



T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT APANDİSİTİN TANISINDA SERUM I-FABP DÜZEYİNİN
DEĞERİ

Dr. Neslihan Çakal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN/2021



T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT APANDİSİTİN TANISINDA SERUM I-FABP DÜZEYİNİN
DEĞERİ**

Dr. Neslihan Çakal

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat Yücel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

SAMSUN/2021

TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatını öğrenmemde emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez alıŐma sürecime destek olan hocalarım Doç. Dr. Murat Yücel ve Doç. Dr. Murat Güzel'e,

Yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet Hakan TaŐkın'a,

Birlikte keyifle çalıŐtıđım asistan arkadaşlarım ve tüm acil tıp ekibimize,

Her daim yanımda olan biricik aileme teŐekkürlerimle...

Dr. Neslihan akal

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2. 1. Tarihçe.....	4
2. 2. Embriyoloji.....	5
2. 3. Histoloji.....	6
2. 4. Anatomi.....	6
2. 5. Fizyoloji.....	7
2. 6. Tanım ve Epidemiyoloji.....	7
2. 7. Etiyoloji ve Patofizyoloji.....	8
2. 8. Sınıflandırma.....	8
2. 9. Klinik Özellikler.....	9
2. 10. Tanı.....	11
2. 11. Ayırıcı Tanı.....	16
2. 12. Tedavi.....	17
2. 13. Morbidite ve Mortalite.....	19
2. 14. Rekürren ve Kronik Apandisit.....	19
2. 15. Apendiks Neoplazmları.....	20
2. 16. Özel Populasyonlar.....	20
2. 17. Serbest Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	43

7. KAYNAKLAR.....	44
8. ÖZGEÇMİŞ.....	50
9. EKLER.....	51



SİMGELER VE KISALTMALAR

A-FABP	: Adyoposite-type fatty acid-binding protein
AA	: Akut apandisit
AIR	: Appendicitis inflammatory response
Ark	: Arkadaşları
AUC	: Area under the curve
B-FABP	: Brain-type fatty acid- binding protein
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-reaktif protein
E-FABP	: Epidermal-type fatty acid-binding protein
F	: Fahrenheit
FABP	: Fatty acid binding protein
GALT	: Gut associated lymphatic tissue
HCG	: Human chorionic gonadotrophin
H-FABP	: Heart-type fatty acid-binding protein
I-FABP	: Intestinal fatty acid- binding protein
II-FABP	: İleal-type fatty acid-binding protein
L-FABP	: Liver-type fatty acid-binding protein
M-FABP	: Myelin-type fatty acid-binding protein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NEU	: Nötrofil
NEU %	: Nötrofil yüzdesi
N/L	: Nötrofil/Lenfosit oranı
ROC	: Receiver operating characteristic
SIAS	: Spina iliaca anterior superior
SS	: Standart sapma
T-FABP	: Testis-type fatty acid-binding protein
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz küre sayısı

TABLO LİSTESİ

Tablo 2. 1. Alvarado skorlama sistemi.....	13
Tablo 4. 1. Cinsiyet ve yaşa göre grupların dağılımı.....	28
Tablo 4. 2. Komplike olan ve olmayan apandisitli olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımları.....	29
Tablo 4. 3. Komplike olan ve olmayan apandisitli hastaların semptom sürelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4. 4. Hastaların Alvarado skorlama sistemine göre dağılımları.....	31
Tablo 4. 5. Gruplar arasında I-FABP düzeylerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4. 6. Perforasyon varlığına göre I-FABP değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4. 7. Grupların lökosit sayısına göre dağılımlarının incelenmesi.....	32
Tablo 4. 8. Gruplar arasında nötrofil/lenfosit oranının karşılaştırılması.....	33
Tablo 4. 9. Gruplar arasında CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4. 10. Gruplar arasında prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4. 11. Hasta grubunda I-FABP, WBC, N/L, CRP ve prokalsitonin için ROC analizi sonucu.....	34
Tablo 4. 12. Komplike apandisitte I-FABP, WBC, N/L, CRP ve prokalsitonin için ROC analizi sonucu.....	35

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

- Şekil 4. 1.** Histopatolojik değerlendirmeye göre hastaların dağılımı..... 29
- Grafik 4. 1.** Hasta grubunda I-FABP, WBC, N/L, CRP ve prokalsitonin için ROC eğrisi..... 35
- Grafik 4. 2.** Komplike apandisitli hastalarda I-FABP, WBC, N/L, CRP ve prokalsitonin için ROC eğrisi..... 36



ÖZET

AMAÇ: Karın ağrısı acil servise sık başvuru şikâyetlerinden biridir ve tüm dünyada akut karın ağrısının en yaygın nedenlerinden birisi de akut apandisitir. Akut apandisitli hastaların yarısında klinik prezentasyonun tipik olmaması nedeniyle tanısında halen zorlanılmaktadır. Akut apandisit tanısı ve tedavisindeki gecikmeler perforasyon ve apse gibi komplikasyonların gelişmesine neden olabilmekte ve buna bağlı olarak da morbidite ile mortalitede artış görülebilmektedir. Bu nedenle zamanında ve doğru tanı konulması son derece önemlidir. Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarda barsakların inflamatuvar ve iskemik hastalıklarında serum I-FABP düzeylerinde artış görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda, patofizyolojisinde inflamasyon ve iskeminin rol oynadığı akut apandisit tanısında serum I-FABP'ın uygun bir tanısız biyobelirteç olup olamayacağını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine Kasım 2019-Mart 2020 tarihleri arasında karın ağrısı yakınması ile başvurup akut apandisit ön tanısı olan, opere edilen ve histopatolojik tanısı akut apandisit olarak raporlanan, 18 yaş üstü 66 hasta çalışmaya alındı. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 19 sağlıklı erişkin ile kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bilgileri veri formuna kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerden, serum I-FABP, WBC, CRP ve prokalsitonin düzeylerine bakmak için venöz kan örneği alındı ve uygun şartlarda saklanarak süre sonunda eş zamanlı analiz yapıldı. Elde edilen veriler IBM SPSS V23 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 32 yıl olup, 43'ü (%65,1) erkekti. Histopatoloji sonuçlarına göre 26 hastada (%39,3) komplike apandisit mevcuttu. Hasta grubunun ortalama serum I-FABP düzeyi 0,279 ng/ml idi ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (0,244 ng/ml). Ayrıca komplike apandisitli hastaların ortalama serum I-FABP düzeyi (0,307 ng/ml), komplike olmayanlara göre (0,254 ng/ml) anlamlı derecede yüksekti. I-FABP'ın akut apandisit tanısındaki duyarlılığını %74,2, özgüllüğünü %89,5 saptadık. Komplike apandisitli hastalarda ise duyarlılığı %76,9 iken özgüllüğü %77,5 idi.

SONUÇ: I-FABP akut apandisit tanısında kullanılabilir bir biyobelirteçtir; ancak WBC, CRP ve prokalsitonine göre tanısal üstünlüğü yoktur. Komplike olan ve olmayan apandisit ayırımında ise diğerlerinin içinde anlamlı olan tek biyobelirteçtir. Bu amaçla daha geniş örneklem sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Akut apandisit, I-FABP, komplike apandisit



THE VALUE OF SERUM I-FABP LEVEL IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE APPENDICITIS

ABSTRACT

AIM: Abdominal pain is one of the frequent complaints in the emergency department and acute appendicitis is one of the most common causes of acute abdominal pain worldwide. The diagnosis is still difficult due to the nonspecific clinical presentation in half of the patients with acute appendicitis. Delays in the diagnosis and treatment of acute appendicitis can lead to complications such as perforation and abscess, and accordingly morbidity and mortality may increase. Therefore, timely and correct diagnosis is extremely important. In recent scientific studies, it has been reported that serum I-FABP levels increase in inflammatory and ischemic diseases of the intestines. In our study, we investigated whether serum I-FABP could be a suitable diagnostic biomarker in the diagnosis of acute appendicitis in which inflammation and ischemia play a role in its pathophysiology.

MATERIAL AND METHODS: Sixty-six patients over the age of eighteen who presented to the emergency service of Samsun Training and Research Hospital between November 2019 and March 2020 with a prediagnosis of acute appendicitis, were operated and whose histopathological diagnosis was reported as acute appendicitis were included in the study. A control group was formed with nineteen healthy adults matched in terms of age and gender with the patients group. Sociodemographic characteristics, clinical and laboratory information of the patients were recorded in the data form. Venous blood samples were taken from the patient and control groups to examine serum I-FABP, WBC, CRP and procalcitonin levels and kept under appropriate conditions and analyzed simultaneously at the end of the period. The data obtained were analyzed using IBM SPSS V23 statistics program.

RESULTS: The average age of the patients was 32 years and 43 (65,1%) of them were male. According to histopathology results, 26 patients (39,3%) had complicated

appendicitis. The mean serum I-FABP level of the patient group was 0,279 ng/ml and it was significantly higher compared to the control group (0,244 ng/ml). In addition, the mean serum I-FABP level in patients with complicated appendicitis (0,307 ng/ml) was significantly higher compared to uncomplicated ones (0,254 ng/ml). The sensitivity of I-FABP in the diagnosis of acute appendicitis was found to be 74,2%, and its specificity was 89,5%. Its sensitivity was 76,9% and the specificity was 77,5% in patients with complicated appendicitis.

CONCLUSION: I-FABP is a biomarker that can be used in the diagnosis of acute appendicitis; however, it has no diagnostic advantage over WBC, CRP and procalcitonin. It is the only significant biomarker among others in differentiating between complicated and uncomplicated appendicitis. For this purpose, studies with larger sample sizes are needed.

KEYWORDS: Acute appendicitis, I-FABP, complicated appendicitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karın ağrısı, acil servis başvurularının sık nedenleri arasındadır. Akut apandisit, *apendiks vermiformis*'in akut iltihabi bir hastalığı olup dünyada akut karın ağrısının en yaygın nedenlerinden biridir. Yaşam boyu risk %7-8 olarak bildirilmiş olup erkeklerde daha sık görülmektedir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte insidansı 2. ve 3. dekatta pik yapmaktadır (1).

Akut apandisit yaygın görülen belirtileri arasında sağ alt kadranda ağrı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ateş bulunur. Fizik muayenede karının sağ alt kadranda hassasiyet ve rebound saptanabilir. Lökositoz ve nötrofili de sık tespit edilen laboratuvar bulgularıdır (2). Ancak hastaların yarısında tipik klinik prezentasyon görülmez. Ayrıca tüm bu spesifik olmayan belirti ve bulguları sergileyebilecek bir dizi klinik durum mevcuttur. Bu nedenle teşhisinde halen zorlanılmaktadır. Hastaların %20-40'ına zamanında ve doğru tanı konulmadığı bildirilmiştir (3).

Akut apandisit patofizyolojisinde, apendikte luminal obstrüksiyon ve inflamasyon ile başlayan süreç, zaman ilerledikçe gelişen konjesyon, iskemi ve nekroz sebebiyle gangren ve perforasyon ile sonuçlanmaktadır. Komplike apandisit olarak adlandırılan bu durum özellikle tanı ve tedavideki gecikmelere bağlı olarak meydana gelir ve peritonit, sepsis gibi daha ciddi durumların oluşmasına zemin oluşturabilir (1,3). Bickell ve ark. (4) yaptıkları çalışmada, semptom başlangıcı ile cerrahi tedavi arasında geçen sürenin 12 saatten kısa olduğu hastalarda apendiks rüptürü riskini %0, 24 saat olanlarda %2, 36 saat olanlarda ise %6 bulmuşlardır. Komplikasyonların önlenmesinde erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir.

Akut apandisit tanısında görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. USG ve BT sıklıkla tercih edilmekte olup bazı durumlarda MRG ve sintigrafi de kullanılabilir (1). BT'nin akut apandisit tanısındaki duyarlılığı %94-100, özgüllüğü %91-99 olup oldukça yüksektir (5). Ancak yüksek doz iyonize radyasyona maruz bırakılması nedeniyle, özellikle gebe ve çocuk hastalarda kullanımı sınırlanmaktadır. İyonize radyasyon içermeyen USG'nin ise tanısal doğruluk oranı BT'ye oranla daha düşüktür. Ayrıca USG'nin operatör bağımlı olması ile kalın karın

duvarı, anatomik varyasyon ve barsak gazı nedeniyle görüntü elde etmenin zorlaşması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır (6).

Akut apandisit tedavisinde son yıllarda konservatif yöntemler gündeme gelse de apendektomi hala tercih edilen tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Yaşam boyu apendektomi geçirme riskinin erkeklerde %12, kadınlarda %25 olduğu bildirilmiş ve tüm dünyada acil cerrahi operasyonların en sık nedenlerinden birinin akut apandisit olduğu raporlanmıştır (7). Günümüzde laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen akut apandisit şüphesiyle opere edilen hastaların önemli bir kısmında, histopatolojik inceleme sonucunda apendiks normal olduğu gözlenmektedir. Joshi ve ark. yaptıkları çalışmada negatif apendektomi oranını erkeklerde %12,4, kadınlarda ise %33,3 bulmuşlardır. Kadınlarda negatif apendektomi oranının daha yüksek olmasının nedeni olarak, akut apandisit kliniğini taklit eden jinekolojik patolojilerden kaynaklandığını düşünmüşlerdir (8). Yapılan çalışmalarda USG, BT ve laparoskopi gibi tanısal yöntemlerin kullanılmasının negatif apendektomi oranlarını iyileştirmediği bildirilmiştir (9). Hatalı bir tanı ile apendektomi yapılması, gerçekleşebilecek perioperatif komplikasyonlar nedeni ile morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilmekte; hastanede kalış süresi ve tedavi maliyetinde artma ile sonuçlanabilmektedir (7). Tüm bu nedenlerden dolayı, hem gereksiz cerrahi müdahaleleri hem de gelişebilecek komplikasyonları önlemek için akut apandisit tanısal doğruluğu artırabilecek yeni biyobelirteçlerin arayışına gidilmiştir (10).

I-FABP; yüksek organ spesifitesine sahip FABP ailesinin 9 izoformundan biri olup ince ve kalın bağırsaktaki olgun enterositlerden eksprese edilmektedir. Özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin barsak lümeninden alınması ve taşınmasında rol oynar. Düşük molekül ağırlığı ve mukozal yerleşimi sayesinde, inflamasyon veya iskemiye bağlı enterosit membran bütünlüğünün kaybı sonucunda I-FABP hızlıca dolaşıma salınır ve serumda saptanabilir hale gelir (11). Yapılan çalışmalarda barsağın inflamatuvar ve iskemik hastalıklarında serum I-FABP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (12). Uzun ve ark. (13) yaptıkları çalışmada sağlıklı insanlardaki ortalama serum I-FABP düzeyini 61,4 pg/ml bulmuşlardır. Akut karın ağrılı olgularda ise serum I-FABP düzeyinin 170,1 pg/ml olduğunu saptamışlar ve hasta grubunun I-FABP seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek olsa da aradaki farkın

istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (13). Wiercinska-Drapalo ve ark. (14) yaptıkları çalışmada ortalama serum I-FABP düzeyini sağlıklı erişkinlerde 61,3 pg/ml, ülseratif kolitli hastalarda 166,9 pg/ml bulmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Güzel ve ark. (15) yaptıkları çalışmada ortalama serum I-FABP düzeyini intestinal iskemili hastalarda 421 pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda 20 pg/ml saptamış ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu raporlamışlardır.

Günümüzde tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen halen akut apandisit tanısında zorlanılmaktadır. Akut apandisit patofizyolojisinde inflamasyon ve iskeminin rol oynaması, tanısında I-FABP'nin kullanılabilir bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde bu amaçla yapılan spesifik bir çalışma mevcut değildir. Bizim bu çalışmadaki amacımız akut apandisit tanısında serum I-FABP düzeyinin kullanılabilirliğini tespit etmek, kan lökosit sayısı, CRP ve prokalsitonin değerleri ile I-FABP düzeyini karşılaştırarak, akut apandisit tanısında bu biyobelirtecine klinisyene katkısının olup olmayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. TARİHÇE

Apendisit kelimesi Latince kökenli olup apendiksin inflamasyonu anlamına gelir. Çok erken dönemlerde yapılan anatomik çalışmalarda apendiksten bahsedilmemiştir; bunun çalışmaların muhtemelen apendiksi olmayan hayvanlar üzerinde yapılmış olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. 1492 yılında Leonardo Da Vinci tarafından yapılan anatomik çizimlerde apendiks açıkça tasvir edilmiş; ancak bu çizimler 18. yüzyıla kadar yayımlanmamıştır. Apendiksin ilk resmi tanımı 1521 yılında İtalyan anatomist Berengario da Capri tarafından yapılmış ve çekumun sonunda bulunan boş küçük kavite olarak tariflenmiştir. 1543 yılında anatomist Andreas Vesalius “De Humanis Corporis Fabrica” adlı eserinde en iyi ilk çizimsel tasvirini yapmıştır (16).

Apendiks hastalığı ile ilgili ilk yazılı açıklamalar 1544’te Jean Fernel ve 1652’de Von Hilden tarafından yayımlanmıştır. 1711’de Lorenz Heister, yeni idam edilen bir suçluya yaptığı otopside delinmiş apendikse bitişik apse olduğunu görmüş ve apendiks hastalığının ilk anlaşılır tanımını yapmıştır (16). 1759’da Parisli cerrah Mestivier, sağ alt kadran apsesinin cerrahi drenajından kısa bir süre sonra ölen 45 yaşındaki erkek hastaya yaptığı otopside, hastalığın kaynağının yabancı bir cisimle tıkanması sonrası perfore olan apendiks olduğunu göstermiştir (17). 1827’de dönemin baş cerrahı Guillaume Dupuytren, apendiksi sağ alt kadran inflamatuvar hastalığının nedeni olarak tanımamış, hastalığın çekum içinde veya çevresinde başladığını öne sürmüştü ve “Tiflitis, Peritiflitis” terimleri kullanılmaya başlanmıştır (16). Ancak 1886’da patolog Dr. Reginald H. Fitz’in sağ alt kadranın çoğu inflamatuvar hastalığının apendikte başladığını açıklamasıyla, apandisit terimi ilk kez kullanılmaya başlanmıştır. Fitz, hastalığın klinik özelliklerini açıkça tanımlamış ve tedavisinde apendiksin erken dönemde cerrahi olarak çıkarılması gerektiğini öne sürmüştür (18).

İlk apendektomi 1735’de Claudius Amyand tarafından inguinal herni operasyonu sırasında yapılmıştır. Sağ skrotal hernisi ve fekal fistülü olan 11 yaşındaki erkek çocuğun operasyonunda, herni kesesi içinde delinmiş apendiksi

görmüş ve bağlayıp çıkarmıştır. Günümüzde de apendiksın inguinal herni kesesi içinde bulunması “Amyand herni” olarak adlandırılmaktadır (17). 1880’li yılların ilk yarısında bazı cerrahlar tarafından apendektomiler yapılmış olsa da, apandisit tedavisi için yapılan ilk apendektominin raporu 1886’da Richard J. Hall tarafından yayınlanmıştır (16). Apendektomi için çeşitli cerrahi teknikler kullanılmış olup, ilk kullanılan teknik orta hat vertikal insizyon tekniğidir (16). 1889’da Charles McBurney günümüzde de kendi adıyla anılan insizyon yöntemini tanımlamış ve 1894’de “Annals of Surgery”de yayınlanmıştır (18).

Apandisit tedavisi için erken operasyon önerileri hızla kabul görse de ameliyat sonrası dönemde özellikle yaygın peritonitli hastalarda mortalite oranları yüksek seyretmiştir. Patofizyolojinin daha iyi anlaşılması, genel anestezi ve asepsi uygulamalarındaki gelişmeler, 1940’larda antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması, tedavisine ve komplikasyonların önlenmesine önemli katkı sağlamış ve mortalite oranları azalmıştır (19). 1988’de Kurt Seem ve arkadaşları tarafından laparoskopik apendektomi gerçekleştirilmiş ve bu tekniğin yaygın olarak kullanılmasıyla morbidite oranlarında da azalma görülmüştür (18).

2. 2. EMBRİYOLOJİ

Apendiks vermiciformis’in gelişimi orta barsağın (*midgut*) gelişimi ile yakın ilişkilidir. Orta barsağın kaudal kısmında çekum ve apendiksın öncüsü olan çekal tomurcuk belirir. Embriyolojik yaşamın sekizinci haftasında apendiks görünür hale gelir. Fetal periodun başında abdomenin sağ alt kadranda bulunan çekum, asendan kolonun gelişimi ile fetal hayatın sonuna doğru sağ iliak fossaya itilir. Erken intrauterin hayatta ince tüp şeklinde olan çekum, geç fetal ve doğum sonrası dönemlerde laterale doğru büyümeye devam ettikçe genişler ve apendiksın mediale itilmesine neden olur. Fetal dönemde uzamaya devam eden apendiks, doğum sonrası dönemde çekumun distal ucundan kaynaklanan nispeten uzun, solucan şeklinde tübüler bir yapı şeklinde görünür (20).

2. 3. HİSTOLOJİ

Apendiks histolojisi kolon ile benzerdir. Duvarı içten dışa doğru: mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve seroza tabakalarından oluşur. Mukoza da içten dışa doğru: epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza tabakalarından oluşur. Mukozal yüzey epitelinde basit kolumnar hücreler, enterositler, goblet hücreleri ve membranöz hücreler bulunur. Epitelin invajinasyonları ile enteroendokrin hücreler içeren kriptler oluşur (21). Mukozanın orta tabakasında lamina propria bulunur. Bağ dokusu hücreleri, nöroendokrin hücreler ve lenfoid dokudan zengindir. Lenf foliküllerindeki lenfoid ve plazma hücreleri immünglobulin salgılayarak immünolojik fonksiyon gösterir. Lenfoid doku doğumdan iki hafta sonra belirmeye başlar. Miktarı ilk dekatta en yüksektir, yaşla birlikte azalır. Lamina proprianın altında ince fibromusküler bant şeklinde olan muskularis mukoza tabakası bulunur. Submukozada bağ dokusu hücreleri, lenfoid hücreler, kan ve lenf damarları, nöral yapılar bulunur. Muskularis eksterna (propria) içte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki ayrı düz kas tabakasından oluşur. İki kas tabakasının arasında miyenterik (Auerbach) pleksus yer alır. Kas tabakasının dışında tek katlı kübik mezotelyal hücreler ve ince fibröz banttıan oluşan seroza bulunur (22).

2. 4. ANATOMİ

Apendiks vermiformis, karın sağ alt kadranda, çekumun posteromedialinde ileoçekal valvin 2 cm(santimetre) altından köken alan, serbest ucu kör sonlanan dar bir tübüler yapıdır (23). Uzunluğu 1-25 cm arasında değişip ortalama 5-10 cm'dir. Çekuma bağlı olan ve üç *taenia coli*'nin birleşme yerinde bulunan tabanının yeri değişmezken; serbest ucu farklı lokalizasyonlarda yerleşebilir. En yaygın olarak tanımlanan lokalizasyonlar pelvik, retroçekal, parakolik, preileal ve postilealdir (20).

Apendiksin kanlanmasını süperior mezenterik arterden çıkan ileokolik arterin bir dalı olan apendiküler arter sağlar (23). Venöz drenajını ileokolik ve sağ kolik ven; lenfatik drenajını ise ileokolik lenf nodları sağlar (21).

Apendiksin sempatik innervasyonu süperior mezenterik pleksus aracılığıyla olurken; parasempatik innervasyonu vagus siniri aracılığıylaadır. Duysal sinirleri sempatik sinirler ile seyrederek onuncu torasik seviyede (T10) omuriliğe girer (24).

2. 5. FİZYOLOJİ

Geçmişte *apendiks vermiformis*, barsağın rudimenter bir parçası olarak görülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar intestinal immün sistemin gelişmesi ve korunmasındaki immünolojik önemini ortaya koymuş ve intestinal flora ile önemli bir etkileşime sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle hastalık durumlarında intestinal flora için güvenli bir sığınak olduğu ve hastalıktan sonra barsağın kommensal bakterilerle yeniden kolonize edilmesiyle iyileşmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir (22). Apendiksin yoğun olarak içerdiği lenf nodlarında bulunan hücreler özellikle immünglobulin A salgılayarak intestinal immüniteye (Gut Associated Lymphoid Tissue-GALT) katkıda bulunur (25).

2. 6. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Apendisit, *apendiks vermiformisin* inflamasyonudur. Dünya çapında akut karın ağrısının en yaygın nedenlerinden ve akut abdominal cerrahinin en sık endikasyonlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde yıllık insidansı 90-100/100.000'dir. Yaşam boyu risk %7-8'dir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte insidansı 2. ve 3. dekatta pik yapar (1). Gebelikte en sık obstetrik olmayan cerrahi acil durumdur ve insidansı 10.000 gebelikte 6,3'tür. Genellikle birinci ve ikinci trimesterde görülür (26). Apendektomi dünyada en sık gerçekleştirilen cerrahi prosedürlerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde akut apandisit (AA) için yılda 300.000'den fazla apendektomi yapılmaktadır (27). Negatif apendektomi oranları erkeklerde %12,4, kadınlarda %33,3 olarak bildirilmiştir olup geriatrik hasta grubunda daha yüksek seyredilmektedir (8).

Apendisit için risk faktörleri arasında beyaz etnik köken, erkek cinsiyet ve genç yaş bulunmaktadır. Erkeklerde apandisit riski artmış olsa da (erkek: kadın oranı 1,4:1) kadınların apendektomi oranı yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Bu durum kadınların sıklıkla apandisiti taklit eden jinekolojik durumları ile ilişkilidir (6).

2. 7. ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

AA etyopatogenezinde birçok faktörün rol aldığı bilinmektedir. En sık tetikleyici faktörün direkt luminal obstrüksiyon olduğu düşünülmektedir. Obstrüksiyonun nedenleri arasında fekalit, apendikolit, lenfoid hiperplazi, safra taşı, yabancı cisim, tümör ve parazitler bulunur. Gençlerde lenfoid folliküler hiperplazi en sık sebeptir, daha ileri yaşlarda fekalit ve neoplaziler sık görülür. Bazı vakalarda ise yapılan görüntüleme teknikleri ve patoloji çalışmalarında obstrüksiyon kaynağı bulunamamıştır (1,6).

AA'nın diğer etiyolojik nedenleri arasında enfeksiyöz ajanlar, beslenme alışkanlıkları, genetik ve çevresel faktörlerin olduğu düşünülmektedir. Birkaç enfeksiyöz ajanın apandisit tetiklediği ya da bununla ilişkili olduğu bilinmesine rağmen spesifik nedenlerin tamamı bilinmemektedir (1). Tanımlanmış bir gen olmamasına rağmen, pozitif aile öyküsü 3 kat artmış apandisit riski ile ilişkilidir (28).

Apendiks lümeninin obstrüksiyonu sonrası devam eden mukozal sekresyon ve bakteriyel proliferasyon luminal distansiyona neden olur. İntraluminal basınç apendiks duvarındaki kapiller basıncını aşınca lenfatik dolaşım ve venöz dönüş bozulur. Duvar konjesyonu ve ödemi arteriyel perfüzyon bozukluğuna neden olur. Sonuçta oluşan iskemi ve inflamasyon, bakteriyel invazyona zemin hazırlar (29). Erken dönemde aerobik bakteriler baskınken, ilerleyen dönemde mikst enfeksiyon daha yaygındır. En sık izole edilen bakteriler *Escherichia coli* ve *Bacteriodes fragilis* (30). Apendiks duvarını invaze eden bakteriler, çevre dokulara (peritoneal, ileoçekal, pelvik) uzanan transmural inflamasyona neden olur. Süreç ilerledikçe apendikte nekroz ve sonrasında perforasyon oluşur. Enterik içeriğin periton içerisine salınması lokalize apse formasyonu veya diffüz peritonit ile sonuçlanır. İnflamasyonun başlangıcından perforasyona kadar geçen süre oldukça değişkendir (6).

2. 8. SINIFLANDIRMA

AA histopatolojik olarak basit (komplike olmayan-KOA) ve komplike apandisit (KA) olarak iki temel sınıfa ayrılır. Süpüratif ve flegmonöz olanlar basit;

gangrenöz, perfore veya apse geliştirmiş olanlar ise komplike olarak sınıflandırılır (1).

Süpüratif ve flegmonöz apandisitte transmural inflamasyon bulunur ve nekroz yoktur. Gangrenöz apandisitte ise transmural inflamasyona nekroz eşlik eder. Klinik önemi perforasyon riskinde artış ile ilişkili olmasıdır. Perfore apandisitte ise gangrenöz nekroza eşlik eden duvar perforasyonu bulunur. Pelvik ya da abdominal apse, fizik muayene sırasında ele gelen kitle ile karakterize olabilirken; preoperatif görüntüleme teknikleri ile ya da cerrahi operasyon sırasında da tespit edilebilir. Perforasyon eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Perforasyon ve apsenin klinik önemi perioperatif komplikasyon riskinde artış ile ilişkili olmasıdır (1).

Hasta yönetimi ve tedavinin planlanmasında hastalığın sınıflandırılması önemlidir (1).

2. 9. KLİNİK ÖZELLİKLER

2. 9. 1. Belirti ve Bulgular

AA'lı hastaların en sık başvuru şikâyeti karın ağrısıdır. Santral karın bölgesinde başlayan kolik tarzda ağrıyı takiben, 24 saat içinde ağrının sağ iliak fossaya migrasyonu ve eşlik eden bulantı tipik klinik prezentasyonunu oluşturur. McBurney noktası apandisitte klasik olarak maksimal hassasiyet noktasını temsil eder. Ancak bu tipik prezentasyon hastaların %50'sinden azında görülür. Başlangıçta görülen periumblikal ağrı orta barsağın visseral innervasyonundan kaynaklanır. İnflamatuvar süreç ilerledikçe somatik olarak innerve edilen parietal peritonun irritasyonuna bağlı, ağrı sağ alt kadranda lokalize olur. İştahsızlık ve bulantı sık olup, kusma nadiren görülür. Bulantı tipik olarak ağrıdan sonra meydana gelir. İshal, kabızlık ve geç komplikasyon olarak barsak obstrüksiyonu görülebilir. Apendiksin üriner trakta yakınlığı nedeniyle dizüri, hematüri ve yan ağrısı oluşabilir (31).

Apendiks lokalizasyonundaki anatomik varyasyon nedeniyle inflamatuvar sürece dâhil olan çevre yapılar değiştikçe hastaların klinik prezentasyonu da değişkenlik gösterir. Bu durum da genellikle apandisitinin klinik teşhisinde güçlük yaratır. Örneğın; retroçekal apandisit sağ yan ağrısı ile prezente olurken, aşırı uzun apendiks sol alt kadrana kadar uzanarak burada ağrıya sebep olabilir. Kolonun

malrotasyonuna bağlı apendiks transpozisyonu sol üst kadrana ağrısına neden olabilir. Gebelerde büyüyen uterusu bağlı karın içi organların yer değiştirmesi sonucunda sağ üst kadrana ağrısı görülebilir (31).

Ağrıyı artıran ve azaltan faktörler tanı koymaya yardımcı olabilir. Derin inspirasyonla artan ağrı peritoneal irritasyon göstergesidir. Hasta, hastaneye araç ile geliş sırasında yolda özellikle kasilerden geçerken ağrısının arttığını belirtebilir (32). Apendisit patofizyolojisi ilerleyici bir süreç olduğundan, tipik olarak perforasyon gerçekleşinceye kadar hastanın belirtileri hastalığın seyri boyunca sürekli kötüleşir. Perforasyon sonucunda lümen içi distansiyonun azalması, sıklıkla ağrıda ani azalma ile sonuçlanır. Ancak sonrasında gelişen peritonit nedeni ile ağrı tekrar artar (6).

2. 9. 2. Fizik Muayene

Viseral organlar somatik ağrı lifleri ile innerve edilmediğinden, AA'nın erken döneminde fizik muayene bulguları belirgin değildir. Bu dönemde düşük dereceli ateş görülebilir. İnflamasyon ilerledikçe, apendiks üzerindeki parietal peritonun tutulumu, sağ alt kadranda lokalize hassasiyete neden olur ve yüksek dereceli ateş (>38,3 °C/101 F) ortaya çıkar. Peritoneal irritasyon göstergesi olan karın muayenesinde istemsiz defans ve rebound hassasiyeti tespit edilir. Retroçekal apendiksi olanlarda, apendiks ön parietal periton ile temas etmediğı için sağ alt kadrana hassasiyeti görülmezken, kostovertebral açısı hassasiyeti görülebilir (33).

Tanıyı kolaylaştırmak için fizik muayeneye ilişkin çeşitli bulgular tanımlanmıştır ancak duyarlılık ve özgüllüklerindeki geniş varyasyon nedeniyle ayırıcı tanıyı genişletmek veya daraltmak için dikkatli bir şekilde kullanılmaları önerilir. Apendisit tanısını kesin olarak doğrulayan fizik muayene bulgusu yoktur (33).

Yaygın olarak tanımlanan fizik muayene bulguları:

McBurney noktası hassasiyeti: *Spina iliaca anterior superior (SIAS)* ile umblikus arasında çizilen hayali çizginin SIAS'a yakın 1/3'lük kısmına uygulanan derin palpasyonla ağrının ortaya çıkması olarak tanımlanır (34).

Psoas bulgusu: Retroçekal apendiks ile ilişkilidir. Sol yan pozisyonda yatan hastada saę kałanın pasif ekstansiyonu ile inflame apendiks psoas kasına temas eder ve saę alt kadranda ağrı meydana gelir (34).

Rovsing bulgusu: Sol alt kadranın palpasyonu ile sağ alt kadranda ağrı oluşmasıdır. İndirekt hassasiyet olarak da adlandırılır ve sağ tarafa lokalize peritonun irritasyonunu gösterir (31).

Obturator bulgusu: Pelvik apendiks ile ilişkilidir. Sağ kalça ve dizin pasif fleksiyonu sonrası sağ kalçanın internal rotasyona getirilmesi ile inflame apendiksin sağ obturator internus kasına teması nedeniyle sağ alt kadranda ağrı meydana gelmesidir (33).

Topuk testi (“Hill drop sign”): Ayak parmak uçları üzerinde yükselip topukları üzerine düşen hastada, inflame apendiksin karın duvarına ya da diğer organlara çarpması nedeniyle sağ alt kadranda ağrı oluşmasıdır (35).

2. 10. TANI

AA büyük ölçüde klinik bir tanıdır. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene tanıda en önemli parametrelerdir. Ancak hastaların önemli bir kısmında atipik klinik belirti ve bulgular görülmektedir. Bu durumda laboratuvar ve görüntüleme bulguları önem kazanır. Bununla birlikte günümüzde laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen apandisit tanısında halen zorlanılmaktadır. Atlanılmış ya da yanlış konulmuş tanı kötü klinik sonuçlara ve gereksiz cerrahi operasyonlara neden olabilir. Bu nedenle akut travmatik olmayan karın ağrısı ile başvuran ve geçirilmiş apendektomi öyküsü olmayan her hastada apandisit olası tanıları arasında düşünülmelidir (36).

2. 10. 1. Laboratuvar Testleri

AA tanısının kesin olarak konulmasını ya da dışlanmasını sağlayacak özgül bir laboratuvar testi yoktur. Biyobelirteçler özellikle çocuklar, fertil yaştaki kadınlar ve yaşlılar gibi tanının daha zor olduğu hasta gruplarında anamnez ve fizik muayeneyi desteklemek için kullanılır (1).

Beyaz küre (white blood cell-WBC) sayısında artış inflamasyonun en erken belirteci olabilir. Akut apandisitli hastaların çoğunda ılımlı lökositoz ($WBC > 10.000/mm^3$) ve nötrofil hakimiyeti görülür (37). Hastaların %10'unda beyaz küre sayısı normaldir. Gangrenöz ve perfore apandisitlerde daha yüksek lökosit sayısı görülebilmekle birlikte basit ve komplike apandisit ayırımında kullanımı önerilmemektedir (38).

C-reaktif protein (CRP), karaciğerde sentezlenen spesifik olmayan bir inflamatuvar biyobelirteçtir. AA'nın tanısında veya dışlanmasında zayıf prediktif değere sahiptir. 8-10 mg/L üzerindeki CRP'nin duyarlılığı %65-85, özgüllüğü %32-87'dir. Tek başına CRP yüksekliğinin akut apandisit tanısındaki anlamı zayıfken, lökositoz ile kombine edildiğinde anlamı artar. Bazı çalışmalar CRP'nin apandisit şiddetini ve komplikasyon olasılığını tahmin etmek için yararlı olabileceğini göstermektedir (39).

AA'lı hastaların yarısına yakın bir kısmında yapılan idrar tetkikinde mikroskopik hematüri ve piyüri görülebilmektedir. Bu durum, inflame apendiksin üretere temas etmesi sonrası oluşan üreteral inflamasyondan kaynaklanır (31).

Üreme çağındaki karın ağrısı olan her kadın hastada ektopik veya heterotopik gebeliğin dışlanması için Beta-HCG (Human Chorionic Gonadotropin) testi yapılması önerilir (6).

2. 10. 2. Skorlama Sistemleri

AA için her bir klinik belirtinin tek başına zayıf bir prediktif değeri vardır. Bununla birlikte kombinasyon halinde prediktif yetenekleri mükemmel derecede doğru olmasa da çok daha güçlüdür. Bunun sonucunda, amacı akut apandisit için düşük, orta ve yüksek riskli hastaları tanımlamak olan birkaç klinik risk skorlama sistemi geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanı Alvarado skorlama sistemidir. Sık kullanılmayan diğer skorlama sistemleri ise Ohmann, Ripasa, Eskelinen, Tzanakis, Lintula ve AIR (Appendicitis Inflammatory Response)'dir (31).

Alvarado skoru 1986 yılında Alvarado tarafından geliştirilmiştir. 8 parametre üzerinden toplam 10 puan ile değerlendirilir. 1994 yılında önerilen ve günümüzde de tercih edilen Modifiye Alvarado skorunda ise nötrofil sayısındaki sola kayma parametresi çıkarılmış olup, 7 parametre üzerinden toplam 9 puan ile değerlendirme yapılmaktadır (tablo 2. 1.) (40).

Tablo 2. 1. Alvarado Skorlama Sistemi

Klinik özellikler + Laboratuvar bulguları	Skor
Ağrının sağ alt kadrana migrasyonu	1
İştahsızlık	1
Bulantı/kusma	1
Sağ alt kadranda hassasiyet	2
Sağ alt kadranda rebound	1
Ateş $\geq 37,3$ °C	1
Lökositoz (WBC > 10.000/mm ³)	2
Periferik yaymada sola kayma	1
Toplam	10

Alvarado skorlama sistemine göre toplam puanı 1-4 olan hastalar AA için düşük riskli, 5-6 puan orta riskli ve 7-10 puan yüksek riskli olarak kabul edilir. Modifiye Alvarado skorlama sisteminde ise 1-4 puan düşük riskli, 5-9 puan şüpheli ya da muhtemel apandisit olarak kabul edilir (40).

2. 10. 3. Görüntüleme Yöntemleri

Klinik bulgulara göre apandisitten şüphelenilen erişkinler ve pediatrik hastalarda görüntüleme yapmadan önce erken cerrahi konsültasyon yapılması önerilmektedir. Klasik klinik prezentasyonu olanlarda görüntüleme kararının cerraha bırakılması önerilir. Ancak günümüzde sadece klinik özelliklere dayanılarak nadiren apendektomi yapılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda negatif apendektomi oranları görüntüleme yöntemleri kullanıldığında daha düşük bulunmuştur (41).

2. 10. 3. 1. Direk Grafiler: Apandisitli hastaların çoğunda düz karın grafileri anormaldir. Apendikte fekalit, terminal ileumda, çekumda ya da asendan kolonda paralitik ileusa işaret eden hava-sıvı seviyeleri, çekal gölgenin kaybı, sağda psoas gölgesinin kaybı, sağ sakroiliak eklem üzerinde yumuşak doku yoğunluğunda artma, intraperitoneal serbest hava ya da sıvı varlığı apandisiti düşündüren grafi bulgularıdır. Hastaların %13-22'sinde abdominal grafide kalsifiye apendikolit görülür (36).

2. 10. 3. 2. Ultrasonografi (USG): Kademeli kompresyon USG'si AA'nın tanısal değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme aracıdır. Güvenli, hızlı, iyi tolere edilen ve uygun maliyetli bir yöntemdir. Çocuklarda, gebe kadınlarda ve obez olmayan yetişkinlerde ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılması önerilmektedir (42).

Normal bir apendiks USG probu ile komprese edilebilir olmalı ve maksimum çapı 6 mm'yi geçmemelidir. AA ile yüksek ilişkili olan USG bulguları; çapı 6 mm üzerinde olan genişlemiş ve komprese edilemeyen apendiks, çevresindeki yağ dokusunda inflamasyona bağlı ekojenite artışı, sağ alt kadranda veya apendiks çevresinde sıvı varlığı ve apendikolittir. Doppler USG hiperemiye gösterebilir. İnflamasyon apendiks distalinde belirgin veya lokalize olabilir; bu nedenle tüm uzunluğunun görüntülenmesi önemlidir (43).

USG'nin apandisit teşhis etme yeteneği üzerine yapılan bir çalışmada duyarlılığı %71-81, özgüllüğü %94-97 olarak bildirilmiştir (5). USG'nin avantajları arasında; hızlı ve kolay ulaşılabilir olması, yatak başında yapılabilmesi, tekrarlanabilir olması, iyonize radyasyon içermemesi ve kontrast madde gerektirmemesi bulunur. Dezavantajları ise; tanısal doğruluğunun BT'ye göre daha düşük olması, operatöre bağımlı olması, retroçekal apendiks gibi atipik yerleşimlerin görüntülenememesi, hasta kooperasyonu gerektirmesi, bağırsak gazı, gravid uterus ve kalın karın duvarının görüntülenmeyi zorlaştırmasıdır (36).

2. 10. 3. 3. Bilgisayarlı Tomografi (BT): AA tanısı şüpheli olan erişkin erkek ve gebe olmayan kadınlarda abdominopelvik BT düşünülmelidir. Amerikan Radyoloji Koleji (American College of Radiology), çocuklarda sağ alt kadranda ağrısında ilk tercih görüntüleme yönteminin USG olmasına rağmen, şüpheli apandisit için, tanısal doğruluğu en yüksek olan yöntemin BT olduğunu belirtmektedir (44). Genel duyarlılığı %92-97 ve özgüllüğü %94-97 olup USG'den yüksektir (5).

Tipik BT bulguları; çapı 6 mm üzerinde olan genişlemiş apendiks, duvar kalınlığının 2 mm üzerinde olup artması, çevre yağ doku ve mezenterde inflamasyonu gösteren ekojenite artışı ve apendikolittir. Perforasyon ve apse formasyonu gibi komplikasyonlar da görüntülenebilir (45). Bazı hastalarda apendiks

görüntülenemeyebilir; bu durumda sağ alt kadranda inflamasyon bulguları da görülmezse apandisit olasılığı son derece düşüktür. Bununla birlikte karın içi yağ oranı düşük olan hastalarda inflamasyonun ikincil bulguları görülemeyebilir ve BT yanlış negatif olarak yorumlanabilir. Apendiksin distal ucu ile sınırlı obstrüksiyon ve inflamasyonda da BT bulguları belirgin olmayabilir (46).

BT, çoğu hastanede bulunabilen hızlı bir görüntüleme yöntemidir. Operatöre bağlı olmaması, çoğu radyolog, cerrah ve acil hekimi tarafından yorumlanabilmesi, olası diğer tanıların tespit edilebilme oranının yüksek olması diğer avantajlarıdır. En önemli dezavantajı iyonize radyasyon içermesidir. Özellikle fetüs ve çocuklar, hücre gelişiminin hızlı olması ve genetik mutasyonların ortaya çıkması için artan inkübasyon süreleri nedeniyle daha yüksek risk altındadır. Bu nedenle apandisit tanısı için düşük doz BT protokolleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır ve yapılan çalışmalarda negatif apendektomi oranlarında artış saptanmamıştır (44).

2. 10. 3. 4. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG): Akut karın ağrısının değerlendirilmesindeki rolü sınırlı olmakla birlikte, mevcut kanıtlar çocuklarda ve gebe kadınlarda USG ile tanı konulamadığı durumlarda MRG kullanımını desteklemektedir. MRG, iyonize radyasyonu kullanmama ve uygulayıcıya bağımlı olmama avantajlarına sahiptir. Tanısal doğruluğu USG'den daha iyidir ve BT ile kıyaslanabilir düzeydedir (47). Tanısal doğruluğu artırmak için intravenöz ya da enterik kontrast uygulanabilir. Gebe kadınlarda fetüs üzerindeki potansiyel zararlı etkileri nedeniyle intravenöz gadolinyum kontrast kullanılmamalıdır. Enterik kontrast, radyoloğun kararına bağlı olarak veya kurumsal protokol uyarınca kullanılabilir. Gadolinyum böbrek yetmezliği olan hastalarda da kullanılmamalıdır (48).

MRG, ulaşılabilirliğin sınırlı olması, yüksek maliyet, görüntü elde etmek için gereken sürede artış, yorumlama için deneyimli radyolog veya cerrah gerektirmesi dezavantajlarına sahiptir. Kardiyak pacemaker veya metalik cerrahi implantı olan hastalarda da kontrendikedir (6).

2. 10. 3. 5. Tanısal Laparoskopisi: AA için klinik şüphesi yüksek olan ancak görüntüleme yöntemleri negatif ya da tanısal olmayan hastalarda cerrahi eksplorasyon gerekebilir (49).

2. 11. AYIRICI TANI

Apendisite benzer klinik belirti ve bulguları olan birçok inflamatuvar ve enfeksiyöz durum vardır. Atipik prezentasyonlar göz önünde bulundurulduğunda AA, sadece sağ alt kadranda ağrısı olanlarda değil, karın ağrısı ile başvuran tüm hastalarda düşünülmelidir (6).

AA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar (50):

A) Gastrointestinal sistem ile ilgili hastalıklar:

1. Çekal divertikülit
2. Meckel divertikülüti
3. Çekal volvulus
4. Kolit
5. Terminal ileit
6. İntestinal obstrüksiyon
7. İntestinal perforasyon
8. Crohn hastalığı
9. Ülseratif kolit
10. Epiploik apendajit
11. Fonksiyonel karın ağrısı
12. İnkarsere inguinal herni
13. İnterabdominal apse
14. İntussusepsiyon
15. Mezenterik lenfadenit

B) Genitoüriner sistem ile ilgili hastalıklar:

1. Ektopik/ Heterotopik gebelik
2. Ovaryen torsiyon
3. Ovaryen ven trombozu
4. Piyelonefrit
5. Renal kolik
6. Tubaovaryen apse/ Salpenjit
7. Testis torsiyonu
8. Epididimit/ Orşit
9. Pelvik inflamatuvar hastalık

10. Mittelschmerz
11. Over ksit rüptürü
12. Endometriozis

C) Kas-iskelet sistemi ile ilgili hastalıklar:

1. Abdominal duvar/ rektus kılıf hematomu
2. Psoas apsesi/ hematomu

2. 12. TEDAVİ

Acil serviste AA ön tanısı konulan hastalarda acil cerrahi konsültasyon gerekir. Operatif gecikmeyi önlemek için hastanın oral alımı durdurulmalıdır. Hidrasyonu sürdürmek ve hipotansif hastaları desteklemek için intravenöz kristaloid sıvılar uygulanmalıdır. Bulantısı olan hastalara parenteral antiemetik verilmelidir (6,50). Ağrısı olan hastalara parenteral opioidler ile analjezi yapılabilir. Literatürde opioid analjeziklerin akut batın durumunda, hastanın karın muayenesini olumsuz etkilemediğini destekleyen birçok çalışma mevcuttur (51).

Sistemik enfeksiyon ya da peritonit belirti ve bulguları olan hastalara antibiyotik başlanmalıdır. Antibiyotik seçimi gram negatif ve anaerobik mikroorganizmaları kapsayacak şekilde geniş spektrumlu olmalıdır. Perfore olmayan apandisitte Siprofloksasin-Metronidazol veya Seftriakson-Metronidazol ile kombinasyon tedavisi ya da Ampisilin-Sulbaktam ile monoterapi yapılabilir. Perfore apandisitte Piperasilin-Tazobaktam, Sefepim ya da İmipenem-Silastatin gibi daha geniş spektrumlu antibiyotikler önerilmektedir (52).

AA'da altın standart ve kesin tedavi yöntemi cerrahidir. Son yıllarda KOA'nın tedavisinde antibiyotik kullanımı ile konservatif tedavi yaklaşımı gündeme gelse de mevcut kanıtların yetersiz olması sebebiyle rutin kullanımı önerilmemektedir (53). Nonoperatif yaklaşım düşük riskli KOA'lı bazı hastalarda, cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahiye reddeden hastalarda bir seçenek olabilir (54). Başarısız konservatif yönetim ile ilişkili özellikler arasında fekalit, apse, tümör veya sıvı koleksiyonu varlığı ve apandiks çapının 1,1 cm'den fazla olması bulunmaktadır. Bu özelliklerden herhangi birine sahip hastalarda cerrahi tedavinin tercih edilmesi önerilir (55).

Apendiksin cerrahi olarak çıkarılması kararı verildiğinde, KOA'da tanı konulduktan sonra 12 saate kadar ameliyatın ertelenmesinin kabul edilebilir olduğu ve daha kötü sonuçlara yol açmadığı gösterilmiştir (56). Buna rağmen perforasyon olmayan stabil hastalarda 12 saat içinde cerrahi önerilmektedir. Apendektominin 48 saatten fazla geciktirilmesinin cerrahi alan enfeksiyonları ve diğer komplikasyonlarda artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (57).

KA'nın yönetim hastanın stabilitesine, serbest perforasyon olup olmamasına ve görüntüleme çalışmalarında apse bulunup bulunmamasına bağlıdır. Apendiksin serbest perforasyonu püye ve fekal materyalin intraperitoneal alana yayılmasına ve jeneralize peritonite neden olabilir. Sepsis veya hemodinamik instabilite oluşabilir. Bu hastalarda operasyon öncesi resüsitasyon, acil apendektomi, periton boşluğunun drenajı ve irrigasyonu yapılmalıdır. Apendektomi açık veya laparoskopik olarak yapılabilir. Apendiks apsesi olan hastalar intravenöz antibiyotik ve perkütan apse drenajı ile tedavi edilebilir. Perkütan drenaja uygun olmayan apselerde acil apendektomi gerekir (58).

Sağ alt kadranda lokalize semptomları olan, serbest perforasyon veya jeneralize peritoniti olmayan perforasyonlu apandisitli stabil hastalar, acil cerrahi yerine başlangıçta nonoperatif olarak tedavi edilebilir (58). Uzun süreli semptomu veya apse oluşumu olan hastalarda acil cerrahi, yoğun adezyon ve inflamasyon nedeniyle artan morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Bu koşullar altında yapılan apendektomi sıklıkla geniş çaplı diseksiyon gerektirir ve bitişik yapıların yaralanmasına neden olabilir. Postoperatif apse ve enterokutanöz fistül gibi komplikasyonlar oluşabilir. Bu hastaların çoğu lokal inflamasyonun azalmasını sağlayan nonoperatif tedaviye iyi yanıt verir. Yapılan çalışmalar apseli perforasyonlu apandisitte, başlangıçtaki nonoperatif tedavinin acil cerrahi ile karşılaştırıldığında daha az komplikasyon, benzer hastanede kalış ve antibiyotik kullanım süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (59).

Nonoperatif tedavi, intravenöz antibiyotik ve sıvıların yanı sıra bağırsak istirahati ve perkütan apse drenajını içerir. Bu süre zarfında hastalar hastanede yakından izlenmelidir. Persistan ağrı, ateş, lökositoz, bağırsak obstrüksiyonu veya sepsis gelişmesi durumunda acil kurtarma apendektomisi gerekir. Konservatif tedavi ile klinik parametreleri normale dönen hastalara apendiks neoplazmını da dışlamak amacıyla 6-8 hafta sonra apendektomi önerilir (interval apendektomi) (60).

Apendektomi açık ya da laparoskopik teknik ile yapılabilir. Açık cerrahinin avantajları; intraabdominal apse oluşma riski daha az, daha ucuz ve ameliyat süresinin daha kısa olmasıdır. Dezavantajları ise yara yeri enfeksiyon riskinin ve postoperatif ağrının daha fazla olmasıdır. Laparoskopik cerrahinin avantajları; yara yeri enfeksiyon riskinin, postoperatif ağrının ve hastanede kalış süresinin daha az olmasıdır. Dezavantajları ise toplam komplikasyon oranının daha yüksek, intraabdominal apse oluşma riskinin daha fazla ve daha pahalı olmasıdır (61).

2. 13. MORBİDİTE VE MORTALİTE

AA ile ilişkili mortalite oranları düşüktür; ancak coğrafi bölgelere göre değişebilir. Gelişmiş ülkelerde mortalite oranı %0,09-0,24 iken; gelişmekte olan ülkelerde %1-4 olup daha yüksektir (1).

Apendektomi sonrası en sık görülen komplikasyonlar, basit yara yeri enfeksiyonundan (%3,3-10,3) intraabdominal apseye (%9,4) kadar uzanan spektrumda görülen cerrahi alan enfeksiyonlarıdır. Komplikasyonlar perfore apandisitli hastalarda daha sık görülürken KOA'lı hastalarda çok nadirdir. Postoperatif enfeksiyon insidansını en aza indirmek için kapsamlı irrigasyon yapılmalı ve geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır (1).

2. 14. REKÜRREN VE KRONİK APANDİSİT

2. 14. 1. Rekürren Apandisit

Konservatif tedavi edilen AA'lı hastaların %5-38'inde rekürrens görülür. İnterval apendektomi bu riski ortadan kaldırır.

Güçük apandisit; aşırı uzun bir güdük bırakılan inkomplet apendektomi ile ilişkili olup rekürren apandisit bir türüdür. Perfore apandisitlerde daha sık görülür. Güçük apandisit riskini azaltmak için apendikse, çekum ile olan bağlantı noktasından en fazla 0,5 cm uzaktan transeksiyon yapılmalı ve bir bütün olarak çıkarılmalıdır. Güçük apandisit tedavisi, açık veya laparoskopik olarak güdük rezeksiyonudur (62).

2. 14. 2. Kronik Apendisit

Apendiksin kronik inflamasyonu ya da fibrozisidir. Hastalarda aralıklı ya da devamlı olabilen uzun süreli (>7 gün) sağ alt kadranda ağrısı ve normal lökosit sayısı bulunur. Hastaların çoğunda apendektomi ile ağrı kesilir. Erişkin apendektomi materyallerinin %14-30'unda kronik apandisit görülürken; çocuklarda daha nadirdir (63).

2. 15. APENDİKS NEOPLAZMLARI

Apendiksin neoplazmaları nadirdir. Rutin apendektomilerin %1'inden azında görülür. Hastalar apandisit semptomları, batında palpabl kitle, intussusepsiyon, ürolojik semptomlar ile başvurabilir ya da abdominal görüntüleme veya başka bir amaçla yapılan laparatomide insidental olarak kitle saptanabilir. Apendiks neoplazmı olan hastalarda eş zamanlı AA de olması nadir değildir (64). Tanı, apendektomi materyalinin intraoperatif ya da patolojik olarak değerlendirilmesi ile konulur. En sık görülen apendiks tümörleri; karsinoid tümörler, adenokarsinom ve müsinöz neoplazmlardır (65).

2. 16. ÖZEL POPÜLASYONLAR

2. 16. 1. Geriatrik Hastalar

Geriatrik hasta grubu yaygın ağrı, ateş, bilinç değişikliği gibi daha özgül olmayan şikayetler ile başvurabilir. İnflamatuvar cevap zayıf olduğu için anamnez, klinik belirtiler ve fizik muayene silik olabilir. Atipik prezentasyon doğru ve erken tanı konulmasını etkileyip daha kötü prognoza neden olabilir. Bu nedenle geriatrik hasta grubunda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için tetkik eşiği düşük tutulmalı ve gözlem süresi uzatılmalıdır. Perforasyon oranları ve perforasyon sonrası morbidite ve mortalite daha fazladır (66).

2. 16. 2. Gebe Hastalar

AA gebelikte en sık görülen obstetrik olmayan cerrahi acil durumdur ve tanısız gecikme artan morbiditenin en büyük nedenidir. En sık ikinci trimesterde görülür. Büyüyen uterusu bağlı apendiksin yer değiştirmesi tanıyı zorlaştırabilir. Ancak çoğu vakada gebeliğin evresinden bağımsız olarak ağrı McBurney noktasına yakındır (67).

Gebelikte beyaz küre sayısındaki fizyolojik artış nedeniyle lökositozun tanısal değeri düşüktür. İlk tercih edilen görüntüleme yöntemi USG'dir. Abdominal USG tanısal değilse pelvik USG, BT ya da MRG düşünülebilir. En uygun görüntüleme yöntemini seçmek için cerrahi ve radyoloji konsültasyonu yapılmalıdır. İyonize radyasyonun teratojenik etkileri nedeniyle ilk trimesterde BT'den kaçınılmalıdır. İyotlu kontrast madde gebelikte güvenilirdir ancak intravenöz gadolinyumdan kaçınılmalıdır (67).

Gebede AA tanısı koyulduğunda tedavi cerrahidir. 20. haftanın altında laparoskopi güvenli iken, 3. trimesterde laparotomi tercih edilir (68).

2. 16. 3. Pediatrik Hastalar

Pediatric hastalarda özellikle şikâyetlerini yeterli olarak ifade edemeyenlerde tanı zordur. Fizik muayene, ebeveyn veya veliden alınan öykü ve yüksek şüphe indeksi doğru tanı için anahtardır. Pediatric görüntüleme USG ile başlamalıdır. Herhangi bir iyonize görüntüleme öncesinde erken cerrahi konsültasyon önerilmektedir (50).

2. 17. SERBEST YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLER (FATTY ACID BINDING PROTEINS-FABPs)

Doku hasarından sonra salınan ya da malign hücreler tarafından üretilen, genellikle biyokimyasal belirteç olarak adlandırılan hücresel proteinlerin, akut iskemi, inflamasyon, travma, kanser veya nörolojik bozukluklar gibi durumlara bağlı olarak gelişen doku hasarında plazmada görülmesi, hastaların yönetiminde gittikçe daha fazla ilgi görmektedir. Gelecek vaat eden protein biyobelirteçlerden birinin de FABP olduğu düşünülmektedir (11).

İnsan vücudunda yağ asitleri çeşitli ve dinamik fonksiyonlara sahiptir. Bunlar arasında hücre zarlarının önemli bileşenleri olan fosfolipidlerin ve kolesterol esterleri gibi kompleks lipidlerin yapısına katılması, metabolik regülasyon için sinyal bileşikleri olarak görev alması, özellikle karaciğer ve kas hücrelerinde oksidasyonu ile enerji üretimine katkı sağlaması, hücre büyümesi ve gen ekspresyonu, inflamasyon ve metabolik yollarda görev alması bulunur. Tüm bu fonksiyonları yerine getirebilmeleri, hücresel kompartmanlardaki lipid türleri arasında hassas bir dengenin sağlanmasına bağlıdır ve yağ asitlerinin dokular arasında ve hücreler içinde

taşınması gerekir. Sulu ortamda zayıf çözünürlükleri nedeniyle transportları için taşıyıcıya ihtiyaç duyarlar (69). Yağ asitlerinin geri dönüşümlü olarak ve kovalent olmayan bir şekilde bağlayabilen, böylece suda çözünürlüklerini büyük ölçüde artıran ve taşınmasını kolaylaştıran bir dizi spesifik protein tanımlanmıştır. Kan plazması ve interstisyel sıvıda yağ asitlerinin ana taşıyıcısı albumindir. Hücre içinde ise bu görev başlıca FABP'ler ile sağlanır (70). FABP'ler hücrelerdeki lipitleri koordine eden, ayrıca metabolik ve inflamatuvar yollarla güçlü bir şekilde bağlantılı olan hücre içi lipit taşıyıcılarıdır (71). Doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, ökazonoidler, retinoidler ve diğer lipitler gibi hidrofobik ligandları yüksek affinite ile reversibl olarak bağlayan moleküllerdir. Yağ asitlerinin transportu ve depolanmasında, kolesterol ve fosfolipid metabolizmasında, sinyal süreçleri ve enzim aktivitelerinin düzenlenmesinde, hücre büyümesi ve farklılaşmasında, lipit aracılı immün ve metabolik reaksiyonlarda rolü vardır. FABP'lerin primer fonksiyonu; serbest uzun zincirli yağ asitlerini bağlayarak hücreyi bunların istenmeyen ve potansiyel olarak öldürücü etkilerine karşı korumaktır (72).

FABP'ler özellikle aktif yağ asidi metabolizması olan dokularda bol miktarda olmak üzere hemen tüm dokularda eksprese edilir (70). Hücresel düzeyde biri plazma membranına yerleşik diğeri ise sitoplazmada bulunan iki ana FABP tipi bulunmaktadır. Plazmalemmal FABP 40-43 kDa, sitozolik FABP ise 12-15 kDa molekül ağırlığına sahip küçük proteinlerdir. Sitoplazmik FABP'ler ilk olarak 1972'de keşfedilmiştir. Keşfinden bu yana, ilk tanımlandıkları dokuya göre isimlendirilen 9 farklı tipi tanımlanmıştır ve her bir tip karakteristik doku dağılım paterni göstermektedir (73):

FABP1: Liver-type-FABP(L-FABP) (Karaciğer tipi)

FABP2: Intestinal-type-FABP(I-FABP) (İntestinal tip)

FABP3: Heart-type-FABP(H-FABP) (Kalp tipi)

FABP4: Adyoposite-type-FABP(A-FABP) (Adiposit tipi)

FABP5: Epidermal-type-FABP(E-FABP) (Epidermal tip)

FABP6: Ileal-type-FABP(II-FABP) (İleal tip)

FABP7: Brain-type-FABP(B-FABP) (Beyin tipi)

FABP8: Myelin-type-FABP(M-FABP) (Miyelin tipi)

FABP9: Testis-type-FABP(T-FABP) (Testis tipi)

Sitoplazmik FABP'ler hemen hemen tüm insan ve kemirgen dokularında tespit edilmiştir. Bu proteinler 126-137 aminoasit rezidüsü içerir ve %20-70'lik aminoasit dizisi homolojisi gösterir. Farklı FABP tiplerinin ortaya çıkması çoğunlukla tek bir aminoasit rezidüsündeki değişikliğe bağlıdır (70).

Çoğu FABP tipi tek bir doku veya hücre tipinde bulunur; ancak H-FABP ve L-FABP çoklu doku ekspresyonu gösterir. H-FABP, kalp kası, çizgili ve düz kas hücrelerinde, beynin belirli kısımlarında, böbreğin distal tübül hücrelerinde, mide parietal hücrelerinde, laktasyonda meme bezlerinde, plasenta ve overlerde bulunur. L-FABP, hepatositler, jejunal ve ileal enterositler, kolonositler ve böbreğin proksimal tübül hücrelerinde eksprese edilir (70).

FABP'lerin hücrel ekspresyonu primer olarak transkripsiyonel seviyede düzenlenir; başlıca iskemi ve inflamasyon gibi uyarıların neden olduğu lipid metabolizmasındaki değişikliklere yanıt verir (72). Nispeten yüksek doku ve düşük plazma konsantrasyonuna sahip olmaları sayesinde doku hasarının erken ve sensitif belirteçleridir. Küçük boyutları sayesinde hücre hasarından sonra endotelial yarıklar aracılığıyla interstisyel alandan intravasküler alana hızla difüze olur. Bu endotelial yarıkların büyüklüğü dokulara göre değişken olduğu için salınan proteinlerin dolaşıma difüzyon hızı da değişkenlik gösterir (74).

Yapılan çalışmalarda sitoplazmik FABP'lerin hasarlı hücrelerden salınması, hücre veya doku hasarının tespitinde güçlü bir teşhis aracı olarak bulunmuştur. Sitoplazmik FABP'lerin doku spesifitesi, bu proteinleri hücrel bütünlük kaybının özgül ve hassas belirteçleri haline getirir (70).

2. 17. 1. İntestinal Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (I-FABP)

FABP2 olarak da bilinen I-FABP, sadece ince ve kalın bağırsağın mukozal olgun epitelyum hücrelerinde bulunan FABP üyesidir (11).

Sağlıklı insanlarda enterositler programlanmış apoptoz geçirir ve hücre içi içeriğin hücre dışına salınımı olmadan bağırsak lümenine dökülürler. Bu nedenle sağlıklı insanlarda I-FABP plazma düzeylerinin saptanamayacak kadar düşük ya da çok az seviyede olduğu bulunmuştur (11,75).

I-FABP düşük molekül ağırlığı ve suda çözünebilirliği nedeniyle böbrekler yoluyla değişmeden hızla atılır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda plazma I-FABP

düzelelerinin yükselmesi beklenir. Enterosit membran bütünlüğü bozulduğunda I-FABP ekstraselüler alana salınır ve dolaşıma girer. Olgun enterositler özellikle iskemi ve inflamasyona oldukça hassastır. Bu nedenle I-FABP iskemik ve inflamatuvar bağırsak epitelyum hasarının bir belirteci olarak bir süredir ilgi çekmektedir. I-FABP plazma, serum veya idrar düzeyleri çeşitli klinik koşullarda araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda nekrotizan enterokolit, mezenter iskemi, abdominal travma, abdominal sepsis, intestinal malignensiler, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi abdominal patolojilerde I-FABP düzeylerinde elevasyon saptanmıştır (11,12).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. ETİK KURUL İZİNİ

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.09.2019 tarihinde SBÜSEAH-KAEK-2019/4/22 protokol numarası ile onaylanmıştır.

3. 2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ ve ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmamız prospektif, tanımlayıcı bir çalışma şeklinde planlandı. SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp kliniğine Kasım 2019-Mart 2020 tarihleri arasında karın ağrısı şikâyeti ile başvuran, yapılan değerlendirmeler sonucunda akut apandisit ön tanısı ile yatırılarak opere edilen ve histopatolojik olarak akut apandisit tanısı doğrulanan, 18 yaş üstü 66 hasta çalışmaya dâhil edildi. 18 yaş altı, herhangi bir kronik hastalığı ya da malignitesi olan, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri etkileyecek ilaç kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışma öncesi yapılan örneklem analizinde istatistiksel güç %80 ve p değeri 0,05 olarak kabul edildiğinde minimum örneklem büyüklüğü 55 olarak hesaplandı.

Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu olan 19 sağlıklı erişkinden kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm olgulardan aydınlatılmış yazılı onam alındı.

3. 3. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Acil Tıp kliniğine başvuran, anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyoloji sonuçlarına göre akut apandisit ön tanısı ile genel cerrahiye konsülte edilen ve genel cerrahi tarafından opere edilmek üzere yatırılan hastalarda serum I-FABP, CRP, prokalsitonin ve kan lökosit düzeylerine bakmak için 10 ml venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 30 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4000 devirde 15 dk santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri -80 °C’de muhafaza edildi.

Kontrol grubundaki kişilerden de aynı şekilde kan örnekleri alındı ve aynı şekilde muhafaza edildi.

Histopatoloji raporu ile akut apandisit olduğu doğrulanan hastaların kan örnekleri ile kontrol grubunun kan örnekleri vaka toplama sürecinin sonunda +4 °C’de çözülmeye bırakıldı. Tüm örneklerde eş zamanlı olarak serum I-FABP, CRP, prokalsitonin ve kan lökosit düzeyleri ölçüldü.

Çalışma verilerinin standart bir şekilde toplanabilmesi amacıyla veri toplama formu oluşturuldu. Bu formda hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, belirtileri, fizik muayene bulguları, semptom başlangıcından hastaneye başvurucaaya kadar geçen süre, Alvarado skorları, laboratuvar sonuçları (WBC, nötrofil yüzdesi, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, Prokalsitonin, I-FABP), radyolojik tetkik ve histopatolojik inceleme sonuçları kaydedildi. Kontrol grubundaki kişilerin demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları da veri toplama formlarına kaydedildi.

Histopatolojisi akut apandisit ve akut süpüratif apandisit olarak raporlanan hastalar akut komplike olmayan apandisit olarak; histopatolojisi akut gangrenöz apandisit ve akut perfore apandisit olarak raporlananlar ise akut komplike apandisit olarak sınıflandırıldı.

3. 4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Serum I-FABP düzeyleri Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında, Bioassay Technology Laboratory firmasının E1541Hu kodlu Human I-FABP elisa kiti (Human FABP2 Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit, Bioassay Technology Laboratory, 1008 Junjiang Inter. Bldg. 228 Ningguo Rd. Yangpu Dist. Shanghai, China) kullanılarak ve üretici firmanın protokolüne uyularak çalışıldı. Örneklerin absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda Magellan V 7. 2 microplate reader (Tecan Trading AG, Switzerland) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/ml cinsinden hesaplandı.

3. 5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İkili gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan veriler için de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel

değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Akut apandisit tanısına ve akut komplike apandisit durumuna göre I-FABP, WBC, NEU yüzdesi, N/L oranı, CRP ve prokalsitonin için kesme değerini belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Curve) analizi kullanıldı. Duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif tahmin ettirici değer (positive predictive value-PPV), negatif tahmin ettirici değer (negative predictive value-NPV) hesaplandı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum- maksimum) şeklinde, kategorik veriler için frekans ve yüzde olarak sunuldu. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

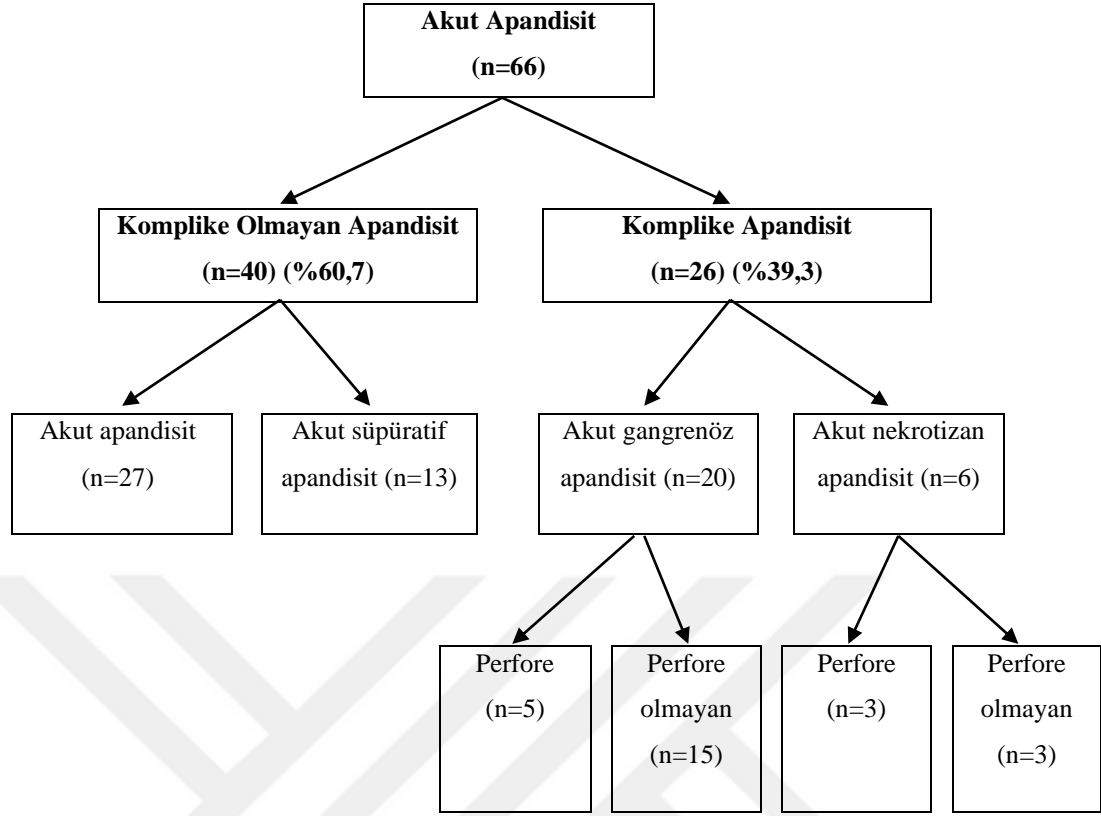
Çalışmamıza toplam 85 olgu dâhil ettik. Olguların 66'sı hasta grubunda, 19'u kontrol grubunda idi. Olguların 55'i erkek, 30'u kadındı. Hasta grubunun (n=66) 43'ü (%65,1) erkekti ve erkek/kadın oranı 1,8/1 idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 32 yıl iken kontrol grubunun ise 30 yıl idi. Grupları cinsiyet ve yaş ortalaması açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik ($p > 0,05$) (Tablo 4. 1.).

Tablo 4. 1. Cinsiyet ve yaşa göre grupların dağılımı

	Hasta grubu (n=66)	Kontrol grubu (n=19)	p
Cinsiyet [n (%)]			
Erkek	43 (%65,1)	12 (%63,1)	0,312*
Kadın	23 (%34,9)	7 (%36,9)	
Yaş (yıl)			
ort \pm SS	32 \pm 14	30 \pm 7	0,654*
min-max	18-71	23-55	

ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min-max: Minimum-makimum, *Mann-Whitney U testi

Histopatoloji sonuçlarına göre 26 hastada (%39,3) komplike apandisit tespit ettik. Komplike apandisitli hastaların 8'inde apendiks perforasyonu vardı (Şekil 4. 1.). Komplike olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu. Komplike apandisitli hastaların yaş ortalamasının (36 yıl), komplike olmayanlara (29 yıl) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit ettik (Tablo 4. 2.).



Şekil 4. 1. Histopatolojik değerlendirmeye göre hastaların dağılımı

Tablo 4. 2. Komplike olan ve olmayan apandisitli olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımları

	Komplike Olmayan Apandisit (n=40)	Komplike Apandisit (n=26)	p
Cinsiyet [n (%)]			
Erkek	29 (%72,5)	14 (%53,8)	0,621*
Kadın	11 (%27,5)	12 (%46,2)	
Yaş (yıl)			
Ort ± SS	29 ± 12	36 ± 15	0,033*
Min-max	18-70	20-71	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min-max: Minimum-maksimum, *Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda en sık görülen semptom sağ alt kadranda ağrısı idi. Hastaların %72,7'sinde izole sağ alt kadranda ağrısı varken, %21,2'sinde yaygın karında ağrısı ve %6,1'inde sol alt kadranda ağrısı mevcuttu. Diğer sık görülen belirtiler ise bulantı (%75,7) ve iştahsızlık (%62,1) idi. Hastaların %37,8'inde kusma şikayeti mevcuttu.

Fizik muayenede en sık saptadığımız bulgu sağ alt kadranda hassasiyeti olup hastaların %98,4'ünde mevcuttu. Hastaların %46,9'unda karında defans ve rebound

varken; %27,2'sinde defans ve rebound yoktu. Hasta grubunda vücut sıcaklığı ortalaması 36,9 °C olup, komplike olmayan apandisitli hastalarda 36,8 °C, komplike apandisitli hastalarda ise 36,9 °C idi. Komplike olmayan hastaların %25'inde, komplike olan hastaların ise %23'ünde vücut sıcaklığı 37,3 °C'nin üzerinde idi.

Hastalarda semptom başlangıcından acil servise başvuru anına kadar geçen ortalama süre (semptom süresi) 22 saat olup; erkeklerde 23, kadınlarda 31 saatti. Semptom süresinin komplike apandisitli hastalarda komplike olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğunu tespit ettik ($p < 0,05$). Komplike olmayan apandisitli hastaların cinsiyete göre semptom sürelerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark tespit edemedik. Komplike apandisitli hastaların cinsiyete göre semptom sürelerini karşılaştırdığımızda da anlamlı fark tespit edemedik (Tablo 4. 3.).

Tablo 4. 3. Komplike olan ve olmayan apandisitli hastaların semptom sürelerinin karşılaştırılması

	Semptom süresi (saat)			p
	ortalama \pm SS	ortanca	min-max	
KOA'lı olgular	19 \pm 18	11	4-72	0,048*
KA'lı olgular	25 \pm 24	19	6-120	
KOA'lı erkek olgular	18 \pm 16	12	4-72	0,811*
KOA'lı kadın olgular	23 \pm 23	10	4-72	
KA'lı erkek olgular	21 \pm 15	19	8-72	0,631*
KA'lı kadın olgular	30 \pm 31	19	6-120	

KOA: Komplike olmayan apandisit, KA: Komplike apandisit, SS: Standart sapma, min-max: minimum-maksimum, * Mann-Whitney U testi

Tablo 4. 4. Hastaların Alvarado skorlama sistemine göre dağılımları

Alvarado skoru	Hasta grubu (n=66)
1-4 (Düşük riskli)	5 (%7,5)
5-6 (Orta riskli)	20 (%30,3)
≥ 7 (Yüksek riskli)	41 (%62,1)

Hasta ve kontrol gruplarının serum I-FABP düzeylerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda I-FABP düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Komplike olmayan apandisitli ve komplike apandisitli olguların serum I-FABP düzeylerini karşılaştırdığımızda, komplike apandisitlilerde I-FABP düzeyinin daha yüksek olduğunu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik (Tablo 4. 5.). Cinsiyete göre hastaların I-FABP düzeylerini karşılaştırdığımızda kadınlarda I-FABP düzeyinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık (Tablo 4. 5.)

Tablo 4. 5. Gruplar arasında I-FABP düzeylerinin karşılaştırılması

	I-FABP (ng/ml)			p
	ortalama ± SS	ortanca	min-max	
Hasta grubu	0,279 ± 0,051	0,262	0,223-0,578	< 0,001*
Kontrol grubu	0,244 ± 0,012	0,251	0,231-0,264	
KOA'lı olgular	0,254 ± 0,011	0,264	0,223-0,274	< 0,001*
KA'lı olgular	0,307 ± 0,081	0,292	0,247-0,578	
Erkek olgular	0,259 ± 0,002	0,258	0,224-0,307	>0,05*
Kadın olgular	0,287 ± 0,08	0,263	0,232-0,579	

KOA: Komplike olmayan apandisit, KA: Komplike apandisit, SS: Standart sapma, min-max: Minimum-maksimum, *Mann-Whitney U testi

KA'lı hastalar içinde apandiks perforasyonu olanlarda olmayanlara göre I-FABP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit ettik (p=0,013) (Tablo 4. 6.).

Tablo 4. 6. Perforasyon varlığına göre I-FABP değerlerinin karşılaştırılması

	I-FABP (ng/ml)			p
	ortalama ± SS	ortanca	min-max	
Perfore apandisitli olgular	0,351 ± 0,105	0,300	0,277-0,579	0,013*
Perfore olmayan apandisitli olgular	0,289 ± 0,052	0,278	0,248-0,487	

SS: Standart sapma, min-max: Minimum-maksimum, *Mann-Whitney U testi

Grupların kan lökosit sayılarını (WBC) karşılaştırdığımızda, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptadık (p<0,001). Komplike olan ve olmayan hastaların WBC değerleri arasında ise anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik (p>0,05) (Tablo 4. 7.) .

Tablo 4. 7. Grupların lökosit sayısına göre dağılımlarının incelenmesi

	WBC (/mm ³)			p
	ortalama ± SS	ortanca	min-max	
Hasta grubu	13658 ± 4491	13200	5400-25900	<0,001*
Kontrol grubu	5968 ± 1262	5700	4100-8600	
Komplike olmayan apandisitli olgular	13511 ± 5219	12450	5400-25900	>0,05*
Komplike apandisitli olgular	13884 ± 3138	13450	5800-20390	

SS: Standart sapma, min-max: Minimum-maksimum, *Bağımsız iki örnek t testi

Grupların nötrofil / lenfosit oranını (N/L) karşılaştırdığımızda, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek

olduğunu bulduk ($p<0,001$). Komplike olan ve olmayan apandisitli hastaların N/L oranları arasında ise anlamlı fark olmadığını tespit ettik ($p>0,05$) (Tablo 4. 8.).

Tablo 4. 8. Gruplar arasında nötrofil / lenfosit oranının karşılaştırılması

	N/L oranı			p
	ortalama \pm SS	ortanca	min-max	
Hasta grubu	7,98 \pm 6,21	6,02	1,18-3,0	<0,001*
Kontrol grubu	2,23 \pm 0,47	2,24	1,46-2,98	
Komplike olmayan apandisitli olgular	7,95 \pm 7,09	5,76	1,18-3,0	>0,05*
Komplike apandisitli olgular	8,02 \pm 4,67	7,74	2,45-22	

SS: Standart sapma, min-max: Minimum-maksimum, *Mann-Whitney U testi

Gruplar arasında CRP değerlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulduk ($p<0,001$). Komplike olan ve olmayan apandisitli hastaların CRP değerleri arasında ise anlamlı fark olmadığını tespit ettik ($p>0,05$) (Tablo 4. 9.).

Tablo 4. 9. Gruplar arasında CRP değerlerinin karşılaştırılması

	CRP (mg/L)			P
	ortalama \pm SS	ortanca	min-max	
Hasta grubu	41,3 \pm 69,0	15,6	0,34-467,0	<0,001*
Kontrol grubu	4,1 \pm 2,8	3,7	1,0-11,3	
Komplike olmayan apandisitli olgular	31,1 \pm 44,3	14,2	0,34-181,8	>0,05*
Komplike apandisitli olgular	57,0 \pm 94,3	21,4	1,0-467,0	

SS: Standart sapma, min-max: Minimum-maksimum, *Mann-Whitney U testi

Grupların prokalsitonin düzeylerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit

ettik ($p < 0,001$). Komplike olan ve olmayan apandisitli hastalar arasında ise anlamlı fark olmadığını saptadık ($p > 0,05$) (Tablo 4. 10.).

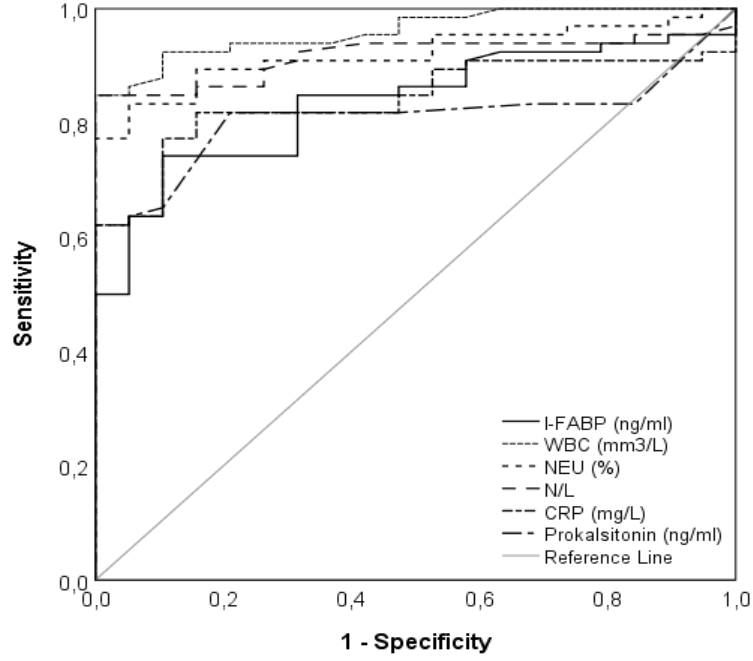
Tablo 4. 10. Gruplar arasında prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	Prokalsitonin (ng/ml)			p
	ortalama \pm SS	ortanca	min-max	
Hasta grubu	0,37 \pm 2,51	0,03	0,01-20,5	<0,001*
Kontrol grubu	0,01 \pm 0,004	0,012	0,01-0,02	
Komplike olmayan apandisitli olgular	0,05 \pm 0,07	0,02	0,01-0,4	>0,05*
Komplike apandisitli olgular	0,87 \pm 4,0	0,04	0,01-20,5	

SS: Standart sapma, min-max: Minimum-maksimum, *Mann-Whitney U testi

Tablo 4. 11. Hasta grubunda I-FABP, WBC, N/L, CRP ve prokalsitonin için ROC analizi sonucu

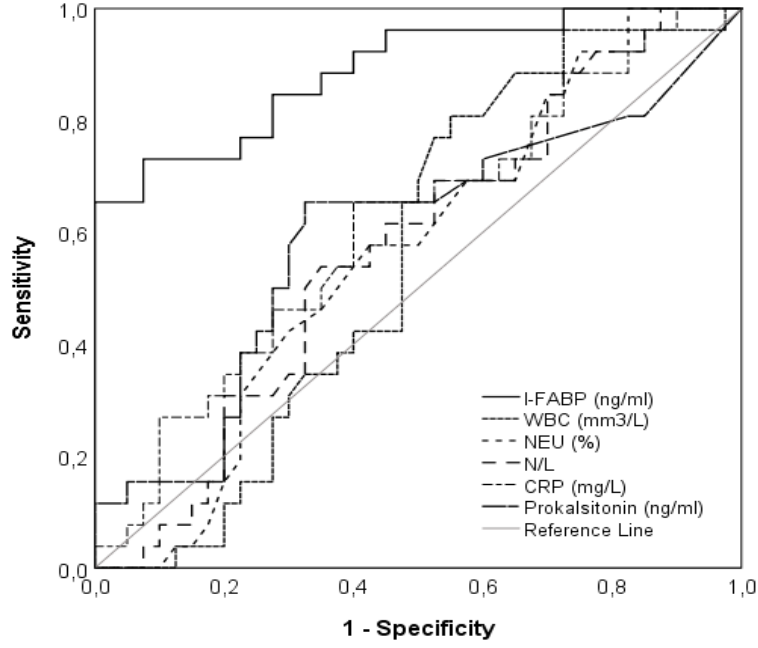
	AUC (%95 CI)	Kesme değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
I-FABP (ng/ml)	0,835 (0,748-0,921)	0,253	74	89	96	50
WBC (/mm³)	0,961 (0,924-0,997)	7550	92	89	96	77
N/L	0,917 (0,857-0,977)	3,07	84	100	100	65
CRP (mg/L)	0,841 (0,757-0,924)	5,98	81	84	94	57
Prokalsitonin (ng/ml)	0,809 (0,719-0,899)	0,01	81	78	93	55



Grafik 4. 1. Hasta grubunda I-FABP, WBC, N/L, CRP ve prokalsitonin için ROC eğrisi

Tablo 4. 12. KA'lı hastalarda I-FABP, WBC, N/L, CRP ve prokalsitonin için ROC analizi sonucu

	AUC (%95 CI)	Kesme değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
I-FABP (ng/ml)	0,89 (0,809-0,972)	0,267	76	77	92	49
WBC (/mm³)	0,555 (0,416-0,694)	12800	65	52	82	30
N/L	0,573 (0,434-0,711)	6,19	57	57	82	28
CRP (mg/L)	0,611 (0,472-0,75)	15,6	65	60	85	33
Prokalsitonin (ng/ml)	0,594 (0,447-0,740)	0,03	65	67	87	36



Grafik 4. 2. KA'lı hastalarda I-FABP, WBC, N/L, CRP ve prokalsitonin için ROC eğrisi

Hastalara yapılan radyolojik tetkikleri incelendiğimizde, 66 hastaya (%100) da en az bir kez radyolojik tetkik yapıldığını saptadık. 19 hastaya (%28,7) USG, 59 hastaya (%89,3) BT çekilirken; 12 hastaya (%18,1) hem USG hem de BT çekilmiştir. USG yapılan hastalardan 11'inin (%57,8) sonucu akut apandisit ile uyumlu, 5'inin (%26,3) sonucu ise şüpheliydi. 3 (%15,7) hastada ise USG ile apendiks vizüalize edilemedi. BT çekilen hastaların 52'sinin (%88,1) sonucu akut apandisit ile uyumlu iken, 5 hastanın (%8,4) sonucu şüpheliydi. 2 hastada ise (%3,3) BT ile apendiks vizüalize edilemedi.

5. TARTIŞMA

Akut karın ağrısının en sık nedenlerinden biri olan akut apandisit (AA) tanısında serum I-FABP'in tanısal değerini araştırdığımız çalışmamızda, I-FABP'in diğer parametrelere göre tanısal üstünlüğünün olmadığını; ancak komplike apandisit belirlenmesinde etkili bir belirteç olduğunu tespit ettik.

Akut apandisit erkeklerde kadınlara oranla daha yaygın görüldüğü bildirilmektedir (76). Yaptığımız çalışmada hastaların (n=66) 43'ü (%65,1) erkekti ve erkek-kadın oranı 1,8/ 1 idi. Kaya ve ark. (77) 78 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların 54'ünün (%69,2) erkek ve erkek-kadın oranının 2,2/1 olduğunu bulmuşlardır. Panagiotopoulou ve ark. (78) yaptıkları çalışmada 723 AA'lı hastanın 427'sinin (%58) erkek olduğunu belirtmişler, erkek-kadın oranını ise 1,4/ 1 bulmuşlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veri yapılan diğer çalışmalar ile uyumludur.

Akut apandisitte komplike vakaların belirlenmesi hasta yönetimini değiştireceğinden önemlidir. Akai ve ark. (79) 318 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, 134 hastada (%42,1) komplike apandisit tespit etmişlerdir. Rahman ve ark. (80) 173 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmalarında komplike apandisit oranını %38,7 bulmuştur. Çalışmamızda hastaların 26'sında (%39,3) komplike apandisit tespit ettik ve bu veri diğer çalışmalarla uyumludur.

Akut apandisit her yaş grubunda görülebilmekle beraber 2-4. dekatlarda insidansın pik yaptığı bildirilmektedir (1). Yardımcı ve ark. (81) 413 AA'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 32,4 yıl bulmuşlardır. Li ve ark.'nın (82) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 38 yıl olup; komplike olmayan apandisitli hastalarda 35 yıl, komplike apandisitli hastalarda ise 49 yıl bulunmuştur. Naderan ve ark.'nın (83) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 30 yıl olup; komplike olmayan apandisitli hastalarda 27 yıl, komplike apandisitli hastalarda 35,7 yıl bulunmuştur ve artan yaşın komplike apandisit için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada hastaların yaş ortalaması 32 yıl olup; komplike olmayan apandisitli hastalarda 29 yıl, komplike apandisitli hastalarda 36 yıl idi ve bu literatür ile uyumluydu. Artan yaş ile komplikasyon oranları arasında anlamlı ilişkinin olduğunu tespit ettik.

Yapılan çalışmaların çoğunda hastaların cinsiyeti ile KA oranları arasında bir ilişki bulunmamıştır (83-85). Imran ve ark. (84) 1066 AA'lı hastayı inceledikleri çalışmalarında erkek hastalarda KA oranını %20, kadın hastalarda %18 bulmuş; ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ifade etmişlerdir. Tsai ve ark.'nın (85) yaptığı çalışmada da KA oranı erkek ve kadın hastalarda benzer bulunmuştur. Naderan ve ark.'nın (83) yaptığı çalışmada da hasta cinsiyeti ile komplikasyon oranları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda kadın hastalarda KA oranı %52,2 olup, erkek hastalara göre (%32,6) yüksekti. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elde ettiğimiz veri diğer çalışmalar ile uyumluydu.

AA'da semptom başlangıcı ile tedavi arasındaki sürenin uzamasının KA için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (4,83,86,87). Papaziogas ve ark.'nın (86) yaptığı çalışmada semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki ortalama süre, apendiks rüptürü olan hastalarda 24 saat, olmayanlarda 18 saat olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada semptom başlangıcı ile cerrahi arasındaki süre 12 saatten kısa olan hastalarda apendiks rüptürü yokken; 24 saat olanların %8'inde rüptür tespit edilmiştir. Bickell ve ark.'nın (4) apandisit rüptür riskini zamanın nasıl etkilediğini araştırdıkları çalışmalarında, semptom başlangıcından hastaneye başvuru anına kadar geçen süre 24 saatin üzerinde olan hastalarda perforasyon riskinin artmaya başladığı, 36 saatten sonra ise belirgin olarak yükseldiği görülmüştür. Çalışmamızda semptom başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre (semptom süresi) ortalamasını 22 saat olarak bulduk. Bu süre KOA'lı hastalarda 19 saat iken, KA'lı hastalarda 25 saattir. Hastaneye başvuruda gecikmenin artan komplikasyon oranları ile ilişkili olduğunu tespit ettik ve elde ettiğimiz bu veri yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

İnce ve kalın barsak enterositlerinde iskemi ve inflamasyona yanıt olarak eksprese edilen I-FABP'nin, yüksek organ ve doku spesifitesi nedeniyle, intestinal hastalıkların tanısı ve hastalık şiddetinin belirlenmesindeki rolü son yıllarda yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (13-15,88-93). Uzun ve ark. (13) yaptıkları çalışmada sağlıklı insanlarda ortalama I-FABP düzeyini 61,4 pg/ml bulmuştur. Aynı çalışmada akut karın ağrılı hastalarda ortalama serum I-FABP düzeyi 170,1 pg/ml olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özellikle iskemik

barsak hastalıklarında serum I-FABP düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (13,15,88,89). Güzel ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada mezenter iskemili hastalarda ortalama serum I-FABP düzeyi 421 pg/ml olup, sağlıklı kontrol grubuna (20 pg/ml) göre oldukça yüksek bulunmuştur. Shi ve ark.'nın (88) akut intestinal iske mi tanısında serum I-FABP düzeylerinin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, bağırsak strangülasyonu, mezenterik infarktüs ve iskemik kolit nedeniyle oluşan akut intestinal iskemili hastalarda, serum I-FABP değerleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aydemir ve ark. (89) 41 nekrotizan enterolitli (NEK) infant üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama serum I-FABP düzeyini kontrol grubunda 0,07 ng/ml, evre 1 NEK'li hastalarda 0,32 ng/ml, evre 2 NEK'li hastalarda ise 0,76 ng/ml bulmuşlar ve hastalık şiddeti ile I-FABP arasında anlamlı ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. I-FABP'nin, iskemiye daha hassas olmakla birlikte barsaklarda inflamasyon durumlarında da anlamlı olarak yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Wiercinska-Drapalo ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada aktif ülseratif kolitli 42 hastada serum I-FABP düzeyleri araştırılmış ve sağlıklı kontrol grubuna göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Özellikle pankolitli hastalarda en yüksek bulunurken, hastalık şiddeti ve aktivitesi ile serum I-FABP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Oldenburger ve ark.'nın (90) çölyak hastalığının noninvaziv tanısında serum I-FABP düzeylerinin değerini araştırdıkları çalışmalarında, histolojik olarak kanıtlanmış 95 çölyak hastası çocukta serum I-FABP düzeyi sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek saptanmış ve biyopsi yapılmadan çölyak tanısının konulmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Literatürde kritik hastalarda intestinal fonksiyon bozukluğunun tespitinde I-FABP'nin bir belirteç olarak kullanılabilceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (91). Machado ve ark.'nın (91) pulmoner, üriner veya kateter ilişkili infeksiyonlar nedeniyle sepsiste olan 44 hasta üzerinde yaptıkları ve serum I-FABP'nin septik hastalarda intestinal disfonksiyon için belirteç olup olamayacağını araştırdıkları çalışmalarında, özellikle septik şoktaki hastalarda serum I-FABP düzeylerini belirgin biçimde yüksek saptamışlardır. Sepsis ve septik şoktaki hastalarda sık görülen, spesifik bir biyobelirtecinin olmaması nedeniyle tanınması ve değerlendirilmesi güç olabilen intestinal disfonksiyonun tespiti için I-FABP'nin uygun bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde Blaser ve ark.'nın (92) kritik

hastalarda gastrointestinal disfonksiyon belirteci olarak I-FABP'nin değerini araştırdıkları çalışmalarında eleve serum I-FABP düzeylerinin 28 günlük mortalite riskinde belirgin artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada kardiyojenik çok ya da ciddi akut kalp yetmezlikli hastalarda, intestinal disfonksiyon belirteci olan eleve serum I-FABP düzeylerinin mortalite riski ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Travmatik bağırsak yaralanmalarının tespitinde de I-FABP'nin rolünü araştıran çalışmalar yapılmıştır (93). Matsumoto ve ark. (93) yaptıkları bir çalışmada, fizik muayenesinde periton irritasyon bulguları olmayan ve serum I-FABP değerleri normal olan künt karın travmalı hastaların hiçbirinde içi boş organ yaralanması saptamadıklarını belirtmişlerdir. Bu hastalarda %100 duyarlılık ve %100 negatif prediktif değer ile BT taraması gerekmeden içi boş organ yaralanmasının dışlanabileceğini bildirmişlerdir.

Patofizyolojisinde inflamasyon ve iskeminin rol oynadığı AA'nın tanısında I-FABP'nin değerini araştırdığımız çalışmamızda, ortalama serum I-FABP düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ancak duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerlerini diğer belirteçler ile karşılaştırdığımızda bir üstünlüğünün olmadığını saptadık. Ancak komplike apandisitli hastalarda serum I-FABP düzeyleri komplike olmayanlara göre ve genel hasta grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Ayrıca çalıştığımız belirteçler içinde, komplike apandisiti komplike olmayandan ayırmada, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri en yüksek olan belirtecin I-FABP olduğunu tespit ettik. Komplike apandisitli hastalarda serum I-FABP düzeylerinin daha yüksek olmasının nedenlerinden birinin inflamasyonun daha şiddetli olması olduğunu söyleyebiliriz. İntestinal hastalıklarda inflamasyon şiddeti ile serum I-FABP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14, 89). Diğer nedenin ise komplike apandisitte inflamasyona gangrenöz nekrozun eşlik etmesi, bunun komplike olmayan apandisitte görülmemesi olduğunu söyleyebiliriz. Yapılan birçok çalışmada I-FABP'nin intestinal iskeminin hassas bir belirteci olduğu gösterilmiştir (15,88,89).

İnflamasyon belirteçlerinden biri olan WBC'nin AA'da da yükseldiği bilinmektedir (83,94,95). Ancak spesifik olmayan bir belirteç olması ayırıcı tanıda kullanılmasını sınırlandırır. Andersson ve ark. (96) yaptıkları çalışmada, sağ alt

kadran ağrısı olup AA'ı olmayan hastaların %70'inde WBC yüksek bulunmuş ve AA tanısında yeterince duyarlı ve özgül bir belirteç olmadığı belirtilmiştir. Grönroos ve ark. (95) yaptıkları çalışmada lökositozun apandiks inflamasyonunun erken dönem belirteci olabileceğini belirtmiş ve komplike apandisitli hastalarda komplike olmayanlara göre anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda WBC düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ancak komplike olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu. Elde ettiğimiz bu veri yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

Grönroos ve ark.'nın (95) yaptığı aynı çalışmada CRP değerindeki belirgin artışa perforasyon ya da apse formasyonunun neden olduğu bulunmuştur. Ortalama CRP değeri komplike apandisitli hastalarda (99 mg/L) komplike olmayanlara (31 mg/L) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yu ve ark.'nın (97) yaptığı metaanalizde CRP'nin akut apandisit dışlanmasında duyarlılığının ve negatif prediktif değerinin oldukça düşük olduğu; ancak komplike apandisitli hastaların tespitinde tanisal doğruluğunun oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Vaziri ve ark.'nın (98) erişkinlerde prokalsitoninin AA tanısında, hastalık ciddiyetinin ve operasyon sonrası komplikasyonların değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmalarında, hastaların %62,7'sinde serum prokalsitonin düzeyleri referans değerin altında saptanmış; prokalsitoninin akut apandisit tanısındaki duyarlılığı %44 olarak bulunmuştur. Prokalsitoninin yeterli duyarlılığa sahip olmadığı gösterilerek tanıda rutin olarak kullanılmasının gerekli ve etkili olmadığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada hastalık şiddetinin artmasıyla serum prokalsitonin düzeylerinin de yükseldiği görülmüş ve prokalsitoninin AA'da prognostik belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Yu ve ark.'nın (97) yaptığı çalışmada da benzer şekilde prokalsitonin akut apandisit tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu; ancak komplike apandisit tanısında tanisal doğruluğunun yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunda ortalama CRP ve prokalsitonin değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulduk. Ancak I-FABP ile karşılaştırdığımızda özgüllük ve pozitif prediktif değerleri daha düşüktü. Ayrıca Grönroos (95), Yu (97) ve Vaziri'nin (98) çalışmalarından farklı olarak komplike apandisitli hastalarda komplike olmayanlara göre serum CRP ve prokalsitonin

değerleri arasında anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının göreceli olarak daha az olması ve komplike apandisitli hastalar içinde perforasyon veya apse formasyonu oranlarının daha düşük olması olabilir.

Çalışmamızda I-FABP'in AA tanısındaki duyarlılığını %74,2, özgüllüğünü ise %89,5 olarak saptadık. Duyarlılığı WBC, NEU%, N/L oranı, CRP ve prokalsitonine göre düşük olmakla birlikte, özgüllüğünü NEU%, CRP ve prokalsitonine göre yüksek, WBC ile benzer düzeyde saptadık. Yani diğer belirteçler ile kıyasladığımızda tanısız üstünlüğünün olmadığını gördük. Ancak komplike apandisitli hastalarda ise duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin diğer belirteçlere göre daha üstün olduğunu saptadık. Buradan çıkardığımız sonuçla serum I-FABP'in AA tanısında en az diğer inflamatuvar biyobelirteçler kadar özgül olduğunu; komplike olmayan apandisit ve komplike apandisit ayırımında diğerlerinden daha üstün bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın güçlü yanı akut apandisit tanısında I-FABP'in değerini araştıran ilk çalışma olmasıdır. I-FABP ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda akut apandisitteki rolünü araştıran spesifik bir çalışma görmemekteyiz. Çalışmamızın literatürdeki bu boşluğu doldurabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. 66 hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda hasta sayısı artırılabilir. Ayrıca I-FABP düzeyinin diğer akut karın durumlarında akut apandisite kıyasla nasıl değiştiğini görebilmek için, çalışmaya hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun yanında diğer akut karın nedenli hastaların olduğu bir grup daha eklenebilir.

6. SONUÇLAR

1. Akut apandisit erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir.
2. Akut apandisit genç yaş grubunda daha sık görülmektedir.
3. İleri yaş komplike apandisit için bir risk faktörü iken, cinsiyet değildir.
4. Akut apandisitte en sık görülen belirti ve bulgu sağ alt kadranda ağrı ve hassasiyettir.
5. Semptom başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre uzadıkça komplike apandisit görülme sıklığı artmaktadır.
6. Komplike apandisitli hastaların çoğu belirti başlangıcından 24 saatten daha uzun bir sürede acil servise başvurmaktadır.
7. Serum I-FABP düzeyleri AA'li hastalarda sağlıklı erişkinlere göre daha yüksektir. Ancak I-FABP'in WBC, CRP ve prokalsitonine göre tanısal üstünlüğü yoktur.
8. Komplike apandisitli hastaların komplike olmayan apandisitlilerden ayırımında serum I-FABP WBC, CRP ve prokalsitonine göre daha üstün bir belirteçtir.

7. KAYNAKLAR

1. Bhangu A, Soreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis and management. *The Lancet*, 2015; 386(10000): 1278-87.
2. Vaghela K, Shah B. Diagnosis of acute appendicitis using clinical Alvarado scoring system and computed tomography(CT) criteria in patients attending Gujarat Adani Institute of Medical Science- a retrospective study. *Pol J Radiol*, 2017; 82: 726-30.
3. Kabir SA, Kabir SI, Sun R, Jafferbhoy S, Karim A. How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. *International Journal of Surgery*, 2017; 40: 155-62.
4. Bickell NA, Aufses Jr AH, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis *American College of Surgeons*, 2006; 202(3): 401-6.
5. van Randen A, Laméris W, van Es HW, van Heesewijk HP, van Ramshorst B, ten Hove W et al. A comparison of the accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain. *Eur Radiol*, 2011; 21(7): 1535-45.
6. Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M et al. *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice* 9th edition, 2018; chapter 83: 1121-8.
7. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Archives of surgery*, 2002; 137(7): 799-804.
8. Joshi MK, Joshi R, Alam SE, Agarwal S, Kumar S. Negative appendectomy: an audit of resident-performed surgery. How can its incidence be minimized? *Indian J Surg*, 2015; 77(3): 913-7.
9. Lee SL, Walsh AJ, Ho HS. Computed tomography and ultrasonography do not improve and may delay the diagnosis and treatment of acute appendicitis. *Arch Surg*. 2001; 136: 556-62.
10. Billiar T, Andersen T, Hunter J, Brunnicardi F, Dunn D, Pollock RE. The appendix. *Schwartz's Principles of Surgery* tenth ed, McGraw-Hill Education, 2014; 1241-62.
11. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica chimica acta*, 2005; 352(1-2): 15-35.
12. Ho SS, Keenan JI, Day AS. The role of gastrointestinal-related fatty acid-binding proteins as biomarkers in gastrointestinal diseases. *Digestive diseases and sciences*, 2020; 65(2): 376-90.
13. Uzun O, Turkmen S, Eryigit U, Mentese A, Turkyilmaz S, Turedi S et al. Can intestinal fatty acid binding protein(I-FABP) be a marker in the diagnosis of abdominal pathology? *Turkish journal of emergency medicine*, 2014; 14(3): 99-103.
14. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Siwak E, Pogorzelska J, Prokopowicz D. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a possible biomarker of ileitis in patients with ulcerative colitis. *Regulatory peptides*, 2008; 147(1-3): 25-8.
15. Güzel M, Sözüer EM, Salt Ö, İkizceli I, Akdur O. The value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surgery today*, 2014; 44(11): 2072-6.
16. Williams GR. Presidential address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Ann Surg*. 1983; 197(5): 495-506.
17. Young P. La apendicitis y su historia. *Revista médica de Chile*, 2014; 142(5): 667-72.

18. Lukas K.. The story of Appendix. *Casopis lekaru ceskych*, 2015; 154(4): 189-93.
19. Cantrell JR, Stafford ES. The diminishing mortality from appendicitis. *Ann Surg*, 1955; 141(6): 749-58.
20. Ahmed I, Asgeirsson KS, Beckingham IJ, Lobo DN. The position of the vermiform appendix at laparoscopy. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2007; 29(2): 165-8.
21. Deshmukh S, Verde F, Johnson PT, Fishman EK, Macura KJ. Anatomical variants and pathologies of the vermiform appendix. *Emergency radiology*, 2014; 21(5): 543-52.
22. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol*, 2016; 186(1): 1–9.
23. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery (Oxford)*, 2014; 32(4): 155-8.
24. Gökmen FG. Apendiks. *Sistematik Anatomi, İzmir, Güven Kitabevi*, 2003; 97(8): 496-7.
25. Ansaloni L, Catena F, Pinna AD. What is the function of the human vermiform appendix? *European Surgical Research*, 2009; 43(2): 67-71.
26. Zingone F, Sultan AA, Humes DJ, West J. Risk of acute appendicitis in and around pregnancy: a population-based cohort study from England. *Ann Surg*, 2015; 261(2): 332-7.
27. Mason RJ. Surgery for appendicitis: is it necessary? *Surg Infect*, 2008; 9(4): 481-8.
28. Ergul E. Heredity and familial tendency of acute appendicitis. *Scand J Surg*, 2007; 96(4): 290–2.
29. Ditillo MF, Dziura JD, Rabinovici R. Is it safe to delay appendectomy in adults with acute appendicitis? *Annals of surgery*, 2006; 244(5): 656.
30. Lau WY, Teoh-Chan CH, Fan ST, Yam WC, Lau KF, Wong SH. The bacteriology and septic complication of patients with appendicitis. *Ann Surg*, 1984; 200(5): 576.
31. Humes DJ, Simpson J. Clinical presentation of acute appendicitis: clinical signs—laboratory findings—clinical scores, alvarado score and derivate scores. In *Imaging of Acute Appendicitis in Adults and Children*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2011; 13-21.
32. Ashdown HF, Souza N, Karim D, Stevens RJ, Huang A, Harnden A. Pain over speed bumps in diagnosis of acute appendicitis: diagnostic accuracy study. *BMJ*, 2012; 345.
33. Martin RF. Acute appendicitis in adults: Clinical manifestations and differential diagnosis. Editado por Martin Weiser Up to date, 2014.
34. McBurney C. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *NY Med J*, 1889; 50: 676.
35. Markle GB. Heel-drop jarring test for appendicitis. *Arch Surg*, 1985; 120(2): 243.
36. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *International Journal of Surgery*, 2012; 10(3): 115-9.
37. Beltran MA, Almonacid J, Vicencio A, Gutierrez J, Cruces KS, Cumsille MA. Predictive value of white blood cell count and C-reactive protein in children with appendicitis. *J Pediatr Surg*, 2007; 42(7): 1208-14.
38. Guraya SY, Al-Tuwaijri TA, Khairy GA, Murshid KR. Validity of leukocyte count to predict the severity of acute appendicitis. *Saudi Med J*, 2005; 26(12): 1945-7.

39. 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. *Br J Surg*, 2013; 100(3): 322–9.
40. Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Ann R Coll Surg Engl*, 1994; 76(6): 418.
41. Bendeck SE, Nino-Murcia M, Berry GJ, Jeffrey Jr RB. Imaging for suspected appendicitis: negative appendectomy and perforation rates. *Radiology*, 2002; 225(1): 131-6.
42. Mostbeck G, Adam EJ, Nielsen MB, Claudon M, Clevert D, Nicolau C et al. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first. *Insights Imaging*, 2016; 7(2): 255-63.
43. Sivit CJ. Diagnosis of acute appendicitis in children: spectrum of sonographic findings. *Am J Roentgenol*, 1993; 161(1): 147-52.
44. Smith MP, Katz DS, Lalani T, Carucci LR, Cash BD, Kim DH et al. ACR Appropriateness Criteria right lower quadrant pain—suspected appendicitis. *Ultrasound Q*, 2015; 31(2): 85-91.
45. Choi D, Park H, Lee YR, Kook SH, Kim SK, Kwag HJ et al. The most useful findings for diagnosing acute appendicitis on contrast-enhanced helical CT. *Acta Radiol*, 2003; 44(6): 574-82.
46. Gaetke-Udager K, Maturen KE, Hammer SG. Beyond acute appendicitis: imaging and pathologic spectrum of appendiceal pathology. *Emerg Radiol*, 2014; 21(59): 535–42.
47. Barger Jr RL, Nandalur KR. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging in the detection of appendicitis in adults: a meta-analysis. *Acad Radiol*, 2010; 17(10): 1211-6.
48. Expert Panel on MR Safety, Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley Jr WG et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging*, 2013; 37(3): 501–30.
49. Jager RM, Ed. Jager RM, Wexner SD. Diagnostic laparoscopy. *Laparoscopic Colorectal Surgery*, New York, Churchill Livingstone, 1996; 127-37.
50. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski JS, Cline DM et al. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide 9th ed.* Mc Graw Hill Education, 2020; 523-7.
51. Manterola C, Vial M, Moraga J, Astudillo P. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev* (1), 2011; CD005660.
52. Smink D, Soybel DI, Weiser M, Chen W. Management of acute appendicitis in adults. www.uptodate.com , 20.02.2020'de erişilmiştir.
53. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc*, 2016; 30(11): 4668-90.
54. Chhabra KR, Sacks GD, Dimick JB. Surgical decision making: Challenging dogma and incorporating patient preferences. *JAMA*, 2017; 317(4): 357-8.
55. Shindoh J, Niwa H, Kawai K, Ohata K, Ishihara Y, Takabayashi N et al. Predictive factors for negative outcomes in initial non-operative management of suspected appendicitis. *J Gastrointest Surg*, 2010; 14(2): 309– 14
56. 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 Surg*, 2014; 149(8): 837–44.

57. United KNSRC, Bhangu A. Safety of short, in-hospital delays before surgery for acute appendicitis: multicentre cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Ann Surg*, 2014; 259: 894.
58. Oliak D, Yamini D, Udani VM, Lewis RJ, Arnell T, Vargas H et al. Initial nonoperative management for periappendiceal abscess. *Dis Colon Rectum*, 2001; 44(7): 936-41
59. Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery*, 2010; 147(6): 818-29.
60. Kristo G, Itani KMF. Settling the controversy-appendectomy as the criterion for appendicitis diagnosis. *JAMA Surg*, 2019; 154(3): 207-8.
61. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EAM. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010;10: CD001546
62. Kanona H, Al Samaraee A, Nice C, Bhattacharya V. Stump appendicitis: a review. *Int J Surg*, 2012; 10(9): 425-8.
63. Mussack T, Schmidbauer S, Nerlich A, Schmidt W, Hallfeldt KK et al. Chronic appendicitis as an independent clinical entity. *Der Chirurg*, 2002; 73(7): 710-5.
64. Olsen J, Skovdal J, Qvist N, Bisgaard T. Treatment of appendiceal mass--a qualitative systematic review. *Dan Med J*, 2014; 61(8): A4881.
65. Charfi S, Sellami A, Affes A, Yaich K, Mzali R, Boudawara TS. Histopathological findings in appendectomy specimens: a study of 24,697 cases. *Int J Colorectal Dis*, 2014; 29(8): 1009-12.
66. Young YR, Chiu TF, Chen JC, Tung MS, Chang MW, Chen JH et al. Acute appendicitis in the octogenarians and beyond: a comparison with younger geriatric patients. *Am J Med Sci*, 2007; 334(4): 255-9.
67. Mourad J, Elliot JP, Erickson L, Lisboa L. Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182(5): 1027-9.
68. Walsh CA, Tang T, Walsh SR. Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy: a systematic review. *Int J Surg*, 2008; 6(4): 339-44
69. Vorum H, Brodersen R, Kragh-Hansen U, Predersen AO. Solubility of long-chain fatty acids in phosphate buffer at pH 7.4. *Biochim Biophys Acta*, 1992; 1126(2): 135-42
70. Glatz JFC, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res*, 1996; 35(3): 243-82.
71. Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins- insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res*, 2004; 43(4): 328-49.
72. Sambandam N, Lopaschuk GD. AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. *Prog Lipid Res*, 2003; 42(3): 238- 56
73. Veerkamp JH, Maatman RG. Cytoplasmic fatty acid-binding proteins: their structures and genes. *Prog Lipid Res*, 1995; 34(1): 17-52.
74. Hermens WT. Mechanisms of protein release from injured heart muscle. *Dev Cardiovasc Med, Myocardial damage*, 1998; 205: 85- 98.

75. de Haan JJ, Lubbers T, Derikx JP, Relja B, Henrich D, Greve JW et al. Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study. *Crit Care*, 2009; 13(3): R86.
76. Al-Omran M, Mamdani MM, McLeod R. Epidemiologic features of acute appendicitis in Ontario, Canada. *Canadian journal of surgery*, 2003; 46(4): 263.
77. Kaya B, Sana B, Eris C, Karabulut K, Bat O, Kutanis R. The diagnostic value of D-dimer, procalcitonin and CRP in acute appendicitis. *International journal of medical sciences*, 2012; 9(10): 909.
78. Panagiotopoulou IG, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells A, Bajwa FM 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.
79. Akai M, Iwakawa K, Yasui Y, Yoshida Y, Kato T, Kitada K et al. Hyperbilirubinemia as a predictor of severity of acute appendicitis. *Journal of International Medical Research*, 2019; 47(8), 3663-9.
80. Rahman R, Kartini A, Widaningsih Y, Abdullah AA. Analysis of hematologic parameters and serum bilirubin levels in complicated and uncomplicated acute appendicitis patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 2020; 26(2).
81. Yardımcı S, Uğurlu MÜ, Coşkun M, Attaallah W, Yeğen ŞC. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2016; 22(2): 163-8.
82. Li Y, Zhang Z, Cheang I, Li X. Procalcitonin as an excellent differential marker between uncomplicated and complicated acute appendicitis in adult patients. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2019;1-6.
83. Naderan M, Babaki AES, Shoar S, Mahmoodzadeh H, Nasiri S, Khorgami Z. Risk factors for the development of complicated appendicitis in adults. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*, 2016; 32(1): 37.
84. Imran JB, Madni TD, Minshall CT, Mokdad AA, Subramanian M, Clark AT et al. Predictors of a histopathologic diagnosis of complicated appendicitis. *Journal of Surgical Research*, 2017; 214: 197-202.
85. Tsai SH, Hsu CW, Chen SC, Lin YY, Chu SJ. Complicated acute appendicitis in diabetic patients. *The American journal of surgery*, 2008; 196(1): 34-9.
86. Papaziogas B, Tsiaousis P, Koutelidakis I, Giakoustidis A, Atmatzidis S, Atmatzidis K. Effect of time on risk of perforation in acute appendicitis. *Acta chirurgica Belgica*, 2009; 109(1): 75-80.
87. Li J, Xu R, Hu DM, Zhang Y, Gong TP, Wu XL. Effect of delay to operation on outcomes in patients with acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2019; 23(1): 210-23.
88. Shi H, Wu B, Wan J, Liu W, Su B. The role of serum intestinal fatty acid binding protein levels and D-lactate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2015; 39(3): 373-8.

89. Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, Ulu HO, Uras N, Erdeve O et al. Serum intestinal fatty acid binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis. *Early Human Development*, 2011; 87(10): 659-61.
90. Oldenburger IB, Wolters VM, Kardol-Hoefnagel T, Houwen RH, Otten HG. Serum intestinal fatty acid-binding protein in the noninvasive diagnosis of celiac disease. *Apmis*, 2018;126(3): 186-90.
91. Machado MCC, Barbeiro HV, da Silva FP, de Souza HP. Circulating fatty acid binding protein as a marker of intestinal failure in septic patients. *Critical Care*, 2012; 16(6): 1-2.
92. Blaser AR, Padar M, Tang J, Dutton J, Forbes A. Citrulline and intestinal fatty acid binding protein as biomarkers for gastrointestinal dysfunction in the critically ill. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2019; 51(3): 230-9.
93. Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Funabiki T, Shimizu M, Hayashida K et al. Early diagnosis of hollow viscus injury using intestinal fatty acid-binding protein blunt trauma patients. *Medicine*, 2017; 96(10).
94. Kim HC, Yang DM, Lee CM, Jin W, Nam DH, Song JY et al. Acute appendicitis: relationships between CT-determined severities and serum white blood cell counts and C-reactive protein levels. *The British journal of radiology*, 2011; 84(1008): 1115-20.
95. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *British Journal of Surgery*, 1999; 86(4): 501-4.
96. Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004; 91: 28–37.
97. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen C, 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.
98. Vaziri M, Ehsanipour F, Pazouki A, Tamannaie Z, Taghavi R, Pishgahroudsari M et al. Evaluation of procalcitonin as a biomarker of diagnosis, severity and postoperative complications in adult patients with acute appendicitis. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 2014; 28: 50.