

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

AKUT KOLESİSTİT TANISINDA SERUM
KALPROTEKTİN DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ VE
KOMPLİKE KOLESİSTİT ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ

Dr. Mehmet Berksun Tutan
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Veysel Barış Turhan

ÇORUM 2024



ÇORUM 2024
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

I. TEŞEKKÜR

Zorlu uzmanlık eğitimi sürecim başlamadan çok daha önce bana destek veren, hayatım boyunca benden hiçbir şeyi esirgemeyen, bana yol gösteren, doğru bildiğim yolda ilerlememi sağlayan ve fedakarlıklarının gerçek boyutunu ben de ebeveyn olduktan sonra anladığım, sevgili annem ve babam Meral Tutan ve Ömer Bülent Tutan'a tüm emekleri için minnettarım.

Hem uzmanlık sürecimde hem de tezimin her aşamasında tecrübesiyle bana yol gösteren, bilgi ve becerilerimin artmasında büyük katkıları olan, her daim desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Veysel Barış Turhan'a tüm destekleri için teşekkür ederim.

Genel Cerrahi Uzmanlık eğitimim esnasında bana destek olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım; Prof. Dr. Mete Dolapçı'ya, Prof. Dr. Settar Bostanoğlu'na, Prof. Dr. Betül Bozkurt'a, Prof. Dr. Mustafa Tahir Özer'e, Doç. Dr. İbrahim Tayfun Şahiner'e, Doç. Dr. Murat Kendirci'ye, Doç. Dr. Ramazan Topcu'ya, Doç. Dr. Murat Bulut Özkan'a, Doç. Dr. Murat Baki Yıldırım'a, Doç. Dr. Murathan Erkent'e, Dr. Öğr. Üyesi Orhan Aslan'a, Dr. Öğr. Üyesi İsmail Sezikli'ye, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Arif Yüksek'e, ve uzmanlık eğitimim sürecinde bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan kaçınmayan değerli abilerim Doç. Dr. Ertuğrul Gazi Alkurt'a, Op. Dr. Bahadır Kartal'a, Op. Dr. Mustafa Yiğit'e ve Op. Dr. Adnan Özarslan'a içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Asistanlık sürecinin zorluklarını birlikte aştığımız, kan bağından daha sıkı bağlı olduğumuz abim Op. Dr. Fatih Şahin'e ve kardeşlerim Dr. Kaan Canal'a, Dr. Furkan Uğur'a, Dr. Murtaza Salih Kepez'e, Dr. Murat Şerifoğlu'na, Dr. Mehmet Oğuzhan Polat'a, Dr. Mert Yiğit Akdoğan'a yoldaşlıkları için teşekkür ederim.

Birlikte sayılamayacak kadar çok yaşama dokunduğumuz, sayısız nöbet tuttuğumuz, cerrahinin ekip işi olduğunu bana öğreten kıymetli Genel Cerrahi Servis 1, Servis 2, Servis 3, Diyabetik Ayak, Cerrahi Yoğun Bakım, Ameliyathane hemşirelerimize ve personellerimize içtenlikle teşekkür ederim. Sizlerle çalışmış, sizlerden öğrenmiş ve yanınızda görev yapmış olmak benim için bir gururdur.

En son ve en büyük teşekkürü ise hayattaki en büyük şansım olan, düşüğümde kalkma gücü veren, tanıştığım ilk andan beri hayatıma anlam katan güzel eşim Dr. Duygu Tutan'a ve bir gülüşünü dünyalara değiştirmeyeceğim, baba olmanın güzelliğini yaşatan tatlı kızım İpek Tutan'a borçluyum.

İyi ki varsınız.

Dr. Mehmet Berksun Tutan
23 Ocak 2024 - (İpek Tutan'ın 1. yaş günü)

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VIII
VI. TABLO LİSTESİ.....	X
VII.ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
VIII. RESİM LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Safra Kesesi ve Safra Yolları	5
2.1.1 Embriyoloji ve Histoloji	5
2.1.2 Anatomi	6
2.1.3 Fizyoloji.....	7
2.1.4 Safra Taşları ve Safra Taşı Oluşumu.....	9
2.2 Akut Kolesistit.....	10
2.2.1 Tarihçesi	10
2.2.2 Tanımı ve Sıklığı	11
2.2.3 Etyoloji ve Patogenez	11
2.2.4 Klinik Bulgular ve Tanı.....	12
2.2.5 Laboratuvar Bulguları	13
2.2.6 Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.2.6.1 Ultrasonografi (USG)	14
2.2.6.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	15
2.2.6.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR).....	15
2.2.6.4 MR Kolanjiopankreatikografi (MRCP).....	16
2.2.6.5 Kolesintigrafi	16
2.2.7 Akut Kolesistit Komplikasyonları	17
2.2.7.1 Gangrenöz kolesistit	17
2.2.7.2 Perforasyon	18
2.2.7.3 Amfizematöz kolesistit	19
2.2.7.4 Kolesistoenterik fistül	20

2.2.7.5 Safra taşı ileusu	20
2.2.7.6 İnterabdominal apse	21
2.2.7.7 Sepsis	21
2.2.8 Akut Kolesistit Şiddet Sınıflaması, Tanı Kriterleri ve Tedavisi.....	22
2.3 Kalprotektin.....	24
2.3.1 Kısa Tarihçesi.....	24
2.3.2 Yapısı.....	24
2.3.3 Fonksiyonu	26
2.3.4 Kullanıldığı Alanlar	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1 Araştırmanın Amacı	28
3.2 Araştırmanın Etik Yönü	28
3.3 Çalışma Grubu	28
3.3.1 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	29
3.3.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri	30
3.4 Katılımcılarda Değerlendirilen Veriler	31
3.5 Serum Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Serum Kalprotektin Düzeyinin Ölçümü.....	32
3.6 Güç Analizi	33
3.7 İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR	35
4.1 Katılımcıların Demografik ve Genel Özellikleri.....	35
4.2 Gruplar Arasında Demografik ve Yatış İlişkili Değişkenlerin Değerlendirilmesi	35
4.3 Gruplar Arasında Laboratuvar İlişkili Değişkenlerin Değerlendirilmesi.....	46
4.4 Serum Kalprotektin Düzeyi ve İnflamasyon İlişkili Belirteçlerin Akut Kolesistit Tanısının Konulmasındaki Değeri	63
4.5 Serum Kalprotektin Düzeyinin ve İnflamasyon İlişkili Belirteçlerin Komplike Kolesistit Öngörüsündeki Değeri	69
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	87
7. KAYNAKLAR	88
8. EKLER	111
8.1 Etik Kurul Karar Formu	111
8.2 Eğitim Planlama Komisyonu Tez Danışmanı Değişiklik Kararı	114

III. ÖZET

Amaç: Akut kolesistit, sistik kanalın safra taşı veya çamur tarafından tıkanmasından kaynaklanan safra kesesinin iltihabi bir hastalığıdır. Akut kolesistitte tanı gecikmesi komplikasyonlara, ek morbidite ve hatta mortaliteye yol açabilir bu nedenle tanısının erken dönemde ve yüksek doğrulukla konulması önemlidir. Literatürde akut kolesistit ile serum kalprotektin seviyelerinin korelasyonunu doğrudan ele alan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız, kalprotektin ile akut kolesistit arasındaki potansiyel ilişkiyi keşfetmek ve kalprotektinin komplike kolesistit için bir biyobelirteç olarak klinik faydasını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Kasım 2023 – 31 Ocak 2024 tarihleri arasında araştırma kriterlerine uygun son 6 hafta içerisinde inflamatuvar olay geçirmemiş, bilinen malignite öyküsü olmayan, inflamatuvar hastalığı olmayan elektif ameliyat planlanan 54 inguinal herni hastası (kontrol), elektif ameliyat planlanan 54 kolelithiazis hastası (kolelithiazis), acilden akut kolesistit nedeniyle yatırılan ve güncel kılavuzlar dahilinde ameliyat önerilen ancak kabul etmeyen 52 akut kolesistit hastası (akut kolesistit) ve 72 saat boyunca tedavi almasına rağmen klinik seyirinde düzelme olmadığı belirlenen ya da ilk 72 saat içerisinde gangren veya perforasyon gibi sebeplerden dolayı acil kolesistektomi veya kolesistostomi gereksinimi olan hastalar (komplike kolesistit) çalışmaya alınarak dört grup oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan hastaların yaşları, cinsiyetleri, ek sistemik hastalıkları, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (BMI), yatış esnasındaki öykü ve muayene bulguları rutin laboratuvar testlerinin sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Rutin ultrasonografi görüntüleme sonuçları, yatış süresi, operasyon süresi, açık kolesistektomiye konversiyon görülmesi, intraoperatif bulgular, patoloji sonucu, post-operatif dönemde komplikasyon varlığı ve taburculuk sonrasındaki rutin ikinci haftadaki poliklinik muayenesinde görülen cerrahi alan enfeksiyonu, ağrı ve post-operatif diğer komplikasyonlar ve şikayetler takip edilerek çalışmaya dahil edildi. Serum kalprotektin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülerek istatistiki yöntemler ile akut kolesistit tanısındaki ve komplikasyon öngörüsündeki değeri araştırıldı.

Bulgular: Akut kolesistit tanısında ve komplike kolesistit öngörüsünde serum kalprotektin düzeylerinin, sıklıkla bu amaçla kullanılan beyaz küre sayısı, C-reaktif

protein (CRP), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve CRP-albümin oranı (CAR) gibi oranlara göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Serum kalprotektin düzeyinin 8,72 ng/mL'yi geçmesi akut kolesistit olasılığını yaklaşık 22 katına çıkarmakta, serum kalprotektin düzeyinin 15,20 ng/mL ve üzerinde olması hastanın kolesistit atağı esnasında komplike kolesistit görülme olasılığını yaklaşık 20,1 kat arttırmaktaydı. Komplikasyon tahmini açısından test kesinliğini ve tahmin gücünü arttırmak amacıyla serum kalprotektin düzeyi eşik değeri ve defans varlığı birlikte kullanılması ise %66,70 duyarlılık, %98,10 özgüllük, %98,10 pozitif prediktif değer, %91,20 negatif prediktif değer ve %92,53 test kesinliği ile hastanın komplike kolesistit grubunda olma olasılığını yaklaşık 200 katına çıkarmaktaydı.

Sonuç: Serum kalprotektin seviyeleri akut kolesistit tanısını öngörmede başarılı olarak bulunmuş ve NLR, CRP, CAR gibi geleneksel belirteçlerden daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir. Kalprotektin düzeyinin klinik uygulamaya dahil edilmesinin, tıbbi bakımın geliştirilmesi yönelik önemli bir adım olabileceğini ve hastaların genel sağlık sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut kolesistit, Kalprotektin, Prediksiyon, Komplike kolesistit

IV. ABSTRACT

Aim: Acute cholecystitis is an inflammatory disease of the gallbladder caused by blockage of the cystic duct by gallstones or sludge. Delay in diagnosis of acute cholecystitis may lead to complications, additional morbidity and even mortality, so it is important to make its diagnosis early and with high accuracy. There is no study in the literature that directly addresses the correlation between acute cholecystitis and serum calprotectin levels. Our aim in this study is to explore the potential relationship between calprotectin and acute cholecystitis and to determine the clinical utility of calprotectin as a biomarker for complicated cholecystitis.

Materials and Methods: Between November 1, 2023 and January 31, 2024, 54 inguinal hernia patients (control) who were scheduled for elective surgery, 54 patients with cholelithiasis (cholelithiasis) who were scheduled for elective surgery, 52 patients with acute cholecystitis (acute cholecystitis) who were hospitalized due to acute cholecystitis and were not operated on, and patients with conditions such as gangrene or perforation. Patients who required urgent cholecystectomy or cholecystostomy for various reasons (complicated cholecystitis) were included in the study and four groups were created. Age, gender, additional systemic diseases, height, weight and body-mass index (BMI) of the patients participating in the study, history and examination findings during hospitalization, and results of routine laboratory tests were evaluated. Routine ultrasonography imaging results, length of stay, operation time, conversion to open cholecystectomy, intraoperative findings, pathology result, presence of complications in the post-operative period, and surgical site infection, pain and other post-operative complications and complaints seen in the routine outpatient clinic examination in the second week after discharge were followed and included in the study. Serum calprotectin levels were measured by the ELISA method and its value in the diagnosis of acute cholecystitis and prediction of complications was investigated using statistical methods.

Results: Serum calprotectin levels have been found to be more successful in the diagnosis of acute cholecystitis and in the prediction of complicated cholecystitis compared to ratios such as white blood cell count (WBC), C-reactive peptide (CRP), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive peptide to albumin ratio (CAR), which are

frequently used for this purpose. A serum calprotectin level exceeding 8.72 ng/mL increased the likelihood of acute cholecystitis approximately 22-fold, and a serum calprotectin level of 15.20 ng/mL and above increased the likelihood of complicated cholecystitis approximately 20.1-fold during the patient's cholecystitis attack. In order to increase the test accuracy and predictive power in terms of complication prediction, the combination of serum calprotectin level cut-off value and the presence of deficiency increased the probability of the patient being in the complicated cholecystitis group approximately 200 times with a sensitivity of 66.70%, specificity of 98.10%, positive predictive value of 98.10%, negative predictive value of 91.20% and test accuracy of 92.53%.

Conclusion: Serum calprotectin levels were found to be successful in predicting the diagnosis of acute cholecystitis and were observed to be more successful than traditional markers such as NLR, CRP and CAR. We think that incorporating calprotectin level into clinical practice may be an important step towards improving medical care and will positively affect patients' overall health outcomes.

Keywords: Acute cholecystitis, Calprotectin, Prediction, Complicated cholecystitis

V. KISALTMALAR

A.Ş.	: Anonim Şirketi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Eğri Altındaki Alan
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
CAR	: CRP Albumin Oranı
COVID-19	: Korona Virüs Hastalığı-19
CRP	: C-reaktif Protein
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Patern
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enyme-Linked Immunosorbent Assay
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GA	: Güven Aralığı
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HT	: Hipertansiyon
IQR	: Çeyrekler Açıklığı
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBS	: Huzursuz Bağırsak Sendromu
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MODS	: Multi-organ Disfonksiyon Sendromu
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi
MRP14	: Myeloid İlişkili Protein 14
MRP8	: Myeloid İlişkili Protein 8
N.Y.	: New York
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
NPV	: Negatif Prediktif Değer
OO	: Olasılık Oranı
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
RDW	: Alyuvar Dağılım Genişliği
ROC	: Receiver Operating Curve
SD	: Standart Sapma
SH	: Standart Hata
SIRS	: Sistemik İmmün Yanıt Sendromu
SVO	: Serebrovasküler Olay
TG18	: 2018 Tokyo Kılavuzu
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz Küre Sayısı

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Katılımcıların genel özelliklerinin ve gruplar arası tek değişkenli analiz sonuçlarının değerlendirilmesi.....	36
Tablo 2 Gruplar arası tek değişkenli analiz sonuçlarının post-hoc testler ile ikili grup olarak değerlendirilmesi	37
Tablo 3 Hastaların yatışı esnasındaki bulguları, tedavi sürecindeki verileri ve tek değişkenli analiz sonuçları.....	41
Tablo 4 Yatış esnasındaki verilerin tek değişkenli analiz sonuçlarının post-hoc testler ile ikili grup olarak değerlendirilmesi.....	42
Tablo 5 Hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi ve tek değişkenli analiz sonuçları	48
Tablo 6 Hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit ilişkili değişkenlerin post-hoc analiz ile ikili gruplar arasında değerlendirilmesi.....	49
Tablo 7 Karaciğer fonksiyon testleri, albumin, bilirubin, kreatin kinaz ve inflamasyon ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi ve tek değişkenli analiz sonuçları	57
Tablo 8 Karaciğer fonksiyon testleri, albumin, bilirubin, kreatin kinaz ve inflamasyon ilişkili değişkenlerin post-hoc analiz ile ikili gruplar arasında değerlendirilmesi	58
Tablo 9 Akut kolesistit tanısında çok değişkenli binomial lojistik regresyon analizi	65
Tablo 10 Kolelithiazis ve akut kolesistit gruplarının ayırımında değişkenlerin eşik değerleri ve tanısal güçleri.....	68
Tablo 11 Komplike kolesistit öngörüsünde çok değişkenli binomial lojistik regresyon analizi.....	70
Tablo 12 Akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarının ayırımında değişkenlerin eşik değerleri ve tanısal güçleri.....	73

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 FNTest EH4140 Human Calprotectin Serum ELISA Kiti standardizasyon eğrisi.....	32
Şekil 2 Gruplara göre yaş dağılımları.....	38
Şekil 3 Gruplara göre cinsiyet dağılımları.....	38
Şekil 4 Gruplara göre vücut kitle indeksi dağılımı.....	39
Şekil 5 Ek hastalık varlığının gruplara göre değerlendirilmesi	40
Şekil 6 Perikolesistik mayi varlığının gruplara göre dağılımı.....	44
Şekil 7 Ultrasonografik duvar kalınlığının gruplara göre dağılımı	45
Şekil 8 Patoloji duvar kalınlığının gruplara göre dağılımı	45
Şekil 9 Komplike kolesistitlerde ultrasonografik duvar kalınlığı ve patoloji duvar kalınlığı dağılımı.....	46
Şekil 10 Gruplara göre WBC dağılımı	47
Şekil 11 Gruplara göre hemoglobin düzeyi dağılımı.....	50
Şekil 12 Gruplar arasında nötrofil ve lenfosit sayısı dağılımları.....	51
Şekil 13 Platelet sayısının gruplara göre dağılımı	52
Şekil 14 Monosit sayısının gruplara göre dağılımı.....	52
Şekil 15 Bazofil, eozinofil ve granülosit sayılarının gruplara göre dağılımı.....	53
Şekil 16 Gruplara göre MPV dağılımı.....	54
Şekil 17 Kreatinin düzeyinin gruplara göre dağılımı	54
Şekil 18 Serum sodyum seviyelerinin gruplara göre dağılımı	55
Şekil 19 Serum potasyum seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....	55
Şekil 20 Karaciğer fonksiyon testlerinin gruplara göre dağılımı	56
Şekil 21 Serum total ve direkt bilirubin seviyelerinin gruplara göre dağılımı	59

Şekil 22 Amilaz, lipaz ve kreatin kinaz değerlerinin gruplar arasında dağılımı.....	60
Şekil 23 Serum total protein ve albumin düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	60
Şekil 24 Serum CRP düzeyinin gruplara göre dağılımı.....	61
Şekil 25 CAR ve NLR düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	62
Şekil 26 Serum kalprotektin düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	63
Şekil 27 Serum kalprotektin düzeylerinin (ng/mL) kolelithiazis ve akut kolesistit grupları arasındaki dağılımı	64
Şekil 28 Kolelithiazis ve akut kolesistit ayırımında değişkenlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi	66
Şekil 29 Serum kalprotektin düzeylerinin akut kolesistit ve komplike kolesistit grupları arasındaki dağılımı.....	69
Şekil 30 Kolelithiazis ve akut kolesistit ayırımında değişkenlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi	71

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1 Innopenta Biyoteknoloji Laboratuvarı'nda BIOTEK marka ELX800 model ELISA okuyucu cihazı.....	33
---	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut kolesistit, safra kesesinin iltihabi hastalıklarından biridir ve genellikle sistik kanalın safra taşı veya çamur tarafından tıkanmasından kaynaklanır. Tıkanıklık, safra kesesi içinde safra birikimine ve artan basınca yol açarak inflamasyona ve semptomlara neden olur (1). Akut kolesistit, safra taşı olmaksızın da ortaya çıkabilir; akalküloz kolesistit olarak bilinen bu durum daha çok fazla sayıda sistemik ek hastalığı olan hastalarda veya yoğun bakım hastalarında görülür (2).

Akut kolesistit tanısı klinik semptomlar, fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme çalışmaları ile konulur. Akut kolesistit ve kolanjit yönetimine ilişkin Tokyo Kılavuzu, akut kolesistit için sağ üst kadranda karın ağrısı, hassasiyet, ateş ve kan testleriyle tespit edilen sistemik inflamatuvar reaksiyon bulgularının varlığını içeren tanı kriterleri sunmaktadır (3). Ultrason veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme çalışmaları genellikle tanıyı doğrulamak ve hastalığın şiddetini değerlendirmek için yapılır (4).

Akut kolesistitin yönetimi, inflamasyonun şiddetine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlıdır. Akut kolesistit için standart ve kesin tedavi, safra kesesinin alınmasını içeren laparoskopik kolesistektomidir (5). Bununla birlikte, ameliyat için uygun olmayan yaşlı veya kritik durumdaki hastalarda, semptomları hafifletmek ve hastayı stabilize etmek için geçici bir önlem olarak perkütan kolesistostomi uygulanabilir (6). Perkütan kolesistostomi, biriken safrayı boşaltmak için safra kesesine bir kateter yerleştirilmesidir (7).

Akut kolesistitin prognozu doğru tedavi ile genellikle iyidir. Son yıllarda akut kolesistitli yaşlı hastalarda kolesistektomi sonrası mortalite oranlarının düşük olduğu bildirilmektedir (6). Bununla birlikte, akut kolesistit tanısının gecikmesi komplikasyonlara, ek morbidite ve hatta mortaliteye yol açabilir (8). Bu nedenle, akut kolesistitli hastalarda iyi sonuçlar elde etmek için erken tanı ve tedavinin hızlı bir şekilde başlatılması çok önemlidir (8).

Gangrenöz kolesistit, safra kesesi duvarında nekroz ve iskemik değişikliklerle karakterize şiddetli bir akut kolesistit formudur. Akut kolesistitin daha şiddetli ve komplike bir formu olarak kabul edilir (9). Akut kolesistit vakalarının çoğu safra kesesi taşları ile ilişkili olsa da gangrenöz kolesistit hem taşlı hem de akalküloz vakalarda ortaya çıkabilir (10).

Komplike kolesistit tanısının koyulması, her zaman tipik semptomlar veya laboratuvar bulguları ile ortaya çıkmayabileceğinden klinisyeni zorlayabilir. Bazı vakalarda ateş ya da yüksek beyaz küre sayısı (WBC) görülmeyebilir (3). Ancak genel popülasyon söz konusu olduğunda, komplike kolesistit riskini artırabilecek bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Hastanın diyabetik olması, yüksek WBC varlığı ($>14.900/mm^3$) ve erkek cinsiyetin, artmış risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (11). İleri yaş da kolesistit komplikasyonları için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (12).

Ultrason ve BT gibi görüntüleme yöntemleri, komplike kolesistit tanısında yol göstericidir. Ultrasonda, safra kesesi duvarı kalınlaşması, perikolesistik sıvı ve safra taşı varlığı akut kolesistit ve gangrenöz kolesistiti tanımlamaya yardımcı olabilir (13). BT, safra kesesi duvarı nekrozunun boyutu ve perforasyon veya apse oluşumu gibi komplikasyonların varlığı hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlayabilir (14).

Komplike kolesistitin yönetimi tipik olarak nekrotik safra kesesini çıkarmak için kolesistektomiye yani acil cerrahi müdahaleyi içerir (15). Daha fazla komplikasyonu önlemek ve sonuçları iyileştirmek için hızlı cerrahi tedavi şarttır (16). Bazı durumlarda, safra kesesini boşaltmak ve nihai ameliyattan önce hastayı stabilize etmek için geçici bir önlem olarak perkütan kolesistostomi uygulanabilir (15).

Komplike kolesistitin prognozu, nekrozun veya apsenin boyutu, eşlik eden sistemik komplikasyonların varlığı ve hastanın genel sağlık durumu dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Komplike kolesistit, gangrenöz olmayan akut kolesistite kıyasla daha yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir (9). Bununla birlikte, zamanında tanı ve cerrahi müdahale de dahil olmak üzere uygun yönetim ile prognoz iyileştirilebilir (17).

Kalprotektin, dolaşımdaki ve iltihaplı dokulardaki monositler ve nötrofiller tarafından üretilen bir akut faz proteindir (18). S100A8 ve S100A9 olmak üzere iki alt birimden oluştuğu için S100A8/S100A9 olarak da bilinir (miyeloid ilişkili protein 8 (MRP8) ve miyeloid ilişkili protein 14 (MRP14)). Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda hassas bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (18). Kalprotektinin ana işlevlerinden biri, doğuştan gelen immünitedeki rolüdür. Bağışıklık sistemini potansiyel tehlikeye karşı uyarmak için hasarlı veya stresli hücreler tarafından salınan moleküller olan alarminlere benzer işlev görür (19). Kalprotektin kemotaksisi, fagosit göçünü ve nötrofil ve makrofajların modülasyonunu tetikler (20). İnflamatuvar süreçlerin ve bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde rol oynar (21). Kalprotektin ayrıca bakteriyel büyüme için gerekli olan eser metallere bağlanarak konak bağışıklığında da rol oynar ve böylece bakteriyel çoğalmayı sınırlar (22).

Kalprotektin dışkı, serum, tükürük ve sinovyal sıvı dahil olmak üzere çeşitli vücut sıvılarında tespit edilebilir (23). Özellikle fekal kalprotektin, iltihabi bağırsak hastalıkları için invazif olmayan bir biyobelirteç olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (24). İnflamatuvar bağırsak hastalığını (İBH) irritabl bağırsak sendromundan (İBS) ayırmak ve İBH'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (24). Fekal kalprotektin düzeyleri, İBH'de klinik, endoskopik ve histolojik hastalık aktivitesi ölçümleriyle iyi korelasyon gösterir (24). İBH tanısında C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi geleneksel inflamatuvar biyobelirteçlerden daha yüksek doğruluk oranları olduğu gösterilmiştir (25).

Bağırsak inflamasyonundaki rolüne ek olarak, kalprotektin diğer inflamatuvar hastalıklarda da araştırılmıştır. Pediatrik popülasyonda kistik fibrozisin de dahil olduğu çeşitli inflamatuvar hastalıklarda yükseldiği bulunmuştur (26). Kalprotektin seviyeleri, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların neden olduğu enteropatide de artmaktadır (24). Ayrıca, kalprotektin, yüksek serum seviyelerinin glomerülonefrit ve akciğer fibrozu gibi ciddi belirtilerle ilişkilendirildiği romatizmal hastalıklarda da incelenmiş ve ilişkili bulunmuştur (18). Romatoid artrit gibi romatizmal eklem hastalıklarında güvenilir bir inflamasyon belirteci olduğu gösterilmiştir (27).

Son dönemlerde, kalprotektinin COVID-19'da bir biyobelirteç olarak potansiyel rolü de araştırılmıştır. Şiddetli COVID-19 vakalarında yüksek kalprotektin seviyeleri

bulunmuş ve hastalık şiddeti için prognostik bir belirteç olarak önerilmiştir (28,29). Kalprotektinin, COVID-19 hastalarında gözlemlenen ve self-feedback ile ortaya çıkan inflamatuvar yanıtı arttırarak tromboinflamatuvar fırtınada rol oynamakta olduğu öne sürülmüştür (30).

Bu çalışmalar kalprotektinin çeşitli inflamatuvar durumlardaki rolüne dair fikir verirken, akut kolesistit gibi sık görülen ve ciddi sonuçlar doğurabilen bir hastalık ile korelasyonunu doğrudan ele almamaktadır. Akut kolesistit ve komplike kolesistit tanısının erken konulması olası morbidite ve mortalite olasılığını azaltacaktır. Bu çalışmada amacımız, kalprotektin ile akut kolesistit arasındaki potansiyel ilişkiyi keşfetmek ve kalprotektinin komplike kolesistit için bir biyobelirteç olarak klinik faydasını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Safra Kesesi ve Safra Yolları

2.1.1 Embriyoloji ve Histoloji

Safra kesesi embriyonik bağırsak tüpünün endodermden keseleşmesi ile ortaya çıkar (31). Embriyogenezin ikinci haftasında, embriyo büyüdükçe, hücreler bu kesenin etrafını sarmaya başlar. Etrafı sarılmış segmentler, yetişkin sindirim kanalının temelini oluşturur. Ön bağırsağın bu bölümleri, yemek borusu, mide ve bağırsaklar gibi gastrointestinal sistem organlarına farklılaşmaya başlar (31).

Embriyolojik gelişimin dördüncü haftasında, embriyonun orta çizgisinde bulunan mide, vücudun sol tarafında kalacak şekilde rotasyon yapar. Bu rotasyon aynı zamanda midenin hemen altında bulunan gastrointestinal tüpün duodenuma farklılaşan segmentini de etkiler (31-33).

Dördüncü haftanın sonunda, gelişmekte olan duodenum, sağ tarafında safra ağacına farklılaşacak küçük bir cep olan hepatik divertikulumu oluşturmaya başlar. Bu yapının altında, sonunda safra kesesine ve sistik kanala farklılaşacak sistik divertikül olarak da bilinen ikinci bir keseleşme meydana gelir (31-33).

Safra kesesi duvarı dört katmandan oluşur. Kese duvarının en iç yüzeyi, bağırsakta yer alan emici hücrelere çok benzer şekilde, mikroviliye sahip tek bir kolumnar hücre tabakası ile kaplanmıştır (32,34). Epitelin altında lamina propria, kas tabaka ve seröz membran bulunur. Gastrointestinal sistemde yer alan diğer organlardan farklı olarak, safra kesesi muskularis mukoza ve submukozaya sahip değildir ve kas lifleri 3 ayrı katmanlar halinde değil iç içe geçmiş durumdadır (32,34).

Safra kesesi duvarının iç kısmı olan mukoza, mikrovilli adı verilen küçük saç benzeri eklentilere sahip tek katlı kolumnar hücrelerden oluşur (35). Bu katman ise ince bir bağ doku tabakasına, lamina propriaya oturur (35).

Mukoza altında bir kas tabakası olan muskularis propria bulunur. Bu tabaka, sirküler, longitudinal ve oblik doğrultuda yer alan ayrı katmanlar yerine tek bir katmanda karışık bir biçimde bulunan düz kas lifleri tarafından oluşturulur. Bu tabakada yer alan kas lifleri safranın keseden atılması için kasılarak fonksiyon görür (32,33,35).

Safra kesesi fundusunun dış tabakası ile karaciğerle temas etmeyen kese yüzeyleri, karın zarına dokunan ve kan ile lenf damarlarını içeren ince bir seröz zar olan seroza ile kaplıdır (32,35). Karaciğerle temas eden yüzeyler ise bağ doku ile kaplanmıştır (34).

2.1.2 Anatomi

Safra kesesi intraabdominal yerleşimli, sağ üst kadranda karaciğerin alt yüzünde yerleşim gösteren yaklaşık 7 ila 10 cm uzunluğunda, ortalama 30 ila 50 mL kapasiteye sahip armut şeklinde bir kesedir. Tıkandığında safra kesesi belirgin şekilde şişebilir ve 300 mL'ye kadar sıvı içerebilir (32).

Safra kesesi karaciğerin alt yüzeyindeki anatomik bir fossada yer alır. Safra kesesi dört anatomik bölgeye ayrılır: fundus, korpus, infundibulum ve boyun (33). Fundus, normalde karaciğer kenarının 1 ila 2 cm ötesine uzanan ve organın düz kasının çoğunu içeren yuvarlak, kör uçtur. Korpus ana depolama alanı olarak işlev görür ve distansiyona izin veren elastik dokunun çoğunu içerir (32). Korpus safra kesesinin boynuna doğru incelirken, boyun ile sistik kanalın birleştiği yerde infundibulum veya Hartmann kesesi olarak bilinen mukozal bir çıkıntı bulunur. Bunun ötesinde, safra kesesinin boynu safra kesesinin yerleştiği fossanın en derin kısmında yer alır ve sistik kanalla birleştiği hepatoduodenal ligamentin serbest kısmına doğru uzanır (32).

Karaciğeri kaplayan peritoneal zar, safra kesesinin fundusunu ve alt yüzeyini de kaplayarak uzanır. Safra kesesinin bir kısmı veya tamamı karaciğer parankiminin içerisinde yerleşim gösterebilir ve bu intrahepatik safra kesesi olarak adlandırılır. Nadiren, safra kesesinin tamamı peritonla örtülüdür ve karaciğerin alt yüzeyindeki bir mezenterde asılıdır (32).

Safra kesesi ve safra yolları arasında iletişim sistik kanal (ductus cysticus) aracılığı ile oluşur, kese sistik arter aracılığı ile beslenir, genellikle tek bir büyük veni yoktur, küçük venler aracılığı ile direk karaciğerin 4b ve 5 numaralı segmentlerine dökülür (32-34). Sistik arter genellikle sağ hepatik arterden köken alır ancak vücutta en çok anatomik varyasyon gösteren yapılardan biri olarak komşu arterlerden de köken alabilir (34). Safra kesesi, nervus vagus ve çölyak pleksustan geçen sempatik dallardan innervasyon alır. Karaciğer, safra kesesi ve safra yollarından kaynaklanan uyarımlar, sempatik afferent lifler aracılığıyla splanknik sinirler üzerinden biliyer ağrının ortaya çıkmasına katkıda bulunurlar. Vagusun hepatik dalından, safra kesesi, safra kanalları ve karaciğere kolinerjik lifler uzanır (33). Safra kesesinin lenfatik drenajı, sistik ile ortak hepatik kanallar arasında bulunan sistik lenf nodu ile gerçekleştirilir ve buradan, bu nodun aşağısında yer alan alt hepatik lenf nodlarına akış sağlanır. Tüm lenf akışları ise en sonunda çölyak lenf nodlarına boşalır (36).

Safra yolları intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları olarak ikiye ayrılır. İntrahepatik yollar küçük kılcal dallar şeklinde karaciğer içerisinde başlar ve birleşip büyüyerek ekstrahepatik yolları oluşturur. Ekstrahepatik yollar sağ ve sol hepatik kanallarla başlar, birleşerek ortak hepatik kanalı oluştururlar yaklaşık 4 cm boyunca devam ettikten sonra da sistik kanal ile birleşerek koledok kanalını oluştururlar (32). Koledok 7-11 santimetre uzunluğunda olup duodenumun 1. kısmının arkasından geçip pankreatik kanal ile birleşerek musküler bir yapı olan Oddi sfinkteri aracılığıyla duodenumun 2. kısmına açılır.

2.1.3 Fizyoloji

Günlük safra salgısı hacmi 500 ila 1000 mililitre arasında değişir (32,34). Safra kesesinin ana fonksiyonu karaciğer tarafından salgılanan safrayı yoğunlaştırarak depolamaktır (37). Safra kesesi, içindeki safra salgısını normalin on katı kadar konsantre etme yeteneğine sahiptir. Bu konsantrasyonu yüksek oranda su ve klor emilimi yaparak sağlar (37). Duodenumda yağ ve aminoasit varlığında safra kesesi uyarılarak kasılır ve safrayı bağırsağa iletir (37). Safra salgılanması nörojenik, humoral ve kimyasal uyarılardan etkilenir. Vagal uyarı sekresyonu artırırken splanknik sinir uyarımı safra sekresyonunu azaltır (37).

Safranın yapısında su, elektrolitler, safra tuzları, safra pigmentleri, kolesterol ve proteinler bulunur (37). Primer safra tuzları olan kolat ve kenodeoksikolat (kolik asit ve kenodeoksikolik asit), karaciğerde kolesterolden üretilir. Bu tuzlar, karaciğerde taurin ve glisin ile konjuge edilerek safra asitlerine dönüşürler (38). Safra asitleri sodyum ile dengelenen anyonlar olarak bulunur. Hepatositler tarafından safraya salgılanan bu tuzlar, bağırsaklarda yağların mekanik sindiriminde ve emiliminde yüzey alanını arttırarak görev alırlar (38).

Konjuge safra asitlerinin %80'i terminal ileumdan emilir. Geri kalanı ise bakteriler tarafından dehidroksile edilerek sekonder safra asitleri olan deoksikolat ve litokolata (deoksikolik asit ve litokolik asit) dönüşür (38,39). Sekonder safra asitleri kalın bağırsakta emildikten sonra karaciğere gider. Yeniden konjuge edilirler ve safra içine geri salınıp tekrar kullanılırlar. Sonuç olarak, safra asidinin %95'i tekrar emilir ve portal sistem aracılığıyla karaciğere geri döner. Bu döngü, enterohepatik sirkülasyon olarak adlandırılır ve geriye kalan %5 dışkı ile atılır (37,40).

Safra kesesi boşalması için ana uyarılardan birisi kolesistokinin (CCK) hormonudur. Kolesistokinin duodenal mukozadan gıda alımına yanıt olarak endojen olarak salgılanır (37,38). Kolesistokinin, üst gastrointestinal sistem epitelinden gelen peptid yapıda bir hormondur. Duodenuma asit, yağ ve aminoasitlerin gelmesiyle CCK dolaşım sistemine salınır. Kolesistokininin yarı ömrü 2-3 dakikadır ve hem karaciğer hem de böbrekte metabolize edilir (37,38). Safra kesesi düz kaslarındaki reseptörlere direkt olarak etki eder ve safra kesesi kontraksiyonunu sağlar (41). Aynı zamanda terminal safra kanallarını, Oddi sfinkterini ve duodenumu gevşetir. Kolesistokinin aynı zamanda kolinerjik ve vagal uyarılarla da kontrol edilir (41). Vagotomi yapılan hastalarda CCK uyarımı azalır ve safra kesesi boyutları ve volümü artar (42). Gıda alımına yanıt olarak kolesistokinin etkisinde safra kesesi, kontraksiyonlar ile koordineli oddi sfinkter gevşemesi sayesinde boşalır. Safra kesesi ve Oddi sfinkterinin bu koordineli aktivitesinde başka hormonal ve nöral hormonların rolü vardır. Safra kesesi küçük bir miktarda safrayı tekrar tekrar duodenuma, bağırsaklarda bulunan motor aktivite ile birlikte boşaltır. Bu işlem en azından kısmen motilin hormonu ile sağlanır (37).

Kesedeki safra pigmenti ve kolesterol yoğunluğu karaciğerden salgılanan safraya göre 10 kat daha fazladır (32,37). Bu sebeple safra kesesi içerisinde safranın normal akımına engel olacak ya da safranın içeriğini oluşturan materyallerin oranını bozacak bir etken olduğunda kolesterol ve diğer maddeler çökerek safra kesesi taşlarına yol açabilirler (41).

2.1.4 Safra Taşları ve Safra Taşı Oluşumu

Safra kesesi taşları toplumda oldukça yaygın bir gastrointestinal sistem problemidir ve görülme sıklığı bazı çalışmalarda %36'ya varan oranlarda raporlanmaktadır (43). Safra taşına yatkınlık oluşturan ve safra taşları ile sıklıkla ilişkilendirilen başlıca faktörler kadın cinsiyet, obezite, 35-45 yaş arasında olmak ve etnik köken olarak belirtilirken, hızlı kilo verme öyküsü, kadın cinsiyet, hamilelik, hiperlipidemi, terminal ileum patolojileri (Crohn hastalığı, terminal ileumun çıkarılmasına neden olan ameliyatlar), obezite cerrahisi öyküsü, herediter sferositoz, orak hücreli anemi, talasemi gibi hematolojik hastalıklar ve aile öyküsü de önemli rol oynamaktadır (32,43).

Safra kesesi taşları kolesterol yoğunluğuna göre kolesterol taşları ve pigment taşları olarak ikiye ayrılır (32). Safra kesesi taşlarının yaklaşık dörtte üçü gibi büyük bir çoğunluğunu kolesterol taşları oluşturur, hastaların dörtte birinde pigment taşları gözlemlenir (43). Tüm safra taşları kolesterol içerebilir, kolesterol taşı olarak adlandırılabilmeleri için içeriğinin %70'i kolesterolden oluşmalıdır (32). Pigment taşları ise koyu yeşil veya siyah renkli, genelde düzgün yüzeyi olan taşlardır, hemolitik hastalıklarda daha sık görülür (32). Kalsiyum da içeren pigment taşları olan kalsiyum bilirubinat taşlarının varlığı ise daha önce geçirilmiş safra kesesi enfeksiyonu olabileceğini düşündürür (32).

Safra kesesi içerisinde kolesterol oranı çözünebilecek en üst düzeyi aştığında kolesterol çökmeye başlar, bu sıklıkla karaciğer hastalığı, diyabet, obezite, hamilelik, hiperkolesterolemi gibi durumlarda gözlemlenir (37,43). Hemolitik durumlarda ise serumda artan bilirubin seviyesi safra kesesine de etki eder ve bilirubin çökmesi görülür. Terminal ileumun enflamatuvar hastalıkları veya rezeksiyonu gibi durumlarda

enterohepatik dolaşımdaki safra tuzları emilemez ve safra içeriği dengesi bozularak taş oluşumuna zemin oluşturur (43).

2.2 Akut Kolesistit

2.2.1 Tarihçesi

Safra ve safra kesesinin sağlıkta ve hastalıkta rol oynadığına dair farkındalık ve teoriler antik çağlara dayanmaktadır, ancak bu rolün tam olarak ne olduğu konusu son iki yüzyıl içerisinde bilimsel yöntemlere dayanarak izah edilebilmiştir.

Safra kesesi ve safra yollarının varlığı antik çağlardan beri bilinmekte olup M.Ö. 2000'li yıllarda Babil halkının yaptığı çizimlerde görülmekte ve M.Ö. 200 civarlarında Etrüsk halkının ibadet ve gelecek tahmini için yaptığı bronz heykelcikler ve modellerde bile gözlenmektedir (44,45). Modern araştırmacılar, bu tür modellerin o dönemde ilahi olarak kabul edildiğini ve Babilli ve Asurlu rahiplerin öğrencilerine ders verirken kullandıkları öğretim araçları olarak kullanıldığını düşünmektedir (46). Yüzyıllar boyunca "ruhun merkezi" olarak kabul edilen karaciğerin Yunan mitolojisinde Prometheus'un çilesinin odak noktası olması, karaciğerin ve safra yollarının dönemin inanç sistemlerindeki merkeziliğinin altını çizmektedir.

5. yüzyılda fonksiyonu bilinmemekle birlikte hayvanlarda safra kesesi varlığı ile ilgili yazılar yazılmıştır. Safra kesesi taşları ile ilgili eski yazılar ise Rönesans dönemine denk gelmektedir ancak insanoğlunun safra kesesi taşları ile olan birlikteliğini gösterecek belki de en önemli keşif M.Ö. 1500'lerde Antik Mısır'daki Thebes kentinin Prensesi olan Amenemhat'ın mumyasında bulunan safra kesesi taşlarıdır (34,46).

1800'lü yıllar öncesinde safra kesesi taşları ile ilişkili hastalıklar cerrahlar tarafından kesenin içi açılıp taşlar alındıktan sonra kese yıkanarak, yani kolesistostomi benzeri bir yöntem ile tedavi edilmeye çalışılıyordu (46). Dönemin cerrahları safra kesesinin tamamen çıkartılmasının hastayı öldüreceği kanaatindeydiler, ancak safra kesesinin alınmayarak açılması yöntemi hastalarda kalıcı fistüllere ve kronik ağrılara yol açmaktaydı (46). 1600'lü yıllarda bazı araştırmacıların hayvanların safra kesesi olmadan yaşayabileceğini ortaya koymasına ve 18 yüzyıl ortalarında Jean Louis Petit'in ilk

kolesistektomi yöntemini tariflemesine rağmen bu keşifler 19'uncu yüzyıla kadar dikkat çekmeyi başaramamıştı (46).

1882 yılında Berlin'deki Lazarus Hastanesi başhekimisi Alman Cerrah Carl Johann August Langenbuch'un semptomatik kolelithiazis hastalarına kalıcı bir tedavi sağlayabilmek amacıyla 16 yıldır kolelithiazis nedeniyle şikayetleri olan bir hastada başarıyla kolesistektomi yapması üzerine safra kesesinin tamamının çıkartılması tercih edilir hale gelmiştir (34). Laparoskopik kolesistektominin ortaya çıkışı ise 1985 yılında Almanya'da cerrah Erich Mühe'nin, takiben de Fransız cerrahlar Mouret ve Dubois'in 1987 ve 1988'de yaptıkları operasyonlar ile başlamıştır (34).

2.2.2 Tanımı ve Sıklığı

Akut taşlı kolesistit, safra kesesinin biliyer taşlara bağlı iltihabi bir hastalığıdır ve yaşlı hastalarda komplikasyonları ölümcül olabilir (32,47). Kolesistit, genellikle safra kesesi taşları ile ilişkili safra kesesi iltihabı ile karakterizedir, ancak akut kolesistitin bir alt tipi olan akut akalküloz kolesistit taş varlığı olmadan da ortaya çıkabilir (48). Akut taşlı kolesistit, gangrenöz kolesistit, amfizematöz kolesistit ve safra kesesi perforasyonu gibi komplikasyonlarla seyredebilir ve bu da hastalığın şiddetini, yönetimini ve morbiditeyi önemli ölçüde etkiler (49,50).

Akut kolesistit, safra taşlarının en yaygın komplikasyonudur ve tipik olarak semptomatik safra taşı öyküsü olan hastalarda gelişir (43,48). Bir sistematik derlemede, semptomatik safra taşı olan hastaların 11 yıllık medyan takip süresi boyunca akut kolesistit gelişme insidansı %6-%11 aralığında raporlanmıştır (51).

2.2.3 Etyoloji ve Patogenez

Akut kalkülöz kolesistit etyolojisinde, en önemli neden safra taşlarıdır (32,34). Akut kalkülöz kolesistit genellikle sistik kanal tıkanıklığı nedeniyle ortaya çıkar. Bununla birlikte akut kolesistit gelişimini tek başına sistik kanal tıkanıklığı ile açıklamak patolojik sürecin eksik tarifine neden olacaktır (40,52). Araştırmalar, safra kesesi iltihabının gelişmesinde taşlar kadar ek irritan ve inflamatuvar süreçlerin de etkili olduğunu öne

sürmektedir (39,53-55). İnflamatuar mediatörler safra kesesi enflamasyonuna yanıt olarak salınır ve enflamasyonu daha da yaygınlaştırır (56). Safra kesesi kasılmasında ve sıvı dengesinde rol oynayan prostaglandinlerin bu süreçte merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (57). Prostaglandin inhibitörlerinin safra kesesi intralüminal basıncını azalttığına gösterilmesi ve biliyer koliği hafifletmesi bu düşünceyi desteklemektedir (57,58).

50 yaşına kadar kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür (59,60). Kolesistitin oluşmasındaki ana etken sistik kanalın tıkanması sonrasında kesenin salgı yapmaya devam etmesi ve distansiyon nedeniyle gerilen duvarda ödem ve iskemi oluşmasıdır (32). Akut kolesistitli hastalardan alınan safra kültürlerinde %30-%40 oranında üreme görülebildiği literatürde bildirilmiştir (32,39,60).

2.2.4 Klinik Bulgular ve Tanı

Akut kolesistit tanısı genellikle klinik semptomlar, bulgular ve laboratuvar sonuçlarının bir kombinasyonuna dayanır ve görüntüleme tanıyı doğrulamada önemli bir rol oynar (61). Akut kolesistit tanısı, tekrarlayan veya geçmeyen sağ üst kadranda ağrısı, ateş, bulantı-kusma ve sağ-üst kadranda hassasiyeti, pozitif Murphy bulgusu ve akut enflamasyon düşündürecek yüksek laboratuvar bulguları gibi klinik muayene bulgularını içeren tipik bir anamneze dayanarak doğrulanır (33,60,62).

Akut kolesistitli hastalar tipik olarak, sıklıkla sağ üst kadranda veya epigastriumda olan karın ağrısı şikâyeti ile başvurur (1). Karakteristik olarak, akut kolesistit ağrısı yemekten 30 ila 60 dakika aralığında başlar, şiddetlidir ve genellikle dört ila altı saatten fazla sürebilen kolik ağrı niteliğindedir (32,40,60). Ağrı sağ omuza veya sırtta yansıyabilir (60). Eşlik eden şikâyetler arasında ateş, bulantı, kusma ve iştahsızlık yer alabilir (32). Genellikle ağrının ilk başlangıcından bir saat veya daha uzun süre önce yağlı gıda alımı öyküsü vardır (60).

Akut kolesistitli hastalar genellikle rahatsız görünümlü, febril, taşikardiktir ve hareketle şiddetlenen lokal parietal peritoneal inflamasyon kaynaklı ağrıları mevcuttur. Karın muayenesinde genellikle istemli veya istemsiz defans izlenir. Belirtiler sıklıkla ağır

ve yağlı bir yemeği takiben ortaya çıkar, sağ üst kadranda geçmeyen ağrı görülür, aynı bölgede lokal hassasiyet ve defans vardır, kusma iştahsızlık görülebilir (39,63). Muayene esnasında sağ üst kadranda palpasyonu esnasında hastanın yoğun ağrıdan dolayı nefes almayı kesmesi Murphy bulgusu olarak adlandırılır ve akut kolesistitin tipik bulgularındandır (40,63). Bu bulgunun ultrasonografi esnasında probun bastırılması ile görülmesine ise ultrasonografik Murphy bulgusu adı verilir. Altın standart olarak kolesintigrafinin kullanıldığı bir çalışmada, pozitif Murphy belirtisinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 97 ve %48 olarak bulunmuştur (64). Komplikasyon olan hastalarda sepsis (gangren), yaygın peritonit (perforasyon), abdominal krepitus (amfizematöz kolesistit) veya bağırsak obstrüksiyonu (safra taşı ileusu) belirtileri olabilir (65).

Akut kolesistitin tipik BT bulguları arasında safra kesesi taşları varlığı, safra çamuru görünümü, safra kesesi distansiyonu/hidropsu, duvar kalınlaşması (>3 mm), safra kesesi duvarında kontrast tutulumu, mural çizgilenme, perikolesistik heterojenite veya perikolesistik sıvı ve nadiren komşu karaciğer segmentlerinde artmış kontrast tutulumu yer alır (1,46,62,66). Benzer şekilde ultrasonografide de safra kesesi duvarında kalınlaşma ve perikolesistik sıvı sıklıkla izlenir (66).

Akut kolesistit ile ilişkili kılavuzlar olan en kapsamlı ve en sık olarak kullanılan 2018 Tokyo Kılavuzu ve Dünya Acil Cerrahi Topluluğu 2020 (WSES 2020) Akut Kolesistit Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda "Akut kolesistit tanısında tek bir klinik veya laboratuvar bulgusuna güvenilmemesi önerilir. Akut kolesistitin tanısı için ayrıntılı öykü, tam klinik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme incelemelerinin bir kombinasyonunun kullanılmasını öneriyoruz. Ancak, en iyi kombinasyon bilinmemektedir." ifadesi yer almakta ve akut kolesistit tanısının çok yönlü bir yaklaşımla koyulması gerektiğinin altı çizilmektedir (12,62,67).

2.2.5 Laboratuvar Bulguları

Akut kolesistit hastalarının laboratuvar değerleri incelendiğinde, lökositöz, nötrofil hakimiyeti ve C-reaktif protein elevasyonu görülür (60). Total bilirubin seviyesinde hafif yükselme görülebilir, bu yüksekliğin koledokolithiazis olmadan 3 mg/mL'yi geçmesi nadirdir, eğer geçiyor ise ön tanıda koledok taşları nedeniyle tıkanma

sarılığı akla gelmelidir (1,51). Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) da akut kolesistitli hastalarda yükselebilir ancak bu yükseklik genelde ılımlıdır, 250 IU/L'yi geçiyor ise eşlik eden koledokolithiazis, istemik veya toksik hepatit de mutlaka düşünülerek değerlendirilmelidir, ancak çok şiddetli kolesistitlerde de bu seviyelerin görülebileceği unutulmamalıdır (12,60,68,69).

Hastalarda tipik olarak artmış sayıda bant formu (sola kayma) içeren bir lökositoz vardır (60). Serum total bilirubin ve alkalın fosfataz konsantrasyonlarında yükselme obstrüksiyon safra kesesi ile sınırlı olduğu için koledokolithiazis eşlik etmeyen akut kolesistitte yaygın olarak görülmez (60). Mevcudiyeti halinde, biliyer obstrüksiyon, kolanjit, koledokolithiazis veya Mirizzi sendromu gibi ekstrahepatik safra yollarını da ilgilendiren tanıları da göz önünde bulundurmak gerekir. Komplikasyonlar olmasa bile serum aminotransferazlarında, amilazında hafif yükselmeler görülebilir. İlimli seviyede hiperbilirubinemi görülebilir ve genellikle safra çamurunun koledoğa geçişine bağlı olduğu düşünülmektedir (1,60). Akut kolesistitin laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımına ek olarak, diğer akut karın nedenlerini ve akut kolesistit komplikasyonlarını ekarte etmek için serum lipaz ve amilaz, elektrolitler, ALT, AST, bilirubin, kalsiyum ve albümin seviyelerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (1,60).

2.2.6 Görüntüleme Yöntemleri

2.2.6.1 Ultrasonografi (USG)

Akut kolesistit tanısında ultrasonografinin rolü klinik uygulamada çok önemlidir. USG, safra taşı ve kolesistit tanısı için ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir (33,70). USG, klinik değerlendirme ile birlikte üst abdominal patolojinin tıbbi ve cerrahi nedenlerinin ayırt edilmesini, akut kolesistit ve komplikasyonlarının tanımlanmasını, izlenmesini ve yönetilmesini sağlar (33). USG, akut kolesistit tanısı için %82'lik bir duyarlılığa ve %81'lik bir özgüllüğe sahiptir (71,72).

USG'de akut kolesistitin en önemli bulguları kese duvarında 4 milimetreyi geçen kalınlaşma, perikolesistik heterojenite, perikolesistik mayi varlığı ve kese boynunda oturmuş taş görünümüdür (73). Murphy bulgusunun ultrason probu ile de görülmesi sonografik Murphy bulgusu olarak adlandırılır ve akut kolesistit lehine bir bulgu olarak

değerlendirilir (73). Kesenin hidropik görünmesi akut kolesistitte çok sık gözlemlenir, hidrops görülmeden akut kolesistit görülmesi sık görülmez ancak uzun süreli açlıkta da safra kesesi hidropik görünüm alır ve akut kolesistitin diğer klinik bulgularının yokluğunda tanısal anlamlılığı düşüktür (73).

USG, özellikle yatak başı da yapılabilmesi açısından geniş bir hasta popülasyonunda etkili bir tanısal araçtır (74). Güncel kılavuzlarda ultrasonun point-of-care (hizmet noktasında) ultrason olarak cerrahi tarafından yapılan değerlendirmeye rutin eklenmesi önerilmektedir (75).

2.2.6.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

USG, erişilebilirliği ve invazif olmayan doğası nedeniyle akut kolesistiti değerlendirmek için tipik olarak tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi olsa da, BT belirli durumlarda, özellikle de tanı belirsiz olduğunda veya amfizematöz, gangrenöz veya perforate kolesistit gibi komplike kolesistit vakalarında değerinin yüksek olduğu literatürde vurgulanmaktadır (72). Özellikle obez ve yaşlı popülasyonda veya komplike vakalarda BT ve USG bulgularının akut kolesistit tanısı koyulmasında tamamlayıcı olduğu sıklıkla görülmekte ve BT'nin komplike tablolarda daha etkin olduğu gözlemlenmektedir (76).

BT taraması tipik olarak safra kesesinin kalınlaşmış duvarlarını, perikolesistik iltihabı ve karaciğer apselerinin varlığını ortaya çıkararak kolesistit tanısının doğrulanmasına ve durumla ilişkili komplikasyonların tespit edilmesine yardımcı olur (77). Akut kolesistiti taklit edebilecek pankreatit, apandisit veya gastrointestinal patoloji gibi diğer karın ağrısı nedenlerinin ekarte edilmesine yardımcı olabilir (32,49,60).

2.2.6.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR görüntülemenin akut kolesistit ve komplikasyonlarındaki tanısal rolü giderek daha fazla kabul görmektedir (78-80). MR'ın MR kolanjiyopankreatikografi (MRCP) ile birlikte akut kolesistit, eşlik eden koledokolithiazis ve akut pankreatitin acil ortamda hızlı, non-invaziv ve doğru bir şekilde teşhis edilmesini veya dışlanması sağladığı gösterilmiştir (81). MR görüntülemesi bulguları içerisinde akut kolesistitli hastalarda

tipik olarak safra kesesi duvar kalınlaşmasını ve perikolesistik sıvı mayi de sıklıkla görülür ve akut kolesistit tanısı için BT'den daha üstün olduğu bildirilmektedir (77). Ayrıca güncel literatürde, arka plan vücut sinyali baskılamalı difüzyon ağırlıklı tüm vücut MR, akut kolesistitin doğru teşhisi ve uygun yönetimi için yeni gelişen kritik bir araç olarak vurgulanmıştır (82).

2.2.6.4 MR Kolanjiopankreatikografi (MRCP)

MRCP safra kanallarını ve pankreas kanallarını non-invaziv olarak görüntülemek için kullanılan özel bir MRI tekniğidir (83). MRCP, kontrast maddelere veya endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) gibi invaziv prosedürlere gerek kalmadan hepatobiliyer sistemin ayrıntılı görüntülerini üretir.

MRCP akut kolesistit ile eşzamanlı koledokolithiazisin değerlendirilmesinde yararlıdır ve safra kesesi duvarı kalınlaşmasını saptamada ultrasondan daha az duyarlı olduğu bulunmuştur (72,83). Safra kesesi perforasyonu bağlamında, MRCP safra ağacını diğer modalitelerden daha iyi gösterir ve safra kesesi perforasyonu düşünülen vakalarda değerli bir araç olarak kabul edilmektedir (84).

2.2.6.5 Kolesintigrafi

Hepatobiliyer iminodiasetik asit (HIDA) taraması olarak da bilinen kolesintigrafi, safra kesesi ve safra kanallarının işlevini değerlendirmek için kullanılan bir nükleer tıp görüntüleme testidir (85,86). Genellikle teknesyum-99m etiketli diizopropil iminodiasetik asit (DISIDA) veya mebrofenin gibi radyoaktif bir izleyicinin kan dolaşımına enjekte edilmesini içerir. İzleyici karaciğer tarafından alınır ve safraya atılarak hepatobiliyer sistemin görüntülenmesini sağlar (86).

Prosedür sırasında hasta, karaciğer, safra kanalları ve safra kesesi boyunca hareket ederken izleyiciden gelen radyoaktif emisyonları tespit eden bir gama kameranın altında yatar. Kamera sürekli görüntüler olarak safra akış hızının ve herhangi bir tıkanıklık veya anormalliğin varlığının değerlendirilmesine olanak tanır (78,85,86).

USG akut kolesistit tanısında %54 duyarlılık ve %62 özgüllüğe sahipken, bir diğer sintigrafik tarama olan ^{99m}Tc-piridoksilen glutamat taraması ise %99 duyarlılık ve %86 özgüllüğe sahiptir (72,85).

2.2.7 Akut Kolesistit Komplikasyonları

2.2.7.1 Gangrenöz kolesistit

Gangrenöz kolesistit, safra kesesi duvarının bozulmuş kan akışı nedeniyle iskemik nekrozu ile karakterize ciddi bir akut kolesistit şeklidir (87,88). Şiddetli akut kolesistit vakalarında, organ içindeki iltihaplanma ve basınç birikimi nedeniyle safra kesesine giden kan akışı tehlikeye girebilir. Bu durum doku iskemisi ve nekrozu ile sonuçlanarak gangrenöz kolesistite yol açabilir. Gangrenöz kolesistit daha yüksek perforasyon, apse oluşumu ve sistemik enfeksiyon riski ile ilişkilidir (87,88). Gangrenöz kolesistit akut kolesistitin tipik bir komplikasyonudur ve gangrenöz olmayan formlara kıyasla daha yüksek morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Gangrenöz kolesistitte, safra kesesi içindeki uzun süreli inflamasyon ve artan basınç, organa giden kan akışının tehlikeye girmesine yol açar. Bu iskemik durum, safra kesesi duvarında doku ölümü ve nekrozla sonuçlanır (32). Etkilenen doku, cerrahi muayene sırasında koyu renkli, renksiz ve gevşek görünebilir.

Gangrenöz kolesistitin klinik özellikleri non-gangrenöz akut kolesistitinkilere çok benzer benzer ve şiddetli karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma ve lökositöz içerebilir (89). Bununla birlikte, gangrenöz kolesistitli hastalar genellikle daha şiddetli semptomlar ve sistemik toksisite belirtileri ile başvururlar (90). Gangrenöz kolesistit tanısı tipik olarak klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntüleme kombinasyonunu içerir (13). Gangrenöz kolesistiti düşündüren görüntüleme bulguları arasında safra kesesi duvarı kalınlaşması, perikolesistik sıvı ve safra kesesi duvarı içinde gaz (amfizematöz kolesistit) yer alabilir (32).

Akut kolesistitin gangrenöz kolesistite ilerlediği durumlarda veya safra kesesinin perforasyonu halinde, safra kesesi lümeninde irin birikerek ampiyem oluşumuna yol açabilir. Peritoneal kavitede biriken ampiyem derhal boşaltılıp tedavi edilmezse sepsise yol açabilir (32).

2.2.7.2 Perforasyon

Safra kesesi içinde şiddetli iltihaplanma ve basınç birikmesi, duvarının zayıflamasına ve sonunda yırtılmasına neden olarak safra kesesi delinmesine yol açabilir. Safra kesesi delinmesi, safra ve iltihaplı içeriğin karın boşluğuna sızmasıyla sonuçlanabilir ve periton iltihabıyla karakterize ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durum olan peritonite neden olabilir.

Niemeier sınıflandırmasına göre safra kesesi perforasyonunun üç ana klinik alt tipi mevcuttur ve Andersen tarafından dördüncü bir tip önerilmiştir (91). Niemeier sınıflandırması, safra kesesi perforasyonlarını ciddiyetlerine ve görünümüne göre kategorize etmek için kullanılan bir sistemdir (49,92-95). İlk olarak 1934 yılında Niemeier tarafından önerilmiştir ve o zamandan beri safra kesesi perforasyonlarını sınıflandırmak için tıp literatüründe yaygın olarak kullanılmaktadır (94).

Tip I, akut serbest perforasyon olarak tanımlanır. Tip I perforasyon safra kesesi duvarının ani ve tam olarak yırtılmasını içerir ve safra ve inflamatuvar içeriğin periton boşluğuna serbestçe ekstraluminasyonuna yol açar (49,96). Bu tip perforasyon tipik olarak şiddetli akut kolesistit ile ilişkilidir ve şiddetli karın ağrısı, nöbet, rebound hassasiyet ve sistemik inflamasyon belirtileri gibi peritonit semptomları ile kendini gösterir (91).

Tip II, subakut perforasyon ve perikolesistik apse olarak tanımlanmaktadır. Tip II perforasyon, safra kesesi duvarının kısmi yırtılması veya lokalize perforasyonu ile karakterize olup safra ve inflamatuvar sıvının periton boşluğu içinde sınırlı bir alana sızmasına yol açar. Bu tip perforasyon, Tip I perforasyona kıyasla daha az şiddetli semptomlarla ortaya çıkabilir ve lokalize apse veya safra koleksiyonlarının oluşumu ile ilişkili olarak görülür (49,92,97).

Tip III, kronik perforasyon ve kolesistoenterik fistül olarak tanımlanmaktadır. Tip III perforasyon, safra kesesi ile bağırsak veya karın duvarı gibi komşu yapılar arasında kronik, uzun süredir devam eden bir iletişimi içerir (49,92,97). Bu tip perforasyon

genellikle kolesistoenterik fistül oluşumu veya bağırsağa kronik safra kaçağı ile ilişkilidir. Tip III perforasyonlar tekrarlayan karın ağrısı, biliyer kolik veya diyare gibi semptomlarla ortaya çıkabilir (98).

Tip IV perforasyonlar kolesistobilier fistül oluşumu/Retroperitoneal perforasyon olarak bilinir. Nadir durumlarda, safra kesesi perforasyonu safra ve inflamatuvar sıvının peritonun arkasında bulunan retroperitoneal boşluğa sızmasına yol açabilir. Retroperitoneal perforasyon atipik semptomlarla ortaya çıkabilir ve teşhis edilmesi zordur (99,100). Bazen de ekstra hepatik safra yolları ile fistül oluşumu ile izlenebilir (99,100).

2.2.7.3 Amfizematöz kolesistit

Amfizematöz kolesistit, safra kesesi duvarı, lümeni veya komşu yapılar içinde gaz varlığı ile karakterize ciddi bir akut kolesistit şeklidir (101). Bu durum genellikle safra kesesinin akut enflamasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkilidir ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olarak kabul edilir (102). Safra kesesi duvarında veya lümeninde gaz varlığı tipik olarak ultrason, BT taraması veya ayakta direkt batın grafisi gibi görüntüleme çalışmalarında görülür (102-105). Gaz, safra kesesi içinde gaz oluşturan bakterilerin ve doku nekrozunun varlığına işaret eden doğrusal çizgiler, kabarcıklar veya lokalize koleksiyonlar şeklinde görülebilir (16,65,77).

Amfizematöz kolesistit en sık DM, immünosupresyon veya vasküler hastalık gibi altta yatan risk faktörleri olan hastalarda görülür (3,106,107). Bu koşullar, bireyleri Escherichia coli ve Clostridium türleri gibi gaz oluşturan bakterilerle enfeksiyona yatkın hale getirir ve bu da iltihaplı safra kesesi lümeninde ve intramural gaz üretimine yol açar (3,106,107). Amfizematöz kolesistitin klinik özellikleri non-komplike akut kolesistitinkilere benzer ve şiddetli karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma ve lökositozu içerebilir (108). Bununla birlikte, amfizematöz kolesistitli hastalar, amfizematöz olmayan formlara kıyasla genellikle daha şiddetli semptomlar ve sistemik toksisite belirtileri gösterir.

Amfizematöz kolesistit tedavisi tipik olarak destekleyici önlemler ve cerrahi müdahaleyi içerir. Etken olan bakterileri hedef alan geniş spektrumlu antibiyotikler derhal başlatılmalıdır (3,109). Acil kolesistektomi, enfeksiyon kaynağını ortadan kaldırmak, odak kontrolü ve daha fazla komplikasyonu önlemek için gereklidir (3,109). Amfizematöz kolesistit, safra kesesi perforasyonu, apse oluşumu ve sistemik enfeksiyon dahil olmak üzere amfizematöz olmayan akut kolesistit formlarına kıyasla daha yüksek ek komplikasyon riski taşır. Bu nedenle, bu ciddi durumla ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için hızlı tanıma ve uygun yönetim esastır (3).

2.2.7.4 Kolesistoenterik fistül

Bazı kronik veya tekrarlayan kolesistit vakalarında, iltihaplı safra kesesi ince bağırsak veya kolon gibi komşu yapılara yapışabilir (110). Zamanla bu durum, safra kesesi ile gastrointestinal sistem arasında anormal bir iletişim olan kolesistoenterik fistül oluşumuna yol açabilir. Kolesistoenterik fistüller tekrarlayan kolesistit, biliyer kolik ve nadiren safra taşlarının bağırsağa geçmesi nedeniyle bağırsak tıkanıklığı gibi komplikasyonlara neden olabilir (110,111).

2.2.7.5 Safra taşı ileusu

Safra taşı ileusu, özellikle yaşlı hastalarda safra taşı hastalığının nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur (112,113). Safra taşı, safra kesesi ile gastrointestinal sistem (genellikle duodenum) arasında oluşan bir fistül yoluyla bağırsak kanalına geçtiğinde ortaya çıkar. Safra taşı bağırsağa girdikten sonra mekanik bir tıkanıklığa neden olarak karın ağrısı, bulantı, kusma ve şişkinlik gibi semptomlara yol açabilir (112,114). Teşhis ve tedavide gecikmeler bağırsakta iskemi, perforasyon ve peritonit gibi daha ileri komplikasyonlara neden olabilir (115).

Safra taşı ileusu tipik olarak ayakta direk batın grafisi, BT veya ultrason gibi görüntüleme yöntemleri ile tanı alır (112). Tedavisi obstrüktif safra taşının çıkartılması ve safra kesesi ile bağırsak arasındaki fistülün onarılmasıdır (115).

2.2.7.6 İntroabdominal apse

Safra kesesi perforasyonu safra, iltihap sıvısı ve bakterilerin karın boşluğuna sızmasına yol aarak karın içi apse oluşumuna neden olabilir (116,117). Karın içi apsenin varlığı inatçı karın ağrısı, ateş, titreme ve sistemik enfeksiyon belirtileri gibi semptomlara yol aabilir (116). USG, BT taraması veya MR gibi görüntüleme çalışmaları apseyi görüntülemek ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilir (72).

Akut kolesistite bağlı intraabdominal apse tedavisi tipik olarak antibiyotik ve apse drenajının bir kombinasyonunu içerir (118). Antibiyotikler enfeksiyonu kontrol altına almak ve yayılmasını önlemek için uygulanırken, apsenin drenajı biriken sıvı ve irini çıkarmak için görüntüleme kılavuzluğunda cerrahi veya perkütan olarak gerçekleştirilebilir (118). Sepsis, peritonit ve organ disfonksiyonu gibi komplikasyonları önlemek için intraabdominal apsenin hızlı bir şekilde tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi esastır. Bazı durumlarda, devam eden kolesistit vakalarında kolesistektomi veya kaynak kontrolü gibi apsenin altında yatan nedeni ele almak için cerrahi müdahale gerekebilir (118).

2.2.7.7 Sepsis

şiddetli akut kolesistit vakalarında, özellikle de perforasyon veya ampiyem gibi komplikasyonlar ortaya çıkarsa, enfekte safra kesesinden bakteriler kan dolaşımına girerek sistemik enfeksiyona ve sepsise yol aabilir (16,65,119). Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir bağışıklık tepkisi ile karakterize, antibiyotikler ve destekleyici bakım ile derhal tedavi edilmezse organ disfonksiyonuna ve yetmezliğine yol aabilen, yaşamı tehdit eden bir durumdur (65). Septik hastaların tedavisi destekleyici önlemler, antibiyotikler ve odak kontrolü için hasta stabilizasyonunu takiben acil kolesistektomiye içerir (49,65).

2.2.8 Akut Kolesistit Şiddet Sınıflaması, Tanı Kriterleri ve Tedavisi

Akut kolesistitin şiddet sınıflandırması, kolesistit yönetiminin önemli bir parçasıdır. Tokyo Kılavuzu 2018 (TG18), akut kolesistitin tanı kriterleri ve şiddet derecelendirmesi için kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır (62). Akut kolesistit şiddeti TG18’de üç derece içerisinde ele alınmış ve Derece III’ten geri sayacak şekilde planlanmıştır (62).

Derece III (şiddetli) akut kolesistit kardiyovasküler, nörolojik, respiratuar, üriner, hepatobiliyer veya hematolojik sistemlerden herhangi birinin işlev bozukluğu ile ilişkilidir (62). Kardiyovasküler disfonksiyon dakikada ≥ 5 lg/kg dopamin veya herhangi bir doz norepinefrin ile tedavi gerektiren hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. Nörolojik açıdan bilinç düzeyinde azalma, respiratuar açıdan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının <300 altına düşmesi kriter olarak değerlendirilmiştir. Oligüri görülmesi, kreatinin düzeyinin $>2,0$ mg/dl üzerine çıkması böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmışken, karaciğer fonksiyon bozukluğu INR’nin $>1,5$ üzerine çıkması olarak değerlendirilmiştir. Trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$ ’ün altına inmesi ise hematolojik disfonksiyon kriteri olarak kabul edilmiştir (62).

Derece II (orta şiddetli) akut kolesistit; şiddetli kolesistit kriterlerini karşılamayan ve yüksek WBC sayısı ($>18.000/\text{mm}^3$), sağ üst abdominal kadranda palpe edilebilen hassas ele gelen safra kesesi, şikayetlerin süresinin >72 saatten uzun sürmesi veya belirgin lokal inflamasyon ve komplikasyon (gangrenöz kolesistit, perikolesistik apse, hepatik apse, biliyer peritonit, amfizematöz kolesistit) kriterlerinden birinin karşılandığı kolesistitleri sınıflamaktadır (62).

Derece I (hafif) akut kolesistit Derece III veya Derece II akut kolesistit kriterlerini karşılamayan, organ fonksiyon bozukluğu olmayan ve safra kesesinde hafif inflamatuvar değişiklikler olan sağlıklı bir hastada akut kolesistit olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda kolesistektomi güvenli ve düşük riskli bir operatif prosedür olarak değerlendirilmektedir (62).

Akut kolesistit için TG18/TG13 tanı kriterleri akut kolesistitli hastaların tanısını şüphelenilen tanı ve kesin tanı olacak şekilde değerlendirilmektedir. Şüpheli tanı 1 lokal

enflamasyon belirtisi (A) (Murphy belirtisi, sağ üst kadranda ele gelen kese/ağrı/hassasiyet) ve 1 sistemik enflamasyon belirtisi (B) (ateş, yüksek CRP, yüksek WBC) olan hastalar için kullanılan bir terimken kesin tanı bu belirtilerin yanı sıra akut kolesistitin karakteristik görüntüleme bulgularından (C) (perikolesistik mayi, safra kesesi duvar kalınlığı, perikolesistik heterojenite) 1 tanesinin eşlik ettiği hastalar için kullanılmaktadır (62).

Akut kolesistitte altın standart tedavi, tanı anında kolesistektomidir (120,121). ‘2020 WSES (Dünya Acil Cerrahi Derneği) Akut kalküloz kolesistitin tanı ve tedavisi için Güncellenmiş Kılavuz’unda akut kolesistit tanısının koyulmasını takiben hasta ameliyatı kabul ediyor ise risk değerlendirilmesi yapılmasını, koledokta ek patoloji yok ise hastaneye yatışının ilk 72 saati (ya da en azından ilk 7 günü) ve semptom başlangıcından sonraki ilk 10 gün içerisinde ise erken dönem laparoskopik kolesistektomi yapılması önerilmektedir (12,121,122). Hasta uygun zaman aralığında değil ise hastanın taburculuğu ve takiben 6 ila 8 hafta sonra geciktirilmiş elektif kolesistektomi planlanması önerilmektedir (122).

Ameliyatı kabul eden ve ameliyata uygun hastalarda, preoperatif dönemde koledokta patoloji saptanır ise preoperatif ERCP yapılmasını, preoperatif olarak değil ancak intraoperatif olarak saptanan patoloji varsa koledok eksplorasyonu ve postoperatif ERCP önerilmektedir (122).

Hastanın ameliyatı kabul etmemesi veya ameliyata uygun olmaması durumunda antibiyoterapi ve intravenöz sıvı resüsitasyonu uygulanması, 48 ila 72 saat gözlemi önerilmektedir (122). Tipik olarak, medikal yönetim intravenöz sıvı, antibiyotik ve analjeziklerin uygulanmasını içerir. Seçilecek olan antibiyotiklerin gram negatif aeroblara ve anaeroblara karşı etkili olması gerekmektedir. Bu nedenle, üçüncü kuşak sefalosporinler veya ikinci kuşak sefalosporinlerle birlikte metronidazolün eş zamanlı kullanımı yaygın bir antibiyotik rejimidir (122). Antibiyotik seçiminde gram negatif etkili 3. kuşak sefalosporin (seftriakson) ve anaerob etkili ornidazol grubu (metronidazol) ikili antibiyoterapi genellikle ilk tercihtir (122).

Medikal tedavi ile rahatlama görülen hastalarda yine 6-8 hafta sonra geç kolesistektomi önerilmektedir (122). Tedavi başarısızlığı söz konusu ise kolesistostomi

ile safra kesesi drenajı denenmesi WSES 2020 kılavuzları tarafından önerilmektedir (122). Perkütan kolesistostomi ve antibiyoterapi ile başarılı olunması durumunda yine geç dönem laparoskopik kolesistektomi planlanması önerilmektedirken, eğer başarısızlık görülür ise acil ‘kurtarma’ cerrahisi yapılması WSES 2020 öneriler arasında bulunmaktadır (122).

2.3 Kalprotektin

2.3.1 Kısa Tarihçesi

Kalprotektin ilk olarak 1980 yılında lökosit plazmasında bulunduğu için ‘lökositten türetilmiş protein’ (leucocyte derived protein, L1 protein) olarak adlandırılmıştır, özellikle nötrofil sitoplazmasında yoğun olarak bulunmaktadır (123). Takip eden yıllarda, bu proteinin antiproliferatif ve antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu ve hücrel sinyal iletimi ile inflamasyonun düzenlenmesinde rol aldığı fark edilmiş ve bu nedenle kalprotektin olarak adlandırılmıştır. İlk nötrofil ve serum kalprotektin tanımlanması ve ölçümü 1980’li yıllarda Fagerhol ve Dale tarafından, ilk fekal kalprotektin ölçümü ise 1992’de Roseth ve ekibi tarafından Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (124,125).

Kalprotektin, hücre farklılaşması, immün regülasyon, tümörjenez, apoptoz ve inflamasyon gibi bir dizi biyolojik süreçte rol oynar (126,127). Özellikle inflamasyon sırasında önemli yollarda yer alır ve akut faz reaktanı olarak tanımlanabilir. Nötrofillerin migrasyonu, adezyonu ve fagositozundaki reseptörlerin aktifleşmesi, kemotaksi desteği ve hasar ilişkili moleküler desenler (DAMP) olarak immün cevapta yer alır. Çoğunlukla nötrofil sitoplazmasında bulunmakla birlikte, monositler, makrofajlar ve vücudun diğer bölgelerinde de bulunabilirler, özellikle plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük, dışkı ve sinovyal sıvıda bulunurlar (19).

2.3.2 Yapısı

S100A8/A9 veya MRP8/14 olarak da bilinen kalprotektin, vücudun enflamasyona yanıt olarak salgıladığı heterodimerik bir proteindir (19)., Bu kompleks, özellikle

gastrointestinal sistemdeki iltihaplanmaya yanıt olarak başta nötrofiller olmak üzere çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından salınır (18,19).

Nötrofillerin sitoplazmasında ve monositlerin membranında eksprese edilen heterodimerik bir protein olan kalprotektin, 36 kilo Dalton (kDa) ağırlığındadır ve iki farklı alt birimden oluşur (128). Bu iki alt birim S100A8 (calgranulin A) ve S100A9 (calgranulin B) olarak bilinir. Myeloid seride tanımlanmaları nedeniyle calgranulin A, miyeloid ilişkili protein 8 (MRP8) ve calgranulin B, miyeloid ilişkili protein 14 (MRP14) olarak da adlandırılır (128). Bu alt birimler, küçük, kalsiyum bağlayıcı proteinler olan S100 protein ailesinin üyeleridir. Kalsiyum iyonları S100A8 ve S100A9'a bağlanarak birleşmelerini indüklediğinde kalprotektin kompleksi oluşur.

S100 proteinleri, hücrel yolaklarda yer alan küçük kalsiyum bağlayıcı proteinlerden oluşan bir ailedir (129-132). Çözünürlükleri %100 amonyum sülfat doygunluğu ile temsil edildiği için "S100" olarak adlandırılırlar. Şu anda insanlarda tanımlanmış, her biri kendine özgü işlevlere ve doku dağılımına sahip 20'den fazla farklı S100 proteini bulunmaktadır (129,132). S100 protein ailesinin kalprotektin haricinde iyi bilinen üyelerinden bazıları S100A1, S100A2, S100A4, S100A6, S100B ve S100P'dir. S100 proteinleri öncelikle bağışıklık sistemi hücrelerinde, sinir sisteminde ve diğer bazı dokularda bulunur (129,132). Hücre çoğalması, farklılaşma, apoptoz, inflamasyon, kalsiyum homeostazı ve hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesinde önemli roller oynarlar (133). Genellikle belirli kalsiyuma ve hedef proteinlere bağlanarak ve aktivitelerini modüle ederek işlev görürler. Ek olarak, S100 proteinleri kanser, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (134-137). Belirli hastalıklar için tanısal veya prognostik belirteçler olarak değerleri mevcuttur ve ayrıca tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde yeni belirteçler olarak incelenmektedirler (20,123,134,135,138,139).

Kalsiyum bağlayıcı EF-kollu proteinler, çeşitli kalsiyum bağlayıcı proteinlerde bulunan ve ökaryotik hücrel sinyalizasyon ve kalsiyuma bağlı düzenlemede önemli bir rol oynayan bir yapısal unsurdur (140,141). Bu protein yapısı, halka bölgesinin kalsiyum iyonlarını koordine eden asidik bölümlerden oluştuğu bir helix-loop-helix (sarmal-halka-sarmal) yapısı ile karakterizedir. EF-kollu protein yapıları, kalsiyum iyonlarını yüksek

afinite ile bağlama yeteneği ile bilinir, bu da protein yapısında konformasyonel değişikliklere ve işlev değişikliği ve modülasyona yol açar (133). EF-kolları içeren proteinler, kalsiyum sinyal yolağı, kas kasılması ve nörotransmitter salınımı dahil olmak üzere çeşitli hücrenel süreçlerde yer alan üyeleriyle geniş ve işlevsel olarak çeşitli bir aile oluşturur (142). Bu ailenin bir üyesi olan kalprotektinin enflamasyonun yönetiminde rol oynadığı ve doğuştan gelen immünitede rol aldığı düşünülmektedir (133).

2.3.3 Fonksiyonu

Kalprotektinin vücut içerisinde fungisidal, antibakteriyel ve antiproliferatif etkiler de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik işlevlere sahip olduğu bulunmuştur ve enflamasyonu modüle eden ve bakteriyel büyüme için gerekli olan eser metalleri güçlü bir şekilde bağlayarak konakçı bağışıklığında rol oynayan bir alarmin olduğu düşünülmektedir (19). Bağışıklık sistemini potansiyel tehlikeye karşı uyararak için hasarlı veya stresli hücreler tarafından salınan moleküller olan alarminlere benzer işlev görür (19). Kalprotektin kemotaksisi, fagosit göçünü ve nötrofil ve makrofajların modülasyonunu tetikler (20). Enflamatuar süreçlerin ve bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde rol oynar (21). Kalprotektin ayrıca bakteriyel büyüme için gerekli olan eser metallere bağlanarak konak bağışıklığında da rol oynar ve böylece bakteriyel çoğalmayı sınırlar (22). Kalprotektin, konak savunmasındaki bu rollerini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirir:

Antimikrobiyal Aktivite: Kalprotektin antimikrobiyal özelliklere sahiptir ve bakteri ve mantarlar da dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmaların büyümesini engelleyebilir. Bunu, mikroorganizmaların büyümesi ve hayatta kalması için ihtiyaç duydukları temel metal iyonlarını (çinko ve manganez gibi) bağlayarak başarır (125). Mikroorganizmaların bu temel metallere bağlanmasını engellemek, çoğalma yeteneklerini sınırlamaya ve enfektivitelerini azaltmaya yardımcı olur (143).

İmmün Hücrelerin Kemotaksisi: Kalprotektinin kendisi kemoatraktan bir madde olması nedeniyle lökositleri, özellikle de nötrofilleri enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine çekebilir ve toplayabilir (144). Bu kemoatraktan özellik, patojenlerin ortadan

kaldırılması ve doku hasarına yanıtın verilmesi için gerekli immün hücrelerin dokuya yönelimi açısından önemlidir.

Reseptörler ile Etkileşim: Kalprotektin, bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki Toll-like reseptör 4 (TLR4) ve ‘ileri glikasyon ürünleri reseptörü’ (Receptor for Advanced Glycation End products - RAGE) gibi reseptörlere etkileşime girerek hücre göçünü ve immün sistem aktivasyonunu teşvik eden sinyal yollarını tetikleyerek inflamatuvar süreç modülasyonunda da rol oynar (144).

2.3.4 Kullanıldığı Alanlar

Kalprotektin kullanımının en yaygın olduğu alan Crohn Hastalığı ve ,Ülseratif Kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarını (İBH) tespit etmek ve izlemek için bir belirteç olarak kullanılmasıdır. Dışkı örneklerindeki yüksek kalprotektin seviyeleri bağırsaklardaki inflamasyon için bir belirteç olarak kullanılmaktadır.

Kalprotektin, gastrointestinal inflamasyonu değerlendirmek için öncelikle dışkı örneklerinde ölçülürken, serum örneklerinde ölçümünün değerini ölçmeyi hedef alan çalışmalar da yapılmıştır. Kalprotektin düzeyinin, iskemik SVO, romatoid artrit, psoriatik artrit ve akne vulgaris gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiş olup bu hastalıklar için bir biyobelirteç olma potansiyeli bulunmaktadır. Astımın erken evresinde akciğer dokusundaki ekspresyonu önemli ölçüde arttığı için astımda erken inflamatuvar yanıtın başlaması ile ilişkilendirilmiştir (145). Ayrıca, periton diyalizi hastalarında inflamatuvar sürecin başlaması ve ilerlemesinde önemli bir molekül olduğu öne sürülmüştür (146).

Kalprotektin, polikistik over sendromu (PCOS) tanısında (147), spondiloartrit tanısında inflamasyon seviyesi ile ilişkisinde (148), abdominal aort anevrizmasında (149), diyabetik periferik nöropatide (138), ankilozan spondilitte (24,136), hatta neonatal dönemde nekrotizan enterokolit (150) ve fetal distress belirteci (151) olarak araştırılmış ve çoğunlukla başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Serum kalprotektinin kullanımı çoğu hastalıkta hala inceleme altında olmakla birlikte konak immün sistemi ve inflamasyon seviyesi ile korrele olduğu ortaya konulmuştur (123,137).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada amacımız, literatürde daha önce birlikte değerlendirilmemiş olan serum kalprotektin seviyesi ile akut kolesistit arasındaki potansiyel ilişkiyi keşfetmek ve kalprotektinin komplike kolesistit için bir biyobelirteç olarak klinik faydasını belirlemektir.

3.2 Araştırmanın Etik Yönü

“Akut Kolesistit Tanısında Serum Kalprotektin Düzeyinin Tanısal Değeri ve Komplike Kolesistit Öngörüsündeki Yeri” başlıklı tez çalışmasına Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 01.11.2023 tarihli, 2023-147 karar numaralı onayının alınmasını müteakiben başlandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu’na uygun olacak kaideler doğrultusunda prospektif olarak planlandı.

3.3 Çalışma Grubu

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı 01 Kasım 2023 – 31 Ocak 2024 tarihleri arasında itibaren yatışı yapılan 18 yaş üzeri ve 90 yaşından genç, bilinen malignite öyküsü, kemoterapi radyoterapi öyküsü, kronik inflamatuvar hastalığı ve son 6 hafta içerisinde akut inflamatuvar süreç geçirmemiş, elektif inguinal herniorafi planı veya, elektif kolesistektomi planı olan hastalar ile aynı kriterlerdeki akut kolesistit çalışmaya dahil edildi. Kalprotektinin akut kolesistit ve komplike kolesistitlerin tanısındaki belirleyiciliğini değerlendirebilmek ve kalprotektin düzeyini etkileyebilecek başka faktörlerle etkileşim nedeniyle alınabilecek yanlış sonuçları ekarte etmek açısından 4 adet grup planlandı.

3.3.1 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Akut kolesistit grubu; Genel Cerrahi servisine yatırılışı yapılan 18 yaş üzeri akut kolesistit tanısı alan, ameliyat önerilen ancak ameliyatı öncelikle istemeyerek antibiyoterapi ile takip edilen hastaları, komplike kolesistit grubu ise ilk olarak akut kolesistit grubu içerisinde yatırılışı yapılan ancak yatırılışı esnasında uygun tedavi verilmesine rağmen 72 saat içerisinde tedavi yanıtı alınamayarak komplike olan hastaları, kolelithiazis grubu, 18 yaşından büyük, elektif kolesistektomi operasyonu amacıyla servise yatırılışı yapılmış son 6 hafta içerisinde akut kolesistit atağı olmayan (sağ üst kadranda hassasiyet olması, Murphy bulgusunun pozitif olması, ultrasonografik incelemede safra kesesi duvar kalınlığının 3 mm'den büyük olması ve akut yanıtını gösteren belirteçlerden (WBC > 10.000/mm³, CRP düzeyi > 10 mg/dL) en az birinde normal aralığa göre yükselme olması) gönüllüleri, kontrol grubu ise Genel Cerrahi servisine elektif inguinal herniorafi ameliyatı planlanarak yatırılışı yapılan 18 yaş üzeri gönüllüleri içermektedir.

Akut kolesistit tanısı klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulguları ile konulacaktır; akut kolesistit tanısı için gerekli kriterler, sağ üst kadranda hassasiyet olması, Murphy bulgusunun pozitif olması, ultrasonografik incelemede safra kesesi duvar kalınlığının 3 mm'den büyük olması ve akut yanıtını gösteren belirteçlerden (WBC > 10.000/mm³, CRP düzeyi > 10 mg/dL) en az birinde normal aralığa göre yükselme olması olarak belirlendi.

Komplike kolesistit grubu 72 saat boyunca tedavi almasına rağmen klinik seyrinde düzelme olmadığı belirlenen (muayene bulgularında hassasiyetin şiddetinde azalma olmaması, WBC ve CRP gibi akut faz reaktanlarında düşüş olmaması veya artış gözlemlenmesi), ya da ilk 72 saat içerisinde gangren veya perforasyon gibi sebeplerden dolayı acil kolesistektomi veya kolesistostomi gereksinimi olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Akut kolesistit grubundaki hastalarının hepsine yatılışından itibaren antibiyoterapi, analjezi, rejim kapalı takip ve hidrasyon başlanmıştır. Öncelikli antibiyoterapi rejimini standardizasyonu sağlamak için Seftriakson IV 2 x 25 mg/kg IV ve Metronidazol IV 3 x

7,5 mg/kg IV olarak seçilmiştir. Herniorafi yapılan hastalar ve kolelithiazis nedeniyle elektif kolesistektomi yapılan hastaların post-operatif dönemde rutin takiplerine müteakiben taburculukları yapılmış ve rutin kontrollerine çağırılmışlardır. Akut kolesistit nedeniyle medikal tedavi alan ve tedaviye yanıt veren hastalar, rutin klinik olan elektif kolesistektomi için taburculuktan 6 hafta sonra poliklinik kontrolüne çağırılmış, tedaviye yanıt vermeyen ve komplike olan grupta ise operasyon planı yapılarak gerekli tedavi sağlanmıştır. Kalprotektin sonucundan bağımsız olarak hastanın sorumlu hekimi hastada kolesistit komplikasyonunu düşünüyor veya radyolojik bulgular bunu destekliyor ise hasta tıbbi tedavisinin gerektirdiği üzere opere edilmiş, hastanın sağlığı için en yararlı tetkik seçilmiştir.

3.3.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Dahil etme kriterlerine uyan hastalar ön değerlendirmeden geçirildikten sonra dışlama kriterlerine tabi tutulmuştur. 18 yaş altında olan hastalar, immünsüpresif hastalar (HIV pozitif, AIDS, lösemi, myelodisplastik sendrom gibi hematolojik hastalığı olan hastalar, kemoterapi/radyoterapi öyküsü olan veya aktif olarak almakta olan hastalar, uzun süreli steroid kullanımı olan hastalar), kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, IBH vb.) hemogram parametrelerinde değişiklik yapacak ilaç kullanan hastalar (sitotoksik ajanlar, steroid vb.), aktif malignitesi veya geçmiş malignite öyküsü olan hastalar, geçirilmiş safra yolları operasyonu olan hastalar (hepatikojejunostomi, koledokoduodenostomi, T tüp yerleştirilmesi vb.), geçirilmiş endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi öyküsü olan hastalar, hamile veya emziren kadınlar, kısıtlı (mahkum, asker vb.) veya pediatrik yaş grubunda olan hastalar tüm gruplarda çalışma dışı bırakılmıştır. Akalkülöz kolesistit hastaları da çalışmaya dahil edilmeyerek dışlanmıştır.

Bu kriterlerin yanısıra, kontrol grubundaki hastaların içerisinde, son 6 hafta içerisinde inkanserasyon öyküsü olan, epididimit, orşit, epididimoorşit, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolları enfeksiyonu gibi inflamatuvar parametreleri değiştirecek hastalık öyküsü olan hastalar dışlanmıştır. Benzer şekilde, kolelithiazis grubundan son 6 hafta içerisinde akut kolesistit atağı geçiren, üst veya alt solunum yolları enfeksiyonu

geçiren, idrar yolları enfeksiyonu geçiren hastalar dışlanarak çalışma sonuçlarına alınmamıştır.

3.4 Katılımcılarda Değerlendirilen Veriler

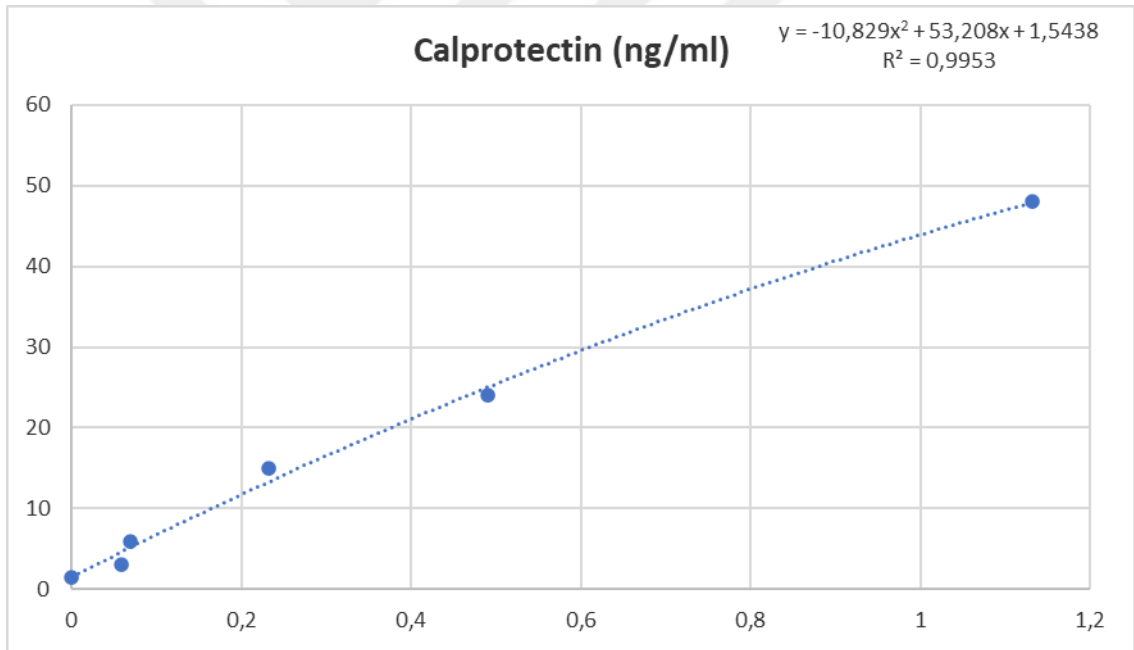
Çalışmaya katılan hastaların yaşları, cinsiyetleri, ek sistemik hastalıkları (DM, HT, KAH, SVO vb.), boy, kilo ve BMI, yatış esnasındaki öykü ve muayene bulguları (sağ üst kadranda hassasiyet, defans rebound varlığı, Murphy bulgusu, bulantı/kusma, ateş), rutin laboratuvar testlerinin sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Kolelithiazis, akut kolesistit ve komplike kolesistit grubu hastalarında ise ayrıca yatış esnasındaki rutin ultrasonografi görüntüleme sonuçları (duvar kalınlığı, perikolesistik mayi varlığı, kese hidropsu, lümen içi patoloji tipi, kalkül boyutu, kese boyutu, kese duvarında gangren varlığı), yatış sürecinde ateş varlığı, yatış süresi, opere olan hastalarda operasyon süresi, açık kolesistektomiye konversiyon görülmesi, intraoperatif bulgular (intraoperatif yapışıklıklar, Phrenician Cap, perforasyon vb.) patoloji sonucu (gangrenöz, ksantogranüloamatöz, inflamatuvar, kronik kolesistit, vb) post-operatif dönemde komplikasyon varlığı (atelektazi, cerrahi alan enfeksiyonu, biloma, hematoma, hemoraji, vb) taburculuk sonrasındaki rutin ikinci haftadaki poliklinik muayenesinde görülen cerrahi alan enfeksiyonu, ağrı ve post-operatif diğer komplikasyonlar ve şikayetler değerlendirmeye alınmıştır.

Genel Cerrahi Servisine yatan akut kolesistit olan hastaların, elektif kolesistektomi planlanan hastaların ve elektif inguinal herniorafi planlanan hastaların rutin olarak hemogram parametreleri (WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, monosit sayısı, hemoglobin düzeyi, RDW, MPV), detaylı biyokimya tetkikleri ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, üre, albümin, sodyum, potasyum, açlık kan glukozu, amilaz) ve CRP düzeyi değerlendirilmektedir. Hali hazırda bu hastaların yönetiminde rutin olarak hastaya ve kuruma ek yük getirmeyecek şekilde istenen bu tetkiklerin sonuçları da çalışmaya dahil edildi. Rutin kan tetkikleri esnasında alınan serum örneğinden serum kalprotektin değeri ölçülerek çalışmaya eklendi.

3.5 Serum Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Serum Calprotectin

Düzeyinin Ölçümü

Katılımcıların yatışı esnasında jelli tüplere alınmış olan rutin kan örnekleri santrifüj cihazında (Yuda 800®) 15 dakika boyunca 4000 devirde santrifüj edildikten sonra oluşan süpernatant serum eppendorf tüplerine konularak -80 °C buzdolabında çalışılacağı güne kadar donduruldu (-80 °C saklanan serum örneklerin bozulmadan maksimum saklanabileceği süre 2 yıldır). Calprotectin seviyesi ölçümü için gerekli olan 96 kuyucuklu 2 adet FNTEST marka EH4140 katalog nolu Human Calprotectin Serum ELISA kiti Innopenta Biyoteknoloji A.Ş. (Ankara, Türkiye)'nden temin edildi. Temin edilen ELISA kitleri kit başına 96 kuyucuktan oluşmaktaydı, yedi kuyucuk standardizasyon ve kontrol amacıyla kullanıldı (Şekil 1).



Şekil 1. FNTest EH4140 Human Calprotectin Serum ELISA Kiti standardizasyon eğrisi

Tüm örneklerin toplanması sonrasında örnekler ELISA yöntemi ile incelenip kitin üretici protokolü doğrultusunda çalışma gerçekleştirildi. ELISA kitlerinin çalışmasında Innopenta Biyoteknoloji Laboratuvarı'nda BIOTEK marka ELX800 model Elisa Okuyucu cihazı kullanılmıştır (Resim 1).



Resim 1. Innopenta Biyoteknoloji Laboratuvarı'nda BIOTEK marka ELX800 model ELISA Okuyucu Cihazı

3.6 Güç Analizi

İstatistiki anlamlılık ve gerekli istatistiki gücün çalışma öncesinde hesaplanması ve örneklem büyüklüğünün belirlenmesi için çalışmaya başlanmadan önce a priori power analiz yapıldı. Larsson A. ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı "Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients" isimli kalprotektin odaklı çalışmada kalprotektin ve inflamasyon arasında korrelasyon bulunması baz alınarak, bu literatür ışığında istatistiki anlamlılık 0,05 olacak ve istatistiki güç 0,95 olacak şekilde yapılan a priori power analizinde etki büyüklüğü ANOVA testi için 0,39 Mann-Whitney U (Post-hoc) için 1,08 olarak bulunmuş ve toplam örneklem boyutu kontrol grubu 35 kişi, kolelithiazis grubu 35 kişi, akut kolesistit grubu 35 kişi ve komplike kolesistit grubu 15 kişiden oluşacak şekilde 120 kişi olarak bulunmuştur. Hasta toplama sürecinde planlanandan daha fazla hasta bulunabilmesi nedeniyle istatistiki gücün artırılması amaçlanarak uygun görülen asgari sayının üzerine çıkılabilmektedir.

3.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows yazılımı (sürüm 26; IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler non-

Gaussyan dağılan değişkenler için medyan \pm çeyrekler arası aralık (interquartile range, IQR), Gaussian dağılan değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SD) olarak, kategorik değişkenlerde ise sayı ve parantez içerisinde yüzde olarak raporlandı. Her bir değişkenin veri setinin kendi grubu içinde normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon analizi kullanılarak belirlendi. Gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirlemek için normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerde ikili grup analizleri için student-t testi, üçlü ve daha fazla grup karşılaştırma analizleri için ANOVA testini takiben ikili post-hoc testler, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin ikili grup analizleri için ise Mann-Whitney U testi, üçlü ve daha fazla grup analizleri için Kruskal-Wallis testini takiben ikili post-hoc testler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi-square) testi kullanıldı.

Kolelithiazis kontrol grubu ile akut kolesistit hastaları ve komplike akut kolesistit gruplarını birbirinden ayırmak için Multiclass Receiver Operating Curve (mROC) analizi yapılmıştır. Grupları ayıran optimal kalprotektin cut-off değerleri eğri altındaki alan (Area Under Curve; AUC) ve Youden indeksi kullanılarak belirlenmiştir. Bu cut-off değerlerine karşılık gelen duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV), test doğruluğu (accuracy) ve olasılık oranı (odds ratio) değerleri hesaplandı. Çok değişkenli binomial lojistik regresyon analizi kullanılarak diğer değişkenlerin etkisi ortadan kaldırıldığında da kalprotektinin bağımsız prediktif faktör olarak kullanabilirliği değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Demografik ve Genel Özellikleri

Çalışma kriterlerine uygun olmayan hastalar dışlandıktan sonra tüm katılımcıları oluşturan toplam 175 kişinin 85'i (%48,57) erkek, 90'ı (%51,43) kadındı. Katılımcıların yaş ortancası 55 ± 25 yılı. Vücut kitle indeksi ortancası $27,55\pm 6,45$ kg/m^2 idi. Katılımcıların %51,43'ünün bilinen ek sistemik hastalığı mevcut değildi. 57 katılımcının (%32,57) HT'i, 11 katılımcının (%6,29) diyabeti, 17 katılımcının (%9,71) astım öyküsü mevcuttu. 9 katılımcının (%5,14) KOAH, 3 hastanın (%1,71) kalp yetmezliği, 5 katılımcının (%2,86) kronik böbrek hastalığı, 19 katılımcının (%10,86) ise bilinen KAH öyküsü mevcuttu. Tüm katılımcıların ortanca yatış süresi 3 ± 2 gün olarak bulundu (Tablo 1).

4.2 Gruplar Arasında Demografik ve Yatış İlişkili Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Katılımcılar önceden belirlenen araştırma gruplarına göre kontrol (n=54; %30,86), kolelithiazis (n=54; %30,86), akut kolesistit (n=52; %29,71) ve komplike kolesistit (n=15; %8,57) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır.

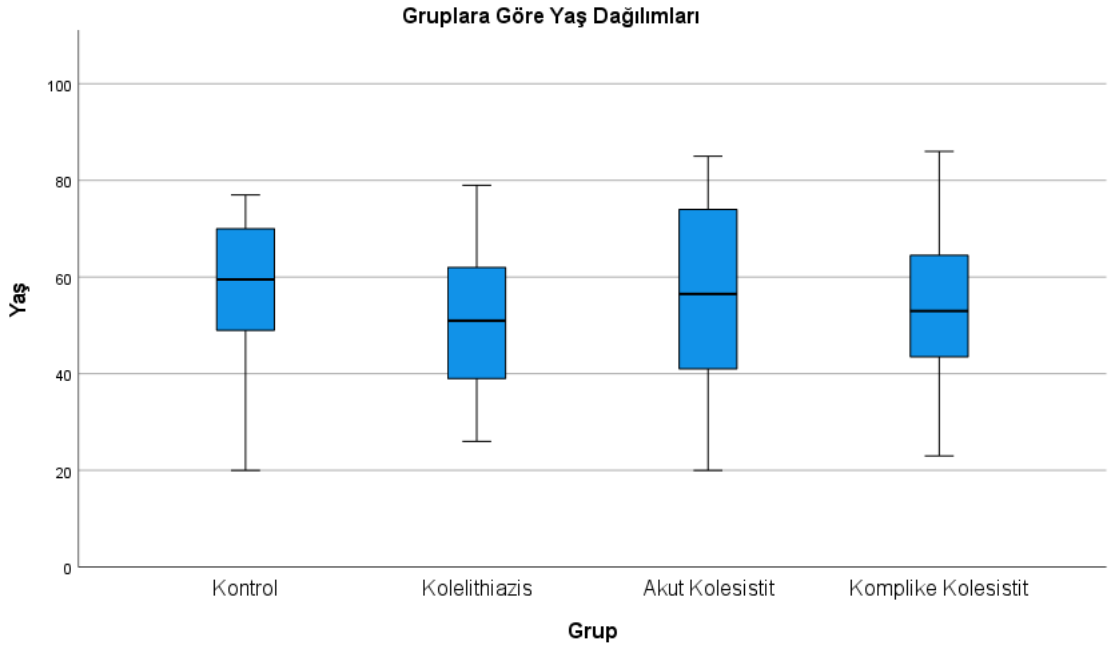
Gruplar yaş açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunun ortancası $59,5\pm 21$ yıl, kolelithiazis grubunda ortanca yaş 51 ± 23 yıl, akut kolesistit grubunda $56,5\pm 33$ yıl, komplike kolesistit grubunda 53 ± 27 yıl olarak hesaplandı; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,036$) (Tablo 1, Şekil 1). Takiben yapılan post-hoc analizde bu farklılığın kolelithiazis grubu ile kontrol ve akut kolesistit grubu arasında olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,0303$; Tablo 1). Kontrol, akut kolesistit ve komplike kolesistit grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlemlenmedi, kolelithiazis grubu ile komplike kolesistit grubu arasında da anlamlı farklılık görülmemekteydi (Tablo 2).

Tablo 1. Katılımcıların genel özelliklerinin ve gruplar arası tek değişkenli analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=175)	Tek Değişkenli Analiz					İstatistiksel Anlamlılık
		Kontrol (n=54)	Kolelithiazis (n=54)	Akut Kolesistit (n=52)	Komplike Kolesistit (n=15)		
Yaş	55±25	59,5±21	51±23	56,5±33	53±27	0,036	
Cinsiyet	Erkek	35 (%64,81)	19 (%35,19)	21 (%40,38)	10 (%66,67)	0,005	
	Kadın	19 (%35,19)	35 (%64,81)	31 (%59,62)	5 (%33,33)		
BMI (kg/m ²)	27,55±6,45	27,2±6,44	28,33±5,82	26,24±5,67	29,3±6,92	0,238	
Ek Hastalık Yok	Ek Hastalık Var	23 (%42,59)	23 (%42,59)	30 (%57,69)	9 (%60)	0,255	
	Ek Hastalık Yok	31 (%57,41)	31 (%57,41)	22 (%42,31)	6 (%40)		
Hipertansiyon	Yok	39 (%72,22)	38 (%70,37)	33 (%63,46)	8 (%53,33)	0,474	
	Var	15 (%27,78)	16 (%29,63)	19 (%36,54)	7 (%46,67)		
Diabetes Mellitus	Yok	52 (%96,3)	48 (%88,89)	50 (%96,15)	14 (%93,33)	0,351	
	Var	2 (%3,7)	6 (%11,11)	2 (%3,85)	1 (%6,67)		
Astım	Yok	50 (%92,59)	48 (%88,89)	45 (%86,54)	15 (%100)	0,408	
	Var	4 (%7,41)	6 (%11,11)	7 (%13,46)	0 (%0)		
KOAHA	Yok	50 (%92,59)	53 (%98,15)	50 (%96,15)	13 (%86,67)	0,261	
	Var	4 (%7,41)	1 (%1,85)	2 (%3,85)	2 (%13,33)		
KKY	Yok	54 (%100)	52 (%96,3)	51 (%98,08)	15 (%100)	0,478	
	Var	0 (%0)	2 (%3,7)	1 (%1,92)	0 (%0)		
KBH	Yok	52 (%96,3)	54 (%100)	50 (%96,15)	14 (%93,33)	0,441	
	Var	2 (%3,7)	0 (%0)	2 (%3,85)	1 (%6,67)		
KAH	Yok	49 (%90,74)	50 (%92,59)	44 (%84,62)	13 (%86,67)	0,572	
	Var	5 (%9,26)	4 (%7,41)	8 (%15,38)	2 (%13,33)		
Grup	Kontrol						
	Kolelithiazis						
	Akut Kolesistit						
	Komplike Kolesistit						
Yatış Süresi (gün)	3±2	2±1	3±1	4±3	8±7	<0,001	

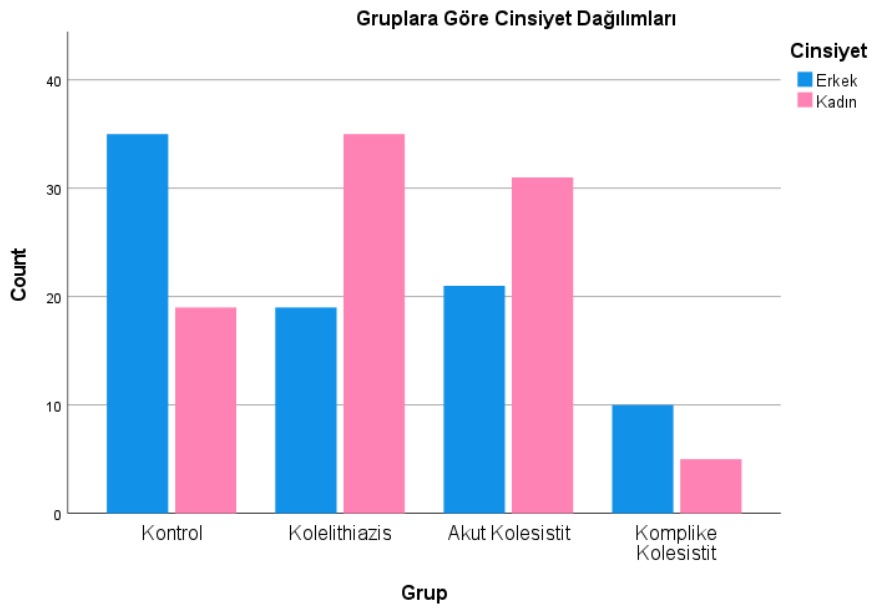
Tablo 2. Gruplar arası tek değişkenli analiz sonuçlarının post-hoc testler ile ikili grup olarak değerlendirilmesi

Değişkenler		Tek Değişkenli Analiz	Post-hoc Analiz					
			Kontrol - Kolelithiazis	Kontrol - Akut Kolesistit	Kontrol - Komplike Kolesistit	Kolelithiazis - Akut Kolesistit	Kolelithiazis - Komplike Kolesistit	Akut Kolesistit - Komplike Kolesistit
Cinsiyet	Yaş	0,036	0,567	0,359	0,030	0,364	0,593	
	Erkek	0,005	0,012	0,894	0,581	0,029	0,072	
	Kadın							
Ek Hastalık Yok	BMI (kg/m ²)	0,238						
	Ek Hastalık Var	0,255						
Hipertansiyon	Ek Hastalık Yok							
	Yok	0,474						
Diabetes Mellitus	Var							
	Yok	0,351						
Astım	Var							
	Yok	0,408						
KOAHA	Var							
	Yok	0,261						
KKY	Var							
	Yok	0,478						
KBH	Var							
	Yok	0,441						
KAH	Var							
	Yok	0,572						
Grup	Kontrol							
	Kolelithiazis							
	Akut Kolesistit							
	Komplike Kolesistit							
Yatış Süresi (gün)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	



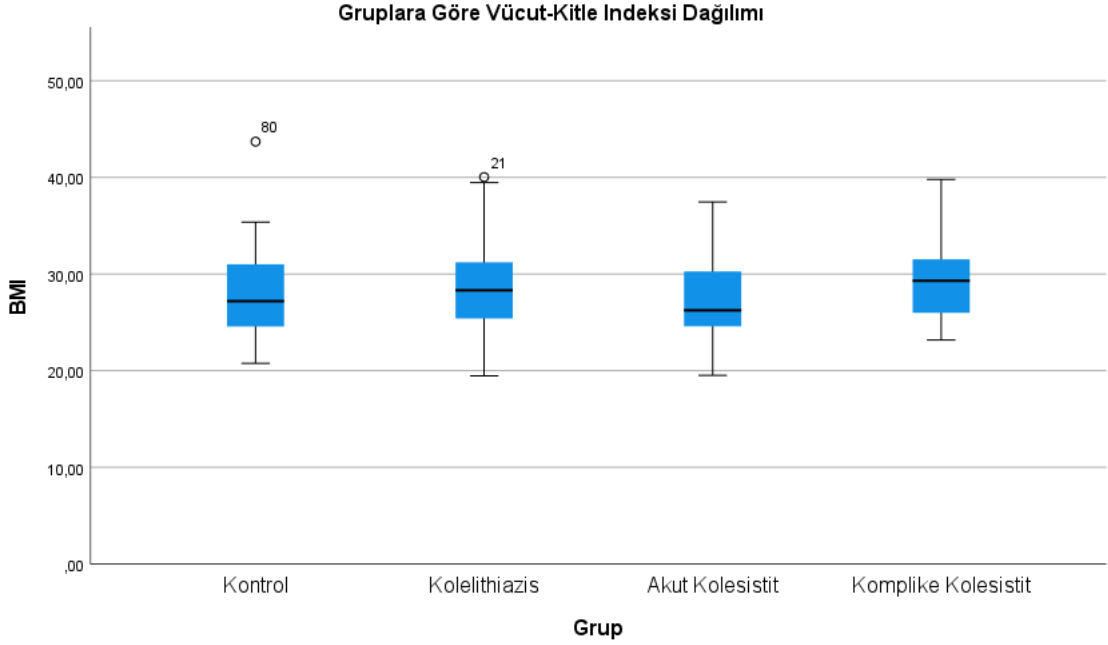
Şekil 2. Gruplara göre yaş dağılımları

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları incelendiğinde kontrol grubundaki hastaların %64,81'inin erkek olduğu, bu oranın kolelithiazis grubunda %64,81 ile kadınlar çoğunlukta olacak şekilde değiştiği gözlemlendi ($p=0,002$). Akut kolesistit grubundaki kadın hasta oranı %59,62 iken bu oran komplike kolesistit hastalarında %66,67 erkekler çoğunlukta olacak şekilde gözlemlendi, ancak bu durum istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmamaktaydı ($p=0,072$) (Şekil 3, Tablo 2).



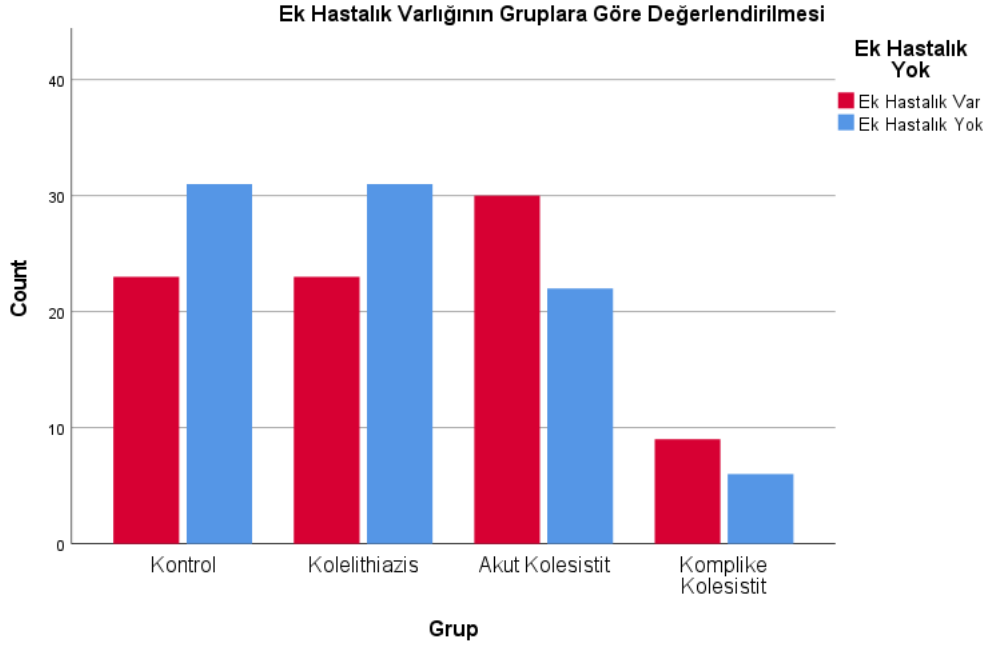
Şekil 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımları

Katılımcı grupları arasında vücut kitle indeksi dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,238$) (Şekil 4, Tablo 2).



Şekil 4. Gruplara göre vücut kitle indeksi dağılımı

Kontrol ve kolelithiazis grubundaki hastaların %57,41'inin bilinen ek sistemik hastalığı yok iken bu oran akut kolesistit hastalarında %42,31'e gerilemekte, komplike kolesistit grubundaki hastalarda ise %40'a kadar düşmektedir, ancak değerlendirildiğinde bu farkın istatistiki anlamlı farklılık oluşturmamakta olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,255$, Şekil 5). HT, DM, astım, KOAH, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, KAH için tek tek sistemik hastalık bazında değerlendirme yapıldığında da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,474$; $p=0,351$; $p=0,408$; $p=0,261$; $p=0,478$; $p=0,441$; $p=0,572$; Tablo 1).



Şekil 5. Ek hastalık varlığının gruplara göre değerlendirilmesi

Grupların yatış süreleri incelendiğinde kontrol ve kolelithiazis gruplarının benzer süre boyunca hastanede kaldığı, akut kolesistit olan hastaların bu iki gruptan daha uzun süre yatış yaptığı, komplike kolesistit grubundaki hastaların ise en uzun süre boyunca yatan hastalar olduğu görüldü ($p<0,001$; Tablo 1).

Kolelithiazis grubunda olan hastaların patoloji raporu %92,59 oranında kronik kolesistit, %3,7 oranında aktif kronik kolesistit, %3,7 oranında subakut kolesistit olarak raporlanmıştı. Komplike kolesistit grubundaki hastaların patoloji sonuçları ise %53,33 ile en yüksek oranda akut kolesistit olarak, %20 oranında aktif kronik kolesistit, %20 oranında ise gangrenöz kolesistit olarak raporlanmıştı. 1 hastaya ameliyat öncesinde kolesistostomi uygulanmış ancak şikayetlerinin rahatlamaması üzerine operasyona alınmış ve patoloji rapor sonucu perforan gangrenöz kolesistit (%6,67) olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında beklendiği üzere anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,001$; Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların yatışı esnasındaki bulguların, tedavi sürecindeki verileri ve tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz							
	Kontrol (n=54)	Kolelithiazis (n=54)	Akut Kolesistit (n=52)	Komplike Kolesistit (n=15)				
Patoloji Sonucu	Kontrol (n=54)	Kolelithiazis (n=54)	Akut Kolesistit (n=52)	Komplike Kolesistit (n=15)	İstatistiksel Anlamlılık			
						Kronik kolesistit	0 (%0)	
						Aktif kronik kolesistit	2 (%3,7)	
						Subakut kolesistit	2 (%3,7)	
						Akut kolesistit	0 (%0)	
						Gangrenöz kolesistit	0 (%0)	
Perfore kolesistit	0 (%0)							
Hassasiyet	Yok	54 (%100)	0 (%0)	1 (%6,67)				
	Var	0 (%0)	52 (%100)	1 (%6,67)	<0,001			
Defans	Yok	54 (%100)	51 (%98,08)	5 (%33,33)				
	Var	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,92)	<0,001			
Murphy	Yok	54 (%100)	5 (%9,62)	1 (%6,67)				
	Var	0 (%0)	47 (%90,38)	47 (%90,38)	<0,001			
Bulantı	Yok	54 (%100)	24 (%46,15)	10 (%66,67)				
	Var	0 (%0)	0 (%0)	28 (%53,85)	<0,001			
Perikolesistik Mayi	Yok		47 (%90,4)	8 (%53,33)				
	Var		5 (%9,6)	7 (%46,67)	<0,001			
Ultrasonografik Duvar Kalınlığı (mm)			4,3±2,1	5±3,5	0,395			
			3±1	6±4	<0,001			
Patoloji Duvar Kalınlığı (mm)			10 (4-21)	11 (2-30)	0,556			
			65±25	90±20	<0,001			
Kalkül Boyutu (mm)								
Operasyon Süresi (dk)	Yok	53 (%98,15)		8 (%53,33)				
	Var	1 (%1,85)		7 (%46,67)	<0,001			
Açığa Dönüş								

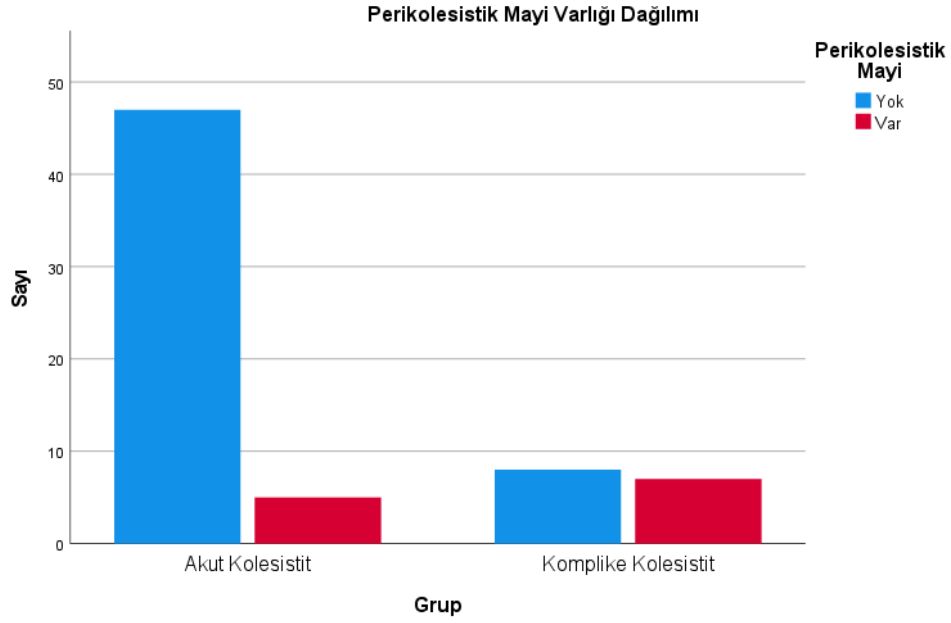
Tablo 4. Yatış esnasındaki verilerin tek değişkenli analiz sonuçlarının post-hoc testler ile ikili grup olarak değerlendirilmesi

Değişkenler		Tek Değişkenli Analiz	Post-hoc Analiz					
			Kontrol - Kolelithiazis	Kontrol - Akut Kolesistit	Kontrol - Komplike Kolesistit	Kolelithiazis - Akut Kolesistit	Kolelithiazis - Komplike Kolesistit	Akut Kolesistit - Komplike Kolesistit
Patoloji Sonucu	Kronik kolesistit	<0,001						
	Aktif kronik kolesistit							
	Subakut kolesistit							
	Akut kolesistit							
	Gangrenöz kolesistit							
	Perfore kolesistit							
Hassasiyet	Yok	<0,001				<0,001	<0,001	0,224
	Var							
Defans	Yok	<0,001				0,306	<0,001	<0,001
	Var							
Murphy	Yok	<0,001				<0,001	<0,001	0,725
	Var							
Bulantı	Yok	<0,001				<0,001	<0,001	0,162
	Var							
Perikolesistik Mayi	Yok	<0,001						
	Var							
Ultrasonografik Duvar Kalınlığı (mm)		0,395						
Patoloji Duvar Kalınlığı (mm)		<0,001						
Kalkül Boyutu (mm)		0,556						
Operasyon Süresi (dk)		<0,001						
Açığa Dönüş	Yok	<0,001	0,848			<0,001	<0,001	
	Var							

Kolelithiazis grubundaki hastaların hiçbirinde yatışı esnasında hassasiyet, defans, Murphy veya bulantı mevcut değildi. Akut kolesistit olan hastaların tamamında (%100) hassasiyet gözlemlenmekteydi, komplike kolesistitlerde ise bu oran %93,33 olarak bulundu, akut kolesistit ve komplike kolesistit grupları arasında hassasiyet varlığı açısından istatistiki anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,224$; Tablo 4). Akut kolesistit olan hastaların %90,38'inde, komplike kolesistit olan hastaların %93,33'ünde Murphy bulgusu izlenmekteydi ($p=0,725$). Bulantı ise akut kolesistit grubundaki hastaların %53,85'inde görülmüş, komplike olan hastalarda ise %33,33 oranında izlenmişti, ancak Murphy bulgusu ile benzer şekilde iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık gözlemlenmemekteydi ($p=0,162$; Tablo 3, Tablo 4).

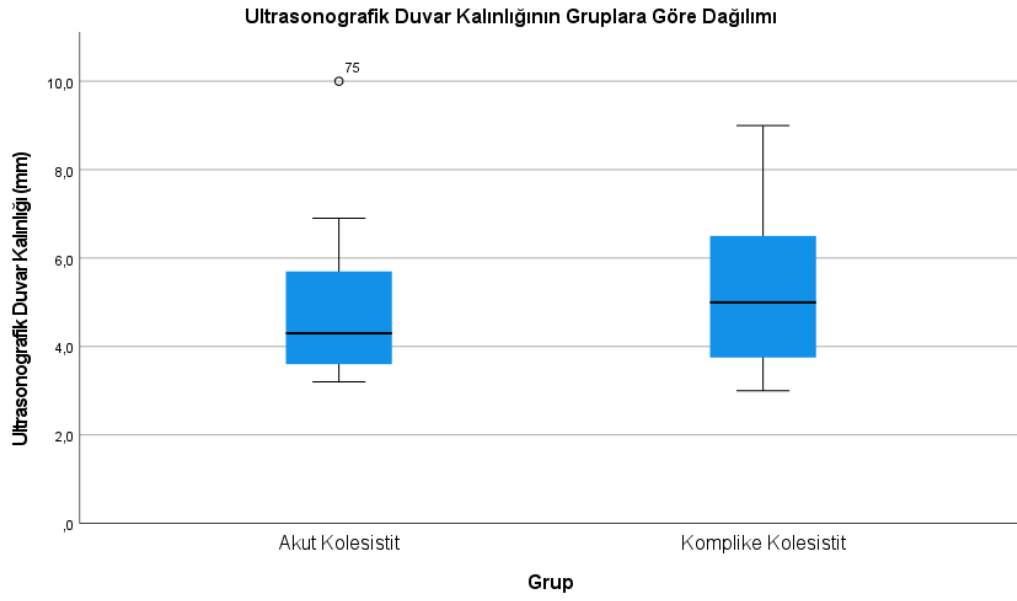
Akut kolesistit grubundaki hastaların yalnızca %1,92'sinde istemsiz defans görülmekte iken bu oran istatistiki anlamlı farklılık gözlemlenecek şekilde komplike kolesistit grubunda %93,33'e yükselmekteydi ($p<0,001$; Tablo 3; Tablo 4). Safra kesesi taşı olan hastalarda olan hastalarda defans görülmesi %16,4 sensitivite, %98,1 spesifite, %91,7 pozitif prediktif değer, %48,6 negatif prediktif değer, %52,89 test kesinliği, 22,185 olasılık oranı (%95 GA 1,275-385,784) ile kolesistit lehine bir bulgu olarak gözlemlendi ve defansın pozitif olmasının hastanın kolesistit atağı geçiriyor olma olasılığını yaklaşık 21 kat arttırmakta olduğu görüldü ($p=0,002$).

Akut kolesistit grubunda perikolesistik mayi %9,6 oranında görülmüştü, bu oran komplike kolesistit grubunda %46,67 ile istatistiki anlamlılık görülecek şekilde daha yüksek olarak izlenmekteydi ($p<0,001$; Şekil 6).

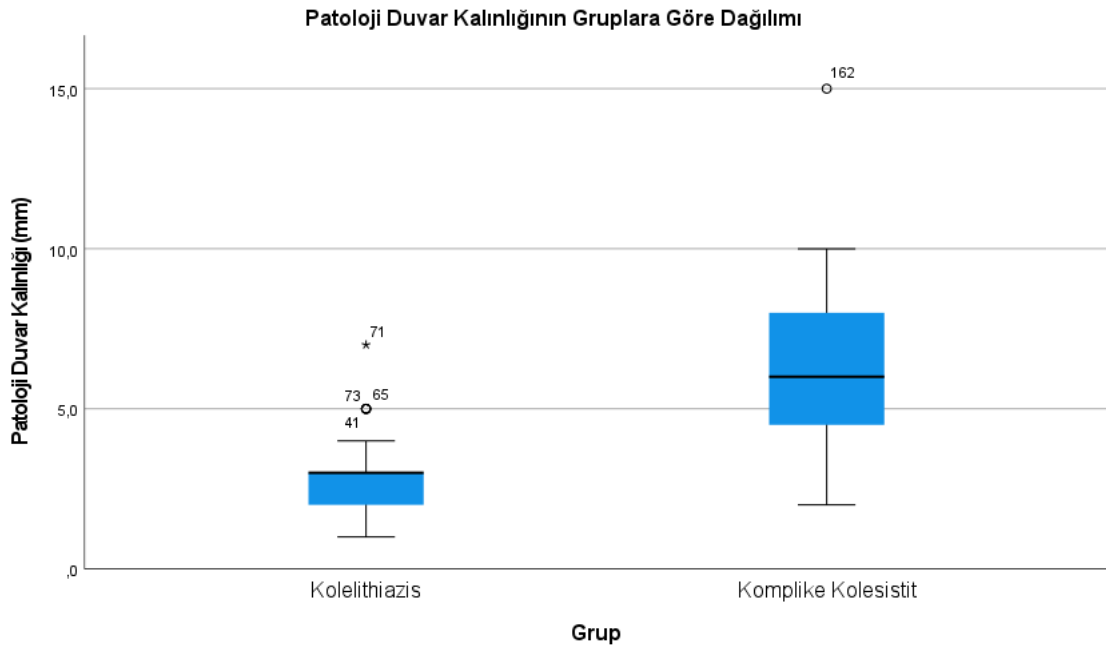


Şekil 6. Perikolesistik mayi varlığının gruplara göre dağılımı

Akut kolesistit grubundaki hastaların ultrasonografik duvar kalınlığı ortancası $4,3\pm 2,1$ mm olarak ölçüldü, komplike kolesistit olan hastaların ortancası ise $5\pm 3,5$ mm idi, iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p=0,395$; Şekil 7). Kolelithiazis grubundaki hastaların patoloji preparatlarında ölçülen duvar kalınlığı ortancası 3 ± 1 mm olarak ölçülmüştü, komplike kolesistit grubunda ise duvar kalınlığı 6 ± 4 mm ile istatistiki anlamlılık gösterecek şekilde daha yüksek olarak gözlemlenmekteydi ($p<0,001$; Tablo 3, Şekil 8). Komplike kolesistit hastalarının preoperatif ultrasonografi ile değerlendirilen duvar kalınlığı ile patoloji preparatlarında ölçülen duvar kalınlıkları karşılaştırıldığında iki ölçüm arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,482$; Şekil 9).

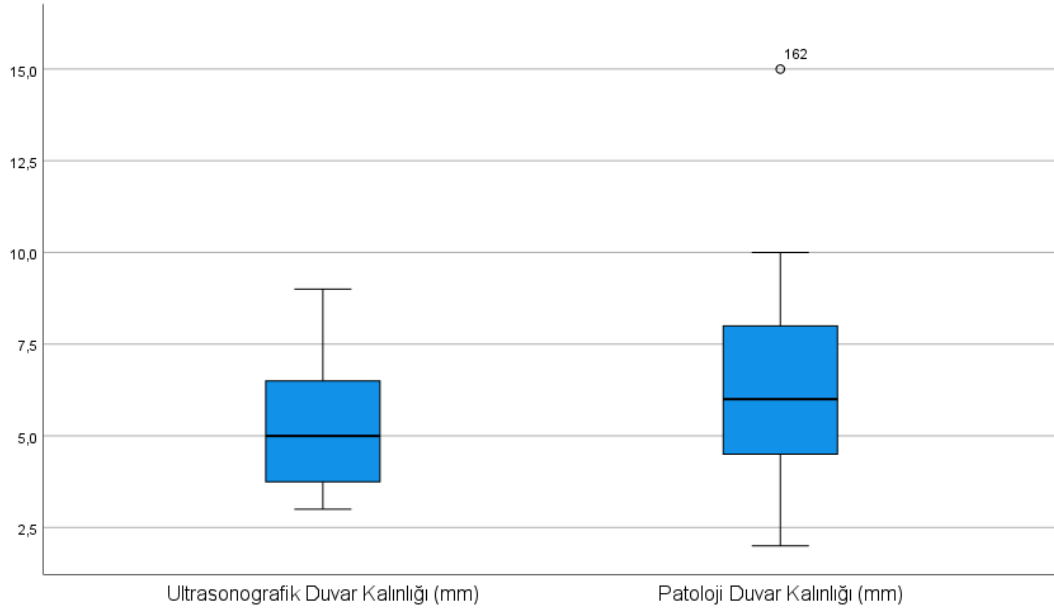


Şekil 7. Ultrasonografik duvar kalınlığının gruplara göre dağılımı



Şekil 8. Patoloji duvar kalınlığının gruplara göre dağılımı

Komplike Kolesistit Grubunda Ultrasonografik ve Patolojik İncelemede Duvar Kalınlığı Dağılımı



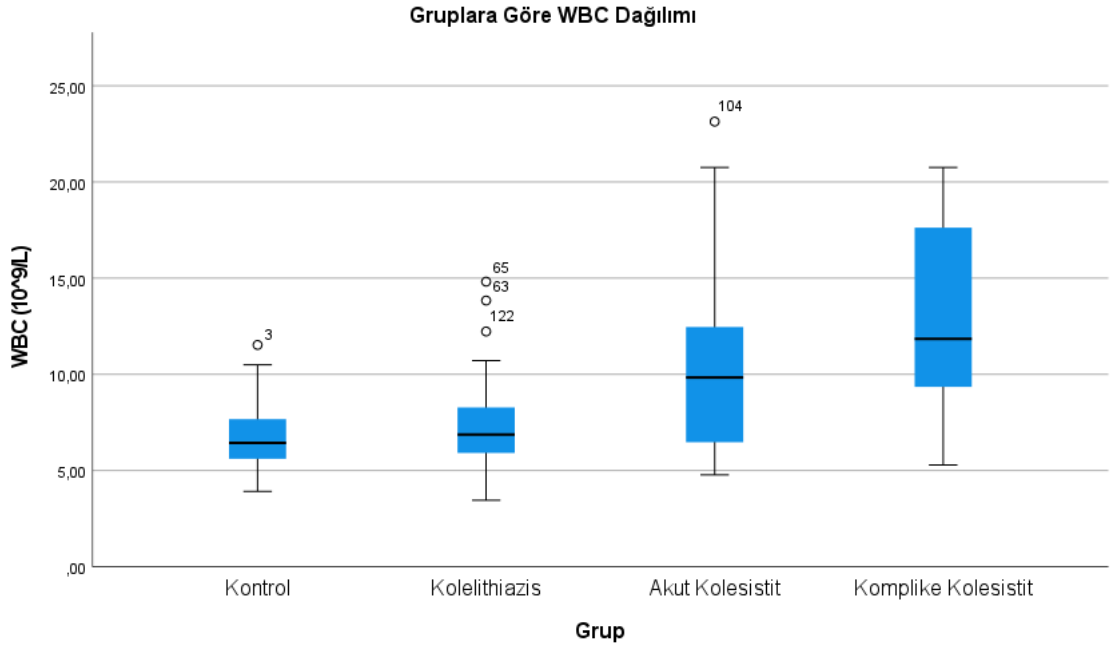
Şekil 9. Komplike kolesistitlerde ultrasonografik duvar kalınlığı ve patoloji duvar kalınlığı dağılımı

Kolelithiazis, akut kolesistit ve komplike kolesistit grupları arasında safra taşı büyüklüğü açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,556$). Ameliyat süreleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile kolelithiazis grubu arasında farklılık olmadığı ancak komplike kolesistit vakalarının diğer iki gruptan daha uzun süre ameliyatta kaldığı gözlemlendi (sırasıyla $p=0,848$, $p<0,001$, $p<0,001$; Tablo 3, Tablo 4). Kolelithiazis nedeniyle elektif ameliyat edilen hastalarda açığa konversiyon oranı %1,85 olarak bulunmuş iken bu oran komplike kolesistitlerde belirgin şekilde artarak %46,67'ye yükselmektedir ($p<0,001$).

4.3 Gruplar Arasında Laboratuvar İlişkili Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Kontrol grubunun WBC ortancası $6,44\pm 2,06$ $10^9/L$ olarak gözlemlenmişti, kolelithiazis hastalarının ortancası da benzer bir şekilde $6,88\pm 2,36$ $10^9/L$ olarak bulundu, WBC akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarında belirgin biçimde yükselerek sırasıyla $9,84\pm 6$ $10^9/L$ ve $11,85\pm 8,54$ $10^9/L$ 'ye çıkmaktaydı ($p<0,001$; Tablo 5). Grupların kendi arasında ikili karşılaştırılması sonucunda kontrol grubu ile kolelithiazis grubu arasında ve akut kolesistit grubu ile komplike kolesistit grubu arasında WBC açısından farklılık olmadığı gözlemlenmiştir, akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarının

WBC ortancaları diğer iki gruptan belirgin şekilde yüksek olarak bulundu (Tablo 6, Şekil 10).



Şekil 10. Gruplara göre WBC dağılımı

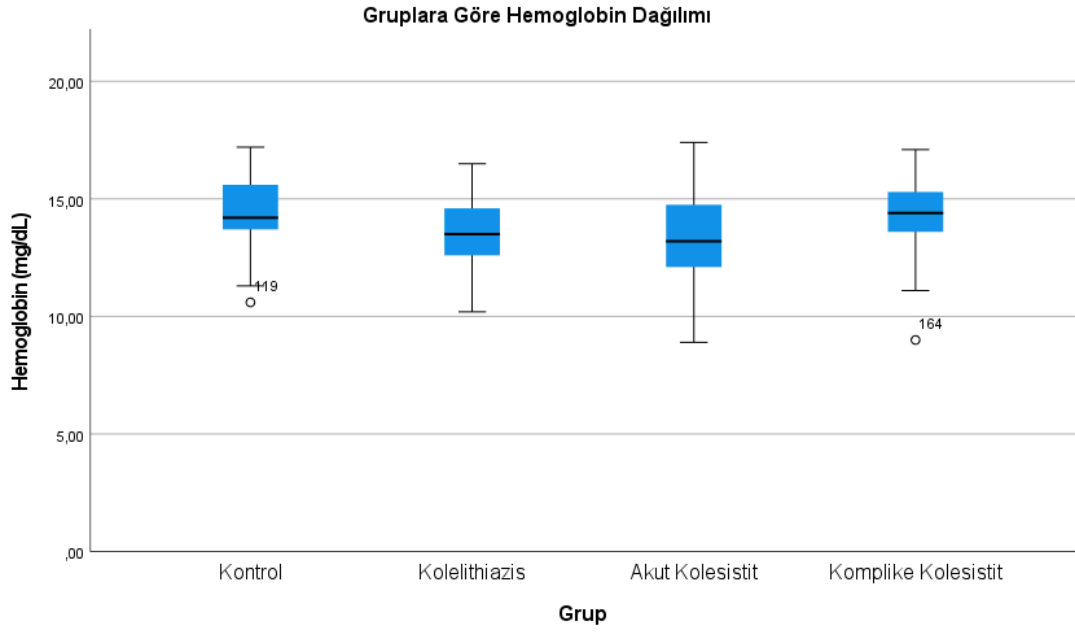
Hastaların hemoglobin düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık gözlemlendi ($p < 0,007$) (Tablo 5), yapılan ikili grup analizleri sonucunda bu farklılığın Kontrol – Kolelithiazis ve Kontrol – Akut kolesistit grupları arasında olduğu gözlemlendi, ancak her ne kadar istatistiki olarak anlamlı farklılık görülse klinik açıdan anlamlı farklılık düşünülmedi (sırasıyla $p = 0,019$ ve $p = 0,014$) (Şekil 11, Tablo 6).

Tablo 5. Hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi ve tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=175)	Tek Değişkenli Analiz					İstatistiksel Anlamlılık
		Kontrol (n=54)	Kolelithiazis (n=54)	Akut Kolesistit (n=52)	Komplike Kolesistit (n=15)	İstatistiksel Anlamlılık	
WBC ($10^9/L$)	7,26±3,97	6,44±2,06	6,88±2,36	9,84±6	11,85±8,54	<0,001	
Hemoglobin (mg/dL)	13,82±1,74	14,43±1,58	13,58±1,39	13,35±1,99	14,14±1,97	0,007	
Platelet Sayısı ($10^9/L$)	236±95	228±68	254±104	232±88	200±68	0,027	
Nötrofil Sayısı ($10^9/L$)	4,55 (2,03-20,9)	3,76 (2,03-7)	4,11 (2,04-10,82)	7,01 (2,25-20,9)	8,43 (2,96-16,3)	<0,001	
Lenfosit Sayısı ($10^9/L$)	1,87±0,84	2,03±0,8	1,96±0,69	1,76±0,95	1,86±1,34	0,081	
Monosit Sayısı ($10^9/L$)	0,48 (0,07-1,9)	0,47 (0,23-1,18)	0,43 (0,25-0,92)	0,48 (0,07-1,9)	0,85 (0,37-1,64)	<0,001	
Bazofil Sayısı ($10^9/L$)	0,03 (0-0,1)	0,03 (0,001-0,1)	0,03 (0,01-0,09)	0,03 (0,001-0,08)	0,03 (0,01-0,08)	0,474	
Eozinofil Sayısı ($10^9/L$)	0,1 (0,001-0,48)	0,14 (0,01-0,48)	0,11 (0,001-0,47)	0,06 (0,001-0,47)	0,1 (0-0,25)	<0,001	
Granülosit Sayısı ($10^9/L$)	0,02 (0,001-0,4)	0,02 (0,001-0,4)	0,02 (0,001-0,1)	0,03 (0,01-0,17)	0,05 (0,01-0,16)	<0,001	
MPV	10,21±0,9	10,06±0,82	10,08±0,89	10,36±0,93	10,69±0,93	0,035	
RDW	13,2±1	13,15±0,8	13,25±1,3	13,2±1,05	13,3±0,4	0,608	
MCV	85,8±5	85,65±4,6	86,1±4,4	85,4±6,25	85,8±6,1	0,928	
PDW	11,4±2,6	11,25±2,2	11,3±2,7	11,85±2,8	12,9±4,1	0,150	
Glukoz	106±44	101,5±35	98,5±24	117,5±44,5	109±55	0,001	
Kreatinin	0,8±0,3	0,8±0,2	0,7±0,2	0,85±0,3	0,8±0,2	<0,001	
BUN	15±6	15±4	13,5±5	16±9	14±8	0,015	
Üre	32±13	33±10	29±11	34,5±19	30±18	0,018	
Sodyum	138±3	138±2	138±2	136,5±3	136±3	<0,001	
Potasyum	4,25±0,43	4,31±0,35	4,35±0,33	4,09±0,59	4,05±0,36	<0,001	
Kalsiyum	9,8±0,6	9,8±0,5	9,7±0,6	9,8±0,75	9,6±0,9	0,719	

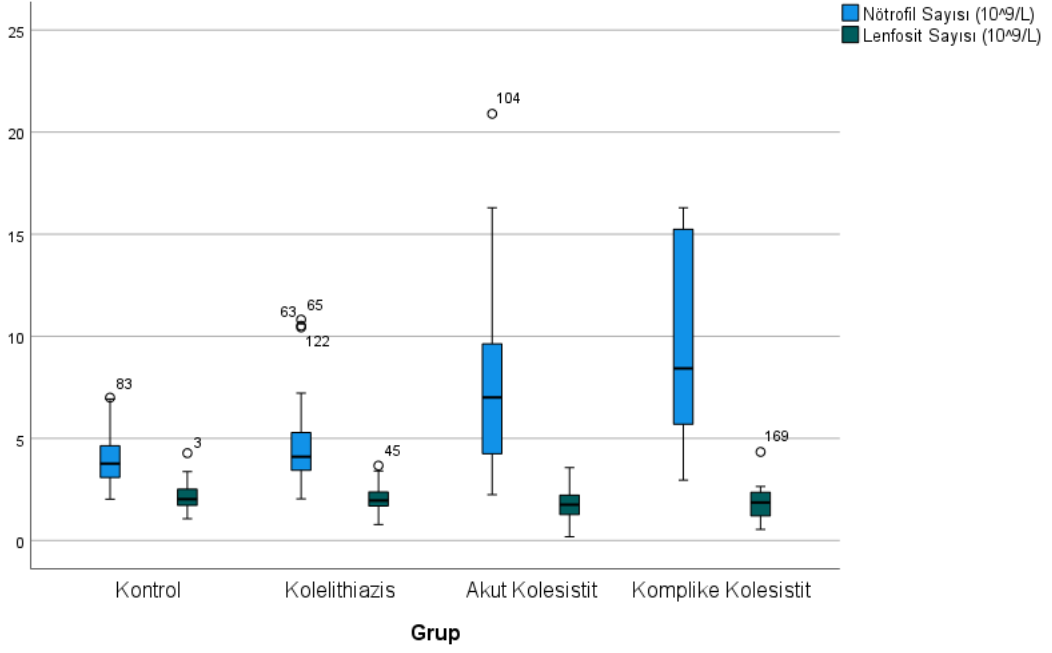
Tablo 6. Hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit ilişkili değişkenlerin post-hoc analiz ile ikili gruplar arasında değerlendirilmesi

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz	Post-hoc Analiz					
		Kontrol - Kolelithiazis	Kontrol - Akut Kolesistit	Kontrol - Komplike Kolesistit	Kolelithiazis - Akut Kolesistit	Kolelithiazis - Komplike Kolesistit	Akut Kolesistit - Komplike Kolesistit
WBC (10 ⁹ /L)	<0,001	0,365	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,118
Hemoglobin (mg/dL)	0,007	0,019	0,014	0,954	0,906	0,732	0,536
Platelet Sayısı (10 ⁹ /L)	0,027	0,066	0,997	0,110	0,068	0,005	0,113
Nötrofil Sayısı (10 ⁹ /L)	<0,001	0,103	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,227
Lenfosit Sayısı (10 ⁹ /L)	0,081						
Monosit Sayısı (10 ⁹ /L)	<0,001	0,418	0,162	<0,001	0,028	<0,001	0,001
Bazofil Sayısı (10 ⁹ /L)	0,474						
Eozinofil Sayısı (10 ⁹ /L)	<0,001	0,132	<0,001	0,024	0,001	0,207	0,389
Granülosit Sayısı (10 ⁹ /L)	<0,001	0,143	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	0,053
MPV	0,035	0,922	0,080	0,015	0,097	0,018	0,204
RDW	0,608						
MCV	0,928						
PDW	0,150						
Glukoz	0,001	0,989	0,003	0,014	0,014	0,014	0,627
Kreatinin	<0,001	0,024	0,074	0,786	<0,001	0,078	0,360
BUN	0,015	0,029	0,374	0,302	0,002	0,685	0,106
Üre	0,018	0,037	0,369	0,296	0,003	0,739	0,102
Sodyum	<0,001	0,513	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,385
Potasyum	<0,001	0,625	0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,289
Kalsiyum	0,719						



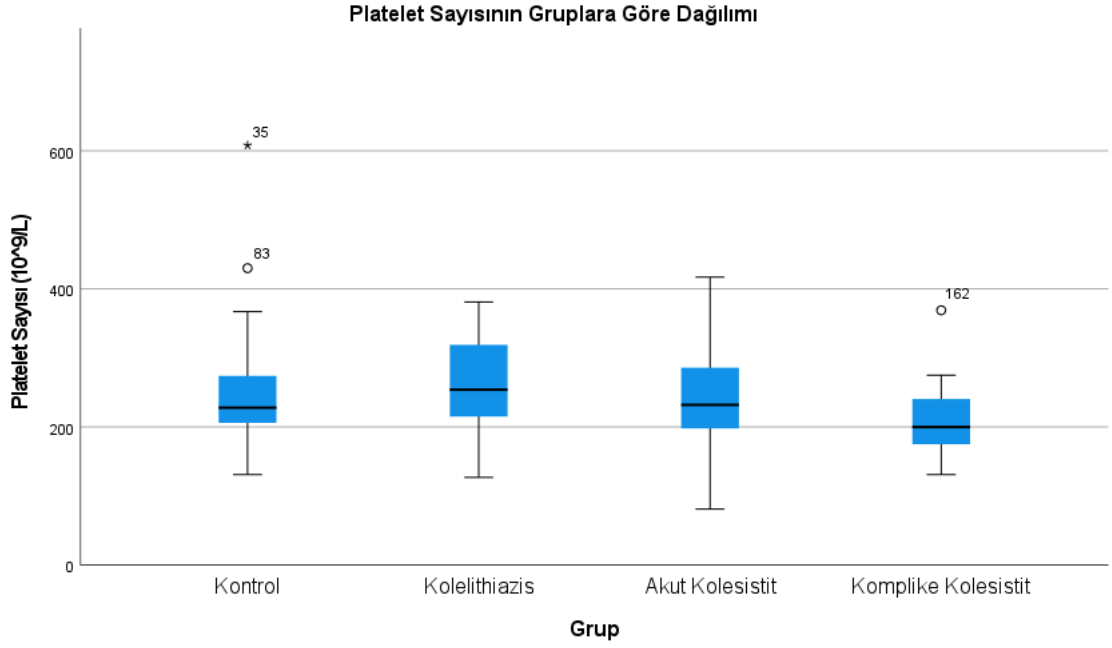
Şekil 11. Gruplara göre hemoglobin düzeyi dağılımı

Hastaların nötrofil sayıları arasında da istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$), akut kolesistit ve komplike kolesistit grubunun nötrofil sayısı diğer gruplardan belirgin olarak yüksek görülmekteydi (Şekil 12, Tablo 5 ve Tablo 6). Gruplar arasında lenfosit sayısı ortancaları bakımından anlamlı farklılık mevcut değildi (Tablo 5, Şekil 11).

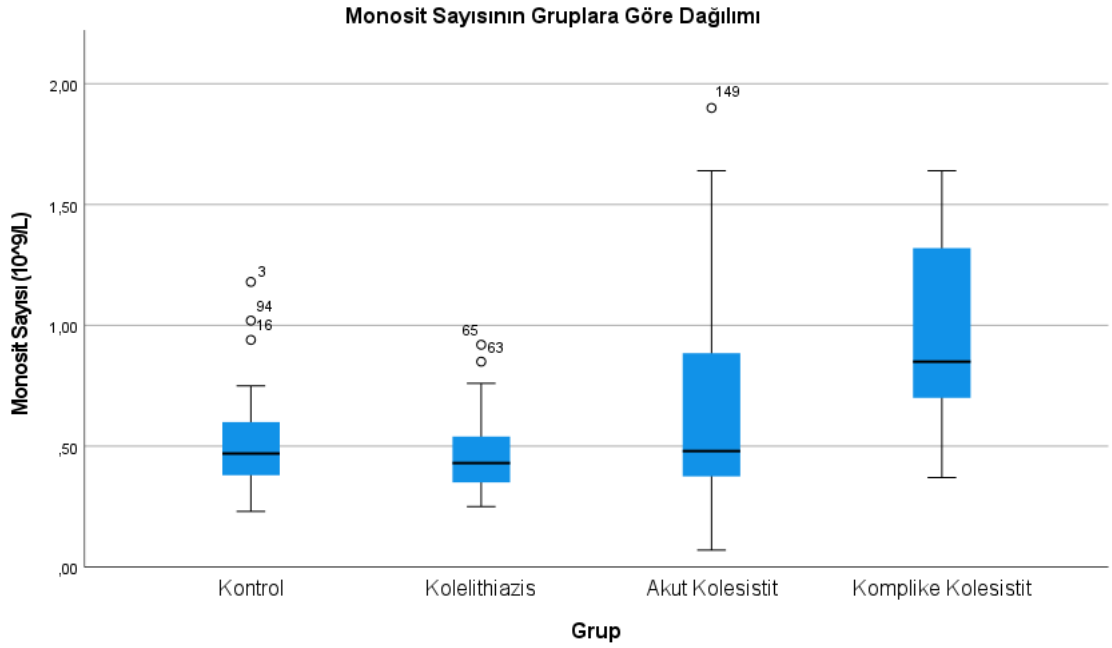


Şekil 12. Gruplar arasında nötrofil ve lenfosit sayısı dağılımları

Hastaların platelet sayıları değerlendirildiğinde kontrol grubunun ortancası 228 ± 68 $10^9/L$, kolelithiazis grubunun ortancası 254 ± 104 $10^9/L$, akut kolesistit grubununki 232 ± 88 $10^9/L$, komplike kolesistit grubununki ise 200 ± 68 $10^9/L$ olarak hesaplandı, gruplar arasında farklılık gözlemlenmekteydi ($p=0,027$). Bu farklılığın Kolelithiazis grubu ve Komplike kolesistit grubu arasında olduğu gözlemlendi, komplike kolesistit hastalarında platelet ortalaması daha düşüktü ($p=0,005$; Şekil 13). Monosit sayısı ortancaları da gruplar arasında farklılık göstermekteydi, akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarının monosit sayısı ortancaları diğer gruplara göre daha yüksekti ($p<0,001$; Tablo 5; Tablo 6; Şekil 14).

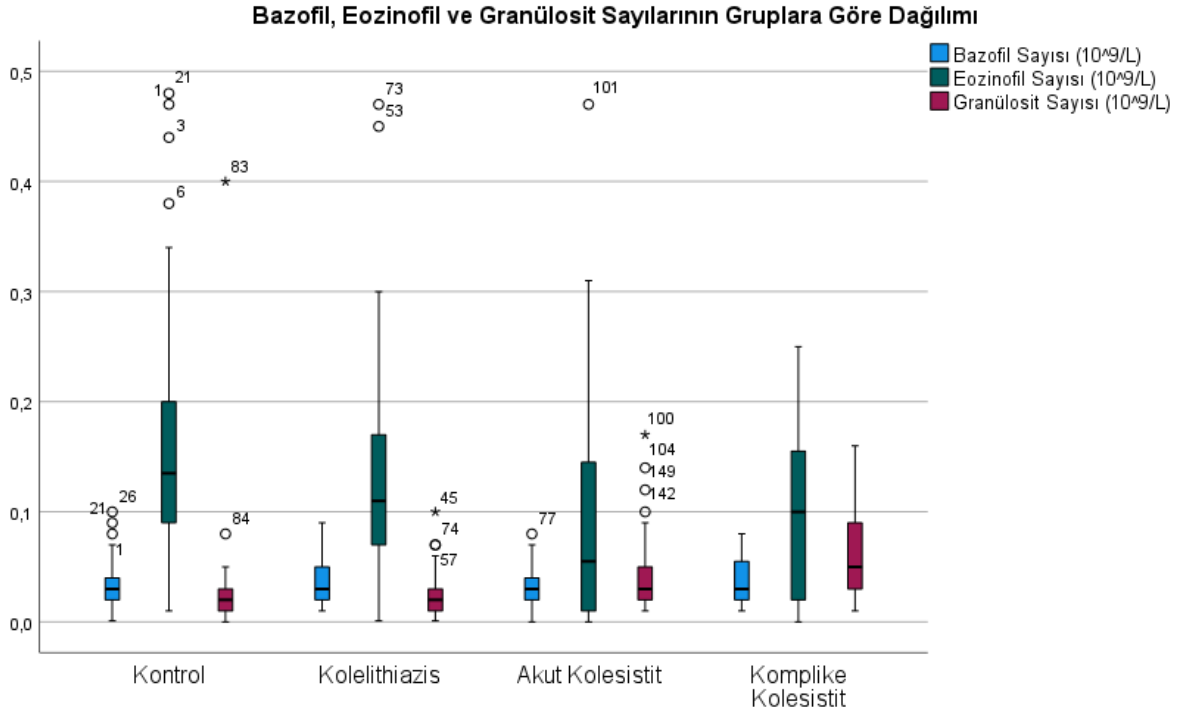


Şekil 13. Platelet sayısının gruplara göre dağılımı



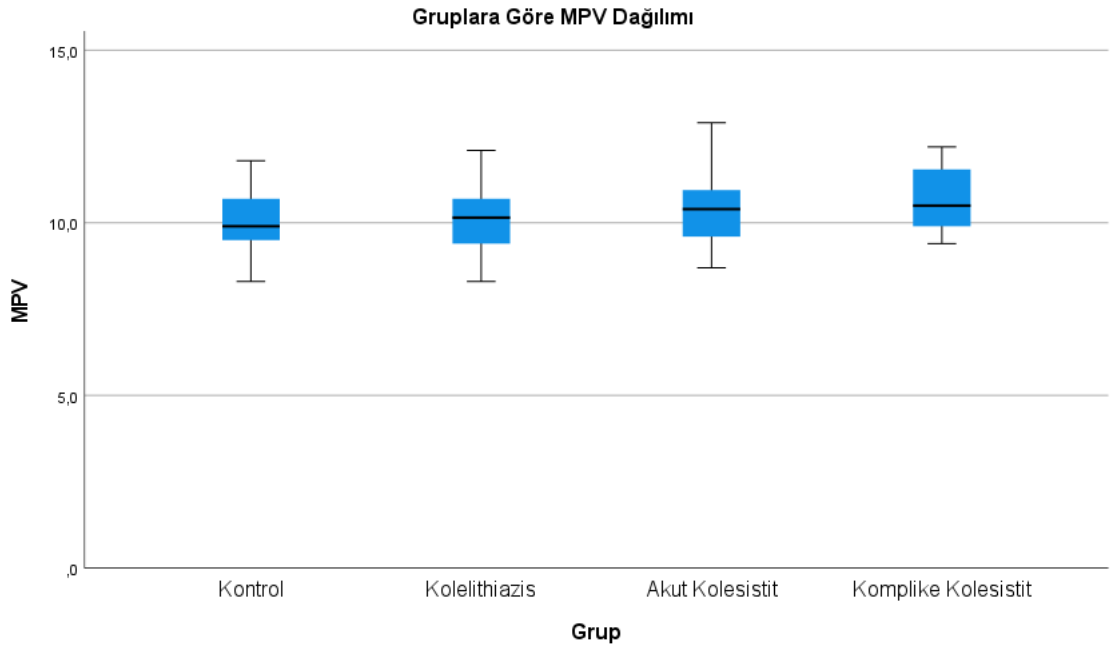
Şekil 14. Monosit sayısının gruplara göre dağılımı

Hastaların bazofil sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi, ancak eozinofil ve granülosit sayıları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $p=0,474$, $p<0,001$, $p<0,001$, Tablo 5, Şekil 15). Akut kolesistit hastalarının eozinofil sayısı diğer gruplardan daha düşük gözlemlenmekteyken, akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarının granülosit sayıları diğer iki gruptan daha yüksek olarak görülmekteydi (Tablo 5, Tablo 6).



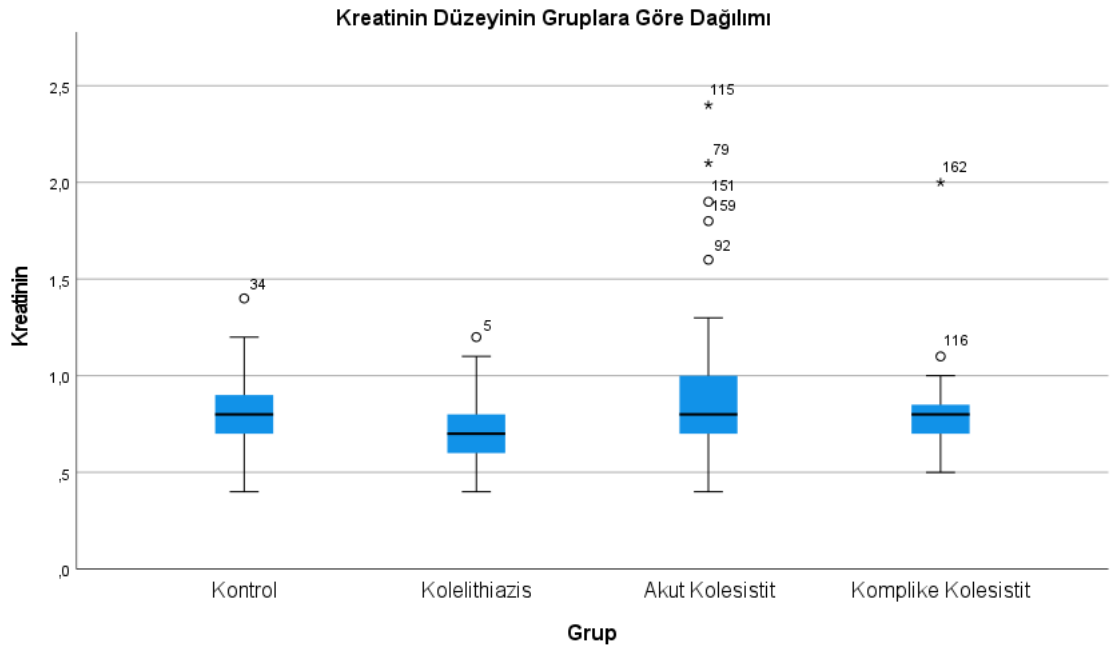
Şekil 15. Bazofil, eozinofil ve granülosit sayılarının gruplara göre dağılımı

Hastaların MPV ortalamaları incelendiğinde komplike kolesistit grubunun ortalaması kontrol ve kolelithiazis gruplarından daha yüksek olarak gözlemlendi (sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,018$, Şekil 16). Hastaların RDW, MCV ve PDW ortancaları arasında istatistiki anlamlılık yaratacak farklılık gözlemlenmedi (sırasıyla $p=0,608$, $p=0,928$ ve $p=0,150$).



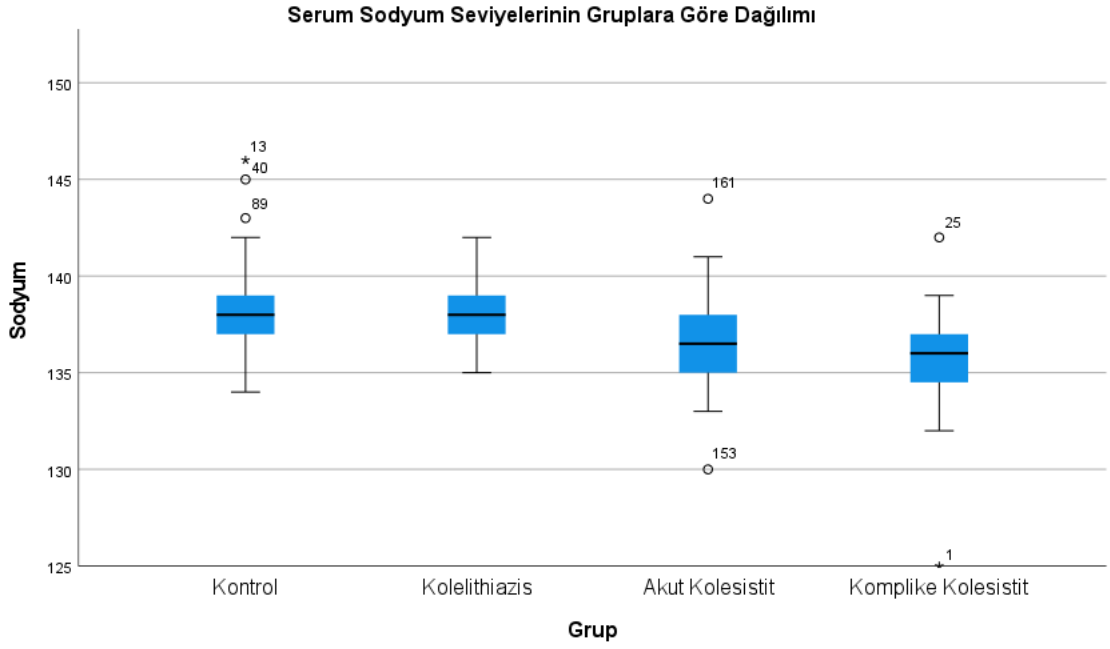
Şekil 16. Gruplara göre MPV dağılımı

Hastaların kreatinin, BUN, üre ve glukoz ortancaları karşılaştırıldığında dört değişken için de gruplar arasında farklılık gözlemlendi, ancak bu farklılık istatistik olarak anlamlı olmasına rağmen normal aralık içerisinde olmaları dolayısıyla klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmedi (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,015$; $p = 0,018$ ve $p = 0,001$) (Tablo 5, Tablo 6, Şekil 17).

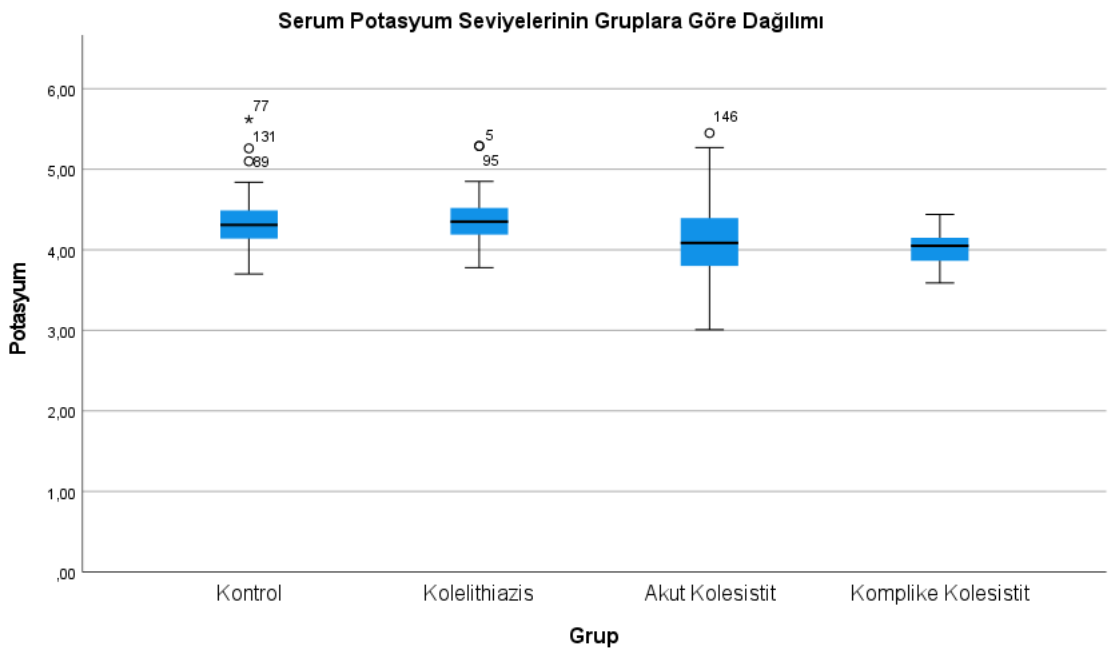


Şekil 17. Kreatinin düzeyinin gruplara göre dağılımı

Serum sodyum seviyeleri incelendiğinde akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarında kontrol ve kolelithiazis gruplarına göre daha düşük serum sodyum seviyeleri görülmekteydi ($p<0,001$; Şekil 18). Benzer şekilde yine akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarının serum potasyum seviyeleri kontrol ve kolelithiazis gruplarına göre daha düşük izlenmişti ($p<0,001$; Şekil 19). Serum kalsiyum seviyeleri arasında istatistiki anlamlı farklılık gözlemlenemedi ($p=0,719$; Tablo 5, Tablo 6).

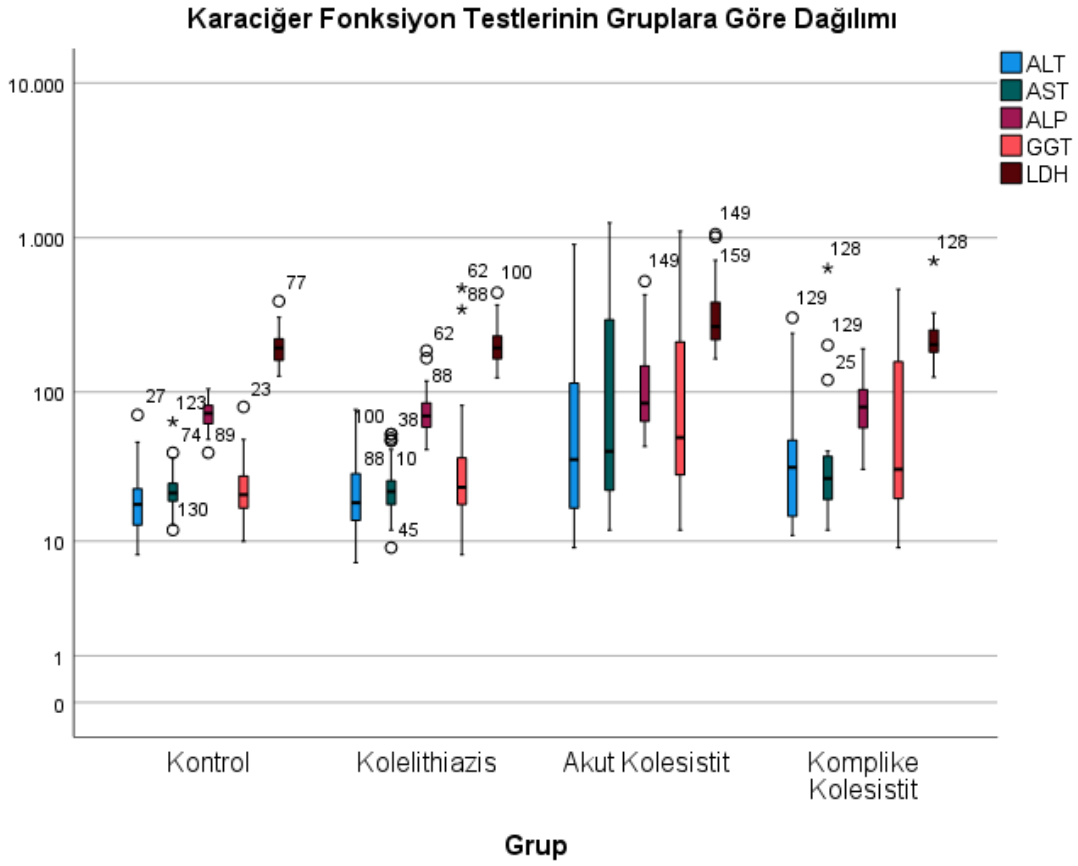


Şekil 18. Serum sodyum seviyelerinin gruplara göre dağılımı



Şekil 19. Serum potasyum seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Hastaların ALT, AST, ALP, GGT ve LDH düzeyleri değerlendirildiğinde tüm değişkenler için Kontrol ve Kolelithiazis grupları arasında istatistiki anlamlı farklılık olmadığı ve değerlerin normal aralıkta olduğu gözlemlenmiştir (sırasıyla $p=0,481$; $p=0,573$; $p=0,924$; $p=0,181$; $p=0,720$; Tablo 7, Şekil 20). Akut kolesistit grubunda bu karaciğer fonksiyon testlerinin hepsinin kontrol ve kolelithiazis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ve komplike kolesistit grubu ile arasında LDH dışında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlenmiştir, serum LDH düzeyi akut kolesistit grubunda $266,5 \pm 163,5$ mg/dL iken, komplike kolesistit grubunda 204 ± 71 mg/dL ile daha düşük gözlemlenmiştir (LDH için $p=0,013$; diğer sonuçlar için Tablo 8).



Şekil 20. Karaciğer fonksiyon testlerinin gruplara göre dağılımı

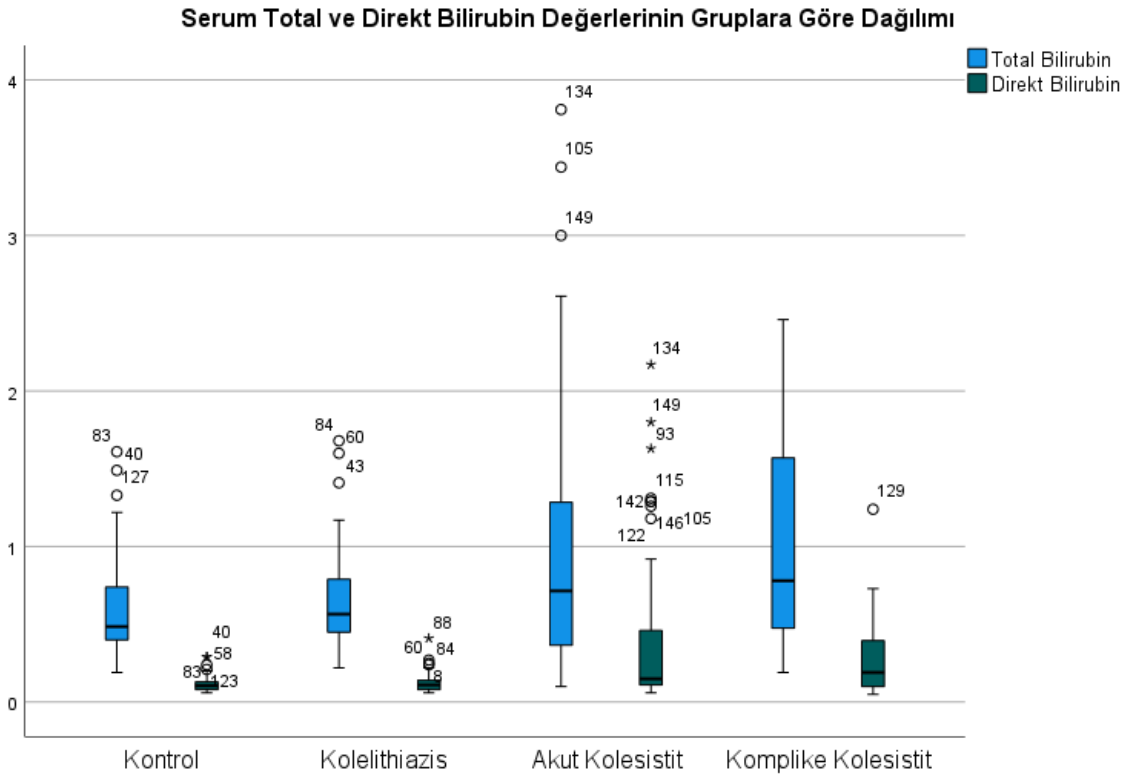
Tablo 7. Karaciğer fonksiyon testleri, albumin, bilirubin, kreatinin ve inflamasyon ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi ve tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=175)	Tek Değişkenli Analiz					İstatistiksel Anlamlılık
		Kontrol (n=54)	Kolelithiazis (n=54)	Akut Kolesistit (n=52)	Komplike Kolesistit (n=15)		
ALT	21 (7-906)	18 (8-71)	18,5 (7-77)	36 (9-906)	32 (11-304)	<0,001	
AST	23 (9-1250)	21,5 (12-64)	22 (9-53)	41 (12-1250)	27 (12-635)	<0,001	
ALP	75 (31-524)	72,5 (40-105)	70 (42-186)	84,5 (44-524)	80 (31-191)	0,010	
GGT	26 (8-1104)	21 (10-80)	23,5 (8-473)	50,5 (12-1104)	31 (9-465)	<0,001	
LDH	207±88	194±61	193,5±66	266,5±163,5	204±71	<0,001	
Total Bilirubin	0,6 (0,1-3,81)	0,49 (0,19-1,61)	0,56 (0,22-1,68)	0,72 (0,1-3,81)	0,78 (0,19-2,46)	0,079	
Direkt Bilirubin	0,11 (0,05-2,17)	0,11 (0,06-0,29)	0,11 (0,06-0,41)	0,15 (0,06-2,17)	0,19 (0,05-1,24)	<0,001	
Amilaz	68 (23-223)	67,5 (35-199)	70,5 (30-198)	68,5 (23-169)	60 (23-223)	0,636	
Lipaz	23 (2-359)	22 (2-112)	19,5 (4-129)	25 (6-359)	19 (2-232)	0,295	
Albumin	4,2±0,4	4,2±0,4	4,35±0,4	4,2±0,4	4,2±0,4	0,016	
Total Protein	7,14±0,45	7,17±0,43	7,2±0,43	7,03±0,47	7,19±0,45	0,226	
CK	85±56	97 (29-328)	78,5 (13-330)	88,5 (26-626)	65 (25-580)	0,132	
CRP	3,13 (3,13-236)	3,13 (3,13-18,8)	3,13 (3,13-33,7)	10,05 (3,13-236)	17,8 (3,13-236)	<0,001	
CAR	0,8 (0,63-59)	0,75 (0,63-4,27)	0,76 (0,65-7,49)	2,27 (0,71-59)	4,14 (0,71-59)	<0,001	
NLR	2,35 (0,77-58,32)	1,86 (0,77-3,74)	2,2 (1,06-9,41)	4,15 (1,22-58,32)	4,42 (1,09-26,47)	<0,001	
Kalprotektin (ng/mL)	11,42 (1,7-63,58)	6,01 (3,5-20,13)	5,41 (1,7-28,07)	16,59 (3,25-63,58)	27,84 (15,26-61,3)	<0,001	

Tablo 8. Karaciğer fonksiyon testleri, albumin, bilirubin, kreatin kinaz ve inflamasyon ilişkili değişkenlerin post-hoc analiz ile ikili gruplar arasında değerlendirilmesi

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz	Post-hoc Analiz					
		Kontrol - Kolelithiazis	Kontrol - Akut Kolesistit	Kontrol - Komplike Kolesistit	Kolelithiazis - Akut Kolesistit	Kolelithiazis - Komplike Kolesistit	Akut Kolesistit - Komplike Kolesistit
ALT	<0,001	0,481	<0,001	0,064	<0,001	0,166	0,239
AST	<0,001	0,573	<0,001	0,120	<0,001	0,237	0,128
ALP	0,010	0,924	0,004	0,390	0,003	0,357	0,298
GGT	<0,001	0,181	<0,001	0,008	<0,001	0,074	0,285
LDH	<0,001	0,720	<0,001	0,223	<0,001	0,326	0,013
Total Bilirubin	0,079						
Direkt Bilirubin	<0,001	0,612	<0,001	0,023	<0,001	0,048	0,768
Amilaz	0,636						
Lipaz	0,295						
Albumin	0,016	0,884	0,009	0,180	0,006	0,151	0,688
Total Protein	0,226						
CK	0,132						
CRP (mg/dL)	<0,001	0,378	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,143
CAR	<0,001	0,681	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,323
NLR	<0,001	0,051	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,539
Kalprotektin (ng/mL)	<0,001	0,526	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,048

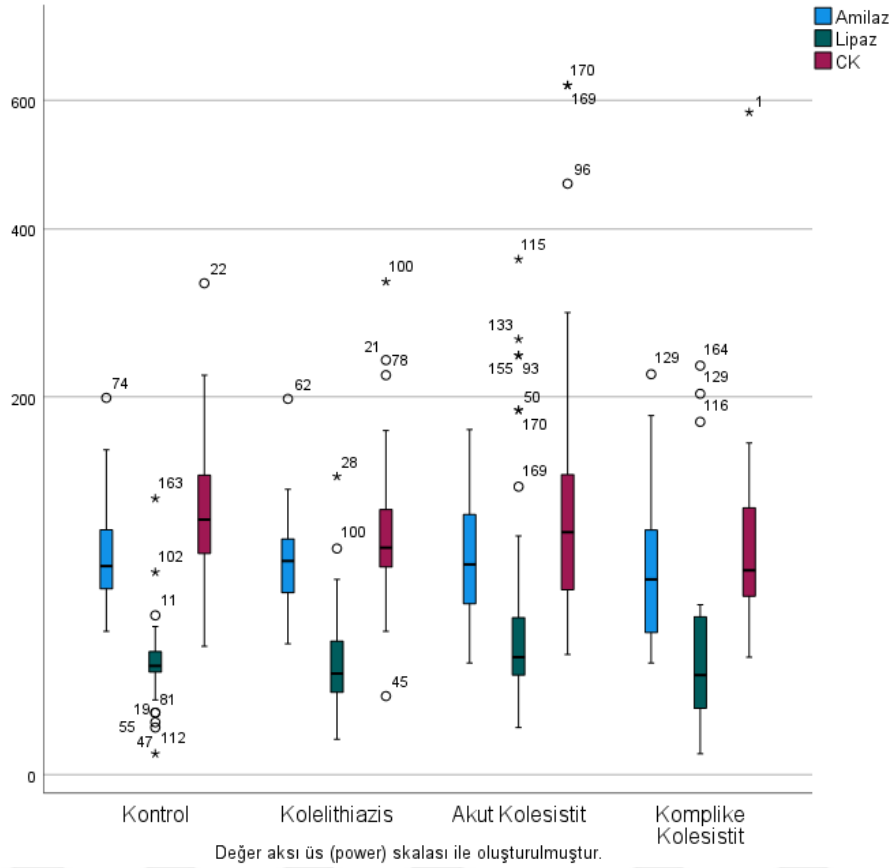
Hastaların bilirubin seviyeleri değerlendirildiğinde serum total bilirubin düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenemedi ancak serum direkt bilirubin düzeyleri arasında istatistiki anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla $p=0,079$ ve $p<0,001$). Akut kolesistit ve komplike kolesistit grubunda olan hastalarda kontrol ve kolelithiazis gruplarına göre direkt bilirubin daha yüksek olarak gözlenmekteydi (Tablo 8, Şekil 21).



Şekil 21. Serum total ve direkt bilirubin seviyelerinin gruplara göre dağılımı

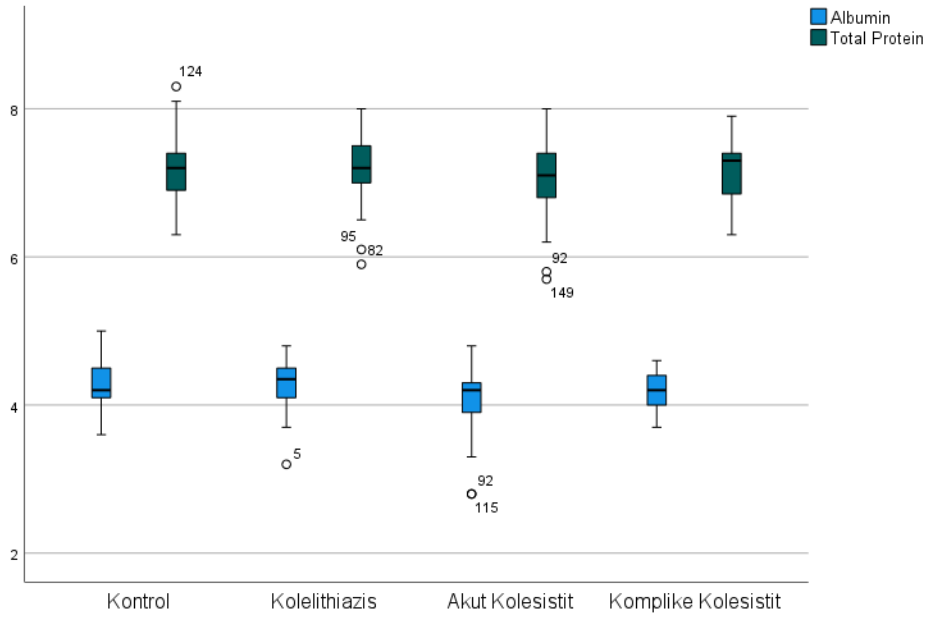
Hasta grupları arasında amilaz, lipaz, total protein ve kreatin kinaz düzeyleri arasında istatistiki anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0,636$; $p=0,295$; $p=0,226$; $p=0,226$ ve $p=0,132$; Tablo 7, Şekil 22). Albumin düzeyleri dağılımı incelendiğinde akut kolesistit grubu ile kontrol ve kolelithiazis grupları arasında istatistiki anlamlı farklılık gözlemlendi ancak bu fark istatistiki açıdan anlamlı olmakla birlikte klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmedi (sırasıyla $p=0,009$ ve $p<0,001$; Tablo 7, Tablo 8 ve Şekil 23).

Amilaz, Lipaz ve Kreatin Kinaz Değerlerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı



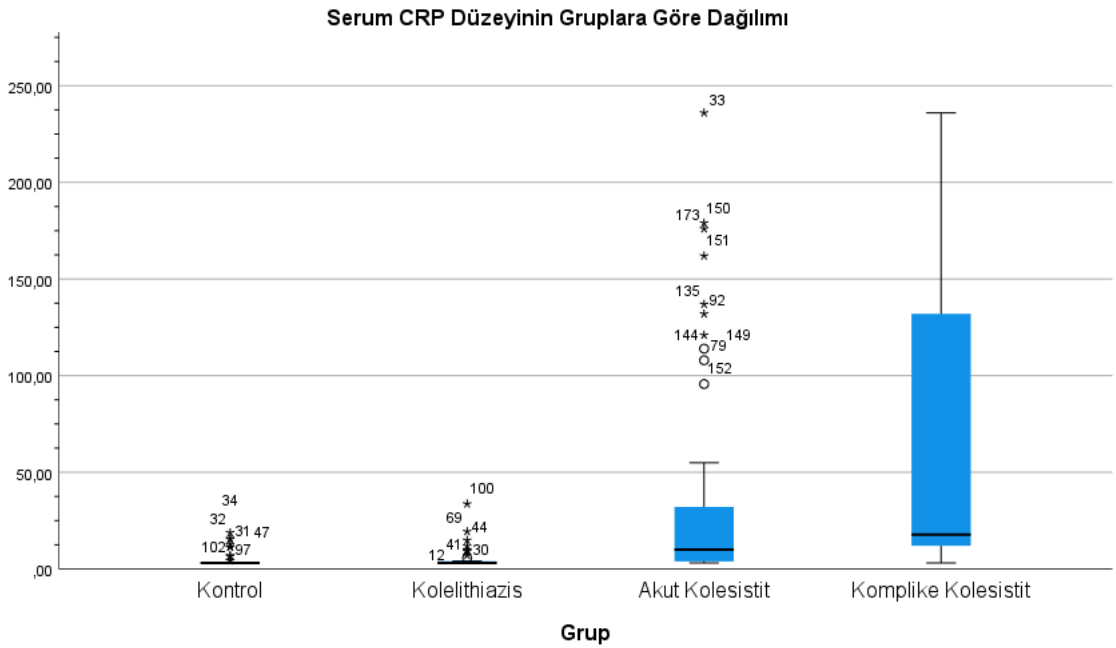
Şekil 22. Amilaz, lipaz ve kreatin kinaz değerlerinin gruplar arasında dağılımı

Serum Total Protein ve Albumin Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı



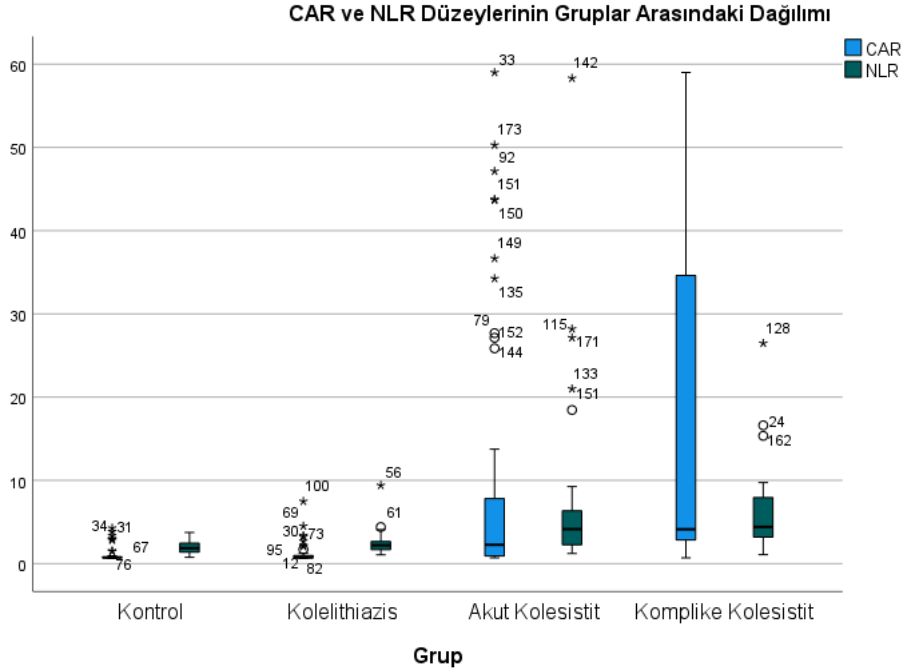
Şekil 23. Serum total protein ve albumin düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı

Grupların serum CRP düzeyi ortancaları değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiki anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Kontrol grubunun serum CRP düzeyi ortancası 3,13 (3,13-18,8) mg/dL, kolelithiazis grubunun CRP düzeyi ortancası 3,13 (3,13-33,7) mg/dL olarak hesaplanmıştır. Akut kolesistit CRP düzeyi ortancası 10,05 (3,13-236) mg/dL, komplike kolesistit düzeyindeki ise 17,8 (3,13-236) mg/dL olarak bulunmuştur. Akut kolesistit ile komplike kolesistit ve kontrol ile kolelithiazis grupları içerisinde anlamlı farklılık olmayıp, akut kolesistit ve komplike kolesistit hastalarında serum CRP düzeyleri anlamlı ölçüde diğer iki gruba daha yüksek bulunmuştur (Tablo 8, Şekil 24).



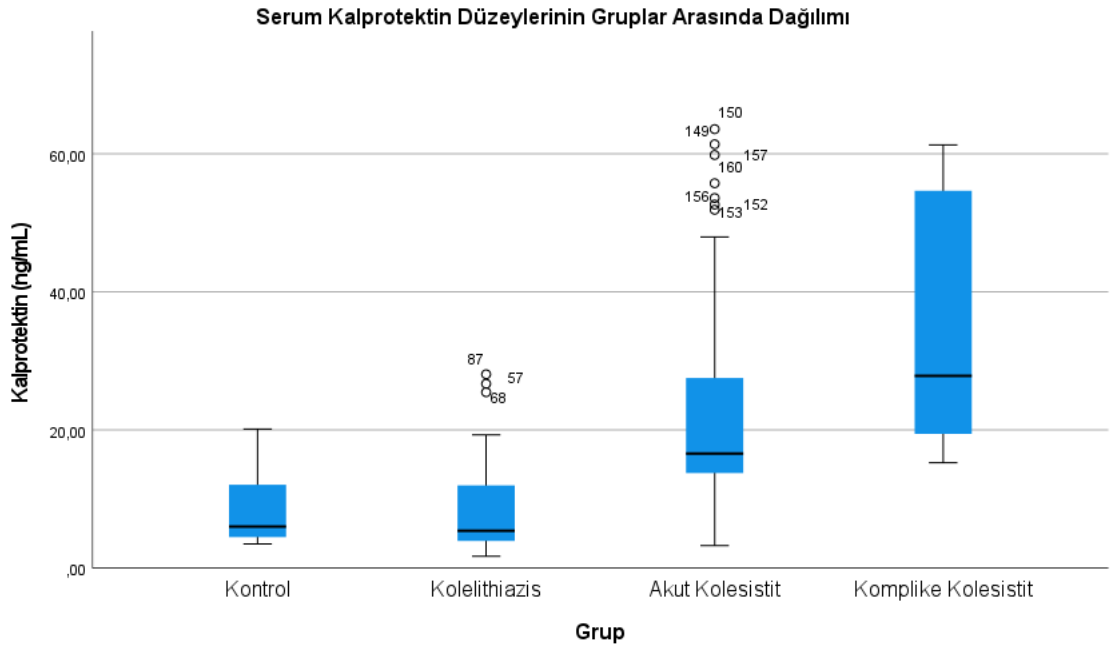
Şekil 24. Serum CRP düzeyinin gruplara göre dağılımı

CRP-albumin oranı (CAR) ve NLR de CRP ile benzer şekilde akut kolesistit ve komplike kolesistit olan hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek olarak gözlemlenmekte ve kolesistit grupları içerisinde anlamlı farklılık teşkil etmemekteydi (Tablo 7, Tablo 8 ve Şekil 25).



Şekil 25. CAR ve NLR düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı

Çalışma grupları arasında kalprotektin düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunun kalprotektin ortancası 6,01 (3,5-20,13) ng/mL, kolelithiazis grubunun ortancası 5,41 (1,7-28,07) ng/mL, akut kolesistit grubununki 16,59 (3,25-63,58) ng/mL ve komplike kolesistit grubunun serum kalprotektin düzeyi ortancası 27,84 (15,26-61,3) ng/mL olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). İkili grup analizleri ile farklılığın kaynağı incelendiğinde kontrol ve kolelithiazis grupları arasında farklılık olmadığı, kontrol ve akut kolesistit, kontrol ve komplike kolesistit, kolelithiazis ve akut kolesistit, kolelithiazis ve komplike kolesistit, akut kolesistit ve komplike kolesistit karşılaştırmalarında anlamlı farklılık gösterdiği gözlemlendi (sırasıyla $p = 0,526$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ ve $p = 0,048$, Şekil 26). WBC, nötrofil sayısı, CRP, CAR ve NLR'nin komplike kolesistit ve akut kolesistit grupları arasında istatistiki anlamlı farklılık göstermediği ve komplikasyon ayırımında kullanılamayacağı görülmekte iken kalprotektinin bu iki grup arasında farklılık gösterdiği ve yol gösterici olabileceği izlendi.

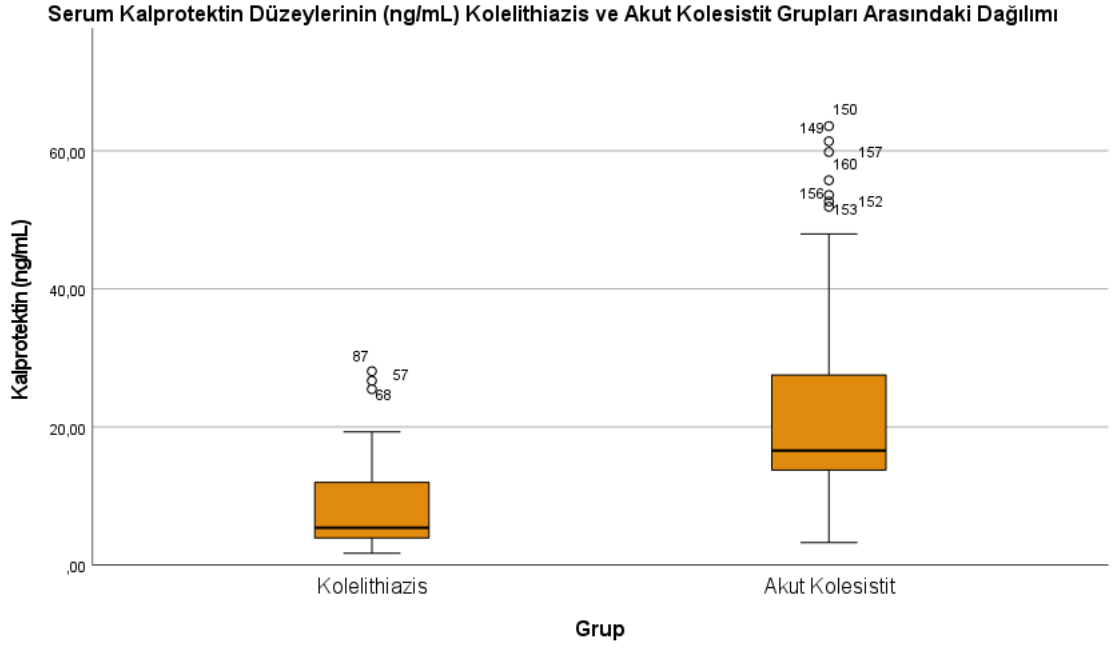


Şekil 26. Serum kalprotektin düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı

4.4 Serum Kalprotektin Düzeyi ve İnflamasyon İlişkili Belirteçlerin Akut Kolesistit Tanısının Konulmasındaki Değeri

Kolelithiazisi olan ve akut kolesistit olan hastalar yaş ortancaları açısından incelendiğinde, kolelithiazis grubu için medyan yaş 51 ± 23 yıl iken, akut kolesistit grubu için medyan yaş $56,5 \pm 33$ yıl olup akut kolesistit grubununki anlamlı olarak daha yüksek olarak gözlemlenmiştir ($p=0,030$). Cinsiyet dağılımı ve ek hastalık varlığı açısından değerlendirme yapıldığında iki grup arasında farklılık gözlemlenmemiştir (sırasıyla $p=0,581$ ve $p=0,238$)(Tablo 1, Tablo 2, Şekil 1).

Kolelithiazis grubunun serum kalprotektin düzeyi ortancası $5,41$ ($1,7-28,07$) ng/mL olarak bulunmuş, akut kolesistit grubununki ise $16,59$ ($3,23-63,58$) ng/mL olarak anlamlı biçimde daha yüksek olarak gözlemlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 7, Tablo 8, Şekil 27).



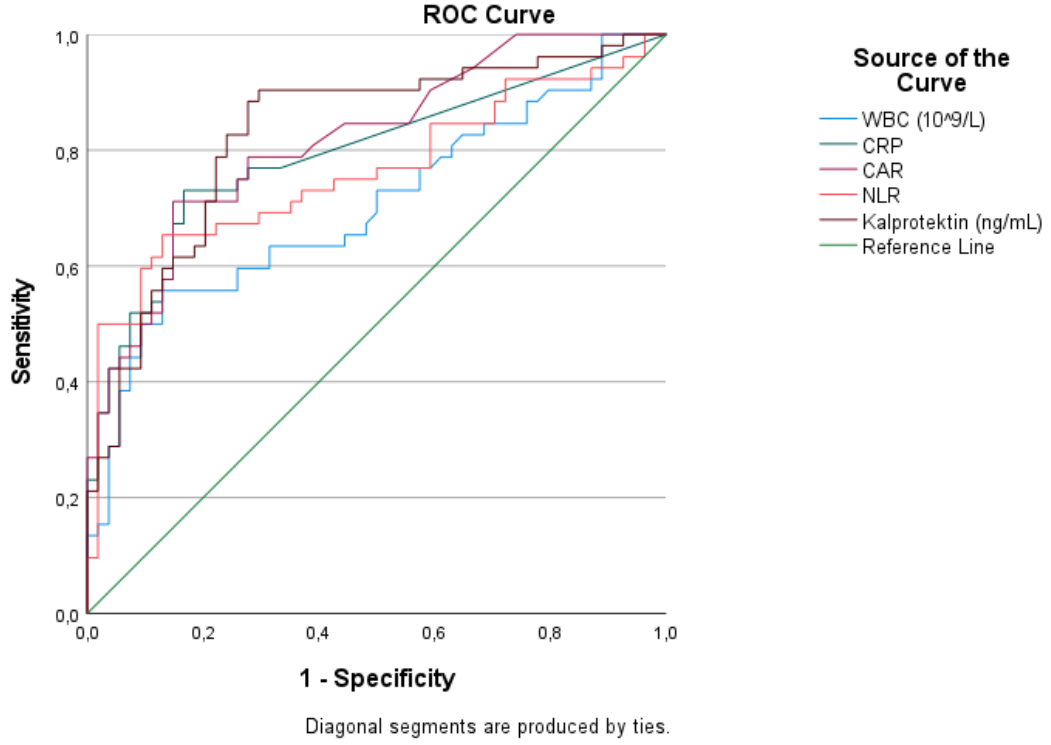
Şekil 27. Serum kalprotektin düzeylerinin (ng/mL) kolelithiazis ve akut kolesistit grupları arasındaki dağılımı

Yaş, cinsiyet, ek hastalıklar ve serum kalprotektin seviyesinin ortak değişkenler olarak dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, gruplar arasında cinsiyet ve BMI açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,784$ ve $p=0,052$). Ek hastalıkların analizlerinde de istatistiki anlamlılık görülmemekteydi (Tablo 9). Yaş tek değişkenli analizde anlamlılık gösterse de çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirmiştir ($p=0,239$). Çok değişkenli binomial lojistik regresyon modeli vakaların %81,1'ini doğru bir şekilde sınıflandırmıştır (Nagelkerke $R^2=0,523$; $p<0,001$). Serum kalprotektin düzeyi, çok değişkenli analizde ilişkili değişken etkileşimlerine göre düzenleme yapıldıktan sonra bile akut kolesistit tanısında bağımsız prediktif değer olarak gücünü korumuştur ($Exp(B)$ ve %95 CI=1,174 (1,085-1,270), $p=0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Akut kolesistit tanısında çok değişkenli binomial lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Çok Değişkenli Binomial Lojistik Regresyon Analizi				
	Wald	İstatistiki Anlamlılık	Exp(B)	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	1,386	0,239	1,025	0,983	1,069
BMI	3,769	0,052	0,876	0,766	1,001
Cinsiyet(Kadın)	0,075	0,784	0,857	0,284	2,586
Hipertansiyon(Var)	0,785	0,376	0,539	0,137	2,117
Diabetes Mellitus(Var)	0,109	0,741	1,399	0,191	10,262
Astım(Var)	0,112	0,738	1,348	0,234	7,762
KOAH(Var)	0,022	0,883	0,797	0,039	16,169
KKY(Var)	0,128	0,721	0,610	0,041	9,169
KBH(Var)	0,000	0,999	0,000	0,000	0,000
KAH(Var)	0,573	0,449	0,502	0,084	2,986
Kalprotektin	16,011	0,001	1,174	1,085	1,270

Kolelithiazis grubu ile akut kolesistit grubunu ayırt edebilmek amacıyla WBC, CRP, CAR, NLR ve serum kalprotektin seviyelerinin optimal eşik değerlerini bulmak için ROC analizinde eğri altında kalan alan ve Youden indeksi hesaplandı. Eğri altında kalan alan WBC için 0,703 (0,051), CRP için 0,793 (0,045), CAR için 0,818 (0,040), NLR için 0,763 (0,048) ve serum kalprotektin düzeyi için 0,829 (0,041) olarak hesaplandı (tüm ROC analizleri için $p < 0,001$, Şekil 28).



Şekil 28. Kolelithiazis ve akut kolesistit ayırımında değişkenlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Akut kolesistit tanısında optimal WBC eşik değeri %55,80 duyarlılık, %87 özgüllük, %80,60 pozitif prediktif değer, %67,10 negatif prediktif değer ve %71,69 test doğruluğu ile 9,145 olarak belirlenmiştir (OO 8,466, %95 GA 3,227-22,207, $p<0,001$). En uygun serum CRP eşik değeri ise %73,10 duyarlılık, %83,30 özgüllük, %80,90 pozitif prediktif değer, %76,30 negatif prediktif değer ve %78,30 test doğruluğu ile 4,305 olarak belirlenmiştir (OO 13,571, %95 GA 5,290-34,818, $p<0,001$). Bu değer CAR için %71,20 duyarlılık, %85,20 özgüllük, %82,20 pozitif prediktif değer, %75,40 negatif prediktif değer ve %78,30 test doğruluğu ile 1,3074 olarak bulunmuştur (OO 14,183, %95 GA 5,425-37,081, $p<0,001$).

NLR açısından optimal eşik değeri %65,40 duyarlılık, %87 özgüllük, %82,90 pozitif prediktif değer, %72,30 negatif prediktif değer ve %76,41 test doğruluğu ile 3,3211 olarak belirlenmiştir (OO 12,683, %95 GA 4,768-33,732, $p<0,001$). Akut kolesistit tanısının koyulmasında en uygun serum kalprotektin eşik değeri ise %90,40 duyarlılık, %70,40 özgüllük, %74,60 pozitif prediktif değer, %88,40 negatif prediktif

değer ve %80,18 test doğruluğu ile 8,7253 olarak belirlenmiştir (OO 22,325, %95 GA 7,495-66,495, $p<0,001$).

WBC'nin $9,145 \times 10^9/L$ ve üzerinde olması hastanın akut kolesistit grubuna ait olma olasılığını yaklaşık 7,5 kat arttırmaktaydı. CRP'nin 4,305 mg/dL ve üzerinde olması ise bu olasılığı yaklaşık 12,6 kat arttırmaktaydı. Bu olasılık CAR 1,3074 ve üzerinde olduğunda yaklaşık 13,1 kat, NLR 3,3211 ve üzerinde olduğunda yaklaşık 11,7 kat arttırmaktaydı. Serum kalprotektin düzeyinin 8,7253 ng/mL ve üzerinde olması ise hastanın akut kolesistit grubuna ait olma olasılığını yaklaşık 21,3 kat arttırmaktaydı. Bu değerler içerisinde eğri altında kalan alan, sensitivite, negatif prediktif değer, test kesinliği ve olasılık oranı açısından serum kalprotektin düzeyinin diğer laboratuvar parametrelerinden daha başarılı olduğu görülmüştür.

Test kesinliğini ve tahmin gücünü arttırmak açısından CRP ve serum kalprotektin düzeylerinin eşik değerleri birlikte kullanıldığında (hem CRP hem de kalprotektin eşik değerinin geçilmesi) ise %71,20 duyarlılık, %98,10 özgüllük, %97,40 pozitif prediktif değer, %77,90 negatif prediktif değer ve %84,90 test kesinliği ile hastanın akut kolesistit grubunda olma olasılığını yaklaşık 130 kat arttırmaktaydı (OO 130,733, %95 GA 16,541-1033,278, $p<0,001$, Tablo 10).

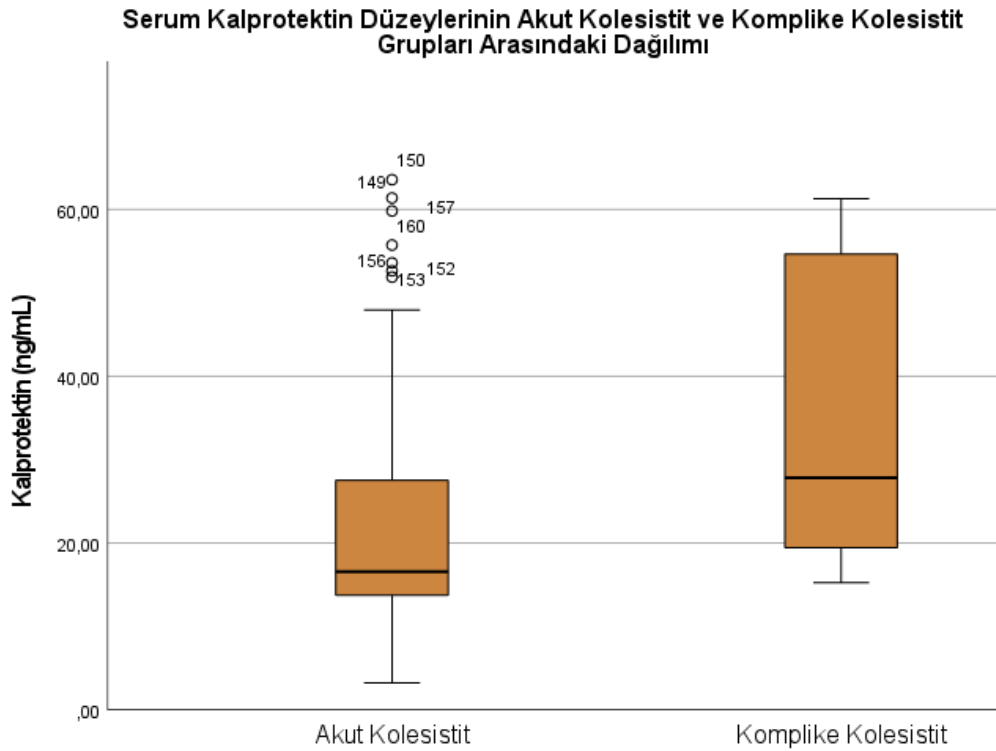
Tablo 10. Kolelithiazis ve akut kolesistit gruplarının ayrımında değişkenlerin eşik değerleri ve tanısal güçleri

Değişkenler	Eşik Değeri	Tanısal Değerler					ROC Analizi				Olasılık Oranı		
		Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Kesinlik	Alan (SH)	95%GA	p	Olasılık Oranı	95%GA	p	
WBC	9,145	55,80%	87,00%	80,60%	67,10%	71,69%	0,703 (0,051)	0,602-0,804	<0,001	8,466	3,227-22,207	<0,001	
CRP	4,305	73,10%	83,30%	80,90%	76,30%	78,30%	0,793 (0,045)	0,706-0,881	<0,001	13,571	5,290-34,818	<0,001	
CAR	1,3074	71,20%	85,20%	82,20%	75,40%	78,30%	0,818 (0,040)	0,739-0,897	<0,001	14,183	5,425-37,081	<0,001	
NLR	3,3211	65,40%	87,00%	82,90%	72,30%	76,41%	0,763 (0,048)	0,668-0,857	<0,001	12,683	4,768-33,732	<0,001	
Kalprotektin	8,7253	90,40%	70,40%	74,60%	88,40%	80,18%	0,829 (0,041)	0,749-0,909	<0,001	22,325	7,495-66,495	<0,001	
CRP + Kalprotektin +		71,20%	98,10%	97,40%	77,90%	84,90%				130,733	16,541-1033,278	<0,001	

4.5 Serum Kalprotektin Düzeyinin ve İnflamasyon İlişkili Belirteçlerin Komplike Kolesistit Öngörüsündeki Değeri

Akut kolesistit ve komplike kolesistit olan hasta grupları yaş ortancaları açısından incelendiğinde, akut kolesistit grubu için medyan yaş $56,5 \pm 33$ yıl iken, komplike kolesistit grubu için medyan yaş 53 ± 27 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p=0,593$, Şekil 1). Cinsiyet dağılımı ve ek hastalıklar açısından değerlendirme yapıldığında da iki grup arasında farklılık gözlemlenmemiştir (sırasıyla $p=0,072$ ve $p=0,238$, Tablo 1 ve Tablo 2).

Akut kolesistit grubunun serum kalprotektin ortalaması $16,59$ ($3,25-63,58$) ng/mL, komplike kolesistit grubunun ortalaması ise $27,84$ ($15,26-61,3$) ng/mL olarak bulunmuş ve komplike kolesistit grubundaki hastaların serum kalprotektin ortalaması anlamlı biçimde daha yüksek olarak gözlemlenmiştir ($p=0,048$, Tablo 7, Tablo 8, Şekil 29).



Şekil 29. Serum kalprotektin düzeylerinin akut kolesistit ve komplike kolesistit grupları arasındaki dağılımı

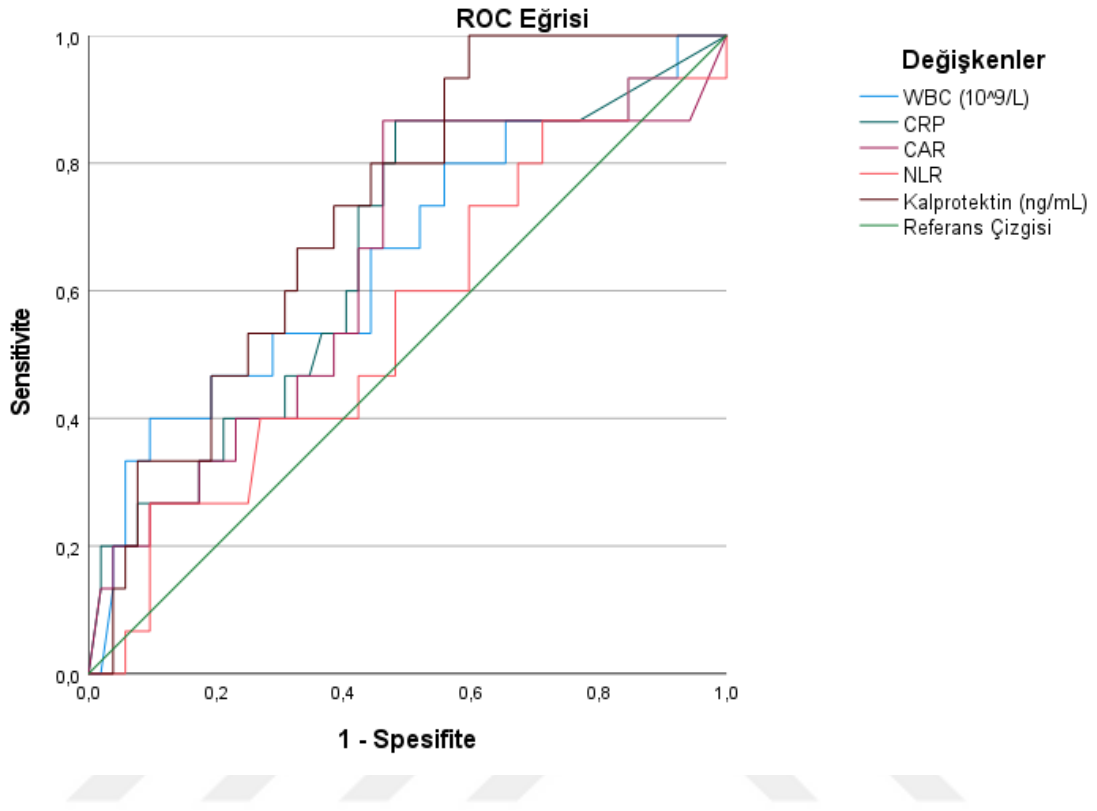
Komplike kolesistit tespitinde yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, ultrasonografik duvar kalınlığı ve serum kalprotektin seviyesinin ortak değişkenler olarak dahil edildiği çok değişkenli binomial lojistik regresyon analizinde, gruplar arasında yaş cinsiyet ve BMI açısından anlamlılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,730$, $p=0,790$ ve $p=0,490$). Ek hastalıkların analizlerinde de istatistiki anlamlılık görülmemektedir (Tablo 11). Ultrasonografik duvar kalınlığı da çok değişkenli analizde istatistiki anlamlılık göstermemektedir ($p=0,272$). (Tablo 11). Çok değişkenli binomial lojistik regresyon modeli vakaların %85,1'ini doğru bir şekilde sınıflandırmıştır (Nagelkerke $R^2 = 0,295$, $p=0,042$). Serum kalprotektin düzeyi, çok değişkenli analizde ilişkili değişken etkileşimlerine göre düzenleme yapıldıktan sonra bile komplike kolesistit tahmininde bağımsız prediktif değer olarak gücünü korumuştur ($\text{Exp(B)} \text{ \%95 GA} = 1,041$ (1,001-1,081), $p<0,042$).

Tablo 11. Komplike kolesistit öngörüsünde çok değişkenli binomial lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Çok Değişkenli Binomial Lojistik Regresyon Analizi				
	Wald	İstatistiki Anlamlılık	Exp(B)	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	0,119	0,730	0,990	0,935	1,048
BMI	0,071	0,790	1,029	0,832	1,274
Cinsiyet(Kadın)	0,477	0,490	1,702	0,376	7,693
Hipertansiyon(Var)	0,468	0,494	0,472	0,055	4,058
Diabetes Mellitus(Var)	0,214	0,644	0,430	0,012	15,389
Astım(Var)	0,000	0,999	0,000	0,000	0,000
KOAH(Var)	0,328	0,567	0,410	0,019	8,673
KKY(Var)	0,000	0,999	0,000	0,000	0,000
KBH(Var)	0,363	0,547	0,348	0,011	10,768
KAH(Var)	0,001	0,977	0,969	0,115	8,196
Ultrasonografik Duvar Kalınlığı (mm)	1,205	0,272	1,321	0,804	2,172
Kalprotektin (ng/mL)	4,128	0,042	1,041	1,001	1,081

Komplike kolesistit grubu ile akut kolesistit grubunu ayırt edebilmek amacıyla WBC, CRP, CAR, NLR ve serum kalprotektin seviyelerinin optimal eşik değerlerini bulmak için ROC analizinde eğri altında kalan alanlar ve Youden indeksleri hesaplandı. Eğri altında kalan alan WBC için 0,655 (0,085), CRP için 0,658 (0,080), CAR için 0,637 (0,085), NLR için 0,555 (0,085) olarak hesaplandı ancak ayırım yapma açısından istatistiki anlamlılık sağlanmamaktaydı (sırasıyla $p=0,069$; $p= 0,063$; $p=0,108$ ve $p=$

0,518; Tablo 12). Serum kalprotektin düzeyi için eğri altındaki alan 0,727 (0,066) ile istatistiki anlamlı olarak gözlemlendi ($p=0,008$; Şekil 30).



Şekil 30. Kolelithiazis ve akut kolesistit ayırımında değişkenlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Komplike kolesistit prediksyonunda optimal serum kalprotektin eşik değeri %98,51* duyarlılık, %40,40 özgüllük, %32,60 pozitif prediktif değer, %98,51* negatif prediktif değer ve %98,51 test doğruluğu ile 15,2034 ng/mL olarak belirlenmiştir (OO 21,159*, %95 GA 1,200-372,837, $p=0,008$, *Haldane Anscombe yöntemi ile yaklaşık değerler hesaplanmıştır). Serum kalprotektin düzeyinin 15,2034 ng/mL ve üzerinde olması hastanın kolesistit atağı esnasında komplike kolesistit görülme olasılığını yaklaşık 20,1 kat arttırmaktaydı (Tablo 12). Komplikasyon tahmini açısından test kesinliğini ve tahmin gücünü arttırmak amacıyla serum kalprotektin düzeyi eşik değeri ve defans varlığı birlikte kullanılması ise %66,70 duyarlılık, %98,10* özgüllük, %98,10* pozitif prediktif değer, %91,20 negatif prediktif değer ve %92,53 test kesinliği ile hastanın komplike kolesistit grubunda olma olasılığını yaklaşık 200 katına çıkarmaktaydı (OO 200,454*;

%95 GA 10,284-3907,120; $p < 0,001$; Tablo 12, *Haldane Anscombe yöntemi ile yaklaşık değerler hesaplanmıştır).



Tablo 12. Akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarını ayırt etmek için değişkenlerin kesme noktaları ve tanısal değerleri
*: Haldane-Anscombe yöntemi ile yaklaşık değer belirlenmiştir

Değişkenler	Eşik Değeri	Tanısal Değerler				ROC Analizi				Olasılık Oranı		
		Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Kesinlik	Alan (SH)	95%GA	p	Olasılık Oranı	95%GA	p
WBC	x						0,655 (0,085)	0,489-0,821	0,069			
CRP	x						0,658 (0,080)	0,501-0,816	0,063			
CAR	x						0,637 (0,085)	0,471-0,803	0,108			
NLR	x						0,555 (0,085)	0,389-0,721	0,518			
Kalprotektin	15,2034	98,51%*	40,40%	32,60%	98,51%*	53,73%	0,727 (0,066)	0,599-0,855	0,008	21,159*	1,200*_-372,837*	0,003
Kalprotektin + Defans +		66,70%	98,10%*	98,10%*	91,20%	92,53%				200,454*	10,284-3907,120*	<0,001

5. TARTIŞMA

Çalışmamız gösterdi ki serum kalprotektin seviyesi akut kolesistit tanısında günlük pratikte yer alan kan sonuçlarından daha başarılı bir şekilde akut kolesistit tahmini yapabilmekte ve rutin laboratuvar tanı araçlarının yetersiz kaldığı komplikasyon öngörüsünde başarılı olarak potansiyel vaat etmektedir. Diğer belirteçler ve muayene bulguları ile kullanıldığında ise tanı koyduruculuğu en üst seviyeye ulaşmaktadır.

Akut kolesistit, safra taşı hastalığının en sık görülen komplikasyonudur ve genellikle olarak semptomatik safra taşı öyküsü olan hastalarda gelişir. Literatürde çok değişken değerler yer almakla birlikte genel olarak, akut kolesistit karın ağrısı ile başvuran tüm hastaların %3-10'unu oluşturur (152). Çalışmalar yıllık insidansın 100.000 kişide 30-70 vaka olduğunu göstermektedir (39). İnsidans yaşla birlikte artar, 40'lı ve 50'li yaşlarda en yüksek seviyelere ulaşır (152). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak akut kolesistit geçiren hastaların yaş ortancası 50-60 yaş aralığında gözlemlenmekteydi.

Kadınların akut kolesistit geçirme olasılığı, özellikle 50 yaşına kadar, erkeklere kıyasla 2-3 kat daha fazladır (39,46). Kadınlar, hormonal etkiler nedeniyle akut kolesistit ve safra kesesi taşlarına karşı daha hassastır. Östrojen, safra kanallarını kaplayan epitel hücreleri olan kolanjiyositlerin proliferatif ve sekretuar aktivitelerini modüle ederek kolesistit gelişimini etkileyebilir (153). Östrojen safra akışında azalmaya ve safra asidinde birikime yol açarak intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaza yol açabilmektedir ve bu da akut kolesistit gelişiminde rol oynar (154). Özellikle hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı sırasında östrojen, safrada kolesterol salgılanmasını artırarak kristalleşmesini ve taş oluşturmasını daha olası hale getirir (155). Ayrıca, kadınlarda daha sık görülen obezite ve hızlı kilo değişimi gibi faktörler de bu risk artışına katkıda bulunmaktadır (155). Mekanizma tam olarak anlaşılamamış olsa da bu hormonal ve diğer faktörlerin etkileşimi, kadınları safra taşı oluşumuna ve ardından safra kesesinde iltihaplanmaya önemli ölçüde yatkın hale getirmektedir (156). Bizim çalışmamızda da

akut kolesistit grubunda literatürdeki kadar belirgin olmamakla birlikte yaklaşık 2/3 E/K oranı ile benzer şekilde kadın hastalarda hakimiyet mevcuttu.

Akut kolesistitli hastalarda safra kesesi perforasyonu görülme sıklığı %2 ile %11 arasında değişmektedir (157,158). Safra kesesi komplikasyonları ve perforasyonu ile ilgili 1950'lerden günümüze kadar yapılan çalışmalarda perforasyonun ve komplike akut kolesistitin erkeklerde daha sık gözlemlendiği sıklıkla bildirilmektedir (157,159-161). Mentzer ve arkadaşları bu olguyu 1975 yılı kadar eski bir tarihte safra kesesi perforasyonunda 2,3:1 oran ile erkek baskınlığı olduğunu dökümanete ederek vurgulamıştır (161). Safra kesesi perforasyonu riskinin daha yüksek olduğu bir varyant olan amfizematöz kolesistit de erkek predominansı gösterir (157,159,160). Akut perforasyon için risk faktörleri arasında, ileri yaş ve yüksek beyaz kan hücresi sayısı gibi diğer faktörlerin yanı sıra erkek cinsiyet de yer almaktadır (160). Erkeklerde daha sık komplikasyon görülmesini açıklamak için ortaya sürülen teoriler içerisinde genellikle tıbbi bakım talep etme eşiğinin daha yüksek olması veya atipik semptom sunumu nedeniyle erkeklerde gecikmiş başvuru ve tanı yer almaktadır (162). Gecikmiş tanı, akut kolesistitin daha ileri aşamalara ilerlemesine olanak tanıyarak perforasyon gibi komplikasyon riskini artırır (162). Ayrıca, erkeklerde daha yaygın olan kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeler, akut kolesistitin şiddetini ve perforasyon dahil komplikasyon olasılığını artırmaktadır (163). Ayrıca, erkeklerde safra kesesi duvarının daha kalın olması ve safra kesesi boyutu ve şeklindeki farklılıklar gibi anatomik farklılıklar daha yüksek perforasyon riskine katkıda bulunabilir (164). Bizim hastalarımızda da akut kolesistitte kadın dominansı varken komplike kolesistitlerde bu oran tersine dönerek 2:1 erkek dominansı göstermekte ve literatür bulgularını desteklemektedir.

Literatürde BMI ile akut kolesistit arasındaki ilişkili farklı tekniklerle inceleyen ve belirgin bir pozitif korelasyon olduğunu öne süren birçok çalışma mevcuttur, ancak bununla birlikte, BMI ile akut kolesistit arasındaki ilişkinin evrensel olarak kabul görmediğini öne süren yazarlar da mevcuttur (165-181). Shrestha ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada akut kalkülöz kolesistit şiddetinin, özellikle obez kadın hastalarda artmış BMI ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (167). Obezite, safra kesesi taşları için olduğu kadar akut kolesistit gelişimi için de bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve daha yüksek vücut kitle indeksi, kolesistit gelişme

olasılığı ile bağlantılı olarak bulunmuştur (170,171,180). Ancak Chauhan ve ark. vücut kitle indeksi ve akut kolesistit şiddeti üzerine yapmış olduğu bir çalışmada ise arada korelasyon saptanamamıştır (182). Bizim çalışmamızda da Chauhan'ın çalışmasına benzer bir şekilde hastaların vücut kitle indeksleri değerlendirildiğinde komplikasyon, akut kolesistit ve kolelithiazis grupları arasında istatistiki anlamlı farklılık görülmemiştir.

Literatür incelendiğinde çeşitli sistemik hastalıklar akut kolesistit riskinde artış ile ilişkilidir. Akut kolesistit, DM, böbrek yetmezliği veya siroz gibi kronik hastalıkları olan hastalarda daha sık görülür (183). İnsülin direnci ve metabolik düzensizlikle karakterize olan diyabetin, safra taşı oluşumu ve kolesistit riskini önemli ölçüde arttırdığı literatürde gösterilmiştir (1,184-186). Diyabet, artmış akut kolesistit insidansı ile ilişkili bulunmuştur ve akut kolesistitli hastalarda daha yüksek mortalite oranları, preoperatif perforasyon, kardiyovasküler olaylar ve akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere kötü prognoz için bir risk faktörü olarak kabul edilir (184). Diyabetli hastalarda lipid metabolizması sıklıkla değişmektedir, bu da safrada kolesterol doyumunun artmasına ve kolesterol safra taşlarının gelişmesine yol açmaktadır (186). Ek olarak, diyabetle ilişkili otonom nöropati safra kesesi kontraktilesini bozarak stazı teşvik edebilir ve taş oluşumuna daha da yatkın hale getirebilir (187-190). Bizim çalışmamızda kolelithiazis grubunda DM insidansı daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık gözlemlenmemektedir.

Yaygın sistemik hastalıklar olan HT, KAH ve kalp yetmezliği de literatürde artmış akut kolesistit riski ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişkinin altında yatan kesin mekanizmalar tam olarak netliğe kavuşturulamamıştır (191). Özellikle kardiyak hastalığı olan hastalarda ve kardiyak girişimler sonrasında kolesistit görülebildiği literatürde raporlanmaktadır (192). Kardiyovasküler hastalıkların eşlik eden obezite, dislipidemi ve iskemi gibi ortak risk faktörleri yoluyla kolesistit patogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (193). Bozulmuş böbrek fonksiyonu ve metabolik bozukluklarla karakterize kronik böbrek hastalığı da safra bileşimindeki değişiklikler ve bozulmuş safra kesesi motilitesi nedeniyle, daha yüksek safra taşı görülme insidansı ve kolesistit prevalansı ile ilişkili olarak belirtilmektedir (183,194). Genel olarak, bu sistemik hastalıklar akut kolesistit riskinin artmasına katkıda bulunmakta ve safra kesesi ile ilgili semptomlarla başvuran hastalarda komorbiditelerin tanınması ve yönetilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda sistemik ek hastalıklar açısından gruplar arasında

istatistiki anlamlı farklılık gözlemlenmemesi bu hastalıkların etkisinin süreç ve karşılaştırmalar üzerine olan etkisini minimuma indirmiş ve karşılaştırılan parametrelerin daha net değerlendirilmesini sağlamıştır.

Akut kolesistit tanısı, lokal ve sistemik semptomlar da dahil olmak üzere birden fazla inflamasyon belirtisinin varlığı ve tanısal görüntüleme doğrulaması ihtiyacı nedeniyle zordur (195). Akut kolesistitin yalnızca klinik bulgularla güvenle teşhis edilmesi bazen zor olabilir ve laboratuvar ve görüntüleme teknikleri ek teknikler büyük önem taşır (195). Murphy işareti gibi patognomonik ve akut kolesistit özdeşleşmiş bir muayene bulgusu için bile literatürde farklı test kesinlik oranı ve %20'den %90'a varan değişken sensitivite değerleri mevcuttur (62,196). Genel kaide olarak pozitif bir Murphy belirtisinin kolesistit olasılığını arttırdığı, negatif olmasının ise olasılığı azalttığı kabul görmekte birlikte, akut kolesistit tanısını tek başına koydurmak veya ekarte etmek için duyarlılık ve özgüllükten yoksun olduğu bazı yazarlar tarafından tartışılmaktadır (196). Çalışmamızda akut kolesistit grubundaki hastaların %90,38'inde Murphy bulgusunun bulunduğunu gözlemlemiş olmamızın, Murphy bulgusunun kolelithiazisi olan hastaların ayırımında tanıdaki değerinin literatürde daha olumlu bir bakış açısına sahip yazarlar ile örtüşüğünü gösterdiğini düşünmekteyiz. Ancak komplike olan ve olmayan gruplar arasında Murphy bulgusu pozitifliği açısından farklılık gözlenmemiş olması komplikasyon ayırımında kullanılabilme yeteneğini kısıtlamaktadır.

Palpasyon ile refleksif karın kası kasılması olarak tanımlanan istemsiz defansın, akut kolesistitin ve komplike kolesistitin ayırt edilmesinde önemli bir tanısal değere sahip olduğunu gösteren kaynaklar yaygın olarak görülmektedir (32,34,62,160). Çalışmamızda, istemsiz savunmanın varlığının, klinik olarak rahatlamama, perforasyon, gangren veya apse oluşumu gibi komplikasyonların gelişimine işaret eden önemli bir klinik gösterge olarak kullanılabileceğini gözlemledik. Benzer şekilde, çeşitli görüntüleme yöntemleriyle gözlemlenen, akut kolesistit ve komplikasyonlarının tanısında önemli bir gösterge olarak kabul edilen perikolesistik mayi varlığı da komplike kolesistit grubunda daha sık olarak görülmekteydi. Perikolesistik mayi varlığı inflamatuvar safra kesesi değişiklikleri ile ilişkilidir ve akut kolesistit olgularında sık görülen bir bulgudur (197). Önder ve ark. perikolesistik mayi varlığının gangrenöz kolesistit vakalarında da sıklıkla görüldüğünü ve gangrenöz değişikliği düşündüren önemli bir radyolojik bulgu olduğunu belirtmişlerdir (198). Bennett ve ark. ile Sureka ve ark. da akut

kolesistit hastalarının radyolojik görüntülerini inceledikleri çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmışlardır (199,200). Bizim çalışmamızda perikolesistik mayinin komplike kolesistit vakalarında daha sık görülmesi literatür ile uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmalar, akut kolesistitli hastalarda atak esnasında daha kalın bir safra kesesi duvarının, akut kolesistitin komplikasyonları, operasyon esnasında açığa konversiyon riski ve post-operatif komplikasyonlar da dahil olmak üzere kötü prognoz ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (201-203). Shakespear ve ark., nekroz, perforasyon, apse oluşumu, intralüminal kanama ve duvar amfizemi gibi akut kolesistit komplikasyonlarının karakteristik bir BT görünümüne sahip olduğu ve daha kalın bir safra kesesi duvarı ile ilişkili olduğu vurgulamıştır (66). Komplike kolesistit grubunun patolojik duvar kalınlığının kolelithiazisli hastalara göre belirgin biçimde kalın olması bu olguyu destekler niteliktedir. Ancak literatürdeki bilgilerden farklı olarak akut kolesistit grubundaki hastalar ile komplike kolesistit grubundaki hastaların ultrasonografik duvar kalınlıkları arasında istatistiki anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Bu farklılığın olmamasını bizim çalışma grubumuzdaki hastaların homojenitesine ve ek hastalıkları açısından farklılık olmamasına bağlıyoruz.

Safra kesesi taşlarını saptamadaki ve safra kesesi duvar kalınlığını değerlendirmedeki yüksek duyarlılığı ve nedeniyle hepatobiliyer sistem ve akut kolesistit şüphesi olan hastalar için öncelikli görüntüleme tekniği olarak ultrasonografi önerilmektedir (39,62,204). Storgryn ve ark. 2016 yılında yapmış olduğu 254 hastalık retrospektif bir çalışmada ultrasonografinin akut kolesistit için sensitivitesi %73,2 spesifitesi %85,5 olarak hesaplanmıştır (205). Çalışmamız akut kolesistit tanısında USG'nin değerlendirilmesi üzerine planlanmamış olmaklar birlikte, komplike kolesistitli hastaların ameliyat öncesi USG sonuçları ile patoloji preparatlarındaki ölçülen duvar kalınlıkları arasında sayıya ve istatikselsel olarak fark olmaması USG'nin literatürde bahsedilmiş olan bu değerini vurgular nitelikte bulunmuştur.

Güncel olarak kullanılmakta olan akut kolesistit ilişkili kılavuzlarda akut kolesistit nedeniyle hastaneye yatırılması gereken hastalar için erken dönem laparoskopik kolesistektomi ilk tercih olarak önerilmektedir (12,39,62,195). Konservatif tedavi sadece ameliyata uygun olmayan veya bizim çalışmamızda olduğu gibi ameliyatı kabul etmeyen

hastalarda 6-8 hafta sonra mutlaka elektif kolesistektomi yapılması planlanacak durumlarda önerilmektedir (3,12,62). Klinik kılavuzlara uygun olacak şekilde ameliyat önerilen, ancak çeşitli sebepler ile ameliyatı kabul etmeyen hastalarımızda yaptığımız bu gözlemsel araştırmada elektif olarak opere olan kontrol grubu ve kolelithiazis grubunun ameliyat süreleri arasında farklılık gözlemlenmedi. Literatürde akut kolesistit nedeniyle laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda operasyon süresi ile ilişkili farklı sonuçlar bulunmaktadır (206,207). Stevens ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı akut kolesistitli 253 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada başvurunun ilk 24 saatinde yapılan laparoskopik kolesistektomi ile 24 saat ile 72 saat arasında yapılan laparoskopik kolesistektomiler karşılaştırıldığında operasyon süreleri (92 dk – 95 dk) ve açığa konversiyon oranları (%9 - %6) arasında farklılık görülmemiştir (206). Johansson ve arkadaşları da 145 hasta ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada erken ve geç kolesistektomi arasında operasyon süresi arasında fark bulamamış ancak inflamatuvar dönemde yapılan kolesistektomilerde artmış konversiyon oranı gözlemlemişlerdir (207). Banz ve arkadaşları ise akut kolesistit ve komplike kolesistitli hastalarda yapılan laparoskopik kolesistektomilerde uzamış operasyon süreleri ve artmış açığa konversiyon oranı gözlemlemiştir (208). Literatürdeki diğer çalışmalarda da akut kolesistitli hastalarda ortalama ameliyat süresinin akut enflamasyon olmayanlara göre önemli ölçüde daha uzun olduğu bildirilmiştir (209,210). Literatürde hala çelişkili olmasına rağmen, çalışmamızda komplike akut kolesistitli hastalarda daha uzun operasyon süreleri, %46,67 açığa konversiyon oranı (intraoperatif yapışıklıklar en önemli konversiyon nedeni olarak gözlemlendi) ve daha uzun yatış süreleri gözlemledik.

Nötrofil sayısı ve WBC sayısındaki elevasyon akut kolesistitin tanı ve takibinde önemli hematolojik belirteçler olarak görev yapar (32,47,211). Akut kolesistitte doğuştan gelen immün sistem hücreleri olan nötrofil sayısı artış gösterir (32,47). Literatürde nötrofil sayısı ile kolesistitin şiddeti arasında ilişkili olduğu gözlenmiştir; daha yüksek nötrofil sayısı daha şiddetli inflamasyon ve doku hasarının göstergesi olarak bulunmuştur (32,47). Buna paralel olarak, akut kolesistitli hastalarda başlıca nötrofillerdeki artıştan kaynaklanan WBC elevasyonu da sıklıkla gözlenir (211). Bu sistemik yanıt, akut kolesistit tetiklediği inflamatuvar kaskadı yansıtır ve hastalık şiddetinin klinik değerlendirmesinde önemli bir yardımcı parametre olarak hizmet eder (211). Eleve WBC ve nötrofil düzeyleri literatürde akut kolesistit ile ilişkili olduğu gibi safra kesesi perforasyonu, ampiyem veya ilişkili sistemik sepsis gibi akut kolesistit

komplasyonlarının varlığına da işaret edebilir ve acil değerlendirme ve müdahaleyi gerektirir (211). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde WBCnin akut kolesistit tanısında %71,69 test kesinliği ile yardımcı bir hematolojik değer olarak kullanılabileceğini ancak komplasyon tahmini açısından ise güvenilir bir belirteç olmadığını gözlemledik.

Akut kolesistit olan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) her zaman eleve olarak izlenmez, hastalar normal KCFT ile başvurabilir; ancak anormal KCFT sonuçları da sıklıkla gözlenebilir (68). Literatürde akut kolesistitte, karaciğer transaminazları, alkalın fosfataz, gama-glutamil transferaz, laktat dehidrojenaz, direkt ve total bilirubin seviyelerindeki yükselmelerin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu öne süren bir çok çalışma mevcuttur (68). ALT ve AST dahil olmak üzere karaciğer transaminazları, hepatoselüler hasarın hassas belirteçleridir ve akut kolesistitte yaygın olarak yükselir (32,39,40,60). Bu enzimlerin kan dolaşımına salınması, hepatositler içindeki inflamatuvar süreçlere ikincil olarak meydana gelir ve genellikle safra stazı ve sistik kanalın safra taşı tıkanıklığından kaynaklanan iskemi ile şiddetlenir (68). Ayrıca, safra kesesi perforasyonu veya ampiyem gibi komplike kolesistit vakalarında, safra ve inflamatuvar mediatörlerin periton boşluğuna dökülmesi hepatoselüler hasarı daha da şiddetlendirerek karaciğer transaminazlarında belirgin yükselmelere yol açabilir (68,212). Bizim çalışmamızda da literatür bulguları ile uyumlu olacak şekilde akut kolesistit ve komplike kolesistit gruplarında transaminaz seviyeleri daha yüksek izlenmiştir, ancak genel görüşün aksine transaminaz seviyeleri akut kolesistit ve komplike kolesistit grupları arasında farklılık göstermemiştir. Komplasyon ile transaminazların ilişkili olarak görülmemesinin sebebinin çalışmadaki hasta popülasyonunun yakın gözlem altında olması ve komplasyon ilerlemeden müdahale edilebilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Alkalın fosfataz ve gama-glutamil transferaz, safra taşı impaksiyonu veya inflamasyona bağlı duktal basıya sekonder bozulmuş safra akışını yansıtan biliyer obstrüksiyon ve kolestaz belirteçleridir (213). Kolelithiazise göre akut kolesistitte ılımlı ALP ve GGT elevasyonu görülebildiği literatürde belirtilmiş olup çok yüksek seviyelere çıkması ise intrahepatik ve ekstrahepatik safra ağacı tutulumunu düşündürür ve yükselme derecesi safra tıkanıklığının şiddeti ve kapsamı ile ilişkilidir (213). Ayrıca, safra kesesi perforasyonu veya safra kaçağı durumunda, ALP ve GGT seviyeleri safra kanalı hasarının

ve ardından safra enzimlerinin kan dolaşımına sızmasının bir sonucu olarak daha da yükselebilir (32,65). Laktat dehidrojenaz ise doku hasarı ve hücrel nekrozun spesifik olmayan bir belirteçidir ve akut kolesistitte, özellikle safra kesesi perforasyonu veya iskemiye bağlı doku hasarı ile komplike olan vakalarda yükselebilir (32,65). Hasarlı hepatositlerden ve çevre dokulardan salınan LDH'nin sistemik enflamatuvar yanıt, hastalık şiddeti ve doku nekrozu ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (214). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak akut kolesistitli hastalarda kontrol ve kolelithiazis gruplarına göre karaciğer fonksiyon testleri eleve olarak izlendi, ancak komplike olan hastalar ve akut kolesistit grubunun arasında istatistiki anlamlı farklılık mevcut değildi. Transaminazların bu özelliği literatür bilgisinin aksine komplikasyon tanısında güvenilir olarak kullanılamayacağını göstermektedir. Karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik parametrelerde gözlenen değişikliklerin aksine, çalışmalar amilaz ve lipaz serum seviyelerinin akut kolesistitte komplike vakalara kıyasla tipik olarak önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir (46,69). Bizim çalışmamızda da hastaların bilirubin, amilaz ve lipaz seviyeleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), akut kolesistit de dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar durumlarda değerli bir prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır (215). NLR, nötrofiller tarafından temsil edilen doğuştan gelen immün yanıt ile lenfositler tarafından temsil edilen edinilmiş immün yanıt arasındaki dengeyi yansıtarak sistemik inflamatuvar süreci yansıtır ve literatürde akut kolesistitte hastalık şiddetini ve sonuçlarını öngörme konusunda rol oynayabileceğine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır (69,215-217). NLR elevasyonu akut kolesistit tanısında yararlı bulunmuştur ve birçok yazara göre hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonların erken bir göstergesi olarak güvenle kullanılabilir (216). Çalışmalar, yüksek NLR değerlerinin safra kesesi iltihabının artması, kangren veya perforasyon gibi komplikasyon riskinin daha yüksek olması ve hastanede yatış süresinin uzaması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (69,217). Hareen ve arkadaşları 359 hastada yaptıkları retrospektif bir analiz sonucunda nötrofil/lenfosit oranının 3,0 olmasının kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan hastalarda şiddetli kolesistit ve hastanede kalış süresinin uzaması ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (215). Biz de çalışmamızda NLR oranının 3,32'nin üzerinde olmasının hastanın akut kolesistit olması olasılığını yaklaşık 11,7 kat arttırdığını gözlemledik. Ancak Hareen ve arkadaşlarının bulgularının aksine NLR bizim çalışmamızda komplikasyon ayırımı için başarılı bir değişken olarak bulunmadı (215). Bunun sebebini

nötrofil ve lenfosit sayılarının vücudun içerisinde bulunduğu inflamatuvar süreci yansıtmada konusunda iyi olmasına rağmen non-spesifik belirteçler olmasına bağlıyoruz.

Yüksek CRP düzeyi çoğu hastalıkta altta yatan inflamatuvar yanıtı yansıtır (218). İnterlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanı olan CRP, sistemik inflamasyon ve doku hasarının hassas bir belirteçdir . Akut kolesistitte, safra taşının sistik kanalı tıkanmasıyla başlayan inflamatuvar kaskad, pro-inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikleyerek CRP üretiminin upregülasyonuna yol açar (219,220). CRP seviyelerinde ortaya çıkan yükselme, safra kesesi iltihabının şiddetini ve kapsamını yansıtarak akut kolesistitin teşhisine ve ciddiyetinin değerlendirilmesine yardımcı olur (221). CRP-Albumin oranı da akut ve komplike kolesistit dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumlarda değerli bir inflamatuvar belirteç olarak ortaya çıkmıştır (218). CAR, enflamasyona yanıt olarak artan akut faz reaktanı C-reaktif protein (CRP) ile inflamatuvar durumlar sırasında tipik olarak seviyeleri düşen negatif bir akut faz reaktanı olan albümin arasındaki dengeyi yansıtır. Yüksek CAR değerleri, albümine kıyasla CRP'de orantısız bir artışa işaret eder ve daha akut gelişen ve daha belirgin bir sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kabul edilir (219,220). Akut kolesistitte, safra kesesi enflamasyonu ve biliyer obstrüksiyon, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı, akut faz reaktanlarının aktivasyonu ve lökositlerin enfeksiyon bölgesine toplanması ile seyreden güçlü bir immün yanıt oluşturur. Aynı zamanda, akut faz reaksiyonu, hepatik sentezin azalması, kapiller geçirgenliğin artması ve intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlar arasındaki dağılımın değişmesi nedeniyle albümin seviyelerinde düşüşe yol açabilir (221). Safra kesesi perforasyonu, gangren veya ilişkili sistemik sepsis ile karakterize komplike kolesistit, inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir ve CAR'deki değişiklikleri daha da artırır. İnflamatuvar araçların kan dolaşımına salınması, doku nekrozu ve son organ disfonksiyonu ile birleştiğinde, CRP seviyelerinde daha derin bir yükselmeye ve albümin seviyelerinde daha büyük bir düşüşe katkıda bulunarak CAR'nin yükselmesine neden olur (221). Birçok çalışma, CRP ve CRP/albumin oranının çeşitli tıbbi durumlar için tanısal ve prognostik belirteçler olarak potansiyelini vurgulamıştır (219-221). Utsumi ve ark. akut kolesistitli hastalarda açık kolesistektomiye konversiyon oranı ve kolesistit şiddeti ile CAR arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür (221). Biz de akut kolesistit tanısında CRP ve CAR değerlerinin anlamlı olduğunu gözlemledik. CAR'nın 1,3074 ve üzerinde olması akut kolesistit ihtimalini

yaklaşık 13,1 kat arttırmaktaydı. Ancak komplike kolesistit öngörüsünde CRP ve CAR bu tanısal yetkinliği kaybetmiştir.

Serum ve fekal kalprotektinin kullanımı, akut kolesistit tanısının sınırlarının dışına uzanarak gastrointestinal sistemi etkileyen çok çeşitli inflamatuvar hastalıkları kapsamaktadır (20,24,139). Ağırlıklı olarak nötrofillerde bulunan kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalprotektin, inflamatuvar süreçler sırasında dışkıda ve serumda stabil olarak bulunması nedeniyle bağırsak inflamasyonunun güvenilir bir biyobelirteci olarak hizmet eder (24). Klinik uygulamada, fekal kalprotektin, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile İBH olmayan gastrointestinal bozuklukları ayırt etmek, hastalık alevlenmelerinin erken tespitine yardımcı olmak ve tedavi yanıtlarını izlemek için yaygın olarak invazif olmayan bir araç olarak kullanılmaktadır (24).

Gastrointestinal hastalıklardaki yerleşik rolüne ek olarak, serum kalprotektin düzeyi romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve sepsis dahil olmak üzere çeşitli sistemik inflamatuvar durumlarda umut verici bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır (20,136). Sistemik inflamasyonu yansıtmaya kabiliyeti, çeşitli klinik ortamlarda tanısal ve prognostik bir belirteç olarak potansiyel faydasının altını çizmektedir.

Serum kalprotektin düzeylerinin akut kolesistit için bir tanı aracı olarak kullanılması çalışmamızda umut verici bir etkinlik göstermiştir. Bulgularımız, 8,7253 ng/mL'lik bir serum kalprotektin eşik değerinin, özellikle %90,40 duyarlılık, %70,40 özgüllük, %74,60 pozitif prediktif değer, %88,40 negatif prediktif değer ve %80,18 genel test doğruluğu gibi olumlu tanısal performans parametreleri sergilediğini ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, bu eşiğin üzerindeki serum kalprotektin seviyelerinin, hastanın akut kolesistit olma olasılığını yaklaşık 22 katına çıkardığını ve böylece değerli klinik bilgiler sağladığını göstermektedir. Analizimiz, serum kalprotektin düzeylerinin akut kolesistiti ayırt etmede diğer geleneksel laboratuvar parametrelerine kıyasla üstün performansının altını çizmektedir. Özellikle, eğri altındaki alan, duyarlılık, NPV, test doğruluğu ve olasılık oranının tamamının, serum kalprotektin seviyeleri kullanıldığında belirgin şekilde üstün bulunmuş olması akut kolesistit tanısında güvenilir bir biyobelirteç olarak potansiyelini güçlenmektedir.

Serum kalprotektin seviyelerinin CRP düzeyleri ile birlikte kullanılması, tek başına kullanımlarına göre tanısallık doğruluk ve tahmin gücünü arttırmıştır. Hem CRP hem de kalprotektin seviyeleri için eşik değerlerin kesiştiği kombine bir yaklaşım kullanıldığında, her iki değerin tek başına kullanılmasından çok daha olumlu sonuç verdiğini ve daha yüksek özgüllüğü olduğunu gözlemledik. Daha da önemlisi, hastanın akut kolesistit olma ihtimalinin bu yaklaşım ile yaklaşık 130 katına çıkması, bu kombine tanı stratejisinin klinik faydasının altını çizmektedir.

Komplike kolesistitin akut kolesistitten ayırt edilmesinde serum kalprotektin düzeylerinin kullanılması, klinikte tanısallık hassasiyetin artırılması için umut verici bir yol sunmaktadır. Araştırmamız, serum kalprotektin düzeylerinin ayırt edici potansiyeline ilişkin ilgi çekici bilgiler ortaya koymuş ve komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde yardımcı bir biyobelirteç olarak etkinliğine ışık tutmuştur. Özellikle, yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıklar gibi demografik faktörler akut kolesistit ve komplike kolesistit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermezken, serum kalprotektin düzeyleri önemli bir ayırt edici olarak ortaya çıkmıştır. Ortalama serum kalprotektin konsantrasyonu, akut kolesistit grubuna kıyasla komplike kolesistit kohortunda önemli ölçüde yükselmiş ve ayırt edici bir biyobelirteç olarak potansiyelinin altını çizmiştir.

Çok değişkenli binomial lojistik regresyon analizi ile serum kalprotektin düzeylerinin komplike kolesistitin tahmininde bağımsız prediktif değerinin olduğunun gösterilmesi ve potansiyel karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra bile, serum kalprotektin düzeyleri anlamlılığını korumuş ve sağlam bir prognostik gösterge olarak faydasını daha da doğrulamıştır. Yapılan ROC analizi sonucunda, yalnızca serum kalprotektin düzeylerinin anlamlı bir belirteç olduğu, WBC, C-reaktif protein ve nötrofil-lenfosit oranı gibi geleneksel belirteçlerin gücünü kaybettiği gözlemlenmiştir. Serum kalprotektin düzeyleri için eğri altında kalan alan geleneksel belirteçlerinkini aşarak akut ve komplike kolesistit arasında ayırım yapmada daha üstün bulunmuştur. Ayrıca, optimal serum kalprotektin eşik değerinin belirlenmesi, risk stratifikasyonundaki klinik önemini ortaya koymuştur. Serum kalprotektin düzeyinin 15,2034 ng/mL'nin üzerinde olması, komplike kolesistit öngörüsünde yüksek bir duyarlılık ve özgüllük sergilemiş ve klinik karar verme sürecinde değerli bir yardımcı araç olma potansiyelinin altını çizmiştir. Dahası, serum kalprotektin eşik seviyelerinin defans varlığı ile kombinasyonu, prediktif

doğruluğu artırarak yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde klinik faydasını daha da vurgulamıştır. Dahası, serum kalprotektin eşik seviyelerinin defans varlığı ile kombinasyonu, prediktif doğruluğu artırarak yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde klinik faydasını daha da vurgulamıştır. Bu entegre yaklaşım sadece tanısal hassasiyeti artırmakla kalmayıp aynı zamanda değerli prognostik öngörüler sunarak zamanında müdahaleyi ve optimize edilmiş hasta yönetimi stratejilerini kolaylaştırmaktadır.

Araştırmamızın başlıca limiti, sadece tek bir merkezden elde edilen verilere dayanmasıdır. Bu durum, bulgularımızın daha geniş hasta popülasyonlarına ve farklı klinik ortamlara genellenebilirliğini sınırlandırabilir ve çok merkezli çalışmalarla doğrulama yapılmasını gerektirebilir.

Çalışmamızın en güçlü yönü, akut kolesistit tanısı ve komplike kolesistit öngörüsü ile serum kalprotektin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk ve tek çalışma olmasıdır. Bu çalışma, literatürdeki mevcut bilgiyi genişleterek önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Ayrıca, çalışmanın prospektif olması, elde edilen verilerin güvenilirliğini artırmaktadır. Çalışmada kullanılan çeşitli ileri düzey istatistiksel ve çok yönlü analizler, sonuçların daha sağlam bir temele dayandırılmasını sağlamaktadır. Bu, araştırmanın bulgularının daha güvenilir ve geçerli olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak, makalenin metodolojik yaklaşımı ve analitik gücü, akut kolesistit ve komplike kolesistit arasındaki ilişkiyi anlama konusunda önemli katkılar sağlamaktadır.

Serum kalprotektin düzeyinin klinik pratiğe entegre edilmesi, tıbbi karar algoritmalarını mükemmelleştirme yolunda önemli bir adım olacaktır. Bu entegrasyonun, kaynakların etkin kullanımını destekleyecek ve yüksek risk altındaki bireylerin erken tanılanmasını sağlayarak özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Ayrıca, hastalık seyrinin daha iyi anlaşılmasına ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesine olanak tanıyarak hasta sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olacaktır. Özellikle cerrahi istemeyen hastalarda risk stratifikasyonunun yapılabilmesi için kalprotektin düzeyinin değerlendirilmesi, hastaların takibi ve yönetimi için daha doğru ve kişiye özel stratejilerin belirlenmesine olanak sağlayacaktır. Bu sayede, sağlık hizmetlerinin verimliliği artacak ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağlanabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle, kalprotektin düzeyinin klinik uygulamaya

dahil edilmesinin, tıbbi bakımın geliştirilmesi yönelik önemli bir adım olabileceğini ve hastaların genel sağlık sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceğini düşünüyoruz.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Serum kalprotektin seviyeleri akut kolesistit tanısında başarılı olarak bulunmuş ve NLR, CRP, CAR gibi geleneksel belirteçlerden daha tanısallığı gözlemlenmiştir. Geleneksel belirteçler komplikasyon prediksyonunda başarısız olurken sadece kalprotektin komplikasyonu öngörmüş ve muayene bulguları ile birlikte kullanıldığında %91,2 pozitif prediktif değere erişmiştir. Bu nedenle, kalprotektin düzeyinin klinik uygulamaya dahil edilmesinin, tıbbi bakımın geliştirilmesi yönelik önemli bir adım olabileceğini ve hastaların genel sağlık sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceğini düşünürüz.



7. KAYNAKLAR

1. Gallaher JR, Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. *JAMA*. 2022;327: 965-975.
2. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5: 302-309.
3. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20: 35-46.
4. Wong A, Naidu S, Lancashire RP, Chua TC. The impact of obesity on outcomes in patients undergoing emergency cholecystectomy for acute cholecystitis. *ANZ J Surg*. 2022;92: 1091-1096.
5. Karakas HM, Yildirim G, Fersahoglu MM, Findik O. Percutaneous cholecystostomy: An update for the 2020s. *North Clin Istanbul*. 2021;8: 537-542.
6. Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandstrom P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford)*. 2009;11: 183-193.
7. Kirkegard J, Horn T, Christensen SD, Larsen LP, Knudsen AR, Mortensen FV. Percutaneous cholecystostomy is an effective definitive treatment option for acute acalculous cholecystitis. *Scand J Surg*. 2015;104: 238-243.
8. Ikeda H, Ohta R, Sano C. Risk Factors for Delayed Diagnosis of Acute Cholecystitis among Rural Older Patients: A Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58.
9. Nikfarjam M, Niumsawatt V, Sethu A, Fink MA, Muralidharan V, Starkey G, et al. Outcomes of contemporary management of gangrenous and non-gangrenous acute cholecystitis. *HPB (Oxford)*. 2011;13: 551-558.
10. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-

Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2018;39: e2-e44.

11. 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: 155-159.
12. Pisano M, Ceresoli M, Cimbanassi S, Gurusamy K, Coccolini F, Borzellino G, et al. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World J Emerg Surg.* 2019;14: 10.
13. Sureka B, Jha S, Rodha MS, Chaudhary R, Elhence P, Khera PS, et al. Combined hyperdense gallbladder wall-lumen sign: new computed tomography sign in acute gangrenous cholecystitis. *Pol J Radiol.* 2020;85: e183-e187.
14. Sagrini E, Pecorelli A, Pettinari I, Cucchetti A, Stefanini F, Bolondi L, et al. Contrast-enhanced ultrasonography to diagnose complicated acute cholecystitis. *Intern Emerg Med.* 2016;11: 19-30.
15. Inoue H, Ochiai T, Kubo H, Yamamoto Y, Morimura R, Ikoma H, et al. Laparoscopic cholecystectomy for gangrenous cholecystitis in around nineties: Two case reports. *World J Clin Cases.* 2021;9: 3424-3431.
16. Bakri K, Abu-Shaban K, Doddi S, Liu X, Begeman GA. Distinguishing Between Gangrenous Cholecystitis and Ascending Cholangitis: A Case Study. *Cureus.* 2022;14: e28322.
17. Faraji M, Sharp R, Gutierrez E, Malikayil K, Sangi A. Perforated Gangrenous Gallbladder in an Asymptomatic Patient. *Cureus.* 2020;12: e7728.
18. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffainer B, Punzi L, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242: 859-873.
19. Johnstone KF, Herzberg MC. Antimicrobial peptides: Defending the mucosal epithelial barrier. *Front Oral Health.* 2022;3: 958480.

20. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmarti R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2022;13: 1001025.
21. Kim HD, Karna S, Shin Y, Vu H, Cho HJ, Kim S. S100A8 and S100A9 in saliva, blood and gingival crevicular fluid for screening established periodontitis: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2021;21: 388.
22. Hoskin TS, Crowther JM, Cheung J, Epton MJ, Sly PD, Elder PA, et al. Oxidative cross-linking of calprotectin occurs in vivo, altering its structure and susceptibility to proteolysis. *Redox Biol.* 2019;24: 101202.
23. Korkmaz S, Ficicioglu SK. Calprotectin can play an inflammatory role in acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35: 397-399.
24. Klingberg E, Strid H, Stahl A, Deminger A, Carlsten H, Ohman L, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19: 21.
25. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2020;510: 556-565.
26. Rumman N, Sultan M, El-Chammas K, Goh V, Salzman N, Quintero D, et al. Calprotectin in cystic fibrosis. *BMC Pediatr.* 2014;14: 133.
27. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res Ther.* 2011;13: R178.
28. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzler MJ. Circulating Calprotectin as a Biomarker of COVID-19 Severity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17: 431-443.
29. Cardiero G, Palma D, Vano M, Anastasio C, Pinchera B, Ferrandino M, et al. Calprotectin Levels and Neutrophil Count Are Prognostic Markers of Mortality in COVID-19 Patients. *Diagnostics (Basel).* 2022;12.

30. Shi H, Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil calprotectin identifies severe pulmonary disease in COVID-19. *J Leukoc Biol.* 2021;109: 67-72.
31. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *Anat Rec (Hoboken).* 2008;291: 628-635.
32. Haisley KR, Hunter JG. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery, 11e.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
33. Colak B, Yormaz S. Safra Kesesi ve Safra Yollarının Anatomisi, Fizyolojisi ve Hastalıkları. In: Akca T, A.U. E, editors. *Genel Cerrahi.* Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 825 - 834.
34. Jarnagin WR, Belghiti J, Blumgart LH. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Philadelphia; 2012.
35. Young B, O'Dowd G, Woodford P. *Wheater's functional histology : a text and colour atlas.* Sixth edition ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier Philadelphia, PA; 2014.
36. Ito M, Mishima Y. Lymphatic drainage of the gallbladder. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 1994;1: 302-308.
37. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* Fourteenth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier Philadelphia, PA; 2021.
38. Hundt M, Basit H, John S. *Physiology, Bile Secretion.* StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
39. Zakko SF. Overview of gallstone disease in adults - UpToDate 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gallstone-disease-in-adults> [updated 2024/02/20].
40. T. T. Safra Taşları ve Kolesistit. In: Akca T, Emre AU, editors. *Genel Cerrahi.* Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 835 - 845.

41. Jones MW, Small K, Kashyap S, Deppen JG. Physiology, Gallbladder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
42. Huang YS, Huang TJ, McKay D, Rayford PL. Effect of vagotomy on cholecystokinin release and gallbladder contraction in patients with complicated duodenal ulcer. *Eur Surg Res.* 1994;26: 362-371.
43. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012;6: 172-187.
44. Glenn F, Grafe WR, Jr. Historical events in biliary tract surgery. *Arch Surg.* 1966;93: 848-852.
45. van Gulik TM. The bronze liver of Piacenza. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition.* 2021;10: 433.
46. Eachempati SR, Reed IIRL. *Acute Cholecystitis.* Cham: Springer Cham; 2015.
47. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14: 15-26.
48. Markaki I, Konsoula A, Markaki L, Spervovasilis N, Papadakis M. Acute acalculous cholecystitis due to infectious causes. *World J Clin Cases.* 2021;9: 6674-6685.
49. Derici H, Kamer E, Kara C, Unalp HR, Tansug T, Bozdog AD, et al. Gallbladder perforation: clinical presentation, predisposing factors, and surgical outcomes of 46 patients. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22: 505-512.
50. Misir AP, Vahora I, Unbehaun G, Patel C, Tiesenga F. Perforated Emphysematous Cholecystitis: A Race Against Time. *Cureus.* 2023;15: e35123.
51. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg.* 1993;165: 399-404.

52. Roslyn JJ, DenBesten L, Thompson JE, Jr., Silverman BF. Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis. *Am J Surg.* 1980;140: 126-130.
53. Maurer KJ, Carey MC, Fox JG. Roles of infection, inflammation, and the immune system in cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology.* 2009;136: 425-440.
54. Al-Azzawi HH, Nakeeb A, Saxena R, Maluccio MA, Pitt HA. Cholecystosteatosis: an explanation for increased cholecystectomy rates. *J Gastrointest Surg.* 2007;11: 835-842; discussion 842-833.
55. Fu Y, Pang L, Dai W, Wu S, Kong J. Advances in the Study of Acute Acalculous Cholecystitis: A Comprehensive Review. *Dig Dis.* 2022;40: 468-478.
56. Jivegard L, Thornell E, Svanvik J. Pathophysiology of acute obstructive cholecystitis: implications for non-operative management. *Br J Surg.* 1987;74: 1084-1086.
57. Myers SI, Bartula L. Human cholecystitis is associated with increased gallbladder prostaglandin I₂ and prostaglandin E₂ synthesis. *Hepatology.* 1992;16: 1176-1179.
58. 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: 225-231.
59. Saldinger PF, Bellorin-Marin O. Natural history of gallstones and asymptomatic gallstones. In: Jarnagin WR, editor. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2-Volume Set.* Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 551-555.e552.
60. Lu N, Biffl WL. Gallbladder Disease. In: Harken AH, Moore EE, editors. *Abernathy's Surgical Secrets.* Elsevier; 2018. p. 183-184.
61. Lee SW, Chang CS, Lee TY, Tung CF, Peng YC. The role of the Tokyo guidelines in the diagnosis of acute calculous cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17: 879-884.

62. 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: 41-54.
63. Barie PS, Franck P. History of Medical and Surgical Management of Acute Cholecystitis. In: Eachempati SR, Reed IIRL, editors. *Acute Cholecystitis.* Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 1-16.
64. Singer AJ, McCracken G, Henry MC, Thode HC, Jr., Cabahug CJ. Correlation among clinical, laboratory, and hepatobiliary scanning findings in patients with suspected acute cholecystitis. *Ann Emerg Med.* 1996;28: 267-272.
65. Derici H, Kara C, Bozdag AD, Nazli O, Tansug T, Akca E. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 7832-7836.
66. Shakespear JS, Shaaban AM, Rezvani M. CT findings of acute cholecystitis and its complications. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194: 1523-1529.
67. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F, Martinez-Perez A, Romeo OM, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg.* 2021;16: 30.
68. A. Fikry A. Elevated Liver Enzymes in Patients with Cholecystitis. *Journal of Surgery.* 2014;2: 38-41.
69. Şahin L, Gül HF, Dolanbay T, Makav M, Aras M. The Efficacy of Blood Parameters and Its Derivatives in the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2020;7: 135-140.
70. Revzin MV, Scutt LM, Garner JG, Moore CL. Right Upper Quadrant Pain: Ultrasound First! *J Ultrasound Med.* 2017;36: 1975-1985.
71. Gupta AK, Farshchian JN, Hus N. A Retrospective Study Comparing Radiological to Histopathological Diagnosis After Laparoscopic Cholecystectomy for Suspected Cholecystitis. *Cureus.* 2020;12: e10817.

72. Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology*. 2012;264: 708-720.
73. Wehrle CJ, Talukder A, Tien L, Parikh S, Devarakonda A, Holsten SB, et al. The Accuracy of Point-of-Care Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Am Surg*. 2022;88: 267-272.
74. Summers SM, Scruggs W, Menchine MD, Lahham S, Anderson C, Amr O, et al. A prospective evaluation of emergency department bedside ultrasonography for the detection of acute cholecystitis. *Ann Emerg Med*. 2010;56: 114-122.
75. Pereira J, Bass GA, Mariani D, Dumbrava BD, Casamassima A, da Silva AR, et al. Surgeon-performed point-of-care ultrasound for acute cholecystitis: indications and limitations: a European Society for Trauma and Emergency Surgery (ESTES) consensus statement. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020;46: 173-183.
76. McGillicuddy EA, Schuster KM, Brown E, Maxfield MW, Davis KA, Longo WE. Acute cholecystitis in the elderly: use of computed tomography and correlation with ultrasonography. *Am J Surg*. 2011;202: 524-527.
77. Tomizawa M, Shinozaki F, Tanaka S, Sunaoshi T, Kano D, Sugiyama E, et al. Diagnosis of complications associated with acute cholecystitis using computed tomography and diffusion-weighted imaging with background body signal suppression/T2 image fusion. *Exp Ther Med*. 2017;14: 743-747.
78. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19: 578-585.
79. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Hasegawa H, Norimizu S, et al. Accuracy of the Tokyo Guidelines for the diagnosis of acute cholangitis and cholecystitis taking into consideration the clinical practice pattern in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18: 250-257.
80. Tonolini M, Ravelli A, Villa C, Bianco R. Urgent MRI with MR cholangiopancreatography (MRCP) of acute cholecystitis and related

- complications: diagnostic role and spectrum of imaging findings. *Emerg Radiol.* 2012;19: 341-348.
81. Sharma UK, Thapa DK, Thapaliya S, Pokhrel A, Baskota B, Rai U. Use of Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Acute Cholecystitis in Emergency Setting. *Kathmandu University Medical Journal.* 2022;20: 311-315.
 82. Tomizawa M, Shinozaki F, Tanaka S, Sunaoshi T, Kano D, Sugiyama E, et al. Diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging with background body signal suppression/T2 image fusion for the diagnosis of acute cholecystitis. *Exp Ther Med.* 2017;14: 730-734.
 83. Navuluri R, Hoyer M, Osman M, Fergus J. Emergent Treatment of Acute Cholangitis and Acute Cholecystitis. *Semin Intervent Radiol.* 2020;37: 14-23.
 84. Xiao Y, Salem R, Maula S, Belanger C, Tiesenga F. Spontaneous Gallbladder Perforation: A Case Report. *Cureus.* 2022;14: e32249.
 85. Bennett GL. Evaluating Patients with Right Upper Quadrant Pain. *Radiol Clin North Am.* 2015;53: 1093-1130.
 86. Antalek M, Jr., Riaz A, Nemcek AA, Jr. Gallbladder: Role of Interventional Radiology. *Semin Intervent Radiol.* 2021;38: 330-339.
 87. Roozbahani MM, Shahmoradi MK, Mehri J, Qolampoor A, Nasiri B, Pakmehr F. Risk Factors of Gangrenous Cholecystitis in Patients with Acute Cholecystitis: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research.* 2019;7: 267-274.
 88. Gu MG, Kim TN, Song J, Nam YJ, Lee JY, Park JS. Risk factors and therapeutic outcomes of acute acalculous cholecystitis. *Digestion.* 2014;90: 75-80.
 89. 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.

90. Fang R, Yerkovich S, Chandrasegaram M. Pre-operative predictive factors for gangrenous cholecystitis at an Australian quaternary cardiothoracic centre. *ANZ J Surg.* 2022;92: 781-786.
91. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20: 8-23.
92. Balsarkar DJ, Chauhan SA. Clinical study, management and outcome of gall bladder perforation in a tertiary care hospital. *International Surgery Journal.* 2020;7.
93. Rajput D, Gupta A, Kumar S, Singla T, Srikanth K, Chennatt J. Clinical spectrum and management outcome in gallbladder perforation-a sinister entity: Retrospective study from Sub-Himalayan region of India. *Turk J Surg.* 2022;38: 25-35.
94. Sheoran SK, Sahai RN, Indora J, Biswal UC. Spontaneous Perforation of Gallbladder: Case Report. *Gastroenterology Res.* 2016;9: 61-63.
95. Shukla RM, Roy D, Mukherjee PP, Saha K, Mukhopadhyay B, Mandal KC, et al. Spontaneous gall bladder perforation: a rare condition in the differential diagnosis of acute abdomen in children. *J Pediatr Surg.* 2011;46: 241-243.
96. Gunasekaran G, Naik D, Gupta A, Bhandari V, Kuppusamy M, Kumar G, et al. Gallbladder perforation: a single center experience of 32 cases. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2015;19: 6-10.
97. Jain S, Kolla V, Datey S, Vasistha R. Study of clinical profile and outcome of gall bladder perforations at a tertiary care centre from central India. *International Surgery Journal.* 2016;4.
98. Krishnamurthy G, Ganesan S, Ramas J, Damodaran K, Khanna A, Patta R. Early laparoscopic cholecystectomy in acute gallbladder perforation: Single-centre experience. *J Minim Access Surg.* 2021;17: 153-158.
99. Hussain T, Adams M, Ahmed M, Arshad N, Solkar M. Intrahepatic perforation of the gallbladder causing liver abscesses: case studies and literature review of a rare complication. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016;98: e88-91.

100. Kochar K, Vallance K, Mathew G, Jadhav V. Intrahepatic perforation of the gall bladder presenting as liver abscess: case report, review of literature and Niemeier's classification. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20: 240-244.
101. Ogawa A, Shikata K, Uchida HA, Shinoura S, Yokomichi N, Ogawa D, et al. Case of emphysematous cholecystitis in a patient with type 2 diabetes mellitus associated with schizophrenia. *J Diabetes Investig*. 2012;3: 534-535.
102. De Araujo DB, Renck DéV, De Britto MAP, Oliveira DS, Lauermann FT. Emphysematous Cholecystitis: An Unusual Presentation of a Rare Disease. *McGill Journal of Medicine*. 2020;8.
103. Liao CY, Tsai CC, Kuo WH, Ben RJ, Lin HC, Lee CC, et al. Emphysematous cholecystitis presenting as gas-forming liver abscess and pneumoperitoneum in a dialysis patient: a case report and review of the literature. *BMC Nephrol*. 2016;17: 23.
104. Lin YF, Chao HM, His SC. Emphysematous cholecystitis with pneumobilia. *Dig Surg*. 2009;26: 20-21.
105. Wexler BB, Panebianco NL. The Effervescent Gallbladder: An Emergency Medicine Bedside Ultrasound Diagnosis of Emphysematous Cholecystitis. *Cureus*. 2017;9: e1520.
106. Mirrakhimov AE, Chandra G, Voore P, Khan M, Halytskyy O, Elhassan A, et al. Clostridium perfringens Bacteremia in an 85-Year-Old Diabetic Man. *Case Rep Gastroenterol*. 2014;8: 404-407.
107. Iqbal R, Wiadji E. Current experience with emphysematous cholecystitis. *International Surgery Journal*. 2021;8.
108. Floyd TM, Merideth K. Crucial Role of Sonographic Imaging in Early Detection of Emphysematous Cholecystitis. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2015;31: 313-317.
109. Gananadha S, Fergusson J. Moderate acute cholecystitis: to cut now or to cut later. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24: 1806-1807.

110. Rodriguez JER, Grossi A, Siqueira VR, de Siqueira Filho JT, Pereira MAS, da Cunha DGC. Gallstone ileus associated with cholecystogastric fistula: Case report, diagnosis and surgical treatment. *Int J Surg Case Rep.* 2021;86: 106328.
111. Wu MB, Zhang WF, Zhang YL, Mu D, Gong JP. Choledochoduodenal fistula in Mainland China: a review of epidemiology, etiology, diagnosis and management. *Ann Surg Treat Res.* 2015;89: 240-246.
112. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang AI, Chang F. Clinical and radiological diagnosis of gallstone ileus: a mini review. *Emerg Radiol.* 2018;25: 189-196.
113. Nuno-Guzman CM, Marin-Contreras ME, Figueroa-Sanchez M, Corona JL. Gallstone ileus, clinical presentation, diagnostic and treatment approach. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8: 65-76.
114. Da Cunha T, Sharma B, Goldenberg S. Colonic Gallstone Ileus: Treatment Challenges. *Cureus.* 2021;13: e19869.
115. Muthukumarasamy G, Venkata SP, Shaikh IA, Somani BK, Ravindran R. Gallstone ileus: surgical strategies and clinical outcome. *J Dig Dis.* 2008;9: 156-161.
116. Paramythiotis D, Karakatsanis A, Karlafti E, Bareka S, Psoma E, Hatzidakis AA, et al. Pyogenic Liver Abscess Complicating Acute Cholecystitis: Different Management Options. *Medicina (Kaunas).* 2022;58.
117. Toffaha A, Al Hyassat S, Elmoghazy W, Khalaf H, Elaffandi A. First Schistosomal Cholecystitis Complicated by Cholangitis and Liver Abscess: Case Report and Review of Literature. *Case Rep Surg.* 2021;2021: 3470377.
118. Friedrich AK, Cahan M. Intraabdominal infections in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2014;29: 247-254.
119. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence.* 2014;5: 20-26.
120. 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: 25.

121. Pisano M, Ceresoli M, Cimbanassi S, Gurusamy K, Coccolini F, Borzellino G, et al. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World J Emerg Surg.* 2019;14: 10.
122. 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 J Emerg Surg.* 2020;15: 61.
123. Kaya T, Yaylaci S, Nalbant A, Yildirim I, Kocayigit H, Cokluk E, et al. Serum calprotectin as a novel biomarker for severity of COVID-19 disease. *Ir J Med Sci.* 2022;191: 59-64.
124. Bunn SK, Bisset WM, Main MJC, Golden BE. Fecal Calprotectin as a Measure of Disease Activity in Childhood Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2001;32: 171-177.
125. Nakashige TG, Zhang B, Krebs C, Nolan EM. Human calprotectin is an iron-sequestering host-defense protein. *Nat Chem Biol.* 2015;11: 765-771.
126. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18: 756-762.
127. Kostakis ID, Cholidou KG, Kallianidis K, Perrea D, Antsaklis A. The role of calprotectin in obstetrics and gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151: 3-9.
128. Stříž I, Trebichavský I. Calprotectin – a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiological Research.* 2004: 245-253.
129. Donato R. RAGE: a single receptor for several ligands and different cellular responses: the case of certain S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2007;7: 711-724.
130. Fritz G, Botelho HM, Morozova-Roche LA, Gomes CM. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity. *FEBS J.* 2010;277: 4578-4590.

131. He H, Han L, Guan W, Li J, Han W, Yu Y. An efficient expression and purification strategy for the production of S100 proteins in *Escherichia coli*. *Bioengineered*. 2013;4: 55-58.
132. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J*. 2006;396: 201-214.
133. Rumpret M, von Richthofen HJ, van der Linden M, Westerlaken GHA, Talavera Ormeno C, Low TY, et al. Recognition of S100 proteins by Signal Inhibitory Receptor on Leukocytes-1 negatively regulates human neutrophils. *Eur J Immunol*. 2021;51: 2210-2217.
134. Liu J, Li X, Dong GL, Zhang HW, Chen DL, Du JJ, et al. In silico analysis and verification of S100 gene expression in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2008;8: 261.
135. Cancemi P, Di Cara G, Albanese NN, Costantini F, Marabeti MR, Musso R, et al. Large-scale proteomic identification of S100 proteins in breast cancer tissues. *BMC Cancer*. 2010;10: 476.
136. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16: 71-74.
137. Pedersen L, Nybo M, Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Rasmussen LM. Plasma calprotectin and its association with cardiovascular disease manifestations, obesity and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14: 196.
138. Tabur S, Korkmaz H, Ozkaya M, Aksoy SN, Akarsu E. Is calprotectin a novel biomarker of neuroinflammation in diabetic peripheral neuropathy? *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7: 36.
139. Wollmer M, Wandell P, Rosenqvist M, Larsson A, Melander O, Wessman T, et al. Plasma calprotectin in the emergency department: a potential clinical biomarker for patients with infectious diseases. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021;81: 593-597.

140. Czykier E, Zabel M, Surdyk-Zasada J, Lebelt A, Klim B. Assessment of S100 protein expression in the epididymis of juvenile and adult European bison. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010;48: 333-338.
141. Wang X, Han J, Hardie DB, Yang J, Borchers CH. The use of matrix coating assisted by an electric field (MCAEF) to enhance mass spectrometric imaging of human prostate cancer biomarkers. *J Mass Spectrom.* 2016;51: 86-95.
142. Timoshenko A, Andrianov VV, Gainutdinova T, Gainutdinov Kh L, Muranova LN, Tagirova RR, et al. Changes in electrical properties of command neurons during protective effect of low doses of antibodies to S100 protein on the development of long-term sensitization in *Helix lucorum*. *Bull Exp Biol Med.* 2009;148: 598-601.
143. Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression in vitro by oral epithelial cells confers resistance to infection by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* 2001;69: 4242-4247.
144. Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol.* 2001;70: 130-134.
145. Gu X, Shu D, Ying S, Dai Y, Zhang Q, Chen X, et al. Roxithromycin attenuates inflammation via modulation of RAGE-influenced calprotectin expression in a neutrophilic asthma model. *Ann Transl Med.* 2021;9: 494.
146. Sevik G, Barutcu Atas D, Ilgin C, Asicioglu E, Tuglular S, Velioglu A. Peritoneal calprotectin level in peritoneal dialysis patients. *Semin Dial.* 2023;36: 201-207.
147. Chen S, Jiang M, Ding T, Wang J, Long P. Calprotectin is a potential prognostic marker for polycystic ovary syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2017;54: 253-257.
148. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75: 1357-1362.

149. Hauzer W, Witkiewicz W, Gnus J. Calprotectin and Receptor for Advanced Glycation End Products as a Potential Biomarker in Abdominal Aortic Aneurysm. *J Clin Med.* 2020;9.
150. Yoon JM, Park JY, Ko KO, Lim JW, Cheon EJ, Kim HJ. Fecal calprotectin concentration in neonatal necrotizing enterocolitis. *Korean J Pediatr.* 2014;57: 351-356.
151. Rouge C, Butel MJ, Piloquet H, Ferraris L, Legrand A, Vodovar M, et al. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period. *PLoS One.* 2010;5: e11083.
152. Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care.* 2017;44: 575-597.
153. Alvaro D, Mancino MG, Onori P, Franchitto A, Alpini G, Francis H, et al. Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 3537-3545.
154. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest.* 2006;116: 561-570.
155. Mamdani MM, Tu K, van Walraven C, Austin PC, Naylor CD. Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ.* 2000;162: 1421-1424.
156. Novacek G. Gender and gallstone disease. *Wien Med Wochenschr.* 2006;156: 527-533.
157. Fletcher AG, Jr., Ravdin IS. Perforation of the gallbladder. *Am J Surg.* 1951;81: 178-185.
158. Chiapponi C, Wirth S, Siebeck M. Acute gallbladder perforation with gallstones spillage in a cirrhotic patient. *World J Emerg Surg.* 2010;5: 11.

159. Felice PR, Trowbridge PE, Ferrara JJ. Evolving changes in the pathogenesis and treatment of the perforated gallbladder. A combined hospital study. *Am J Surg.* 1985;149: 466-473.
160. Jansen S, Doerner J, Macher-Heidrich S, Zirngibl H, Ambe PC. Outcome of acute perforated cholecystitis: a register study of over 5000 cases from a quality control database in Germany. *Surg Endosc.* 2017;31: 1896-1900.
161. Mentzer RM, Jr., Golden GT, Chandler JG, Horsley JS, 3rd. A comparative appraisal of emphysematous cholecystitis. *Am J Surg.* 1975;129: 10-15.
162. Date RS, Thrumurthy SG, Whiteside S, Umer MA, Pursnani KG, Ward JB, et al. Gallbladder perforation: case series and systematic review. *Int J Surg.* 2012;10: 63-68.
163. Savoca PE, Longo WE, Pasternak B, Gusberg RJ. Does Visceral Ischemia Play a Role in the Pathogenesis of Acute Acalculous Cholecystitis? *Journal of Clinical Gastroenterology.* 1990;12: 33-36.
164. Chaudhary R, Gupta N, Abrol RK, Sood S, Ambekar MM, Katoch S. Spontaneous Type 1 Gallbladder Perforation in an Elderly Patient Presenting with Acute Generalised Peritonitis: a Case Report. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2019;1: 708-711.
165. Lee HK, Han HS, Min SK. The association between body mass index and the severity of cholecystitis. *Am J Surg.* 2009;197: 455-458.
166. Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98: 1032-1041.
167. Timilsina B, Shrestha BB. A Study of association between Body Mass Index and Severity of Acute Calculus Cholecystitis. *International Journal of Scientific and Research Publications (IJSRP).* 2019;9.

168. Sheng B, Zhao Q, Ma M, Zhang J. An Inverse Association of Weight and the Occurrence of Asymptomatic Gallbladder Stone Disease in Hypercholesterolemia Patients in Northwest China: A Case-Control Study. 2020.
169. Sheng B-W, Zhang J, Ma M, Zhao q. BMI is an Independent Risk Factor for New-Onset Asymptomatic Gallbladder Stone Disease in Overweight Population: A Case-Control Study in Northwest China. 2020.
170. Wirawan MS, Tuti Arianthi NNT, Shalim CP. Acute Calculous Cholecystitis in a Young Female Patient: A Unique Case. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*. 2019;3.
171. Şahin A, Arslan K. Is Antibiotic Therapy Necessary after Emergency Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Calculous Cholecystitis? *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2022;13: 360-365.
172. Barahona Ponce C, Scherer D, Brinster R, Boekstegers F, Marcelain K, Garate-Calderon V, et al. Gallstones, Body Mass Index, C-Reactive Protein, and Gallbladder Cancer: Mendelian Randomization Analysis of Chilean and European Genotype Data. *Hepatology*. 2021;73: 1783-1796.
173. Papier K, Fensom GK, Knuppel A, Appleby PN, Tong TYN, Schmidt JA, et al. Meat consumption and risk of 25 common conditions: outcome-wide analyses in 475,000 men and women in the UK Biobank study. *BMC Med*. 2021;19: 53.
174. Paajanen H, Kakela P, Suuronen S, Paajanen J, Juvonen P, Pihlajamaki J. Impact of obesity and associated diseases on outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22: 509-513.
175. Obuchi T, Kameyama N, Tomita M, Mitsunashi H, Miyata R, Baba S. Impact of obesity on surgical outcome after single-incision laparoscopic cholecystectomy. *J Minim Access Surg*. 2018;14: 99-104.
176. Liu S, Yi M, Qin J, Lei F, Lin L, Li Y, et al. The increasing incidence and high body mass index-related burden of gallbladder and biliary diseases-A results from global burden of disease study 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9: 1002325.

177. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Mendez-Sanchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16024.
178. Ji W, Xue M, Zhang Y, Yao H, Wang Y. A Machine Learning Based Framework to Identify and Classify Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a Large-Scale Population. *Front Public Health*. 2022;10: 846118.
179. Chen G, Ratcliffe J, Olds T, Magarey A, Jones M, Leslie E. BMI, health behaviors, and quality of life in children and adolescents: a school-based study. *Pediatrics*. 2014;133: e868-874.
180. Bronikowski D, Lombardo D, DeLa OC, Szoka N. Robotic Subtotal Cholecystectomy in a Geriatric Acute Care Surgery Patient with Super Obesity. *Case Rep Surg*. 2021;2021: 9992622.
181. Vinod B K, Sheldon G M, John Joseph S M, H. P M, Tony M. Bmi and Length of Hospital Stay in Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2015;4: 17046-17047.
182. Chauhan VV, Shah BA, Mahadik SJ, Videkar RP. Evaluation of relationship of body mass index with severity of cholecystitis. *International Surgery Journal*. 2019;6.
183. Curro G, Cucinotta E. Percutaneous gall bladder aspiration as an alternative to laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh C cirrhotic patients with acute cholecystitis. *Gut*. 2006;55: 898-899.
184. Fagan SP, Awad SS, Rahwan K, Hira K, Aoki N, Itani KM, et al. Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *Am J Surg*. 2003;186: 481-485.
185. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32: 834-838.
186. Portincasa P, Di Ciaula A, Vendemiale G, Palmieri V, Moschetta A, Vanberge-Henegouwen GP, et al. Gallbladder motility and cholesterol crystallization in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest*. 2000;30: 317-324.

187. Arslanoglu I, Unal F, Sagin F, Isguven P, Isik K. Real-time sonography for screening of gallbladder dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14: 61-69.
188. Caviezel F, Picotti GB, Margonato A, Slaviero G, Galva MD, Camagna P, et al. Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in diabetic patients with and without autonomic neuropathy at rest and during sympathetic stimulation. *Diabetologia.* 1982;23: 19-23.
189. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med.* 2001;68: 928-930, 932, 934-944.
190. Kul K, Serin E, Yakar T, Cosar AM, Ozer B. Autonomic neuropathy and gallbladder motility in patients with liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol.* 2015;26: 254-258.
191. Lee H, Ji M, Hwang JH, Lee JY, Lee JH, Chung KM, et al. Acute Cholecystitis in Patients with Scrub Typhus. *J Korean Med Sci.* 2015;30: 1698-1700.
192. Meelu OA, Baber U, Theodoropoulos K, Mennuni MG, Kini AS, Sharma SK. Acute cholecystitis and myocardial infarction: a case study with coronary involvement. *Clin Case Rep.* 2016;4: 793-796.
193. Balaji P, Balaji A, Ramanakumar RV, John MM. Laparoscopic Cholecystostomy in Gangrenous Cholecystitis with Localized Peritonitis. *The Journal of Medical Sciences.* 2020;5: 77-79.
194. Chen YT, Ou SM, Chao PW, Li SY, Chen TJ, Tsai LW, et al. Acute cholecystitis in end-stage renal disease patients: a nation-wide longitudinal study. *Dig Liver Dis.* 2013;45: 142-146.
195. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14: 78-82.
196. Liu YT. What Is the Utility of the Murphy's Sign and Does It Change with Pain Medication? In: Graham A, Carlberg DJ, editors. *Gastrointestinal Emergencies.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 195-196.

197. Smith EA, Dillman JR, Elsayes KM, Menias CO, Bude RO. Cross-sectional imaging of acute and chronic gallbladder inflammatory disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192: 188-196.
198. Onder A, Kapan M, Ulger BV, Oguz A, Turkoglu A, Uslukaya O. Gangrenous cholecystitis: mortality and risk factors. *Int Surg.* 2015;100: 254-260.
199. Sureka B, Rastogi A, Mukund A, Thapar S, Bhadoria AS, Chattopadhyay TK. Gangrenous cholecystitis: Analysis of imaging findings in histopathologically confirmed cases. *Indian J Radiol Imaging.* 2018;28: 49-54.
200. Bennett GL, Rusinek H, Lisi V, Israel GM, Krinsky GA, Slywotzky CM, et al. CT findings in acute gangrenous cholecystitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178: 275-281.
201. Raman SR, Moradi D, Samaan BM, Chaudhry US, Nagpal K, Cosgrove JM, et al. The degree of gallbladder wall thickness and its impact on outcomes after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2012;26: 3174-3179.
202. Cohan RH, Mahony BS, Bowie JD, Cooper C, Baker ME, Illescas FF. Striated intramural gallbladder lucencies on US studies: predictors of acute cholecystitis. *Radiology.* 1987;164: 31-35.
203. Finberg HJ, Birnholz JC. Ultrasound evaluation of the gallbladder wall. *Radiology.* 1979;133: 693-698.
204. Asli Tanrivermis Sayit PHG, Yüksel Terzi. Is the Mean Platelet Volume in Patients with Acute Cholecystitis an Inflammatory Marker? *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015;9: TC05-TC07.
205. Stogryn S, Metcalfe J, Vergis A, Hardy K. Does ultrasonography predict intraoperative findings at cholecystectomy? An institutional review. *Can J Surg.* 2016;59: 12-18.
206. Stevens KA, Chi A, Lucas LC, Porter JM, Williams MD. Immediate laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: no need to wait. *Am J Surg.* 2006;192: 756-761.

207. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg.* 2003;7: 642-645.
208. Banz V, Gsponer T, Candinas D, Guller U. Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal time-point for laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 2011;254: 964-970.
209. Sato N, Yabuki K, Shibao K, Mori Y, Tamura T, Higure A, et al. Risk factors for a prolonged operative time in a single-incision laparoscopic cholecystectomy. *HPB (Oxford).* 2014;16: 177-182.
210. Bansal AR, Arora V, Dangi A, Godara R. Evaluation of early versus interval laparoscopic cholecystectomy in acute calculus cholecystitis. *Hellenic Journal of Surgery.* 2015;87: 224-228.
211. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2014;14: 100.
212. Nagtilak DS, Shirke DP. Efficacy of Liver Function Test in Patients with Symptomatic Gall Stone Disease. *International Journal of Medical and Biomedical Studies.* 2019;3: 271-275.
213. Singh TD, Barbhuiya MA, Gupta S, Shrivastav BR, Jalaj V, Agarwal N, et al. Quantitative Assessment of Expression of Lactate Dehydrogenase and its Isoforms 3 and 4 may Serve as Useful Indicators of Progression of Gallbladder Cancer: A Pilot Study. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26: 146-153.
214. Dong X, Sun L, Li Y. Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *Int J Med Sci.* 2020;17: 2225-2231.
215. Karthik Hareen TVK, Bhaskaran A, Jaswanthi AR. Neutrophil to lymphocyte ratio in diagnosing acute cholecystitis: a retrospective cohort study in a tertiary rural hospital. *International Surgery Journal.* 2016;4.

216. Diez Ares JA, Martinez Garcia R, Estelles Vidagany N, Peris Tomas N, Planells Roig M, Valenzuela Gras M, et al. Can inflammatory biomarkers help in the diagnosis and prognosis of gangrenous acute cholecystitis? A prospective study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113: 41-44.
217. Bedel C. Can we use neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis? *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2019;11: 404-408.
218. 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: 484-489.
219. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8: e59321.
220. Tarar MY, Khalid A, Choo XY, Khurshid S, Tumeh H, Muhammad K. Use of the C-Reactive Protein (CRP)/Albumin Ratio as a Severity Tool in Acute Pancreatitis: Systematic Review. *Cureus.* 2022;14: e29243.
221. Utsumi M, Inagaki M, Kitada K, Tokunaga N, Yunoki K, Sakurai Y, et al. C-reactive Protein-to-Albumin Ratio Predicts Conversion from Laparoscopic to Open Cholecystectomy in Acute Cholecystitis. *In Vivo.* 2023;37: 887-893.