

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GENEL**  
**CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AKUT KOLESİSTİT HASTALARINDA SOLUBLE**  
**UROKİNASE PLASMINOGEN ACTİVATOR**  
**RECEPTOR (SuPAR) DÜZEYİNİN DİAGNOSTİK VE**  
**PROGNOSTİK DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Sercan CANDAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Turan ACAR**

**İZMİR**  
**HAZİRAN 2022**

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE**  
**ARAŞTIRMA HASTANESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AKUT KOLESİSTİT HASTALARINDA SOLUBLE UROKİNASE**  
**PLASMINOGEN ACTİVATOR RECEPTOR (SuPAR) DÜZEYİNİN**  
**DIAGNOSTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mehmet Sercan CANDAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Turan ACAR**

**İZMİR**  
**HAZİRAN 2022**

# ÖNSÖZ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde geçen 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat Kemal Atahan'a

Tezimin ve eğitimim her aşamasında bana destek olan ve cerrahi anlamda çok şey öğrendiğim Sayın Doç. Dr. Turan Acar'a

Eğitimim sürecince emeği geçen tüm hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, genel cerrahi bünyesinde ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve her daim desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve her zaman yanımda yer alan sevgili eşim Kübra Cansu Candan'a ve küçük oğluma da teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanımlar .....	3
2.2 Etiyoloji ve epidemiyoloji.....	4
2.3. Patogenez.....	4
2.4 Klinik prezantasyon.....	5
2.5 Tedavi.....	7
2.5.1 Medikal Tedavi.....	7
2.5.2 Cerrahi tedavi.....	8
2.5.3. Safra kesesi drenajı .....	11
2.6 Rekürrens .....	12
3.AMAÇ.....	13

<b>4. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 Kan Parametreleri. ....</b>	<b>16</b>
<b>4.2 Klinik Prezantasyon.....</b>	<b>16</b>
<b>4.3 Dermografik Veriler .....</b>	<b>16</b>
<b>4.4 Görüntüleme Yöntemleri .....</b>	<b>17</b>
<b>4.5 Preoperatif Hazırlık .....</b>	<b>17</b>
<b>4.6 Cerrahi Teknik ve İntroperatif Bulgular.....</b>	<b>18</b>
<b>4.7 Etik Kurul Onayı .....</b>	<b>18</b>
<b>4.8 İstatistiksel Bulgular.....</b>	<b>19</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>20</b>
<b>6.TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>7.SONUÇ.....</b>	<b>47</b>
<b>8.KAYNAKÇA.....</b>	<b>48</b>
<b>9.EKLER</b>	
<b>9.1 Etik Kurul Karar Formu</b>	
<b>9.2 Turnitin Orjinallik Raporu</b>	

# ÖZET

## GİRİŞ

Akut kolesistit toplumda sık görülen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletlerin’de safra taşı hastalık prevalansının %10-15 arasında olduğu ve 20 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Akut kolesistit tedavisinde hala kesin bir uzlaşma söz konusu değildir. Literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda akut kolesistitin şiddetinin belirlenmesinin önemli olduğunu, tedavinin belirlenmesinde şiddetin önemli olduğunu söylemektedir.

Bizde bu çalışmamızda akut kolesistit hastalarında SuPAR etkinliğinin diğer inflamatuvar biyokimyasal belirteçlere göre tedavinin gidişatındaki önemini, akut kolesistit sınıflandırmasında ve tanımlanmasında bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini araştırmayı amaçladık.

## METOD

Ocak 2020- Aralık 2021 tarihleri arasında genel cerrahi kliniğimizde akut kolesistit nedeniyle yatış öyküsü olan hastalar değerlendirildi. Bu tarihler arasında akut kolesistit nedeniyle toplam 268 hastaya yatış yapıldı. Bunlardan çalışma kriterlerine uyan 46 akut kolesistit hastası ve 34 sağlıklı gönüllü hasta (SuPAR sensitivitesi- spesifitesini değerlendirmek için) çalışmaya dahil edildi.

Hastaların dermografik verileri, kan parametreleri, intraoperatif bulgular, pre-operatif görüntüleme özellikleri, klinik prezantasyonları analiz edildi.

## **BULGULAR**

Hastaların ortalama yaşı  $46,7 \pm 10,3$  (26-65) yılıdır. Hastaların 21'i kadın (%45.7), 25'i (%54,3) erkekti. Tokyo Grade'ine göre Grade 1 13 (%28.3), Grade 2 ve üzerinde ise 33 (%71.7) hasta mevcuttu. Parkland Grade skalasına göre Grade 1'de 4 (%8.7), Grade 2'de 8 (%17.4), Grade 3'te 7 (%15.2), Grade 4'te 11 (%23.9), Grade 5'te ise 16 (%34.8) hasta mevcuttu.

Çalışmamızda Tokyo Grade skalasına göre preoperatif CRP, WBC, total billurubin, sedimentasyon, procalsitonin, NLR ve SuPAR istatistiksel olarak grade arttıkça arttıkları anlamlı bulunmuştur. Parkland Grade skalasına göre yapılan sınıflamada ise preoperatif SuPAR,, NLR, Procalsitonin ve yaş istatistiksel olarak grade ile korele oldukları görüldü. SuPAR parametresinin cut-off değeri  $>2,055$  değeri için sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla %97.83 ve %96.97 olarak bulundu.

Görüntüleme özellikleri açısından ise BT'de submukosal ödem bulgusunun Parkland Grade ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve Grade arttıkça submukosal ödem bulgusunun daha fazla görüldüğü bulundu.

## **SONUÇ**

SuPAR parametresinin akut kolesistit tedavisinde güvenle kullanılabileceğini ve diğer biyokimyasal belirteçlerden daha etkili olduğunu bulduk.

Anahtar kelimeler: Akut kolesistit, prognoz, SuPAR

# **ABSTRACT**

## **INTRODUCTION**

Acute cholecystitis is a common disease in the community. The prevalence of gallstone disease in the United States is estimated to be 10-15%, affecting 20 million people. There is still no definitive consensus on the treatment of acute cholecystitis.

When we look at the literature, some studies say that it is important to determine the severity of acute cholecystitis and that the severity is important in determining the treatment.

In this study, we aimed to investigate the importance of SuPAR efficacy during treatment compared to other inflammatory biochemical markers in patients with acute cholecystitis, and to investigate whether it can be used as a biochemical marker in the classification and definition of acute cholecystitis.

## **METHOD**

Patients with a history of hospitalization due to acute cholecystitis in our general surgery clinic between January 2020 and December 2021 were evaluated. Between these dates, a total of 268 patients were hospitalized due to acute cholecystitis. Of these, 46 patients with acute cholecystitis and 34 healthy volunteers who met the study criteria (to evaluate SUPAR sensitivity-specificity) were included in the study.

The patients' dermographic data, blood parameters, intraoperative findings, pre-operative imaging features, and clinical presentations were analyzed.

## **RESULTS**

The mean age of the patients was  $46.7 \pm 10.3$  (26-65) years. Of the patients, 21 (45.7%) were female and 25 (54.3%) were male. According to Tokyo Grade, there were 13 (28.3%) Grade 1 patients, and Grade 2 and above 33 (71.7%) patients. According to the Parkland Grade scale, 4 (8.7%) in Grade 1, 8 (17.4%) in Grade 2, 7 (15.2%) in Grade 3, 11 (23.9%) in Grade 4, there were 16 (34.8%) Grade 5 patients.

In our study, it was found that preoperative CRP, WBC, total bilirubin, sedimentation, procalcitonin, NLR and SuPAR statistically increased as the grade increased according to the Tokyo Grade scale. In the classification made according to the Parkland Grade scale, it was observed that preoperative SuPAR, NLR, Procalcitonin and age were statistically correlated with grade. For the cut-off value of the SuPAR parameter  $>2,055$ , the sensitivity and specificity values were found to be 97.83% and 96.97%, respectively.

In terms of imaging features, it was found that the finding of submucosal edema on CT was statistically significant with Parkland Grade, and the finding of submucosal edema was seen more as the Grade increased.

## **CONCLUSION**

We found that the SuPAR parameter can be used safely in the treatment of acute cholecystitis and is more effective than other biochemical markers.

Key words: Acute cholecystitis, prognosis, SuPAR

## KISALTMALAR

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**AK:** Akut kolesistit

**ASA:** American Society of Anesthesiologists

**AST:** Aspartat aminotransferaz

**BMI:** Vücut kitle indeksi

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**CRP:** C-reaktif protein

**ERCP:** Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

**ESH:** Eritrosit Sedimantasyon hızı

**Hb:** Hemoglobin

**INR:** International Normalized Ratio: Uluslararası düzeltme oranı

**LEN:** Lenfosit

**NEU:** Nötrofil

**PZ:** Protrombin zamanı

**SuPAR:** Soluble Urokinase Plasminogen Activator Reseptor

**TB:** Total Billurubin

**USG:** Ultrasonografi

**WBC:** White Blood Cell, Lökosit

# TABLolar

**Tablo 1:** Akut kolesistit tanı kriterleri

**Tablo 2:** Akut kolesistitte pozitif görüntüleme bulguları

**Tablo 3:** Akut kolesistitte Tokyo şiddet derecelendirmesi

**Tablo 4:** Akut kolesistit komplikasyonları

**Tablo 5:** Akut kolesistit özel formları

**Tablo 6:** PARKLAND Akut kolesistit gradelemesi

**Tablo 7:** Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler

**Tablo 8:** Tokyo sınıflamasına göre grupların karşılaştırması

**Tablo 9:** Hastaların Parkland sınıflamasına göre karşılaştırılması

**Tablo 10:** Parkland sınıflandırması ile Tokyo grade'in karşılaştırılması

**Tablo 11:** Ameliyat zorluğuna göre yapılan karşılaştırmalar

**Tablo 12:** Tokyo sınıflamasının Bilgisayarlı tomografi ile korelasyonu

**Tablo 13:** Ameliyat zorluğuna göre Bilgisayarlı tomografi ile korelasyonu

**Tablo 14:** Parkland sınıflamasının Bilgisayarlı tomografi ile korelasyonu

**Tablo 15:** Tokyo sınıflamasının Ultrasonografi ile korelasyonu

**Tablo 16:** Parkland sınıflamasının Ultrasonografi ile korelasyonu

**Tablo 17:** Kontrol grubu demografik özellikleri

**Tablo 18:** Hasta ve kontrol grubu arasında SUPAR değerine ait ROC eğrisi analizi bulgular

## ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

**Şekil 1:** Parkland kolesistit şiddet sınıflaması (görsel)

**Şekil 2:** Parkland sınıflamasına göre perioperatif görüntüler

**Grafik 1:** Cinsiyete göre hasta dağılımı

**Grafik 2:** Tokyo şiddet sınıflamasına göre hasta dağılımı

**Grafik 3:** Ameliyat zorluğuna göre hasta dağılımı

**Grafik 4:** Parkland şiddet skalasına göre hasta dağılımı

**Grafik 5:** Tokyo grade sınıflamasına göre WBC, CRP ve ESH değerleri

**Grafik 6:** Tokyo grade sınıflamasına göre SuPAR değeri dağılımı

**Grafik 7:** Parkland şiddet sınıflamasına göre SuPAR değerleri

**Grafik 8:** Parkland sınıflamasına göre WBC, CRP ve ESH değerleri

**Grafik 9:** Tokyo ve Parkland sınıflandırmalarının dağılım grafiği

**Grafik 10:** Hasta ve kontrol grubu ortalama SuPAR değerleri

**Grafik 11:** Hasta ve kontrol grubu arasında SuPAR değerine ait ROC eğrisi grafiği

# 1. GİRİŞ

Akut kolesistit toplumda sık görülen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde safra taşı hastalık prevalansının %10-15 arasında olduğu ve 20 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir (1). Akut kolesistit hastalığının tedavisinde laparoskopik kolesistektomi altın standart tedavidir. Bununla birlikte perkutan kolesistostomi ve antimikrobiyal ilaç verilmesi de diğer tedavi yöntemleri arasındadır.

Akut kolesistit hastalarında kolesistektomi operasyonu, ileride safra taşına bağlı komplikasyonları önlemekle birlikte, akut kolesistit atağı sırasında özellikle yüksek riskli hastalarda komplikasyon oranlarının elektif şartlardaki kolesistektomiye göre %15-%30 oranında arttığı gözlenmiştir (2).

Akut kolesistit tedavisinde hala kesin bir uzlaşma söz konusu değildir. Literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda akut kolesistitin şiddetinin belirlenmesinin önemli olduğunu ve özellikle şiddetli vakalarda komplikasyon ve laparotomi oranının yüksek olduğunu söylerken (3,4), diğer çalışmalarda ise şiddetli kolesistitin tedavisinde açık kolesistektomiye dönüş olasılığı yüksek olsa bile uygun tedavinin kolesistektomi olduğu vurgulanır (5,6).

Akut kolesistitte klinik gidişi tayin etmede ise farklı inflamatuvar belirteçler kullanılmaktadır. SuPAR, nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve endotel gibi çeşitli hücreler üzerinde eksprese edilir (7). Ortaya çıkan kanıtlar SuPAR'ın hücre yapışması, migrasyonu ve kemotaksisi gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlarda rol oynadığını ve artmış seviyesinin sepsis, bakteriyemi ve SIRS gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (8).

Bizde bu çalışmamızda akut kolesistit hastalarında SuPAR etkinliğinin diğer inflamatuvar biyokimyasal belirteçlere göre tedavinin gidişatındaki önemini, akut kolesistit sınıflandırmasında ve tanımlanmasında bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmanın hipotezleri:

H0: Akut kolesistit nedeniyle opere edilen hastalarda SuPAR'ın hastalığın şiddetini belirlemede diğer inflamatuvar belirteçlerden daha etkilidir.

H1: Medikal olarak tedavi edilen akut kolesistit hastalarında SuPAR'ın hastalığın gidişatını öngörmeye diğer inflamatuvar belirteçlerden daha etkilidir.

H2: Akut kolesistit hastalarında opere edilen hastaların, hastalık şiddetlerinin ölçülmesi ve sınıflamalarının yapılmasında hastalığın kaçınıcı gününde olduğu önemlidir.

H3: Akut kolesistit hastalarında SuPAR tanı ve gradelemede sensivite ve spesifitesi yüksektir.

H4: Akut kolesistit hastalarında sigara kullanımının hastalığın şiddeti ile ilişkisi mevcuttur.

H5: Akut kolesistit hastalarında SuPAR belirteci hastanede kalış süresi ilişkilidir.

H6: Opere edilen akut kolesistit hastalarında AST ve ALT değerlerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisi mevcuttur.

H7: Opere edilen akut kolesistit hastalarında hastaların şikayetlerinin başlama zamanı ile şiddeti arasında ilişki mevcuttur.

H8: Akut kolesistit nedeniyle opere edilen hastaların operasyon süreleri hastalığın şiddeti ile ilişkilidir.

H9: Akut kolesistit nedeniyle opere edilen hastalarda dermografik özelliklerinin hastalığın şiddeti ile ilişkilidir.

H10: Akut kolesistit hastalarında C Reaktif Protein, Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve Prokalsitonin değerlerinin hastalığın şiddeti ile ilişkilidir.

H11: Hastalığın şiddetini değerlendirmede SuPAR değeri kullanılmalıdır.

H12: Opere edilen akut kolesistit hastalarında 3 trokar yöntemi ile 4 trokar yöntemi arasında herhangi bir fark yoktur.

H13: Opere edilen akut kolesistit hastalarında SuPAR değeri ameliyat süresi ile ilişkilidir.

H14: Akut kolesistit hastalarında SuPAR değerine göre hastanın tedavisi belirlenir ve buna göre hastaya tedavi uygulanır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 TANIMLAR

Akut kolesistit safra kesesinin inflamasyonu olarak tanımlanır ve genellikle sistik kanalın tıkanmasına bağlıdır. Yaygın sebepleri safra kesesi taşı ve çamurudur. Az görülen sebepler ise polip, paraziter enfeksiyonlar ve malignitedir (9). Akut kolesistit tanısı genellikle klinik ve görüntüleme ile birlikte konulan bir tanıdır.

**Tablo 1. Akut kolesistit tanı kriterleri**

1. Lokal inflamasyon belirtileri: A: Murphy belirtisi B: Sağ üst kadranda ağrısı veya hassasiyeti
2. Sistemik inflamasyon belirtileri A: Ateş B: CRP yüksekliği C: WBC yüksekliği
3. Görüntüleme bulguları A: Akut kolesistitin karakteristik görüntüleme bulguları
- Kesin tanı için 1'deki ve 2'deki pozitif bir kriter tanıyı koydurur. Klinik olarak şüphe duyuluyorsa görüntüleme bulguları ile tanı doğrulanır.

**Tablo 2. Akut kolesistitte pozitif görüntüleme bulguları (10)**

<b>USG bulguları</b> 1- Sonografik Murphy işareti (ultrason probu ile safra kesesine basıldığında ortaya çıkan hassasiyet) 2- Kalınlaşmış safra kesesi duvarı (>4 mm) 3- Hidropik safra kesesi (uzun eksen çapı >8 cm, kısa eksen çapı >4 cm) 4- Perikolesistik sıvı bulunması ve etrafındaki yağlı dokuda inflamatuvar dansite artışları
<b>BT bulguları</b> 1- Kalınlaşmış safra kesesi duvarı

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>2- Perikolesistik sıvı toplanması</li><li>3- Genişlemiş safra kesesi</li><li>4- Perikolesistik alanda lineer yüksek yoğunluklu alanlar.</li></ol> |
|---|

**MR bulguları**

- 1- Perikolesistik yüksek sinyal
- 2- Genişlemiş safra kesesi
- 3- Kalınlaşmış safra kesesi duvarı.

Akut kolesistit tanısı genellikle acil servislerde konulan bir tanıdır. Hastaların tanıları konulduktan sonra hastaların tedavi şeklinin belirlenmesi önemlidir.

## 2.2 ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Akut kolesistit safra taşı olanların yaklaşık %6-11 oranında görülen bir komplikasyondur (11). Safra taşının en sık görülen komplikasyonudur. Mortalite Tokyo kılavuzunda %1.7 olarak bildirilmiştir. Mortalitede, eşlik eden hastalıklar ve ileri yaş olması durumunda mortalitenin arttığı görülmektedir (12).

Akut kolesistit sebepleri içinde en sık görülen safra kesesi taşı ve çamurudur. Bu oranın %90-95 oranında olduğu bildirilmektedir (13). Az görülen sebepler ise polip, paraziter enfeksiyonlar ve malignitedir (9). Taşsız kolesistit ve başka sebeplere bağlı olarakta gelişebilir.

Kırkly yaşlar, kadın, şişman ve beyaz tenli hastalarda safra taşının insidansının arttığı görülmektedir (14). Bu faktörlerin akut kolesistit gelişimi ile ilgili olup olmadığı ise bilinmemektedir.

## 2.3. PATOGENEZ

Akut kolesistitin sebebi safra taşının sistik kanalı tıkanması sonucu ile ortaya çıkan bir klinik durumdur. Bu durumu bağlı olarak basınç artar ve safra kesesinde inflamasyon ortaya çıkar. Burada önemli olan taşın sebep olduğu tıkanıklığın ve inflamasyonun derecesi ve süresidir. Tıkanıklık kısa sürede sonlanırsa hastalarda

genelde biliyer kolik denilen klinik durum görülürken, tıkanıklık uzun sürerse hastalarda akut kolesistit kliniği ortaya çıkar.

Patofizyolojik olarak akut kolesistit 4 gruba ayrılır (15).

- 1- **Ödematöz kolesistit:** İlk aşama olarak görülen durumdur. 2-4 günde görülür. Safra kesesinde genişlemiş kapiller ve lenfatikler mevcuttur. Safra kesesi duvarı ödemlidir. Safra kesesi dokusu histolojik olarak normaldir. Submukozal dokuda ödem mevcuttur.
- 2- **Nekrotizan kolesistit:** İkinci aşamadır 3-5. günde görülür. Safra kesesinde ödematöz değişiklikler ile birlikte nekroz ve hemoraji eşlik eder. Dağınık nekroz alanları görülmekle birlikte bu alanlar yüzeyledir. Safra kesesi duvarında tam kat nekroz görülmez.
- 3- **Süpüratif kolesistit:** Üçüncü aşamadır. 7-10. günde görülür. Safra kesesi duvarında beyaz küre hücreleri görülür. Bunlar nekroz ve süpürasyondan sorumludur. Bu süreçte safra kesesi genişlemeye başlar. Genişleyen safra kesesi kasılır ve proliferasyon nedeniyle duvarı kalınlaşır. İntramural ve perikolesistik apseler gözlenir.
- 4- **Kronik kolesistit:** Tekrarlayan akut kolesistit ataklarından sonra oluşur. Mukozal atrofi ve safra kesesi duvarının fibrozusu ile karakterizedir.

## 2.4. KLİNİK PREZANTASYON

Akut kolesistit hastalarında tanı konulduktan sonra yapılması gereken hastanın tedavisinin şekillendirilmesidir. Bu yüzden akut kolesistit tanısı alan hastada, hastalığın şiddeti ve komplikasyonlarının mevcut olup olmadığı belirlenmelidir. Bu yüzden hastadan detaylıca ve dikkatlice anamnez alınmalıdır. Fizik muayene, biyokimyasal belirteçler ve görüntüleme bulguları beraberce değerlendirilmelidir.

**Tablo 3: Akut kolesistitte Tokyo şiddet derecelendirmesi**

<p>Grade 1: Organ disfonksiyonu olmayan sağlıklı bir hastada görülen derece. Kolesistektomi güvenli ve komplikasyon oranı az. Grade 2 ve Grade 3 kriterleri bulunmamakta.</p>
<p>Grade 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Artmış WBC değeri (&gt;18000)</li><li>- Semptomların 72 saatten uzun olması</li><li>- Belirgin lokal inflamasyon (gangrenöz kolesistit, perikolesistik apse, hepatik apse, biliyer peritonit, amfizematöz kolesistit)</li><li>- Sağ üst kadranda ele gelen kitle olması</li></ul>
<p>Grade 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kardiyovasküler disfonksiyon (dopamin ve norepinefrin gerektiren hipotansiyon olması)</li><li>- Nörolojik disfonksiyon (Azalmış bilinç seviyesi)</li><li>- Solunum disfonksiyonu (Pao<sub>2</sub>/ Fio<sub>2</sub> &lt;300)</li><li>- Renal disfonksiyon (Kreatinin &gt;2 mg/dl, oligüri)</li><li>- Hepatik disfonksiyon (INR&gt;1.5)</li><li>- Hematolojik disfonksiyon (PLT &lt;100000 /mm<sup>3</sup>)</li></ul>

Akut kolesistit hastalarında klinik prezentasyonda önemli olan konulardan biri de komplikasyonlarıdır. Akut kolesistit hastaları şiddetlerine göre sınıflandırıldıktan sonra fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile eşlik eden bir komplikasyon olup olmadığı ortaya konmalıdır. Bu durumlarda hastalığın tedavisi değişmektedir.

**Tablo 4: Akut kolesistit komplikasyonları (15)**

1-Safra kesesi perforasyonu: Safra kesesi duvarında iskemi ve nekroza bağlı olarak ortaya çıkar.
2- Biliyer peritonit: Safra kaçağının periton boşluğuna kaçması
3-Perikolesistik abse: Safra kesesinin etrafında abse oluşması
4-Biliyer fistül: Akut kolesistit hastalarında safra kesesi ve duodenum arasında fistül oluşmasıdır. Sebep genellikle safra kesesi duvarını erode edip, duodenuma doğru geçmesi ile oluşur.

Akut kolesistit hastalarında bazı özel durumlar ortaya çıkabilmektedir. Akut kolesistit durumlarında safra taşı olup olmadığı iyi sorgulanması gereklidir. Hastalarda akut kolesistit mevcut ise bunun özel durumlar olup olmadığı ortaya konmalıdır.

**Tablo 5: Akut kolesistit özel formları (16)**

1- Akalküloz kolesistit: Safra taşı olmaksızın görülen akut kolesistit. Risk faktörleri cerrahi, travma, uzun süreli yoğun bakım takibi gibi sebeplere bağlı olarak görülür.
2- Ksantogranülamatöz kolesistit: Safra kesesi içinde artan basınca bağlı olarak Rokitansky-Aschoff sinüslerinin taşlara bağlı rüptüre olmasına bağlıdır. Safra sızıntısı görülür.
3- Amfizematöz kolesistit: Safra kesesi duvarında hava görülmesi durumudur. Anaerob bakteriler tarafından oluşturulur.

## 2.5. TEDAVİ

Akut kolesistit tedavisi medikal tedavi cerrahi tedavi olarak ikiye ayırabiliriz. Tedavi kararını vermede hastanın klinik durumu ve eşlik eden hastalıkları önem arz etmektedir. Hastalar gerekirse multidisipliner olarak değerlendirilmelidir.

### 2.5.1. Medikal Tedavi

Akut kolesistit hastalarının %46'sında mikroorganizma olarak bakteri görüldüğü bildirilmiştir (17). Hafif veya düşük şiddetli kolesistit olgularında antibiyoterapi genellikle yeterli tedavi olarak görülebilir. Şiddetli akut kolesistit hastalarında ise antibiyoterapi ile kolesistektomi veya safra kesesi drenajı gibi diğer tedavilerde, morbidite ve komplikasyon oranları ışığında değerlendirilip ona göre karar verilmelidir.

Antibiyotik tedavisi, akut kolesistit tedavisinde çok önemli rol oynar. Etkene göre antibiyoterapi verilmesi önerilmektedir. Akut kolesistitte en sık etken olan mikroorganizmalar E. coli ve Klebsiella mikroorganizmalarıdır (18). Hastalara kan kültürü veya safra kesesi drenajından mikroorganizma üreme sonuçlarına göre antibiyoterapi revize edilebilir.

Antibiyotik tedavisinde, safra kesesi hastalıklarına etkili olan ve en sık etki eden bakterilere göre antibiyoterapi tedavisi başlanmalıdır. Hafif veya orta şiddetli kolesistitlerde öncelikle sefazolin, sefuroksim ve seftriakson gibi sefalosporinler tercih edilmekteyken şiddetli veya hastane enfeksiyonu olan durumda piperasiline-tazobaktam, siprofloksasin ve metronidazol, meropenem, imipenem gibi antibiyotikler tercih edilmelidir (19).

Akut kolesistitin definitif tedavisi kolesistektomidir. Kolesistektomi sonrası antibiyotik kullanımı ise tartışmalıdır. 2018 Tokyo kılavuzundaki verilere göre hafif ve orta şiddetteki hastalarda kolesistektomi sonrası antibiyoterapi tedavisi önerilmemektedir. Şiddetli vakalarda ise antibiyoterapi ile kombine tedavi önerilir. Akut kolesistit komplikasyonları mevcutsa da geniş spektrumlu antibiyoterapi önerilmektedir.

Şiddetli ve komplike vakalarda antibiyoterapi süresi ile kesin bir bilgi ve kanıt bulunamamaktadır. Tokyo 2018 kılavuzunda inflamasyon belirtileri gerileyene kadar kullanılması önerilmektedir. Hastanın fizik muayene bulgularında gerileme, WBC ve CRP gibi biyokimyasal parametrelerde gerileme ile antibiyoterapi tedavisinin kesilebileceği önerilmektedir.

### **2.5.2. Cerrahi tedavi**

Kolesistektomi operasyonu şu an rutin olarak laparoskopik uygulanmaktadır (20). Laparoskopik cerrahi açık cerrahiye göre daha az ağrılı ve hastanede yatış süresi olarak daha kısadır (21). Fakat laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan hastalarda açık cerrahiye göre komplikasyon oranlarının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (22,23).

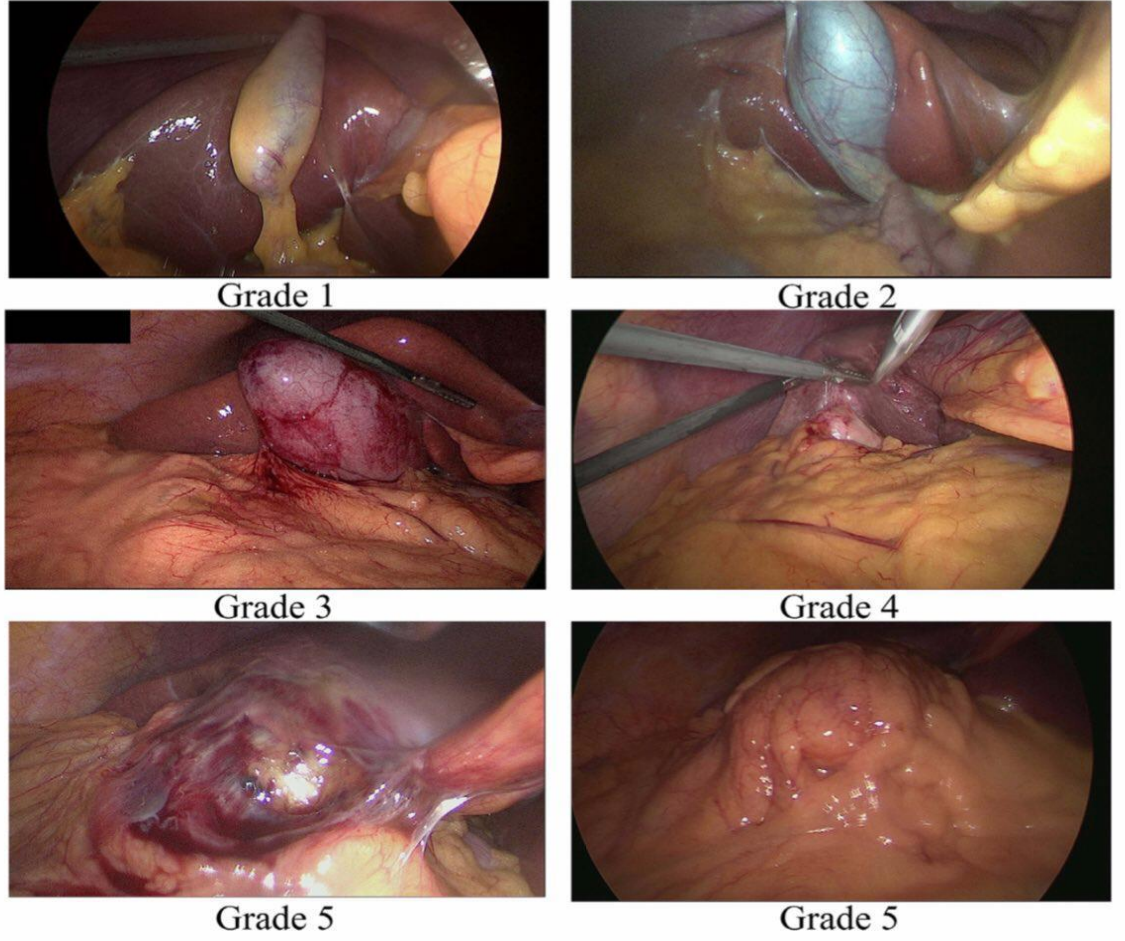
Akut kolesistit hastalarında önemli bir diğer durum ise kolesistektomi zamanlaması ile ilgilidir. Bu hastalarda kabul edilen süre ise şikâyet başlangıcını takiben 72 saattir. Yapılan çalışmalarda 72 saati geçen semptomatik hastalarda açık ameliyata geçiş oranında artma olduğu bildirilmekle birlikte komplikasyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (24,25).

Hastalarda cerrahi tedavi için bir diğer problem de hastaların eşlik eden morbiditeyle birlikte ileri yaştaki hastalardır. Hastaların bu problemleri olduğunda tedavi de karar aşaması daha zor bir duruma gelmekte ve genel kanıda bu hastalarda ameliyattan ziyade medikal tedavi ve girişimsel safra kesesi drenajı olarak uygulamaktan yanadır.

Laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda komplikasyon oranı açısından anlamlı fark bulunmasada, operasyonu yapan cerrahın konfor alanı akut kolesistitte azalmaktadır. Bu nedenle yapılacaksa en erken şekilde kolesistektomi uygulanmalıdır. Bazı hastalarda antibiyoterapi sonrası 6 hafta sonra operasyonun yapılmasını savunan görüşler de mevcut olmakla birlikte, bu yöntem maliyet ve hastanın akut kolesistit hastalığının bu süre içinde tekrarlaması açısından risk oluşturmaktadır. Bu yüzden operasyon kararı alınırken çok yönlü düşünüp karar verilmelidir.

Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda klinik şiddet sınıflaması gibi bir de cerrahi sınıflama mevcuttur. Parkland tarafından oluşturulan bu sınıflama da hastaların operasyondaki şiddetleri belirlenmiştir.

**Şekil 1: Parkland kolesistit şiddet sınıflaması (39)**



**Fig. 1.** Grade examples.

**Tablo 6: PARKLAND Akut kolesistit sınıflaması (39)**

Grade 1: Normal safra kesesi -Herhangi bir yapışıklık yok.
Grade 2: Minör yapışıklıklar mevcut. Safra kesesinin boyun ve alt kısmı ile sınırlı yapışıklıklar
Grade 3: Aşağıdakilerden herhangi birinin olması -Hiperemi, perikolesistik sıvı bulunması, safra kesesinde genişlemeyle birlikte yapışıklık bulunması
Grade 4: Aşağıdakilerden herhangi birinin olması - Safra kesesinin çoğunu kapatan yapışıklıklar - Grade 2-3 ile anormal karaciğer anatomisi, intrahepatik safra kesesi ve taşın duvara impakte olması

Grade 5: Aşağıdakilerden herhangi birinin olması -Nekroz, perforasyon ve yapışıklıklara bağlı safra kesesinin vizüalize edilemediği durumlar
---

### 2.5.3. Safra kesesi drenajı

Safra kesesi drenajı esas olarak perkutan yollar ile yapılmakla birlikte son zamanlarda endoskopik olarak safra kesesi drenajı yapılabilir. Amaç safra kesesinin içindeki pürülan maddelerin ve safranın dışarı alınarak boşaltılması prensibine dayanır. Bu maddeler boşaldıkça safra kesesindeki inflamasyon bulguları geriler ve hasta kolesistektomi operasyonu geçirmeden taburcu edilebilir.

Bu tedavi BT veya USG eşliğinde yapılır. Hastalara sedatif anestezi veya lokal anestezi genellikle yeterlidir. Hastaların yaklaşık %90'ı drenajdan sonra iyileşir (26). Antibiyoterapi ile kombine edilmesi önerilir. Bu yöntemler, girişimsel bir işlem olduğu için bazı komplikasyonları mevcuttur. Bunlar ağrı, dren kenarı enfeksiyonu gibi lokal enfeksiyonlar olmakla birlikte, safra kesesi drene edilirken drenin yerinden çıkmasına bağlı veya işlem hatasına bağlı batın içerisine safra akışı olup safra peritoniti olmasıdır (27). Bu en ciddi komplikasyonudur.

Hastalarda inflamasyon bulguları geriledikten sonra kateter yaklaşık 3 ile 6 hafta arasında çekilebilir (28). Drenajın asıl amacı definitif tedavi olan kolesistektomi yapılamayan hastalarda akut durumu yatıştırmak için yapılan bir tedavidir. Yapılan bir çalışmada, perkutan drenaj yapılan hastalarda hastalar iyileştikten sonra bile morbiditelerinden dolayı, %50-60 'ında konservatif tedavileri tamamlandıktan sonra bile operasyon yapılamadığını söylemektedir (29,30). Bu hastalarda yaklaşık 1 yıl içinde tekrarlayan akut kolesistit semptomları ile hastane yatışlarının olduğu bildirilmiştir.

Endoskopik olarak safra kesesi drenajı sağlanabilir. Bu yöntem çok nadir kullanılmakla birlikte perkutan yola uygun olmayan hastalarda kullanılabilir. Bu işlemin başarı oranı %90'larda olup kolesistostomi kateteri ile benzer başarı oranı bildirilmiştir (31,32). Bu işlemin de bazı komplikasyonları mevcuttur. Bunlar perforasyon, kanama ve safra kaçağı olarak bildirilmiştir.

Akut kolesistit tedavisi bu üç aşamadan oluşmaktadır. Hastaların tedavi yönetimi açısından bütün tedavi yöntemlerine hâkim olmak ve hangi tedavinin ne zaman uygulanacağına doğru karar vermek hastane yatışını, maliyeti ve komplikasyonları ciddi oranda azaltmaktadır.

## 2.6. REKÜRRENS

Kolesistektomi yapılan hastalarda rekkürens görülmediği için hastalarda yapılabiliriyorsa kolesistektomi yapılması görüşü ağırlık kazanmaktadır. Medikal tedavi ile veya drenaj tedavisi alan hastalarda rekkürens oranları ise farklı olmakla birlikte maliyet ve tekrar hastaneye yatış açısından önemlidir.

Randomize kontrollü çalışmalarda karşılaştırıldığında medikal tedavi alan hastaların %36'sında akut kolesistit nedeniyle tekrar hastane yatışının gerçekleştiği ve bu hastalarda safra taşı ile ilgili komplikasyonların (kolanjit, kolesistit, pankreatit) ortaya çıktığı bildirilmiştir (33) ve tedavi edilmeyen safra taşlarının akut pankreatit sebepleri arasında %40-70 sinin sebebi olduğu bilinmektedir (34). Tekrar eden hastaların %24-%30'una kolesistektomi operasyonu gerekliliği doğmuştur (35). Kolesistektomi operasyonu için bekleyen akut kolesistit hastalarında ise operasyon öncesi tekrardan kolesistit atağı geçirme insidansı %2,5- %22 arasındadır (33).

Perkütan drenaj yapılan hastalarda ise, kolesistektomi operasyonu için çağrılan ve hazırlığı yapılan hastaların operasyon öncesi yaklaşık %22-47 arasında tekrardan hastalığın nüks ettiği görüldü (36,37). Hastaların birçoğunda değişik nüks sebepleri belirlenmekle birlikte net bir veri olmadığı, bu nükslerin en önemli sebeplerinin beslenme, yeterli tedavinin ve drenajın sağlanmaması ve ek morbiditeler gibi durumlar olduğu düşünülmektedir.

Akut kolesistit hastalarında şiddet skalasının önemli olduğu bilinmektedir ve tedavi buna göre seçilmekle birlikte tedavi seçiminde nüks oranları tekrar gözden geçirilmeli ve tedavinin bir parçası olarak kabul edilip hastaya bu konuda özenli ve dikkatlice bilgi verilmelidir.

### 3. AMAÇ

Çalışmamızda Ocak 2020- Aralık 2021 yılları arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde akut kolesistit nedeniyle opere edilen hastalarda SuPAR biyokimyasal belirtecinin diagnostik ve prognostik değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2020- Aralık 2021 tarihleri arasında genel cerrahi kliniğimizde akut kolesistit nedeniyle yatış öyküsü olan hastalar değerlendirildi. Bu tarihler arasında akut kolesistit nedeniyle toplam 268 hastaya yatış yapıldı. Bunlardan çalışma kriterlerine uyan 46 hasta ve 34 sağlıklı gönüllü hasta (SuPAR sensitivitesi ve spesifitesini değerlendirmek için) çalışmaya dahil edildi.

#### **Çalışmaya dahil olma kriterleri:**

- Klinik, laboratuvar ve/veya görüntüleme yöntemleriyle akut kolesistit tanısı konulan hastalar
- 18-65 yaş arası hastalar
- Yatış sırasında ameliyat edilen hastalar (atak başlangıç süresine bakılmaksızın)

#### **Çalışma dışı bırakılma kriterleri**

- 18 yaşın altında, 65 yaşın üstünde olan hastalar
- Ameliyat edilmeden, medikal tedavi ile taburcu edilen hastalar
- Kolesistostomi tedavisi uygulanan hastalar

- Kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, siroz, kalp yetmezliği hastalıklarının olması
- Başka bir enfeksiyon odağının olması
- Romatolojik hastalığının bulunması
- Crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıkların bulunması
- Eşlik eden malignite olması
- Gebe ve emziren kadınlar

**Kontrol grubu çalışmaya dahil olma kriterleri:**

- 18-65 yaş arası ek hastalığı ve akut enfeksiyonu olmayan hastalar

**Kontrol grubu çalışmaya dahil olmama kriterleri:**

- Akut enfeksiyonu olanlar
- Gebe veya emziren kadınlar
- Herhangi bir malignitesi bulunanlar

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden 8 ml venöz kan kırmızı kapaklı tüplere alınıp, steril koşullarda 10 dakika 3000 rpm’de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumda incelenecek olan parametreler Architect 16000 (Abbott, Amerika) marka otomatik analizör ile aşağıdaki yöntemlerle ölçülmüştür.

**CRP (C Reaktif Protein) Ölçüm Prensi:**

Numunedeki CRP ve lateks partiküllerine emdirilmiş anti-CRP antikoruna arasında bir antijen-antikor reaksiyonu oluşması halinde aglütinasyon ile sonuçlanır. Bu aglütinasyonun derecesine bağlı olarak CRP miktarıyla orantılı olarak absorbans değişikliği 572 nm’de tespit edilip, CRP miktarı türbidimetrik/immünotürbidimetrik yöntemle ölçülmüştür.

### **SuPAR Ölçüm Prensibi:**

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden KEDTA'lı mor kapaklı tüplere 3 ml kan alınıp, steril koşullarda 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazmalar çalışma anına kadar derin dondurucuda -20°C'de eppendorf tüplerde saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. SuPAR molekülü Enzim linked immün assay (ELİSA) yöntemi ile Biotek marka yarı otomatik elisa cihazında SuPAR elisa kiti (SuPARnostic, Virogates, Denmark) kullanılarak çalışıldı.

Plazmadaki SuPAR molekülleri peroksidazla konjuge anti SuPAR ile boş plate içerisinde karıştırıldı. Hazırlanan antijen antikör kompleksi oluşmuş olan işlem görmüş plazma örnekleri anti-SuPAR antikör kaplı platalere alındı. Oda sıcaklığında (18-26°C) 1 saat inkübasyon sonrasında antijen antikör komplekslerinin kuyucuklara bağlı Anti-SuPAR antikörlerine tutunması sağlandı. İnkübasyon sonrasında her bir kuyucuğa 250 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 5 kez yıkama yapıldı. Kromojen solüsyon ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Stop solüsyonu (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı.

### **Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) Ölçüm Prensibi:**

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden 1,5 ml venöz kan alınıp siyah kapaklı sodyum sitratlı tüplere koyuldu. Referans metot olan Westergren metoduyla sedimentasyon ölçümleri yapıldı. ESH ölçümü için SİSTAT marka, ESR 120 model (Türkiye) sedimentasyon cihazı kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil olan hastaların dermografik verileri, klinik prezantasyonları, kan parametleri, preoperatif görüntüleme özellikleri, intraoperatif bulgular, cerrahi teknik, morbidite ve mortaliteleri analiz edildi.

Çalışmaya dahil olan bütün hastaların akut kolesistit tanı kriterlerini karşıladığı ve kronik bir hastalığı olmadığı anamnez, fizik muayene ve görüntüleme bulguları ile doğrulandı. Daha sonra hastaların takip, tedavi ve kontrolleri tarafımızca yapıldı.

Hastalar tanı konulup yatırıldıktan sonra Tokyo şiddet sınıflaması, Parkland şiddet skalası ve ameliyat süresine göre kolay, zor ve çok zor (operasyon süresi <60 dakika

kolay, 60-120 dakika zor, >120 dakika ise çok zor) olarak sınıflara ayrılarak veriler karşılaştırıldı.

#### **4.1. KAN PARAMETLERİ**

Hastaların yatışlarının ilk gününde lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, glukoz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), C reaktif protein (CRP), total billurubin (TB), direkt billurubin, procalsitonin, Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH), SuPAR, protrombin zamanı (PTZ), Uluslararası düzeltme oranı (International Normalized Ratio, INR), nötrofil/lenfosit oranı analiz edildi. Hastaların kan onamları imzaladıktan sonra alınıp biyokimya laboratuvarına teslim edildi.

#### **4.2. KLİNİK PREZANTASYON**

Hastaların hastaneye başvuru şikâyeti, şikâyet başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen süre, hastaneye başvuru anındaki fizik muayene bulguları, sigara kullanıp kullanmadığı, hastane yatış süresi (preoperatif-postoperatif), şikâyetlerinin başlangıcından kaç gün sonra opere edildiği, ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi) ve kolesistostomi öyküsü, morbidite ve mortaliteleri değerlendirildi.

#### **4.3. DERMOGRAFİK VERİLER**

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle endeksi değerlendirildi.

#### **4.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

Çalışmaya dahil edilen 46 hastadan, yatış öncesi, 37'sine abdominal ultrasonografi (USG) ve 40'ına da intravenöz kontrastlı tüm batın bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. BT incelemeleri multidedektör BT cihazında (Somatom Definition AS 128 slice, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) 3 mm kalınlıktaki transvers kesitler ile yapıldı. Görüntüler picture archiving and communication system (PACS) ekranına aktarıldı. Hastaların resmi USG ve BT raporları sisteme tanımlatıldı ve resmi olarak veriler elde edildi.

Hastaların görüntüleme yöntemleri Giuseppe Di Buono ve arkadaşlarının yaptığı kolay ve zor kolesistektomilerde preoperatif değerlendirme adlı çalışmasında baz aldığı kriterlere göre analiz edildi (38). Bu kriterler düzensiz veya duvar bütünlük bozulması, submukosal ödem, perikolesistik sıvı bulunması, yağ planlarında kirlenme veya inflamatuvar dansite artışının olması, duvar kalınlığının >4 mm fazla olması ve safra kesesinin hidropik olması olarak sınıflandırıldı. Bu parametrelerde şiddet skalalarına göre ayrılarak analiz edildi.

#### **4.5. PREOPERATİF HAZIRLIK**

Hastalar yatırıldıktan sonra operasyon gününe kadar orali kapalı olarak takip edildiler. Yatışından itibaren sigara kullanımları yasaklandı. Medikal tedavi olarak; intravenöz seftriakson 1 gram günde 2 kere, intravenöz sıvı serum fizyolojik ve %5 dekstroz şeklinde tedavi uygulandı. Hastaların tamamı pre-operatif dönemde anestezi doktorları tarafından değerlendirildi. Hastalara operasyon ile ilgili ayrıntılar ve öncesinde-sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar detaylıca anlatıldı, preoperatif gerekli onamlar imzalatıldı. Tüm hastalara operasyon salonunda insizyondan yaklaşık 30 dakika önce antimikrobiyal profilaksi sefazolin (intravenöz, 2 mg) yapıldı ve 4 saatten uzun süren operasyonlarda doz tekrarlandı.

## **4.6. CERRAHİ TEKNİK VE İNTRROOPERATİF BULGULAR**

Hastaların tamamı aynı cerrahi ekip tarafından opere edildi. Operasyonlar laparoskopik şekilde planlandı, bazı hastalarımıza 3 trokar bazı hastalarımıza ise 4 trokar yöntemiyle olmak üzere, hepsine laparoskopik kolesistektomi uygulandı. Operasyon sırasında hastaların Parkland şiddet skalasına göre sınıflamaları yapıldı (39). Safra kesesi bütün vakalarda endobag ile batın dışına alındı. Hastalara dren koyulup koyulmaması vaka durumuna göre karar verildi. Operasyon süresi; insizyona başlandığı andan cilt sütürü tamamlanan ana kadar geçen süre baz alınarak hesaplandı.

Sistik arter ve sistik kanal enflamasyon durumu, uzunluğu ve kalınlığına göre plastik veya metal stent ile kliplenerek kapatıldı. Bazı vakalarımızda ise Endoskopik kesici-kapatıcı aletler de kullanıldı. Hastaların tamamı postoperatif dönemde operasyonu yapan aynı ekip tarafından takip edildi ve kontrolleri de aynı ekip tarafından yapıldı.

## **4.7. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın, 25/03/2021 tarihli ve 38 Karar nolu onayı ile başlandı (EK-1). Çalışmanın tüm basamakları Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

## 4.8. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için n, %, sürekli yapıdaki değişkenler için verilerin normallik varsayımı incelenerek ortalama Standart Sapma ya da medyan (M), çeyrekler arası uzaklık değerleri (IQR) ile sunulmuştur. Sürekli yapıda değişkenlerin dağılım varsayımlarının incelenmesinde Shapiro Wilk test kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlerin gruplara göre varyansların homojenliği Levene Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygunluk göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında anlamlı olan grubu bulmak amacıyla tek yönlü varyans analizinde sonra Bonferroni post hoc testi, Kruska-Wallis testinden sonraysa Dunn-Bonferroni testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher exact ve Fisher Freeman Halton testleri kullanılmıştır.

SuPAR değerlerinde hasta kontrol ayırımı için kesim noktalarının belirlenmesinde ROC eğrisi (Receiver Operator Characteristic Curves) analizi gerçekleştirilmiştir ve eğri altında kalan alan (AUROC) hesaplanmıştır. SuPAR değişkenine ait hem duyarlılığı hem de özgüllüğü maksimize eden optimum kesim değerleri elde edilmiştir ve pozitif tahmin değeri (PPV) ve negatif tahmin değeri (NPV), pozitif olabilirlik oranı (LR+) ve negatif olabilirlik oranı (LR-) birlikte sunulmuştur ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel önemlilik düzeyi olarak belirlenmiştir.

## 5. BULGULAR

Hastaların dermografik ve klinik verileri Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7: Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler**

Değişkenler	İstatistikler
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Kadın	21 (45.7)
Erkek	25 (54.3)
<b>Yaş, (yıl)</b>	
<i>Ort±ss</i>	46.7±10.3
<i>min-max</i>	26-65
<b>Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
<i>Ort±ss</i>	28.2±3.5
<i>min-max</i>	21.5-38.6
<b>Sigara kullanımı, n (%)</b>	
Evet	29 (63)
Hayır	17 (36.9)
<b>ASA, n (%)</b>	
<3	40 (86.9)
≥3	6 (13)
<b>Preoperatif WBC (10<sup>9</sup>/L)</b>	
<i>Ort±ss</i>	15.1±4.2
<b>Preoperatif CRP, (mg/dl)</b>	
<i>Ort±ss</i>	105.3±82.3
<b>Preoperatif total bilirubin (mg/dl)</b>	
<i>M(IQR)</i>	0.8 (0.6)
<b>Preoperatif AST (U/L)</b>	
<i>M(IQR)</i>	24 (24)
<b>Preoperatif ALT (U/L)</b>	
<i>M(IQR)</i>	25 (31)
<b>Preoperatif Sedimentasyon (mm/h)</b>	
<i>M(IQR)</i>	46.5 (47)

<b>Preoperatif Procalcitonin (ug/L)</b>	
<i>M(IQR)</i>	0 (0.2)
<b>Preoperatif SUPAR (ng/ml)</b>	
<i>M(IQR)</i>	4.5 (3)
<b>Pre-op Ercp, n (%)</b>	
Yok	42 (91.3)
Var	4 (8.7)
<b>Şikayetinin kaçınıcı gününde opere olduğu (ortalama)</b>	
<i>M(IQR)</i>	6 (4- en kısa 2- en uzun 18)
<b>Hastanede yatış süresi, gün (ortalama)</b>	
<i>M(IQR)</i>	5 (4- en kısa 1- en uzun 21)
<b>Operasyon sonrası hastanede kalış, (ortalama) gün</b>	
<i>M(IQR)</i>	1 (1- en kısa 1- en uzun 21)
<b>Ameliyat zorluğu, n (%)</b>	
Kolay	7 (15.2)
Zor	24 (52.2)
Çok zor	15 (32.6)
<b>Tokyo grade, n (%)</b>	
Grade 1	13 (28.3)
Grade 2 ve üzeri	33 (71.7)
<b>Parkland grade, n (%)</b>	
Grade 1	4 (8.7)
Grade 2	8 (17.4)
Grade 3	7 (15.2)
Grade 4	11 (23.9)
Grade 5	16 (34.8)

\*Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, M: Medyan, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık WBC: White Blood Cell, CRP: C Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz,

Çalışmaya dahil edilen 46 hastanın 21 (%45.7)'i erkek, 25 (%54.3)'i kadındı (**Grafik 1**). Hastaların ortalama yaşı 46.7±10.3 (26-65) yılıdır. Hastaların en sık görülen hastane başvuru şikâyeti sağ üst kadran ağrısı idi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi 28.2±3.5 (21.5-38.6) kg/m<sup>2</sup> idi. Hastaların 29 (%63) 'u sigara kullanmakta iken 17 (%36.9) 'si sigara kullanmıyordu.

Hastaların preoperatif ortalama White Blood Cell (WBC) değeri 15.1±4.2, C Reaktif Protein (CRP) değeri 105.3±82.3 mg/dl, total billurubin değeri 0.8 mg/dl, Aspartat Aminotransferaz (AST) değeri 24 U/L, Alanin Aminotransferaz (ALT) değeri 25 U/L, procalcitonin değeri 0 ug/L, SuPAR değeri 4.5 ng/ml, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) değeri 46.5 mm/h olarak bulunmuştur.

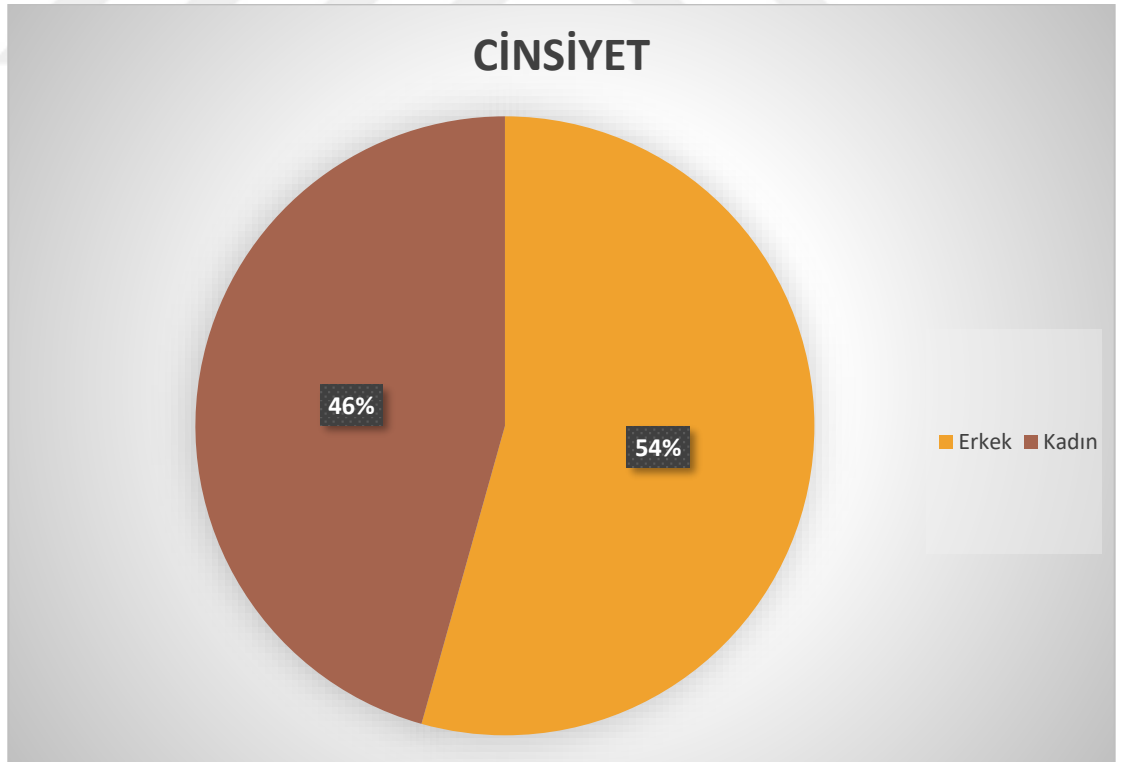
Hastaların hastanede yatış sürelerinin ortalama 5 gün olduğu, şikayetlerinin başlamasından sonra ortalama 6. gününde opere edildiği ve sadece 4'üne (%8.7) preoperatif dönemde ERCP yapıldı.

Preoperatif verilerine göre yapılan Tokyo şiddet sınıflamasına bakıldığında grade 1'te 13 (%28.3) hasta, grade 2 ve üzerinde ise 33 (%71.7) hasta bulunmuştur (**Grafik 2**).

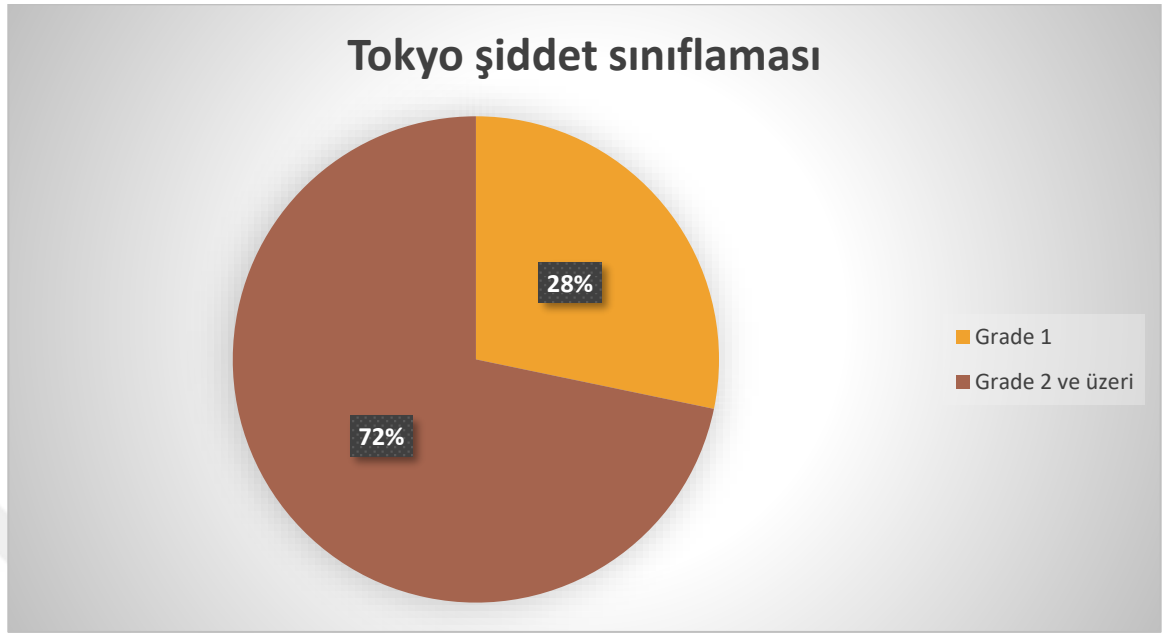
Hastaları Randhawa ve arkadaşlarının yaptığı operasyon süresine göre değerlendirip ona göre yapılan ameliyat zorluğuna göre sınıflandırdığımızda ise 7'sinin (%15.2) kolay, 24'ünün (%52.2) zor 15'inin (%32.6) çok zor hasta grubunda olduğunu görmekteyiz (**Grafik 3**) (40).

Perioperatif değerlendirme sonucu Parkland sınıflamasına göre bakıldığında Grade 1' te 4 (%8.7) hasta, Grade 2'te 8 (%17.4) hasta, Grade 3'te 7 (%15.2) hasta, Grade 4'te 11 (%23.9) hasta ve Grade 5'te 16 (%34.8) hasta olduğu bulunmuştur (**Grafik 4**).

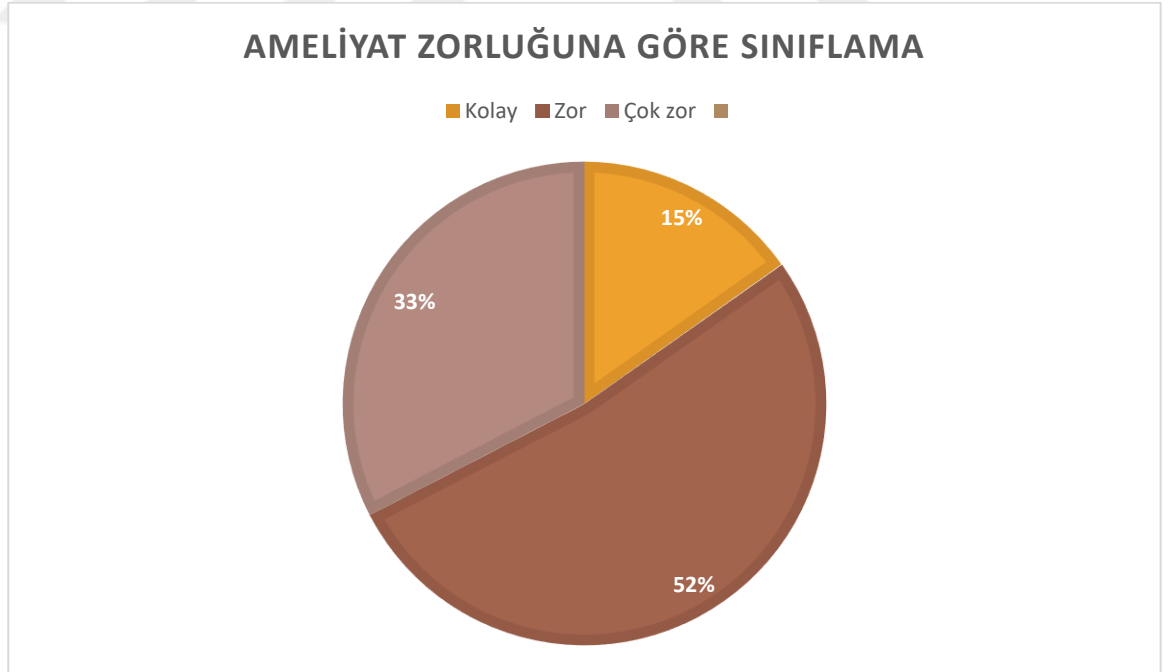
**Grafik 1: Cinsiyete göre hasta dağılımı**



**Grafik 2: Tokyo şiddet sınıflamasına göre hasta dağılımı**



**Grafik 3: Ameliyat zorluğuna göre hasta dağılımı**



**Grafik 4: Parkland şiddet skalasına göre hasta dağılımı**



Tokyo sınıflamasına göre bakıldığında hastalar Grade 1 ve Grade 2 ve üzeri olarak 2 gruba ayrıldı. Grade 1 de ortalama yaş  $42.7 \pm 10$  Grade 2 ve üzerinde ise  $48.3 \pm 10.3$  yıl olarak hesaplandı. BMI ise Grade 1 de  $27.7 \pm 3.2$ , Grade 2 ve üzerinde ise  $28.5 \pm 3.7$   $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı.

Tokyo sınıflamasında Grade 3'teki 3 hastayı da baz aldığımızda SuPAR değerleri Grade 1'te 3.6, Grade 2'te 5.38, Grade 3'te ise 13.146 olarak bulunmuştur. Genel SuPAR değeri ise 4.5 olarak bulunmuştur.

Tokyo sınıflamasına göre dağılımını yaptığımız hastaların verilerinin karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8: Tokyo sınıflamasına göre grupların karşılaştırması**

	<b>Grade 1 (13, %28.3)</b>	<b>Grade 2 ve üzeri (33, %71.7)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş, (yıl)</b>			
<i>Ort±ss</i>	42.7±10	48.3±10.3	0.101
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın	6 (46.2)	15 (45.5)	0.966
Erkek	7 (53.8)	18 (54.5)	
<b>Beden kitle indeksi, (kg/m<sup>2</sup>)</b>			0.486
<i>Ort±ss</i>	27.7±3.2	28.5±3.7	
<b>Preoperatif WBC (10<sup>9</sup>/L)</b>			<b>&lt;0.001</b>
<i>Ort±ss</i>	12.6±2	16.2±4.5	
<b>Preoperatif CRP, (mg/dl)</b>			
<i>M(IQR)</i>	18.7 (63)	133.9 (111.5)	<b>0.008</b>
<b>Preoperatif total bilirubin (mg/dl)</b>			<b>0.045</b>
<i>M(IQR)</i>	0.6 (0.5)	0.8 (0.7)	
<b>Preoperatif AST (U/L)</b>			0.420
<i>M(IQR)</i>	21 (14)	24 (29)	
<b>Preoperatif ALT (U/L)</b>			0.687
<i>M(IQR)</i>	22 (44)	28 (24)	
<b>Preoperatif Sedimentasyon (mm/h)</b>			<b>0.025</b>
<i>Ort±ss</i>	34.6±24.6	57.4±31.7	
<b>Preoperatif Procalsitonin (ug/L)</b>			<b>0.007</b>
<i>M(IQR)</i>	0 (0.1)	0.1 (0.5)	
<b>Preoperatif SUPAR (ng/ml)</b>			<b>0.015</b>
<i>M(IQR)</i>	3.6 (2.3)	5 (3.8)	
<b>Şikayetinin kaçınıcı gününde opere olduğu</b>			0.258
<i>M(IQR)</i>	6 (3)	7 (6)	
<b>Hastanede yatış süresi, gün</b>			0.248
<i>M(IQR)</i>	4 (4)	5 (4)	
<b>Operasyon sonrası hastanede kalış, (gün)</b>			0.172
<i>M(IQR)</i>	1 (0)	1 (2)	
<b>Operasyon süresi, (dakika)</b>			0.336
<i>Ort±ss</i>	68.5±25.2	82±25.4	
<b>Preoperatif NEU/LEN</b>			<b>0.023</b>
<i>M(IQR)</i>	4.2 (3.4)	6.5 (6.6)	
<b>WBC, n (%)</b>			

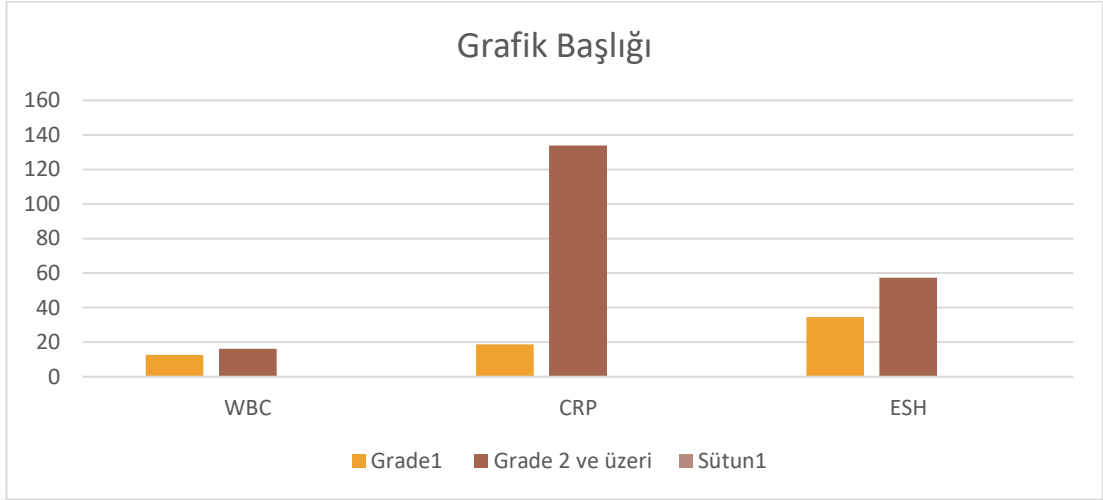
≤11000	13 (100)	33 (100)	
>11000	-	-	-
<b>CRP, n (%)</b>			
≤5	1 (7.7)	3 (6.3)	-
>5	12 (92.3)	30 (93.8)	
<b>Pozitif USG bulgusu, n (%)</b>			
Negatif	4 (30.8)	5 (15.2)	
Pozitif	9 (69.2)	28 (84.8)	0.246
<b>Pozitif BT bulgusu, n (%)</b>			
Negatif	3 (23.1)	3 (9.1)	
Pozitif	10 (76.9)	30 (90.9)	0.330

\*Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, M: Medyan, IQR Çeyreklikler arası uzaklık. WBC: White Blood Cell, CRP: C Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, NEU/LEN: Nötrofil/ Lenfosit

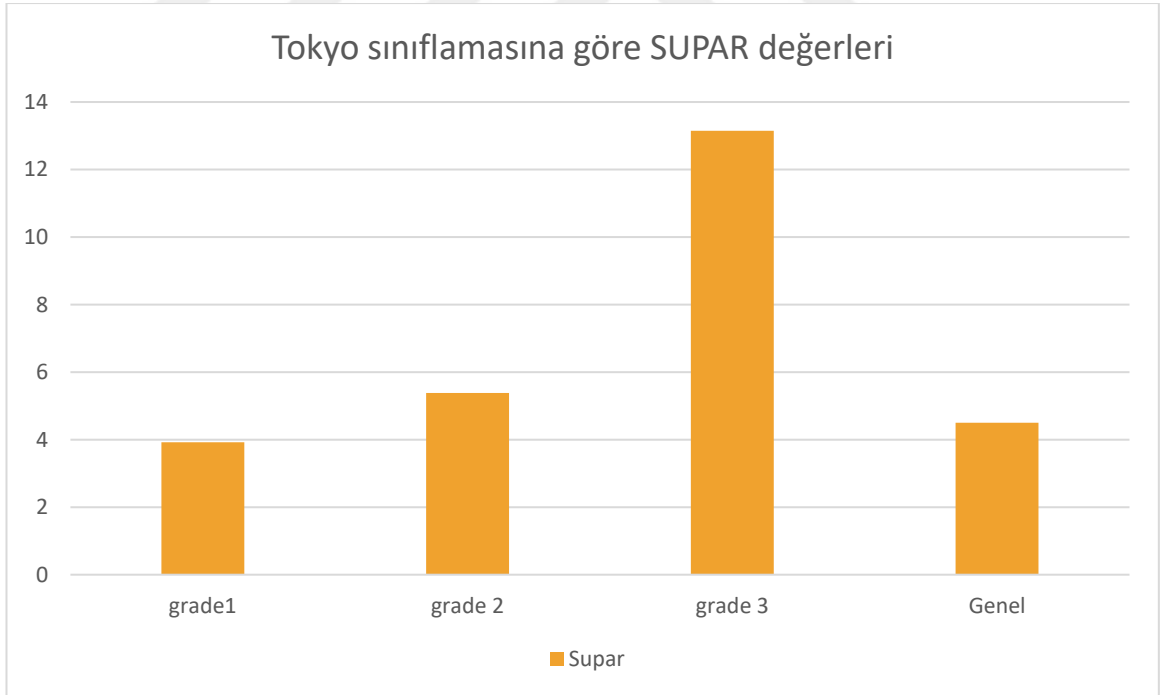
Buna göre gruplar arası yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Grade 2 ve üzeri olan hastaların preoperatif WBC, CRP ve total billurubin değerleri istatikselsel olarak daha yüksektir (sırasıyla p:0.001, p:0.008, p:0.045) (**Grafik 5**). Preoperatif AST ve ALT değişkenleriyle Tokyo grade sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Preoperatif sedimentasyon, prokalsitonin ve SuPAR değerleri grade 2 ve üzeri olan hastalarda daha yüksek olup istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p:0.025, p:0.007, p:0.015) (**Grafik 6**).

Gruplar arası şikayetinin kaçınıcı gününde opere olduğu, hastanede yatış süresi, operasyon sonrası hastanede kalış ve operasyon süresi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ayrıca Pozitif USG bulgusu ve pozitif BT bulgusu değişkenleriyle Tokyo grade sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Grade 2 ve üzeri olan hastalarda preoperatif NLR oranı istatistiksel olarak daha yüksektir (p:0.023).

**Grafik 5: Tokyo grade sınıflamasına göre WBC, CRP ve ESH değerleri**

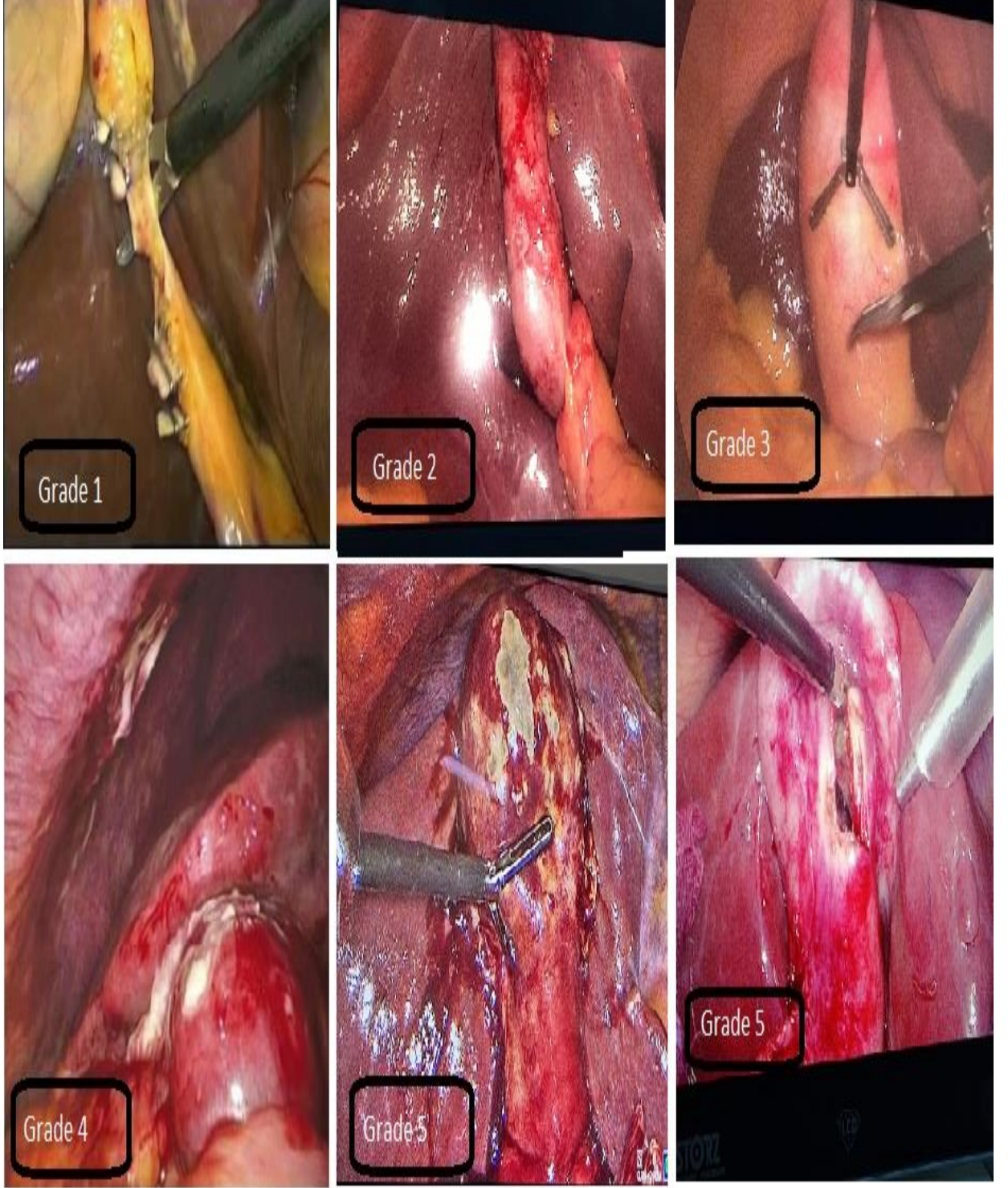


**Grafik 6: Tokyo grade sınıflamasına göre SuPAR değeri dağılımı**



Parkland sınıflamasına göre hastalarımızın perioperatif görüntüleri Şekil 2’de verilmiştir.

Şekil 2: Parkland sınıflamasına göre şiddet skalası



Hastaların Parkland sınıflamasına göre karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

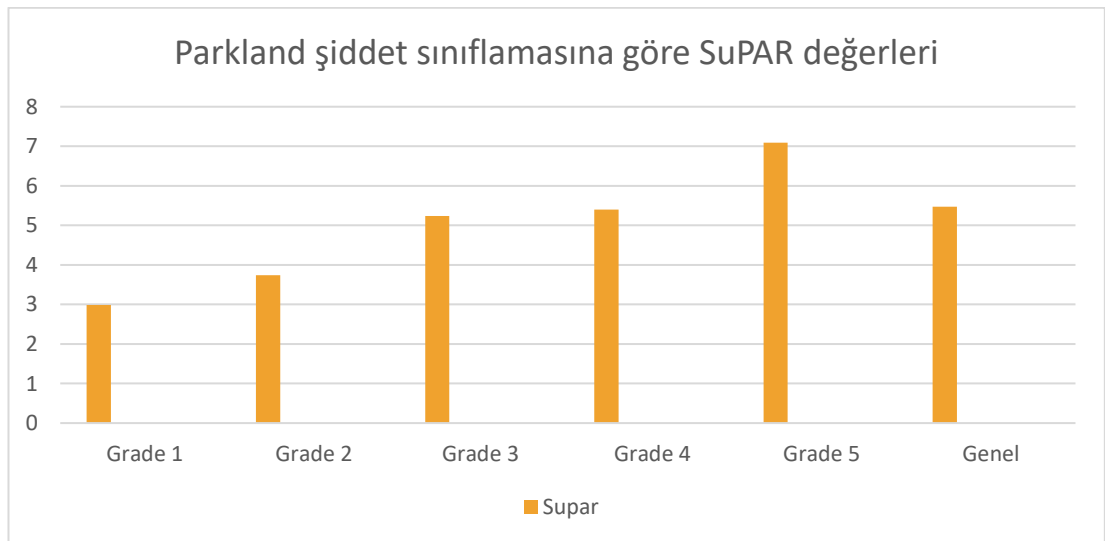
**Tablo 9: Hastaların Parkland sınıflamasına göre karşılaştırılması:**

	<b>Grade 1 (4, %8.7)</b>	<b>Grade 2 (8, %17.4)</b>	<b>Grade 3 (7, %15.2)</b>	<b>Grade 4 (11, %23.9)</b>	<b>Grade 5 (16, %34.8)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş, (yıl)</b>						<b>0.029</b>
<i>M(IQR)</i>	47 (31) <sup>a,b</sup>	37.5 (6) <sup>a</sup>	51 (15) <sup>a,b</sup>	42 (13) <sup>a,b</sup>	49.5 (14) <sup>b</sup>	
<b>Cinsiyet, n (%)</b>						
Kadın	3 (75)	4 (50)	1 (14.3)	4 (36.4)	9 (56.3)	0.282
Erkek	1 (25)	4 (50)	6 (85.7)	7(63.6)	7 (43.8)	
<b>Beden kitle indeksi, (kg/m<sup>2</sup>)</b>						0.546
<i>Ort±ss</i>	27.8±3.2	26.6±4.5	28.5±2	28±4.5	29.2±2.9	
<b>Preoperatif WBC (10<sup>9</sup>/L)</b>						0.131
<i>Ort±ss</i>	14.4±3.2	12.7±1.6	15.5±4.5	14.2±4	17.2±4.8	
<b>Preoperatif CRP, (mg/dl)</b>						0.070
<i>Ort±ss</i>	129.2±113.1	37.4±41.1	132.2±94.2	92.5±61.9	132.2±85.2	
<b>Preoperatif total bilirubin</b>						0.148
<i>M(IQR)</i>	0.7 (0.4)	0.5 (0.5)	1.4 (1.2)	1.1 (1.1)	0.7 (0.3)	
<b>Preoperatif AST</b>						0.527
<i>M(IQR)</i>	26.5 (25)	25.5 (21)	24 (42)	18 (10)	24.5 (26)	
<b>Preoperatif ALT</b>						0.847
<i>M(IQR)</i>	22.5 (24)	28.5 (67)	28 (66)	21 (14)	28.5 (35)	
<b>Preoperatif Sedimentasyon</b>						0.201
<i>Ort±ss</i>	41.8±24.1	30.3±19.7	64.7±26.1	50.5±33.6	57.9±35.2	
<b>Preoperatif Procalsitonin</b>						<b>0.011</b>
<i>M(IQR)</i>	0.1 (0.3) <sup>a,b,c</sup>	0 (0.1) <sup>a,b,c</sup>	0.2 (0.9) <sup>b</sup>	0.1 (0.1) <sup>a,b,c</sup>	0.1 (3.4) <sup>b</sup>	
<b>Preoperatif SUPAR</b>						<b>0.004</b>
<i>M(IQR)</i>	3.1 (1.3) <sup>b</sup>	3.3 (2.6) <sup>b</sup>	5.7 (4.5) <sup>a,b</sup>	4.2 (1.3) <sup>a,b</sup>	6 (4.5) <sup>a</sup>	
<b>Şikayetin kaçınıcı gününde opere olduğu</b>						0.498
<i>M(IQR)</i>	10 (7)	4.5 (3)	7 (2)	7 (5)	6 (6)	
<b>Hastanede yatış süresi, gün</b>						0.141
<i>M(IQR)</i>	5 (4)	3.5 (3)	8 (6)	5 (4)	5 (4)	
<b>Operasyon sonrası hastanede kalış, (gün)</b>						0.253
<i>M(IQR)</i>	3 (-)	1 (1)	1 (-)	1 (1)	1.5 (2)	
<b>Operasyon süresi, (dakika)</b>						<b>0.014</b>
<i>M(IQR)</i>	62.5 (-)	64.5 (36)	82.5 (-)	73 (49)	100 (49)	
<b>Preoperatif NEU/LEN</b>						<b>0.013</b>
<i>M(IQR)</i>	4.7 (4.4) <sup>a,b</sup>	3.8 (1.5) <sup>a</sup>	6.2 (9.8) <sup>a,b</sup>	4.6 (4.3) <sup>a,b</sup>	8.9 (5.2) <sup>b</sup>	

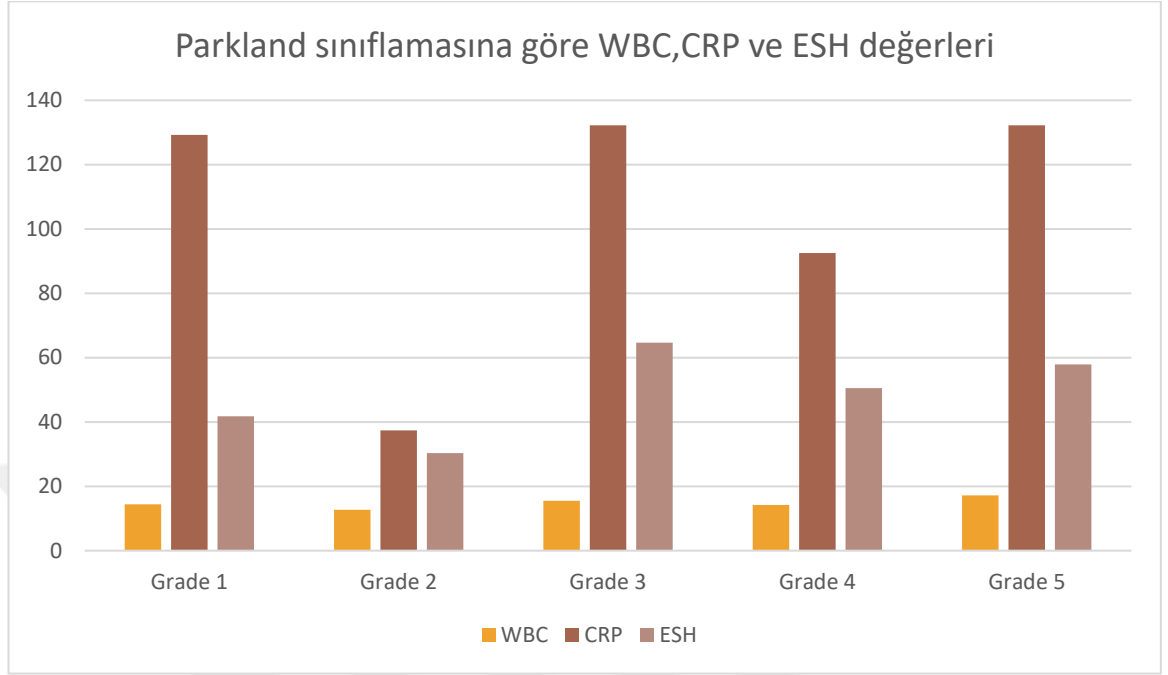
Parkland grade sınıflamasına göre grade 2' de yer alan hastaların medyan yaş değeri grade 5'te yer alan hastalardan daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.09). Cinsiyet, beden kitle indeksi, preoperatif WBC, preoperatif CRP, preoperatif total bilirubin, preoperatif AST, preoperatif ALT ve preoperatif sedimentasyon değişkenleriyle Parkland grade sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Grafik 8**). Parkland grade sınıflamasına göre grade 2' de yer alan hastaların medyan preoperatif procalsitonin değeri grade 3 ve grade 5'te yer alan hastalara göre daha düşüktür. Grade 4' te yer alan hastaların medyan preoperatif procalsitonin değeri ise grade 5' te yer alan hastalarla benzerken grade 3' te yer alan hastalardan düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.011). Grade 5' te yer alan hastaların medyan preoperatif SuPAR değeri grade 1 ve 2' de yer alan hastalardan yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.04) (**Grafik 7**). Buna göre hastalığın şiddetini değerlendirmede SuPAR, prokalsitonin ve CRP' den daha değerlidir.

Şikayetinin kaçınıcı gününde opere olduğu ve hastanede yatış süresi değişkenleriyle Parkland grade sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Grade 2' de yer alan hastaların medyan preoperatif NLR oranı grade 5' te yer alan hastalardan düşüktür ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.013). Operasyon süreside şiddet gradi ile orantılı olarak artmıştır (p:0.014).

**Grafik 7: Parkland şiddet sınıflamasına göre SuPAR değerleri**



**Grafik 8: Parkland sınıflamasına göre WBC, CRP ve ESH değerleri**



Tokyo ve Parkland sınıflaması kıyaslandığında, preoperatif yapılan Tokyo sınıflamasının, perioperatif yapılan Parkland sınıflamasına göre daha alt gradelerde olduğu gözlemlendi. Yani yapılan kıyaslamada, Parkland sınıflamasına göre grade 5 olan hastaların Tokyo ya göre daha alt gradelerde değerlendirilebileceği sonucu çıktı (Tablo 10, Grafik 9).

**Tablo 10: Parkland sınıflandırması ile Tokyo grade'in karşılaştırılması**

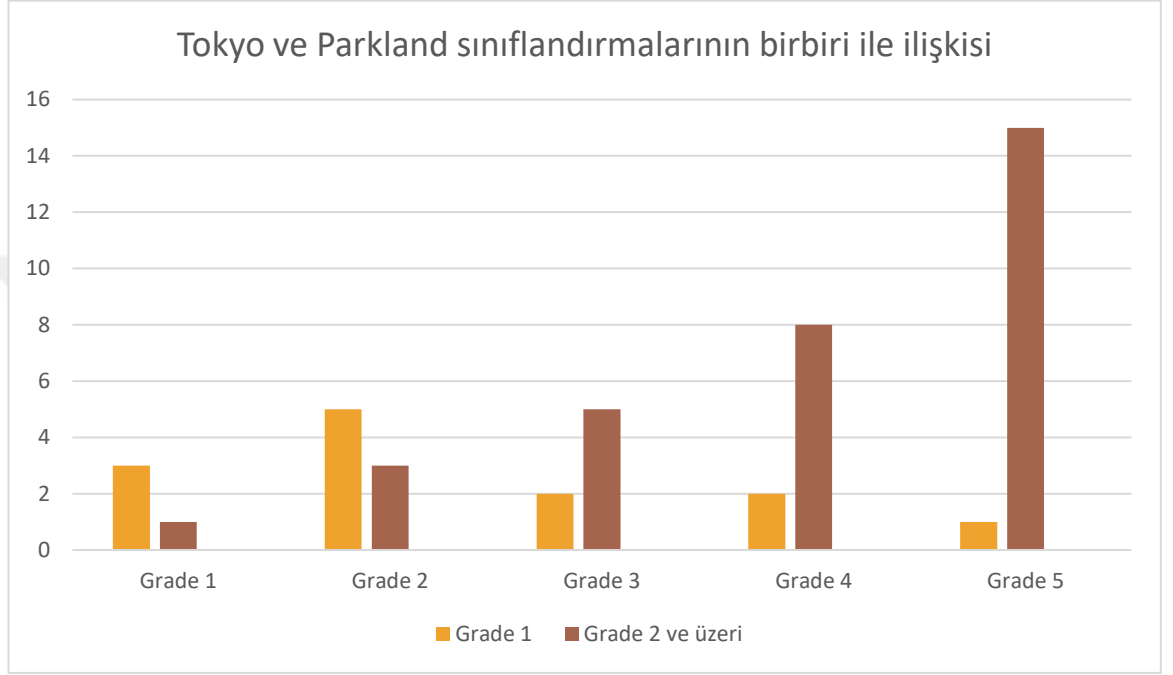
	Grade 1	Grade 2 ve üzeri	p
<b>Parkland Sınıflandırması, n (%)</b>	13(%28.3)	33 (%71.7)	
Grade 1 4 (%8.7)	3 (23.1) <sup>a</sup>	1 (3) <sup>b</sup>	<b>0.006</b>
Grade 2 8 (%17.4)	5 (38.5) <sup>a</sup>	3 (9.1) <sup>b</sup>	
Grade 3 7 (%15.2)	2 (15.4) <sup>a</sup>	5 (15.2) <sup>a</sup>	
Grade 4 11 (%23.9)	2 (15.4) <sup>a</sup>	9 (27.3) <sup>a</sup>	
Grade 5 16 (%34.8)	1 (7.7) <sup>a</sup>	15 (45.5) <sup>b</sup>	

\*a,b üst indeksleri gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Parkland sınıflandırmasıyla Tokyo grade arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p:0.006). Parkland sınıflandırmasına göre Grade 1 ve 2 olan hastalarda Tokyo

grade değeri Grade 1 olan hastalar daha fazladır. Parkland sınıflandırmasına göre Grade 5 olan hastalardaysa Tokyo grade değeri Grade 5 olan hastaların daha fazla olduğu görülmektedir.

**Grafik 9: Tokyo ve Parkland sınıflandırmalarının dağılım grafiği**



Ameliyat sürelerine ve perioperatif bulgulara göre ameliyat zorluğunu kolay, zor ve çok zor olarak sınıflandırdık (40) ve hastaların demografik- klinik özelliklerini buna göre karşılaştırdık (Tablo 11).

**Tablo 11: Ameliyat zorluğuna göre yapılan karşılaştırmalar**

	Kolay (7, %15.2)	Zor (24, %52.2)	Çok zor (15, %32.6)	P
<b>Yaş, (yıl)</b>				
Ort±ss	47.1±13.6	45±9.6	49.3±10.2	0.457
<b>Cinsiyet, n (%)</b>				
Kadın	4 (57.1)	11 (45.8)	6 (40)	0.724
Erkek	3 (42.9)	13 (54.2)	9 (60)	
<b>Beden kitle indeksi, (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Ort±ss	27.4±2.8	27.8±3.2	29.4±4.2	0.307

<b>Preoperatif WBC</b>				0.182
<i>Ort±ss</i>	12.6±2.5	15.3±4	16.2±4.9	
<b>Preoperatif CRP, (mg/dl)</b>				0.098
<i>Ort±ss</i>	58.2±64.2	99.3±68.5	136.8±99.7	
<b>Preoperatif total bilirubin</b>				0.474
<i>M(IQR)</i>	0.7 (0.3)	0.8 (0.4)	1 (1.2)	
<b>Preoperatif AST</b>				0.193
<i>M(IQR)</i>	16 (20)	24 (27)	26 (21)	
<b>Preoperatif ALT</b>				0.165
<i>M(IQR)</i>	14 (19)	26.5 (33)	26 (41)	
<b>Preoperatif Sedimentasyon</b>				0.335
<i>M(IQR)</i>	26 (82)	44 (42)	59 (41)	
<b>Preoperatif Procalsitonin</b>				0.199
<i>M(IQR)</i>	0 (0.1)	0 (0.2)	0.1 (1.8)	
<b>Preoperatif SUPAR</b>				0.848
<i>M(IQR)</i>	4 (2.4)	4.5 (3)	4.8 (4.4)	
<b>Şikayetinin kaçınıcı gününde opere olduğu</b>				<b>0.016</b>
<i>M(IQR)</i>	4 (5) <sup>a,b</sup>	7.5 (6) <sup>a</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	
<b>Hastanede yatış süresi, gün</b>				<b>0.006</b>
<i>M(IQR)</i>	3 (3) <sup>a</sup>	6 (3) <sup>b</sup>	4 (3) <sup>a,b</sup>	
<b>Operasyon sonrası hastanede kalış, gün</b>				0.534
<i>M(IQR)</i>	1 (1)	1 (2)	-	

\* *Ort*: Ortalama, *ss*: Standart sapma, *M*: Medyan, *IQR* Çeyreklikler arası uzaklık. a,b üst indisleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. WBC: White Blood Cell, CRP: C Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, NEU/LEN: Nötrofil/ Lenfosit

Ameliyat zorluğu değişkeniyle yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, preoperatif WBC, preoperatif CRP, preoperatif total bilirubin, preoperatif AST, preoperatif ALT, preoperatif sedimantasyon, preoperatif prokalsitonin, preoperatif SUPAR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir. Ameliyatı zor olan hastaların şikayetleri başladıktan sonra operasyon oluncaya kadar geçirdikleri süre ameliyatı çok zor olan hastalardan daha kısadır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır (p:0,016). Ameliyatı zor olan hastaların hastanede yatış süreleri ameliyatı kolay olanlara göre daha uzundur. Operasyon sonrası hastanede kalış süresi ile ameliyat zorluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tokyo sınıflaması, ameliyat zorluğu ve Parkland sınıflamalarının preoperatif Bilgisayarlı tomografi (BT) ile korelasyonu değerlendirildi (Tablo 12, 13, 14).

**Tablo 12: Tokyo sınıflamasının Bilgisayarlı tomografi ile korelasyonu**

Bt bulguları	Grade 1	Grade 2 ve üzeri	p
<b>Düzensiz veya bütünlüğü bozulmuş duvar, n (%)</b>			
Yok	10 (100)	29 (96.7)	-
Var	0 (0)	1 (3.3)	
<b>Submukosal ödem, n (%)</b>			
Yok	5 (50)	21 (70)	0.278
Var	5 (50)	9 (30)	
<b>Perikolesistik sıvı, n (%)</b>			
Yok	6 (60)	21 (70)	0.700
Var	4 (40)	9 (30)	
<b>Yağ planlarında kirlenme veya inflamatuvar dansite artışı, n (%)</b>			
Yok	5 (50)	15 (50)	1.000
Var	5 (50)	15 (50)	
<b>Duvar kalınlık artışı (&gt;4 mm), n (%)</b>			
Yok	2 (20)	4 (13.3)	0.629
Var	8 (80)	26 (86.7)	
<b>Hidrops, n (%)</b>			
Yok	3 (30)	12 (40)	0.715
Var	7 (70)	18 (60)	

Tablo 6' ya göre Tokyo grade sınıflamasıyla submukosal ödem, perikolesistik sıvı, yağ planlarında kirlenme veya inflamatuvar dansite artışı, duvar kalınlık artışı ve hidrops değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

**Tablo 13: Ameliyat zorluğuna göre Bilgisayarlı tomografi ile korelasyonu**

<b>Bt bulguları</b>	<b>Kolay (%13.04)</b>	<b>Zor (%57.5)</b>	<b>ok zor (%27.5)</b>	<b>p</b>
<b>Düzensiz veya bütünlüğü</b>				
<b>bozulmuş duvar, n (%)</b>				
Yok	6 (100)	22 (95.7)	11 (100)	-
Var	0 (0)	1 (4.3)	0 (0)	
<b>Submukosal ödem, n (%)</b>				
Yok	2 (33.3)	17 (73.9)	7 (63.6)	0.213
Var	4 (66.7)	6 (26.1)	4 (36.4)	
<b>Perikolesistik sıvı, n (%)</b>				
Yok	6 (100) <sup>a</sup>	18 (78.3) <sup>a</sup>	3 (27.3) <sup>b</sup>	<b>0.002</b>
Var	0 (0) <sup>a</sup>	5 (21.7) <sup>a</sup>	8 (72.7) <sup>b</sup>	
<b>Yağ planlarında kirlenme veya</b>				
<b>inflamatuar dansite arışı, n (%)</b>				
Yok	5 (83.3)	10 (43.5)	5 (45.5)	0.302
Var	1 (16.7)	13 (56.5)	6 (54.5)	
<b>Duvar kalınlık artışı</b>				
<b>(&gt;4 mm), n (%)</b>				
Yok	0 (0)	3 (13)	3 (27.3)	0.472
Var	6 (100)	20 (87)	8 (72.7)	
<b>Hidrops, n (%)</b>				
Yok	3 (50) <sup>a</sup>	12 (52.2) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	<b>0.005</b>
Var	3 (50) <sup>a</sup>	11 (47.8) <sup>a</sup>	11 (100) <sup>b</sup>	

\*a,b üst indisleri gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Perikolesistik sıvı görülen hastalarda ameliyat zorluğu çok zor olan hastalarsa daha fazladır ve bu istatikselsel olarak anlamlıdır (p:0.002). Ayrıca safra kesesinin hidropik olmasının ameliyatı zorlaştırdığı gözlenmektedir (p:0.005).

**Tablo 14: Parkland sınıflamasının Bilgisayarlı tomografi ile korelasyonu**

Bt bulguları	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	p
<b>Düzensiz veya bütünlüğü bozulmuş duvar, n (%)</b>						
Yok	4 (100)	7 (100)	6 (100)	9 (100)	13 (92.9)	-
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	
<b>Submukosal ödem, n (%)</b>						
Yok	0 (0) <sup>a</sup>	3 (42.9) <sup>a,b</sup>	5 (83.3) <sup>a,b</sup>	8 (88.9) <sup>b</sup>	10 (71.4) <sup>a,b</sup>	<b>0.015</b>
Var	4 (100) <sup>a</sup>	4 (57.1) <sup>a,b</sup>	1 (16.7) <sup>a,b</sup>	1 (11.1) <sup>b</sup>	4 (28.6) <sup>a,b</sup>	
<b>Perikolesistik sıvı, n (%)</b>						
Yok	3 (75)	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (77.8)	10 (71.4)	0.664
Var	1 (25)	4 (57.1)	2 (33.3)	2 (22.2)	4 (28.6)	
<b>Yağ planlarında kirlenme veya inflamatuvar dansite artışı, n (%)</b>						
Yok	2 (50)	6 (85.7)	3 (50)	2 (22.2)	7 (50)	0.165
Var	2 (50)	1 (14.3)	3 (50)	7 (77.8)	7 (50)	
<b>Duvar kalınlık artışı (&gt;4 mm), n (%)</b>						
Yok	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	2 (22.2)	3 (21.4)	0.749
Var	4 (100)	7 (100)	5 (83.3)	7 (77.8)	11 (78.6)	
<b>Hidrops, n (%)</b>						
Yok	1 (25)	3 (42.9)	4 (66.7)	3 (33.3)	4 (28.6)	0.591
Var	3 (75)	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (66.7)	10 (71.4)	

\*a,b üst indisleri gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Bilgisayarlı tomografide submukosal ödem arttıkça Parkland sınıflamasında şiddetin anlamlı olarak arttığı tespit edildi (p:0.015).

Tokyo sınıflaması ve Parkland sınıflamalarının preoperatif tüm batın Ultrasonografi (USG) ile korelasyonu değerlendirildi (Tablo 15, 16).

**Tablo 15: Tokyo sınıflamasının Ultrasonografi ile korelasyonu**

USG bulguları	Grade 1	Grade 2 ve üzeri	p
<b>Duvar bütünlüğünün bozulması ve perforasyon, n (%)</b>			
Yok	9 (100)	27 (96.4)	-
Var	0 (0)	1 (3.6)	

<b>Yağ planlarında kirlenme veya inflamatuvar dansite arışı, n (%)</b>			
Yok	9 (100)	22 (78.6)	0.302
Var	0 (0)	6 (21.4)	
<b>Perikolesistik sıvı, n (%)</b>			
Yok	7 (77.8)	21 (75)	1.000
Var	2 (22.2)	7 (25)	
<b>Safra kesesinde ödem, n (%)</b>			
Yok	6 (66.7)	19 (67.9)	1.000
Var	3 (33.3)	9 (32.1)	
<b>Duvar kalınlık artışı (&gt;4 mm), n (%)</b>			
Yok	1 (11.1)	0 (0)	-
Var	8 (88.9)	28 (100)	
<b>Hidrops, n (%)</b>			
Yok	3 (33.3)	16 (57.1)	0.269
Var	6 (66.7)	12 (42.9)	

Tablo 15'e göre Tokyo grade sınıflamasıyla yağ planlarında kirlenme veya inflamatuvar dansite arışı, perikolesistik sıvı, safra kesesinde ödem ve hidrops değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 16: Parkland sınıflamasının Ultrasonografi ile korelasyonu**

USG bulguları	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	p
<b>Duvar bütünlüğünün bozulması ve perforasyon, n (%)</b>						
Yok	3 (100)	5 (100)	6 (100)	9 (100)	13 (92.9)	-
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	
<b>Yağ planlarında kirlenme veya inflamatuvar dansite arışı, n (%)</b>						
Yok	3 (100)	4 (80)	6 (100)	7 (77.8)	11 (78.6)	-
Var	0 (0)	1 (20)	0 (0)	2 (22.2)	3 (21.4)	
<b>Perikolesistik sıvı, n (%)</b>						
Yok	3 (100)	4 (80)	4 (66.7)	6 (66.7)	11 (78.6)	-
Var	0 (0)	1 (20)	2 (33.3)	3 (33.3)	3 (21.4)	
<b>Safra kesesinde ödem, n (%)</b>						
Yok	1 (33.3)	4 (80)	4 (66.7)	6 (66.7)	10 (71.4)	-
Var	2 (66.7)	1 (20)	2 (33.3)	3 (33.3)	4 (28.6)	
<b>Duvar kalınlık artışı (&gt;4 mm), n (%)</b>						
Yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	-

Parkland gradelemesine göre olan hasta sayısı istatistik yapılacak hasta sayısı kadar olmadığından hastaların sadece bulguları girilmiştir.

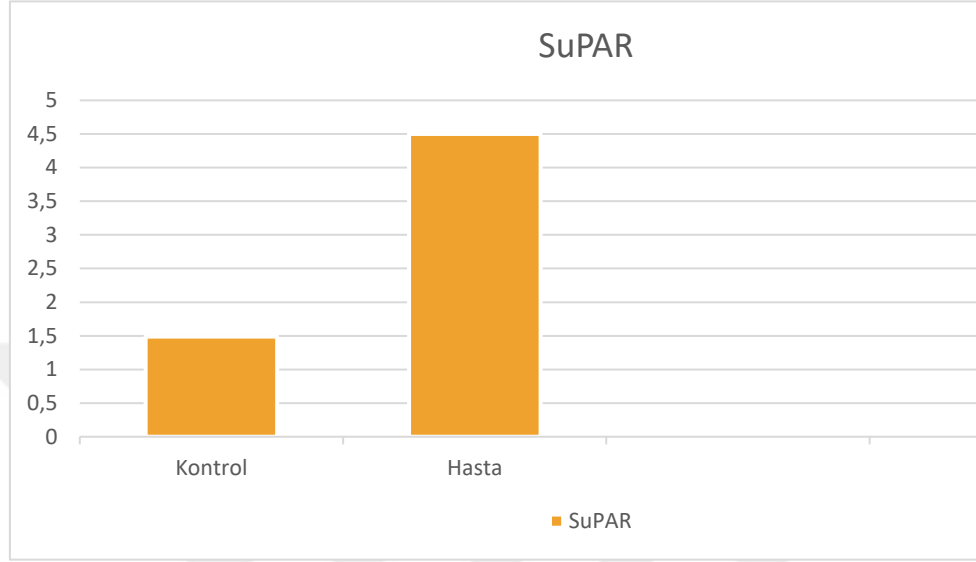
SuPAR akut kolesistit hastalarındaki önemini kıyaslayabilmek için 18-65 yaş arası 34 sağlıklı kişiden kontrol grubu oluşturduk (**Tablo 17**). Kontrol grubunun 15'i kadın (%44.1), 19'u erkek (%55.8) ve ortalama yaş 43.7 yıldır. Ortalama BMI 23.7 kg/m<sup>2</sup>

dir. Kontrol grubunda 18 (%52.9) hasta sigara kullanırken ortalama SuPAR değeri ise 1.429 dur. Akut kolesistit tanılı hastaların ortalama SuPAR değeri 4.5 idi (**Grafik 10**).

**Tablo 17: Kontrol grubu demografik özellikleri**

<b>Değişkenler</b>	
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Kadın	15 (%44.1 )
Erkek	19 (%55.8 )
<b>Yaş, (yıl)</b>	
<i>Ort±ss</i>	43.7±9 .4
<i>min-max</i>	22-61
<b>Beden kitle indeksi</b>	
<i>Ort±ss</i>	26.1±2 .4
<i>min-max</i>	19.4- 32.1
<b>Sigara kullanımı, n (%)</b>	
Evet	18 (%52.9 )
Hayır	16 (%47)

**Grafik 10: Hasta ve kontrol grubu ortalama SuPAR değerleri**



Akut kolesistit hastaları ve kontrol grubu SuPAR değerlerine göre yapılan ROC eğrisi aşağıda olup SuPAR'ın duyarlılık, özgüllük değerleri sırası ile %97.83 ve %96.97 olarak elde edilmiştir. SUPAR değişkeni hastalığı ayırt etmede iyi düzeyde ayırıcılığa sahiptir (**Tablo 18, Grafik 11**).

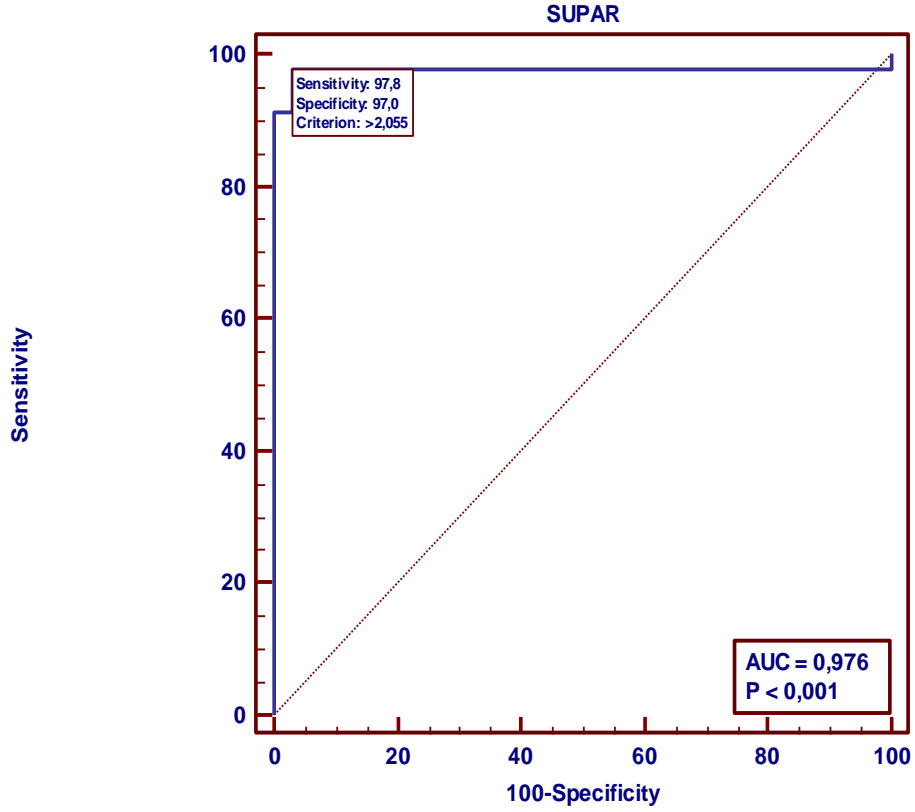
**Tablo 18: Hasta ve kontrol grubu arasında SUPAR değerine ait ROC eğrisi analizi bulguları**

Cut-off: Kesim noktası; AUROC: Eğri altında kalan alan; %95 CI: %95 Güven aralığı; Sens: Duyarlılık;

	Cut-off	AUROC	%95 CI	<i>p</i> value	Sens	Spec	PPV	NPV	LR+	LR-
SUPAR	>2.055	0.976	0.914;0.997	<0.001	97.83	96.97	97.8	97	32.28	0.022

\*Spec: Özgüllük; PPV: Pozitif tahmin değeri; NPV: Negatif tahmin değeri; LR+: Pozitif olabirlik oranı; LR-: Negatif olabirlik oranı

**Grafik 11: Hasta ve kontrol grubu arasında SUPAR değerine ait ROC eğrisi grafiği**



Hasta ve kontrol grubuna göre SUPAR değişkeninin ROC eğrisi

Tablo 18' de hasta (n:46) ve kontrol (n:33) grubunda yer alan hastaların SUPAR değerlerine göre ROC analizi bulguları verilmiştir. SUPAR değişkenine ait kesim noktası >2.055 olarak belirlenmiş olup duyarlılık, özgüllük değerleri sırası ile %97.83 ve %96.97 olarak elde edilmiştir. SUPAR değişkeni hastalığı ayırt etmede iyi düzeyde ayırıcılığa sahiptir (AUROC:0.946; p<0.001).

## 6. TARTIŞMA

Akut kolesistit hastane yatışlarında çok sık görülen bir hastalık olup, safra kesesinin duvar kalınlığının, hacminin artması (hidropik olması) ve perikolesistik sıvı olmasına denir. Preoperatif ve/veya perioperatif değerlendirmede, enflamasyonun şiddetine göre klavuzlarda bazı sınıflandırmalar bulunmaktadır (38,39). Günümüzde, medikal tedavi yöntemleri standart olup, gelişen teknoloji- girişimsel işlemler ve ileri laparoskopi yeteneği nedeniyle, eski klavuzların aksine, erken dönem cerrahi ön plana çıkmıştır (43-48). Son yıllarda, hastalığın klinik seyrini ve operasyon sırasında karşılaşılabilecek zorlukları değerlendirmek için CRP, WBC, Procalcitonin, NLR gibi parametreleri inceleyen birçok yayın bulunmaktadır (38,39,41,49-59). Bizde bu çalışmamızda, hastaların preoperatif dönemdeki verilerini, hastalığın seyrini etkileyen parametreleri, preoperatif sınıflandırmaların peroperatif bulgularla karşılaştırılmasını ve SuPAR'ın hastalığın şiddetini belirlemedeki etkinliğini değerlendirdik.

Pre-operatif ve introoperatif parametrelere göre yapılmış birçok kolesistektomi zorluk skalası mevcuttur. Soltes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, preoperatif biyokimyasal belirteçlerin yerine, hastaların fizik muayene bulguları, özgeçmişi ve karın ultrasonografileri kriter olarak alınmış, buna göre risk puanı hesaplanıp, hastalar değerlendirilmiş (60). Buna benzer diğer çalışmalarda, safra yolu yaralanması gibi introoperatif parametreler göz önünde bulundurulup, uzun operasyon süresi ve açığa geçme oranları değerlendirilmiş (60-63). Son Delphi konsesusunda ise Mirizzi sendromu olması, kolesistoenterik fistül varlığı, karaciğer sirozunun bulunması ve safra kanalı varyasyonunun olması gibi kriterler kullanılarak yeni bir skorlama yapılmış (64,65). İwashita ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise introoperatif yapılan skorlama sisteminde de operasyon teknikleri ile ilgili veriler bulunmuş ve onlar karşılaştırılmıştır (64). Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında zorluk arttıkça operasyon süresinin uzaması arasında paralellik olup, biyokimyasal belirteçler bu çalışmada bakılmamıştır.

Literatüre bakıldığında CRP düzeylerinin WBC' den daha iyi bir belirteç olduğunu söyleyen yayınlar mevcuttur (41,49). Yüksek CRP seviyeleri ile birlikte akut kolesistit ile uyumlu ultrasonografik bulgular, akut hastalık için yüksek duyarlılığa, özgüllüğe ve pozitifliğe sahiptir sırasıyla %97, %76 ve %95 (50). Ve bazı yayınlarda CRP yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği de söylenmektedir (51). Rajab ve arkadaşlarının yaptığı CRP ile ilgili yapılan yayınların derlemesinde 100 Ig/ml üzerindeki CRP değerlerinin hastalık ve inflamasyon şiddeti ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği görülmüştür (59). Bu derlemede aynı zamanda gangrenöz kolesistitte de CRP düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiş.

Bouassida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri evredeki akut kolesistit hastalarında yatış sürelerinin ve operasyon sürelerinin daha uzun olduğu ve daha uzun süre hastanede kaldıkları tespit edilmiş (52). Komplikasyonlar açısından ise herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada CRP nin açık operasyonu öngörmede WBC ve Neu/len oranından daha iyi bir belirteç olduğu söylenmiş. Bu çalışmaya göre CRP cut off değeri 60.5'a göre duyarlılık %71, özgüllük %71.4 ve cut off noktasındaki AUC 0.75 idi. Fahad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CRP ve yaş değerlerinin intraoperatif komplike vakalarda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (53). Bu çalışmada CRP değeri >55 için, AUC 0.773, duyarlılık 73.9%, özgüllük ise 73.1% bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise Tokyo sınıflamasına göre preoperatif verilere baktığımızda CRP nin Grade yükseldikçe arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Tanı anında 46 hastamızın 43'ünde CRP değerleri 5 ig/ml nin üzerinde olup sadece 3 hastamızın tanı anında CRP değeri negatif idi. Parkland Grade skalasına göre ise WBC ve CRP değerleri ile enflamasyon şiddeti arasında istatistiksel olarak fark yok idi.

Woohyung Lee ve arkadaşları tarafından yapılan (39) ve bizim çalışmamızda da baz aldığımız Parkland gradelemesindeki çalışmada anlamlı çıkan yaş parametresi bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bazı çalışmalarda yaş ile akut kolesistit gelişme riskinin arttığı ve başlangıç yaşının kadınlarda daha erken olduğunu belirtilmiş (66). Obezite olanlarda da akut kolesistit atağı geçirme riskinin 1,5 kat arttığını söyleyen yayınlar mevcuttur (67). Bizim çalışmamızda da erkek hasta popülasyonu daha çok olup, ortalama yaş 46.7 idi.

Hastaların ortalama BMI 28.2 olup ve büyük çoğunluğu (%63.6) sigara kullanmakta idi.

Parkland sınıflamasına göre, WBC ve CRP değerleri arttıkça grade artmaktadır. Ayrıca grade arttıkça, hastane yatış süreside artmaktadır. Bizim çalışmamızda ise WBC ve CRP değerleri enflamasyon şiddeti ile korele çıkmadı. Aynı şekilde hastanede yatış süresi de enflamasyon şiddetinden bağımsız idi. Operasyon süresi bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı iken Parkland Grade çalışmasında anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın Parkland Grade skalasına göre baktığımız pre-operatif değerler açısından SuPAR, procalsitonin ve Neu/Len oranı anlamlı bulunmuş olup bu parametreler toplu olarak diğer hiçbir çalışmada değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda SuPAR'ın cut-off değeri 2,055 değerine göre duyarlılık %97,83 özgüllük %96,97'dir. AUC: 0,976 olarak bulunmuş olup, tanı koyma ve spesifitede CRP ve WBC ye göre daha etkili olduğu görüldü. SuPAR'ın hem hastalık tanısında hem klinik gidişi tahmin etmede hem de operasyon zorluğunu tahmin etmede CRP ve WBC den daha iyi bir biyokimyasal belirteç olduğunu bulduk.

Tokyo ve Parkland Grade'leri arasındaki ilişkiye bakıldığında, kendi çalışmamızda anlamlı bulunmuş olup, Parkland ve Tokyo gradeleri birlikte arttığı görülmüştür.

İlerleyen teknolojiye, artan laparoskopik cerrahi becerisine rağmen, çalışmalarda %11-31 oranın laparoskopiden açığa geçme oranları bildirilmiştir (68-71) CRP yüksekliğinin açığa geçme olasılığını arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Mok ve arkadaşlarının CRP >220 mg/L üstünde olduğu durumlarda açığa geçme oranının daha yüksek olduğunu bildirirken (54), Wevers ve arkadaşları CRP >165 mg/L değerini açığa geçmede bağımsız bir öngörücü belirteç olduğunu söylemiş (55). Bizim çalışmamızda açığa geçilen vaka olmadığından bu karşılaştırılma yapılamamıştır. Fakat bizim çalışmamızda CRP değeri, vaka zorluğundan bağımsız idi. SuPar değeri ise, zor olan vakalarda daha yüksek idi. Bu nedenle açığa geçme ve operasyon zorluğu açısından CRP' den daha iyi bir biyokimyasal belirteç olarak kullanacağını gördük.

WBC yüksekliğinin operasyon zorluğunu arttırdığını savunan araştırmalarda mevcut (38-56). Bizim çalışmamızda ise WBC Tokyo şiddet sınıflamasında anlamlı iken, Parkland gradine göre ve operasyon zorluğuna göre yapılan sonuçlarda anlamlı çıkmamıştır. WBC' nin operasyon zorluğu ile ilgili bir bilgi vermezken, klinik sınıflamada kullanılabilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinin (AST, ALT) ve billurubin değerlerinin akut kolesistitin şiddetini belirlemede etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcut (72,73). Bazı çalışmalarda ise anlamsız bulunmuştur (53). Bizim çalışmamızda ise hem Tokyo gradine hem ameliyat zorluğuna hem de Parkland gradine göre KCFT ve billurubin değerlerinin hastalığının şiddetini öngörmeye anlamlı değildi. Tanı anında, hastalığın şiddetini belirlemede KCFT değerlerinin bir anlamı olmadığı sonucuna ulaştık.

NLR açısından bakıldığında ise, bazı yayınlar şiddet açısından potansiyel bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (38,61,74). Lee ve ark yaptığı çalışmada NLR değerinin 3 ün üzerinde olması şiddeti öngörmeye ve hastanede kalışı uzattığını anlamlı bulmuşlardır (75). Micic ve ark yaptığı çalışmada da NLR değerinin 4,18 in üzerinde olması şiddetli kolesistit öngörmeye %78,3 duyarlılık ve %74,3 özgülüğü olduğunu gösterdi (76). Bizim çalışmamızda ise hem Tokyo hem de Parkland gradi açısından NLR' nin anlamlı olduğunu, NLR oranı arttıkça hem klinik şiddetin hem de introperatif zorluğun arttığını gördük. NLR değerinin hastaların tedavisini belirlemede önemli bir parametre olarak kullanılabileceğini bulduk.

Akut kolesistiti değerlendirmede Procalsitoninin ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Sabalar ve ark yaptığı çalışmada Tokyo Guideline sınıflamasına göre grade arttıkça procalsitonin anlamlı biçimde arttığı görülmüştür (77). Bazı yayınlar Procalsitonin tanıdan ziyade inflamasyonun şiddetini göstermede daha etkili olduğunu bildirmiştir (57,58). Yüzbaşıoğlu ve ark yaptığı çalışmada da Procalsitonin akut kolesistitte şiddeti öngörmeye etkili olabileceği bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda ise, Tokyo ve Parkland gradi için, procalsitonin değeri anlamlı bulunmuş olup, Procalsitonin sadece klinik şiddet için değil aynı zamanda operasyon zorluğunu da öngörmeye önemli olabileceğini söyleyebiliriz.

Literatüre bakıldığında açığa geçme oranları akut kolesistit hastaları için %11 ile %31 aralığında olduğu görülmektedir (68-71). Artan yaş ve kolesistit atak sıklığının açığa geçme oranlarını artırdığı bilinmektedir (68,79). Erkek cinsiyetinde açığa geçme oranlarını artırdığını söyleyen yayınlar mevcuttur (80). Rattner ve ark yaptığı çalışmada, açığa geçme oranlarında WBC değerinin önemli olduğunu bildirmişler (81). Bouassida arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise açığa geçme oranlarında erkek cinsiyet, diyabet hastalığının bulunması ve total billurubin değerlerinin yüksek

olmasının önemli olduğu bildirilmiş (73). Feridun ve ark yaptığı açığa geçilen ve laparoskopik operasyonları karşılaştıran çalışmada ise yaş ve yatış süresi anlamlı bulunmuş, CRP, Neu/len oranı ve WBC anlamsız bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda açığa geçilen vaka olmadığından WBC karşılaştırılmamıştır. Fakat WBC değeri ile şiddet skalası arasında anlamlı bir paralellik yok idi. Ayrıca total billurubin ve erkek cinsiyetin hem Tokyo hem de Parkland gradelemesine göre hem de klinik ve cerrahi şiddeti belirlemede anlamlı olmadığını gördük. Neu/Len oranı ise, Parkland ve Tokyo Gradlerinde anlamlı bulunmuş olup akut kolesistit şiddeti ile korele olduğunu gördük.

Yaşın artması ile açığa geçilme ve zor kolesistektomi oranlarının arttığını bildiren yayınlar mevcutken (43,83,84) yaş ile zorluk ve açığa geçme arasında herhangi bir bağlantı olmadığını söyleyen yayınlarda mevcuttur (40). Bizim çalışmamızda ise yaş ile Tokyo gradine göre herhangi bir farklılık bulunmamışken, operasyon zorluğuna göre yaptığımız Parkland Grad'inde yaşın anlamlı olduğu ve operasyon zorluğunu arttırdığını tespit ettik. Çalışmamızda operasyon zorluğuna göre referans kabul ettiğimiz yayınlara aynı şekilde bizim çalışmamızda da yaş kolay, zor ve çok zor sınıflamasına göre anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada hastane yatış süresinin, operasyon zorlaştıkça artması istatistiksel olarak anlamlıdır. Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak hastanede kalış süresi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Erkek cinsiyetin açığa geçme, morbidite ve mortaliteyi arttırdığına yönelik çalışmalar varken (85,86) yine bu çalışmada bizim çalışmamızla paralel şekilde cinsiyetin parametresinde anlamlı sonuç çıkmadı.

Akut kolesistitin kesin tanısını koymada, USG ve BT gibi görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Perikolesistik sıvı, duvar kalınlığı artışı ve birçok parametre tanıda kullanılmaktadır. Şiddet sınıflamaları açısından bakıldığında, açığa geçilen hastalarda ultrasonografik olarak perikolesistik sıvı ve duvar kalınlık artışının anlamlı olduğunu söyleyen yayınlar mevcuttur (73). Fakat bizim çalışmamız da Tokyo ve Parkland sınıflamasına göre ise USG açısından hiçbir bulgu anlamlı bulunmadı. Bazı yayınlarda BT bulgularının zor kolesistektomi için herhangi bir önemi olmadığını söylese de (87) BT'de safra kesesinin hidropik olması, yağ planlarında çizgilenme olması, duvar kalınlık artışının >4 mm olması, perikolesistik sıvı olması zor kolesistektominin öngörülmesinde anlamlı olduğu bulunmuştur (38). Bizim

çalışmamızda ise Tokyo sınıflamasına göre baktığımızda hiçbir parametre anlamlı bulunmaz iken, operasyon zorluğuna göre yaptığımız kolay, zor ve çok zor sınıflamada ise perikolesistit sıvı ve hidropik kese mevcudiyeti anlamlı bulundu. Parkland gradine göre baktığımızda ise sadece Submukosal ödem anlamlı bulundu.

Tokyo gradine göre hastanede kalma sürelerini karşılaştıran birçok yayın mevcuttur (4-6,88-90). Ve bu yayınlarda hastanede kalış süresinin grade arttıkça uzadığı görülmüş (4-6,88-90). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı şekilde hastane gradeden bağımsız olduğunu bulduk. Aynı şekilde Parkland Gradine göre yaptığımız istatistiksel analizde de hastane yatış süresi anlamlı bulunmadı.

Son yıllarda yayınlanan birçok kılavuzda, akut kolesistitte tedavinin, medikal tedavi ile enflamasyonun yatıştırılmasındansa, laparoskopik kolesistektomi olduğu bildirilmiştir (44,45). Bazı cerrahlar ise akut kolesistit tedavisinde erken kolesistektomiden uzak durmakta ve kolesistektomiye ertelemektedir. Bunun sebepleri arasında açık cerrahiye geçiş oranının artması, anatominin zorlaşması, ödemli sistik kanal olması ve biliyer komplikasyonların arttığını savunan yayınlar mevcuttur (81,91), Şikâyet başlangıcından itibaren ilk 72 saatte yapılan operasyonlar erken, 4. Ve 7. günler arası yapılan orta, 7. Günden sonra yapılan operasyonlar ise geç kolesistektomi olarak kabul edilmektedir (92). Özellikle erken kolesistektomi yapılan hastalarda, daha az komplikasyon geliştiğini ve operasyon zorluğunun daha az olduğu ve bunlara bağlı olarak, hasta yatış süresinin kısaldığı ve maliyetin azaldığının üzerinde durulmuş (43, 44-46). Yüksekdağ ve ark yaptığı ve operasyon gününe göre hastaların karşılaştırıldığı yayında geç kolesistektomiye göre erken kolesistektomide açığa geçme oranlarının ve hastanede kalma süresinin istatistiksel olarak anlamlı ve düşük olduğu bildirilmiş. Buna benzer, 72 saatten önce yapılmasını savunan başkaca pek çok yayında mevcuttur (47,48). Bizim çalışmamızda ise hastaların semptom başlama sürelerine bakılmaksızın hastalarımız opere edildi. Operasyon zorluğuna göre yapılan Parkland Grad'ine göre şikâyetinin kaçınca gününde opere olduğu ile operasyon zorluğu arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Diğer yandan operasyon süresine göre yaptığımız kolay, zor ve çok zor sınıflamaya göre ise şikâyet başlangıç süresinin uzamasının operasyon zorluğunu artırdığını bulduk. Fakat intraoperatif zorluğu etkilemediği, açığa geçme ve hastanede yatış süreleri açısından herhangi bir fark olmadığını bulduk.

## 7. SONUÇ

Akut kolesistitin medikal tedavisi standart olup, cerrahi zamanlaması konusunda halen farklı tedavi modelleri bulunmaktadır. Birçok kılavuz, hastanın şikayetinin başladığı andan itibaren, erken dönemde opere edilmediğinde (ilk 72 saat), öncelikle medikal tedavi ile akut enflamasyonun yatıştırılıp, 6 hafta sonra opere edilmesini önermektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise, 6 hafta beklemenin fibrozisi artıracığı ve buna bağlı olarak yapılacak cerrahinin daha da zor olacağı vurgulanmıştır. Ayrıca ilerleyen teknoloji ve artan laparoskopik tecrübeyle, hastalığın başladığı süreden bağımsız olarak, direk cerrahi yapılmasının mali yükü de azaltacağı bildirilmiştir.

Fakat tüm bu gelişmelerin yanı sıra, akut bir dönemde yapılacak cerrahinin zorluğu ve oluşabilecek komplikasyonlar konusunda çok dikkatli olmak gerekir. Bu nedenle, bu hastaları preoperatif dönemde yapılan klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tespit etmek halen için birçok çalışma yapılmaktadır. Böylelikle oluşabilecek komplikasyonlarda en aza indirgenmeye çalışılmaktadır.

Güncel literatürde özellikle CRP ve prokalsitonin değerleri üzerine yoğunlaşmakla birlikte, bu parametrelerin operasyon zorluğu ile tam olarak korele olmadığını görmekteyiz. Biz de bu çalışmamızda, bir enflamasyon belirteci olan, SuPAR parametresinin, özellikle operasyon zorluğunu tahmin etmede ve tanı anında hastalığın şiddetini belirlemedeki önemini araştırdık. Ve diğer biyokimyasal belirteçlerden daha etkili olduğunu bulduk. Diğer parametrelerin tanıda yardımcı olduğunu fakat sensivite ve spesifitesinin SuPAR'dan daha az olduğunu, operasyon

zorluğu olarak SuPAR'ın diğer parametrelerden daha önemli ve etkili olduğunu tespit ettik. Fakat bunu genelleyebilmek için daha geniş serilere ihtiyaç bulunmaktadır.

## 10. KAYNAKÇA

- 1- Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century Curr Gastroenterol Rep. 2005;7(2):132-40. doi: 10.1007/s11894-005-0051-8.
- 2- Cao AM, Esllick GD, Cox MR. Early Cholecystectomy Is Superior to Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: a Meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2015;19(5):848-57. doi: 10.1007/s11605-015-2747-x.
- 3- González-Muñoz JI, Franch-Arcas G, Angoso-Clavijo M, Sánchez-Hernández M, García-Plaza A, Caraballo-Angeli M, et al. Risk-adjusted treatment selection and outcome of patients with acute cholecystitis. Langenbecks Arch Surg. 2017;402(4):607-14. doi: 10.1007/s00423-016-1508-y.
- 4- Paul Wright G, Stilwell K, Johnson J, Hefty MT, Chung MH. Predicting length of stay and conversion to open cholecystectomy for acute cholecystitis using the 2013 Tokyo Guidelines in a US population. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22(11):795-801. doi: 10.1002/jhbp.284.
- 5- Kamalapurkar D, Pang TC, Siriwardhane M, Hollands M, Johnston E, Pleass H, et al. Index cholecystectomy in grade II and III acute calculous cholecystitis is feasible and safe. ANZ J Surg. 2015;85(11):854-9. doi: 10.1111/ans.12986.
- 6- Amirthalingam V, Low JK, Woon W, Shelat V. Tokyo Guidelines 2013 may be too restrictive and patients with moderate and severe acute cholecystitis

- can be managed by early cholecystectomy too. *Surg Endosc.* 2017 ;31(7):2892-900. doi: 10.1007/s00464-016-5300-4.
- 7- Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med.* 2012 5; 10:2. doi: 10.1186/1741-7015-10-2.
  - 8- Şirinoğlu M, Soysal A, Karaaslan A, Kepenekli Kadayıfci E, Yalındağ-Öztürk N, et al. The diagnostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) compared to C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in children with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *J Infect Chemother.* 2017;23(1):17-22. doi: 10.1016/j.jiac.2016.08.015.
  - 9- Petersen JM, Knight TT. Gunshot cholecystitis. *J Clin Gastroenterol.* 1995;21(4):320-2. doi: 10.1097/00004836-199512000-00016.
  - 10- Bree RL. Further observations on the usefulness of the sonographic Murphy sign in the evaluation of suspected acute cholecystitis. *J Clin Ultrasound.* 1995;23(3):169-72. doi: 10.1002/jcu.1870230304.
  - 11- Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg.* 1993;165(4):399-404. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80930-4.
  - 12- Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of diabetes on outcomes in patients undergoing emergent cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2013;37(10):2257-64. doi: 10.1007/s00268-013-2086-6.
  - 13- Gouma DJ, Obertop H. Acute calculous cholecystitis. What is new in diagnosis and therapy? *HPB Surg.* 1992;6(2):69-78. doi: 10.1155/1992/46529.
  - 14- Jpn. Societ. Gastroenterol. Practice guidelines of the gallstone disease. Tokyo: Dai Nippon Printing Co., Ltd., 2009. p. 30–1 (in Japanese, clinical practice guidelines CPGs).
  - 15- 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(1):15-26. doi: 10.1007/s00534-006-1152-y.

- 16- Goodman ZD, Ishak KG. Xanthogranulomatous cholecystitis. *Am J Surg Pathol.* 1981;5(7):653-9. doi: 10.1097/00000478-198110000-00007.
- 17- Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Diaz JC, Csendes P, Mitru N. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg.* 1996;131(4):389-94. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430160047008.
- 18- Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection [published correction appears in *N Engl J Med.* 2018;25; *N Engl J Med.* 2015;372(21):1996-2005. doi:10.1056/NEJMoa1411162
- 19- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2010 15;50(12):1695. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64. doi:10.1086/64955
- 20- Troidl H, Spangenberg W, Langen R, al-Jaziri A, Eypasch E, Neugebauer E, et al. Laparoscopic cholecystectomy: technical performance, safety and patient's benefit. *Endoscopy.* 1992;24(4):252-61. doi: 10.1055/s-2007-1010477.
- 21- Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2005;92(1):44-9. doi: 10.1002/bjs.4836.
- 22- Landman MP, Feurer ID, Moore DE Zaydfudim V, Pinson CW. The long-term effect of bile duct injuries on health-related quality of life: a meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2013;15(4):252-9. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00586.x.
- 23- Booij KA, de Reuver PR, Yap K, Van Dieren S, Van Delden OM, Rauws EA, et al. Morbidity and mortality after minor bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy.* 2015;47(1):40-6. doi: 10.1055/s-0034-1390908.

- 24- Pessaux P, Tuech JJ, Regenet N, Fauvet R, Boyer J, Arnaud JP.  
Cholécystectomie laparoscopique dans le traitement des cholécystites aiguës.  
Etude prospective non randomisée [Laparoscopic cholecystectomy in the  
treatment of acute cholecystitis. Prospective non-randomized study].  
Gastroenterol Clin Biol. 2000;24(4):400-3. French.
- 25- Farooq T, Buchanan G, Manda V, Kennedy R, Ockrim J. Is early  
laparoscopic cholecystectomy safe after the "safe period"? J Laparoendosc  
Adv Surg Tech A. 2009;19(4):471-4. doi: 10.1089/lap.2008.0363.
- 26- Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Sugawara T, et al.  
Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute  
cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. AJR Am J  
Roentgenol. 2004;183(1):193-6. doi: 10.2214/ajr.183.1.1830193.
- 27- Byrne MF, Suhocki P, Mitchell RM, Pappas TN, Stiffler HL, Jowell PS, et al.  
Percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis: experience  
of 45 patients at a US referral center. J Am Coll Surg. 2003;197(2):206-11.  
doi: 10.1016/S1072-7515(03)00143-1.
- 28- McKay A, Abulfaraj M, Lipschitz J. Short- and long-term outcomes  
following percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk  
patients. Surg Endosc. 2012;26(5):1343-51. doi: 10.1007/s00464-011-2035-0.
- 29- Cherng N, Witkowski ET, Sneider EB, Wiseman JT, Lewis J, Litwin DE, et  
al. Use of cholecystostomy tubes in the management of patients with primary  
diagnosis of acute cholecystitis. J Am Coll Surg. 2012;214(2):196-201. doi:  
10.1016/j.jamcollsurg.2011.11.005.
- 30- De Mestral C, Gomez D, Haas B, Zagorski B, Rotstein OD, Nathens AB.  
Cholecystostomy: a bridge to hospital discharge but not delayed  
cholecystectomy. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(1):175-9; discussion  
179-80. doi: 10.1097/TA.0b013e31827890e1.
- 31- Peñas-Herrero I, de la Serna-Higuera C, Perez-Miranda M. Endoscopic  
ultrasound-guided gallbladder drainage for the management of acute  
cholecystitis (with video). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22(1):35-43.  
doi: 10.1002/jhbp.182.

- 32- Jang JW, Lee SS, Song TJ, Hyun YS, Park DY, Seo DW, et al. Endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous transhepatic gallbladder drainage are comparable for acute cholecystitis. *Gastroenterology*. 2012;142(4):805-11. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.051.
- 33- Vetrhus M, Søreide O, Eide GE, Nesvik I, Søndena K. Quality of life and pain in patients with acute cholecystitis. Results of a randomized clinical trial. *Scand J Surg*. 2005;94(1):34-9. doi: 10.1177/145749690509400109.
- 34- Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-44. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.065.
- 35- Søndena K, Nesvik I, Solhaug JH, Søreide O. Randomization to surgery or observation in patients with symptomatic gallbladder stone disease. The problem of evidence-based medicine in clinical practice. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(6):611-6. doi: 10.3109/00365529709025108.
- 36- Andrén-Sandberg A, Haugsvet T, Larssen TB, Søndena K. Complications and late outcome following percutaneous drainage of the gallbladder in acute calculous cholecystitis. *Dig Surg*. 2001;18(5):393-8. doi: 10.1159/000050180.
- 37- Granlund A, Karlson BM, Elvin A, Rasmussen I. Ultrasound-guided percutaneous cholecystostomy in high-risk surgical patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2001;386(3):212-7. doi: 10.1007/s004230100211.
- 38- Di Buono G, Romano G, Galia M, Amato G, Maienza E, Vernuccio F, et al. Difficult laparoscopic cholecystectomy and preoperative predictive factors. *Sci Rep*. 2021;11(1):2559. doi: 10.1038/s41598-021-81938-6.
- 39- Madni TD, Leshikar DE, Minshall CT, Nakonezny PA, Cornelius CC, Imran JB, et al. The Parkland grading scale for cholecystitis. *Am J Surg*. 2018;215(4):625-30. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.05.017.
- 40- Randhawa JS, Pujahari AK. Preoperative prediction of difficult lap chole: a scoring method. *Indian J Surg*. 2009;71(4):198-201. doi: 10.1007/s12262-009-0055-y.

- 41- Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Determinants for gallstone formation- a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(10):1239-48. doi: 10.1080/00365521.2016.1182583.
- 42- Soltes M, Radoňak J. A risk score to predict the difficulty of elective laparoscopic cholecystectomy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014;9(4):608-12. doi: 10.5114/wiitm.2014.47642.
- 43- Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005440. doi: 10.1002/14651858.
- 44- Boddy AP, Bennett JM, Ranka S, Rhodes M. Who should perform laparoscopic cholecystectomy? A 10-year audit. *Surg Endosc.* 2007;21(9):1492-7. doi: 10.1007/s00464-007-9291-z.
- 45- Kortram K, Reinders JS, van Ramshorst B, Wiezer MJ, Go PM, Boerma D. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis should be performed by a laparoscopic surgeon. *Surg Endosc.* 2010;24(9):2206-9. doi: 10.1007/s00464-010-0928-y.
- 46- Siddiqui T, MacDonald A, Chong PS, Jenkins JT. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Surg.* 2008;195(1):40-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.03.004.
- 47- Shikata S, Noguchi Y, Fukui T. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Today.* 2005;35(7):553-60. doi: 10.1007/s00595-005-2998-3.
- 48- Roulin D, Saadi A, Di Mare L, Demartines N, Halkic N. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule?: A Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264(5):717-22. doi: 10.1097/SLA.0000000000001886.
- 49- Beliaev AM, Marshall RJ, Booth M. C-reactive protein has a better discriminative power than white cell count in the diagnosis of acute cholecystitis. *J Surg Res.* 2015;198(1):66-72. doi: 10.1016/j.jss.2015.05.005.

- 50- 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(1):78-82. doi: 10.1007/s00534-006-1159-4.
- 51- Onoe S, Maeda A, Takayama Y, Fukami Y, Kaneoka Y. A preoperative predictive scoring system to predict the ability to achieve the critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *HPB (Oxford).* 2017;19(5):406-10. doi: 10.1016/j.hpb.2016.12.013.
- 52- Bouassida M, Zribi S, Krimi B, Laamiri G, Mroua B, Slama H, et al. C-reactive Protein Is the Best Biomarker to Predict Advanced Acute Cholecystitis and Conversion to Open Surgery. A Prospective Cohort Study of 556 Cases. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(12):2766-72. doi: 10.1007/s11605-019-04459-8.
- 53- Mahmood F, Akingboye A, Malam Y, Thakkar M, Jambulingam P. Complicated Acute Cholecystitis: The Role of C-Reactive Protein and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Predictive Markers of Severity. *Cureus.* 2021;13(2):e13592. doi: 10.7759/cureus.13592.
- 54- Jessica Mok KW, Goh YL, Howell LE, Date RS. Is C-reactive protein the single most useful predictor of difficult laparoscopic cholecystectomy or its conversion? A pilot study. *J Minim Access Surg.* 2016;12(1):26-32. doi: 10.4103/0972-9941.158963.
- 55- Wevers KP, van Westreenen HL, Patijn GA. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: C-reactive protein level combined with age predicts conversion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013;23(2):163-6. doi: 10.1097/SLE.0b013e31826d7fb0.
- 56- Nidoni R, Udachan TV, Sasnur P, Baloorkar R, Sindgikar V, Narasangi B. Predicting Difficult Laparoscopic Cholecystectomy Based on Clinicoradiological Assessment. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12): PC09-12. doi: 10.7860/JCDR/2015/15593.6929.
- 57- Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta.* 2005;362(1-2):26-48. doi: 10.1016/j.cccn.2005.06.008.

- 58- Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery*. 2009 Jul;146(1):72-81. doi: 10.1016/j.surg.2009.02.013.
- 59- Ibraheem M. Rajab, Daniel Majerczyk, Margaret E. Olson , Jenna M. B. Addams<sup>1</sup> , Mihee L. Choe<sup>1</sup> , Matthew S. Nelson , Lawrence A. Potempa C-reactive protein in gallbladder diseases: diagnostic and therapeutic insights *Biophys Rep* 2020, 6(2–3):49–67. doi: 10.1007/s41048-020-00108-9
- 60- Soltes M, Radoňak J. A risk score to predict the difficulty of elective laparoscopic cholecystectomy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2014;9(4):608-12. doi: 10.5114/wiitm.2014.47642.
- 61- Sato N, Kinoshita A, Imai N, Akasu T, Yokota T, Iwaku A, et al. Inflammation-based prognostic scores predict disease severity in patients with acute cholecystitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 ;30(4):484-89. doi: 10.1097/MEG.0000000000001063.
- 62- Brooks KR, Scarborough JE, Vaslef SN, Shapiro ML. No need to wait: an analysis of the timing of cholecystectomy during admission for acute cholecystitis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):167-73; 173-4. doi: 10.1097/TA.0b013e3182788b71.
- 63- Gupta N, Ranjan G, Arora MP, Goswami B, Chaudhary P, Kapur A, et al. Validation of a scoring system to predict difficult laparoscopic cholecystectomy. *Int J Surg*. 2013;11(9):1002-6. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.05.037.
- 64- Iwashita Y, Ohyama T, Honda G, Hibi T, Yoshida M, Miura F, et al. What are the appropriate indicators of surgical difficulty during laparoscopic cholecystectomy? Results from a Japan-Korea-Taiwan multinational survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(9):533-47. doi: 10.1002/jhbp.375.
- 65- Endo I, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Miura F, et al. Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan-Taiwan multicenter cohort study [published correction appears in *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(8):492-3] [published correction appears

- in *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(5):283-4]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(6):346-361. doi:10.1002/jhbp.456
- 66- Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis.* 1966;19(3):273-92. doi: 10.1016/0021-9681(66)90132-9.
- 67- Torgerson JS, Lindroos AK, Näslund 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(5):1032-41. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07429.x.
- 68- Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC, et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1998;85(6):764-7. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00708.x.
- 69- Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2004;18(9):1323-7. doi: 10.1007/s00464-003-9230-6.
- 70- Mohanty S, Mohanty R Pre-operative prediction of difficult laparoscopic cholecystectomy using clinical and ultrasonographic parameters. *Ann Int Med Dent Res* 2017;3(4):43–48.
- 71- Ashfaq A, Ahmadih K, Shah AA, Chapital AB, Harold KL, Johnson DJ. The difficult gall bladder: Outcomes following laparoscopic cholecystectomy and the need for open conversion. *Am J Surg.* 2016;212(6):1261-4. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.024.
- 72- Bourikian S, Anand RJ, Aboutanos M, Wolfe LG, Ferrada P. Risk factors for acute gangrenous cholecystitis in emergency general surgery patients. *Am J Surg.* 2015;210(4):730-3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.05.003.
- 73- Bouassida M, Chtourou MF, Charrada H, Zribi S, Hamzaoui L, Mighri MM, et al. The severity grading of acute cholecystitis following the Tokyo Guidelines is the most powerful predictive factor for conversion from laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy. *J Visc Surg.* 2017;154(4):239-43. doi: 10.1016/j.jvisurg.2016.11.007.

- 74- Real-Noval H, Fernández-Fernández J, Soler-Dorda G. Predicting factors for the diagnosis of gangrene acute cholecystitis. *Cir Cir.* 2019;87(4):443-9. English. doi: 10.24875/CIRU.19000706.
- 75- 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. doi: 10.1186/1471-2482-14-100.
- 76- Micić D, Stanković S, Lalić N, Đukić V, Polovina S. Prognostic Value of Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio for Prediction of Severe Cholecystitis. *J Med Biochem.* 2018;37(2):121-7. doi: 10.1515/jomb-2017-0063.
- 77- Sakalar S, Ozakın E, Cevik AA, Acar N, Dogan S, Kaya FB, et al. Plasma Procalcitonin Is Useful for Predicting the Severity of Acute Cholecystitis. *Emerg Med Int.* 2020; 2020:8329310. doi: 10.1155/2020/8329310.
- 78- Yuzbasioglu Y, Duymaz H, Tanrikulu CS, Halhalli HC, Koc MO, Tandoğan M, et al. Role of Procalcitonin in Evaluation of the Severity of Acute Cholecystitis. *Eurasian J Med.* 2016;48(3):162-6. doi: 10.5152/eurasianmedj.2016.0052.
- 79- Peters JH, Krailadsiri W, Incarbone R, Bremner CG, Froes E, Ireland AP, et al. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy in an urban teaching hospital. *Am J Surg.* 1994;168(6):555-8; discussion 558-9. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80121-7.
- 80- Schäfer M, Krähenbühl L, Büchler MW. Predictive factors for the type of surgery in acute cholecystitis. *Am J Surg.* 2001;182(3):291-7. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00702-4.
- 81- Rattner DW, Ferguson C, Warshaw AL. Factors associated with successful laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg.* 1993;217(3):233-6. doi: 10.1097/00000658-199303000-00003.
- 82- Gökçe FS, Gökçe AH. Akut Kolesistit Tanısında İnflamasyon Belirteçlerinden Nötrofillenfosit ve Trombosit-lenfosit Oranlarının C-reaktif protein Düzeyine Üstünlüğü Var mı? *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J* (2019) 46 (4): 839 – 45

- 83- Kama NA, Kologlu M, Doganay M, Reis E, Atli M, Dolapci M. A risk score for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Am J Surg.* 2001;181(6):520-5. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00633-x.
- 84- Kanaan SA, Murayama KM, Merriam LT, Dawes LG, Prystowsky JB, Rege RV, et al. Risk factors for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy. *J Surg Res.* 2002 ;106(1):20-4. doi: 10.1006/jsre.2002.6393.
- 85- Russell JC, Walsh SJ, Reed-Fourquet L, Mattie A, Lynch J. Symptomatic cholelithiasis: a different disease in men? Connecticut Laparoscopic Cholesystectomy Registry. *Ann Surg.* 1998;227(2):195-200. doi: 10.1097/00000658-199802000-00007.
- 86- Lein HH, Huang CS. Male gender: risk factor for severe symptomatic cholelithiasis. *World J Surg.* 2002;26(5):598-601. doi: 10.1007/s00268-001-0275-1.
- 87- Maehira H, Kawasaki M, Itoh A, Ogawa M, Mizumura N, Toyoda S, et al. Prediction of difficult laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *J Surg Res.* 2017; 216:143-8. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.008.
- 88- Cheng WC, Chiu YC, Chuang CH, Chen CY. Assessing clinical outcomes of patients with acute calculous cholecystitis in addition to the Tokyo grading: a retrospective study. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014;30(9):459-65. doi: 10.1016/j.kjms.2014.05.005.
- 89- Ambe PC, Christ H, Wassenberg D. Does the Tokyo guidelines predict the extent of gallbladder inflammation in patients with acute cholecystitis? A single center retrospective analysis. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15:142. doi: 10.1186/s12876-015-0365-4.
- 90- Hayasaki A, Takahashi K, Fujii T, Kumamoto K, Fujii K, Matsumoto E, et al. Factor Analysis Influencing Postoperative Hospital Stay and Medical Costs for Patients with Definite, Suspected, or Unmatched Diagnosis of Acute Cholecystitis according to the Tokyo Guidelines 2013. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016:7675953. doi: 10.1155/2016/7675953.
- 91- Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, Jeans PL, Padbury RT, Toouli J. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder.

Ann Surg. 1993 Nov;218(5):630-4. doi: 10.1097/00000658-199321850-00007.

92- Wennmacker SZ, Bhimani N, van Dijk AH, Hugh TJ, de Reuver PR.  
Predicting operative difficulty of laparoscopic cholecystectomy in patients  
with acute biliary presentations. ANZ J Surg. 2019;89(11):1451-6. doi:  
10.1111/ans.15493.

