



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİMDALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT APANDİSİT
TANISI KONULAN HASTALARDA e NOS
(ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ) GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Bahadır TAŞLIDERE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Kayseri 2015



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİMDALİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT APANDİSİT
TANISI KONULAN HASTALARDA e NOS
(ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ) GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Bahadır TAŞLIDERE

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurullah GÜNAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Kayseri 2015

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalıştığım sürece, desteğini esirgemeyen, bizleri teşvik edip yönlendiren, bilgi ve deneyimleriyle ufukumuzu açan, acil tıpta bizlere yeni bir bakış açısı kazandıran, eğitimime, uzmanlık tezimin konusunun seçimine ve hazırlanmasına yaptıkları katkılarından dolayı danışman hocam Sayın Prof . Dr. Nurullah GÜNAY' a,

Desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen, eğitimimde büyük katkısı olan her zaman, ilgi ve anlayışını gördüğüm, değerli hocalarımız Sayın Prof. Dr. Levent AVŞAROĞULLARI ve Sayın Prof. Dr. Polat DURUKAN' a ,

Üniversitemiz Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında görevli tezin her aşamasında yardımını esirgemeyen ve büyük katkıları olan saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Elif Funda ŞENER' e ve GENKÖK laboratuvarında büyük bir özveri ile çalışan Sayın Fatma DAL'a

Tez verilerinin analiz edilmesinde yaptığı katkılardan, yakın ilgisinden ve engin bilgileri ile bizlere yol gösteren, üniversitemiz Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı başkanı saygıdeğer hocamız Doç. Dr. Ahmet ÖZTURK 'e

Varlıkları ile bana güç ve destek veren bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen birlikte çalıştığım değerli Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, rotasyonier asistan olarak bulunduğum sürece mesleki eğitimime katkıda bulunan hastanemiz kliniklerine ve birlikte çalışma imkanı bulduğum doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum Acil Kliniği'nin tüm çalışanlarına,

Bugünlere gelebilmem için hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan, hayatımın güç kaynakları, yaratanın en güzel hediyeleri, desteğiyle her zaman yanımda olan canım annem , kız kardeşlerim ve erkek kardeşlerime

Anlayışıyla, sabrıyla ve her zaman sevgisiyle yanımda olan hayatıma anlam katan hayat arkadaşım Nazan ve sevgili oğllarım Ahmet Turana ve eylölde doğacak bebeğimize,

İyi ki hepiniz vardınız ki ben vazgeçtim dediğim anda bile devam etme gücünü bulabildim.

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Bahadır TAŞLIDERE

Temmuz 2015

KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLoların LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tarihçe.....	5
2.2. Embriyolojik Gelişimi, Anatomi Histoloji ve Fizyolojisi.....	6
2.3. İnsidans	9
2.4. Etyoloji ve Patogenez.....	9
2.5. Klinik Semptom ve Bulgular.	12
2.5.1. Semptomlar	12
2.5.2. Fizik Muayene.....	13
2.6. Laboratuvar Bulguları	15
2.7. Görüntüleme Yöntemleri	16
2.7.1. Direkt Karın Grafisi.	16
2.7.2. Ultrasonografi	17
2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi	18

2.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	18
2.7.5. Tanısal Laparoskopi.....	18
2.7.6. Dinamik Dijital Substraksiyon Anjiyografisi.....	19
2.8. Ayırıcı Tanı.....	19
2.9. Tedavi.....	20
3. Kromozomlar	22
3.1. Nitrik Oksit	23
3.1.1. Tanım Yapısı ve Özellikleri	23
3.1.2. Nitrik Oksid Sentaz Enzimi ve Görevleri	24
3.1.3. Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz Enzimi.....	24
3.1.4. eNOS Gen Polimorfizmleri.....	25
3.1.5. Nitrik Oksitin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri.....	25
3.1.6. Nitrik Oksitin İnflamatuvar Hastalıklardaki Rolü.....	26
3.1.7. Nitrik Oksitin Diğer Hastalıklarla İlişkisi	26
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4.1. Acil Servis Kısmı	28
4.2. Seçilen Vakadan Numunelerin Alınması	29
4.3. Laboratuvar kısmı	30
4.3.1. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar.....	30
4.3.2. Demirbaş Malzemeler	30
4.3.3. Sarf Malzemeleri.....	30
4.3.4. DNA İzolasyonu.....	31
4.3.5. İstatiksel Değerlendirme	37
4.3.6. Alvarado skoru	39
5. BULGULAR.....	40
6. TARTIŞMA	45

7. SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	51
TEZ ONAY SAYFASI.....	68



SİMGELER ve KISALTMALAR

NOS	: Nitrik oksit sentaz
eNOS	: Endotelyal NOS
cNOS	: Yapısal NOS
iNOS	: İndüklenebilir NOS
GİS	: Gastrointestinal sistem
NO	: Nitrik oksid
EDRF	: Endotel bağımlı gevşetici faktör
AS	: Alvarado skoru
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
mRNA	: Mesenger Ribonükleik asit
c-GMP	: Guanozin monofosfat
Ala	: Alanin
G	: Guanin
Mg	: Magnezyum
SO₄	: Fosfat
SVH	: Serebrovasküler hastalıklar
KS	: Koroner spazm

GENKÖK : Genom ve Kök Hücre Merkezi

AA : Akut apandisit

Mİ : Miyokard enfarktüsü

HT : Hipertansiyon

Asp : Aspartat

Glu : Glutamat

Cys : Sistein

T : Timin

C : Sitozin

G : Guanin

RFLP : Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi

MMP : Matrix metalloproteinaz

NO₂ : Nitrit

NO₃ : Nitrat

BUN : Blood Urea Nitrogen

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alaninaminotransferaz

Na : Sodyum

K : Potasyum

Cl : Klor

LDH : Laktat dehidrojenaz

EDTA : Etilenediaminetetraasetik asit

ml : Mililitre

°C	: Santigrat derece
dk	: Dakika
µL	: Mikrolitre
PCR	: Polymerase Chain Reaction
gr	: Gram
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
mmHg	: Milimetre civa
dL	: Desi litre
NADPH	: Nikotinamid dinükleotid fosfat
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
NE	: Nötrofil
LY	: Lenfosit
CRP	: C-reaktif protein

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: NOS3 İtron 4 Polimorfizmi için PCR Protokolü.....	32
Tablo 2: PCR programı	32
Tablo 3: Genotipler	33
Tablo 4: G894T Polimorfizmi için PCR Protokolü	33
Tablo 5: Polimorfizmi için PCR Protokolü.....	33
Tablo 6: NOS3 -786 T>C Polimorfizmi için PCR Protokolü	34
Tablo 7: NOS3 G894T Polimorfizmi için RFLP Analizi	34
Tablo 8: NOS3 -786 T>C Polimorfizmi için RFLP Analizi.....	35
Tablo 9: Hastaların cinsiyet açısından karşılaştırılması.....	40
Tablo 10: Karın ağrısı ve diğer yakınmaların yüzdelik dağılımları	41
Tablo 11: Hastaların yaş ve vital bulgulara göre değerlendirilmesi ...	41
Tablo 12: Hastaların biyokimyasal parametrelerin dağılımı	42
Tablo 13: Hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri.....	42
Tablo 14: Hastaların alvarado skoru	43
Tablo 15: Polimorfizm cinsiyete göre dağılım	43
Tablo 16: Yaş ortalamalarına göre dağılım.....	43
Tablo 17: Genotiplerin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı.....	44
Tablo 18: Alvarado puanlama sistemi	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Apendiks lokalizasyonu	8
Şekil 2: Apendiksin farklı lokalizasyonları	8
Şekil 3 : Mc Burney Noktası	15
Şekil 4: eNOS geni ve çalışılan polimorfizm bölgeleri.....	22
Şekil 5: eNOS enzimi 7. kromozom	23

ÖZET

Akut apandisit etiolojisiinde en önemli fizyopatolojik sürecin apandiks lümeninin bir nedenle obstrüksiyonu ve inflamasyonu olduğu kanıtlanmıştır. Endotelial NOS'ın inflamasyon ile ilişkisi bulunduğu birçok araştırmada gösterilmiştir. Bu araştırmanın hipotezi; AA'daki inflamasyon varlığı ile eNOS arasındaki muhtemel ilişki olarak kurulmuştur.

Araştırma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran 201 AA'lı hasta ve hasta olmayan 201 toplamda 402 birey incelemeye alınmıştır. Çalışmanın laboratuvar kısmı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve GENKÖK araştırma merkezinde yapılmıştır. İlgili merkez laboratuvarında eNOS enziminin 7. kromozom uzun kolunda bulunan intron 4 polimorfizmine ait olan 4a/4a, 4b/4a, 4b/4b genotipleri araştırılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı ve çıkarımsal istatistikler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testinden yararlanılmıştır. Veriler SPSS IBM statistics 22 istatistik paket programında değerlendirilmiştir.

Genotiplerden 4a/4a'nin 12, 4b/4a'nin 119 ve 4b/4b'nin de 271 bireyde pozitif olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ile hasta ve kontrol grubunun genotipleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0.852$).

Elde edilen bu sonuçlarda eNOS ile AA arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Ancak, böyle bir ilişkinin kesinlikle olmadığını iddia etmek bilimsel bir yaklaşım olmayabilecektir. Zira bu ilişkide araştırılması gereken çok daha yüksek çalışma ve kontrol grubu bireylerine ihtiyaç bulunmaktadır. Diğer bir ifadeyle elde edilen bu veriler potansiyel anlamda önem taşımaktadır ve yapılacak daha geniş çalışmalar ile bu konu hakkında daha detaylı bilgiler elde edilebilecektir.

Sonuç olarak çalışmadan elde edilen ana bulgu, mevcut sayı ile eNOS gen polimorfizmi ve akut apandisit arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak, tanı/proflaksi/tedavi noktasında bir açılım olabileceği düşüncesi ile bu konunun daha geniş seriler ile araştırılmaya muhtaç olduğu değerlendirilmiştir.

ABSTRACT

It is proven that the most significant physiopathological process is obstruction of appendix due to any reason and inflammation in the etiology of acute appendicitis. It is shown that endothelial NOS is associated with inflammation in many studies. The hypothesis of this study is that a potential relationship exists between presence of inflammation and eNOS in acute appendicitis.

In this study, we reviewed 402 subjects including 201 patients with AA and 201 healthy individuals who presented to emergency department of Erciyes University, Medicine School. Laboratory studies were conducted in GENKÖK Research Center of Medical Biology Department of Erciyes University, Medicine School. In the laboratory, 4a/4a, 4b/4a and 4b/4b genotypes were evaluated in eNOS gene intron 4ab polymorphism located at chromosome 7q. Data were analyzed by using descriptive and inferential statistics. Chi-square test was used to compare categorical variables. All statistical analyses were performed by using SPSS for IBM version 22.0.

It was found that there was 4a/4a genotype in 12, 4b/4a genotype in 119 and 4b/4b genotype in 271 individuals. Based on the results, no significant relationship was observed in the genotypes of the patient and control groups ($p=0.852$).

Based on these results, it was revealed that there was no significant association between eNOS and AA. However, refusing such a relationship emphatically wouldn't be a scientific approach since such investigation requires greater number of subjects in the study and control groups. In other words, these data have potential significance and further studies with larger sample size could provide better understanding in this topic

In conclusion, main finding of this study is failure to detect a relationship between eNOS gene polymorphism and acute appendicitis with available sample size. However, we think that the topic should deserve further investigation by using larger samples as it may feature novel expansions in diagnosis, prophylaxis or treatment.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil servise karın ağrısı şikâyeti ile başvuran hastalar, acil servis pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Sık rastlanan tablolarından biri olan akut karın acil tıpta önemli konularından biridir. Akut apandisit (AA) dünyada akut batının en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir (1). Karın ağrısına sebep olan etiyolojinin hızla ortaya konması ve uygun şekilde tedavisi, olası mortalite ve morbiditeleri nedeniyle önemlidir. Karın ağrısına neden olan etiyolojilerin içinde akut apandisit tüm yaş gruplarında en sık akut batın nedeni olmaya devam etmektedir (2). Akut apandisit, apendiksin bir bölümünde veya tamamında izlenen akut iltihabi bir durumdur. Özellikle 10 ve 30 yaşlar arasında daha sık görülmekle birlikte tüm popülasyonun yaklaşık %7'si hayatlarının bir döneminde akut apandisit tanısı almakta ve ameliyat edilmektedir (3). Tedavisinde geç kalındığında perforasyon ile sonuçlanmakta ve gecikme süreci morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (4).

Vasküler endotelde yer alan nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin izoformlarından birisi olan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) olup, güçlü vazodilatatör ajan olan nitrik oksit (NO)'in sentezinde görevli bir enzimdir. İlk olarak 1986 yılında keşfedilmiştir. Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda bazı fizyopatolojik süreçlerle ilişki gösterilmiştir (5). Nitrik oksit gastrointestinal sistemle (GİS) ilgili çeşitli fonksiyonları düzenlemekte, konak savunması ve immunolojik reaksiyonlarda görev almaktadır. Düz kas hücrelerinde bulunur ve fizyopatolojik süreçlerde yer aldığı gösterilmiştir. Akut apandisitte inflamasyon varlığı (6-7) bilinen bir durum olduğundan, bu araştırma konusu içerisinde AA'le ilgili olabilecek eNOS ilişkisi,

NO ve akut enflamasyon baz alınarak öngörülmüştür. Muhtemel bir ilişki araştırılmak istenmiştir. Bu bilgiler ışığında AA hastalarında eNOS enzim gen polimorfizminin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Akut apandisit yaygın bir klinik durum olmasına karşın 19. yüzyıl başlarına kadar apandiksin hastalığa neden olabileceği bilinmemekteydi. Apendiksin ilk tanımlanması doktor ve anatomist Berengario Da Capri, tarafından 1521' de yapılmıştır (8). Bilinen ilk apendektomi, 1736 yılında İngiltere'de St. George's Hastanesi'nde çalışan bir cerrah olan, Claudius Amyand (1680-1740) tarafından gerçekleştirilmiştir. François Melier, 1827 yılında altı otopsi olgusunu sunmuş ve apandisit ölüm öncesi tanısını ilk tanımlayan kişi olmuştur (9). Baron Gullaume Dupuytren ise sağ alt kadradaki ağrının etyolojisinin çekumdaki enflamasyon olduğuna inanmıştır, 'Tifilit' ve 'Peritifilit' bu bölgedeki enflamasyonu tanımlamak için kullanılmıştır. Akut apandisit tedavisinde ilk uygulanan cerrahi 1848 yılında Hancock tarafından gerçekleştirilmiştir. Apandiksi çıkarmadan sağ alt kadranda yer alan apseyi drene etmiştir. Apandisit için ilk başarılı apendektomi ise 1886 yılında Krönlein tarafından yapılmıştır. Charles McBurney 1889'da Newyork Surgical Society'de anterior superior spina iliaka ile umblikus arasındaki mesafenin 1/3 orta ve 1/3 lateral kısmına parmakla bası yaparak maksimum abdominal hassasiyet noktasının belirlendiğini tarif etti (10). Daha sonra 1905'te Murphy apandisit klasik iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı ve kusma sıralamasını tanımlamıştır (11). Yaklaşık yüz yıl kadar sonra minimal invaziv cerrahinin bulunması ve laparoskopinin karın cerrahisinde kullanılmaya başlanmasıyla apandisit tedavisinde laparoskopinin kullanımı da gündeme gelmiştir. 1983 yılında, bu yeni cerrahi teknikle ilk başarılı

laparoskopik apendektomiye gerçekleştiren cerrah Semm'dir (12). Günümüzde ise minimal invaziv cerrahinin gelişmesiyle SILA (Single incision laparoscopic appendectomy) gibi tek insizyondan yapılan laparoskopik apendektomi yaygın uygulanan tedavi yöntemi olmuştur. İlk kez Pelosi tarafından 1992 yılında tanımlanmıştır (13).

Nitrik oksit (NO), esitli biyolojik olaylarda önemli rolleri olduğu gsterilmis kısa ömürlü bir moleküldür (14). Furchgott ve Zawadzki isimli araştırıcılar 1980 yılında endotel hücrelerinin ürettiği bir faktörün damar gevşemesine neden olduğunu bildirmiş ve bu faktöre endotelyumdan elde edilen gevşeme faktörü (EDRF) adını vermişlerdir (14). Daha sonra Palmer ve arkadaşları EDRF' nin kimyasal yapısının NO olduğunu ortaya koymuşlardır. Günümüzde NO'nun farklı tipte birçok hücre tarafından üretildiği ve çok esitli biyolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir. Araştırmalar arttıka NO'nun fizyolojik ve patolojik olaylardaki rollerinin boyutları genişlemiş ve Amerika'da 1992 yılında 'Science' dergisi tarafından yılın molekülü seçilmiş ve 1998'te kardiyovasküler sistemde NO ile ilgili alışmaları Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro, Ferid Murad'a nobel dl kazandırmıştır (15).

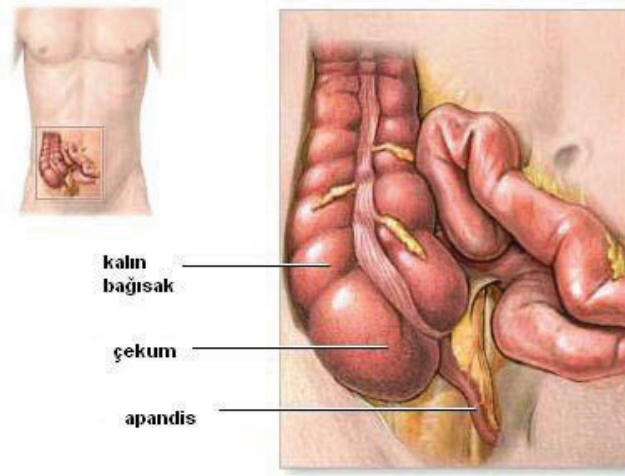
2.2. Embriyoloji , Anatomi, Histoloji ve Fizyoloji

Apendiks embriyolojik gelişimin 8. haftasında çekumun terminal bölümünde bir çıkıntı olarak ortaya çıkar. Üç ay içinde çekum büyümesi devam ettiği halde distal ucu büyümeye katılmaz. apı gittikçe incelen bir uzantı olarak çekuma bağlı kalıp solucansı çıkıntı şeklinde izlenir. Kr barsak olarak bilinen apendiks kolonun başlangıç bölgesinde her üç tenia'nın birleştiği yerdedir. Apendiks tabanı her zaman ileo-ekal valvın yaklaşık olarak 2,5 cm distalinde olmak üzere çekumun arka ve i yüzüne açılır. Genellikle 8-13 cm uzunluğunda, ucu kr sonlanan dar bir boru şeklindedir. 1,27 cm'den 24,13cm uzunluğa kadar değişken boyutta olabilir. apı 3-8mm arasındadır. En dar olan lümeninin çapı 1-3mm kadardır (16-17). Sağ fossa iliaka da bulunan apendiks spina iliaka anterior superior ile umblikusu birleştiren hattın 1/3 dış ve 2/3 i uzunluklarının keşişme yerinde karın ön duvarı ile temas eder (şekil 1). Her iki kas tabakası arasında yer yer zayıf alanların bulunması submukoza ve mukozada yer alan özellikle iltihabi olayların kolayca seroza katına atlamasına yol açar. Ayrıca bu alanlardan bazen psödo divertiküllerin geliştiği görülür (18). Apendiks içindeki lenfoid doku ilk olarak doğumdan yaklaşık 2 hafta sonra

belirmeye başlar. Lenfoid dokunun miktarı puberte süresince artar, daha sonraki 10 yıl içerisinde sabit kalır ve yaş ilerledikçe istikrarlı biçimde azalır (19). İnsan apendiksi görevi bilinmeyen kalıntı bir organ olarak kabul edilir. Ancak işlevsiz ve yararsız olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Sıcakkanlı hayvanlarda kolonların lenf folikülleri çekumda yoğunlaşmıştır. İnsanda bu yoğunlaşma çekumun gerçek tepesi olan apendikte gözlenmektedir. Buna dayanılarak eğer apendiksin bir fonksiyonu varsa lenf folikülleri ile ilgili olduğu söylenebilir. Apendiks lümeninden günde 1-2 ml salgı üretilmektedir. Bu salgının içinde mukus, kalsiyum ve sindirim enzimlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Tıkanmalı akut apandisit etiyolojisinde bu salgı önem kazanmaktadır. Apendiks dokusu da bağırsağın diğer bölümleri gibi peristaltik hareketlerle kasılmaktadır. Akut apandisit tablosunda enfeksiyonun yayılmasında bu hareketlerin rolü vardır (20).

Apendiks birçok lokalizasyonda olabilir, hayali olarak merkezi çekum olacak şekilde herhangi bir saat yönünde yer alabilir. Klinisyen apendiksin anatomik yerinin semptom ve bulguların ortaya çıkmasındaki önemini mutlaka değerlendirmelidir. En sessiz ve en tehlikeli apendiks pelvis içinde yerleşik bulunan apendiktir. Karın muayenesinde sağ alt kadranda hassasiyet görülmez, defans yoktur ve rebound hassasiyet olmayabilir (21). Wakeley 10000 vakalık postmortem bir analizle apendiksin yerleşim sıklıklarını şöyle tanımlamıştır; retrocekal %65,3, pelvik %31, subcekal %2,3, preileal %1 ve sağ prekolikpostileal %0,4 (22) (Şekil 2). Apendiks, süperior mezenterik arterin ileokolik dalı yoluyla kanlanır. Veni ise vena portaya dökülür. Apendikse ait parasempatik lifler, bulbustan çıkan ve N. Vagus'a katılır. Apendiksin visseral ağrı duyusunu alan liflerin sempatik liflerle birlikte ilerler ve bu lifler medulla spinalisin 10. torakal segmentine gelir (16). Çocuklarda apendiksin boyu daha uzun, lümen çapı daha dar, duvar kalınlığı da daha incedir. Bu nedenle, inflame apendiks çocuklarda yetiskinlere nazaran daha kısa sürede perforasyon olur. Bebek ve küçük çocuklarda apendiks konik bir yapıda olduğundan lümeni ancak fekalit adı verilen sertleşmiş disk ile tıkanır. Apandisit bebek ve küçük çocuklarda nadir görülmesinin nedeni budur (23). Apendiks iki durumda sol alt kadrana uzanabilir. Hastanın çok uzun bir apendiksi varsa, yerleşim olarak normal sağ alt kadranda olsa bile abdominal kavitede sol alt kadrana uzanabilir. İkinci olarak hastada bütün abdominal organların transpoze olduğu situs inversus durumunda görülebilir. Her iki durumda da apandisit sol alt kadranda ağrı ve hassasiyet

semptomlarıyla ortaya çıkabilmektedir. Apendiksin bu topografik değişimleri akut karın tablolarının değerlendirilmesinde önem taşır. Apendiks ucunun psoas ve obturator internus kasları, rektum ve mesane ile komşulukları, özellikle iltihapla seyreden hastalıklarında bu organlarla ilgili olarak sağ uyluk hareketlerinde ağrı ve kısıtlılık, hematüri ve diyare veya kabızlık gibi semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Apendiks arteri bir uç arter olduğu için tıkanmalarında organın nekrozu ortaya çıkar (18).



şekil 1: Apendiks lokalizasyonu



şekil 2: Apendiksin farklı lokalizasyonları

2.3. İnsidans :

Akut apandisit tüm dünyada akut karın tablosunun en yaygın nedenlerinden biridir, görülme sıklığı lenfoid gelişimine paralel seyreder, bu nedenle özellikle rastlandığı dönem erişkinlik yaşlarıdır. Apandisit özellikle puberte döneminde erkeklerde daha çok meydana gelir (24). Apandisit en sık 20-40'lı yaşlarda görülmekle birlikte ortalama yaş 31.3 iken en sık görülme yaşı 22'dir (19). Bununla birlikte bes yaş altında ve 50 yaş üstünde çok beklenmeyen bir durumdur, risk bu dönemlerde erkeklerde 35'te 1 iken bayanlarda 50'de 1'dir. 70 yaştan sonra bu risk 100'de 1'den azdır (4-25). Akut karın tablosunun her iki cinsiyette en sık sebebi olan akut apandisit, 2000 den fazla vakanın incelendiği bir çalışma, erkeklerde akut apandisit tablosunun kadınlara göre 1,3 kat daha fazla izlendiğini ortaya koymuştur (26). Hayat boyu apandisit insidansı %8 olduğu bildirilmiştir, erkeklerde %8,6 oranında görülürken, kadınlarda %6,7 oranında bulunmaktadır (27). Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinde izlenen teknolojik gelişmelere rağmen akut apandisitte doğru tanı koymak halen sorun olabilmektedir. Negatif apendektomi oranları, görüntüleme yöntemlerinin sıklıkla kullanılmasına rağmen %15 civarındadır. Kadınlarda erkeklere göre hatalı tanı koyma oranı daha yüksektir ve %22,2 oranında negatif appendektomi yapılmaktadır (28-29-26). Apandisit insidansında, ülkeler arasında hatta aynı ülkenin farklı bölgeleri karşılaştırıldığında, değişik ırk ve gruplar arasında da çeşitlilik olduğuna dair raporlar vardır (30). Bununla birlikte coğrafi bölgeler arasındaki insidans farkında diyetlerdeki lifli beslenme durumuna dikkat çekilmektedir (31). Apandisit son birkaç dekattır insidansının düştüğü gözlenmekte, bu insidans azalmasının sebepleri acık olmamakla birlikte, diyetlerde ki lif oranının artmasına bağlanabilir.

2.4. Etyoloji ve Patogenez

Akut apandisit, apendikste enflamatuvar yanıtın klinik olarak tanımlanmasıdır (32). Akut apandisitte en önemli nedensel faktör lümen obstrüksiyonudur. Apendiks lümeninde obstrüksiyonun sıklıkla rastlanan nedeni fekalitlerdir. Daha az rastlanan nedenler ise apendikte olan lenfoid dokunun hipertrofisidir. Lenfoid doku artışı ile apandisit görülme yaşı açısından aralarında bir paralellik vardır. Daha önce yapılmış baryumlu tetkiklerden sonra apendiks lümeninin baryum ile tıkanması, sebze ve meyve çekirdekleri, yabancı cisimler, tahıl ve posalı gıdaların daha az tüketilmesi,

çekum tümörleri, başta askaris olmak üzere barsak solucanları ve kadınlarda meme kanseri metastazları da tıkanma nedeni olarak bildirilmiştir (33-34-35). Akut apandisit Enterobius Vermicularis olmak üzere Taenia Saginata, Ascaris Lumbricoides ile paraziter enfeksiyonlar, enfeksiyöz mononükleoz gibi genel lenfoid doku reaksiyonu yaratan hastalıklar sırasında ortaya çıkabilir (36-38-39). Salmonelloz ve Shigelloz gibi enterokolitlerin seyrinde de akut apandisit geliştiği gözlenmiştir (18-38). Kızamık seyrinde, virüsün sekonder viremisinden sonra apendikte lenfoid hiperplazi sonucu apandisit oluşabilir (39-40). Klasik granümatöz hastalık seyri göstermeyen ve histopatolojik incelemede sadece apendiksi tutan granümatöz apandisit vakaları bildirilmiştir (41). Kistik fibroziste mukus salgılayan bezlerdeki değişikliğe bağlı apandisit insidansı artar (39). Tıkanmadan sonraki gelişebilecek olayları tıkanmanın derecesi, lümenin içeriği, mukus salgısının artması ve apendiks serozasının genişleyebilirliğinin sınırlı olması belirler. Apendiksin akut inflamasyonunun temelinde lümenin tıkanması sonucu distaldeki sekresyonun bakteriyel kontaminasyona uğraması yatmaktadır (36). Apendisitinin seyri, diğer içi boş visseral organların enflamatuvar süreçlerine benzer. Lümenin tıkanmasıyla başlayan olaylar zinciri büyük bir olasılıkla şu şekilde sıralanır; Apendiks lümeninin proksimal kesiminde ortaya çıkan bir tıkanıklık apendiksi kapalı bir boşluk haline getirir ve apendiks mukozasının normal şekilde devam eden sekresyonu nedeniyle bu kapalı boşluk içerisinde hızla sıvı birikimi ve distansiyon gelişir. Aslında normal bir apendiks lümen kapasitesi yaklaşık 1 ml iken 0,5 ml gibi çok düşük miktardaki sekresyon bile kapalı boşluk haline gelmiş olan apendiks içindeki lümen içi basıncı 60 kolaylıkla yükseltir. Lümen içindeki basınç artarken apendiks mukozası sekresyon yapmaya devam edebilen ender canlılardan biri de insandır. İnsanın bu özelliğinden dolayı apendiks önce gangrene olur daha sonra perforasyon gelişir. Bu esnada lümen içindeki basıncın artması sonucu organın duvarında ortaya çıkan gerginlik bilateral ağrı liflerinin sinir uçlarını uyarır ve lokalizasyonu güç, künt ve diffüz bir ağrı ortaya çıkar. Bu ağrı göbek çevresinde veya alt epigastrik bölgededir. Lümen içinde oldukça hızlı gelişen bu distansiyon aynı zamanda apendiks duvarında peristaltik hareketleri de stimüle edeceği için visseral ağrının üzerine bir miktar kramp tarzında sancılar da eklenebilir. Gelişmekte olan distansiyonun tek sebebi devam eden mukozal salgı değildir, aynı zamanda apendiks içinde yaşamakta olan bakterilerin oluşan kapalı boşluk nedeniyle hızla çoğalması da bu distansiyona katkıda bulunur. Organ içindeki basınç arttıkça

duvardaki venöz basınç yüksek seviyelere çıkar. Sonuçta arter akımı devam etmekte olduğu halde kapiller ve venüller, duvardaki basınç nedeniyle kapanır ve buradaki dolaşım durur. Esnekliği zaten sınırlı olan apendiks duvarının lenfatik drenajı bozulur, böylece ödem ve vasküler konjesyon ortaya çıkar. Apendiksteiki distansiyonun bu dereceye yükselmesi sonucunda refleks olarak bulantı ve kusma ortaya çıkar ve bir yandan da diffüz karakterdeki visseral ağrı daha da siddetlenir. Kısa süre içerisinde inflamasyon olayına seroza ve dolayısıyla o bölgedeki parietal peritonda katılır. Bunun sonucunda da karın ağrısı karakteristik olarak sağ alt kadrana doğru kayar. Apendiks de dahil olmak üzere gastrointestinal sistemdeki tüm mukoza kan dolasımındaki bozukluklara çok duyarlıdır. Bu nedenle inflamatuvar hadisenin daha ilk dönemlerinde mukozal bütünlük bozulur ve lümen içerisindeki bakterilerin daha derin katmanlara geçmesi kolaylaşır. İnflamatuvar olaylar ilerleyip apendiksteiki distansiyonun basıncı arteriyoler basınca doğru yaklaştıkça organın duvarındaki kan dolasımı açısından en zayıf olan nokta inflamasyondan en fazla etkilenecektir. Sonuçta antimezenterik kenarda elips şeklinde doku ölümleri ortaya çıkar. Bir yandan distansiyon ve bakteri işgali ile birlikte kan dolaşımı bozulan organda doku ölümlerinin sonucunda perforasyon görülür. Olayların bu sıra ile gelişmesi şart değildir; bazı akut apandisit atakları kendiliginden iyilesebilir (36-42-43-44-26-45). Bakteriyel kontaminasyonun periton boşluğuna da yayılması ile morbidite ve mortalite artar. Ancak akut apandisit çoğu zaman bu şekilde sonuçlanmaz. Omentum, ince barsak segmentleri, çekum, iltihabi yapışıklılar ve bantlar, perforasyonun lokalize peritonit halinde kalmasını sağlar. Böylece periapendiküler apse ve plastron oluşur (18). Retroçekal apandisitlerde periton irritasyonu görülmeyebilir ve enfeksiyon perinefritik apseye kadar ilerleyebilir. Apendiks perforasyonunda, en sık izole edilen aerobik bakteri %68 oranında E.coli'dir. Apendiks perforasyonu ve peritonitte mortalite ve morbiditeyi arttıran ve %70 sıklıkla görülen Bacteroides Fragilis olmak üzere, anaerobik bakterilerdir (37-46). Antibiyotik kullanımı nedeniyle, 1940'lı yıllarda % 10 civarında olan perfore apandisit sıklığı günümüzde % 40'ı geçmiştir. Perfore apandisit olgularının 1/3'ünün hastaneye geç başvurduğu, 2/3'ünün ise bir hekim tarafından değerlendirilip apandisit dışı tanılarla antibiyotik tedavisi almış olduğu görülür. Bu nedenle perfore apandisit sayısındaki artışta, bizzat hekimlerin de önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (23). Akut apandisitte abse veya perforasyon gelişme süresi çok değişkendir. Bir çalışmada 46,2 saat süren karın ağrısı sonrasında gangren oluşumu,

70.9 saat sonucunda ise perforasyon geliştiği gösterilmiştir (48-153). Apendiks inflamasyonunun kendi kendine spontan olarak çözüldüğünde görülebilmekte ama bunun sıklığı bilinmemektedir. Tahminen artmış intraluminal basınç obstruksiyon yapan materyali tekrar çekuma atar, böylece distansiyon sebebi ortadan kalkar ve inflamasyon çözülür. Bin hastalık bir seride hastaların %9'u daha önceden de benzer şikayetler yaşadığını, %4'u ise bunun birden daha fazla kez tekrar ettiğini belirtmiştir (49).

2.5. Klinik:

2.5.1.Semptomlar:

Akut apandisitte klinik tablo çok çeşitlilik göstermektedir. Fakat ana semptomlar neredeyse değişmez ve tanı klinik olarak konur. Bunun için anamnez ve fizik muayene bulguları tanıda en belirleyici faktörlerdir. Karın ağrısı akut apandisit neredeyse bütün vakalarda olan temel semptomudur. Ağrı ilk önce periumbilikal veya epigastrik olarak yaygın şekilde başlar, genellikle 4-6 saat sonra sağ alt kadranda lokalize olur. Ağrının ardından iştahsızlık (% 60), bulantı ve kusma (% 80) da ortaya çıkar. Kusma genellikle ağrının başlamasından kısa bir süre sonra görülür. Ancak apandisit ilk semptomu bazen, klinik bulgular belirgin hale gelmeden 6–8 saat önce başlayan bulantı ve kusma da olabilir. Karın ağrısı inflamasyonun başlamasından 12 saat sonra sağ alt kadrana, McBurney noktasına yerleşmiştir (1-51-52-53). İştahsızlık yeme isteğinin kaybolması veya açlık hali devam ederken besin almayı istememektir. Bu nedenle iştahsızlık hastada meydana gelen önemli bir bozukluğun habercisi olabilir. Akut apandisit hastalarında iştahsızlık hastalık başlamadan birkaç gün öncesinde kırgınlık ve baş ağrısı ile birlikte görülebilir. Hasta bu durumun karışık yeme ve içmelerinden kaynaklandığını ve basit bir hazımsızlık sorunu olduğunu düşünür. Huak yaptığı bir çalışmada akut apandisit ilk 6-8 saatlik evresinde iştahsızlığın %95 oranında bulunduğunu bildirmiştir. Karın ağrısı ile birlikte iştah kaybı tarif eden hastalarda akut apandisit akılda tutulmalıdır. Keyes 1955 yılında akut apandisit erken tanısında kullanılan bulgular başlığı ile yayınladığı makalede bulantı ve kusma gibi dışkılama dürtüsünün de akut apandisit tanısında yol gösterici olduğunu belirtti. Yaptığı çalışmada sübjektif bir bulgu olan dışkılama dürtüsünün akut apandisitlerde %83 ve ağrısı sağ alt kadrana yerleşmeyen akut apandisitlerde % 94 oranında bulunduğunu belirtti. Günümüzde akut apandisit ilk 6

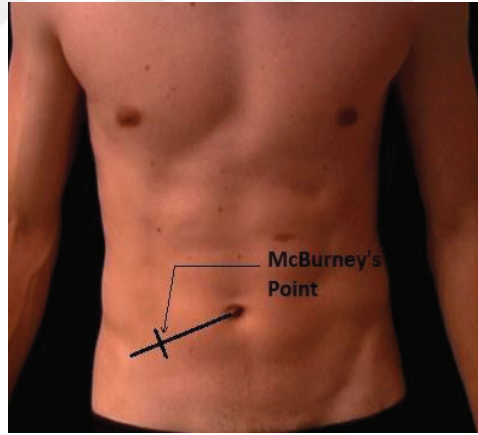
-8 saat bulguları arasında yerini almış önemli bir parametredir. Hasta bu bulguyu tariflerken gaz çıkaramadığını ya da dışkılayamadığını, karnında huzursuzluğun geçmediğini ve durumun sıkça tekrarladığını belirtir (54). Akut apandisitte bulgu ve semptomlar apandisit patofizyolojisi ve apendiksin lokalizasyona göre değişiklik gösterebilir (28). Retroçekal veya pelvik yerleşimli apendikslerde inflame organ pariyetal peritonla temas etmediğinden ağrı apendiks perfore olup infeksiyon peritona yayılana kadar çok belirgin hale gelmeyebilir. Ağrının başlamasının ardından sigmoid kolonun peritonit nedeniyle irrite olmasına bağlı diyare başlayabilir. Sağ üreter, mesane ve testiküler damarların peritoneal inflamasyon sahası içine girdiği durumlarda hasta dizüri, pollakiüri ve testiküler ağrıdan yakınabilir. Perforasyonun hemen ardından ateş kısa sürede yükselir. Karın ağrısı ve hassasiyet yaygınlaşır. Perforasyon, omentum ve ileum segmentleri tarafından sınırlandırıldığı takdirde periapendiküler apse veya plastron, sınırlandırılmadığı zaman generalize peritonitle sonuçlanır. Plastron sıklığı % 1,4–7'dir (23-1-55-56). Tipik olmayan ağrı somatik ağrı niteliğinde olup, başlangıçtan beri sağ alt kadranda hissedilir. Bunun aksine ağrı yaygın olup asla lokalize edilemeyebilir. Yaşlı hastalarda atipik ağrı daha sık görülmektedir, sadece tenesmus ve suprapubik bölgede hissedilen belirsiz rahatsızlık görülebilir. Kusmanın olup olmaması akut apandisit tanısında önemli bir kriter değildir. Kusma çok ısrarlı olmayıp sadece bir veya iki kez olabilir. Kusma ağrıdan önce başlamışsa, akut apandisit tanısından uzaklaşılır. Konstipasyon ve diyare anamnezi akut apandisit tanısında çok yardımcı olmaz. Bununla birlikte apandisitli hastaların çoğunda konstipasyon saptanır ve defekasyonla ağrıda rahatlama olabilir (16).

2.5.2. Fizik Muayene

Akut apandisitte fizik muayene bulguları tipiktir ve inspeksiyon, vital bulgular, oskültasyon, palpasyon ve perküsyondan oluşmaktadır. Muayene bulguları apendiksin yerleşimine göre belirlenir. İnspeksiyonda hasta hareketsiz kalmayı tercih eder ve sağ dizlerini büker. Normalde sağ alt kadranda olmasını beklediğimiz bulgular, retroçekal yerleşimli bir apandikte kostavertebral açı hassasiyeti şeklinde veya pelvik yerleşimli bir apandikte suprapubik hassasiyet şeklinde ortaya çıkabilir. Hastanın vital bulguları komplike olmayan apandisitte genelde normal olarak saptanır. Ateş nadiren yükselir ve kalp hızı normal veya çok az artmış olarak

bulunur. Bunlardaki artış özellikle komplikasyonu ve perforasyonu akla getirmelidir (57-97). Oskültasyon fizik muayenenin önemli bir kısmını teşkil eder. Perfore olmuş vakalarda mekanik barsak seslerinin duyulması eşlik eden ileusu akla getirmelidir. Apandiks anterior yerleşimliyse klasik sağ alt kadranda yer alan bulgular eşlik eder. Hassasiyet en fazla spina iliaka anterior süperiyor ile göbeği birleştiren çizginin 1/3 orta ve 1/3 lateralinin birleştiği McBurney noktasındadır (10) (Şekil 3). Direkt rebound genelde mevcuttur. Yansıyan veya indirekt rebound da bulunabilir. Palpasyona karşı karın duvarı tarafından verilen tepkinin şiddeti inflamasyonun derecesini yansıtır. Başlangıçta istemli şekilde olabilen defans, periton iritasyonu ilerledikçe, istemsiz hale gelerek, kasların kasılmasına bağlı gerçek refleks halini alır. Sağ alt kadranda derin palpasyonda elle basınç uygulandıktan sonra ani olarak basıncın kaldırılması ile ağrı oluşması Blumberg Belirtisidir. Bu majör bulgudur ve özellikle erkek hastalarda tek başına tanı koydurucu önemli bir bulgu olabilir. Akut apandisit geç evrelerinde bile uygulanabilen Hedri'nin vurma testi, karın ön duvarında apendiksin uzağında bir yere bir parmakla vurularak yapılır. Akut apandisit hastalarında sağ alt kadranda ağrı duyulur. Sol alt kadranda palpe edildiğinde, sağ alt kadranda hassasiyet oluşmasına Rovsing belirtisi adı verilir. Periton iritasyonu lehine bir bulgudur. Hasta sol tarafına doğru uzanırken sağ bacağın ekstansiyonuyla sağ alt kadranda ağrı hissetmesine Psoas belirtisi adı verilir. Bu bulgu inflame apandiksin Psoas kası üzerinde yer aldığını düşündürür. Obturator belirtisi ise, hasta sırt üstü yatarken, sağ kalça fleksiyona getirildikten sonra iç rotasyonla birlikte hastanın sağ alt kadranda ağrı hissetmesidir. Öksürme ile sağ alt kadranda ağrı oluşması ya da olan ağrının şiddetlenmesi Duphy bulgusudur. Sağ kalça eklemine ekstansiyon yaptırılması ile sağ alt kadranda var olan ağrının artması. inflame apendiksin özellikle retroçekal yerleşimli olduğu durumlarda, psoas kasının iritasyonu nedeniyle oluşur buda Cope'nin ileopsoas bulgusu olarak adlandırılmıştır. Ayak parmak uçlarında iyice yükselip aniden topukların üzerine hastanın kendini bırakması ile sağ alt kadranda ağrı oluşması topuk testidir. Akut apandisitte rektal tuşede sağ pelvik tabanda hassasiyet bulunabilir. Pelvik yerleşimli apendiks varlığında daha belirgindir. Daha yüksek yerleşimli apendiks varlığında bu bulgu izlenmeyebilir. Hastalığın başlamasından sonraki sürede sağ alt kadranda palpasyonda ele kitle gelmesi durumudur. Bu bulgu özellikle plastron apandisiti düşündürür. Apandiksin perfore olmasıyla, karın ağrısı artarak yaygın hal alır ve vital bulgularında değişiklik başlar. Nadiren perforasyonla birlikte karın ağrısında bir

miktar azalma saptanabilir. Fakat genelde ağrının geçtiği dönem gözlenmez. Semptomların başlamasından birkaç saat sonra karnın solunum hareketlerine yeterince katılmadığı gözlenir. Hasta hareketsiz kalmayı yeğler, sağ uyluğunu hafif karnına çeker, bu şekilde karın ön duvarı kaslarını ve psoas kasını gevşek tutmaya çalışır (18-59-37-60). Ateş sıklıkla normal olup, hemen daima 38°C' nin altındadır. Perfore olmayan akut apandisit olgularında yüksek ateş görülmesi nadirdir. Akut apandisitte görülen fizik muayene bulguları çok çeşitli olmakla birlikte, bunların her olguda bulunması gerekmez (61-62). Atipik prezantasyonlu bir apandisitli hasta, tanı konulması zor olabilir ve tanıdaki bu gecikme genelde perforasyonla sonuçlanıp artmış morbiditeye sebep olabilir. Akut apandisit tanısındaki gecikme veya hata, tıbbi malpraktisin en sık karşılaşılan durumlardan birisidir. Philips ve arkadaşları Physician Insurers Association of America 1985'ten 2000'e kadar malpraktis verilerini analiz etmişlerdir. Bu araştırmacılar 49345 vaka incelemişler ve bunların yaklaşık üçte birinde tanının yanlış olduğunu tespit etmişlerdir (58-63).



Şekil 3 : Mc Burney Noktası

2.6. Laboratuvar Bulguları :

Akut apandisit tanısında klinik semptom ve bulguların varlığı daima ön planda değerlendirilmelidir. Laboratuvar bulguları ise kliniği desteklediği takdirde önem kazanır (37-64). Akut apandisitte, en belirgin laboratuvar bulgusu hiç şüphesizdir ki, lökositozdur. Periferik kandaki bu artışın inflamasyonun erken bir belirteci olduğu

ileri sürülmüştür (65-66) ve genellikle 12,000-18,000/mm³ arası bir değerdedir. ‘Sola kayma’ adı verilen nötrofil hakimiyetindeki lokositoz, apandisit tanısını desteklemektedir. Perfore olmamış olgularda 18,000/mm³ üzerine çıkması pek beklenmez (18-67-154). Lökosit sayısının kullanımını değerlendiren pek çok çalışma olmasına rağmen yararlılığına dair henüz net bir fikir birliği yoktur . Bu durum basit ve perfore apandisit ayırımında yararlı değildir. Lökositoz varlığı akut apandisit tanısında sıklıkla kullanılmasına rağmen tek başına kullanıldığında iyi bir öngörü sağlamaz (28). Özellikle yaşlılarda daha sık olmak üzere, lökosit sayısı normal olabilir veya perfore apandisitte dahi lökopeni gözlenebilir (68). İnflamasyonu gösteren markerlar artmıştır ve inflamatuvar olaylarda etkisi bilinen CRP (C-reaktif protein) yüksekliği de apandisit laboratuvar bulguları arasında sayılmaktadır, yüksek saptanır ve apandisitte özgüllüğü değişiklik göstermektedir. Lökositoz ve CRP yüksekliği olmayan hastalarda apandisit tanısından uzaklaşmak gerektiği bildirilmiştir (69-70-93). Çeşitli çalışmalarda akut apandisitte, yüksek CRP düzeylerinin tanıya yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır (71). Akut apandisitten şüphelenilen tüm hastalarda ayırıcı tanı için üriner analiz yapılmalıdır. İzole mikroskopik hematüri renal kolik tanısına destekler veya piyüri olması piyelonefriti düşündürülebilir. Üreme çağındaki kadınlarda ektopik veya heterotopik gebeliği ekarte etmek için negatif gebelik testinin belgelenmiş olması gerekir (77). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nötrofil-lenfosit oranının (NLR) akut apandisit tanısında klinik bulgular ile birlikte iyi bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (72-73). Mücahit Kapçı ve arkadaşlarının 2014 yılında 520 hasta üzerinde yapılan çalışmalarında nötrofil-lenfosit oranı eşik değeri 3,9 olarak belgelenmiştir (74).

2.7. Görüntüleme Yöntemleri:

Son yıllarda akut apandisit tanısında ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile negatif appendektomi oranlarında azalma olmuştur (78).

2.7.1. Direk Karın Grafisi:

Direk karın grafisi akut karın düşünülen hastalarda ilk istenilen görüntüleme yöntemidir. Akut apandisit tanısında nadiren yardımcı olur. Ancak diğer patolojilerin

ekarte edilmesinde oldukça önemlidir. Akut apandisitli bir hastada sıklıkla anormal bir gaz gölgesi izlenir fakat bu spesifik bir bulgu değildir. Nadir durumlarda düz karın grafisinde apendiks gölgesi üzerinde fekalit görülebilir (%10-20) ve bu tanıda akut apandisiti düşündürür . Sağ alt kadranda görülen sıvı seviyesi akut apandisit apsesini gösterebilir. Sağ alt lob pnömonileri de T10-12'yi irrite ederek karın ağrısına sebep olan hastalıklardandır. Pnömoni tanısını dışlamak için direk akciğer grafisi çektirilmelidir (19). Apandisitli vakaların %10,5' inde düz grafilere apendikolit görülürken, apandisit saptanmayan vakaların %3,3' ünde fekalit belirlenmiştir (23-39).

2.7.2. USG:

Akut apandisit tanısını doğru olarak koyabilmek için önerilen yöntem ultrasonografidir. Bu tetkik hem ucuz hem de hızlı şekilde yapılabilir. Radyoaktif ışın yaymadığı için gebelerde rahatlıkla kullanılır. Sonografide apendiks kör uçlu, peristaltik dalgaları olmayan ve çekumdan köken alan bir bağırsak uzantısı olarak tanınır. Ultrason probu maksimum derecede bastırıldıktan sonra apendiksın ön arka çapı ölçülür. Eğer apendiksın ön arka çapı 6 mm veya daha fazla ise ve bu çapta maksimum baskı uygulandığı esnada azalma olmuyorsa bu durumda test pozitif kabul edilir. Ultrason muayenesinde bir apendikolit tespit edilmesi tanı koydurur. Çekum etrafında sıvı veya kitle tespit edilememiş, apendiks hiç görülememişse ultrasonografik tanı negatif kabul edilir. Ultrasonografi ile akut apandisit tanısı ortadan kalktığı takdirde, alternatif bir tanı konulması amacıyla karının diğer bölgelerini sonografik olarak incelemek gereklidir. Akut apandisit ultrasonografik tanısı duyarlılığı %88 ve spesifisitesi %92 kadar bulunmuştur (16-79-152). Ultrasonografin kısıtlamaları vardır ve sonuçlar uygulayıcıya bağımlıdır (80). Özellikle doğurgan çağıdaki kadınlarda pelvik organlar hem transabdominal hem de transvajinal ultrasonografik muayene ile iyice izlenmeli ve akut karın ağrısının sebebi olabilecek jinekolojik patolojiler elimine edilmelidir. Periapendiküler bir abse, geniş bir fallop tüpü ve şişman hastalarda kalın deri altı yağ dokusundan dolayı apendiksın üzerine basılarak çapının azaltılamadığı vakalarda yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Apandisit olayının apendiksın en distal ucunda olması, apendiksın retroçekal yerleşimi, inflamasyonlu apendiksın ince bağırsak kalınlığına ulaşacak derecede genişlemesi veya apendiksın perfore olmasından dolayı üzerine

basıldığında hala sıkıştırılabiliyor olması yalancı negatif sonuçlar doğurabilir. Celep ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada 338 hastanın 267'sine apandisit tanısı için yalnızca USG kullanılmış, sadece BT ile tanı konan hasta sayısı 11, hastaların 60'ına her iki tetkik beraber yapılmıştır (50).

2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT):

BT tetkiki, akut apandisit tanısında USG'den daha değerli olmasına rağmen USG'ye göre çok daha pahalıdır bunun yanında radyasyon maruziyeti de düşünüldüğünde BT esas olarak apendiks abselerinde ve bu abselere yönelik drenaj planlandığında kullanılmalıdır. BT' de inflame apendiks dilatedir (5 mm' den büyük) ve duvarında kalınlaşma vardır. Genellikle kirli yağlanma, mezoapendikte kalınlaşma gibi inflamasyon bulgusu görülebilir. BT tetkiki, klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak kullanıldığında %91.6'dan %98.3'e kadar sensitif olduğu görülmüştür (81-82-83). Akut apandisitte, BT kullanılarak yapılan bir çalışmada negatif apendektomi oranı %12-19 olarak bulunmuştur. Bu oran diğer çalışmalara göre oldukça düşüktür bu yüzden negatif laparotomi oranlarının düşürülmesi amacıyla bazı otörler belirsiz ve şüpheli görülen tüm akut apandisit hastalarında BT'yi önermektedirler (84).

2.7.4. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):

MRG akut apandisit tanısında sık kullanılmaz. Pahalı bir görüntüleme yöntemi olması, tetkikin uzun sürmesi ve değerlendirmedeki güçlükler nedeniyle kullanımı sınırlıdır ve önerilmez. MRG özellikler USG'nin yetersiz olduğu ve radyasyon maruziyetinden dolayı BT'nin çekilemediği gebelerde kullanılır. MRG ile normal apendiksin görüntülenme oranı %87'dir ve USG tetkikine göre anlamlı derecede yüksektir. MRG tetkikinin akut apandisit tanısı koymada spesivitesi %90'a ve sensitivitesi %100'e yakındır. MRG'de karın içerisinde serbest hava görülmesi akut apandisit için patognomiktir (85).

2.7.5. Tanısal Laparoskopi:

Akut apandisitten şüphelenilen akut karın ağrılı hastalarda laparoskopi gerek tanısal gerekse tedavi amaçlı uygulanabilecek yöntemdir. Laparoskopi özellikle alt kadran ağrılı kadın hastaların değerlendirilmesinde en yararlı yöntemdir. Akut jinekolojik

patolojilerin varlığında laparoskopi ayırıcı tanı için oldukça kolaylık sağlar (86-87-88).

2.7.6. Dinamik Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (Dinamik DSA) :

Damarın içerisine girilip iyotlu kontrast madde verilerek yapılan invaziv tomografik görüntüleme yöntemidir. Femoral arterden girilerek görüntüleme sağlanacak olan karın içi arterlerin içerisine bir guide eşliğinde girilip opak madde verilerek arterin dalları görüntülenir. Arterde ya da dallarında olan tıkanıklık, anevrizma ya da darlık görüntülenebilir. Akut karın bulgusu ile gelen ve mezenter arter trombozu ya da mezenterik anevrizmal hastalıklardan şüphelenilen olgularda akut apandisit ayırıcı tanısında kullanılır (39-68).

Tüm bu fizik bakı, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerine rağmen doğru tanı koymak hala bir sorun olabilmektedir (28)

2.8. Ayırıcı Tanı :

Akut apandisit ayırıcı tanısında akut karın tablosuna yol açan tüm karın içi olaylar düşünülmelidir. Periton içerisindeki akut iltihabi süreçler benzer klinik durumlara neden olabilmektedir. Apandisit ilk bulguları iştahsızlık ve bunu takip eden karın ağrısı, bulantı ile kusmadır. Bu sıralama akut apandisit başvuran hastaların %80'inde saptanır. Eğer kusma karın ağrısından önce başlamışsa apandisit tanısı sorgulanmalıdır. Birçok hastalığın akut apandisit benzeri semptomlara sebep olabileceği ve akut apandisit ile karışabileceği unutulmamalıdır (90). En sık rastlanan, ameliyat öncesi hatalı tanılar, akut mezenterik lenfadenit, hiç hastalığa rastlayamama, akut pelvik inflamatuvar hastalık, over kist torsiyonu veya graaf folikül rüptürü ve akut gastroenterittir. Diğer ayırıcı tanılar listesi oldukça uzundur ; ektopik gebelik rüptürü, testis torsiyonu, akut epididimit, meckeldivertikülit, intusepsiyon, regional enterit, perfore peptik ülser, divertikülit veya çekumun perfore olan karsinomu, üriner sistem enfeksiyonları, üreter taşı, primer peritonit, Henoch-Schönlein Purpurası, Yersiniasis, yabancı cisim bağlı barsak perforasyonu, kapalı loop intestinal obstrüksiyon, sağ alt lop plöriti, akut kolesistit, akut pankreatit, mezenterik arter oklüzyonu, Akdeniz ateşi gibi.

Akut apandisitinin ayırıcı tanısı dört major faktöre bağlıdır. Bunlar; inflame apendiksin anatomik lokalizasyonu, apandisitinin oluşum durumu (basit, perforatör vs), hastanın yaşı ve cinsiyetidir, genç kadınlarda tanı konulması zor olabilir. Preoperatif tanısal doğruluk %85 civarında olması gerekir. Eğer daha düşükse, bazen gereksiz operasyonlar yapılıyor demektir. Diğer yandan bu oran %90'ın üzerinde ise, atipik bazı akut apandisit vakalarının acil cerrahi girişime yönlendirilmek yerine, gözlemlendiği ifade edilmektedir. Bir çalışmada hastanedeki perforasyon hızı %26,7 olarak bulunmuş ve akut apandisit, operasyonların %80'inde tespit edilmiştir (1-91).

2.9. Tedavi:

Akut apandisitinin tedavisi cerrahidir. En küçük bir klinik şüphe üzerine yapılan cerrahi girişimlerle akut apandisitte morbidite ve mortalitenin azaltıldığı saptanmıştır. Ancak hiçbir akut apandisitli hastanın tanısı konulup derhal ameliyata alınması gerekmemektedir (36-18-92). Akut apandisit için appendektomi kararı verildiğinde, perforasyon riskini minimize etmek için hasta preoperatif değerlendirme sonrası ameliyata alınmalıdır (61). Vakaların çoğunda cerrahi değerlendirme öncesinde perforasyon geliştiği için preoperatif dönemin uzaması pek söz konusu değildir. Apandisitli hastalar ateş ve yetersiz oral alım nedeniyle dehidrate olabilirler. Bundan dolayı intravenöz sıvı tedavisi başlanmalı, kan basıncı, nabız ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Dehidratasyonun belirgin olduğu hastalarda yeterli idrar çıkışının takibi için foley katater takılması gerekebilir. Perforatör olmayan hastalarda kusma ve ateş tipik olarak, 24 saatten daha kısa sürede başladığı için şiddetli elektrolit bozukluğuna rastlanmaz. Perforatör olgularda elektrolit bozukluğu şiddetli olabilir. Genel anestezi verilmeden önce her türlü elektrolit bozukluğu tedavi edilmelidir (94). Antibiyotik tedavisinin amacı enfeksiyonun ortadan kaldırılması ve komplikasyonların önlenmesidir. Antibiyotik tedavisi postoperatif yara enfeksiyon oranını düşürür ve peri apendiküler absesi veya sepsisli hastanın klinik seyrini düzeltir. Akut apandisitte kullanılan antibiyotikler gram pozitif, gram negatif, aeroblar ve anaeroblara yönelik olmalıdır.

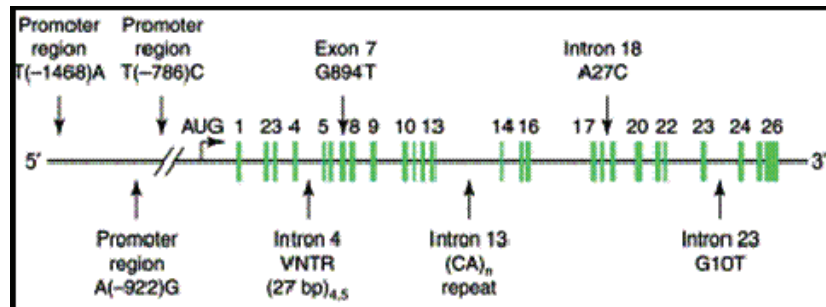
Ameliyathane ve anestezi koşullarının uygun olmadığı durumlarda, özellikle gece gelen olgularda tanısı kesinleşmiş olsa bile akut apandisit olgularının parenteral antibiyotik ve sıvı desteği ile daha iyi koşulların sağlanabileceği ertesi sabaha kadar bekletilmesinin morbidite ve mortaliteyi artırmadığı ifade edilmektedir (95).

Hastaneye başvurdudan sonraki ilk 6 saat içinde apandektomi yapılan hastalarla, 6–18 saat içinde ameliyat edilen hastalar arasında perforasyon ve diğer komplikasyonlar açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (23-39).

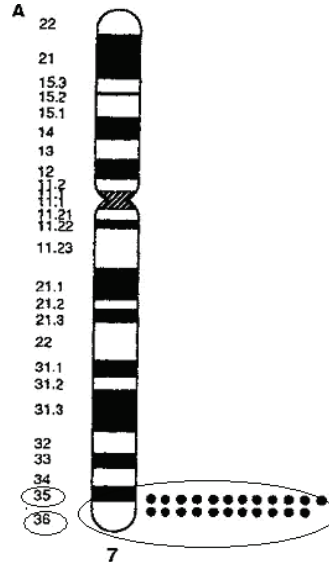


3. Kromozomlar :

Hücre insan organizmasının en küçük fonksiyonel birimidir ve en önemli bölümü nükleustur. Nesiller boyu kalıtım malzemeleri nükleus içerisinde taşınır. Mayoz bölünmenin interfaz safhasında temel kalıtım materyali olan kromozomlar ile kalıtımın ilişkisi 1902 yılında Sutton tarafından bulundu. Watson ve Crick tarafından 1953 yılında genlerin Deoksiribonükleik asit (DNA)'dan oluştuğunun saptanmıştır. Huntington koresi hastalığının 1983 yılında genetik olarak DNA haritalanması yapıldıktan sonra bu şekilde hastalıkların tanı ve tedavisinde genlerin gündeme alınması ortaya çıkmıştır. Deoksiribonükleik asit birbirine bağlanmış şeker ve fosfat gruplarından oluşmaktadır (Şekil 4). Genin kendisi mayoz bölünme ile ya da eşeyli üreme ile nesilden nesile aktarılırken, gen ürünleri sentezi ribozomal nükleik asit (mRNA) aracılığı ile DNA'yı baz alarak proteinleri ya da enzimleri oluşturduğu günümüzde bilinmektedir. Bu kodlamaya katılmayan bölümlere intron denilirken ve insanda bu intronların %97'sini oluşturduğu, diğer ekzonların ise asıl işlev gören DNA parçası olduğu gösterilmiştir. Çalışılması planlanan eNOS enzimi 7. kromozomun uzun kolunda bulunan bir gen tarafından kodlanan proteindir. (141, 142,143) (Şekil 5).



Şekil 4: eNOS geni ve çalışılan polimorfizm bölgeleri



Şekil 5: eNOS enzimi 7. kromozom

3.1. Nitrik Oksit (NO):

3.1.1. Tanım, Yapı ve Özellikleri:

Başlangıçta damar genişlemesinde etkili olan bu molekül “Endotel Kaynaklı Gevseme Faktörü” (EDRF) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise EDRF damar endotelinden izole edilmiş ve nitrik oksitin benzer farmakolojik yapıda olduğu ileri sürülerek EDRF, NO olarak tanımlanmıştır. NO, son yıllarda üzerinde birçok çalışma yapılan, çeşitli biyolojik olaylarda önemli rolleri olduğu gösterilmiş kısa ömürlü bir moleküldür. Yarı ömrü, 2-5 saniyedir. Nitrik oksit (NO) renksiz, kokusuz, lipofilik, kimyasal olarak stabil, reseptör bağımsız, bilinen en düşük molekül ağırlıklı (30 Dalton), zehirli ve serbest radikal bir gazdır (96-105). Düşük konsantrasyonlarda ise NO toksik olmayıp çok önemli fizyolojik işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır. Ekstrasellüler ve intrasellüler olarak fonksiyon görebilir (100-101). Biyolojik sistemlerde NO, NOS adı verilen bir grup enzim tarafından sentezlenmektedir (102). Çözünebilir bir gaz olan nitrik oksit sadece endotel hücrelerinden değil makrofajlar ve spesifik nöronlardan da salgılanır. Parakrin tipte bir etkisi vardır ve siklik guanozin monofosfat (c-GMP) yolu ile vasküler düz kas gevşemesine neden olur. İn vivo yarı ömrü saniyelerle sınırlı olan nitrik oksit bu nedenle lokal etkili gibidir (14,173). L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentez edilir. Üç çeşit NOS vardır. Bunlar endotelyal NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS) ve sitokinler tarafından indüklenen NOS (iNOS). eNOS ve nNOS yapısaldır ve kalsiyum varlığına

ihtiyaç duyarlar (89-103,104). iNOS ise tam tersi sitokinlerin makrofajları uyarması sonucu veya başka uyaranlar ile salınır ve etkisi için kalsiyuma ihtiyaç yoktur. İnflamatuvar olaylarda nitrik oksit önemli görev yapar. Nitrik oksit inflamasyonda trombosit agregasyon ve adezyonunu ayrıca mast hücre bağımlı inflamasyonu baskılar. Lökosit toplanmasını regüle eder. Dışarıdan fazla nitrik oksit verilmesi ise lökositlerin toplanmasını baskılar. Buna benzer şekilde inflamasyon sırasında NOS yolu ile meydana gelen aşırı NO endojen kompanzasyon mekanizması gibi çalışarak lökosit toplanmasını baskılar. Bu fazla nitrik oksit salgısı septik şok patogenezinde de önemlidir (98,99,173-174). Temel olarak vasküler endotelde bulunmaktadır, düşük miktarlarda üretilir ve damar tonusunu ayarlar (98-104). NOS türleri hem bulundukları hücre tipleri hem de NO'nın miktarı, moleküler hedefleri ve işlevleri bakımından farklılıklar gösterirler (106). Sonuçta, endotel hücresinden sürekli NO üretilir ve tüm nitrovazodilatörlerin aktif komponentidir (107).

3.1.2. Nitrik Oksid Sentaz (NOS) ve Görevleri:

Nitrik oksidin başlıca görevleri arasında damar düz kas hücrelerinin gevşemesini artırmak, trombosit aktivasyonunun inhibisyonu, damar düz kas hücrelerinde büyüme ve göçün baskılanması ve damar duvarında sentezlenen endotelin' in düzenlenmesi yer almaktadır (144-145-155). Aynı zamanda nitrik oksid düz kas hücre proliferasyonunu önler, platelet yapışkanlığını ve endotel tabakasının lökositlerin üzerine yapışmasını azaltmaktadır. Ayrıca antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik etkileri vardır. Eksikliğinde vasküler endotelin artısına bağlı olarak periferik dirençte artış meydana gelmektedir (146-147-148-149).

3.1.3. Endotelial Nitrik Oksit Sentaz Enzimi:

eNOS geni, 7. kromozomun uzun kolunun 35. ve 36. loküsünde yerleşmiştir 26 ekzon içerir ve 4052 nükleotidlik bir haberci ribonükleik asit (mRNA) tarafından kodlanır (112). Başlıca gerilim stresi olmak üzere asetil kolin, serotonin, trombin, bradikinin gibi çeşitli biyolojik moleküller eNOS enzimini uyarır. Artan hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyi düz kas hücrelerinde gevsemeye yol açar (113). İlk olarak vasküler endotel hücrelerinde tanımlanmıştır ve yapısal olarak kalsiyuma bağımlıdır (114). Düz kasların gevşemesini sağlar (115). Trombositlerin adezyon agregasyonlarını inhibe eder (116). Enzimin hücre içindeki yeri net olarak

belirsizdir. Hücre içi serbest kalsiyum seviyelerinin artması kalsiyum/kalmodülin kompleksinin oluşumuna yol açar ve bu kompleks kaveolinle yer değiştirerek, NOS enzimidaki kalmodülin bölgesine bağlanarak ve enzimi aktive eder ve serbest kalsiyum düzeyi düşene kadar aktif kalır (117). eNOS geninde çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Özellikle promotör bölgesindeki T-786C, 4. intron bölgesinde 27-bp tekrarı ve 7. eksondaki Glu298Asp dikkat çekmiştir (162).

3.1.4. eNOS Gen Polimorfizmleri:

eNOS enzimini kodlayan gende şimdiye kadar yapılan araştırmalarda dizideki tek bir bazın değişmesinden kaynaklanan tek nükleotid polimorfizmleri basta olmak üzere, bazı dizilerin tekrarlanmasından kaynaklanan tekrar polimorfizmleri bulunmuştur. eNOS geninde tanımlanabilmiş ve en fazla çalışılan değişikliklerden bazıları şunlardır: İntronlarda, bir tanesi intron 18'deki Ala27Cys, diğeri ise intron 23'teki Gly10Thr olmak üzere iki tek nükleotid polimorfizmi bulunmuştur. İntron 4, 13, 23'te de bazı tekrar değişiklikleri tanımlanmıştır. Promoter bölgede Thr786Cys, Ala922Gly, Thr1468Ala olarak adlandırılan üç tek nükleotid değişimi tanımlanmıştır. Ekzon bölgesi polimorfizmi ise Glu298Asp'dir (118).

3.1.5. NO'nun Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri:

NO, periferik otonomik sinirlerden salıverilen bir non adrenerjik-non kolinerjik

(NANK) mediyatördür. NO, post-ganglioner parasempatik orijinli nöronların ucundan salıverilir ve gastrointestinal sistem boyunca (özofagus, alt özofageal sfinkter, mide, pilorik sfinkter, duodenum, safra kesesi, Oddi sfinkteri, ileum, kolon, rektum, ve anal sfinkter) tonus ve motiliteyi düzenleyen önemli bir inhibitör mediyatördür. NO, gastrointestinal sistemde tonus ve motilite üzerindeki etkisinin yanı sıra kan akımının düzenlenmesi, elektrolit ve su absorpsiyonu, duodenal mukus sekresyonunu arttırmak suretiyle mukozal koruma ve inflamasyon gibi olaylarda yer alır. NO'nun gastrointestinal sistemdeki etkilerinde büyük ölçüde sGMP aracılıklı mekanizmalar rol oynar. Nitrejik nöronlardan NO salınımı, ko-innervatif otonomik nöronlardan salınan asetilkolin, ATP, noradrenalin gibi nörotransmitterler ile de regüle edilir (119). Mide içi basıncı besinler henüz özofagustan mideye geçmeden önce düşer ve daha sonra mide duvarındaki gerim reseptörlerinin katkısı ile mide içi basıncı yükselmeksizin mide volümü büyür. NO, Gastrik adaptif gevseme olarak

adlandırılan bu olayda en önemli rolü oynayan mediyatördür (120) NO'nun intestinal sıvı ve elektrolit sekresyonundaki rolü koşullara göre farklılık göstermektedir. NOS inhibitörlerinin, deney hayvanlarında net sıvı absorpsiyonunu net sekresyona çevirdiği yönündeki bulgular, fizyolojik koşullarda NO'nun proabsorptif bir molekül olarak rol oynadığını ortaya koymaktadır. Proabsorptif etkinlikte enterik sinir sistemi, prostaglandin oluşumunun inhibisyonu ve bazolateral potasyum kanallarının rolü söz konusudur. Ancak patofizyolojik koşullarda NO'nun net etkisi sekretuar yöndedir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, divertikülit, enfeksiyöz gastroenterit gibi intestinal inflamasyon rahatsızlıkları kaynaklı diyareye NO'nun sekretuar etkisi ile katkı sağladığı bildirilmiştir. Hint yağı, bisakodil, MgSO₄, safra tuzları, fenolftalein, senna ve cascara ile oluşturulan laksatif ve purgatif etkide NOS aktivitesinin arttığı ve NOS inhibitörleri ile bu etkilerin antagonize edildiği bildirilmiştir (121).

3.1.6. NO'nun inflamatuvar Hastalıklardaki rolü:

İnflamasyon, hasar verici stimuluslara karşı organizmanın verdiği yanıtları içeren dinamik olaylar zinciridir. İnflamasyon alanında vazodilatasyonu takiben kan akımı değişiklikleri, vasküler geçirgenliğin artışı, ödem sıvısı oluşumu, lokal lökosit birikimi gözlenir. Lewis'in üçlü cevabına göre; dokunun künt travmaya maruz kalması ile açığa çıkan histamin doğrudan doğruya lokal kan damarlarına etki ederek saniyeler içerisinde kızarıklık, travmanın yakın çevresine yayılan sıcaklık ve 2-3 dakika içinde vasküler geçirgenliğin artısına bağlı olarak oluşan lokal ödem gelişimine neden olur. Birbirini takip eden bu olayların gelişiminden çeşitli mediyatörler sorumludur. NO, bu mediyatörlerden biridir. Vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikteki değişim, ekstrasvazasyon, lökosit migrasyonu ve aktivasyonu gibi inflamasyonla beraber seyreden olaylarda NO önemli rol oynamaktadır (122).

3.1.7. eNOS Gen Polimorfizmlerinin Diğer Hastalıklarla İlişkisi:

eNOS'un hastalıklardaki rolünü belirleyebilmek için hem insanlarda hem de laboratuvar hayvanlarında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sonuçta, değişmiş gen ekspresyonun ve aktivitesinin endotelin bütünlüğünü ve işlevini etkileyerek bazı patolojilere neden olduğu açıklanmıştır. Bu değişimlere neden olan faktörlerin ne olduğu her zaman bilinmemekle birlikte hipoksi, stres, hormonlar veya gen polimorfizmi gibi etkenler olabilir. Ancak baslıca endotel işlevlerinin bozukluğu ile

de ilişkili olabilmektedir. Değişmiş olan eNOS aktivitesinde endotel işlevlerindeki bozukluğunun neden mi yoksa sonuç mu olduğu henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir (127) eNOS polimorfizmleri esansiyel hipertansiyon (128) . KAH (129), koroner spazm (KS) (130), gebelik hipertansiyonu (131), preeklampsi(132), tekrarlayan düşükler (133), polikistik böbrek hastalığı (134), Alzheimer (135), serebrovasküler hastalıklar (SVH) (136), ateroskleroz (137) gibi çeşitli patolojik durumlarda çalışılmıştır



4. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dallarının işbirliği ile Ağustos-2014 ve Haziran-2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Etik Kurul tarafından 15.08.2014 gün ve 490 sayılı karar ile onaylanan araştırmamızın laboratuvar kısmı Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)'nde tamamlanmıştır. Başlıca 2 kısımdan oluşan çalışmanın veri toplama kısmı (Acil servis kısmı) yılda yaklaşık 110.000 hastanın başvurduğu, Kayseri ili ve çevresindeki yaklaşık 15 milyon nüfusun üçüncü basamak acil vakalarına hizmet veren bir merkez olan acil serviste yapılmıştır.

4.1. Acil Servis Kısmı:

Akut apandisitte karın ağrısı çoğunlukla ilk belirtidir, ancak bazı kişilerde klinik bulgular belirgin hale gelmeden 6–8 saat önce başlayan bulantı ve kusma görülebilir. Karın ağrısı inflamasyonun başlamasından 12 saat sonra sağ alt kadrana, McBurney noktasına yerleşir (53). Bu bilgiler ışığında acil serviste Akut apandisitli hastalarının çoğunlukla başvurduğu Muayene birimi çalışma için gerekli olan verilerin toplandığı ve uygun vakaların seçildiği yer olarak belirlenmiştir. Bu vakalar arasından AA'nin ilk 6 saat belirtileri olarak bilinen (53) karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık semptomları olan hastalar değerlendirilmiştir. Sıfır ile 80 yaş arasındaki tüm başvurular çalışmaya alınmıştır. Fizik muayeneleri yapılan bu hastalardan akut karın ile ilişkilendirilmeyen olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Akut apandisit tanısı konan ve çalışmaya alınan 201 hastanın tamamında tam kan, nötrofil lenfosit oranı, serum glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, Na, K, Cl, LDH, direkt ve indirekt bilirubin

seviyeleri çalışılmıştır. Benzer şekilde ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi bu hastalara tanı konulma sürecinde kullanılmıştır. Bu istemler hastanın klinik durumuna göre konsültan hekimler ya da kıdemli acil tıp asistanınca yapılmıştır. Bu aşamada ön tanısı kesinleşen hasta genel cerrahi tarafından ameliyat edilmiş ve postoperatif taburcu edilmiştir. Ameliyat sonrası eks olan vakalar ve patolojik değerlendirilmesinde AA tanısı almayanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Yapılan arşiv çalışmaları ile bu bilgiler elde edilmiştir.

Yazılı onamları alınan çalışma hastalarının yaş, cinsiyet, öz geçmiş bilgileri, aile öyküsü, kaydedildikten sonra fizik muayene bilgileri olan ateş, kan basıncı, nabız ve solunum sayıları kayıt altına alınmıştır. Alvarado puanı her bir hasta için hesaplanmıştır. Skoru oluşturan semptom alt gurubunun içeriğine mevcut ağrının yayılımı, iştahsızlık ve kusma; klinik bulgular arasında sağ alt kadranda ağrı, rebaund, hassasiyet, yükselen ates; labaratuvar bulguları arasında ise lökosit sayısında artma ve nötrofil sayısında sola kayma mevcuttur (76).

Kontrol grubu vakaları acil servise başvuran hastaların yakınlarından çalışma grubuna yaş ve cinsiyet uyumlu kişilerden seçilmiştir. Çalışma grubunda olduğu gibi kontrol grubunda da mesai içi ve dışında numune örnekleme uygun şekilde yapılmıştır.

4.2. Seçilen Vakadan Numunelerin Alınması

Çalışma grubu için vakanın tanısı kesinleştikten sonra numune gönderme işlemine geçilmiştir. Bunun için 2 mililitre (ml) tam kan örneği içerisinde antikoagülan olarak ethylenediamine-tetraacetic acid (EDTA) bulunan vakumlu steril tüplere konulmuştur. Bu örnek numune mesai saatleri içinde ise hemen, mesai saatleri dışında olması durumunda ise takip eden ilk mesai saatinde üniversitemiz GENKÖK ilgili birimine teslim edilmiştir. Acil serviste mesai dışındaki örnek saklanması işlemi +4 °C’de buzdolabında yapılmış ve en yakın mesai başlangıcında laboratuvara iletilmiştir.

4.3. Laboratuvar Kısımı:

Erciyes Üniversitesi Kök Hücre ve Genom merkezine getirilen kanlar için kullanılan malzemeler ve DNA izolasyon işlemi ayrıntılı şekilde aşağıda sıralı olarak açıklanmıştır.

4.3.1. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar:

4.3.2. Demirbaş Malzemeler:

- 1) Mikropipet (Gilson)
- 2) Hettich Mikrosantrifüj
- 3) Vortex Cihazı (Heidolph)
- 4) Isıtıcı Blok (Eppendorf ThermoMixer)
- 5) BioSpec Nano (Shimadzu)
- 6) Buzdolabı (+4 °C ve -20°C)
- 7) Termal Cycler PCR Cihazı (SensoQuest, Qiagen)
- 8) Elektroforez Cihazı (Bio-Rad)
- 9) Elektroforez Görüntüleme Cihazı (Bio-Rad Gel-Doc XR+)
- 10) Mikrodalga fırın (Siemens)
- 11) Etüv (Nüve)

4.3.3. Sarf Malzemeleri:

- 1) 0,2 ml PCR Tüp
- 2) 0,5 ml eppendorf Tüp
- 3) 1,5 ml eppendorf Tüp
- 4) Pipet Uçları (filtreli 10-100-1000'lik)

4.3.4. DNA İZOLASYONU

(İzolasyona başlamadan önce ısıtıcı blok 70 °C ' ye ayarlanır ve örnek sayısı x 100 µl kadar elution Buffer 70 °C 'de bekletilir)

1. Ependorf tüpe 200 µl kan eklenir
2. 200 µl Binding Buffer kan üzerine eklenir
3. 40 µl Proteinase K eklenir
4. Vorteks yapılır
5. 70 °C' de 10 dk bekletilir
6. 100 µl izopropanol eklenir
7. Kolonlu tüpe alınır
8. 8000 g de 1 dk santrifüj edilir
9. 500 µl İnhibitör Removal Buffer eklenir
10. 8000 g de 1 dk santrifüj edilir
11. 500 µl Wash Buffer eklenir
12. 8000 g de 1 dk santrifüj edilir
13. 500 µl Wash Buffer eklenir
14. 8000 g de 1 dk santrifüj edilir
15. Toplama tüpü değiştirilir ve maksimum devirde 30 sn santrifüj edilir
16. Örnekler isim yazılı ependorf tüplere alınır
17. 100 µl elution Buffer eklenir
18. 3dk oda sıcaklığında bekletilir
19. 8000 g de 1 dk santrifüj edilir

20. Kolon atılır.

21. Kolondan elution buffer ile ependorf tüpe indirilen DNA'nın nanodrop ile ölçümü yapılır.

22. DNA -80°C 'ye kaldırılır.

NOS3 İtron 4 Polimorfizmi için PCR Protokolü:

Tablo 1: NOS3 İtron 4 Polimorfizmi için PCR Protokolü

10xPCR tamponu	5 µl
MgCl ₂ (1,5mM)	3 µl
dNTP (2,5mM)	3 µl
Primer forward (10pm)	1 µl
Primer reverse (10pm)	1 µl
Taq DNA polimeraz (1U/ml)	0,5 µl
DNA	2 µl

Yukarıdaki malzemeler eklenerek distile su ile toplam hacim 50 µl'ye tamamlanır.

PCR PROGRAMI

Tablo2: PCR programı

94°C	5 dk	
94°C	1 dk	35 devir
56°C	1 dk	
72°C	1 dk	
72°C	7 dk	

PCR ürünleri yukarıdaki program hazırlanarak PCR cihazına konur.

NOS3 İtron 4 Polimorfizmi için Genotiplerin Belirlenmesi:

PCR ürünleri %2'lik agaroz jelde değerlendirilerek genotipler belirlendi.

Tablo 3: Genotipler

Çalışılan	Enzimi	PCR	(4b/4b)	(4b/4a)	(4a/4a)
<i>NOS3</i> <i>intron 4</i>	-		420 bç	420 bç 393 bç	393 bç

NOS3* G894T Polimorfizmi için PCR Protokolü:*Tablo 4:** G894T Polimorfizmi için PCR Protokolü

10xPCR tamponu	5 µl
MgCl ₂ (1,5mM)	3 µl
dNTP (2,5mM)	3 µl
Primer forward (10pm)	2 µl
Primer reverse (10pm)	2 µl
Taq DNA polimeraz (1U/ml)	0,5 µl
DNA	2 µl

Yukarıdaki malzemeler eklenerek distile su ile toplam hacim 50 µl'ye tamamlanır.

PCR PROGRAMI**Tablo 5:** Polimorfizmi için PCR Protokolü

95°C	5 dk	
95°C	1 dk	
60°C	1 dk	30 devir
70°C	1 dk	
70°C	7 dk	

PCR ürünleri yukarıdaki program hazırlanarak PCR cihazına konur.

***NOS3* -786 T>C Polimorfizmi için PCR Protokolü:**

Tablo 6: NOS3 -786 T>C Polimorfizmi için PCR Protokolü

10xPCR tamponu	5 µl
MgCl ₂ (1,5mM)	2 µl
dNTP (2,5mM)	2,5µl
Primer forward (10pm)	1 µl
Primer reverse (10pm)	1 µl
Betain	3 µl
Taq DNA polimeraz (1U/ml)	0,5 µl
DNA	2 µl

Yukarıdaki malzemeler eklenerek distile su ile toplam hacim 50 µl'ye tamamlanır.

PCR PROGRAMI

Tablo 7: NOS3 G894T Polimorfizmi için RFLP Analizi

94°C	5 dk	
94°C	30 sn	
67°C	1 dk	30 devir
72°C	1 dk	
72°C	7 dk	

PCR ürünleri yukarıdaki program hazırlanarak PCR cihazına konur.

PCR Ürünlerinin Elektroforezi

PCR işleminden sonra hedef DNA bölgesinin amplifikasyonunun doğru gerçekleşip gerçekleşmediğinin kontrol edilmesi için PCR ürünleri agaroz jelde koşturulur.

a) Agaroz Jel Hazırlanması

Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması

1. TBE Tamponu (10 X)

- 108 gr. Tris
- 55 gr. Borik Asit
- 7,31 gr. EDTA tartılarak distile su ile 1lt'ye tamamlanır.

2. Etidyum Bromür (%1'lik)

- 0,2 gr. Etidyum bromür tartılarak distile su ile 20 ml'ye tamamlanır.

%2 Agaroze Jel Hazırlanması

2 gr. agaroz tartılır, TBE tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır, kaynatılarak eritilir. Soğutulur, jel kalıbına dökmeden önce 4,5 µl etidyum bromür eklenir, karıştırılır ve kalıba dökülür. Kuyucukların oluşması için tarak konur ve donmaya bırakılır.

%3 Agaroze Jel Hazırlanması

3 gr. agaroz tartılır, TBE tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır, kaynatılarak eritilir. Soğutulur, jel kalıbına dökmeden önce 4,5 µl etidyum bromür eklenir, karıştırılır ve kalıba dökülür. Kuyucukların oluşması için tarak konur ve donmaya bırakılır.

%4 Agaroze Jel Hazırlanması

4 gr. agaroz tartılır, TBE tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır, kaynatılarak eritilir. Soğutulur, jel kalıbına dökmeden önce 4,5 µl etidyum bromür eklenir, karıştırılır ve kalıba dökülür. Kuyucukların oluşması için tarak konur ve donmaya bırakılır.

PCR Ürünlerinin Agaroze Jele Yüklenmesi

PCR ürününden 15 µl alınır, üzerine 3 µl yükleme tamponu eklenir. Mikropipetle karıştırılır ve sırasıyla kuyucuklara yüklenir. Jeldeki ilk ve son kuyucuğa ürünün bant boyutunu belirleyebilmek için 100 baz çiftlik DNA boyut markırı yüklenir.

RLFP Reaksiyonları

1. NOS3 G894T Polimorfizmi için RFLP Analizi

Tablo 8: NOS3 -786 T>C Polimorfizmi için RFLP Analizi

Buffer	2,5 µl
Mbo I enzimi (2,5U)	0,5 µl
DH2O	7 µl
PCR ürünü	15 µl
37°C'de 1 gece inkübe edilir	

0.5 ml ependorf tüplere yukarıdaki karışımlar hazırlanır, 37°C’de 1 gece etüvde enzimle inkübe edilir. %4 Agaroz Jelde enzimle kesim sonrası sonuçlar değerlendirilerek genotipler belirlenir.

Çalışılan	Enzimi	PCR	(GG)	(GT)	(TT)
NOS3 G894T	<i>Mbo I</i>	206 bç	206 bç	206 bç 119 bç 87 bç	119 bç 87 bç

1. NOS3 -786 T>C Polimorfizmi için RFLP Analizi

Buffer	2,5 µl
Msp I enzimi (2,5U)	0,5 µl
DH2O	7 µl
PCR ürünü	15 µl
37°C’de 1 gece inkübe edilir	

0.5 ml ependorf tüplere yukarıdaki karışımlar hazırlanır, 37°C’de 1 gece etüvde enzimle inkübe edilir. %3 Agaroz Jelde enzimle kesim sonrası sonuçlar değerlendirilerek genotipler belirlenir.

Çalışılan	Enzimi	PCR	(TT)	(TC)	(CC)
NOS3 - 786T>C	<i>Msp I</i>	180 bç	140 bç 40 bç	140 bç 90 bç 50 bç 40 bç	90 bç 50 bç 40 bç

Çalışmanın etik kurul onayı 15.08.2014 tarihinde alınmıştır. Sonrasında 24.11.14’de Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden kaynak sağlanması amacıyla başvurusu yapılmıştır. TTU-5595 kodlu proje kapsamında malzeme temin edilmiştir. Etik Kurul tarafından çalışmanın yapılması uygun görüldükten sonra vakalardan örnek alınmasına başlanmıştır. Ağustos-2014 ve Haziran-2015 tarihleri arasında yapılan çalışma iki kısım olarak planlandı. İlk veri toplama kısmıdır ve

acil servis muayene biriminde tamamlanmıştır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Acil servisine verilerin toplandığı 10 aylık dönem içerisinde yaklaşık 65.900 hasta başvurmuştur ve bu vakaların yaklaşık 39.500'i acil servis muayene biriminde kabul edilmiştir. Bu vakalar arasından AA'nın ilk 6 saat belirtileri olarak bilinen (54) karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık semptomları olan 14.450 başvuru değerlendirilmiştir. Fizik muayeneleri yapılan bu hastalardan akut karın ile ilişkilendirilmeyen 9400 olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 5.050 hastanın tanı konulma sürecinde yaklaşık 2900 'inde ultrasonografiden faydalanılmıştır. Bilgisayarlı tomografi ise bu hastaların 1160'sinde ayırıcı tanı aşamasında kullanılmıştır. Akut apandisit tanısı konan ve çalışmaya alınan 201 hastanın 116'sında USG ve 48 inde CT kullanılmıştır. Bu aşamada ön tanısı kesinleşen hasta genel cerrahi tarafından ameliyat edilmiş ve postoperatif taburcu edilmiştir. Ameliyat sonrası 1 hasta eks olmuştur olan ve patolojik değerlendirilmesinde AA tanısı almayan 16 vaka çalışma dışında bırakılmış ve çalışmaya 201 hasta ile devam edilmiştir. Çalışmanın laboratuvar kısmı da 2015 yılı mayıs ayında tamamlanmıştır.

4.3.5. Alvarado Skoru:

Çalışmamızda klinik skorum sistemlerinden Alvarado skoru kullanılmıştır (Tablo 17). Alvarado skoru hastanın şikayet, bulgu ve laboratuvar değerlendirmesini içeren ve %78- 82 arasında akut apandisit açısından doğruluk oranları bildirilen bir skorum sistemi olduğu için seçilmiştir. Bu skorum sistemine göre yedi ve üzeri puan alan hastaların akut apandisit kabul edilip, altında puan alanların ise takip edilmesi önerilmektedir (175).

Akut apandisit tanısında skorum sistemleri içinde en yaygın kullanılan Alvarado skorum sistemidir. İlk olarak 1986 yılında Alvarado A. tarafından geliştirilmiş olup semptom, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarına dayanan bir skorum sistemidir (75). Skoru oluşturan parametreler; mevcut ağrının yayılımı, iştahsızlık ve kusma; klinik bulgular arasında sağ alt kadranda ağrı, rebaund, vücut ısıdır. Laboratuvar bulguları arasında ise lökosit sayısında artma ve nötrofil sayısında sola kayma mevcuttur. Alvarado skorum sistemi sekiz parametre üzerinden toplam 10 puan ile değerlendirilir. Altı parametre 1 puan olup sağ alt kadranda ağrı ve lökosit sayısındaki artışın puan değeri 2'dir. 1994 yılında önerilen Modifiye Alvarado Skorumunda ise

nötrofil sayısındaki sola kayma çıkarılmış olup skorun toplam puan değeri 9'dur (76). Alvarado skorunun puan değerinin 5'in altında olması apandisit olasılığını ortadan kaldırmakta, skorun puan değerinin 5-6 arasında olması olası bir apandisit için uyarıcı, skorun puan değerinin 7-8 arasında olması muhtemel bir apandisit için gösterge olup, skorun puan değerinin 9-10 arasında olması ise güçlü muhtemel apandisit anlamına gelmektedir (75). Eskelinen ve arkadaşları 2013 yılında 113 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Alvarado skoru sensitivitesinin % 81 olduğunu göstermiştir (151).

Tablo 18: Alvarado puanlama sistemi

	SKOR
SEMPТОMLAR	
Ağrının yayılımı	1
İştahsızlık	1
Kusma	1
BULGULAR	
Sağ alt kadran hassasiyeti	2
Rebaund	1
Ateş	1
LABORATUVAR	
Lökosit sayısında artma	2
Nötrofilde sola kayma	1
Toplam	10

4.3.6. İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı ve çıkarımsal istatistikler kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasındaki fark bağımsız örneklerde student t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. İstatiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Veriler SPSS IBM statistics 22 istatistik paket programında değerlendirilmiştir.



5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen vakaların yaşları değerlendirildiğinde, çalışma grubu hastalarının ortalama yaş ve standart sapması $29,6 \pm 15,8$ minimum 3 yaş maksimum 84 yaş olarak bulundu. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımları da tablo 9 'da görüldüğü üzere 88'i kadın iken, 113'ü erkek cinsiyetten olduğu belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasındaki fark bağımsız örneklerde student t testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 9: Hastaların cinsiyet açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	n	%
Kadın	88	43.8
Erkek	113	56.2
Toplam	201	100.0

Hastaların ilk başvuru anında belirttikleri yakınmalardan en fazla olanı karın ağrısı %72 (n=146) olarak bulunurken, %17 (n=8,5) ile bunu karın ağrısına ek olarak bulunan , bulantı ve kusma şikayeti takip etmiştir. Üçüncü sırayı bulantı şikayeti %6,5 (n=13) ile yine aynı oranda bulunan %6,5 (n=13) kusma şikayeti almıştır. Sonraki görülen yakınma % 3,5 (n=7) ile iştahsızlık şikayeti olmuştur.

Tablo 10: Karın ağrısı ve diğer yakınmaların yüzdelik dağılımları

Hastaların Şikayet Durumu	n	%
Karın ağrısı	146	72.6
Bulantı	13	6.5
Kusma	13	6.5
İştahsızlık	7	3.5
Karın ağrısı Bulantı ve Kusma	17	8.5
Diğer Durumlar	5	2.5
Toplam	201	100.0

Akut Apandisit tanısı konan çalışma grubundaki tüm vakalarda ortalama yaş 29.6 ± 15.8 olarak bulunmuştur. En düşük vücut ısı 36°C , en yüksek ölçüm 38.3°C olmuş ve ortalaması $36.7 \pm 0.58^{\circ}\text{C}$ dir. Sistolik basıncın alt değeri 90 mmHg olarak bulunurken üst değerin 180 mmHg olduğu bulunurken, diyastolik değerin ise 40-113 mmHg arasında olduğu görülmüştür. Kan basıncı ortalama ve standart sapma değeri sistolik için 121.1 ± 13.5 mmHg dir. Diastolik kan basıncı ortalaması 73.2 ± 11.4 mm Hg bulunmuştur. Solunum sayısında ise dakika sayısı 18 ile 28 arasında bulunmuş ve ortalama değer 20.1 ± 1.4 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11: Hastaların yaş ve vital bulgulara göre değerlendirilmesi

Değişkenler	$\bar{X} \pm SS$	Minumun-Maksimum
Yaş	29.6 ± 15.8	3-84
Ateş	36.7 ± 0.58	36-38.3
Sistolik	121.1 ± 13.5	90-180
Diastolik	73.2 ± 11.4	41-113
Solunum Sayısı	20.1 ± 1.4	18-28

Serum WBC değerlerine bakıldığında ortalaması 14.1 ± 3.8 mg/dl olduğu , ortalama PLT değerleri ise 240.0 ± 89.3 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Ortalama hemoglobulin değerleri 13.6 ± 1.9 mg/dl ,ortalama nötrofil lenfosit değerleri 3.7 ± 1.1 mmol /L,ortalama glikoz değerleri 97.6 ± 11.9 mmol/L, ortalama BUN değeri 13.5 ± 6.3 mg/dL, ortalama kreatinin değerleri ise 0.6 ± 0.2 mg/dl olarak hesaplanmıştır. AST(Aspartat transaminaz) değeri 21.3 ± 9.9 U/L,ortalama ALT (Alanin Aminotransferaz) değeri 16.5 ± 11.6 u/L ortalama total bilirubin değerleri 0.7 ± 0.5

mg/dl, ortalama sodyum değerleri 139.2 ± 1.9 mmol/l ve ortalama potasyum 4.2 ± 0.4 mmol/l olarak saptlanmıştır.

ortalama LDH seviyesi ise 254.0 ± 103.9 IU/L ölçülmüştür.

Tablo 12: Hastaların biyokimyasal parametrelerin dağılımı

Değişkenler	$\bar{X} \pm SS$	Minumun-Maksimum
WBC	14.1 ± 3.8	7.8-36.2
PLT	240.0 ± 89.3	104-594
HG	13.6 ± 1.9	8.2-17.1
Nötrofil/Lenfosit	3.7 ± 1.1	1.9-6.9
Glukoz	97.6 ± 11.9	56-147
BUN	13.5 ± 6.3	4-50
CRE	0.6 ± 0.2	0.09-1.55
AST	21.3 ± 9.9	6-55
ALT	16.5 ± 11.6	3-89
NA	139.2 ± 1.9	131-144
K	4.2 ± 0.4	3.0-5.7
BİL	0.7 ± 0.5	0.1-5.3
LDH	254.0 ± 103.9	142-652

Ultrasonografi ile değerlendirilip tanı konulan 116 vaka vardır ve bu tüm vakaların %57,7 sini oluşturur. İkinci sıklıkta kullanılmış olan yöntem %23,9 ile 200 hastanın 48 inde bilgisayarlı tomografidir. Vakaların değerlendirilmesinde hem USG hemde CT birlikte kullanımı 37 hastada olmuştur ve buda tüm hastaların %18,4 üdür.

Tablo 13: Hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme	n	%
USG	116	57.7
CT	48	23.9
USG+CT	37	18.4
Toplam	201	100.0

Çalışmaya alınan hastaların alvarado skoru incelemesinde toplam 201 vaka değerlendirilmiş ve skorun 5 ile 6 arasında olan %6 (n=12), 7-8 arasında olan %63,7 (n=128), 9-10 arasında olan %30,3 (n=61) vaka tesbit edilmiştir.

Tablo 14: Hastaların alvarado skoru

Alvarado	n	%
5-6	12	6.0
7-8	128	63.7
9-10	61	30.3
Toplam	201	100.0

Genom ve Kök Hücre Merkezi Kısım:**Tablo 15:** Cinsiyete göre dağılım

	Değişkenler	Hasta Sayı(%)	Kontrol Sayı(%)	Toplam
Cinsiyet	Erkek	113(50.9)	109(49.1)	222
	Kadın	88(48.9)	92(51.1)	180
	Toplam	201	201	402

$$\chi^2 = 0.161, \quad P=0.688$$

Genotiplerin cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde hasta erkek sayısı 113 (%50,9) ve kadın sayısı 88 (%48,9) olduğu görülmüştür. Kontrol grubu ve hasta grubu cinsiyet özellikleri bakımından benzerdi ve kontrole alınanların 109 (49,1)’i erkek, 92 (51,1)’i kadındı. Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde p değeri 0,688 olarak saptanmıştır. Cinsiyet ve eNOS intron 4 genotipleri arası değerlendirmede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p değeri>0,05 olduğundan anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 16: Yaş ortalamalarına göre dağılım

Değişkenler	Hasta	Kontrol	p
Yaş (yıl)	29.6 $\pm$ 15.8	29.7 $\pm$ 16.0	0.968

Çalışma yaşlara göre incelendiğinde hasta olan bireylerin yaş ortalaması 29,6 $\pm$ 15.8 ve kontrol grubu yaş ortalaması 29.7 $\pm$ 16.0 dir. Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde p değeri 0,968 olarak saptanmıştır. Yaş ve eNOS intron 4

genotipleri arası değerlendirmede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p değeri>0,05 olduğundan anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 17: Genotiplerin alışma ve kontrol grubunda dağılımı

Genotip	Hasta Sayı(%)	Kontrol Sayı(%)	Toplam
Normal (4b/4b)	134(49.4)	137(50.6)	271
Heterozigot (4b/4a)	60(50.4)	59(49.6)	119
Homozigot (4a/4a)	7(58.3)	5(41.7)	12
Toplam	201	201	402

$$\chi^2= 0.375, \quad P=0.852$$

İntron 4 polimorfizmine ait 4a/4a, 4b/4a, 4b/4b olmak üzere 3 farklı genotip bulunmuştur; 4a/4a genotipinde 12 kişi, 4b/4a 119 kişi ve 4b/4b 271 kişi mevcuttu. Bunların 4a/4a genotipinde olanların 7'si (%58.3) hasta, 5'i (%41.7) kontrol grubuna dahildi. 4b/4a genotipine sahip 119 vakanın 60'ı (%50.4) hasta, 59'u (%49.6) kontrol grubunda bulunmaktaydı. 4b/4b genotipine sahip 271 kişinin 134'ü (%49.4) hasta, 137'si (%50.6) ise kontrol grubunda mevcut idi. p değeri > 0,05'ten büyük olup. Bu sonuçlar ile hasta ve kontrol grubunun genotipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.852).

6. TARTIŞMA

Akut apandisit, acil servise karın ağrısı ile başvuran hastalarda en sık saptanan akut karın nedenlerinden biri olup, yaşam boyu akut apandisit gelişme insidansı %6.7 ile %20 arasında olduğu bildirilmektedir (166). Hastalık özellikle genç erkeklerde biraz daha yaygın olmakla birlikte, erkek/kadın oranı göre 1,3/1 olarak bildirilmektedir (1,26,166). Çalışmamızda da bu orana yakın erkek/kadın oranı 113/88 saptanmıştır. Genç yaş AA için bir risk faktörü kabul edilmekte olup, akut apandisit vakalarının yaklaşık %70' i ortalama 30 yaşındadır (20, 166). Çalışmamızda yaş ortalaması 30 civarında olduğu görülmektedir (Tablo8). İlaveten, genetik bir araştırma yapıldığından, çocuk vakalarda çalışmaya alınmıştır ve 3 yaş ile en küçük yaşta olan vaka bulunmaktadır. Çalışma grubu için aldığımız yaş ve cinsiyet literatür ile uyum göstermektedir.

Akut apandisit kliniğinde semptomlar genelde akut karında görülen belirtiler olup, karın ağrısı (%80) sıklıkla görülen bulgudur. Ağrı dışında iştahsızlık (98), bulantı, kusma (%75), ateş, dışkılama değişiklikleri görülebilir. Bu semptom ve bulguların hepsi aynı zamanda yada birlikte bulunmayabilir (1). Hande Köksal ve arkadaşları 2008 yılında 581 AA vakasını incelemişler ve 462 (%79) 'sinde karın ağrısı, 89 (%15,3)'unda bulantı, 64 (%11)'ünde kusma şikayeti olduğu bulmuşlardır (3). Çalışmamız, ülkemizde yapılan ve bahsedilen diğer çalışma ile bu noktada uyum göstermiştir. Huak'ın yaptığı bir çalışmada AA'nın ilk 6-8 saatlik evresinde iştahsızlığın %95 oranında bulunduğu bildirilmektedir (54). Çalışmamızda bu oran

%3 gibi oldukça düşük bir seviyede bulunmuştur. Bu uyumsuzluğun, çalışma için veri toplanması sırasında, veri toplayan az kıdemli ve değişen hekim nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Ayrıntılı olarak sorgulama yapılmamış olabilir. Başka bir neden iştahsızlık semptomunun subjektif tarafının ağrı basması ve alınan ve verilen bilgilerde yorum farkı oluşması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Akut apandisitte en sık başvuru laboratuvar bulgusu lökosit sayısı olmakla birlikte, lökositoz varlığı çoğu zaman tek başına tanı için yeterli bir bulgu olarak görülmemektedir (65). Periferik kandaki bu artış inflamasyonun erken bir belirteci olarak kabul edilir ve genellikle 12,000-18,000/mm³ arası bir değer olarak karşımıza çıkmaktadır (65-66). Perfore olan olgularda 18,000/mm³ üzerine çıkması beklenir (18-67-154). Demircan ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları araştırmada AA tanısında lökosit sayısının 10.000/mm³ üzerinde bulunmasının duyarlılığının %98,8, seçiciliğinin ise %75 olduğu görülmüştür (161). Anielski R ve arkadaşlarının 132 hastalık prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada ortalama lökosit değerinin 13.22±4.45/mm³ olduğu bildirilmiştir (167). Çalışmamızda lökosit ölçümleri ortalaması 14,1±3,8 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Genel literatür ile uyumlu olan bu bulgu klinik pratikte AA tanısı amacıyla çok fazla bir önem taşımamıştır. Duyarlılık ya da özgüllük araştırması yapılmamıştır. Nötrofil (NE)/ lenfosit (LY) oranının birlikte değerlendirilmesi tanıda önerilen diğer bir oran olup, preoperatif bakılan NE/LY oranının AA tanısı için lehte bir bulgu olabileceği bildirilmektedir. Kahramanca ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışma sonucuna göre AA tanısının konulmasında ve komplike apandisit ayrımında NLR klinik değerlendirmeye ek olarak faydalı bir parametredir (47). Bu rakamın 3,5'un üzerinde olması pozitif kabul edilmektedir (168). Ishizuka ve arkadaşları 2012 yılında 314 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada NE/LY oranının 3,5 üzerinde olmasını akut apandisit ile ilişkilendirmişlerdir (169). Kapıcı ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan çalışmasında apandisit ön tanısıyla opere edilen 410 hastanın kan sayımındaki lökosit, nötrofil, lenfosit sayımları, nötrofil/lenfosit oranları (NLO) sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada NLO 3,87 olarak bildirilmiştir (74). Çalışmamızda elde edilen NLO 3.7±1.1 değeri ile hem pozitiflik hem de literatür ile uyum sağlanmıştır. Diğer serum parametreleri arasında beklenenler dışında bir veri elde edilmemiştir (Tablo 11).

Akut apandisit tanısını için öncelikle tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografi olup, bu çalışmada 116 (%57,7) hastaya uygulanmıştır. Literatürde AA tanısı koymada USG'nin duyarlılığı %88, özgüllüğü ise %92 olarak bildirilmektedir (16-79-152). Narcı ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan çalışmasında 130 hasta retrospektif incelenmiş ve bunların 70 (%53.8)'inde USG görüntüleme yönteminin kullanıldığı belirtilmiştir (168). Bu çalışmada USG kullanım oranı genel literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografi AA tanısı koymada USG'den daha değerli olmasına rağmen, kullanım seçenekleri apendiks abselerinde ve bu abselere yönelik girişimsel işlemlerde, belirsiz ve şüpheli görülen hastaların ayırıcı tanılarında BT önerilmektedir (84). Çalışmada 48 (%24) hastada BT, 37 (%19) hastada USG ve BT görüntüleme ihtiyacı olmuştur (Tablo 12). Bilgisayarlı tomografi kullanım oranı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun en önemli sebepleri, klinik yaklaşımdan çok laboratuvar incelemenin ön plana çıkması, malpraktis yasaları, AS'lere olan başvuru çokluğu ve benzeri olarak düşünülmektedir.

Yüksel ve arkadaşlarının araştırmalarında Alvarado skorunun (AS) AA'li saptamadaki güvenilirliğini 313 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. Alvarado skoru 4 ve altında olan AA'lı ; %56.5 (%7.7), AS 5-7 puan olan grupta %76 (%10), AS 8-10 puan olanlarda ise %89 (%28) olarak bulunmuştur (164). Başka bir çalışmada (Kariman ve arkadaşları) AA tanısı konulan 300 hastanın %93'ünde AS 7 puanın üzerinde olduğu görülmüştür (170). Bu çalışmada AS 7 puanın üzerinde olan 189 (%94) hasta bulunmuştur. Alvarado skoru 5-6 arasında olan 12 (%6), 7-8 arasında 128 (%64) ve 9-10 arasında AS hesaplanan 61 (%30) hasta olduğu değerlendirilmiş olup, literatür ile uyumlu AS puanlarının elde edildiği görülmüştür (Tablo 13).

Akut apandisit etiyolojisinde en önemli fizyopatolojik süreç apandiks lümeninin obstrüksiyonudur. Bu obstrüksiyonun nedenlerine bakıldığında fekalit, lenfoid doku hiperplazisi, tümör, meyve çekirdeği gibi yabancı cisimler, askaris başta olmak üzere barsak parazitleri karşımıza çıkabilmektedir (156-157-158). Ancak, her vakada her neden aynı oranda olmayabilmekte veya bu nedenlerin birçoğunu taşıyor olmakta AA ile sonuçlanmayabilmektedir. Bu noktada AA oluşumunda genetik etkenlerin rolü var mıdır ya da etkili olabilir mi şeklinde bir sorunun cevabı noktasında çalışma planlanmıştır. Yapılabilecek birçok genetik inceleme olmasına rağmen, eNOS

seçilmiştir. Bunun nedeni eNOS'un inflamatuvar bir süreç ile ilişkili olması ve düz kaslarda birçok fizyopatolojik süreçte rol alan NO ile ilişkili olmasından kaynaklanmıştır. Son yıllarda eNOS enzimini kodlayan gende ekson, intron ve promotor bölgelerinde pek çok polimorfizm ve çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Bu mutasyonların gen ekspresyonunda ve eNOS enziminde çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğu ve bunlara bağlı olarak NO dengesinin bozulduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (171, 172). Endotelial NOS gen polimorfizminin; esansiyel hipertansiyon, KAH, koroner spazm, gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, tekrarlayan düşükler, polikistik böbrek hastalığı, Alzheimer, serebrovasküler hastalıklar, ateroskleroz gibi pek çok ve çeşitli patolojik süreçlerde araştırılmıştır. Nitrik oksit inflamasyonla beraber seyreden durumlarda rol oynadığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (122, 128,129,130,131,132,133,134,135,136,137). Nitrik oksit GIS ile ilgili çeşitli fonksiyonları düzenlemekte olduğu, konak savunması ve immunolojik reaksiyonlarda görev aldığı bilinmektedir. Akut apandisit inflamasyon varlığı (6-7) bilinen bir durum olduğundan, bu araştırma konusu içerisinde AA'le ilgili olabilecek eNOS ilişkisi, NO ve akut enflamasyon muhtemel ilişkisi hipoteze edilmiştir. Bu amaçla çalışma ve kontrol gruplarının bireylerinden elde edilen DNA'larda eNOS geninin polimorfizmlerine bakılarak her iki grup arasında alel ve genotip dağılımı açısından farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Bu konuda (AA-eNOS) yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte, ele aldığımız vaka sayısı 201 olarak ideal olması gereken hasta popülasyonunun altında kalmıştır. Yine de bu araştırma ile bu konuda bir seviye kazanılması, en azından ileriki çalışmalarda ön fikir oluşturması noktasında önem arz etmektedir. Tablo 14'de görüldüğü üzere hem çalışma hem de kontrol grubunda araştırılan bireylerin cinsiyet ve yaş uygunluklarının sağlandığı görülmektedir. Yapılan araştırma genetik bir yön içerdiğinden, cinsiyet dağılımına ve yaş aralığına özellikle dikkat edilmiştir. Yaş ortalaması 29 civarında olmakla birlikte, en küçük 3 yaş ve en büyük 84 yaşta bulunan vakalar araştırmamızda yer almıştır.

Yukarda bahsedildiği üzere AA'lı hastalarda eNOS enziminin 7. kromozom uzun kolunda bulunan intron 4 polimorfizmine ait olan 4a/4a, 4b/4a, 4b/4b genotipleri araştırılmıştır. Tablo16'da görüldüğü üzere; genotiplerden 4a/4a'nin 12, 4b/4a'nin 119 ve 4b/4b'nin de 271 bireyde pozitif olduğu görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlarda eNOS ile AA arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı ortaya çıkmıştır.

Ancak, böyle bir ilişkinin kesinlikle olmadığını iddia etmek bilimsel bir yaklaşım olmayabilecektir. Zira, bu ilişkide araştırılması gereken çok daha yüksek çalışma ve kontrol grubu bireylerine ihtiyaç bulunmaktadır. Diğer bir ifadeyle elde edilen bu veriler potansiyel anlamda önem taşımaktadır ve yapılacak daha geniş çalışmalar ile bu konu hakkında daha detaylı bilgiler elde edilebilecektir. Böyle bir ilişki saptanmış olsaydı, AA'nın erken tanı, profilaksi ve belki de tedavide çeşitli pencereler açılabilir.



7. SONUÇ

- 1-Akut apandisit özellikle genç erkeklerde biraz daha yaygın olmakla birlikte literatür ile uyumlu olarak erkek/kadın oranı 1,28/1 olarak bulunmuştur.
- 2-Akut apandisit acil servise en sık başvuru nedeni karın ağrısıdır
- 3- Akut Apandisit tanısı konan çalışma grubundaki tüm vakalarda ortalama yaşı 29 olarak bulunmuştur.
- 4- Serum WBC değerlerine bakıldığında ortalaması 14,1 olduğu görülmüştür ve literatür ile uyumludur.
- 5- Çalışmamızda elde edilen NLO değeri 3.7 bulunmuş buda hem pozitiflik hem de literatür ile uyum sağlanmıştır.
- 6- Akut apandisit tanısını için görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi bu çalışmada 116 (%57,7) hastaya uygulanmıştır, USG kullanım oranı genel literatür ile uyumlu bulunmuştur.
- 7- Bu çalışmada Alvarado skoru 7 puanın üzerinde olan 189 (%94) hasta bulunmuştur ve bu değer literatür ile uyumlu AS puanlarının elde edildiği görülmüştür
- 8- Çalışmamızda elde edilen sonuçlarda eNOS ile AA arasında intron 4a/4b genotipinin anlamlı bir ilişkinin olmadığı ortaya çıkmıştır

Sonuç olarak çalışmadan elde edilen ana bulgu, mevcut sayı ile eNOS gen polimorfizmi ve akut apandisit arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak, tanı/proflaksi/tedavi noktasında bir açılım olabileceği düşüncesi ile bu konunun daha geniş seriler ile araştırılmaya muhtaç olduğu değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: Schwartz's. Principles of surgery 8nd ed 2005;29:1119-37
2. Menteş Ö, Eryılmaz M, Yiğit T, 60 yaş üstü apandektomili olgularımızın retrospektif analizi. JAEM 2008;7:36-41.
3. Köksal H, Uysal B, Sarıbabıçcı R. Bir devlet hastanesinin akut apandisit tecrübesi. JAEM 2010;9:41-44
4. Sinanan M. Acute Abdomen and Appendix. In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, editors. Surgery: Scientific Principles and Practice. Philadelphia: JB Lippincott; 1993, pp 1120-42.
5. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing. Nature 1987;327:524-6
6. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. World Journal of Emergency Surgery 2012;7:27
7. Thimsen AD, Tong GK, Gruenberg JC. Prospective evaluation of CRP in patients suspected to have acute appendicitis. Am Surg 1989;55: 466–8.
8. Williams, G. Rainey. Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. Annals of surgery, 1983, 197.5: 495.

9. Ellis H: Appendix, in Schwartz SI (ed): Maingot's Abdominal Operations, 8th ed. Vol. 2 Norwalk: Appleton-Century-Crofts p 1985: 1255.
10. McBurney C: Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. NY State Med J, 1889: 50:676.
11. Murphy JB: Appendicitis with original report histories and analysis of one hundred and forty-one laparotomies for that disease under personal observation. JAMA, 1894 22:302-304.
12. Semm K. Endoscopic appendectomy. Endoscopy, 1983 15: 59-64.
13. Pelosi, MA.; Pelosi RD. Laparoscopic appendectomy using a single umbilical puncture (minilaparoscopy). The Journal of reproductive medicine, 1992, 37.7: 588-594.
14. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980 Nov 27;288: 373-6
15. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature. 1988 Jun 16;333 :664-6.
16. Kalaycı G. Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevi. 2002; 259–270
17. Akın H. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Sayı:318. Cerrahi Ders Kitabı Ankara Üniversitesi Yayınları. Ana Çizgileriyle Akut Karın S1975:381-428
18. Cev M, Bozfakioğlu Y. Apendiks hastalıkları. Değerli Ü (editör). Cerrahi gastroenteroloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 1989;258-273
19. Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: Schwartz's. Principles of surgery 8nd ed 2008;29:1162
20. Smink D, Soybel D. Appendix. In: Zinner MJ, Ashley SW eds. Maingot's Abdominal Operations 11 th Edition. Boston: The McGraw-Hill Companies, 2007; 589-590

21. Sabiston DC. Appendicitis. In: Sabiston DC, Lyerly HK, editors. Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997, pp 964-70
22. Wakeley CP. The position of the vermiform appendix as ascertained by an analysis of 10,000 cases. Journal of Anatomy 1933; 67: 277-83
23. Basaklar AC. Karın Ağrısı ve Akut Apandisit.: Basaklar AC (ed), Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, Palme Yayıncılık, Ankara 2006, s. 991–1013
24. Hale DA, Molly M, Pearl RH, et al: Appendectomy: A contemporary appraisal. Ann Surg, 1997; 225:252.
25. Primatesta P, Goldacre MJ. Appendicectomy for acute appendicitis and for other conditions: an epidemiological study. Int Journal Epidemiology 1994;23: 155-60.
26. Espinoza R, Rodriguez A. Traumatic and nontraumatic perforation of hollow viscera. Surg Clin North Am. 1997;77:1291-304
27. FitzGerald DJ, Pancioli AM. Appendicitis. In: Emergency Medicine. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (Eds). 5th ed, New York: Mc Graw Hill 535-9, 2000.
28. Tintinalli JE., Stapczynski JS., Ma OJ. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7nd ed. Mc Graw Hill, New York 2012 ; 84:574-577
29. Flum DR, Morris A, Koepsell T, et al: Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. JAMA, 2001; 286:1748
30. Blewett JC, Krummel TM. Perforated appendicitis: past and future controversies. Semin Pediatr Surgery 1995; 4: 234–8.
31. Basta M, Morton NE, Mulvihill JJ. Inheritance of acute appendicitis: Familial aggregation and evidence of polygenic transmission. American Journal Hum Genet 1990; 46: 377-82

32. Shelton T, McKinlay R, Schwartz RW. Acute Appendicitis: Current Diagnosis and Treatment Current Surgery, 2003; 60:5, 502-505
33. Freman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in Crohn's disease. Can J Gastroenterol. 2002;16:23-7.
34. Anderson R. Indications for operation in suspected appendicitis and incidence of perforation. Br Med J 1997; 308:107-10
35. Adamidis D, Roma-Giannikou E, Karamolegou K, et al. Fiber intake and childhood appendicitis. İnt J Food Sci Nutr 2000; 51: 153-157
36. Spencer S, F. D. Galloway. Apendix Principles of Surgery 7. edition 1999;1383-94.
37. Başaklar C. Çocuklarda travma ve akut karın.I. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1994:217-225.
38. Gotohda N, Itano S, Okada Y, et al. Acute appendicitis caused by amebiasis. J Gastroenterol 2000; 35:861-863
39. Anderson KD, Parry RL. O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Pediatric Surgery. 5. Baskı, Missouri: Mosby-Year Book, 1998: 1369-1379.
40. Paik SY, Oh JT, Choi YJ, et al. Measles-related appendicitis. Arch PatholLab Med 2002; 126:82-84
41. Richards ML, Aberger FJ, Landercasper J. Granulomatous appendicitis: Crohn's disease, atypical Crohn's, or not Crohn's at all? J Am Coll Surg1997;185:13-17.
42. Taşar M, Ayşin; D, Yıldız; Ş. Çocuklarda karın ağrısı nedenlerinin değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi, 2005, 47: 199-203.
43. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. J Clinical Biochemistry 2004; 37: 112-9.

44. Mock WL, Green PC: Mechanism and Inhibition of prolidase. J Biol Chem, 1990; 265 :19606- 19610.
45. Kozar RA, Roslyn JJ: Appendix. In: Schwartz SI, editor. Principles of surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1999. p. 1383–1394.
46. Gofrit ON, Abu-Dalu K. Perforated appendicitis in the child: Contemporary experience. Isr Med Assoc J 2001; 3:262-265.
47. Kahramanca, Sahin, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2014, 20.1: 19-22.
48. Bennion RS, Wilson SE, Serota AI, Williams RA. The role of gastrointestinal microflora in the pathogenesis of complications of mesenteric ischemia. Review Infection Diseases 1984;6:132-8.
49. Dayal Y, DeLellis RA. Appendix. In: Contran RS, Kumar V, Robbins SL editors. Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1989: 902-4.
50. Celep B, Bahadır, et al. Akut Apandisit tanısında bilgisayarlı tomografinin yeri. Bozok Tıp Dergisi, 2014, 4.3: 29-33.
51. 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.
52. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA, et al. Helical CT technique for the diagnosis of appendicitis: prospective evaluation of a focused appendix CT examination. Radiology, 1997; 202:139
53. McDonnell R, Delany V, Dack P et al. Changinng trend in congenital abdominal wall defects in Eastern Region of Ireland. Ir Med J 2002; 95: 236
54. Akın H. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Sayı:318. Cerrahi Ders Kitabı Ankara Üniversitesi Yayınları 1975. Ana Çizgileriyle Akut Karın S:381-428

55. Bilgin N. Akut apandisit. : Sayek (ed). Temel Cerrahi. Günes Kitapevi, Ankara 1991, s. 766–80.
56. Erdener A, Balık E, Ulman İhan H. Çocuklarda akut apandisit. Pediatrik Cerrahi Dergisi 1989; 167–70
57. Berry J, Malt RA: Appendicitis near its centenary. Ann Surg 200;567,1984.
58. Lewis Frank R., et al. Appendicitis: a critical review of diagnosis and treatment in 1,000 cases. Archives of Surgery, 1975, 110.5: 677-684.
59. Adamidis D, Roma-Giannikou E, Karamolegou K, et al. Fiber intake and childhood appendicitis. İnt J Food Sci Nutr 2000; 51: 153-157.
60. Marc IR, O'Neill JA, Grosfeld JL. Essentials of Pediatric Surgery Appendicitis. 1. Baskı, Missouri: Mosby, 2006, pp 931–954..
61. Smink D, Soybel D. Appendix. In: Zinner MJ, Ashley SW eds. Maingot's Abdominal Operations 11 th Edition. Boston: The McGraw-Hill Companies, 2007; 589-590.
62. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? JAMA 1996;276:1589-1594
63. Bennion RS, Thompson JE Jr. Appendicitis. In: Donald E. Fry, editor.Surgical Infections. Boston: Little, Brown; 1995, pp 241-50.
64. Katman Ünal Onur, Mehmet Ruhi. Nadir bir akut karın nedeni: situs inversus totalis ve akut apandisit. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 2007, 14.2.
65. Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, et al. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Emergency Department Patients With Suspected Appendicitis. Ann Emerg Med. 2010;55:71-116.
66. Tarjan M, Mako E, Winternitz T, Kiss I, Kalman A. The value of ultrasonic diagnosis in acute appendicitis. Orv Hetil. 1995;136 : 713-7
67. Tehrani HY, Petros JG, Kumar RR. Markers of severe appendicitis. Am Surg 1999;65:453-455,

68. Taviloglu K. Akut apandisit ve apandiks hastalıkları. edt Kalaycı G, Genel Cerrahi cilt 1 Nobel Tıp (Kitapevi.2002;259-268 Emerg Med. 1991;20:45-50
69. Bongard F, Landers DV, Lewis F: Differential diagnosis of appendicitis and pelvic inflammatory disease: A prospective analysis. Am J Surg 150:1985: 90-96.
70. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Role of leukocyte count, neutrophil percentage, and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. Am Surg; 71:2005: 344–7.
71. Wu HP, Lin CY, Chang CF, et al. Predictive value of C-reactive protein at different cut-off levels in acute appendicitis American Journal of Emergency Medicine, 2005; 23, 449–453.
72. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Close Association With Gangrenous Appendicitis in Patients Undergoing Appendectomy. Int Surg 2012;97:299-304
73. Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. Acta Chir Belg 2010;110:543-547
74. Kapçı, Mücahit, et al. "Akut apandisit tanısında biyobelirteçler." Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi 5, 2014: 2
75. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg Med. 1986;15:557-64
76. Kalan M, Tolbad D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. Ann R Coll Surg Engl. 1994;76: 418-9.
77. Feng Y, Lai Y, Su Y: Acute perforated appendicitis with leukopenic presentation. Am J Emerg Med, 2008; 26: 735.

78. Korner H, Sondenaa K, Soreide JA, et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: Age-specific and sex-specific analysis. *World J Surg*, 1997; 21:313.
79. Fazio VW, Church JM, Delaney CP. *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery* Elsevier Mosby. 2006:271–275
80. Terasawa T, Blackmore CC, Bent S. Systematic review: computed tomography ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2004; 141:537-546
81. Batzel Reich, Todd Zalut and Scott G Weiner. An international evaluation of ultrasound vs. computered tomography in the diagnosis of appendicitis. *International Journal P Of Emergency Medicine* 2011,4:68.
82. Gwynn LK: The diagnosis of acute appendicitis: clinical assessment versus computered tomography evaluation. *J Emerg Med* 2008
83. Balthazar EJ, Birnbaum BA, Yee J. Acute appendicitis: CT and US correlation in 100 patients. *Radiology* 1994; 190:31-35
84. Ghiatas AA, Chopra S, Chintapalli KN: Computed tomography of the normal appendix and acute appendicitis. *Eur Radiol* 1997; 7:1043-1047
85. Ívan Pedrosa,MD. Michelle Laforara MD., et al. Pregnant Patients Suspected of Having Acute Apandicitis: Effect of MR Imaging on Negative Laparotomy Rate and Appendiceal Perforation Rate *Radyology*, 2009 Mar; 250 :749-57
86. Jager RM. Diagnostic laparoscopy. In: Jager RM, Wexner SD(Eds). *Laparoscopic colorectal surgery*. New York, Churcill Livingstone. 1996:127-37.
87. Wei HB, Huang JL, Zheng ZH, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized comparison. *Surg Endosc* 2010; 24:266-269.

88. Kehagias I, Karamanakos SN, Panagiotopoulos S, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: Which way to go?. *World J Gastroenterol* 2008; 14:4909-4914.
89. Söylemez, Burçak; Özüm, Ünal. Kanamış kafa içi anevrizması olan hastalarda endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) geninin intron 4 ve promoter T786C polimorfizmi. *Cumhuriyet Medical Journal*, 2013, 35.3: 400-406.
90. Kumar, V, Abbas, AK, Fausto N. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 7th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA 2007
91. Dickson-Lowe RA, Ibrahim S, Munthali L. İntussusception of vermiform appendix BMJ Case Rep. 2015 Jul 16
92. Lemieur TP, Rodriquez JL, Jacobs DM. Wound management in perforated appendicitis. *Am Surg* 1999;65:439-443
93. Zyluk, Andrzej; Jagielski, Wojciech. An Uncommon Course Of Acute Appendicitis With Sepsis—A Case Report. *Polish Journal of Surgery*, 2015, 87: 272-276.
94. Pittmann-Waller VA, Myers JG, Stewart RM. Appendicitis: why so complicated Analysis of 5755 consecutive appendectomies. *Ann Surg* 2000; 66:548-554.
95. Stevenson RJ. Appendicitis. In: Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR (eds), *Operative Pediatric Surgery* (international ed) McGraw-Hill, New York 2003, pp. 671–89
96. Broderick JP, Brott T, Tomsick T. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993 Feb :188- 91
97. Kee, Hyung Min, et al. A Case of Intussusception with Acute Appendicitis. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 2015, 18.2: 134-137..

98. Marin J, Rodriguez-Martinez MA. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Ther.* 1997 Aug; 75 :111-34.
99. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide.* 2006 Dec;15:265-79
100. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993 Dec 30;329:2002-12.
101. Murray RK, Muscle. In, Murray RK, Granner OK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry.* Twenty-fourth edition Appleton & Lange 1996 :686-706
102. Moncada S, Higgs A. The L-arginine nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
103. Richard K. Nitric oxide synthases. *The Biochemist* 1994;16:3-6.
104. Kroncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995 Jun;376:327-43.
105. Erkan, O. D. E., & Müslümanoğlu, A. Y. Nitrik oksid sentaz ve genetik polimorfizmleri. *Anroloji Kasım* 2004:277.
106. Mansur T. Deri Biyolojisi ve Tedavisinde Nitrik Oksit. *T klin Dermatoloji.* 2002;12:143-8.
107. Atalık K, Dogan N. Nitrik Oksit ve Fizyolojik Etkileri. *Genel Tıp Derg* 1997;7:167- 9
108. Cekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, Gozukara EM. Nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS)'ın fizyolojik ve patolojik özellikleri. *T Klin Pediatri.* 2001;10:226-35

109. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem*. 1993 Aug 15;268: 17478-88.
110. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Ankara Palme Yayıncılık. 2003: 82
111. Khan SD, Khan T, Zeballos GA, Mathew L, Potharlanka P, Knecht M, Whelan J. Decreased activity of the L-arginine nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1999; 99: 2113-2117.
112. Marsden PA, Heng HHQ, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, Tsui LC, Schappert KT. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993; 268: 17478- 17488.
113. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32
114. Olesen J, Thomsen LL, Iversen H. Nitric-Oxide Is a Key Molecule in Migraine and Other Vascular Headaches. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 149-153
115. Drexler H, Zeiher AM, Meinzeck H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic human. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-1253.
116. Muruganandam A, Mutus B. Isolation of nitric oxide synthase from human platelets. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1200: 1-6.
117. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. Heart. polymorphism as a mild predisposing factor for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2005 Sep;42 : 415-9
118. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003; 199: 8-17.

119. Toda N, Herman AG. Gastrointestinal function regulation by nitrergic efferent nerves. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 315-38.
120. Desai KM, Sessa WC, Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature.* 1991; 351: 477-479
121. Izzo AA, Mascolo N, Capasso F. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport. *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 1605-1620
122. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2001; 1 : 1397-1406.
123. Tsao PS, Lefer AM. Time course and mechanism of endothelial dysfunction in isolated ischemic- and hypoxic-perfused rat hearts. *Am J Physiol.* 1990; 259: 1660-1666
124. Kupatt C, Zahler S, Seligmann C, Massoudy P, Becker BF, Gerlach E. Nitric oxide mitigates leukocyte adhesion and vascular leak after myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol.* 1996; 28: 643-654
125. Clancy RM, Leszczynska-Piziak J, Abramson SB. Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1116-1121.
126. Suschek CV, Schnorr O, Kolb-Bachofen V. The role of iNOS in chronic inflammatory processes in vivo: is it damage-promoting, protective, or active at all? *Curr Mol Med.* 2004; 4 : 763-775.
127. Tsikas D. Analysis of the L-arginine/nitric oxide pathway: The unique role of mass spectrometry. *Curr Pharm Anal* 2005; 1: 15-30.
128. Bonnardeaux, Alain, et al. Lack of evidence for linkage of the endothelial cell nitric oxide synthase gene to essential hypertension. *Circulation*, 1995, 91.1: 96-102.

129. Rios DL, D'Onofrio LO, Souza JK. Smoking-dependent and haplotype-specific effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on angiographically assessed coronary artery disease in Caucasian- and African-Brazilians. *Atherosclerosis* 2007; 193: 135-141.
130. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M. T786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; 99: 2864-2870
131. Arngrimsson R, Hayward C, Nadaud S. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 354-362
132. Serrano NC, Casas JP, Diaz LA .Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: A multicenter casecontrol study. *Hypertension* 2004; 44: 702-707
133. Tempfer C, Unfried G, Zeillinger R. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 1644-1647
134. Persu A, Stoenoiu MS, Messiaen T, Devuyst Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 229-241
135. Akomolafe A, Lunetta KL, Erlich PM. Genetic association between endothelial nitric oxide synthase and Alzheimer disease. *Clin Genet* 2006; 70: 49-5
136. Markus HS, Ruigrok Y, Ali N. Endothelial nitric oxide synthase exon 7 polymorphism, ischemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *Stroke* 1998; 29: 1908-1911
137. Knowles JW, Reddick RL, Jennette JC. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS-/- Apoe-/- mice are ameliorated by enalapril treatment. *J Clin Invest* 2000; 105: 451-458.

138. İnan M, Hakkı S, Besim H, The value of ultrasonography and its' comparison with Alvarado scoring system in acute appendicitis, Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, Palme Yayıncılık, Ankara. 2006; 991–1013.
139. Puig S, Hörmann M, Rebhandl W. USG as a Primary Diagnostic Tool in Relation to Negative Appendectomy. Six Years Experience. Radiology. 2003; 226:101-104.
140. Hainaux B, Agneessens E, Bertinotti R, et al. Accuracy of MDCT in predicting site of gastrointestinal tract perforation. AJR Am J Roentgenol 2006;187:1179–1183 ,
141. Ayala FJ., Kieger JA.: Modern Genetics. 2nd ed.: Benjamin/Cummings, Menlo Park, California, USA 1994: 187–194
142. Voet D., Voet J.D.: Biochemistry, 2nd edition. John Wiley, New York, 1995: 1142-13.
143. Watson JD., Crick FHC.: Genetic implications of the structure of DNA. Nature 171:1935: 964-967
144. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln TM. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by Cgmp. Am J Physiol. 1994; 267: 1405-1413.
145. Graaf JC, Banga JD, Moncada S. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. Circulation. 1992; 85: 2284-2290.
146. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease with hyperglycemia a late manifestation. The role of NOS, NO, and redox stres. Cardiovascular Diabetology. 2003, 2: 2.
147. Ghilardi G, Biondi ML, DeMonti M. Independent Risk Factor for Moderate to Severe Internal Carotid Artery Stenosis: T786C Mutation of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene. Clin Chem. 2002; 48: 989- 993.

148. Alvarez R, Gonzalez P, Batalla A. Association between the NOS3 (2786 T/C) and the ACE (I/D) DNA Genotypes and Early Coronary Artery Disease. *J Biol Chem.*5, 2001: 343-348.
149. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.*43, 1991: 109-42.
150. Berger, Yaniv, et al. "Elevations of serum CA-125 predict severity of acute appendicitis in males." *ANZ journal of surgery* 2015.
151. Erdem, Hasan, et al. "Alvarado, Eskelinen, Ohhmann and Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis scores for diagnosis of acute appendicitis. " *World journal of gastroenterology: WJG* 19.47 (2013): 9057.
152. Hussain, Sajjad, et al. "Diagnostic accuracy of ultrasonography in acute appendicitis." *J Ayub Med Coll Abbottabad* 26.1, 2014: 12-7.
153. Young, Pablo. "Appendicitis and its history" *Revista medica de Chile* 142.5, 2014: 667-672.
154. Al-Abed, Yahya A., Nasser Alobaid, and Fiona Myint. "Diagnostic markers in acute appendicitis." *The American Journal of Surgery* 209.6 ,2015: 1043-1047.
155. Sivri, N., et al. "Endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in coronary artery disease in Thrace region of Turkey." *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 28.6, 2014: 1115-1120.
156. Condon RE, Telford GL. Appendicitis. In: Sabiston DC. *Textbook of Surgery*. 14th ed. Philadelphia, 1991: 884-898.
157. Walker AR, Segal I. What causes appendicitis? *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12: 127-129
158. Green SM, Schmidt SP, Rothrock SG. Delayed appendicitis from an ingested foreign body. *Am J Emerg Med* 12: 1994: 53-56

159. Besli, Gülser Esen, et al. "Çocuklarda akut karın ağrısı ve akut apandisit tanısında anamnez ve fizik muayene bulgularının değeri . Evaluation Nobel Med 2013; 9: 86-90
160. Albayrak T, et al. "Bir Akut Apandisit Olgusu." Ankara Medical Journal 12:3, 2012:153-5
161. Demircan, A, et al. "Akut apandisit tanısıyla laparotomi uygulanan hastalarda ultrasonografi bulguları ve lökosit sayısının değerlendirilmesi." Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 16.3 (2010): 248-252.
162. İnan S. Diyabetik Retinopati ve Nitrik Oksit. Kocatepe Tıp Dergisi, 2015, 16.1.
163. Gökçe AH, et al. "Akut apandisitte ultrasonografinin güvenilirliği."Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 17.1 (2011): 19-22.
164. Yüksel Y, et al. "How reliable is the Alvarado score in acute appendicitis."Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 20.1 ,2014: 12-18.
165. Fatih B , et al. "Akut Apandisit On Tanılı 562 Olgunun Retrospektif Analizi." istanbul Tıp Dergisi 2006:1 ;16-20
166. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, et al. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol 1990;132:910–25.
167. Anielski R, Cabala BK, Szafraniec K. An Evaluation Of The Utility Of Additional Tests Ğn The Preoperative Diagnostics Of Acute Appendicitis. Langenbecks Arch Surg 2010, 395:1061–1068.
168. Narcı A, Tuncer A, and Çetinkurşun S. "Çocukluk Çağı Apendisitlerinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Tanısal Değeri." Kocatepe Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe 10:2009: 5-7.
169. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. Am Surg. 1995; 61:257-259.

170. Kariman H, et al. "Evaluation of the Alvarado score in acute abdominal pain." *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 20.2 , 2014: 86-90.
171. Wattanapitayakul SK, Mihm MJ, Young AP. Therapeutic implications of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Trends Pharmacol Sci*. 2001 Jul;22 :361-8.
172. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation*. 1999 Oct 5;100 1515-20.
173. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1997;100: 2417.
174. De Boer OJ, van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation and infection. *J Pathol* 2000;190:237-43.
175. Nirajlal B, Gabriel R, Anand R , Sohil AK. Evaluation of Alvarado score in acute appendicitis: A prospective study. *The Internet Journal of Surgery* 2007; 9

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bahadır TAŞLIDERE'ye ait . "Acil Servise Başvuran Akut Apandisit Tanısı Konulan Hastalarda e NOS (Endotelial Nitrik Oksit Sentaz) Polimorfizminin Araştırılması." adlı tez çalışması, jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 14/07/2015

Başkan Doç.Dr. Cemil Kardeş İmza



Üye Prof.Dr. Ömerhan Aksoy İmza



Üye Prof.Dr. Nurettin Güneş İmza

