



**T.C.**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA AKUT APANDİSİT TANISINDA  
SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN VE  
SOLUBL ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR  
RESEPTÖR DÜZEYLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Onur BİRCAN**

**MART-2020**





**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA AKUT APANDİSİT TANISINDA**  
**SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN VE**  
**SOLUBL ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR**  
**RESEPTÖR DÜZEYLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Onur BİRCAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Bahri ELMAS**

**MART-2020**

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 2019-7-25-22 proje numarası ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMA VE SİMGELER.....	iii
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. TARİHÇE.....	4
2.2. ANATOMİ, EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ .....	5
2.3. APANDİKSİN FONKSİYONU.....	7
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.5. PATOGENEZ .....	9
2.6. APANDİSİT SEMPTOM VE BULGULARI .....	11
2.6.1. Yaşlara Göre Akut Apandisit Semptom ve Bulguları.....	11
2.6.1.1. Yenidoğanlar.....	11
2.6.1.2. Küçük çocuklar (<5 yaş).....	12
2.6.1.3. Okul çağı çocuğu (5-12 yaş).....	13
2.6.1.4. Adölesan dönem (>13 yaş).....	13
2.6.2. Fizik Muayene Bulguları.....	13
2.6.2.1. Sağ alt kadranda (McBurney noktası) hassasiyet .....	14
2.6.2.2. Rebound bulgusu .....	14
2.6.2.3. Muskuler defans.....	14
2.6.2.4. Rovsing belirtisi .....	14
2.6.2.5. Obturator belirtisi.....	14
2.6.2.6. Psoas belirtisi .....	14
2.6.2.7. Dunphy belirtisi .....	14
2.6.2.8. Markle belirtisi.....	15
2.6.2.9. Abdominal kitle .....	15

2.7.	APANDİSİT SKORLAMA SİSTEMLERİ .....	15
2.7.1.	Pediatric Apandisit Skoru .....	15
2.7.2.	Alvarado Skoru .....	16
2.7.3.	Apandisit İçin Düşük Risk Skoru (Kharbanda Skoru).....	17
2.7.4.	Apandisit Enflamatuvar Yanıt Skoru .....	17
2.8.	AKUT APANDİSİT TANISINDA GÖRÜNTÜLEME.....	18
2.8.1.	Ultrasonografi .....	19
2.8.2.	Bilgisayarlı Tomografi .....	20
2.8.3.	Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	20
2.8.4.	Direkt Radyografi.....	21
2.9.	AKUT APANDİSİTİN LABORATUVAR BULGULARI .....	22
2.10.	AKUT APANDİSİTİN PATOLOJİ BULGULARI.....	23
2.10.1.	Süpüratif Apandisit .....	24
2.10.2.	Gangrenöz Apandisit.....	24
2.10.3.	Mukozal veya İntraluminal Enflamasyon .....	24
2.10.4.	Periapandisit .....	24
2.11.	AKUT APANDİSİT AYIRICI TANISI.....	25
2.11.1.	Gastroenterit .....	25
2.11.2.	Mezenter Lenfadenit .....	26
2.11.3.	Pnömoni .....	26
2.11.4.	Tuba-overyan Patolojiler.....	26
2.11.5.	Bağırsak Obstruksiyonları.....	26
2.11.6.	İdrar Yolu Enfeksiyonları .....	26
2.11.7.	Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları .....	26
2.12.	AKUT APANDİSİTİN TEDAVİSİ .....	27
2.12.1.	Cerrahi Tedavi.....	27
2.12.2.	Cerrahi Öncesi ve Sonrası Antibiyotik Tedavisi.....	28

2.12.3.	Non-operatif Tedavi .....	28
2.12.4.	Karın Ağrısında Analjezi .....	29
2.12.5.	Akut Apandisit'in Komplikasyonları .....	29
2.13.	AKUT APANDİSİTTE ENFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES... 30	
2.14.	İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN .....	31
2.14.1.	İMA ve Akut Apandisit.....	33
2.15.	SOLUBL ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖRÜ 34	
2.15.1.	suPAR ve Akut Apandisit .....	35
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1.	ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA .....	37
3.2.	PEDİATRİK APANDİSİT SKORLAMASI.....	39
3.3.	KAN NUMUNELERİNİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI .....	39
3.4.	SERUMDA ENFLAMATUVAR VE METABOLİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ.....	39
3.5.	ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME.....	41
3.6.	PATOLOJİK ÖRNEKLERİN ALINMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ 41	
3.7.	İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	42
4.	BULGULAR.....	43
5.	TARTIŞMA.....	58
6.	SONUÇLAR.....	87
7.	ÖZET .....	89
8.	ABSTRACT.....	90
	KAYNAKLAR .....	92
	EKLER.....	139
	EK1: ÖZGEÇMİŞ .....	139
	EK2: ETİK KURUL ONAYI.....	144

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.01.2019 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

02.03.2020

Onur BİRCAN

İmza:

## TEŞEKKÜR

Doktorluk mesleğini sevdiren, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktararak iyi bir çocuk hekimi olmamız için çabalayan, geleceğimize ışık olan Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR, Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI, Doç. Dr. İbrahim CANER, Dr. Öğr. Üyesi Meltem KARABAY, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ORHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU'na, üzerimizde emeği çok olan, şu an yanımızda olmasalar bile varlıklarıyla bizlere güç veren sayın Prof. Dr. Mustafa KÖSECİK ve Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN hocalarımıza,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, tez konumun belirlenmesinden son haline gelene kadar her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Bahri ELMAS'a,

Çalışma hastalarımın toplanmasında emeği geçen çocuk cerrahisi uzmanı Op. Dr. Aysel YUCAK ÖZDEMİR ve çocuk cerrahisi servis hemşirelerine,

Usta çırak ilişkisinin temel olduğu tıpta uzmanlık eğitiminde benden bilgilerini esirgemeyen, üzerimde emeği olan tüm değerli uzman ve yandal uzmanı ağabeylerim ve ablalarım,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, iyi kötü birçok nöbeti geride bıraktığım, sevinci, mutluluğu, hüznü, yorgunluğu bazen de çaresizliği paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire, sekreter ve personeline,

Beni sevgiyle büyüten, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babama; her zaman yanımda olan, beni destekleyen ve tamamlayan hayat arkadaşım Burçin'e, mutluluk ve motivasyon kaynağım, hayat enerjim canım oğlum Yüksel Kayra'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Onur BİRCAN**



## KISALTMA VE SİMGELER

<b>AA</b>	: Akut apandisit
<b>AEYS</b>	: Apandisit enflamatuvar yanıt skoru
<b>Alb</b>	: Albümin
<b>ASS</b>	: Apandisit skortlama sistemleri
<b>Bil</b>	: Bilirübin
<b>BKS</b>	: Beyaz küre sayısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>EAA</b>	: Eğri altında kalan alan
<b>Eoz</b>	: Eozinofil
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>INF</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İYE</b>	: İdrar yolu enfeksiyonu
<b>İMA</b>	: İskemi modifiye albümin
<b>GA</b>	: Güven aralığı
<b>hs-CRP</b>	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
<b>K</b>	: Potasyum
<b>Krea</b>	: Kreatinin
<b>Mono</b>	: Monosit
<b>MNS</b>	: Mutlak nötrofil sayısı

<b>MPV</b>	: Mean platelet volume
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NLO</b>	: Nötrofil lenfosit oranı
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOT</b>	: Non-operatif tedavi
<b>OR</b>	: Odds Ratio
<b>PAS</b>	: Pediatrik apandisit skoru
<b>Pct</b>	: Prokalsitonin
<b>Plt</b>	: Platelet
<b>PMNL</b>	: Polimorf nüveli lökosit
<b>PTX-3</b>	: Pentraksin-3
<b>RDW</b>	: Eritrosit dağılım genişliği
<b>Sa</b>	: Saat
<b>SIRS</b>	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>suPAR</b>	: Solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü
<b>T. Bil</b>	: Total bilirübin
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>uPA</b>	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
<b>uPAR</b>	: Ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>tPA</b>	: Doku plazminojen aktivatörü

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Apandiksin anatomik yerleşimi

**Şekil 2:** Apandiksin histolojik katmanları

**Şekil 3.** Albümin'in yapısı ve N-terminal ucun şematik görünümü

**Şekil 4.** Membrana bağlı ve solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün şematik görünümü

**Şekil 5:** Hasta ve kontrol gruplarında İMA düzeylerinin karşılaştırılması

**Şekil 6:** Hasta ve kontrol gruplarında İMA düzeylerinin karşılaştırılması

**Şekil 5.** AA tanısında BKS için ROC eğrisi

**Şekil 7.** AA tanısında NLO için ROC eğrisi

**Şekil 8.** AA tanısında Eoz için ROC eğrisi

**Şekil 9.** AA tanısında hs-CRP için ROC eğrisi

**Şekil 10.** AA tanısında Pct için ROC eğrisi

**Şekil 11.** AA tanısında ESH için ROC eğrisi

**Şekil 12.** AA tanısında İMA için ROC eğrisi

**Şekil 13.** AA tanısında suPAR için ROC eğrisi

**Şekil 14.** Basit Apandisit tanısında Eoz için ROC eğrisi

**Şekil 15.** Komplike Apandisit tanısında hs-CRP için ROC eğrisi

**Şekil 16.** Komplike Apandisit tanısında Pct için ROC eğrisi

**Şekil 17.** Komplike Apandisit tanısında İMA için ROC eğrisi

**Şekil 18.** Komplike Apandisit tanısında suPAR için ROC eğrisi

## TABLULAR

**Tablo 1.** Yenidoğan dneminde akut apandisit klinik bulguları

**Tablo 2.** Küçük ocuklarda akut apandisit klinik bulguları

**Tablo 3.** Pediatrik Apandisit Skoru

**Tablo 4.** Alvarado Skoru

**Tablo 5.** Apandisit Enflamatuvar Yanıt Skoru

**Tablo 6.** Akut apandisit ultrasonografi bulguları

**Tablo 7.** Akut apandisit bilgisayarlı tomografi bulguları

**Tablo 8.** Akut apandisit ayırıcı tanıları

**Tablo 9.** Hasta grubunda demografik veriler, semptom süresi, PAS, apandisit Şiddeti ve USG parametreleri

**Tablo 10.** Hasta ve kontrol gruplarında demografik veriler, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler, İMA ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 11.** Basit apandisit ve komplike apandisit gruplarında demografik veriler, klinik bulgular, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler, ultrasonografik bulgular, İMA ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 12.** Hasta grubunda İMA ve suPAR ile klinik bulgular, apandisit Şiddeti, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler ve ultrasonografik bulguların korelasyon analizleri

**Tablo 13.** Hasta grubunda apandisit Şiddeti ile klinik bulgular, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler ve ultrasonografik bulguların korelasyon analizleri

**Tablo 14.** Hasta grubunda PAS, semptom süresi ve ultrasonografik bulgular ile akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizleri

**Tablo 15.** Hasta grubunda suPAR değerleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

**Tablo 16.** Hasta grubunda İMA değerleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

**Tablo 17.** Akut apandisit riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

**Tablo 18.** Komplike apandisit riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut apandisit, apandiks vermiformisin akut iltihabıdır (D'Souza and Nugent 2016). Çocuklarda en sık cerrahi girişim gerektiren karın ağrısı nedenidir (Hayes 2004). Patogenezi net olarak bilinmemesine rağmen apandiks lümenindeki tıkanıklığın başlatıcı neden olduğu kabul edilmektedir (Engin et al. 2010). Klinik olarak hastalar bulantı, kusma ve yaygın başlayıp daha sonra sağ alt kadrana lokalize olan karın ağrısı semptomları ile başvurmakla birlikte tipik bulgular çocuklarda çoğunlukla görülmemektedir (Davenport 1996). Tanı ayrıntılı anamnez, tekrarlayan fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Geleneksel olarak apandektomi AA için altın standart tedavidir (Hall et al. 2015). Tedavinin başarısı, erken tanı ve komplikasyonlar oluşmadan yapılan müdahale ile ilişkilidir. Ancak 12 yaş altı çocuklarda yanlış tanı oranları %28-57 arasında değişmektedir (Nance et al. 2000). Tanı ve tedavide gecikme, apandiks perforasyon riskini arttırmakta ve cerrahi sonrası mortalite, morbidite ve hastane yatış sürelerini uzatmaktadır. Çocuk yaş grubunda genel olarak perforasyon oranları %27-51 iken üç yaş altı çocuklarda %100'e yakın olduğu bildirilmektedir (Randal et al. 2007). Son yıllarda yapılan çalışmalarda apandiks normal bağırsak mikrobiyotası için rezervuar olduğu ve bağırsaklardaki enflamasyon kontrolünde önemli rol aldığı, apandektomili hastalarda Clostridium difficile ilişkili kolit riskinde artış ve kolit sonrasında normal bağırsak mikrobiyotası oluşumunun yeterli olmadığı bildirilmiştir (Im et al. 2011, Sanders et al. 2013, Killinger and Labrie 2019, Sánchez-Alcoholado et al. 2020). Bu nedenle AA'lı hastalarda hastalığın erken tanı ve uygun tedavisi kadar negatif apandektomi oranlarını azaltmanın da önemli olduğu vurgulanmaktadır (Lu et al. 2016, Allaway et al. 2019, Sánchez-Alcoholado et al. 2020).

Son 10 yılda çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda basit veya komplike apandisitte medikal tedavinin etkili bir yöntem olduğuna dair sonuçlar mevcuttur (Minneci et al. 2014, Huang et al. 2017, Georgiou et al. 2017). AA'nın başlangıç tedavisinde tek başına antibiyotik kullanımının cerrahi ile karşılaştırıldığında etkili ve uygulanabilir bir yöntem olduğu ve komplikasyon riskini arttırmadığı, hatta seçilmiş vakalarda komplike apandisit tedavisinde de başarılı olabildiği bildirilmiştir (Huang et al. 2017, López et al. 2017). Ancak apandisit komplikasyon riski, tanıda

USG'nin kişi deneyimine bağımlılığı, BT'de radyasyon maruziyeti, MRG'de yüksek maliyet ve çekim süresinin uzunluğu gibi olumsuzlukların yanında BKS, NLO, CRP, Pct gibi enflamatuvar biyobelirteçlerin tanıdaki duyarlıklarının düşük olması klinisyenlerin cerrahi tedavi eğilimlerini artırmaktadır (Oikonomopoulou et al. 2019). Bu nedenlerle, AA tanısının erken konulması, perforasyonun saptanması veya apandisit tanısının dışlanarak gereksiz apandektominin engellenmesi için tanıda daha hassas belirteçlerin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çocuklarda AA tanısında BKS, MNS, NLO, hs-CRP, ESH gibi klasik biyobelirteçlerin yanında son zamanlarda Pct, D-Dimer, kalprotektin, IL-6, PTX-3, presepsin, hepsidin, fetuin-A ve birçok oksidatif stres belirteçleri de çalışılmıştır (Kaiser et al. 2018, Güney et al. 2019). Klinik karar verme sürecinin etkinliğini arttırmak için biyobelirteçlerin yanında görüntüleme ve fizik muayene bulgularının da kombine edildiği apandisit skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Snyder et al. 2018, van Amstel et al. 2019, Fujii et al. 2019). Tüm bu çalışmalara rağmen AA tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan biyobelirteç arayışları devam etmektedir.

İskemi modifiye albümin, iskemi nedeniyle oluşan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran rüptürü gibi nedenlerin, albüminin yapısındaki son amino terminaline kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlanmalarını azaltması sonucunda oluşmaktadır. İMA iskemi nedeniyle oluşan inme, akut mezenter iskemisi, akut koroner sendrom ve pulmoner tromboemboli gibi hastalıklarda yüksek bulunmuştur (Abboud et al. 2007, Gunduz et al. 2008, Turedi et al. 2008, Bhakthavatsala et al. 2014). Ayrıca İMA düzeylerinin, AA patogenezinde rol alabilen oksidatif stresin önemli bir göstergesi olabileceği de bildirilmiştir (Dumlu et al. 2014).

Solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü, ürokinaz tip plazminojen reseptörlerinin çözülebilir formudur. Lenfosit, nötrofil ve endotelial hücreler gibi birçok hücre yüzeyinden salınabilir. Tüberküloz, otoimmün hastalıklar, pnömoni, sepsis, nefrotik sendrom gibi durumlarda yükseldiği gösterilmiştir (Andersen et al. 2008). Enflame apandiks dokusunda ürokinaz plazminojen aktivatör immünreaktivitesi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Grøndahl-Hansen et al. 1989). Ancak suPAR düzeylerinin basit ve komplike apandisit ayırıcı tanısında

kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (Akın et al. 2018, Oztan et al. 2020). Bu nedenle AA'lı ocuk hastalarda tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılabilir suPAR ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda AA'lı hastalarda, iskemi, enflamasyon ve oksidatif stresin önemli göstergelerinden olan İMA ve suPAR düzeyleri birlikte çalışılarak AA tanısındaki rolleri ve enflamasyonun şiddeti ile ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Akut apandisit 15. yüzyıla kadar isimlendirilemese de tarihin bilinen en eski hastalıklarındandır (Hamill and Hill 2016). Antik mısır mumyalarında saptanan sağ alt kadran yapışıklıkları apandisit ile ilgili bilinen en eski kanıtlardandır (Smith 1908). Collins, Arateus'un yazılarındaki tariflerden yola çıkarak Arateus'un yaklaşık 2000 yıl önce apandiks apsesini drene ettiğini öne sürmüştür (Collins 1931).

Apandiks ile ilgili ilk tanımlayıcı belgeler Rönesans ile birlikte Batı Avrupa'da ortaya çıkmıştır (Hamill et al. 2014). Leonardo da Vinci'nin 1442 yılında yapmış olduğu otopsi çizimlerinde apandiks net olarak görülmektedir (Zöllner 2007). Berengario da Carpi 1521'de apandiks bilinen ilk yazılı tanımını yapmıştır (Previdi 2005).

Reginald Fitz tarafından 1886 yılında ilk defa apandisit terimi kullanılarak apandisit iniltihabi bir hastalık olduğu ve tedavide apandiks çıkarılması gerektiği öne sürülmüştür (Hamill and Hill 2016). Buna karşın başka bir çalışma grubu tarafından, sağ alt kadran patolojisinin esas nedeninin çekum enflamasyonu olduğu ileri sürülerek 'peritiflitis' terimi kullanılmış ve tedavide cerrahi yerine konservatif yöntemlerin kullanılması önerilmiştir (Ellis 2019).

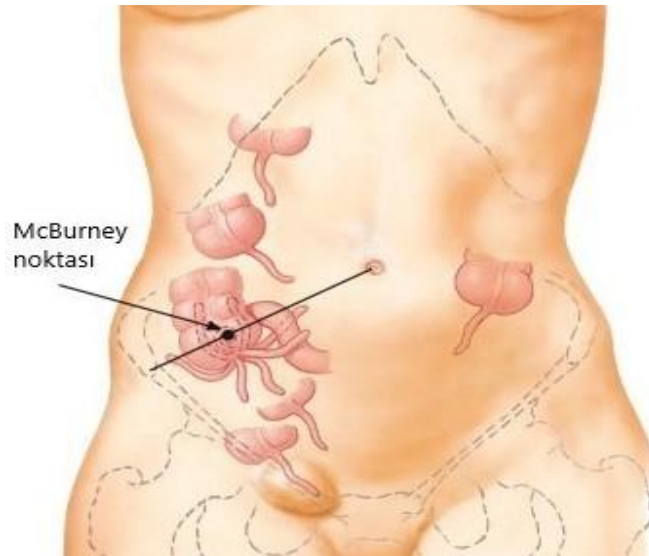
Bilinen ilk apandektomi, 1735'te Claudius Amyand tarafından, skrotal fitik kesesi içerisinde fekal fistül gelişen 11 yaşındaki çocukta perfore ve enflame apandiks görülmesi üzerine yapılmıştır (Amyand 1736). Abraham Groves ise 1883 yılında 12 yaşında erkek hastada enflame apandiks dokusunu tamamen çıkartarak Amerika kıtasında ilk apandektomiyi gerçekleştirmiştir (Hamill and Hill 2016).

Charles McBurney 1889 yılında halen kendi ismi ile anılan insizyonu ve laparotomik apandektomiyi tanımlamıştır (Young 2014). Günümüzde küçük değişiklikler olsa da operasyonlarda aynı insizyon yöntemi halen kullanılmaktadır. İlk başarılı laparoskopik apandektomi ise apandektominin uygulanmaya başlanmasından yaklaşık 100 yıl sonra 1982'de Kurt Semm tarafından gerçekleştirilmiştir (Bilgin 2014). Son yıllarda apandiks bağırsak mikrobiyotası ve immün sistem üzerindeki

rolünün anlaşılması ile birlikte apandisitın medikal tedavisi alternatif bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (Sanders et al. 2013, López et al. 2017).

## 2.2. ANATOMİ, EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ

Embriyogenez esnasında apandiks ilk defa 8. gestasyonel haftada çekum alt ucunun devamı olarak görünür hale gelir (Dunn 2012). Hem intrauterin süreçte hem de doğum sonrası çekum apandiksten daha hızlı büyüyerek, apandiksi ileoçekal valve doğru kaydırır. Geç çocukluk döneminde ise çekumun posteromedial yüzünde, ilioçekal valvin yaklaşık 2 cm altında son pozisyonunu alır (Aydın 2016). Gelişim esnasındaki değişiklikler apandiksın anatomik olarak farklı lokalizasyonlara yerleşmesine sebep olabilir. Vakaların %95'inde periton içerisinde yerleşirken %5'inde periton dışında retrokolik veya retroçekal yerleşimli olabilir. Uzanımı farklılık gösterse de apandiksın çekum ile bağlantı noktası değişmez (Turhan ve Kapan 2009). Apandiks uzanımına göre retroçekal/retrokolik, pelvik, post-ileal, subçekal, pre-ileal ve paraçekal pozisyonlarda bulunabilir (Şekil 1). En sık yerleşim retroçekal veya pelvik pozisyonlarda görülür (de Souza SC et al. 2015). Apandiksın yerleşimindeki çeşitlilik, farklı klinik bulgular ortaya çıkarabileceğinden gecikmiş veya hatalı tanılara neden olabilir (Ghorbani et al. 2014).

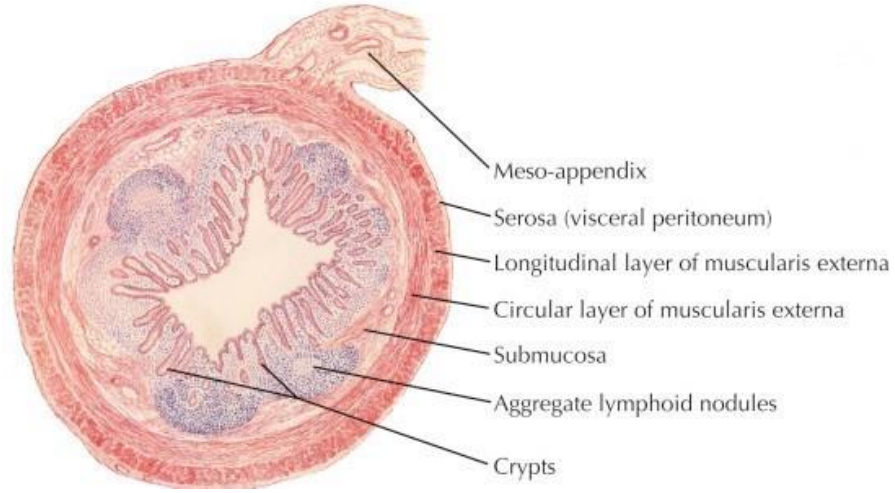


Şekil 1. Apandiksın anatomik yerleşimi (Reynolds 2017)

Apandiksin arteriyel beslenmesi apendiküler arter tarafından sağlanır. Apendiküler arter genellikle doğrudan ileokolik arterden köken alır (Ouattara et al. 2007). Venöz drenajı çekum ile birlikte ileokolik ven vasıtası ile süperior mezenterik vene olur (Barlow et al. 2013). Lenf akımı ise ileokolik lenf nodları yoluyla süperior mezenterik arteri takip ederek süperior mezenterik ve çölyak lenf nodlarına ulaşır (Schumpelick et al. 2000, Barlow et al. 2013).

Apandiksin sempatik inervasyonu çölyak ve süperior mezenterik gangliyonlardan köken alan splanknik sinirler, parasempatik inervasyonu ise vagal sinirler ile sağlanır. Apandiksin visseral ağrı duyusunu alan lifler sempatik lifler ile birlikte seyrederek medulla spinalisin 10. torakal segmentine gelir (Cev ve Bozfakioğlu 1989, Başaklar 2006).

Apandiks, kolon ile aynı temel histolojik yapıya sahiptir. Ancak çapı kolona göre çok daha küçük olmasına rağmen lenfoid elemanlardan daha zengindir ve lieberkühn kriptalarında daha fazla diffüz nöroendokrin sistem hücreleri barındırmaktadır. Apandiks mukozası yüzey emici hücreleri, goblet hücreleri ve M hücrelerinden oluşan basit kolumnar epitel yapısındadır. Lamina propriya çok sayıda lenfoid nodüller ve lieberkühn kriptaları içeren gevşek bağ dokusu yapısındadır. Bu kriptalar yüzey emici hücreleri, goblet hücreleri, rejeneratif hücreler ile çok sayıda diffüz nöroendokrin sistem hücreleri ve daha seyrek sayıda paneth hücreleri içermektedir. Sindirim sisteminin diğer yapılarından farklı olarak submukozasında lenfoid nodüller ve yer yer yağ infiltrasyonuna rastlanır. Apandiks dış yüzeyi tamamen serozayla çevrelenmiştir (Şekil 2) (Gartner 2017). Apandiksin içerdiği lenfoid dokuların sayısı doğumla birlikte gittikçe artarak yaşamın ilk 10 yılında en yüksek seviyeye ulaşır ve sonrasında miktarı azalarak yetişkin yaşlarda sadece lenfoid doku kalıntıları kalır. Çocukluk çağına artmış olan lenfoid dokular enfeksiyon esnasında büyüyerek kitle etkisiyle apandiks lümeninde tıkanmaya ve sonuç olarak apandisite neden olabilir (Lowe et al. 2020).



**Şekil 2:** Apandiksin histolojik katmanları (Reynolds 2017).

### 2.3. APANDİKSİN FONKSİYONU

Yakın zamana kadar apandiks bağırsağın körelmiş ve işlevsiz bir parçası olarak görülmekteydi (Sarkar et al 2015). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda apandiksin bağırsak immünesinin gelişimi ve korunması üzerine etkileri ve bağırsak mikrobiyotası ile yakın ilişkisi gösterilmiştir (Kooij et al. 2016, Killinger and Labrie 2019, Vitetta et al. 2019, Sánchez-Alcoholado et al. 2020). Apandiks bağırsak ilişkili lenfoid dokunun en yoğun bulunduğu sindirim sistemi elemanıdır. Mukozal immünesinde rol aldığı düşünülen bağırsak ilişkili lenfoid doku son derece karmaşık bir yapıya sahip olup immün sistem üzerindeki rolü de yeterince anlaşılabilmiş değildir (Judge and Lichtenstein. 2001, Sanders et al. 2013).

Apandiksin bakterilerin korunduğu biyofilmleri en yoğun barındıran bağırsak yapısı olduğunun anlaşılması üzerine, bağırsak mikrobiyotası için 'güvenli yuva' olarak adlandırılmaya başlanmıştır (Killinger and Labrie 2019). Biyofilm şeklinde bağırsaktaki kontaminasyon ve patojen bakteri kolonizasyonundan korunan mikrobiyal flora, gastrointestinal enfeksiyonlardan sonra tekrar kolonize olarak bağırsak florasının yeniden oluşmasını sağlar (Killinger and Labrie 2019). Apandiks, bağırsak mikrobiyotası için güvenli bir yer gibi görünse de mikrobiyotayı geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı tatmin edici bir şekilde koruyamadığı

bildirilmektedir (Sanders et al 2013). İshalin yaşamı tehdit ettiği, malnutrisyon ve temiz içme suyuna ulaşımın zor olduğu gelişmemiş coğrafyalarda, gastrointestinal enfeksiyonlar sonrası bağırsak mikrobiyotasının tekrar oluşturulması daha da önem kazanmaktadır (Barlow et al. 2013). Klinik çalışmalar apandektominin tekrarlayan Clostridium difficile ile ilişkili kolit riskini arttırdığını göstermiştir (Im et al. 2011). Clostridium difficile kolitinin başlatıcı mekanizmasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı yer almaktadır. Tekrarlayan ve ciddi Clostridium difficile kolitinde kullanılan oral vankomisin tedavisi sadece bağırsak lümenine sınırlıdır. Apandiksin normal florayı intestinal patojen kontaminasyonundan koruduğu gibi oral vankomisinden de koruduğu düşünülmektedir. Böylece tedavi sonrası normal floranın restorasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca apandektomi ile azalan bağırsak immünreaktivitesine bağlı olarak bağırsağın Clostridium difficileye karşı cevabında azalma olduğu da bildirilmektedir (Sanders et al. 2013).

Ülseratif kolit hastalarında apandektomi sıklığı normal topluma göre daha azdır (Judge and Lichtenstein 2001). Apandektominin ülseratif kolit semptom ve şiddetini azalttığı ve ortadan kaldırdığına yönelik de bulgular vardır (Bolin et al. 2009). Mekanizması tam olarak bilinmese de mukozal immün yanıtı başlatan ve sürdüren lenfoid bir doku olan apandiksin uzaklaştırılmasının kolondaki immünmodülasyon üzerine olan etkisi ile açıklanmaktadır (Atuğ ve ark. 2008, Bolin et al. 2009). Apandiks içeriğinde yoğun olarak bulunan  $\alpha$ -sinüklein proteininin bağırsaktan vagus siniri aracılığıyla beyine taşınarak Parkinson hastalığının etiyolojisinde rol alabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (Killinger and Labrie 2019). İçeriğinde barındırdığı kök hücrelerin enterik nöronlara dönüşebilme kapasitesi sayesinde gastrointestinal sistemi etkileyen nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde apandiksten elde edilecek nöronal kök hücrelerin kullanılabilmesi bildirilmektedir (Zakhem et al 2015).

## **2.4. EPİDEMİYOLOJİ**

Akut apandisit çocuklarda en sık cerrahi girişim gerektiren karın ağrısı nedenidir (Marzuillo 2015). Karın ağrısı ile başvuran çocukların yaklaşık %1-8'i AA tanısı almaktadır (Rothrock and Pagane 2000). Bir yaş altında oldukça nadir görülmekle

birlikte yaş ile görülme sıklığı artarak yaşamın ikinci dekadında en yüksek seviyeye ulaşır (Marzuillo 2015, Rothrock and Pagane 2000). Kadınların yaşam boyu AA riski %6,7 iken apandektomi oranı %23,6'dır. Erkeklerde ise AA riski %8,6 iken apandektomi oranı %12'dir (Addiss et al. 1990). Kadınlarda negatif apandektomi oranı erkeklere göre daha yüksektir. Çocuklarda negatif apandektomi oranı %3-11 olup 6 yaş altı çocuklarda %57 seviyelerine kadar yükselmektedir (Ponsky et al. 2004, Karabulut et al. 2011). Negatif apandektomi oranlarının görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak yıllar içerisinde düşüş eğiliminde olduğu görülmektedir (Oyetunji et al. 2012). Hastalığın çocuklardaki atipik prezentasyonu nedeniyle okul öncesi dönemde yanlış tanı oranları %19-57 seviyelerinde iken 2 yaş altı çocuklarda %100'e yakındır (Almaramhy 2007, Aneiros et al. 2009).

## **2.5. PATOGENEZ**

Apandiks lümeninin herhangi bir sebeple obstrüksiyonu apandisit için başlatıcı sebep olarak kabul edilse de vakaların ancak yarısında saptanabilmektedir. Apandiks mukozasına doğrudan bakteriyel invazyon ile de hastalık tablosu gelişebilmektedir (DynaMed 2018, St Peter and Wester 2019). Çocuklarda lenfoid hiperplazi apandiks lümen obstrüksiyonunun en sık sebebidir. Yersinia, Salmonella, Shilgella gibi bakteriyel ajanlar; Entamoeba, Strongyloides, Enterebius vermicularis, Schistosoma ve Ascaris gibi parazitler ve kızamık, suçiçeği, sitomegalovirus, adenovirus, mononükleoz, koksaki B virüsü gibi enterik veya sistemik viral enfeksiyonlar doğrudan apandiks mukozasında ülserasyona yol açarak ya da lenfoid dokuda hiperplazi oluşturarak apandisite neden olabilirler (Dunn 2012) (Aiken 2020). Dışkı taşı, sindirilemeyen gıda artıkları, yabancı cisimler, parazitler ve tümörler ise obstrüksiyonun daha nadir sebeplerindendir (Singh and Mariadason 2013). Apandiks lümenindeki obstrüksiyon ile birlikte devam eden epitelyal mukus salgısı lümen içi basıncı artırarak kapiller perfüzyon basıncının üzerine çıkmasına neden olur (Graffeo and Counselman 1996). Lenfatik ve venöz dolaşımdaki bozulma ile birlikte artan ödem ve konjesyon sonucu arteriyel dolaşım da bozulur. Apandiks duvarında iskemi ve enfarktler meydana gelir (Birnbaum and Wilson 2000). Staz nedeniyle aşırı çoğalan bakteriler ise epitelyal mukozal hasar sonrası apandiks duvarına invaze

olarak transmural enflamasyona neden olur (Turner 2015). AA'da enflamatuvar sürecin ilerlemesi ile birlikte oksidatif durumdaki artışın da (hem toplam oksidan hem de toplam antioksidan durum) AA progresyonuna yol açtığı saptanmıştır (Köksal et al. 2015). Eğer bu evrede tedavi gecikir ise enflamasyon komşuluk yoluyla pariyetal periton ve komşu organlara yayılabileceği gibi perforasyona yol açarak enfekte içeriğin direkt karın boşluğuna dökülmesine de sebep olabilir (Graffeo and Counselman 1996, Rothrock and Pagane 2000). Küçük çocuklarda omentumun yetişkinlere göre daha az gelişmiş olması ve apandiksin çekum, kolon veya abdominal duvara mezenter tarafından yeterince fikse edilememiş olmasından dolayı perforasyonlar lokalize abseden ziyade yaygın peritonit ile sonuçlanır (Marzuillo et al. 2015). Apandiks duvarının bakteriyel invazyonuyla sonuçlanan bu klinik durumda genetik, çevresel ve enfeksiyöz birçok faktörün de rol aldığı bilinmektedir. Çalışmalarda ailesinde apandisit öyküsü olan kişilerde yaşa, ailede etkilenen birey sayısına ve akrabalık derecesine göre artmış risk olduğu bildirilmiştir (Li et al. 2018). Apandisit kalıtımsal geçişi ile ilgili çalışmalarda PITX2 aday genin bireyleri apandisitten koruduğu tespit edilmiştir (Orlova et al. 2019). Yetişkinlerde sigara içmenin apandisit olma olasılığını %65'e kadar arttırdığı, sigara içenlerde içmeyenlere göre perforasyon oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Olmeadow et al. 2008, Sadr Azodi et al. 2008). Abdominal travma sonrası gelişen AA vakalarına da nadiren rastlanmaktadır (Etensel et al. 2005).

Kistik fibrozlu hastalarda AA insidansı normal toplumdaki normalden daha düşüktür (sırasıyla %1-2, %7). Bu durum sık antibiyotik kullanımının olası enflamasyonu önlediği ve mukus yapısındaki değişikliklerin lümenin tıkanmasına karşı koruyucu olduğu hipoteziyle açıklanmıştır. Ancak perforasyon oranları normal topluma göre oldukça yüksektir (Demeyer et al. 2016). Kistik fibrozlu hastalarda artmış goblet hücre sayısı, mukus nedeniyle oluşan distansiyon, genişlemiş kript yapıları ve lenfoid folikül sayısındaki artış nedeniyle apandiks boyutları normal popülasyona göre artmıştır. Bu nedenle özellikle ultrasonografik ölçümlerde genel kabul gören apandiks çapının 6 mm ve üzerinde olması kistik fibrozlu hastalarda güvenilir bir ölçüt değildir (Menten et al. 2005).

## **2.6. APANDİSİT SEMPTOM VE BULGULARI**

Karın ağrısı AA'da en sık görülen semptomdur. Başlangıçta epigastrium ve göbek etrafında hissedilen müphem ağrı 4-24 saat içerisinde artarak sağ alt kadrana yerleşir (Paksu 2017). Ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık ve ishal AA'nın diğer sık görülen semptomlarıdır. Yenidoğanlarda ise irritabilite, letarji, abdominal distansiyon ve solunum sıkıntısı gibi atipik semptomlarla seyreder (Schwartz et al. 2011). Bulantı ve kusma serozal zarların gerilmesiyle oluşmaktadır. Bu nedenle ağrının başlangıcından sonra ortaya çıkması beklenir. Gastroenteritte ise kusma ağrıdan önce başlamaktadır. İştahsızlık çocuklarda yetişkinlere göre daha az gözlenen bir semptomdur (Cay 2016). Özellikle küçük çocuklarda ve perfore apandisitlerde enflamasyona bağlı distal kolon irritasyonu nedeniyle karşımıza çıkan ishal tablosu hatalı şekilde akut gastroenterit tanısı konulmasına sebep olabilmektedir. (Horwitz et al. 1997, Fraser et al. 2010).

### **2.6.1. Yaşlara göre akut apandisit semptom ve bulguları**

#### **2.6.1.1. Yenidoğanlar**

Yenidoğan döneminde apandisit nadiren görülür. Bu dönemde apandiksin anatomik farklılıkları (apandiksin huni şeklinde olması, lenfoid dokuların yeterince gelişmemiş olması), yenidoğanın yumuşak gıdalar ile beslenmesi, gastroenterit sıklığının düşük olması ve devamlı yatar pozisyonda olması apandisit gelişmesini önleyen faktörler olarak düşünülmektedir (Rothrock and Pagane 2000, Jancelewicz et al. 2008). Abdominal distansiyon, kusma ve beslenememe en çok bildirilen bulgulardır. Yenidoğanlarda görülen başlıca klinik bulgular sıklık sırasıyla Tablo 1'de gösterilmiştir (Schwartz et al. 2011). Yenidoğan döneminde hastalığın teşhisindeki güçlüklerden dolayı birçok vakada perforasyon ve sepsis gelişmektedir. Bu dönemde apandiks duvarının daha ince ve çekum elastisitesinin düşük olması da perforasyon oranlarını artırmaktadır (Massad et al. 1986). Omentumun henüz yeterli düzeyde gelişmemesi nedeniyle enfeksiyon hızla batın içine yayılarak peritonit ve sepsise neden olmaktadır (Secco et al. 2017). Yıllar içerisinde yüksek perforasyon oranları değişmezken, cerrahi bakım ve antibiotik kullanımındaki gelişmelere bağlı olarak mortalite oranları %78'den %28'lere kadar gerilemiştir (Karaman ve ark. 2003).



Yenidoğan apandisit vakalarına sıklıkla prematürite ve inguinal herni de eşlik eder (Jancelewicz et al. 2008). Total kolonik ve uzun segment Hirschsprung hastalığı yenidoğan döneminde apandiks perforasyonu ile prezente olabilmektedir. Yenidoğan döneminde görülen apandisit vakalarında mutlaka Hirschsprung hastalığı için tanısal değerlendirme yapılmalıdır (Sarioğlu ve ark. 1997).

**Tablo 1.** Yenidoğan döneminde akut apandisit klinik bulguları

• Abdominal distansiyon	• Letarji veya iritabilite
• Kusma	• Batın duvarında selülit bulguları
• Beslenememe	• Solunum güçlüğü
• Sepsis	• Abdominal kitle
• Düzensiz vücut ısısı	• Hematokezya

(Schwartz et al. 2011)

#### **2.6.1.2. Küçük çocuklar (<5 yaş)**

Apandisit sıklığı beş yaş altındaki çocuklarda ileri yaşlara göre daha düşüktür. Çocukluk çağı apandisit vakalarının %5'inden daha az bir kısmı bu yaşlarda görülür (Rothrock and Pagane 2000). Başvuru semptomlarının atipik olması, hastanın kendini ifade etmekte zorlanması ve muayenedeki uyumsuzluklar nedeniyle erken ve doğru tanı koymak oldukça zordur. Karın ağrısı, ateş ve kusma en sık başvuru şikayetleri arasındadır. (Sakellaris et al. 2005). Başlıca klinik bulgular sıklık sırasıyla Tablo 2'de gösterilmiştir (Horwitz et al. 1997, Nance et al. 2000, Sakellaris et al. 2005). Hastaların yaklaşık yarısının tanı öncesinde bir sağlık kuruluşuna başvurusu mevcuttur (Nance et al. 2000). Küçük çocukların %70'inde semptomların başlangıcından itibaren 48 saat içerisinde perforasyon gerçekleşmektedir (Marzuillo 2015). Semptomların başlangıcından itibaren ortalama hastaneye başvuru süresinin uzun olması komplikasyon riskini daha da arttırmaktadır (Bansal et al. 2012).

**Tablo 2.** Küçük çocuklarda akut apandisit klinik bulguları

<ul style="list-style-type: none"><li>• Karın ağrısı</li><li>• Ateş</li><li>• Kusma</li><li>• İştahsızlık</li><li>• Rebound</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Defans</li><li>• Yaygın hassasiyet</li><li>• Sağ alt kadranda hassasiyeti</li><li>• Abdominal distansiyon</li><li>• İshal (düşük volümlü, sık)</li></ul>
---	--

(Horwitz et al. 1997, Nance et al. 2000, Sakellaris et al. 2005)

### **2.6.1.3. Okul çağı çocuğu (5-12 yaş)**

Apandisit sıklığı okul çağındaki çocuklarda daha küçük yaş gruplarına göre artmıştır. Karın ağrısı ve kusma sıklıkla görülürken, hastaların bir kısmı artık sağ alt kadranda yer değiştiren ağrıyı tarif edebilirler (Rothrock and Pagane 2000). Hastaların yaklaşık %90'unda sağ alt kadranda ağrısı tespit edilir. Diğer yaygın bulgular ateş, iştahsızlık ve hareket ile artan karın ağrısıdır. İshal, kabızlık ve dizüri daha nadir görülen bulgular arasındadır (Kwok et al. 2004).

### **2.6.1.4. Adölesan dönem (>13 yaş)**

Adölesan dönemi hastalığın en sık görüldüğü dönemdir. Hikâye ve fizik muayene bulguları daha güvenilirdir. Ancak adölesan kızlarda over kisti, over torsiyonu, pelvik enflamatuvar hastalık gibi pelvik patolojiler apandisit bulguları ile karışabilir (Rothrock and Pagane 2000).

### **2.6.2. Fizik muayene bulguları**

Akut apandisit için en güvenilir fizik muayene bulgusu McBurney noktasında olan lokal hassasiyettir. Ancak çocuklarda her zaman klasik muayene bulguları olmayabilir. Hasta genellikle dizlerini karnına yaklaştıracak şekilde kalçadan fleksiyon postüründe ve hareketsiz şekilde yatar. Karın kaslarının solunuma yeterince eşlik etmediği gözlenir (Dunn 2012). Palpasyona başlamadan önce çocuğa ağrının olduğu noktayı göstermesi istenir. Dizler kıvrılarak karın kasları rahatlatılır ve palpasyona ağrının uzak olduğu bir noktadan başlanır. Palpasyon için stetoskop veya çocuğun kendi elinin kullanılması küçük çocuklarda uyumu artırır (Bundy et al. 2007). Palpasyonla sağ alt kadranda hassasiyet, defans, rebound ve rovsing gibi peritoneal irritasyon bulguları araştırılır (St Peter and Wester 2019). Yaygın defans

ve rebound bulgusu daha çok perfore apandisitte saptanır (Kwok et al. 2004). Oskültasyonda bağırsak sesleri azalmış veya tamamen kaybolmuş olabilir (Kharbanda et al. 2005).

#### **2.6.2.1. Sağ alt kadranda (McBurney noktası) hassasiyet**

Akut apandisit en güvenilir klinik bulgusudur. Retroçekal, retroiliak ve pelvik yerleşimli apandisit olgularında sağ alt kadranda hassasiyeti belirgin olmayabilir. Retroçekal apandisitlerde sağ lomber bölgede, pelvik apandisitlerde ise rektal tuşe ile sağ pelvik hassasiyet saptanabilir (Dunn 2012). Ancak apandisitte rutin rektal muayene önerilmez (Takada et al. 2015). Perforasyon durumunda apandiks duvarındaki gerilme ortadan kalkacağı için ağrıda geçici bir rahatlama olabilir (Dunn 2012).

#### **2.6.2.2. Rebound bulgusu**

Hassasiyetin olduğu bölgeye yapılan yavaş ve derin baskının aniden ortadan kalkması ile ağrının ortaya çıkmasıdır. Pariyetal peritonun olaya katıldığına göstergesidir (Bundy et al. 2007).

#### **2.6.2.3. Muskuler defans**

Karın kaslarına yumuşak bir şekilde uygulanan basınç karşısında kaslarda oluşan kasılmadır. Peritonitin erken bulgusudur (Bundy et al. 2007).

#### **2.6.2.4. Rovsing belirtisi**

Sol alt kadranda palpasyonu ile sağ alt kadranda ağrı hissedilmesidir (Cady 2016).

#### **2.6.2.5. Obturator belirtisi**

Sağ kalçanın fleksiyon ve internal rotasyonu ile sağ alt kadranda ağrının belirmesidir (St Peter and Wester 2019). Daha çok pelvik apandisit ile ilişkilendirilmiştir (Berry and Malt 1984).

#### **2.6.2.6. Psoas belirtisi**

Sol dekübit pozisyonda sağ bacak uzatıldığında sağ alt kadranda ağrısının oluşması şeklinde tarif edilmekte olup ve retroçekal apandisit ile ilişkilendirilmektedir (St Peter and Wester 2019).

#### **2.6.2.7. Dunphy belirtisi**

Öksürme ile sağ alt kadranda ağrısının belirmesidir (St Peter and Wester 2019).

#### **2.6.2.8. Markle belirtisi**

Sağ ayağın dorsifleksiyona getirilmesi ile sağ alt kadranda ağrının oluşmasıdır (St Peter and Wester 2019).

#### **2.6.2.9. Abdominal kitle**

Muskuler defans nedeniyle palpe edilmesi neredeyse imkansızdır. Genellikle operasyon masasında hasta genel anestezi altındayken hissedilebilir (St Peter and Wester 2019).

### **2.7. APANDİSİT SKORLAMA SİSTEMLERİ**

Apandisit skorum sistemleri AA şüphesi olan hastalarda karar verme sürecini iyileştirmek için tanı aracı olarak geliştirilmiştir. Hikâye, semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kullanılarak AA teşhisine yönelik yapılan risk sınıflandırması, görüntüleme yöntemini belirleyerek hastalığın klinik yönetimine ve cerrahiye rehberlik etmeyi amaçlamıştır (Snyder et al. 2018, van Amstel et al. 2019, Fujii et al. 2019). Apandisit skorum sistemlerinin AA tanısını koyma veya dışlama amacıyla kullanılması mevcut çalışmalar ışığında mümkün görülmemektedir (Pogorelić et al. 2015). Apandisit skorum sistemlerinin en büyük yararı cerrahi müdahale ve görüntüleme gerektirmeyen düşük risk grubundaki hastaları ve görüntüleme yapılmaksızın cerrahiye danışılacak yüksek risk grubundaki hastaları ayırmasıdır. Ancak klinik yargıyla çelişen durumlarda görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilmesi bildirilmektedir (DynaMed 2018).

#### **2.7.1. Pediatrik Apandisit Skoru**

Pediatrik apandisit skoru çocuklar için özel olarak geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılan 6 klinik ve 2 laboratuvar bulgudan oluşan 10 puanlık bir ölçektir (Samuel 2002). PAS değişkenleri ve puanları Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Pediatrik Apandisit Skoru

DEĞİŞKENLER	PUAN
Ağrının sağ alt kadrana yer değiştirmesi	1
İştahsızlık	1
Bulantı-kusma	1
Sağ alt kadranda hassasiyet	2
Öksürme, zıplama veya perküsyonla hassasiyet	2
Ateş (>38,5°C)	1
Lökositoz ( $\geq 10000/\text{mm}^3$ )	1
PMNL ( $\geq 7500/\text{mm}^3$ )	1
Maksimum puan	10

(Samuel 2002)

PAS  $\leq 2$  puan AA için düşük risk öngörür. Hasta ve yakınlarına ağrının devam etmesi veya yeni gelişen ek semptomların tekrar değerlendirmeyi gerektirdiği anlatılır (Samuel 2002, Goldman et al. 2008, Sayed et al. 2017).

PAS  $\geq 7$  puan AA için yüksek risk öngörür (Samuel 2002, Goldman et al. 2008, Sayed et al. 2017). Sekiz ve üzerindeki PAS puanı belirgin olarak uzamış hastane yatışı ve daha fazla komplikasyonla ilişkilidir (Fujii et al. 2019).

PAS 3-6 puan AA için orta risk öngörür. Tanısal yaklaşımda seri fizik muayene, görüntüleme yöntemleri veya cerrahi konsültasyon önerilen seçenekler arasındadır (Samuel 2002, Goldman et al. 2008, Sayed et al. 2017).

### 2.7.2. Alvarado Skoru

Alvarado klinik skorlama sistemi 1986 yılında dizayn edilmiş, toplamda 6 klinik ve 2 laboratuvar bulgudan oluşan 10 puanlık bir ölçektir (Alvarado 1986). Modifiye Alvarado skoru ise ölçekten sola kaymanın çıkarılarak ölçeğin 9 puan üzerinden değerlendirilmesiyle oluşturulmuştur (Kalan et al. 1994). Alvarado skoru değişkenleri ve puanları Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Alvarado Skoru

DEĞİŞKENLER	PUAN
Ağrının sağ alt kadrana yer değiştirmesi	1
İştahsızlık	1
Bulantı-kusma	1
Sağ alt kadranda hassasiyet	2
Rebound Bulgusu	1
Ateş (>37,3°C)	1
Lökositoz ( $\geq 10000/\text{mm}^3$ )	2
PMNL ( $\geq 7500/\text{mm}^3$ )	1
Maksimum Puan	10

(Alvarado 1986)

Akut apandisit için Alvarado skorlamasında 1-4 puan düşük risk, 5-6 puan orta risk, 7-10 puan yüksek risk olarak değerlendirilmektedir (Ohle et al. 2011). Alvarado skoru ve PAS'ın çocuklarda AA tanısında benzer performansla sahip oldukları bildirilmektedir (Pogorelić et al. 2015).

### **2.7.3. Apandisit için Düşük Risk Skoru (Kharbanda Skoru)**

Apandisit tanısını dışlamak üzere kurgulanmış olması diğer klinik skorlama sistemlerinden ayıran özelliğidir.  $\text{MNS} \leq 6750/\text{mm}^3$  ve sağ alt kadranda maksimum hassasiyetin olmaması ya da sağ alt kadrandaki hassasiyete yürüme, zıplama ve öksürme sonrası ağrının eşlik etmemesi çocuklarda apandisit açısından düşük risk ile ilişkili bulunmuştur. Karın ağrısı ile acil servise başvurmuş ve ayırıcı tanıda AA düşünülen 2675 çocuk hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif kohort çalışmasında refined düşük risk apandisit skorunun apandisiti olmayan çocukları belirlemede sensitivitesi %98, spesifitesi %24 ve negatif prediktif değeri %95,3 olarak saptanmıştır (Kharbanda et al. 2012).

### **2.7.4. Apandisit Enflamatuvar Yanıt Skoru**

Yetişkinlerde şüpheli AA vakalarını tespit etmek için geliştirilen ölçek, parametreleri içerisinde CRP'yi içermesi bakımından Alvarado ve PAS'tan ayrılır (Andersson and Andersson 2008). AEYS'nin bir avantajı da özellikle bulantı, iştahsızlık, ağrının yer değiştirmesi gibi subjektif değişkenleri içermeden daha objektif bulgular üzerinden değerlendirmenin yapılmasıdır (Macco et al. 2016). Karın ağrısı şikâyeti ile acil

servise başvuran 502 çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada AEYS'nin AA'yı ayırt etmede Alvarado ve PAS ölçeğine göre performansının daha iyi olduğu bildirilmiştir (Macco et al. 2016). AEYS değişkenleri ve puanları Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Apandisit Enflamatuvar Yanıt Skoru

DEĞİŞKENLER	PUAN
Kusma	1
Sağ alt kadranda ağrı	1
Defans veya rebound bulgusu	
Hafif	1
Orta	2
Güçlü	3
Ateş (>38,5 °C)	1
PMNL	
% 70-84	1
≥%85	2
BKS	
10000- 14900/mm <sup>3</sup>	1
≥15000/mm <sup>3</sup>	2
CRP	
10-49 g/L	1
≥50 g/L	2
Maksimum Puan	12

(Andersson and Andersson 2008)

Akut apandisit için AEYS'de 0-4 puan arası düşük riski, 5-8 puan arası orta riski, 9-12 puan arası ise yüksek riski öngörür (Macco et al. 2016).

## 2.8. AKUT APANDİSİT TANISINDA GÖRÜNTÜLEME

Apandisiti düşündüren klinik bulguların atipik veya şüpheli olduğu ve laboratuvar testleri veya ASS ile apandisitinin kuvvetle dışlanamadığı durumlarda görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Apandisit açısından düşük ve yüksek risk grubundaki hastalara görüntüleme önerilmemektedir. Klinik ve laboratuvar testleri sonucu kuvvetle muhtemel apandisit düşünülen hastalara görüntüleme yapılmaksızın cerrahi konsültasyon istenmelidir (Koberlein et al. 2019). Ultrasonografi sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemidir. BT ve MRG'de kullanılabilecek yöntemler arasındadır. Ancak BT çekimi esnasındaki radyasyon maruziyeti ve MRG yönteminin ulaşımı

zor, pahalı ve küçük çocuklarda muhtemel sedasyon ihtiyacı nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (Rentea and Peter 2017). Amerikan Radyoloji Derneği tarafından şüpheli durumlarda USG'nin ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi olduğu bildirilmektedir (Koberlein et al. 2019). İlk USG sonucunun şüpheli olması durumunda BT'den önce tekrarlayan USG ve çocuk cerrahi uzmanının görüşünün alınmasının USG'nin sensitivite ve spesifitesini artırırken radyasyon maruziyetini de azalttığı bildirilmektedir (Schuh et al. 2015).

### 2.8.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi yaygın, nispeten ucuz ve güvenli bir görüntüleme yöntemidir (Kharbanda et al. 2018). AA şüphesi olan çocuklarda tanı doğruluğunu artırırken yüksek negatif prediktif değeri sayesinde şüpheli olgularda hastaneye yatışları azaltmaktadır (Dilley et al. 2001). Duyarlılığı radyoloğun deneyimi ve karın ağrısının başlangıcından itibaren geçen süre ile orantılı olarak artar (Taylor et al. 2019). Apandiksin USG ile görüntülenebilirliği radyoloğun teknik ve deneyimi, çocuğun anatomik özellikleri ve uyumuna göre %22-98 arasında değişmektedir (Garcia Peña et al. 1999, Baldisserotto and Marchiori 2000, Cundy et al. 2016). USG ile apandiks görüntülenebildiği takdirde tanı doğruluğu BT'ye eşit olmakla birlikte görüntülenemediğinde apandisit tanısı dışlanamaz (Zhang et al. 2017). AA'nın USG bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir (Birnbaum and Wilson 2000, Taylor et al. 2019).

**Tablo 6.** Akut apandisit ultrasonografi bulguları

- Sağ alt kadranda komprese olmayan tübüler yapı
- Duvar kalınlığının 2 mm üzerinde olması
- Ön-arka çapının 6 mm üzerinde olması
- Sağ alt kadranda serbest sıvı bulunması
- Mezenter kalınlaşması
- Kompresyonla lokalize hassasiyet
- Apandikolit/fekalit varlığı
- Doppler USG ile apandiks duvarında artmış kan akımının görülmesi

(Birnbaum and Wilson 2000, Taylor et al. 2019)

Erken dönem apandisit olgularında ve distal apandisitte apandiks USG'de normal olarak görüntülenebilmektedir. (Leung et al. 2019). USG'nin perfore apandisit



tanısında duyarlılığı düşüktür (Tseng et al. 2016). Özellikle medikal tedavi planlanan apandisit vakalarında bu durumun dikkate alınarak BT ve MRG gibi ek görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (Koberlein et al. 2019).

### 2.8.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi karın ağrısının süresinden bağımsız olarak yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup 5 yaş altındaki çocuklarda negatif apandektomi oranlarını belirgin olarak azaltmaktadır (Bachur et al. 2012). Radyasyon maruziyeti nedeniyle klinik olarak apandisitten şüphelenilip USG ile apandiksini görüntülenemediği durumlarda kullanılmalıdır (Klig 2006, Koberlein et al. 2019). Obez çocuklarda, bağırsak gazı varlığında, retroçekal yerleşimli apandisit vakalarında USG'ye göre daha iyi sonuç verebilmektedir (Marzuillo et al. 2015). Çocuklarda intraperitoneal yağ dokusunun az olmasına bağlı olarak apandiksini iyi görüntülenememesi BT'nin kullanımını kısıtlamaktadır (Grayson et al. 2001). İntravenöz kontrast madde kullanımının apandiks ve çevre dokuların görüntülenmesini kolaylaştırabileceği belirtilmektedir (Kaiser et al. 2004). AA'nın BT bulguları Tablo 7'de gösterilmiştir (Taylor et al. 2019).

**Tablo 7.** Akut apandisit bilgisayarlı tomografi bulguları

- Duvar kalınlığının 2 mm üzerinde olması
- Transvers çapının 6 mm üzerinde olması
- Apandikolit/fekalit varlığı
- Duvarın konsantrik kalınlaşması (hedef işareti)
- Perçekal yumuşak doku kitlesi ve apse varlığı
- Serbest sıvı
- Sağ laterokonal fasyada kalınlaşma

(Taylor et al. 2019)

### 2.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ultrasonografinin şüpheli ya da tanısal olmadığı durumlarda iyonize radyasyon riskini ortadan kaldırması ve kontrast madde kullanımına gerek duymaması nedeniyle BT'ye alternatif olarak kullanılabilir bir yöntemdir (Johnson et al. 2012). Yüksek maliyet, erişimde güçlük, uzun çekim süresi, belirli sekanslarda nefes

tutma ihtiyacı ve daha küçük çocuklarda hareket artefaktını engellemek için sedasyon ihtiyacının olması, çocuklarda akut karın ağrısı ayırıcı tanısı için abdominal MRG kullanımını kısıtlamaktadır (Mervak et al. 2019, Mittal 2019, Mushtaq et al. 2019). Çalışmalarda hızlı çekim protokolleri kullanılarak MRG süresi kısaltılmaya çalışılmıştır. AA tanısında MRG'nin hızlı sekanslarının kullanıldığı bir çalışmada ortalama çekim süresi 20 dk bulunmuşken ultra hızlı MR tekniğinin kullanıldığı bir başka çalışmada ise ortalama süre 5 dk 40 sn saptanmıştır (Nitta et al. 2005, Johnson et al. 2012). Uygun çekim protokolleri ile 5 yaş üstü çocuklarda genellikle sedasyona ihtiyaç duyulmazken, 5 yaş altındaki çocuklarda sedasyon ihtiyacı çocuğun uyumuna bağlı olarak değişmektedir (Moore et al. 2016). Mushtaq ve ark. tarafından çocuk hastalar ile yapılan çalışmada hastaların sadece %3'ünde sedasyon ihtiyacı olmuştur (Mushtaq et al. 2019). MRG'nin yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle başta adneksiyal patolojiler, enterit/kolit ve mezenter lenfadenit olmak üzere piyelonefrit, hidronefroz, üreter taşı, pnömoni, intusepsiyon gibi alternatif tanıların da konulmasını sağlar (Moore et al. 2015). Farklı çekim teknikleri ile oral veya intravenöz kontrast madde kullanılmadan yapılan çekimlerde de tanısal değeri yüksek saptanmıştır (Johnson et al. 2012, Mushtaq et al. 2019). MRG çocuklarda AA tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Eng et al. 2018, Kim et al. 2018). Eng ve ark. tarafından AA şüphesi olan çocuk hastalarda MRG'nin ikinci sıra görüntüleme yöntemi olarak kullanıldığı çalışmaların meta-analizinde, duyarlılığının %97,4 ve özgüllüğünün %97,1 olduğu bildirilmiştir (Eng et al. 2018). Kim ve ark. tarafından MRG'nin birinci sıra görüntüleme yöntemi olarak kullanıldığı çalışmaların meta-analizinde ise duyarlılık ve özgüllüğünün %97 olduğu bildirilmiştir (Kim et al. 2018).

#### **2.8.4. Direkt Radyografi**

Düz karın grafisi, karın ağrısı ile acil servise başvuran hastaların neredeyse tamamına yakınında başlangıç görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (Oncel et al. 2003). AA'lı hastalarda düz karın grafisinde kalsifiye apandikolit, yaygın veya lokal hava sıvı seviyesi, dilate transvers kolon ve kolonik gazın kesilmesi, açıklığı sağa bakan lomber skolyoz, psoas kasında silinme ve sağ alt kadranda dansite artışı gibi bulgular mevcuttur (Palabıyık ve ark. 2015). Açıklığı sağa bakan lomber skolyoz ve sağ alt kadranda tek hava sıvı seviyesi en sık rastlanan bulgudur (Türkyılmaz et al.

2004). Ancak AA varlığında düz karın grafisinde görülen bulguların çoğu AA'ya özgü değildir (Oncel et al. 2003). Düz karın grafisinde AA'ya en özgü bulgu olan apandikolit hastaların ancak %5'inde saptanabilmektedir (Türkyılmaz et al. 2004). Boleslawski ve ark. tarafından sağ alt kadrın ağrısı ile başvuran hastalar ile yapılan çalışmada düz karın grafisi hastaların sadece %5'inin yönetiminde faydalı olduğu ve cerrahın fikrini değiştirdiği bildirilmiştir (Boleslawski et al. 1999). Rao ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise AA tanısı alan hastaların %50'sinde düz karın grafi bulgusunun olmadığı bildirilmiştir (Rao et al. 1999). Düz karın grafisi AA'da tanı değeri düşük olduğundan rutin olarak uygulanmamalıdır (Campbell and Gunn 1988, Rao et al. 1999, Oncel et al. 2003). Karın ağrısı ile başvuran hastada ancak ileus ve bağırsak perforasyonu şüphesi durumunda kullanılmalıdır (Campbell and Gunn 1988).

## **2.9. AKUT APANDİSİTİN LABORATUVAR BULGULARI**

Akut apandisit için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, kesin tanı koydurucu laboratuvar testi bulunmamaktadır. Klinik pratikte birçok merkez tam kan sayımı ve CRP testlerini hastanın klinik bulguları ve gereğinde görüntüleme yöntemleri ile birlikte tanıda yol gösterici olarak kullanmaktadır (Snyder et al. 2018). AA'lı çocukların yaklaşık %91'inde BKS yüksekliği görülmektedir (Esparaz et al. 2019). Ancak BKS yüksekliği bakteriyel faranjit, alt lob pnömonisi, pelvik inflamatuvar hastalık, mezenterik lenfadenit, gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonu gibi AA ayırıcı tanısında bulunan birçok hastalıkta da görülebileceğinden kesin tanı koydurucu bir test değildir (Grönroos 2001, Wesson and Brandt 2019). AA'yı öngörmede kabul edilen eşik değerler, semptomların başlangıcından itibaren geçen süre ve hastanın yaşı gibi birçok değişkenden etkilenmektedir (Sack et al. 2006, Bachur et al. 2016). Çocuklarda en çok kullanılan iki klinik skorlama sistemi olan Alvarado ve PAS BKS ve sola kaymayı puanlama kriterleri içerisinde kullanılmaktadır (Alvarado 1986, Samuel 2002). Yaşları 2 ile 17 arasında değişen 327 çocuğun dahil edildiği retrospektif bir çalışmada BKS'nin eşik değeri  $10000/\text{mm}^3$  ve üzeri kabul edildiğinde duyarlılığı %91,1 ve özgüllüğü %59 olarak bildirilmiştir. BKS  $10000/\text{mm}^3$  üzerinde olan 162 çocukta 51'i AA tanısı alırken, BKS  $10000/\text{mm}^3$  altında olan 165 çocukta

sadece 5'i AA tanısı almıştır (Esparaz et al 2019). BKS'nin eşik değeri  $<8000/\text{mm}^3$  kabul edildiğinde AA tanısını büyük oranda dışlayabileceği ancak BKS'nin tek başına bir kriter olarak klinik değerlendirmenin yerini alamayacağı belirtilmektedir (Bates et al. 2014).

C reaktif protein hepatositler tarafından sentezlenen ve apandiks enflamasyonunun şiddeti ile yakından ilişkili bir akut faz belirteçidir (Yang et al. 2019). Enflamatuvar uyarıdan sonra 8-12 saat içerisinde artmaya başlayarak 24-48 saat içerisinde pik yapar (Shogilev et al. 2014). Bu nedenle AA'nın erken döneminde tanısal değeri düşüktür (Beltrán et al. 2007). Eşik değer  $>10 \text{ mg/L}$  kabul edildiğinde duyarlılığı %65-85, özgüllüğü %59-73 arasında değişmektedir (Shogilev et al. 2014). BKS ( $>12000/\text{mm}^3$ ) ve CRP ( $>12 \text{ mg/L}$ ) birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığı daha da yükselmektedir (Andersson and Andersson 2008). CRP değerleri perforans apandisitli çocuklarda AA'ya göre belirgin olarak yüksektir. CRP ( $>80 \text{ mg/L}$ ) ve BKS ( $>12000/\text{mm}^3$ ) yüksekliği birlikte değerlendirildiğinde artmış perforasyon riskiyle ilişkilendirilmiştir (Yang et al. 2019).

Bir kalsitonin öncülü olan Pct, bakteriyel enfeksiyonların erken belirteci olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı bireylerde plazma normal değerleri 0,1–0,5 ng/mL arasındadır (Müller et al. 2001). Pct'nin AA tanısında yeri tartışmalı olsa da apandisit şiddetinin iyi bir belirteci olabileceği bildirilmektedir (Kouame et al. 2005, Cui et al. 2019).

Karın ağrısı ile başvuran hastalarda idrar yolu enfeksiyonu ve böbrek taşı gibi durumları ayırt edebilmek için tam idrar tetkiki sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak apandisitli hastalarda piyüri ve daha nadir olarak hematüri görülebileceği akılda tutulmalı ve apandisit tanısını dışlamak amacıyla kullanılmamalıdır (Rothrock et al. 1991).

## **2.10. AKUT APANDİSİTİN PATOLOJİ BULGULARI**

Mukoza ve submukozaya sınırlı enflamasyon varlığında apandiks makroskopik olarak normal görünümündedir. Enflamasyon muscularis propriyaya yayıldığında ise sıklıkla ödemli ve eritamatöz bir görünüm alır. Gangranöz apandisitlerde ise apandiks duvar nekrozuna bağlı perforasyon ve apse görülebilir (Himlin et al. 2011).

Histopatolojik olarak erken akut apandisitte, subserozal damarlar tıkanır ve duvarın tüm katmanlarında ılımlı perivasküler nötrofilik infiltrasyon izlenir. Enflamatuvar reaksiyon ile birlikte parlak görünümde olan seroza granüler, eritematöz bir görünüm alır. Apandiks mukozasında nötrofiller ve fokal yüzeysel ülserasyonlar sıklıkla eşlik eder. AA tanısı için muskularis propriyanın nötrofilik infiltrasyonu gereklidir (Kumar et al. 2018).

#### **2.10.1. Süpüratif Apandisit**

Bazen flegmenöz apandisit olarak da adlandırılan süpüratif apandisit genellikle muskularis propriyayı çevresel olarak saran nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Mukozada da enflamasyon ve sıklıkla ülserasyon izlenir. Ödem, fibrinopürülan serozit, apandiks duvarında mikroapseler ve vasküler tromboz diğer yaygın bulgulardır (Carr et al. 2000). Akut apandisit varlığında muskularis propriyada eozinofil infiltrasyonunun da izlenebileceği bildirilmiştir (Aravindan 1997).

#### **2.10.2. Gangrenöz Apandisit**

Apandisit duvarında nekroz gangrenöz apandisitinin temel özelliğidir. Süpüratif apandisitte gelişen vasküler tromboz nekrozun olası sebebi olarak düşünülmektedir. Tedavi edilmemiş olgularda perforasyon gelişir (Chan et al. 2011). Perforasyon intraoperatif olarak izlense bile histopatolojik olarak göstermek her zaman mümkün olmayabilir (Carr et al. 2000).

#### **2.10.3. Mukozal veya İntرالuminal Enflamasyon**

Mukoza ile sınırlı akut enflamasyon, mukozal veya “kataral” apandisit olarak adlandırılır. Bazı araştırmacılar tarafından “erken apandisit” olarak değerlendirilen mukozal ve submukozal tutulum AA tanısı için yetersizdir (Herd et al. 1992, Kumar et al. 2018). Mukozada nötrofil infiltrasyonu ile birlikte ülserasyon görülmesi bazı araştırmacılar tarafından intraluminal apandisit olarak adlandırılrsa da insidental apandektomi materyallerinde de bu bulgulara rastlanılması ve hastalarda klinik olarak apandisit bulgularının olmaması apandisit olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Carr et al. 2000).

#### **2.10.4. Periapandisit**

Periapandisit, mukozal tutulum olmaksızın apandiks serozal zarının enflamasyonu olarak tanımlanır. Lümen etkilenmemiştir. Salpenjit, pelvik enflamatuvar hastalık,

gastroenterit, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi ekstra-apandiküler patolojiler, mukozal tutulum olmaksızın apandiksin serozal enflamasyonuna neden olur. Klinik muayene ve laboratuvar testleri ile AA'dan ayırmak neredeyse imkansızdır (Chaudhary et al. 2014).

## 2.11. AKUT APANDİSİT AYIRICI TANISI

Birçok gastrointestinal, jinekolojik ve enflamatuvar hastalık AA'yı taklit edebilmektedir (St Peter and Wester 2019). AA ayırıcı tanısına giren hastalıklar Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Akut apandisit ayırıcı tanıları

• Gastroenteritler	• Ektopik gebelik
• Mezenter lenfadenit	• Testis torsiyonu
• Enflamatuvar bağırsak hastalığı	• Pnömoni
• Bağırsak obstruksiyonu	• Henoch-Schönlein purpurası
• Apandiks tümörleri	• Kawasaki hastalığı
• Divertikülit	• Omentum torsiyonu
• Kolesistit	• Akut Porfiriler
• Pankreatit	• Orak hücreli anemi krizleri
• Tifilit	• Lenfoma
• Üriner sistem enfeksiyonu	• Vaskulit
• Hidronefroz	• Paraziter enfeksiyonlar
• Böbrek ve üreter taşı	• Ailesel Akdeniz Ateşi
• Wilms tümörü	• Diyabetik ketoasidoz
• Over torsiyonu	• Psoas absesi
• Over kist rüptürü	• Tüberküloz
• Salpenjit	• CMV enfeksiyonları

(Dunn 2012, Stringer 2017, St Peter and Wester 2019)

### 2.11.1. Gastroenterit

Çocuklarda karın ağrısı ayırıcı tanısında AA ile en sık karışan hastalıktır (Rothrock et al. 1991). Ancak AA'dan farklı olarak karın ağrısı genellikle bulantı, kusma veya ishalden sonra gelişir ve defans-rebound eşlik etmez (Stringer 2017). Özellikle

*Yersinia enterocolitica* gastroenteritleri AA ile ayırt edilmeyi oldukça zorlaştıran fokal abdominal hassasiyete sebep olabilmektedir (Shorter et al. 1998).

### **2.11.2. Mezenter Lenfadenit**

Akut apandisiti taklit eden ve klinik verilerle AA'dan ayrılması zor bir tablodur (Toorenvliet et al. 2011). USG'de kısa çapı 10 mm üzerinde olan lenf nodları patolojik mezenter lenfadenit olarak tanımlanmaktadır (Simanovsky and Hiller 2007). AA ile karşılaştırıldığında başvuru öncesi daha uzun semptom süresi ve belirgin olarak daha yüksek lenfosit oranlarına sahiptir (Gross et al. 2017).

### **2.11.3. Pnömoni**

Bazal pnömoniler karın ağrısı ile prezente olabilir (Stringer 2017).

### **2.11.4. Tuba-overyan Patolojiler**

Her yaş grubundan kızlarda over kist veya tümörüne bağlı torsiyonlar, puberte sonrası kızlarda ise dismenore, tubal enfeksiyon ve ektopik gebelikler AA ayırıcı tanısında düşünülmelidir (Stringer 2017).

### **2.11.5. Bağırsak Obstruksiyonları**

Boğulmuş inguinal herni, cerrahi sonrası yapışıklıklar, intestinal malrotasyon, volvulus ve intusepsiyon bağırsak obstrüksiyonuna yol açabilen durumlardır. Ancak perforate apandisit sonrası gelişebilecek bir ileus tablosu da akılda bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda direkt radyografi ve USG yararlı olabilir (Stringer 2017).

### **2.11.6. İdrar Yolu Enfeksiyonları**

Özellikle küçük çocuklarda İYE bulantı, kusma ve karın ağrısına sebep olabilir. Direkt mikroskopide bakterinin görülmesi ve dipstick testinde lökosit esteraz pozitifliği ve nitrit pozitifliği AA ile ayırıcı tanıda yardımcı olur (Wesson and Brandt 2019). AA'lı hastalarda piyüri ve daha nadir olarak hematüri görülebileceği akılda tutulmalı ve apandisiti dışlamak amacıyla kullanılmamalıdır (Rothrock et al. 1991).

### **2.11.7. Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları**

İlioçekal Crohn hastalığı bulguları AA ile karışabilmekle birlikte genellikle semptomlar kroniktir ve büyüme gelişme geriliği, ishal, ağızda ülserler, perianal bulgular ve aile hikayesi eşlik eder. Batın USG'de ince bağırsak duvar kalınlaşmasının görülmesi ayırıcı tanıda yararlıdır (Stringer 2017).

## 2.12. AKUT APANDİSİTİN TEDAVİSİ

### 2.12.1. Cerrahi Tedavi

Akut apandisit tanı ve tedavisinde gecikme perforasyon riski ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi artırabileceğinden basit ve komplike apandisitın standart tedavisi günümüz uygulamasında sıklıkla acil apandektomidir (Dunn 2012). Çocuk cerrahlarının büyük çoğunluğu ilk sekiz saatte acil operasyonu tercih etse de 24 saate kadar geciktirilmiş apandektomilerde komplikasyon riskinde artış gözlenmediği bildirilmiştir (Bhangu 2014).

Hem basit hem de komplike apandisitın tedavisinde açık apandektomiye karşı avantajları nedeni ile laparoskopik apandektomi tercih edilen bir yöntemdir (Low et al. 2019). Hastanede yatış süresi, postoperatif ağrı ve yara yeri komplikasyonlarının daha az olması, daha hızlı iyileşme süreci, obez çocuklarda cerrahi kolaylık sağlaması ve negatif apandisit durumlarında alternatif tanı koyma imkânı laparoskopik apandektominin avantajları arasında sayılabilir (Dunn 2012).

Perfore apandisit tedavisinde NOT, antibiyotik tedavisi sonrası interval apandektomi veya erken apandektomi gibi farklı seçenekler bulunmaktadır (St Peter and Wester 2019). Erken ve interval apandektominin karşılaştırıldığı prospektif randomize kontrollü çalışmada, erken apandektomi olan çocukların hastane yatış sürelerinin 2 gün daha kısa olduğu ve normal aktivitelerine 5 gün daha erken döndüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada interval apandektominin komplikasyon oranları belirgin olarak yüksek saptanmıştır (Blakely et al. 2011). Apse varlığında hastanın toksik görünümü de mevcut ise erken apandektomi tercih edilmelidir. Ancak toksik görünüm olmadan lokalize edilebilen apse mevcut ise interval apandektominin tercih edilebileceği bildirilmektedir (St Peter et al. 2010). İyi lokalize edilebilen apsesi olan çocuklarda antibiyotik tedavisi ve perkutan drenaj sonrası interval apandektomi hastanede yatış süresi, tekrarlayan apse ihtimali ve maliyet açısından erken apandektomiye benzer iken, cerrahide geçen süre bakımından daha avantajlıdır (St Peter et al. 2010).



### **2.12.2. Cerrahi Öncesi ve Sonrası Antibiyotik Tedavisi**

Antibiyotik tedavisi AA tanısı konulduktan veya tanıdan yüksek oranda şüphelenildiği durumlarda geciktirilmeden başlanmalıdır (Aiken 2020). Basit apandisitlerde operasyon öncesi tek doz geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi yeterlidir (Lee et al. 2010). Komplike apandisitlerde ise hastanın ateşi düştükten 24 saat sonraya kadar veya hasta enteral beslenmeyi tolere edip taburculuğa hazır olana kadar antibiyotik tedavisine devam edilmelidir (Aiken 2020). Basit apandisitlerde preoperatif tek doz antibiyotik profilaksisinin yara yeri enfeksiyonu ve postoperatif apse gelişimini büyük ölçüde engellediği bildirilmektedir (Andersen et al. 2005). Profilaksi için gram negatif ve anaerob mikroorganizmaları kapsayan tek veya kombine antibiyotik tedavisi yeterlidir. Sefoksitin ve sefotetan gibi anaerobik aktivitesi olan 2. kuşak sefalosporinler ile sefotaksim gibi parsiyel anaerob aktivitesi olan 3. kuşak sefalosporinler profilakside tek ajan olarak kullanılabilirler. Piperasilinin tek başına etkinliği sefoksitin ile benzerdir. Sefazolin, ampisilin ve gentamisin ise ancak metronidazol ile kombine olarak kullanılabilir. Beta laktam alerjisi olan hastalarda klindamisin veya metronidazol ile kombine olarak gentamisin kullanılabilir (Bratzler et al. 2013).

Perfore apandisitte standart tedavi olarak gram pozitif, gram negatif ve anaerob etkenleri kapsayan ampisilin, gentamisin ve metranidazol veya klindamisini içeren üçlü antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır (Dreznik et al. 2018). Sefotaksim, seftriakson, seftazidim veya sefepim tek başına veya metronidazol ile kombine şekilde; meropenem ve piperasilin tazobaktam ise tek başına kullanılabilir (Goldin et al. 2007, Solomkin 2010). Perfore apandisitlerde geleneksel olarak intravenöz antibiyotik tedavisine 7-10 gün devam edilse de hastanın klinik durumu ve peritonitin şiddetine bağlı olarak süre uzayabilir (Lee et al. 2010). Perfore apandisitte geniş spektrumlu tekli veya ikili antibiyotik tedavisi geleneksel üçlü antibiyotik tedavisi kadar etkinken, maliyet açısından çok daha avantajlıdır (Goldin et al. 2007, Lee et al. 2010).

### **2.12.3. Non-operatif Tedavi**

Basit apandisitlerde seçilmiş vakalarda NOT cerrahiye alternatif olarak uygulanabilecek bir yöntemdir (Huang et al. 2017). Karın ağrısı süresinin 48 saati geçmediği, BKS'nin  $18000/\text{mm}^3$ 'ün altında ve CRP'nin normal aralıkta olduğu,

görüntüleme apandikolit izlenmeyen, apandiks çapının 1,1 cm'den küçük olduğu ve perforasyon düşünülmemeyen olgularda NOT yöntemi tercih edilebilir (Minnece et al 2014). Tedavide tek başına piperasilin tazobaktam, seftriakson ve metronidazol kombinasyonu veya siprofloksasin ve metronidazol kombinasyonu da kullanılabilir. Genellikle semptomlar düzeliş BKS normale dönene kadar antibiyotik tedavisi intravenöz olarak uygulanıp devamında oral amoksisilin klavulanik asit veya siprofloksasin ve metronidazol kombinasyonu ile tedavi tamamlanır (Georgiou et al. 2017).

Basit apandisitlerde NOT'un başlangıç başarıları %97 iken uzun dönem takiplerde apandisit tekrarlaması ve devam eden karın ağrısı gibi nedenlerle başarı oranı %82'ye kadar düşmektedir (Georgiou et al. 2017). Çalışmalarda apandikolit varlığı NOT başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (Huang et al. 2017). Apandektomi ile kıyaslandığında NOT iyileşme süresini kısaltırken yaşam kalitesini arttırmaktadır (Minnece et al. 2014). Komplikasyonlar ve hastanede yatış süresi bakımından ise apandektomi ile benzerdir (Georgiou et al. 2017).

#### **2.12.4. Karın Ağrısında Analjezi**

Akut karın ağrısı ile başvuran hastalarda geleneksel yaklaşım tanı konuluncaya kadar analjezik kullanımından kaçınmaktır. Ancak güncel yaklaşımda hastanın ağrı, anksiyete ve huzursuzluğunun giderilmesi ile birlikte hasta konforunun artırılması önceliklidir (Paksu 2017). AA şüphesi olan çocuklarda opioidler, non steroid antienflamatuvar ilaçlar ve parasetamol ağrının kontrolünde kullanılabilir (Snyder et al. 2018). Orta ve şiddetli karın ağrısı olan çocuklarda morfin ağrıyı belirgin olarak azaltırken periton irritasyonuna bağlı oluşan akut batın muayene bulgularını değiştirmez. Böylece cerrahi olmayan karın ağrılarının cerrahi karın ağrılarından daha kolay ayırt edilmesini sağlar (Kim et al. 2002). Parasetamolün AA şüphesi olan hastalarda ağrıyı ve ateşi belirgin olarak azaltırken Alvarado skoru ve fizik muayene bulgularını değiştirmediğinden tanı doğruluğunu etkilemediği bildirilmektedir (Mousavi et al. 2014).

#### **2.12.5. Akut Apandisit Komplikasyonları**

Akut apandisitte komplikasyon insidansı apandisit şiddetine bağlı olarak artar. Yara yeri enfeksiyonu, intraabdominal apse, postoperatif ileus, uzamış ileus ve

nadiren enterokütanöz fistüller apandisit komplikasyonlarından (Dunn 2012). Cerrahi teknikteki iyileşmeler ve uygun antibiyotik kullanımı sonrası yara yeri enfeksiyonları ve intraabdominal apse oranlarında ciddi düşüşler mevcuttur. Operasyon sonrası devam eden ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, ağrı ve beslenme intoleransı cerrahi sonrası enfeksiyonun tipik bulgularıdır (Wesson and Brand 2019). Perfore apandisitli çocuklarda artan yaş, yüksek vücut kitle indeksi, başlangıçta ishal varlığı ve postoperatif 5. günde artan BKS postoperatif intraabdominal apse ile ilişkilidir (Fraser et al. 2010).

İntestinal disfonksiyon apandisitinin ikinci en sık komplikasyonudur (Srishewachart and Narhsut 2016). Paralitik ileus ve mekanik obstruksiyon erken dönemde fibrin adezyonlar ve peritonite bağlı gelişirken, kabızlık ise taburculuk sonrası iştahın ve fiziksel aktivitenin azalması, beslenme şeklinin değişmesi ve narkotik ilaçlar nedeniyle gelişmektedir (Wesson and Brand 2019). İnce bağırsak obstruksiyonu geç dönemde postoperatif ve postenflamatuvar adhezyona bağlı yaklaşık 1000 çocuktan 7'sinde gözlenmektedir. Laparoskopik apandektomide açık apandektomiye göre daha az ince bağırsak obstruksiyonu izlenmektedir (Tsao et al. 2007).

Güçük apandisit, apandiksin cerrahi olarak tam çıkarılmaması sonucu geriye kalan apandiks dokusunda meydana gelen enflamasyondur. Apandektomi öyküsü nedeniyle genellikle teşhis gecikir. Apandektomi sonrası hastaların sadece %0,2'sinde görüldüğü bildirilmektedir (Dikicier ve ark. 2018).

### **2.13. AKUT APANDİSİTTE ENFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES**

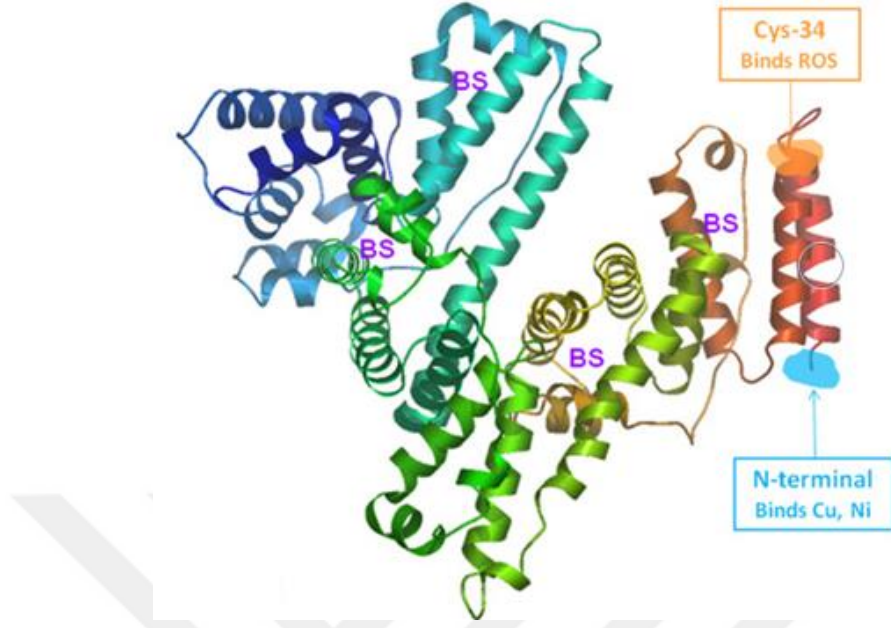
Akut apandisit patofizyolojisi, apandiks lümeninin tıkanması sonrası mukozal bariyerin geçirgenliğinde artış ile başlayan enflamatuvar bir yanıt ile karakterizedir (de Oliveira Machado et al. 2016). Enflamatuvar alanda sekestrasyona uğrayan nötrofiller TNF-alfa, INF-gama, pro-inflamatuvar (IL-1, IL-6, IL-8) ve anti-enflamatuvar (IL-4, IL-10) sitokin salınımına neden olur (Volp et al. 2008). İmmünohistokimyasal olarak enflame apandiks dokusunda artmış B-lenfosit, hafıza T hücreleri, KI-67+ hücreler, makrofaj ve daha az oranda artmış T-lenfosit, yardımcı T-hücreler ve sitotoksik T hücrelere rastlanmıştır (Kuyun et al. 2017). Raines ve ark.

tarafından acil servise başvuran çocuk apandisit hastalarında SIRS prevalansının %31,1 olduğu bildirilmiştir (Raines et al. 2013).

Hücrelerin normal fonksiyonları esnasında ortaya çıkan SOR vücutta doğal antioksidan savunma mekanizmaları tarafından yok edilerek olası zararları önlenir. Ancak SOR oluşum miktarı vücudun antioksidan kapasitesini aşarsa antioksidan-oksidan denge oksidatif tarafa kayar ve oksidatif stres ortaya çıkar (Erel 2004). Sitokin aktivasyonunun bir aracısı olan NO, enflamasyon varlığında sitokin ile aktive edilmiş hücreler tarafından üretilir (Moncada et al. 1991). Apandiks enflamasyonu ile NO sentezindeki artışın, AA'da oksidatif stresin başlatılması ve ilerlemesi için önemli bir faktör olabileceği belirtilmiştir (Yılmaz et al. 2010). AA hastalarında total tiol, tiol-disülfid dengesi, NO metabolitleri, oksidatif stres belirteçleri ve lipid peroksidasyon belirteçleri çalışılmıştır (Yılmaz et al. 2010, Köksal et al. 2015, Ozyazıcı et al. 2016, Elmas et al. 2020). Bazı çalışmalarda AA'da oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine kaydığı belirtilirken diğer bazı çalışmalarda total oksidan ve antioksidan kapasitede artış olduğu ve bu durumun patogenezele ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Yılmaz et al. 2010, Köksal et al. 2015, Koltuksuz et al. 2000, de Oliveira Machado et al 2016, Elmas et al. 2020).

## **2.14. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN**

Karaciğer tarafından sentezlenen bir protein olan albümin plazma proteinlerinin yaklaşık olarak %60'ını oluşturur. İnsan serum albümini 585 aminoasitlik primer zincirden oluşmakta, 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmektedir. Kanda ilaçlar, bilirübin, hormon, yağ asitleri, katyonlar ( $Ca^{+2}$ ,  $Na^{+2}$  ve  $K^{+}$ ) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar. Aynı zamanda dolaşımda endojen ve ekzojen kaynaklı toksik maddeler için taşıyıcı ajandır (Can ve Yosunkaya 2017). Albüminin N-terminal bölgesinde; kobalt (II), bakır (II) ve nikel (II) gibi geçiş metallerini bağlayan, aspartil-alanil-histidil-lizin amino asit kalıntılarından oluşan spesifik bir sekans bulunmaktadır (Şekil 3) (Bar-Or et al. 2001). İskemi nedeniyle oluşan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran rüptürü gibi nedenlerin, albüminin yapısındaki son amino terminaline kobalt, bakır ve nikel gibi geçişli metal iyonlarının bağlanmalarını azaltması sonucu meydana



**Şekil 3.** Albüminin yapısı ve N-terminal ucun şematik görünümü (Garcia-Martinez et al, 2013)

gelen yeni yapıya İMA denilmektedir (Sbarouni et al. 2011). İMA normal şartlarda total albüminin %1-2'si kadar iken patolojik durumlarda bu oran %6-8'e kadar artmaktadır. Çok yüksek ve düşük albümin değerleri ile laktik asidoz varlığı İMA ölçümünü etkileyebilmektedir (Can ve Yosunkaya 2017).

Akut koroner sendrom tanısında İMA derinlemesine çalışılmış bir moleküldür. Mevcut biyokimyasal belirteçler iskemiden saatler sonra ancak nekroz gelişimiyle birlikte kanda yükselirken, İMA iskemiyle birlikte dakikalar içerisinde yükselmektedir (Can ve Yosunkaya 2017). İMA ölçümü akut koroner sendrom tanısında erken ve hassas bir biyobelirteç olarak FDA tarafından onaylanmıştır (Roy et al. 2004). İMA akut koroner sendrom dışında iskemi nedeniyle oluşan inme, akut mezenter iskemisi, iskelet kas iskemisi ve pulmoner tromboemboli gibi hastalıklarda da yüksek bulunmuştur (Kadıoğlu ve Kaptanoğlu 2012). Septik hastalarda şiddetli enflamasyon ve doku hipoksisi reaktif oksijen moleküllerinin oluşumunda rol oynayarak İMA seviyelerinin anlamlı şekilde yükselmesine neden olmaktadır (Erdem ve ark. 2012). İskelet kası iskemisi sonrasında laktat konsantrasyonlarında meydana gelen artışın, gerçek İMA değerlerini ve tanısız duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenlerle artmış laktat konsantrasyonu ile ilişkili kontrolsüz

diyabet, sepsis ve böbrek yetmezliği olan hastalarda negatif İMA değerlerinin yorumlanmasında dikkatli olunması gerekmektedir (Pantazopoulos et al. 2009, Sbarouni et al. 2011).

#### **2.14.1. İMA ve Akut Apandisit**

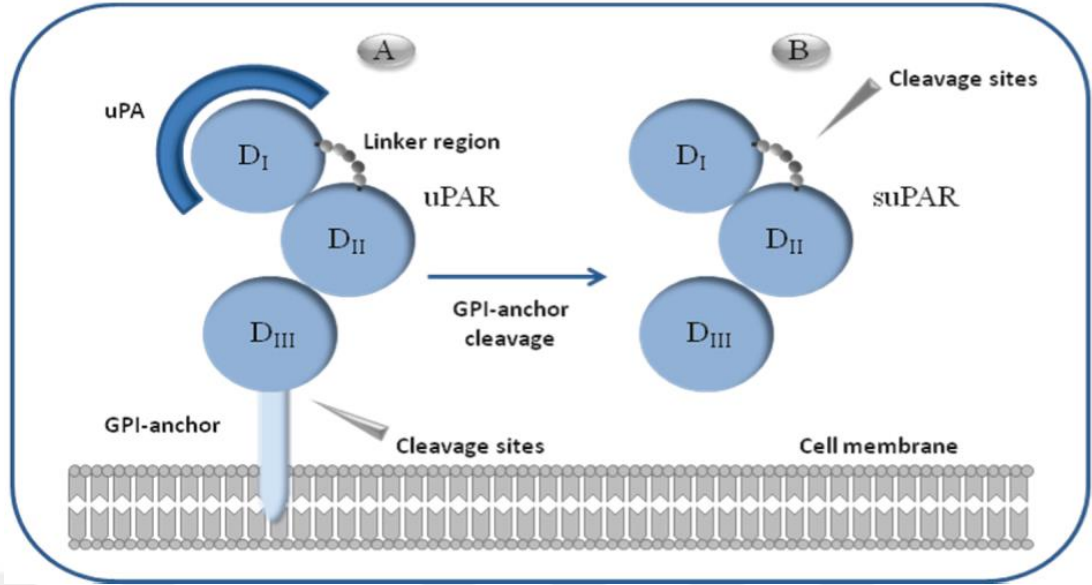
Apandiks lümeninin obstruksiyonu sonrası mukozal ülserasyon ve lamina propriyanın bakteriyel invazyonu AA'nın en erken bulgusudur. Apandiks lümenindeki obstruksiyon ile birlikte devam eden epitelyal mukus salgısı sonucu lümen içi basınç daha da artarak önce lenfatik ve venöz dolaşım sonrasında ise arteriyel dolaşım bozulur. Apandiks duvarında iskemi ve enfarktlar meydana gelir (Birnbaum and Wilson 2000). Staz nedeniyle aşırı çoğalan bakteriler epitelyal mukozal hasar sonrası apandiks duvarına invaze olarak transmural enflamasyona neden olur (Turner 2015). Elmas ve ark. tarafından çocuklarda yapılan çalışmada AA patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı ve oksidatif stres belirteçlerinin AA tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (Elmas et al 2020). İMA farklı hastalık gruplarında oksidatif stres belirteci olarak kabul görmüştür (Reddy et al. 2014, Reddy et al. 2015, Demir et al. 2020). İMA iskeminin erken belirteci olarak akut koroner sendromun erken tanısı için onay almıştır (Roy et al. 2004). Deneysel mezenter iskemi modeli geliştirilen sıçanlarda mikroskobik ve makroskobik intestinal iskemi gelişmesi sonrası İMA değerlerinin yükseldiği saptanmıştır (Gunduz et al. 2009). Septik hastalarda şiddetli enflamasyon ve doku hipoksisi reaktif oksijen moleküllerinin oluşumunda rol oynayarak İMA seviyelerinin anlamlı şekilde yükselmesine neden olmaktadır (Erdem ve ark. 2012). Giannone ve ark. tarafından sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyon varlığında İMA'nın belirgin olarak arttığını ve bakteriyel enfeksiyonun iskemiden bağımsız olarak sistemik oksidatif yanıtta değişiklik yaparak İMA'yı yükselttiği bildirilmiştir (Giannone et al. 2015). Mevcut bilgiler ışığında AA patogenezinde rol oynayan iskemi, enflamasyon ve oksidatif strese bağlı İMA değerlerindeki değişikliklerin AA tanısında kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

## 2.15. SOLUBL ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖRÜ

Ürokinaz plazminojen aktivator sistemi, serin proteaz ürokinaz plazminojen aktivatoru, uPA reseptörü ve çeşitli inhibitörlerden (ör: plazminojen aktivator inhibitörleri) oluşan proteaz sistemidir. suPAR, glikozil-fosfatidilinositol bağlı bir membran proteini olan uPAR'ın çözülebilir formudur (Şekil 4) (Thunø et al. 2009). uPAR DI, DII, DIII kısımlarından oluşmuş protein yapıda bir reseptördür. Hücre membranına bağlı glikozil fosfatidilinositol molekülü ve bu moleküle tutturulmuş III. kısım arasından kesilerek serbestleşen yeni yapı ise suPAR olarak adlandırılır (Yılmaz ve Aksun 2019).

Monosit, aktive T lenfosit, nötrofil, makrofaj, endotelial hücreler, keratinosit, fibroblast, düz kas hücreleri ve tümör hücreleri gibi birçok hücre yüzeyinden salınabilir (Thunø et al. 2009). suPAR plazma, idrar, serum ve BOS'ta immün sistemin aktivasyon derecesine bağlı olarak farklı düzeylerde bulunur (Ostergaard et al. 2004). Hücre adezyonu, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli immün fonksiyonlarda rol alırken direkt kemotaktik özelliği ile de monosit ve nötrofil gibi enflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırır (Bilgili ve Cinel 2013). suPAR hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış suPAR seviyeleri immün ve enflamatuvar sistemin aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir (Küçükceran ve ark. 2018).

İlk olarak 1992 yılında kanser hastalarında çalışılan suPAR, immün ve enflamatuvar sistem ile ilişkisi keşfedildikten sonra enfeksiyöz, kardiyopulmoner, gastroenterolojik, nefrolojik, dermatolojik, romatolojik, hematolojik birçok hastalıkta değerlendirilmiştir (Yılmaz ve Aksun 2019). Tüberküloz, HIV enfeksiyonu, pnömoni, sepsis, otoimmün hastalıklar, nefrotik sendrom, pankreatit gibi hastalıklarda suPAR'ın yükseldiği gösterilmiştir (Andersen et al. 2008, Küçükceran ve ark. 2018). Belirli klinik koşullarda birçok enflamatuvar hastalığın hem tanısında hem de prognozunun belirlenmesinde uygun bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Hamie et al. 2018). Sepsis ile ilgili çalışmalarda tek başına prognozu ve mortaliteyi öngördüğü bildirilmiştir (Kofoed et al. 2007, Koch et al. 2011).



**Şekil 4.** Membrana bağlı ve solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün şematik görünümü (Thunø et al. 2009).

Pediyatrik SIRS/sepsis hastalarında tanısal gücünün yüksek olduğu ve mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (Şirinoğlu et al. 2017). Preterm infantlarda bronkopulmoner displaziye öngörebileceği saptanırken, çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (Tunc et al. 2014, Çitlenbik et al. 2019). suPAR'ın biyokimyasal olarak plazma örneklerinde uzun süre stabil kalması, beslenme durumundan etkilenmemesi ve gün içerisinde düzeyinin değişmemesi gibi özellikleri güvenilirliğini artırırken klinik iyileşmeden sonra haftalarca kanda yüksek kalması, tedaviye kısa süreli yanıtın değerlendirilmesinde kullanımını kısıtlamaktadır (Backes et al. 2012, Yılmaz ve Aksun 2019).

### 2.15.1. suPAR ve Akut Apandisit

Herhangi bir başlatıcı sebep sonrası apandiks mukozal bariyerinin bozulması ve intraluminal bakterilerin apandiks duvarına invaze olması ile birlikte aktive olmuş nötrofiller de bölgeye toplanarak enflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlarlar (Carr 2000). Nötrofillerin bölgeye invazyonunda hücre dışı matriksin bütünlüğünün bozulması kritik rol oynar. Plazmin, perisellüler matriksin bütünlüğünün bozularak lökositlerin doku bariyerini geçmesini sağlar (Grøndahl-Hansen et al. 1989, Solberg et al. 2008). Plazmin karaciğerde üretilerek dolaşıma inaktif olarak salınır. Plazminojen aktivatörü olan tPA ve uPA plazminojenin plazmine dönüşmesini sağlarlar (Grøndahl-Hansen et al. 1989). Enflamasyon esnasında dolaşımdaki TNF-



alfa ve IL-1 beta gibi proinflamatuvar sitokinlerin endotelial hücrelerden uPA salınımını arttırdığı gösterilmiştir (Poll et al. 1991). Enflamasyon ile birlikte endotelial hücrelerin yanında nötrofil ve makrofajlar başta olmak üzere aktive olan enfamatuvar hücrelerden de dolaşıma uPA salınımı olur (Thunø et al. 2009). Yüksek afiniteli bir ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü olan uPA'nın fibrinolitik etkisi yanında lökosit adezyon ve migrasyonunu kolaylaştırıcı rolü de mevcuttur (Del Rosso et al. 2011). Çalışmalarda normal apandiks dokusundan farklı olarak enflame apandiks dokusunda plazminojeni plazmine dönüştüren uPA aktivitesinin olduğu ve apandisit şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Grøndahl-Hansen et al. 1989, Solberg et al. 2009). Akut apandisitte lokal olarak tespit edilen uPA aktivitesinin benzer şekilde sistemik dolaşımda da saptanabilmesi durumunda suPAR'ın AA tanısında erken bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi muhtemeldir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Polikliniği'nde 01/02/2019-31/08/2019 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Hasta grubu klinik bulgular, rutin kan tetkikleri ve batin ultrasonografisi ile akut apandisit tanısı konulmuş ve çocuk cerrahisi uzmanı tarafından AA tanısı ile opere edilmesine karar verilmiş 3-18 yaş arasında 57 çocuk hastadan oluşmaktadır. Klinik bulgularındaki farklılıklar, PAS yapılamaması, perforasyon riskinin farklı olması ve akut faz reaktanlarının yaş ile olan değişikliklerini ekarte etmek için 3 yaş altı çocuklar çalışmaya alınmamıştır. Kontrol grubu ise yaş grubu ve cinsiyetleri benzer ateşi ve enfeksiyon odağı olmayan, hastaneye basit cerrahi işlemler öncesi preoperatif değerlendirme, rutin çocuk sağlığı muayenesi veya sağlık raporu almak için başvurmuş 63 çocuktan oluşmaktadır.

Çalışma için T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Etik kurul no: 16.01.2019/01) onay alınmıştır. Tüm katılımcılar ve ailelerinden iyi klinik uygulamalar kılavuzu kapsamında bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara PAS yapılarak, tanı öncesi istenen rutin tetkiklere ilave olarak İMA ve suPAR düzeyleri çalışılmış, ameliyat sırasında klinik olarak ve sonrasında patoloji sonucu ile tanı doğrulanmıştır. Kontrol grubundan tam kan sayımı, hs-CRP, prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total bilirübin, albümin, İMA ve suPAR düzeyleri çalışılarak ilgili veriler olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

#### 3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA

##### Hasta Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 3-18 yaş arası, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik bulgularla AA tanısı konulan çocuk hastalar
2. AA dışında ek bir cerrahi patolojisi bulunmayanlar
3. Hemodinamik olarak stabil, şok tablosunda olmayan ve inotrop-vazopressör desteği gerektirmeyen/uygulanmayanlar

4. Numune alınmadan önce antibiyotik ve antiinflamatuvar tedavi almamış olanlar
5. Kronik hastalığı bulunmayan veya sürekli ilaç kullanımı olmayanlar
6. Apendisit dışında aktif bir enfeksiyon odağı olmayanlar
7. Katılımcı ve/veya ailesi tarafından çalışmaya katılmayı kabul edenler

#### **Hasta Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

1. 3-18 yaş dışındaki AA'lı hastalar
2. AA dışında başka cerrahi patolojisi bulunanlar
3. Hemodinamik instabilitesi bulunan, şok tablosunda ve inotrop-vazopressör desteği gereken veya uygulananlar
4. Numune alınmadan önce antibiyotik ve antiinflamatuvar tedavi alanlar
5. Başlangıçta klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile AA tanısı konularak apandektomi yapılan ancak patolojik olarak apandisit saptanmayanlar
6. Katılımcı ve/veya ailesi tarafından çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler

#### **Kontrol Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. Hastaneye basit cerrahi işlemler öncesi preoperatif değerlendirme, rutin çocuk sağlığı muayenesi veya sağlık raporu almak için başvuran 3-18 yaş arası çocuklar
2. Ateş ve enfeksiyon odağı olmayanlar
3. Kronik hastalığı bulunmayan veya sürekli ilaç kullanımı olmayanlar
4. Katılımcı ve/veya ailesi tarafından çalışmaya katılmayı kabul edenler

#### **Kontrol Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

1. 3-18 yaş dışındaki kişiler
2. Ateş ve enfeksiyon odağı olanlar
3. Kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı olanlar
4. Katılımcı ve/veya ailesi tarafından katılmayı kabul etmeyenler

### 3.2. PEDIATRİK APANDİSİT SKORLAMASI

Çalışmamızda hastalar mevcut klinik bulgulardan ateş ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ), iştahsızlık, bulantı-kusma ve ağrının yansıması için 1'er puan, öksürme/perküsyon/zıplamada hassasiyet ve sağ alt kadranda hassasiyet için 2'şer puan, laboratuvar bulgulardan lökositoz ( $\geq 10000/\text{mm}^3$ ) ve nötrofil sayısı ( $\geq 7500/\text{mm}^3$ ) için ise 1'er puan olmak üzere toplamda 10 puan üzerinden değerlendirilmiştir (Samuel, 2002). PAS değişkenleri ve puanları Tablo 1'de gösterilmiştir.

### 3.3. KAN NUMUNELERİNİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Venöz kan örnekleri oturur pozisyonda antekubital venlerden, turnike uygulanmadan, vakumlu tüplere alınmıştır. Kan örnekleri 5-10 dakika pıhtılaşma için bekletildikten sonra 4000 devirde 10 dakika soğuk santrifüj uygulanarak elde edilen serum örnekleri sekonder tüplere ayrıştırılarak  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de çalışma gününe kadar saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra çalışma gününde oda ısısında çözdürülüp yeniden santrifüj edilerek homojenize edilmiş ve tek seferde çalışılmıştır. Analizler T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarları ile Özel Ahenk Laboratuvarında yapılmıştır. Her iki laboratuvarın da ISO 15189 akreditasyon belgeleri bulunmaktadır.

### 3.4. SERUMDA ENFLAMATUVAR VE METABOLİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

**Soluble ürokinaz plasminojen aktivatör reseptör düzeylerinin serumda kantitatif tayini;** Biotech ELX 800 ELISA Reader ve Biotech ELX 50 Washer sisteminde, SinoGeneClon Biotech Co. Ltd ELISA kiti kullanılarak, ELISA ölçüm prensibi ile yapılmıştır. İkterik, hemolize ve lipemik örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. Kullandığımız kitin ölçüm aralığı 12-360 pg/mL, alt ölçüm sınırı 3 pg/mL, tekrarlanabilirlik için insan serumunda yapılan çalışmalarda elde edilen %CV değerleri %8-10'dur.

**İskemi modifiye albümin düzeylerinin serumda kantitatif tayini;** Biotech ELX 800 ELISA Reader ve Biotech ELX 50 Washer sisteminde, SinoGeneClon Biotech Co. Ltd ELISA kiti kullanılarak, ELISA ölçüm prensibi ile yapılmıştır. İkterik, hemolizli ve lipemik örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. Kullanılan kitin ölçüm aralığı 1-60 U/mL, alt ölçüm sınırı 0,35 U/mL, tekrarlanabilirlik için insan serumunda yapılan çalışmalarda elde edilen %CV değerleri %8-10'dur.

**Prokalsitonin düzeylerinin serumda kantitatif tayini;** Roche Cobas e601 sisteminde, Roche Elecsys BRAHMS PCT kiti kullanılarak, Electrochemiluminesans ölçüm prensibi ile yapılmıştır. İkterik, hemolize ve lipemik örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. Kullandığımız kitin ölçüm aralığı 0,02-100 ng/mL, alt ölçüm sınırı 0,02 ng/mL, tekrarlanabilirlik için insan serumunda yapılan çalışmalarda elde edilen %CV değerleri %1,6-8,7'dir.

**hs-CRP** (N:0-5 ng/mL); BNII Nefelometre (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL) kullanılarak immünonefelometrik analiz ile ölçülmüştür.

**Tam kan sayımı;** otomatik analizör (Celldyn 3400; Abbott Diagnostics, Chicago, Ill) kullanılarak numunenin alınmasından itibaren 1 saat içerisinde çalışılmıştır.

**Biyokimyasal parametreler:** Serum üre (N: 17- 43 mg/dL), kreatinin (N: 0,26-0,77 mg/dL), total bilirubin (N:0,3- 1,2 mg/dL), albümin (N: 38- 54 g/L) parametreleri spektrofotometrik yöntemle, sodyum (N: 136- 146 mmol/L), potasyum (N: 3,5- 5,1 mmol/L parametreleri İyon Selektif Elektrot (İSE) yöntemiyle Olympus AU5800 (Beckman Coulter, Inc. Brea, CA92821 U.S.A.) ve AU680 Beckman Coulter (Beckman Coulter, Inc. Brea, CA92821 U.S.A.) otoanalizörlerinde çalışılmıştır.

**Eritrosit sedimentasyon hızı,** eritrosit otomatik sedimentasyon analizörü (ESR 40, Cystat diagnosis and treatment systems, Ankara, TURKEY) kullanılarak ölçülmüştür.

**Tam idrar tetkiki;** tam otomatik idrar analizörü (iQ 200 IRIS Diagnostics, U.S.A) kullanılarak ölçülmüştür. İdrarın kimyasal ve mikroskopik analizi yapılmıştır.

### **3.5. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME**

Apendiks görüntülemesi Aplio 400 (Toshiba, Otawara, Japonya) cihazı ile 7.0- 12.0 MHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Ultrasonografi mesane yarı dolu iken kademeli kompresyon tekniği ile yapıldı. Psoas kası, iliak damarlar ve çekum anatomik işaretler olarak tutularak apendiks sağ alt kadranda tanımlandı. Apendiksin sıklıkla psoas kası anteriorunda veya retroçekal yerleşimde olabileceği göz önünde bulunduruldu. Çapı 6 mm'yi geçen, sıvı dolu, komprese edilemeyen, distandü görünümde, peristaltik aktivite göstermeyen, şekli ve pozisyonunun değişmeyen apandiks, akut apandisit açısından anlamlı olarak tanımlandı. Apendiks gösterilemeyen olgularda periçekal inflamasyonun (yağlı dokuda hiperekojenite) akut apandisite işaret edebileceği belirtildi.

### **3.6. PATOLOJİK ÖRNEKLERİN ALINMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Alınan spesmenlerin histopatolojik incelemesi sonucunda AA tanısı konuldu. Bütün olgularda apandiksin proksimal 1/2'sinden en az iki transvers kesit ile distal 1/2'sinden bir longitudinal kesit alınarak inceleme yapıldı. Elde edilen parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı ve preparatlar ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Apendiks vermiformis muskuler tabakasında nötrofil infiltrasyonunun varlığı AA olarak değerlendirildi. Vakalar apandiks enflamasyonunun derecesine göre süpüratif ve gangrenöz apandisit olarak ikiye ayrıldı. Süpüratif apandisit muskularis propriada nötrofil infiltrasyonu olması, gangrenöz apandisit belirgin transmural enflamasyon ve apandiks duvarında nekroza eşlik eden nötrofil kümelerinin varlığı olarak tanımlandı. Perforasyon intraoperatif olarak değerlendirildi. İleri değerlendirmeler için gruplar basit apandisit (süpüratif apandisit) ve komplike apandisit (gangrenöz apandisit ve perfore apandisit) olarak gruplandırıldı.

### 3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma; normal dağılım göstermeyenlerde ortanca ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları için normal dağılım koşulunu sağladığında student t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi yapılmıştır. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması ki kare ve Fisher's exact ki kare testi ile yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında anlamlı korelasyon olup olmadığını saptamada normal dağılım gösteren verilerde Pearson, normal dağılım göstermeyen veya gruplardan birisinin ordinal değerler içermesi durumunda Spearman'ın sıra sayıları korelasyon analizleri yapılmıştır. Sayısal verileri etkileyen bağımsız değişkenlerin saptanması için çok değişkenli lineer regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon modeline aralarında lineer ilişki bulunan veriler alınmış ve backward eliminasyon metodu uygulanmıştır. Sayısal ve kategorik değişkenlerin hastalık riskine etkilerini saptamada çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon modeline hastalık riskine etkisi olabilecek tüm sayısal ve kategorik değişkenler alınarak backward wald eliminasyon metodu uygulanmıştır. Sayısal değişkenlerin hastalık tanısında optimum kesme değerleri, duyarlılık ve özgüllüklerinin belirlenmesinde ROC analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2012) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 57'si AA'lı ve 63'ü sağlıklı toplam 120 çocuk alındı. AA'lı 57 çocuk hastanın 44 (%77,2)'ü erkek, 13 (%22,8)'ü kız idi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $11,84 \pm 2,97$  yıl, semptom süresi ortanca 16 (1-168) saat, PAS puanı ortalama  $7,25 \pm 1,48$  saptandı. Hastalar apandisit şiddetine göre değerlendirildiğinde 36 (%63,2) hastanın basit apandisit, 21 (%36,8) hastanın komplike apandisit olduğu tespit edildi. Hastaların apandiks ön-arka çapı ortanca 9 (4,1-17) mm, apandiks duvar kalınlığı ortalama  $2,07 \pm 0,51$  mm saptandı. Hasta grubunda demografik veriler, semptom süresi, PAS, apandisit şiddeti ve USG parametreleri Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9.** Hasta grubunda demografik veriler, semptom süresi, PAS, apandisit şiddeti ve USG parametreleri

		Hasta Grubu (n=57)
Cinsiyet	Erkek	44 (%77,2)
	Kız	13 (%22,8)
Yaş, yıl		$11,84 \pm 2,97$
Semptom süresi, sa		16 (1-168)
PAS		$7,25 \pm 1,48$
Apandisit şiddeti	Basit apandisit	36 (%63,2)
	Komplike apandisit	21 (%36,8)
Apandiks ön-arka çapı, mm		9 (4,1-17)
Apandiks duvar kalınlığı, mm		$2,07 \pm 0,51$

Veriler ortalama±standart sapma, ortanca (min-maks), sayı ve % olarak verilmiştir.

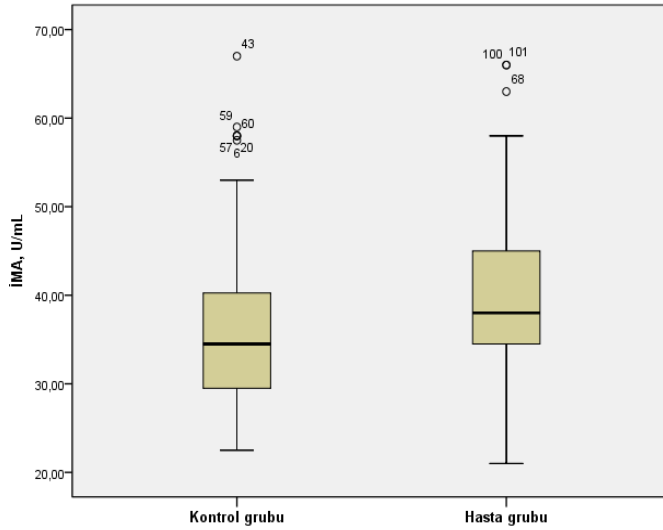
Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,980$ ,  $p=0,115$ ). Hasta grubunda hs-CRP ( $p<0,001$ ), Pct ( $p<0,001$ ), ESH ( $p<0,001$ ), BKS ( $p<0,001$ ), NLO ( $p<0,001$ ), Mono ( $p<0,001$ ), RDW ( $p=0,001$ ), K ( $p<0,001$ ), Bil ( $p<0,001$ ), Alb ( $p<0,001$ ), suPAR ( $p=0,02$ ) ve İMA ( $p=0,028$ ), değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, Eoz ( $p<0,001$ ) ve MPV ( $p<0,001$ ) anlamlı şekilde düşük bulundu. Hasta ve kontrol gruplarında Üre, Krea, Na ve Plt değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,050$ ). Hasta ve kontrol gruplarında demografik veriler, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler, İMA ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.



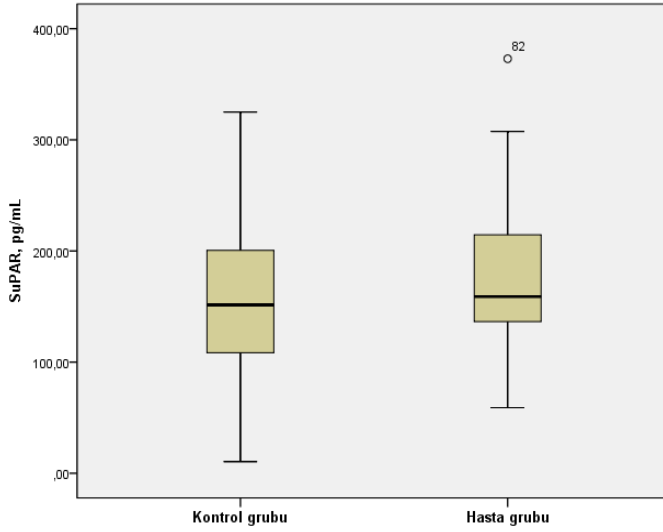
**Tablo 10.** Hasta ve kontrol gruplarında demografik veriler, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler, İMA ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=63)	Hasta Grubu (n=57)	p
Cinsiyet (E/K)	40/23	44/13	0,115
Yaş	11,83±3,36	11,84±2,97	0,980
hs-CRP, mg/L	0,36 (0,15-9,71)	27 (0,16-185)	<0,001
Pct, ng/mL	0,03 (0,02-0,24)	0,11 (0,05-29,2)	<0,001
ESH, mm/sa	9 (4-22)	19 (7-47)	<0,001
BKS, /mm <sup>3</sup>	6918,89±1609,71	14738,95±4783,90	<0,001
NLO	1,40 (0,95-2,35)	6,66 (2,49-14,60)	<0,001
Eoz, /mm <sup>3</sup>	159(63-371)	49(4-239)	<0,001
Mono, /mm <sup>3</sup>	472 (82-899)	922(5-2150)	<0,001
Plt, /mm <sup>3</sup>	279507±66369	297373±110667	0,281
MPV, fL	8,82±1,12	7,82±0,95	<0,001
RDW, %	15,14±0,97	15,73±0,92	0,001
Üre, mg/dL	22,65±5,13	22,78±5,76	0,896
Krea, mg/dL	0,51±0,15	0,49±0,14	0,514
Na, mmol/L	137,30±18,32	136,99±3,05	0,899
K, mmol/L	4,34±0,25	4,04±0,38	<0,001
T. Bil, mg/dL	0,43(0,30-0,95)	0,66(0,48-1,03)	<0,001
Alb, mg/dL	4,71±0,30	4,29±0,53	<0,001
İMA*, U/mL	36,71±10,36	40,50±10,18	0,028
suPAR*, pg/mL	151,29±65,02	174,23±62,14	0,020

Grupların karşılaştırılmasında ki kare, student t ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. \*İMA ve suPAR değerlerine logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.



**Şekil 5:** Hasta ve kontrol gruplarında İMA düzeylerinin karşılaştırılması (p=0,028)



**Şekil 6:** Hasta ve kontrol gruplarında suPAR düzeylerinin karşılaştırılması (p=0,020)

Akut apandisitli hasta grubu basit apandisit ve komplike apandisit olarak iki alt grupta incelendi. Basit apandisit grubunun yaş ortalaması  $12,1 \pm 2,9$  yıl iken komplike apandisit grubunun yaş ortalaması  $11,5 \pm 3,2$  yıl idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,466). Basit apandisit grubunun 28(%82,4)'i erkek, 8(%17,6)'i kız, komplike apandisit grubunun ise 16(%76,2)'si erkek, 5(%23,8)'i kız idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,890). Semptom süresi basit apandisit grubunda ortalama 13,5 (2-144) saat, komplike apandisit grubunda ortalama 24 (1-168) saat idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,117). Komplike apandisit grubunda hs-CRP (p=0,027) ve Pct (p=0,020) değerleri basit apandisit grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, Eoz (p=0,003), RDW (p=0,026) ve K (p=0,027) değerleri ise anlamlı şekilde düşük bulundu. Yaş, PAS, ESH, BKS, NLO, Mono, Plt, MPV, Na, T. Bil, Alb, apandiks ön-arka çapı, apandiks duvar kalınlığı, İMA ve suPAR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Basit ve komplike apandisit gruplarında demografik veriler, klinik bulgular, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler, ultrasonografik bulgular, İMA ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11.** Basit apandisit ve komplike apandisit gruplarında demografik veriler, klinik bulgular, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler, ultrasonografik bulgular, İMA ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması

	Basit Apandisit (n=36)	Komplike Apandisit (n=21)	p
Cinsiyet (E/K)	28/16	8/5	0,890
Yaş, yıl	12,1±2,9	11,5±3,2	0,466
Semptom süresi, sa	13,5(2-144)	24(1-168)	0,117
PAS	7,02±1,27	7,61±1,74	0,185
hs-CRP, mg/L	18,15 (0,16-185)	50,12 (1,13-172)	<b>0,027</b>
Pct, ng/mL	0,05 (0,05-8,32)	0,16 (0,05-29,20)	<b>0,020</b>
ESH, mm/sa	18 (3-62)	28 (5-90)	0,081
BKS, /mm <sup>3</sup>	14512,78±4821,46	15126,67±4811,31	0,644
NLO	4,56 (1,18-44,26)	7,48 (2,13-21,98)	0,136
Eoz, /mm <sup>3</sup>	84 (0-1360)	17 (0-211)	<b>0,003</b>
Mono, /mm <sup>3</sup>	917 (17-1620)	958 (5-2150)	0,531
Plt, /mm <sup>3</sup>	310452±132630	274952±51694	0,246
MPV, fL	7,71±0,90	8,01±1,02	0,252
RDW, %	15,93±0,93	15,39±0,82	<b>0,026</b>
Na, mmol/L	137,58±2,87	135,96±3,16	0,053
K, mmol/L	4,13±0,40	3,90±0,32	<b>0,027</b>
T. Bil, mg/dL	0,66(0,15-1,73)	0,66(0,22-1,41)	0,772
Alb, mg/dL	4,33±0,61	4,24±0,36	0,541
Apandiks ön-arka çapı	9 (5,6-17)	9 (4,1-16)	0,648
Apandiks duvar kalınlığı	2,04±0,53	2,11±0,42	0,683
İMA *, U/mL	40,53±8,21	40,45±13,13	0,981
suPAR *, pg/mL	172,89±67,31	176,52±53,62	0,834

Grupların karşılaştırılmasında student t ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

\*İMA ve suPAR değerlerine logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.

Hasta grubunda suPAR ile Pct ( $r=0,271$ ,  $p=0,041$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken, Eoz ( $\rho=-0,307$ ,  $p=0,021$ ) ve Alb ( $\rho=-0,279$ ,  $p=0,036$ ) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi. suPAR ile semptom süresi, PAS, apandisit şiddeti, hs-CRP, ESH, BKS, NLO, Mono, Plt, MPV, RDW, Na, K, T. Bil, apandiks ön-arka çapı ve apandiks duvar kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi ( $p>0,050$ ). İMA ile apandisit şiddeti, akut faz reaktanları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi ( $p>0,050$ ). Hasta grubunda İMA ve suPAR'ın korelasyon analizleri Tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12.** Hasta grubunda İMA ve suPAR ile klinik bulgular, apandisit şiddeti, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler ve ultrasonografik bulguların korelasyon analizleri

	İMA		suPAR	
	r	p	r	p
Semptom süresi	0,023	0,863	0,149	0,270
PAS	0,046	0,736	0,091	0,501
Apandisit şiddeti	-0,004	0,979	0,028	0,834
hs-CRP	-0,020	0,844	0,152	0,260
Pct	0,019	0,888	<b>0,271</b>	<b>0,041</b>
ESH	-0,084	0,534	0,112	0,405
BKS	0,061	0,653	-0,126	0,351
NLO	-0,035	0,800	0,113	0,409
Eoz	-0,186	0,169	<b>-0,307</b>	<b>0,021*</b>
Mono	0,092	0,502	-0,216	0,109
Plt	-0,238	0,075	-0,142	0,291
MPV	0,018	0,896	0,028	0,836
RDW	-0,135	0,315	-0,21	0,875
Na	0,044	0,746	-0,121	0,369
K	-0,069	0,611	0,033	0,806
T. Bil	-0,062	0,645	0,025	0,852
Alb	-0,007	0,943	<b>-0,279</b>	<b>0,036*</b>
Apandiks ön-arka çapı	-0,084	0,555	-0,005	0,973
Apandiks duvar kalınlığı	0,003	0,983	0,175	0,261

Pearson ve Spearman korelasyon analizleri yapılmıştır.

\*Spearman korelasyon analizi

Hasta grubunda apandisit şiddeti ile hs-CRP ( $\rho=0,295$ ,  $p=0,026$ ) ve Pct ( $\rho=0,312$ ,  $p=0,018$ ) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken Eoz ( $\rho=-0,396$ ,  $p=0,003$ ), RDW ( $\rho=-0,282$ ,  $p=0,033$ ), Na ( $\rho=-0,310$ ,  $p=0,019$ ) ve K ( $\rho=-0,290$ ,  $p=0,029$ ) arasında ise anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi. Apandisit şiddeti ile PAS, semptom süresi, apandiks ön-arka çapı, apandiks duvar kalınlığı, ESH, BKS, NLO, Mono, Plt, MPV, T. Bil ve Alb arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi ( $p>0,050$ ). Hasta grubunda apandisit şiddeti ile klinik bulgular, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler ve ultrasonografik bulguların korelasyon analizleri Tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13.** Hasta grubunda apandisit şiddeti ile klinik bulgular, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler ve ultrasonografik bulguların korelasyon analizleri

	Apandisit Şiddeti	
	rho	p
Semptom süresi	0,209	0,118
PAS	0,208	0,121
BKS	0,094	0,080
NLO	0,201	0,138
Eoz	<b>-0,396</b>	<b>0,003</b>
Mono	0,084	0,536
Plt	-0,184	0,172
MPV	0,136	0,318
RDW	<b>-0,282</b>	<b>0,033</b>
hs-CRP	<b>0,295</b>	<b>0,026</b>
Pct	<b>0,312</b>	<b>0,018</b>
ESH	0,233	0,080
Na	<b>-0,310</b>	<b>0,019</b>
K	<b>-0,290</b>	<b>0,029</b>
T. Bil	0,039	0,775
Alb	-0,197	0,142
Apandiks ön-arka çapı	-0,063	0,657
Apandiks duvar kalınlığı	0,119	0,447

Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

Hasta grubunda PAS ile Pct ( $\rho=0,369$ ,  $p=0,005$ ), ESH ( $r=0,285$ ,  $p=0,031$ ) BKS ( $r=0,453$ ,  $p<0,001$ ), NLO ( $\rho=0,353$ ,  $p=0,008$ ) ve Mono ( $r=0,363$ ,  $p=0,006$ ) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, Eoz ( $\rho=-0,268$ ,  $r=0,046$ ) değeri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi. PAS ile hs-CRP, Plt, MPV, RDW, Na, K, T. Bil, Alb arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi ( $p>0,050$ ).

Hasta grubunda semptom süresi ile hs-CRP ( $\rho=0,430$ ,  $p=0,001$ ), Pct ( $\rho=0,477$ ,  $p<0,001$ ), ESH ( $\rho=0,390$ ,  $p=0,003$ ) ve BKS ( $r=0,292$ ,  $p=0,027$ ) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, Na ( $r=-0,299$ ,  $p=0,024$ ) ve Alb ( $r=0,296$ ,  $p=0,025$ ) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi. Semptom süresi ile NLO, Eoz, Mono, Plt, MPV, RDW, K ve T. Bil arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi ( $p>0,050$ ).

Hasta grubunda ön-arka çap ile Eoz ( $r=0,413$ ,  $p=0,003$ ) değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Ön-arka çap ile hs-CRP, Pct, ESH, BKS, NLO, Mono, Plt, MPV, RDW, Na, K, T. Bil ve Alb arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi ( $p>0,050$ ).

Hasta grubunda duvar kalınlığı ile hs-CRP ( $\rho=0,330$ ,  $p=0,031$ ) ve ESH ( $\rho=0,316$ ,  $p=0,039$ ) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Duvar kalınlığı ile

Pct, BKS, NLO, Eoz, Mono, Plt, MPV, RDW, Na, K, T. Bil ve Alb arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi ( $p>0,050$ ). Hasta grubunda PAS, semptom süresi ve ultrasonografik bulguların korelasyon analizleri Tablo 14’te verilmiştir.

**Tablo 14.** Hasta grubunda PAS, semptom süresi ve ultrasonografik bulgular ile akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizleri

	PAS		Semptom Süresi		Ön-Arka Çap		Duvar Kalınlığı	
	r	p	r	p	r	p	r	p
hs-CRP	0,246	0,65	<b>0,430*</b>	<b>0,001*</b>	-0,125	0,376	<b>0,330*</b>	<b>0,031*</b>
Pct	<b>0,369*</b>	<b>0,005*</b>	<b>0,447*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	0	0,977	0,041	0,794
ESH	<b>0,285</b>	<b>0,031</b>	<b>0,390*</b>	<b>0,003*</b>	-0,239	0,088	<b>0,316*</b>	<b>0,039*</b>
BKS	<b>0,453</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,292</b>	<b>0,027</b>	0,197	0,161	0,006	0,969
NLO	<b>0,353*</b>	<b>0,008</b>	0,063	0,644	0,135	0,345	0,100	0,528
Eoz	<b>-0,268*</b>	<b>0,046*</b>	-0,057	0,679	<b>0,413</b>	<b>0,003</b>	0,038	0,811
Mono	<b>0,363</b>	<b>0,006</b>	-0,196	0,148	0,051	0,723	-0,075	0,639
Plt	-0,014	0,917	-0,177	0,187	-0,140	0,921	-0,770	0,623
MPV	0,187	0,168	0,189	0,162	0,169	0,236	0,180	0,254
RDW	-0,025	0,854	0,057	0,675	-0,121	0,392	-0,093	0,554
Na	-0,202	0,132	<b>-0,299</b>	<b>0,024</b>	-0,035	0,808	0,081	0,608
K	-0,220	0,100	-0,083	0,541	-0,229	0,103	0,254	0,100
T. Bil	-0,037	0,785	-0,156	0,247	-0,015	0,916	0,129	0,408
Alb	0,059	0,663	<b>-0,296*</b>	<b>0,025*</b>	0,222	0,113	-0,010	0,950

Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. \* Spearman korelasyon analizi

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde hasta grubunda suPAR değerlerini anlamlı olarak etkileyen bağımsız değişkenlerin PAS, hs-CRP, Pct, ESH ve Mono olduğu saptandı( $p<0,050$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Hasta grubunda suPAR değerleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	Regresyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Semptom süre, sa	0,261	-0,086	1,090	0,091
PAS	0,411	2,947	34,255	<b>0,021</b>
hs-CRP, mg/L	-0,853	-1,836	-0,252	<b>0,012</b>
Pct, ng/ml	0,559	4,002	37,742	<b>0,017</b>
ESH, mm/sa	0,687	0,777	4,239	<b>0,006</b>
NLO	0,183	-1,559	3,960	0,381
Mono, /mm <sup>3</sup>	-0,319	-0,090	-0,001	<b>0,047</b>
Plt, /mm <sup>3</sup>	-0,309	0,000	0,000	0,085
Na, mmol/L	0,240	-2,674	12,517	0,194
Apendiks ön arka çapı, mm	-0,200	-8,799	1,639	0,171
Apendiks duvar kalınlığı, mm	0,185	-12,056	53,775	0,205

Doğrusal regresyon modeline cinsiyet, yaş, semptom süresi, PAS, hs-CRP, Pct, ESH, NLO, Eoz, Mono, RDW, Plt, MPV, Na, K, T. Bil, Alb, apandiks ön arka çapı, apandiks duvar kalınlığı, İMA ve suPAR alınmıştır. Backward eliminasyon metodu uygulanmıştır.

Hasta grubunda İMA değerlerini anlamlı olarak etkileyen bağımsız değişken olmadığı saptandı ( $p>0,050$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Hasta grubunda İMA değerleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	Regresyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Semptom süre, sa	0,239	-0,098	0,247	0,380
PAS	0,074	-4,028	5,124	0,806
hs-CRP, mg/L	-0,183	-0,277	0,204	0,755
Pct, ng/mL	0,454	-2,091	7,600	0,250
ESH, mm/sa	-0,072	-0,634	0,548	0,882
BKS, /mm <sup>3</sup>	0,232	-0,001	0,002	0,464
Eoz, /mm <sup>3</sup>	-0,055	-0,021	0,017	0,831
NLO	0,189	-0,64	1,042	0,624
Mono, /mm <sup>3</sup>	0,051	-0,013	0,015	0,862
Plt, /mm <sup>3</sup>	-0,338	0	0	0,272
MPV, fL	0,127	-4,069	6,472	0,640
RDW, %	-0,021	-4,77	4,327	0,920
T. Bil, mg/dL	-0,119	-20,175	12,399	0,625
Alb, mg/dL	-0,105	-11,35	7,734	0,698
Na, mmol/L	0,212	-1,454	2,871	0,503
K, mmol/L	0,043	-13,508	16,005	0,862
Apandiks ön arka çapı, mm	-0,189	-2,296	1,195	0,519
Apandiks duvar kalınlığı, mm	0,062	-7,821	10,108	0,793
suPAR, pg/mL	-0,239	-0,133	0,055	0,399

Akut apandisit ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; hasta yaşında 1 yıllık artışın AA riskini 1,963 kat artırdığı, hs-CRP düzeyinde 1 mg/dL'lik artışın AA riskini 1,968 kat artırdığı, İMA düzeyinde 1 U/mL artışın AA riskini 1,155 kat artırdığı; MPV düzeyinde 1 fL'lik artışın AA riskini 9,769 kat azalttığı ve Na düzeyinde 1 mmol/L artışın AA riskini 0,241 kat azalttığı saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Akut apandisit riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş, yıl	0,674	0,262	<b>0,010</b>	1,963	1,174	3,282
hs-CRP, mg/L	0,677	0,240	<b>0,005</b>	1,968	1,229	3,152
MPV, fL	-2,167	0,868	<b>0,013</b>	0,114	0,021	0,628
Na, mmol/L	-1,423	0,515	<b>0,006</b>	0,241	0,088	0,661
İMA, U/mL	0,144	0,071	<b>0,042</b>	1,155	1,005	1,326

Lojistik regresyon modeline cinsiyet, yaş, hs-CRP, Pct, ESH, NLO, Eoz, Mono, RDW, Plt, MPV, Na, K, Bil, Alb, İMA ve suPAR alınmıştır. Backward wald eliminasyon metodu uygulanmıştır.

Komplike apandisit ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; hasta yaşında 1 yıllık artışın komplike apandisit riskini 0,410 kat azalttığı, İMA düzeyindeki 1 U/mL artışın komplike apandisit riskini 0,689 kat azalttığı; Mono sayısındaki 1/mm<sup>3</sup> artışın komplike apandisit riskini 1,007 kat artırdığı ve Plt sayısındaki 1/mm<sup>3</sup> artışın komplike apandisit riskini 1,000 kat artırdığı saptandı (p<0,05) (Tablo 18).

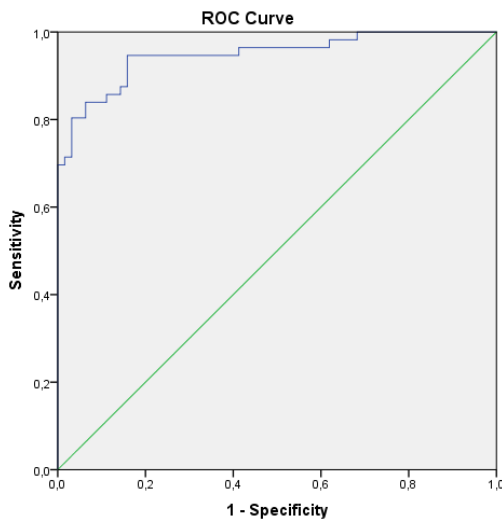
**Tablo 18.** Komplike apandisit riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş, yıl	-0,892	0,386	<b>0,021</b>	0,410	0,193	0,873
Eoz, /mm <sup>3</sup>	-0,038	0,02	0,061	0,963	0,926	1,002
Mono, /mm <sup>3</sup>	0,007	0,003	<b>0,031</b>	1,007	1,001	1,012
Plt, /mm <sup>3</sup>	0	0	<b>0,020</b>	1	1	1
İMA, U/mL	-0,373	0,16	<b>0,020</b>	0,689	0,503	0,943

Lojistik regresyon modeline cinsiyet, yaş, semptom süresi, PAS, hs-CRP, Pct, ESH, NLO, Eoz, Mono, RDW, Plt, MPV, Na, K, Bil, Alb, apandiks ön arka çapı, apandiks duvar kalınlığı, İMA ve suPAR alınmıştır. Backward wald eliminasyon metodu uygulanmıştır.

Beyaz küre sayısı, Eoz, NLO, hs-CRP, Pct, ESH, İMA ve suPAR'ın AA tanısında optimum kesme değerleri ile duyarlılık ve özgüllüklerini saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı.

BKS için optimum kesme değeri 9730/mm<sup>3</sup> olarak alındığında AA tanısında %84,2 duyarlılık ve %98,4 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 7).



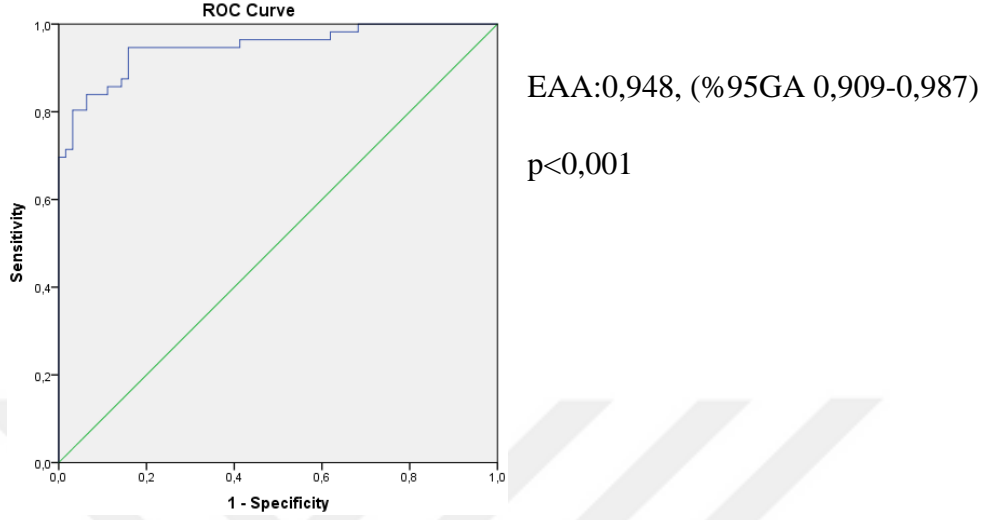
EAA:0,953, (%95GA 0,912-0,995)

p<0,001

**Şekil 7.** AA tanısında BKS için ROC eğrisi.

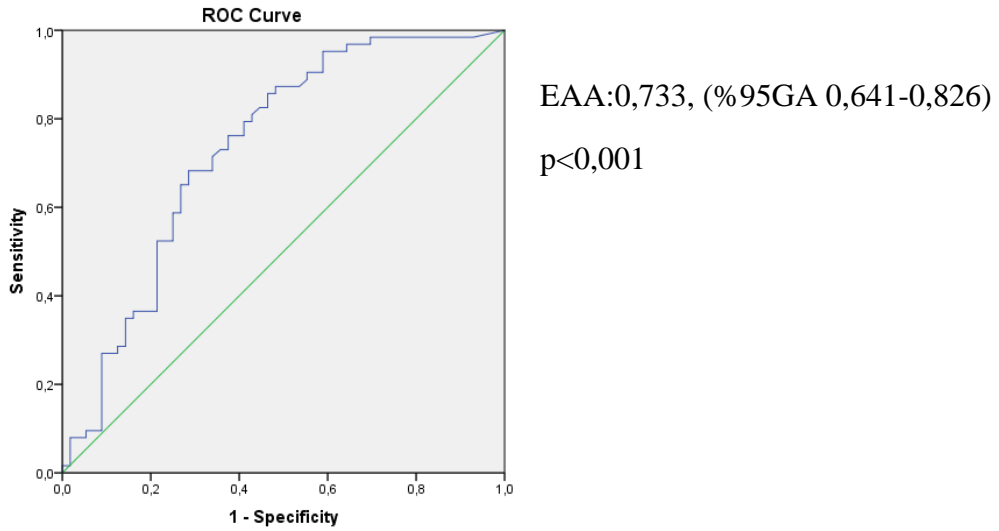


NLO için optimum kesme değeri 3,3324 olarak alındığında AA tanısında %71,4 duyarlılık ve %98,4 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 8).



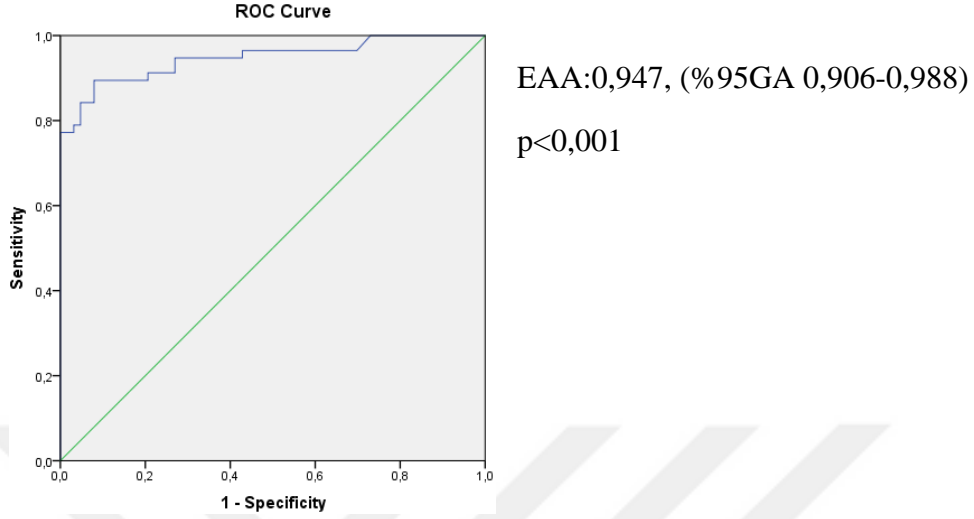
Şekil 8. AA tanısında NLO için ROC eğrisi.

Eoz için optimum kesme değeri 99,5/mm<sup>3</sup> olarak alındığında AA tanısında %68,3 duyarlılık ve %71,4 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 9).



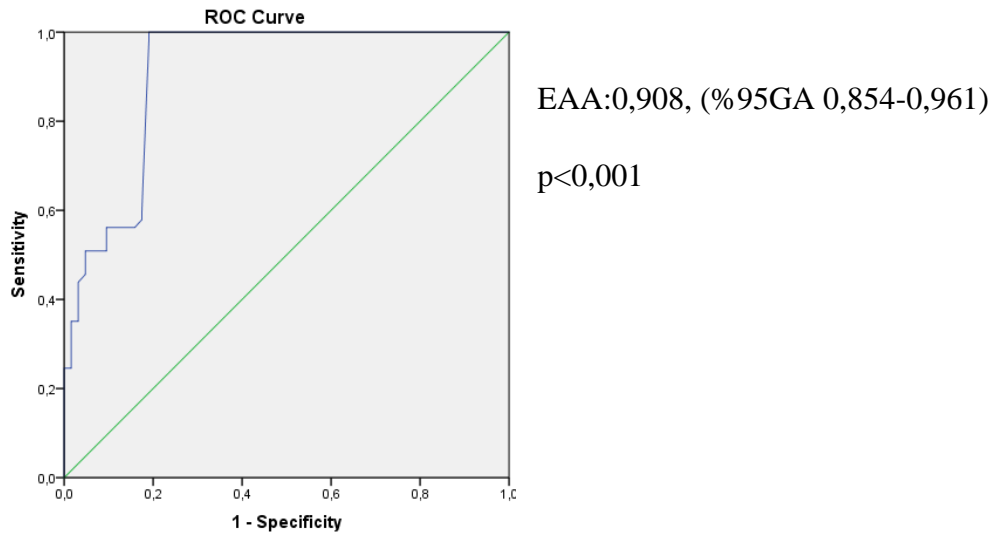
Şekil 9. AA tanısında Eoz için ROC eğrisi.

Hs-CRP için optimum kesme değeri 9,3950 mg/L olarak alındığında AA tanısında %77,2 duyarlılık ve %98,4 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 10).



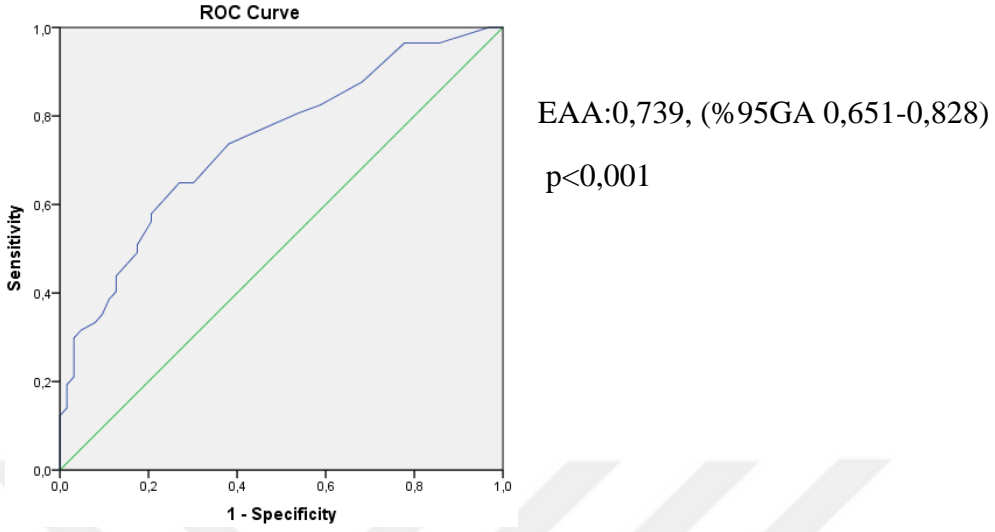
Şekil 10. AA tanısında hs-CRP için ROC eğrisi.

Pct için optimum kesme değeri 0,119 ng/mL olarak alındığında AA tanısında %43,9 duyarlılık ve %96,8 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 11).



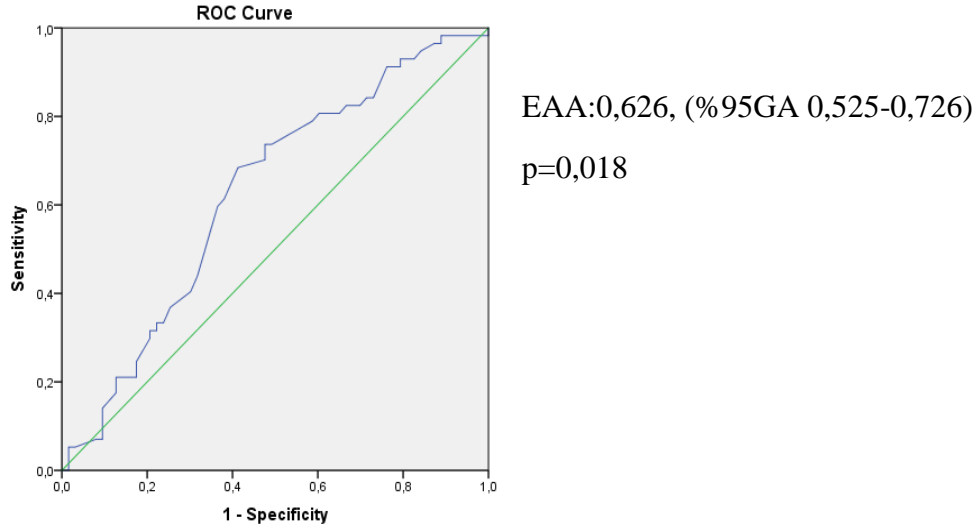
Şekil 11. AA tanısında Pct için ROC eğrisi.

ESH için optimum kesme değeri 40 mm/sa olarak alındığında AA tanısında %19,3 duyarlılık ve %98,4 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 12).



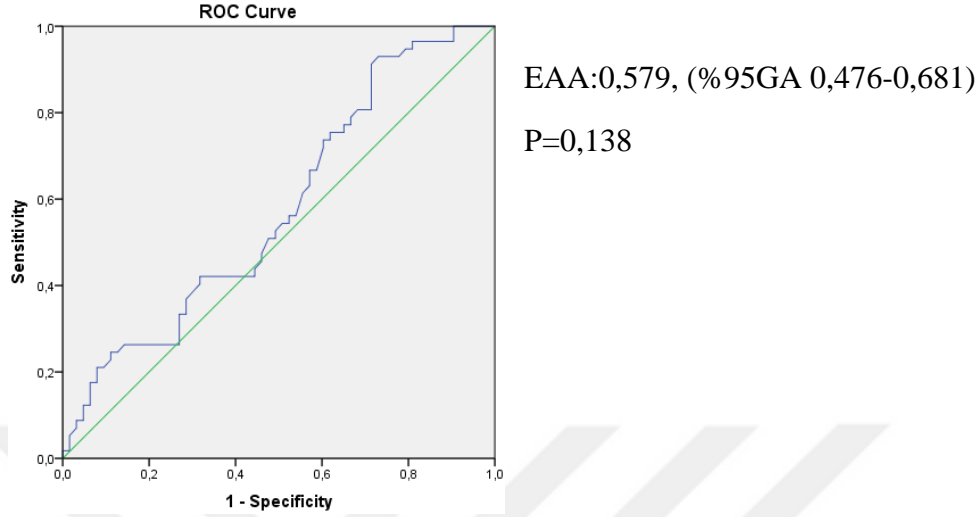
Şekil 12. AA tanısında ESH için ROC eğrisi.

İMA için optimum kesme değeri 37,25 U/ml olarak alındığında AA tanısında %59,6 duyarlılık ve %63,5 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 13).



Şekil 13. AA tanısında İMA için ROC eğrisi.

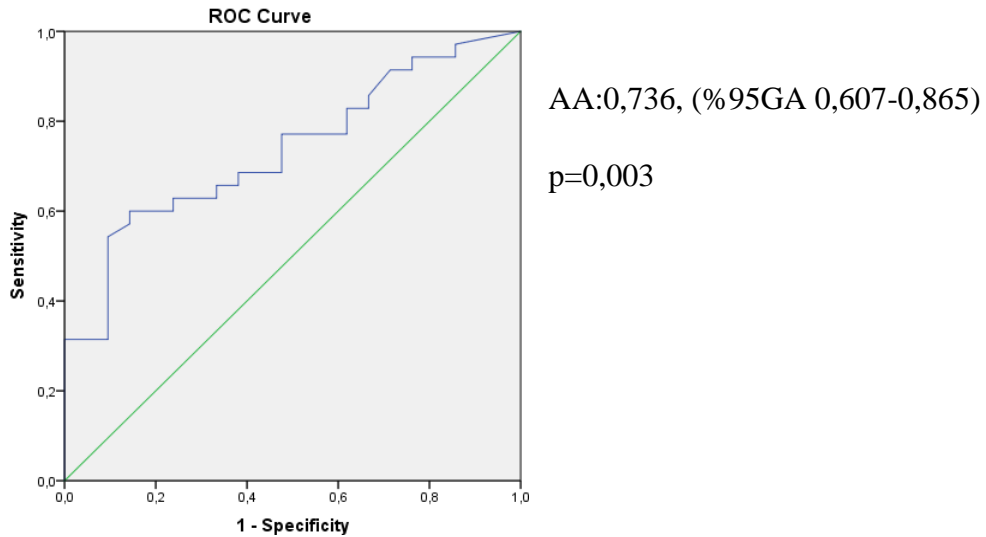
SuPAR için optimum kesme değeri 159,50 pg/mL olarak alındığında AA tanısında %47,4 duyarlılık ve %54,0 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (Şekil 14).



**Şekil 14.** AA tanısında suPAR için ROC eğrisi.

Apendisit şiddetine göre gruplandırıldığında basit apandisit tanısında Eoz için optimum kesme değeri, duyarlılık ve özgüllüklerini saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı.

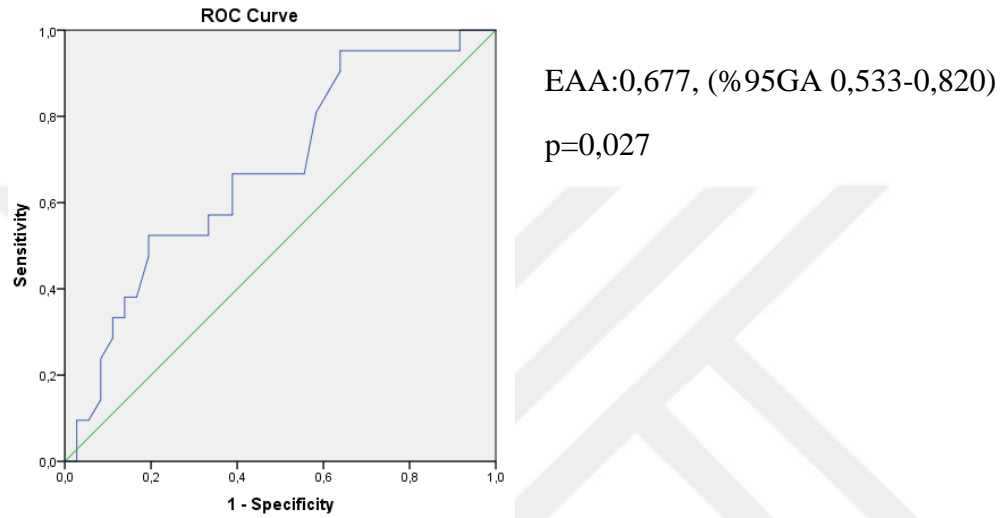
Eoz için optimum kesme değeri 71,5 K/uL olarak alındığında basit apandisit tanısında %60 duyarlılık ve %85,7 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 15).



**Şekil 15.** Basit Apandisit tanısında Eoz için ROC eğrisi.

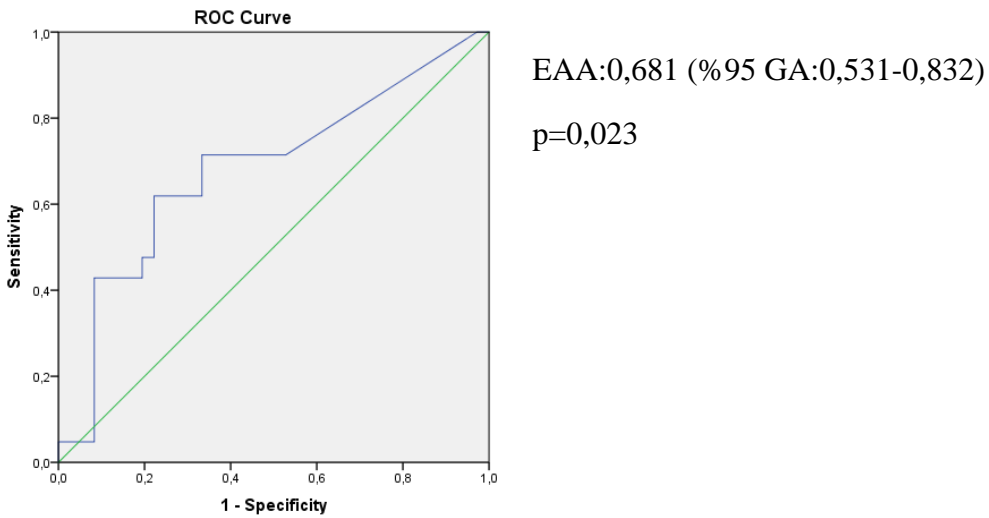
Apendisit şiddetine göre gruplandırıldığında komplike apandisit tanısında suPAR, İMA, hs-CRP ve Pct için optimum kesme değeri, duyarlılık ve özgüllüklerini saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı.

Hs-CRP için optimum kesme değeri 47,11 mg/L olarak alındığında komplike apandisit tanısında %52,4 duyarlılık ve %80,6 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 16).



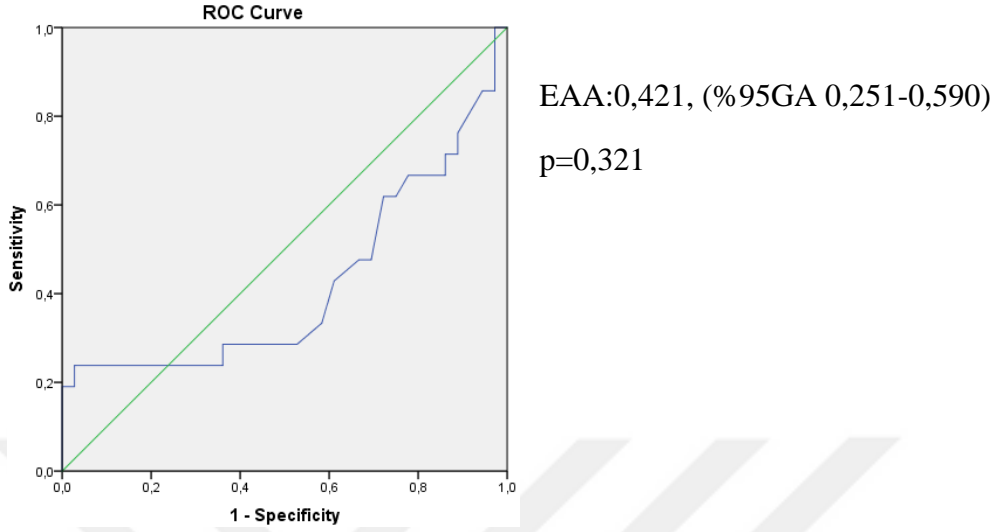
Şekil 16. Komplike Apandisit tanısında hs-CRP için ROC eğrisi.

Pct için optimum kesme değeri 0,42 ng/ml olarak alındığında komplike apandisit tanısında %42,9 duyarlılık ve %91,7 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 17).



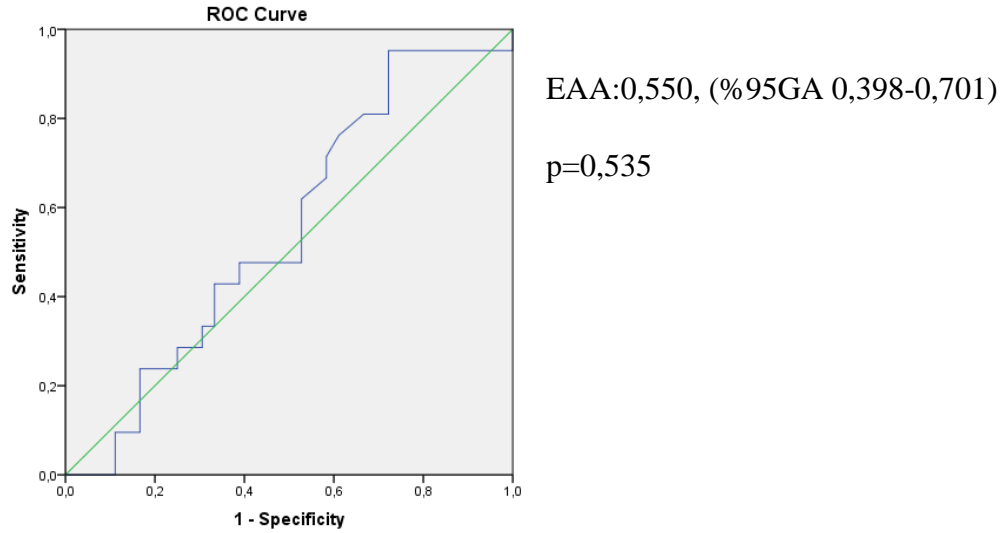
Şekil 17. Komplike Apandisit tanısında Pct için ROC eğrisi.

İMA için ROC analizinde EAA<0.600 ve p>0,050 olması nedeni ile kesme değeri, duyarlılık ve özgüllük hesaplanmamıştır (Şekil 18).



Şekil 18. Komplike Apandisit tanısında İMA için ROC eğrisi

SuPAR için ROC analizinde EAA<0.600 ve p>0,050 olması nedeni ile kesme değeri, duyarlılık ve özgüllük hesaplanmadı (Şekil 19).



Şekil 19. Komplike Apandisit tanısında suPAR için ROC eğrisi.

Komplike apandisit tanısında suPAR, İMA, PAS, BKS, NLO, Mono, Plt, MPV, ESH, Na, K, T. Bil ve Alb değerlerinin EAA<0.600 ve p>0,050 olması nedeni ile duyarlılık ve özgüllük hesaplanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Çocuklarda sık görülen bir problem olan AA tanısında klinik, laboratuvar ve görüntüleme metodları kullanılmakta ve tedavide klasik olarak cerrahi tercih edilmektedir (Hall et al. 2015). Ancak apandiksin bağırsak mikrobiyotası için güvenli bölge olduğu ve özellikle Clostridium enfeksiyonları sonrasında mikrobiyotadaki tam düzelme için apandiksin hayati öneme sahip olduğunun anlaşılması ile birlikte AA tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımlarla ilgili farklı çalışmalar yapılmıştır (Sanders et al. 2013, Minneci et al. 2014, Huang et al. 2017). Özellikle klasik apandisit tedavisinde uygulanmakta olan apandektomi yerine NOT yaklaşımlarındaki başarılı çalışmalar, tanı ile ilgili daha hassas metodların gerekliliğini ortaya koymuştur (Minneci et al. 2014, Georgiou et al. 2017, López et al. 2017). Ancak çocukluk çağında ve özellikle süt çocukluğu döneminde apandisitli vakalarda komplikasyon riskinin oldukça yüksek olması, NOT yaklaşımlarını kısıtlayan önemli bir faktör olarak bildirilmektedir (Bansal et al. 2012, Marzuillo 2015). Bu durum negatif laparotomi ve gereksiz apandektomi riskini de artırmaktadır (Bachur et al. 2012, Oikonomopoulou et al. 2019). Bu nedenle çocuk AA vakalarında patogeneziyle ilişkili klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiği belirtilmektedir (Hall et al. 2015). AA patogenezinde temel olarak rol alan enflamasyonun immünite, iskemi ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Birnbaum and Wilson 2000, Koltuksuz et al. 2000, Yılmaz et al. 2010, Köksal et al. 2015, Turner 2015, de Oliveira Machado et al. 2016, Ozyazıcı et al. 2016, Orlova et al. 2019, Elmas et al. 2020). Bu nedenle çocuklarda AA tanısında klasik enflamatuvar biyobelirteçlerin yanında Pct, D-Dimer, kalprotektin, IL-6, PTX-3, presepsin, hepsidin, fetuin-A gibi farklı enflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri ile çalışmalar yapılmıştır (Kaiser et al. 2018, Güney et al. 2019). Ancak AA tanı ve komplikasyonlarının belirlenmesi ile ilgili olarak enflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir (Dumlu et al. 2014, Köksal et al. 2015, Ozyazıcı et al. 2016, Demir et al. 2020). Çalışmamızda AA'lı çocuk hastalarda enflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinden İMA ve suPAR düzeyleri çalışılarak, rutinde AA tanısında

kullanılmakta olan klinik, enflamatuvar ve biyokimyasal parametreler ve ultrasonografik bulgular ile ilişkileri incelenmiştir.

Çalışma sonucumuzda çocuklarda AA'nın erkeklerde daha sık görüldüğü, AA'lı hasta grubunda hs-CRP, Pct, ESH, BKS, NLO, Mono, RDW, Alb, T. Bil, İMA ve suPAR değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, Eoz, MPV ve K değerlerinin ise anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 10). Apandisit şiddetine göre değerlendirildiğinde komplike apandisitli hasta grubunda hs-CRP ve Pct basit apandisit grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, Eoz, RDW, Na ve K ise anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (Tablo 11). AA'lı hasta grubunda suPAR ile Pct arasında pozitif, Eoz ve Alb arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 12). Apandisit şiddeti ile hs-CRP ve Pct arasında pozitif, Eoz, RDW, Na ve K arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 13). PAS ile Pct, ESH, BKS, NLO ve Mono arasında pozitif, Eoz arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 14). Semptom süresi ile hs-CRP, Pct, ESH, BKS arasında pozitif, Na arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 14). Apandiks ön-arka çap ile Eoz arasında, apandiks duvar kalınlığı ile ise hs-CRP ve ESH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 14). AA'lı hasta grubunda suPAR üzerine etkili parametrelerin PAS, hs-CRP, Pct, ESH ve Mono olduğu saptanmıştır (Tablo 15). AA riskini belirlemede etkili parametreler yaş, hs-CRP, MPV, Na ve İMA iken AA'lı hasta grubunda komplike apandisit riskini belirlemede etkili parametrelerin yaş, Mono, Plt ve İMA olduğu saptanmıştır (Tablo 17). AA tanısında NLO ve BKS'nin duyarlılık ve özgüllüklerinin, hs-CRP, Pct ve ESH değerlerinin ise özgüllüklerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 7,8,10,11,12). Komplike apandisit tanısında hs-CRP, Pct ve Eoz değerlerinin özgüllüklerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 15,16,17).

Çocuklarda AA'nın erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü ile ilgili birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (Addiss et al. 1990, Teo et al. 2015, Omling et al. 2019, Akın et al. 2018). Erkek ve kız cinsiyet arasındaki hormonal farklılıkların, bağırsak bağ dokusu, bağırsak mukozal immün aktivasyonu ve enflamasyondaki farklılıkların erkeklerde artmış AA ve perforasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Andersson and Lambe et al. 2001, Sankaran-Walters et al. 2013, Salö et al. 2015). Duran ve ark. tarafından 3-17 yaş arası 291 AA'lı çocuk hasta ile yapılan çalışmada hastaların %66,3'ünün erkek, %28,7'sinin kız, Rautava



ve ark. tarafından 16 yaş altı 8494 AA'lı çocuk hasta ile yapılan çalışmada ise hastaların %57,7'sinin erkek, %42,3'ünün kız olduğu saptanmıştır (Rautava et al. 2018, Duran ve ark. 2017). Yıldız ve ark. tarafından yapılan çalışmada AA'lı hastaların %65,8'inin erkek, %34,2'sinin kız, perforate apandisitli hastaların %67,8'inin erkek, %32,2'sinin kız olduğu bildirilmiştir (Yıldız ve ark. 2013). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak AA'lı hastaların %77,2'sinin erkek, %22,8'inin kız olduğu, komplike apandisit hastalarının ise %76,2'sinin erkek, %23,8'inin kız olduğu saptanmıştır.

Akut apandisit sıklığının 10-19 yaş arasında belirgin olarak arttığı bildirilmektedir (Marzuillo et al. 2015). Yaş ile birlikte artan ve ergenlik döneminde en büyük boyutlarına ulaşan lenfoid foliküllerin enfeksiyon esnasında daha da büyüyerek AA riskini arttırdığı belirtilmektedir (Rothrock and Pagane 2000). Bununla birlikte küçük yaşlarda şikayetlerin ifade edilmesinin daha güç olması ve bulguların atipik seyretmesi nedeni ile hastaneye başvuru sürelerinin uzayarak apandisit sıklıkla komplike hale geldiği de bildirilmektedir (Bansal et al. 2012). Yıldız ve ark. tarafından yapılan, 1-16 yaş arası 588 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada AA'lı hastaların yaş ortalamasının  $11,8 \pm 3,26$  yıl, perforate apandisitli hastaların  $10,4 \pm 3,65$  yıl olduğu; Rawolle ve ark. tarafından yapılan, 18 yaş altında 1017 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada ise AA'lı hastaların yaş ortancasının 10,2 (0-17) yıl, basit apandisitli hastaların 10,9 (1-17) yıl ve komplike apandisitli hastaların 9,4 (0-17) yıl olduğu bildirilmiştir (Yıldız ve ark. 2013, Rawolle et al. 2019). Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmada erkeklerde en yüksek insidansın 10-14 yaş arasında, kızlarda ise 15-19 yaş arasında olduğu ve perforasyon sıklığının 5-14 yaş arasında arttığı bildirilmiştir (Lee et al. 2010). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde AA'lı hastaların yaş ortalaması  $11,84 \pm 2,97$  yıl olarak bulunmuştur (Tablo 10). Ayrıca hasta yaşında 1 yıllık artışın AA riskini 1,963 kat artırdığı saptanmıştır (Tablo 17). Basit apandisitli hastalarının yaş ortalaması  $12,1 \pm 2,9$  yıl, komplike apandisitli hastalarının  $11,5 \pm 3,2$  yıl olarak bulunmakla birlikte aralarında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ( $p > 0,050$ ). Ancak komplike apandisit riskini belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hasta yaşındaki 1 yıllık artışın komplike apandisit riskini 0,410 kat azalttığı saptanmıştır (Tablo 18). Çalışmamızda

basit ve komplike apandisit gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamasının gruplardaki hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Akut apandisitte komplikasyon görülme sıklığı apandisit şiddeti ile birlikte artmakta, tanı ve tedavide gecikme perforasyon ve buna bağlı morbidite, mortalite ve uzamış hastane yatışları ile sonuçlanmaktadır (Son et al. 2012). Basit ve komplike apandisit tedavisinde NOT, antibiyotik tedavisi sonrası apandektomi veya erken apandektomi seçenekler arasındadır. Tanı anında hastalığın şiddetinin bilinmesinin tedavi şekli, antibiyotik seçimi, cerrahi yöntem ve uygulama zamanının belirlenmesi ile komplikasyonların tahmin edilmesinde önemli olduğu bildirilmektedir (Bhangu et al. 2015, Huang et al. 2017, Georgiou et al. 2017). Apandisit şiddetini belirlemede altın standart yöntem olan patolojik derecelendirme ancak apandektomi sonrası yapılabilmektedir (Yeşiltaş et al. 2018). Tedavi öncesi apandisit şiddetinin belirlenmesinde apandisit skorum sistemleri, görüntüleme yöntemleri, akut faz reaktanları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler kullanılmasına rağmen ayırım net olarak yapılamamaktadır (Yeşiltaş et al. 2018). Çalışmamızda gangrenöz apandisit, tipik hastalık seyrine bağlı olarak komplike apandisit olarak kabul edilmiştir. Gangrenöz apandisit görünür perforasyon olmamasına rağmen, genellikle basit apandisitten daha fazla enflamasyon ve potansiyel olarak daha yüksek komplikasyon oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Yu et al. 2019).

Akut apandisitli çocuk hastalarda semptom süresinin komplikasyon gelişimi ile ilişkili önemli faktörlerden birisi olduğu bildirilmektedir (Siddique et al. 2011, Pham et al. 2016). Ayrıca semptom süresi AA'lı hastalarda NOT kararı verilmesinde kullanılan önemli parametrelerdendir (Bickell et al. 2006, Minneci et al. 2014). Pham ve ark. tarafından yapılan 12 yaş ve altı 392 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada ortalama semptom süresinin basit apandisitte 1 gün, komplike apandisitte 2 gün olduğu, Siddique ve ark. tarafından yapılan 16 yaş ve altı 204 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada ise basit apandisitte 2,2 gün, perfore apandisitte 4,4 gün olduğu bildirilmiştir (Siddique et al. 2011, Pham et al. 2016). Bickell ve ark. tarafından yapılan erişkin 219 hastanın dahil edildiği çalışmada semptom süresinin 36 saati geçmesinin perforasyon riskini %2'den %5'e çıkardığı bildirilmiştir (Bickell et al. 2006). Çalışmamızda AA'lı çocuk hastalarda ortanca semptom süresi 16 (1-168) saat iken basit apandisitli hastalarda 13,5 (2-144) saat, komplike apandisitli hastalarda 24

(1-168) saat olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p=0,117$ ). Çalışmamızda semptom süresi ile hs-CRP, Pct, ESH ve BKS arasında pozitif korelasyon, Alb ve Na arasında ise negatif korelasyon izlenmiştir. Semptom süresinin uzamasına bağlı olarak apandiks duvarında oluşan iskemi ve infarktlar mukozal hasar ve bakteriyel inavazyona yol açarak transmural enflamasyonla sonuçlanmaktadır (Turner 2015, Birnbaum and Wilson 2000). Semptom süresinin uzaması ile hs-CRP, Pct, ESH ve BKS ile pozitif, Alb ile ise negatif korelasyon görülmesinin enflamasyonun progresyonu ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. AA patogenezinde rol alan enfeksiyon ve enflamasyonun sitokinler aracılığıyla vazopressin salınımını arttırarak serum Na düzeylerini düşürdüğü belirtilmektedir (Swart et al. 2011). Ferreira da Cunha ve ark. tarafından Na düşüşünün akut faz yanıtında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ferreira da Cunha et al. 2000). Bizim sonuçlarımız da Ferreira da Cunha ve ark. tarafından yapılan çalışmayı destekler niteliktedir.

Pediyatrik apandisit skoru tanıda yaygın olarak kullanılmakta olan 6 klinik ve 2 laboratuvar bulgudan oluşan 10 puanlık bir ölçektir (Samuel 2002). AA tanısında PAS 2 puan ve altında düşük, 3-6 puan arasında orta, 7 ve üzerindeki puan ise yüksek riski öngörür (Goldman et al. 2008, Samuel 2002, Sayed et al. 2017). PAS 8 puan ve üzerinde ise komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (Fujii et al. 2019). AA tanısında ortalama PAS puanı Samuel ve ark. tarafından  $9,1\pm 0,1$ , Goldman ve ark. tarafından  $7,0\pm 2,2$  ve Fujii ve ark. tarafından  $7,1\pm 1,6$  olarak bildirilmiştir (Samuel 2002, Goldman et al. 2008, Fujii et al. 2019). Samuel ve ark. AA tanısında PAS'ın duyarlılığını %100, özgüllüğünü %92 saptarken Goldman ve ark. 7 puan ve üzerindeki PAS'ın duyarlılığını %6, özgüllüğünü %98 saptamışlardır (Samuel 2002, Goldman et al. 2008). Çocuklarda özellikle yaş küçüldükçe anamnez alma ve fizik muayeneye uyum zorlaşmaktadır. Song ve ark. tarafından PAS'ın okul öncesi çocuklarda, okul çocuklarına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Song et al. 2018). Çalışma gruplarındaki hastaların yaş ortalaması, muayeneye uyumu, iletişim becerileri gibi sosyokültürel farklılıkların PAS'ı etkilediğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda ortalama PAS puanı  $7,25\pm 1,48$  bulunmuş olup kontrol grubu sağlıklı çocuklardan oluştuğundan ve PAS değerlendirmesi yapılamadığından duyarlılık ve özgüllük hesaplanamamıştır. PAS, AA tanısının yanı sıra basit ve komplike apandisit

ayırımı için de değerlendirilmiştir. Fujii ve ark. tarafından yapılan çalışmada PAS puanı komplike apandisit grubunda 7,9, basit apandisit grubunda 5,8 puan olup aralarındaki farkın anlamlı olduğu; 7 ve üzerinde PAS puanının duyarlılığı %86, özgüllüğü %71 olarak bildirilmiştir (Fujii et al. 2019). Hao ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise PAS puanı komplike apandisit grubunda 9, basit apandisit grubunda 7 olup aralarındaki farkın anlamlı olduğu; 8 ve üzerinde PAS puanının duyarlılığı %76,5, özgüllüğü %84,1 olarak bildirilmiştir (Hao et al. 2020) Bu iki çalışmanın aksine Chung ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise PAS puanının basit ve komplike apandisit grubunda benzer olduğu bulunmuştur (Chung et al. 2016). Çalışmamızda ortalama PAS puanı Chung ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçlarına benzer şekilde basit ve komplike apandisit gruplarında benzer bulunmuş ( $p=0,185$ ) ve AA tanısında PAS'ın duyarlılık ve özgüllüğü hesaplanmamıştır. Ayrıca PAS ile apandisit şiddeti arasında anlamlı korelasyon da saptanmamıştır. Ancak PAS ile BKS, NLO, Mono, Pct ve ESH arasında pozitif korelasyon saptanırken Eoz sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. PAS puanlaması içerisinde BKS'nin bulunması ve NLO ile Mono sayısının BKS alt bileşenleri olması nedeni ile aralarındaki pozitif korelasyon beklenen bir durumdur. PAS'ın Pct ve ESH gibi akut faz reaktanları ile pozitif ve Eoz sayısı ile negatif korelasyon göstermesinin ise enflamasyonun progresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak PAS ile apandisit şiddeti arasında korelasyon saptanmamasının, komplike apandisit grubu içindeki perforasyon apandisit vakalarının perforasyon sonrasında geçici klinik rahatlama ile PAS puanlarını etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Dunn 2012).

C-reaktif protein AA tanısının yanısıra basit ve komplike apandisit ayırımında da kullanılan klasik bir biyobelirteçdir. Yüksek CRP değerleri AA tanısını desteklemektedir (Beltrán et al. 2007, Okamoto et al. 2006, Zani et al. 2017, Yang et al. 2019). Yu ve ark. tarafından yapılan çalışmada AA tanısında CRP'nin duyarlılığının %57,0, özgüllüğünün %87,0; Sarsu ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 6 mg/L alındığında duyarlılığının %70,9, özgüllüğünün %68,7; Öztan ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 5 mg/L alındığında duyarlılığının %82,4, özgüllüğünün %81,5; Sand ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 5 mg/L alındığında duyarlılığının %72,0, özgüllüğünün %60,0 olduğu bildirilmiştir (Sand et al. 2009, Yu et al. 2013, Sarsu et al. 2016, Öztan

et al. 2019). Çalışmamızda CRP AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ve optimum kesme değeri 9,395 mg/L olarak alındığında AA tanısında duyarlılığı %77,2, özgüllüğü %98,4 olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ , EAA:0,947). CRP'nin enflamatuvar uyarıdan sonra 8-12 saat içerisinde artmaya başlayarak 24-48 saat içerisinde pik yapmaktadır (Shogilev et al. 2014). Akgül ve ark. tarafından 320 AA'lı çocuk hasta ile yapılan çalışmada, ilk 24 saatte CRP'nin tanısız değerinin BKS'ye göre düşük olduğu ancak 24 saat sonra yapılan ölçümlerde CRP'nin duyarlılık ve özgüllüğünün arttığı bildirilmiştir (Akgül et al. 2019). Benzer şekilde Wu ve ark. tarafından CRP'nin tanı koymada başarısının semptomların süresi ile orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (Wu et al. 2012). Çalışmamızda Akgül ve ark. ile Wu ve ark. tarafından yapılan çalışmalara benzer şekilde hs-CRP ile semptomların başlangıç süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. AA riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında hs-CRP değerindeki 1 mg/L artışın AA riskini 1,968 kat arttırdığı saptanmıştır. Karın ağrısı ile başvuran çocuk hastalarda ilk başvurunun yanı sıra tekrarlayan ölçümlerde CRP artışının klinik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde AA tanısında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

C-reaktif protein çocuklarda AA tanısı yanında basit ve komplike apandisit ayırıcı tanısı için de kullanılmaktadır. Okamoto ve ark. tarafından yapılan çalışmada komplike apandisit tanısı için CRP'nin kesme değeri 36 mg/L alındığında duyarlılığının %82,0, özgüllüğünün %83,3; Monsalve ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 38 mg/L alındığında duyarlılığının %74,0, özgüllüğünün %74,0; Sarsu ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 11,7 mg/L alındığında duyarlılığının %86,1, özgüllüğünün %81,9 olduğu bildirilmiştir (Okamoto et al. 2006, Sarsu et al. 2016, Monsalve et al. 2017). Çalışmamızda hs-CRP AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, optimum kesme değeri 47,11 mg/L olarak alındığında komplike apandisit tanısında duyarlılığı %52,4 ve özgüllüğü %80,6 olarak bulunmuştur ( $p = 0,027$ , EAA:0,677). Komplike apandisit tanısında hs-CRP'nin duyarlılığının düşük bulunması, komplike apandisit vakalarında düşük CRP düzeylerinin bulunabileceğinin akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

Sağlıklı bireylerde tiroid parafoliküler hücrelerinden salgılanan ve serum düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük olan Pct, endotoksin veya enflamatuvar sitokin uyarısından sonra parankimal dokulardan hızla salınmaya başlar (Becker et al. 2004). Pct'nin enfeksiyonun şiddetini ve bakteriyel enflamasyon ayırımını yüksek doğrulukla yapabildiği bildirilmiştir (Memar et al. 2017). AA'nın patogenezi ve progresyonunda bakteriyel enfeksiyonların rolü bilinmektedir (Turner 2015). AA tanısında Pct'nin duyarlılık ve özgüllüğü ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Wu ve ark. tarafından yapılan çalışmada AA tanısında Pct'nin kesme değeri 0,20 ng/mL alındığında duyarlılığının %31,0, özgüllüğününün %90,0; Bal ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 0,37 ng/mL alındığında duyarlılığının %32,3, özgüllüğününün %89,7; Sand ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 0,50 ng/mL alındığında duyarlılığının %38,0, özgüllüğününün %94,0 olduğu bildirilmiştir (Sand et al. 2009, Wu et al. 2012, Bal et al. 2017). Çalışmamızda Pct değerleri AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ( $p<0,001$ ) ve optimum kesme değeri 0,119 ng/mL olarak alındığında AA tanısında duyarlılığı %43,9, özgüllüğü %96,8 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ , EAA:0,908). Pct'nin AA tanısındaki duyarlılığının düşük olmasının, AA'nın bakteriyel etkenler dışında viral veya infeksiyöz olmayan nedenlerle de gelişebilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Komplike apandisit tanısında Pct'nin değerlendirildiği iki meta-analizde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (Yu et al. 2013, Cui et al. 2019). Cui ve ark. tarafından yapılan meta-analizde sadece Asya toplumları değerlendirildiğinde testin duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç Pct yanıtında ırksal farklılıkların olabileceğini göstermektedir (Cui et al. 2019). Kafetzis ve ark. tarafından yapılan çalışmada komplike apandisit tanısında Pct'nin kesme değeri 0,50 ng/mL alındığında duyarlılığının %73,4, özgüllüğününün %94,6; Wu ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 0,50 ng/mL alındığında duyarlılığının %29,0, özgüllüğününün %95,0 olduğu bildirilmiştir (Kafetzis et al. 2005, Wu et al. 2012). Çalışmamızda Pct değerleri komplike apandisitli hasta grubunda basit apandisitli hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ( $p=0,020$ ), optimum kesme değeri 0,42 ng/mL olarak alındığında komplike apandisit tanısında duyarlılığı %42,9, özgüllüğü %91,7 olarak bulunmuştur ( $p<0,023$ , EAA:0,681).

Pct'nin duyarlılığı farklı çalışmalarda değişmekle birlikte özgülüğü birçok çalışmada yüksek olarak bildirilmiştir (Wu et al. 2012, Acharya et al. 2017, Motie et al. 2018). Bakteriyel enfeksiyonun iyi bir göstergesi olan Pct, enfeksiyonun şiddeti ile birlikte artmaktadır (Gendrel and Bohuon 2000). Başlatıcı sebep ne olursa olsun bakteriyel ve viral patojenler AA etyolojisinde rol almaktadır. Sürecin ilerlemesi ile birlikte enterik patojenler tarafından meydana gelen sekonder enfeksiyonlar komplike apandisitteki yüksek Pct düzeylerinin muhtemel sebebi olarak değerlendirilmektedir (Yu et al. 2013). İlk başvuru anında yüksek Pct seviyeleri ile karşılaşıldığında komplike apandisit olabileceği düşünülmeli ve klinik bulgular ile korele olarak daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Eritrosit sedimentasyon hızı enflamatuvar aktiviteyi değerlendiren indirekt akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon, travma, immünolojik reaksiyonlar ve malignite gibi durumlar doku hasarına yol açarak karaciğerde fibrinojen ve globülin miktarında artmaya, albümin miktarında ise azalmaya yol açar. Artmış olan fibrinojen ve globülin ise eritrosit agregasyonunu artırarak ESH'de artışa yol açar (Sox and Liang 1986). AA tanısında ESH düzeyleri farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Abedi ve ark. tarafından çocuk ve yetişkin 125 hasta ile yapılan çalışmada AA tanısında ESH'nin duyarlılığının %57,1, özgülüğünün %79,4; Amanollahi ve ark. tarafından 3-12 yaş arası 150 çocuk hasta ile yapılan çalışmada kesme değeri 20 mm/sa alındığında duyarlılığının %64,0, özgülüğünün %74,0; Nazik ve ark. tarafından 18 yaş altında 63 çocuk hasta ile yapılan çalışmada kesme değeri 17 mm/sa alındığında duyarlılığının %79,7, özgülüğünün %75,8; Köylüoğlu ve ark. tarafından 2-16 yaş arası 100 çocuk hasta ile yapılan çalışmada duyarlılığının %94,0, özgülüğünün %40,0 olduğu bildirilmiştir (Köylüoğlu ve ark. 2002, Amanollahi et al. 2014, Nazik et al. 2017, Abedi et al. 2018). Çalışmamızda ESH AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, optimum kesme değeri 40 mm/sa olarak alındığında AA tanısında duyarlılığı %19,3, özgülüğü %98,4 olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ , EAA:0,739). Çalışmamızda testin duyarlılığı diğer çalışmalara göre oldukça düşük bulunurken özgülüğü ise yüksek bulunmuştur. ESH enflamasyona CRP ve Pct'ye göre geç yanıt veren bir akut faz reaktanıdır. Enflamasyon sonrası ESH'nin yükselmesi için en az 24 saat zaman gerektiği dolayısıyla AA gibi progresyonun hızlı olduğu akut hastalıklarda iyi bir belirteç olmayabileceği

belirtilmektedir (Akpınar ve ark. 2008, Hacımustafaoğlu 2017). Ancak karın ağrısı ile başvuran ve AA düşünülen çocuk hastada yüksek ESH değerlerinin varlığında daha dikkatli olunmalıdır.

Kim ve ark. tarafından 16 yaş altı 564 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada perfore apandisit tanısında ESH'nin kesme değeri 15 mm/sa alındığında duyarlılığının %59,3, özgüllüğünün %70,9 olduğu bildirilmiştir (Kim et al. 2017). Sack ve ark. tarafından 211 çocuk hasta ile yapılan çalışmada ise ESH'nin AA'da enflamasyonun şiddetini göstermede yetersiz kaldığı bildirilmiştir (Sack et al. 2006). Çalışmamızda ESH basit ve komplike apandisit grubunda benzer bulunmuştur ( $p=0,081$ ). ESH'nin yaş, cinsiyet, gebelik durumu, plazma fibrinojen düzeyleri, serum albümin düzeyleri ve eritrosit anormallikleri gibi durumlardan etkilenebilmesi ve enflamasyona daha geç yanıt vermesi akut enfeksiyonlarda kullanımını kısıtlamaktadır (Akpınar ve ark. 2008). Çocuklarda apandisitte enflamasyonun hızla progrese olarak kısa sürede nekroz ve perforasyon gelişmesi nedeniyle ESH yanıtının yeterli olmayabileceğini düşünmekteyiz.

Beyaz küre sayısı AA tanısını desteklemek amacıyla sık başvuru parametrelerden birisidir. Ancak AA tanısı ve komplikasyonların belirlenmesinde BKS kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir (Wang et al. 2007). Bal ve ark. tarafından yapılan çalışmada AA tanısında BKS için kesme değeri  $13400/\text{mm}^3$  alındığında duyarlılığının %67, özgüllüğünün %73; Sand ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri  $12100/\text{mm}^3$  alındığında duyarlılığının %47, özgüllüğünün %100; Kwan ve Nager tarafından yapılan çalışmada kesme değeri  $12000/\text{mm}^3$  alındığında duyarlılığının %71, özgüllüğünün %66; Cayrol ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri  $10000/\text{mm}^3$  alındığında duyarlılığının %88, özgüllüğünün %60; Esparaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri  $10000/\text{mm}^3$  alındığında duyarlılığının %91,1, özgüllüğünün %59,0; Bachur ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri  $9000/\text{mm}^3$  alındığında 5 yaş altındaki çocuklarda duyarlılığının %97, özgüllüğünün %28, 5-11 yaş arasında ki çocuklarda duyarlılığının %94, özgüllüğünün %41, 11-18 yaş arasındaki çocuklarda ise duyarlılığının %94, özgüllüğünün %52 olduğu bildirilmiştir (Sand et al. 2009, Kwan and Nager 2010, Bachur et al. 2012, Cayrol et al. 2016, Bal et al. 2017, Esparaz et al. 2019). Çalışmamızda BKS, AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı



olarak yüksek, optimum kesme değeri 9730/mm<sup>3</sup> olarak alındığında AA tanısında duyarlılığı %84,2, özgüllüğü %98,4 bulunmuştur (p<0,001, EAA:0,953). Belirgin sistemik enflamasyonla seyreden AA vakalarında BKS yüksekliği literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde farklı kesme değerlerinin bulunmasının ırk, çalışılan cihaz veya yaş ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca BKS'nin çocukluk çağında enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan birçok faktörden etkilenmesinin tek başına kullanımını kısıtlayan bir durum olduğu ve diğer klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreler ile birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır. Basit ve komplike apandisit ayırıcı tanısında BKS'nin yeterli güvenilirlikte olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Chung ve ark. tarafından yapılan 2-16 yaş arası 78 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada BKS'nin basit ve komplike apandisitli hastalarda benzer olduğu bildirilmiştir (Chung et al. 1996). Duran ve ark. tarafından yapılan 3-17 yaş arası 291 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada BKS'nin AA'da patolojik şiddeti yansıtmadığı bildirilmiştir (Duran ve ark. 2017). Ateş ve ark. tarafından yapılan 18 yaş altı 40 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada ise BKS perfore apandisitli grupta perfore olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur (Ates et al. 2020). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde basit ve komplike apandisit grubu arasında anlamlı fark saptanmamış, komplike apandisit tanısında BKS'nin duyarlılık ve özgüllüğü düşük bulunmuştur. BKS'de artış genellikle apandiks enflamasyonunu gösteren erken laboratuvar bulgulardan birisi olarak kabul edilirken enflamasyonun uzadığı ve komplikasyon geliştiği durumlarda daha fazla artış göstermediği bildirilmektedir (Grönroos and Grönroos 1999). Erken dönemde enflamasyona yanıt olarak dolaşımda artan beyaz kürenin ilerleyen süreçte enflame dokuda sekestrasyona uğramasıyla dolaşımda sayının azaldığı belirtilmektedir (Beltrán et al. 2007).

Lökosit alt gruplarından olan nötrofil ve lenfositin birbiriyle oranlaması ile elde edilen NLO çeşitli hastalık durumlarında erken enflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır (İlhan et al. 2016). AA tanısında NLO genel olarak kabul görmüş, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir biyobelirteçtir. Yazıcı ve ark. tarafından yapılan çalışmada AA tanısında NLO için kesme değeri 3,5 alındığında duyarlılığının %90, özgüllüğünün %88; Duran ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 2,35 alındığında duyarlılığının %67,86, özgüllüğünün %91,86; Prasetya ve ark. tarafından

yapılan çalışmada kesme değeri 2,87 alındığında duyarlılığının %83,5, özgüllüğünün %57,7; Öztan ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 3,5 alındığında duyarlılığının %94,1, özgüllüğünün %77,8 olduğu bildirilmiştir (Yazici et al. 2010, Duran ve ark. 2017, Prasetya et al. 2019, Oztan et al. 2020). Çalışmamızda NLO AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, optimum kesme değeri 3,33 olarak alındığında AA tanısında duyarlılığı %71,4 ve özgüllüğü %98,4 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ , EAA:0,948).

Literatürde basit ve komplike apandisit ayırıcı tanısında NLO için farklı sonuçlar mevcuttur. Prasitya ve ark. tarafından yapılan çalışmada komplike apandisit tanısında NLO için kesme değeri 6,59 alındığında duyarlılığının %84,6, özgüllüğünün %56,5; Çelik ve ark. tarafından yapılan çalışmada kesme değeri 10,4 alındığında duyarlılığının %61,1, özgüllüğünün %73,2 olduğu bildirilmiştir (Celik et al. 2019, Prasetya et al. 2019). Elmas ve ark., Ateş ve ark. ile Boshnak ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise NLO'nun basit ve komplike apandisit grubunda benzer olduğu bildirilmiştir (Boshnak et al. 2018, Ates et al. 2020, Elmas et al. 2020). Çalışmamızda da Elmas ve ark., Ateş ve ark. ile Boshnak ve ark'nın çalışmaları ile uyumlu şekilde basit ve komplike apandisit grubu arasında anlamlı fark saptanmamış, komplike apandisit tanısında NLO'nun duyarlılık ve özgüllüğü düşük bulunmuştur.

Periferik kanda Eoz oranı %3-5 ve mutlak sayısı 350-500/mm<sup>3</sup> arasındadır (Rothenberg 1998). Klinik pratikte eozinofili parazitozlar, alerjik hastalıklar, ilaç reaksiyonları, maligniteler, hipereozinofilik sendrom ve spesifik immün yetmezlik türlerinde sıklıkla karşımıza çıkmakla birlikte eozinopeni çok sık karşılaşılmayan bir durumdur (Yücel 2018). Eozinofiller farklı uyarılar ile tetiklenen enflamatuvar yanıtın başlamasında ve devamında görev alan çok fonksiyonlu hücrelerdir. Eozinopeninin acil servis ve yoğun bakımlarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısı yanında mortalite, hastanede yatış ve ventilatörde kalma süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Holland et al. 2010, Merino et al. 2012, Yip and Ho 2013). Lavoignet ve ark. tarafından acil serviste 932 hasta ile yapılan çalışmada derin eozinopeninin (<10/mm<sup>3</sup>) bakteriyel enfeksiyon tanısında %94 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (Lavoignet et al. 2019). Clark ve ark. tarafından yapılan çalışmada karın ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda periferik eozinofilisi olan hastaların AA olma

ihtimalinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Clark 2008). Çalışmamızda Eoz sayılarının AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ). AA tanısında Eoz için optimum kesme değeri  $99,5/\text{mm}^3$  olarak alındığında duyarlılık %68,3 ve özgüllük %71,4 ( $p<0,001$ , EAA:0,733) olarak bulunmuştur. AA'da apandiks duvarındaki bakteriyel enfeksiyon sırasında eozinofillerin yaşam siklusunu düzenleyen sitokin konsantrasyonlarının azalması sonucu eozinofil apoptozu başlamaktadır (Cavaillon et al. 2003). Bunun yanında eozinofillerin enflame dokuda sekestrasyonu, üretimin azalması ve kemik iliğinden salınımının baskılanmasının da eozinopeniye yol açtığı düşünülmektedir (Abidi et al. 2011). Th-1 hücreleri fagositlerin ve sitotoksik hücrelerin aktivasyonunu indüklerken, Th-2 hücreleri antikorların salgılanmasını, mast hücrelerinin, eozinofillerin ve bazofillerin aktivasyonunu indüklemektedirler. Çalışmalarda gangrenöz/komplike apandisit Th-1 aracılı immün yanıt ile ilişkili iken flegrmenöz/basit apandisit Th-2 aracılı immün yanıt ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Rubér et al. 2006, Rubér et al. 2010).

Eozinopeninin komplike apandisit için bir gösterge olabileceği ile ilgili yapılmış erişkin çalışmaları bulunmaktadır (Mällinen et al. 2019, Reismann et al. 2019). Akay ve ark. tarafından yapılan çalışmada perforé apandisit grubunda perforé olmayanlara göre Eoz sayılarının anlamlı şekilde düşük, Eoz için kesme değeri  $20/\text{mm}^3$  kabul edildiğinde perforé apandisit tanısında duyarlılığının %53,1 ve özgüllüğünün %76,8 (EAA 0,66) olduğu bildirilmiştir. Çalışmada eozinopeninin tek başına olmasa da diğer klinik ve laboratuvar parametreler ile birlikte perforasyonu tahmin etmek için kullanılabilceği belirtilmiştir (Akay et al. 2017). Minderjahn ve ark. tarafından yapılan çalışmada Eoz sayısı komplike apandisit grubunda basit apandisit grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, Eoz sayısı için kesme değeri  $150/\text{mm}^3$  alındığında komplike apandisit tanısında duyarlılığının %60 ve özgüllüğünün %52,6 (EAA:0,709) olduğu bildirilmiştir (Minderjahn et al. 2018). Çalışmamızda Eoz sayılarının komplike apandisit grubunda basit apandisit grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,003$ ). Basit apandisit tanısında Eoz sayısı için optimum kesme değeri  $71,5/\text{mm}^3$  olarak alındığında duyarlılık %60,0 ve özgüllük %85,7 ( $p=0,003$ , EAA:0,736) olarak saptanmıştır.

Kemik iliğindeki progenitör hücrelerden gelişen monositler depo edilmeden nötrofillerden çok daha önce periferik dolaşıma salınır. Periferik kanda yarı ömürleri 1-2 gün kadardır. Bir enflamasyon veya kemotaktik uyarıda aktif diyapedez ile damar duvarından geçerler ve enflamasyon alanına gelerek olgun makrofajlara dönüşürler (Güneş 2010). Monositoz, periferik kanda  $1000/\text{mm}^3$  üstünde monosit bulunmasıdır (Lynch et al. 2018). Monositoz daha çok hematolojik hastalıklar ile birlikte anılsa da enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem hastalıkları, konnektif doku hastalıkları, miyokard infarktüsü, doğum, glukokortikoid uygulaması ve eksojen sitokin uygulaması sonrasında da görülebilmektedir (Hensel et al. 2017, Lynch et al. 2018). Literatürde monosit sayısının AA tanısında ve basit ve komplike apandisit ayırımında değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma vardır. Tsuji ve ark. tarafından AA'lı çocuklarda yapılan çalışmada süperatif apandisitte enflame apandiks dokusunda monosit düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (Tsuji et al. 1993). Minderjahn ve ark. tarafından 7-14 yaş arasında 647 AA'lı çocuk hasta ile yapılan çalışmada monosit düzeylerinin komplike apandisitli hastalarda basit apandisitli hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Minderjahn et al. 2018). Goulart ve ark. tarafından 179 AA'lı erişkin hasta ile yapılan çalışmada ise monosit düzeylerinin apandisit şiddetini yansıtmadığı bildirilmiştir (Goulart et al. 2012). Çalışmamızda monosit düzeyleri AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanırken ( $p<0,001$ ); basit ve komplike apandisit grupları arasında benzer bulunmuştur ( $p=0,531$ ). Komplike apandisit riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Mono sayısındaki  $1/\text{mm}^3$  artışın komplike apandisit riskini 1,007 kat arttırdığı saptanmıştır ( $p=0,031$ ).

Trombositlerin enfeksiyon sırasında çok çeşitli hücrel ve moleküler mekanizmalarla doğrudan veya dolaylı olarak bakterilerle etkileşime girdikleri bildirilmektedir (Yadav et al. 2019). Enfeksiyon ve sepsiste trombositopeni önemli göstergelerden birisi olarak kabul edilmekle birlikte daha az sıklıkta trombositoz da görülebileceği bildirilmiştir (Ahmad and Waheed 2014) (Naime et al. 2018). Trombosit indeksleri ve enflamasyon arasında yakın ilişki bulunduğu bildirilmektedir (Boshnak et al. 2018). Boshnak ve ark. ile Aydoğan ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda Plt sayıları komplike apandisit grubunda basit apandisit grubuna göre yüksek, Kılıç ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise düşük

saptanmıştır (Aydoğan et al. 2015, Kılıç ve ark. 2016, Boshnak et al. 2018). Bozlu ve ark. ile Sepas ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise Plt sayıları komplike apandisit, basit apandisit ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (Bozlu et al. 2019, Sepas et al. 2019). Çalışmamızda Bozlu ve ark. ve Sepas ve ark. tarafından yapılan çalışmalara benzer şekilde Plt sayıları AA'lı hasta ve sağlıklı kontroller ( $p=0,281$ ) ve basit ve komplike apandisitli hastalar ( $p=0,246$ ) arasında benzer bulunmuştur. Komplike apandisit riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında Plt sayısındaki  $1/\text{mm}^3$  artışın komplike apandisit riskini 1 kat artırdığı saptanmıştır ( $p=0,020$ ). MPV kandaki ortalama platelet volümü olup sağlıklı kişilerde 7,2-11,7 fl arasında değişmektedir (Pogorzelska et al. 2020). MPV'nin enflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit ve ailesel akdeniz ateşi alevlenmesi gibi yüksek dereceli enflamasyon varlığında azaldığı; sigara, diyabet, hipertansiyon, obezite, psöriazis, ankilozan spondilit gibi daha düşük dereceli enflamasyon varlığında ise arttığı bildirilmektedir (Gasparyan et al. 2011). Sepas ve ark. ile Bilici ve ark. tarafından AA'lı çocuklarda yapılan çalışmalarda MPV, AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük, Uyanık ve ark., Boshnak ve ark., Nazik ve ark. ile Bozlu ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Bilici et al. 2011, Uyanık et al. 2012, Boshnak et al. 2018, Nazik et al. 2017, Bozlu et al. 2019, Sepas et al. 2019). Sepas ve ark. ile Bilici ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda MPV, AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ). AA riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında MCV değerindeki 1 fL artışın AA riskini 0,114 kat azalttığı saptanmıştır ( $p=0,013$ ). Enflamasyon varlığında büyük boyutlu trombositlerin enflamasyon bölgesinde sekestrasyona uğrayacağı ve IL-3, IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin platelet aktivite ve boyutlarını etkileyebileceği bildirilmektedir (Fan et al. 2017). Çocuklarda komplike apandisit tanısına yönelik yapılan çalışmalarda ise MPV'nin komplike apandisit grubunda basit apandisit grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir (Boshnak et al, 2018, Bozlu et al, 2019, Celik et al, 2019). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde basit ve komplike apandisit grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,252$ ).

Eritrosit dağılım genişliği dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüklerinin dağılım genişliğini gösteren ve geleneksel olarak aneminin ayırıcı tanısında kullanılan bir tam kan parametresidir (Şahin ve Poyraz 2014). Kardiyovasküler hastalık, venöz tromboemboli, kanser, diyabet, pnömoni, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi akut ve kronik birçok hastalıkta tanısal değeri ve prognoz ile ilişkisi ortaya konulmuştur (Salvagno et al. 2015). Enflamasyon esnasında enflamatuvar sitokinlerin eritrosit maturasyonunu bozarak, oksidatif stresin ise eritrosit yaşam süresini kısaltarak dolaşıma genç eritrositlerin çıkmasına ve RDW'nin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (Weiss et al. 2005, Lippi et al. 2006, Sadaka et al. 2013). Literatürde çocuk ve erişkinlerde RDW'nin AA tanısındaki yeri ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Tanrikulu ve ark., Aktimur ve ark. ile Boshnak ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda RDW'nin çocuk ve erişkinlerde AA'lı hasta ve kontrol grupları arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Tanrikulu et al. 2014, Aktimur et al. 2016, Boshnak et al. 2018). Narcı ve ark. tarafından erişkin hastalar ve Haghi ve ark. tarafından çocuk ve erişkin hastalar ile yapılan çalışmalarda RDW'nin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük, Acar ve ark. tarafından erişkin hastalar ile yapılan çalışmada ise anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Narci et al. 2013, Acar et al. 2016, Haghi et al. 2019). Çalışmamızda RDW AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ). RDW artışının AA patogenezinde yer alan enflamasyon ve oksidatif stres ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. RDW çocuk ve yetişkinlerde AA tanısının yanı sıra basit ve komplike apandisit ayırımında da değerlendirilmiştir. Bozlu ve ark., Çelik ve ark. ile Şengül ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda basit ve komplike apandisitli hastalarda RDW'nin benzer olduğu, Boshnak ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise RDW'nin komplike apandisitli hastalarda basit apandisitli hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Bozlu et al. 2016, Celik et al. 2019, Sengul et al. 2020). Çalışmamızda literatürdeki verilerden farklı olarak RDW komplike apandisit grubunda basit apandisit grubuna göre daha düşük bulunmuştur ( $p=0,026$ ). Ayrıca apandisit şiddeti ile RDW arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ( $p=0,033$ ). Bu farklı sonuçların RDW'nin yaş, beslenme durumu, demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, kronik enflamasyon gibi durumlardan etkilenebilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Lou et al. 2012, Narcı et al. 2013).

Akut karın ağrısı ile başvuran hastaların bir kısmında çeşitli nedenlere bağlı olarak sıvı elektrolit dengesizliği gelişmekte ve sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (Le Quesne and Horsey 1961). AA'lı hastalarda serum elektrolitlerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Son ve ark. tarafından karın ağrısı ile başvuran 326 hasta ile yapılan çalışmada serum K seviyelerinin AA ve kontrol grubunda benzer olduğu bildirilmiştir (Son et al. 2012). Zojaji ve ark. tarafından AA'lı ve inguinal hernili hastalarda sistem biyolojisi yaklaşımı kullanarak yapılan metabolik analizde K düşüklüğünün AA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Zojaji et al. 2018). Çalışmamızda K, AA grubunda kontrol grubuna göre, komplike apandisit grubunda ise basit apandisit grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ,  $p=0,027$ ). Normal hormonal ve renal fonksiyonlara rağmen K alımındaki azalmanın serum K seviyelerinde düşmeye sebep olabileceği belirtilmektedir (Gennari 1998). Kusma nedeniyle meydana gelen klor kaybının, metabolik alkaloz ve bikarbonat artışına yol açarak böbrekten potasyum kaybını arttırdığı bildirilmektedir (Kassirer and Schwartz 1996). AA'lı hastalarda kusmaya bağlı olarak gelişen potasyum kaybı yanında, sıvı kaybının da aldosteron salınımını arttırarak böbrekten potasyum kaybına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Cheungpasitporn et al. 2012, Sato and Fukudo 2015). Enfeksiyon ve travma sonrası oluşan akut ve geçici insülin direnci plazma insülin seviyelerini arttırarak K'nın hücre içine geçişini kolaylaştırmaktadır (Yki-Järvinen et al. 1989, Li and Messina. 2009). Sonuç olarak AA'lı hastalarda görülen iştahsızlık, enflamasyon ve enfeksiyonun farklı mekanizmalarla serum K seviyesinde azalmaya yol açtığını düşünmekteyiz.

Çalışmalarda pnömoni, sigmoid kolon perforasyonu, gangrenöz kolesistit gibi hastalıklarda Na değerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (Nair et al. 2007, Falor et al. 2012, Käser et al. 2013). Na değerinde düşüş birçok hastalık grubunda hastanede yatış sürelerinde uzama, mortalite ve morbiditede artış ile ilişkili bulunmuştur (Käser et al, 2013, Wise et al, 2016). Hastanede yatan hastalarda Na düşüşünün akut faz yanıtında artış ile ilişkili olduğu ve CRP ile Na düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (Ferreira da Cunha et al. 2000, Beukhof et al. 2007). Na değerindeki düşmenin enfeksiyon ve enflamasyon varlığında IL-6 ve vazopressinin aracılık ettiği erken sistemik enflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Swart et al. 2011). Çalışmalarda AA ve Na arasındaki ilişkiden ziyade basit ve

komplike apandisit ayırıcı tanısında Na'nın etkinliği araştırılmıştır. Lindestam ve ark. tarafından 80 çocuk hasta ile yapılan çalışmada serum Na seviyeleri perforé apandisitli hasta grubunda non-perforé apandisitli hasta grubuna göre; Pham ve ark. tarafından 392 çocuk hasta ile yapılan çalışmada komplike apandisitli hasta grubunda basit apandisitli hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (Pham et al. 2016, Lindestam et al. 2020). Serradilla ve ark. tarafından 162 gangrenöz apandisitli hasta ile yapılan çalışmada cerrahi öncesi hiponatreminin cerrahi sonrası komplikasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Serradilla et al. 2018). Besli ve ark. tarafından 403 çocuk hasta ile yapılan çalışmada ise serum Na düzeyleri basit ve komplike apandisitli hasta grubunda benzer bulunmuştur (Besli ve ark. 2019). Çalışmamızda hem AA'lı hasta ve kontrol grubunda hem de basit ve komplike apandisitli hasta gruplarında serum Na seviyeleri benzer bulunmuştur ( $p=0,899$ ,  $p=0,053$ ). AA riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında Na değerindeki 1 mmol/L artışın AA riskini 0,241 kat azalttığı saptanmıştır ( $p=0,006$ ).

Serum T. Bil düzeylerinin enflamatuvar ve oksidatif stresle ilişkili durumlarda kullanılabilen bir biyobelirteç olduğu bildirilmektedir (Geirer et al. 2006, Torun ve ark. 2013). Çocuklarda T. Bil'in AA tanı ve basit-komplike apandisit ayırıcı tanılarında değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kılıç ve Yiğit ile Abdella ve Sayed'in çalışmalarında T. Bil'in apandisit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Abdella and Sayed 2015, Kilic and Yigit 2017). Çalışmamızda da T. Bil AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). AA'da portal venöz sistem aracılığıyla karaciğer parankimine ulaşan bakterilerin sitotoksin, endotoksin ve NO üretim ve salınımına etkileri ile karaciğer kolestazına yol açarak serum bilirübin düzeylerini artırdığı belirtilmektedir (Geirer et al. 2006, Estrada et al. 2007). Bir antioksidan olan bilirübinin AA patogenezinde rol oynayan oksidatif strese karşı kompensatuvar olarak yükseldiği de düşünölmektedir (Torun ve ark. 2013). Çocuklarda T. Bil düzeylerinin basit ve komplike apandisit ayırıcı tanısında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Noh ve ark. ile Abdella ve Sayed tarafından yapılan çalışmalarda T. Bil'in komplike apandisit grubunda basit apandisit grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Noh et al. 2012,



Abdella and Sayed 2015). Bonadio ve ark., Kılıç ve ark. ile Yang ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise T. Bil gruplar arasında benzer bulunmuştur (Bonadio et al. 2017, Kilic and Yigit 2017, Yang et al. 2019). Çalışmamızda da T. Bil değerleri basit ve komplike apandisitli hasta gruplarında benzer bulunmuştur ( $p=0,772$ ). Komplike apandisitte enflamasyonun progresyonu ile bilirubin dışında enzimatik ve nonenzimatik farklı antioksidanların da aktive olduğu ve bilirubin düzeylerinde daha fazla artış olmadığını düşünmekteyiz (Kaya et al. 2006, Ozyazıcı et al. 2016, Bonadio et al. 2017).

Plazma proteinlerinin yaklaşık %60'ını oluşturan albümin, plazma onkotik basıncının oluşturması yanında antienflamatuvar, antioksidan ve platelet aktivasyon ve agregasyonunu önleyici birçok fizyolojik özelliğe sahiptir (Arques 2018). Albümin kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar ve sepsis gibi çeşitli hastalık gruplarında çalışılmıştır (Himmelfarb et al. 2001, Artigas et al. 2016, Ronit et al. 2020). Çocuk ve erişkinlerde AA tanısı ve basit-komplike apandisit ayırıcı tanısında albümin değerlerinin çalışıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hakkoymaz ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada albümin değerlerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (Hakkoymaz et al. 2019). Demir ve ark. tarafından 18 yaş altında 30 çocuk hasta ve 30 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada albümin değerlerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük, non-perfore ve perfore apandisitli hasta gruplarında ise benzer olduğu bildirilmiştir (Demir et al. 2020). Shimizu ve ark. tarafından 12 yaş ve üzeri 278 hasta ile yapılan çalışmada albümin değerlerinin basit ve komplike apandisitli hasta gruplarında benzer bulunduğu bildirilmiştir (Shimizu et al. 2016). Margenthaler ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada preoperatif albümin ve morbidite arasında negatif ilişki saptanmış olup ameliyat sırasında daha yüksek albümin seviyelerine sahip hastaların postoperatif komplikasyon olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (Margenthaler et al. 2003). Çalışmamızda albümin değerleri AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük ( $p<0,001$ ) bulunurken basit ve komplike apandisit gruplarında benzer bulunmuştur ( $p=0,834$ ). Enflamatuvar sürecin albümin katabolizmasının artmasına, sentezinin azalmasına ve albümin dağılımının değişmesine neden olarak plazma albümin seviyelerinin düşmesine yol açtığı

bildirilmiştir. Serum albümin değerleri, enflamasyon varlığında azalması nedeniyle negatif bir akut faz proteini olarak kabul edilmiştir (Don and Kaysen 2004). Plazmadaki en önemli ve etkili antioksidanlardan olan albüminin oksidatif stres durumunda plazma seviyelerinin düştüğü ve oksidasyona uğrayarak yapısının değiştiği bildirilmiştir (Himmelfarb and McMonagle 2001, Candiano et al. 2009). AA patogenezinde yer alan enflamasyon ve oksidatif stresin AA'lı hastalarda albümin değerlerinde düşüşe yol açtığını düşünmekteyiz. Ancak komplike apandisitte inflamasyonun progresyonu ile birlikte artan oksidan duruma karşı antioksidan sistemin aktive olması nedeni ile albümindeki düşüşün devam etmediği kanaatindeyiz.

Ultrasonografi klinisyenin fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile AA tanısını kesinleştiremediği veya dışlayamadığı vakalarda tanıya rehberlik etmesi açısından sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemidir (Je et al. 2019). Kolay ulaşılabilen, ucuz ve güvenli bir görüntüleme yöntemi olmasının yanında çocuklarda apandiks görüntülenmesinin yetişkinlere göre daha kolay yapılabilmesi tanıda USG'nin kullanımını artırmaktadır (Kharbanda et al. 2018, Je et al. 2019). Radyologlar tarafından USG ile AA tanısı için birçok görüntüleme parametresi kullanılmaktadır (Tablo 6). Apandiks ön arka çapının 6 mm ve üzerinde olması AA tanısı için en güvenilir bulgu olarak kabul edilmektedir (Sivit et al. 2001). Ancak apandiks lümeninde gaz, feçes veya sıvı bulunması ve viral enfeksiyonlara bağlı mukozal lenfoid hiperplazinin, apandiks enflamasyonu olmadan apandiks ön-arka çapında artışa neden olduğu bilinmektedir (Park et al. 2011). Bu nedenle USG'de apandiks duvar kalınlığının 3 mm ve üzerinde olması da AA tanısında destekleyici bulgu olarak kullanılmaya başlanmıştır (Goldin et al. 2011).

Je ve ark. tarafından 160 çocuk hasta ile yapılan çalışmada ortalama apandiks ön-arka çapı AA'lı hasta grubunda 7,6 mm, kontrol grubunda 3,7 mm; ortalama apandiks duvar kalınlığı AA'lı hasta grubunda 3,3 mm, kontrol grubunda 1,5 mm olarak saptanmış ve aradaki fark anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca AA tanısında apandiks ön-arka çapı için kesme değeri 5,7 mm alındığında duyarlılığın %89,2, özgüllüğün %93,2 ve apandiks duvar kalınlığı için kesme değeri 2,2 mm alındığında duyarlılığın %84,6, özgüllüğün ise %95,8 olduğu bildirilmiştir (Je et al. 2019). Goldin ve ark. tarafından 304 çocuk hasta ile yapılan çalışmada ortalama apandiks ön-

arka çapı AA'lı hasta grubunda 9,0 mm, kontrol grubunda 5,0 mm; ortanca apandiks duvar kalınlığı AA'lı hasta grubunda 2,2 mm, kontrol grubunda 0,9 mm olarak saptanmış ve aradaki fark anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca AA tanısında apandiks ön-arka çapı için kesme değeri 6,0 mm alındığında duyarlılığın %91,0, özgüllüğün %79,8 ve apandiks duvar kalınlığı için kesme değeri 1,7 mm alındığında duyarlılığın %92,2, özgüllüğün ise %100 olduğu bildirilmiştir (Goldin et al, 2011). Çalışmamızda AA'lı çocuk hastalarda apandiks ön-arka çapı ortanca 9 (4,1-17) mm ve apandiks duvar kalınlığı ortalama  $2,07 \pm 0,51$  mm olup literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Ancak kontrol grubu sağlıklı çocuklardan oluştuğundan ve USG yapılması mümkün olmadığından duyarlılık ve özgüllük hesaplanamamıştır. AA'lı hasta grubunda apandiks ön-arka çapı ile Eoz arasında ve apandiks duvar kalınlığı ile hs-CRP ve ESH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda negatif akut faz reaktanı olarak saptanan Eoz ile apandiks ön-arka çapı arasındaki pozitif korelasyon beklenmeyen bir durum gibi görünmektedir. Ancak hasta grubu içindeki enflamasyonun daha şiddetli görüldüğü perfore apandisitli hastalarda perforasyon nedeni ile apandiks ön-arka çapındaki artış durmakta veya azalabilmektedir. Bu durumun çalışmamızdaki Eoz ile apandiks ön-arka çapı arasında bulunan pozitif korelasyonu açıkladığını düşünmekteyiz. Ayrıca apandiks ön-arka çapı ile herhangi bir akut faz reaktanı arasında korelasyon bulunmaması da sonuçlarımızı desteklemektedir. Apandiks duvar kalınlığı ile hs-CRP ve ESH arasındaki pozitif korelasyon ise, enflamasyondaki progresyonun apandiks duvar kalınlığının artışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Apandiks ön-arka çapının çocuklarda AA tanısı yanında basit ve komplike apandisit ayırıcı tanısı için de değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Elmas ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama apandiks ön-arka çapı perfore apandisitli hasta grubunda  $11,2 \pm 2,9$  mm, non-perfore apandisitli hasta grubunda  $9,6 \pm 2,0$  mm; ortanca apandiks duvar kalınlığı perfore apandisitli hasta grubunda 2,3 mm, non-perfore apandisitli hasta grubunda 1,8 mm olarak saptanmıştır. Apandiks duvar kalınlığının perfore apandisitli hastalarda anlamlı şekilde yüksek, apandiks ön-arka çapının gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Elmas et al. 2020). Goldin ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortanca apandiks ön-arka çapı perfore apandisitli hasta grubunda 9,8 mm, non-perfore apandisitli hasta grubunda 9 mm; ortanca apandiks

duvar kalınlığı perfore apandisitli hasta grubunda 3,5 mm, non-perfore apandisitli hasta grubunda 2,2 mm olarak bildirilmiştir (Goldin et al. 2011). Trout ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise AA'lı hastalarda apandiks ön-arka çapı  $10.2\pm 3.1$  mm, perfore apandisitli hastalarda ise  $10.1\pm 4.1$  mm olarak bildirilmiştir (Trout et al. 2012). Çalışmamızda apandiks ön-arka çapı basit apandisitli hasta grubunda 9 (5,6-17) mm, komplike apandisitli hasta grubunda 9 (4,1-16) mm ( $p=0,648$ ); apandiks duvar kalınlığı basit apandisitli hasta grubunda  $2,04\pm 0,53$  mm komplike apandisitli hasta grubunda  $2,11\pm 0,42$  mm ( $p=0,683$ ) olup basit ve komplike apandisit grupları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımız AA tanısında sıklıkla kullanılan USG parametrelerinden olan apandiks ön-arka çapı ve apandiks duvar kalınlığının basit ve komplike apandisit ayırıcı tanısında anlamlı olmadığını göstermektedir.

Serum İMA düzeylerinin, patogeneplerinde iskemi veya oksidatif stresin de bulunduğu akut koroner sendrom, inme, pulmoner tromboemboli, akut mezenter iskemisi, karbonmonoksit intoksikasyonu gibi durumların yanında son dönem böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve bazı maligniteler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Kadıoğlu ve Kaptanoğlu 2012, Yeniocak et al. 2020). İMA iskemisinin başlangıcından dakikalar sonra henüz geri dönüşsüz miyokard hasarı meydana gelmeden yükselmesi nedeniyle akut koroner sendrom tanısında erken ve hassas bir biyobelirteç olarak FDA tarafından onaylanmıştır (Roy et al. 2004). İMA düzeylerinin mezenter iskemisi, strangüle herni, akut pankreatit, testis ve over torsiyonu gibi acil servislerdeki karın ağrısı ayırıcı tanılarını içeren durumlarda çalışıldığı sınırlı sayıda klinik veya deneysel çalışma bulunmaktadır. Gündüz ve ark. ile Dündar ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, deneysel mezenter iskemi modeli oluşturulan sıçanlarda iskemi sonrası İMA değerlerinin iskemi öncesine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Gunduz et al. 2009, Dundar et al. 2010). Bunun aksine Uygun ve ark. tarafından deneysel mezenter iskemi modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan çalışmada ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (Uygun et al. 2011). Yıldırım ve ark. ile Aran ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, deneysel over torsiyon modeli oluşturulan sıçanlarda torsiyon sonrası İMA değerlerinin torsiyon öncesine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Aran et al. 2010, Yıldırım et al. 2016). Gürgün ve ark. tarafından deneysel over

torsiyon modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan çalışmada ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (Karatas Gurgun et al. 2017). Güven ve ark. tarafından yapılan çalışmada İMA'nın over torsiyonu olan kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Güven et al. 2015). Saraç ve ark. tarafından yapılan çalışmada deneysel testis torsiyon modeli oluşturulan sıçanlarda torsiyon sonrası İMA değerlerinin torsiyon öncesine göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Sarac et al. 2019a). Şahin ve ark. tarafından yapılan çalışmada İMA akut pankreatitli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanırken Güldoğan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ciddi ve hafif pankreatitli hastalar arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (Güldoğan et al. 2017, Sahin et al. 2018). Çalışma sonuçları İMA düzeylerinin akut karın tablosunda doku hipoksisi ve oksidatif stresin derecesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çocuk ve erişkinlerde AA tanısında İMA düzeylerinin çalışıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Dumlu ve ark, Turan ve ark. ile Hakkoymaz ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışmalarda İMA düzeyleri AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Dumlu et al. 2014, Turan et al. 2017, Hakkoymaz et al. 2019). Buna karşın Bostancı ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada İMA değerlerinin AA ve sağlıklı kontrol grupları arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Bostancı 2012). Demir ve ark. tarafından 0-18 yaş arası 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada İMA değerlerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Demir et al. 2020). Ulusoy ve ark. tarafından 1-18 yaş arası PAS puanı 7 ve üzerinde olan 109 hasta ve 35 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada, İMA değerlerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve AA tanısında duyarlılığın %89,0, özgüllüğün ise %26,0 olduğu bildirilmiştir (Ulusoy et al. 2020). Saraç ve ark. tarafından 2-17 yaş arası 112 hasta ve 40 sağlıklı çocuk ile yapılan çalışmada İMA değerlerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu ve AA tanısında duyarlılığın %95,7, özgüllüğün %72,0 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca AA tanısında İMA'nın duyarlılığının ve özgüllüğünün BKS ve CRP'den daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Sarac et al. 2019b). Nazik ve ark. tarafından 18 yaş altında 30 hasta ve 33 sağlıklı

kontrol ile yapılan çalışmada İMA değerlerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve AA tanısında duyarlılığın %96,7, özgüllüğün ise %99,7 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca AA tanısında İMA'nın duyarlılığının ve özgüllüğünün BKS, NLO, CRP ve ESH'den daha yüksek bulunduğu da belirtilmiştir (Nazik et al. 2017). Çalışmamızda İMA düzeylerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,028$ ). Ancak AA'lı hasta grubunda İMA ile semptom süresi, PAS, apandisit şiddeti, akut faz reaktanları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile USG parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı ( $p>0,050$ ), AA'lı hasta grubunda İMA değerlerini anlamlı olarak etkileyen bağımsız değişken bulunmadığı ve İMA'nın AA riskini belirlemede anlamlı bir parametre olmadığı saptanmıştır. AA tanısında İMA için optimum kesme değeri 37,25 U/ml alındığında duyarlılık %59,6 ve özgüllük %63,5 olarak bulunmuştur ( $p=0,018$ , EAA:0,626). Çalışmamızda AA riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında İMA değerindeki 1 U/mL artışın komplike apandisit riskini 1,155 kat artırdığı saptanmıştır ( $p=0,042$ ). Çalışmamızda AA'lı hasta grubunda İMA değerlerinin yüksek bulunması AA'lı çocuk hastalarda yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Sonuçlarımız çocuklarda AA sırasında sistemik olarak iskemi, enflamasyon ve oksidatif stres durumunun bulunduğunu desteklemektedir. Ancak İMA ile AA tanısında sıklıkla kullanılan klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreler arasında anlamlı ilişkinin bulunmaması, İMA değerlerindeki yükselmenin doğrudan AA ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Farklı hastalıklarda yapılan çalışmalarda İMA ile albümin arasındaki ilişki nedeni ile İMA ölçümlerinin albümin düzeyinden etkilenebileceği bildirilmiştir (Bar-Or et al. 2000, Zapico-Muñiz et al. 2004, Demir et al. 2009). Albüminin İMA ölçümü üzerindeki etkisini en aza indirebilmek için İMA/albümin oranı veya düzeltilmiş İMA gibi formüller kullanılsa da çelişkili sonuçların devam ettiği bildirilmiştir (Demir et al. 2009, Ahn et al. 2011, Ellidag et al. 2014, Reddy et al. 2015, Tayyar et al. 2019). Hakkoymaz ve ark. ile Demir ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda AA'lı hastalarda serum albümin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (Hakkoymaz et al. 2019). Çalışmamızda da AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre albümin düzeyleri düşük bulunmuştur. AA'lı

hastalarda azalmış olan beslenme ile birlikte artmış enflamasyon ve oksidatif strese bağlı olarak albümin düzeylerindeki azalmanın yüksek İMA düzeyleri ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde AA'lı çocuk hastalarda sağlıklı kontrollere göre İMA değerlerinin anlamlı şekilde yüksek bulunduğu çalışmalarda albümin düzeylerinin değerlendirilmediği ya da sadece fizyolojik aralıkta olduğunun belirtildiği gözlenmiştir (Nazik et al. 2017, Sarac et al. 2019b, Ulusoy et al. 2020). ROC analizinde, İMA'nın AA tanısında anlamlı bir parametre olmakla birlikte duyarlılık ve seçiciliğinin düşük bulunmasının da tanısız biyobelirteç olarak kullanımını kısıtlayan bir faktör olduğunu göstermektedir. Nazik ve ark. ile Saraç ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda İMA'nın AA tanısındaki duyarlılık ve özgüllükleri %96,7, %99,7 ile %95,7, %72,0 olarak çalışmamız sonuçlarından daha yüksek bulunmuştur (Nazik et al. 2017, Sarac et al. 2019b). Ancak her iki çalışmada da İMA düzeylerinin albümin kobalt bağlama testi ile indirekt olarak ölçülmesi nedeni ile çalışmamıza göre albümin düzeylerinden çok daha fazla etkilendiği kanaatindeyiz. Ulusoy ve ark. tarafından ELISA yöntemi ile yapılan çalışmada ise AA tanısında duyarlılık %89,0, özgüllük %26,0 olarak bulunmuştur. Özgüllüğün sonuçlarımızı destekler nitelikte olmakla birlikte duyarlılığın çalışmamıza göre oldukça yüksek bulunduğu gözlenmektedir. Ancak çalışmada kontrol grubu olarak, karın ağrısı ile başvurup PAS puanı 7 ve üstü bulunmasına rağmen cerrahi yapılmayarak takip edilen veya cerrahi sonrası apandisit saptanmayan hasta grupları seçilmiş ve PAS ile İMA'nın ROC analizinde multilayer perception artificial neural network modeli kullanılmıştır (Ulusoy et al. 2020). Bu modeldeki PAS'ın güçlü etkisine bağlı olarak İMA'nın duyarlılığının yüksek bulunduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda PAS değerlendirmesi yapılmadığından İMA ile ilgili sonuçlarımızın daha güvenilir olduğu kanaatindeyiz.

İslemi modifiye albüminin basit ve komplike apandisit ayırımında kullanıldığı erişkin ve çocuk çalışmalarında farklı sonuçlar bildirilmektedir. Kılıç ve ark. ile Hakkoymaz ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışmalarda, İMA değerlerinin komplike apandisitli hastalarda basit apandisitli hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Kılıç et al. 2017, Hakkoymaz et al. 2019). Ancak Dumlu ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada İMA düzeylerinin apandisit patolojik alt

grupları arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Dumlu et al. 2014). Saraç ve ark. tarafından 2-17 yaş arasında 54 non-perfore apandisitli hasta ve 16 perfore apandisitli çocuk hasta ile yapılan çalışmada, İMA değerlerinin gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Sarac et al. 2019b). Demir ve ark. tarafından 0-18 yaş arasında 25 non-perfore apandisitli ve 5 perfore apandisitli hasta ile yapılan çalışmada aynı şekilde gruplar arasında İMA değerlerinde fark saptanmadığı bildirilmiştir (Demir et al. 2020). Ulusoy ve ark. tarafından 1-18 yaş arasında PAS puanı 7 ve üzerinde olan 49 komplike apandisitli ve 29 basit apandisitli hasta ile yapılan çalışmada da gruplar arasında İMA değerlerinde fark saptanmadığı bildirilmiştir. (Ulusoy et al. 2020). Çalışmamızda basit ve komplike apandisitli hasta grupları arasında İMA değerlerinde fark bulunmamış ve İMA ile apandisit şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Bakteriyel enfeksiyon ve sepsis durumlarında şiddetli enflamasyon ve doku hipoksisinin SOR oluşumunda rol oynayarak İMA seviyelerinde yükselmeye neden olduğu bildirilmektedir (Erdem ve ark. 2012). Şiddetli enflamasyonla seyreden komplike apandisitte de arteriyel iskeminin sürece eklenmesi ile birlikte basit apandisitten daha yüksek İMA değerleri beklenmektedir. Ancak çocuk yaş grubunda apandiks yapısal olarak daha küçük olması nedeniyle enflame doku miktarının azlığı ve enflamasyonun apandiks duvarında daha hızlı ilerleyerek erken dönemde komplike hale gelmesinin basit ve komplike apandisit grupları arasında anlamlı fark bulunmamasına neden olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamızda komplike apandisit riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında İMA değerindeki 1 U/mL artışın komplike apandisit riskini 0,860 kat azalttığı saptanmıştır (p=0,020). İMA'da beklenenin aksine olan bu sonucun albümin düzeyleri ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma sonuçlarımız İMA'nın AA'lı çocuk hastalarda ilerlemiş iskemi, enflamasyon ve oksidatif stres ile birlikte albümin düzeylerinden de etkilenebildiğini göstermektedir. Bu sonuçlar İMA'nın AA tanı ve basit-komplike apandisit ayırıcı tanılarında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için ölçüm metodları, ölçüm zamanı, etkilendiği parametreler gibi konularda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve doku düzeyinde yapılacak İMA ölçümlerinin tanıda daha güvenilir olabileceğini desteklemektedir.



Solubl ürokinaz plazminojen aktivator reseptör düzeylerindeki artışın immün ve enflamatuvar sistemin aktivasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (Thunø et al. 2009, Küçükceran ve ark. 2018). suPAR çocuklarda daha önce bakteriyemi, sepsis, SIRS, pnömoni ve kronik böbrek hastalıkları başta olmak üzere obezite, tip 1 diyabetes mellitus, idrar yolu enfeksiyonu, febril nötropeni, tüberküloz, malarya, enflamatuvar bağırsak hastalıkları tanı ve komplikasyonlarının belirlenmesinde çalışılmıştır (Kolho et al. 2012, Wrotek and Jackowska. 2015, Sirinoglu et al. 2016, Kosecik et al. 2017, Şirinoğlu et al. 2017, Weidemann et al. 2020). Hastalık tanı ve şiddetini belirlemek için suPAR ile yapılan çalışmaların çelişkili sonuçları yanında suPAR'ın CRP ve Pct gibi yaygın kullanılan biyobelirteçlere üstünlüğünün bulunmadığı da bildirilmektedir (Sirinoglu et al. 2016). Uzun yıllardır apandiks dokusunda uPA aktivitesi olduğu bilinmesine rağmen literatürde AA'lı hastalarda sistemik dolaşımında suPAR'ı değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (Grøndahl-Hansen et al. 1989, Solberg et al. 2008, Akın et al. 2018, Oztan et al. 2020). Aygün ve ark. tarafından erişkinlerde, Akın ve ark ile Öztan ve ark. tarafından ise çocuklarda yapılan çalışmalarda suPAR düzeylerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Akın et al. 2018, Aygün et al. 2019, Oztan et al. 2020). Çalışmamızda da benzer şekilde suPAR'ın AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,020). Ayrıca çalışmamızda suPAR ile Pct arasında anlamlı pozitif korelasyon, Eoz ve Alb arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar çocuklarda AA sırasında sistemik olarak enflamasyon ve oksidatif stres durumunun bulunduğunu desteklemektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Wrotek ve ark. tarafından toplum kaynaklı pnömoni tanısında suPAR'ın değerlendirildiği çalışmada ve Kolber ve ark. tarafından akut pankreatit şiddetinin değerlendirildiği çalışmada suPAR ile Pct arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (Wrotek et al. 2013, Kolber et al. 2018). suPAR ile Eoz arasındaki negatif korelasyonun ise artan enflamasyon ile birlikte daha fazla eozinofilin enflame dokuda sekestre olması, üretiminin azalması ve kemik iliğinden salınımın baskılanması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ürokinaz aktivitesi ve oksidatif stres arasındaki ilişki net olarak tanımlanamasa da endojen ve eksojen nitrik oksit maruziyetinin endotel hücrelerinde ürokinaz plazminojen aktivator ekspresyonunu

artırdığı bildirilmiştir (Ziche et al. 1997, Oszejca et al. 2008). Hücre dışı sıvılarda önemli bir antioksidan olan albüminin, AA gibi oksidatif stres oluşturan durumlarda serum düzeylerinde anlamlı düşme izlendiği bildirilmiştir (Ishizuka et al. 2012, Demir et al. 2020). Çalışmamızda AA'lı hastalarda suPAR ile Alb arasında negatif korelasyon bulunması, AA'da oksidan-antioksidan dengenin oksidan tarafa kaymasını desteklemektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Kolber ve ark. tarafından akut pankreatit şiddetinin değerlendirildiği çalışmada suPAR ile Alb arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (Kolber et al. 2018). AA'lı hastalarda suPAR'ı etkileyen bağımsız değişkenlerin PAS, hs-CRP ve Pct olduğu saptanmıştır. PAS puanındaki artışın suPAR değerlerini artırması, suPAR'ın enflamasyonun şiddetli ile birlikte arttığını desteklemektedir. Pct değerindeki artışın suPAR değerlerini artırması, bakteriyel enfeksiyonların ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin uPAR ekspresyonunu artırdığını göstermektedir (Mustjoki et al. 2000, Koolwijk et al. 2001). Chan ve ark. tarafından yenidoğanlarda yapılan çalışmada suPAR düzeylerinin nekrotizan enterokolitli hastalarda anlamlı şekilde yükselirken spontan intestinal perforasyonlu hastalarda yükselmediği bildirilmiştir. Chan ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonuçları bağırsaktaki enfeksiyona bağlı enflamasyonun suPAR değerlerinde yükselmeye neden olduğunu desteklemektedir (Chan et al. 2012). Akın ve ark. tarafından 80 çocuk hasta ve 25 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada suPAR'ın AA tanısında kesme değeri 3,5 ng/mL alındığında duyarlılığının %70 ve özgüllüğünün %84 olduğu bildirilmiştir (Akın et al. 2018). Öztan ve ark. tarafından 56 çocuk hasta ve 32 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada suPAR'ın AA tanısında kesme değeri 2,2 ng/mL alındığında duyarlılığının %85,7 ve özgüllüğünün %84,3 olduğu bildirilmiştir (Oztan et al. 2020). Aygün ve ark. tarafından 110 erişkin hasta ve 55 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada suPAR'ın AA tanısında kesme değeri 1,5 ng/mL alındığında duyarlılığının %82,1 ve özgüllüğünün %84,6 olduğu bildirilmiştir (Aygün et al. 2019). Çalışmamızda suPAR için optimum kesme değeri 159,50 pg/mL alındığında AA tanısında duyarlılık %47,4 ve özgüllük %54,0 olarak bulunmuştur (p=0,138, EAA:0,579). Sonuçlarımız AA tanısında suPAR'ın tanısal değerinin yeterli güvenilirlikte olmadığını göstermektedir. Bu durum suPAR'ın AA'lı hasta grubunda yüksek bulunmasına rağmen

enflamatuvar ve oksidatif stres ile ilişkili farklı parametrelerden etkilendiğini düşündürmektedir.

Solubl ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörünün literatürde çocuklarda basit ve komplike apandisit ayırıcı tanısında kullanıldığı iki çalışma bulunmaktadır (Akın et al. 2018, Oztan et al. 2020). Akın ve ark. tarafından 40 basit ve 40 komplike apandisitli çocuk hasta ile yapılan çalışmada, suPAR'ın komplike apandisitli hasta grubunda basit apandisitli hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, kesme değeri 4,1 ng/mL alındığında duyarlılığının %55,0, özgüllüğünün %72,5 olduğu bildirilmiştir (Akın et al. 2018). Öztan ve ark. tarafından 21 perfore apandisitli çocuk hasta ve 35 non-perfore apandisitli çocuk hasta ile yapılan çalışmada ise suPAR'ın gruplar arasında benzer bulunduğu bildirilmiştir (Oztan et al. 2020). Solberg ve ark. tarafından enflame apandiks dokusunda uPA aktivitesinin değerlendirildiği çalışmada perfore ve non-perfore apandisitli hastalarda lokal uPA aktivitesinin gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Solberg et al. 2011). Çalışmamızda basit ve komplike apandisit gruplarında suPAR düzeyleri benzer bulunmuştur ( $p=0,834$ ). Komplike apandisit riskini belirlemede suPAR'ın anlamlı bir değişken olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,050$ ). Komplike apandisit tanısında suPAR için yapılan ROC analizinde EAA $>0,600$  ve  $p>0,050$  bulunması nedeni ile duyarlılık ve özgüllük hesaplanmamıştır.

Sonuç olarak AA'lı çocuk hastalarda enflamatuvar parametreler ile birlikte İMA ve suPAR düzeyleri yüksek bulunmuştur. suPAR'ın akut faz reaktanları ile korelasyonlarının bulunmasına rağmen İMA'nın diğer tanısal parametreler ile korelasyonu gözlenmemiş ve her ikisinin de tanıda duyarlılık ve özgüllükleri düşük bulunmuştur. Sonuçlarımız İMA ve suPAR düzeylerinin, AA tanı ve basit-komplike apandisit ayırıcı tanılarında kullanılan klinik, laboratuvar ve görüntüleme parametrelerini kısmen destekler nitelikte olmakla birlikte yeterli güvenilirlikte olmayabileceğini göstermektedir. Her iki parametre ile ilgili daha ileri çalışmalara gerek olduğu kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇLAR

1. Akut apandisitli hasta grubunda hs-CRP, Pct, ESH, BKS, NLO, Mono, RDW, K, T. Bil ve Alb düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, Eoz ve MCV değerlerinin anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır.
2. Hasta grubunda apandisit şiddeti ile hs-CRP ve Pct değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, Eoz, RDW, Na ve K arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.
3. Hasta grubunda PAS ile Pct, ESH, BKS, NLO ve Mono değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, Eoz değeri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.
4. Hasta grubunda semptom süresi ile hs-CRP, Pct, ESH ve BKS değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, Na ve Alb değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.
5. Hasta grubunda ön-arka çap ile Eoz değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.
6. Hasta grubunda duvar kalınlığı ile hs-CRP ve ESH değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.
7. Yaş, hs-CRP, MPV, Na ve İMA'nın AA riskini belirlemede anlamlı bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır.
8. İMA düzeylerinin AA'lı hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.
9. AA'lı hasta grubunda İMA ile semptom süresi, PAS, apandisit şiddeti, akut faz reaktanları, biyokimyasal parametreler ve USG bulguları arasında anlamlı ilişki olmadığı, İMA düzeylerini anlamlı olarak etkileyen bağımsız değişken bulunmadığı ve İMA'nın AA riskini belirlemede anlamlı bir parametre olmadığı saptanmıştır.
10. İMA'nın AA tanısında anlamlı bir parametre olarak görülmekle birlikte duyarlılık ve seçiciliğinin düşük olduğu saptanmıştır.
11. suPAR düzeylerinin AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

12. Hasta grubunda suPAR ile Pct arasında pozitif, Eoz ve Alb arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır.
13. Hasta grubunda suPAR değerlerini etkileyen bağımsız değişkenlerin PAS, hs-CRP, Pct, ESH ve Mono olduğu saptanmıştır.
14. suPAR'ın AA tanısında anlamlı duyarlılık ve seğiciliğe sahip olmadığı saptanmıştır.
15. Komplike apandisitli hasta grubunda hs-CRP ve Pct düzeylerinin basit apandisitli hasta grubuna gore yuksek, Eoz, RDW ve K değerlerinin ise duşuk olduğu saptanmıştır.
16. İMA ve suPAR düzeylerinin basit ve komplike apandisitli hastalarda benzer olduğu saptanmıştır.
17. Yaş, Mono, Plt ve İMA'nın komplike apandisit riskini belirlemede anlamlı değişkenler olduğu saptanmıştır.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Akut apandisit çocuklarda en sık cerrahi girişim gerektiren karın ağrısı nedenidir. AA'da tanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Tedavisinde geleneksel olarak cerrahi yöntem tercih edilse de non-operatif tedavinin seçenek olarak ortaya çıkması ile birlikte tanıda daha hassas biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmamızda İMA ve suPAR düzeylerinin AA tanı ve basit-komplike apandisit ayırıcı tanılarında kullanımlarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya rutin kan tetkikleri ve batın USG ile AA tanısı düşünülen ve çocuk cerrahisi uzmanı tarafından opere edilmesine karar verilen 3-18 yaş arasında 57 çocuk hasta ve 63 sağlıklı kontrol alınmıştır. Çalışmada İMA ve suPAR düzeyleri AA'lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve komplike apandisitli hasta grubu ile basit apandisitli hasta grubu arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca İMA ve suPAR'ın klinik, laboratuvar ve görüntüleme parametreleri ile ilişkileri ile tanıda duyarlılık ve özgüllükleri araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çocuklarda İMA ve suPAR düzeyleri AA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanırken, basit ve komplike apandisitli hasta gruplarında benzer bulunmuştur. AA'lı hasta grubunda suPAR ile Pct arasında pozitif, Eoz ve Alb arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. AA'lı hasta grubunda suPAR üzerine etkili parametrelerin PAS, hs-CRP, Pct, ESH ve Mono olduğu saptanmıştır. AA riskini belirlemede etkili parametrelerin yaş, hs-CRP, MPV, Na ve İMA; AA'lı hasta grubunda komplike apandisit riskini belirlemede etkili parametrelerin yaş, Mono, Plt ve İMA olduğu saptanmıştır. AA tanısında İMA ve suPAR'ın duyarlılık ve özgüllükleri düşük bulunmuştur.

**Sonuç:** AA'lı çocuk hastalarda İMA ve suPAR düzeyleri yüksek bulunmakla birlikte AA tanısında duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Apandisit, İskemi modifiye albümin, Solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü

## 8. ABSTRACT

### **Serum Ischemia-Modified Albumin and Solubl Urokinase Plasminogen Activator Receptor Levels in the Diagnosis of Acute Appendicitis in Children**

**Introduction and Objective:** Acute appendicitis (AA) is the most common cause of abdominal pain in children that requires surgical intervention. The diagnosis of AA is based on the clinical, laboratory and imaging methods. Although the surgery is the traditionally preferred treatment, more sensitive biomarkers were needed in diagnosis with the emergence of non-operative therapy as an option. In our study, we aimed to investigate the use of blood IMA (ischemia-modified albumin) and suPAR (solubl urokinase plasminogen activator receptor) levels in the diagnosis of AA and distinguishing simple and complex appendicitis.

**Materials and Methods:** The study included 57 pediatric patients and 63 healthy controls between the ages of 3 and 18. Patients were diagnosed with AA based on blood tests and abdominal USG, underwent surgery. AA group was stratified into simple and complex groups. IMA and suPAR levels were compared between the groups of patients with AA and the control group, and between the groups of patients with complex appendicitis and simple appendicitis. Thus, the association of IMA and suPAR with clinical, laboratory and imaging was investigated. Also, sensitivity and specificity of IMA and suPAR were calculated.

**Results:** IMA and suPAR levels in children were significantly higher in AA group compared to control group, while they were similar in simple and complex appendicitis groups. In AA group, suPAR was positively correlated with procalcitonin (Pct) and negatively correlated with eosinophil count and albumin. In AA group, the suPAR was affected by pediatric appendicitis score, hs-CRP, Pct, erythrocyte sedimentation rate and monocyte. The predictive parameters for AA risk were age, hs-CRP, mean platelet volume, sodium, and IMA. The predictive parameters for complicated appendicitis risk were age, monocyte, platelet and IMA levels. Sensitivity and specificity of IMA and suPAR were low for AA.

**Conclusion:** Although IMA and suPAR levels were high in children with acute appendicitis, their sensitivity and specificity were low for AA.

**Key Words:** Appendicitis, Ischemia-modified albumin, Soluble urokinase plasminogen activator receptor





## KAYNAKLAR

- Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, Mazighi M, Dehoux M, Benessiano J, Steg PG, Amarenco P. (2007). Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 23(2-3):216-20.
- Abdella MR, Sayed N. (2015). Elevated serum bilirubin as a preoperative specific predictor for complicated appendicitis in children. *The Egyptian Journal of Surgery*, 34(2):71.
- Abedi S, Ebrahimi M, Zolfaghari P, Nourian J, Yarmohammadi M, Yahyaei E, Sohrabi MB. (2018). Comparison of Diagnostic Value of ESR, CRP and Leukocytosis with Pathologic Findings among Patients with Acute Appendicitis. *International Journal of Health Studies*, 3(4).
- Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari ME, Dendane T, Madani N, Khoudri I, Zeggwagh AA, Abouqal R. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. *Intensive Care Med.* 37(7):1136-42.
- Acar E, Özcan Ö, Deliktaş H, Beydilli H, Kırılı İ, Alataş ÖD, Şahin C, Yıldırım B, Belli AK. Laboratory markers has many valuable parameters in the discrimination between acute appendicitis and renal colic. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 22(1):17-22.
- Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. (2017). Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surg Endosc.* 31(3):1022-1031.
- Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. (1990). The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American journal of epidemiology*, 132(5):910-925.
- Ahmad MS, Waheed A. (2014). Platelet counts, MPV and PDW in culture proven and probable neonatal sepsis and association of platelet counts with mortality rate. *J Coll Physicians Surg Pak.* 24(5):340-4.

- Ahn JH, Choi SC, Lee WG, Jung YS. (2011). The usefulness of albumin-adjusted ischemia-modified albumin index as early detecting marker for ischemic stroke [published correction appears in *Neurol Sci.* Apr;32(2):367]. *Neurol Sci.*32(1):133-138.
- Aiken JJ. (2020). Acute Appendicitis. In: Kleigman RM, Behrman RE, Stanton BF, Geme St, Schor NF, editors. *Nelson textbook of pediatrics 21th ed.* Philadelphia: PA: Elsevier. Chapter 370, 2048-2055.
- Akay S, Akay H, Vardar E, Erkul Z. (2017). Comparison of Eosinophil Values with Other Biomarkers in Predicting Perforation of Acute Appendicitis. *Journal of Academic Emergency Medicine*, 16(1):8.
- Akgül F, Er A, Ulusoy E, Çağlar A, Çitlenbik H, Keskinoglu P, Şişman AR, Karakuş OZ, Özer E, Duman M, Yılmaz D. (2019). Integration of Physical Examination, Old and New Biomarkers, and Ultrasonography by Using Neural Networks for Pediatric Appendicitis. *Pediatr Emerg Care.* Sep 9. Epub ahead of print.
- Akın et al, 2018. Akın M, Erginel B, Sever N, Özel K, Bayraktar B, Yıldız A, Karadağ ÇA, Tokel M, Dokucu Aİ. (2018). Can serum soluble urokinase plasminogen activator receptor be an effective marker in the diagnosis of appendicitis and differentiation of complicated cases? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 24(2):110-115.
- Akpınar E, Saatçi E, Sandıkçı S, Aysalar U. (2008). Eritrosit Sedimantasyon Hızı ve C-Reaktif Protein: Hâlâ Değerli mi? *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 11(4):154-162.
- Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, Aktimur SH, Ugurlucan M, Ozlem N. (2016). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 42(3):363-8.
- Allaway MGR, Eslick GD, Cox MR. (2019). The Unacceptable Morbidity of Negative Laparoscopic Appendicectomy. *World J Surg.* 43(2):405-414.

- Almaramhy HH. (2017). Acute appendicitis in young children less than 5 years. *Italian journal of pediatrics*, 43(1):15.
- Alvarado A. (1986). A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Annals of emergency medicine*, 15(5):557-564.
- Amanollahi O, Salimi J, Diaz DN. (2014). Diagnostic value of inflammatory markers (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein) in children with acute appendicitis. *Annals of Pediatric Surgery*, 10(2):39-41.
- Amyand C. Of an inguinal rupture, with a pin in the appendix coeci incrusted with stone; and some observations on wounds in the guts. *Philosoph. Trans. R. Soc. London* 1736;39:329–42.
- Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. (2005). Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 3:CD001439.
- Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. (2008). Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*, 80:209–16.
- Andersson M, Andersson RE. (2008). The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World journal of surgery*, 32(8):1843-1849.
- Andersson RE, Lambe M. (2001). Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol*. 30(6):1281-5.
- Aneiros B, Cano I, García A, Yuste P, Ferrero E, Gómez A. (2009). Pediatric Appendicitis: Age Does Make a Difference. *Rev Paul Pediatr*. 19;37(3):318-324.
- Aran T, Guven S, Unsal MA, Alver A, Mentese A, Yulug E. (2010). Serum ischemia-modified albumin as a novel marker of ovarian torsion: an experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 150(1):72-5.

- Aravindan KP. (1997). Eosinophils in acute appendicitis: possible significance. *Indian J Pathol Microbiol.* 40(4):491-8.
- Arques S. (2018). Albumine sérique et maladies cardiovasculaires: une revue approfondie de la littérature [Serum albumin and cardiovascular diseases: A comprehensive review of the literature]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 67(2):82-90.
- Artigas A, Wernerman J, Arroyo V, Vincent JL, Levy M. (2016). Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *J Crit Care.* 33:62-70.
- Ates U, Bahadır K, Ergun E, Gollu G, Durmaz M, Gunay F, Erguder I, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Dindar H, Cakmak M. (2020). Determination of pentraxin 3 levels in diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Int.* May;62(5):624-628.
- Atuğ Ö, Tiftikçi A, Bozbaş A, Tahan G, Kızıлтаş Ş, Hamzaoğlu H, Tözün N. (2008). Apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu etkisi: Tek merkezli vaka kontrol çalışması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi,* 7(3):148-151.
- Aydın D. (2016). Pediatrik Apendisitte Klinik Skorlamamın Radyolojik Bulgularla Kombine Edilmesinin Tanıya Etkisi. Ege Ü. Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, İzmir, (Danışman: Doç. Dr. Eylem Ulaş Saz).
- Aydoğan A, Akkucuk S, Arica S, Motor S, Karakus A, Ozkan OV, Yetim I, Temiz M. (2015). The Analysis of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Levels in Appendicitis. *Indian J Surg.* 77(Suppl 2):495-500.
- Aygün A, Günaydin M, Özozan ÖV, Cihan M, Karakahya M. (2019). The diagnostic value of serum urokinase-type plasminogen activator receptor in acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg,* 25(5):467-473.
- Bachur RG, Dayan PS, Bajaj L, Macias CG, Mittal MK, Stevenson MD, Dudley NC, Sinclair K, Bennett J, Monuteaux MC, Kharbanda AB; Pediatric Emergency

- Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. (2012). The effect of abdominal pain duration on the accuracy of diagnostic imaging for pediatric appendicitis. *Ann Emerg Med*, 60(5):582-590.
- Bachur RG, Hennelly K, Callahan MJ, Chen C, Monuteaux MC. (2012). Diagnostic imaging and negative appendectomy rates in children: effects of age and gender. *Pediatrics*, 129(5):877-84.
- Bachur RG, Dayan PS, Dudley NC, Bajaj L, Stevenson MD, Macias CG, Mittal MK, Bennett J, Sinclair K, Monuteaux MC, Kharbanda AB. (2016). The Influence of Age on the Diagnostic Performance of White Blood Cell Count and Absolute Neutrophil Count in Suspected Pediatric Appendicitis. *Acad Emerg Med*, 23(11):1235-1242.
- Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. (2012). Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med*, 38(9):1418-28.
- Bal A, Anil M, Nartürk M, Özdemir T, Arikan A, Köylüoğlu G, Polat B, Erdoğan N, Bayol U, Özgüzer A, Çolak A. (2017). Importance of Clinical Decision Making by Experienced Pediatric Surgeons When Children Are Suspected of Having Acute Appendicitis: The Reality in a High-Volume Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 33(9):e38-e42.
- Baldisserotto M, Marchiori E. (2000). Accuracy of noncompressive sonography of children with appendicitis according to the potential positions of the appendix. *American Journal of Roentgenology*, 175(5):1387-1392.
- Bansal S, Banever GT, Karrer FM, Partrick D A. (2012). Appendicitis in children less than 5 years old: influence of age on presentation and outcome. *The American Journal of Surgery*, 204(6):1031-1035.
- Barlow A, Muhleman M, Gielecki J, Matusz P, Tubbs RS, Loukas M. (2013). The vermiform appendix: a review. *Clin Anat*. 26(7):833-42.

- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 19(4):311-5.
- Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. (2001). Characterization of the Co (2+) and Ni (2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem.* 268(1):42-7.
- Başaklar AC. (2006). *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 965-968.
- Bates MF, Khander A, Steigman SA, Tracy TF Jr, Luks FI. (2014). Use of white blood cell count and negative appendectomy rate. *Pediatrics*, 133(1):e39-44.
- Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. (2004). Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(4):1512-25.
- Beltrán MA, Almonacid J, Vicencio A, Gutiérrez J, Cruces KS, Cumsille MA. (2007). Predictive value of white blood cell count and C reactive protein in children with appendicitis. *J Pediatr Surg*, 42(7):1208-14.
- Berry J Jr, Malt RA. (1984). Appendicitis near its centenary. *Annals of surgery*, 200(5):567.
- Besli GE, Çetin M, Durakbaşa ÇU, Özkanlı Ş. (2019). Predictive Value of Serum Sodium Level in Determining Complicated Appendicitis Risk in Children. *The Medical Journal Of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital*, 59(1):35-40.
- Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. (2007). Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 66(3):367-72.

- Bhaktavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. (2014). Role of "Ischemia Modified Albumin" (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J.* 66(6):656-62.
- Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. (2015). Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 386(10000):1278-1287.
- Bhangu A. (2014). Safety of short, in-hospital delays before surgery for acute appendicitis: multicentre cohort study, systematic review, and meta analysis. *Ann Surg.*, 259:894–903.
- Bickell NA, Aufses AH Jr, Rojas M, Bodian C. (2006). How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg.* 202(3):401-6.
- Bilgili B, Cinel İ. (2013). Yoğun Bakım Hastalarında ‘Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)’ın Önemi. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yögün Bakım Derneği Dergisi*, 11(1).
- Bilgin N. (2004). Akut apandisit. Editör: Sayek, İ. Temel cerrahi. 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004:1191-1196.
- Bilici S, Sekmenli T, Göksu M, Melek M, Avcı V. (2011). Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children. *Afr Health Sci.* 11(3):427-32.
- Birnbaum BA, Wilson SR. (2000). Appendicitis at the millennium. *Radiology*, 215(2):337-348.
- Blakely ML, Williams R, Dassinger MS, Eubanks JW 3rd, Fischer P, Huang EY, Paton E, Culbreath B, Hester A, Streck C, Hixson SD, Langham MR Jr. (2011). Early vs interval appendectomy for children with perforated appendicitis. *Arch Surg*, 146(6):660-5.
- Boleslawski E, Panis Y, Benoist S, Denet C, Mariani P, Valleur P. (1999). Plain abdominal radiography as a routine procedure for acute abdominal pain of the right lower quadrant: prospective evaluation. *World J Surg.* 23(3):262-4.

- Bolin TD, Wong S, Crouch R, Engelman JL, Riordan SM. (2009) Appendicectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.*, 104(10):2476-82.
- Bonadio W, Bruno S, Attaway D, Dharmar L, Tam D, Homel P. (2017). Lack of utility of measuring serum bilirubin concentration in distinguishing perforation status of pediatric appendicitis. *Am J Emerg Med.* 35(6):885-888.
- Boshnak N, Boshnaq M, Elgohary H. (2018). Evaluation of Platelet Indices and Red Cell Distribution Width as New Biomarkers for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Invest Surg.* 31(2):121-129.
- Bostancı H, Kurban S, Erbay E, Köksal H. (2012). Akut Apendisitte İskemi Modifiye Albümin. *Ortadoğu Medical Journal/Ortadoğu Tıp Dergisi*, 4(2).
- Bozlu G, Taskınlar H, Unal S, Alakaya M, Nayci A, Kuyucu N. (2016). Diagnostic value of red blood cell distribution width in pediatric acute appendicitis. *Pediatr Int.* 58(3):202-5.
- Bozlu G, Akar A, Durak F, Kuyucu N. (2019). Role of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Arch Argent Pediatr.* 117(6):375-380.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*, 70(3):195-283.
- Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. (2007). Does this child have appendicitis? *JAMA*, 298(4):438-51.
- Buyukbese Sarsu S, Sarac F. (2016). Diagnostic Value of White Blood Cell and C-Reactive Protein in Pediatric Appendicitis. *Biomed Res Int.* 2016:6508619.



- Campbell JP, Gunn AA. (1988). Plain abdominal radiographs and acute abdominal pain. *Br J Surg*, 75:554.
- Can Ü, Yosunkaya Ş. (2017). İskemide Yeni Bir Marker: İskemi Modifiye Albumin. *Koşuyolu Heart Journal*, 20(2):148-152.
- Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Santucci L, Dimuccio V, Prunotto M, Gusmano R, Urbani A, Ghiggeri GM. (2009). The oxido-redox potential of albumin methodological approach and relevance to human diseases. *J Proteomics*. 73(2):188-95.
- Carr NJ. (2000). The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol*. 4(1):46-58.
- Caty MG, Young C. (2016). Appendicitis. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, 5<sup>th</sup> Ed. Chapter:50, 598-605.
- Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. (2003). Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis*. 35(9):535-44.
- Cayrol J, Miguez MC, Guerrero G, Tomatis C, Simal I, Marañón R. (2016). Diagnostic accuracy and prognostic utility of D Dimer in acute appendicitis in children. *Eur J Pediatr*. 175(3):313-20.
- Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner Torun Y. (2019). Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 25(3):222-228.
- Cev M, Bozfakioğlu Y. Apendiks hastalıkları. (1989). Değerli Ü (editör). *Cerrahi gastroenteroloji*. 2.Baskı, İstanbul, s:258-273.
- Chan L, Shin LK, Pai RK, Jeffrey RB. (2011). Pathologic continuum of acute appendicitis: sonographic findings and clinical management implications. *Ultrasound Q*. 27(2):71-9.
- Chan KY, Leung FW, Lam HS, Tam YH, To KF, Cheung HM, Leung KT, Poon TC, Lee KH, Li K, Fok TF, Ng PC. (2012). Immunoregulatory protein profiles

- of necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in preterm infants. *PLoS One*. 7(5):e36977.
- Chaudhary P, Nabi I, Arora MP. (2014). Periappendicitis: our 13 year experience. *Int J Surg*. 12(9):1010-3.
- Cheungpasitporn W, Suksaranjit P, Chanprasert S. (2012). Pathophysiology of vomiting-induced hypokalemia and diagnostic approach. *Am J Emerg Med*. 30(2):384.
- Chung JL, Kong MS, Lin SL, Lin TY, Huang CS, Lou CC, Lin JN. (1996). Diagnostic value of C-reactive protein in children with perforated appendicitis. *Eur J Pediatr*. 155(7):529-31.
- Chung KLY, Wong SYS, Liu CSW, Tang PMY, Chao NSY, Liu KKW, Leung MMY. (2016). Validity of paediatric appendicitis score in Chinese population: A prospective study. *Surgical Practice*, 20(3):114-118.
- Clark PJ. (2008). Utility of eosinophilia as a diagnostic clue in lower abdominal pain in northern Australia: a retrospective case-control study. *Intern Med J*. 38(4):278-280.
- Collins DC. (1931). Historic phases of appendicitis. *Annals of surgery*, 94(2):179.
- Cui W, Liu H, Ni H, Qin X, Zhu L. (2019). Diagnostic accuracy of procalcitonin for overall and complicated acute appendicitis in children: a meta analysis. *Ital J Pediatr*, 45(1):78.
- Cundy TP, Gent R, Frauenfelder C, Lukic L, Linke RJ, Goh DW. (2016). Benchmarking the value of ultrasound for acute appendicitis in children. *Journal of pediatric surgery*, 51(12):1939-1943.
- Çınar H, Aygün A, Derebey M, Tarım İA, Akalın Ç, Büyükakıncak S, Erzurumlu K. (2018). Significance of hemogram on diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 24(5):423-428.
- Çitlenbik H, Ulusoy E, Er A, Çağlar A, Akgül F, Küme T, Yılmaz D, Duman M. (2019). Levels of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor. in

Pediatric Lower Respiratory Tract Infections. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 32(3):121-127.

Davenport M. (1996). Acute abdominal pain in children. *BMJ*. 312:498– 501.

de Oliveira Machado SL, Bagatini MD, da Costa P, Baldissarelli J, Reichert KP, de Oliveira LS, Lemos JG, Duarte T, Chitolina Schetinger MR, Morsch VM. (2016). Evaluation of mediators of oxidative stress and inflammation in patients with acute appendicitis. *Biomarkers*. 21(6):530-7.

de Souza SC, da Costa SRMR, de Souza IGS. (2015). Vermiform appendix: positions and length—a study of 377 cases and literature review. *Journal of Coloproctology*, 35(4):212-216.

Del Rosso M, Margheri F, Serrati S, Chillà A, Laurenzana A, Fibbi G. (2011) The urokinase receptor system, a key regulator at the intersection between inflammation, immunity, and coagulation. *Curr Pharm Des*. 17(19):1924-43.

Demeyer S, De Boeck K, Witters P, Cosaert K. (2016). Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. *European journal of pediatrics*, 175(7):881-894.

Demir H, Topkaya BC, Erbay AR, Dogan M, Yücel D. (2009). Ischaemia-modified albumin elevation after percutaneous coronary intervention reflects albumin concentration rather than ischaemia. *Ann Clin Biochem*. 46(Pt 4):327-31.

Demir S, Günal YD, Özmen İ, Badem ND, Neşelioğlu S, Erel Ö. (2020). Can thiol/disulphide homeostasis help in the differential diagnosis of appendicitis in children? *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 14(3):236-243.

Dikicier E, Altintoprak F, Ozdemir K, Gundogdu K, Uzunoglu MY, Cakmak G, Onuray F, Capoglu R. (2018). Stump appendicitis: a retrospective review of 3130 consecutive appendectomy cases. *World J Emerg Surg*, 13:22.

Dilley A, Wesson D, Munden M, Hicks J, Brandt M, Miniffee P, Nuchtern J. (2001). The impact of ultrasound examinations on the management of children with

suspected appendicitis: a 3-year analysis. *Journal of pediatric surgery*, 36(2):303-308.

Don BR, Kaysen G. (2004). Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 17(6):432-7.

Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. (2012). suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med*. 10:2.

Dreznik Y, Feigin E, Samuk I, Kravarusic D, Baazov A, Levy I, Livni G, Freud E. (2018). Dual versus Triple Antibiotics Regimen in Children with Perforated Acute Appendicitis. *Eur J Pediatr Surg*, 28(6):491-494.

D'Souza N, Nugent K. (2016). Appendicitis. *Am Fam Physician*. 93(2):142-3.

D'Souza N, Karim D, Sunthareswaran R. (2013). Bilirubin; a diagnostic marker for appendicitis. *Int J Surg*. 11(10):1114-7.

Dumlu EG, Tokaç M, Bozkurt B, Yildirim MB, Ergin M, Yalçın A, Kiliç M. (2014). Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 69(10):677-82.

Dundar ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Girisgin S. (2010). Serum ischemia-modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model. *Acad Emerg Med*. 17(11):1233-8.

Dunn JCY. (2012). Appendicitis. In: Coran AG (Ed). *Pediatric Surgery 7<sup>th</sup> Edition* ed. Chapter 100, 1255-1263.

Duran İ, Avcı V, Nazik S, Altun E. (2017). Çocukluk Çağı Apendisit Tanısında Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranı. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 15(1):1- 7.

DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T908987, Appendicitis in Children; [updated 2018 Nov 30, cited 2019 Nov 28]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T908987>.

- Ellidag HY, Eren E, Yılmaz N, Cekin Y. (2014). Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure. *Redox Rep.* 19(3):118-23.
- Ellis H. (2019). The story of appendicitis and its treatment. *J Perioper Pract.* 2019 May 28:1750458919850474. [Epub ahead of print].
- Elmas B, Yildiz T, Yazar H, İlçe Z, Bal C, Özbek B, Yürümez Y. (2020). New Oxidative Stress Markers Useful in the Diagnosis of Acute Appendicitis in Children: Thiol/Disulfide Homeostasis and the Asymmetric Dimethylarginine Level. *Pediatr Emerg Care.* 36(8):362-367.
- Emmanuel A, Murchan P, Wilson I, Balfe P. (2011). The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 93(3):213-7.
- Eng KA, Abadeh A, Ligocki C, Lee YK, Moineddin R, Adams-Webber T, Schuh S, Doria AS. (2018). Acute Appendicitis: A Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of US, CT, and MRI as Second-Line Imaging Tests after an Initial US. *Radiology.* 288(3):717-727.
- Engin O, Calik S, Calik B, Yildirim M, Coskun G. (2010). Parasitic appendicitis from past to present in Turkey. *Iran J Parasitol.* 5:57-63.
- Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. (2012). Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med,* 50:1417-21.
- Erel O. (2004) A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 37(2):112-9.
- Esparaz et al, 2019. Esparaz JR, McGovern GC, Mowrer AR, Nierstedt RT, Biesboer EA, Elger BM, Pearl RH, Aprahamian CJ. (2019). A simple algorithm to improve quality while reducing resource utilization in evaluation of suspected appendicitis in children. *Am J Surg.* 217(3):469-472.

- Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhart J, Tao M, Sohn H, Towfigh S, Mason RJ. (2007). Hyperbilirubinemia in appendicitis: a new predictor of perforation. *J Gastrointest Surg.* 11(6):714-8.
- Etensel B, Yazici M, Gürsoy H, Ozkisacik S, Erkus M. (2005). The effect of blunt abdominal trauma on appendix vermiformis. *Emergency medicine journal,* 22(12): 874-877.
- Falor AE, Zobel M, Kaji A, Neville A, De Virgilio C. (2012). Admission variables predictive of gangrenous cholecystitis. *Am Surg.* 78(10):1075-8.
- Fan Z, Zhang Y, Pan J, Wang S. (2017). Acute Appendicitis and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 47(6):768-772.
- Ferreira da Cunha D, Pontes Monteiro J, Modesto dos Santos V, Araújo Oliveira F, Freire de Carvalho da Cunha S. (2000). Hyponatremia in acute-phase response syndrome patients in general surgical wards. *Am J Nephrol.* 20(1):37-41.
- Fraser JD, Aguayo P, Sharp SW, Snyder CL, Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ, St Peter SD. (2010). Physiologic predictors of postoperative abscess in children with perforated appendicitis: subset analysis from a prospective randomized trial. *Surgery,* 147(5):729-32.
- Fujii T, Tanaka A, Katami H, Shimono R. (2019). Usefulness of the Pediatric Appendicitis Score for Assessing the Severity of Acute Appendicitis in Children. *Pediatrics International.* doi: 10.1111/ped.14032. [Epub ahead of print].
- Garcia Peña BM, Mandl KD, Kraus SJ, Fischer AC, Fleisher GR, Lund DP, Taylor GA. (1999). Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *Jama,* 282(11):1041-1046.

- Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. (2013) Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 58(5):1836-46.
- Gartner LP. (2017). Digestive System: Alimentary Canal. In: Gartner LP. PhD. *Textbook of Histology*, 4<sup>th</sup> Edition. Chapter 17, p.435-472.e2.
- Gasparyan AY, Ayzazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. (2011). Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 17(1):47-58.
- Gavela T, Cabeza B, Serrano A, Casado-Flores J. (2012). C-reactive protein and procalcitonin are predictors of the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 28(5):416-9.
- Gaze DC, Crompton L, Collinson P. (2006). Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Med Princ Pract*. 15(4):322-4.
- Geier A, Fickert P, Trauner M. (2006). Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 3(10):574-85.
- Gendrel D, Bohuon C. (2000) Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J*. 19(8):679-87; quiz 688.
- Gennari FJ. (1998). Hypokalemia. *N Engl J Med*. 339(7):451-8.
- Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. (2017). Efficacy and Safety of Nonoperative Treatment for Acute Appendicitis: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 139(3).
- Ghorbani A, Forouzesh M, Kazemifar AM. (2014). Variation in anatomical position of vermiform appendix among Iranian population: an old issue which has not lost its importance. *Anatomy research international*, 2014:313575.
- Giannone FA, Domenicali M, Baldassarre M, Bartoletti M, Naldi M, Laggetta M, Bertucci C, Colecchia A, Viale P, Bernardi M, Caraceni P. (2015).

Ischaemia-modified albumin: a marker of bacterial infection in hospitalized patients with cirrhosis. *Liver Int.* 35(11):2425-32.

Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, Grönroos JM. (2013). Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis. *Int J Surg.* 11(9):795-800.

Goldin AB, Sawin RS, Garrison MM, Zerr DM, Christakis DA. (2007). Aminoglycoside based triple-antibiotic therapy versus monotherapy for children with ruptured appendicitis. *Pediatrics*, 119(5):905-11.

Goldin AB, Khanna P, Thapa M, McBroom JA, Garrison MM, Parisi MT. (2011). Revised ultrasound criteria for appendicitis in children improve diagnostic accuracy. *Pediatr Radiol.* 41(8):993-9.

Goldman RD, Carter S, Stephens D, Antoon R, Mounstephen W, Langer JC. (2008). Prospective validation of the pediatric appendicitis score. *The Journal of pediatrics*, 153(2):278-282.

Goulart RN, Silvério Gde S, Moreira MB, Franzon O. (2012). Main findings in laboratory tests diagnosis of acute appendicitis: a prospective evaluation. *Arq Bras Cir Dig.* 25(2):88-90. English, Portuguese.

Graffeo CS, Counselman FL. (1996). Appendicitis. *Emerg Med Clin North Am.* 14(4):653-71. Review.

Grayson DE, Wettlaufer JR, Dalrymple NC, Keesling CA. (2001). Appendiceal CT in pediatric patients: relationship of visualization to amount of peritoneal fat. *AJR Am J Roentgenol*, 176(2):497-500.

Grøndahl-Hansen J, Kirkeby LT, Ralfkiaer E, Kristensen P, Lund LR, Danø K. (1989). Urokinase-type plasminogen activator in endothelial cells during acute inflammation of the appendix. *Am J Pathol.* 135(4):631-6.

Gross I, Siedner-Weintraub Y, Stibbe S, Rektman D, Weiss D, Simanovsky N, Arbell D, Hashavya S. (2017). Characteristics of mesenteric lymphadenitis in comparison with those of acute appendicitis in children. *Eur J Pediatr*, 176(2):199-205.



- Grönroos JM, Grönroos P. (1999). Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg*. 86(4):501-4.
- Grönroos JM. (2001). Do normal leucocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? *Acta Paedi JM*. Do normal leucocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? *Acta Paediatr*, 90(6):649-51.
- Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. (2013). Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci*. 13(2):333-8.
- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, Turan I, Ucar U, Russell RM, Topbas M. (2008). Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*. 26(2):202-5.
- Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, Karahan SC, Topbas M. (2009). Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med*. 16(6):539-43.
- Güven S, Kart C, Guvendag Guven ES, Cetin EC, Mentese A. (2015). Is the measurement of serum ischemia-modified albumin the best test to diagnose ovarian torsion? *Gynecol Obstet Invest*. 79(4):269-75.
- Güldoğan CE, Kılıç MÖ, Balamir İ, Tez M, Turhan T. (2017). Correlation between ischemia-modified albumin and Ranson score in acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 23(6):472-476.
- Güneş A.M. (2010). Çocukluk Çağında Monositoz Sendromları. Erişim adresi: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/332/cocukluk-caginda-monositoz-sendromlari-adalet-meral-gunes.pdf> (Erişim tarihi: 10 OCAK 2020).
- Güney C, Coskun A. (2019). Can Fetuin-A, CRP, and WBC Levels Be Predictive Values in the Diagnosis of Acute Appendicitis in Children with Abdominal Pain? *Healthcare (Basel)*. 7(4):110.
- Hacımustafaoğlu M. (2017). Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 11(1):53-55.

- Haghi AR, Pourmohammad P, Rabiee MAS. (2019). Accuracy of Mean Platelet Volume (MPV) and Red Cell Distribution Width (RDW) for the Diagnosis of Acute Appendicitis: Evaluation of Possible New Biomarkers. *Adv J Emerg Med.* Aug 20;4(2):e20.
- Håkansson KEJ, Rasmussen LJH, Godtfredsen NS, Tupper OD, Eugen-Olsen J, Kallemose T, Andersen O, Ulrik CS. (2019). The biomarkers suPAR and blood eosinophils are associated with hospital readmissions and mortality in asthma- a retrospective cohort study. *Respir Res.* 20(1):258.
- Håkansson KEJ, Ulrik CS, Godtfredsen NS, Kallemose T, Andersen O, Eugen-Olsen J, Marsaa K, Rasmussen LJH. (2020). High suPAR and Low Blood Eosinophil Count are Risk Factors for Hospital Readmission and Mortality in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 15:733-743.
- Hakkoymaz H, Nazik S, Seyithanoğlu M, Güler Ö, Şahin AR, Cengiz E, Yazar FM. (2019). The value of ischemia-modified albumin and oxidative stress markers in the diagnosis of acute appendicitis in adults. *Am J Emerg Med.* 37(11):2097-2101.
- Hall NJ, Kapadia MZ, Eaton S, Chan WW, Nickel C, Pierro A, Offringa M. (2015). Outcome reporting in randomised controlled trials and meta-analyses of appendicitis treatments in children: a systematic review. *Trials.* 16:275.
- Hamie L, Daoud G, Nemer G, Nammour T, El Chediak A, Uthman IW, Kibbi AG, Eid A, Kurban M. (2018). SuPAR, an emerging biomarker in kidney and inflammatory diseases. *Postgrad Med J,* 94(1115):517-524.
- Hamill JK, Hill AG. (2016). A history of the treatment of appendicitis in children: lessons learned. *ANZ J Surg.* 86(10):762-767.
- Hamill JK, Liley A, Hill AG. (2014). Historical aspects of appendicitis in children. *ANZ J Surg.* 84(5):307-10.
- Hao TK, Chung NT, Huy HQ, Linh NTM, Xuan NT. (2020). Combining Ultrasound with a Pediatric Appendicitis Score to Distinguish Complicated from

- Uncomplicated Appendicitis in a Pediatric Population. *Acta Inform Med.* 28(2):114-118.
- Hayes R. (2004). Abdominal pain: general imaging strategies. *Eur Radiol.* 14(suppl 4):L123-137.
- Hensel M, Grädel L, Kutz A, Haubitz S, Huber A, Mueller B, Schuetz P, Hügler T. (2017). Peripheral monocytosis as a predictive factor for adverse outcome in the emergency department: Survey based on a register study. *Medicine (Baltimore).* 96(28):e7404.
- Herd ME, Cross PA, Dutt S. (1992). Histological audit of acute appendicitis. *J Clin Pathol.* 45(5):456-8.
- Himlin DL, Montgomery E, Torbenson M. (2011). Non-neoplastic and neoplastic disorders of the appendix. In: Christine Iacobuzio-Donahue and Elizabeth Montgomery. *Gastrointestinal and Liver Pathology 2<sup>th</sup> Edition.* Chapter 8, 257-296.
- Himmelfarb J, McMonagle E. (2001). Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. *Kidney Int.* 60(1):358-63.
- Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, Janjua A, Babores M. (2010). Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 15(1):165-7.
- Horwitz JR, Gursoy M, Jaksic T, Lally KP. (1997). Importance of diarrhea as a presenting symptom of appendicitis in very young children. *Am J Surg.* 173(2):80-2.
- Huang L, Yin Y, Yang L, Wang C, Li Y, Zhou Z. (2017). Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 171(5):426-434.
- İlhan M, İlhan G, Gök AF, Bademler S, Verit Atmaca F, Ertekin C. (2016). Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and

red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 29(9):1476-80

Im GY, Modayil RJ, Lin CT, Geier SJ, Katz DS, Feuerman M, Grendell JH. (2011). The appendix may protect against *Clostridium difficile* recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 9(12):1072-7.

Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. (2012). Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg.* 97(4):299-304.

Jancelewicz T, Kim G, Miniati D. (2008). Neonatal appendicitis: a new look at an old zebra. *J Pediatr Surg.* 43(10):e1-5.

Je BK, Kim SB, Lee SH, Lee KY, Cha SH. (2019). Diagnostic value of maximal-outer-diameter and maximal-mural-thickness in use of ultrasound for acute appendicitis in children. *World J Gastroenterol.* Jun 21;15(23):2900-3.

Johnson AK, Filippi CG, Andrews T, Higgins T, Tam J, Keating D, Ashikaga T, Braff SP, Gallant J. (2012). Ultrafast 3-T MRI in the evaluation of children with acute lower abdominal pain for the detection of appendicitis. *AJR Am J Roentgenol.* 198(6):1424-30.

Judge T, Lichtenstein GR. (2001). Is the appendix a vestigial organ? Its role in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 121(3):730-2.

Kadıoğlu H, Kaptanoğlu L. (2012). İskemik modifiye albüminin acil cerrahide kullanımı. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* 23(2):106-109.

Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, Kafetzis DD, Androulakakis E. (2005). Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 24(7):484-7.

Kaiser S, Finnbogason T, Jorulf HK, Söderman E, Frenckner B. (2004). Suspected appendicitis in children: diagnosis with contrast-enhanced versus nonenhanced Helical CT. *Radiology.* 231(2):427-33.

- Kaiser M, Schroeckenfuchs M, Castellani C, Warncke G, Till H, Singer G. (2018). The diagnostic value of hepcidin to predict the presence and severity of appendicitis in children. *J Surg Res.* 222:102-107.
- Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. (1994). Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 76(6):418.
- Karabulut R, Sonmez K, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Ozen IO, Demirtola A, Basaklar AC, Kale N. (2011). Negative appendectomy experience in children. *Irish journal of medical science*, 180(1):55-58.
- Karaman A, Cavuşoğlu YH, Karaman I, Cakmak O. (2003). Seven cases of neonatal appendicitis with a review of the English language literature of the last century. *Pediatr Surg Int*, 19(11):707-9.
- Karatas Gurgun A, Kaban I, Aka N, Mentese A, Aker F, Uras AR. (2017). The Role of Ischemia Modified Albumin and D-dimer as Early or Late Biochemical Markers in Ovarian Torsion. *J Obstet Gynaecol Res.* 43(5):895-901.
- Käser SA, Fankhauser G, Willi N, Maurer CA. (2010). C-reactive protein is superior to bilirubin for anticipation of perforation in acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol.* 45(7-8):885-92.
- Käser SA, Furler R, Evequoz DC, Maurer CA. (2013). Hyponatremia is a specific marker of perforation in sigmoid diverticulitis or appendicitis in patients older than 50 years. *Gastroenterol Res Pract.* 2013:462891.
- Kassirer JP, Schwartz WB. (1996). The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid. Factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. *Am J Med.* 40(1):10-8.
- Kaya M, Boleken ME, Kanmaz T, Erel O, Yucesan S. (2006) Total antioxidant capacity in children with acute appendicitis. *Eur J Pediatr Surg.* 16(1):34-8.
- Kharbanda AB, Taylor GA, Fishman SJ, Bachur RG. (2005). A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. *Pediatrics*, 116(3):709-16.

- Kharbanda AB, Dudley NC, Bajaj L, Stevenson MD, Macias CG, Mittal MK, Bachur RG, Bennett JE, Sinclair K, Huang C, Dayan PS; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. (2012). Validation and refinement of a prediction rule to identify children at low risk for acute appendicitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(8):738-744.
- Kharbanda AB, Christensen EW, Dudley NC, Bajaj L, Stevenson MD, Macias CG, Mittal MK, Bachur RG, Bennett JE, Sinclair K, McMichael B, Dayan PS; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. (2018). Economic analysis of diagnostic imaging in pediatric patients with suspected appendicitis. *Academic Emergency Medicine*, 25(7):785-794.
- Kilic SS, Yigit M. (2017). Plasma total bilirubin levels in children with appendicitis admitted to the emergency. *Medicine*, 6(3):483-5.
- Kılıç MÖ, Güldoğan CE, Balamir İ, Tez M. (2017). Ischemia-modified albumin as a predictor of the severity of acute appendicitis. *Am J Emerg Med*. 35(1):92-95.
- Kılıc TY, Yesilaras M, Karaali C, Atilla ÖD, Sezik S. (2015). Diagnostic Value of Mean Platelet Volume in Acute Appendicitis. *J Clin Anal Med*. 2016;7:368–370.
- Kılıç MÖ, Güldoğan CE, Balamir İ, Tez M. (2017). Ischemia-modified albumin as a predictor of the severity of acute appendicitis. *Am J Emerg Med*, 35(1):92-95.
- Killinger B, Labrie V. (2019). The Appendix in Parkinson's Disease: From Vestigial Remnant to Vital Organ? *J Parkinsons Dis*, 9(s2):S345-S358.
- Kim MK, Strait RT, Sato TT, Hennes HM. (2002). A randomized clinical trial of analgesia in children with acute abdominal pain. *Acad Emerg Med*, 9(4):281-7.

- Kim YH, Woo SH, Lee WJ, Seol SH, Kim DH, Lee JY, Choi SP. (2017). High white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate are associated with perforated appendicitis in children. *Pediatric Emergency Medicine Journal*, 4(2):51-57.
- Kim JR, Suh CH, Yoon HM, Jung AY, Lee JS, Kim JH, Lee JY, Cho YA. (2018). Performance of MRI for suspected appendicitis in pediatric patients and negative appendectomy rate: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 47(3):767-778.
- Klig JE. (2006). Issues of computerized tomography scans in children and implications for emergency care. *Curr Opin Pediatr*, 18(3):231-3.
- Koberlein GC, Trout AT, Rigsby CK, Iyer RS, Alazraki AL, Anupindi SA, Bardo DME, Brown BP, Chan SS, Chandra T, Dillman JR, Dorfman SR, Falcone RA Jr, Garber MD, Joseph MM, Nguyen JC, Safdar NM, Karmazyn B. (2019). ACR Appropriateness Criteria® Suspected Appendicitis-Child. *Journal of the American College of Radiology*, 16(5):S252 S263.
- Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, Yagmur E, Zimmermann H, Trautwein C, Tacke F. (2011). Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care*, 15(1):R63.
- Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, Larsen K. (2007). Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*, 11(2):R38.
- Kolber W, Kuśnierz-Cabala B, Maraj M, Kielar M, Mazur P, Maziarz B, Dumnicka P. (2018). Neutrophil to lymphocyte ratio at the early phase of acute pancreatitis correlates with serum urokinase-type plasminogen activator

receptor and interleukin 6 and predicts organ failure. *Folia Med Cracov.* 58(4):57-74.

Kolho KL, Valtonen E, Rintamäki H, Savilahti E. (2012). Soluble urokinase plasminogen activator receptor suPAR as a marker for inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 47(8-9):951-5.

Koltuksuz U, Uz E, Ozen S, Aydinç M, Karaman A, Akyol O. (2000). Plasma superoxide dismutase activity and malondialdehyde level correlate with the extent of acute appendicitis. *Pediatr Surg Int.* 16(8):559-61.

Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. (2016). The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol,* 186(1):1-9.

Koolwijk P, Sidenius N, Peters E, Sier CF, Hanemaaijer R, Blasi F, van Hinsbergh VW. (2001). Proteolysis of the urokinase-type plasminogen activator receptor by metalloproteinase-12: implication for angiogenesis in fibrin matrices. *Blood.* May 15;97(10):3123.

Kosecik M, Dervisoglu P, Koroglu M, Isguven P, Elmas B, Demiray T, Altindis M. (2017). Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an inflammatory biomarker in obese children. *Int J Cardiol.* 228:158-161.

Kouame DB, Garrigue MA, Lardy H, Machet MC, Giraudeau B, Robert M. (2005). Is procalcitonin able to help in pediatric appendicitis diagnosis? *Ann Chir.,* 130(3):169-74.

Köksal H, Kurban S, Doğru O. (2015). Total oxidant status, total antioxidant status, and paraoxonase activity in acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 21(2):139-42.

Köylüoğlu G, Arpacık M, Arıcı S, Ceran C, Kıvanç F. (2002). Akut Apandisit Tanısında İnflamatuvar Belirteçlerin Yeri. *Pediatric Cerrahi Dergisi,* 16:33-37.



- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. (2018). Oral Cavities and Gastrointestinal Tract. In: Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> Edition. Chapter 15, 583-636.
- Kuyun L, Kurchenko I, Bisyuk Y. (2017). Immunohistochemical Analysis Of Appendix Cell Wall Infiltrate In Acute Phlegmonous Appendicitis. Georgian Med News. (270):15-20.
- Küçükceran K, Ergin M, Kılınç İ, Karabrahimoğlu A, Çolak T, Tuncar A, Dündar ZD, Koçak S, Girişgin AS, Gül M, Cander B. (2018). The role of soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) as an indicator of the severity of acute pancreatitis. Turk J Med Sci, 48(6):1175-1181.
- Kwan KY, Nager AL. (2010). Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. Am J Emerg Med. 28(9):1009-15.
- Kwok MY, Kim MK, Gorelick MH. (2004). Evidence-based approach to the diagnosis of appendicitis in children. Pediatric emergency care, 20(10):690-698.
- Lavoignet CE, Le Borgne P, Chabrier S, Bidoire J, Slimani H, Chevrolet-Lavoignet J, Lefebvre F, Jebri R, Sengler L, Bilbault P; and the CREMS network. (2019). White blood cell count and eosinopenia as valuable tools for the diagnosis of bacterial infections in the ED. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 38(8):1523-1532.
- Le Quesne LP, Horsey PJ (1961). Discussion on fluid and electrolyte problems in abdominal emergencies. Proc R Soc Med. 54(4):269-74.
- Lee JH, Park YS, Choi JS. (2010). The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data. J Epidemiol. 20(2):97-105.
- Lee SL, Islam S, Cassidy LD, Abdullah F, Arca MJ; American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee. (2010). Antibiotics and appendicitis in the pediatric population: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. J Pediatr Surg, 45(11):2181-5.

- Leung B, Madhuripan N, Bittner K, Rastegar V, Banever G, Tashjian D, Moriarty K, Polansky S, Tirabassi M. (2019). Clinical outcomes following identification of tip appendicitis on ultrasonography and CT scan. *J Pediatr Surg*, 54(1):108-111.
- Li HM, Yeh LR, Huang YK, Hsieh MY, Yu KH, Kuo CF. (2018). Familial Risk of Appendicitis: A Nationwide Population Study. *The Journal of pediatrics*, 203:330-335.
- Lindestam U, Almström M, Jacks J, Malmquist P, Lönnqvist PA, Jensen BL, Carlström M, Krmar RT, Svensson JF, Norberg Å, Fläring U. (2020). Low Plasma Sodium Concentration Predicts Perforated Acute Appendicitis in Children: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *Eur J Pediatr Surg*. 30(4):350-356.
- Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. (2006). Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol*. 108(3):410-1.
- López JJ, Deans KJ, Minneci PC. (2017). Nonoperative management of appendicitis in children. *Curr Opin Pediatr*. 29(3):358-362.
- Lou Y, Wang M, Mao W. (2012). Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B. *PLoS One*. 7(5):e37644.
- Low ZX, Bonney GK, So JBY, Loh DL, Ng JJ. (2019). Laparoscopic versus open appendectomy in pediatric patients with complicated appendicitis: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 33(12):4066-4077.
- Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI. (2020). Alimentary Tract In: Stevens & Lowe's Human Human Histology, 5<sup>th</sup> Edition. Chapter 11, p.177-208.
- Lu Y, Friedlander S, Lee SL. (2016). Negative Appendectomy: Clinical and Economic Implications. *Am Surg*. 82(10):1018-1022.
- Lynch DT, Hall J, Foucar K. (2018). How I investigate monocytosis. *Int J Lab Hematol*. 40(2):107-114.

- Macco S, Vrouenraets BC, de Castro SM. (2016). Evaluation of scoring systems in predicting acute appendicitis in children. *Surgery*, 160(6):1599-1604.
- Mällinen J, Vaarala S, Mäkinen M, Lietzén E, Grönroos J, Ohtonen P, Rautio T, Salminen P. (2019). Appendicolith appendicitis is clinically complicated acute appendicitis-is it histopathologically different from uncomplicated acute appendicitis. *Int J Colorectal Dis*. 34(8):1393-1400.
- Margenthaler JA, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Henderson WG, Daley J, Khuri SF. (2003). Risk factors for adverse outcomes after the surgical treatment of appendicitis in adults. *Ann Surg*. 238(1):59-66.
- Marzuillo P, Germani C, Krauss BS, Barbi E. (2015). Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner. *World journal of clinical pediatrics*, 4(2):19.
- Massad M, Srouji M, Awdeh A, Slim M, Tamer M, Tabbara M. (1986). Neonatal appendicitis: case report and a revised review of the English literature. *Z Kinderchir*, 41(4):241-3.
- Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, Asgharzadeh M, Kafil HS. (2017). Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. *Biomed Pharmacother*. 96:936-943.
- Menten R, Lebecque P, Saint-Martin C, Clapuyt P. (2005). Outer diameter of the vermiform appendix: not a valid sonographic criterion for acute appendicitis in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Roentgenology*, 184(6):1901-1903.
- Merino CA, Martínez FT, Cardemil F, Rodríguez JR. (2012). Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *J Crit Care*. 27(4):394-9.
- Mervak BM, Wilson SB, Handly BD, Altun E, Burke LM. (2019). MRI of acute appendicitis. *J Magn Reson Imaging*. 50(5):1367-1376

- Minderjahn MI, Schädlich D, Radtke J, Rothe K, Reismann M. (2018). Phlegmonous appendicitis in children is characterized by eosinophilia in white blood cell counts. *World J Pediatr.* 14(5):504-509.
- Minnecci PC, Sulkowski JP, Nacion KM, Mahida JB, Cooper JN, Moss RL, Deans KJ. (2014). Feasibility of a nonoperative management strategy for uncomplicated acute appendicitis in children. *J Am Coll Surg.* 219(2):272-9.
- Mittal MK, Dayan PS, Macias CG, Bachur RG, Bennett J, Dudley NC, Bajaj L, Sinclair K, Stevenson MD, Kharbanda AB; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. (2013). Performance of ultrasound in the diagnosis of appendicitis in children in a multicenter cohort. *Acad Emerg Med.* 20(7):697-702.
- Mittal MK. (2019). Appendicitis: Role of MRI. *Pediatr Emerg Care.* 35(1):63-66.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 43(2):109-42.
- Monsalve S, Ellwanger A, Montedonico S. (2017). White blood cell count and C-reactive protein together remain useful for diagnosis and staging of acute appendicitis in children. *S Afr Med J.* 107(9):773-776.
- Moore MM, Kulaylat AN, Brian JM, Khaku A, Hulse MA, Engbrecht BW, Methratta ST, Boal DK. (2015). Alternative diagnoses at paediatric appendicitis MRI. *Clin Radiol.* 70(8):881-9.
- Moore MM, Kulaylat AN, Hollenbeak CS, Engbrecht BW, Dillman JR, Methratta ST. (2016). Magnetic resonance imaging in pediatric appendicitis: a systematic review. *Pediatr Radiol.* 46(6):928-39.
- Motie MR, Soleimani A, Soltani A, Hashemy SI. (2018). Serum Procalcitonin and Lactoferrin in Detection of Acute Appendicitis; a Diagnostic Accuracy Study. *Emerg (Tehran).* 6(1):e51.
- Mousavi SM, Paydar S, Tahmasebi S, Ghahramani L. (2014). The Effects of Intravenous Acetaminophen on Pain and Clinical Findings of Patients with

Acute Appendicitis; A Randomized Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma*, 2(1):22-6.

Mushtaq R, Desoky SM, Morello F, Gilbertson-Dahdal D, Gopalakrishnan G, Leetch A, Vedantham S, Kalb B, Martin DR, Udayasankar UK. (2019). First-Line Diagnostic Evaluation with MRI of Children Suspected of Having Acute Appendicitis. *Radiology*. 291(1):170-177.

Mustjoki S, Sidenius N, Sier CF, Blasi F, Elonen E, Alitalo R, Vaheri A. (2000). Soluble urokinase receptor levels correlate with number of circulating tumor cells in acute myeloid leukemia and decrease rapidly during chemotherapy. *Cancer Res*. 60(24):7126-32.

Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. (2001). Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(1):396-404.

Naime ACA, Ganaes JOF, Lopes-Pires ME. (2018). Sepsis: The Involvement of Platelets and the Current Treatments. *Curr Mol Pharmacol*. 11(4):261-269.

Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. (2007). Hyponatremia in community-acquired pneumonia. *Am J Nephrol*. 27(2):184-90.

Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. (2000). Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care*, 16(3):160-2.

Narci H, Turk E, Karagulle E, Togan T, Karabulut K. (2013). The role of red cell distribution width in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study. *World J Emerg Surg*. 8(1):46.

Nazik S, Avci V, Küskü Kiraz Z. (2017). Ischemia-modified albumin and other inflammatory markers in the diagnosis of appendicitis in children. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 23(4):317-321.

Nitta N, Takahashi M, Furukawa A, Murata K, Mori M, Fukushima M. (2005). MR imaging of the normal appendix and acute appendicitis. *J Magn Reson Imaging*. 21(2):156-65.

- Noh H, Chang SJ, Han A. (2012). The diagnostic values of preoperative laboratory markers in children with complicated appendicitis. *J Korean Surg Soc.* 83(4):237-41.
- Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. (2011). The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC medicine*, 9(1):139.
- Oikonomopoulou N, Míguez-Navarro C, Rivas-García A, García Gamiz M, López-López R, Oliver-Sáez P, Riaño-Méndez B, Farfan-Orte T, Lobato-Salinas Z, Rúbies-Olives J, Llena-Isla P, Lancho-Monreal EM; PROADM-DOLOR ABDOMINAL of the research net of the Spanish. Society of Pediatric Emergencies (RISEUP-SPERG). (2019). Assessment of proadrenomedullin as diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med.* 37(7):1289-1294.
- Okamoto T, Sano K, Ogasahara K. (2006). Receiver-operating characteristic analysis of leukocyte counts and serum C-reactive protein levels in children with advanced appendicitis. *Surg Today.* 36(6):515-8.
- Oldmeadow C, Wood I, Mengersen K, Visscher PM, Martin NG, Duffy DL. (2008). Investigation of the relationship between smoking and appendicitis in Australian twins. *Ann Epidemiol.* 18(8):631-6.
- Omling E, Salö M, Saluja S, Bergbrant S, Olsson L, Persson A, Björk J, Hagander L. (2019). Nationwide study of appendicitis in children. *Br J Surg.* 106(12):1623-1631.
- Oncel M, Degirmenci B, Demirhan N, Hakyemez B, Altuntas YE, Aydinli M. (2003). Is the use of plain abdominal radiographs (PAR) a necessity for all patients with suspected acute appendicitis in emergency services? *Curr Surg.* 60(3):296-300.
- Orlova E, Yeh A, Shi M, Firek B, Ranganathan S; 23andMe Research Team, Whitcomb DC, Finegold DN, Ferrell RE, Barmada MM, Marazita ML, Hinds DA, Shaffer JR, Morowitz MJ. (2019). Genetic association and

differential expression of PITX2 with acute appendicitis. *Human genetics*, 138(1):37-47.

Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. (2004). Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis*. 36(1):14-9.

Ostrowski SR, Plomgaard P, Fischer CP, Steensberg AS, Møller K, Høyer-Hansen G, Pedersen BK, Ullum H. (2005). Interleukin-6 infusion during human endotoxaemia inhibits in vitro release of the urokinase receptor from peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol*. 61(2):197-206.

Oszajca K, Bieniasz M, Brown G, Swiatkowska M, Bartkowiak J, Szemraj J. (2008). Effect of oxidative stress on the expression of t-PA, u-PA, u-PAR, and PAI-1 in endothelial cells. *Biochem Cell Biol*. 86(6):477-86.

Ouattara D, Kipré YZ, Broalet E, Séri FG, Angaté HY, Bi N'Guessan GG, Kassanyou S. (2007). Classification of the terminal arterial vascularization of the appendix with a view to its use in reconstructive microsurgery. *Surg Radiol Anat*. 29(8):635-41.

Oyetunji TA, Ong'uti SK, Bolorunduro OB, Cornwell EE 3rd, Nwomeh BC. (2012). Pediatric negative appendectomy rate: trend, predictors, and differentials. *Journal of Surgical Research*, 173(1):16-20.

Oztan MO, Aksoy Gokmen A, Ozdemir T, Müderris T, Kaya S, Koyluoglu G. (2019). Pentraxin-3: A strong novel biochemical marker for appendicitis in children. *Am J Emerg Med*. 37(10):1912-1916.

Oztan MO, Aksoy Gokmen A, Arslan FD, Cakir E, Sayan A, Abay E, Kaya S, Koyluoglu G. (2020). Diagnostic Value of Serum Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Children With Acute Appendicitis. *Pediatr Emerg Care*. 36(7):332-337.

Ozyazici S, Karateke F, Turan U, Kuvvetli A, Kilavuz H, Karakaya B, Ozaltun P, Alısık M, Erel O. (2016). A Novel Oxidative Stress Mediator in Acute

Appendicitis: Thiol/Disulphide Homeostasis. Mediators Inflamm. 2016;6761050.

Paksu Ş. (2017). Akut Karın Ağrısına Yaklaşım. Yurdakök Pediatri. Editör: Yurdakök M. Güneş Tıp Kitabevleri 1.Baskı, Kısım 5, 613-627.

Palabıyık F, Kayhan A, Cimilli T, Toksoy N, Bayramoğlu S, Aksoy S. (2015). Çocuk Apandisitlerinde Direkt Batın Grafisi ile Ultrason Bulgularının Karşılaştırılması. Marmara Med J. 21(3):203-209.

Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, Demestiha T, Iakovidou N, Xanthos T. (2009). Ischaemia modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes. Resuscitation, 80(3):306-10.

Park NH, Oh HE, Park HJ, Park JY. (2011). Ultrasonography of normal and abnormal appendix in children. World J Radiol. 3(4):85-91.

Pham XD, Sullins VF, Kim DY, Range B, Kaji AH, de Virgilio CM, Lee SL. (2016). Factors predictive of complicated appendicitis in children. J Surg Res. 206(1):62-66.

Pogorelić Z, Rak S, Mrklić I, Jurić I. (2015). Prospective validation of Alvarado score and Pediatric Appendicitis Score for the diagnosis of acute appendicitis in children. Pediatric emergency care, 31(3):164-168.

Pogorzelska K, Krętońska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Żukowska M. (2020). Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition- a systematic review. Adv Med Sci. 65(2):310-315.

van der Poll T, Levi M, Büller HR, van Deventer SJ, de Boer JP, Hack CE, ten Cate JW. (1991). Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. J Exp Med, 174(3):729-32.

Ponsky TA, Huang ZJ, Kittle K, Eichelberger MR, Gilbert JC, Brody F, Newman KD. (2004). Hospital-and patient-level characteristics and the risk of appendiceal rupture and negative appendectomy in children. Jama, 292(16):1977-1982.



- Prasetya D, Rochadi, Gunadi. (2019). Accuracy of neutrophil lymphocyte ratio for diagnosis of acute appendicitis in children: A diagnostic study. *Ann Med Surg (Lond)*. 48:35-38.
- Previdi T. (2005). *Jacopo Berengario da Carpi*, Carpi: Nuovagrafica.
- Raines A, Garwe T, Wicks R, Palmer M, Wood F, Adeseye A, Tuggle D. (2013). Pediatric appendicitis: the prevalence of systemic inflammatory response syndrome upon presentation and its association with clinical outcomes. *J Pediatr Surg*. 48(12):2442-5.
- Randal BR, Barbas AS, Bush EL, Lin SS, Parker W. (2007) Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *J. Theor. Biol*. 249:826–31.
- Rao PM, Rhea JT, Rao JA, Conn AK. (1999). Plain abdominal radiography in clinically suspected appendicitis: diagnostic yield, resource use, and comparison with CT. *Am J Emerg Med*. 17(4):325-8.
- Rautava L, Rautava P, Sipilä J, Kytö V. (2018). Occurrence and Treatment of Pediatric Appendicitis in Finland 2004-2014. *J Surg Res*. 232:33-38.
- Rawolle T, Reismann M, Minderjahn MI, Bassir C, Hauptmann K, Rothe K, Reismann J. (2019). Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis. *Br J Radiol*. 92(1099):20190102.
- Reddy SV, Suchitra MM, Pradeep V, Alok S, Suresh V, Bitla AR, Srinivasa Rao PV. (2015). Ischemia-modified albumin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 38(8):885-90.
- Reddy VS, Pasupuleti P, Srinivasa Rao PV, Garg R, Haribabu A. (2014). Ischemia-modified albumin in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 25(3):e42-3.
- Reddy VS, Sethi S, Agrawal P, Gupta N, Garg R. (2015). Ischemia modified albumin (IMA) and albumin adjusted-IMA (AAIMA) as biomarkers for diabetic retinopathy. *Nepal J Ophthalmol*. 7(14):117-23.

- Reismann J, Schädlich D, Minderjahn MI, Rothe K, Reismann M. (2019). Eosinophilia in pediatric uncomplicated appendicitis is a time stable pattern. *Pediatr Surg Int.* 35(3):335-340.
- Rentea RM, Peter SDS. (2017). Pediatric appendicitis. *Surgical Clinics*, 97(1):93-112.
- Reynolds JC. (2017). The Netter Collection of Medical Illustrations: Digestive System: Part II- Lower Digestive Tract, 2th Edition. In: James C. Reynolds MD, Peter J. Ward PhD, Suzanne Rose MD, MEd and Missale Solomon MD. Elsevier Health Sciences. Section 3, 115-210.
- Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, Lundgren J, Sabin CA, Phillips AN, Nordestgaard BG, Afzal S. (2020). Plasma Albumin and Incident Cardiovascular Disease: Results From the CGPS and an Updated Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 40(2):473-482.
- Rothenberg ME. (1998). Eosinophilia. *N Engl J Med.* 338(22):1592-600.
- Rothrock SG, Pagane J. (2000). Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Annals of emergency medicine*, 36(1):39-51.
- Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. (1991). Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med*,20(1):45-50.
- Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Gaze D, Collinson P, Carlos Kaski J. (2004). Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol*, 97(2):297-301.
- Rubér M, Berg A, Ekerfelt C, Olaison G, Andersson RE. (2006). Different cytokine profiles in patients with a history of gangrenous or phlegmonous appendicitis. *Clin Exp Immunol.* 143(1):117-24.

- Rubér M, Andersson M, Petersson BF, Olaison G, Andersson RE, Ekerfelt C. (2010). Systemic Th17-like cytokine pattern in gangrenous appendicitis but not in phlegmonous appendicitis. *Surgery*. 147(3):366-72.
- Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Tröbs RB. (2006). Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg*, 6(1):15.
- Sadaka F, O'Brien J, Prakash S. (2013). Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *J Intensive Care Med*. 28(5):307-13.
- Sadr Azodi O, Lindström D, Adami J, Bellocco R, Linder S, Wladis A. (2008). Impact of body mass index and tobacco smoking on outcome after open appendectomy. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery*, 95(6), 751-757.
- Sahin A, Turkoglu S, Tunc N, Duzenci D, Solmaz OA, Bahcecioglu IH, Yalniz M. (2018). Is ischemia-modified albumin a reliable tool for the assessment of acute pancreatitis? *Ther Clin Risk Manag*. 14:627-635.
- Sakellaris G, Tilemis S, Charissis G. (2005). Acute appendicitis in preschool-age children. *Eur J Pediatr*, 164(2):80-3.
- Salö M, Ohlsson B, Arnbjörnsson E, Stenström P. (2015). Appendicitis in children from a gender perspective. *Pediatr Surg Int*. 31(9):845-53.
- Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. (2015). Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 52(2):86-105.
- Samuel M. (2002). Pediatric appendicitis score. *Journal of pediatric surgery*, 37(6): 877-881.
- Sánchez-Alcoholado L, Fernández-García JC, Gutiérrez-Repiso C, Bernal-López MR, Ocaña-Wilhelmi L, García-Fuentes E, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. (2020). Incidental Prophylactic Appendectomy Is Associated with a Profound Microbial Dysbiosis in the Long-Term. *Microorganisms*. 8(4):609.

- Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B. (2009). Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *Am J Surg.* 198(2):193-8.
- Sand M, Trullen XV, Bechara FG, Pala XF, Sand D, Landgrafe G, Mann B. (2009). A prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonin in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res.* 43(3):291-7.
- Sanders NL, Bollinger RR, Lee R, Thomas S, Parker W. (2013). Appendectomy and *Clostridium difficile* colitis: relationships revealed by clinical observations and immunology. *World J Gastroenterol.* 19(34):5607-14.
- Sankaran-Walters S, Macal M, Grishina I, Nagy L, Goulart L, Coolidge K, Li J, Fenton A, Williams T, Miller MK, Flamm J, Prindiville T, George M, Dandekar S. (2013). Sex differences matter in the gut: effect on mucosal immune activation and inflammation. *Biol Sex Differ.* 4(1):10.
- Sarac F, Yeniocak S, Erbin A, Yucetas E, Altundal K, Ucpinar B, Saygili A, Koldas M. (2019). Ischemia Modified Albumin and D-dimer in the Diagnosis of Testicular Torsion: An Experimental Model. *Urol J.* 16(6):567-571.
- Sarac F, Yeniocak S, Buyukbese Sarsu S, Sahin K, Yucetas E, Koldas M, Katipoglu B. (2019). The diagnostic value of ischaemia-modified albumin in acute abdominal pain. *J Paediatr Child Health.* 55(10):1247-1250.
- Sarioğlu A, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. (1997). Appendiceal perforation: a potentially lethal initial mode of presentation of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg,* 32(1):123-4.
- Sarkar A, Saha A, Roy S, Pathak S, Mandal S. (2015). A glimpse towards the vestigiality and fate of human vermiform appendix-a histomorphometric study. *J Clin Diagn Res,* 9(2):AC11-5.
- Sato Y, Fukudo S. (2015). Gastrointestinal symptoms and disorders in patients with eating disorders. *Clin J Gastroenterol.* 8(5):255-63.
- Sayed AO, Zeidan NS, Fahmy DM, Ibrahim HA. (2017). Diagnostic reliability of pediatric appendicitis score, ultrasound and low-dose computed tomography

- scan in children with suspected acute appendicitis. *Ther Clin Risk Manag.*, 13:847-854.
- Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. (2011). Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*, 49(2):177-84.
- Schneider C, Kharbanda A, Bachur R. (2007). Evaluating appendicitis scoring systems using a prospective pediatric cohort. *Ann Emerg Med*. 49(6):778-84, 784.e1.
- Schuh S, Chan K, Langer JC, Kulik D, Preto-Zamperlini M, Aswad NA, Man C, Mohanta A, Stephens D, Doria AS. (2015). Properties of serial ultrasound clinical diagnostic pathway in suspected appendicitis and related computed tomography use. *Academic Emergency Medicine*, 22(4):406-414.
- Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. (2000). Appendix and cecum. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am*. 80(1):295-318.
- Schwartz KL, Gilad E, Sigalet D, Yu W, Wong AL. (2011). Neonatal acute appendicitis: a proposed algorithm for timely diagnosis. *J Pediatr Surg*, 46(11):2060-4.
- Secco IL, Costa T, Moraes ELL, Freire MHS, Danski MTR, Cavalcante RPGV. (2017). Neonatal appendicitis: a survival case study. *Rev Bras Enferm*, 70(6):1296-1300.
- Sengul S, Guler Y, Calis H, Karabulut Z. (2020). The Role of Serum Laboratory Biomarkers for Complicated and Uncomplicated Appendicitis in Adolescents. *J Coll Physicians Surg Pak*. 30(4):420-424.
- Sepas HN, Negahi A, Mousavie SH, Nasiri M. (2019). Evaluation of the Potential Association of Platelet Levels, Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width with Acute Appendicitis. *Open Access Maced J Med Sci*. 7(14):2271-2276.
- Serradilla J, Bueno A, De la Torre C, Domínguez E, Sánchez A, Nava B, Álvarez M, López Santamaría M, Martínez L. (2018). Factores predictivos de absceso

intraabdominal post-apendicectomía gangrenada. Un estudio caso-control. [Predictive factors of gangrenous post-appendectomy intra-abdominal abscess. A case-control study]. *Cir Pediatr.* 31(1):25-28. Spanish.

Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. (2016). A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today.* 46(1):84-89.

Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. (2014). Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med,* 15(7):859-71.

Shorter NA, Thompson MD, Mooney DP, Modlin JF. (1998). Surgical aspects of an outbreak of *Yersinia enterocolitis*. *Pediatr Surg Int,* 13(1):2-5.

Siddique K, Baruah P, Bhandari S, Mirza S, Harinath G. (2011). Diagnostic accuracy of white cell count and C-reactive protein for assessing the severity of paediatric appendicitis. *JRSM Short Rep.* 2(7):59.

Simanovsky N, Hiller N. (2007). Importance of sonographic detection of enlarged abdominal lymph nodes in children. *J Ultrasound Med* 26:581–584.

Singh JP, Mariadason JG. (2013). Role of the faecolith in modern-day appendicitis. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England,* 95(1), 48-51.

Sirinoglu M, Soysal A, Karaaslan A, Kepenekli Kadayifci E, Cinel I, Koç A, Tokuç G, Yaman A, Haklar G, Şirikçi Ö, Turan S, Altınkanat Gelmez G, Söyletir G, Bakır M. (2016). The diagnostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor compared with C-reactive protein and procalcitonin in children with febrile neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol.* 33(3):200-8.

Sivit CJ, Siegel MJ, Applegate KE, Newman KD. (2001). When appendicitis is suspected in children. *Radiographics.* 21(1):247-62; questionnaire 288-94.

Smith GE. (1908). *The Anatomical Report. The Archaeological Survey of Nubia.* Cairo: National Printing Department, 1908. Cited November 25, 2019. Available from [https://digi.ub.uni-heidelberg.de/diglit/nubia\\_bulletin](https://digi.ub.uni-heidelberg.de/diglit/nubia_bulletin).

- Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. (2018). Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *American family physician*, 98(1),25-33.
- Solberg A, Holmdahl L, Falk P, Palmgren I, Ivarsson ML. (2008). A local imbalance between MMP and TIMP may have an implication on the severity and course of appendicitis. *Int J Colorectal Dis*, 23(6):611-618.
- Solberg A, Holmdahl L, Falk P, Willén R, Palmgren I, Ivarsson ML. (2009). Progress of tissue injury in appendicitis involves the serine proteases uPA and PAI-1. *Scand J Gastroenterol.*; 44(5):579-84.
- Solberg A, Holmdahl L, Falk P, Willén R, Palmgren I, Ivarsson ML. (2011). Tissue proteolysis in appendicitis with perforation. *J Surg Res*.169(2):194-201.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. (2010). Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*, 11(1):79-109.
- Son CS, Jang BK, Seo ST, Kim MS, Kim YN. (2012). A hybrid decision support model to discover informative knowledge in diagnosing acute appendicitis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 12:17.
- Song CW, Kang JW, Kim JY. (2018). Different Clinical Features and Lower Scores in Clinical Scoring Systems for Appendicitis in Preschool Children: Comparison with School Age Onset. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 21(1):51-58.
- Sox HC Jr, Liang MH. (1986). The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med*. 104(4):515-23.
- Srishewachart P, Narksut S. (2016). Incidence of Abnormal Preoperative Blood Testing and Postoperative Complication in Appendectomy Patients in Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*, 99(5):517-24.

- St Peter SD, Wester T. (2019). Appendicitis In: Holcomb GW, Murphy JP, St Peter SD. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery, 7<sup>th</sup> ed. Chapter 42, 664-678.
- St Peter SD, Aguayo P, Fraser JD, Keckler SJ, Sharp SW, Leys CM, Murphy JP, Snyder CL, Sharp RJ, Andrews WS, Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ. (2010). Initial laparoscopic appendectomy versus initial nonoperative management and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg*, 45(1):236-40.
- Stringer MD. (2017). Acute appendicitis. *J Paediatr Child Health*, 53(11):1071-1076.
- Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. (2011). Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol*. 118(2):45-51.
- Şahin H, Poyraz E. (2014). Akut koroner sendromlu hastalarda eritrosit dağılım aralığının (RDW) değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 15(2), 99-105.
- Şirinoğlu M, Soysal A, Karaaslan A, Kepenekli Kadayıfci E, Yalındağ-Öztürk N, Cinel İ, Yaman A, Haklar G, Şirikci Ö, Turan S, Altınkanat Gelmez G, Söyletir G, Bakır M. (2017). The diagnostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) compared to C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in children with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *J Infect Chemother*, 23(1):17-22.
- Takada T, Nishiwaki H, Yamamoto Y, Noguchi Y, Fukuma S, Yamazaki S, Fukuhara S. (2015). The role of digital rectal examination for diagnosis of acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(9), e0136996.
- Tanrikulu CS, Tanrikulu Y, Sabuncuoglu MZ, Karamercan MA, Akkapulu N, Coskun F. (2014). Mean platelet volume and red cell distribution width as a diagnostic marker in acute appendicitis. *Iran Red Crescent Med J*. 16(5):e10211.



- Taylor et al, 2019. Taylor GA, Wesson DE, Brandt ML. Acute appendicitis in children: Diagnostic imaging. In: Post T, ed. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate; 2019. www.uptodate.com. Accessed November 16, 2019.
- Tayyar AT, Kozalı S, Yetkin Yildirim G, Karakus R, Yuksel IT, Erel O, Neselioglu S, Eroglu M. (2019). Role of ischemia-modified albumin in the evaluation of oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 32(22):38.
- Teo AT, Lefter LP, Zarrouk AJ, Merrett ND. (2015). Institutional review of patients presenting with suspected appendicitis. *ANZ J Surg.* 85(6):420-4.
- Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. (2009). suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers*,(3):157-72.
- Toorenvliet B, Vellekoop A, Bakker R, Wiersma F, Mertens B, Merkus J, Breslau P, Hamming J. (2011). Clinical differentiation between acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. *Eur J Pediatr Surg,* 21(2):120-3.
- Torun E, Tanyeri B, Ünsal N, Demir A, Bayraktar S, Öktem F. (2013). İndirek hiperbilirubinemili yenidoğanlarda fototerapinin oksidatif stres üzerine etkisi. *Dicle Tıp Dergisi,* 40 (3):379-383.
- Trout AT, Sanchez R, Ladino-Torres MF. (2012). Reevaluating the sonographic criteria for acute appendicitis in children: a review of the literature and a retrospective analysis of 246 cases. *Acad Radiol.* 19(11):1382-94.
- Tsao KJ, St Peter SD, Valusek PA, Keckler SJ, Sharp S, Holcomb GW 3rd, Snyder CL, Ostlie DJ. (2007). Adhesive small bowel obstruction after appendectomy in children: comparison between the laparoscopic and open approach. *Journal of pediatric surgery,* 42(6):939-942.
- Tseng P, Berdahl C, Kearl YL, Behar S, Cooper J, Dollbaum R, Hardasmalani M, Hardiman K, Rose E, Santillanes G, Lam C, Claudius I. (2016). Does right lower quadrant abdominal ultrasound accurately identify perforation in pediatric acute appendicitis? *The Journal of emergency medicine,* 50(4), 638-642.

- Tsuji M, Puri P, Reen DJ. (1993). Characterisation of the local inflammatory response in appendicitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 16(1):43-8.
- Tunc T, Cekmez F, Yildirim S, Bulut O, Ince Z, Saldır M, Aydemir G, Yaman H, Coban A. (2014). Predictive value of soluble urokinase plasminogen activator receptor, soluble ST2, and IL-33 in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*, 75(6):788-92.
- Turan E, Sevinç B, Kurku H, Simsek G, Demirgöl R, Karahan Ö. (2017). The role of ischemia-modified albumin levels in the diagnosis of acute appendicitis. *Translational Surgery*, 2(3), 62.
- Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, Turan I, Eroglu O, Ucar U, Karaca Y, Turkmen S, Russell RM. (2008). The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res.* May 30;9:49.
- Turhan AN, Kapan S. (2009). Akut Apandisit. Editörler: Ertekin C, Güloğlu R, Korhan Taviloğlu. *Acil Cerrahi*. 1<sup>th</sup> Ed. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s. 299-316.
- Turner JR. (2015). *The Gastrointestinal Tract in: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9th edition, Elsevier, p.749-819.
- Türkyılmaz Z, Sönmez K, Konus O, Demirogullari B, Karabulut R, Can Basaklar A, Kale N. (2004). Diagnostic value of plain abdominal radiographs in acute appendicitis in children. *East Afr Med J.* 81(2):104-7.
- Ulusoy E, Çitlenbik H, Akgül F, Öztürk A, Şık N, Ulusoy O, Küme T, Yılmaz D, Duman M. (2020). Is Ischemia-Modified Albumin a Reliable Marker in Accurate Diagnosis of Appendicitis in Children? *World J Surg.* 44(4):1309-1315.
- Uyanık B, Kavalci C, Arslan ED, Yılmaz F, Aslan O, Dede S, Bakir F. (2012). Role of mean platelet volume in diagnosis of childhood acute appendicitis. *Emerg Med Int.* 2012:823095.

- Uygun M, Yilmaz S, Pekdemir M, Duman C, Gürbüz YS. (2011). The diagnostic value of ischemia-modified albumin in a rat model of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med.* 18(4):355-9.
- van Amstel P, Gorter RR, van der Lee JH, Cense HA, Bakx R, Heij HA. (2019). Ruling out Appendicitis in Children: Can We Use Clinical Prediction Rules?. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 23(10):2027-2048.
- Vitetta L, Chen J, Clarke S. (2019). The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clin Sci (Lond)*. 133(1):1-8.
- Volp AC, Alfenas Rde C, Costa NM, Minim VP, Stringueta PC, Bressan J. (2008). Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica [Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome].. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 52(3):537-49.
- Wang LT, Prentiss KA, Simon JZ, Doody DP, Ryan DP. (2007). The use of white blood cell count and left shift in the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care.* 23(2):69-76.
- Weidemann DK, Abraham AG, Roem JL, Furth SL, Warady BA. (2020). Plasma Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) and CKD Progression in Children. *Am J Kidney Dis.* 76(2):194-202.
- Weiss G, Goodnough LT. (2005). Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 352(10):1011-23.
- Wesson and Brand, 2019. Wesson DE, Brandt ML. Acute appendicitis in children: Diagnostic imaging. In: Post T, ed. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate; 2019. www.uptodate.com. Accessed November 02, 2019.
- Wesson and Brandt, 2019. Wesson DE, Brandt ML. Acute Acute appendicitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. In: Post T, ed. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate; 2019. www.uptodate.com. Accessed November 05, 2019.
- Wise ES, Gadomski SP 2nd, Ilg AM, Bermudez C, Chan EW, Izmaylov ML, Gridley SJ, Kaczmarek JV, Melancon SN, Ahmad S, Hocking KM, Diaz JJ, Kavic

- SM. (2016). Independent Preoperative Predictors of Prolonged Length of Stay after Laparoscopic Appendectomy in Patients Over 30 Years of Age: Experience from a Single Institution. *Am Surg.* 82(11):1092-1097.
- Wrotek A, Jackowska T. (2015). The role of the soluble urokinase plasminogen activator (suPAR) in children with pneumonia. *Respir Physiol Neurobiol.* 209:120-3.
- Wrotek A, Pawlik K, Jackowska T. (2013). Soluble receptor for urokinase plasminogen activator in community-acquired pneumonia in children. *Adv Exp Med Biol.* 788:329-34.
- Wu JY, Chen HC, Lee SH, Chan RC, Lee CC, Chang SS. (2012). Diagnostic role of procalcitonin in patients with suspected appendicitis. *World J Surg.* 36(8):1744-9.
- Yadav VK, Singh PK, Agarwal V, Singh SK. (2019). Crosstalk between Platelet and Bacteria: A Therapeutic Prospect. *Curr Pharm Des.* 25(38):4041-4052.
- Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. (2006). Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 76(1-2):71-4.
- Yang J, Liu C, He Y, Cai Z. (2019). Laboratory Markers in the Prediction of Acute Perforated Appendicitis in Children. *Emerg Med Int,* 2019:4608053.
- Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. (2010). Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr.* 52(4):400-3.
- Yeniocak S, Saraç F, Yazıcıoğlu M, Karabulut N, Ünal A, Yücetaş E, Koldaş M, Akkoç İ, Ekici M, Evrin T. (2020). The Diagnostic Values of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Acute Abdominal Pain and Its Role in Differentiating Acute Abdomen. *Emerg Med Int.* 2020:7925975.
- Yeşiltaş M, Karakaş DÖ, Gökçek B, Hot S, Eğin S. (2018). Can Alvarado and Appendicitis Inflammatory Response scores evaluate the severity of acute appendicitis? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 24(6):557-562.

- Yildirim O, Solak C, Koçer B, Unal B, Karabeyoğlu M, Bozkurt B, Aksaray S, Cengiz O. (2006). The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. *J Invest Surg.* 19(6):345-52.
- Yildirim A, Yildirim S, Topaloglu N, Tekin M, Kucuk A, Erdem H, Erbas M, Cakir DU. (2016). Correlation of ischemia-modified albumin levels and histopathologic findings in experimental ovarian torsion. *Turk J Emerg Med.* 16(1):8-11.
- Yıldız T, Bozdağ Z, Erkorkmaz Ü, Emre A, Turgut T, İlçe Z. (2013). Çocuk apandisitlerinde risk faktörlerinin analizi. *Ulus Travma Acil Cerr Derg,* 19(6):554-558.
- Yılmaz HE ve Aksun T. (2019). *Biyobelirteç Olarak Supar.* Editör: Doğan Yücel. *Güncel Biyokimya Çalışmaları II. Akademisyen Kitabevi.* Bölüm 4, s39-50.
- Yılmaz FM, Yılmaz G, Erol MF, Köklü S, Yücel D. (2010). Nitric oxide, lipid peroxidation and total thiol levels in acute appendicitis. *J Clin Lab Anal.* 24(2):63-6.
- Yip B, Ho KM. (2013). Eosinopenia as a predictor of unexpected re-admission and mortality after intensive care unit discharge. *Anaesth Intensive Care.* 41(2):231-41.
- Yki-Järvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkilä EA. (1989). Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab.* 69(2):317-23.
- Young P. (2014). Appendicitis and its history. *Rev Med Chil.* 2014;142(5):667-72.
- Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. (2013). Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 100(3):322-9.

- Yu YR, Rosenfeld EH, Dadjoo S, Orth RC, Lopez ME, Shah SR, Naik-Mathuria BJ. (2019). Accuracy of surgeon prediction of appendicitis severity in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 54(11):2274-2278.
- Yücel U. (2018). Çocuklarda Eozinofiliye Güncel Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi.* 10(2):55-61.
- Zakhem E, Rego SL, Raghavan S, Bitar KN. (2015). The appendix as a viable source of neural progenitor cells to functionally innervate bioengineered gastrointestinal smooth muscle tissues. *Stem Cells Transl Med.*, 4(6):548-54.
- Zani A, Teague WJ, Clarke SA, Haddad MJ, Khurana S, Tsang T, Nataraja RM. (2017). Can common serum biomarkers predict complicated appendicitis in children? *Pediatr Surg Int.* 33(7):799-805.
- Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, Montiel JA, Martínez-Rubio A, Ordóñez-Llanos J. (2004). Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem.* 50(6):1063-5.
- Zhang H, Liao M, Chen J, Zhu D, Byanju S. (2017). Ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging-which is preferred for acute appendicitis in children? A Meta-analysis. *Pediatric radiology*, 47(2), 186-196.
- Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, Presta M. (1997). Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res.* 80(6):845-52.
- Zojaji H, Rezaei Tavirani M, Mansouri V, Seyed Salehi A, Mahmoud Robati R, Lak E. (2018). Metabolic analysis of acute appendicitis by using system biology approach. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* Winter;11(Suppl 1):S92-S97.
- Zöllner F. (2007) Leonardo da Vinci: The complete paintings and drawings. (Köln: Taschen).

Zúñiga RV, Arribas JL, Montes SP, Fernandez MN, Abad CG, Martin LG, González-Sagrado M. (2012). Application of Pediatric Appendicitis Score on the emergency department of a secondary level hospital. *Pediatr Emerg Care.* 28(6):489-92.



## **EKLER**

### **EK1: ÖZGEÇMİŞ**

#### **I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Onur BİRCAN

Doğum yeri ve tarihi: Muğla, 22/03/1986

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: İstiklal Mah. 312. Sokak. No:1 B Blok Kat:1 Daire No:8  
Serdivan/SAKARYA, Telefon: 0505 246 51 12

Yabancı dili: İngilizce

#### **II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)**

2015-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Sakarya

2010-2010 Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2010 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi

2001-2004 Muğla 75. Yıl Fen Lisesi

1997-2001 Marmaris Halıcı Ahmet Urkay Anadolu Lisesi

1992-1997 Reşadiye İlkokulu

#### **III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)**

2010- Tıp Doktoru

2015- Araştırma Görevlisi

#### **IV- Mesleki Deneyimi**

2010-2015 Datça İlçe Devlet Hastanesi

2015- Halen Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi



## V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

## VI- Bilimsel İlgi Alanları

### Yayınları

#### I. Ulusal

1. Elmas B, Bircan O, Yıldız T, Büyükavcı M, Özdemir Ö. (2017). Astım Atağı Sırasında Görülen Nadir Bir Komplikasyon: Pnömomediastinum ve Cilt Altı Amfizemi. J Biotechnol and Strategic Health Res. 1(3):94-97.
2. Yıldız T, Caner İ, Bircan O, İlçe Z. (2018). Yenidoğan bebekte Konjenital Lober Amfizem. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(1), 46-49.
3. Elmas B, Bircan O. Pnömotoraks ile Seyreden İnsan Metapnömovirüs Pnömonisi. (2019). Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 3(1), 49-53.
4. Elmas B, Bircan O, Ay G, Özdemir Ö, Büyükavcı M. (2019). Üç Aylık Bebeğe Tüberküloz Lenfadenit. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 3(2), 148-152.
5. Elmas B, Bircan O, Orhan M, Özdemir Ö. (2019). Adölesan Bir Annede Mortal Seyreden H1N1 Pnömoni Vakası. J Biotechnol & Strategic Health Res. 3(3): 255-259.

#### II. Uluslararası

1. Dervisoglu P, Bircan O, Kosecik M. (2018). LACHT syndrome with renal agenesis: A case report. Current Pediatric Research, 22(2).
2. Özdemir Ö, Bircan O. (2019). Human Metapneumovirus Infection in a Patient with Recurrent Wheezing: Case Report. Istanbul Medical Journal, 20(3): 261-3.

### III. Atıfları

Eser adı: Human Metapneumovirus Infection in a Patient with Recurrent Wheezing: Case Report

1. Pala A, Özdemir Ö. (2020). İnsan Metapnömovirüs'e İnfluenza A Virüsünün Eşlik Ettiği 4.5 Aylık Süt Çocuğunda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 4: 67-71.
2. Engin M, Erişen Karaca S, Kılıçaslan Ö, Sav N, Kocabay K. (2020). Boğmaca Benzeri Öksürük ile Başvuran Hastada İnsan Metapnömovirüs Enfeksiyonu. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*, 6 (3), 260-266.

### IV. Poster Sunumları

1. Bahri Elmas, Gökçe Genç, Onur Bircan, Mehmet Kılıç, Gizem Böke Koçer, Öner Özdemir. Yanığa Bağlı Oluşan Bül Üzerine Yumurta Beyazı Uygulanması Sonrasında Gelişen Anjioödem Vakası. 2. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi 2016.
2. Elmas B, Bircan O, Yıldız T, Büyükavcı M, Özdemir Ö. Astım Atağı Sırasında Görülen Nadir Bir Komplikasyon: Pnömomediastinum ve Cilt Altı Amfizemi. 5. Çocuk Dostları Kongresi 2017.
3. Özdemir Ö, Bircan O. Nadir Görülen Bir İdiyopatik Anafilaksili Olgunun Sunumu. 13. Uluslararası Katılımlı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi 2018.
4. Özdemir Ö, Bircan O. Down Sendromu ve Geçici Süt Çocuğu Hipogammaglobulinemisi. 13. Uluslararası Katılımlı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi 2018.
5. Özdemir Ö, Bircan O. Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobülinemisi ve Rekürrent Wheezing. 13. Uluslararası Katılımlı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi 2018.
6. Bahri Elmas, Onur Bircan, Öner Özdemir, Ali Fuat Erdem, Yakup Tomak, Burçin Halaçlı, Ertuğrul Güçlü, Yasemin Gündüz. Adölesan Bir Annede Mortal Seyreden İnfluenza A (H1N1) Pnömoni Vakası. 13. Uluslararası Katılımlı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi 2018.

7. Bahri Elmas, Mustafa Büyükavcı, Onur Bircan, Gökçe Genç, Mehmet Cemal Dönmez, Burçin Halaçlı, Yakup Tomak, Dilcan Kotan, Hamat Dheir. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen Üç Nadir Durum: Venookluzif Hastalık, Guillain-Barré Sendromu ve Hemofagositik Lenfositosis. 13. Uluslararası Katılımlı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi 2018.
8. Öner Özdemir, Onur Bircan, Gizem Böke Koçer. Tekrarlayan Hışıltılı Hastada İnsan Metapnömovirüs Enfeksiyonu: Olgu Sunumu. 62. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 2018.
9. Bahri Elmas, Onur Bircan. Megacistis Mikrokolon İntestinal Hipoperistaltizm Sendromu. 54. Türk Pediatri Kongresi 2018.
10. Bahri Elmas, Onur Bircan, Mehmet Kılıç. Trizomi 18 (Edwards Sendromu): Vaka Takdimi. 62. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 2018.
11. Bahtışen Topçu, Onur Bircan, Meltem Karabay, İbrahim Caner. Yenidoğan Döneminde Nadir Menej Etkeni: Citrobacter Koseri. 27. Ulusal Neonatoloji Kongresi 2019.
12. Bahri Elmas, Onur Bircan, Aybars Özkan. Üç Aylık Bebekte Perfore Apandisit. 16. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi 2019.
13. Bahri Elmas, Onur Bircan, Didem Altunsoy, Muhterem Duyu. Serebral Enfarkla Seyreden Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi 2019.

## **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

### **Aldığı burslar**

1. Uluslararası Katılımlı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi kayıt bursu, Türkiye Çocuk Allerji ve Astım Akademisi Derneği, 2018

### **Ödüller**

1. Uluslararası Katılımlı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi Olgu Poster Üçüncülük Ödülü

## VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. Neonatal Resusitasyon Kursu, 2018
2. 4. Pediatrik Prebiyotik/Probiyotik Akademisi 26-28 Şubat 2016
3. 5. Çocuk Dostları Kongresi 6-8 Mart 2017
4. 13. Uluslararası Katılımı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi 20-23 Nisan 2018
5. 62. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 14-18 Kasım 2018
6. 27. Ulusal Neonatoloji Kongresi 3-7 Nisan 2019
7. Türk Pediatri Kurumu Pediatri Okulu, Sapanca, 17-19 Ocak 2020

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kış Sempozyumu 08 ARALIK 2018; Sempozyum Düzenleme Kurulu Yardımcılığı
2. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İlkbahar Sempozyumu 31 MART 2018; Sempozyum Düzenleme Kurulu Yardımcılığı

## EK2: ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/01/2019-E.1270



T.C.  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 16214662/050.01.0401  
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahri ELMAS  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 07.01.2019 tarihli ve 01 sayılı düzeltme başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Çocuklarda Akut Apandisit Tanısında İskemi Modifiye Albümin ve SuPAR" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

**Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER**  
Etik Kurulu Başkanı

EK :  
16.01.2019 tarih ve 01 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

**Yücel DEMİR**  
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aşlı ile Aynıdır.  
30.1.01.2019

Evrak Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BELC456ED>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr

