

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**BASİT VE KOMPLİKE APANDİSİTLERDE HİPERBİLİRUBİNEMİ
VE TEMEL LABORATUVAR TESTLERİNİN TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif İpek KAPTAN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Dursun ÇADIRCI
Doç. Dr. Faik TATLI

ŞANLIURFA

2020

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**BASİT VE KOMPLİKE APANDİSİTLERDE HİPERBİLİRUBİNEMİ
VE TEMEL LABORATUVAR TESTLERİNİN TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif İpek KAPTAN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Dursun ÇADIRCI
Doç. Dr. Faik TATLI

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından tarih ve
protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2020

TEŞEKKÜR

Hem uzmanlık eğitimim hem de tez dönemim sırasında, bilgisinden ve deneyiminden yararlandığım, değerli hocam, anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Dursun Çadircı'ya,

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan hastalarımı anlama ve onlara yardımcı olma konusunda ufkumu genişleten değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Şenay Koçakoğlu'na,

Rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Faik Tatlı'ya,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım aile hekimliği kliniğindeki asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Asistanlık ve tez yazım aşamam dahil olmak üzere tanıştığımız günden beri yoluma hep ışık tutan sevgisini, ilgisini, desteğini her zaman hissettiğim, sevgili eşim Mehmet Ali Kaptan'a,

Varlığıyla sonsuz yaşama sevinci, mutluluk ve güç veren biricik oğlum Atlas Ali Kaptan'a,

Eğitimim süresince ve hayatımın her evresinde sevgisi, ilgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan annem Sonal Kızıлтаş'a, babam Mehmet Kızıлтаş'a, abilerim Berkay ve Hakan Kızıлтаş'a,

içten teşekkür, sevgi ve saygılarımla...

Dr. Elif İpek KAPTAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALARI	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Apendiks Vermiformis Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi	3
2.2. Akut Apandisit	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Patofizyoloji	6
2.2.3. Patoloji	7
2.2.4. Mikrobiyoloji	8
2.3. Akut Apandisit Klinik Özellikleri	9
2.3.1. Semptomlar	9
2.3.2. Fizik Muayene	10
2.3.3. Laboratuvar Bulguları	11
2.3.4. Görüntüleme Yöntemleri	14
2.3.4.1. Direkt Grafler	14
2.3.4.2. Ultrasonografi	15
2.3.4.3. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.3.4.4. Radyoizotop ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
2.3.5. Klinik Skorelama Sistemleri	17
2.3.6. Akut Apandisit Ayırıcı Tanısı	24
2.3.7. Akut Apandisit Tedavisi	27
2.3.7.1. Nonoperatif Tedavi Yöntemleri	27
2.3.7.1.1. Basit İnflame Apandisitte Primer Antibiyotik Tedavisi	27

2.3.7.1.2. Spontan Rezolüsyon	27
2.3.7.1.3. Ameliyat Zamanı	27
2.3.7.2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri	28
2.3.8. Akut Apandisit Komplikasyonları	28
2.4. Serum Billirubin Metabolizması	29
3. MATERYAL ve METOD	33
3.1. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Patoloji Sonucuna Göre (Basit ve Komplike) Sosyodemografik Verilerin ve Bazı Laboratuvar Bulguların Karşılaştırılması	36
4.2. AST, ALT ve Total Bilirubin Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	38
4.3. Patoloji Sonucunu Öngören Parametrelerin Belirlenmesine Yönelik Yapılan Lojistik Regresyon Analizinin Sonuçları	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	64
Ek-1: Etik Kurul Kararı	64
Ek-2: Turnittin Raporu	65

Tablo-1: Akut Apandisitte Yaklaşımında Patolojik ve Klinik Sınıflama	8
Tablo-2: Akut Apandisitte Muayene Bulguları	10
Tablo-3: Akut Apandisit Tanısında US ve BT Tetkiklerinin Karşılaştırılması	17
Tablo-4: Alvarado Skorlama Sistemi	18
Tablo-5: Modifiye Alvarado Sistemi	19
Tablo-6: Eskelinen Skorlama Sistemi	19
Tablo-7: Ohmann Skorlama Sistemi	20
Tablo-8: Tzanakis Skorlama Sistemi	20
Tablo-9: Anderson Skorlama Sistemi	21
Tablo-10: Lintula Skorlama Sistemi	21
Tablo-11: The Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis	22
Tablo-12: Alvarado, RIPASA, Lintula, Tzanakis Sistemlerinin Doğru Öngördüğü Tanı Oranları	23
Tablo-13: Tzanakis, Alvarado, RIPASA, Eskelinen ve Ohmann Skorlarının Karşılaştırılması	24
Tablo-14: Akut Apandisit Ayırıcı Tanısı	25
Tablo-15: Patoloji Sonucuna Göre (Basit ve Komplike) Sosyodemografik ve Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	38
Tablo-16: AST, ALT ve Total Bilirubin Arasındaki Korelasyon Katsayıları	38
Tablo-17: Patoloji Sonucunu Öngören Parametrelerin Belirlenmesine Yönelik Yapılan Lojistik Regresyon Analizinin Sonuçları	39
Tablo-18: Patoloji Sonucunu Öngörmede Total Bilirubin ve CRP'nin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Apendiks Yerleşim Varyasyonları	3
Şekil-2: Apendiksin Anatomisi ve Arteriyel Beslenmesi	4
Şekil-1: Olgu Akış Şeması	34
Şekil-4: Patoloji Sonucuna Göre Basit ve Komplike Apandisit Vakalarının Cinsiyete Göre Dağılımları	36
Şekil-5: Komplike Apandisit Tanısında Total Bilirubin Parametresinin ROC Eğrisi	40
Şekil-6: Komplike Apandisit Tanısında CRP Parametresinin ROC Eğrisi	41
Şekil-7: Komplike Apandisit Tanısında Total Bilirubin ve CRP Parametresi Birlikte Kullanıldığında ROC Eğrisi	42
Şekil-8: Komplike Apandisit Tanısında Total Bilirubin veya CRP Parametresi Birlikte Kullanıldığında ROC Eğrisi	43

KISALTMALAR

AA	: Akut Apandisit
AIRS	: Apandisit Enflamasyon Yanıt Skoru
Beta-hCG	: Beta-İnsan Koryonik Gonadotropin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
E. coli	: Escherichia Coli
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
IL 6	: İnterlökin-6
LRG	: Lösin Açısından Zengin a-2-Glikoprotein
MAS	: Modifiye Alvarado Skorlama Sistemi
MPV	: Mean Platelet Volume
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfataz
NLR	: Nötrofil / Lenfosit Oranı
PCT	: Platelekrit
PDW	: Platelet Distribution Width
PİH	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PLR	: Platelet/ Lenfosit Oranı
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
PP	: Platelet Parametreleri
RIPASA	: The Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis
SAA	: Serum Amiloid A
STB	: Serum Total Bilirubin
S100A8/A9	: Kalprotektin
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
UDPGT	: Üridin-Difosfoglucuronik Glukuronosiltransferaz
US	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

ÖZET

Basit ve Komplike Apandisitlerde Hiperbilirubinemi ve Temel Laboratuvar Testlerinin Tanısal Değeri

Dr. Elif İpek KAPTAN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Akut apandisit (AA), luminal obstrüksiyon ile oluşan; luminal basınç artışı, dolaşım bozukluğu ile bakteriyel çoğalmanın izlendiği enflamasyon sürecidir. Tanının gecikmesi ile oluşan apandiks perforasyonu, apse oluşumu veya yanlış tanı ile apendektomi gibi nedenler, hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırır. Bu çalışmanın amacı; AA nedeniyle opere edilen ve patoloji sonucu apandisit (basit-komplike) olarak rapor edilen hastalarda AA şiddetini belirlemede preoperatif olarak serum total bilirubin ve temel laboratuvar testlerinin (WBC, CRP, Nötrofil Lenfosit oranı, Trombosit sayısı, Platelet Lenfosit oranı, Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW)) etkinliğini belirlemektir.

Yöntem: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2015-Aralık 2019 yılları arasında AA klinik tanısı konulmuş; laparoskopik veya konvansiyonel apendektomi yapılan, 18 yaş üstü erişkin hastaların tıbbi kayıtları üzerinden retrospektif olarak yapıldı. AA öntanısıyla opere edilen ve patolojisi basit veya komplike AA olarak adlandırılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Histopatolojik olarak apandisit olmayan, kronik karaciğer hastalığı şüphesi olan, hepatobiliyer hiperbilirubinemi ile ilişkili hastalığı olan, hemolitik hastalığı olan, alkolizm öyküsü olan, daha önce bilinen karaciğer hastalığı olan, hasta dosyasında veri eksikliği olan, başka herhangi bir nedenle cerrahi sırasında tesadüfen apandisit ameliyatı geçiren, 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 386 hastanın yaş ortalaması 35,3 (18-88) idi. Hastaların 194 (%50,3)'ü kadın, 192 (%49,7)'si erkek idi. Patoloji sonucuna göre 296 (%76,7) hasta basit; 90 (%23,3) hasta komplike AA olarak değerlendirildi. Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların yaş

ortalaması ($p=0,001$), hastanede kalış süresi ortalaması ($p<0,001$), NLR ortalaması ($p=0,008$), PLR ortalaması ($p=0,036$), total bilirubin ortalaması ($p=0,002$), preopCRP ortalaması ($p<0,001$) anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların preopLenfosit ortalaması ($p=0,006$) anlamlı bir şekilde daha düşüktür. Lojistik regresyon analizlerde, total bilirubin değerinin bir birim (unit) artması 1,716 kat, CRP değerinin bir birim artması ise 1,082 kat komplike apandisit olma olasılığını artırdığı bulunmuştur.

Sonuç: Ameliyat öncesi dönemde basit ve komplike apandisit ayrımında, total bilirubin ve CRP en önemli tanı parametreleri olarak görünmekle birlikte tek başına yüksek özgüllüğü olan bir parametre saptanamamıştır. Apandisit şüphesi olan hastalarda eylemin seyrini belirlemede tek bir öngörücü faktörün (serolojik, radyolojik) tek başına kullanılamayacağını vurgulamak önemlidir. Bu nedenle apandisit ve apandisit perforasyonu için tanı aracı olabilecek diğer önemli tamamlayıcı tetkikler tanıda düşünülmelidir. Klinik muayene, basit ve perfore apandisit tanısı koymada hala temel tanı aracı olarak görünmektedir. Fakat özellikle CRP ve total bilirubin değerlendirmesi, arada kalınan vakalarda cerraha yol gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Apandisit, Komplike Apandisit, Apendektomi, Temel Laboratuvar Testleri

ABSTRACT

Diagnostic Value of Hyperbilirubinemia and Basic Laboratory Tests in Simple and Complicated Appendicitis

Elif Ipek KAPTAN, MD

Specialty Thesis, Department Of Family Medicine

Introduction and Purpose: Acute appendicitis (AA), is an inflammatory process that occurs due to luminal obstruction with subsequent intraluminal pressure increase, circulatory compromise and bacterial overgrowth. A delayed diagnosis with perforation of the appendix and abscess formation, as well as an appendectomy due to a misdiagnosis, result in increase in mortality and morbidity rates. The aim of this study is to determine the efficacy of preoperative total bilirubin levels and basic laboratory tests (WBC, CRP, neutrophil lymphocyte ratio, thrombocyte count, platelet lymphocyte ratio, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW)) in patients operated for AA and diagnosed pathologically as having appendicitis (simple or complicated).

Methods: Medical records of the patients aged 18 or older who had been diagnosed clinically with AA and had undergone laparoscopic or conventional appendectomy surgery in Harran University Medical Faculty, Department of General Surgery, between January 2015 and December 2019, were reviewed retrospectively. The study included patients who had been operated with a clinical diagnosis of AA and had been diagnosed pathologically as having simple or complicated appendicitis. Patients who hadn't been diagnosed histopathologically as having appendicitis, patients who had evidence of chronic liver disease, hyperbilirubinemia-related hepatobiliary disease or hemolytic disease, patients with a history of alcoholism or liver disease, patients with missing data on their medical records, patients who had been operated for other pathologic conditions and had been found to have appendicitis during surgery, and patients who were under age of 18, were excluded from the study.

Results: The mean age of 386 patients who were included in the study was 35.3 (18-88). Of these patients, 194 (50.3%) were female and 192 (49.7%) were male. According to pathology records, 296 (76.7%) patients were diagnosed with simple AA and 90 (23.3%) patients were diagnosed with complicated AA. The mean age ($p=0.001$), mean duration of the hospital stay ($p<0.001$), mean NLR

($p=0.008$), mean PLR ($p=0.036$), mean total bilirubin level ($p=0.002$), mean pre-op CRP level ($p=0.002$) were significantly higher in patients with a pathologic diagnosis of complicated AA. The mean lymphocyte count of the patients with a pathologic diagnosis of complicated AA was significantly lower ($p=0.006$). In logistic regression analysis; a single unit increase in total bilirubin level was found to be associated with a 1.716 fold increase in complicated appendicitis probability, and a single unit increase in CRP level was associated with a 1.082 fold increase.

Conclusion: Although total bilirubin and CRP levels seem to be the most important diagnostic parameters in differentiating simple from complicated appendicitis in the preoperative period, the present study did not find any single parameter to have high specificity. It is thus important to emphasize that in patients suspected of having appendicitis, a single predictive factor (serologic or radiologic) cannot be used in determining the course of disease. For this reason, the use of other important supplementary investigations should be kept in mind while diagnosing appendicitis and perforated appendicitis. Clinical examination is still regarded as the main diagnostic tool in differentiating simple from perforated appendicitis. Nevertheless, CRP and total bilirubin levels can lead the surgeon in equivocal cases.

Keywords: Acute Appendicitis, Appendectomy, Basic Laboratory Tests, Complicated Appendicitis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut apandisit (AA), herhangi bir nedene bağlı luminal obstrüksiyon ile oluşan; luminal basınç artışı, dolaşım bozukluğu ve bakteriyel çoğalmanın izlendiği enflamasyon sürecidir (1). Akut apandisit, tüm yaş gruplarında karın bölgesindeki akut cerrahinin en sık nedenidir. Yaşam süreleri boyunca genel populasyonun %7-10'unda AA gelişir ve en yüksek insidans yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında gözlenir (2, 3).

AA tanısı öncelikle klinik semptomlara ve fizik muayene bulgularına dayanır. Ultrasonografi (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri, akut apandisit tanısı koymada ve komplikasyonları saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan incelemelerdir. Ancak çok maliyetli ve zaman alıcı olabilirler. Radyasyon özellikle pediatrik ve genç yetişkin hastalarda yan etkilere neden olabilir ayrıca acil durum birimlerinde her zaman bulunmazlar. Çok sayıda puanlama sistemi teşhise yardımcı olacak şekilde tasarlanmıştır. En popüler olan Alvarado skorlama sisteminde puanlama; hastanın öyküsüne, klinik bulgularına, lökosit ve nötrofil sayısına dayanmaktadır (4-6). Bu nedenle, akut apandisit tanısında radyolojik incelemelerden önce akut apandisitten şüphelenmeli ve akut apandisit öntanısı için klinik ve laboratuvar testlere güvenmeliyiz.

En sık karşılaşılan cerrahi acil durum olmasına rağmen bütün bu tanı testlerinden sonra bile, AA'nın doğru tanısı çok zordur. Klasik semptomların ve akut apandisit belirtilerinin her zaman olamayabileceği gibi farklı klinik belirtiler ve bulgular da AA tanısını taklit edebilir. Bu nedenle, AA en sık yanlış tanı konulan ve bazen tanı konulamayan cerrahi acil durumdur. Tanı gecikmesi ile oluşan apandisit perforasyonu, apse oluşumu veya yanlış tanı ile apendektomi; hastalarda mortalite ve morbidite artışına neden olur (7-11). Erişkinlerde perfore apandisit oranı %17 ile %20 arasında bildirilmiştir (10). Perfore apandisitinin erken ve uzun dönem komplikasyonları vardır; postoperatif morbiditenin ana sebebi, hastanede kalış süresinin uzun olmasıdır (12).

C-reaktif protein (CRP) ve beyaz kan hücresi (WBC) gibi bazı kan tetkiklerinin tanısal değeri, önceki çalışmalarda yoğun olarak ele alınmıştır. Ancak AA veya apandisit perforasyonunu güvenilir şekilde tahmin etmek için tek bir klinik veya laboratuvar test tanımlanmamıştır (13). Bununla birlikte, AA derecesini ve ciddiyetini öngörmek ve uygun tedaviye karar vermek için basit, ucuz bir teste ihtiyaç vardır.

Son yıllarda, AA'li hastaların serum bilirubin düzeylerindeki yükselmeyi gösteren çalışmalar ortaya çıkmıştır. Ayrıca bazı çalışmalar, perfor ve gangrenöz apandisit ile hiperbilirubineminin korele olabileceğini ortaya koymaktadır (7, 14-16). Yükselmiş serum bilirubin düzeyleri, gram-negatif bakterilerin apendikse invazyonu ve sonrasında doğrudan portal sisteme translokasyonu ile karaciğerde artış gösteren endotoksinin safra kanallarındaki bilirubin atılımı ile etkileşime girmesiyle açıklanabilir. Bu nedenle klinik tablo ile birlikte komplike apandisit veya rüptürünü öngörmeye preoperatif bilirubin düzeyleri kullanılabilir (7, 15, 17).

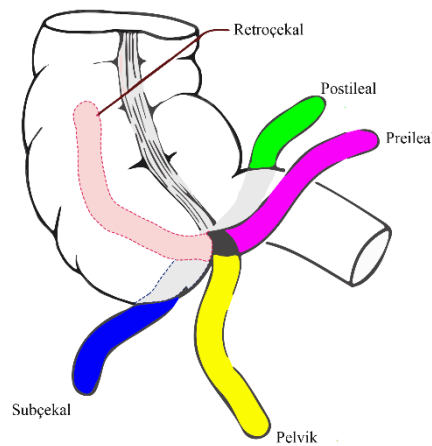
Bu çalışmanın amacı; AA nedeniyle opere edilen ve patoloji sonucu akut apandisit (komplike-basit) olarak rapor edilen hastalarda AA şiddetini belirlemede preoperatif olarak total serum bilirubin ve temel laboratuvar testlerinin (WBC, CRP, Nötrofil Lenfosit oranı, Trombosit sayısı, Platelet Lenfosit oranı, Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW)) etkinliğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

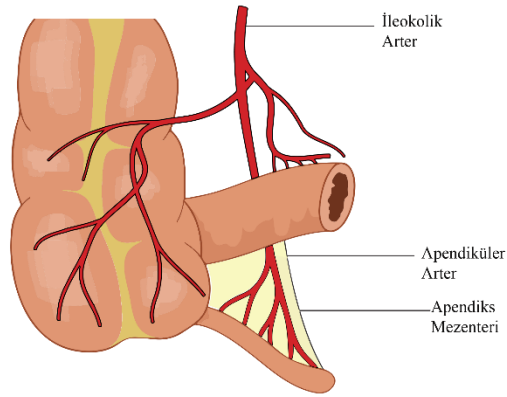
2.1. Apendiks Vermiformis Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

Apendiks vermiformis, tenya kolinin çekum tabanıyla birleştiği ileoçekal valfin yakınında bulunur. Çekum ile ilişkili olması ve uzun boru şeklinde sonlanımı nedeniyle latince ‘apendiks vermiformis’ (solucan benzeri eklenti) olarak isimlendirilmiştir. Rutin klinik kullanımda apendiks olarak adlandırılmaktadır (18).

Çekum ve apendiksin embriyolojik gelişimi, orta bağırsak (midgut) gelişimi ile yakından ilişkilidir. İntestinal alandaki şu dört yapı, orta bağırsaktan köken almaktadır. 1- İnce bağırsak (üst duodenal kısım hariç), 2- çekum ve apendiks, 3- çıkan kolon ve 4- transvers kolonun sağ yarısı. Embriyolojik olarak çekumun bir parçası olan apendiks, gelişiminin 6-8. haftasında çekumun terminal bölümünde bir kabartı olarak belirir. Gelişim esnasında çekumun büyümesi daha fazla olduğu için apendiks mediale, ileoçekal valfe doğru itilir. Vermiform apendiks kompleksi çekumun önüne itilirken çeşitli pozisyonlar alabilir. Çekumun tabanındaki apendiküler orifisin yeri sabit olup, ileoçekal valfin 2 cm altında yer alır. Ancak kuyruğunun pozisyonu değişkenlik gösterir. Pozisyonundaki varyasyonlar; retroçekal, subçekal, pre-ileal, post-ileal ve pelvik şeklindedir. Apendiks yerleşim varyasyonları ve anatomisi Şekil 1 ve Şekil 2’de gösterilmiştir. Belirtilen apendiks pozisyonlarının değişmez gelişim yasalarına dayanarak oluşmadığı, tesadüfen oluştuğu düşünülmektedir (19).



Şekil-1: Apendiks Yerleşim Varyasyonları (20).



Şekil-2: Apendiksin Anatomisi ve Arteriyel Beslenmesi

Ayrıca, komşu bağırsak anslarının pozisyonu, distansiyonu ve solunumsal faktörler apendiksin pozisyonunu etkileyebilir. Pozisyonadaki değişiklikler farklı semptomlar ortaya çıkarabileceğinden dolayı akut apandisit tanısı koymada klinik karışıklığa neden olabilir. Beslenmesi apendiks arterinden sağlanır. Apendiküler arter, apendiks mezosunu geçerek organın ucunda son bulan, superior mezenterik arterden köken alan ileokolik arterin terminal bir dalıdır. Apendiksin venöz drenajı, superior mezenterik vene boşalan ileokolik ven aracılığı ile gerçekleşir. Apendiksin mezosunda bulunan değişken sayıdaki lenfatik duktuslar, ileoçekal lenf nodlarına drene olur. Apendiksin venöz ve lenfatik drenajı, embriyolojik gelişiminden dolayı çekuma benzer. Apendiks parasempatik innervasyonunu vagustan, sempatik innervasyonunu çölyak ganglion ve superior mezenterik plexusun T10-L1 dallarından alır. Duyusal sinirleri sempatik sinirlerle seyrederek 10. torakal sinire bağlanır (18, 21).

Apendiks, edinilmiş bir divertikülün aksine kolonun gerçek bir divertikülüdür ve kolonda izlenen tüm mukoza, submukoza, müsküler tabaka ve serozal yapıları içerir. Ortalama uzunluğu 10 cm'dir, ancak uzunluğu 2 ile 20 cm arasında değişebilir. Transvers çapı maksimum 6 mm'dir ve 6 mm'den fazla olan apendiks, iltihaplı bir apendiks olarak kabul edilir (22). Kolon ve apendiks arasındaki histolojik ayrım, apendiküler mukoza ve submukozadaki B ve T lenfoid hücrelerinin varlığına bağlıdır (18). Lenfoid doku, gestasyonel dönemin 14-15. haftalarında mukozadan gelişir (21). Doğumda az miktarda submukozal lenfoid folikül görülür. Bu foliküller büyür, 12-20 yaş arasında zirve miktara ulaşır, sonra azalır. Bu, akut apandisit insidansı ile ilişkilidir (23).

Apendiksin işlevi tartışma konusu olmuştur. İnsanlardaki fonksiyonuna dair net bir kanıt yoktur. Apendiks çoğunlukla körelmiş bir organ olarak ününü korumuştur. Bununla birlikte, son zamanlarda bağırsak bağışıklığı anlayışı geliştikçe, apendiksin simbiyotik bağırsak bakterileri için “güvenli bir ev” olduğu teorisi ortaya çıkmıştır. Bu, özellikle enfeksiyöz gastroenterit nedeniyle oluşan ishalin yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde önemlidir. Aşırı ishal dönemlerinde kommensal bakteriler için rezervuar görevi gördüğü düşünülmektedir (21).

Kalın bağırsak duvarının luminal astarındaki mukus matriksi, patojenlerin bağırsak bariyerini geçmesini önleyici ve bakteri tabakası bulunduran bir biyofilm içerir. Doğrudan bağırsak epitel hücreleri üzerine yerleşen kalın, sağlam müsin tabakası çözünmez ve böylece (patojenik) bakterilerin epitel ile temas etmesini önler. Bu sağlam tabakanın üzerinde, lümene doğrudan bitişik bulunan, daha gevşek müsin içeren ve ortak bağırsak bakterileri ile birlikte biyofilm oluşturan bir tabaka bulunur (24). Apendiksin, kolon mukozasında izlenen bu biyofilm tabakanın devamlılığı için bir rezervuar görevi gördüğü düşünülmektedir. Ayrıca apendiksin lamina propriasındaki bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun varlığı, bağışıklıkta önemli bir görevi olduğu inancına yol açmıştır. Apendiks, başta immünglobulin A olmak üzere immünglobulin salgılanmasında, B ve T lenfositlerin ekspresyonunda aktif rol alan bir organ olarak tanımlanmaktadır. Apendiksin bağışıklık sistemindeki rolü, apendektomi sonrası ülseratif kolit gelişme riskinin azaldığını (25) ve crohn hastalığı gelişme riskinin biraz arttığını gösteren epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmektedir (26). Ayrıca apendektomi, gelecekte kolektomi gerektiren ciddi clostridium difficile koliti riskinde artış ile de ilişkilendirilmiştir (27).

2.2. Akut Apendisit

AA, apendiksin fekalit, safra taşı, tümör, paraziter gibi nedenlerle oluşan luminal obstrüksiyon sonucu; luminal basınç artışı, dolaşım bozukluğu ile birlikte bakteriyel çoğalmanın izlendiği enflamasyon sürecidir.

2.2.1. Epidemiyoloji

AA, dünyada akut karının en sık nedenlerinden olup, batı ülkelerinde, bireylerin yaklaşık %7'si yaşamlarının bir döneminde akut apandisit geçirir. Bu oran kadınlarda %6,7, erkeklerde %8,6 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 200000 apendektomi yapılmaktadır (22).

Hastalığın zirve insidansı, genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında izlenmekle birlikte yaşamın her iki ucunda daha az görülür. Literatür, hafif bir erkek egemenliği olduğu yönündedir (28). Yapılan apendektomilerin patolojik incelemelerinde, kadınlarda erkeklere nazaran daha yüksek oranda normal apendiks saptanmıştır (29). Negatif apendektomi olarak isimlendirilen bu durum, en sık doğurganlık çağındaki kadınlarda gözlenmektedir. AA sonrası komplikasyon, çocuklarda ve yaşlılarda daha sık izlenmektedir. Negatif apendektomi oranları; Amerika’da (rutin preoperatif BT kullanılan) %6, İsviçre’de (rutin laparoskopi kullanılan) %6,1, Birleşik Krallık’ta (selektif BT ve laparoskopi kullanılan) %20,6 olarak değerlendirilmiş olup, Hindistan, Çin ve Orta Doğu’da %9’dan %27’ye varan oranlarda farklılık gözlenmektedir. Ayrıca AA sıklığının gelişmekte olan ülkelerde daha düşük olduğu, bunun sebebinin düşük lifli beslenme ile ortaya çıkan fekal bir rezervuarın akut apandisit oluşumuna zemin hazırladığı düşünülmektedir (30).

2.2.2. Patofizyoloji

AA patofizyolojisi aşağıda belirtilen sıraya göre dört aşamada ilerler (31).

- 1.Akut veya fokal apandisit
- 2.Süperatif apandisit
- 3.Gangrenöz apandisit
- 4.Perfore apandisit

Apandisitinin temel patofizyolojisi, apendiks lümeninin tıkanması sonrası gelişen enfeksiyon şeklindedir. Tıkanıklığa, hastaların %60’ında submukozal foliküllerin hiperplazisi neden olur. Bu obstrüksiyon formu çoğunlukla çocuklarda görülür ve ‘kataral apandisit’ olarak bilinir. Lümen tıkanıklığına vakaların %35’inde bir fekalit veya fekal staz neden olur ve genellikle yetişkinlerde görülür. Tıkanıklığa, yabancı cisimler (%4) ve tümörler (%1) de neden olabilir. Tıkanmayı takiben, mukus üretiminde artış meydana gelir ve bu da intraluminal basıncın artmasına neden olur. Artmış basınç ve tıkanıklıktan kaynaklanan staz ile birlikte bakteriyel çoğalmada artış meydana gelir. Lümendeki basıncın daha fazla artmasına sekonder olarak lümen içi mukus organize olur ve püyleşir. Bu, tipik olarak epigastrik veya periumbilikal bölgede bulunan visseral ağrının oluşmasına yol açar. Luminal basınç artmaya devam ettikçe, apendiks duvarında oluşan ödeme sekonder olarak lenfatik obstrüksiyon meydana gelir. Bu aşama, ‘akut veya fokal apandisit’ olarak bilinir. Üstteki paryetal peritonun tahriş olması ağrının sağ alt kadrana lokalize olmasına neden olur. Bu olay serisi, akut apandisitli hastalarda tanımlanan klasik migratuar karın ağrısının sebebidir. Basıncıdaki daha fazla

artış, venöz obstrüksiyona yol açarak, apendikte ödem ve iskemiye neden olur. Sonraki süreçte apendiks duvarında oluşan bakteri istilası, ‘akut süpuratif apandisit’ olarak bilinir. Son olarak, basınç artışının sürekli devam etmesi, venöz tromboz ve arteriyel obstrüksiyon meydana getirerek gangren ve perforasyona neden olur. Vücut perforasyonu sınırlarsa, ağrı gerçekten düzelebilir fakat semptomlar tamamen gerilemez. Hastalarda hala altta yatan sağ alt kadranda ağrı, iştahta azalma, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (örn. ishal, kabızlık) veya aralıklı düşük dereceli ateş olabilir. Perforasyon başarıyla ortadan kaldırılmazsa, yaygın peritonit gelişir (31).

Özellikle erişkin hastalarda apendiks enflamasyon alanı perforasyonu takiben, omentum, çekum, ince bağırsak segmentleri, bağırsak mezosu ve paryetal periton gibi yapılarca çevrelenir ve enflamasyon sınırlandırılmaya çalışılır. Bunun sonucunda oluşan yalancı kitlesel apse görünümüne ‘plastron’ denir (32).

2.2.3. Patoloji

Klinik bulgu ile makroskopik ve mikroskopik patolojik bulgular kullanılarak yapılan patolojik sınıflama, Carr (33) - Bhangu ve ark. (30) tarafından belirtilmiştir. Bulgular Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu sınıflama, AA varlığını basit ve komplike olarak iki gruba ve AA’i farklı patolojilere sahip progrese enflamasyon süreçlerine ayırır. Birincisi; perforasyon geliştirmemiş, gangren veya nekroz içermeyen basit apandisit. Bu form, flegmonöz (apse üreten) veya ileri düzey inflamasyonun (ancak gangren veya perforasyon olmadan) eşlik ettiği cerrahi gerektiren bir tablo olabileceği gibi, kendiliğinden ve/veya antibiyotik tedavisi ile regrese olabilen geri dönüşümlü orta düzey bir inflamasyon olarak da ortaya çıkabilir. Buna karşılık komplike apandisit, daha şiddetli enflamasyonla hızla gangrene ve perforasyona doğru ilerleyen bir tablodur. Ayrı inflamasyon tiplerini destekleyen bu iki patolojik sınıf; klinik veriler, kayıtlar ve laboratuvar çalışmalarınca da desteklenmektedir (34). Akut apandisit tanısında kullanılan bu sınıflamada en önemli mikroskopik bulgu, transmural alandaki infiltrasyonun varlığıdır. Flegmonöz ve nekrotizan apandisit arasındaki temel ayrım ise duvar nekrozudur. Makroskopide yeşil, siyah, mor renk değişimi; mikroskopide ise nekrotik alanlar dikkati çekmektedir. Periapandisit, seroza ve subseroza inflamasyonu varlığında mukoza ve submukozanın normal olmasıdır ve apendiks dışı nedenleri işaret eder. Periapandisit, klinikte en sık jinekolojik nedenlere bağlı olarak görülür (pelvik inflamatuvar hastalık (PİH), salpenjit, ovaryan hemorajik kist rüptürü) (30).

Tablo-1: Akut Apendisite Yaklaşımında Patolojik ve Klinik Sınıflama (30, 33).

Apendiks Özelliği	Makroskopi	Mikroskopi	Klinik
Normal			
Normal Apendiks	Değişiklik Yok	Anomali Yok	Diğer Nedenler
Akut İntraluminal İnflamasyon	Değişiklik Yok	Lümen İçi Nötrofil, Mukozada Anomali Yok	Diğer Nedenleri de Düşün
Akut Mukozal/Submukozal İnflamasyon	Değişiklik Yok	Mukozal, Submukozal Nötrofil ve/veya Ülserasyon	Diğer Nedenleri de Düşün
Basit Apendisit			
Süpuratif/Flegmonöz	Konjesyon, Renk Değişikliği, Artmış Çap, Eksuda ve Püy	Transmural İnflamasyon, Ülserasyon veya Tromboz+/-, Ekstramural Püy	Semptomların Yüksek İhtimalle Nedeni
Komplike Apendisit			
Gangrenöz/Nekrotizan	Mor, Yeşil, Siyah Renkli	Transmural İnflamasyon ve Nekroz	Perforasyon Kuvvetle Muhtemel
Perfore	Görünür Perforasyon	Mikroskopik Perforasyon	Postoperatif Artmış Komplikasyon Riski
Apse	Muayenede, Görüntülemeye veya Operasyonda Apse	Transmural İnflamasyon ve Püy +/-, Perforasyon	Postoperatif Artmış Komplikasyon Riski
Apendiks Dışı			
Periapandisit	Normal ya da Seroza Mat, Konjesyone, Eksudatif Olabilir	Seroza, Subseroza İnflam. Dış Muskularis Propriayı Geçmez	Sıklıkla Apendiks Dışı Nedenler

2.2.4. Mikrobiyoloji

Apendikte obstrüksiyona sekonder olarak enflamasyon gelişmesi bakterilerin üremesini kolaylaştırır. Erken dönemde aerobik bakteriler hakimken, ilerleyen dönemde miks tip - polimikrobiyal bakterilerin hakimiyeti gözlenir. Apendektomi sonrası bakteriyel kültürler, çoğunlukla *Escherichia coli* (E. coli) ve *Bacteroides* türleri tarafından domine edilen aerobik ve anaerobik bakterilerin karışımından oluşur. Gangrenöz ve perfore apandisitlerde rol alan başlıca organizmalar arasında E. coli, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* ve *Pseudomonas* türleri bulunur. Apendisit perforasyonundan sorumlu en sık aerobik bakteri %68 oranında E. coli'dir. Perforasyon ve peritonit durumunda mortalite ve morbiditeyi artıran bakteriler, anaerobik

bakterilerdir. Bunlardan da %70 sıklıkla Bacteroides Fragilis sorumludur (35). Ayrıca Fusobacterium türlerinin varlığı, hastalık şiddeti ile (perforasyon riski dahil) ilişkili gözükmemektedir. Ayrıca bu bakteriler dışında viral, paraziter ve fungal organizmalar da sıklıkla AA etkenleri arasında yer alır (36).

2.3. Akut Apandisit Klinik Özellikleri

2.3.1. Semptomlar

AA vakalarında görülen en sık semptom karın ağrısıdır. AA'li hastaların klasik bulguları sırasıyla; sağ alt kadranda ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve kusmadır. Bu klasik bulgulardan ilk başlayan karın ağrısıdır ve tipik olarak öncelikle periumbilikal bölgede hissedilir. Enflamasyon ilerledikçe ağrı, karının sağ alt kadrana lokalize olur. Klasik bir semptom olarak görülse de ağrının yer değiştirmesi hastaların %50-%60'ında gözlenmektedir. Bulantı ve kusma, genellikle ağrının başlangıcından sonra eşlik eden bulgulardır. Ateş ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür. Bazı hasta gruplarında ise klasik bulgulardan olmayan mide yanması, ishal, bağırsak düzensizliği gibi nonspesifik semptomlar da görülebilir (37).

Olağan dışı klinik bulgular, apendiks normal yerinde olmadığında, yaşlı hastalarda, doğurganlık çağındaki kadınlarda veya hamile olgularda ortaya çıkar. Tipik olmayan ağrı, başlangıçtan itibaren sağ alt kadranda hissedilen ağrıdır. Yer değiştirmeyen ağrı, genellikle yaşlılarda görülen atipik ağrıdır. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda tanı koymak zordur çünkü akut jinekolojik durumlar (örn. PIH, ovaryan kist rüptürü vb.) akut apandisit benzer semptomlara neden olabilir. Bu nedenle, negatif apendektomi (yani normal bir apendiksin çıkarılması) oranlarının 10 ile 39 yaş arasındaki kadın hastalarda %47 olduğu bildirilmiştir (38).

Retroçekal yerleşimli apendiksin enflamasyonu sonrası ise ağrı, sıklıkla sağ yan tarafta, kasıkta veya arkada olur. Ancak pelvik yerleşimli akut apandisitte somatik ağrı olmayabilir. Pelvik yerleşimli akut apandisitte, tenezm ve suprapubik bölgede hassasiyet gözlenir. İleumun arkasına doğru yerleşim gösteren akut apandisit halinde ise üreterin ve spermatik arterin irritasyonu sonucu testiküler bölgede ağrı gelişebilir. Gebelerde ilerleyen dönemde klinik durum ve ağrının lokalizasyonu atipikleşebilir. Gebelerde uterusun büyümesi nedeniyle apendiksin ucu yer değiştirir ve apendiks sağ üst kadrana yerleşebilir (39).

Ağrı aşamasının ilerleyerek devam etmesi, apendiksin gangrene olmaya başladığını gösterir. Buna yönelik önlem alınmazsa perforasyon gelişir. Apendiks lümenindeki distansiyon geriler. Hastanın ağrısı azalır ve rahatlama gerçekleşir. Bu durum peritonit kliniği başlamadan önceki 'tehlikeli sessizlik' şeklinde yorumlanır (40).

2.3.2. Fizik Muayene

Tek ve en önemli fiziksel bulgu, karın palpasyonunda sağ alt kadranda ağrısıdır. Diğer bulgular arasında düşük dereceli ateş, periton bulguları ve defans yer alır. Bununla birlikte, peritoneal ağrıyı ortaya çıkarmak için tasarlanmış çeşitli manevralardan kaynaklanan fiziksel belirtiler (Tablo 2) tanıda yardımcı olabilir (6, 41, 42).

Tablo-2: Akut Apendisit Muayene Bulguları (6, 41, 42).

McBurney İşareti	Umbilikustan spina iliaca anterior superiora doğru çizilen hattın 1/3 orta kısmının ve 1/3 lateralinin birleştiği noktada derin palpasyonla hissedilen ağrı (en önemli tek işaret)
Psoas İşareti	Sağ uyluğun hiperekstansiyonunda ağrı (sıklıkla retroperitoneal ve retroçekal apendiksi gösterir)
Obturator İşareti	Sağ uyluğun iç rotasyonunda ağrı (pelvik apendiks)
Rovsing İşareti	Sol alt kadranda palpasyonu ile sağ alt kadranda ağrı
Dunphy İşareti	Sağ alt kadranda öksürük ile artan ağrı
Diğer Periton Belirtileri	Geri tepme hassasiyeti, sağ alt kadranda cildin hiperestezisi
Topuk Testi	Hastanın parmak uçlarına kalkarak hızla topuğunun üzerine düşmesiyle apendiksin hareketlenmesi sonucu sağ alt kadranda ağrı
Müsküler Defans	Paryetal periton enflamasyonu varlığında abdominal kasların palpasyonla şiddeti artan istemsiz kasılmaları
Rebound Bulgusu	Derin palpasyonun ardından elin aniden çekilmesi sonrası bağırsak ve karın boşluğunda sıkışan peritonun oluşturduğu şiddetli ağrı Sağ alt kadranda lokalize olan ağrı direkt rebound, karının herhangi bir yerinde hissedilen ağrı indirekt rebound

Hastalarda fizik muayene, yapılan tetkiklerden daha değerli olmakla birlikte bu bulguların tümünün duyarlılık ve özgüllüğü birbirinden farklıdır ve kesin tanı koydurmazlar.

2.3.3. Laboratuvar Bulguları

AA tanısı için detaylı araştırmalara nadiren ihtiyaç vardır çünkü akut apandisit tanısı ağırlıklı olarak klinik ve fizik muayene bulguları ile konulmaktadır. Ancak basit, klinikte sıklıkla kullanılan ve inflamasyonu gösteren laboratuvar belirteçlerin kullanımı; AA tanısını desteklemek ve diğer akut batın nedenlerinin ayırıcı tanısını yapmak için ilave kanıtlar sağlayabilir. AA tanısını kesinleştirecek herhangi bir laboratuvar test yoktur. Ancak laboratuvar testler, atipik kliniği olan hastalarda tanıyı doğrulamak için yardımcı olabilir. Acil servise başvuran hastalardan genellikle tam kan sayımı, CRP, tam idrar tetkiki istenir. Ayrıca karaciğer, böbrek ve pankreas fonksiyon testleri (örn. transaminazlar, bilirubin, alkalen fosfataz, serum lipaz, amilaz, üre, kreatinin), belirsiz ve /veya atipik kliniği olan hastalarda farklı tanıları ortaya çıkarabilir. Reprodüktif çağıdaki kadınlar için idrar beta-insan koryonik gonadotropin (beta-hCG) seviyesi, akut apandisiti erken dönem ektopik gebelikten ayırma konusunda yararlı olup, adet tarihi uzamış bireylerde BT ve direkt grafi çekimleri öncesi fetüsü radyasyondan korumak açısından önemlidir (37).

CRP ve lökosit düzeyi, AA tanısında önemli yer tutan ve skrolama sistemlerinde de parametre olarak kullanılan belirteçlerdir (4).

Tam kan sayımındaki lökositoz varlığı, AA tanısı için önemli bir parametredir. Normal sınırları genellikle 6000-10000 hücre/mm³ arası kabul edilmekle beraber, menstrüasyon ve gebelik durumlarında 16000 hücre/mm³'e kadar fizyolojik olarak yükselebilir. Cinsiyet, lökosit değerini etkileyebilir. Perforasyon ve periapendiküler apse gibi komplikasyonların gelişmediği basit apandisit vakalarında lökosit değerleri genellikle 10000-18000 hücre/mm³ arasındadır. Komplikasyon gelişmemiş AA tanılı vakalarda lökosit değeri 18000'den yüksek beklenmez. Perforasyon ve apse gibi durumlarda lökosit değeri 18000 hücre/mm³'den fazladır (43, 44).

WBC, AA hastalarında çok yaygın olarak yükselir. Bununla birlikte, spesifik bir belirteç değildir ve ayırıcı tanıda yer alan diğer inflamatuvar hastalıklarda da yaygın olarak yükselir. Tanısal anlamda WBC'nin kullanımı, WBC konsantrasyon cut-off (kestirim) değerlerinde büyük değişkenliklerin olması nedeniyle zordur. 10-12000 hücre/mm³'ten daha büyük bir WBC kesilmesinde, %65-85 arasında duyarlılık ve %32-82 arasında özgüllük aralığı saptanmıştır. WBC>10000 hücre/mm³ kestirim değeri alınması, %83 sensitivite ve %67 spesifite sağlamıştır (44, 45). Bu değerler tanı olasılığını bir dereceye kadar değiştirir, ancak tanıda tek başına yeterli değildir (46).

Hastalarda yaklaşık %80-90 oranında lökositoz ile birlikte sola kayma vardır. Lökositoz izlenmeden oluşan sola kaymanın da akut apandisit tanısında anlamlı olabileceği belirtilmektedir (47).

Nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının hem AA tanısında hem de basit ve komplike apandisit ayırımında önemli veriler sağladığı bildirilmektedir (48).

CRP, akut faz reaktandır. Tanısal önemi kinetik özelliklerine bağlıdır ve bu özellikleri komplike apandisit için bir belirteç olarak kullanılmasını sağlar. CRP seviyeleri, inflamatuvar süreçlerin başlangıcından 8-12 saat sonra yükselmeye başlar ve WBC artışından sonra ortaya çıkan 24-48 saat arasında zirve bir artış ile kendini gösterir (49, 50). Sonuç olarak CRP, basit apandisitte erken tanıya çok az katkıda bulunur. 10 mg/L olan bir CRP kestirim değeri, %65-85 arasında bir duyarlılık ve %59-73 arasında bir özgüllük vermiştir (44, 46, 51). 542 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, CRP'nin AUC değeri 1. günde 0,60, 2. günde 0.77 ve 3. günde 0.78; perfor apandisit vakalarında, AUC değeri 1. günde 0.90, 2. günde 0.92 ve 3. günde 0.96 ölçülmüştür (50). Bu nedenle, CRP apandisit perforasyonu için güçlü bir prediktör görevi görür, ancak genel olarak akut apandisit için tanısal değeri oldukça sınırlıdır (46, 50).

Klinik ve laboratuvar verileri tekli değerlendirmek sınırlı tanısal değer taşıyor olsa da birçok çalışma, birden fazla belirteci (WBC, PMNL hücreleri, PMNL oranı, CRP, ateş) birlikte değerlendirmenin akut apandisit tanısını öngörme ve ayırt etme gücünde üstel bir artış sağladığını göstermektedir (46).

Hemostaz ve trombozdaki önemli rollerine ek olarak inflamatuvar süreçlerle yakından ilişkili olan trombosit ile ilgili yapılan çalışmalarda, trombosit sayısı, platelekrit (PCT), MPV ve PDW indekslerinin basit ve komplike apandisit vakalarında faydalı olabileceği belirtilmektedir (52).

Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme, özellikle pilefilebit ile oluşan komplike apandisit vakalarında anlamlıdır. Ayrıca komplike olmuş vakalarda bilirubin seviyelerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (53).

İdrar tahlili, diğer tanılar (ürolitiazis, piyelonefrit vb) dışlanmasına yardımcı olmak için yararlıdır, ancak iltihaplı ve üreter trasesine yönelimli olan bir apandisit üreteri etkileyerek piyüri ve hematüri oluşturabileceği de akılda tutulmalıdır (37).

AA tanısında BT kullanımını ve negatif apandektomi oranlarını azaltmaya yönelik yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle AA tanısında güncel tanı araçları kullanılmaya çalışılmaktadır.

Bunlara örnek olarak:

İnterlökin 6 (IL-6); akut inflamatuvar yanıtın aktivasyonunda odak rolü oynayan bir sitokindir. 3-18 yaş aralığında 280 akut apandisit şüphesi olan hastanın olduğu bir prospektif çalışma, IL-6 düzeylerinin akut apandisit erken dönemlerinde arttığını ve ortalama konsantrasyonunun da iltihaplanma derecesi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (46). Paaanen ve ark. (49), 80 hastayı içeren prospektif küçük bir çalışmada IL-6'nın özgüllüğünü ve doğruluğunu WBC veya CRP'den daha yüksek bulmuşlardır.

Serum Amiloid A (SAA); spesifik olmayan bir inflamatuvar markerdir. İnflamatuvar koşullarda SAA'nın WBC ve CRP'ye kıyasla erken ve daha dinamik bir artış gösterdiğini bulmuşlardır. Bu nedenle, SAA akut apandisit erken döneminde tanıya yararlı olabilir (54).

Muenzer ve ark. (55), akut apandisitli çocuklarda **lökosit gen ekspresyonu (Riboleukogramlar)** ve **sitokin profilleri** üzerinde çalışmış olup, akut apandisit tanısı ile güçlü bir şekilde ilişkili 28 gen ve 5 sitokin tanımlamıştır. Bu çalışmalarda AA için riboleukogramlar sensitif, plazma sitokinleri spesifik bir marker olma potansiyeli göstermiştir.

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF); AA'te aşırı eksprese edilir ve granülositlerin üretimini ve periferik kana salınmasını teşvik etmek için kemik iliğine etki eder. Allister ve ark. (56), AA tanısında G-CSF kullanımını test etmiştir. G-CSF serum seviyeleri, inflamasyonun şiddeti ile yakından ilişkilidir ve bu nedenle AA'nın şiddetini belirlemede yardımcı olma potansiyeline sahiptir.

AA'te ümit vaat eden başka bir işaret, idrar **lösin açısından zengin a-2-glikoproteindir (LRG)**. LRG'nin hastaların idrarında lokal olarak aktive edilen nötrofillerden daha erken döküldüğüne inanılmaktadır. Ayrıca piyelonefrit ve diğer bakteriyel enfeksiyonlarda da artar. Ancak laboratuvar ölçüm yöntemlerindeki teknik farklılıklar, bu parametrenin güncel klinikte kullanılmasının önünde engel teşkil etmektedir (57).

Kalprotektin (S100A8/A9 olarak da bilinir); özellikle gastrointestinal kaynaklı bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Kalprotektinin AA'te tanı aracı olarak kullanılabileceği ve akut karın ağrısını inflamatuvar olmayan nedenlerden ayırt etmeye yardımcı olabilecek umut verici yeni bir akut apandisit belirteci olduğu bildirilmektedir (58).

Bu çalışmalarda en önemli kısıtlamalar, maliyet ve gerçek zamanlı teknik fizibilitedir. Bu nedenle güncel klinik yaklaşımda rutin olarak kullanımları engel teşkil etmektedir.

Bu nedenle akut apandisit tanısı ve basit-komplike vakalarının ayrımı için güncel klinik yaklaşımda kolay uygulanabilir, ucuz ve ulaşılabilir tanı aracına gereksinim duyulmaktadır.

2.3.4. Görüntüleme Yöntemleri

Akut apandisit tanısı hastanın öyküsü ve fizik muayenesinden açık olarak konulmuşsa, daha fazla teste gerek yoktur ve derhal cerrahiye sevk edilmelidir. Tanının net olmadığı şüpheli akut apandisit vakalarında klinik yaklaşım hastanede gözlem şeklindedir. Tanıyı netleştirmek için tanısal görüntüleme istenebilir ya da laparoskopi veya apandisit ameliyatı yapılabilir. Kesin tanı koymak istenmesi ve hastanede gözlemde kaçınılması durumunda görüntüleme çalışmaları maliyet etkin olmaktadır (59). Normal bir apendiksin cerrahi olarak çıkarılması, morbiditeyi artırır ve daha yüksek tıbbi maliyetlere neden olur. Daha da önemlisi, belirsiz tanısı olan hastaların görüntüleme çalışmaları perforasyon oranını azaltabilir ve böylece mortalite, morbidite, ve postoperatif hastanede kalış süresini azaltabilir. Bu nedenle, özellikle tanısal anlamda şüphe duyulan olgularda ileri görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır (6). Akut apandisit tanısından şüpheleniliyorsa, bazı radyolojik yöntemler hastanın sonuçlarını iyileştirebilir.

2.3.4.1. Direkt Grafiler

Düz radyografi, AA tanısı için spesifik olmayıp maliyet etkin de değildir. Sadece hastaların %5'inden daha azında, opak bir fekalit sağ alt kadranda belirgin olabilir. Diğer akut karın patolojilerinden (örn. perforasyon, bağırsak tıkanıklığı vb.) şüphelenilmediği sürece düz karın filmleri genellikle önerilmez (6).

2.3.4.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi; ucuz, güvenli ve yaygın olarak kullanılabilen bir tetkiktir. %71 ile %97 arasında değiştiği bildirilen tanısal doğruluğu, büyük oranda operatör becerisine bağlıdır. Ultrasonografi, özellikle hamile ve doğurganlık çağındaki kadınlarda veya çocuklarda yararlıdır. Ultrasonografinin başlıca avantajları arasında noninvazivlik, kısa edinim süresi, radyasyona maruz kalmama ve diğer akut karın ağrısı nedenlerini (örn. yumurtalık kistleri, ektopik gebelik, tuba-ovaryan apse) keşfetme potansiyeli sayılabilir (6).

Tatlı ve ark. (60) çalışmalarında, US'nin duyarlılığını %75,6, özgüllüğünü %72, pozitif prediktif değerini (PPV) %93, negatif prediktif değerini (NPV) %14,6 ve tanı doğruluğunu %81,7 olarak bulmuşlardır.

US'de akut apandisit düşündürülen en yararlı bulgu, kesitte dış apendiks çapının 6 mm veya daha büyük olmasıdır. US'de AA ile inflamatuvar yağ değişiklikleri gibi periapendiseal bulgular sıklıkla fark edilir. Apandisit perforasyonu bulguları arasında lokal periçekal sıvı, flegmon, apse, belirgin periçekal yağ ve submukozal tabakanın çevresel kaybı yer alır (61).

Ultrasonografi ile ilgili zorluklar arasında AA'yi dışlamak için normal bir apendiks tanımlanması yer alır. Hastanın obez olması ve bağırsak segmentlerinin gazla dolu olması, akustik gölgeleme üreten bir ileusun varlığı normal bir apendiksin görüntülenmesini daha da zorlaştırır. Ultrasonografinin doğruluğu, apendiksin retroçekal yerleşimli olması ile de azalır (61).

2.3.4.3. Bilgisayarlı Tomografi

AA için tanısal doğruluk oranı %93-98'dir. Meta-analiz çalışmalarda, BT bulgularının US bulgularına göre tanıda kesinliği artırmış olduğu, bu nedenle AA için en uygun görüntüleme yönteminin BT tetkiki olduğu düşünülmektedir. Geçmişte BT çekim protokollerinde, üç ana yaklaşım savunulmaktaydı: 1- Karın ve pelvis kontrastsız BT, 2- oral ve / veya intravenöz kontrast madde ve 3- rektal olarak uygulanan kontrast madde kullanılarak odaklanmış pelvik apendiks BT (Bu görüntüleme yöntemi, görüntüleme bölgesi dışında kalan abdominal patolojileri değerlendirme dışı bırakmaktadır) (6).

Özellikle intravenöz ve oral/rektal kontrast madde ile ince kesit BT çalışmaları tetkiki optimize eder. BT'nin doğruluğu, normal bir apendiksi ultrasonografiden kısmen daha iyi ortaya koyma yeteneğine dayanmaktadır. BT taramasında ortaya çıkan iltihaplı bir apendiksin çapı 6 mm'den daha büyüktür. Kontrast madde infüzyonundan sonra apendiks duvarında kalınlaşma ve duvar kontrastlanmasında artış vardır. Ayrıca BT taramaları enflame yağ doku, flegmon, serbest sıvı, serbest hava kabarcıkları, apse ve adenopatiyi içerebilen periapendiseal inflamatuvar değişiklikleri de ortaya çıkarabilir (6).

BT'nin dezavantajları arasında olası iyotlu kontrast madde alerjisi, kontrastlı madde uygulamasından (özellikle rektal kontrast uygulaması) sonra hasta rahatsızlığı, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ve maliyet yer alır (6).

2.3.4.4. Radyoizotop ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

AA'lı hastalarda işaretlenmiş WBC ile radyoizotop görüntüleme araştırılmaktadır. 2004 yılında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi, WBC'leri invivo olarak hızlı ve etkili bir şekilde etiketlemek için monoklonal bir antikor kullanan yeni bir ürünü onayladı. Technetium (99m Tc) fanolesomab (NeutroSpec) ürünü, özellikle akut apandisit belirtileri ve semptomları olan beş yaş ve üzeri hastaların sintigrafik görüntülemesi için endikedir (6).

Birkaç çalışmadan elde edilen sonuçlar, bazı hasta popülasyonlarında MRG'nin (örneğin çocuklar, hamile kadınlar) AA teşhisine yardımcı olduğunu göstermektedir (38). Akut apandisit öntanı 933 gebenin MRG ile değerlendirilmesini içeren 12 araştırmanın yapılan meta-analiz çalışmasında; MRG'nin sensitivitesi %94, spesifitesi %97 olarak değerlendirilmiştir (6).

Tablo-3: Akut apandisit Tanısında US ve BT Tetkiklerinin Karşılaştırılması (6).

	Ultrasonografi	Bilgisayarlı Tomografi
Doğruluk	%71-97	%93-98
Duyarlılık	%85-90	%87-100
Özgüllük	%47-96	%95-99
Negatif Prediktif Değer	%76	%95
Avantajları	Hızlı, kolay ulaşılabilir, non-invaziv, radyasyon maruziyeti olmaması, hazırlık gerektirmemesi, diğer patolojileri teşhis etme yeteneği (özellikle jinekolojik bozukluklar)	Flegmon ve apse gibi komplike apandisit bulgularını daha doğru tanımlaması, normal apendiksi daha iyi tespit etme yeteneği
Dezavantajları	Operatör bağımlı, negatif prediktif değeri BT kadar yüksek değil, vücut kitle indeksindeki artış nedeniyle değerlendirmede zorluk	Radyasyon maruziyeti, hasta rahatsızlığı, kontrast madde reaksiyonları, maliyet yüksekliği

Tüm akut apandisitli hastaların tanısında, ultrasonografi ve BT'nin rutin kullanımı iyi belirlenmemiştir (62). Tanı hasta öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar çalışmalar ile belirlenmişse, hastanın görüntüleme yapılmadan doğrudan ameliyata alınması doğru bir yaklaşımdır. Birkaç çalışma, US ve BT'nin yaygın olarak uygulanmasından sonra akut apandisit yanlı teşhis sayısında önemli bir değişiklik olmadığı sonucuna varmıştır (63, 64). Ayrıca görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımının negatif apendektomi oranını düşürdüğü de gösterilmemiştir (5, 6) (Tablo 3).

Radyografik çalışmalara fazla güvenmenin öykü ve fizik muayene bulgularının yetersiz değerlendirilmesine neden olabileceği, özellikle artan BT kullanımının radyasyondan etkilenimi artırabileceği ve bunların maliyet etkin çalışmalar olmadığı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle tüm hastalarda radyografik çalışmalara gerek yoktur (6).

2.3.5. Klinik Skorlama Sistemleri

AA tanısındaki skorlama sistemleri; temel olarak klinik, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanılması ile oluşturulmuştur. Tanıda yeni uygulamaların da devreye girmesi ile birlikte elde edilen başarılarla rağmen hala negatif apendektomi ve perforasyon hızlarının yüksek seyretmesi farklı yaklaşımlara ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur.

1986 yılında Alvarado tarafından 8 parametreden oluşan bir skorlama sistemi geliştirilmiş ve bu parametrelerin baş harflerinden yola çıkarak MANTRELS (Migration to the right iliac fossa, Anorexia, Nausea/Vomiting, Tenderness in the right iliac fossa, Rebound pain, Elevated temperature, Leukocytosis, Shift of neutrophils to left) adı verilmiştir. Toplam 10 puan üzerinden değerlendirilen bu skora göre; >6 puan alan hastaların opere edilmesi, 5-6 puan alan hastaların izlenmesi önerilmiş, <5 puan alan hastalarda ise AA olasılığının çok düşük olacağı ve tanının dışlanabileceği belirtilmiştir (4) (Tablo 4).

Tatli ve ark.'larının (65) Alvarado skorlama sistemi üzerine yaptıkları çalışma, gebeliğin Alvarado skorlama sistemi etkinliği üzerinde herhangi olumsuz bir etki oluşturmadığını göstermiştir. Bu nedenle Alvarado skorlama sistemi, AA olduğundan şüphelenilen gebe hastalarda kullanılabilen, yüksek tanı doğruluk oranlarına sahip, kolay, invaziv olmayan bir yardımcı tanı aracı olabilir.

Tablo-4: Alvarado Skorlama Sistemi (4).

Parametre	Puan
Migratuar ağrı	1
İştahsızlık	1
Bulantı- Kusma	1
Sağ Alt Kadran Hassasiyeti	2
Rebound	1
Lökositoz	2
Ateş	1
Sola Kayma	1
TOPLAM	10

Daha sonra, Alvarado skorlama sistemi değiştirilerek oluşturulan yeni skorlama sistemleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri olan Modifiye Alvarado skorlama sisteminde (MAS), nötrofilik sola kayma çıkarılarak 7 parametre üzerinden toplam 9 puan olacak şekilde bir değerlendirme yapılmıştır (Tablo 5). Bu skorlama toplam 9 puan üzerinden değerlendirmeye alınmıştır. Çocuk ve erkek hastalarda daha duyarlı olduğu, ancak kadın hasta oranlarında değişiklik olmadığı görülmüştür (66, 67).

Tablo-5: Modifiye Alvarado Sistemi (66).

Parametre	Puan
Migratuar ağrı	1
İştahsızlık	1
Bulantı- Kusma	1
Sağ Alt Kadran Hassasiyeti	2
Rebound	1
Lökositoz	2
Ateş	1
TOPLAM	9

Eskelinen tarafından, altı parametre üzerinden değerlendirilen yeni bir skrolama sistemi geliştirilmiştir. Bu parametrelerden sağ alt kadranda hassasiyet olması, rijidite, lökositoz (>10000) varlığı ve sağ alt kadranda reboundun pozitif olması durumunda her parametreye 2 puan verilirken; negatif olması durumunda 1 puan verilir. Ağrı, periumbilikal bölge veya sağ alt kadranda lokalize ise 2 puan; diğer bölgelerde ise 1 puan verilir. Ağrının süresi, 48 saatten daha kısa ise 2 puan; 48 saatten daha uzun ise 1 puan verilir. Daha sonra istatistiksel olarak belirlenmiş faktörler (katsayılar) hesaplanan puanlarla çarpılarak toplam skor elde edilir. Elde edilen toplam skor 48'den küçük ise düşük risk, 48-57 arasında ise orta risk, 57'den büyük ise yüksek risk grubundadır (68) (Tablo 6).

Tablo-6: Eskelinen Skrolama Sistemi (68).

Parametre	Puan	Faktör
Sağ Alt Kadran Ağrısı	Evet: 2 Hayır: 1	11,41
Rijidite Varlığı	Evet: 2 Hayır: 1	6,62
Lökosit Sayısı	>10000:2 <10000:1	5,88
Sağ Alt Kadranda Rebound	Evet: 2 Hayır: 1	4,25
Ağrının İlk Lokalizasyon Yeri	Göbek, sağ alt kadran: 2 Herhangi bir yer: 1	3,51
Ağrı Süresi	<48 saat: 2 >48 saat: 1	2,13

Ohmann tarafından 1995'te yeni bir skrolama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 7). Bu skrolama sistemi sekiz parametreden oluşmaktadır. Her bir parametre için farklı puanlar verilmiş ve bu puanların toplamı, 6 puanın altında ise düşük risk grubu, 6-11,5 puan arasında ise orta risk grubu, 12 puan ve üzeri ise yüksek risk grubu olarak değerlendirilmiştir.

Tablo-7: Ohmann Skorlama Sistemi (53).

Parametre	Puan
Üriner Sistem Şikayetinin Yokluğu	2
Sağ Alt Kadran Hassasiyeti	4,5
Defans	1
Rebound	2,5
Sürekli Ağrı	2
Lökositoz (>10000)	1,5
Yaş (>50)	1,5
Ağrının Sağ Alt Kadrana Doğru Yer Değiştirmesi	1

Tzanakis sistemi, puanlamaya US ile birlikte görüntülemenin de girdiği ilk puanlama sistemidir. Tzanakis skoru, ultrasonografinin de eklenmesiyle dört parametreden oluşur (Tablo 8). Bu parametreler sağ alt kadranda hassasiyet, rebound, lökositoz, ultrasonografi (US) bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 15 puan üzerinden değerlendirilen bu skorlama sisteminde 8 puan ve üzeri puan alınması, %96 oranında yüksek riskle akut apandisit tanısını öngörmektedir (69).

Tablo-8: Tzanakis Skorlama Sistemi (69).

Parametre	Puan
Sağ Alt Kadran Ağrısı	4
Rebound	3
Lökositoz (>12000)	2
US Bulgusu	6
TOPLAM	15

Anderson tarafından geliştirilen Apandisit Enflamasyon Yanıt Skoru (AIRS) ise CRP düzeyinin de dahil edildiği skorlama sistemidir (Tablo 9). Toplamda 12 puan üzerinden değerlendirilir. Skoru 0-4 arası olanlar düşük risk grubu kabul edilir. Skoru 5-8 arası olanlar orta risk grubudur ve hasta gözlem altına alınmalıdır. Skoru 9-12 olanlar yüksek risk grubudur. İleri tetkik ve cerrahi tedavi gerektirir (70).

Tablo-9: Anderson Skorlama Sistemi (AIRS) (70).

Parametre	Puan
Kusma	1
Sağ Alt Kadran Ağrısı	1
Rebound veya Defans	Hafif:1 Orta:2 Şiddetli:3
Ateş (>38,5 °C)	1
Nötrofillerde Sola Kayma	%70-84:1 >%85:2
Lökositoz	10000-14999:1 >15000: 2
CRP	10-49 gr/L :1 >50 gr/L:2
TOPLAM	12

Pediyatrik yaş grubunda AA risk değerlendirmesi yapmak için 2005 yılında Lintula kendi skorlama sistemini önermiştir (Tablo 10). Bu sınıflamaya göre 15 puanın altı düşük risk, 15-20 puan arası orta risk, 21 puan ve üzeri yüksek risk olarak değerlendirilmiştir (71).

Tablo-10: Lintula Skorlama Sistemi (71).

Parametre	Puan	
Cinsiyet	Erkek:2	Kadın: 0
Ağrının şiddeti	Şiddetli:2	Hafif-orta:0
	Var	Yok
Ağrının yer değiştirmesi	4	0
Sağ alt kadran ağrısı	4	0
Kusma	2	0
Ateş (>37°C)	3	0
Defans	4	0
Bağırsak sesleri	0	4
Rebound hassasiyeti	7	0

Ayrıca coğrafik farklılıkların da AA tanısını etkileyebileceği düşünülmüş, bu nedenle Asya'daki hastalar için RIPASA sistemi geliştirilmiştir. RIPASA skorlama sistemi'nde puanı >7,5 olan bir hastaya ameliyat planlanabileceken, puanı <7 olan hastalar düşük risk olarak kabul edilmektedir (Tablo 11). Gereksiz ve pahalı radyolojik incelemeler RIPASA skoru kullanılarak azaltılabilir ve böylece sağlık harcamaları azaltılabilir (72).

Tablo-11: The Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis (RIPASA)

Parametre	Puan
Kadın	0.5
Erkek	1
<40 Yaş	1
>40 Yaş	0.5
Semptomlar	
Sağ Alt Kadran Ağrısı	0.5
Sağ Alt Kadrana Yer Değiştiren Karın Ağrısı	0.5
İştahsızlık	1
Bulantı ve Kusma	1
Semptomların Süresi <48 Saat.	1
Semptomların Süresi > 48 Saat.	0.5
İşaretler	
Sağ Alt Kadrandaki Hassasiyet	1
Defans	2
Rebound	1
Rovsing Bulgusu	2
Ateş > 37°C, <39°C	1
Laboratuvar	
Beyaz Kan Hücre Sayısında Yükselme	1
Negatif İdrar Tahlili	1
Ek Özellik	
Yabancı Uyruklu Hasta	1
Toplam Puan	17.5

RIPASA skoru kullanılarak, AA'li hastaların %93'ü doğru teşhis edilmiş ve aynı yüksek riskli grup (RIPASA skoru >7,5) popülasyonuna Alvarado skoru (Alvarado skoru >6) kullanıldığında bu oran ancak %60'ı bulmuştur. Perfore olgular açısından her iki skora birbiriyle kıyaslandığında anlamlı fark izlenmedi ($p<0,719$). Alvarado skorlamasının düşük puan verdiği hastalarda, RIPASA skorlamasındaki puantaj anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.0041$). Bu bize akut apandisit tanısı koymada RIPASA skora sisteminin Türk popülasyonunda daha başarılı olduğunu göstermektedir (73). Ayrıca Asya popülasyonuna uygulandığında, Alvarado skoruna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek duyarlılığı, özgüllüğü ve tanı doğruluğu olduğu gösterilmiştir (72, 74).

Alvarado skora sistemi, acile başvuran ve beşin altında skoru olan hastalarda akut apandisit tanısı ayırıcı tanıları arasından çıkarılmasını öngörü gücü yüksek bir skora sistemi iken akut apandisit tanısı koymada sınırlı bir yöntemdir (75).

Alvarado skora sisteminde doğu ve batı toplumları arasında fark olması nedeniyle RIPASA skora sisteminin kullanılması öne sürülmüştür (75). Bu skora sisteminin doğu

kaynaklı çalışmalarda duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir (76). Yapılan bir çalışmada pozitif prediktif değeri %90,2 olarak ölçülmüş olup özgüllüğü %90'dan düşüktür. Lintula skorlama sistemi, pediatrik popülasyonda uygulama amacı ile geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (71). Bu sebeple Ferlengez ve ark. (77) yaptığı çalışmada, bu sistemi duyarlılığı en düşük skorlama sistemi olarak tespit etmiştir. Tzanakis ve ark. tarafından (69) skorlama sistemlerine ultrason parametresi ilk defa eklenmiştir. Ferlengez ve ark. (77), yaptığı çalışmada en başarılı skorlama sisteminin Tzanakis skorlama sistemi olduğunu bulmuştur (Tablo 12). Bu, klasik semptomlara görüntüleme yöntemi eklenmesi ve uygulandığı popülasyonun Türk toplumuna benzemesi nedeniyledir. Ancak Tzanakis skorlama sistemi ile klinik öngörünün başarısı aynıdır. Bunların sonucunda skorlama sistemlerinin hiçbirinin %100 öngörüye sahip olmadığı ve tamamında eksiklerin olduğu görülmüştür. Klinik öngörü en az skorlama sistemleri kadar değerlidir hatta değerinin daha da fazla olduğu söylenebilir.

Tablo-12: Alvarado, RIPASA, Lintula, Tzanakis Sistemlerinin Doğru Öngördüğü Tanı Oranları (77).

	Doğru Öngördüğü Apandisit	Doğru Öngördüğü Negatif Laparotomi	Özgüllük
Alvarado	14/41 (%34,1)	3/4 (%75)	17/45 (%37,7)
RIPASA	37/41 (%90,2)	1/5 (%20)	38/45 (%84,4)
Lintula	33/41 (%80,4)	1/4 (%25)	34/45 (%75,5)
Tzanakis	39/41 (%95,2)	2/4 (%50)	41/45 (%91,1)
Klinik Öngörü	41/45	-	41/45 (%91,1)

AA tanısında Modifiye Alvarado skoru, Eskelinen skoru ve Ohmann skorunun doğruluk parametrelerine (duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değer) göre yapılan değerlendirmede; en yüksek değere sahip olan skor Ohmann skoru, Ohmann skorunu Eskelinen skoru takip ederken, en düşük değere Modifiye Alvarado skoru sahiptir (78).

Alvarado, Eskelinen, Ohmann ve RIPASA skorlama sistemlerinin değerlendirildiği bir çalışmaya göre; puanlama sistemleri için %80'den yüksek hassasiyet ve özgüllük değerleri kabul edilebilirdir. Bu nedenle, kestirim değerleri klinik popülasyonlara göre özelleştirildiğinde, bu skorlama sistemleri daha avantajlı olabilir. Bu çalışmada, kestirim değeri 6,5 olarak ayarlandığında Alvarado sistemi için %81 duyarlılık seviyesi gösterdi, kestirim değeri 13,75 olarak ayarlandığında Ohmann sistemi için %83,1'lik bir duyarlılık seviyesi, kestirim değeri 63,72 olarak ayarlandığında Eskelinen sistemi için %80,5 duyarlılık seviyesi ve kestirim değeri 10,25 olarak ayarlandığında

RIPASA sistemi için %83,1'lik bir duyarlılık seviyesi izlenmiştir. Ohmann ve RIPASA skorumla sistemleri, AA tanısı için en yüksek özgüllüğe sahiptir (68).

Ayrıca Korkut ve ark., (79) Alvarado, Ohmann, RIPASA, Tzanakis, Eskelinen skorumla sistemleri ile yaptıkları sensitivite ve spesifite araştırmasında, Ohmann ve Eskelinen skorları ile AA tanısı koyamadıklarını, ancak bu skorların yeterince spesifik olduklarını belirtmişlerdir. Eskelinen skoru, daha az pratik kullanımı olan ondalık hesaplamalar nedeniyle dezavantajlıdır. Ayırıcı tanı için laboratuvar testi veya ultrasonografi gibi ek tanı yöntemleri de gerektirebilir. Tzanakis skorunda, US sonuçları ile inflamatuvar belirteçlerin kombine klinik değerlendirmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle AA tanısında Tzanakis skoru, Alvarado, RIPASA, Eskelinen ve Ohmann skorlarına göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Tablo 13).

Tablo-13: Tzanakis, Alvarado, RIPASA, Eskelinen ve Ohmann Skorlarının Karşılaştırılması (79).

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Alvarado	60,9	89,9	97,56	24,24
Ohmann	71,9	89,9	97,92	30,77
RIPASA	75	99,72	98,04	34,78
Tzanakis	84,4	99,88	98,25	47,06
Eskelinen	64,1	78	95,45	23,33

Yapılan başka bir çalışmada; Alvarado skorumla %97,2 duyarlılık ve %27,6 özgüllük göstermiş olup, AIRS %81,9 duyarlılık ve %89,5 özgüllük sundu. RIPASA ise Alvarado sistemi ile aynı sonuçları göstermektedir. Bu çalışmada, Alvarado ve RIPASA sisteminin %80 ve üzeri iyi bir duyarlılığa sahip olduğu, ancak AIRS'in daha spesifik ve AA tanısı için daha iyi bir doğruluğa sahip olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle AIRS'in daha iyi bir tarama aracı olduğu ve böylece gereksiz ameliyatlara azaltılabileceği düşünülmüş ve Alvarado ve RIPASA sistemlerine göre daha fazla kullanılması önerilmektedir (80).

2.3.6. Akut Apandisit Ayırıcı Tanısı (81, 82) (37)

AA'nın klinik tanısı, detaylı öyküye ve kapsamlı fizik muayeneye dayanır. Ancak akut batın nedeni olan çoğu patolojinin belirtileri benzer özellikte olduğu için ayırıcı tanı son derece önemlidir. Tablo 14'te en sık görülen ayırıcı tanıları verilmiştir.

Tablo-14: Akut Apandisit Ayırıcı Tanısı

Gastrointestinal	Jinekolojik	Obstetrik	Genitoüriner	Diğer Nedenler	Batın Dışı Nedenler
Gastroenterit	Pelvik İnflamatuvar Hastalık	Uterus Rüptürü	Testis torsiyonu	Orak Hücre Krizi	Hemolitik Üremik Sendrom
Mezenterik Adenit	Ektopik Gebelik	Şiddetli	İdrar Yolu	Mezenterik	Pnömoni
Omental Torsiyon	Over Kist Rüptürü	Preeklamsi,	Enfeksiyonu	Lenfadenit	Diyabetik Ketoasidoz
Konstipasyon	Over Torsiyonu	HELLP Sendromu	Akut Piyelonefrit	Primer Peritonit	Henoch Schönlein Purpura
Peptik Ülser		Plasental	Renal Kolik	Ailevi Akdeniz	Streptokokal Farenjit
Perforasyonu		Abrupsiyon		Ateşi	
Chron Hastalığı					
Çekal Divertikülit					
İleum Obstrüksiyonu					
Tifilit					

Akut apandisitten şüphelenilen bir hastada düşünülmesi gereken diğer problemler arasında apandiseal güdük apandisiti, tifilit, epiploik apandisit, psoas absesi ve yersiniosis bulunur.

Negatif apendektomi oranları, doğurganlık çağındaki kadınlarda akut apandisit yanlışı teşhis edilmesi nedeniyle yüksektir. En sık görülen yanlışı tanı PİH'tır. Bunu gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonu takip eder. Önceki dönemde geçirilmiş PİH varlığı, vajinal akıntı veya idrar semptomları PİH'ı gösterir. Fizik muayenede sağ alt kadranda dışında ve servikal hareket ile hassasiyet olması, vajinal akıntı ve pozitif idrar tahlilinin de varlığı PİH tanısını destekler.

Gebelik dönemi, tanısız gecikme sonucu ortaya çıkan perforasyon nedeniyle fetal ve maternal morbiditeyi artırır. Bu nedenle, gebe kadınlarda apandiksin agresif olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. B-hcg seviyesi, akut apandisiti erken ektopik gebelikten ayırmak için faydalıdır. Bununla birlikte, WBC sayımı tanıda, hamilelik sırasında fizyolojik lökositoz olması nedeniyle diğer zamanlara göre daha az yararlıdır ve literatürde güvenilir bir ayırt edici WBC parametresi belirtilmemektedir. Bu nedenle gebelerde AA değerlendirilirken WBC değerleri dikkatli yorumlanmalıdır.

Akut apandisit, çocukların %25-30'unda yanlışı teşhis edilir. En yaygın yanlışı tanı gastroenterittir, bunu üst solunum yolu enfeksiyonu ve alt solunum yolu enfeksiyonu takip eder.

60 yaşından büyük hastalarda ise akut apandisit, tüm akut apandisitlerin %10'unu oluşturur. Hasta uyumsuzluğu (demans vb.) nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda yanlışı tanı insidansı artmaktadır. Bu nedenle, 24-48 saati aşan semptomların olması klinisyeni tanıdan uzaklaştırmamalıdır. Eşlik eden komorbid hastalığı olan hastalarda, tanısız gecikme mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur. Bu nedenle yaşlı hastalara erken dönemde tanı konulması önem taşımaktadır.

2.3.7. Akut Apandisit Tedavisi

2.3.7.1. Nonoperatif Tedavi Yöntemleri

2.3.7.1.1. Basit İnflame Apandisitte Primer Antibiyotik Tedavisi

Hiçbir görüntüleme yöntemi, klinisyenlerin hastalarını ameliyat öncesi antibiyotiklerle tedavi etme seçimlerine yönelik perfore ve non-perfore apandisit ayrımı yapamaz. Radyolojik görüntülemelerde apendikolit varlığı, artmış antibiyotik başarısızlığı ve nüks riski ile ilişkilidir. Ayrıca CRP seviyesi 60 g/L'nin, beyaz kan hücresi sayısı 12×10^9 'un altında olan ve 60 yaşından genç olan hastalarda antibiyotik tedavisinin başarılı olabileceği bildirilmektedir (83).

Son zamanlarda antibiyotikler, komplike olmayan apandisit için tek tedavi olarak önerilmiştir, ancak tartışmasız değildir. Antibiyotikleri apendektomi ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizi, tek başına antibiyotik tedavisi başarılı olabilse de, hastalara tekrar kabul veya cerrahi gereksinim açısından yaklaşık %25-30 arası bir başarısızlık oranı ile ilgili bilgi verilmesi gerektiğini göstermiştir (84). Pilot randomize kontrollü bir çalışma, bu stratejinin çocuklarda da etkili olabileceğini düşündürmektedir, ancak yetişkinlere benzer şekilde, %38'i takip sonrasında apendektomiye ihtiyaç duymaktadır (85).

2.3.7.1.2. Spontan Rezolüsyon

Klinik deneyimler, basit apandisitın kendiliğinden iyileşmesinin mümkün olduğunu göstermektedir. Aktif gözlem ile antibiyotik tedavisini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır ve bu nedenle primer antibiyotiklerden sonra bildirilen iyileşme oranlarının (%77-95) gerçek bir tedavi etkisi mi yoksa sadece AA'ın spontan rezolüsyonu ile devam eden bir süreci mi temsil ettiğini bilemeyiz. Akut apandisitte tek başına aktif gözlem tedavisinin güvenli seçim kriterleri mevcut değildir ve bu nedenle denemeler dışında mevcut bir tedavi stratejisi olarak önerilmez (30).

2.3.7.1.3. Ameliyat Zamanı

Ameliyatın zamanlamasıyla ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Randomize olmayan 11 çalışmanın (toplam 8858 hasta dahil) bir meta-analiz, seçilen stabil hastalarda hastane içi 12-24 saatlik kısa gecikmeler olmasının artmış perforasyon riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Özellikle aralıklı

belirtileri olan hastalarda, aralıklı klinik değerlendirme ile birlikte gecikmeye veya daha uzun gözlem süresine izin vermek; AA'te perforasyon ve komplikasyon riskini artırmadan tanı doğruluğunu artırır. Özellikle gece operasyonlarından kaçınarak gündüz teknolojik kaynaklara ve deneyimli sağlık personeline ulaşılmasıyla tanı doğruluğu artırılırken, komplikasyon oranları da düşürülebilir (86, 87).

2.3.7.2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Akut veya süpüratif apandisit için apendektomi sonrası sonuç mükemmeldir. Çoğu hasta 2 hafta içinde tam olarak aktiviteye dönmesine rağmen, perfore apandisit olgularında hastanede kalış süresini uzatmak ve ek tedavi prosedürlerini uygulamak gerekebilir. Akut apandisit tüm aşamaları için prognoz mükemmeldir ve mortalitesi %1'den azdır. Bu düşük ölüm oranı büyük ölçüde erken tanı, tedavi, antibiyotikler ve geliştirilmiş anestezi bakımının sonucudur. Birçok prospektif randomize çalışma, açık apendektomi ile laparoskopik apendektomiye karşılaştırmıştır. İki tekniğin negatif apendektomi oranı (laparoskopik, %14,4; açık, %14,5), hastanede kalış süresi (laparoskopik, 3 gün; açık, 3,7 gün) ve karın içi apse oluşumu (laparoskopik, %1,9; açık, %0,8) insidansının benzer olduğu bulunmuştur. Laparoskopik apendektomi, açık apendektomiye (%7,5) göre biraz daha düşük bir yara yeri enfeksiyon oranına (%3) sahip gibi görünmektedir (88).

Laparoskopik yaklaşımın faydaları obez hastalarda daha belirgindir. Bir çalışma, vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üzerinde olanlarda daha kısa bir hastanede kalış süresi (laparoskopik, 3.4 gün; açık, 5.5 gün) ve daha düşük bir yara kapanma süresi (laparoskopik, %90; açık, %68) bulmuştur (89). Ayrıca yapılan bir çalışma laparoskopik apendektominin daha düşük morbidite, mortalite ile ilişkili olduğunu ve hem perfore hem de basit apandisitte hastanede kalış süresinin daha kısa olduğunu göstermiştir (90).

2.3.8. Akut Apandisit Komplikasyonları

Tedavi olmamış veya tedavisi geciken AA vakalarında plastron oluşmazsa, apendiks duvarında dolaşım bozukluğu ve nekroz meydana gelerek sıklıkla perforasyon oluşur. Sonrasında ise sepsis, sekonder peritonit, karın içi apse, portal venin septik tromboflebiti olan pyleflebit meydana gelir. Özellikle kadın hastalarda infertilite, perfore apandisit geç dönem komplikasyonu olarak görülebilmektedir. Paralitik ileus, kusma ve dehidratasyon da akut apandisit komplikasyonları arasında sayılabilir (91).

AA'te perforasyon gelişmesi, intraluminal basınç artışına bağlıdır. Perforasyon, genellikle tıkanık olan apendiksin distal ucunda meydana gelir. Yapılan çalışmalar perforasyonun en sık nedeninin tanı koyma ve tedaviye başlama konusundaki gecikmelerden kaynaklandığını göstermiştir (36). Apendiksin ne zaman perfore olacağını gösteren kesin bir bilgi yoktur. Perforasyon, karın ağrısının başlamasından itibaren 24 saat içinde vakaların %20'sinde gelişir.

Vakaların %65'inde semptomların başlamasından 48 saat sonra perforasyon gelişir. Hastanın klinik olarak ateşi 39°C 'nin üzerinde, beyaz küresi 18000/mm³ 'ün üzerinde ise ve semptomlarda şiddetlenme, taşikardi gibi sepsise kadar gidebilecek klinik durumlar mevcutsa perforasyondan şüphelenilmelidir (92).

Plastron, apendiksin enflamasyonu ilerledikçe, omentum ve çevre organların perforasyonu önlemek ve enflamasyonu azaltmak için apendiksi sınırlamasıdır. Böylece karın sağ alt kadranda kitlesel bir yapı oluşur. Belirtilerin başlamasından 4-5 gün sonra plastron oluşur. Tedavisi antibiyoterapidir. Tedaviden 6-8 hafta sonra cerrahi müdahale düşünülür (32).

AA'te en ağır komplikasyon pilefilebittir. Pilefilebit portal venin septik tromboflebitidir. Karaciğerde piyojenik apseler görülebilir. AA tanısı konulan hastada titreme ile yükselen ateş, intermitan karın ağrısı ve sarılık varsa pilefilebit düşünülür. Bakteriyemi vakaların çoğunda görülür. En yaygın olarak izole edilen organizmalar B. fragilis, E. coli ve Streptococcus'dur. Tedavide, gram negatif basil ve anaeroblara hedef alan uzun süreli geniş spektrumlu antibiyoterapi önerilmektedir. Pileflebit, AA'in nadir bir komplikasyonudur. Mortalite oranı %30-50 gibi yüksek oranlarda olduğu için erken tanı ve tedavi önemlidir (93).

Apendektomi sonrası apandisit komplikasyonları arasında yara yeri enfeksiyonu, yara yerinde ayrılma, bağırsak tıkanıklığı, karın apsesi, pelvik apse ve nadiren ölüm sayılabilir. Gündük apandisiti de nadiren görülür; bununla ilgili olarak, daha önce apendektomi yapılan ve ameliyat sonrası cerrahi güdükte gelişen en az 36 apandisit vakası bildirilmiştir (94).

2.4. Serum Bilirubin Metabolizması

Bilirubin, çeşitli proteinlerle demiri stabilize etmeyi sağlayan bir stabilizasyon kompleksi olan hemin (ferroprotoporfirin IX) önemli bir metabolitidir. Potansiyel olarak toksik bir maddedir. Bununla birlikte, vücut güvenli detoksifikasyon için mekanizmalar geliştirmiştir. Bilirubin ve

metabolitleri safra ve dışkıya ve daha az derecede de idrara sarı renk verir. Bilirubin iki ana kaynaktan türetilir. Günlük yaklaşık 4 mg/kg bilirubin üretilir. Kabaca bilirubinin %80'i, yaşlı kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobinin parçalanmasından ve kemik iliğinde erken tahrip edilmiş eritroid hücrelerden kaynaklanır. Kalan kısım, başta karaciğer ve kaslar olmak üzere diğer dokularda bulunan hem içeren proteinlerin yıkımından kaynaklanır. Bu proteinler arasında miyogloblin, sitokromlar, katalaz, peroksidaz ve triptofan pirolaz bulunur (95).

Hem, karbon köprüler ve merkezi bir demir atomu ile birleştirilmiş dört pirolün bir halkasıdır. Bilirubin, dalakta özellikle retiküloendotelyal sistem hücrelerinde, ard arda olan iki aşamalı katalitik bir bozunma reaksiyonunun gerçekleşmesiyle üretilir. Diğer hücreler arasında fagositler ve karaciğerin Kupffer hücreleri bulunur. Bu hücreler hemi alır, hem oksijenaz ile katalize eder. Enzim, alfa karbon köprüsünün oksidasyonunu katalize ederek şelatlı demiri serbest bırakır. Hem oksijenaz, karaciğerin Kupffer hücrelerinde ve retiküloendotelyal sistem hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hem oksijenaz, bilirubin üretiminde hız sınırlayıcı faktördür. İndirekt bilirubin, suda çözünmez ve dolaşımında geri dönüşümlü ve kovalent bir bağ ile albümine bağlı olarak taşınır. Bilirubin plazmaya salındığında, vücutta taşıyıcı olarak işlev gören albümin tarafından alınır. Albüminin bilirubine bağlanma afinitesi son derece yüksektir ve ideal koşullar altında plazmada serbest (albümine bağlı olmayan) konjuge olmamış bilirubin bulunmaz. Özellikle hipoalbüminemi durumlarında, az miktarda yüksek yoğunluklu lipoprotein ile de bağlanma meydana gelir. Bilirubin, pasif difüzyon ve reseptör aracılı endositoz şeklinde iki farklı mekanizma ile karaciğer sinüzoidlerinden hepatositlere alınır. Pasif difüzyon işlemi enerji tüketmez ve sonuç olarak akışı iki yönlü yapan bir konsantrasyon gradyanını takip eder. Konjuge olmayan bilirubinin hepatik sinüzoidlerden aktif taşıyıcı ile alımına, taşıyıcı proteinler aracılık eder. Konjugasyon işlemi, bilirubini suda çözünür hale getirmek, bilirubinin kanaliküler membran boyunca salgılanmasını kolaylaştırmak ve safraya atılmasını sağlamak için gerçekleşir. Bilirubin, hepatosit içinde üridin-difosfoglukuronik glukuronosiltransferaz (UDPGT) adı verilen bir enzim ailesi tarafından glukuronik aside konjuge edilir. Glukuronidasyon süreci, insan vücudunun önemli detoksifikasyon mekanizmasından biridir. UDPGT'nin birçok farklı izoformu vardır, ancak bilirubin glukuronidasyonundaki fizyolojik olarak önemli izoform UDPGT1A1'dir. İndirekt bilirubinin karaciğerde glukuronik asitle konjugasyonu sonucu direkt bilirubin oluşur. Konjuge bilirubin suda çözünür ve safra ile atılır. Konjuge bilirubin, kanda normalde çok az bulunur veya hiç bulunmaz. Kandaki düzeyi 1.5 mg 'ı geçtiğinde idrarda tespit edilebilir. Konjuge bilirubin aktif transportla safra içine atılır. Bağırsağa geçen konjuge bilirubinler geri emilmez. Sterkobilinojen, sterkobilin ve ürobilinojene dönüşerek dışkı ile atılır. Ancak bir kısmı beta-glukuronidaz enzimi aracılığıyla

konjuge olmamış bilirubine dönüşerek enterohepatik dolaşımla karaciğere gelir. Ürobilinojenin bir kısmı da böbrekte ürobiline dönüşerek idrarla atılır (95, 96).

AA olgularında karaciğer fonksiyon bozukluğundan veya biliyer tıkanmadan kaynaklanmayan hiperbilirubinemi bildirilmiş olup, son araştırmalar STB düzeylerinin AA'ın özellikle perfore olgularının tanısında yararlı olabileceğini göstermiştir (14, 17, 97-100). Ek olarak, hiperbilirubinemi, genel peritonit (örneğin, intestinal kanal perforasyonu), sepsis ve çeşitli cerrahi müdahaleler (örneğin özofagus kanserinin cerrahi tedavisi) sonrası gözlenebilir. Hepatik disfonksiyon ile ilişkili olmayan hiperbilirubineminin patogenetik mekanizmasının, çeşitli etkenlerle oksidatif stresin uyarılması sonucu artmış bilirubin üretimine bağlı olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca bilirubinin antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve oksidatif stresin bir sonucu olarak üretilen oksijen türlerinin, vücutta artan bilirubin üretimi ile temizlendiği belirtilmektedir (101). Bakteriyel inflamasyonla ilgili olarak, birkaç bakteriyel enfeksiyonun kolestazi indüklediği gösterilmiştir (102, 103). AA'e en sık neden olan primer organizmalar, E. coli ve Bacteroides fragilis'dir. Bu iki türün sıçan modelinde mikrosirkülasyonu inhibe ederek sinüzoidal hasara neden olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, E. coli endotoksin ile doza bağımlı kolestatik bir bozukluğa neden olur (104).

Ayrıca, eritrositlerin hemolizine E. coli enfeksiyonu neden olabilir. Bu mekanizmalar AA vakalarında hiperbilirubinemiye neden olabilir. Üst gastrointestinal perforasyona, mide suyu ve safra ile peritonun uyarılması sonucu akut ağrı eşlik eder, ancak asitte bakteri pozitiflik oranı genellikle düşüktür. Ek olarak, üst gastrointestinal sistemin perforasyonunda, aseptik kimyasal peritonit 6-8 saat içinde sekonder enfeksiyonla bakteriyel peritonite dönüşebilir. Bu nedenle, bu gibi durumlarda STB seviyesinin nadiren de olsa yükseldiği düşünülmektedir. Buna karşılık, asit mayısındaki bakteri pozitiflik oranı, apandisit perforasyonu sonrası artar, çünkü perforasyon alanı gastrointestinal sistemin alt kısmındadır. E. coli ve B. fragilis'in apandiks ve kalın bağırsak perforasyonlarında görülme sıklığı daha fazladır (104, 105). Ayrıca komplike AA'te, şiddetli inflamasyon bağırsak ödeme ve hipomotilitesine neden olabilir. Bu da komplike apandisitli hastalarda kolestaza neden olabilir. Hiperbilirubinemi, bilirubinin karaciğer tarafından üretimi ile atılması arasındaki dengesizliğin sonucudur. Buna hepatosellüler, kolestatik veya hemolitik hastalıklar neden olabilir (95).

Karaciğer, kanı portal venöz sistem yoluyla esas olarak intestinal yapılardan alır. Portal kanda, bakteriler ve bakteri ürünleri (toksinler) dahil olmak üzere bağırsaklardan emilen besinler ve diğer maddeler taşınır. Normal sağlıklı insanların portal venöz sisteminde, düşük oranda da olsa

bakteri bulunur. Portal venöz sistemdeki toksik maddeleri, bakterileri ve bakteri ürünlerini; karaciğerin retiküloendotelial sisteminin detoksifikasyon işlemi ve immünolojik etkisi temizler. Ancak bakteriyel yük Kupffer hücre fonksiyonunu aştığında, hepatositlerde (karaciğer parankimi) fonksiyon bozukluğu veya hasar meydana gelebilir. Serum bilirubin düzeylerinde lezyonun tipine, ciddiyetine ve yerine bağlı olarak tek başına veya karaciğer enzimleri ile birlikte bir artış olur. Ancak son zamanlarda, sitokinler olarak bilinen başka bir madde (örn. tümör nekroz faktörü (TNF)) olan interlökin 6 (IL-6)'nın da karaciğerin azalan boşaltım fonksiyonundan sorumlu olduğu düşünülür ve karaciğer enzimlerinde artış olmadan STB seviyelerinde artışa neden olabilir. Yüksek STB düzeyleri ile bulaşıcı hastalıkların çeşitliliği arasındaki ilişki az sayıda çalışmada kaydedilmiştir. Bu bulgu en sık gram negatif bakteriyel enfeksiyonu olan yenidoğanlarda görülür. Şiddetli karın içi enfeksiyonu olan hastalarda da STB yüksekliği tanımlanmıştır (106, 107). Patogenezin, bakteriyemi veya endotokseminin bilirubinin safra kanalikülerinden atılımına engel olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (7).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2015-Aralık 2019 yılları arasında AA klinik tanısı konulmuş; laparoskopik veya konvansiyonel apendektomi yapılan 18 yaş üstü erişkin 552 hastanın tıbbi kayıtları üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Çalışma, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 25.10.2019 tarih; 46766 karar no'lu onayından sonra başlatılmıştır.

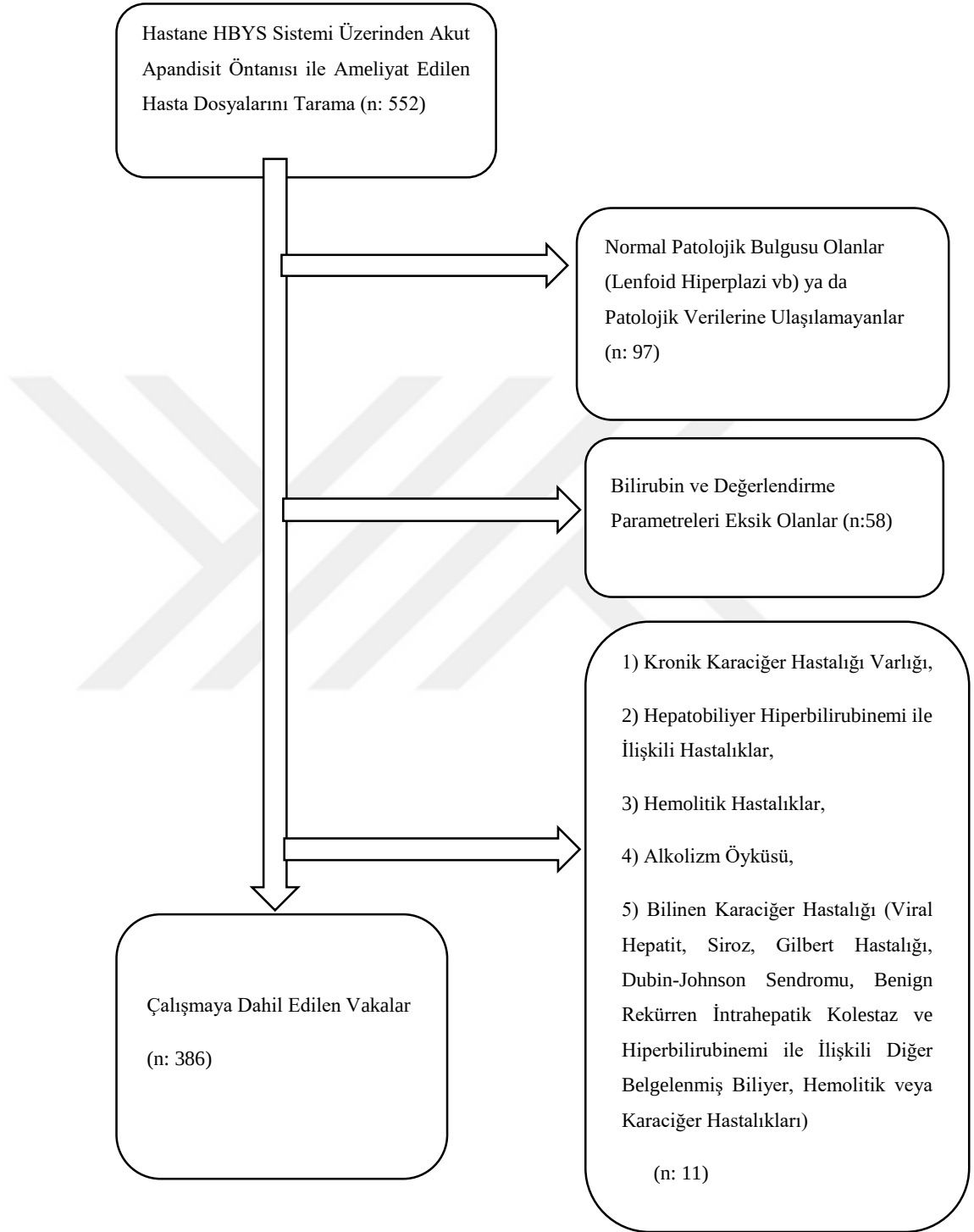
Görüntüleme yöntemi olsun ya da olmasın klinik ve laboratuvar bulguları sonucu AA öntanısıyla opere edilen ve patolojisi basit veya komplike AA olarak adlandırılmış 18 yaş üstü erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan histopatolojik olarak akut apandisit olmayan (normal apendiks, reaktif lenfoid hiperplazi, akut mukozal/submukozal inflamasyon, periapandisit) hastalar, 18 yaş altı hastalar, kronik karaciğer hastalığı şüphesi olan hastalar, hepatobiliyer hiperbilirubinemi ile ilişkili hastalığı olan hastalar, hemolitik hastalığı olan hastalar, alkolizm öyküsü olanlar, daha önce bilinen karaciğer hastalığı (viral hepatit, siroz, Gilbert hastalığı, Dubin-Johnson sendromu, benign rekürren intrapatik kolestaz ve hiperbilirubinemi ile ilişkili diğer belgelenmiş biliyer, hemolitik veya karaciğer hastalıkları) olanlar, hasta dosyasında veri eksikliği olan hastalar ve başka herhangi bir nedenle cerrahi sırasında tesadüfen akut apandisit ameliyatı geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi beyaz küre, nötrofil, lenfosit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) değerleri kaydedildi. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), nötrofil sayısının lenfosit sayısına; platelet/ lenfosit oranı (PLR) trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır. Hastaların C-reaktif protein (CRP), AST, ALT, total bilirubin değerleri kaydedildi. Operasyon sonrası hastaların hastanede kalış süresi ve taburculuk durumları (taburcu veya ex) değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar patoloji sonucuna göre basit ve komplike apandisit olarak iki gruba ayrıldı. Patolojik olarak muskularis proprianın polimorfonükleer hücrelerle infiltrasyonu ile oluşan süpüratif/flegmonöz histopatolojik bulguları basit AA; gangrenöz/nekrotizan, perfore, apse histopatolojik bulguları komplike AA olarak kabul edildi.

Bu çalışmada, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2015-Aralık 2019 yılları arasında AA klinik tanısı konulmuş ve akut apandisit ameliyatı geçiren 552

hastanın kayıtlarına ulaşılmış olup şekilde belirtildiği üzere olgu akış şemasına göre çalışma grubu oluşturulmuştur.



Şekil-1: Olgu Akış Şeması

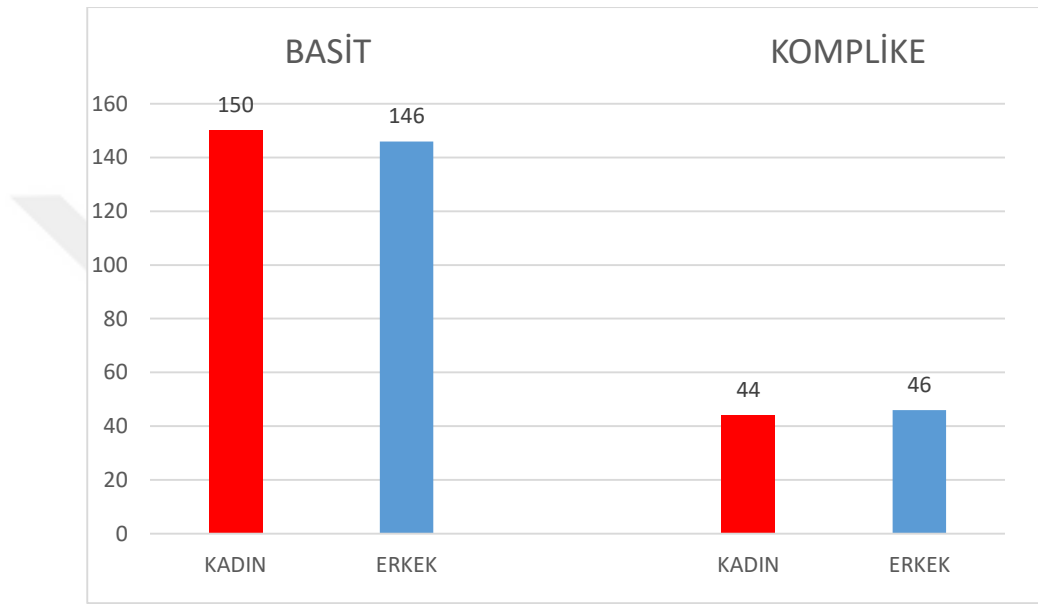
3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler EXCEL dosyasına girilmiş ve IBM SPSS.23 programına aktarılarak istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımları, çarpıklık ve basıklık (Skewness ve Kurtosis) katsayıları Kolmogorov Smirnov testi ve Histogram ile incelenmiştir.

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde, ortalama ve standart sapma; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki düzeyli değişkenlerle karşılaştırılması Mann–Whitney testi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare analizi, sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Patoloji sonucunu öngören değişkenlerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi (Backward: Wald); duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif öngörülebilirlik değerlerini hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 386 hastanın yaş ortalaması 35.3(18-88) idi. Hastaların 194 (%50,3)'ü kadın, 192 (%49,7)'si erkek idi. Patoloji sonucuna göre 296 (%76,7) hasta basit; 90 (%23,3) hasta komplike AA olarak değerlendirildi. Şekil 4'te hastaların patoloji sonucuna göre cinsiyet dağılımları gösterilmiştir.



Şekil-4: Patoloji Sonucuna Göre Basit ve Komplike Apandisit Vakalarının Cinsiyete Göre Dağılımları

4.1. Patoloji Sonucuna Göre (Basit ve Komplike) Sosyodemografik Verilerin ve Bazı Laboratuvar Bulguların Karşılaştırılması

Hastaların bazı sosyodemografik verileri ile laboratuvar parametre ortalamalarının patoloji sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemek için Mann-Whitney testi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 15’da gösterilmiştir. Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların yaş ortalaması ($40,41 \pm 16,69$, medyan=36), basit olan hastalara göre ($33,79 \pm 14,51$, medyan=29) anlamlı bir şekilde daha yüksektir $U=10152,50$, $z=-3,419$, $p=0,001$.

Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların hastanede kalış süresi ortalaması ($5,06 \pm 2,94$, medyan=4), basit olan hastalara göre ($3,44 \pm 1,51$, medyan=3) anlamlı bir şekilde daha yüksektir $U=8205,50$, $z=-5,748$, $p<0,001$.

Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların pre-op (preoperatif) lenfosit ortalaması ($1758,36 \pm 858,04$, medyan=1612,00), basit olan hastalara göre ($2054,39 \pm 966,01$, medyan=1910,00) anlamlı bir şekilde daha düşüktür $U=10780,00$, $z=-2,740$, $p=0,006$.

Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların NLR ortalaması ($9,10 \pm 6,91$, medyan=7,31), basit olan hastalara göre ($7,50 \pm 5,97$, medyan=5,67) anlamlı bir şekilde daha yüksektir $U=10872,00$, $z=-2,641$, $p=0,008$.

Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların PLR ortalaması ($193,88 \pm 135,99$, medyan=161,26), basit olan hastalara göre ($158,06 \pm 90,85$, medyan=139,49) anlamlı bir şekilde daha yüksektir $U=11377,00$, $z=-2,096$, $p=0,036$.

Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların total bilirubin ortalaması ($1,07 \pm 0,64$, medyan=0,90), basit olan hastalara göre ($0,84 \pm 0,47$, medyan=0,70) anlamlı bir şekilde daha yüksektir $U=10426,50$, $z=-3,122$, $p=0,002$.

Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların pre-op CRP ortalaması ($12,72 \pm 11,64$, medyan=10,75), basit olan hastalara göre ($4,99 \pm 7,29$, medyan=2,24) anlamlı bir şekilde daha yüksektir $U=7479,00$, $z=-6,302$, $p<0,001$.

Bu bulgulara karşın, patoloji sonucuna göre komplike ve basit olan hastaların pre-op WBC, pre-op nötrofil, pre-op PLT, pre-op MPV, pre-op PDW, AST ve ALT değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-15: Patoloji Sonucuna Göre (Basit ve Komplike) Sosyodemografik ve Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Ortalama±SS		p
	Basit	Komplike	
Yaş	33,79±14,51	40,41±16,69	0,001
Hastanede Kalış Süresi	3,44±1,51	5,06±2,94	0,000
Pre-op WBC	15040,10±6531,81	16436,30±15355,51	0,580
Pre-op Nötrofil	11647,81±4804,12	11961,10±4023,29	0,336
Pre-op Lenfosit	2054,39±966,01	1758,36±858,04	0,006
NLR	7,50±5,97	9,10±6,91	0,008
Pre-op PLT	266440,84±74236,37	265754,44±80487,57	0,731
PLR	158,06±90,85	193,88±135,99	0,036
Pre-op MPV	7,93±1,46	7,77±1,30	0,462
Pre-op PDW	19,71±1,52	19,36±1,68	0,361
Total Bilirubin	0,84±0,47	1,07±0,64	0,002
AST	22,88±10,02	24,56±15,14	0,702
ALT	21,58±15,14	26,04±27,52	0,548
Pre-op CRP	4,99±7,29	12,72±11,64	0,000

4.2. AST, ALT ve Total Bilirubin Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

AST, ALT ve total bilirubin arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 16’de gösterilmiştir. AST ve ALT arasında istatistiksel olarak pozitif yönde ($r=0,518$, $p<0,01$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 16). Buna karşın, AST ve total bilirubin ile ($p>0,05$) ALT ve total bilirubin ($p>0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo-16: AST, ALT ve Total Bilirubin Arasındaki Korelasyon Katsayıları

	Ortalama±SS	1	2	3
1. AST	23,27±11,42	-		
2. ALT	22,62±18,82	0,518**	-	
3. Total Bilirubin	0,89±0,53	-0,005	0,007	-
* $p<0,05$; ** $p<0,01$				

4.3. Patoloji Sonucunu Öngören Parametrelerin Belirlenmesine Yönelik Yapılan Lojistik Regresyon Analizinin Sonuçları

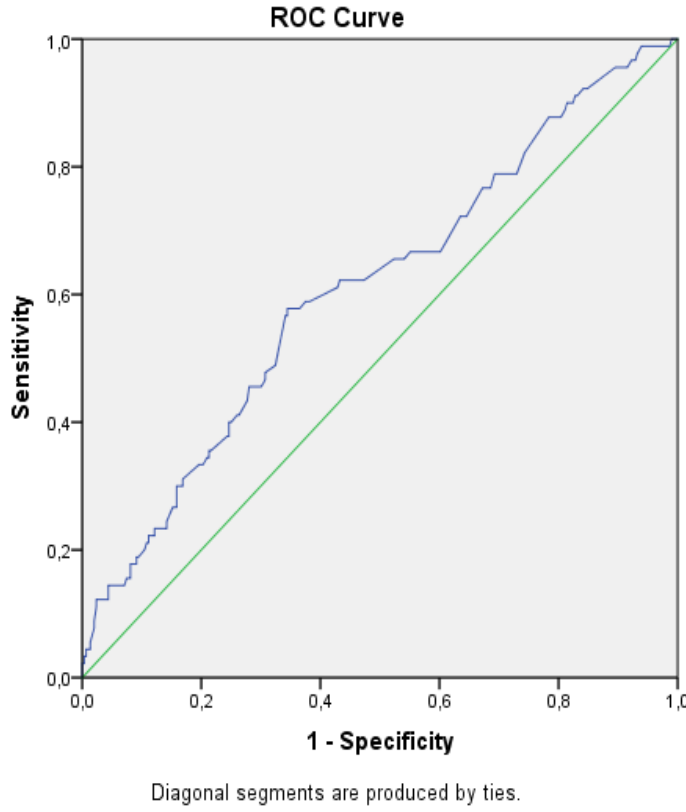
Patoloji sonucunu öngören (predict) parametrelerin saptanması amacıyla lojistik regresyon analizi (Backward: Wald) yapılmıştır. Modele patoloji sonucu ile istatistiksel olarak anlamlı bir

şekilde ilişki bulunan pre-op lenfosit, NLR, PLR, total bilirubin ve CRP eklenmiştir. Analiz sonucunun 4 aşamalı (step) bir süreçte tamamlandığı görülmüş ve 4. aşamada patoloji sonucunu öngören en önemli parametrelerin total bilirubin ve CRP olduğu bulunmuştur $\chi^2(2n=386) = 49,693$, $p < 0,001$ (Wald=97,823, $df=1$ $p < 0,001$). Nagelkerke pseudo R^2 değeri 0,182 olarak bulunmuştur. Bu değer patoloji sonucundaki varyansın yaklaşık %18'inin total bilirubin ve CRP sonucu ile açıklandığını göstermektedir. Lojistik regresyon analizinin sonuçları Tablo 17'de gösterilmiştir. Tablo 17'de gösterildiği gibi, total bilirubin değerinin bir birim (unit) artması 1,716 kat, CRP değerinin bir birim artması ise 1,082 kat komplike apandisit olma olasılığını artırdığı bulunmuştur.

Tablo-17: Patoloji Sonucunu Öngören Parametrelerin Belirlenmesine Yönelik Yapılan Lojistik Regresyon Analizinin Sonuçları

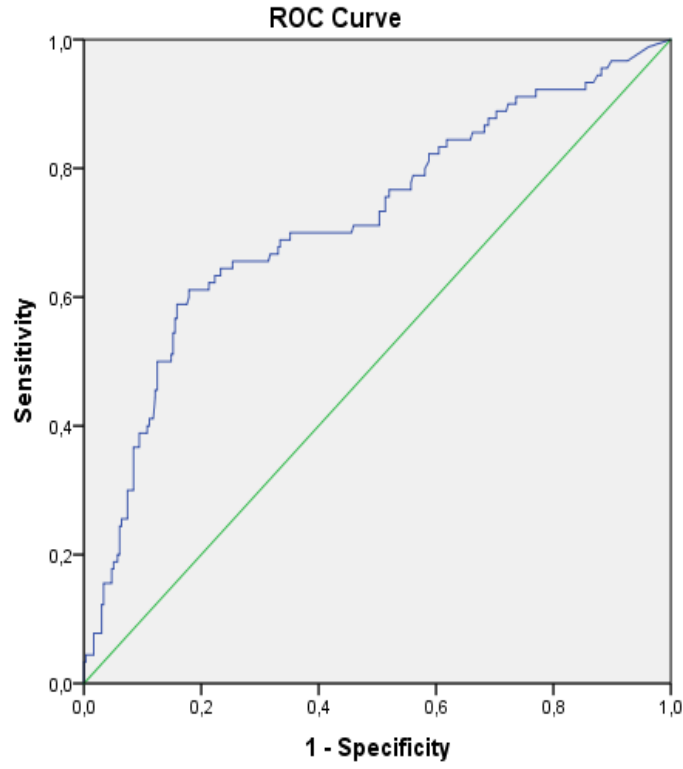
Parametre	%95 Güven Aralığı					
	Regresyon Katsayısı (B)	Standart Hata	P Değeri	Odds Oranı	Alt Sınır (Lower)	Üst Sınır (Upper)
Total Bilirubin	0,540	0,234	0,021	1,716	1,086	2,713
CRP	0,079	0,014	0,000	1,082	1,053	1,112
Sabit (Constant)	-2,338	0,277	0,000	0,096	-	-

Total bilirubin parametresinin kesme değerini (cut-off value), duyarlılık ve seçicilik değerlerini hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Analizin sonucunda Area Under Curve (AUC)=0,61 (%95 Güven Aralığı=0,54-0,68) olarak bulunmuştur. Optimal kesme puanı $\geq 0,86$, duyarlılık %57,8 (%95 Güven Aralığı=46,9-68,1), seçicilik %65,5 (%95 Güven Aralığı =59,8-70,9), pozitif olabilirlik oranı %1,68 (%95 Güven Aralığı=1,3-2,1), negatif olabilirlik oranı %0,64 (%95 Güven Aralığı=0,5-0,8), pozitif öngörülebilirlik değeri %33,8 (%95 Güven Aralığı=26,4-41,8), negatif öngörülebilirlik değeri %83,6 (%95 Güven Aralığı=78,2-88,1) olarak bulunmuştur (Tablo 18).



Şekil-5: Komplike Apandisit Tanısında Total Bilirubin Parametresinin ROC Eğrisi

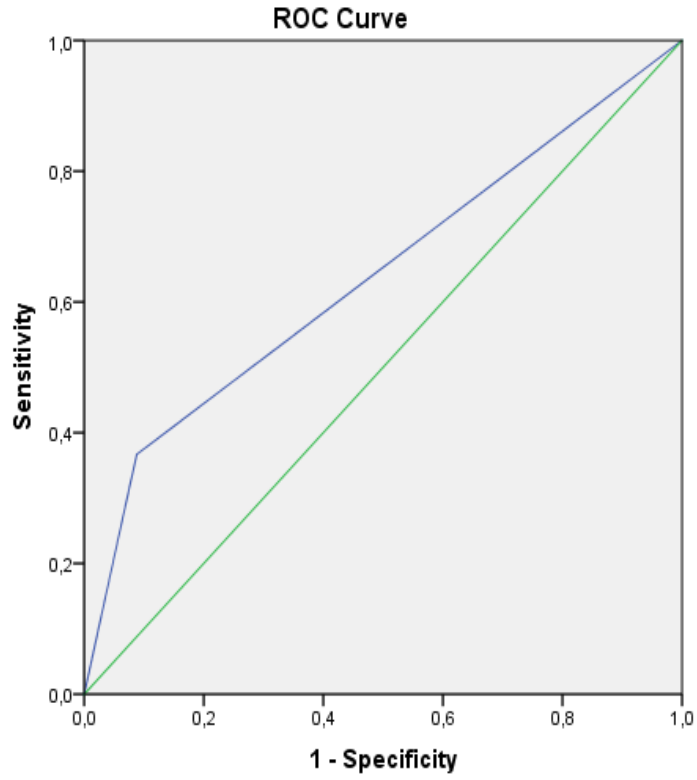
Benzer olarak CRP parametresinin kesme değerini (cut-off values), duyarlılık ve seçicilik değerlerini hesaplamak amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Analizin sonucunda $AUC=0,719$ (%95 Güven Aralığı=0,655-784) olarak bulunmuştur. Optimal kesme puanı $\geq 8,66$, duyarlılık %61,11 (%95 Güven Aralığı=50,3-71,2), seçicilik %82,09 (%95 Güven Aralığı =77,2-86,3), pozitif olabilirlik oranı %3,41 (%95 Güven Aralığı=2,5-4,6), negatif olabilirlik oranı %0,47 (%95 Güven Aralığı=0,4-0,6), pozitif öngörülebilirlik değeri %50,9 (%95 Güven Aralığı=41,1-60,7), negatif öngörülebilirlik değeri %87,4 (%95 Güven Aralığı=82,9-91,1) olarak bulunmuştur (Tablo 18).



Diagonal segments are produced by ties.

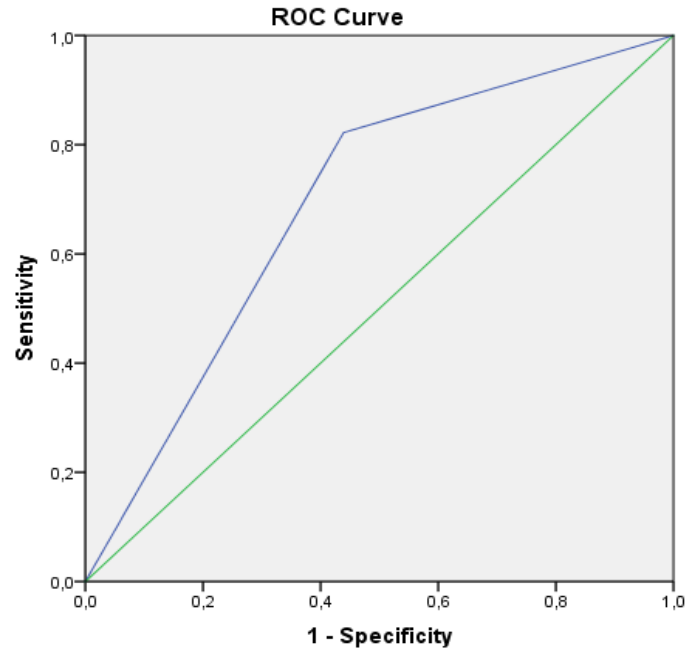
Şekil-6: Komplike Apandisit Tanısında CRP Parametresinin ROC Eğrisi

Total bilirubin ve CRP parametresi birlikte kullanıldığında ROC analizi sonucunda AUC=0,64 (%95 Güven Aralığı =0,57-0,71) olarak bulunmuştur. Duyarlılık %36,67 (%95 Güven Aralığı=26,8-47,5), seçicilik %91,22 (%95 Güven Aralığı=87,4-94,2), pozitif olabilirlik oranı %4,17 (%95 Güven Aralığı=2,6-6,6), negatif olabilirlik oranı %0,69 (%95 Güven Aralığı=0,6-0,8), pozitif öngörülebilirlik değeri %55,9 (%95 Güven Aralığı=42,4-68,8), negatif öngörülebilirlik değeri %82,6 (%95 Güven Aralığı=78,0-86,5) olarak bulunmuştur (Tablo 18).



Şekil-7: Komplike Apandisit Tanısında Total Bilirubin ve CRP Parametresi Birlikte Kullanıldığında ROC Eğrisi

Total bilirubin veya CRP parametresi birlikte kullanıldığında ROC analizi sonucunda AUC=0,69 (%95 Güven Aralığı =0,63-0,75) olarak bulunmuştur. Duyarlılık %82,22 (%95 Güven Aralığı=72,7-89,5), seçicilik %56,08 (%95 Güven Aralığı=50,2-61,8), pozitif olabilirlik oranı %1,87 (%95 Güven Aralığı=1,6-2,2), negatif olabilirlik oranı %0,32 (%95 Güven Aralığı=0,2-0,5), pozitif öngörülebilirlik değeri %36,3 (%95 Güven Aralığı=29,7-43,3), negatif öngörülebilirlik değeri %91,2 (%95 Güven Aralığı=86,1-94,9) olarak bulunmuştur (Tablo 18).



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil-8: Komplike Apandisit Tanısında Total Bilirubin veya CRP Parametresi Birlikte Kullanıldığında ROC Eğrisi

Tablo-18: Patoloji Sonucunu Öngörmeye Total Bilirubin ve CRP'nin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri

Parametre	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)	Duyarlılık (%95 Güven aralığı)	Seçicilik (%95 Güven Aralığı)	+ LR (%95 Güven Aralığı)	- LR (%95 Güven Aralığı)	+ PV (%95 Güven Aralığı)	- PV (%95 Güven Aralığı)
Total Bilirubin (≥0,86)	1,716 (1,086–2,713)	57,78 (46,9-68,1)	65,54 (59,8-70,9)	1,68 (1,3-2,1)	0,64 (0,5-0,8)	33,8 (26,4-41,8)	83,6 (78,2-88,1)
CRP (≥8,66)	1,082 (1,053-1,112)	61,11 (50,3-71,2)	82,09 (77,2-86,3)	3,41 (2,5-4,6)	0,47 (0,4-0,6)	50,9 (41,1-60,7)	87,4 (82,9-91,1)
Total Bilirubin (≥0,86) ve CRP (≥8,66)		36,67 (26,8-47,5)	91,22 (87,4-94,2)	4,17 (2,6-6,6)	0,69 (0,6-0,8)	55,9 (42,4-68,8)	82,6 (78,0-86,5)
Total Bilirubin (≥0,86) veya CRP (≥8,66)		82,22 (72,7-89,5)	56,08 (50,2-61,8)	1,87 (1,6-2,2)	0,32 (0,2-0,5)	36,3 (29,7-43,3)	91,2 (86,1-94,9)
+ PV Pozitif Prediktif Değer (Positive Predictive Values); - PV Negatif Prediktif Değer (Negative Predictive Values)							
+ LR Pozitif Olabilirlik Oranı (Positive Likelihood Ratio); - LR Negatif Olabilirlik Oranı (Negative Likelihood Ratio)							

5. TARTIşMA

AA, dünyada akut karının en sık nedenlerinden olup batı ülkelerinde bireylerin yaklaşık %7'si yaşamlarının bir döneminde akut apandisit geçirir. Bu oran kadınlarda %6,7, erkeklerde %8,6 olarak bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 200000 apendektomi yapılmaktadır (22). Bu nedenle apendektomi dünya çapında en sık yapılan cerrahi prosedürlerden biridir ve modern sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Komplike AA; yara yeri enfeksiyonu, karın içi apse oluşumu, ameliyat sonrası bağırsak obstrüksiyonu, iyileşmenin uzaması ile birlikte hastanede kalış süresinin artması ve artan maliyet gibi ciddi sorunlara neden olur (87). Akut apandisit vakalarında genel ölüm oranı %0,3 iken perforasyon durumlarında bu oran %6,5'e kadar yükselir (99). Perforasyon durumunda bakteriyel peritonit, sepsis, idrar retansiyonu, ince bağırsak ileusu, yara yeri enfeksiyonu ve abdominal apse oluşumu gibi potansiyel olarak hayati tehlike oluşturan birçok komplikasyon gelişebilir (109). Bu nedenle, akut apandisit vakalarında basit ve komplike ayrımını yapabilmek için tanıs l bir belirtiye ihtiyaç vardır. AA veya apandisit perforasyonunu güvenilir şekilde tahmin etmek için tek bir klinik veya laboratuvar test tanımlanmamıştır. Ayrıca, puanlama sistemlerinin hiçbiri apandisit perforasyon riskini değerlendirememektedir (13). Klinik bulgularla birlikte AA'in tanısını koymak, derecesini ve ciddiyetini öngörmek ve uygun tedaviye karar vermek açısından basit, ucuz, yüksek duyarlılık ve seçicilikte bir teste ihtiyaç vardır (7, 15). CRP ve WBC gibi bazı kan tetkiklerinin teşhis ve tanı koymadaki değeri, önceki çalışmalarda (44, 108) yoğun olarak ele alınmıştır ve şu anda puanlama sistemlerinde uygulanmaktadır (4).

Bu  alışmada, AA nedeniyle opere edilen ve patoloji sonucu akut apandisit (komplike-basit) olarak rapor edilen hastalarda AA şiddetini belirlemede preoperatif olarak total serum bilirubin ve temel laboratuvar testlerinin (WBC, CRP, Nötrofil Lenfosit oranı, Trombosit sayısı, Platelet Lenfosit oranı Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW)) etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

Komplike apandisitlerde patojen organizmaların cerrahi alana olası bulaşı nedenli oluşabilecek komplikasyonlara sekonder hastanede kalış sürelerinin arttığını düşünmekteyiz. Bu varsayım literatür ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda, patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların hastanede kalış süresi ortalaması, basit olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p<0,001$).

Literatüre göre AA komplikasyonları çocuklarda ve yaşlılarda daha sık izlenmektedir (110). Özellikle çocuklarda ve yaşlılarda klinik bulguların net değerlendirilememesi, atipik klinik bulguların varlığı nedeniyle komplike apandisit oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olup patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların yaş ortalaması, basit olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p=0,001$).

AA'te WBC'nin yükselme derecesi kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. AA'lı hastalarda WBC çok yaygın olarak yükselir. Bununla birlikte, spesifik bir belirteç değildir ve ayırıcı tanıda yer alan diğer inflamatuvar durumları olan hastalarda da yaygın olarak yükselir (26). AA tanısında kesin sonuçlar çıkarma zorluğunun bir nedeni, WBC konsantrasyon kestirim değerlerinde büyük değişkenliklerin olmasıdır (44, 45, 111, 112). Bu nedenle, WBC değerleri tanı olasılığını bir dereceye kadar değiştirir, ancak tanıda tek başına yeterli değildir (46). Perforasyon ve periapendiküler apse gibi komplikasyonların gelişmediği hastalarda genellikle lökosit değeri 10000-18000 arasında farklılık gösterir (43). Hastaların yaklaşık %80-90'ında lökositoz ile birlikte sola kayma vardır. Komplikasyon gelişmemiş AA tanısı alan vakalarda lökosit değeri 18000'den yüksek beklenmez (113). Ayrıca literatürde tam kan sayımı parametrelerinin altta yatan inflamatuvar veya enfeksiyöz patolojilerle ilişkisi hakkında birçok rapor vardır. Yang ve ark. (114), lökositlerin ve nötrofillerin yüzdesindeki artışın apendiks inflamasyon derecesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Panagiotopoulou ve ark. (11) lökosit sayısının akut apandisit tanısında kullanılabileceğini, ancak perfore AA'nın ayırıcı tanısı için uygun olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, patoloji sonucuna göre basit ve komplike apandisit ayrımında pre-op WBC, pre-op nötrofil değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tetikleyici faktörlere bağlı fizyolojik lökosit yanıtı, nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında azalmaya neden olur. Bu iki parametrenin birbirine oranı ile hesaplanan NLR, bu fizyolojik yanıtı yansıtan inflamatuvar bir parametre olarak kullanılır (115, 116). Kahramanca ve ark. (117), NLR'nin hem akut apandisit tanısında hem de komplike ve komplike olmayan apandisit ayrımında kullanılabilecek bir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Eren ve ark. (118) yaptığı çalışmada, $NLR \geq 4,0$ olan olgularda AA tanı olasılığının 16,9 kat daha yüksek olduğunu saptamıştır. $NLR \geq 4,5$ olan olgularda ise apendiks gangren/perforasyon riskinin 3,2 kat daha yüksek olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda benzer şekilde patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların NLR ortalaması, basit olan hastalara

göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p=0,008$). Patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların pre-op lenfosit ortalaması, basit olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha düşüktür ($p=0,006$).

Çalışmamızda nötrofil ve WBC değerlerindeki yükseklik anlamlı izlenmemiş olup, lenfositteki düşüş daha belirleyicidir. Basit ve komplike apandisit ayrımında tek başına WBC veya nötrofil değerlendirmesi yerine NLR değerlendirmesi yapmanın daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

İnflamatuvar hastalıklarda trombosit aktivasyonu ile patofizyolojik süreç arasındaki ilişkiyi inceleyen bulgular mevcut olup trombosit sayısı bir akut faz reaktanı olarak değerlendirilmektedir. Bazı vaka kontrol çalışmaları AA hastalarında MPV'nin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu belirtmiş olup (119-121), bir çalışmada da zıt bulgular rapor edilmiştir (122). Başka iki çalışmada, yetişkin hastalardan oluşan iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (123, 124). Bozkurt ve ark. (123); basit AA, komplike AA (perfore, plastron, nekrotizan apandisit ve peritonitli apandisit) ve akut apandisit olmayıp (normal apendiks, reaktif lenf nodu hiperplazisi) apendektomi yapılan vakalarda MPV sonuçlarını karşılaştırdı. MPV, komplike apandisit grubunda diğer gruplara göre daha düşük değere sahip olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Aydoğan ve ark. (125), AA hastalarını perforasyon durumuna göre iki gruba ayırdı. Perfore grupta nonperfore gruba göre MPV'yi daha düşük ve PDW'yi daha yüksek bulmuştur. Ceylan ve ark. (126), 362 AA hastasını iki gruba ayırmış (basit-perfore) ve MPV'nin komplikasyonsuz olgularda, komplikasyonu olan olgulara ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuştur. PDW ise gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Pediatrik popülasyonda AA ile ilgili yapılan çalışmalar, normal popülasyona göre MPV, PDW, PCT değerleri arasında farklı sonuçlar elde etmiştir (127, 128, 129). Bununla birlikte, kliniği acil durumda olan akut apandisit hastalarının PP ölçümü pratiğe dönüştürülürken bir dizi konu dikkate alınmalıdır. PP sonuçları; toplama tüpünde kullanılan antikoagülan, örneklemden analize kadar geçen gecikme ve her bir analizör tipi için geliştirilen bireysel teknolojiler gibi faktörlerden etkilenir (130). Bu bulgular ışığında flebotomiden PP'lerinin ölçüldüğü analize veya analizöre kadar geçen süreyi bildirmeyen çalışmaların hariç tutulduğu meta-analiz çalışmasında, AA hastalarının MPV değerleri sağlıklı kontrollere göre düşüktü (119, 126, 127, 131, 132). Literatürde pre-op MPV, PDW ile ilişkili farklı yayınlar olmakla birlikte bizim çalışmamızda pre-op MPV, pre-op PDW değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca patoloji sonucuna göre basit ve komplike apandisit grupları arasında

platelet sayılarında da anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p=0,731$). Ancak geniş popülasyonda yapılan veya meta-analiz çalışmalarla, ilgili parametrelerin daha detaylı değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı ile hesaplanan PLR'nin komplike apandisit tahmin edilmesine yardımcı olabileceği bildirilmektedir (117). Bizim çalışmamızda, patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların PLR ortalaması, basit olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p=0,036$). Yine çalışmamızda, bir akut faz reaktanı olan platelet sayısında patoloji sonucuna göre basit ve komplike apandisitler arasında istatistiksel farklılık izlenmemektedir. Bu nedenle, basit ve komplike apandisit ayırımında her iki inflamatuvar patolojiyi birbirinden ayırmak için platelet sayılarını değerlendirmenin başarısız olduğunu ve her iki patolojide de platelet sayısında görülen olası artış ve lenfosit sayısında görülen düşüşle birlikte PLR'nin platelete göre daha efektif bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, patoloji sonucuna göre komplike olan hastaların pre-op CRP ortalaması, basit olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p<0,001$). Bu bulgular literatür ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda analizler sonucunda $AUC=0,719$ olarak bulunmuştur. Optimal kesme puanı $\geq 8,66$ baz alındığında, duyarlılık %61,11, seçicilik %82,09, pozitif olabilirlik oranı %3,41, negatif olabilirlik oranı %0,47, pozitif öngörülebilirlik değeri %50,9, negatif öngörülebilirlik değeri %87,4 olarak bulunmuştur (Tablo 18). Tanı testlerini değerlendirmede pozitif olabilirlik oranı >5 veya negatif olabilirlik oranı $<0,2$ ise testin güçlü tanı aracı olduğu; AUC 0-0,50 arasında ise testin anlamlı olmadığı, 0,5-0,75 arasında ise orta düzey tanı testi olduğu, 0,75 ve üzeri ise iyi tanı testi olduğu şeklinde değerlendirilmektedir (133). Çalışmamızın CRP tetkikinde $AUC=0,719$ olması nedeni CRP'nin orta düzey tanı testi olabileceğini; 8,66 kestirim değerinde pozitif olabilirlik oranı %3,41, negatif olabilirlik oranı %0,47 olması nedeniyle güçlü bir tanı aracı olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Ancak CRP tetkikinin negatif öngörülebilirlik değerinin pozitif öngörülebilirlik değerinden yüksek olması, CRP'nin komplike apandisit vakalarını tespit etmekten ziyade komplike olmayan hastaları tespit etme gücünün yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

AA tanısında kullanılan skorlama sistemlerinde yaygın olan; semptomların (ağrı süresi, ağrının yer değiştirmesi, bulantı, kusma), fizik muayenenin (hassasiyet, ateş) ve laboratuvar incelemelerin (lökositoz, CRP) kullanılmasıdır. Tüm bu skorların sağ alt fossada ağrı ile başvuran hastalarda AA'ı

öngörmede faydalı olduğu kanıtlanmıştır, ancak hiçbir appendiksin perforasyon riskini değerlendirmemektedir. Ayrıca, bu skorlama sistemlerinin hiçbirisi bir marker olarak yüksek bilirubin değerini kullanmamaktadır (134). Postoperatif yara yeri enfeksiyonunun hiperbilirubinemi hastalarda daha sık rastlanmasının nedeninin daha fazla kontaminant mikrobiyal patojen miktarına ve bu nedenle oluşan daha belirgin inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (17). AA olgularında karaciğer fonksiyon bozukluğundan veya biliyer tıkanmadan kaynaklanmayan hiperbilirubinemi bildirilmiş olup, son araştırmalar tarafından STB düzeylerinin özellikle perforate apandisit tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir (14, 97-100, 135, 136). Tek başına hiperbilirubinemi, olası perforasyonu teşhis etmek için düşük bir doğruluğa sahiptir. Bununla birlikte, klinik olarak doğrulanmış akut apandisitli vakalarda, diğer pozitif laboratuvar sonuçlarının yanında yüksek bilirubin değeri de görüldüğünde komplike apandisit teşhisi daha olasıdır. Tedavi eden cerrahlar hiperbilirubinemi varlığında, bu verilere dayanarak, komplike ve perforate apandisit olasılığını göz önünde bulundurup nonoperatif yaklaşım yerine acil cerrahi ile devam etmeyi tercih edebilirler (137).

Akut apandisitte perforasyonun bir öngörücüsü olarak hiperbilirubinemi (kesim 1 mg/dl) için özet tahminler şöyledir: eğri altındaki alan 0,73, duyarlılık, 0,49; özgüllük, 0,82; pozitif olabilirlik oranı, 2,51; negatif olabilirlik oranı, 0,58; tanısal olasılık oranı 4,42 idi (138). Bizim çalışmamızın analizinin sonucunda, Area Under Curve (AUC)=0,61 (%95 Güven Aralığı=0,54-0,68) olarak bulunmuştur. optimal kesme puanı $\geq 0,86$, duyarlılık %57,8 (%95 Güven Aralığı=46,9-68,1), seçicilik %65,5 (%95 Güven Aralığı=59,8-70,9), pozitif olabilirlik oranı %1,68 (%95 Güven Aralığı=1,3-2,1), negatif olabilirlik oranı %0,64 (%95 Güven Aralığı=0,5-0,8), pozitif öngörülebilirlik değeri %33,8 (%95 Güven Aralığı =26,4-41,8), negatif öngörülebilirlik değeri %83,6 (%95 Güven Aralığı =78,2-88,1) olarak bulunmuştur (Tablo 18). Tanı testleri değerlendirmede pozitif olabilirlik oranı >5 veya negatif olabilirlik oranı $<0,2$ ise testin güçlü tanı aracı olduğu, AUC 0-0,50 arasında ise testin anlamlı olmadığı, 0,5-0,75 arası ise orta düzey tanı testi olduğu; 0,75 ve üzeri ise iyi tanı testi olduğu şeklinde değerlendirilmektedir (133). Çalışmamızda bilirubin tetkikinde AUC=0,61 olması nedeni orta düzey tanı testi olabileceğini; 0,86 kestirim değerinde pozitif olabilirlik oranının %1,68, negatif olabilirlik oranının %0,64 olması nedeniyle güçlü bir tanı aracı olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Ancak bilirubin tetkikinin negatif öngörülebilirlik değerinin pozitif öngörülebilirlik değerinden yüksek olması nedeniyle komplike apandisit hastalarını tespit etmekten ziyade komplike olmayan hastaları tespit etme gücünün yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, AST ve ALT ile total bilirubin arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). AST, ALT değerlerinde belirgin yüksekliğin izlenmemesi, bilirubin yükselmesinin karaciğer fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Literatür verilerine göre bilirubin artışına neden olan patofizyolojinin; intravasküler hemolize bağlı bilirubin metabolizmasındaki artışa, safra asitlerinin safra kanaliküllerine atılmasını engelleyen hepatosit mikrosirkülasyonundaki bozulmaya veya sepsise sekonder gelişen akut faz reaktanı benzeri bir artışa bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, CRP'nin bilirubin ile karşılaştırıldığında genellikle daha yüksek bir duyarlılığa, ancak daha düşük bir özgüllüğe sahip olduğu görülmektedir (99, 134, 139). Bizim çalışmamızda bilirubin optimal kesme puanı $\geq 0,86$ kesme alındığında duyarlılık %57,8, seçicilik %65,5; CRP'nin optimal kesme puanı $\geq 8,66$ alındığında duyarlılık %61,11, seçicilik %82,09 bulunmuş olup CRP tanı koymada bilirubine göre yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahiptir (Tablo 18). Ayrıca çalışmamızın lojistik regresyon analizinde Tablo 17'de gösterildiği gibi, total bilirubin değerinin bir birim (unit) artması 1,716 kat, CRP değerinin bir birim artması ise 1,082 kat komplike apandisit olma olasılığını artırdığı bulunmuştur.

Akut apandisit tanısı için kombine edilmiş laboratuvar değerlendirmenin gerekli olduğuna dair literatürde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışma, birden fazla belirtecin birleştirildiğinde, akut apandisiti öngörücü ve ayırt edici gücünde üstel bir artış olduğunu belirtmektedir (46). Başka bir çalışma, 10 yaşın üzerindeki 502 hastanın kombine inflamatuvar parametrelerinin (WBC, PMNL hücreleri, PMNL oranı, vücut sıcaklığı ve CRP dahil), klinik bulgularının toplam doğruluğuna benzer bir (0,85) doğruluğa sahip olduğunu bildirmiştir (140). Başka bir çalışmada; $CRP \geq 8$ mg/L, $WBC \geq 10,4 \times 10^3$ hücre/mm³ veya PMNL oranı $>74\%$ 'ten herhangi biri mevcut olduğunda %99 duyarlılık, %6 özgüllük saptanmıştır ve WBC veya CRP yükseltildiğinde duyarlılık %98, özgüllük %12 bulunmuştur (114). Bu çalışmalardaki tüm bu laboratuvar bulguların hastada olmaması, akut apandisit tanısını potansiyel olarak dışlayabilir, ancak özgüllüğün düşük olması uygulamayı ciddi şekilde sınırlamaktadır. Bu çalışmaların çoğunda farklı kesme noktaları kullanıldığından, bunları karşılaştırmak zordur. Bununla birlikte, bu sonuçlara dayanarak; WBC, CRP ve PMNL oranı normal sınırlar içinde olduğunda, AA olasılığı düşüktür. Bu nedenle, bir hastada akut apandisit klinik bulguları ortaya çıkarsa, çok küçük çalışmalara göre bu ancak laboratuvar belirteçlerin hiçbirinde yükselme yoksa akut apandisit tanısı olası değildir (46).

Literatürde AA tanısı için yapılan kombine edilmiş laboratuvar değerlendirmenin faydalı olabileceğine dair bulgular ışığında basit ve komplike apandisit ayırımını yapabilmek amacıyla CRP ve bilirubin değerlerini kombine olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada, CRP ve total bilirubin ROC analizi sonucunda AUC=0,64, duyarlılık %36,67, seçicilik %91,22, pozitif olabilirlik oranı %4,17, negatif olabilirlik oranı %0,69, pozitif öngörülebilirlik değeri %55,9, negatif öngörülebilirlik değeri %82,6 bulunmuştur (Tablo 18).

Total bilirubin veya CRP parametresi birlikte kullanıldığında ROC analizi sonucunda AUC=0,69, duyarlılık %82,22, seçicilik %56,08, pozitif olabilirlik oranı %1,87, negatif olabilirlik oranı %0,32, pozitif öngörülebilirlik değeri %36,3, negatif öngörülebilirlik değeri %91,2 olarak bulunmuştur (Tablo 18). Bulgular ışığında CRP ve total bilirubin kullanımı spesifiteyi belirgin artırırken, total bilirubin veya CRP nin kullanılmasıyla duyarlılığın arttığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Çalışmamız her şeyden önce tek merkezli bir çalışmadır, bu nedenle sonuçları genel popülasyona uygulamak yeterli değildir. Değerlendirmeler tek bir laboratuvarın sonuçlarına göre yapılmıştır. Ek olarak, hematolojik malignensi varlığı hakkında ek bir araştırma yapılmamıştır. Alınan kanın tüpte beklemesi gibi sorunlar, tam kan ölçümleri (özellikle trombosit parametreleri için) için optimizasyonu azaltır.

6. SONUÇ

Ameliyat öncesi dönemde basit ve komplike apandisit ayırımında total bilirubin ve CRP en önemli tanı parametreleri olarak görünmekle birlikte tek başına yüksek özgüllüğü olan bir parametre saptanamamıştır. Akut apandisit şüphesi olan hastalarda tedavi seyrini belirlemede tek bir öngörücü faktörün (serolojik, radyolojik) tek başına kullanılamayacağını vurgulamak önemlidir. Bu nedenle akut apandisit ve apandisit perforasyonu için diğer önemli tamamlayıcı tanı aracı tetkikler tanıda düşünülmelidir.

Klinik muayene, basit ve perfore apandisit tanısında hala temel tanı aracı olarak görünmektedir. Ancak özellikle CRP ve total bilirubin değerlendirmesi, arada kalınan vakalarda cerraha yol gösterebilir. Geniş popülasyonlu gelecek çalışmalarda, total bilirubinin ve CRP'nin güçlü bir tanı aracı olup olmadığı değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Ozguner IF, Buyukayavuz BI, Savas MC. The influence of delay on perforation in childhood appendicitis. A retrospective analysis of 58 cases. *Saudi Med J*. 2004;25(9):1232-6.
2. Fahim F, Shirjeel S. A comparison between presentation time and delay in surgery in simple and advanced appendicitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005;17(2):37-9.
3. Kumar B, Samad A, Khanzada TW, Laghari MH, Shaikh AR. Superiority of laparoscopic appendectomy over open appendectomy: the Hyderabad experience. *Rawal Med J*. 2008;33(2):165-8.
4. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Annals of emergency medicine*. 1986;15(5):557-64.
5. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology*. 2006;241(1):83-94.
6. Old JL, Dusing RW, Yap W, Dirks J. Imaging for suspected appendicitis. *American Family Physician*. 2005;71(1):71-8.
7. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(4):325-6.
8. Noh H, Chang S-J, Han A. The diagnostic values of preoperative laboratory markers in children with complicated appendicitis. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2012;83(4):237-41.
9. Son CS, Jang BK, Seo ST, Kim MS, Kim YN. A hybrid decision support model to discover informative knowledge in diagnosing acute appendicitis. *BMC medical informatics and decision making*. 2012;12(1):17-8.
10. Andersson R, Hugander A, Thulin A. Diagnostic accuracy and perforation rate in appendicitis: association with age and sex of the patient and with appendectomy rate. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*. 1992;158(1):37-41.
11. Panagiotopoulou I, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells A, Bajwa F, et al. The diagnostic value of white cell count, C-reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. *The Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2013;95(3):215-21.
12. Bickell NA, Aufses Jr AH, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(3):401-6.

13. Farooqui W, Pommergaard H, Burcharth J, Eriksen J. The diagnostic value of a panel of serological markers in acute appendicitis. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2015;104(2):72-8.
14. Hong YR, Chung CW, Kim JW, Kwon CI, Ahn DH, Kwon SW, et al. Hyperbilirubinemia is a significant indicator for the severity of acute appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012;28(5):247-52.
15. Vaziri M, Pazouki A, Tamannaie Z, Maghsoudloo F, Pishgahroudsari M, Chaichian S. Comparison of pre-operative bilirubin level in simple appendicitis and perforated appendicitis. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2013;27(3):109.
16. Beltran MA, Mendez PE, Barrera RE, Contreras MA, Wilson CS, Cortes VJ, et al. Is hyperbilirubinaemia in appendicitis a better predictor of perforation than C-reactive protein?—a prospective study. *Indian Journal of Surgery*. 2009;71(5):265-6.
17. Nomura S, Watanabe M, Komine O, Shioya T, Toyoda T, Bou H, et al. Serum total bilirubin elevation is a predictor of the clinicopathological severity of acute appendicitis. *Surgery today*. 2014;44(6):1104-8.
18. Kahai P, Mandiga P, Lobo S. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine*. 2019;
19. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and cecum: embryology, anatomy, and surgical applications. *Surgical Clinics*. 2000;80(1):295-318.
20. Wakeley CP. The position of the vermiform appendix as ascertained by an analysis of 10,000 cases. *Journal of anatomy*. 1933;67(Pt 2):277-8.
21. Xiang H, Han J, Ridley WE, Ridley LJ. Vermiform appendix: Normal anatomy. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2018;62:116-7.
22. Hanks JB, Thyroid Q, Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. *Sabiston Textbook of Surgery*. Philadelphia: Saunders; 2004;
23. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: elsevier health sciences*; 2014;
24. Kooij I, Sahami S, Meijer S, Buskens C, Te Velde A. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clinical & Experimental Immunology*. 2016;186(1):1-9.
25. Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *Bmj*. 2009;338:716-7.
26. Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, Sands BE, Korzenik J, Frisch M. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut*. 2007;56(10):1387-92.

27. Clanton J, Subichin M, Drolshagen K, Daley T, Firstenberg MS. Fulminant *Clostridium difficile* infection: An association with prior appendectomy? *World journal of gastrointestinal surgery*. 2013;5(8):233-4.
28. Vural S, Tuncay E, Onuray F, Çinçin TG. Apendektomilerin Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. 2003;
29. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American journal of epidemiology*. 1990;132(5):910-25.
30. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2015;386(10000):1278-87.
31. Terhune KP. *Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice*. LWW; 2017;
32. Muyschondt E. Treatment of perforated appendicitis with the formation of an appendicular plastron. *Archivos del Colegio Medico de El Salvador*. 1966;19(1):43-4.
33. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Annals of diagnostic pathology*. 2000;4(1):46-58.
34. Andersson RE. The natural history and traditional management of appendicitis revisited: spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. *World journal of surgery*. 2007;31(1):86-92.
35. Bennion RS, Baron EJ, Thompson Jr JE, Downes J, Summanen P, Talan DA, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis--revisited. *Annals of surgery*. 1990;211(2):165-6.
36. Lamps LW. Infectious causes of appendicitis. *Infectious Disease Clinics*. 2010;24(4):995-1018.
37. Cydulka RK, Cline D, Ma O, Fitch M, Joing S, Wang V. *Tintinalli's Emergency Medicine Manual*. New York: McGraw-Hill Education; 2017;
38. Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the millennium. *Radiology*. 2000;215(2):337-48.
39. House JB, Bourne CL, Seymour HM, Brewer KL. Location of the appendix in the gravid patient. *The Journal of emergency medicine*. 2014;46(5):741-4.
40. BOWER J. The lucid interval and acute appendicitis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1938;195(4):529-38.
41. Graffeo CS, Counselman FL. Appendicitis. *Emergency Medicine Clinics*. 1996;14(4):653-71.
42. Hardin Jr DM. Acute appendicitis: review and update. *American family physician*. 1999;60(7):2027-8.

43. Aren A, Gökçe AH, Gökçe FS, Özakay K, Aksoy Ş, Karagöz B, et al. Akut apandisitinin yaş, cinsiyet, lökosit değerleri ile ilişkisi. 2009;
44. Andersson R. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *British journal of surgery*. 2004;91(1):28-37.
45. Wu H-P, Chen C-Y, Kuo T, Wu Y-K, Fu Y-C. Diagnostic values of a single serum biomarker at different time points compared with Alvarado score and imaging examinations in pediatric appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 2012;174(2):272-7.
46. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2014; 15(7): 859-60.
47. Mathews EK, Griffin RL, Mortellaro V, Beierle EA, Harmon CM, Chen MK, et al. Utility of immature granulocyte percentage in pediatric appendicitis. *journal of surgical research*. 2014;190(1):230-4.
48. Dikme Ö, Dikme Ö. Investigation of Laboratory Parameters That Differentiate Complicated Appendicitis from Simple Appendicitis in Adults. *Istanbul Medical Journal*. 2019;20(4):
49. Paajanen H, Mansikka A, Laato M, Ristamäki R, Pulkki K, Kostinen S. Novel serum inflammatory markers in acute appendicitis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2002;62(8):579-84.
50. Wu HP, Lin CY, Chang CF, Chang YJ, Huang CY. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2005;23(4):449-53.
51. Sengupta A, Bax G, Paterson-Brown S. White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2009;91(2):113-5.
52. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochimica medica: Biochimica medica*. 2016;26(2):178-93.
53. Ohmann C, Yang Q, Franke C. Diagnostic scores for acute appendicitis. *Abdominal Pain Study Group. The European journal of surgery= Acta chirurgica*. 1995;161(4):273-81.
54. Lycopoulou L, Mamoulakis C, Hantzi E, Demetriadis D, Antypas S, Giannaki M, et al. Serum amyloid A protein levels as a possible aid in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2005;43(1):49-53.

55. Muenzer JT, Jaffe DM, Schwulst SJ, Dixon DJ, Schierding WS, Li Q, et al. Evidence for a novel blood RNA diagnostic for pediatric appendicitis: the riboleukogram. *Pediatric emergency care*. 2010;26(5):333-8.
56. Allister L, Bachur R, Glickman J, Horwitz B. Serum markers in acute appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 2011;168(1):70-5.
57. Kentsis A, Ahmed S, Kurek K, Brennan E, Bradwin G, Steen H, et al. Detection and diagnostic value of urine leucine-rich α -2-glycoprotein in children with suspected acute appendicitis. *Annals of emergency medicine*. 2012;60(1):78-83.
58. Bealer JF, Colgin M. S100A8/A9: a potential new diagnostic aid for acute appendicitis. *Academic Emergency Medicine*. 2010;17(3):333-6.
59. Rhea J, Rao PM, Novelline R, McCabe C. A focused appendiceal CT technique to reduce the cost of caring for patients with clinically suspected appendicitis. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;169(1):113-8.
60. Tatli F, Ekici U, Kanlioz M, Gozeneli O, Uzunkoy A, Yucel Y, et al. Ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis. *Ann Ital Chir*. 2016;87:152-4.
61. Gray W, Rumack C, Wilson S, Charboneau J. *Diagnostic ultrasound*: New York: Mosby; 1998;
62. Wilson EB, Cole JC, Nipper ML, Cooney DR, Smith RW. Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of appendicitis: when are they indicated? *Archives of surgery*. 2001;136(6):670-5.
63. Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time?: a population-based analysis. *Jama*. 2001;286(14):1748-53.
64. Partrick DA, Janik JE, Janik JS, Bensard DD, Karrer FM. Increased CT scan utilization does not improve the diagnostic accuracy of appendicitis in children. *Journal of pediatric surgery*. 2003;38(5):659-62.
65. Tatli F, Yucel Y, Gozeneli O, Dirican A, Uzunkoy A, Yalçın HC, et al. The Alvarado Score is accurate in pregnancy: a retrospective case-control study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(3):411-6.
66. Kalan M, Talbot D, Cunliffe W, Rich A. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1994;76(6):418.
67. Yegane R, Peyvandi H, Hajinasrollah E, Salehei N, Ahmadei M. Evaluation of the modified Alvarado score. *Acta Medica Iranica*. 2008:501-6.

68. Erdem H, Çetinküner S, Daş K, Reyhan E, Değer C, Aziret M, et al. Alvarado, Eskelinen, Ohhmann and Raja Isteri Pengiran Anak Saleha appendicitis scores for diagnosis of acute appendicitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(47):9057.
69. Tzanakis NE, Efsthathiou SP, Danulidis K, Rallis GE, Tsioulos DI, Chatzivasiliou A, et al. A new approach to accurate diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg*. 2005;29(9):1151-6.
70. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World journal of surgery*. 2008;32(8):1843-9.
71. Lintula H, Pesonen E, Kokki H, Vanamo K, Eskelinen M. A diagnostic score for children with suspected appendicitis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2005;390(2):164-70.
72. Chong C, Adi M, Thien A, Suyoi A, Mackie A, Tin A, et al. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore medical journal*. 2010;51(3):220-1.
73. Somuncu E. Şüpheli Akut Apandisit Olgularında RIPASA Skorlama Sistemini Kullanabilir miyiz? *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni*. 2020;58(1):
74. Shuaib A, Shuaib A, Fakhra Z, Marafi B, Alsharaf K, Behbehani A. Evaluation of modified Alvarado scoring system and RIPASA scoring system as diagnostic tools of acute appendicitis. *World journal of emergency medicine*. 2017;8(4):276-7.
75. Chong C, Thien A, Mackie A, Tin A, Tripathi S, Ahmad M, et al. Comparison of RIPASA and Alvarado scores for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore medical journal*. 2011;52(5):340-5.
76. Chong CF, Thien A, Mackie AJA, Tin AS, Tripathi S, Ahmad M, et al. Evaluation of the RIPASA Score: a new scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Brueni Int Med J*. 2010; 6:17-26.
77. Ferlengöz E, Ferlengöz AG, Akbulut H, Kadioglu H. Evaluation of four different scoring systems in the management of acute appendicitis; a prospective clinical study/Akut Apandisit Degerlendirilmesinde Dort Farkli Skorlama Sisteminin Degerlendirilmesi; ileri Donuk Klinik Calisma. *The Medical Bulletin of Haseki*. 2013;51(1):15-8.
78. Rastovic P, Trninic Z, Galic G, Brekalo Z, Lesko J, Pavlovic M. Accuracy of Modified Alvarado Score, Eskelinen Score and Ohmann Score in Diagnosing Acute Appendicitis. *Psychiatr Danub*. 2017;29(Suppl 2):134-41.

79. Korkut M, Bedel C, Karancı Y, Avcı A, Duyan M. Accuracy of Alvarado, Eskelinen, Ohmann, RIPASA and Tzanakis Scores in Diagnosis of Acute Appendicitis; a Cross-sectional Study. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020;8(1):
80. Bolívar-Rodríguez MA, Osuna-Wong BA, Calderón-Alvarado AB, Matus-Rojas J, Dehesa-López E, Peraza-Garay FdJ. Análisis comparativo de escalas diagnósticas de apendicitis aguda: Alvarado, RIPASA y AIR. *Cirugía y Cirujanos*. 2018;86(2):169-74.
81. M. DEW. Acute appendicitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. . UpToDate 2017;
82. Sandy Craig BEB. [Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/773895-differential>. 2018;
83. Hansson J, Khorram-Manesh A, Alwindawe A, Lundholm K. A model to select patients who may benefit from antibiotic therapy as the first line treatment of acute appendicitis at high probability. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;18(5):961-7.
84. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2012;344:2156-7.
85. Svensson JF, Patkova B, Almström M, Naji H, Hall NJ, Eaton S, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children: a pilot randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2015;261(1):67-71.
86. Drake FT, Mottey NE, Farrokhi ET, Florence MG, Johnson MG, Mock C, et al. Time to appendectomy and risk of perforation in acute appendicitis. *JAMA surgery*. 2014;149(8):837-44.
87. Imaoka Y, Itamoto T, Takakura Y, Suzuki T, Ikeda S, Urushihara T. Validity of predictive factors of acute complicated appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery*. 2016;11(1):48-9.
88. Dai L, Shuai J. Laparoscopic versus open appendectomy in adults and children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *United European gastroenterology journal*. 2017;5(4):542-53.
89. Corneille MG, Steigelman MB, Myers JG, Jundt J, Dent DL, Lopez PP, et al. Laparoscopic appendectomy is superior to open appendectomy in obese patients. *The American journal of surgery*. 2007;194(6):877-81.
90. Masoomi H, Mills S, Dolich MO, Ketana N, Carmichael JC, Nguyen NT, et al. Comparison of outcomes of laparoscopic versus open appendectomy in adults: data from the Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2006–2008. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2011;15(12):2226-31.

91. Eskandaros MS, Darwish AA, Hegab AA. Evaluation of the laparoscopic versus the open approach in patients with complicated appendicitis. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2017;36(1):6-7.
92. Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults. A prospective study. *Annals of surgery*. 1995;221(3):278.
93. Plemmons R, Dooley D, Longfield R. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis): diagnosis and management in the modern era. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;21(5):1114-20.
94. Liang MK, Lo HG, Marks JL. Stump appendicitis: a comprehensive review of literature. *The American Surgeon*. 2006;72(2):162-6.
95. Kalakonda A, John S. Physiology, Bilirubin. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2019;
96. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. Neonataloji İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 2000:453-5.
97. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ journal of surgery*. 2013;83(1-2):79-83.
98. Atahan K, Üreyen O, Aslan E, Deniz M, Çökmez A, Gür S, et al. Preoperative diagnostic role of hyperbilirubinaemia as a marker of appendix perforation. *Journal of International Medical Research*. 2011;39(2):609-18.
99. Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B. Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *The American journal of surgery*. 2009;198(2):193-8.
100. Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhart J, Tao M, Sohn H, Towfigh S, et al. Hyperbilirubinemia in appendicitis: a new predictor of perforation. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2007;11(6):714-8.
101. Noriega GO, Tomaro ML, del Batlle AM. Bilirubin is highly effective in preventing in vivo δ -aminolevulinic acid-induced oxidative cell damage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2003;1638(2):173-8.
102. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45(1):230-41.
103. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2006;3(10):574-85.
104. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Cholestatic effects of Escherichia coli endotoxin endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology*. 1976;70(2):248-53.

105. Shinagawa N, Muramoto M, Sakurai S, Fukui T, Hori K, Taniguchi M, et al. A bacteriological study of perforated duodenal ulcers. *The Japanese journal of surgery*. 1991;21(1):1-7.
106. JOHNSON AM. Sepsis and jaundice. *Pediatrics*. 1993;91(5):1018-9.
107. Miller D, Keeton G, Webber B, Saunders S. Jaundice in severe bacterial infection. *Gastroenterology*. 1976;71(1):94-7.
108. Birchley D. Patients with clinical acute appendicitis should have pre-operative full blood count and C-reactive protein assays. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2006;88(1):27-32.
109. Schwarz A, Bolke E, Peiper M, Schulte am Esch J, Steinbach G, van Griensven M, et al. Inflammatory peritoneal reaction after perforated appendicitis: continuous peritoneal lavage versus non lavage. *Eur J Med Res*. 2007;12(5):200-5.
110. Jaffe BM, Berger D. The appendix. Dalam: Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, dkk., penyunting. *Schwartz's*.; 2010;
111. Agrawal C, Adhikari S, Kumar M. Role of serum C-reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in Nepalese population. morbidity and mortality. 2008; 6: 9-10.
112. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *British Journal of Surgery*. 2013;100(3):322-9.
113. Brunickardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery*, 10e: McGraw-hill; 2014;
114. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ journal of surgery*. 2006;76(1-2):71-4.
115. Bröker ME, van Lieshout EM, van der Elst M, Stassen LP, Schepers T. Discriminating between simple and perforated appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 2012;176(1):79-83.
116. Jung SK, Rhee DY, Lee WJ, Woo SH, Seol SH, Kim DH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte count ratio is associated with perforated appendicitis in elderly patients of emergency department. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(3):529-36.
117. Kahramanca Ş, Özgehan G, Şeker D, Gökce Eİ, Şeker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2014;20(1):19-22.

118. Eren T, Tombalak E, Burcu B, Özemir İA, Leblebici M, Ziyade S, et al. Akut Apandisit Olgularında Nötrofil/Lenfosit Oranının Tanıda ve Hastalığın Şiddetini Belirlemedeki Prediktif Değeri. Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi. 2016;43(2).
119. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yildirim R, Aylu B, Uyanik A, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011;17(4):362-6.
120. Tanrikulu CS, Tanrikulu Y, Sabuncuoglu MZ, Karamercan MA, Akkapulu N, Coskun F. Mean platelet volume and red cell distribution width as a diagnostic marker in acute appendicitis. Iranian Red Crescent medical journal. 2014;16(5):
121. Fan Z, Pan J, Zhang Y, Wang Z, Zhu M, Yang B, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width as markers in the diagnosis of acute gangrenous appendicitis. Disease markers. 2015;
122. Narci H, Turk E, Karagulle E, Togan T, Karabulut K. The role of mean platelet volume in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2013;15(12);
123. Bozkurt S, Köse A, Erdogan S, Bozali GI, Ayrik C, Arpaci RB, et al. MPV and other inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis. J Pak Med Assoc. 2015;65(6):637-41.
124. Lee WS, Kim T-y. Is mean platelet volume a new predictor in confirming a diagnosis of acute appendicitis? Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011;17(6):125-6.
125. Aydogan A, Akkucuk S, Arica S, Motor S, Karakus A, Ozkan OV, et al. The analysis of mean platelet volume and platelet distribution width levels in appendicitis. Indian Journal of Surgery. 2015;77(2):495-500.
126. Ceylan B, Aslan T, Çınar A, Kurt AR, Akkoyunlu Y. Can platelet indices be used as predictors of complication in subjects with appendicitis? Wiener klinische Wochenschrift. 2016;128(8):620-5.
127. Bilici S, Sekmenli T, Göksu M, Melek M, Avci V. Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children. African health sciences. 2011;11(3);
128. Uyanik B, Kavalci C, Arslan ED, Yilmaz F, Aslan O, Dede S, et al. Role of mean platelet volume in diagnosis of childhood acute appendicitis. Emergency medicine international. 2012;
129. Yılmaz Y, Kara F, Gümüşdere M, Arslan H, Üstebay S. The platelet indices in pediatric patients with acute appendicitis. Int J Res Med Sci. 2015;3(06):1388-91.

130. Machin S, Briggs C. Mean platelet volume: a quick, easy determinant of thrombotic risk? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):146-7.
131. Kılıc TY, Yesilaras M, Karaali C, Atilla OD, Sezik S. Diagnostic Value of Mean Platelet Volume in Acute Appendicitis Akut Apandisitte Ortalama Trombosit Hacminin Tanısal Değeri.
132. Yang JJ, Cho SY, Ahn H-J, Lee HJ, Lee W-I, Park TS. Mean platelet volume in acute appendicitis: a gender difference. *Platelets*. 2014;25(3):226-7.
133. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL, Guyatt G, Bass E, Brill-Edwards P, et al. Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *Jama*. 1994;271(9):703-7.
134. Burcharth J, Pommergaard H-C, Rosenberg J, Gögenur I. Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: a systematic review. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2013;102(2):55-60.
135. Käser S, Fankhauser G, Glauser P, Toia D, Maurer CA. Diagnostic value of inflammation markers in predicting perforation in acute sigmoid diverticulitis. *World journal of surgery*. 2010;34(11):2717-22.
136. Khan S. The diagnostic value of hyperbilirubinemia and total leucocyte count in the evaluation of acute appendicitis. *J Clin Diagn Res*. 2009;3(4):1647-52.
137. Gavriilidis P, de'Angelis N, Evans J, Di Saverio S, Kang P. Hyperbilirubinemia as a Predictor of Appendiceal Perforation: A Systematic Review and Diagnostic Test Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine research*. 2019;11(3):171-2.
138. Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, Grönroos JM. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2013;11(9):795-800.
139. Emmanuel A, Murchan P, Wilson I, Balfe P. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2011;93(3):213-7.
140. Andersson RE, Hugander AP, Ghazi SH, Ravn H, Offenbartl SK, Nyström PO, et al. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. *World journal of surgery*. 1999;23(2):133-4.

BASİT VE KOMPLİKE APANDİSİTLERDE HİPERBİLİRUBİNEMİ VE TEMEL LABORATUVAR TESTLERİNİN TANISAL DEĞERİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 5	% 4	% 3	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.hasekidergisi.com İnternet Kaynağı	% 1
2	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.tipilmi.org İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to GATA Öğrenci Ödevi	<% 1
5	www.turkcer.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	Akgun, Meftun. "The risk factors effecting the development of surgical site infection in orthopedic and neuro surgery patients without systemic disease", Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, 2012. Yayın	<% 1
7	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

8	EREN, Tunç, TOMBALAK, Ercüment, BURCU, Buşra, ÖZEMİR, İbrahim Ali, LEBLEBİCİ, Metin, ZİYADE, Sedat, EKİNCİ, Özgür and ALİMOĞLU, Orhan. "Akut Apandisit Olgularında Nötrofil/Lenfosit Oranının Tanıda ve Hastalığın Şiddetini Belirlemedeki Prediktif Değeri", Dicle Üniversitesi, 2016. Yayın	<%1
9	www.duo.uio.no İnternet Kaynağı	<%1
10	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<%1
11	FERLENGEZ, Ekrem, FERLENGEZ, Ayşe Gül, AKBULUT, Hüseyin and KADIOĞLU, Hüseyin. "Akut apandisit değerlendirilmesinde dört farklı skorlama sisteminin değerlendirilmesi; ileri dönük klinik çalışma", Haseki Hastanesi, 2013. Yayın	<%1
12	ÜNAL, Mehmet. "Psoriasiste ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı", Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 2015. Yayın	<%1
13	bildiriozeti.com İnternet Kaynağı	<%1

CESUR, Salih, IRMAK, Hasan, ERAS, Zeynep,

14	YAŞAR, Handan, ŞENGÜL, Ali, DİLMEN, Uğur, DEMİRÖZ, Ali Pekcan, BIYIKLI, Zeynep and ILIKÇI, Rahşan. "Sepsisli yenidoğanlarda serum TNF-alfa, IL-10, leptin ve CRP düzeylerinin prognostik değeri", Mikrobiyoloji Derneği, 2009. Yayın	<%1
15	Submitted to Abant İzzet Baysal Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
16	Xiao-juan Wu, Hong-yi Zhang, Ning Li, Mao-sheng Yan, Jia Wei, Dong-hai Yu, Jie-xiong Feng. "A new diagnostic scoring system to differentiate Hirschsprung's disease from Hirschsprung's disease-allied disorders in patients with suspected intestinal dysganglionosis", International Journal of Colorectal Disease, 2013 Yayın	<%1
17	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
18	Submitted to Üsküdar Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
19	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
20	www.mainboard24.com İnternet Kaynağı	<%1

openaccess.hku.edu.tr

21	İnternet Kaynağı	<%1
22	Pınar Öner, Özgür Öner, Esra Çöp, Kerim M. Munir. "Sosyal İletişim Ölçeğinin Okul Öncesi Çocuklardaki Geçerlik ve Güvenirliği", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2016 Yayın	<%1
23	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<%1
24	Yasemin Yavuzer, Aydın Civilidag. "Sağlık çalışanlarında iş yerinde mobbing ile yaşam doyumu arasındaki ilişkide depresyonun aracı rolü", Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences, 2014 Yayın	<%1
25	www.neoldu.com İnternet Kaynağı	<%1
26	openaccess.maltepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
27	Ayfer Çolak, Ramazan Avcı, Serkan Yener, Yusuf Kurtulmuş, Mustafa Osman Zengin, Ümit Bozkurt, Füsun Üstüner. "Relationship between subclinical hypothyroidism and serum homocysteine concentration in premenopausal women", Journal of Clinical and Experimental	<%1

Investigations, 2013

Yayın

28

www.scribd.com

İnternet Kaynağı

<%1

29

tr.triangleinnovationhub.com

İnternet Kaynağı

<%1

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 6 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

