendicitis? Mosayebi G, Alizadeh SA, Alasti A, Amouzandeh Nobaveh A, Ghazavi A, Okhovat M, Rafiei M. Iran J Immunol. 2013 Dec;10(4):216-28. doi: IJIv10i4A3.

10. Sanaç Y, Safra Kesesi Hastalıkları. In: Sayek (ed).Temel Cerrahi. Güneş kitapevi ltd. Dt. Ankara 1991; 943–956.

11. Way LW. Biliary Tract. In: Way WL (edt).Current Surgical Diagnosis and Treatment (IX edt) 1991, pp, 527.

12. Hawn MT. Bilary Anatomy And Physiology. In: Greenfield LJ, Mulholand MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (edts).Surgery: Scientific Principles And Practice. (III ed) Philadelphia 2001, pp, 1001-10.

13. İnsel H, Göksoy E. Safra Kesesi ve Safra Yollarının Anatomisi. In: Aybar S (ed).Genel Cerrahi. Nobel Kitabevi. İstanbul 1991; 328 -59.

14. Snell RS. Gastrointestinal kanalın eklenti organları. Klinik Anatomi. İstanbul.Nobel Kitapevi.1998 ; 216-224.

15. Müslümanoğlu M: Safra Kesesinin Hastalıkları. Kalaycı G ed. Genel Cerrahi, 1.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Cilt II, 2002; 109:1177-1192.

16. Gadacz T R: Anatomy, Embryology, Anomalies, and Physiology of the Gallbladder and Biliary Ducts. In Turcotte J ed. 5th edition, Philadelphia; W.B. Saunders Company. Vol 3, 1996;11: 143-155.

17. Shaffer E A. Control of Gallbladder Motor Function. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:2-8.

18. Aufderheide TJ, Brady WJ, Tintinalli JE, Cholecystitis and Biliary Colic. In: Tintinalli JE, Kelen GD, J. Stapczynski S (eds).Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide (V Edt).International Edition. McGraw Hill, USA 2000, pp: 576- 580.

19. Pedersen SA, Oster, Jorgensen E, Kraglung K. The effecct of morphine on biliary dynamics: a scintigraphic study, with (99m) Tc- HIDA. Scand Gastroenterol 1987; 22: 982.

20. Adsay NV. Gallbladder, Extrahepatic Biliary Tree, And Ampulla In: Mills S, Carter D, Reuter V, Greenson J, Stoler M, Oberman H. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins; 2004; 38: 1775-1828.

21. Özütemiz Y, Batur T, Özgüven Ö. Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı prevalansı. Klinik Gelişim 1992; 5: 1737-41.

22. Özdamar ŞO, Bahadır B, Safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanalı hastalıkları, Kuzey GM, Temel Patoloji, Ankara, Güneş kitabevi, 2007; 507-514.

23. Rosai J. Gallbladder And Extrahepatic Bile Duct In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Edinburg, Mosby; 2004; 14: 1035-1060.

24. Sternberg's Diagnostic, Surgical Pathology, Lippincott Williams& wilkinsPhiladelphia, 2004.

25. Doherty GM, Way LW. Biliary Tract. Curent Surgical Diagnosis Treatment (Doherty GM, Way LW) 11th edition. New York C, Mcgrav-Hill Companies. 2003; 595-624

26. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B, Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. J Clin Epidemiol 1989; 40: 580-7.

27. Strasberg S, Drebin J. Calculous Biliary Disease. In: Greenfield LJ, Mulholand MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (edts).Surgery: Scientific Principles And Practice. (III edt) Philadelphia 2001, pp, 1011-1031.

28. Silen W, Cope Z: Cope's Early Diagnosis of The Acute Abdomen, 22nd Ed. New York: Oxford University Press; 2010.

29. Trowbridge Rl, Rutkowski Nk, Shojania Kg: Does This Patient Have Acute Cholecystitis? Jama 2003; 289: 80.

30. Oddsdotir M, Hunter Jg, Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. In Brunicardi Fc (Ed). Schwartz's Principles of Surgery. Th Ed. New York: Mcgraw-Hill, Inc, 2005:1187-220.

31. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim S-J. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. BMC Surg 2014;14:100.

32. Sayit A. T., Gunbey P. H., Terzi Y. (2015). Is The Mean Platelet Volume in Patients with Acute Cholecystitis an Inflammatory Marker?. Journal of Clinical and Diagnostic Research: Jcdr.2005; 9(6);05.

33. Peng Wk, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon Sj: Role of Liver Function Tests in Predicting

34. Common Bile Duct Stones in Acute Calculous Cholecystitis. Br J Surg 2005; 92: 1241.

35. Nathwani Ra, Kumar Sr, Reynolds Tb, Kaplowitz N: Marked Elevation in Serum Transaminases: An Atypical Presentation of Choledocholithiasis. Am J Gastroenterol 2005; 100: 295.

36. Laurila, Jouko, Et Al. "Acute Acalculous Cholecystitis in Critically Ġll Patients." Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2004; 48: 986-991.

37. Fox Dj, Grimm C, Curzen Np: Raised Troponin T in Acute Cholecystitis. J R Soc Med 2004;97:179.

38. Nelson Bp, Senecal El, Hong C, Ptak T, Thomas Sh. Opioid Analgesia and Assesment of The Sonografic Murphy Sign. J Emerg Med. 2005; 28: 403-13.

39. Akhan O. Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları Tanı ve Tedavisinde Radyolojik Yöntemler. In: Sayek (Ed). Temel Cerrahi. GüneÇ Kitapevi Ltd. ġt. Ankara 1991; 931-943.

40. Ziessman Ha. Acute Cholecystitis, Biliary Obstruction and Biliary Leakage. Semin Nucl Med 2003; 33: 279-96.

41. Oria, A., ve Diğerleri, "Early Endoscopic Intervention Versus Early Conservative Management in Patients with Acute Gallstone Pancreatitis and Biliopancreatic Obstruction: a Randomized Clinical Trial", Annals of Surgery,245 (2007): 7-10.

42. Fan, S. T., Lai, E. CS, Mok, F. P. T., "Early Treatment of Acute Biliary Pancreatitis by Endoscopic Papillotomy", The England Journal of Medicine, 328.4 (1993): 228-231.

43. Gazelle G. S., Saini S., Mueller, P. R., (Editors), Hepatobiliary and Pancreatic Radiology: Imaging and Intervention, 1st ed., New York: Thieme, 1997,s.470-502.

44. Gore R. M., Levine M. S., (Ed.), Endoscopic Retrograd Cholangiopancreatography, Textbook of Gastrointestinal Radiology, 2nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 2000, s.1277-1290.

45. Roszler, M. ve Diğerleri, "Post-ERCP Pancreatit: Association with Urographic Vizualizaton During ERCP", Radiology, 157.3 (1985): 595–598.

46. Gül G, Laparoskopik kolesistektomide preoperatif deksametazon uygulamasının ameliyat sonrası hasta konforu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, T. C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Cerrahi Kliniği, İstanbul, 66.

47. Hakansson K, Leander P, Ekberg O, Hakansson HO. MR imaging in clinically suspected acute cholecystitis. A comparison with ultrasonography. Acta Radiol 2000;41: 322–8 (level 2b).

48. [Guideline] Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. Jan 2013;20(1):1-7.

49. Gruber PJ, Silverman RA, Gottesfeld S, Flaster E. Presence of fever and leukocytosis in acute cholecystitis. Ann Emerg Med. 1996;28: 273–7.

50. Nguyen L, Fagan SP, Lee TC, Aoki N, Itani KM, Berger DH, Awad SS. Use of a predictive equation for diagnosis of acute gangrenous cholecystitis. Am J Surg. 2004;188(5):463–6.

51. Girgin S, Gedik E, Tacyildiz IH, Akgun Y, Bac B, Uysal E. Factors affecting morbidity and mortality in gangrenous cholecystitis. Acta Chir Belg. 2006; 106(5):545–9.

52. Fagan SP, Awad SS, Rahwan K, Hira K, Aoki N, Itani KM, Berger DH. Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. Am J Surg. 2003;186(5):481–5.

53. Aydin C, Altaca G, Berber I, Tekin K, Kara M, Titiz I. Prognostic parameters for the prediction of acute gangrenous cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(2): 155–9.

54. Yacoub WN, Petrosyan M, Sehgal I, Ma Y, Chandrasoma P, Mason RJ. Prediction of patients with acute cholecystitis requiring emergent cholecystectomy: a simple score. Gastroenterol Res Pract. 2010; 2010:901739 (Epub 2010 Jun 8).

55. Wang AJ, Wang TE, Lin CC, Lin SC, Shih SC. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. World J Gastroenterol. 2003;9(12):2821–3.

56. McChesney JA, Northup PG, Bickston SJ. Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion: a case series and review of pathophysiology. Dig Dis Sci. 2003;48(10):1960–7.

57. Young AL, Cockbain AJ, White AW, Hood A, Menon KV, Toogood GJ. Index admission laparoscopic cholecystectomy for patients with acute biliary symptoms: results from a specialist centre. HPB (Oxford). 2010;12(4):270–6.

58. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria of acute cholecystitis (with videos) Jang T, Aubin C, Naunheim R. Minimum training for right upper quadrant ultrasonography. Am J Emerg Med. Oct 2004;22(6):439-43.

59. Roe J. Evidence-based emergency medicine. Clinical assessment of acute cholecystitis in adults. Ann Emerg Med. Jul 2006;48(1):101-3.

60. Huffman JL, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis - a review. Clin Gastroenterol Hepatol. Sep 9 2009.

61. Rosen CL, Brown DF, Chang Y, et al. Ultrasonography by emergency physicians in patients with suspected cholecystitis. Am J Emerg Med. Jan 2001;19(1):32-6.

62. Rubens DJ. Hepatobiliary imaging and its pitfalls. Radiol Clin North Am. Mar 2004;42(2):257-78.

63. Shah K, Wolfe RE. Hepatobiliary ultrasound. Emerg Med Clin North Am. Aug 2004;22(3):661-73.

64. Moray G, Özenç A, Gülay H. Safra Kesesi Biliyer Sistem Hastalıkları. İçinde Gülay H (yazar). Temel ve Sistematik Cerrahi. 1. Baskı İzmir: Güven Kitabevi, 2005: 1219-67.

65. Borzellino G, Toması I, Cordiano C, Acute Cholecystitis. In Neugebauer AM, Sauerland S. (eds). EAES Guidelines For Endoscopic Surgery. 3th ed. Berlin Heidelberg; Springer, 2006: 371-5.

66. Giger U, Michel JM, Volanthen R, et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis; indication, technique, risk and outcome. Langenbecks Arch Surg. 2005;390: 373-80.

67. Palanivelu C, Specific Laparoscopic Surgery; Gallbladder. Ciges Atlas Of Laparoscopic Surgery. 2th. ed. New Delhi: Jaypee Brothers MP. Ltd. 2003: 37-67.

68. Avcı C, Avtan L, Genel Cerrahide Videolaparoskopi. Videoskopik Cerrahi. 1. Basım İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd.Şti, 2000:140-260.

69. Jani K, Rajan PS, Sendhilkumar K, et al. Twenty years after Erich Muhe: Persisting controversies with the gold standard of laparoscopic cholecystectomy. J Min Access Surg. 2006; 2: 49-58.

70. Koo KP, Thirlby RC. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: what is the optimal timing for operation? Arch Surg. 1996; 131: 540-5.

71. Chau CH, Tang CN, Siu WT, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in elderly patients with acute cholecystitis: retrospective study. Hong Kong Med J. 2002; 8: 394-9.

72. [Best Evidence] Gurusamy KS, Samraj K. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Cochrane Database Syst Rev. Oct 18 2006;CD005440.

73. Stevens KA, Chi A, Lucas LC, Porter JM, Williams MD. Immediate laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: no need to wait. Am J Surg. Dec 2006;192(6):756-61.

74. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. Cochrane Database Syst Rev. Jun 30 2013;6:CD007196.

75. Sahai AV, Mauldin PD, Marsi V, et al. Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: a decision analysis to assess the roles of intraoperative cholangiography, EUS, and ERCP. Gastrointest Endosc. Mar 1999;49(3 Pt 1):334-43.

76. Siddiqui T, MacDonald A, Chong PS, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Surg. Jan 2008;195(1):40-7.

77. Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder. Ann Surg. Nov 1993;218(5):630-4.

78. Lo CM, Liu CL, Fan ST, et al. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Ann Surg. Apr 1998;227(4):461-7.

79. Katherine M. McKinnon. Flow Cytometry: An Overview. Curr Protoc Immunol. Curr Protoc Immunol. 2018 Feb 21; 120: 5.1.1–5.1.11.

80. Altin J.G, Sloan E.K. The role of CD45 and CD45-associated molecules in T cell activation. Immunol Cell Biol. 1997 Oct;75(5):430-45. doi: 10.1038/icb.1997.68.

81. Seung-Ok Lee and Sung Kyun Yim. Management of Acute Cholecystitis. Korean J Gastroenterol Vol. 71 No. 5, 264-268.

82. Temizi A, Ozdemir Y, Aslan A, Bostanci MT, Atasoy G, Caparlar MA, et al. Role of complete blood counts parameters ın dıagnosıs of acute cholecystıtıs. Acta Med Mediterr 2017;33(3):411-6.

83. Barbosa ABR, Souza LRMFd, Pereira RS, D'Ippolito G. Gallbladder wall thickening at ultrasonography: how to interpret it? Radiol Bras 2011;44:381-7.

84. Katherine M. McKinnon. Flow Cytometry: An Overview. Vaccine Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892. Curr Protoc Immunol. ; 120: 5.1.1–5.1.11. doi:10.1002/cpim.40.

85. Cihan Bedel. Canwe use neutrophil lymphocyte ratioand plateletlymphocyte ratioas a potentialbiomarkerfor acute cholecystitis?Ortadogu Tıp Derg 2019; 11(4): 404-408. https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.505193.

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

87. Ertok İ, Karakayalı O, Kocasaban DU. Clinical Importance Of Neutrophil/Lymphocyte Ratio In Differential Diagnosis Of Acute Cholecystitis And Cholelithiasis. Kocaeli Med J 2016;5:6-11.

88. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med. 1996;24(7): 1125–8

89. Volk HD, Waschke SR, Diezel W, Grunow R, von Baehr R, Fiebig H. Decrease of HLA-DR antigen expression by human monocytes during cultivation in absence of exogenous or endogenous interferon-γ. Immunol Lett. 1985;10(2):103–7.

90. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohe J, Venet F, Debard AL, Thizy H, Bienvenu J, Gueyffier F, Vanhems P. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. Intensive Care Med. 2006;32(8):1175–1183.

91. Landelle C, Lepape A, Voirin N, Tognet E, Venet F, Bohe J, Vanhems P, Monneret G. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. Intensive Care Med. 2010;36(11):1859–1866.

92. Muszynski JA, Nofziger R, Greathouse K, Nateri J, Hanson-Huber L, Steele L, Nicol K, Groner JI, Besner GE, Raffel C, et al. Innate immune function predicts the development of nosocomial infection in critically injured children. Shock. 2014;42(4):313–321.

93. Hall MW, Geyer SM, Guo CY, Panoskaltsis-Mortari A, Jouvet P, Ferdinands J, Shay DK, Nateri J, Greathouse K, Sullivan R, et al. Innate immune function and mortality in critically ill children with influenza: a multicenter study. Crit Care Med. 2013;41(1):224–236.

94. Ho YP, Sheen IS, Chiu CT, Wu CS, Lin CY. A strong association between down-regulation of HLA-DR expression and the late mortality in patients with severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006;101(5):1117–24.

95. Sachse C, Prigge M, Cramer G, Pallua N, Henkel E. Association between reduced human leukocyte antigen (HLA)-DR expression on blood monocytes and increased plasma level of interleukin-10 in patients with severe burns. Clin Chem Lab Med. 1999;37(3):193–8.

96. Javier Cabrera-Perez, Stephanie A. Condotta, Vladimir P. Badovinac, Thomas S. Griffith. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity. J Leukoc Biol. 2014 Nov; 96(5): 767–777. doi: 10.1189/jlb.5MR0114-067R

97. Ziqiang Z, Jie S, Deqing Z, Jiaqing S. The Prognostic Role of Peripheral Lymphocyte Subsets in Patients With Acute Pancreatitis. [Am J Med Sci 2019;357(3):242−246.]

98. Curley PJ, McMahon MJ, Lancaster F, Banks RE, Barclay GR, Shefta J, et al. Reduction in circulating levels of CD4-positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin 6 and disease severity. Br J Surg. 1993; 80: 1312–1315. PMID: 7902182

99. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Maldini M, Mancini R, Morselli LA, et al. Circulating lymphocyte subsets in human acute pancreatitis. Pancreas. 1995; 11: 95–100. PMID: 7667248.

100. Uehara S, Gothoh K, Handa H, Tomita H, Tomita Y. Immune function in patients with acute pancreatitis. J Gastroen Hepatol. 2003; 18: 363–370.

101. Zhiyong Y, Yushun Z, Liming D, Chong Y , Shanmiao G, Tao Y, Heshui W, Chunyou W. The Reduction of Peripheral Blood CD4+ T Cell Indicates Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. PLoS ONE 10(5): e0125529. doi:10.1371/journal.pone.0125529.

102. Naser Mohammad GM, Mohammad R, Zahra S, Ghasem M. The Diagnostic Value of Surface Markers in Acute Appendicitis; A Diagnostic Accuracy Study. Bull Emerg Trauma 2015;3(2):65-69.

103. Wolday D, Kebede Y, Legesse D, Siraj D.S, McBride J.A, Kirsch M.J, Striker R. Role of CD4/CD8 ratio on the incidence of tuberculosis in HIV-infected patients on antiretroviral therapy followed up for more than a decade. PLoS One. 2020; 15(5): e0233049.

104. Mark H. Kuniholm, Thomas R. O'Brien, Ludmila Prokunina-Olsson, Michael Augenbraun, Michael Plankey, Roksana Karim, Monika Sarkar, Audrey L. French, Chris Pierce, Howard D. Strickler, Kathryn Anastos. Association of Hepatitis C Virus Infection With CD4/CD8 Ratio in HIV-Positive Women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Jun 1; 72(2): 162–170. doi: 10.1097/QAI.0000000000000928.

105. Chih-Hung Guo 1, Po-Jen Liu, Simon Hsia, Chia-Ju Chuang, Pei-Chung Chen. Ann Clin Biochem. Role of certain trace minerals in oxidative stress, inflammation, CD4/CD8 lymphocyte ratios and lung function in asthmatic patients. 2011 Jul;48(Pt 4):344-51. doi: 10.1258/acb.2011.010266.

106. N Maeda , I Sekigawa, N Iida, M Matsumoto, H Hashimoto, S Hirose. Relationship between CD4+/CD8+ T cell ratio and T cell activation in systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 1999;28(3):166-70. doi: 10.1080/03009749950154248.