T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

ACİL SERVİSTE AKUT APANDİSİT TANISI KONULAN HASTALARDA PRESEPSİN, CALPROTECTİN, IL- 6 DÜZEYLERİNİN TANISAL DEĞERİNİNİN, ALVARADO SKORLAMASI VE RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ İLE KORELASYONUNUN İNCELENMESİ

Arş. Gör. Dr. Emine ÖZDAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Fatma TORTUM

ERZURUM - 2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Emine ÖZDAL	**Sınav tarihi:** 17 / 04 / 2024
Anabilim Dalı : Acil Tıp Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr. Öğr. Üyesi Fatma TORTUM. – 11.04.2023	
Tezin Konusu ve Başlığı : "Acil Serviste Akut Apandisit Tanısı Konulan Hastalarda Presepsin, Calprotectin, IL- 6 Düzeylerinin Tanısal Değerininin, Alvarado Skorlaması ve Radyolojik Tanı Yöntemleri ile Korelasyonunun İncelenmesi" **Belirlenme Tarihi** : 12.04.2023	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Başarılı

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Ali GÜR	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Fatma TORTUM	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Apendiksin Embriyolojisi ve Anatomisi 4
2.2. Akut Apandisit 5
2.2.1. Tarihsel Gelişimi 5
2.2.2. Epidemiyoloji 8
2.2.3. Patogenez 8
2.2.4. Akut Apandisitte Klinik 10
2.2.4.1. Semptomlar 10
2.2.4.2. Fizik Muayene Bulguları 11
2.2.4.3. Klinik Skorlamalar 12
2.2.5. Akut Apandisitte Laboratuvar Bulguları 14
2.2.6. Akut Apandisitte Radyolojik Tetkikler 15
2.2.6.1. Direkt Grafiler 15
2.2.6.2. Ultrasonografi 15
2.2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi 16
2.2.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme 17
2.2.7. Akut Apandisit Komplikasyonları 17
2.2.8. Akut Apandisitin Ayırıcı Tanısı 19
2.2.9. Akut Apandisitte Tedavi 20
2.3. Presepsin 21
2.4. Calprotectin 23
2.5. Interlökin-6 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM **26**

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü 26
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman 26
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 26
3.4. Hastaların Değerlendirilmesi 27
3.5. Kanların Toplanması ve Analizi 28
3.6. İstatiksel Analiz Yöntemi 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇ 49
KAYNAKLAR 50

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Alvarado Skorlaması.....13
Tablo 2. Grupların cinsiyet dağılımı 31
Tablo 3. Grupların yaş dağılımı 31
Tablo 4. Hastaların vital bulguları, ağrı süresi ve alvarado skoru.....31
Tablo 5. Hastaların rutin laboratuvar parametreleri 32
Tablo 6. Hastaların batın muayene bulguları 32
Tablo 7. Hastaların histopatoloji sonuçları.....33
Tablo 8. Komplike olan ve komplike olmayan gruplar arasında ağrı süresi, WBC, nötrofil yüzdesi, CRP ve alvarado skoru arasındaki ilişki analizi.....34
Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeyleri ve ilişki analizi.....35
Tablo 10. Presepsin, Calprotectin ve IL-6'nın ROC analizi 37
Tablo 11. Presepsinin USG, BT ve alvarado skoruyla korelasyonu 37
Tablo 12. Calprotectinin USG, BT ve alvarado skoruyla korelasyonu.....38
Tablo 13. IL-6'nın USG, BT ve alvarado skoruyla korelasyonu 39
Tablo 14. Komplike olan AA ve komplike olmayan AA grupları arasında presepsin, calprotectin ve IL-6 ilişkisi 39
Tablo 15. Acil servise başvuruda bakılan ağrı süresi, alvarado skoru, WBC, nötrofil yüzdesi ve CRP ile presepsin, calprotectin, IL-6 arasında korelasyon analizi.....40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Apendiks vermiformisin pozisyonları 5
Şekil 2. Leonardo Da Vinci apendiks vermiformis çizimi 7
Şekil 3. Andreas Vesalius "De Humani Corporis Fabrica" 1543 Courtesy of the History of Science Collections, University of Oklahoma Libraries 7
Şekil 4. Presepsin üretim mekanizması 22
Şekil 5. Çalışmada alınan hasta ve gönüllü sayısı 30
Şekil 6. Presepsin, Calprotectin ve IL-6 'nın ROC analiz grafiği 36

KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Akut apandisit
b-HCG	: Beta-human koryonik gonadotropin
BAPYB	: Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
℃	: Celsius
CD14	: Farklılaşma kümesi 14
cmH_2O	: Santimetre su
CRP	: C-reaktif protein
dk	: Dakika
F	: Fahrenheit
GKS	: Glasgow Koma Skalası
IL-6	: İnterlökin-6
kDa	: kilodalton
L	: Litre
LBP	: Lipoprotein Bağlayıcı Protein
LPS	: Lipopolisakkaritler
Max	: Maximum
mCD14	: Membrane-bound CD14
mg	: Miligram
min	: Minimum
mmHg	: Milimetre cıva
ml	: Mililitre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
PLA2	: fosfolipaz A2
ROC	: Receiver operating characteristic
rpm	: revolutions per minute
sCD14	: Soluble CD14
sCD14-ST	: Soluble CD14 subtype

SD : Standart deviasyon

TLR : Toll-like receptor

USG : Ultrasonografi

WBC : White blood cell

WSES : World Society of Emergency Surgery

TEŞEKKÜR

Varlığıyla önümüzde arkamızda her zaman dağ gibi duran, güçlü kadın nasıl olunur öğrendiğim, vicdan ve merhamet sahibi olmayı öğreten, ömrünü çocuklarını büyütmeye, kendi ayakları üzerinde durabilmelerine adayan, kendi yalnız olsa da bizi asla yalnız bırakmayan canım anacığıma;

Her anımda her koşulda yanımda olan nazımı çeken sevgili kardeşlerim Zeynep, Elif ve Muhammet‘e;

Ne şartta olursa olsun arkamda olan, desteğiyle daima güç veren sevgili teyzoşum Ayşe Çolak’a;

Eğitim hayatımın başında ilköğretim yıllarının her anında en büyük destekçim, yol göstericim en büyük şansım canım ilk öğretmenim Salih Mertek’e;

Üniversite yıllarından beri yoldaşlığını, arkadaşlığını ve desteğini hiç esirgemeyen can arkadaşım Edanur’a ve Karabacak ailesine;

Asistanlık boyunca yoldaşım olan, bütün huysuzluklarıma katlanan, vicdanla sabırla hasta bakmayı ve çalışmanın değerini öğrendiğim çiçeğim Bahar Keskin Çelik ve ailesine;

Asistanlığımın en güzel hediyelerinden, huysuz hallerimin bir diğer katlananı, şartlar ne olursa olsun bir çözüm bulabilmeyi öğrendiğim, varlığıyla ışık saçan canım kıdemlim, ablam Hatice Kübra Taşci ve ailesine;

Dik duruşuyla, anlayışıyla, arkadaşlığıyla hep yanımda olan ablam Kübra Terzioğlu’na;

Hiçbir şey bilmeden geldiğim ama çok şey öğrenerek ayrıldığım asistanlık dönemimde abilik ve ablalıklarını esirgemeyen kıdemlilerim Hatice Karabulut, Muhammet Zübeyir Köse, Tuğba Sanalp Menekşe, Abdulselam Aydemir, Erol

Laloğlu, Engin Kurt, Ahmet Şenol, Ayşe Şule Akan, Barış Kaban, Rabia Değer, Erdem Yakup Çimen, Mehmet Meral'e;

Asistanlığımın son yılında hayatıma dahil olup yoldaş ve arkadaş olan, zor zamanlarımı kolaylaştıran canlarım Merve, Ekrem, Nisa, Berk ve Cengizhan'a;

Beraber çalıştığım, vakit geçirdiğim bütün asistan, intörn, paramedik, hemşire ve personel ekibine;

Kliniğimizin baş tacı, her türlü sıkıntının çözüm noktası, başarılı bir kadın olarak her zaman güçlü bir rol model olan değerli hocamız Zeynep Çakır'a;

Asistanlığım boyunca ablalıkları ve abilikleriyle yanımda olan hocalarım Erdal Tekin, Sultan Tuna Akgöl Gür, Mevlana Gül, Ali Gür, İbrahim Özlü, Ayça Çalbay, Atıf Bayramoğlu ve Abdullah Osman Koçak'a;

Tezimin başından sonuna kadar her anında yanımda olan yol gösteren yardım eden her anını kolaylaştıran canım tez hocam, aynı zamanda ablalığıyla her zaman arkamda olan, her sıkıntımda destek veren Fatma Tortum'a;

Ve son olarak yolumun çok başlarında kaybettiğim ama geride bıraktığı hatırasıyla güç veren, yolumu aydınlatan babama;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Acil Serviste Akut Apandisit Tanısı Konulan Hastalarda Presepsin, Calprotectin, IL- 6 Düzeylerinin Tanısal Değerinin, Alvarado Skorlaması ve Radyolojik Tanı Yöntemleri İle Korelasyonunun İncelenmesi

Giriş: Karın ağrısı olan hastalar acil servis hastaları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Karın ağrısı etiyolojilerinin içinde akut apandisit (AA) en sık akut batın nedeni olarak görülmektedir.

Amaç: Çalışmamızda AA'da presepsin, calprotectin ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin tanısal değerlerinin, görüntüleme yöntemleri ve alvarado skoruyla korelasyonunun incelenmesi amaçlandı.

Materyal Metod: 03.05.2023-01.01.2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Acil Servise karın ağrısıyla başvuran yapılan muayene ve tetkikler sonucunda AA tanısı konulan 45 hasta ve 45 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastaların acil servise başvurusundaki demografik verileri, alvarado skoru ve görüntüleme yöntemi ve bulguları bir forma kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri uygun şartlarda saklanarak eş zamanlı presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeyleri bakıldı ve istatistiksel analizi IBM SPSS 20 programıyla yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan her iki gruba 17 kadın, 28 erkek alındı. Hastaların presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeyleri kontrol grubundan yüksekti (p değerleri sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Ancak presepsin, calprotectin ve IL-6'nın komplike AA ve komplike olmayan AA gruplarındaki düzeyleri arasındaki ilişki anlamsızdı ($p=0,493$, $p=0,202$, $p=0,448$). Presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeylerinde USG'nin tanısal olduğu hastalarla tanısal olmayanlar arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0,221$, $p=0,258$, $p=0,441$). Presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeylerinde BT'nin tanısal olduğu hastalarla tanısal olmayanlar arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0,857$, $p=0,700$, $p=0,700$). Presepsin, calprotectin ve IL-

6 düzeylerinde alvarado skoru ≥7 olan hastalarla <7 olan hastalar arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (sırasıyla p=0,700, p=0,837, p=0,758).

Sonuç: Presepsin, calprotectin, IL-6 düzeyleri AA tanısında faydalı olabilir ancak komplike vakaları belirlemede yetersiz kalacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut apandisit, calprotectin, interlökin-6, presepsin

ABSTRACT

Examination of the Diagnostic Value of Presepsin, Calprotectin, IL-6 Levels and Their Correlation with Alvarado Scoring and Radiological Diagnostic Methods in Patients Diagnosed with Acute Appendicitis in the Emergency Department

Introduction: Patients with abdominal pain occupy an important place among emergency room patients. Among the etiologies of abdominal pain, acute appendicitis (AA) is seen as the most common cause of acute abdomen.

Aim: Our study aimed to examine the diagnostic values of presepsin, calprotectin and interleukin 6 (IL-6) levels in acute appendicitis and their correlation with imaging methods and Alvarado score.

Material and Methods: Between 03.05.2023 and 01.01.2024, 45 patients who were diagnosed with AA as a result of the examination and tests performed at the Atatürk University Research Hospital Emergency Department with abdominal pain and 45 healthy volunteers were included in the study as a control group. The patients' demographic data, Alvarado score, imaging method and findings at the time of admission to the emergency department were recorded on a form. Blood samples taken from the patient and control groups were stored under appropriate conditions, and presepsin, calprotectin and IL-6 levels were measured simultaneously, and statistical analysis was performed with the IBM SPSS 20 program.

Results: 17 women and 28 men were included in both groups participating in the study. Presepsin, calprotectin and IL-6 levels of the patients were higher than the control group (p values $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, respectively). However, the relationship between the levels of presepsin, calprotectin and interleukin-6 in the complicated acute appendicitis and uncomplicated AA groups was insignificant ($p=0,493$, $p=0,202$, $p=0,448$). No significant relationship was observed in presepsin, calprotectin and IL-6 levels between patients in whom USG was diagnostic and those in whom USG was not diagnostic ($p=0,221$, $p=0,258$, $p=0,441$, respectively). No significant correlation was observed in presepsin, calprotectin and IL-6 levels between

patients in whom CT was diagnostic and those in whom CT was not diagnostic (p=0,857, p=0,700, p=0,700, respectively). No significant relationship was observed in presepsin, calprotectin and IL-6 levels between patients with Alvarado score ≥7 and patients with <7 (p=0,700, p=0,837, p=0,758, respectively).

Conclusion: Presepsin, calprotectin, IL-6 levels may be useful in the diagnosis of acute appendicitis, but will be insufficient to identify complicated cases.

Key words: Acute appendicitis, calprotectin, interleukin-6, presepsin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karın ağrısıyla acil servise başvuran hastalar, acil servis hastaları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Karın ağrısı oluşturan etiyolojilerin içinde akut apandisit (AA) yaş gruplarının tamamında en sık akut batın nedeni olarak görülmeye devam etmektedir (1). AA genç yetişkin bireylerde, özellikle 10 ve 30 yaşlar arası dönemde daha sık görülmektedir. Bununla beraber tüm popülasyonu oluşturan bireylerin yaklaşık %7'sine yaşamlarında bir dönemde AA tanısı konulmakta ve bu nedenle cerrahi tedavi yapılmaktadır (2, 3).

AA, apendikste oluşan akut inflamatuar bir durum olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi acillerin en sık görülen patolojileri arasında olmasına rağmen tanısında hala zorluklar yaşanmaktadır. Özellikle yaşlı, kadın ve çocuk hastalara tanı koyabilmek zor olabilmektedir. Tanıyı kesinleştirmeye çalışırken geçen süre arttıkça apendikste perforasyon gelişimi ve bunun sonucunda gelişebilen sepsis gibi komplikasyonların riski artarken, bu durumların neticesinde morbidite ve mortalite oranlarında da artış izlenmektedir. Tanı koymada acele etmek ve erken karara varmak ise gereksiz ve negatif apendektomi oranlarında artışa yol açmaktadır (3-5).

AA tanısı koymak için farklı klinik skorlamalar geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilineni ve en sık kullanılanı Alvarado skorlamasıdır (6). Klinik skorlamalar yanında birçok laboratuvar yöntemi de tanıyı desteklemesi amacıyla kullanılmaktadır. Karın ağrısı ile başvuran hastalarda olası tanıların fazla olması, ağrının yer değiştirebiliyor olması, ağrı ve eşlik eden semptomların nonspesifik olması ve spesifik bir laboratuvar testinin olmaması tanı konulmasını geciktirebilmektedir. Hemogram ve C-reaktif protein (CRP) tanıyı desteklemek için kullanılır (7). Ancak hemogram ve CRP spesifik olmadığından ve hem tanıyı koymakta hem de ekarte ettirmekte yetersiz kaldığından birçok hastada tanı için görüntüleme ihtiyacı bulunmaktadır. Ultrasonografi (USG) ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) AA tanısı koymak amacıyla en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Radyolojik görüntüleme cihazlarının ve bu görüntüleri değerlendirecek radyoloji uzmanlarının her acil serviste bulunmayışı bu yöntemlerin kullanımını kısıtlamaktadır (8). Bu nedenle

AA hastalarında tanıda kullanılabilecek laboratuvar testini konu alan çalışmalar yapılmaya devam etmektedir (9, 10).

Calprotectin S-100, hem hafif hem de ağır zincirleri içeren ve nötrofil granüllerinde bir antimikrobiyal protein olarak tanımlanan kalsiyum bağlayıcı proteinler ailesine ait 36 kilodalton (kDa)'luk bir heterodimerdir. Devam eden bir inflamasyon döngüsünün varlığında, plazma, sinoviyal sıvı ve idrarda calprotectin seviyeleri yükselir (11-13). Bu nedenle, plazma ve çeşitli vücut sıvılarındaki calprotectin seviyeleri inflamasyonun bir belirteci olarak önerilmiştir (14).

Interlökin (IL-6), çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip pleiotropik bir sitokindir. Hem lenfoid hem de lenfoid olmayan hücreler tarafından üretilir ve immün reaktiviteyi, akut faz tepkisini, inflamasyonu, onkogenezi ve hematopoezi düzenlemeye yardımcı olur (15).

Presepsin, son on yılda ortaya çıkan ve enfeksiyonların tespiti için kullanılan, erken bir gösterge olarak tanımlanmış immünolojik bir biyolojik belirteçtir (16). Monosit ve makrofajların membran yüzeyinde eksprese edilen bir glikoprotein olan farklılaşma kümesi 14 (CD14), lipopolisakkaritler (LPS) ve bunları bağlayan proteinlerden oluşan kompleksler için bir reseptör görevi görür. CD14, enfeksiyöz ajanlarla temas halindedir ve proinflamatuvar sinyal kaskadını aktive eder. Özellikle bakteriyel etkenlerin hücre duvarında bulunan LPS için reseptör görevi görmesi bakteriyel enfeksiyonları tanımak için kullanılabilirliğini artırır (17). İnflamasyon sırasında, plazma proteaz aktivitesi ile çözünür ve sonuçta soluble CD14 (sCD14) oluşur. Bunlardan biri, yakın zamanda tanımlanan ve sCD14 alt tipi olan presepsindir. Presepsin sağlıklı olan bireylerin serumlarında çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Bakteriyel enfeksiyon geliştiğindeyse hastalığın şiddetine göre serumda presepsin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (18, 19). Presepsin, daha önce sepsisli hastalarda çalışılmış ve kan presepsin konsantrasyonunun sağlıklı bireylere kıyasla sepsis hastalarında daha fazla arttığını gösteren birçok sonuç elde edilmiştir. Ancak presepsinin AA hastalarının tanısında kullanılması için yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (19).

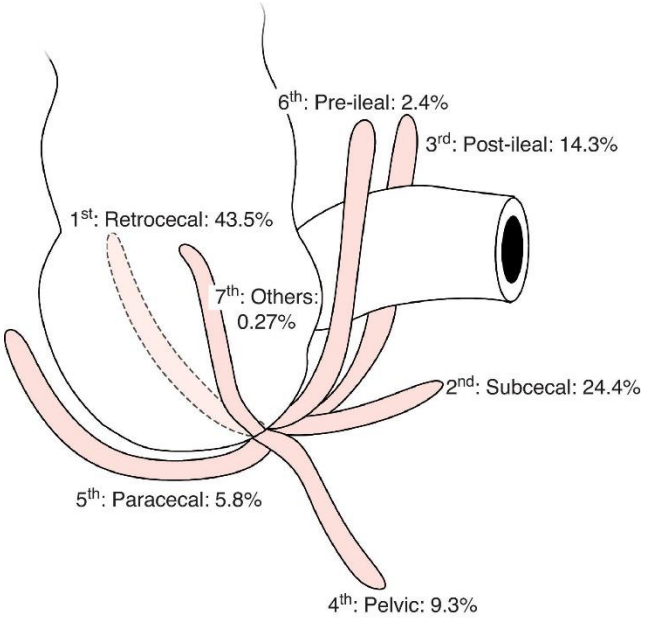
Biz bu çalışmada, AA tanısı konulan hastalarda presepsin, calprotectin, IL-6 düzeylerinin tanısal değerini, alvarado skorlaması ve radyolojik tanı yöntemleriyle korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Apendiksin Embriyolojisi ve Anatomisi

Embriyonik orta bağırsak; duodenumun ilk yarısının distalindeki ince bağırsak kısmı, çekum ile apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal üçte ikisi olacak şekilde dört yapıyı oluşturur. Gelişimin 6. haftasında embriyonik bağırsaklar, orta bağırsak halkasını oluşturan süperior mezenterik arter tarafından bağlanır ve döngünün kaudal kolundan bir çekal tomurcuk gelişir (20, 21). Çekal tomurcuk kolon ile beraber büyürken; alt kısmı geride kalır. Boyut farkı arttıkça, alt kısım çekumun geri kalan kısmından farklılaşarak apendiksi oluşturur. Apendiks hızla büyür ve gebeliğin 8. haftasında görünür olmaya başlar. Başlangıçta apendiks çekumun apeks kısmından dışarı doğru çıkıntı yapar. Çekumun sağ haustrumu büyüdükçe apendiks yukarı ve mediale doğru yer değiştirir. Gelişimin on dördüncü haftasında apendikste lenf dokusu gelişmeye başlar. Lenf nodları 4. ve 5. aylarda ortaya çıkar ve büyümesi doğum sonrası puberteye kadar devam eder (20, 22).

Apendiks vermiformis, çekum tabanında, taenia coli'nin çekum ile birleştiği ileoçekal valfin yakınında bulunur (23, 24). Apendiks, çekumun gerçek bir divertikülüdür. Apendiks duvarı mukoza, submukoza, muskularis (uzunlamasına ve dairesel tabakalar) ve seroza tabakası olmak üzere kolon duvarında bulunan tüm katmanları içerir (25). Apendiks çekuma açılır. Kanlanmasını sağlayan apendiks arteri, mezoapendiks boyunca uzanan ve organın ucunda sonlanan ileokolik arterin terminal dalıdır (24). Apendiksin çekum tabanında yeri sabittir. Ancak uç kısmı pelvik, retroçekal, subçekal, paraçekal, preileal, postileal yönlere doğru hareket edebilir (26) (Şekil 1). Bu normal anatomik varyasyonlar, ağrının yeri ve klinik muayenedeki bulgularda farklılık olmasını açıklar. Lamina proprianın mukoza ve submukozasında B ve T lenfoid hücrelerinin olması, apendiksin histolojisini çekumdan farklı kılar (25). Bu hücreler, immunglobulin A gibi lenfoid ürünleri artırır ve bağırsakla ilişkili lenfoid doku sisteminin bir parçası olarak çalışıp immünolojik fonksiyona yardım eden bir lenfoid pulpa oluşturur (23). Lenfoid hiperplazi olması apendiksin tıkanmasına neden olabilir ve apandisite yol açabilir. Lenfoid doku yaş ilerledikçe atrofiye uğrar (27).



Şekil 1. Apendiks vermiformisin pozisyonları (26)

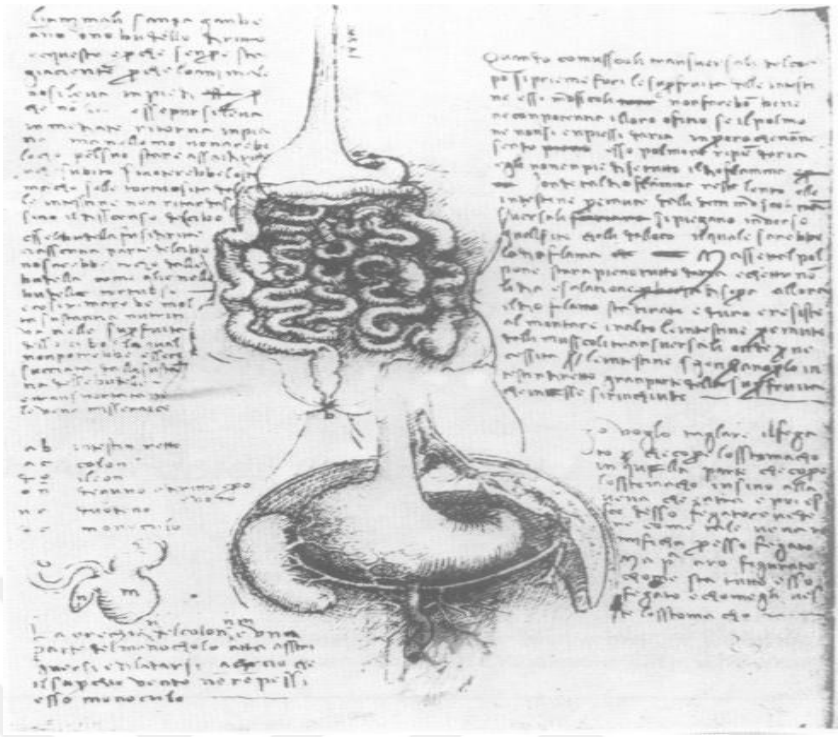
2.2. Akut Apandisit

Apendiks vermiformisin inflamasyonu sonucu oluşan durumdur.

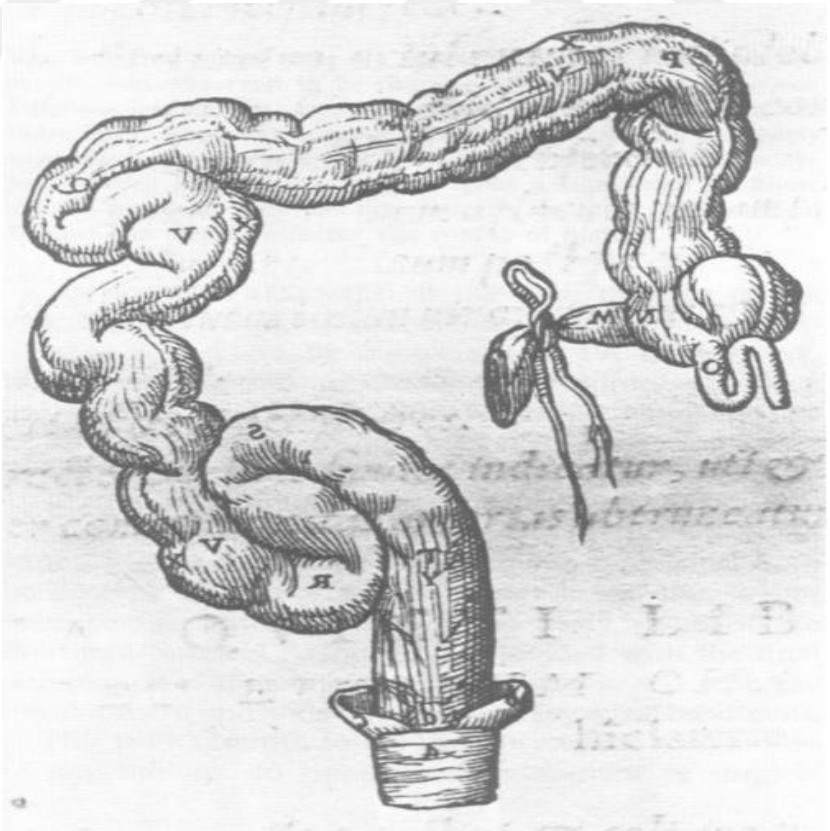
2.2.1. Tarihsel Gelişimi

Apandisit, insanlık tarihindeki eski hastalıklarından biri olup apandisit ile ilgili bilinen ilk bilgiler mısır mumyalarından elde edilmiştir (28). Apendiksin anatomik yapı ve şekli ise 1492 yılında Leonardo Da Vinci tarafından çizilmiştir (29) (Şekil 2). Davinci' den sonra Berengario Da Capri ve Andreas Vesalius 16. yüzyılda apendikse ait anatomik lokalizasyonu görselleştirmişlerdir (29) (Şekil 3). Apendiks vermiformis adlandırmasını tarihi kaynaklarda ilk kez 16. yüzyılda Lorenz Heister kullanmıştır. Klinik sınıflaması ise Johan Fredrich Albers tarafından yapılmıştır (29). Tarihte ilk kez AA tanısı konulduğunda takvimler 16. Yüzyıldadır. 16 yaşında genç bir kızın karın ağrısı sonrasında ölmesiyle yapılan otopside Jean Fernel tarafından konulmuştur (28, 30). Apendiksin cerrahi olarak çıkarılması işlemi 17. yüzyılda Claudius Amyand tarafından yapılmıştır (29, 31). Amyand'ın cerrahi yaptığı hastası 11 yaşında olan bir erkek çocuktur. Amyand apendiksi scrotal insizyon yaparak çıkarmıştır. Bu nedenle günümüzde hala apendiksin inguinal kanala herniye olmasına verilen isim Amyand

hernisi'dir (32). 19. Yüzyıla kadar tüm klinisyenler, AA kliniğinin kendini sınırlayarak iyileşebileceği konusunda ortak bir görüşe sahiptiler (29). Hastalarda analjezi amacıyla afyon ve lavman tedavisi kullanılıyordu. Daha sonrasında yapılmaya başlanan ilk cerrahilerde ise AA hastaların apendiksleri tamamen çıkarılmıyor, sadece apendiks çevresinde oluşan apseler boşaltılıyordu (22, 29). Sands, apendiksin perfore olmasını ilk tamir eden cerrah olmuştur (22, 33). Fenvick, 19. Yüzyıla gelindiğinde apendiks tanısı kesinleşmiş durumdaysa apendiks dokusunun tamamının cerrahi olarak çıkarılmasının uygun olacağını bildirdi (22). Yazılı kayıtlarda belirtilen ilk AA ameliyatı için karın orta hattından yapılan kesi Rudolph Kronlein tarafından 1884 yılında kullanılmıştır. Heber Fitz apandisit kelimesini ilk kullanan kişidir ve 172 apandisit hastasıyla yaptığı çalışmasında hastalarda apendiksin inflame olmasıyla başlayıp peritonit oluşumuna kadar ilerleyen klinik tabloyu gözlemlemiştir. Yaptığı otopsilerde hastaların beşte üçünün apendiksinde fekaloid varlığını gözlemlemiş ve ilk üç gün içerisinde opere olmayan vakaların kaybedildiklerini savunmuştur(22, 29, 34). Günümüzde yapılan tedaviye en yakın tedavi şekli 19.yüzyılda Charles McBurney tarafından ilk kez tanımlanmıştır ve Newyork Medical Journal aracılığıyla literatürde yerini almıştır (28, 29). McBurney bu çalışması sonucunda McBurney noktasını tanımlamıştır. Hem de apendiksin erken dönemde mutlaka cerrahi yapılarak tedavi edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Günümüzde inflame apendiksin laparatomiyle cerrahi olarak çıkarılması amacıyla yapılan insizyonun adı McBurney insizyonudur. McBurney'den sonra yapılan cerrahi tedavide artış görülmüş ve 1880 yıllarında cerrahlar arasında AA tedavisi için erken cerrahi görüşü yaygınlaşmıştır (33). 1983 yılına gelindiğinde ise apendektomi ilk defa Alman jinekolog Kurt Semm tarafından laparaskopik cerrahi olarak yapılmıştır (35). Hastane ortamında asepsi ve antisepsi kurallarına uygunluğun artışı, teknolojide görülen yenilikler ve antibiyotiklerin tanımlanıp kullanılmasının artmasıyla birlikte apendiks için cerrahi tedavi gittikçe yaygınlaşmıştır. On dokuzuncu yüzyıl sonuna gelindiğinde Bernays 71 vaka olarak yaptığı çalışmasında sadece bir hastasını kaybetmiş olduğunu bildirdi (29). Günümüze gelindiğindeyse bu oran %1'den daha düşük olarak seyretmektedir (36, 37).



Şekil 2. Leonardo Da Vinci apendiks vermiformis çizimi (29)



Şekil 3. Andreas Vesalius "De Humani Corporis Fabrica" 1543 Courtesy of the History of Science Collections, University of Oklahoma Libraries (29)

2.2.2. Epidemiyoloji

AA görülme sıklığı yaklaşık olarak 100/100.000 olup Kuzey Amerika (3, 38, 39) ve Avrupa'da (40) yapılan birçok büyük popülasyon çalışmasında kesin oran 100.000'de 98 ila 110 arasında değişmektedir. AA insidansı 1970'lerden beri bilinmeyen nedenlerden dolayı azalmaktadır (38, 40, 41). AA en sık olarak ikinci ve üçüncü dekatlarda ortaya çıkar. İnsidans 10 ila 19 yaş grubunda en yüksek, 9 yaş altında ise en düşüktür (3, 38). Yaşam boyu görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Erkeklerde görülme sıklığı % 8,6 ve kadınlarda ise bu oran % 6,7'dir (erkek-kadın oranı 1,4:1) (3). Perfore apandisit insidansı ise hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de Güney Kore'de yaklaşık 100.000 kişide 29'dur (42). Ayrıca erkeklerde kadınlara göre daha fazla perfore apandisit görülmektedir (100.000 kişide 31'e karşılık 25) (38). AA vakalarının genel insidansında düşüş olmasına rağmen perfore apandisit insidansı artmaktadır (41).

2.2.3. Patogenez

Apandisit, diğer içi boş organlarda görülen inflamatuar süreçlere benzer şekilde oluşur. Apendiks duvarındaki oluşan ilk inflamasyonu lokalize iskemi, perforasyon ve lokalize apse veya genel peritonit oluşumu takip eder. Apandisit oluşumunda birincil neden olarak apendiks lümeninin tıkanıklığı vardır. Tıkanma çoğunlukla görülüyor olsa da her zaman tanımlanamaz. (43-46). Apendiks tıkanıklığına; fekaloidler (sert dışkı kitleleri), taşlar, lenfoid hiperplazi oluşumu, enfektif durumlar ve benign veya malign tümörler yol açabilir. Bununla beraber, fekaloidi olan bazı hastaların histolojik olarak apendiksi normaldir ve apandisit olan hastaların çoğunda fekaloid görülmez (47, 48). Lümende oluşan tıkanmanın mekanizması hastanın yaşına göre değişmektedir. Gençlerde enfeksiyon sonucu oluşan lenfoid foliküler hiperplazinin ana sebep olduğu düşünülmektedir. Yaşlı hastalarda ise lümende oluşan tıkanmanın fibrozis, fekaloid veya neoplaziden (karsinoid, adenokarsinom veya mukosel) kaynaklanma olasılığı daha fazladır. Apendiks lümeni tıkandığında, T8 ila T10 arasından omuriliğe ulaşan visseral aferent sinir liflerinin uyarılması sonucunda belirsiz merkezi veya periumblikal karın ağrısı oluşur. İyi lokalize edilen ağrı, inflamasyonun parietal peritona ilerlemesiyle

ortaya çıkar (43, 49). Normal olan bir apendiks lümeninin yaklaşık 0,1 mililitre (ml) kadar kapasitesi vardır. Lümen tıkanıklığı olduğunda lümenin distalinde 0,5 ml kadar bir sekresyon birikmesi, lümen içinde oluşan basıncı 60 santimetre su (cmH_2O) seviyesine kadar çıkarabilmektedir. Apendiks lümeninin tıkanmasıyla intralüminal ve intramural basınç artışı oluşur. Bu da apendiks duvarında tromboz, venöz ve lenfatik drenajın stazı ile sonuçlanır. Apendiks lümenindeki tıkanıklık devam ettiğinde apendiks duvarında arteryel dolaşım da bozulur. Böylece apendiks iskemik ve daha sonra nekrotik hale gelir. Oluşan inflamasyon ve nekroz ilerlediğinde, apendiks perforasyon riskiyle karşı karşıya kalır ve bu da lokalize apse oluşumuna veya yaygın peritonite yol açabilir (50). Perforasyona kadar geçen süre değişkendir. Semptomların gelişmesinden sonraki ilk 24 saatte, hastaların yaklaşık % 90'lık kısmında apendikste inflamasyon ve sonucunda muhtemelen nekroz gelişir, ancak perforasyon gelişmez. Klinik olarak ilerleme tüm hastalarda aynı şekilde görülmez. Apendiksin perfore olduğu hastaların %65'inde 36 saatten uzun süren semptomlar vardır (51). Apendiksin perfore olmuş alanı omentum tarafından çevrelenerek sınırlandırılmaya çalışılır. Bu koruyucu mekanizma sonucu ise plastron apandisit tablosu oluşur (52). Eğer perfore olmuş olan alandan batın içerisine barsak içeriğinin geçmesi engellenemezse hastalarda peritonit gelişir. Perforasyon sonrası enfeksiyonun gerileyip spontan iyileşmenin gözlendiği bazı vakalar vardır (53). İnflame olan apendikste bakteriyel aşırı büyüme meydana gelir. Erken dönemde aerobik organizmalar baskın olurken, geç apandisitte karışık etkenli enfeksiyon daha sık görülür (54). Nekroze ve perfore apandisit ile ilgili yaygın organizmalar arasında Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus *ve* Pseudomonas türleri bulunmaktadır (55). Lümen içerisindeki bakteriler daha sonra apendiks duvarını istila eder ve nötrofilik bir eksudanın daha da yayılmasına neden olur. Nötrofiller serozal yüzeyde fibropürülan bir reaksiyona neden olur ve çevredeki parietal peritonu inflame eder. Bu, somatik sinirlerin uyarılmasına ve periton inflamasyon bölgesinde ağrıya neden olur. Lümen tıkanıklığının türü, akut inflame apendiksin perforasyonunun bir göstergesi olabilir. Fekaloidler, apendiksteki gerçek taşlardan altı kat daha yaygındır. Buna rağmen taşlar, fekaloidlerden (%19) daha çok perfore apandisit veya periapendiks apsesi (%45) ile ilişkilidir. Bu durum muhtemelen gerçek taşların daha yumuşak, daha kırılabilir fekaloidlere oranla daha sert olmasından kaynaklanmaktadır (47).

2.2.4. Akut Apandisitte Klinik

2.2.4.1. Semptomlar

Karın ağrısı AA tanısı alan hastalarda en sık görülen semptomdur ve neredeyse tüm doğrulanmış AA vakalarında mevcuttur (56, 57). AA en sık sağ alt kadranda karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve kusma semptomlarının birlikteliğiyle görülür. Klasik olarak hasta karın ağrısını ilk semptom olarak tanımlar. Ağrı tipik olarak önce periumblikal yerleşimlidir ve inflamasyon ilerledikçe sağ alt kadrana migrasyon gösterir (56). Klasik bir semptom olarak kabul edilmesine rağmen, migrasyon gösteren karın ağrısı apandisitli hastaların sadece % 50 ila 60'ında görülür (43, 58). Bulantı ve kusma, eğer ortaya çıkarlarsa, genellikle ağrının başlangıcını takip eder (59). Ateşe bağlı semptomlar genellikle hastalık seyrinde daha sonra görülebilmektedir. Hastalarda aksiller bölgeden ölçülen ateşin 39 Celsius (℃) olması perforasyon düşündürmelidir (60). Çoğu hastada, başlangıç özellikleri atipik veya spesifik değildir. Hazımsızlık, gaz, bağırsak düzensizliği, ishal, halsizlik gibi semptomlar olabilir. Apandisitin erken belirtileri genellikle nonspesifik olduğundan, hastalar ve klinisyenler başlangıçta AA tanısını göz ardı edebilirler. AA'nın klinik bulguları apendiks lümeninin tıkanmasıyla oluşan visseral sinirlerin uyarılması ile olur. Afferent lifler T8 ve T10 seviyesinden ilerleyerek medulla spinalis düzeyine ulaşır ve bu durumun sonucunda hastalarda periumblikal ve epigastrik bölgede hissedilen ağrı oluşur. Karın ağrısının sağ alt kadrana migrasyon göstermesi ağrının başlangıcından sonraki 4-6 saat içinde gerçekleşir (43). Bazı hastalar karın ağrısının vasfını kolik tarzda bir ağrı olarak da tarifleyebilirler (23). Apendiks inflamasyonun ilerleyerek parietal peritona ulaşması sonucunda ağrı daha keskin bir hal alır ve sağ alt kadranda lokalize edilir (56, 58). AA semptomları, apendiks ucunun konumuna bağlı olarak değişir. İnflame bir anterior apendiks sağ alt kadranda belirgin lokalize ağrı üretirken, retroçekal bir apendiks künt bir karın ağrısına neden olabilir. Pelvik yerleşimli apandisit ise akut gastroenterit tablosuyla gelebilir. Bu hastalarda semptom olarak karın ağrısı belirgin değildir. Pelvik kolonun sürekli uyarılması sonucu ishal, bulantı ve kusma semptomları daha ön planda görülür. Yine pelvik yerleşimli AA hastalarında testiküler yapılara komşu olması nedeniyle testis ağrısı ve dizüri; uterusa yakın yerleşimli apandisitlerde ise vajinal akıntı görülen tek semptom olabilir (61, 62).

Gebelerde ağrının yerleşimi ve klinik durum özellikle gebeliğin ileri dönemlerinde ise atipik tablolarda olabilir. Gebelerde özellikle uterusun büyümesiyle apendiks yer değiştirebilir ve sağ üst kadran yerleşimli olabilir (63).

2.2.4.2. Fizik Muayene Bulguları

AA hali olan hastalarda fizik muayene bulguları semptomlar başladığında çoğunlukla belirsizdir. Visseral organlar somatik ağrı lifleriyle inerve edilmediğinden hastalığın erken döneminde fizik muayene bulguları belirgin değildir. Bu dönemde düşük dereceli ateş görülebilir. İnflamasyon ilerledikçe, apendiks üzerindeki parietal peritonun tutulumuyla sağ alt kadranda lokalize hassasiyete neden olur ve yüksek dereceli ateş [>38,3 ℃/101 Fahrenheit (F)] ortaya çıkabilir. Peritoneal irritasyon göstergesi olan karın muayenesinde istemsiz defans ve rebound tespit edilebilir. Retroçekal yerleşimli apendiksi olanlarda ön parietal peritonla temas olmadığı için sağ alt kadrana lokalize hassasiyet görülmezken, kostovertebral açı hassasiyeti görülebilir (64). Tanıyı kolaylaştırmak için fizik muayeneye ilişkin çeşitli bulgular vardır ancak bu bulgular AA tanısı kullanılan görüntüleme yöntemlerinden önce ortaya çıkmıştır ve duyarlılık ve özgüllüklerindeki geniş çeşitlilik vardır. Tek başına veya birlikte ele alındığında apandisit teşhisini kesin olarak doğrulayan hiçbir fiziksel bulgu yoktur.

Yaygın olarak tanımlanan fiziksel bulgular şunlardır:

- McBurney hassasiyeti: Umblikus ile anterior süperior iliak çıkıntı arasında oluşan hayali çizginin 1,5-2 cm lateral noktasındaki hassasiyettir (65). McBurney hassasiyetinin sensitivite oranı %50-94 spesifiklik oranı %75-86'tir (64).
- Defans: Parietal peritonun inflame olmasıyla oluşan bir bulgudur. İnflamasyon başladıktan sonra batın muayenesi sırasında karın ön duvarındaki kaslar istemsiz olarak kasılır. İnflamasyonun şiddeti ilerledikçe müsküler defans da artmaktadır (66).
- Rebound belirtisi: Hastada oluşan apendiks inflamasyonun parietal peritona ilerlemesi sonucu batın muayenesi sırasında derin palpasyon yapıldıktan sonra aniden bırakıldığında ağrının şiddetlenmesidir (67).

- Rovsing belirtisi: Sol alt kadranın palpe edilmesiyle sağ alt kadranda ağrı oluşmasını ifade eder. Bu işaret aynı zamanda indirekt hassasiyet olarak da adlandırılır ve sağ taraflı periton irrritasyonunun göstergesidir (68). Rovsing belirtisinin duyarlılık oranı %22-68, spesifiklik oranı %58-96'dır (64).
- Psoas belirtisi: Daha çok retroçekal apendiks ile ilişkilidir. Bu belirti pasif sağ kalça ekstansiyonu ile sağ alt kadranda ağrı oluşması sonucu kendini gösterir. İnflame olan apendiks sağ psoas kasına yaslandığında ve hastanın sağ dizini yukarı çekerek kası kısalttığında psoas kasında irritasyona neden olabilir. Psoas belirtisinin duyarlılık oranı %13-42, spesifiklik oranı %79-97'dir (69-71).
- Obturator işareti: Pelvik yerleşimli apendiks inflame olduğunda obturator kası irrite etmesiyle ilişkilidir. Kalça eklemi internal rotasyona getirildiğinde ağrının artmasıdır. Obrutator işaretinin duyarlılık oranı %8 ve spesifiklik oranı %94'tür (70).
- Topuk testi (Hill drop sign): Apendiksin aniden hareketlenmesi sonucu oluşan bir bulgudur. Hasta ayak parmak uçlarında yükselip sonrasında aniden yere basmasıyla inflame olmuş, ödemli, çapı artmış apendiks batın içindeki komşu yapılara çarpar ve bunun sonucunda hasta şiddetli bir ağrı hisseder (72).
- Dunphy belirtisi: AA gelişmiş olan hastalar ağrılarının hareketle arttığını belirtirler ve hareketsiz durma eğiliminde olurlar. Hareket edince, öksürünce ve ıkınınca karın içi basıncın artması sonucu ağrı artar. Bu sebeple hastalar hareketsiz durma eğiliminde olurlar (73).

2.2.4.3. Klinik Skorlamalar

Klinik bulgular ve laboratuvar verileri tek başına AA hastaları için tanı koydurucu özellikte değildir. Bu nedenle AA tanısı için düşük, orta ve yüksek riskli hastaları tanımlamak amacıyla geliştirilen klinik risk skorlama sistemleri vardır. En yaygın kullanılanı Alvarado skorlama sistemidir. Sık kullanılmayan diğer bazı

skorlama sistemleri ise Ohmann, Ripasa, Eskelinen, Tzanakis, Lintula ve AIR (Appendicitis Inflammatory Response)'dır (74).

Skorlama sistemleri arasında en gelişmiş ve kullanılabilir olanı Alvarado skorudur ve bu skor Alvarado tarafından 1986 yılında geliştirilmiştir (6). Bu skor 8 parametrenin değerlendirilmesi sonucu toplam 10 puan üzerinden değerlendirilir. Değerlendirilecek parametreler kısaltma olarak MANTRELS şeklinde adlandırılır.

- M (migration to the right iliac fossa) karın ağrısının epigastrik bölgede başlayıp sağ alt kadrana migrasyon göstermesi,
- A (anorexi) iştahsızlık olması,
- N (nausea/vomiting) bulantı-kusma olması,
- T (tenderness in the right iliac fossa) sağ alt kadranda hassasiyet olması,
- R (rebound pain) batın muayenesinde rebound bulgusu olması,
- E (elevated temperature) yüksek ateş olması,
- L (leukocytosis) lökositoz görülmesi,
- S (shift of the neutrophils to the left) nötrofillerde sola kayma görülmesi (enfektif durumlarda nötrofil sayısı artar, genç nötrofiller de dolaşıma geçer bu durum sola kayma olarak tanımlanır.)

Bu parametrelerden sağ alt kadranda hassasiyet olması ve lökositoz görülmesi 2 puan alırken, diğer parametreler 1 puan alırlar. Bu skorlama sisteminde Alvarado, 6 puanın üzerinde alan hastalara ameliyat önerirken, 5-6 puan alan hastalara klinik takip önermiş, 5 puan altında puan alan hastalara ise taburculuk önermiştir (Tablo 1). Alvarado skorlaması bakılarak yapılan çalışmada negatif apendektomi hastası oranı %7 bulunmuş, atlanan AA hastası oranı ise %14 bulunmuştur (6).

Tablo 1. Alvarado Skorlaması

Ağrı migrasyonu	1
İştahsızlık	1
Bulantı-kusma	1
Sağ alt kadranda hassasiyet olması	2

Rebound olması	1
Yüksek ateş	1
Lökositoz	2
Nötrofilde sola kayma	1

WSES (World Society of Emergency Surgery) 2020 kılavuz güncellemesinde Alvarado skoru AA tanısı koymada yeterince spesifik olmasa da kesme skorunun <5 olması AA'yı dışlamak için yeterince duyarlı (%99) olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle Alvarado skoru, AA şüphesi olan hastalarda acil serviste kalış süresini ve radyasyona maruz kalma süresini azaltmak için kullanılabileceği belirtilmiştir (75).

2.2.5. Akut Apandisitte Laboratuvar Bulguları

Günümüzde hastalar için AA tanısını kesinleştirecek herhangi bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Genel olarak karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran hastalarda anamnez ve fizik muayeneyle beraber ayırıcı tanı için laboratuvarda hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, beta-human koryonik gonadotropin (b-HCG) ve CRP bakılmaktadır. Hemogramda white blood cell (WBC) artışı AA tanısı alan hastalarda çoğunlukla mevcuttur. Hastaların yaklaşık %80'inde lökosit artışı ve sola kayma vardır. AA hastalarında artmış WBC sayısının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve 55'tir. WBC sayısı normalken, hastalığın çok erken dönemleri dışında, AA olası değildir (76-79). Gangrenöz (nekrotik) veya perfore apendiksi olan hastalarda ise ortalama WBC sayıları daha yüksektir (80). Karaciğer tarafından sentezlenen ve bir akut faz proteini olan CRP ilk tanımlandığında streptokokal bakterilerin kapsülüne karşı inflamatuar yanıt sonucunda üretildiği düşünülmekteydi. Bu yüzden kapsül reaktif protein olarak isimlendirilmiştir (81). İlerleyen senelerde birçok nedenden sonra (travma, enflamasyon, malignite, enfeksiyon gibi) CRP'nin yükselebildiği görülmüştür (82). CRP artış düzeyleri AA tanısı için yapılan birçok çalışmada konu edilmiştir (83). CRP inflamasyon oluşan durumlarda inflamasyonun başlamasından yaklaşık 6-8 saat sonra yükselmeye başlar (84). Bu nedenle akut AA hastalarını tanımlamak amacıyla yapılan diğer testlerle aynı zamanda alınıp ilerleyen saatlerde kontrolü çalışılmalıdır. Kontrol

için alınan kanlarda WBC ve CRP düzeyleri azalıyorsa AA tanısı tekrar gözden geçirilmelidir. CRP ve WBC değerlerinin normal olmasının AA tanısını dışlatmayacağı ile ilgili çalışmalar da vardır (85, 86).

2.2.6. Akut Apandisitte Radyolojik Tetkikler

2.2.6.1. Direkt Grafiler

AA tanısında direkt grafilerin kullanımı ve değeri sınırlıdır. Çoğunlukla diğer akut batın nedenlerinin ayırıcı tanısı ve dışlanması için akut batın hali bulunan tüm hastalarda istenmektedir. Aynı zamanda inflame olmuş apendiksin ağrısı T10-12 dermatom alanına dağılacağından hastalarda batınla beraber alt lob pnömonisi gibi toraksa ait patolojik durumların ayırıcı tanısı için akciğer grafisi de istenmelidir (30). Çekilen direkt grafilerde AA tanısı için spesifik olabilecek bir görünüm yoktur. Sağ alt kadrana lokalize yoğun gaz görünümü, sağ alt kadranda barsak anslarının ve çekumun distandü görünmesi, radyoopak olabilen fekaloid gibi apendiks lümenini tıkayan patolojiler tanı için spesifik değildir ancak AA şüphesi olan hastalarda yol gösterici olarak kullanılabilir (30, 31).

2.2.6.2. Ultrasonografi

AA tanısı için radyolojik yöntem olarak en çok USG kullanılır. USG kullanımının avantajı kolay ulaşılabilmesi, yatak başında yapılabilmesi, radyasyon içermeyişi, kontrast madde kullanımı gerektirmemesi ve düşük maliyetli olmasıdır. Dezavantajı ise uygulayıcı bağımlı olması, retroçekal apendiks gibi atipik yerleşimlerin görüntülenememesi, hasta kooperasyonu gerektiriyor olması, bağırsak gazı, gravid uterus ve kalın karın duvarının görüntülemeyi zorlaştırmasıdır (87). AA tanısında USG kullanımı ilk olarak 1986 yılında Puylaert tarafından tanıtıldı ve Puylaert "dereceli kompresyon" tekniğini tanımladı (88). İlerleyen yıllarda USG teknolojisindeki yenilikler ve uygulayıcıların tecrübesinin artmasıyla kullanımı artmıştır. Doksanlı yılların ortasına kadar USG AA tanısında klinik bulgular ve laboratuvar değerlerine ek olarak önemli bir tanı aracı haline gelmiştir (89). AA tanısında USG kullanımının özgüllüğü %47-99 iken, duyarlılığı %44-100 olmak üzere

oldukça değişkendir (90). İnflame olmuş apendiks USG'de çekumdan başlayıp, kör uçla sonlanan ve peristaltizmi olmayan barsak ansı şeklinde görülür. USG yapan uygulayıcı probla peristaltizmi olmayan ve kör uçla sonlanan ansa bası uygular. Bu hareketle birlikte apendiksin ön arka çapı ölçülür. Sonrasında apendiksin komprese edilip edilmediğine bakılır. Apendiksin ölçülen ön arka çapı 6 mm üzerindeyse ve ölçülen ansın çapı kompresyonla azalmıyorsa AA'dan bahsedilebilir (88). USG de inflame olmuş apendikse aksiyel olarak bakılırken target sign görünümüne sahiptir. Apendiksin orta kısmında hipoekoik bir alan, bu alanın çevresinde ise ekoik bir alan görünümü mevcuttur. Hipoekoik görünümü apendiksin lümenini dolduran sıvı ve inflamasyon oluşturur. Çevresinde görülen ekoik alan apendiksin inflame olmuş mukoza tabakasıdır. En dış kısımda ise apendiksin duvarı ödemli olarak görülür (50). USG yapıldığında apendiks çevresinde mezenterik lenf nodlarının varlığı, apendikolit varlığı, çekum duvarında ödem ve kalınlık artışı olması, apendiks duvarında ödem görülmesi, çap artışı olması ve apendiks lümeninin genişlemiş olması AA tanısını akla getirmelidir (91). USG'nin yanlış pozitif ve negatif olduğu durumlar görülebilir. Örnek olarak perfore olmuş bir apendiksin komprese edilebilir olması, apendiks çapının çok artarak ince barsak ansıyla karıştırılması yanlış negatif sonuçlar verebilir. Karın duvarı kalınlaşmış ve yağlanmış hastalarda USG probu ile apendiksin komprese edilemiyor olması, apendikse yakın başka bir alanda inflamasyon gelişimi ile oluşan periapendisitis durumu yanlış pozitiflik olabilecek durumlara örnektir. Yine uygulayıcı bağımlı olarak fallop tüpü ile apendiks karıştırılabilir ve yanlış pozitif sonuç alınabilir (92).

2.2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi

BT, AA tanısı için oldukça duyarlı ve özgül bir görüntüleme yöntemidir. BT'nin duyarlılık oranı %92-97 iken özgüllük oranı ise %85-94‟tür (93). AA tanısı için radyolojik görüntüleme yöntemi olarak BT kullanılmasıyla beraber yapılan negatif apendektomi oranları oldukça düşmeye başlamıştır (50). Bu nedenle bazı klinisyenler sağ alt kadrana lokalize şüpheli ağrısı olan tüm hastalarda BT çekilmesini uygun bulmaktadır (94). Hasta uyumsuzluğu, obezite gibi bazı USG' nin kullanılamadığı durumlarda, klinik olarak arada kalınan ve karar verilemeyen hastalarda, AA ile ilgili komplikasyon şüphesi olan hastalarda radyolojik görüntüleme

yöntemi olarak BT kullanımının uygun olacağı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (95, 96). AA tanısında görüntüleme yöntemi olarak BT kullanılmasının tanısal değerinin yüksek olmasıyla beraber kullanımını kısıtlayan bazı durumlar da vardır. BT, radyasyon maruziyeti olması nedeniyle gebelik durumu olan hastalarda kullanılamamaktadır. Ayrıca batın içi patolojileri değerlendirebilmek için çoğunlukla kontrast madde kullanımına ihtiyaç vardır. Hastalara kontrast verilmesi sonucunda allerji gelişebilmesi, kontrast madde nefropatisi gelişimi gibi durumlar da tanı için BT kullanımını sınırlamaktadır. Tanıda BT kullanımını sınırlayan bir diğer sebep de pahalı bir tetkik olmasıdır (97). AA tanısı için BT'de görülen tipik bulgular; ölçülen apendiks çapının 6 mm üzerinde olması, apendiks duvarının ölçülen kalınlığının 2 mm üzerinde olup artması, periapendiküler yağ doku ve mezenterde inflamasyonu gösteren ekojenite artışı ve apendikolittir. Perforasyon ve apse formasyonu gibi komplikasyonlar da BT'de görüntülenebilir (98, 99).

2.2.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hastalarda AA tanısı için özellikle gebe olanlarda kullanılabilen bir diğer radyolojik görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Son yıllarda hastalarda AA tanısı için MRG görüntülemesi yapılma oranları artmıştır (100). Yine de MRG'nin her hastanede ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemi olmaması, maliyetinin fazla olması, görüntülemenin yapılma ve değerlendirilme süresinin uzun olmasıyla kullanımı sınırlı olmaktadır. Radyolojik görüntüleme yöntemi olarak MRG teknolojisindeki oluşan hızlı gelişmeler, akut batın tanısı için hastalarda MRG kullanımında duyarlılığını artırmıştır. Özellikle gebelik dönemine göre değişebilen USG sonuçlarıyla beraber gebelerde AA tanısı için MRG tercih edilen radyolojik görüntüleme yöntemi yöntem haline gelmiştir (101). Gebelerde AA tanısı için görüntülemede MRG kullanımının duyarlılık oranı %100, özgüllük oranı ise % 90'a yakındır (102).

2.2.7. Akut Apandisit Komplikasyonları

Perforasyon:

AA gelişiminin patogenezinin doğal bir sonucu olarak inflame olmuş apendiks erken dönemde cerrahi yapılarak tedavi edilemezse intralüminal basınçta artışın sonucunda perfore olur (103). Apendiksin perforasyonu, en sık tıkanmış olan lümenin distalinden ve antimezenterik kenardan gelişir. AA hastalarında oluşan perforasyonun genel oranı %25,8'dir. Perforasyon gelişiminin sebebi çoğunlukla hastaların hastaneye geç başvurmasıdır. Perfore olmuş AA tanısı alan hastalar, AA tanısı alan hastaların acil servise başvurma süreleriyle karşılaştırıldığında acil servise 2,5 kat daha geç sürede başvurmaktadırlar. Bu geç başvuruların sonucunda, 3 yaşından küçük olan hastalarda ve 50 yaşından büyük olan hastalarda görülen perforasyon oranı artmaktadır. AA tanısı alan hastalarda ön planda olan bazı semptom ve bulgulara apendikste perforasyon varlığına işaret eder. Apendikste perforasyon varlığını işaret eden bu bulgular; karın ağrısı şiddetinde artma olması, yaygın veya lokalize peritonit gelişmiş olması, ölçülen ateşin 38 ℃ üzerinde olması ve taşikardi gelişimi olmasıdır (30, 104). Perfore olmayan akut AA'nın mortalitesi oldukça düşük oranlarda seyretmektedir. Apendiks perforasyonu ise perfore olmayan AA ile karşılaştırıldığında sıklıkla artan yaş, eşlik eden komorbiditelerle birlikte morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (105, 106).

Plastron:

İnflame olmuş apendiks çevresinde bulunan barsak ansları ve omentum ile kapatılır. Diffüz peritonit gelişimi önlenmeye çalışılır. Bu şekilde apendiks çevresinde oluşturulan kitlesel yapı ise plastron olarak adlandırılır. Plastron, genellikle semptomların başlangıcından 4-5 gün sonra oluşur. Plastrone olmuş olan AA için tedavi öncelikli olarak antibiyoterapi yapılmasıdır. Antibiyoterapi başlandıktan 6-8 hafta sonra hastaya apendektomi yapılması planlanır. Hastalarda plastrone olmuş apendiks varlığında batın muayenesi yaparken sağ alt kadranda ele gelen kitle olabilir. Hastalarda plastrone apendiks ayırımı yapabilmek için genellikle BT görüntülemesi yapmak gerekir (30).

Periapendiküler apse:

Perfore olan AA içeriği batın içerisine dağıldığında apendiks çevre dokular tarafından sınırlandırılarak oluşan enfeksiyonun karın içine yayılması engellemeye çalışılır. Bu şekilde karın içerisinde apendiksin çevresinde bir apse oluşur. Apendiks çevresinde apse oluşursa bu durumun tedavisi cerrahi olarak drene edilmesidir. Apselerin tedavi edilmemesi sonucunda hastalarda sepsis gelişebilir.

2.2.8. Akut Apandisitin Ayırıcı Tanısı

AA hastalarında ayırıcı tanı akut batın tablosu yapabilen hastalıklar düşünüldüğünde oldukça geniş olabilmektedir. AA olan hastalarda semptom ve bulguların sadece bu hastalığa spesifik olmaması birçok hastalıkla karıştırılmasına yol açar (25). AA tanısı alan hastalarda cerrahi tedavide oluşan gecikmeler komplikasyon oranlarını artırırken bu hastalarda negatif apendektomi görülebilmesi de hastalar için risk oluşturmaktadır. AA tanısı için değerlendirme yapılırken sağ alt kadran ve umblikus çevresinde karın ağrısı yapan nedenlerle ayırıcı tanı yapmak gerekmektedir. Özellikle bağırsak kaynaklı, jinekolojik ve obstetrik kaynaklı, ürolojik ve testiküler kaynaklı birçok hastalık AA klinik tablosuyla karışabilmektedir. Bir çalışmada apendektomi operasyonu öncesi yanlışlıkla AA tanısı alan hastalarda ortalama olarak %75'lik kısmında, akut gastroenterit, mezenterik lenfadenit, over torsiyonu ve kist rüptürleri, pelvik inflamatuar hastalık tanıları gözlenmiştir (50). Mezenter lenfadenit, mezenterik ve ileoçekal bölgede bulunan lenf nodlarının inflamasyonu sonucu oluşan spesifik olmayan bir klinik durumdur. Hastalarda semptom olarak sağ alt kadranda hassasiyet olması ve ateş belirgin olarak görülmektedir. Çekal divertikülit, çoğunlukla genç erişkin hastalarda görülmesi, inflamatuar karakterde bir ağrı olması sonucunda AA kliniğine benzer bir tabloda görülmektedir. Bu nedenle de çekum divertiküliti gelişmiş olan hastalar yaklaşık %70 oranında yanlışlıkla AA tanısı alması sonucu opere edilir (107). AA tanısı ile çekal divertikülit tanısının ayırımında kontrastlı batın BT görüntüleme kullanılır. Meckel divertikülü omfalomezenterik kanala ait konjenital bir kalıntıdır. İleoçekal valvin yaklaşık 60 cm uzağında yer alır (108, 109). Bu divertikülün inflame olmasıyla meckel divertiküliti gelişir. AA ön tanısı sonucunda cerrahi tedavi yapılan bir hastada eğer operasyon sırasında apendiks normal görünümde ise cerrah tarafından meckel divertikülü aranmalıdır (110). Akut ileit, çoğunlukla kendi kendini sınırlayabilen bakteriyel bir enfeksiyon sonucu gelişir. Bu hastalarda genellikle enfeksiyon etkeni yersinia olduğunda bulantı, kusma,

ishal ve sağ alt kadran ağrısı gibi semptomlar görülür. AA tanısı düşünülerek cerrahi tedavi uygulanan hastalarda terminal ileumda, apendikste, mezenterik lenf nodlarında inflamasyon görülmesiyle tanı konulabilmektedir. Özellikle doğurganlık çağında olan kadın hastalarda erkek hastalara göre negatif apendektomi yapılma oranı daha fazladır (111). Doğurganlık çağında olan kadın hastalarda yapılan negatif apendektomi oranlarının %32-45 çevresinde olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. (112). Çoğunlukla overden kaynaklanan patolojiler AA klinik tablosuyla karışabilmektedir. Over kaynaklı kistler, pelvik inflamatuar hastalık, over torsiyonu, ektopik gebelik rüptürü, tubo-ovaryen apse en sık görülen klinik durumlardır (113). Ürolojik olarak görülen bazı klinik durumlar da AA klinik tablosu ile karışabilir. Renal kolik tanısında ani başlayan yan ağrısı en önemli semptomdur. Ağrı taşın üreter içinde olan hareketinin sonucunda başlar. Ağrının üriner retansiyon sonucu gelişen renal kapsülün gerilmesine bağlı olarak gelişmektedir. Testis torsiyonu olması testiste nekroz gelişimi ve fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilir. Herhangi bir yaş grubunda görülebilse de en sık olarak postpubertal dönemde olan erkeklerde görülür. Testisin tunika vajinalise yetersiz fikse olması sonucunda testis spermatik kordun etrafında döner. Testise ait vasküler yapılar bu dönme sonucunda etkileneceği için arteryel dolaşımın ve venöz drenajın yetersiz olmasıyla testiste iskemi ve sonucunda nekroz gelişir. Epididimit ise alt karın bölgesinde ağrıya sebep olarak AA klinik tablosuna benzeyen bir klinik tablo oluşturur. Skrotumda eritem, hassasiyet, ısı artışı olması görülebilen klinik bulgularıdır. Müllerien kanal sistemine ait embriyolojik bir kalıntı olan apendiks testis ve wolf kanalı kalıntısı olan apendiks epididimis yapıları torsiyone olabilir, testiste ve karın alt kadranlarda ağrıya yol açabilir.

2.2.9. Akut Apandisitte Tedavi

AA olan hastalarda erken tanı konulması ve tedavisinin gecikmemesi asıl amaçtır. Apendektomi, AA tanısı alan hastalar için standart tedavi yöntemidir. Açık veya laparoskopik olarak yapılabilir (114). AA şüphesi için bildirilen ilk başarılı apendektomi 1880 yılında İskoçyalı Robert Lawson Tait tarafından gerçekleştirilmiştir (115). Daha sonra 1889'da Charles McBurney ve Abraham Groves ilk apendektomi vaka serisini sundu (65, 116). Beş yıl sonra McBurney, kendi adını taşıyan cerrahi prosedürle ilgili makalesini yayınladı (117). McBurney insizyonu yoluyla yapılan açık apendektomi, 1980 yılında Karl Semm ilk laparoskopik apendektomiyi gerçekleştirene kadar AA tanısı alan

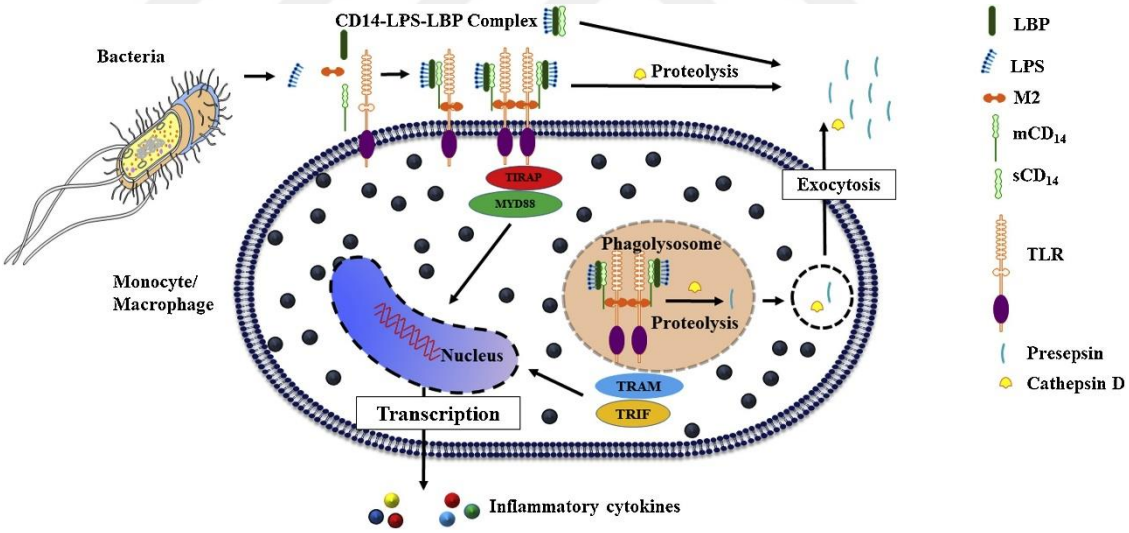
hastaların tedavisinde tercih edilen yöntem olmuştur (35). Çalışmalar laparoskopik apendektominin, ağrının daha az olması, yara enfeksiyonu gelişme oranının daha az olması, hastanede kalma süresinin daha az olması ve ameliyat sonrası yaşam kalitesinin daha iyi olması nedeniyle açık apendektomiden daha üstün olduğunu göstermiştir (118). Bu nedenlerden dolayı son yıllarda AA tanısı alan hastalarda tedavi için laparoskopik apendektomi, açık apendektominin yerini almıştır. Şüpheli, komplike olmamış AA hastaları için mevcut altın standart tedavi haline gelmiştir. Aynı zamanda komplikasyonsuz AA tanısı alan hastalar için antibiyotik tedavisinin eşdeğer bir tedavi olabileceği konusu tartışılmaya devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada antibiyoterapinin cerrahiye üstünlüğü araştırılmıştır. BT ile kanıtlanmış, komplike olmayan apandisiti olan hastalar arasında antibiyotik tedavisi, apendektomiyle karşılaştırıldığında üstünlük açısından önceden belirlenmiş kriterleri (ameliyata gerek kalmadan hastaneden taburcu olma ve 1 yıl içerisinde cerrahiye gerek duyulmaması) karşılamadı. Komplike olmayan apandisit nedeniyle antibiyotik tedavisi verilen hastaların çoğunda 1 yıllık takip süresi boyunca apendektomiye gerek duyulmadı ve apendektomi gerektiren hastalarda anlamlı komplikasyon izlenmedi (119).

2.3. Presepsin

Presepsin, son on yılda ortaya çıkan ve enfeksiyonların tespiti için kullanılan, erken bir gösterge olarak tanımlanmış immünolojik bir biyolojik belirteçtir (16). 2005 yılında Yaegashi ve arkadaşları tarafından soluble CD14 subtype (sCD14-ST) olarak tanımlanmıştır (120).

Doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin aktivasyonu için patojenlerin bağışıklık efektör hücrelerinin özellikle monositler ve makrofajlar tarafından hücresel yüzeyindeki farklı reseptörler tarafından tanınmasını gerektirir. Bu reseptörler önceden belirlenmiştir ve çoğu mikrobiyal patojenin yüzeyinde patojenle ilişkili moleküler modeller olarak bilinen antijenleri tanırlar (121). Böylece efektör hücreler, önceden herhangi bir çoğalma olmadan doğrudan bir yolla uyarılır. Bu nedenle doğal bağışıklık sistemi, patojenlerle karşılaştığında anında ve koruyucu bir yanıt sağlar (121, 122). CD14 gram pozitif ve gram negatif ikisine de ait patojenlerin farklı ligand gruplarını tanımlama yeteneğine sahip olan toll-like receptor (TLR) ailesinin bir üyesidir (123, 124). En iyi çalışılan ligand gram

negatif bakterilerin lipopolisakkaritidir (LPS) . LPS'nin patojeni tanıyabilmek için LPS'yi CD14'e sunan lipoprotein bağlayıcı protein (LBP) ilişkisine ihtiyacı vardır. CD14, monosit/makrofajın yüzeyinde yapısal olarak eksprese edilen bir koreseptördür (125, 126). CD14, LPS'nin TLR'ye sunumunda rol oynar, hücre içi sinyallere katkıda bulunur ve efektör hücreler tarafından sitokin üretimi gibi bağışıklık cevabından sorumlu genlerin ekspresyonunu destekler (127, 128). CD14-LPS-LBP kompleksi sinyalleri uyarır (129, 130). CD14'ün çözünebilir alt tipleri salınır ve bu haliyle genel dolaşımda tespit edilebilir (18, 131). CD14'e ait membrane-bound CD14 (mCD14) ve sCD14 olmak üzere iki alt tip vardır. sCD14 plazmada bulunur ve mCD14 düşüşü veya hücre salgılanmasıyla üretilir. sCD14, katepsinD ve plazma veya fagolizozomlarda bulunan diğer proteaz enzimleri tarafından bölünür ve presepsin olarak adlandırılan sCD14 alt tipini (sCD14-ST) 13 kDa'lık N-terminal fragmanları oluşturur. CD14-LPS-LBP kompleksi, katepsin D ile bir enzimatik işleme tabi tutulur. Presepsin, proteoliz ve ekzositoz sonucu genel dolaşıma salınır (şekil 4)(132).



Şekil 4. Presepsin üretim mekanizması (132)

Plazma presepsin seviyeleri, patojenlerin istilasına karşı aktifleştirilmiş doğal bağışıklık yanıtına bir gösterge olarak düşünülebilir. Presepsin salgılanmasının monosit_fagositozunun uyarılması sonucu olduğu gösterilmiştir (130, 133). Plazma presepsin düzeylerinin enfektif bir durumu olmayan sağlıklı bireylerde ölçülebilir olması, bakteriyel enfeksiyon gelişiminin erken aşamalarında artıyor olması ve

düzeylerinin doğal bağışıklık sistemine bağlı olması gerektiğini düşündürmektedir (130).

Presepsin sağlıklı olan bireylerin serumlarında çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Bakteriyel enfeksiyon geliştiğindeyse hastalığın şiddetine göre serumda presepsin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (19, 120). Presepsin, daha önce sepsisli hastalarda çalışılmış ve kan presepsin konsantrasyonunun sağlıklı bireylere kıyasla sepsis hastalarında daha fazla arttığını gösteren birçok sonuç elde edilmiştir (19).

2.4. Calprotectin

S100'ler kalsiyum bağlayıcı proteinler içinde en büyük alt grubu temsil eden düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. İnsan genomunda 20'den fazla üyeden oluşan bu süper aile, gen kümesi kromozom 1q21'de bulunur ve genomik analize dayalı olarak diğer memelilerde de benzer sayılar bulunmuştur (134). İlk olarak 1965 yılında Moore ve arkadaşları tarafından sığır beyin dokusundan izole edildiler ve "S100" olarak adlandırılan %100 doymuş amonyum sülfat çözeltisinde benzersiz bir çözünürlüğe sahip küçük asidik proteinleri temsil ediyorlar (135, 136). S100s proteinlerinin bir üyesi olan calprotectin, S100A8 ve S100A9 alt birimlerinden oluşan heterodimerik kalsiyum bağlayıcı bir proteindir (137). Çok çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilirler ve nötrofiller, monositler, keratinositler ve makrofajların erken farklılaşma durumları gibi miyeloid hücrelerde bol miktarda bulunurlar. Bu nedenle, S100A8 ve S100A9 miyeloid ile ilişkili protein olarak adlandırılır ve MRP-8 ve MRP-14 olarak da bilinir (138, 139). Ayrıca, S100A8 ve S100A9, kalsiyum bağlama özelliklerini yansıtan ve granülositlerde yüksek oranda aşırı eksprese edilen sırasıyla Calgranulin A ve Calgranulin B olarak gösterilir. S100A8 / S100A9, aktive edilmiş granülositler tarafından salınır ve inflamatuar süreçlerde yer alan sinyal yollarını tetikleyen ve hücre döngüsü ilerlemesi, hücre sağkalımı, proliferasyon, farklılaşma ve hücre göçü dahil olmak üzere çok sayıda hücresel süreçte kritik rol oynayan hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak sitokin benzeri bir şekilde hareket eder. Devam eden bir inflamasyon döngüsünün varlığında, plazma, sinoviyal sıvı ve idrarda calprotectin seviyeleri

yükselir (11-13). Bu nedenle, plazma ve çeşitli vücut sıvılarındaki calprotectin seviyeleri inflamasyonun bir belirteci olarak önerilmiştir (14).

2.5. Interlökin-6

IL-6 tipi sitokinler, uzun zincirli 4α-sarmal hematopoietik sitokin ailesine aittir. IL-6, 212 amino asitli bir sitokindir (14, 140-143). 22 ila 28 kDA arasında fosforile edilmiş ve değişken şekilde glikozile edilmiş bir proteindir (144). IL-6, birden fazla hücre tipini hedef alır ve sonucunda gelişen yanıtlar oldukça geniştir (145, 146). Bu yanıtlar genellikle proinflamatuar veya antiinflamatuar olarak sınıflandırılır. Bir inflamatuar uyarı, normal homeostatik cevabı etkileyerek çok sayıda sistemik değişikliğe neden olacak kadar şiddetli olduğunda akut faz yanıtı ortaya çıkarır (147). Özellikle, doku hasarı olduğunda lökositlerin, endotel hücrelerinin ve fibroblastların aktivasyonu sonucu lokal bir reaksiyonu tetikler. Bu aktivasyon ateş, lökositoz ve akut faz proteinlerinin salınımıyla karakterize sistemik bir tepkiyi tetikleyen sitokinlerin salınımına yol açar (147, 148). En az 40 plazma proteini bu şekilde sınıflandırılmıştır çünkü bunların düzeyleri inflamatuar bir uyarandan sonra en az %25 oranında değişmektedir (149). Bu plazma proteinlerinin düzeylerinin değişim hızı, inflamatuar uyaranın büyüklüğüyle doğru orantılıdır (147). Uyarılan proteinler arasında pıhtılaşma proteinleri, kompleman bileşenleri, antiproteazlar ve taşıma için kullanılan proteinler yer alır (149). IL-6'nın bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkileri vardır. Bağışıklık hücresi olgunlaşmasında önemli bir rol oynar. B hücreleri tarafından immünoglobulin üretimini ve T hücrelerinin farklılaşmasını indükler (150). IL-6'nın B hücreleri tarafından antikor üretimi için gerekli olduğuna inanılmasına rağmen, aktifleştirilmiş B hücrelerinin çoğalmasını etkilemez. IL-6, IL-2 üretimini ve IL-2 reseptör ekspresyonunu indükleyerek mitojenle uyarılan T hücrelerini aktive eder. T hücresi farklılaşmasını sitotoksik lenfositlere yönlendirmede IL-2 ile sinerjistik etki gösterir (142). IL-6 endotel hücrelerini aktive eder ve kemokin üretiminin yanı sıra adezyon molekülü 209 ekspresyonunu indükleyerek lökositlerin inflamasyon bölgelerine toplanmasına yol açar (151). IL-6'nın ek proinflamatuar etkileri arasında fosfolipaz A2 (PLA2) ekspresyonunun indüklenmesi yer alır (145). Buna karşılık, PLA2 eylemleri lökotrienler, prostaglandinler ve trombosit aktive edici faktör üretir. Trombosit aktive edici faktör ayrıca polimorfonükleer hücreleri hazırlamak için IL-6 ile sinerjistik

olarak etki eder (151). IL-6, monositlerde doku faktörü ekspresyonunu indükler; doku faktörünün faktör VIIa'ya bağlanması sonuçta trombin ve fibrin oluşumuna yol açar (152). IL-6 nöroendokrin sistemde önemli bir rol oynar. IL-6, hem merkezi olarak hem de adrenal bezde hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin "sağlam" bir uyarıcısıdır. Merkezi sinir sisteminden kortikotropin salgılatıcı faktör salınımını, hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon salınımını ve adrenal bezden kortizol salınımını uyarır (141, 153, 154). Tersine kortizol, IL-6 üretimini inhibe eder (141). IL-6, hepatik glikojen depolarından glikozu serbest bırakarak hiperglisemiyi indükler; IL-6'nın artan serum konsantrasyonları insülin direnciyle ilişkilidir. Tersine, hiperglisemi monositler tarafından IL-6 üretimini artırarak IL-6 serum konsantrasyonlarını artırır (155). Son olarak IL-6, hematopoietik kök hücrelerde çok soylu blast hücre koloni oluşumunu, G0'dan G1'e hücre döngüsü ilerlemesini, nöral hücrelerin farklılaşmasını ve keratinositlerin çoğalmasını uyarır (141, 142, 150). Bu sayısız eylemin bilgisi, IL-6'nın ameliyatta, travmada ve kritik hastalıklarda oynadığı çoklu rolü anlamak için gereklidir. Cerrahi hastalarda serum IL-6 konsantrasyonları cerrahi stresin büyüklüğüyle orantılı olarak artar (154, 156, 157). Benzer şekilde sepsiste IL-6 konsantrasyonları hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artar ve olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (158, 159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Bu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (BAPYB) tarafınca desteklenmiştir (Proje no: 13083, proje kodu: TTU-2023-13083) ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı (Tarih: 02.05.2023, toplantı no:3, karar no: 35) alınmıştır. Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı tarafından üçüncü basamak bir hastanenin acil servisinde prospektif olarak 03.05.2023- 01.01.2024 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun yürütülüp, çalışma prospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne karın ağrısı şikâyeti ile başvuran ve yapılan muayene ve tetkikler sonucunda AA tanısı konulan hastalardan, dahil edilme kriterlerine uyan hastalar alınmıştır. Aynı zamanda demografik özellikleri benzer olan gönüllü sağlıklı erişkinlerden kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışma Mayıs 2023 ve Ocak 2024 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne karın ağrısı şikâyeti ile başvuran ve yapılan muayene ve tetkikler sonucunda AA tanısı konulan hastalardan, dahil edilme kriterlerine uyan hastalar alınmıştır. "Ozer, O. F., Guler, E. M., Kocyigit, A. et all. (2018). Raftlin, presepsin levels and thiol-disulphide homeostasis in acute appendicitis: A pilot study. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association, 68(11), 1660-1665." makale referans alınarak AA ve kontroldeki presepsin değerleri sırası ile 6.49 ± 2.30, 5.00 ± 2.30 olduğu durumda gruplar arasındaki 1.5 birimlik bir farkın anlamlı olabilmesi için %80 güçte %95 güven düzeyinde her bir grupta 39 gönüllünün çalışmaya dahil edilmesi gerektiği

G*Power programı ile hesaplanmıştır (160). Kayıplar göz önünde bulundurulduğu zaman gruplarda 45 toplamda 90 gönüllünün çalışmaya alınması gerektiğine karar verilmiştir.

3.4. Hastaların Değerlendirilmesi

Acil servise karın ağrısı şikâyeti ile başvuran yapılan muayene ve tetkiklerin sonucunda AA tanısı alan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam veren hastaların vital bulguları, demografik verileri, fizik muayene bulguları, karın ağrısı başlangıç süresi, geliş Alvarado skorları, rutin olarak bakılan laboratuvar parametreleri (hemogram ve CRP), yapılan görüntüleme yöntemi ve görüntüleme bulguları bir forma kaydedilmiştir. Görüntüleme bulguları için hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri tarafından yapılan USG ve BT raporları alınmıştır.

Çalışmaya onam veren hastaların hastane otomasyon sisteminden (ENLİL) takibi yapılarak genel cerrahi servisinde yatış ve takibi sonrasında opere edilen ve histopatoloji sonucunda AA tanısı konulan hastalar dahil edilmiştir. Operasyon yapılmadan, yalnızca medikal tedavi ile izlenen hastalar ve patoloji sonucu AA olmayan hastalar sonrasında çalışmadan çıkarılmıştır**.**

Çalışmanın kontrol grubu çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam veren herhangi bir hastalığı, ilaç kullanımı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur.

Çalışmaya acil servise karın ağrısı nedeniyle başvuran ve AA tanısı alan erişkin hastalardan;

1. GKS (Glasgow koma skalası): 15, oryantasyon ve kooperasyonu tam olanlar
2. Yaşı 18-65 arasında olanlar
3. Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamı alınmış olanlar dahil edilmiştir.

Hastalardan;

1. Gebeler ve 18 yaş altındakiler,
2. Yaşı 65 üzerinde olanlar,
3. Bilinen malignitesi olanlar,
4. Kronik böbrek hastalığı olanlar,
5. Tanılı inflamatuvar barsak hastalığı olanlar,
6. Aktif başka bir enfeksiyonu olanlar,
7. Başvuru anında tanılı enfektif durum nedeniyle antibiyotik kullanımı olanlar,
8. AA tanısı ile opere edilen ancak histopatolojik olarak AA gözlenmeyenler,
9. Çalışma için onam vermeyenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5. Kanların Toplanması ve Analizi

Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından rutin biyokimya tetkikleri için alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dakika tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C'de, 4000 revolutions per minute(rpm)'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80˚C'de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum presepsin, IL-6 ve calprotectin düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Serum presepsin, IL-6 ve calprotectin düzeyleri ELISA yöntemiyle, "Human presepsin ELISA Kit" (Cat No: 201-12-7968, Sunred, China), Human IL-6 ELISA Kit" (Cat No: 201-12-0091, Sunred, China) ve Human Calprotectin ELISA Kit" (Cat No: 201-12-5461, Sunred, China) kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Presepsin, IL-6 ve calprotectin Elisa kitlerinin ölçüm aralığı sırası ile 40-10000 nanogram/litre (ng/L), 3-600 ng/L ve 0.15-40 ng/mL'dir. Kitlerin gün içi varyasyon katsayısı<10%, günlerarası varyasyon katsayısı ise <12% idi. Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan presepsin, IL-6 ve calprotectin'e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar

ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikroplate'lere serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu. Örneklerde bulunan presepsin, IL-6 ve calprotectin molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Presepsin, IL-6 ve calprotectin için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki presepsin, IL-6 ve calprotectin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm (nanometre) dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki presepsin, IL-6 ve calprotectin konsantrasyonları hesaplandı.

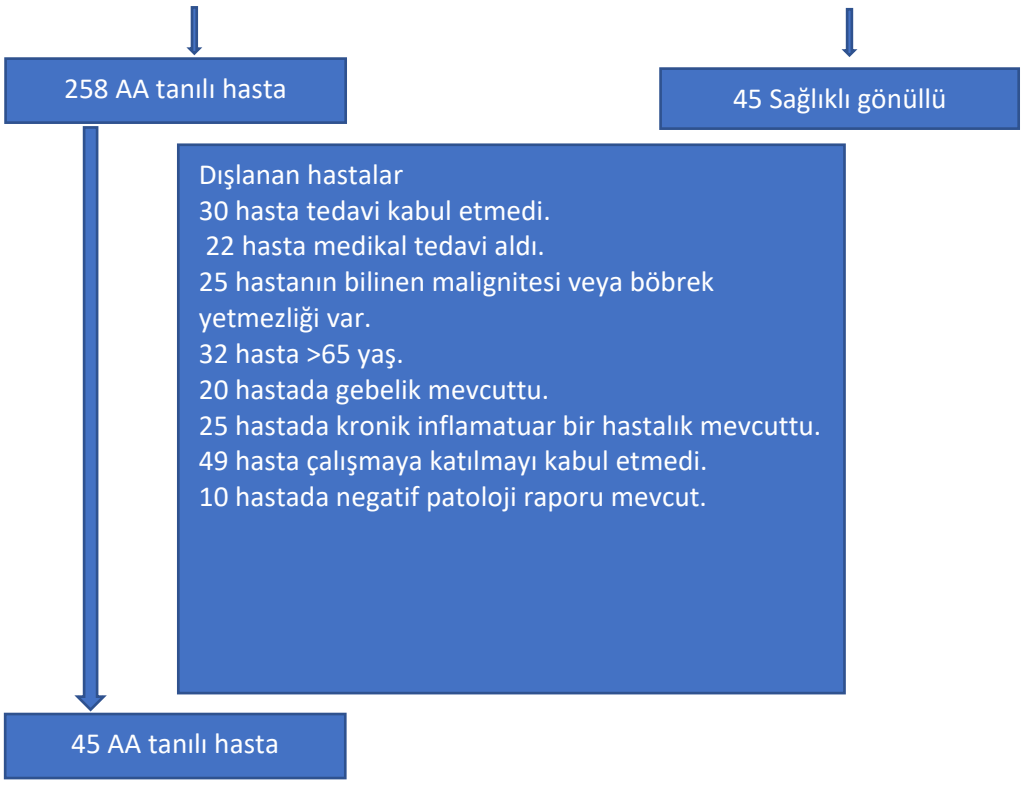
3.6. İstatiksel Analiz Yöntemi

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi, Kolmogorov Simirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca cut-off belirlemek için Youden-İndex kullanıldı. ROC analizi sonuçları duyarlılık ve özgüllük ile sunulmuştur.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

03.05.2023 tarihinden 01.01.2024 tarihine kadar Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Acil Servise karın ağrısıyla başvuran yapılan muayene ve tetkikler sonucunda AA tanısı konulan hastalar kayıt altına alındı. Bu tarihler arasında 258 AA tanılı hastamız oldu. Bu hastalardan 30 tanesi hastanede yatmayı kabul etmedi ve hastalar genel cerrahi kliniği veya acilden ayrıldı. 22 hasta AA tanısı ile yatırıldı ancak opere edilmeden müşahade sonrası taburcu edildi. 25 hastanın bilinen malignitesi veya böbrek yetmezliği mevcuttu. 32 hasta >65 yaş idi. 20 hastanın gebe olduğu belirlendi. 25 hastanın romatoid artrit, skleroderma, inflamatuar barsak hastalığı, kronik ürtiker gibi inflamatuar yanıtı etkileyen hastalıkları vardı. 49 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Dahil edilme kriterlerinin karşılayan ve yazılı onam veren hastalardan yatışı yapılmadan önce bir tüp biyokimya tüpü alınarak belirlenen şartlarda buzdolabında saklanmıştır. Hastaların patoloji sonuçları hastane otomasyon sisteminden takip edilmiştir. 10 hastanın histopatoloji sonucu normal idi ve çalışma dışı bırakıldı. Kriterleri karşılayan 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca acil serviste hasta yakını olarak bulunan çalışmadaki dışlama kriterlerini taşımayan ve yazılı onam veren sağlıklı gönüllülerden 45 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışmada alınan hasta ve gönüllü sayısı

Her iki grupta da 17 kadın (%37.8) 28 erkek (%62.2) cinsiyette kişi vardır (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların cinsiyet dağılımı

Grup	Hasta(N=45)	Kontrol(N=45)	Ki-Kare	P
Kadın	17(%37,80)	17(%37,80)	0,000	1,000
Erkek	28(%62,20)	28(%62,20)		

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 38±13 (yıl) iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 36 ±11 (yıl) idi. Her iki grubun yaşları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,480) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların yaş dağılımı

Yaş	Mean	Median	Min-Max±Standart Deviasyon(SD)	Z	P
Hasta	38	36	18-65±13	-0,707	0,480
Kontrol	36	32	21-65±11		

Hastaların acil servis başvurusunda vitallerinde sistolik kan basıncı ortalama 125,93 milimetre cıva (mmHg), diyastolik kan basıncı 73,02 mmHg, ortalama nabız 87,51/dakika (dk) iken ortalama ateş 36.78 ℃'dir. Hastaların ağrı başlangıcından acil servise başvurusuna kadar geçen süre ortalama 35.27 ±49.09 saatti [minimum(min)-maximum(max) 2-240 saat]. Hastaların acil servis başvurusunda bakılan alvarado skoru ortalama 7 ±2 idi (min-max 3-10) (Tablo 4). 33 hastanın alvarado skoru ≥7 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Hastaların vital bulguları, ağrı süresi ve alvarado skoru

	Mean	Min-Max±SD	Median
Sistolik kan basıncı(mmHg)	125,93	105-170±13,16	125
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	73,02	50-90±9,02	70
Nabız(dk)	87,51	53-116±14,35	90
Ateş	36,78	36,10-38,90±0,58	36,70
Ağrı süresi(saat)	35,27	2-240±49,09	15,00
Alvarado skoru	7	3-10±2	8

Hastaların başvurusunda bakılan WBC (referans aralığı 3,9-10,810^3/L) değeri ortalama 14.00 ± 3.60(10^3/L) idi (min-max 7,60-22,01). Hastaların nötrofil yüzdesi (referans aralığı %40-71) ortalama %79,71 ±9,04 idi (min-max 57,50-92,40). Hastaların acil servis başvurusunda bakılan CRP [referans aralığı 0-5 miligram/litre (mg/L)] değeri ortalama 48,76 ±56,39 mg/L idi (min-max 1,15-209,40) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların rutin laboratuvar parametreleri

Laboratuvar	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
WBC (3,9-10,8 10^3/L)	14,00	3,60	12,94	7,60	22,01
Nötrofil Yüzdesi (%40-71)	79,71	9,04	82,50	57,50	92,40
CRP (0-5 mg/L)	48,76	56,39	22,20	1,15	209,40

Hastaların tamamında acil servis başvurusunda fizik muayenesinde batında hassasiyet mevcutttu. 37 hastada (%82.2) fizik muayenede defans varken, 25 hastanın (%55.6) rebound mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların batın muayene bulguları

Fizik muayene	Sayı (N=45)	Oran (%)
Hassasiyet	45	%100
Defans	37	%82.2
Rebound	25	%55.6

18 hastaya (%40) acil servis başvurusunda USG çekimi yapılmışken; hastaların 11'inde (%61.1) bakılan USG tanısal olmuştur. USG çekilen hastaların 2'sinde perforasyon düşündüren görünüm mevcutken, 1'inde apse görünümü mevcuttu.

39 hastaya (%86.7) acil servis başvurusunda BT görüntülemesi yapılmışken; hastaların 36'sında (%92.3) BT çekimi tanısal olmuştur. BT çekilen hastaların 6'sında (%15.4) perforasyon ve fekaloid görünümü mevcuttu.

Hastalar histopatoloji sonuçlarına göre komplike olanlar ve olmayanlar olanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Gangrenöz apandisit, perfore apandisit ve apse hali bulunan

hastalar komplike olarak değerlendirilmiştir. 30 hastada (%66.7) komplike olmayan AA mevcut iken 15 hastada (%33.3) komplike AA hali mevcuttu. Komplike apandisit olan 5 hastanın (%11.1) patoloji raporunda perfore apandisit hali mevcuttu. Yine histopatoloji sonuçlarında 16 hastada (%35.6) fekaloid görünümü mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların histopatoloji sonuçları

Histopatoloji	Sayı(n=45)	Oran (%)
Komplike olmayan AA	30	%66.7
Komplike AA	15	%33.3
Perforasyon varlığı	5	%11.1
Fekaloid varlığı	16	%35.6

Histopatoloji sonuçlarına göre komplike olan ve olmayan hastalar arasında acil servise başvurusundaki ağrı süresi, alvarado skoru, WBC değeri, nötrofil yüzdesi, CRP değeri arasında ilişki analizi yapıldı (Tablo 8).

Histopatoloji sonuçlarına göre komplike olmayan hastaların ağrı başladıktan sonra acil servise başvuru süresi ortalama 26,30±36,44 saat iken, komplike olan hastaların ise ortalama 53,20 ±65,62 saatti. Komplike olan hastaların ağrı başladıktan sonra acil servise başvuru süresi komplike olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,039) (Tablo 8).

Histopatoloji sonuçlarına göre komplike olmayan hastaların acil servise başvurusunda bakılan WBC değeri ortalama 13,03±3,48 10^3/L iken, komplike olan hastaların ise ortalama 15,95±3,08 10^3/L idi. Komplike olan hastaların acil servise başvurusunda bakılan WBC değeri komplike olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,010) (Tablo 8).

Histopatoloji sonuçlarına göre komplike olmayan hastaların acil servise başvurusunda bakılan nötrofil yüzdesi ortalama %78,73±9,03 iken, komplike olan hastaların ise ortalama %81,68±9,03 iken Komplike olan hastaların acil servise

başvurusunda bakılan nötrofil yüzdesiyle komplike olmayan hastaların nötrofil yüzdesi arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,238) (Tablo 8).

Histopatoloji sonuçlarına göre komplike olmayan hastaların acil servise başvurusunda bakılan CRP değeri ortalama 48,63±58,29 mg/L iken, komplike olan hastaların ise ortalama 49,00±54,37 mg/L idi. Komplike olan hastaların acil servise başvurusunda bakılan CRP değeriyle komplike olmayan hastaların CRP değeri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,885) (Tablo 8).

Histopatoloji sonuçlarına göre komplike olmayan hastaların acil servise başvurusunda hesaplanan alvarado skoru ortalama 7,07±1,44 iken, komplike olan hastaların ise ortalama 8,27 ±1,44 idi. Komplike olan hastaların acil servise başvurusunda hesaplanan alvarado skoru komplike olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,011) (Tablo 8).

Tablo 8. Komplike olan ve komplike olmayan gruplar arasında ağrı süresi, WBC, nötrofil yüzdesi, CRP ve alvarado skoru arasındaki ilişki analizi

	Komplike olmayan AA			**Komplike AA**				
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	t,Z	p
Ağrı süresi(saat)	26,30	36,44	12,00	53,20	65,62	30,00	-2,066	0,039
WBC (3.9-10.8 10^3/L)	13,03	3,48	11,97	15,95	3,08	16,87	-2,576	0,010
Nötrofil (%40-71)	78,73	9,03	81,30	81,68	9,03	84,30	-1,180	0,238
CRP (0-5 mg/L)	48,63	58,29	23,21	49,00	54,37	22,20	-0,144	0,885
Alvarado skoru	7,07	1,44	7,50	8,27	1,44	9,00	-2,558	0,011

Hasta grubunda bakılan presepsin değerinin ortalama değeri 196,75±146,97 ng/L iken (min-max 49,56-632,42), sağlıklı kontrol grubunda bakılan presepsin değeri ortalama 58,11±21,02 ng/L (min-max 40,01-128,36) idi. Hasta grubunda presepsin değeri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,000) (Tablo 9).

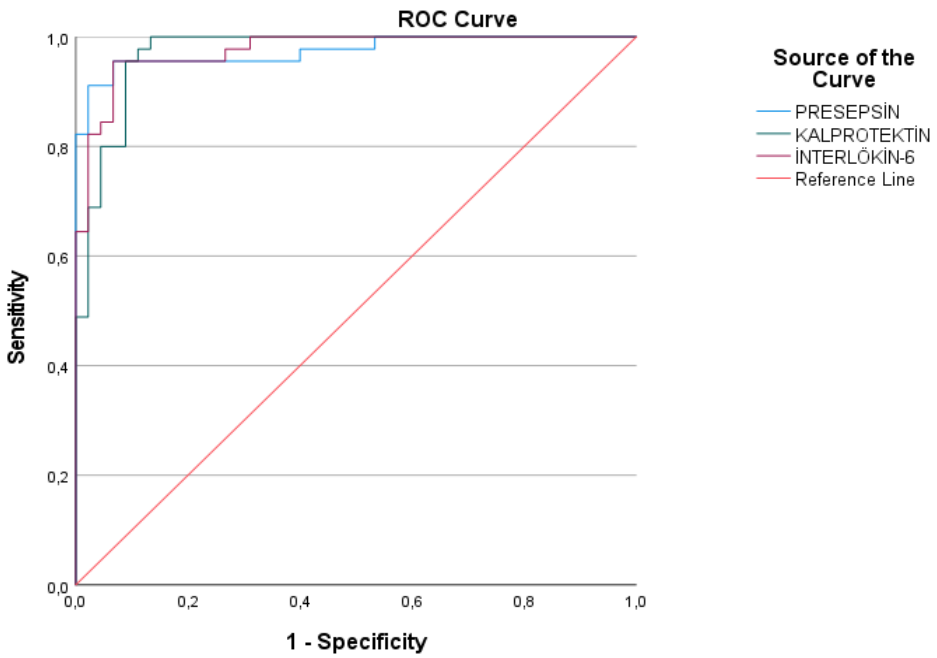
Hasta grubunda bakılan calprotectin değerinin ortalama değeri 14,92±9,02 ng/mL iken (min-max 7,08-39,23) sağlıklı kontrol grubunda bakılan calprotectin değeri ortalama 4,08±2,43 ng/mL (min-max 0,17-11,28) idi. Hasta grubunda calprotectin değeri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,000) (Tablo 9).

Hasta grubunda bakılan IL-6 değerinin ortalama değeri 154,30±103,98 ng/L iken (min-max 38,96-508,64) sağlıklı kontrol grubunda bakılan IL-6 değeri ortalama 37,93±20,67 ng/L (min-max 20,12-107,24) idi. Hasta grubunda IL-6 değeri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,000) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeyleri ve ilişki analizi

	Hasta				**Kontrol**					
Biyobelirteç	Mean	Median	Min.	Max.	Mean	Median	Min.	Max.	Z	**p**
Presepsin	196,75	137,14	49,56	632,42	58,11	51,62	40,01	128,36	-7,751	0,000
Calprotectin	14,92	11,22	7,08	39,23	4,08	3,75	0,17	11,28	-7,703	0,000
IL-6	154,30	116,02	38,96	508,64	37,93	31,30	20,12	107,24	-7,759	0,000

Bakılan biyobelirteçlerin düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmesi üzerine ROC analizi kullanılarak bu biyobelirteçlerin cut-off değerleri ile sensitivite ve spesifite düzeyleri araştırılmıştır (Şekil 5).



Şekil 6. Presepsin, Calprotectin ve IL-6 'nın ROC analiz grafiği

Yapılan ROC analizi sonucunda presepsin değeri için cut-off değerinin 106,133 ve üzeri odluğu görülmüş, %95 oranında sensitif, %93 oranında spesifik olarak bulunmuştur. ROC eğrisinin alt kısmında kalan alan 0,974 'dir. Presepsinine ait cut-off değer ile AA varlığı arasından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001) (Tablo 10).

Yapılan ROC analizi sonucunda calprotectin değeri için cut-off değerinin 7,626 ng/mL ve üzeri olduğu görülmüş, %95 oranında sensitif, %91 oranında spesifik olarak bulunmuştur. ROC eğrisinin alt kısmında kalan alan 0,971 'dir. Calprotectine ait cut-off değer ile AA varlığı arasından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001) (Tablo 10).

Yapılan ROC analizi sonucunda IL-6 değeri için cut-off değerinin 80,371 ve üzeri olduğu görülmüş, %95 oranında sensitif, %93 oranında spesifik olarak bulunmuştur. ROC eğrisinin alt kısmında kalan alan 0,975 'dir. IL-6 'ya ait cut-off değer ile AA varlığı arasından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001) (Tablo 10).

Tablo 10. Presepsin, Calprotectin ve IL-6'nın ROC analizi

	Area Under the Curve (ROC)					
	Area ± Std. Error	95% CI for Area (Lower - Upper)	Cut-off	Sensitivity	Specificity	p
Presepsin	0,974 ± 0,016	0,944 - 1,00	106,133	0,956	0,933	<0,001
Calprotectin	0,971 ± 0,015	0,941 - 1,00	7,626	0,956	0,911	<0,001
IL-6	0,975 ± 0,013	0,949 - 1,00	80,371	0,956	0,933	<0,001

Hastaların hastaneye başvurusunda hesaplanan alvarado skorları <7 ve ≥7 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara yapılan radyolojik görüntüleme yöntemleri ve alvarado skorları ile presepsin, calprotectin ve IL-6 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hasta grubunda yapılan USG görüntülemesinde tanısal olan hastalarla tanısal olmayan hastalar arasında bakılan presepsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,221) (Tablo 11).

Hasta grubunda yapılan BT görüntülemesinde tanısal olan hastalarla tanısal olmayan hastalar arasında bakılan presepsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,857) (Tablo 11).

Hastaların acil servis başvurusundaki alvarado skoru ≥7 olan hastalar ile skoru <7 olan hastaların bakılan presepsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,700) (Tablo 11).

Tablo 11. Presepsinin USG, BT ve alvarado skoruyla korelasyonu

		Presepsin				
		Mean	SD	Median	Z	p
USG **Tanısal:1** **Tanısal değil:2**	1	299,49	225,17	204,96	-1,223	0,221
	2	204,07	125,99	133,03		
BT **Tanısal:1** **Tanısal değil:2**	1	180,81	125,50	135,43	-0,180	0,857
	2	148,19	22,70	154,58		
Alvarado skoru	<7	207,05	154,04	134,66	-0,385	0,700
	≥7	193,00	146,59	138,51		

Hasta grubunda yapılan USG görüntülemesinde tanısal olan hastalarla tanısal olmayan hastalar arasında bakılan calprotectin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,258) (Tablo 12).

Hasta grubunda yapılan BT görüntülemesinde tanısal olan hastalarla tanısal olmayan hastalar arasında bakılan calprotectin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,700) (Tablo 12).

Hastaların acil servis başvurusundaki alvarado skoru ≥7 olan hastalar ile skoru <7 olan hastaların bakılan calprotectin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,837) (Tablo 12).

Tablo 12. Calprotectinin USG, BT ve alvarado skoruyla korelasyonu

		Calprotectin				
		Mean	SD	Median	Z	p
USG **Tanısal:1** **Tanısal değil:2**	1	20,77	12,04	16,63	-1,132	0,258
	2	16,64	11,43	11,22		
BT **Tanısal:1** **Tanısal değil:2**	1	13,98	8,09	11,20	-0,385	0,700
	2	12,85	6,40	10,93		
Alvarado skoru	<7	15,50	9,99	11,17	-0,205	0,837
	≥7	14,71	8,80	11,63		

Hasta grubunda yapılan USG görüntülemesinde tanısal olan hastalarla tanısal olmayan hastalar arasında bakılan IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,441) (Tablo 13).

Hasta grubunda yapılan USG görüntülemesinde tanısal olan hastalarla tanısal olmayan hastalar arasında bakılan IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,700) (Tablo 13).

Hastaların acil servis başvurusundaki alvarado skoru ≥7 olan hastalar ile skoru <7 olan hastaların bakılan IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,758) (Tablo 13).

Tablo 13. IL-6'nın USG, BT ve alvarado skoruyla korelasyonu

		IL-6				
		Mean	SD	Median	Z	p
USG **Tanısal:1** **Tanısal değil:2**	1	238,03	161,03	182,25	-0,770	0,441
	2	166,33	93,77	147,29		
BT **Tanısal:1** **Tanısal değil:2**	1	143,48	87,31	113,53	-0,385	0,700
	2	111,76	24,54	109,53		
Alvarado skoru	<7	167,08	104,45	116,30	-0,308	0,758
	≥7	149,65	105,03	116,02		

Komplike olan hastaların presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeyleriyle komplike olmayan hastaların düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,493, p=0,202, p=0,448) (Tablo 14).

Tablo 14. Komplike olan AA ve komplike olmayan AA grupları arasında presepsin, calprotectin ve IL-6 ilişkisi

	Komplike olmayan AA			**Komplike AA**			**Z**	**p**
	mean	SD	median	mean	SD	median		
Presepsin	179,57	133,46	136,45	231,11	170,56	138,51	-0,686	0,493
Calprotectin	13,66	8,19	11,19	17,44	10,32	11,63	-1,276	0,202
IL-6	142,72	92,74	114,77	177,44	123,70	121,75	-0,759	0,448

Hastalara ait verilerle spearman's rho analizi kullanılarak istatistiksel korelasyon analizi yapıldı.

Hastaların acil servise başvuru süresiyle bakılan presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (sırasıyla p=0,738, p=0,800, p=0,681) (Tablo 15).

Hastaların alvarado skorlarıyla bakılan presepsin, calprotectin ve IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (sırasıyla p=0,878, p=0,805, p=0,668) (Tablo 15).

Hastaların başvurusunda bakılan WBC değeri, nötrofil yüzdesi ve CRP değerlerinin presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeyleri ile yapılan korelasyonunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Acil servise başvuruda bakılan ağrı süresi, alvarado skoru, WBC, nötrofil yüzdesi ve CRP ile presepsin, calprotectin, IL-6 arasında korelasyon analizi

		Presepsin	**Calprotectin**	**IL-6**
Ağrı süresi	R	-0,051	0,039	-0,063
	P	0,738	0,800	0,681
	N	45	45	45
Alvarado skoru	R	-0,024	0,038	-0,066
	P	0,878	0,805	0,668
	N	45	45	45
Wbc	R	-0,078	-0,101	-0,065
	P	0,612	0,509	0,671
	N	45	45	45
Nötrofil yüzdesi	R	0,105	-0,001	0,098
	P	0,493	0,995	0,521
	N	45	45	45
CRP	R	-0,084	0,053	-0,106
	P	0,584	0,728	0,488
	N	45	45	45

5. TARTIŞMA

Karın ağrısı oluşturan patolojiler içinde AA tüm yaş gruplarında en sık akut batın nedeni olarak görülmeye devam etmektedir (1). Genç yetişkin bireylerde, özellikle 10 ve 30 yaşlar arası dönemde daha sık görülmekle beraber tüm popülasyonu oluşturan bireylerin tamamının yaklaşık %7'sine yaşamlarında bir dönemde AA tanısı konulmakta ve bu nedenle cerrahi tedavi yapılmaktadır (2, 3). AA en sık olarak ikinci ve üçüncü dekatlarda ortaya çıkar ve görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Erkeklerde görülme sıklığı yüzde 8,6 ve kadınlarda ise bu oran yüzde 6,7'dir (erkek-kadın oranı 1,4:1) (3, 38).

Bizim çalışmamıza dahil edilen 45 hastanın yaş ortalaması 38(±13) erkek kadın oranı 28/17 (1,64) idi. Literatürde AA ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma olmakla beraber bu çalışmalarda yaş dağılımı ve cinsiyet oranlarının benzer oranlarda olduğu sıklıkla belirtilmiştir. Ünsal ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı 139 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalaması 36,15 (±11,7), erkek/kadın oranı 77/62 (1,24) idi (161). Yine Yamashita ve arkadaşları tarafından 2016 yılında Japonya'da yapılan 63 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalaması 48±18 erkek kadın oranı 39/24 (1,62) idi (162). Khan ve arkadaşlarının 2023 yılında Pakistan'da yaptığı 99 hastadan oluşan bir çalışmada ise yaş ortalaması 23,81 ± 10,35 yıl, erkek-kadın oranı 58/41(1,41:1)idi (163). Çalışmamızda erkek kadın oranı ve hastaların yaş ortalaması literatürle benzer şekildedir. Yamashita ve Khan'ın yaptıkları çalışmalarda yaş ortalamasındaki farklılıklar coğrafi olarak farklı bölgeler olmasından kaynaklanabilir.

Karın ağrısı, bulantı kusma gibi semptomlar başladıktan sonra acil servise başvuru süresi hastalar için oldukça değişken olabilmektedir. Başvuru süresi uzadıkça AA hali olan hastalarda perforasyon gibi komplikasyonların gelişme olasılığı da artmaktadır. Çalışmamızda hastaların ağrı başladıktan sonra acil servise başvurma süresine baktığımızda komplike olmayan hastaların başvuru süresi ortalama 26,30±36,44 saat iken, komplike olan hastaların başvuru süresi ise ortalama 53,20 ±65,62 saat idi. Her iki grubun ağrı başladıktan sonra acil servise başvuru süresindeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. 2011 yılında Güney Afrika'da Nshuti ve arkadaşlarının 146 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada semptomlar başladıktan

sonra hastaneye başvuru süresinin artmasıyla komplike AA gelişimi arasında çalışmamızla benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (164). Tayvan da Lin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada komplike AA gelişen hastalarda hastaneye başvurana kadar olan ağrı süresinin yine çalışmamızla benzer şekilde anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (165).

AA hali bulunan hastalarda tanı ve tedavide gecikme olmasıyla beraber apendiksin nekroz, apse ve perforasyon gelişerek komplike olma olasılığı artmaktadır. Komplike olmuş AA hastalarında mortalite ve morbidite oranları artmaktadır. Bu nedenle AA hastalarını erken dönemde tanımak, komplike olan ve olmayan AA olarak ayırt etmek önemlidir. AA tanısı koymak için çoğu hastanede WBC, CRP rutin olarak kullanılan parametreler arasında yer almaktadır. AA tanısında rutin laboratuvar parametrelerinden WBC, nötrofil yüzdesi ve CRP değerlerinin kullanımına yönelik duyarlılık ve özgüllük belirtilen birçok çalışma bulunmaktadır (166-168). Komplike olan hastaların ayırımı için hem yetişkin hastalara hem de pediatrik hastalara yönelik WBC, CRP ve nötrofil yüzdesinin kullanıldığı çalışmalar da literatürde yer almaktadır (169-172). Bu çalışmalardan bazıları AA tanısında WBC'yi anlamlı bulurken bir diğer kısmı CRP'yi anlamlı bulmuştur. Çetinkaya ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladığı retrospektif bir çalışmada komplike olan AA hastalarında nötrofil yüzdesi ve CRP değerinin komplike olmayan AA hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (173). Shin ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı retrospektif çalışmada komplike olan ve olmayan AA hastalarının WBC ve CRP değerleri incelendiğinde WBC değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken CRP değerleri komplike olan AA hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (174). Aydın ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı bir çalışmada komplike AA olan grupta WBC ve CRP değeri anlamlı olarak yüksekti (169). Uludağ ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı 5 yıllık retrospektif çalışmada komplike olan AA hastalarında WBC değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmezken, CRP değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (175). Çalışmamızda ise komplike olan hastaların WBC, CRP değerleri ve nötrofil yüzdesi değeri komplike olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. Her iki grubun WBC değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Grupların nötrofil yüzdesi ve CRP değeri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Birçok çalışmada ve çalışmamızda elde edilen çeşitli sonuçlar rutin bakılan laboratuvar parametrelerinin (WBC, nötrofil yüzdesi ve CRP) tek başına kullanımının acil serviste AA tanısı koymakta uygun olmadığını ve komplike hastaları tanımada yeterli olmadığını göstermektedir. WBC, CRP, nötrofil yüzdeleri hakkında yapılan çalışmalardaki farklılıklar nedeniyle yeni tanısal biyobelirteçlere ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Bu nedenle bizde çalışmamızda enfeksiyonların tespitinde kullanılmak üzere değerlendirilen yeni bir biyobelirteç olan presepsinin, inflamasyon varlığında yükseldiği gösterilen calprotectinin ve inflamatuvar bir sitokin olan IL-6 'nın acil serviste AA tanısı koymada değerini araştırdık.

Presepsin, son on yılda ortaya çıkan ve enfeksiyonların tespiti için kullanılan, erken bir gösterge olarak tanımlanmış immünolojik bir biyolojik belirteçtir (16). Biz çalışmamızda AA'da gelişen inflamatuar ve enfektif süreçlerde presepsinin tanısal olarak değerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda hastalarımızda presepsin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğunu gözlemledik. Patoloji sonuçlarına göre komplike olan ve komplike olmayan olarak ayırdığımız hasta grupları arasında yaptığımız istatistiksel değerlendirmede ise presepsin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Yapılan ROC analizi sonucunda çalışmamızda AA hastalarını belirlemede presepsinin duyarlılık oranı %95,6, özgüllük oranı %93,3 olarak belirledik. Özer ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı, 65 hasta ve 65 kontrol olmak üzere 130 kişinin dahil edildiği çalışmada; hastalarda presepsin, beyaz kan sayımı, C-reaktif protein ve düzeyleri çalışmamızla benzer şekilde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yine çalışmamızla benzer şekilde perfore olan ve olmayan hastalar arasında presepsin düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulamamışlardır. Özer ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak presepsin için duyarlılık ve özgüllük analizi ise yapmamıştır (160). Hastalarda tanı koymak amacıyla kullanılması düşünülen bir biyobelirteç için duyarlılık ve özgüllük oranı bakılması gerektiği düşüncesi ile biz çalışmamızda presepsinin AA tanısındaki duyarlılık ve özgüllük oranını da değerlendirdik. Seçilmiş ve arkadaşları ise 2022 yılında pediatrik hasta grubunda AA tanısı için presepsinin tanısal değerini incelemiştir. Hasta grubunda 94 hasta, kontrol grubunda ise 102 sağlıklı gönüllünün yer aldığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak grupların presepsin düzeyleri arasında anlamlı bir

fark bulamamışladır. Perfore olan ve olmayan apandisit grupları arasında da presepsin düzeylerini değerlendirmiş olup bu gruplar arasında da presepsin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (176). Bizim çalışmamıza göre oluşan bu farklılık pediatrik hasta popülasyonu olması sebebiyle olmuş olabilir. Binboğa ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları 120 hasta 30 kontrol grubunu içeren çalışmada komplike apandisiti olan hastalarda presepsinin tanısal değerini araştırmışlardır. Komplike olan AA hastalarında presepsin değerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Presepsinin komplike AA tanısı için duyarlılık oranı %92, özgüllük oranı %98 bulunmuştur (177).

Taşar ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı pediatrik hastalarda yaptığı 41 hasta ve 47 kontrol grubu içeren çalışmada AA hastalarında presepsin ve IL-6 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu çalışmada yapılan ROC analizi sonucunda AA tanısında presepsin için duyarlılık oranı %97,56 ve özgüllük oranı %100 olarak değerlendirilmiştir. AA tanısında IL-6 için ise duyarlılık oranı %97,56 ve özgüllük oranı %90,32 idi (178).

Presepsinin AA tanısında kullanımına yönelik çok sayıda çalışma olmamasına rağmen yapılan çalışmalarda çoğunlukla presepsinin tanısal olarak anlamlı olduğunu ve AA tanısı için acil serviste kullanılabileceğini gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak presepsin değerleri AA hastalarında kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak yapılan bu çalışmalar acil serviste AA kesin tanısı için presepsinin tek başına kullanımı konusunda yetersizdir. Bu nedenle çalışmamızda presepsin değerleri ile diğer inflamatuvar parametreleri değerlendirdik. Bununla beraber presepsinin bu çalışmalar ışığında AA tanısında kullanımını değerlendirmek üzere daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Plazma calprotectinini inflamatuvar bir biyobelirteç olması nedeniyle son yıllarda dikkat çekmektedir. İnflamatuvar durumlarda artışı literatürde yerini almıştır. Ancak inflamatuar bir durum olan AA durumunda calprotectinin değeri ilk olarak fekal calprotectin ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Apendikste meydana gelen inflamasyon sonucunda barsak lümeninde artan calprotectin düzeyleri dışkıda

calprotectin düzeylerinin artmasına neden olmuştur. Ancak fekal calprotectin bakmak AA tanılı hastalarda zaman kaybettirici olacaktır. Ayrıca hastalar acil serviste fekal örnek veremeyebilir. Bu nedenle fekal calprotectin değeri bakmanın acil servis pratiği için uygun olmadığı kanaatindeyiz. Ayrıca daha önce Yui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamasyon ya da sitotoksisite durumunda bu bölgelerden göçen lökositlerin plazmada calprotectin düzeyini arttırdığı belirtilmişti (179). Bu nedenle plazma calprotectin düzeylerinin değerlendirildiği yeni çalışmalara ağırlık verilmiştir. Biz de çalışmamızda plazma calprotectin düzeyini değerlendirdiğimizde calprotectinin hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek düzeyde olduğunu bulduk. Yapılan ROC analizinde cut-off değeri 7,626 ng/mL alındığında calprotectin değerinin AA tanısı için duyarlılık oranını %95,6 özgüllük oranını ise %91,1 olarak belirledik. Oranların oldukça yüksek olmasına bağlı olarak AA tanısında calprotectin ölçümü değerli olabilir kanaatindeyiz. Ancak çalışmamızda bir diğer çıktı olarak komplike olan ve komplike olmayan hasta grubu arasında calprotectin değerlerini değerlendirdik. Her iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. Bu nedenle calprotectin değerleri AA tanısı koymada kullanılabilse bile komplike AA vakalarını ayırt etmek için kullanılması uygun olmayacaktır.

Çikot ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı 89 AA hastası ve nonspesifik karın ağrısı olan 30 hastanın kontrol grubunu oluşturduğu çalışmasında da benzer şekilde calprotectin düzeyinin AA hastası olan grupta daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Calprotectinin AA tanısı için duyarlılık oranı %98, özgüllük oranı %88 olarak bulunmuştur. Komplike olan ve olmayan hastalar arasında WBC, CRP ve calprotektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediklerinde ise komplike olan grupta WBC değeri için anlamlı bir fark saptanmazken, CRP ve calprotektin değerinin anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (180). Çikot ve arkadaşlarının kontrol grubu olarak nonspesifik karın ağrısı olan hastaları almasına rağmen calprotectin değerini AA grubunda daha yüksek bulmaları çalışmaya aldıkları AA hasta sayısının fazla olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu çalışmada perfore olan hasta sayısı oransal olarak bizim çalışmamızdakinden daha yüksektir. Tüm bu nedenler sonucunda biz komplike AA hastalarını ayırt etmede calprotectin düzeylerini anlamsız bulmuş olabiliriz. Thuijls ve arkadaşlarının 2011 yılında 51 AA hastası ve 27 sağlıklı

gönüllüden oluşan prospektif bir çalışma yayınlamışlardır. Calprotectini nispeten basit ve düşük maliyetli enzim bağlantılı immünosorbent analizleri kullanılarak plazmada tespit edilebilir bulduklarını belirterek çalışmalarında AA tanısı koymada calprotectin düzeyini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada AA hastaların bakılan calprotectin düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Elde ettikleri sonuca muhtemelen çalışmaya dahil ettikleri hasta sayısının az olması nedeniyle tam anlamı ile güvenemeseler dahi geleneksel WBC ve CRP belirteçlerine ek bilgi vererek onları AA tanısı için potansiyel yeni belirteçler haline getirdiğini belirtmişlerdir (181). Bealer ve arkadaşları 2010 yılında çok merkezli pediatrik ve yetişkin yaş gruplarını içeren 181 hastadan oluşan prospektif çalışma yapmışlardır. AA tanılı hasta oranı %22.7 idi. AA hastaları ile AA olmayanlar arasında yaptıkları analizde calprotectinin alt grupları olan S100A8/A9 değerleri için %93 duyarlılık, %54 özgüllük ve pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri ile %39 ve %96 olarak bildirmişlerdir. Pozitif ve negatif prediktif değerlerini yeterince güvenilir bulamamışlardır. Bunun nedeninin ise çalışma grubunun az sayıda hasta içermesinden kaynaklandığını savunmuşlardır (182).

AA oluşumda ana etiyolojinin kapalı apendiks lümeninde artan inflamatuar süreç ve bakteriyel enfeksiyon olduğu kabul edilir. IL- 6 bakteriyel endotoksemi sonucunda oluşacak akut faz tepkisini indükleyerek etki ettiği için AA tanısı koymaya yardımcı olabilecek bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. IL-6 düzeylerinin AA tanısı için çalışmamızdaki sonuçlarına baktığımızda hasta grubunda Il-6 sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk. Yapılan ROC analizinde IL-6'nın AA tanısı için %95,6 oranında sensitif, %93,3 oranında spesifik olduğunu belirledik. Komplike olan ve olmayan grup arasındaki IL-6 değerlerine baktığımızda ise anlamlı bir fark bulamadık. Elliver ve arkadaşları 2024 yılında yayınladıkları pediatrik hasta grubunu içeren yaklaşık 3 yıllık bir süreyi kapsayan prospektif çalışmalarında nonspesifik karın ağrısı olan çocuklar ile AA tanılı çocuk hastaları kıyaslamıştır. Bu çalışmada AA tanılı hastalar komplike olan ve komplike olmayan olarak da ayrıca gruplanmıştır. Komplike AA tanısı için inceledikleri IL-6 ve CRP'nin komplike olmayan AA hastalarına göre hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (183). Komplike olan hastalarda yükselen IL-6 ve CRP

düzeyleri bizim çalışmamızdan farklıdır. Montero ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları 205 pediatrik hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada komplike AA hastalarında IL-6 ve CRP değerlerinin komplike olmayan AA hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (184). Binboğa ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yayınlanan ve 120 kişiyi içeren çalışmada (20 kişi kontrol grubu) WBC, CRP ve IL-6 değerlerinin komplike AA hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (185) . Çalışmamızda IL-6 tanısal olarak anlamlı olsa da komplike hastaları öngörmede anlamsız bulunmuştur. Çalışmamızda komplike AA vakalarında IL-6 değerleri komplike olmayan vakalara göre daha yüksekti. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni bizim çalışmamıza dahil edilen komplike olmuş vakaların diğer çalışmalara nazaran daha erken hastaneye baş vurmuş olması olabilir. Ayrıca hasta sayımızın az olması da bu sonuca neden olmuş olabilir.

Hastalar AA ön tanısıyla acil serviste değerlendirildiğinde tanıya yönelik en sık kullanılan yöntemler USG ve BT'dir. USG' nin uygulayıcı bağımlı olması, hasta uyumu gerektirmesi ve yine hastanın diğer batın içi organlardan etkilenebilmesi nedeniyle USG çoğu zaman kesin tanı koydurmamaktadır. BT daha yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle AA ön tanısıyla değerlendirilen hastalarda sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaktadır. BT'nin de her acil serviste bulunmayışı, radyasyon ve kontrast maruziyeti gerektirmesi nedeniyle tanıda kullanımı kısıtlı olabilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın %40'ında USG görüntülemesi yapılmış bunların %61.1 'si tanısal olmuştur. Hastalarımızın %86.7'sine BT görüntülemesi yapılmış bunların%92.3'ü tanısal olmuştur. Yapılan görüntülemelerin AA tanısı için değerlendirdiğimiz biyobelirteçlerle korelasyonuna baktığımızda USG ve BT'nin tanısal olduğu hastalarda ortalama olarak daha yüksek biyobelirteç değerleri olmasına rağmen anlamlı bir ilişki saptamadık.

AA tanısı koymak için kullanılan birçok test mevcut olsa da tanıya yardımcı olması amacıyla farklı klinik skorlamalar geliştirilmiştir (186). Bunlardan en çok bilineni ve en sık kullanılanı Alvarado skorlamasıdır (6). Alvarado skoru 7 üzerinde olduğunda hastalar AA açısından yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmektedir. AA tanısında alvarado skorunun kullanımına yönelik literatürde çok sayıda çalışma

mevcuttur (187). Hastalarımızın acil servis başvurusunda AA ön tanısı için değerlendirme yaparken alvarado skorlarını hesapladık. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın hesaplanan alvarado skoru ortalama 7 iken, hastaların %73.3 ünde skor ≥7 idi. AA tanısında değerlendirdiğimiz presepsin, calprotectin ve IL-6 düzeylerinin alvarado skoruyla korelasyon analizine baktığımızda anlamlı bir ilişki saptamadık. Histopatoloji sonuçlarına göre komplike olmayan hastaların acil servise başvurusunda hesaplanan alvarado skoru ortalama 7,07±1,44 iken, komplike olan hastaların ise ortalama 8,27 ±1,44 idi. Naeem ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları retrospektif çalışmada 120 hastanın dahil edilmesiyle alvarado skoru için kesme değeri 7 alındığında ROC analiziyle duyarlılık ve özgüllük oranını belirlemişlerdir. Alvarado skorunun AA tanısında duyarlılık ve özgüllük oranı sırasıyla %83 ve %41 idi (188). Komplike olan hastaların acil servise başvurusunda hesaplanan alvarado skoru komplike olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. Apisarnthanarak ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları yaklaşık 3 yıllık dönemi kapsayan retrospektif çalışmasında çalışmamızla benzer olarak komplike AA olgularında alvarado skorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (189).

Tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle hasta sayımız az olmuş olabilir. Ayrıca biz çalışmamızda presepsin, caprotectin, IL-6'nın tanısal değerine ve komplike hastaları ayırma gücüne odaklandık. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri, WBC, CRP, nötrofil yüzdesi ve alvarado skoru ile ilişkisine veya korelasyonuna dikkat etmedik. Sağlıklı grubun WBC, CRP, nötrofil yüzdesi değerleri alınmadığı için ROC analizinde WBC ve CRP'ye karşı bu biyobelirteçlerin üstünlüğünü değerlendiremedik.

6. SONUÇ

AA tanısında presepsin, calprotectin ve IL-6 biyobelirteçlerinin AA hastalarında yükseldiğini belirledik ve tanıda kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Komplike olan AA hastalarında komplike olmayan AA hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız idi. Bu nedenle bu biyobelirteçlerin komplike AA hastalarında kullanılması uygun olmayabilir. Yine de bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çok merkezli prospektif çalışmalarla tanısal değerini ve komplike AA vakalarında ayırt edici gücünü araştırmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Menteş Ö, Eryılmaz M, Yiğit T, Taşçı S, Balkan M, Kozak O. yaş üstü apandektomili olgularımızın retrospektif analizi. JAEM. 2008;7:36-41.
2. Köksal H, Uysal B, Saribabiçci R. Bir devlet hastanesinin akut apandisit tecrübesi/acute appendicitis experience of a state hospital. Eurasian Journal of Emergency Medicine. 2010;9(1):41.
3. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. American journal of epidemiology. 1990;132(5):910-25.
4. Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults a prospective study. Annals of surgery. 1995;221(3):278-81.
5. Hoffmann J, Rasmussen O. Aids in the diagnosis of acute appendicitis. British Journal of Surgery. 1989;76(8):774-9.
6. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Annals of emergency medicine. 1986;15(5):557-64.
7. Birchley D. Patients with clinical acute appendicitis should have pre-operative full blood count and C-reactive protein assays. The Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2006;88(1):27-32.
8. Smith MP, Katz DS, Lalani T, Carucci LR, Cash BD, Kim DH, et al. ACR Appropriateness Criteria® right lower quadrant pain—suspected appendicitis. Ultrasound quarterly. 2015;31(2):85-91.
9. Aren A, Gökçe AH, Gökçe FS, Özakay K, Aksoy Ş, Karagöz B, et al. Akut apandisitin yaş, cinsiyet, lökosit değerleri ile ilişkisi. 2009.
10. ÖZOĞUL B, KISAOLU A, ATAMANALP SS, YILMAZ M, ÖZTÜRK G, BULUT OH, YAVUZ M. Gebelerde Akut Apandisit Tanı ve Tedavisi: Klinik Deneyimlerimiz. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2013;11(2):51-5.
11. Tøn H, Brandsnes Ø, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjønsby H, Johne B. Improved assay for fecal calprotectin. Clinica chimica acta. 2000;292(1-2):41-54.
12. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases.

2006;12(6):524-34.
13. AG R. Assessment disease activity in ulcerative colitis by feacal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. Digestion. 1997;58:176-80.
14. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. European Journal of Biochemistry. 1983;134(1):1-6.
15. Song M, Kellum JA. Interleukin-6. Critical care medicine. 2005;33(12):S463-S5.
16. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. Journal of Infection and Chemotherapy. 2011;17:764-9.
17. Camussi G, Mariano F, Biancone L, De Martino A, Bussolati B, Montrucchio G, Tobias PS. Lipopolysaccharide binding protein and CD14 modulate the synthesis of platelet-activating factor by human monocytes and mesangial and endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide. Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950). 1995;155(1):316-24.
18. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. Journal of infection and chemotherapy. 2005;11:234-8.
19. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2011;49(5):937-9.
20. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and cecum: embryology, anatomy, and surgical applications. Surgical Clinics. 2000;80(1):295-318.
21. Moore KL PT. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 7th ed. Philadelphia: Saunders. 2003.
22. Skandalakis J, Gray S, Ricketts R. The Appendix, Embryologyfor Surgeons. Chapter 15. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
23. Jaffe B, Berger D. The appendix. Edited by: Brunicardi FEiC. Schwartz's

Principles of Surgery [M]. New York: Mc-Graw Hill Companies lnc; 2005.

24. Buschard K, Kjaeldgaard A. Investigation and analysis of the position, fixation, length and embryology of the vermiform appendix. Acta Chirurgica Scandinavica. 1973;139(3):293-8.
25. Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Simeone DM, Upchurch GR. Greenfield's surgery: Scientific principles & practice: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
26. de Souza SC, da Costa SRMR, de Souza IGS. Vermiform appendix: positions and length – a study of 377 cases and literature review. Journal of Coloproctology. 2015;35(4):212-6.
27. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: Elsevier health sciences; 2014.
28. Young P. Appendicitis and its history. Revista medica de Chile. 2014;142(5):667-72.
29. Williams GR. Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. Annals of surgery. 1983;197(5):495.
30. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock R. Schwartz's principles of surgery, 10e: McGraw-hill; 2014.
31. Ellis H. The 100th birthday of appendicitis. British Medical Journal (Clinical research ed). 1986;293(6562):1617.
32. Mishra VK, Joshi P, Shah JV, Agrawal C, Sharma D, Aggarwal K. Amyand's hernia: A case of an unusual inguinal herniace. Indian Journal of Surgery. 2013;75(Suppl 1):469-71.
33. Sandberg A, Bahadır M. Apandisit Üzerine Tarihi Notlar-Akut Apandisitin Ayırıcı Tanısı ve Semptomlar. Akut Apandisitte Tanı Tedavi ve Kanıta Dayalı Cerrahisi I Baskı Avrupa Kitapçılık İstanbul. 2008:35-65.
34. Zinner J, Bağırsak AWİ. Kolon-Apendisit ve Apendektomi Ed: Andincan A, Maingot Abdominal Operasyonlar, I. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2008:589-612.
35. Semm K. Endoscopic appendectomy. Endoscopy. 1983;15(2):59-64.
36. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. The Lancet.

2015;386(10000):1278-87.
37. Ceresoli M, Zucchi A, Allievi N, Harbi A, Pisano M, Montori G, et al. Acute appendicitis: Epidemiology, treatment and outcomes- analysis of 16544 consecutive cases. World J Gastrointest Surg. 2016;8(10):693-9.
38. Golz RA, Flum DR, Sanchez SE, Liu X, Donovan C, Drake FT. Geographic association between incidence of acute appendicitis and socioeconomic status. JAMA surgery. 2020;155(4):330-8.
39. Luckmann R. Incidence and case fatality rates for acute appendicitis in California: a population-based study of the effects of age. American journal of epidemiology. 1989;129(5):905-18.
40. Ilves I, Paajanen HE, Herzig K-H, Fagerström A, Miettinen PJ. Changing incidence of acute appendicitis and nonspecific abdominal pain between 1987 and 2007 in Finland. World journal of surgery. 2011;35:731-8.
41. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. Annals of surgery. 2007;245(6):886-92.
42. Lee SL, Shekherdimian S, Chiu VY. Effect of race and socioeconomic status in the treatment of appendicitis in patients with equal health care access. Archives of Surgery. 2011;146(2):156-61.
43. Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the millennium. Radiology. 2000;215(2):337-48.
44. Butler C. Surgical pathology of acute appendicitis. Hum Pathol. 1981;12(10):870-8.
45. Burkitt DP. The aetiology of appendicitis. British Journal of Surgery. 1971;58(9):695-9.
46. Miranda R, Johnston AD, O'Leary JP. Incidental appendectomy: frequency of pathologic abnormalities. Am Surg. 1980;46(6):355-7.
47. Nitecki S, Karmeli R, Sarr MG. Appendiceal calculi and fecaliths as indications for appendectomy. Surg Gynecol Obstet. 1990;171(3):185-8.
48. Jones BA, Demetriades D, Segal I, Burkitt D. The prevalence of appendiceal fecaliths in patients with and without appendicitis. A comparative study from Canada and South Africa. Annals of surgery. 1985;202(1):80.

49. Graffeo CS, Counselman FL. Appendicitis. Emergency Medicine Clinics. 1996;14(4):653-71.
50. Jaffe BM, Berger DH. The appendix. Schwartz's principles of surgery 8th ed New York: McGraw-Hill. 2005:1119-37.
51. Brender JD, Marcuse EK, Koepsell TD, Hatch EI. Childhood appendicitis: factors associated with perforation. Pediatrics. 1985;76(2):301-6.
52. Muyshondt E. [Treatment of perforated appendicitis with the formation of an appendicular plastron]. Arch Col Med El Salv. 1966;19(1):43-6.
53. Blomqvist PG, Andersson RE, Granath F, Lambe MP, Ekbom AR. Mortality after appendectomy in Sweden, 1987–1996. Annals of surgery. 2001;233(4):455-60.
54. Lau WY, Teoh-Chan CH, Fan ST, Yam WC, Lau KF, Wong SH. The bacteriology and septic complication of patients with appendicitis. Ann Surg. 1984;200(5):576-81.
55. Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE, Jr., Downes J, Summanen P, Talan DA, Finegold SM. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis--revisited. Ann Surg. 1990;211(2):165-71.
56. Lee SL, Walsh AJ, Ho HS. Computed tomography and ultrasonography do not improve and may delay the diagnosis and treatment of acute appendicitis. Archives of surgery. 2001;136(5):556-62.
57. Rao PM, Rhea J, Novelline RA, Mostafavi AA, Lawrason JN, McCabe CJ. Helical CT combined with contrast material administered only through the colon for imaging of suspected appendicitis. AJR American journal of roentgenology. 1997;169(5):1275-80.
58. Chung C, Ng C, Lai K. Delays by patients, emergency physicians, and surgeons in the management of acute appendicitis: retrospective study. Hong Kong Medical Journal. 2000;6(3):254-9.
59. Takada T, Inokuchi R, Kim H, Sasaki S, Terada K, Yokota H, et al. Is "pain before vomiting" useful?: diagnostic performance of the classic patient history item in acute appendicitis. The American Journal of Emergency Medicine. 2021;41:84-9.
60. Lin C-J, Chen J-D, Tiu C-M, Chou Y-H, Chiang J-H, Lee C-H, et al. Can

ruptured appendicitis be detected preoperatively in the ED? The American journal of emergency medicine. 2005;23(1):60-6.

61. Andersson RE, Hugander AP, Ghazi SH, Ravn H, Offenbartl SK, Nyström PO, Olaison GP. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. World journal of surgery. 1999;23(2):133.
62. Ng K-C, Lai S-W. Clinical analysis of the related factors in acute appendicitis. The Yale journal of biology and medicine. 2002;75(1):41.
63. House JB, Bourne CL, Seymour HM, Brewer KL. Location of the appendix in the gravid patient. The Journal of emergency medicine. 2014;46(5):741-4.
64. Martin RF. Acute appendicitis in adults: Clinical manifestations and differential diagnosis. Editado por Martin Weiser Up to date. 2014.
65. McBurney C. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. Ny state med J. 1889;50:676-84.
66. Turhan A. Kapan S. Akut apandisit. Acil Cerrahi Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2009:301-17.
67. Golledge J, Toms AP, Franklin IJ, Scriven MW, Galland RB. Assessment of peritonism in appendicitis. Ann R Coll Surg Engl. 1996;78(1):11-4.
68. Yale SH, Tekiner H, Yale ES, Yale RC. Appendicitis: Somatic and Visceral Nerve Reflexes Signs: Mechanisms and Pathophysiologic Approach in Acute and Chronic Disease. Gastrointestinal Eponymic Signs: Bedside Approach to the Physical Examination: Springer; 2024. p. 127-215.
69. Izbicki J, Knoefel W, Wilker D, Mandelkow H, Müller K, Siebeck M, Schweiberer L. Accurate diagnosis of acute appendicitis: a retrospective and prospective analysis of 686 patients. The European journal of surgery= Acta chirurgica. 1992;158(4):227-31.
70. BERRY JR J, MALT RA. Appendicitis near its centenary. Annals of surgery. 1984;200(5):567-75.
71. John H, Neff U, Kelemen M. Appendicitis diagnosis today: clinical and ultrasonic deductions. World journal of surgery. 1993;17(2):243-9.
72. Aygün A. Akut apandisit erken tanısında fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri ve skorlama sistemlerinin

karşılaştırılması. 2015.
73. Humes D, Simpson J. Acute appendicitis. Bmj. 2006;333(7567):530-4.
74. Humes DJ, Simpson J. Clinical presentation of acute appendicitis: clinical signs—laboratory findings—clinical scores, alvarado score and derivate scores. Imaging of acute appendicitis in adults and children. 2012:13-21.
75. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. World journal of emergency surgery. 2020;15:1-42.
76. Coleman C, Thompson Jr JE, Bennion RS, Schmit PJ. White blood cell count is a poor predictor of severity of disease in the diagnosis of appendicitis. The American Surgeon. 1998;64(10):983.
77. Thompson M, Underwood M, Dookeran K, Lloyd D, Bell P. Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis. Journal of British Surgery. 1992;79(8):822-4.
78. Tehrani HY, Petros JG, Kumar RR, Chu Q. Markers of severe appendicitis. The American surgeon. 1999;65(5):453-5.
79. Grönroos J, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. British journal of surgery. 1999;86(4):501-4.
80. Guraya SY, Al-Tuwaijri TA, Khairy GA, Murshid KR. Validity of leukocyte count to predict the severity of acute appendicitis. Saudi medical journal. 2005;26(12):1945-7.
81. Mold C, Edwards K, Gewurz H. Effect of C-reactive protein on the complement-mediated stimulated of human neutrophils by Streptococcus pneumoniae serotypes 3 and 6. Infection and immunity. 1982;37(3):987-92.
82. Pepys MB. C-REACTIVE PROTEIN FIFTY YEARS ON. The Lancet. 1981;317(8221):653-7.
83. Paajanen H, Mansikka A, Laato M, Kettunen J, Kostiainen S. Are serum inflammatory markers age dependent in acute appendicitis? Journal of the American College of Surgeons. 1997;184(3):303-8.
84. Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. Immunobiology. 1991;183(1-2):133-45.
85. Mengücük ME, Ayten R, Bülbüller N, Gödekmerdan A, Başbuğ M, Mungan İ.

Akut apandisit tanısında serum C-reaktif protein, prokalsitonin ve neopterinin yeri. Fırat Tıp Dergisi. 2010;15(1):40-3.

86. Dayawansa NH, Segan JD, Yao HH, Chong HI, Sitzler PJ. Incidence of normal white cell count and C-reactive protein in adults with acute appendicitis. ANZ journal of surgery. 2018;88(6):E539-E43.
87. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. International journal of surgery. 2012;10(3):115-9.
88. Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. Radiology. 1986;158(2):355-60.
89. Wade DS, Morrow SE, Balsara ZN, Burkhard TK, Goff WB. Accuracy of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis compared with the surgeon's clinical impression. Archives of Surgery. 1993;128(9):1039-46.
90. Pinto F, Pinto A, Russo A, Coppolino F, Bracale R, Fonio P, et al. Accuracy of ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis in adult patients: review of the literature. Critical Ultrasound Journal. 2013;5(1):S2.
91. Gaensler EH, Jeffrey RB, Jr., Laing FC, Townsend RR. Sonography in patients with suspected acute appendicitis: value in establishing alternative diagnoses. AJR Am J Roentgenol. 1989;152(1):49-51.
92. Sivit CJ. Imaging the child with right lower quadrant pain and suspected appendicitis: current concepts. Pediatric radiology. 2004;34:447-53.
93. Gwynn LK. The diagnosis of acute appendicitis: clinical assessment versus computed tomography evaluation. J Emerg Med. 2001;21(2):119-23.
94. Ghiatas AA, Chopra S, Chintapalli KN, Esola CC, Daskalogiannaki M, Dodd GD, 3rd, Gourtsoyiannis N. Computed tomography of the normal appendix and acute appendicitis. Eur Radiol. 1997;7(7):1043-7.
95. Bursali A, Araç M, Oner AY, Celik H, Ekşioğlu S, Gümüş T. Evaluation of the normal appendix at low-dose non-enhanced spiral CT. Diagn Interv Radiol. 2005;11(1):45-50.
96. Ergün E, Bilaloğlu P, Koşar U, Ünlübay D, Temel S. Akut apandisit tanısında opaksız spiral BT incelemenin yeri, US ve cerrahi sonuçları ile korelasyonu. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2002;8:231-6.
97. Ujiki MB, Murayama KM, Cribbins AJ, Angelos P, Dawes L, Prystowsky JB, et

al. CT scan in the management of acute appendicitis. J Surg Res. 2002;105(2):119-22.

98. Choi D, Park H, Lee YR, Kook SH, Kim SK, Kwag HJ, Chung EC. The most useful findings for diagnosing acute appendicitis on contrast-enhanced helical CT. Acta Radiol. 2003;44(6):574-82.
99. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA. Sensitivity and Specificity of the Individual CT Signs of Appendicitis: Experience with 200 Helical Appendiceal CT Examinations. Journal of Computer Assisted Tomography. 1997;21(5):686-92.
100. Incesu L, Coskun A, Selcuk MB, Akan H, Sozubir S, Bernay F. Acute appendicitis: MR imaging and sonographic correlation. AJR Am J Roentgenol. 1997;168(3):669-74.
101. Byott S, Harris I. Rapid acquisition axial and coronal T2 HASTE MR in the evaluation of acute abdominal pain. Eur J Radiol. 2016;85(1):286-90.
102. Pedrosa I, Levine D, Eyvazzadeh AD, Siewert B, Ngo L, Rofsky NM. MR imaging evaluation of acute appendicitis in pregnancy. Radiology. 2006;238(3):891-9.
103. Andersson R, Hugander A, Thulin A, Nyström PO, Olaison G. Indications for operation in suspected appendicitis and incidence of perforation. Bmj. 1994;308(6921):107-10.
104. Sayek İ.Temel Cerrahi BGTE, Ankara 2012;1342-1350. .
105. Peltokallio P, Tykkä H. Evolution of the Age Distribution and Mortality of Acute Appendicitis. Archives of Surgery. 1981;116(2):153-6.
106. Wysocki AP, Allen J, Rey-Conde T, North JB. Mortality from acute appendicitis is associated with complex disease and co-morbidity. ANZ J Surg. 2015;85(7-8):521-4.
107. Connolly D, McGookin RR, Gidwani A, Brown MG. Inflamed solitary caecal diverticulum - it is not appendicitis, what should I do? Ann R Coll Surg Engl. 2006;88(7):672-4.
108. Banli O, Karakoyun R, Altun H. Ileo-ileal intussusception due to inverted Meckel's diverticulum. Acta Chir Belg. 2009;109(4):516-8.
109. Lee TH, Kim JO, Kim JJ, Hong SS, Jin SY, Kim HG, et al. A case of intussuscepted Meckel's diverticulum. World J Gastroenterol.

2009;15(40):5109-11.
110. Vork JC, Kristensen IB. Meckel's diverticulum and intestinal obstruction--report of a fatal case. Forensic Sci Int. 2003;138(1-3):114-5.
111. Pisano G, Erdas E, Parodo G, Martinasco L, Pomata M, Daniele G. Acute abdomen due to rupture of mesenteric cysts. Observations on a clinical case and review of the literature. Minerva chirurgica. 2004;59(4):405-11.
112. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 2010;116(2 Pt 1):419-28.
113. Stephens SC, Bernstein KT, Kohn RP, Klausner JD, Philip SS. Can case reports be used to identify trends in pelvic inflammatory disease? San Francisco, 2004-2009. Sex Transm Dis. 2011;38(1):8-11.
114. Baum P, Diers J, Lichthardt S, Kastner C, Schlegel N, Germer C, Wiegering A. Originalarbeit Sterblichkeit und Komplikationen nach viszeralchirurgischen Operationen. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(44):739-46.
115. Powell JL. Anecdotes on Appendicitis: Charles McBurney, MD (1845–1913). Urogynecology. 2001;7(1):39-41.
116. Geddes CR, McAlister VC. A surgical review of the priority claims attributed to Abraham Groves (1847–1935). Canadian Journal of Surgery. 2009;52(5):E126.
117. McBurney C. IV. The Incision Made in the Abdominal Wall in Cases of Appendicitis, with a Description of a New Method of Operating. Ann Surg. 1894;20(1):38-43.
118. Jaschinski T, Mosch CG, Eikermann M, Neugebauer EA, Sauerland S. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(11).
119. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. Jama. 2015;313(23):2340-8.
120. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. J Infect Chemother. 2005;11(5):234-8.
121. Barton GM, Medzhitov R. Control of adaptive immune responses by Toll-like receptors. Current opinion in immunology. 2002;14(3):380-3.

122. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nature Reviews Immunology. 2001;1(2):135-45.
123. Bas S, Gauthier BR, Spenato U, Stingelin S, Gabay C. CD14 is an acute-phase protein. The Journal of Immunology. 2004;172(7):4470-9.
124. Dziarski R. Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 2003;60:1793-804.
125. Lonez C, Irvine KL, Pizzuto M, Schmidt BI, Gay NJ, Ruysschaert J-M, et al. Critical residues involved in Toll-like receptor 4 activation by cationic lipid nanocarriers are not located at the lipopolysaccharide-binding interface. Cellular and molecular life sciences. 2015;72:3971-82.
126. van der Mark VA, Ghiboub M, Marsman C, Zhao J, van Dijk R, Hiralall JK, et al. Phospholipid flippases attenuate LPS-induced TLR4 signaling by mediating endocytic retrieval of Toll-like receptor 4. Cellular and molecular life sciences. 2017;74:715-30.
127. Dziarski R, Gupta D. Role of MD-2 in TLR2-and TLR4-mediated recognition of Gram-negative and Gram-positive bacteria and activation of chemokine genes. Journal of endotoxin research. 2000;6(5):401-5.
128. Yuk J-M, Jo E-K. Toll-like receptors and innate immunity. Journal of bacteriology and virology. 2011;41(4):225-35.
129. Fu Y, Zhou E, Wei Z, Song X, Liu Z, Wang T, et al. Glycyrrhizin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response by reducing TLR4 recruitment into lipid rafts in RAW264. 7 cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2014;1840(6):1755-64.
130. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T, Claessens Y-E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. Clinica chimica acta. 2015;450:97-103.
131. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S, Vener C, Ronchi A, Falbo M, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. PloS one. 2015;10(12):e0146020.
132. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019;111:649-56.
133. Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, Naitoh K, Takaori-Kondo A, Yamashita K.

Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. Journal of Infection and Chemotherapy. 2015;21(8):564-9.

134. Nishikawa Y, Kajiura Y, Lew JH, Kido Ji, Nagata T, Naruishi K. Calprotectin induces IL-6 and MCP-1 production via toll-like receptor 4 signaling in human gingival fibroblasts. Journal of cellular physiology. 2017;232(7):1862-71.
135. Moore BW, McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. Journal of Biological Chemistry. 1965;240(4):1647-53.
136. Shahsavari A, Azad M, Mobarra N, Chegini KG, Gheibi N. Calprotectin pegylation enhanced its physical and structural properties. The Protein Journal. 2016;35:363-70.
137. Koy M, Hambruch N, Hussen J, Pfarrer C, Seyfert H-M, Schuberth H-J. Recombinant bovine S100A8 and A9 enhance IL-1β secretion of interferon-gamma primed monocytes. Veterinary immunology and immunopathology. 2013;155(3):162-70.
138. Abtin A, Eckhart L, Gläser R, Gmeiner R, Mildner M, Tschachler E. The antimicrobial heterodimer S100A8/S100A9 (calprotectin) is upregulated by bacterial flagellin in human epidermal keratinocytes. Journal of Investigative Dermatology. 2010;130(10):2423-30.
139. Strupat K, Rogniaux H, Van Dorsselaer A, Roth J, Vogl T. Calcium-induced noncovalently linked tetramers of MRP8 and MRP14 are confirmed by electrospray ionization-mass analysis. Journal of the American Society for Mass Spectrometry. 2000;11(9):780-8.
140. Marsik C, Halama T, Cardona F, Schlifke I, Mittermayer F, Jilma B. Endotoxemia enhances expression of the signaling receptor (GP130) on protein and molecular level. Clinical Immunology. 2005;114(3):293-8.
141. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Annals of internal medicine. 1998;128(2):127-37.
142. Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases. 2007;65:S4-10.
143. Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside.

Medical microbiology and immunology. 2006;195:173-83.
144. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. Biochemical journal. 1998;334(2):297-314.
145. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. Immunology today. 1997;18(9):428-32.
146. Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. Nature. 1994;368(6469):339-42.
147. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. Bailliere's clinical rheumatology. 1994;8(3):513-30.
148. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochemical journal. 1990;265(3):621.
149. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(47):48487-90.
150. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. Arthritis Research & Therapy. 2002;4:1-10.
151. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Carl VS, Kim FJ, Franciose RJ. Interleukin-6 potentiates neutrophil priming with platelet-activating factor. Archives of Surgery. 1994;129(11):1131-6.
152. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. Haematologica. 2000;85(9):967-72.
153. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Kouyialis AT, Roussou P, Assithianakis G, Christoforaki M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. Critical care medicine. 2004;32(2):404-8.
154. Kashiwabara M, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Matsutani T, Kim C, et al. Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. Journal of Nippon Medical School. 2007;74(4):274-83.
155. Wasmuth HE, Kunz D, Graf J, Stanzel S, Purucker EA, Koch A, et al. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated

serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor-α. Critical care medicine. 2004;32(5):1109-14.

156. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. Surgery. 1992;111(2):201-9.
157. Yahara N, Abe T, Morita K, Tangoku A, Oka M. Comparison of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony–stimulating factor production by the peritoneum in laparoscopic and open surgery. Surgical endoscopy. 2002;16:1615-9.
158. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. Annals of surgery. 1992;215(4):356.
159. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma R, Nuijens JH, Strack Van Schijndel R, Eerenberg-Belmer A, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis [see comments]. 1989.
160. Ozer OF, Guler EM, Kocyigit A, Selek S, Yigit M, Meral I, et al. Raftlin, presepsin levels and thiol-disulphide homeostasis in acute appendicitis: A pilot study. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2018;68(11):1660-5.
161. Ünsal A, Turhan VB, Öztürk D, Buluş H, Türkeş GF, Erel Ö. The predictive value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute appendicitis: A prospective case-control study. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2022;28(4):523-8.
162. Yamashita H, Yuasa N, Takeuchi E, Goto Y, Miyake H, Miyata K, et al. Diagnostic value of procalcitonin for acute complicated appendicitis. Nagoya J Med Sci. 2016;78(1):79-88.
163. Khan SA, Ashraf R, Hassaan N, Naseer M, Azad MH, Javed H. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Acute Appendicitis. Cureus. 2023;15(12):e51164.
164. Nshuti R, Kruger D, Luvhengo TE. Clinical presentation of acute appendicitis in adults at the Chris Hani Baragwanath academic hospital. Int J Emerg Med.

2014;7(1):12.

165. Lin HA, Tsai HW, Chao CC, Lin SF. Periappendiceal fat-stranding models for discriminating between complicated and uncomplicated acute appendicitis: a diagnostic and validation study. World J Emerg Surg. 2021;16(1):52.
166. Shahul Hameed MR, Shahul Hameed S, Rafi Ahamed R, Thomas FA, George B. WBC Count vs. CRP Level in Laboratory Markers and USG vs. CT Abdomen in Imaging Modalities: A Retrospective Study in the United Arab Emirates to Determine Which Are the Better Diagnostic Tools for Acute Appendicitis. Cureus. 2023;15(10):e47454.
167. Shafi SM, Afsheen M, Reshi FA. Total leucocyte count, C-reactive protein and neutrophil count: diagnostic aid in acute appendicitis. Saudi J Gastroenterol. 2009;15(2):117-20.
168. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K, Veselaj F, Bicaj B, Sada F, Krasniqi A. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. World J Emerg Surg. 2012;7(1):27.
169. Aydin OU, Soylu L, Dandin O, Uysal Aydin E, Karademir S. Laboratory in complicated appendicitis prediction and predictive value of monitoring. Bratisl Lek Listy. 2016;117(12):697-701.
170. Díaz López MI, Crespo Álvarez E, Martínez Manzano Á, Urrechaga E, Orgaz Morales MT, González Morales M, et al. Usefulness of extended inflammatory parameters related to neutrophil activation reported by Sysmex XN-1000 hematology analyzer for predicting complicated acute appendicitis. Comparison with canonical inflammatory laboratory tests. Cir Esp (Engl Ed). 2024.
171. Ha SC, Tsai YH, Koh CC, Hong SG, Chen Y, Yao CL. Blood biomarkers to distinguish complicated and uncomplicated appendicitis in pediatric patients. J Formos Med Assoc. 2024.
172. Mekrugsakit N, Tullavardhana T. The Value of Complete Blood Count Parameters in Predicting Complicated Acute Appendicitis; a Prognostic Accuracy Study. Arch Acad Emerg Med. 2023;11(1):e42.
173. Cetinkaya E, Bayazitli SM, Göktaş A, Akın T, Akgul O, Er S, et al. A new, simple marker for predicting complicated appendicitis in patients with normal white

blood cell count indicator; LUC. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2023;29(8):872-6.

174. Shin DH, Cho YS, Cho GC, Ahn HC, Park SM, Lim SW, et al. Delta neutrophil index as an early predictor of acute appendicitis and acute complicated appendicitis in adults. World J Emerg Surg. 2017;12:32.
175. Uludağ SS, Akıncı O, Güreş N, Tunç E, Erginöz E, Şanlı AN, et al. Effectiveness of pre-operative routine blood tests in predicting complicated acute appendicitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2022;28(11):1590-6.
176. Seçilmiş Y, Sağiroğlu P, Doğan AB, Gümüştekin S, Öztürk MA. The Diagnostic Value of Presepsin in Acute Appendicitis and Reference Ranges for Healthy Children. J Trop Pediatr. 2022;68(1).
177. Binboga S, Isiksacan N, Kasapoglu Atar P, Binboga E, Karabulut M. Diagnostic value of presepsin in predicting a complicated acute appendicitis. Annals of Medical Research. 2021;27(4):1131-7.
178. TaŞAr S, FİDanci İ, Bulut İ, Cesur Ö, Avci N, ÇAlik G, et al. A Pilot Study on the Performance of Presepsin in Acute Appendicitis: A Prospective Case-Control Study. Journal of Contemporary Medicine. 2022;12(6):859-65.
179. Yui S, Mikami M, Yamazaki M. Induction of apoptotic cell death in mouse lymphoma and human leukemia cell lines by a calcium-binding protein complex, calprotectin, derived from inflammatory peritoneal exudate cells. J Leukoc Biol. 1995;58(6):650-8.
180. Cikot M, Peker KD, Bozkurt MA, Kocatas A, Kones O, Binboga S, et al. Plasma calprotectin level: usage in distinction of uncomplicated from complicated acute appendicitis. World J Emerg Surg. 2016;11:7.
181. Thuijls G, Derikx JP, Prakken FJ, Huisman B, van Bijnen Ing AA, van Heurn EL, et al. A pilot study on potential new plasma markers for diagnosis of acute appendicitis. Am J Emerg Med. 2011;29(3):256-60.
182. Bealer JF, Colgin M. S100A8/A9: a potential new diagnostic aid for acute appendicitis. Acad Emerg Med. 2010;17(3):333-6.
183. Elliver M, Salö M, Roth B, Ohlsson B, Hagander L, Gudjonsdottir J. Associations between Th1-related cytokines and complicated pediatric appendicitis. Sci Rep. 2024;14(1):4613.

184. Arredondo Montero J, Antona G, Rivero Marcotegui A, Bardají Pascual C, Bronte Anaut M, Ros Briones R, et al. Discriminatory capacity of serum interleukin-6 between complicated and uncomplicated acute appendicitis in children: a prospective validation study. World J Pediatr. 2022;18(12):810-7.
185. Binboga S, Isiksacan N, Binboga E, Kasapoglu P, Surek A, Karabulut M. Diagnostic Value of Serum Cytokines in Predicting a Complicated Acute Appendicitis. An Acad Bras Cienc. 2022;94(2):e20201947.
186. Gan DEY, Nik Mahmood NRK, Chuah JA, Hayati F. Performance and diagnostic accuracy of scoring systems in adult patients with suspected appendicitis. Langenbecks Arch Surg. 2023;408(1):267.
187. Gupta S, Kolli VS, Da Costa K, Javed S, Ammar A, Rasheed A. A systematic review and meta-regression for validation of the Alvarado score as a tool for predicting acute appendicitis. Ann Med Surg (Lond). 2023;85(2):111-21.
188. Naeem MT, Jamil MA, Anwar MI, Raza H, Asad A, Jamil H, et al. Diagnostic accuracy of Alvarado scoring system relative to histopathological diagnosis for acute appendicitis: A retrospective cohort study. Annals of Medicine and Surgery. 2022;81:104561.
189. Apisarnthanarak P, Suvannarerg V, Pattaranutaporn P, Charoensak A, Raman SS, Apisarnthanarak A. Alvarado score: can it reduce unnecessary CT scans for evaluation of acute appendicitis? Am J Emerg Med. 2015;33(2):266-70.