



T.C.

**SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
5. GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**
Klinik Şefi: Doç. Dr. Mahmut KOÇ

**AKUT APANDİSİT TANISINDA KİTOTRİOZİDAZİN TANISAL
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Atahan Gürkan ACAR

ANKARA-2009



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
5.GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Mahmut KOÇ

**AKUT APANDİSİT TANISINDA KİTOTRİOZİDAZİN TANISAL
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Atahan Gürkan ACAR

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mesut TEZ

ANKARA - 2009

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki bakış açımın gelişmesinde sonsuz emeği geçen, her zaman desteğini gördüğüm Klinik Şefimiz Sayın Doç. Dr. Mahmut KOÇ'a,

Klinik Şef Yardımcılarımız Sayın Doç.Dr.Aydın BİLGİN ve Doç.Dr.Erdal GÖÇMEN'e,

Mesleki bilgi ve çalışkanlığı ile bizlere örnek olan ve tez çalışmamda yakın desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Mesut TEZ'e,

Laboratuvar çalışmalarında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Ferruh K. İŐMAN'a,

Eđitimime destek veren uzmanlarıma, aralarında olmaktan büyük zevk aldığım ve birçok güzel anıyı paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve emekleri ile beni güçlü kılan ve her konuda sabır ve anlayışla destekleyen aileme, eşim Yeliz'e ve çalışmama uslu durarak yardımcı olan oğlum Uygur'a teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Atahan Gürkan ACAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Embriyoloji ve Anatomi.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Etyoloji ve Patogenez.....	5
2.4.1. Obstruksiyon Teorisi.....	5
2.4.2. Olası Moleküler Mekanizmalar.....	8
2.5. Tanı	10
2.5.1. Semptomlar	10
2.5.2. Fizik Muayene.....	12
2.5.3. Laboratuvar Bulguları	14
2.5.4. Radyoloji Bulgular	16
2.6. Ayrıcı Tanı	18
2.6.1. Akut Mezenterik Lenfadenit	18
2.6.2. Akut Gastroenterit.....	18
2.6.3. Meckel Divertikülü	19
2.6.4. Rejyonel Enterit	19
2.6.5. İnvajinasyon	20
2.6.6. Peptik Ülser Perforasyonu.....	20
2.6.7. Epiploik Apendijit.....	20
2.6.8. Primer Peritonit	20
2.6.9. Genitoüriner Hastalıklar.....	21

2.7. Akut Apandisit ve Özel Durumlar	23
2.7.1. Bebeklerde ve Çocuklarda Akut Apandisit.....	23
2.7.2. Genç Kadınlarda Akut Apandisit.....	23
2.7.3. Gebelikte Akut Apandisit.....	23
2.7.4. Yaşlılarda Akut Apandisit.....	24
2.7.5. Kronik ve Rekürren Apandisit	24
2.8. Tedavi.....	25
2.8.1. Cerrahi Tedavi.....	26
2.9. Komplikasyonlar	27
2.10. Prognoz	29
2.11. Kitotriozidaz Tanımı	29
2.12. Kitotriozidazın Yapı ve Fonksiyonları.....	31
2.12.1. Kitotriozidazın Doku Ekspresyonu	32
2.12.2. Kitotriozidaz Eksikliği	32
2.12.3. Kitotriozidaz İşlevleri.....	33
2.12.4. Kitotriozidazın Klinik Kullanımı	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Grupları	35
3.2. Biyokimyasal Analiz.....	35
3.3. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	44
ÖZET.....	45
ABSTRACT.....	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	60

SİMGELER ve KISALTMALAR

IL	: İnterlökin
CHIT	: Kitotriozidaz
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
AA	: Akut Apandisit
NL/NA	: Negatif Laparotomi / Negatif Apendektomi
CRP	: C Reaktif Protein
IgA	: İmmünglobulin A
TNF	: Tümör Nekroze Edici Faktör
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NO	: Nitrik Oksit
iNOS	: İndüklenebilir NO Sentetaz
GH	: Glikozid Hidrolaz
AMCase	: Asidik Memeli Kitinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
kDa	: Kilo Dalton
PGE2	: Prostaglandin E2
NK	: <i>Natural Killer</i> (Doğal Öldürücü)
PMN	: Polimorfonükleer
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
USG	: Ultrasonografi
β-hCG	: <i>Beta Human ChorionicGonadtropin</i>
HC-gp 39	: <i>Human Cartilage Glycoprotein 39</i>
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle edici Faktör
LPS	: Lipopolisakkarit
IFN	: İnterferon
cDNA	: <i>Complimentary Deoxyribonucleic Acid</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Kitin yapısı.....	29
Şekil 2.2. CHIT gen yapısı	31
Şekil 2.3. CHIT eksik bireylerde CHIT mRNA'daki defekt.....	33
Şekil 4.1. ROC (Alıcı Operasyon Karakteristik) eğrisi.....	37



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Akut apandisitli hastalarda sık görülen organizmalar	10
Tablo 2.2.	Akut apandisit tanısında kullanılan Alvarado Skalası.	15
Tablo 2.3.	Akut apandisit ayırıcı tanı tablosu	22
Tablo 4.1.	Gruplar arasında CHIT düzeyleri.....	37
Tablo 4.2.	CHIT aktivitesi için kesim noktası.....	48



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kitotriozidaz (CHIT) kitini hidrolize eden kitinaz sınıfı bir enzimdir. İnsan vücudunda kitin bulunmadığı için doğal olarak kitinaz enzimlerinin de bulunmaması beklense de son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu insan vücudunda özellikle doku makrofajlarında ve nötrofilik granülosit öncü hücrelerinde bol miktarda kitinaz enzimi bulunduğu saptanmıştır.

CHIT enziminin yapısı detaylı olarak saptanmış olsa da fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamıştır. Fungal ajanlara karşı defansta rolü olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (1). CHIT enzimi inflamatuvar bir protein olarak düşünülebilir çünkü aktive olmuş makrofajlardan sekrete edilir. İmmünolojik cevapta CHIT'ın medyatör olarak davrandığını doğrulayan çalışmalar mevcuttur (2).

Akut apandisit (AA) en sık karşılaşılan akut batın durumlarından biridir. Deneyimli cerrahlar tarafından bile çoğu zaman klinik tanının konulması oldukça zordur, öyle ki çoğu kez %20-30'lara varan negatif laparotomi (NL) oranları söz konusudur (3). Günümüzde akut apandisit ile ilgili üzerinde durulan esas konu perforasyon oluşmadan erken tanı konulabilmesi ve negatif laparotomi oranının en aza indirilebilmesidir.

Klinik şüphe varlığında negatif apendektomi (NA) oranlarını düşürmek için şimdiye kadar birçok çalışma yapılmıştır. Şüpheli olgularda laboratuvar ölçümleri (lökosit sayımı, nötrofil oranı, C-reaktif protein (CRP) gibi) tanı koymada yardımcı olmaktadır (3,4).

Serum kitotriozidazın aktivite ölçümü, bazı lizozomal depo hastalıklarının tanı ve tedavi takibi gibi klinik uygulamaların yanı sıra araştırma çalışmalarında (birçok enfeksiyon hastalıkları ve immünolojik ve inflamatuvar mekanizmaların araştırılması gibi) yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Bununla birlikte, serum kitotriozidaz aktivitesinin akut apandisit tanısındaki değeri ile ilgili bilgi mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı; akut apandisit şüphesi ile opere edilmiş hastalarda preoperatif CHIT düzeylerinin tanısal öneminin belirlenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

Akut apandisit, apendiks vermiformisin akut iltihabıdır.

Apendiks üzerine ilk cerrahi girişim, 1736 yılında İngiltere kraliyet cerrahı Claudius Amyand tarafından yapılmıştır. Bu girişimde, fekal fistülü olan skrotal hernili bir çocuk hastada fitik kesesi içerisindeki apendiks bulunmuş ve çıkarılmıştır. Bu tarihten yaklaşık 200 yıl önce, 16.yüzyıl başlarında, akut apandisit "tiflitis" veya "peritiflitis" olarak söz edilmektedir (3,4). İlk kez 1886'da, Reginald Fitz tarafından olayın apendiks iltihabi bir hastalığı olduğu; ve tek tedavisinin apendiks çıkarılması olduğu öne sürülmektedir (3). Ancak o dönemde de bir grup hekim, "peritiflitis" adı verdikleri bu olayın konservatif yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. 1886 yılında Kronlein, ilk kez komplikasyon göstermeyen bir akut apandisit vakasına apendektomi uygulamıştır. 1889 yılında Charles McBurney, akut apandisitte erken operatif müdahalenin önemini belirten bir rapor hazırlamış ve anterior superior spina iliaca ile umblikus arasındaki mesafenin 1/3 lük distal kısmına parmakla baskı yaparak maksimum abdominal hassasiyet noktasının belirlendiğini tarif etmiştir (5,6). Ancak bu tarihten sonra bile, yaklaşık 20 yıl boyunca mortalite %50-75 arasında seyretmiştir (3). 1900'lü yıllardan sonra, patolojik olayın başlaması ile cerrahi girişim arasında geçen sürenin mortalite ve morbidite üzerine etkileri dikkat çekmiş ve çağımızın en sık yapılan karın ameliyatı olan apendektomi için yeni bir çığır açmıştır.

2.2. EMBRİYOLOJİ VE ANATOMİ

Apendiks vermiformis, embriyolojik gelişimin 8. haftasında çekumun terminal bölümünde bir kabartı olarak ortaya çıkar. İnverte bir piramit şeklindedir. Gerek antenatal, gerekse postnatal gelişim esnasında çekumun büyümesi apendiks

büyümesinden çok daha fazla olduğu için apendiks mediale doğru yani ileoçekal valve doğru itilir.

Apendiks tabanı ileoçekal valvin yaklaşık 2.5 cm altında çekumun arka ve iç yüzüne tutunmuştur. Geri kalan bölümü serbest haldedir. Çapı 0.8 cm, uzunluğu yaklaşık 8-13 cm arasında değişen ve lenfoid dokudan zengin bir organ olan apendiksin tabanı ile çekum arasındaki ilişki her zaman aynıken, serbest uç çok değişik yerleşimli olabilir (pelvik, retroçekal, retroilial, sol alt kadran, sağ alt kadran). Üç tenia coli apendiksle çekumun birleşme noktasında buluşur ve apendiksin dış longitudinal kas tabakasını oluşturur. Özellikle anterior tenia, cerrahi eksplorasyonda apendiksin yerini belirlemede önemli bir role sahiptir (7). İntraperitoneal yerleşimli olan apendiks, ince barsak mezenterinin alt bölümünde kendine ait kısa bir mezoya sahiptir. Mezoapendiksin boyu değişiklik gösterir; bazen organın distal 1/3'ü mezosuz olabilir. Sağ fossa iliaca da bulunan apendiks spina iliaca anterior superior ile umblikusu birleştiren hattın 1/3 dış ve 2/3 iç uzunluklarının kesişme yerinde karın ön duvarı ile temas eder (7,8,9).

Apendiksin kanlanması, ileokolik arterin dalı A.çekalis posteriorun uç arter dalı olan A.Apendicularis ile sağlanır. Apendiksin distal ucuna kadar mezosu içinde seyreden bu arter sıklıkla çift olarak bulunur. Venöz akım, V.appendicularis aracılığıyla V.çekalis posterior'a ordan da süperior mezenterik ven üzerinden portal sisteme doğrudur. Bu yolla yayılabilecek enfeksiyon etkenleri vena porta ve dallarında flebite, karaciğer abselerine yol açabilir. Lenf damarları mezoapendiks içinde bulunan lenf nodlarına açılırlar. Daha sonra mezenterium içine yerleşmiş olan lenf nodları üzerinden superior mezenterik lenf nodlarına açılırlar. Apendiks sinirleri superior mezenterik pleksustan ayrılan sempatik ve parasempatik sinirlerdir. Apendiksin visseral ağrı duyusunu alan liflerin sempatik liflerle birlikte seyrettiğine inanılır ve bu lifler medulla sipinalisin 10. torakal segmentine gelir (7).

Histolojik olarak iç yüzü kolon epiteli ile döşeli olup içte sirküler, dışta ise longitudinal kas tabakası ile çevrilidir. Longitudinal kas lifleri, çekumun 3 tenyasının birbirine karışması ile oluşur. Apendiksin başlıca histolojik özelliği submukozal lenf foliküllerinin varlığıdır (3,8,9). Doğumdan yaklaşık 15 gün sonra sayıları artmaya

başlayan bu foliküllerin, 12-20 yaş arasında, 200 veya daha fazla sayıda olduğu belirlenmiştir. Puberte döneminde zirve noktaya ulaşan bu lenfoid doku miktarı, 10 yıl kadar değişmeden kalır ve 30 'lu yaşlardan sonra azalmaya başlar ve 60 yaşından sonra apendikte hemen hemen hiç lenfoid doku kalmaz (10,11).

Yıllardır apendiksin gereksiz bir organ olduğu ve hiçbir fonksiyonu bulunmadığı gibi yanlış bir inanış sürmekteydi. Oysa bugün yapılan son çalışmalarla apendiksin başta IgA (immünglobulin A) olmak üzere immünglobülin salgılanmasında aktif rol oynayan immünolojik bir organ olduğu kabul edilmektedir(7,8,9). Öte yandan, apendiks sindirim sistemi ile ilişkili lenfoid doku sisteminin bir parçası olsa da, esansiyel bez fonksiyonu bulunmamaktadır. Dolayısıyla apendektomi yapılması, immün sistemde bir yetmezliğe veya sepsise yatkınlık gibi herhangi bir risk oluşumuna yol açmaz.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

AA, en sık görülen cerrahi acildir (11,12,13,14). Akut apandisit görülme sıklığı lenfoid gelişime paralel seyrederek, bu nedenle en sık rastlandığı dönem erişkinlik yaşlarıdır (2.-4.dekatlar arası). Akut apandisit, erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık görülür. Çok erken yaşlarda nadirdir (11,14,15).

Erkeklerin %12'si ve bayanların %25'i, yaşamları boyunca apendektomi ameliyatı geçirmekle birlikte; akut apandisite bağlı yapılan apendektomi oranı, tüm toplum için yaklaşık %7 civarındadır (11).

2.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

2.4.1 Obstrüksiyon Teorisi

Akut apandisitte en önemli neden lümen obstrüksiyonudur. Bunun en sık nedeni de fekalitlerdir. Daha az rastlanan nedenler ise sırasıyla; lenfoid dokunun hipertrofisi, daha önce yapılmış baryumlu tetkiklerden sonra lümen içinin baryumla tıkanması, meyve sebze çekirdekleri ile başta askaris olmak üzere barsak parazitleridir (11,16,17).

Bir apandisitte, inflamatuvar olay ne denli şiddetli ise o vakada apendiks lümeninin fekalitle tıkanma ihtimali de o denli yüksektir. Örneğin basit apandisitlerde %40, rüptüre olmayan gangrene apandisitlerde %65 ve rüptüre gangrenöz apandisitlerde ise %90 oranında lümen içinde fekalite rastlanmıştır (11,16,17).

Lümen tıkanmasıyla başlayan olaylar zinciri şu şekilde sıralanır; apendiks lümeninin proksimal kısımda tıkanması kapalı obstrüksiyona neden olur ve apendiks mukozasının normal sekresyonuna devam etmesi nedeniyle bu kapalı boşluk içinde hızla basınç artışı meydana gelir. Normalde 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 cm su seviyesine çıkarır. Bu basınç artışı sonunda kapiller perfüzyon basıncını aşar ve venöz ile lenfatik drenajda obstrüksiyona neden olur (5,7,11,16,17,18). Distansiyon, visseral afferent ağrı lifleri ile torasik ganglionlara iletilir ve ağrı umblikal dermatomlarda hissedilmeye başlar. Bu nedenle, apendiks lokalizasyonu ne olursa olsun hastalığın başlangıcındaki göbek çevresi ağrı her olguda mevcuttur (19). Lokalizasyonu güç, künt ve diffüz tipte olan bu visseral ağrı, bulantı, iştahsızlık ve bazen de kusma bu aşamanın klinik semptomlarını oluşturur (3). Lümen içinde oldukça hızlı gelişen bu distansiyon aynı zamanda apendiks duvarında peristaltik hareketleri de stimüle edeceği için visseral ağrıya bir miktar kramp tarzı ağrılar da eşlik edebilir (5,7).

Lenfatik tıkanmayı takiben, kapalı boşluk haline gelmiş apendiks içinde yaşayan bakterilerin hızla çoğalması distansiyonu daha da artırır. Arteriyel akım devam etse de; duvardaki venöz basınç artışı nedeniyle venüllerdeki ve kapillerdeki dolaşım durur ve bunun sonucu venöz konjesyon ve ödem meydana gelir. Apendiks içi basıncın bu derece yükselmesi, refleks olarak bulantı ve kusma meydana getirir ve bir yandan da diffüz visseral ağrı daha da şiddetlenir. İnflamasyon kısa sürede apendiks serozasına ulaşır ve ulaştığında bu bölgedeki pariyetal periton irritasyonuna bağlı ağrı somatik nitelik kazanır ve organın bulunduğu yere yani sağ alt kadrana yerleşir ki bu durumda süperatif apandisit tablosu gelişmiştir (8,10,16).

Arteriyel dolaşım da bir süre sonra bozulduğunda, kanlanmanın en zayıf olduğu yerde yani antimezenterik yüzde nekroz ve gangren gelişir; artık gangrenöz apandisit oluşmuştur (3). Bu aşamada apandisitte mikroperforasyonlar meydana geldiği kabul edilmektedir. Halen canlı mukoza alanlarından salgının devam etmesi, basıncı daha da artırarak delinmelere neden olur. Bu aşama da perfore apandisit olarak adlandırılır (3,19,20). Akut apandisit gangrene ve perfore şekli apandisit komplikasyonları olarak kabul edilir (3).

Ancak sıralama çoğu zaman bu şekilde olsa da, bazen akut apandisit atakları kendiliğinden iyileşebilir. Operasyon sırasında akut apandisit bulguları tespit edilen birçok hasta, daha önce buna benzer ama daha hafif geçen sağ alt kadranda ağrıları tanımlar. Bu tip hastalardan çıkarılan apendikslerin patolojik incelemeleri sonucu çoğu kez iyileşmiş akut inflamasyonu hatırlatan kalınlaşma ve skar oluşumu saptanır (11,16,17).

Bakteriyel kontaminasyon periton boşluğuna yayıldığında morbidite ve mortalite artar.

Bazen de perfore olmuş vakalarda omentum, ince barsak segmentleri ve çekum, perforasyonun lokalize peritonit halinde kalmasını sağlar (3,19). Böylece periapendiküler abse ve plastron oluşur (19). Retroçekal apandisitlerde periton irritasyonu görülmeyebilir ve enfeksiyon perinefritik abseye kadar ilerleyebilir (21).

Apendiks perforasyonunda en sık izole edilen aerobik bakteri %68 oranında E.coli'dir. Apendiks perforasyonu ve peritonitte mortalite ve morbiditeyi arttıran mikroorganizmalar ise başta %70 sıklıkla görülen Bacteriodes fragilis olmak üzere anaerobik bakterilerdir (19,22).

Hastaların %1-2'inde özellikle 2 yaş altı çocuklar ve 65 yaş üzerindekilerde patolojik olay daha hızlı seyreder ve savunma mekanizmalarının gerek henüz yeterli olmayışından gerekse zayıflamış olmasından dolayı jeneralize peritonit tablosu görülebilir (4,14).

Bununla birlikte, birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiş olsa da; tıkanmaya bağlı apandisit gelişimi teorisi, birçok vakada patolojik bulguları açıklamakta yetersiz kalır ve tıkanma vakalarının ancak üçte birinde gösterilebilir (24).

Etyolojik faktörler arasında siklooksijenaz inhibitörlerinin kullanımı, apendiks dokusundan serotonin salgılanımı, herediter faktörler, sosyoekonomik faktörler, sigara içimi suçlanmış olsa da; yapılan çalışmalar, bu faktörlerin etyolojideki rollerini çok net aydınlatılabilmemiş değildir (20,24).

Şizofreni, depresif psikoz ve manik depresif psikozu olanlarda yapılan bir çalışmada apandisit açısından azalmış bir risk saptanmıştır (24).

2.4.2 Olası Moleküler Mekanizmalar

Barsak mukozası, bir dizi eflamasyon artırıcı madde üreterek; lümen içi bakteri ve kimyasal maddelere karşı birinci basamak savunma gösterir. Barsak epiteli, aynı zamanda lümen içi ve epitelyum altı bölümleri ayıran, fiziksel bir bariyerdir (24). Barsak mukozasında üretilen inflamatuvar maddeler, uyarılabilen NO sentetaz (iNOS) ve iNOS tarafından sentez edilen serbest radikal nitrik oksit (NO)'dir (25). Endotoksinler ve sitokinler, interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α) gibi iltihabi uyarıcılar, makrofajlar, nötrofiller, damar endoteli ve düz kaslar gibi birçok inflamatuvar hücre de iNOS salınımını uyarabilir. İltihabi barsak hastalığı olan hastalardaki çalışmalar, iltihabi mukozada NO sentezinde ve iNOS aktivitesinde belirgin artış göstermiştir (25)

Major histokompatibilite kompleks (MHC) klas 2 antijeni yabancı dokunun tanınmasında ve bağışık yanıtın düzenlenmesinde yer alan bir hücre yüzey glikoproteinidir. MHC klas 2 antijenlerinin fazla ortaya çıkması, değişik hastalıklarda immün reaksiyonları değiştirebilir. T hücrelerine antijen sunma yeteneği MHC klas 2 moleküllerinin ekspresyonunu geciktirir ki; bu da çeşitli sitokinler tarafından indüklenebilir. Klinik olarak akut apandisit tanısı olan ve histolojik olarak normal apendiks olarak sınıflandırılan hasta grubunda, germinal merkezlerde, submukozada ve lamina propriada TNF-alfa ve interlökin-2 (IL-2)

mesajcı RNA (mRNA) ortaya çıkışı gösterilmiştir (26). Aynı zamanda siklooksijenaz 1 ve 2, prostaglandin E2 (PGE2), iNOS ve MHC klas 2'nin histolojik olarak inflame apendiksli 15 hastada net bir şekilde saptandığı, bununla birlikte klinik olarak apandisit tanısı ile ameliyat olmuş ve laparatomilerinde başka hastalık tespit edilmemiş ve de histolojik olarak normal apendiks saptanmış 39 hastanın yarısında da ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. 11 kontrol doku örneğinde, iltihabi belirteçlerin ortama çıktığı gözlenmemiştir (26). Bu da göstermektedir ki; histolojik olarak normal apendiks olarak adlandırılan ve ışık mikroskopunda akut iltihap bulguları olmayan ancak moleküler düzeyde inflamasyonu ilerleten veya nöroimmünolojik patolojik durumun kanıtları olan bir apandisit alt grubu vardır (26). Moleküler iltihabın doğal hikayesi bilinmemektedir ve bazı sitokinlerin tespiti, hastanın semptomlarının apandisite bağlı olduğunun bir kanıtı değildir. Bazı hastalarda benzer hastalık apendektomisiz iyileşebilir.

Apandisitte lokal iltihabi cevabın özelliklerinin belirlenmesini amaçlayan bir çalışmada, total T hücreleri, akut süpüratif apandisit ve fokal apandisit ikisinde de belirgin olarak artmıştır (27). Ayrıca makroskopik olarak normal ancak histolojik olarak inflamasyon odağı olanlarda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır. IgG ve IgA plazma hücresi eşitleri tüm süpüratif ve fokal apandisit doku örneklerinde artmıştır. Monosit ve doğal öldürücü (NK) hücreler ise, sadece akut süpüratif apandisit doku örneklerinde artmıştır. Fokal apandisit lamina propriasındaki seçici lenfosit ve plazma hücreleri, apandisite neden olabilecek henüz tanımlanmamış lümen içi antijene karşı özgün bir immün cevap gösteriyor olabilir (27).

Kısacası, akut apandisit etyolojisi ve başlangıç fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, özellikle moleküler teorilerin akut apandisit etyolojisi ile ilgili aydınlatılmamış problemleri çözebileceği, en azından kuvvetli ipuçları verebileceği düşünülebilir.

Tablo 2.1. Akut apandisitli hastalarda sık görülen organizmalar

Aerobik ve Fakültatif	Anaerobik
Gram negatif basil E.coli Pseudomonas aeruginosa Klebsiella türleri	Gram negatif basil Bacteriodes fragilis Bacteriodes türleri Fusobacterium türleri
Gram pozitif koklar Streptococcus anginosus Streptococcus türleri Enterococcus türleri	Gram pozitif koklar Peptostreptococcus türleri Gram poizitif basil Clostridium türleri

2.5. TANI

2.5.1 Semptomlar

AA, sadece fizik muayene ve anamnez ile yaklaşık %80 tanısı konulabilen hastalıkların başında gelir (3,19,20). Gelişen tanı yöntemleri ve aktif gözlem sayesinde akut apandisit tanısı ile ameliyat edilen hasta sayısında azalma, karın ağrısı nedeniyle taburcu edilen hasta oranında ise artma olmuştur (28). Apendiksin anatomik yerleşim varyasyonlarında, tipik anamnez ve fizik muayene bulguları görülmeyebilir ve tanı koymak daha da güç hale gelebilir (3,29,30,31). Örneğin; inflame ucu sol alt kadranda olan uzun bir apendiks varlığında; somatik ağrı o alanda, retroçekal apendikste; sırt ağrısı, pelvik yerleşimde; suprapubik ve retroileal yerleşimde; testiküler ağrı olabilir. Yaşlılarda klasik apandisit belirtilerinin daha az görülmesi, tanıda gecikmeye hatta yanlış tanıya yol açar. Yaşlılarda perforasyon oranı, yaşla birlikte artarak %30-70 arasında değişir. AA'te semptom ve fizik muayene bulgularının hemen daima ilerleme göstermesi genel kuraldır (3,20,31)

Karın ağrısı, akut apandisit primer semptomudur. Göbek çevresinde müphem, yaygın başlayan visseral ağrıyı takiben 6-12 saat içinde sağ alt kadrana daha az sıklıkla apendiksin anatomik varyasyonuna göre değişik bölgelere yerleşen lokalize somatik ağrı bu hastalık için tipiktir. Ağrı, hastada ek olarak transvers myelit

ve benzeri patolojilerin varlığı dışında tüm vakalarda vardır ve orta şiddette olup, tipik olarak devamlıdır. Bu karın ağrısı, gövde hareketleri, öksürük ve yürümekle artar. AA tanısı alan vakaların %45'inde, klasik visseral - somatik ağrı sırası görülmemektedir (32). Tipik olmayan ağrı, somatik ağrı niteliğinde olup; başlangıçtan beri sağ alt kadranda hissedilir. Bunun aksine, ağrı yaygın olup asla lokalize edilemeyebilir de. Yaşlı hastalarda, atipik ağrı daha sık görülmektedir. Apendiksin perfore olması ile lümen içi basıncının birden azalması sonucu, kısa bir süre için karın ağrısının hafiflemesi ve kaybolması gözlenir. Ancak bu durum çok enderdir ve olduğu zaman da çok kısa sürer, bu nedenle hasta fark etmeyebilir. Gelişen yaygın peritonitin ağrısı bu aşamada tabloya hakim olur.

İştahsızlık hemen her zaman apandisit eşlik eder, öyle ki bu semptomun olmadığı durumlarda tanı gözden geçirilmelidir. Anamnez derinleştirildiğinde, ağrıdan birkaç saat veya birkaç gün önce iştahın azaldığı öğrenilir.

Bulantı, değişik derecelerde olmakla birlikte vakaların %90'ında bulunur (3,7).

Kusma, hastaların %50-75'inde mevcuttur. Kusmanın olup olmaması apandisit tanısında önemli bir kriter değildir. Ancak varsa; kusmanın ağrıdan önce başlamış olması apandisit tanısından uzaklaştırır. Kusma genelde çok ısrarlı olmayıp bir veya iki kez olur (3,7,24).

Özellikle pelvis içi yerleşim gösteren akut apandisit vakalarında, pelvik peritonun ve rektumun uyarılması sonucu hasta rahat dışkılayamadığı hissine kapılır ve bunu kabızlık olarak nitelendirir (3). Bununla birlikte, özellikle çocuk hastalarda ishal oluşur, bu da barsak hareketlerinin tanıda güvenilir olmadığına bir kanıttır (11,16).

Özellikle visseral ağrı aşamasında hastalar şikayetlerini yemiş oldukları bir gıdanın verdiği rahatsızlık olarak değerlendirir (3,4). Doktora başvurmadan önce kullandıkları laksatif ajanlar, perforasyonu çabuklaştırırken, kullandıkları analjezikler de tablonun maskelenmesine neden olur ki; bu da, tanıda gecikmeye neden olur.

Pelvik yerleşimli apandisitlerde; akut gastroenterit, testiküler damarlara komşuluk nedeniyle testis ve idrar yolları ağrısı, uterusu bitişik apandisitlerde ise vajinal akıntı tek semptom olabilir (4,33).

Kısacası akut apandisitinin klinik tablosunda, gangren ve perforasyondan önce semptomlar, sonrasında ise fizik muayene bulguları tabloya hakimdir (3,19).

2.5.2 Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları, apendiksin anatomik pozisyonu kadar ilk muayene anında apendiksin perfore olup olmadığıyla da ilişkilidir. Özellikle hastalığın başlangıcında, fizik muayene bulgusu hemen hiç yokken; enflamasyonun parietal peritonu uyarmasıyla birlikte, zengin ve tanıda büyük yararı olan bulgular ortaya çıkar. Bu nedenle akut apandisit tanısında fizik muayene, hala her tetkikin önünde gelmektedir.

Vital bulgular, komplike olmayan vakalarda genelde çok fazla değişmez. Vücut ısısı genellikle 38°C dolaylarındadır. Ancak daha önemlisi rektal ve koltuk altı ısı farkının 1°C'den daha fazla olmasıdır. Peritoneal uyarılmanın değerli bir göstergesi olan bu bulgu mutlaka araştırılmalıdır. Nabız normal sınırlarda seyrederek. Ancak komplikasyon gelişmişse; ateş 40°C, nabız ise 120/dk'ya kadar yükselebilir.

İnspeksiyonda belirtilerin başlamasından birkaç saat sonra, karının solunum hareketlerine yeterince katılmadığı gözlenir. Hastalar genelde hareketsiz kalmak ister, bu şekilde karın ön duvarı kaslarını ve psoas kasını gevşek tutmaya çalışır.

Barsak sesleri normal veya biraz azalmıştır. Belki başlangıçta ince barsakların olayı sınırlamak için sağ alt kadrana hareketlerinden dolayı bir miktar artış olsa da, yaygın peritonit geliştiğinde barsak seslerinde azalma ile hatta paralitik ileus tablosu ile karşılaşılır.

Cilt hiperestezisi, özellikle 11. ve 12. interkostal sinirlerin dağılım yerlerinde görülür. Bu bulgunun, hastanın muayeneye yeterli bir katılımı ile ortaya çıkarılabileceği ve belirgin apandisit olan hastalarda göz ardı edilebileceği unutulmamalıdır. Yine de bazı erken vakalarda ilk pozitif belirti olabilir.

Karın palpasyonunda sağ alt kadranda *McBurney* noktasında hassasiyet varlığı dikkat çeker. Yine *Blumberg belirtisi* olarak da tanımlanan rebound hassasiyet bulgusunun, yani sağ alt kadranda palpasyon esnasında elle basınç uygulandıktan sonra ani olarak basıncın ortadan kaldırılmasıyla ağrı duyulması, akut apandisit tanısında yardımcı kardinal bulgulardan biri olup, özellikle erkek hastalarda tek başına tanı koydurucu olabilir (3,19).

Abdominal palpasyonda alınan müsküler defans bulgusu, kabaca, inflamatuvar sürecin ağırlığını belirtir. Bu direnç, hiç kaybolmadan artarak devam eder. İlk başlarda istemli olduğu düşünülen bu direnç, peritoneal irritasyonun artmasıyla gerçek kontraktüre dönüşür ki; bu durumda kas direnci soluk vermekle kaybolmaz. Müsküler defans, önce sağ alt kadranda perforasyon geliştiğinde tüm karın duvarına yayılır.

Sol alt kadranın derin palpasyonu ile sol kolondaki gazın sağa doğru yer değiştirerek, sağ alt kadranda ağrının artması; yani *Rowling belirtisi* de tanı koymada yardımcı bir bulgudur.

Topuk testi, hastanın ayak başparmakları üzerinde yükselip aniden topukları üzerine kendini bırakması sonucunda sağ alt kadranda şiddetli ağrı hissetmesidir. *Duphy belirtisi*: öksürme ile sağ alt kadranda ağrının artması olayıdır. Psoas testi ise, retroçekal yerleşimli apandisit olgularında değer kazanır. Bu testte sağ kalça eklemine ekstansiyon yaptırıldığında ağrının artması, inflame apandiks psoas kasında yaptığı irritasyona bağlıdır. Yine fleksiyon halindeki uyluğun iç rotasyonu, iç obturator kası çalıştırarak eğer iltihaplı apandiks ile temasta ise ağrı uyandırır ki buna da obturator testi, pozitif bulguya da: *Cope belirtisi* adı verilir. Ancak bu belirtinin pozitif olduğu durumlar, psoas belirtisine göre daha az sıklıktadır.

Genel cerrahide, fizik muayenenin vazgeçilmez bir parçası olan rektal muayene akut apandisit tanısında da oldukça yardımcıdır. Özellikle retroçekal veya pelvik yerleşimli bir apandisitte, rektal tuşede Douglas'a uygulanan basınçla suprapubik ağrı hissedilmesi, tanıda önemlidir. Bu muayene ile aynı zamanda Douglas'ta biriken sıvı, overler, tuba ve uterusu ait patolojilerin varlığı da

saptanabilir. Kısacası rektal tuşe, gerek tanı gerek ayırıcı tanı için son derece önemli bir muayene yöntemidir.

Özellikle klinik yakınmaları birkaç gün veya daha uzun süredir devam eden hastalarda, sağ alt kadranda sert, mobil veya hareketsiz, genellikle ağrılı bir kitle saptanır. İnflame apandiksi çevrelemeye ve olayı sınırlamaya çalışan omentum, ince barsak segmentleri ve çekumdan oluşan bu kitleye *plastron* adı verilir. Plastronun lokalizasyonu, apendiksin durumuna göre değişir. Pelvik olanlar rektal tuşede farkedilir. Plastron oluşumunu takiben, klinik ve laboratuvar bulgularında gerileme gözlenir. Nabız sayısı ve ateş normale yaklaşır. Fakat plastronun apseleştiği olgularda; yüksek ateş, titreme, ağrı, kitlenin yumuşaması ve lökositoz vardır. İltihabi olayın karın duvarına ilerlemesi ile karın duvarında akut enlamasyonun lokal belirtileri (kızarıklık, şişlik, ağrı ve ciltte ısı artışı) gözlenir (3,19)

2.5.3 Laboratuvar Bulguları

Akut apandisit tanısında, laboratuvar bulguları çok yardımcı olabilir ancak yine de klinik semptom ve bulguların, daima ön planda değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Laboratuvar bulguları, kliniği desteklemesi halinde önem kazanmaktadır (8,19).

Hastaların büyük kısmında genellikle 10 000 ile 18 000/mm³ civarında, orta derecede lökositoz görülür. Lökosit sayısı, %10 vakada özellikle de yaşlılarda normal sınırlar içindedir. Lökosit formülünde sola kayma yani polimorfonükleer hücre hakimiyeti mevcuttur. Formüldeki bu sola kayma, lökositoz olmadan da görülebilir. Hatta % 1-4 hastada lökosit sayısı ve formül normaldir. Yapılan bir çalışmada preoperatif dönemdeki lökosit sayısının, apandisit tanısı koymada yardımcı olduğu ancak apandisit şiddetini belirlemede bir anlam ifade etmediği saptanmıştır (34). Ancak yine de perforasyon geliştiğinde, lökosit değerinin 18 000/mm³'ü geçmesi beklenir. Özellikle yaşlılarda daha sık olmakla beraber, lökosit sayısı normal olabilir veya perfore apandisitte lökopeni gözlenebilir. Ayrıntılı periferik yaymada, nötrofil hakimiyeti vardır. Nötrofil granülosit oranının yüksekliğinin, lökositoz ve CRP'den daha spesifik olduğunu bildiren yayınlar da

vardır (35,36). Özellikle batın içi apse oluşumunda, trombositoz ve hemoglobin düşüklüğü de gözlemlendiği belirtilmektedir (22).

İdrar tetkikinde erkek hastaların %20'sinde eser proteinüri ve piyüri bulunabilir, ancak gerek bu bulgular, gerekse idrarda bakteri saptanması, akut apandisit tanısından uzaklaştırılmaz. Mikroskopik hematüriye de rastlanabilir. Özellikle retroçekal ve pelvik apandisitte hematüri makroskopik olabilir. Ancak idrar sedimentinde her alanda 30'dan fazla eritrosit ve 20'den fazla lökosit bulunması, bir üriner sistem patolojisini ilk planda düşündürmelidir (3,7,35).

AA'te CRP ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) tanısal değeri çeşitlilik göstermektedir. CRP, cerrahi sonrası dönemdeki komplikasyonlar için bir gösterge olarak kullanılmasına rağmen; preoperatif dönemde CRP'nin değeri değişkenlik göstermektedir (13,16). Genç bayan hastalarda sedimentasyon yüksekliği, kronik pelvik inflamatuvar hastalıklarda da yüksek bulunur, ayrıca gebelik ayırıcı tanısı için β -hCG gerekli olabilir (20).

Apandisit tanısında, özellikle negatif laparatomiyi en aza indirmek için uzun süredir yapılan tanısal çalışmalar sonucu değişik ölçekler kullanılmaya çalışılmıştır. Bunlardan en bilineni *Alvarado skalası*; semptomlar, bulgular ve laboratuvar değerlerinden yola çıkılarak yapılan bir skaldır (Tablo 2.1).

Tablo 2.2. Akut apandisit tanısında kullanılan Alvarado skalası

	Belirtiler	Skor
Semptomlar	Ağrının yayılımı	1
	İştahsızlık	1
	Bulantı/kusma	1
Bulgular	Sağ alt kadranda defans	2
	Rebaund	1
	Isı artışı	1
Laboratuvar değerleri	Lökositoz	2
	Sola kayma	1
Toplam Skor		10

Buna göre; skor 8-10 puan kesin apandisiti, 7-8 puan yüksek olasılıkla apandisiti, 5-6 puan olası apandisiti akla getirmelidir. Daha düşük puanlarda ise apandisit tanısı gözden geçirilmeli veya hasta takip edilmelidir.

2.5.4 Radyolojik Bulgular

Direkt karın grafisi, özellikle erken dönemde hiçbir patognomonik bulgu vermez. Hatta klinik tablonun net olduğu genç hastalarda, direkt radyolojik incelemenin yapılması da zorunlu değildir. Aslında direkt karın grafisi, akut apandisit tanısına yardımcı olmaktan ziyade; ayırıcı tanıda daha önemlidir. Bu nedenle özellikle çocuklarda ve yaşlılarda atipik seyreden şüpheli vakalarda tercih edilmelidir (36).

AA'te, direkt karın grafisinde genellikle sağ alt kadranda distandü ince barsak ansları veya daha sıklıkla distandü çekum görülebilir. Sağ alt kadranda radyoopak fekalit, her zaman yüksek olasılıkla apandisiti düşündürmelidir. Bazen direkt grafilerde apendiks içinde serbest hava, çekumun dıştan basıya uğramış olduğu görülebilir; bu, gangren veya daha büyük olasılıkla perforasyona işarettir. Somatik ağrı döneminde omurganın ağrıyı hafifletmek için sağa doğru eğilerek skolyotik bir görünüm alması, sağ psoas kası gölgesinin kaybolması ve yanlarda peritoneal yağ dokusu çizgisinin silinmesi diğer bulgulardır (3,30) Perforasyon gelişen vakalarda, sağ diafragma altında serbest hava görüntüsü saptanabilir (3).

Sağ alt lob pnömonisinde, özellikle T10-12 dermatomunda hiperestezi saptanmış hastalarda ayırıcı tanıda arka-ön akciğer grafisi de çekilmelidir.

Baryumlu grafiler perforasyona neden olabileceğinden yapılmamalıdır.

Karın ultrasonografik (USG) incelemesi akut apandisit tanısında artık rutin uygulamaya girmiş bir tanı yöntemidir (37). Ucuz olması, hızlı bir şekilde yapılabilir olması ve de radyasyon içermediği için gebelerde güvenle kullanılabilir olması bu tetkikin avantajlarından. Sonografik tetkik, maksimal kompresyon uygulanıp transvers ve longitudinal kesitler alınarak yapılır. İnflame apendiks sağ alt kadranda

komprese edilemeyen hareketsiz bir barsak segmenti olarak, longitudinal kesitte çekumdan uzanıp kör uçla sonlanan tübüler bir yapı halinde, aksiyel kesitte ise target (hedef) formunda izlenir. Apendiksin distal ucu genellikle daha dilatedir. Çap genişliği proksimalden ölçülür ve eğer apendiksin ön arka çapı 6 mm veya daha fazla ise ve maksimal kompresyonla bu çapta azalma olmuyorsa; test pozitif kabul edilir. Aynı zamanda lümen içinde fekalit saptanması da tanı koydurucudur.

Sonografik olarak akut apandisit tanısında diğer yardımcı bulgular çekal polde ödematöz kalınlaşma olması, mezenterik lenf nodlarının izlenmesi ve apendiksin duvarında asimetrik kalınlaşma ve düzensizlik olmasıdır (38,39).

Tanı koymada USG'nin sensitivitesi, %78 ile %96 arasında ve spesifitesi %85 ile %98 arasında değişmektedir (5,7).

Bilgisayarlı tomografi (BT), özellikle yüksek rezolüsyonlu helikal BT, akut apandisit tanısında son yıllarda oldukça artan bir öneme sahiptir. İnflame apendiksin 5 mm'den büyük olması ve duvarında kalınlaşmanın görülmesi olasıdır. Mezoapendikte kalınlaşma gibi inflamasyon görüntüsü ve fekalit görülmesi de tanı koydurucudur ancak bu tetkikin pahalı olması, kontrast madde kullanıldığı için alerjik reaksiyonlara yol açabilmesi ve özellikle gebe hastalarda radyasyona maruziyet gibi dezavantajları olmasından dolayı, bugün için BT'nin kullanılması için seçici olmak gerekmektedir (36,38,39). Esas olarak apandisite bağlı apselerden şüphelenilen veya bu apselerin perkütan drenajı düşünülen vakalarda kullanmak gerekmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), teşhisi güç olan retroçekal apandisit gibi bazı vakalarda başvurulabilen bir diğer pahalı görüntüleme yöntemidir (36,38,39).

Gastrografin lavman ile apendiksin doldurulması esasına dayalı tanısal testte, apendiksin dolmaması veya kısmi dolmasını, apandisit lehine değerlendiren çalışmalar da mevcuttur (8). Fakat distal tıkanmalarda güvenilir bir yöntem olmamakla beraber, perforasyona neden olabilir (3,19).

2.6. AYIRICI TANI

AA'in ayırıcı tanısı, aslında akut batının ayırıcı tanısıdır. Aynı klinik tablo peritoneal kavite veya komuşuluğundaki birçok akut olaydan kaynaklanıyor olabilir (11).

Preoperatif tanının doğruluk oranı %85 civarında olmalıdır. Şayet, bu orandan daha yüksek bir oranda doğruluk saptanıyorsa; akut apandisit olduğu halde bazı atipik bulgular saptanan hastaların ameliyat edilmediği, yani gözden kaçırıldığı anlamına gelmektedir. Aksine, bu orandan daha düşük bir oranda doğruluk saptanıyorsa; gereksiz ameliyat edilen hastaların da olduğu anlamına gelir (3,7).

Ayırıcı tanıda en sık akla getirilmesi gereken hastalıklar; akut mezenterik lenfadenit, akut pelvik inflamatuvar hastalık, over kist torsiyonu veya graaf folikül rüptürü ve akut gastroenterittir (7,11).

AA'in ayırıcı tanısı dört majör faktöre bağlıdır. Bunlar; inflame apendiksin anatomik lokalizasyonu, apandisit evresi; yani basit mi, perfore mi olduğu, hastanın yaşı ve hastanın cinsiyetidir.

2.6.1. Akut Mezenterik Lenfadenit

Ayırıcı tanıda özellikle çocuk hastalarda akla getirilmesi gereken bir olaydır. Olguların çoğunda, hemen her zaman, bir üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi mevcuttur. Ağrı beklenenden daha az ve diffüz şekildedir. Bazen istemli defans görülse de, gerçek müsküler defans nadiren tabloya eşlik eder. Aynı zamanda hastada yaygın lenfadenopati bulunabilir (7).

2.6.2. Akut Gastroenterit

Bu tablo da, yine çocukluk çağında ayırıcı tanıda önemlidir. AA'ten kolayca ayırt edilebilir. Viral gastroenteritlerde bulantı, kusma ve bol sulu ishal görülür. Tablo, genelde kendiliğinden, kısa sürede iyileşir. Özellikle ishal atakları öncesi

kramp tarzı karın ağrısı ve kramplar arasında rahat bir karın muayenesi söz konusudur. Laboratuvar bulguları normaldir (19,24).

Salmonella gastroenteriti özellikle kontamine gıdaların alınmasıyla oluştuğu için, anamnezde aynı gıdayı tüketen benzer semptomların gözlemlendiği bireyler ön tanıyı kuvvetlendirir. Aslında, etken patojenler tüm olgularda izole edilebilse de; kültür prosedürünün uzun sürmesi, akut karın ağrısının olduğu dönemde klinisyenin ayırıcı tanısında yardımcı olmaz. Bu tip gastroenteritte karın ağrısı yine kramplar şeklindedir ancak bazı vakalarda karın ağrısı daha şiddetli ve lokalize olup bazen de rebound hassasiyet görülebilir (3).

Tifo nadir bir hastalıktır ve hastalığın birkaç günlük prodromal dönemi mevcuttur. Ayırıcı tanı halsizlik, makülopapüler döküntü varlığı, sebepsiz bradikardi ve lökopeni nedeniyle biraz daha kolaydır. Gayta ve kanda Salmonella typhi'nin kültüre edilmesiyle kesin tanı konur. Özellikle distal ileumda ortaya çıkabilecek barsak perforasyonları olguların %1'inde görülür ve acil müdahale gerektirir (7).

2.6.3. Meckel Divertikülü

Bu hastalık akut apandisit çok benzeyen bir klinik tablo göstermektedir. Preoperatif kesin tanının konması genellikle güç ve de gereksizdir. Çünkü Meckel divertikülü de, apandisit ile aynı komplikasyonlara yol açabileceğinden, aynı şekilde; yani acil tedavi edilmesi gereken bir olaydır. Divertikülektomi çoğu zaman normal McBurney insizyonu ile yapılabilir, gerektiğinde kesi uzatılabilir. Divertikülün tabanı geniş ve çıkarıldığında ileum lümeninin onarımı zor olacaksa; divertikülle birlikte segmenter ileum rezeksiyonu ve ucucu anastomoz yapılabilir (3).

2.6.4. Rejyonel Enterit

Akut rejyonel enterit ateş, sağ alt kadranda ağrısı, lökositozla seyrettiği için akut apandisit ile karışabilir. Bulantı, kusma ve iştahsızlık paternlerinin akut apandisittekine benzememesi ayırıcı tanıda önemlidir. Ancak yine de akut apandisit tanısını ekarte etmek, çoğu kez laparotomi yapmadan mümkün olmaz. Hatta kronik rejyonel enteritli çoğu hastanın ilk tanısı, apandisit ön tanısıyla ameliyat edilmeleri

sırasında konulur. Akut distal ileum inflamasyonlarında eğer çekal tutulum yoksa; normal izlenen apendikslere de apendektomi yapılması gerekir (3,7,11).

2.6.5. İnvajinasyon

AA, genelde 2 yaş altında çok nadirken, idyopatik invajinasyonların hemen tamamı 2 yaş altında; tipik olarak sağlıklı bir bebekte ani başlayan kolik tarzda bir ağrı şeklinde ortaya çıkar. Ağrı, ataklar şeklindedir ve ataklar arasında hastanın genel durumu iyidir. Palpasyonda sağ alt kadranda sosis benzeri bir kitle palpe edilir. İnvajinasyon ilerlediğinde sağ alt kadranda adeta boşalır. İnvajinasyonun tedavisi baryumlu lavmanla reduksiyonken, AA'in baryumlu lavmanla tedavisi felaketle sonuçlanır (7).

2.6.6. Peptik Ülser Perforasyonu

Peptik ülser perforasyonunda gastroduodenal içeriğin yer çekiminin etkisi ile sağ parakolik ve çekum alanına doğru toplanması halinde AA'le çok benzer bulgular ortaya çıkar (7,11).

2.6.7. Epiploik Apendijit

Epiploik apendikslerin torsiyonu sonucu ortaya çıkan enfarktüslerin bir sonucudur. Ağrının yer değiştirmesi söz konusu değildir. Genellikle semptomlar minimaldir, kolonun ilgili bölgesine denk gelen yerde günlerdir süren bir ağrı söz konusudur. İştahsızlık yoktur, bulantı ve kusma genellikle tabloya eşlik etmez. Lezyonun bulunduğu bölgede lokalize bir hassasiyet, hatta nadiren o bölgede rebound ortaya çıksa da müsküler defans gelişmez (3,11).

2.6.8. Primer Peritonit

Primer peritonit, nadiren AA'i taklit etse de; bazen tablo, perforasyona bağlı gelişmiş diffüz peritonite çok benzer. Tanı peritoneal sıvının örneklenmesi ile konabilir. Yapılan yaymanın gram boyayla boyanması sonucunda sadece kok tipi bakteriler saptanıyorsa peritonit primerdir ve medikal olarak tedavi edilir. Eğer gram

boyamada tespit edilen flora karışıksa bu sekonder peritoniti düşündürmelidir (3,7,11).

2.6.9. Genitoüriner Sistem Hastalıkları

Sağ böbrek kaynaklı pyelonefritler, retroileal akut apandisiti taklit edebilir. Üşüme, titreme, sağ kostovertebral açı hassasiyeti, idrarda iltihabi hücreler ve özellikle de bakteri bulunması ayırıcı tanıyı sağlar (7).

Üreter taşları da, eğer taş apendikse yakın bir bölgede yerleşmişse retroçekal apandisiti taklit edebilir. Ağrı vulvaya, skrotuma veya penise doğru yayılabilir. Hematüri, ateş ve lökositozun olmaması taşı akla getirmelidir. Kesin tanı pyelografi ile konulur (7).

Jinekolojik hastalıkların ayırıcı tanısı özellikle, genç erişkin kadınlarda sık karşılaşılan problemlerin başında gelir. Özellikle pelvik inflamatuvar hastalıklar graaf folikül rüptürü, over kisti veya tümörlerinin torsiyonu, endometriozis ve dış gebelik rüptürü ayırıcı tanıda akla getirilmesi gereken belli patolojilerdir. Bu hastalıkların tanısında laparoskopi önemli bir rol oynar.

Pelvik inflamatuvar hastalıkta enfeksiyon genellikle iki taraflıdır ancak sağ tuba ile sınırlı olduğu durumlarda akut apandisit ile sık karışır. Bulantı ve kusma akut apandisit hastalarının tamamına yakınında görülürken, bu semptomlar pelvik inflamatuvar hastalıkta olguların yaklaşık yarısında görülmektedir. Karın ağrısı ve hassasiyet genellikle daha aşağı seviyedir ve tuşede serviksin hareket ettirilmesi özellikle ağrılıdır. Pürülan vajinal akıntının yaymasında intraselüler diplokoklar gösterilebilir.

Graaf folikül rüptürü, sık görülmesine de, ovülasyon esnasında folikül sıvısı ve belli miktarda kanın karın içine dökülmesi sonucunda alt kadranda hafif bir ağrı şeklinde kendini gösterebilir. Eğer sıvının miktarı fazla ve özellikle de sağ over menşei ise akut apandisit tablosunu taklit edebilir. Lökositoz ve ağrı minimaldir

veya hiç yoktur. Bu ağrı, menstrüel siklusun tam ortasında ortaya çıktığı için; *Mittelschmerz* ismiyle de anılmaktadır (3,7,11).

Kısacası, AA ayırıcı tanısı, dikkatlice alınmış anamnez, iyi bir fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla yapılmalıdır (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Akut apandisit ayırıcı tanı tablosu

Gastrointestinal sistem	Mezenter lenfadenit (viral/bakteryel) Gastroenterit Kabızlık Meckel divertikülü İnvajinasyon Omentum torsiyonu Perfore peptik ülser Kolesistit/ kolelityazis Pankreatit
Üriner sistem	Renal taş Pyelonefrit Sistit
Jinekolojik	Pelvik inflamatuvar hastalık Over, over tümörü, over kist torsiyonu Tubal gebelik rüptürü
Diğer nedenler	Perimer peritonit Henoch-Schonlein purpurası Hemolitik üremik sendrom Orak hücreli anemi Lupus eritematosus Diyabetik ketoasidoz Hemofili A Sağ akciğer pnömonisi Streptokok enfeksiyonu Tiflitis Kızamık Parazitoz Rektus kasi hematomu

2.7. AKUT APANDİSİT VE ÖZEL DURUMLAR

2.7.1. Bebeklerde ve Çocuklarda Akut Apandisit

Bu yaş grubunda tanı koymak zordur. Apandisit, bu yaş grubunda sık olmasa da, nonspesifik karın ağrıları sık görülür. Bu nedenle, tanı genelde gecikir ve komplikasyon oranı yükselir. Çocuklardan anamnez alınamaması ve fizik muayene bulgularının zor değerlendirilmesi nedeniyle, olguların yaklaşık 1/3'ünde apendektomi yapılana kadar geçen semptomatik süre 3 günden fazladır. Kusma, ateş, diyare, huzursuzluk erken bulgulardır. En sık fizik muayene bulgusu ise abdominal distansiyondur. Erişkinlerde olduğu gibi, lökosit sayısı güvenilir bir test değildir. Özellikle süt çocukluğu çağının ilk bir ayı içinde, komplikasyonlu veya komplikasyonsuz AA geliştiğinde, konjenital megakolon araştırılmalıdır (3).

2.7.2. Genç Kadınlarda Akut Apandisit

AA şüphesi olan tüm vakalarda negatif laparotomi oranı %20 civarında iken, 30 yaş üstü kadın hastalarda bu oran %45'lere çıkmaktadır (24). Atipik sağ alt kadranda ağrılı genç bir kadında, sağ alt kadranda müsküler defans, ateş ve lökositoz yoksa, hasta gözleme alınmalı, sık aralıklarla yeniden muayene edilmeli, birkaç saat sonra yapılan muayenede belirti ve bulgular sebat ediyorsa o zaman tanı için bilgisayarlı tomografi çekilmelidir (3,36,38).

2.7.3. Gebelikte Akut Apandisit

Gebelik tek başına apandisit olma riskini artırmaz. En sık ilk trimesterde ortaya çıkar. Semptomlarda bir fark yoktur. Gebelikte özellikle negatif laparatominin vereceği zarar, perforasyon riski ile kıyaslanmayacak derecede düşük olduğu için cerrahi tedavi geciktirilmemelidir.

Üçüncü trimesterde çekum ve apendiksin lokalizasyonunun değişmesine bağlı olarak karın ağrısının daha yukarda ve lateralde hissedilmesi, tanıda gecikmeye neden olabilir. Perforasyon riski bu nedenle artmıştır. Omentumun yer değiştirmesine bağlı olarak lokal olayın sınırlandırılması güç olduğundan, perforasyon ve buna bağlı yaygın peritonit daha sık görülür.

Gebelerde diagnostik laparoskopi güvenle uygulanabilir. Laparoskopi hem tanı hem de tedaviye olanak sağlar (7).

2.7.4. Yaşlılarda Akut Apandisit

Yaşlılarda da çocuklarda olduğu gibi, AA tanısı güçlükler gösterir. Klasik klinik tabloda bulunan ağrı, bulantı ve kusma çoğunlukla vardır ancak genç hastalara göre çok daha az belirgindir. Ağrının sağ alt kadrana lokalize olması daha geç olur. Bu nedenle hastaların doktora başvurmaları çoğu zaman gecikir. Fizik muayene bulguları patolojik olayın evresine uygun olmayıp, genellikle daha belirsizdir. Distansiyon yine ön plandadır. Perfore olmuş vakalarda bile vücut ısısında artış olmayabilir. Daha çok mekanik barsak tıkanması tablosuna benzer bir klinik tablo mevcuttur. Geciken tanı nedeniyle, laparatomilerde %30'un üzerinde bir sıklıkla apendiks perforasyonu ile karşılaşılır. Bu da, yaşlılarda morbidite ve mortalitenin gençlere göre daha yüksek olmasına yol açar (3,7,11).

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde de klinik tablo değişik şekillerde olabilir. Organ transplantasyonu yapılmış, kemoterapi alan hastalar, hematolojik maligniteli veya kemik iliği yetmezliği olan hastalar ve HIV ile enfekte hastalarda da akut karın ağrısının ayırıcı tanısında, AA mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (3,7).

2.7.5. Kronik ve Rekürren Apandisit

Bazı hastalarda tekrarlayan apandisit atakları olabilir ki; bu durumda kronik ve tekrarlayan apandisitten söz edilir. Ataklar arasındaki dönemde hastalar tamamen asemptomatiktir. Bu hastalarda, direkt grafide fekalit saptanırsa, lavman opakla kolon grafisinde apendiks dolmazsa, ataklar esnasında yapılan fizik muayene bulguları pozitifse, tekrarlayan apandisit tanısı konur ve elektif apendektomi önerilir. Kronik apandisit tanısını desteklemek için apendiks duvarında kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis, lümende kısmi veya tam tıkanıklık, mukozada ülserasyonlar bulunması gerekir (11,24,31).

2.8. TEDAVİ

AA'in tedavisi cerrahidir. Apendektomi ne kadar erken yapılırsa, prognoz o kadar iyi olmaktadır, ancak bunun istisnai durumları söz konusudur. Özellikle gangren, perforasyon ve yaygın peritonit gibi komplikasyonlarla seyreden vakalarda, ameliyattan önce en çok 1-2 saat sürecek bir planlama ile parenteral sıvı ve antibiyotik tedavisi uygulanmalı, nazogastrik sonda ile üst gastrointestinal dekompresyonu uygulanmalı, 39°C'den yüksek ateş, özellikle çocuklarda, mutlaka düşürülmelidir (3,20,37).

Hastaya ameliyathane şartlarında genel anestezi verildikten sonra, karın muayenesinin tekrarlanması, özellikle palpasyonla sağ alt kadranda fark edilecek bir kitle ve bu kitlenin büyüklüğü, sertliği, hareketliliği hakkında edinilecek bilgiler, ameliyat yönteminin planlanması açısından çok yararlı olacaktır.

AA'in cerrahi tedavisi, vakanın komplikasyonlu olup olmamasına göre değişiklik gösterir. Komplikasyonsuz apandisit tedavisi apendektomidir. Beş günden daha kısa bir anamnez varsa, sağ alt kadrandaki kitle mobilse, gangrene veya perfore apandisit etrafında olayın sınırlandırılmış olması söz konusudur ki; bu durumda tedavi yine apendektomidir.

Mobil olmayan periapendiküler kitle varlığında; erişkinlerde, sistemik antibiyotik baskısı ve diğer destekleyici medikal tedavi yöntemleri ile bir müddet konservatif yaklaşılabılır. Böyle olguların 2/3'ünde olay gerilemekte, geri kalan 1/3'lük kısımda ise semptom ve bulgular ilerleyerek bir süre sonra kitle fluktuasyon vererek, bacaklı ateş ve ciltte enfeksiyon bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, apendektomi ve periapendiküler apsenin drenajı kaçınılmazdır. Ancak laparotomi esnasında geniş ve açıldığı takdirde içinde bulunan çekum ve ince barsak segmenti gibi organların yaralanma tehlikesi olan plastron varlığında, apendektomi yapılması şart değildir. Bu durumda plastronun gerilemesi için, 6-8 hafta kadar beklemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Ancak bu durum yaşlılarda, çocuk ve gebelerde söz konusu değildir. Bu hastalarda, plastron varlığında da acil apendektomi önerilmektedir. Erişkin hastalarda, apendiks lümeni tümüyle tıkalı olduğundan çekum içeriğinin periton boşluğuna yayılma ihtimali yok gibidir, oysa çocuklarda

apendiks geniş bir tabanla çekuma açıldığından ve bu ağız kolay kapanamayacağından, çekum içeriğinin periton boşluğuna akması ve böylece çekum fistülü gelişmesi daha olasıdır (3,20,37).

Genç erişkin hastalarda, olası bir kontaminasyon varlığında bölge ılık %0.9'luk NaCl solusyonu ile yıkanmalı ve drenaj uygulanmalıdır. Karın katlarının subfasyal planda drenajı veya cilt altının açık bırakılarak gecikmiş primer dikiş uygulanması yara enfeksiyonununa karşı çok yararlı yöntemlerdir (3).

Akut apandisitte en ağır komplikasyon olan peritonit, akut apandisitten ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Erişkinlerde mümkünse apendektomi ile birlikte etkili karın drenajı ve destekleyici medikal tedavi yaşam kurtarıcıdır. Ancak çocuklarda apendektomi yapılmayan durumlarda, mortalite çok yüksek olduğu için; sadece etkili drenajla yetinilmemeli, mutlaka apendektomi yapılmalıdır (19,22,28).

2.8.1. Cerrahi Tedavi

Yüzyıldan uzun bir süredir kullanılan McBurney insizyonu ile yapılan laparotomi, günümüzde halen en sık yapılan apendektomi şeklidir. Çoğunlukla erişkin hastalarda kullanılan bu insizyon yerine; çocuklarda daha çok transvers bir insizyon olan Rockey Davis insizyonu kullanılır. Operasyonun gidişatına göre; gerek duyulursa insizyonlar transvers yönde uzatılabilir.

Günümüzde laparoskopinin, acil cerrahi ünitelerinde daha sık kullanılmaya başlanması ile laparoskopik apendektomi sayılarında giderek bir artış söz konusudur. Laparoskopik cerrahi, bazı avantajları nedeniyle günümüzde, özellikle gelişmiş ülkelerde tercih sebebidir. Ancak bu tekniğin de bazı dezavantajları vardır.

Laparoskopik apendektominin avantajları

- 1- Tanıyı doğrular
- 2- Apendiksin normal olduğu vakalarda diğer karın içi ve pelvik organların eksplorasyonuna olanak sağlar
- 3- Postoperatif ağrıyı azaltır
- 4- Hastanede kalış süresini kısaltır

- 5- Yara enfeksiyonunu azaltır
- 6- Normal aktiviteye dönüş süresini kısaltır.
- 7- Minimal skar bırakır
- 8- Asistan eğitimine olanak sağlar
- 9- Postoperatif yapışıklıkların oluşumunu azaltabilir

Laparoskopik apendektominin dezavantajları:

- 1- Laparoskopiyeye bağlı komplikasyonlar
- 2- Daha pahalı oluşu
- 3- Operasyon süresinin daha uzun olması
- 4- Ekipmanın 24 saat hizmet verme gereği

Konvansiyonel apendektomi ile laparoskopik apendektominin karşılaştırmasını içeren beş meta analiz sonucunda, laparoskopik apendektominin anlamlı bir üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak tanısı kesin konulamamış, özellikle kadın hastalarda, obez insanlarda, perforasyon veya peritonit ön tanısı mevcut hastalarda laparoskopik yöntemin tercih edilmesi gerektiği söylenebilir (5,7,40).

2.9. KOMPLİKASYONLAR

Bazı otörler tarafından mikroperforasyon olarak kabul edilen apendiks duvarının gangreni, aslında patolojik olayın ilk komplikasyonudur. Daha ileri aşamada eğer plastron oluşumu gerçekleşirse olay lokalize kalır. Ancak, bilhassa çocuklarda ve yaşlılarda bu durum söz konusu olmadığında yaygın peritonit hali gerçekleşir.

AA'te, aslında en sık karşılaşılan komplikasyon yara enfeksiyonudur. Metronidazol veya sistemik klindamisin ve topikal ampisilin kullanımının kombine edildiği vakalarda yara yeri enfeksiyonunda belirgin azalma görülmüştür (3,20,41).

Profilaktik antibiyotik tedavisinde temel gaye enfeksiyonun yok edilmesi ve komplikasyonların önlenmesidir. Antibiyotik tedavisi, postoperatif yara yeri enfeksiyon riskini düşürür ve periapendiküler apseli veya sepsisli hastanın klinik

seyrini düzeltir. Akut apandisitte kullanılan antibiyotikler geniş spektrumlu olmalıdır. Tedavide tek ajan veya kombine antibiyotik kullanılabilir. Tek ajan olarak en çok 2. kuşak sefalosporinler veya karbapenem kullanılır. Akut apandisitte antibiyoterapi konusunda varılan görüş birliği şu şekildedir:

1-Komplike olmayan olgularda ikinci kuşak sefalosporinler, tek başına yara komplikasyonlarını azaltmada kombine ilaç tedavisi kadar etkilidir.

2-Antibiyotik, operasyon öncesi veya operasyonun başladığı an verilirse etkilidir. İnsizyon esnasında, yüksek doku düzeylerinin olması antibiyotiğin etkinliği açısından önemlidir.

3-Komplike olmayan vakalarda, tek doz antibiyotik kullanımı yeterli olup; operasyon sonrası ilave doz verilmesi enfeksiyon oranlarını daha fazla düşürmez.

Perforasyon sonucu apendiks çevresinde oluşan apseye *periapendiküler apse* adı verilir. Genellikle, oluşmuş bir plastronun apseleşmesi sonucu ortaya çıkar. Apsenin yeri, apendiksın topografik yeridir. Periapendiküler apseler retroileal, pelvik, retroçekal, retrokolik, parakolik veya preileal olabilir. Bunlardan başka sağ subhepatik, subdiafragmatik apseler de oluşabilir ki; bunlara da *paraapendiküler apse* adı verilir. Ne şekilde olursa olsun apse formasyonu geliştiğinde klinik tablo; yüksek ateş, mm³' te 20 000 civarı lökositoz ve genel durum bozukluğu şeklindedir.

Çekal fistül, sıkı bağlanmış kese ağzı dikişi içinde sıkışan çekum parçasının nekroze olması, bağlanmış ama yeterince gömdürülmemiş apendiks güdüklerinin dışarıya kayması veya çekum içine yuvalanmış bir apsenin neden olduğu nekrozlar sonucu ortaya çıkabileceği gibi, geç tanı konulmuş çocuk hastalarda, plastron oluşumu esnasında da görülebilir (20).

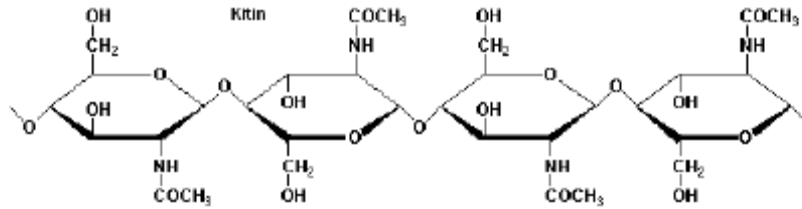
Metastatik apseler daha çok portal sistemde görülür. Vena portada veya dallarında oluşabilen septik trombüsler, pileflebite neden olur. Bu yolla karaciğerde apseler oluşabilirken, ek olarak akciğer ve beyinde de metastatik apseler görülebilir.

2.10. PROGNOZ

Mortalite oranları, Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) verilerine göre; 1930'lu yıllarda 100 000'de 9 oranlarından günümüzde 100 000'de 0,1'lere kadar gerilemiştir. Mortalite oranlarındaki belirgin azalma, hastalığın insidansındaki azalma, daha erken teşhis ve tedaviye bağlıdır. Mortalitedeki temel faktörler; cerrahi tedaviden önce perforasyonun varlığı ve hastanın yaşıdır. Rüptüre olmamış vakalarda toplam mortalite %0,006 iken; perfore akut apandisitte bu oran 30 kat artmaktadır. Ölüm genellikle sepsise bağlı gelişir. Morbidite ve mortalitenin özellikle çocuklar ve yaşlılarda yüksek olmasının nedeni geciken tanı nedeniyle %70-75 oranında görülen perforasyona bağlıdır (3).

2.11. KİTOTRİOZİDAZ TANIMI

Kitin, (β -1,4 N-asetilglukozamin polimeri) dünyada selülozdan sonra en fazla bulunan polisakarittir. Kitin, birçok canlı türünün kabuğunda (birçok fungusun hücre duvarında, nematotların mikrofilyal kabuğunda) ve birçok böceğin sindirim kanalının duvarında yapısal eleman olarak bulunur (42,43) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kitin yapısı

Bu patojenler, kitini konakçı oldukları hücrede kendilerini zor şartlardan korumak için kullanırlar ki; bu şartlar altında kitin yokluğu patojenin ölümüne neden olabilir (42).

Birçok organizmada (bakteri, fungus, böcekler, virüsler ve protozoan parazitlerde) kitindeki β -1,4 bağlarını hidroliz eden kitinaz enzimleri bulunmaktadır (43). Bu enzimler daha çok düşük canlı türlerinde incelenmiştir. Bu türlerde kitinaz

enzimleri, kitin içeren organizmalar ile oluşan enfeksiyonlara karşı geliştirilen savunma sırasında çok miktarda üretilirler. Bu olay, kitin içeren patojenlere karşı gelişen doğal immün cevabın bir parçası olarak düşünülebilir. Ayrıca kitin içeren fungus ve parazitlerde, kitinaz üretimi, hayat döngülerinin bir parçası olarak rol alır ve konak hücredeki yaşam sikluslarını tamamlamak için kullanılır. Sonuç olarak; patojenlerden korunmada kitinin önemi ve birçok patojenin yaşam siklusunda uygun miktarlarda kitinaz üretiminin öneminden dolayı, kitin sentez inhibitörleri ve kitinaz inhibitörleri, böcekleri, fungal patojenleri ve helmintik parazitleri ortadan kaldırmak için mikrobiyal biyokontrol ajanların ve yeni biyopestisitlerin geliştirilmesi için farmakolojik çalışmalarda yoğun ilgi odağı olmuştur (42).

İnsan vücudunda yapısal eleman olarak kitin bulunmaz (44) ve kitini sentez veya metabolize ettiğine dair herhangi bir bilgi de mevcut değildir (45). Doğal olarak kitinaz enziminin de bulunmaması beklenirse de; ilginç olarak insan genomunda kitinaz ve benzeri proteinleri kodlayan glikozid hidralaz (GH) 18 ailesine ait 8 adet gen bulunmuştur (45). İlk kez 1994'de Hollak ve ark (46), semptomatik Gaucher hastalarının plazmalarında aşırı artmış (100-1000 kat) kitinaz aktivitesi saptamışlar ve bu kitinaza, sentetik substrat kitotriozida da etki etmesi nedeniyle "kitotriozidaz" (CHIT) adını vermişlerdir.

Deneysel veriler kitotriozidazın hangi sınıf kitinaz (endo veya ekzokitinaz) olduğuna dair açık bir bulgu göstermemekle beraber, X-ray kristal çalışmasına dayanarak, bu enzimin endokitinaz olduğu ileri sürülmüştür (42,43,44).

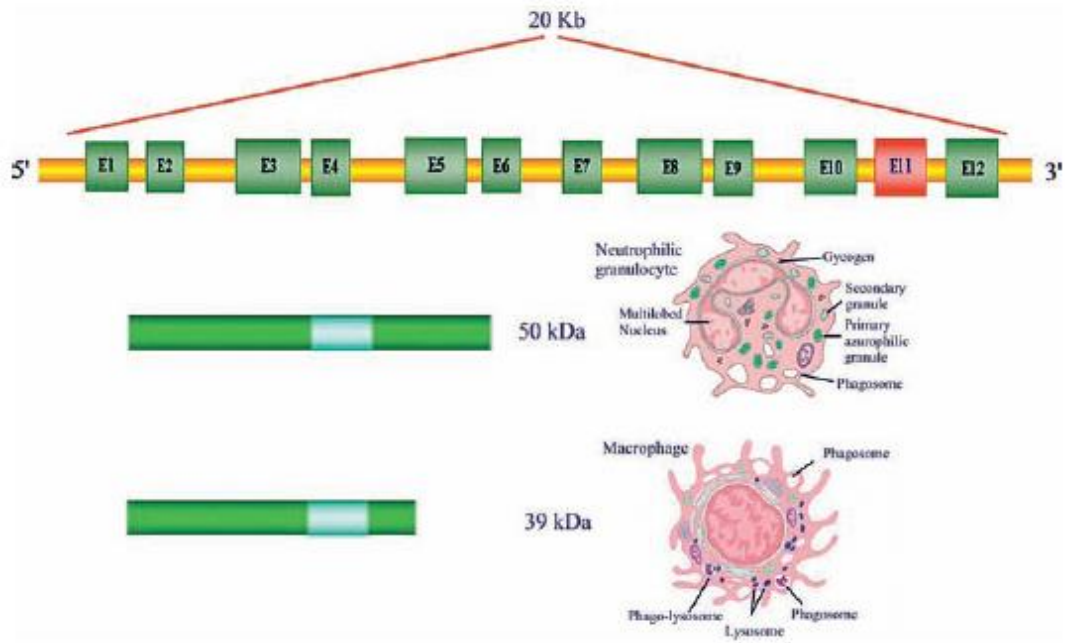
İnsanlardaki GH 18 ailesindeki 8 proteinden 3 tanesinin enzim aktivitesi (kitinaz) vardır. Bunlar; aktive makrofajlarda depolanan ve sekrete edilen ve fungostatik etkisi olduğu belirlenen *kitotriozidaz*, daha çok gastrointestinal kanal ve akciğerlerde eksprese olan ve doğal immünite ve besinlerin sindiriminde rol aldığı düşünülen *asidik memeli kitinaz (AMCase)* ve de kitin yanında asparajinle bağlanmış glikoproteinlerin lizozomal yıkımında rol alan *di-N-asetilkitobiazdır* (45). Kitotriozidaz özellikleri ilk tanımlanan kitinazdır.

GH18 ailesinin diğer proteinleri, hidrolitik enzim aktivitesi olmayan fakat oligosakkarit bağlayabilme yeteneği olan, *kitolektin* olarak da adlandırılan

proteinlerdir. Bunlardan başlıcaları *human cartilage GP-39* (HC-gp 39), *YKL-39* ve *oviduktindir* (45).

2.12. KİTOTRİOZİDAZIN YAPI VE FONKSİYONLARI

İnsan kitotriozidaz cDNA'sı 1995'de Boot ve ark tarafından klonlanmış ve aminoasit dizisi belirlenmiştir (47). İnsan CHIT geni 1q31-q32'de bulunur ve 12 ekzondan oluşan 20 kb'lik bir dizi içerir (48,49,50) (Şekil2.2).



Şekil 2.2. CHIT gen yapısı (Malaguarnera L (48)'den alınmıştır).

İnsanlarda kitinaz protein ailesinin (GH-18 gen ailesi) bilinen diğer tüm üyelerinin genleri de CHIT geni gibi 1.kromozomda bulunur (49). İlginç olarak MHC genleri de 1.kromozomda yer alırlar (45).

2.12.1. Kitotriozidazın Doku Ekspresyonu

CHIT aktivitesi karaciğer, böbrekler, dalak, akciğerler ve kemik iliğinde saptanmışsa da; başlıca makrofajlar tarafından çeşitli uyarılara (prolaktin, tümör nekroz faktör-alfa, gama interferon, lipopolisakkarit gibi) cevaben sentez ve salınımı olmaktadır (51,52,53).

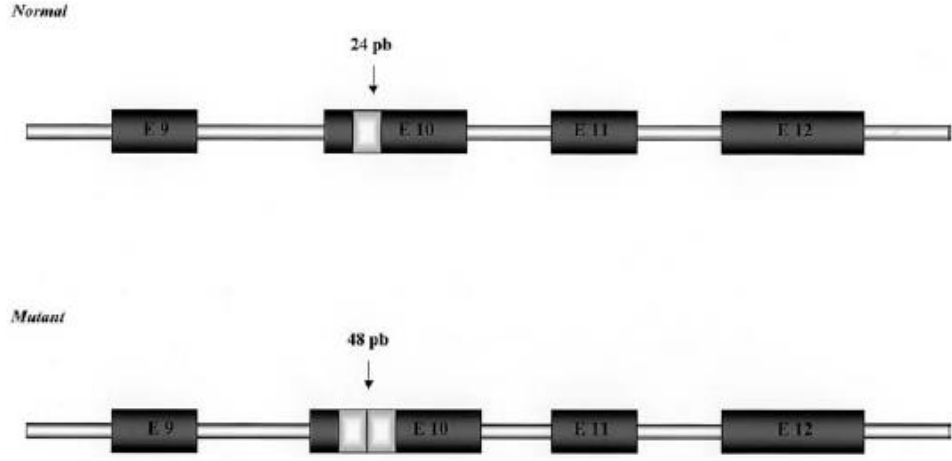
CHIT monositlerde yoktur. Yalnızca matür insan makrofajlarında eksprese olur. Hücre kültürlerinde CHIT mRNA sadece monositlerin aktive makrofajlara dönüşümünün son aşamasında eksprese olur. CHIT matur insan makrofajlarından 50 kDa'luk aktif enzim olarak sekrete edilirken, bir kısmı makrofajların lizozomlarında proteolitik işleme uğrar ve 39 kDa'luk forma dönüşerek depolanır (1,44,54).

Sağlıklı bireylerin kanında CHIT'ın ana kaynağı lenfositler ve monositlerden ziyade polimorf nüveli nötrofillerdir (PMN) (1,44,54). Enzim, bu hücrelerde 50 kDa'luk CHIT formu şeklinde sentezlenir ve özel granüllerde depolanır (52).

İn vitro şartlarda granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün (GM-CSF) insan PMN'lerinden CHIT salınımını arttırdığı saptanmıştır. Bu, daha sonra, GM-CSF tatbik edilmiş sağlıklı gönüllü bireylerin, seri plazma örneklerinin analizi ile de doğrulanmıştır (1). GM-CSF, makrofajlarda da CHIT ekspresyonunu artırmaktadır (1).

2.12.2. Kitotriozidaz Eksikliği

Değişik etnik gruplarda CHIT aktivitesinin resesif geçişli eksikliği tanımlanmıştır (48). Bu eksikliğe CHIT geninin 10.ekzonundaki 24 bp duplikasyonu yol açmaktadır ki; bu, 344-372 arası aminoasit dizisinin kaybına neden olur ve sonuçta enzim aktivitesinde eksiklik ile sonuçlanır. Duplikasyon açısından homozigot olan bireylerde enzim tamamen inaktiftir (48,55) (Şekil 2.3). Bu bireylerde, plazma, idrar, lökositler ve dokular gibi test edilen tüm materyallerde CHIT aktivitesi tespit edilemez. Sadece tek bir mutant allel taşıyan (heterozigot) bireylerde ise, normal aktivitenin yaklaşık yarısı kadar aktivite saptanır (48).



Şekil 2.3. CHIT eksik bireylerde CHIT mRNA'daki defekt. Üstte normal CHIT geni, altta ise mutant CHIT genindeki fark görülmektedir. Mutant gen 10.ekzonda 24bp duplikasyon içermektedir. Oklar, normal gendeki 24 bp bölümünü ve mutant gendeki 48bp bölümünü göstermektedir. Şekil, Malaguarnera L (48)'den alınmıştır.

CHIT eksikliği ile herhangi bir hastalık arasında doğrudan bir ilişki henüz gösterilememiştir ve homozigot mutasyonu olanlar sağlıklı görünümde dirler (56).

2.12.3. Kitotriozidazın İşlevleri

CHIT enziminin özellikleri detaylı olarak saptanmış olsa da, fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamıştır. Funguslara karşı defansta rolü olabileceğine dair kanıtlar vardır (1). Fungal ajanlara karşı primer defansta rolü olan makrofajlar, CHIT'in ana kaynağıdır. Fungal ve bakteriyel enfeksiyonlu yenidoğanların plazma ve idrarlarında yapılan çalışmalarda da, artmış CHIT aktivitesi saptanmıştır (57). CHIT aktivite artışı funguslara spesifik bir cevap değildir. CHIT aktivitesi eksik insanlarda nematot enfestasyonlarının daha sık görüldüğüne dair yapılan bir çalışma da CHIT'in fungal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta rolü olabileceğini desteklemektedir (58). Genel metabolizma açısından CHIT esansiyel olmamasına rağmen, patojen defans protein olarak kilit rolü olabilir (44).

CHIT, yapısal bir enzim değildir. Makrofajlar özel koşullar altında bu enzimi büyük miktarda üretebilir öyle ki; bu miktar, sekrete edilen toplam protein miktarının %1'ini oluşturabilir.

Makrofajlar, genellikle birçok organda doğal dirençte rol alan önemli elemanlar olarak ele alınırlar. Makrofajların interferon gama (IFN- γ), TNF- α ve lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılması sonucunda; CHIT aktivitesi ve CHIT mRNA düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Bu da, CHIT'ın çeşitli lizozomal ve hematolojik hastalıklarda makrofaj aktivasyonunun biyokimyasal belirteci olmasının yanı sıra immünolojik cevabın bir bileşeni olabileceğini düşündürmektedir (52).

CHIT enzimi inflamatuvar bir protein olarak düşünülebilir zira aktive makrofajlardan sekrete edilir. Ancak üretimi, hücre kültüründe, uyarımdan en az 1 hafta sonra olur ve zamanla artar. Bu nedenle, bir akut reaktif proteinden çok kronik bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilebilir (59).

İmmünolojik cevapta CHIT'ın medyatör olarak davrandığını doğrulayan bir çalışma da, IL-12 enjekte edilen şempanzelerde görülen yüksek CHIT aktivitesidir. Çünkü IL-12, birçok enfeksiyon hastalığında güçlü bir immün düzenleyici sitokindir. IL-12 seviyesinin artması, makrofaj aktivitesini düzenler. Malaryada olduğu gibi, IL-12'yi içeren olaylar dizisi ile immünitinin düzenlendiğini gösteren çalışmalar da bu düşünceyi desteklemektedir (2).

2.12.4. Kitotriozidazın Klinik Kullanımı

Serum/plazma CHIT aktivitesi ölçümü günümüzde lizozomal depo hastalıklarının tanı ve tedavisinin takibinde (60), sarkoidoz tanı ve tedavisinin değerlendirilmesi gibi klinik uygulanmaların yanı sıra çeşitli araştırma çalışmalarında da (başta paraziter enfestasyonlar, immün sistem ile ilgili araştırmalar) yaygın olarak kullanılmaktadır (56,57,59,60).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Ağustos 2008 ve Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) acil cerrahi serviste AA tanısıyla opere edilen yaşları 16 ile 75 arasında ($28,8\pm 10,9$) değişen 26'sı erkek 16'si kadın olmak üzere toplam 42 hasta, bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Akut apandisit tanısı hikaye, fizik muayene, laboratuvar testleri (beyaz küre, nötrofil) ve gerekli durumlarda radyolojik yöntemlerle (USG) konuldu.

Preoperatif dönemde, hastaların demografik özellikleri kaydedildi.

Apendektomi sonrası çıkan spesmenler formaldehitte sabitlenerek histopatolojik incelemeye gönderildi. Histopatolojik inceleme sonrası spesmenler iki gruba ayrıldı:

Grup1 (n=8) normal apendiks (negatif laparotomi) ve Grup2 (n=34) akut apandisit şeklinde kaydedildi.

Bu çalışma için ANEAH etik kurul onayı alındı.

3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kan örnekleri pıhtılaşmaya bırakıldı ve kan alımını takip eden iki saat içinde santrifüje edilerek hücresel elemanlarından ayrıldı. Tüm serum örnekleri, inceleme aşamasına kadar -20°C 'de saklandı.

Laboratuvarında reaktif olarak, 22µmol/14-metilumbeliferil-β-D-N,N",N" triasetilkitotrioz MU-(β-GlcNAc)₃ kullanıldı. (Sigma Chemical Co St.Louis, MO)

Kitotriozidaz aktivitesi, 5µL serumla, 100µL MU-(β-GlcNAc)₃ birlikte Mellvain fosfat–sitrata tamponunda 5.2 pH ve 37°C’de 1 saat inkübe edilerek ölçüldü. Reaksiyon 120µL 0,5mol/l Na₂CO₃-NaHCO₃ tampon çözeltisinin pH 10.7’de eklenmesiyle sonlandırıldı ve 4-metilumbeliferon un florasanı florimetre ile ölçüldü (Tiertek (Huntsville, AL); eksitasyon 355 nm, emisyon 460 nm).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler ortalama ± Standart Sapma (SS) şeklinde verildi.

İstatistiksel analiz için Windows SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago Ill) kullanıldı.

Grup 1 ve grup 2 arasındaki farklılık, cinsiyet dağılımı için Ki-Kare testi, normal dağılım verileri içinse çift kuyruk eşlendirilmemiş t testi kullanıldı. Çalışılan gruplardaki kitotriozidaz düzeylerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kitotriozidaz düzeylerinin klinik performansları, alıcı operasyon karakteristik eğrisi (ROC) ve Eğri Altındaki Alan (AUC) ile ölçüldü.

Yüksek sensitivite ve yüksek spesifite değerleri için iki kesim noktasının olabilirlik oranları hesaplandı.

P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

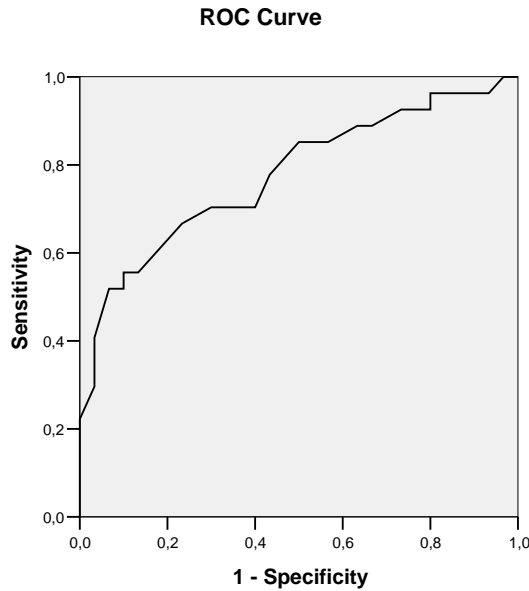
Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında, herhangi bir fark saptanmadı. Grup 2'de 6 hastada nekrotizan apandisit saptandı.

Serum CHIT aktivitesi Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak artmıştı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplar Arasında CHIT Düzeyleri

Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=34)
86,2 ± 12,3 ng/ml	99,7 ± 14,4 ng/ml

Alıcı operasyon karakteristik eğrisi incelendiğinde (Şekil 4.1) eğri altındaki alan (EAA) 0,771 olarak bulundu ($p < 0.01$).



Şekil 4.1 ROC (Alıcı Operasyon Karakteristik) Eğrisi

CHIT aktivitesi için uygun kesim noktasının 93,5 ng/ml olduğu görüldü (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. CHIT Aktivitesi İçin Kesim Noktası

CHIT aktivitesi (ng/ml)	Duyarlılık (Sensitivite)	Özgünlük (Spesifite)
88,500	0,852	0,500
90,000	0,778	0,567
91,500	0,704	0,600
92,500	0,704	0,667
93,500	0,704	0,700
94,500	0,667	0,767
96,000	0,556	0,867
97,500	0,556	0,900

5. TARTIŞMA

Akut apandisit, acil cerrahi girişim gerektiren en sık akut batın nedenidir.

Apendektomi oranı, günümüzde düşme eğilimi göstermesine rağmen; apandisit sıklığı hemen hemen aynıdır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre; tüm yaşam boyu prevalansı %7'dir (61). Geleneksel olarak AA şüphesinde hastaların tedavi kontrolünde en önemli hedef, perforasyon riskinin azaltılmasıdır. Bu nedenle farklı yaklaşım şekillerinin değerlendirilmesinde; perforasyon oranlarındaki düşüklük, kaliteyi temsil etmektedir. Bununla birlikte, daha gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, kanda pek çok yeni belirleyicinin ölçülebilmesi ve laparoskopinin daha sık kullanılması ile artık tek çözümlenmesi gereken sorun; hiçbir AA vakasının kaçırılmaması ve gereksiz laparatomilerin yapılmaması olmuştur.

AA tanısındaki gecikme sonucu oluşan komplikasyonlar veya gereksiz ameliyatların olası komplikasyonları hastalar ve hekimler için sorun olmaya devam etmektedir. Özellikle perfore apandisitte komplikasyonlar, non-perfore akut apandisitte göre iki kat daha fazladır (62). Negatif apendektomi (NA) ve komplike apandisit (perforasyon, abse), sağlık planlamalarında maliyet hesaplarının da göz önünde bulundurulduğu günümüz koşullarında, önemli bir ekonomik kayıp oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalar NA oranlarının %15-25, perforasyon oranlarının da %25 civarında olduğunu göstermiştir (63,64). Bizim çalışmamızda NA oranı %23,5 saptanmıştır. NA oranlarının bu denli yüksek olmasının nedeni, perforasyon sonrası komplikasyon ve mortalite oranlarının yüksekliğinden ve bunların erken cerrahi müdahale ile önlenebileceği düşüncesinden ileri gelmektedir. Ancak bazı çalışmalar bu görüşü desteklememektedir. Perforasyonların çoğunun hastaneye ilk başvuru esnasında oluştuğu ve laparotomi oranının perforasyon sıklığı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (65). Buna ek olarak, perforasyon sonrası gelişen

komplikasyonların ve ölümlerin antibiyoterapi ve postoperatif bakımdaki gelişmenin bir sonucu olarak azaldığı gösterilmiştir (65).

Normal bir apendiksi çıkartmanın, daha uzun süreli gözlemden daha az riskli olduğuna dair görüşler de vardır (66,67). Ancak bu görüşler, kesin olarak aydınlatılabilmiş değildir. Eğer bu doğruysa, şüpheli olguların nasıl ele alınacağı tartışmalıdır. Şüpheli olguların ameliyat zamanını belirlemedeki zorluk, aslında gecikmeye bağlı perforasyon riskinin olası artışı ile doğru tanıya götürecek daha sağlam klinik belirti ve bulgular için bekleme arasındaki dengededir. Bir başka deyişle, bu belki de tanı kesinleşene kadar cerrahın ne kadar uzun süre beklemeye cesaret edeceğinin bir sonucudur.

Günümüzde akut apandisitte ameliyat öncesi tek başına kesin tanı koyduracak bir tanı aracı yoktur. Tanısal güçlük nedeniyle yapılan NA ve perforasyon oranlarındaki yükseklik, araştırmacıları görüntüleme yöntemlerine, inflamatuvar testlere, skor yöntemlerine ve laparoskopi gibi invaziv girişimlere yönlendirmiştir.

AA'te, klinik bulguların farklılığı ve hastaların kişisel cevaplarındaki farklılıklar nedeniyle, inflamatuvar belirteçler klinik bulgulardan daha fazla önemli olabilir. Andersson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; akut apandisit tanısında, inflamatuvar belirteçlerin klinik bulgularla eşit öneme sahip olduğu belirtilmiştir (68). Karşıt görüş ise bu testlerin ayırıcı tanıda yetersiz kalacağı ve apandisitinin hangi evresinde bakıldıklarına göre değişken olacağı şeklindedir. Ancak yine de AA tanısında inflamatuvar belirteçler, klinik ve deneysel olarak çalışılmış ve çalışılmaya da devam edilmektedir.

Akut apandisitte uzun süredir kullanılan bir tetkik olan lökosit sayımı, tek başına tanısal değere sahip değildir. Nedeni; düşük spesifite ve sensitiviteye sahip olmasıdır (11,69). Birçok akut inflamasyonda artan lökosit sayımı ve formüldeki sola kayma eğilimi özellikle çocuklarda ve yaşlılarda görülmeyebilir (34).

CRP, iltihaba akut dönem yanıtı olarak, hepatositlerce yapılan ve kandaki yoğunluğu yükselen maddelerden birisidir. Doku hasarı, mikrobik hastalık ve inflamasyonda geleneksel olarak akut faz reaktanı olarak kullanılır. Tanısal

özgünlüğü olmasa da seri ölçümleri özellikle mikrobik hastalıkların klinik yönetiminde yararlı olmaktadır. Bununla birlikte daha önce yapılan bir meta analizde, CRP'nin apandisit tanısında hassasiyetinin (%53-88) ve özgünlüğünün (%46-82) olduğu gösterilmiştir (70).

IL-6, IL-8, CRP ve lökosit sayımı gibi parametrelerin AA tanısındaki doğruluklarını saptamaya çalışan bir araştırmanın sonucunda, IL-6'nın yalnızca gangrenöz ve perforatör olgularda arttığı ve daha iyi tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (71).

Keşkek ve ark. lökosit sayımının akut apandisitte erken dönemde yükseldiğini fakat komplike AA'in belirlenmesinde yardımcı bir gösterge olmadığını göstermişlerdir (34). Buna karşın CRP değerleri, perforasyon veya apsenin belirlenmesinde daha iyi bir gösterge olarak kabul edilebilir. AA, saatler içerisinde oldukça hızlı değişen, yani dinamik bir patolojik süreç olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla tanısal testlerin hassasiyet ve özgünlüğü, ne zaman yapıldıklarına bağlıdır. Buradaki öngörü, testlerin hastalık sürecindeki geç dönemde yapılırsa daha iyi ve en çok ihtiyaç duyulduğu erken dönemde yapılırsa daha kötü bir tahmin değerine sahip olacaktır. Histopatolojik inceleme raporları bile semptom ve belirtilerle karşılıklı değerlendirildiğinde mükemmel değildir. Dinamik bir süreçte semptomlar, belirtiler, apendiksın makroskopik görünümü ve lümen tıkanmasıyla başlayıp apendiks duvarında oluşan perforasyona kadar geçen süre değişkendir. AA makroskopik belirtilerinin olmaması, hiç apandisit olmaması ile aynı anlamı mı taşımaktadır sorusunun aydınlatılması gerekmektedir. Bir başka deyişle, esas soru daha erken evrelerin nasıl değerlendirileceğidir.

Kitotriozidaz (CHIT), aktive makrofajların salgıladığı bir proteindir ve makrofaj aktivitesinin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (48). Kitinaz ailesi olarak adlandırılan ve kitini hidrolize eden bir grup enzim içinde yer almaktadır. Bu enzim, kitin içeren patojenlerin çözülmesinde görev almaktadır ancak insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

CHIT, insanlarda sadece makrofajlar tarafından sentezlenir ve makrofajların aktivasyonuna yol açan hastalıklarda serumdaki aktivasyonu artırır. CHIT'in immün

cevapla ilişkisi CHIT gen ekspresyonunun INF- γ , TNF- α ve LPS ile artması ve IL-10 ile süprese olduğunu gösteren bir çalışma ile ortaya çıkmıştır (52). Buna ilaveten birçok sitokinle yapısal ilişkisi gösterilmiş ve daha da önemlisi; lökosit fonksiyonları için kritik genlerin ekspresyonunu modüle eden prolaktinin insan makrofajlarında CHIT gen ekspresyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (72,51). CHIT'ın immün cevapta rol oynayan bir medyatör olduğunun kabul edilmesini sağlayan bir başka çalışma ise; şempanzelere enjekte edilen IL-12 sonrasında artan CHIT aktivitesini gösteren çalışmadır (2). Birçok enfeksiyöz hastalıkta IL-12'nin potent immünregülatör sitokin olarak görev aldığı gerçeğinden ötürü, artan IL-12 düzeylerinin makrofaj aktivasyonuna modüle ettiği ve de CHIT aktivitesiyle ilgili bir yoldan bu hücrelerin mikrobisidal fonksiyonlarını stimüle ettiği düşünülmektedir(73). Bu düşünce, malaryada olduğu gibi koruyucu immünitenin IL-12 ile ilişkili bir dizi olayla ilgili olduğunu ortaya koyan çalışmalarla desteklenmektedir (74). Bununla birlikte sistemik kandidiyazisli yenidoğanlarda plazma CHIT aktivitesinde artış bulunmuş olması (57), sistemik kandidiyazis ve aspergilozlu nötropenik fare modellerinde rekombinant insan CHIT'nın sağkalımı uzatması (1) CHIT'ın antifungal defanstaki ve immün cevaptaki görevini sorgulayan diğer çalışmalardır. Son olarak CHIT'ın immün cevapta rol oynadığının bir başka göstergesi olarak CHIT alellerindeki varyantların Gram negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlara hassasiyet göstermesi söylenebilir (75). Bütün bunlar kitinaz protein ailesinin bağışıklıkta nasıl yer aldığını ve son zamanlarda özellikle terapötik yaklaşımlarda hedef olma konusunda niçin bu kadar ilgi çektiklerinin birer göstergesidir.

CHIT enzimi, inflamatuvar bir protein olarak düşünülebilir zira aktive makrofajlardan sekrete edilir. Fakat üretimi, hücre kültüründe uyarımdan en az bir hafta sonra olur ve zamanla artar. Bu nedenle, bir akut reaktif proteinden çok kronik bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilmektedir (59).

Yaptığımız çalışmada, akut apandisit saptanan grupta CHIT aktivitesi kontrol grubuyla kıyaslandığında; istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu aktivite artışı, aktif makrofajlar nedeniyle olabilir. Şimdiye kadar CHIT aktivitesi ile ilgili yayınlanmış çalışmalar, lizozomal depo hastalıkları, sarkoidoz, ateroskleroz, prostat

kanseri vb. kronik hastalıklarda yapılmıştır. Literatür taramamıza göre, bizim çalışmamız akut inflamatuvar olaylarda CHIT aktivitesinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bulgularımız bize CHIT aktivitesiyle ilgili aydınlatılmamış bir inflamatuvar süreç olduğunu düşündürmektedir. Makrofajlarda bir haftadan önce salgılanmayan CHIT'in apandisit gibi akut bir olayda yükselmiş olması dikkat çekicidir. Bu konu, aynı zamanda akut apandisit etyolojisinde moleküler sürecin ne kadar önce başladığının bir tartışması da olabilir.



6. SONUÇLAR

- 1-) AA'li hastalarda CHIT düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.
- 2-) CHIT düzeyi AA tanısında iyi bir testtir.
- 3-) CHIT aktivitesi için ideal kesim noktası 93,5 ng/ml'dir.



ÖZET

Bu çalışmanın amacı akut apandisit şüphesi ile opere edilmiş normal apendiks ve akut apandisit şeklinde farklı patolojik bulgular saptanmış 2 grup hastada preoperatif CHIT düzeylerinin tanısal öneminin belirlenmesidir.

Ağustos 2008 ve Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil cerrahi servisinde apandisit tanısıyla ameliyat edilen 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik tanıları anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile konuldu. Demografik, cerrahi ve histopatolojik bulgular retrospektif olarak incelendi. Histolojik inceleme sonrası, apendiks spesmenleri normal apendiks (grup 1: 8 hasta) ve akut apandisit (grup 2: 34 hasta) şeklinde sınıflandırıldı.

Çalışma için ANEAH etik kuruldan izin alındı.

Hastaların (26 erkek ve 16 kadın) ortalama yaşları $28,8 \pm 10,9$ olarak bulundu. Tanı anında her iki grup arasında cinsiyet, yaş ve beyaz küre sayımı açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Grup 2’de serum CHIT düzeyleri, Grup 1’le kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (Grup 2: $99,7 \pm 14,4$ ve Grup 1: $86,2 \pm 12,3$ ng/mL, $P < 0,01$).

Kitotriozidaz düzeylerinin klinik performansları alıcı operasyon karakteristik eğrisi (ROC) ve Eğri Altındaki Alan (AUC) ile ölçüldü ve eğri altında kalan alan apandisit hastalarını tanımlamak için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ([AUC] = 0.771, $P < 0,01$).

Kitotriozidaz, insanlarda sadece makrofajlar tarafından sentezlenir ve makrofajların aktivasyonuna yol açan hastalıklarda enzimatik aktivasyonları artar.

Sonuç olarak akut apandisit tanısında CHIT, yararlı bir belirteç olarak kullanılabilir.

ABSTRACT

The aim of the present study was to evaluate the diagnostic importance of the preoperative chitotriosidase levels in 2 groups of patients operated on for a clinical suspicion of acute appendicitis with different findings at pathology: uninflamed appendix, or acute appendicitis.

Between August 2008 and December 2008, a total of 42 patients underwent appendectomy with a clinical diagnosis of acute appendicitis at the Emergency Department, Ankara Numune Training and Research Hospital (Ankara, Turkey). The clinical diagnosis was established preoperatively by clinical history, physical examination, and laboratory tests including WBC count and neutrophil percentage. Demographic, surgical, and histopathologic variables were recorded retrospectively. The appendix specimens were classified as normal appendix (group 1;8 patients), acute appendicitis (group 2;34 patients) as analyzed histologically.

This study was approved by the medical ethics committee of the Ankara Numune Training and Research Hospital .All subjects signed consent forms.

The study participants comprised 26 males and 16 females (mean age 28.8 ± 10.9 years). There were no significant differences between the 2 groups in age, sex and WBC count at the time of diagnosis.

The levels of serum chitotriosidase were significantly higher in the group 2 compared with the group 1 (99.7 ± 14.4 versus 86.2 ± 12.3 ng/mL, $P < 0.01$).

Receiver operating characteristic curves of chitotriosidase levels counts was used to identify patients with appendicitis on a statistically significant level area under the curve ([AUC] = 0.771, $P < 0,01$).

Chitotriosidase in humans is synthesized exclusively by activated macrophages and its enzymatic activity is elevated in the serum of patients with diseases in which macrophages are activated. The pathogenetic reason for increased chitotriosidase serum levels in AA might belong to activated macrophages.

In conclusion; chitotriosidase may be used as a marker for diagnosis of AA.

KAYNAKLAR

1. van Eijk M, van Roomen CP, Renkema GH, Bussink AP, Andrews L, Blommaart EF, Sugar A, Verhoeven AJ, Boot RG, Aerts JM. Characterization of human phagocyte-derived chitotriosidase, a component of innate immunity. *Int Immunol* 2005;17:1505-12.
2. Lauw FN, te Velde AA, Dekkers PE, Speelman P, Aerts JM, Hack CE, van Deventer SJ, van der Poll T. Activation of mononuclear cells by interleukin-12: an in vivo study in chimpanzees. *J Clin Immunol* 1999;19:231-8.
3. Cev M, Bozfakiođlu Y. Apendiks hastalıkları. Değerli Ü (editor). *Cerrahi gastroenteroloji* 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1989:258-273.
4. Anderson KD, Parry RL. Appendicitis. O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. (editors). *Pediatric Surgery*. 5th edition, Missouri: Mosby-Year Book, 1998:1369-1379.
5. Fazio VW, Church JM, Delaney CP. *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery* Elsevier Mosby. 2006:271-275.
6. Espinoza R, Rodriguez A. Traumatic and nontraumatic perforation of hollow viscera. *Surg Clin North Am*. 1997;77(6):1291-1304.
7. Kalaycı G. *Genel Cerrahi*. Nobel Tıp Kitabevi 2002;259-270.
8. Marc IR, O'Neill JA, Grosfeld JI, Fonkalsrud EW, Coran AG (editors). *Essentials of Pediatric Surgery Appendicitis*. 1. Baskı, Missouri: Mosby, 1995.
9. Odar IV. *Anatomi Ders Kitabı*. 7. Baskı, Ankara: Salmanlar Ofset. 1984.
10. Ellis H, MAingot R. Abdominal operations Appendix 1990;2:953-77.
11. Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: *Schwartz's Principles of surgery*. (VIII Ed) 2005;29:1119-37.

12. Shakhathreh HS. The accuracy of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis compared with that of clinical diagnosis. *Med Arh.* 2000;54(2):109-10.
13. Chen SC, Wang SM. C-reactive protein in the diagnosis of acute Appendicitis. *J Emerg Med* 1996;14:101-3.
14. Korner H, Sondena K, Soreide JA, et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: Age-specific analysis. *World J Surg* 1997;21:313.
15. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, et al. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990;132:910.
16. Fitz Gerald DJ, Pancioli AM. Appendicitis. In: Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stapczynski, *Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide* (V Ed). International Edition. McGraw Hill, USA 2000, pp. 535-39.
17. Butler C. Surgical pathology of acute appendicitis. *Hum Pathol* 1981;12:870.
18. John B, Ronald AMJR. Appendicitis near its centenary. *Ann Surg* 1984;200:567-75.
19. Başaklar C. Çocuklarda travma ve akut karın. I. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1994:217-225.
20. Spencer S, F. D. Galloway. Appendix *Principles of Surgery* 7th edition 1999;1383-94.
21. Kao CT, Tsai JD, Lee HC, Wang NL, Shih SL, Lin CC, Huang FY. Right perinephric abscess: a rare presentation of ruptured retrocecal appendicitis. *Nephrol* 2002;17:177-180.
22. Gofrit ON, Abu-Dalu K. Perforated appendicitis in the child: Contemporary experience. *Isr Med Assoc J* 2001;3:262-265.
23. Ewald H, Mortensen PB, Mors O. Decreased risk of acute appendicitis in patients with schizophrenia or manic-depressive psychosis. *Schizophr Res.* 2001;49:287-93.

24. Sandberg AA, Gulluoglu BM (2008) Acute Appendicitis. Akut Apandisit Tanı Tedavi ve Kanıta Dayalı Cerrahisi Çeviren: Gunal O. Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd Şti. İstanbul s:11-140.
25. Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Grosso M, Petruzzelli R, Izzo P, Calì G, D'Armiento FP, Rocco A, Nardone G, Iuvone T, Steardo L, Cuomo R. Increased mucosal nitric oxide production in ulcerative colitis is mediated in part by the enteroglial-derived S100B protein. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;11:1209-e112.
26. Nemeth L, Reen DJ, O'Briain DS, McDermott M, Puri P. Evidence of an inflammatory pathologic condition in "normal" appendices following emergency appendectomy. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(6):759-64.
27. Tsuji M, Puri P, Reen DJ. Characterisation of the local inflammatory response in appendicitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16(1):43-8.
28. Pledger G, Stringer MD. Childhood deaths from acute appendicitis in England and Wales 1963-97; Observational population based study. *BMJ* 2001;323:430-431.
29. Eldar S, Nash E, Sabo E, Matter I, Kunin J, Mogilner JG, Abrahamson J. Delay of surgery in acute appendicitis. *Am J Surg* 1997;173:194-198.
30. Burd RS, Whalen TV. Evaluation of the child with suspected appendicitis. *Pediatr Ann* 2001;30:720-725.
31. Redmond JM, Smith GW, Wilasrusmee C, Kittur DS. A new perspective in appendicitis: calculation of half time ($T(1/2)$) for perforation. *Am Surg* 2002;68:593-597.
32. Incesu L, Taylor CR, DiPiro PJ, Coombs BD, Schmiedl UP, Krasny RM, Lin EU. Appendicitis. 2002. <http://www.emedicine.com/radio/topic47.htm>.
33. Ng KC, Lai SW. Clinical analysis of the related factors in acute appendicitis. *Yale J Biol Med* 2002;7:41-45.
34. Keskek M, Tez M, Yoldas O, Acar A, Akgul O, Gocmen E, Koc M. Receiver operating characteristic analysis of leukocyte counts in operations for suspected appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2008;26:769-72.

35. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Demiroğulları B, Ekingen G, Karabulut R, Kale N, Başaklar AC. Apandisit düşünülen olgularda laboratuvar testlerinin tanısal değeri: Prospektif çalışma. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2000;14:107-110.
36. Akman H, Ege G, Kuzucu MK, Bulut M. Çocuklarda akut apandisit tanısında ultrasonografi ile spiral bilgisayarlı tomografi incelemelerinin karşılaştırılması. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2002;16:81-84.
37. Lemieur TP, Rodriquez JL, Jacobs DM, Bennett ME, West MA. Wound management in perforated appendicitis. *Am Surg* 1999;65:439-443.
38. Deutsch A, Leopold GR. Ultrasonographic demonstration of the inflamed appendix. Case report. *Radiology* 1981;149:163-4.
39. Gaensler HLE, Jeffrey JRB. Sonography in patients with suspected acute appendicitis. *AJR* 1989;152:49-51.
40. Johnson AB, Peetz ME. Laparoscopic appendectomy is an acceptable alternative for treatment of perforated appendicitis. *Surg Endosc.* 1998;12(7):940-3.
41. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74.
42. Elias JA, Homer RJ, Hamid Q, Lee CG. Chitinases and chitinase-like proteins in T(H)2 inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):497-500.
43. Renkema GH, Boot RG, Muijsers AO, Donker-Koopman WE, Aerts JM. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins. *J Biol Chem* 1995;270(5):2198-202.
44. Fusetti F, von Moeller H, Houston D, Rozeboom HJ, Dijkstra BW, Boot RG, Aerts JM, van Aalten DM. Structure of human chitotriosidase. Implications for specific inhibitor design and function of mammalian chitinase-like lectins. *J Biol Chem* 2002;277(28):25537-44.
45. Funkhouser JD, Aronson NN Jr. Chitinase family GH18: evolutionary insights from the genomic history of a diverse protein family. *BMC Evol Biol* 2007;7:96.

46. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994;93(3):1288-92.
47. Boot RG, Renkema H, Strijland A, van Zonneveld AJ, Aerts JMFG. Cloning of a cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem* 1995;270:26252-6.
48. Malaguarnera L. Chitotriosidase: The yin and yang. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:3018-29.
49. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, de Meulemeester TM et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem* 1998;273:25680-5.
50. Eiberg H, Den Tandt WR. Assignment of human plasma methylumbelliferyl-tetra-N-acetylchitotrioside hydrolase or chitinase to chromosome 1q by a linkage study. *Hum Genet* 1997;101:205-7.
51. Malaguarnera L, Musumeci M, Licata F, Di Rosa M, Messina A, Musumeci S. Prolactin induces chitotriosidase gene expression in human monocyte-derived macrophages. *Immunol Lett* 2004;94:57-63.
52. Malaguarnera L, Musumeci M, Di Rosa M, Scuto A, Musumeci S. Interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide promote chitotriosidase gene expression in human macrophages. *J Clin Lab Anal* 2005;19:128-32.
53. Michelin K, Wajner A, de Souza FTS, de Mello AS, Burin MG, Pereira MLS et al. Application of a comprehensive protocol for the identification of Gaucher disease in Brazil. *Am J Med Genet A* 2005;136:58-62.
54. Renkema GH, Boot RG, Strijland et al. Synthesis, sorting and processing into distinct isoforms of human macrophage chitotriosidase. *Eur J Biochem* 1997;244:279-85.
55. Piras I, Melis A, Ghiani ME, Falchi A, Luiselli D, Moral P et al. Human CHIT1 gene distribution: new data from Mediterranean and European populations. *J Hum Genet* 2007;52:110-6.

56. Masoud M, Rudensky B, Elstein D, Zimran A. Chitotriosidase deficiency in survivors of Candida sepsis. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:116-8.
57. Labadaridis I, Dimitriou E, Theodorakis M, Kafalidis G, Velegraki A, Michelakakis H. Chitotriosidase in neonates with fungal and bacterial infections *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:531-2.
58. Choi EH, Zimmerman PA, Foster CB et al. Genetic polymorphism in molecules of innate immunity and susceptibility to infection with *Wuchereria bancrofti* in South India. *Genes Immun* 2001;2:248-253.
59. Artieda M, Cenarro A, Ganan A, Jerico I, Gonzalvo C, Casado JM et al. Serum chitotriosidase activity is increased in subjects with atherosclerosis disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1645-52.
60. Isman F, Hobert JA, Thompson JN, Natowicz MR. Plasma chitotriosidase in lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta* 2008;387:165-7.
61. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med* 2000;1:39-51.
62. Styruud J, Eriksson S, Granström L. Treatment of perforated appendicitis: an analysis of 362 patients treated during 8 years. *Dig Surg* 1998;15(6):683-6.
63. Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA* 2001;286:1748-53.
64. Flum DR, Koepsell TD. Evaluating diagnostic accuracy in appendicitis using administrative data. *J Surg Res* 2005;132:257-61.
65. Wen SW, Naylor CD. Diagnostic accuracy and short-term surgical outcomes in cases of suspected acute appendicitis. *CMAJ* 1995;152:1617-26.
66. Wilcox RT, Traverso LW. Have the evaluation and treatment of acute appendicitis changed with new technology? *Surg Clin North Am* 1997;6:1355-70.
67. Styruud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex L, Badume I, Granström L. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute

appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1033-7

68. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg*. 2008 Aug;32(8):1843-9.
69. Thompson MM, Underwood MJ, Dookeran KA, Lloyd DM, Bell PR. Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis. *Br J Surg* 1992;79:822-4.
70. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis—a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:373-80.
71. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Tröbs RB. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg* 2006;6:15.
72. Di Rosa M, Zambito AM, Marsullo AR, Li Volti G, Malaguarnera L. Prolactin induces chitotriosidase expression in human macrophages through PTK, PI3-K and MAPK pathways. *J Cell Biochem* 2009;107:881-9.
73. Barone R, Simpore J, Malaguarnera L, Pignatelli S, Musumeci S. Plasma chitotriosidase activity in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Chim Acta* 2003;331:79-85.
74. Malaguarnera L, Imbesi RM, Pignatelli S, Simpore J, Malaguarnera M, Musumeci S. Increased levels of interleukin-12 in *Plasmodium falciparum* malaria: correlation with the severity of disease. *Parasite Immunol* 2002;24:387-9.
75. Lehrnbecher T, Bernig T, Hanisch M, Koehl U, Behl M, Reinhardt D, Creutzig U, Klingebiel T, Chanock SJ, Schwabe D. Common genetic variants in the interleukin-6 and chitotriosidase genes are associated with the risk for serious infection in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2005;19:1745-50.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mustafa Atahan Gürkan ACAR

Doğum Tarihi ve Yeri: 27.01.1978 Erzurum

Medeni Durumu: Evli

Adres: Derme Sok 12/5 Aydınlikevler ANKARA

Telefon: 0312 5170347

Faks: -

E-Posta: atahanacar@gmail.com

Mezun olduğu Tıp Fakültesi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Diller: İngilizce

Diğer Hususlar: -