



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL ANABİLİM DALI

Acil Serviste Akut Apendisit Tanısı Konulan
Hastalarda SCUBE1 Proteininin Tanısal
Değerinin Araştırılması

Dr. Dursun AKBAY

Yrd. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

İSTANBUL

2016





TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL ANABİLİM DALI

Acil Serviste Akut Apendisit Tanısı Konulan
Hastalarda SCUBE1 Proteininin Tanısal
Değerinin Araştırılması

Dr. Dursun AKBAY

Yrd. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

İSTANBUL

2016

TEŞEKKÜR

Eđitim süreci boyunca emeklerini hiç esirgemeyen, tecrübesi ve gayretiyle yol gösteren saygıdeğer hocam, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ' e;

Beraber çalışmaktan ve tecrübelerinden memnuniyet duyduğum Acil Tıp Anabilim Dalı kıymetli hocaları, asistan doktorlar ve sağlık personeline;

Acil Tıp asistanlığının yoğun mesailerini ve stresli nöbetlerine en az benim kadar katlanmak zorunda kalan ve desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Dursun AKBAY

ÖZET

Acil Serviste Akut Apandisit Tanısı Konulan Hastalarda SCUBE1 Proteininin Tanısal Değerinin Araştırılması

Amaç: Signal peptide - CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1) - EGF (epidermal growth factor) - like domain - containing protein 1 (SCUBE1) yakın zamanda bazı çalışmalarda bazı kanserlerde, Akut koroner sendromun (AKS) tanısında, iskemik strokta ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nde (KKKA) biyobelirteç olarak araştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı akut apandisit (AA) tanısı konan hastalarda SCUBE1'in tanısal değerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza acil servise başvuran AA ön tanılı 150 hasta alındı. Bunlardan çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarılan hastalar ile patolojik tanısı AA olmayanlar çalışmadan dışlandı. Hasta grubu patolojik tanısı AA olarak kesinleşen 47 hastadan oluştu. Kontrol grubu da 43 sağlıklı gönüllüden oluştu. Gruplarda SCUBE1, Alvarado skoru (ASK), C-reaktif protein (CRP), rutin testler karşılaştırıldı.

Bulgular: SCUBE1 değerlerinde hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ($p=0,209$). SCUBE1 değerleri, CRP (+) hastalarda anlamlı yüksek çıktı ($p=0,048$). Hasta grubunda SCUBE1 değerlerinde, ASK açısından kıyaslandığında anlamlı fark çıkmadı ($p=0,304$). Bilgisayarlı tomografide (BT) apendiks çapı arttıkça SCUBE1 değerleri artmaktadır ($p=0,043$). CRP değerleri perforate apandisit (PA), nonperforate apandisitten (NPA) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$). Beyaz kan hücreleri (WBC), PA ve NPA'yı ayırmada etkili değildi ($p=0,06$).

Sonuç: Çalışmamızda SCUBE1'in AA'da tanısal bir değeri olmadığını bulduk. Ancak CRP'si pozitif olan hastalarda SCUBE1 in anlamlı yüksek olduğunu bulduk. SCUBE1 değerleri ile BT apendiks çapları arasında pozitif korelasyon bulundu.

Anahtar Kelimeler: Akut Apandisit, SCUBE1, Alvarado Skorlaması, USG, BT, CRP

ABSTRACT

Diagnostic Value of SCUBE1 Protein in Patients Diagnosed with Acute Appendicitis in Emergency Service

Objective: SCUBE1 (Signal peptide - CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1) - EGF (epidermal growth factor) - like domain - containing protein) is recently studied in researches as a diagnostic biomarker for acute coronary syndrome, various cancers, ischemic stroke and Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF). The aim of this study is to evaluate the value of SCUBE1 in patients diagnosed with acute appendicitis.

Material and Method: We evaluated 150 patients with initial diagnosis of acute appendicitis (AA) who admitted to the emergency department. 103 patients were excluded from the study for various reasons. 47 patients with definitive diagnose of AA as patients group and 43 volunteers as healthy controls were enrolled to the study. SCUBE1, Alvarado scoring (ASK), C-reactive protein (CRP) values and routine tests are compared between two groups.

Results: SCUBE1 plasma levels were not statistically significant between two groups ($p=0, 209$). SCUBE1 values were found significantly higher in CRP (+) patients ($p=0, 048$). There was no correlation between SCUBE1 values with ASK ($p=0, 304$). Both the diameter of appendix on CT (computed tomography) and SCUBE1 values were increasing proportional. ($p=0, 043$). CRP levels were significantly higher in the perforated appendicitis (PA) group when compared with non-perforated appendicitis (NPA) group ($p=0, 007$). White blood cells (WBC) values were found insignificant to distinguish perforation ($p=0, 06$).

Conclusion: In this study SCUBE1 values were not diagnostic in AA, although SCUBE1 was significantly higher in CRP positive patients. There was positive correlation between SCUBE1 values and diameter of appendix which measured on CT.

Keywords: SCUBE1, Acute Appendicitis, Alvarado Scoring, USG, CT, CRP

İÇİNDEKİLER

ÖZET	V
KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Embriyoloji, Anatomi, Fizyoloji	3
2. 2. Tarihçe	5
2. 3. Akut Apandisit	5
2. 3. 1. Epidemiyoloji	5
2. 3. 2. Etiyoloji ve patogenez.....	7
2. 3. 3. Mikrobiyoloji	7
2. 4. Klinik.....	8
2. 4. 1. Semptomlar	8
2. 4. 2. Bulgular.....	9
2. 4. 3. Laboratuvar Bulguları.....	10
2. 5. Klinik Skorlama Sistemleri	11
2. 6. Görüntüleme Yöntemleri	12
2. 6. 1. Düz grafiler.....	12
2. 6. 2. USG	13
2. 6. 3. BT	13
2. 6. 4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	14
2. 7. Ayırıcı tanı	15
2. 7. 1. Genel popülasyon.....	15
2. 7. 2. Pediatrik hastalar	16
2. 7. 3. Yaşlı hastalar.....	16
2. 7. 4. Kadın hastalar	16

2. 7. 5. İmmun suprese hastalar	17
2. 8. AA yönetimi	18
2. 8. 1. Unkomplike apandisit.....	18
2. 8. 2. Komplike apandisit.....	19
2. 8. 2. 1. Operatif tedavi	20
2. 8. 2. 2. Nonoperatif yönetim sonrası interval apandektomi	21
2. 8. 3. Operatif yöntemler	21
2. 8. 3. 1. Açık apandektomi	21
2. 8. 3. 2. Laparoskopik apandektomi	22
2. 8. 3. 3. Tek insizyonlu laparoskopik apandektomi.....	23
2. 8. 4. Endoskopik retrograd apandektomi tedavisi (ERAT)	23
2. 9. Biyobelirteç Olarak SCUBE1	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3. 1. Araştırmanın Metodu	25
3. 3. Dahil Edilme Kriterleri	26
3. 4. Olgu Dışlama Kriterleri.....	26
3. 5. Kontrol Grubu Dâhil Etme Kriterleri	26
3. 6. Örneklerin Hazırlanması Ve Ölçümleri	26
3. 7. Elisa Prosedürü	27
3. 8. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR

AA	Akut apandisit
AKS	Akut koroner sendrom
ASK	Alvarado skoru
BAA	Bssit akut apandisit
B-HCG	Human chorionic gonadotropin
BT	Bilgisayarlı tomografi
CI	Confidens interval-güven aralığı
CRP	C-reactif protein
DM	Diabetes Mellitus
EGF	Endotelyal büyüme faktörü
ELİSA	Enzim bağı immüno sorbent deneyi
FA	Flegmonöz apandisit
hgb	Hemoglobin
hct	Hematokrit
HIV	İnsan immun yetmezlik virüsü
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LR	Likelihood ratio
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N (n)	Hasta Sayısı
NAR	Negatif apandektomi oran
NLR	Nötrofil lenfosir oranı
NPA	Non-perfore apandisit
NPD	Negatif prediktif değer

NSTMI	Non- ST elevasyonlu miyokart infarktüsü
P (p)	İstatistiksel Olarak Anlamalı Değer
PA	Perfore apandisit
PID	Pelvik inflamatuvar hastalık
PLT	Platelet-trombosit
PPD	Pozitif prediktif değer
SCUBE1	Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)- EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
std	Standart sapma
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
USG	Ultrasonografi
vWF	Von Willebrand faktör
WBC	Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: McBurney noktası.....	2
Şekil 2: Apendiksin konumu.....	4
Şekil 3: AA'nın makroskopik görünümü	6
Şekil 4: AA'dan açık apandektomi	22



TABLolar LİSTESİ

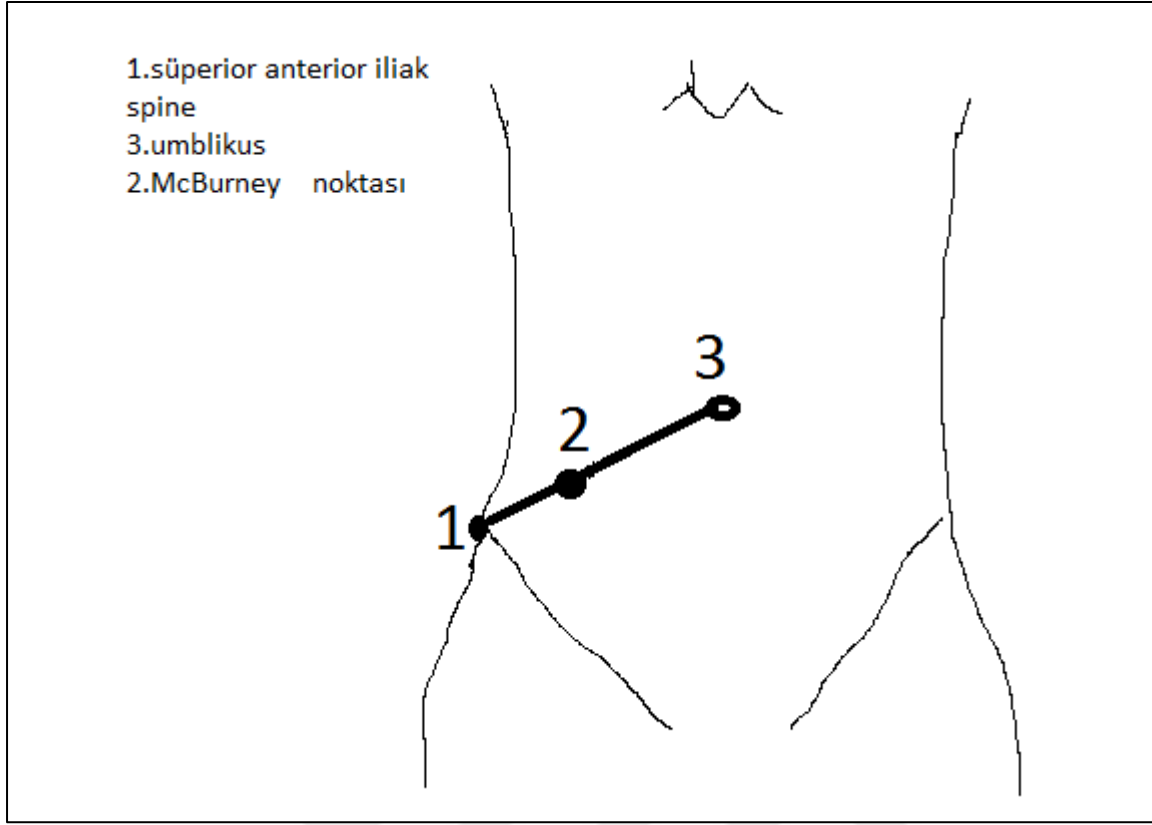
Tablo 1: AA'da bakteriyoloji.....	8
Tablo 2: Fiziki muayene özeti	10
Tablo 3: Alvarado Skoru.....	12
Tablo 4: Apandisit İnflamatuvar Yanıt Skoru	12
Tablo 5: AA ayırıcı tanısı	15
Tablo 6: Yıllara göre apandisit perforasyonu ve NAR.....	23
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 8: Hasta grupta patolojik sınıflamaya göre SCUBE1, CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 9: Hasta grubunda SCUBE1'le ilgili ilişkiler	31
Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının WBC değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 11: ASK kriterlerinin sıklık durumu	32
Tablo 12: ASK ile WBC karşılaştırması	33
Tablo. 13: ASK ile BT karşılaştırması	33
Tablo. 14: Patoloji ile WBC'nin karşılaştırması	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

AA acil servisin en sık başvuru alan akut cerrahi batın nedenidir (1, 2). Apendisit sıklıkla hayatın 2. ve 3. dekadlarında görülür. 10-19 yaş grubunda insidansı yüksektir, toplumda 233/100000 sıklığında görülür. Erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir (1, 4: 1). Tüm hayatları boyunca erkeklerin %8, 6'sı, kadınların %6, 7'si apandisit geçirirler (3). ABD de AA oranı %7 civarında olup bu yılda 250.000 hasta demektir (4). %20 ile 30 arasında değişkenlik gösteren negatif apandektomilere rastlanmaktadır (5). Bunun sebepleri arasında 3 yaşından küçük çocuklar ve 60 yaş üstündeki hastalar, gebelerde fiziki muayenenin gebelikteki durumdan dolayı oluşan anatomik yer değiştirmeye bağlı farklılık gösterilebilir (6). Kadınlarda yanlış tanı konulanlar arasında pelvik inflamatuvar hastalık, grafit folikül rüptürü, over kisti veya torsiyonu, ektopik gebelik rüptürü sayılabilir. Genç kadınlarda bu tanıların varlığı dikkate alındığında NAR (Negatif apandektomi oranı) %15'lere indirilebilir (7).

Apandektomi cerrahın kararı ile verilir. Genel cerrah bu kararı verirken anamnez, fiziki muayene, laboratuvar sonuçları, ileri görüntüleme yöntemleri ve skorlama sistemlerinden yararlanır (8, 9).

Anamnezde iyi lokalize edilemeyen periumbilikal yerleşimli olup, sonrasında çoğu zaman sağ alt kadrana yerleşen ağrı olabilir. Bunu iştahsızlık takip eder ve sonra bulantı kusma gibi olağan semptomlar ortaya çıkabilir. Fiziki muayenede ilk zamanda hafif taşikardi, subfebril ateş, barsak seslerinde azalma ve McBurney noktasında (10) hassasiyet saptanabilir. McBurney noktasındaki duyarlılık ASIS'ten (anterior superior iliac spine) umblikusa doğru çizilen düz hat üzerinde ASIS'ten 3-5 cm uzaklıkta olan maksimal duyarlılık olarak tanımlanır (Şekil1). İnflamasyon genellikle 24-36 saat sonra perforasyona ilerler (4). Tedavi edilmemesi veya tedavideki gecikme karşımıza AA'daki bu inflamasyonun apse oluşumu veya diffüz peritonitin eşlik ettiği perforasyon şeklinde çıkacaktır ki bu da tedaviyi zorunlu kılmaktadır (5, 11).



Şekil 1: McBurney noktası

Klinisyen eldeki veriler ışığında tedavi kararını vermelidir. Beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil yüzdesi, CRP düzeyi hastanın klinik durumu klinisyene operasyon veya antibiyoterapi açısından yön verici olacaktır (12). Lökosit sayısı nötrofil sayısı AA tanısı için sık kullanılan testlerdir fakat spesifik değildirler. Bu testin sensitivesi (%79-%93) olmasına rağmen spesifitesi düşüktür (43-73%) (13, 14).

CRP bir akut faz proteinidir, inflamasyon varlığı için ve özellikle komplike AA için tarama testi olarak kullanılabilen güçlü bir indikatördür (15, 16). Birçok çalışmada yüksek CRP AA'da tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir (14, 17-19).

Tanıya yardımcı bu yöntemleri birbiriyle kıyaslayan bu çalışmalar yanında bu yöntemlerin birlikte kullanımını, özellikle ultrasonografi (USG) ve BT ile laboratuvar testlerini, değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır (20-24).

Araştırma konumuz olan SCUBE1 yakın zamanda bazı çalışmalarda gastrik kanserlerde ve AKS'nin tanısında, erken belirteç olarak araştırılmıştır (25-27). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan akut iskemik strokta yükseldiği tespit edildi (28). Ratlarda yapılan

diğer bir çalışmada periferik iskemi modeli olarak testiküler torsiyonda çalışılmıştır (29). AKS'de ve iskemik strokta çalışılmış ve her iki olayda da yükseldiği gösterilmiş (27). Akut mezenterik iskemide de yüksek olduğu ve erken tanıda yararlı olabileceği gösterilmiştir(30).

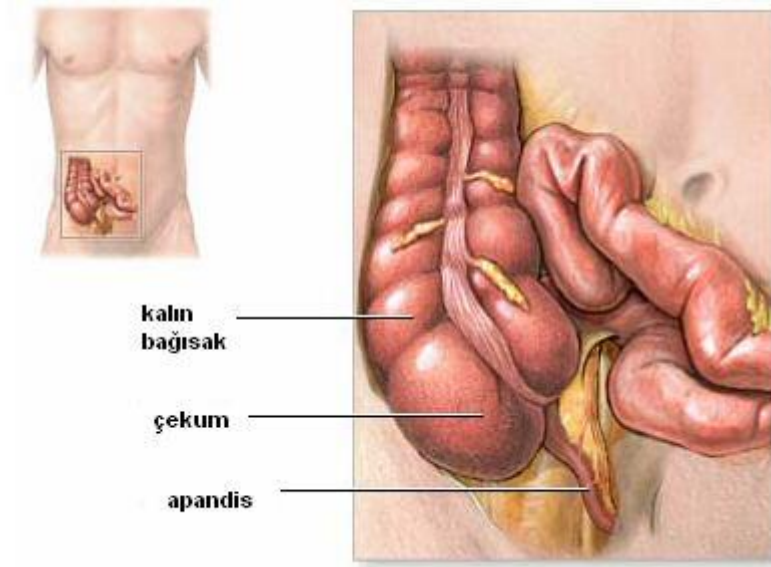
Hemodiyaliz hastalarında çalışılan SCUBE1'in yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat bu sonuç hemodiyaliz ile ilişkilendirilmiştir (31). Yeni tanı almış evre 1 hipertansiyon hastalarında SCUBE1 in anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (32). Benzer bir çalışmada da hipertansif krizle başvuran hastalarda SCUBE1 kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (33).

Bu çalışmadaki birincil hedefimiz SCUBE1'in AA kliniği ile başvuran hastaların tanısında değerli olup olmadığını araştırmaktır. AA'daki mikrotrombüs oluşumunun SCUBE1 değerini artıracakını düşündük. Buradan yola çıkarak acil servise başvuran hastalardan akut apandisit öntamısı olanlarda tanıda değerli olacağını subjektif değerlendirmeler vereceğini düşündük.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Embriyoloji, Anatomi, Fizyoloji

Apendiks embriyolojik gelişimin 6. haftasında çekumla beraber kaudal bacak kısmından köken alır. 8. haftada belirir ve 5. aya kadar uzayarak solucanımsı görünüm alır. (34, 35). Gelişimi boyunca çekumun ucundaki konumunu korur. Çekumun medial duvarının eşitsiz asimetrik büyümesi ile apendiks yetişkindeki pozisyonu olan ilioçekal valvin altına posterior medial duvara lokalize olur. Apendiks beraberindeki tenya kolinin etkisi ile çekumun başka yerlerinde de bulunabilir. Bu durumda karın sağ alt kadranın herhangi bir yerinde, pelviste veya retroperitonda olabilir. Çok nadir de olsa, otozomal resesif olan abdominal organların transpozisyon bozukluğu olan situs inversus durumunda apendiks sol alt kadran yerleşimli olabilir (36).



Şekil 2: Apendiksin konumu

Apendiksin uzunluğu 1 ila 30 cm arasında olması mümkün olmakla beraber ortalama 6-9 cm arasındadır. Dış çapı 3-8 mm lümen çapı 1-3 mm arasında değişebilir (34). Arteryel beslenmesi iliokolik arterin apandiküler dalından olur. Lenfatik drenajı iliokolik arter boyunca uzanan lenf bezleriyle sağlanır. İnnervasyonu süperior mezenterik pleksusun sempatik dallarından ve nervus vagusun afferent parasempatik dallarından alır (7).

Apendiksin histolojik üç katmanı vardır:

- 1-Peritonun da uzantısı olan dış seroza,
- 2-Bazı yerlerde iyi lokalize olmayan musküler tabaka,
- 3-Submukoza ve mukoza (37).

Lenfoid agregatlar submukozal tabakayı oluşturur ve muskularis mukozaya kadar uzanır. Lenfoid kanallar lenfoid agregatların altında uzanan temel yapılardır. Mukozası lenfoid dokunun yoğunluğu dışında kolon mukoza özelliklerini taşır. Kriptler kolondaki düzenli şekiller yerine irregüler düzen ve şekildedir. Ganglion hücreleri, schwann hücreleri, nöral lifler ve nörosekretuar hücrelerden oluşan nöroendokrin kompleksler kriptlerin altında yerleşmiştir (37, 38).

Uzun yıllar apendiks yanlış olarak, fonksiyonu bilinmediğinden dolayı fonksiyonsuz körelmiş bir organ olarak düşünülüyordu. Şimdi anlaşıldı ki; özellikle immunglobulin A

salgılayan immün sistemde yer alan işlevsel yönü vardır. Apandektomili hastalarda ülseratif kolitin sıklığının azalmış olduğu rapor edilmiş olmasına rağmen hastalıklar üzerine etkisi hala açıklığa kavuşmamıştır. Crohn hastalığı ve apandektomi arasındaki ilişki hakkında daha az bilgi mevcuttur (39-41). Apendiksteki lenfoid doku, ilk olarak doğumdan sonraki ikinci haftada ortaya çıkar, giderek artarak 12-20 yaşlarında en yüksek seviyeye ulaşır, 30'lu yaşlardan sonra tekrar azalmaya başlayarak yarıya iner ve 60 yaşından sonra ise kaybolmaya başlar (7, 42).

Apendiks kolon bakterilerinin rekolonize olduğu yer olabilir. Retrospektif bir çalışmada *Clostridium difficile* infeksiyonu ile apandektomize olma arasında ters ilişki gösterilmiştir (43). Diğer bir retrospektif çalışmada ise etkisi görülmemiştir (44).

2. 2. Tarihçe

Apendiks hastalıkları hastane başvurularının sık sebebidir ve günümüzde apandektomi acil operatif uygulamalarında ciddi yer kaplar. İnsan sağlığını bu denli etkileyen bu organın 1492'de Leonardo Da Vinci'nin anatomik çizimleri ile kendinden yazılı olarak bahsettirdiğini görmekteyiz ki bu anatomik çizimlerin de 17. yüzyıla kadar basılmamış olduğunu bilmekteyiz (45). Bu yüzden ilk basılı bilgileri 1521'de Berengario Da Capri'nin ve 1543'te Andreas Vesalius'un çizimleri ile görmekteyiz (46). Jean Fernel 1544'te 7 yaşındaki hastada karın ağrısını bir tür ayva ilacı ile tedavi etti fakat karın ağrısı artan çocuk kaybedildi. Yaptığı otopsi ile apendiksini ayva çekirdeği tarafından obstrükte edildiği ve apendikte nekroz ve perforasyon oluştuğunu tespit etti (47). Lorenz Heister 1711'de bugünkü klasik tanımlamayı yaptı (45).

Bilinen ilk apandektomi Londra'da 1736 yılında Claudius Amyand tarafından yapıldı (48). 1889 da Charles McBurney, apandisit için dönüm noktası olan erken apandektomi endikasyonlarını yayınladı (10). Semm K. 1982 de ilk başarılı laparoskopik apandektomiyi gerçekleştirdi (49).

2. 3. Akut Apandisit

Apendiksini akut iltihabına AA denir (50).

2. 3. 1. Epidemiyoloji

Hayat boyu apandisit olma ihtimali erkekler için %12, kadınlar için %25'tir (51). Hayat boyunca tüm erkeklerin %8,6'sı ve kadınların %6,7'si apandisit geçirirler ve 2. ve 3.

dekkade apandisit sıklığı artmıştır (3). 1950'lerden 1990'lara kadar giderek azalan apandektomi oranı 15/10.000'lere kadar geriledi. 1990'larda NPA olgularında artış başladı. Bunun sebebi tam aydınlatılmamış olsa da ileri tetkik imkanlarının artması olarak değerlendirildi (52).



Şekil 3: AA'nın makroskopik görünümü

AA ülkelere göre, aynı ülkenin değişik coğrafyalarına göre, ırk, yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik kültürel seviyelerine göre insidansında değişiklik olmaktadır (53-55).

Bazı çalışmalarda lifli gıdalarla beslenme oranının AA insidansını etkilediği gösterilmiştir (56-58). Bu çalışmalarda lifli gıdalardan fakir daha rafine beslenen gelişmekte olan ülkelerde endüstriyel toplumlara göre insidans yüksek bulunmuştur.

2. 3. 2. Etiyoloji ve patogenezi

AA'nın etiyojisi ve patogenezi hala tam olarak anlaşılmış değildir. Lümenin fekalit veya hipertrofiye uğramış lenfoid doku tarafından tıkanması ana etiyojidir. Obstrüksiyon sıklığı inflamasyonun şiddetini belirler. BAA (Basit akut apandisit)'lerin yaklaşık %40'ında (59), gangrenöz apandisitlerin %65'inde, gangrenöz ve rüptüre apandisitlerin %90'ında fekalit ve kalkül bulundu (60). Neden lümen obstrüksiyonu olduğu zaman bu obstrüksiyon lümen ve lümen içi basınç artışına sebep olmasıyla apendiks duvarındaki mikrovasküler yapılarda oluşan oklüzyon, staz ve trombozis ve devamındaki lenfatik staz oluşumu gelişir. Bu tıkanıklıkla spinal kordun T8-T10 viseral aferent sinirleri uyarılır, merkezi belirsiz veya periumblikal karın ağrısına yol açar (61). Lenfatik ve vasküler sistemdeki bu durum apendiks duvarında iskemi ve nekroz gelişimine neden olur. İnflamasyonun parietal peritona ulaşmasıyla da daha iyi lokalize edilmeye başlanan ağrılar ortaya çıkar (62).

Lüminal obstrüksiyon yaşa göre farklılık gösterebilir. Obstrüksiyona sebep gençlerde daha çok enfeksiyona bağlı lenfoid hiperplazi iken ileri yaşlarda daha çok fibrozis, fekalitler ve neoplaziler endemik bölgelerde herhangi bir yaş grubunda parazitler olabilir (62).

Sürecin başındaki vasküler beslenme bozukluğu nedeniyle mukozaya bakteriyel invazyon gelişir. Bu vasküler sunum bozukluğu antimezenterik sınırda meydana gelir. Distansiyon gelişimi infarktüse, sonrasında da perforasyona ilerler. Bu aşamada AA kaçınılmaz olur fakat bazıları kendiliğinden düzelebilir (62).

AA'da bu olay her zaman bu şekilde olmayabilir. Hastaların bir kısmında kendiliğinden iyileşme görülebilir. Bu spontan iyileşmenin (rezolüsyon) her 13 hastada birinde meydana geldiği gösterilmiş olup AA tamısı ile opere edilen ve öyküsünde apandisit bulguları olabilecek şikayetlerin daha önce de olduğu, hastaların patolojik incelemelerinde de gösterilmiştir (63).

2. 3. 3. Mikrobiyoloji

İnflame apandisit florası normal apendiks florasından farklıdır. AA'daki aspiratın %60'ı anaerob iken, normal apendiksinki %25'dir (64). AA, apendiksdeki bakterilerin aşırı artışına zemin hazırlar. Apandisit erken dönemlerde aerobik organizmalar daha baskın iken, geç döneminde sıklıkla miks enfeksiyon vardır (62). Bulaşıcı bakteri ve virüsler çok az oranda görülürler (65, 66). Gangrenöz ve PA'da en sık E.Coli, Peptostreptokokus, Bacteroides Fragilis ve Pseudomas ön plana çıkar (67). İnflame apendiks duvarından alınan örneklerin hemen hemen hepsinde E.coli ve Bacteroides türleri üredi (68, 69). Normalde çekum

florasında bulunmayan *Fusobacterium nucleatum/necrophorum* inflame apendikte %62 tespit edildi (70). *Escherichia coli* (E.coli) ve *Bacteroides fragilis* bütün AA vakalarında üretilmiştir (7, 50).

Tablo 1: AA'da bakteriyoloji

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

İntralümenal alandaki bakteriler daha sonra apendiks duvarını işgal eder ve bu da nötrofilik inflamasyona neden olur. Nötrofiller serozal yüzey üzerinde fibropürülan reaksiyona neden olarak parietal peritonda irritasyon oluşturur (71). Somatik sinirlerin uyarılması ile irritasyon alanında ağrıya neden olur (72).

PA ve NPA'da kültür alımı tartışmalıdır. AA'da periton kültür sonuçlarının %16 pozitif olduğu bir çalışmada antibiyotik tedavisinin etkinliği gösterilememiştir (73). Benzer şekilde kültür sonucu %88 pozitif olan perforate ve gangrenöz apandisitlerdeki antibiyotik tedavisi de kültür sonucuna göre olmasının etkisi olmamıştır. Bu nedenle periton kültürlerinin immünsüprese olmayan hastalardan alınmasının tedavide katkısı olmamaktadır (74).

2. 4. Klinik

Genel viseral ağrı olarak karında yaygın başlayan AA ağrısı peritoneal plevranın irrite olmasıyla irritasyon yerine göre lokalize olur (75).

2. 4. 1. Semptomlar

AA'da en sık görülen klinik semptom karın ağrısıdır ve nerdeyse tüm hastalarda görülür (76, 77). AA ağrısı genel olarak periumbilikal alanda başlar ve batın sağ alt kadrana lokalize olur. Bu ağrı şeklinin sensitivitesi %81 ve spesifitesisi %53'tür (78). Bu klasik ağrı tipinin sensitivitesine rağmen AA ağrısı, somatik varyasyonlar ve apandisin farklı

pozisyonlardaki yerleşimi nedeniyle atipik ağrı, minimal ağrı veya farklı yerleşimli ağrıyla belirti verebilir (79).

AA gastrointestinal semptomlarla ilişkilidir. Bulantı; sensitivite %58, spesifite %36, kusma; sensitivite %51 spesifite %45, iştahsızlık; sensitivite %68, spesifite %36 görülebilir. Gastroenteriti düşündürecek gastrointestinal semptomlar meydana gelebilir. Hastalar kabızlık hissi ile defekasyon yapsalar rahatlayacaklarını düşünürler. İshal de bazı hastalarda şikayetler arasındadır ve özellikle çocuklarda perforasyonla ilişkilidir (78).

2. 4. 2. Bulgular

Başvuruda vital bulgular hafif değişmiş veya normal olabilir. Vücut ısı ve nabız normal ya da hafif artmış olabilir. Daha büyük değişiklikler gözleendiğinde başka tanı veya komplikasyon olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (80).

Fiziki muayenede peritoneal irritasyon bulgularının olup olmadığı apandisin rüptüre olup olmadığı hakkında bilgi verir. Apandisitli hastalar genellikle periton irritasyonundan dolayı yavaş hareket ederler ve genellikle yine bu sebepten sırt üstü yatmayı tercih ederler. Palpasyonda en sık McBurney noktasında hassasiyet vardır (10). Sağ iliak fossada sol ile karşılaştırıldığında derin palpasyonla, palpasyona karşı koruma amaçlı kas direnci hissedilir ki buna defans deriz. Elimizi aniden çektiğimiz zaman hasta daha şiddetli ağrı duyacaktır. Bu da rebound olduğunu düşündürür. İndirekt hassasiyet ise sol alt kadrandaki derin palpasyon yapılırca sağ alt kadranda oluşan hassasiyet ve ağrıya denir. Bu Rovsing's sign olarak adlandırılır. Rebound belirtisi hasta için konforsuz ve sıkıntılı olacağından ilk olarak sol taraf bulguları için sol taraftan muayeneye başlanması uygun olacaktır. Anatomik varyasyonlar AA'nın fiziki muayene bulgularının sapmasına neden olacaktır. Retroçekal bir apadistinin muayene bulguları daha az dikkat çekici olur ve flank bölgesine doğru yer değiştirir (81). Pelvis içine doğru uzanan bir apendiksdeki inflamasyon bulguları ise tamamen silik bulunabilir ve tanı atlanabilir. Sağ taraflı rektal hassasiyet bu durumda yardımcı olabilir ama tanı koydurucu değildir. Psoas belirtisi; sağ bacağın ekstansiyonu ile oluşan ağrı, sağ psoas kasına olan irritasyonu gösterir. Benzer şekilde obturator internusun internal rotasyonu ile de oluşan ağrı da obturator belirtisi olarak adlandırılır (82).

Tablo 2: Fiziki muayene özeti

Yöntem	Sensitivite	Spesifisite	LR*+ (95% CI)	LR*- (95% CI**)
Sağ alt kadranda ağrı	0. 81	0. 53	7. 31–8. 46	0–0. 28
Rijidite	0. 27	0. 83	3. 76 (2. 96–4. 78)	0. 82 (0. 79–0. 85)
Migrasyon	0. 64	0. 82	3. 18 (2. 41–4. 21)	0. 50 (0. 42–0. 59)
Ağrı öncesi kusma	1. 00	0. 64	2. 76 (1. 94–3. 94)	
Psoas belirtisi	0. 16	0. 95	2. 38 (1. 21–4. 67)	0. 90 (0. 83–0. 98)
Ateş	0. 67	0. 79	1. 94 (1. 63–2. 32)	0. 58 (0. 51–0. 67)
Rebound	0. 63	0. 69	1. 10–6. 30	0–0. 86
Defans	0. 74	0. 57	1. 65–1. 78	0–0. 54
Daha önce benzer ağrı olmaması	0. 81	0. 41	1. 50 (1. 36–1. 66)	0. 323 (0. 246–0. 424)
Rektal hassasiyet	0. 41	0. 77	0. 83–5. 34	0. 36–1. 15
İştahsızlık	0. 68	0. 36	1. 27 (1. 16–1. 38)	0. 64 (0. 54–0. 75)
Bulantı	0. 58	0. 37	0. 69–1. 20	0. 70–0. 84
Kusma	0. 51	0. 45	0. 92 (0. 82–1. 04)	1. 12 (0. 95–1. 33)

*LR likelihood ratio** CI confidens interval-güven aralığı (83).

2. 4. 3. Laboratuvar Bulguları

Apandisit hastalığın oluşturduğu inflamatuvar yanıtla yakından alakadardır. Tanı için laboratuvar incelemeleri önemli değer taşır. Akut komplikasyonsuz apandisitte sıklıkla polimorf hücre hakimiyetinde olan hafif lökositöz görülür. Komplike AA'da lökosit sayısının ≥ 18.000 hücre/mm³ olması beklenmeyen bir durumdur. Bu seviyenin üzerindeki lökosit sayısı; apse ile beraber veya değil, komplikasyon geliştiğini düşündürür (7, 83).

CRP konsantrasyonu apandisit için güçlü bir göstergedir. Özellikle komplike apandisitte değerlidir (15). Lenfopeni durumunda WBC normal olabilir. Fakat bu durumda nötrofil oranı çok yüksek olacaktır. Bu sebeple tüm inflamatuvar belirteçler birlikte bakılmalıdır. Eğer WBC, nötrofil oranı, CRP gibi belirteçlerin hepsi normalse AA büyük olasılıkla yoktur (84). İnflamatuvar yanıt apandisitte dinamik bir yanıttır. Sürecin başında

inflamatuvar cevap zayıf olabilir. CRP yükselmesi 12 saat gecikmeli olabilir. Azalan inflamatuvar yanıt spontan çözülmeye ve iyileşmeye işaret edebilir (63, 84).

Tam idrar tahlili olası infeksiyon kaynağı açısından yararlıdır. AA'da üreter veya mesane irritasyonuna bağlı birkaç WBC veya eritrosit görülebilir ama bakteriüri genellikle görülmez (85).

2. 5. Klinik Skorlama Sistemleri

AA'nın klinik tanısı subjektif birtakım zayıf tanımlamalara dayalı tahminlerle konmaktadır. Bununla beraber bu kullanılan şeyler yüksek prediktif değere sahip değerlerle kullanılır. Bunlar daha objektif olan klinik uygunluk gücü gösterilmiş klinik skorlama sistemleri ile kullanılabilir. Bu skorlama sistemlerinin amacı AA tanısını daha erken ve daha doğru koyabilmektir. Bununla beraber bu skorlara göre görüntüleme desteği alınmalı ve başka bulgularla tam desteklenmelidir. En yaygın kullanılan skorlama sistemi Alvarado skorlama sistemidir (Tablo1). AA'yı ekarte etmede ve özellikle ileri tanı araçlarını kullanma kararında yararlıdır (86). Non-invazif, uygulaması kolay, tekrarlanabilir olan, maliyeti ucuz bir skorlama sistemidir (87). Bu skorlamada ≤ 3 puan alan hastalar apandisit açısından düşük risklidir ve ileri araştırma yapılması önerilmez. 4-6 arası puan alan hastalar için daha ileri görüntüleme düşünülmelidir. Puanı ≥ 7 olan hastalarda apandisit yüksek olasılıkla mevcuttur (86).

Modifiye Alvarado skorlaması da 1994'te tanımlanmış olup bu skorlamada lökosit sola kayma çıkarılıp skor 9'a düşürülmüştür (88). Apandisit inflamatuvar yanıt skorlaması ise daha kademeli değişkenler ve CRP içeren Alvarado benzeri bir sınıflamadır (Tablo. 2). Çalışmalarda daha iyi sonuçlar görülmüştür (89-91). Bu skorlamada CRP'nin yükseklik derecesi, nötrofil yüzdesi, rebound ve defans varlığı kademeli olarak ek puanlamaya tabi tutularak şiddetin artması ile puanlama artırılmıştır. Skorlama ile ilgili veriler artmaktadır (90, 92). İyi tahmin verileri olmalarına rağmen klinik sınıflama sistemleri yaygınlık kazanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 3: Alvarado Skoru

	ASK (Alvarado Skoru)	Puan
1	Klasik ağrı şeklinin varlığı	1
2	İştahsızlık	1
3	Bulantı veya kusma	1
4	Sağ alt kadranda hassasiyeti	2
5	Rebound	1
6	Ateş	1
7	Lökositoz	2
8	Lökosit sola kayma	1
	Toplam	10

Tablo 4: Apandisit İnflamatuvar Yanıt Skoru

Apandisit inflamatuvar yanıt skoru (AIR)		puan	Skor:
Kusma		1	0-4: düşük olasılık, ayaktan takip
Sağ alt kadranda ağrı		1	
Rebound veya kas defansı	hafif	1	
	Orta	2	
	güçlü	3	
Ateş $\geq 38,5$		1	5-8: belirsiz grup, gözlem ya da laparoskopik tanı 9-12: yüksek ihtimal, cerrahi eksplorasyon
PMNL	% 70-84	1	
	\geq %85	2	
WBC	10.000-	1	
	15000	2	
	≥ 15000		
CRP	10-49 g/L	1	
	≥ 50 g/L	2	

PMNL: Polimorf nüveli lökosit WBC: Beyaz kan hücresi CRP: C-reaktif protein

2. 6. Görüntüleme Yöntemleri

2. 6. 1. Düz grafiler

Düz grafiler apandisit de ilişkili bulunduğu çekumun fekalit ve dışkı yüklü varlığını göstermede yardımcı olur fakat bunun AA tanısında pek yardımcı olmaz (93). Diğer tanıların varlığını dışlamada yardımcı olabilir. Düz akciğer grafisi sağ akciğerdeki bir pnömoniye göstermede yararlı olabilir. Apendiks baryumlu enema ile doldurulduğunda apandisit olası

denebilir ama bu test acil şartlarda endike değildir (94). Teknesyum -99 işaretli lökosit kullanılarak sintigrafik görüntülü tarama apandisit tanısında iyi sonuç vermiştir fakat göreceli olarak ulaşma imkanı zor ve pratik kullanımdan yoksun olması nedeniyle yaygınlık kazanmamıştır (95).

2. 6. 2. USG

USG ve BT olası apandisit tanılı karın ağrılı hastalardaki en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu görüntülemelerin kullanımını inceleyen birçok metaanaliz yayınlanmıştır (96-101). Genel olarak BT, AA'yı tanımda USG'den daha hassas ve yararlıdır (102).

USG kontrast madde içermez, hamilelerde de kullanılabilir ucuz pratik bir yöntemdir. USG'de apandisit çekumda komprese olmayan, kör uçlu, non-peristaltik barsak parçası olarak tanımlanır. Maksimal kompresyon ile apandiks çapı ölçülür. Apendiksin duvar kalınlaşması ve periapandiküler sıvı varlığı apandisiti düşündürür. Kolayca komprese olabilen ve çapı < 5 mm olan bulgular apandisiti dışlar. USG'nin AA'daki sensitivitesi %55-96, spesifitesi %85-98 olarak rapor edildi (103-105). Çocuklarda ve son döneminde kullanımı sınırlı olsa da gebe kadınlarda da yakın sonuçlar rapor edildi (106). USG'nin özellikle operatör bağımlı olması sonuçların niteliğini sınırlar. Yetişkin nüfus için kullanımı sınırlıdır (104).

Prospektif bir çalışmada 235 hastada yapılan USG'de 193'ünün (%82,1) histopatolojik sonucu AA geldi, 42'sinin (%17,9) ise histopatolojik sonucu AA çıkmadı. USG sonucu AA olan 150 hastanın histopatolojik olarak 133'ünün (%88,67) AA olduğu, USG'nin normal olduğu 85 hastanın ise histopatolojik olarak 60'ının AA olduğu saptandı. Histopatolojik tanısı AA olan hastaların %31,1'ine USG ile tanı konamadı (107).

Bir çalışmada klinik değerlendirme sonrasında yapılan muayenenin negatif apandektomi oranını (NAR) azalttığı gösterilmiştir(108). Başka bir çalışmada USG'nin anamnez ve fizik muayeneden daha üstün olmadığı sonucuna varılmıştır (107).

2. 6. 3. BT

Yüksek çözünürlüklü helikal BT ile ≥ 5 mm, inflame, duvarı kalınlaşmış apandisit görüntülenebilir (109, 110). Özellikle periapandiküler yağ artışı, sıvı ve organizasyonu, kalınlaşmış mezoapandiks, flegmon varlığı apandisit açısından değerli bulgulardır (111). Fekalit genellikle görüntülenir fakat onların varlığı patognomonik bulgu değildir (112). BT, diğer inflamatuvar süreçler de apandisit gibi davrandığından dolayı tanımlamada iyi bir

yöntemdir. BT, AA'da kontrastlı veya kontrastsız kullanılmıştır. Her iki teknik de apandisit tanıma açısından yakın değerlere sahiptir: sensitivite %85-94; spesifite %90-98 olarak değerlendirilmiştir(113, 114). Ek olarak rektal kontrast verilmesi BT taramada AA için ek fayda vermez. Düşük kontrast içeren BT taraması da kullanılan yöntemler arasına girmiştir(115).

Bazı çalışmalarda BT'nin negatif apandektomiye %19-12 oranına düşürerek azalttığı gösterilmiştir(116). Diğer retrospektif analiz ise BT'nin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değerlerini (NPD) sırasıyla %96, %75, %98.5, %50 olarak raporlamıştır (117). Başka bir çalışmada kadınlarda bu oranı %24'ten %5'e düşürdüğü gözlenmiştir ve AA'dan alternatif tanımlı hastalarda apandisit ekarte etmede de yararlı bulunmuştur (116).

BT'nin bu yararlarına rağmen dezavantajları da vardır. Pahalı olması, hasta için ciddi radyasyon riski olması ve gebelerde kullanımının olmaması bunun sebeplerindedir. İyot ve kontrast madde alerjisi ile oral alımını tolere edemeyen hastaların varlığı da kullanımını engellemektedir (118). Sağ alt kadranda ağrısı ile başvuran hastalara BT taraması gerekliliği açık değildir. Spontan çözülme olabilecek apandisit tanısını artırabilir. Alternatif olarak klinisyenin selektif değerlendirmeleri dikkate alınarak istenen BT taraması daha avantajlı olacaktır. USG ve BT gibi ileri görüntülemelerin olmasına rağmen yanlış apandisit tanısı %15 olup bu oran sabit kalmıştır. Kadınlarda yanlış tanı oranı daha yüksek olup %22-9,3 arasında değişmektedir (119). Üreme çağındaki hastalarda daha yüksektir. Başka bir retrospektif çalışmada NAR %18,3 ve üreme çağındaki kadınlarda %28-12 olduğu tespit edildi. Bu sonuç da üreme çağındaki hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (120).

2. 6. 4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akut karın ağrılarında ileri inceleme yöntemlerinden biri de MRG incelemesidir. Akut karın nedenlerinin özellikle USG'nin yeterli bilgi vermediği ve BT'nin kullanılmadığı gebelik gibi durumlarda ve radyasyonun ve kontrast maddenin zararından kaçınmak istediğimiz pediatrik ve kronik böbrek yetmezliği hasta popülasyonunda iyi bir seçenek olmaktadır (121-123).

2. 7. Ayırıcı tanı

AA için ayırıcı tanı listesi oldukça geniştir. Yaş ve cinsiyeti mutlaka göz önünde bulundurmanız gerekmektedir. Ayırıcı tanıdaki başlıca gözden geçirilmesi gereken tanılar tabloda gösterilmektedir (Tablo 5) (124).

Tablo 5: AA ayırıcı tanısı

Gastrointestinal nedenler	Enfeksiyöz nedenler	Jineko-obstrüktif nedenler
Çekal divertikülit İnvajinasyon Terminal ileit Meckel divertikülit Mezenterik lenfadenit Çekum karsinomu Lenfoma Tifilitis Akut kolesistit Pankreatit Perfore duodenal ülser	Gastroenterit CMV koliti	Over kisti (rüptüre veya değil) Over kist torsiyonu Endometriozis PID (Pelvik inflamatuvar hastalık) Korpus luteum kisti (rüptüre veya değil) Tuba-ovaryen abse Ektopik gebelik Koryoamniotis Erken doğum
Ürogenital	Batın dışı nedenler	
Pyelonefrit Perinefritik abse Nefrolitiazis İdrar yolu enfeksiyonu	Alt lob pnömonisi Rektus kası hematomu	

CMV: Citomegalovirus

2. 7. 1. Genel popülasyon

AA'nın ayırıcı tanısı aslında akut batın tanı çalışmasıdır. Akut batın oluşturan hastalıklar periton ile ilişkisinden dolayı aynı klinik durumu gösterirler. Bunun nedeni, klinik görünümünün bir hastalık için spesifik olmaması, fizyolojik fonksiyonlar için spesifik olmasıdır. Böyle klinik bir tablo, peritoneal kavite veya yanındaki pek çok akut olaydan kaynaklanma ihtimalinden dolayıdır. Preoperatif tanıların doğruluğu %85 den fazla olmalıdır. Aksi halde gereksiz operatif işlemler olacaktır. Aksine bu oran %90'ın üzerinde ise, atipik klinikle gelen bir kısım AA olgularının acil cerrahi girişime almak yerine, gözlemlendiği ifade edilmektedir (7). AA ile karışan tanılar arasında azalan sıra ile akut mezenter adenit, hiçbir organik patoloji olmaması, akut pelvik inflamatuvar hastalık (PID), torsiyona sebep olan overyan kisti, over graft folikül rüptürü, akut gastroenterit gelmektedir. AA'nın ayırıcı tanısı esas olarak majör faktörlere bağlıdır: inflame apendiksin anatomik lokalizasyonu, inflamasyonun seviyesi (komplike; unkomplike), hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi (125-129).

Meckel divertikülü AA ile genelde aynı klinikleri verir ve aynı şekilde tedavi edilir. Çoğu zaman operasyon sonrasında fark edilir. Epiplöik apandisitler de AA'yı taklit edebilirler (130).

İnvajinasyon ile AA'nın ayırımı önemlidir ve invajinasyonda periton bulguları olmadan tedavide cerrahi düşünülmez. Komplikasyon varlığında peritonit yapacağından AA'yı taklit eder. Daha çok pediatrik yaşta rastlanan bir durumdur (131, 132).

Crohn hastalığında kronik veya tekrarlayan ağrı, ateş, diare, kilo kaybı yakınmaları olmakla beraber klinik AA'yı andırır ve bazı hastalara ancak ameliyatta tanı konabilir. Hastalık atakları için ameliyat gerekli olabilir (133).

2. 7. 2. Pediatrik hastalar

Akut mezenterik adenit çocuklarda AA'da en sık ayırıcı tanıya giren durumdur (134). Bu durumda neredeyse her zaman bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte veya iyileşme döneminde olur. Ağrı genellikle dağınık ve apandisit kadar da hassasiyet belirgin değildir. Fakat çoğu zaman klinik değerlendirme yetersizdir ve ayırıcı tanı açısından ileri görüntüleme gerektirir. İstemli defans bazen mevcuttur fakat gerçek rijidite nadirdir. Laboratuvar incelemelerinde göreceli olarak mezenter adenitte lenfositöz görülse de genelde az bir yardımı olur (119). Mezenter adenitte birkaç saat gözlem yararlıdır, kendi kendine rezolüsyon gerçekleşebilen kliniği vardır (135).

2. 7. 3. Yaşlı hastalar

Sigmoid kolonun sağ tarafa uzanan divertikülleri veya karsinomlarının perforasyonunu AA'dan ayırt etmek mümkün olmayabilir. Daha yaşlı olan hastalarda akla getirilmesi gereken ayırıcı tanılardandır. BT taraması atipik klinikle gelen sağ alt kadran ağrısında AA ile diğer tanıları ayırmada yararlıdır (136). Yine de arada kalınan vakalarda baryumlu enema ile BT veya kolonoskopi yardımcı olacaktır (137).

2. 7. 4. Kadın hastalar

Üreme çağındaki kadınlarda AA ile ayırıcı tanıya giren ve yanlışlıkla AA tanısı alan hastalıklar azalan sırada şöyledir: PID, rüptüre graf folikülü, bükülmüş overyen kisti veya tümör, endometriozis, rüptüre ektopik gebelik. Sonuç olarak yanlış tanı kadın hastalarda yüksektir (7).

PID genelde iki taraflıdır fakat sağ fallop tüpüne sınırlı ise AA ile karışabilir. AA'lı hastalarda bulantı kusma genelde olur ancak PID hastalarında %50 ancak görülebilir. Ağrı ve hassasiyet daha düşüktür ve serviks ağrılıdır (138). Pürülan vajinal akıntıdan smearla hücreiçi diplokoklar görülebilir. AA, PID'li hastaların menstrüel siklusun erken evresinde düşük, luteal faz evresinde daha yüksektir (125). Bunun klinikte göz önünde bulundurulması genç bayanlarda negatif laparoskopik apandektomide %15 azalma yapmıştır (7, 139, 140).

Ovulasyon az miktarda kan ve foliküler sıvının alt kadrana dökülmesine neden olur. Sıvı alışımlıktan fazla olursa ve ovüle olan over sağ over olursa bu durum apandisit taklit edebilir. Ağrı ve hassasiyet diffüz olabilir, hafif lökositoz ve ateş olur veya olmayabilir. Bu durum menstrüel siklusun ortalarında olur ve mittelschmerz olarak isimlendirilir (141).

Overin seröz kistleri yaygındır ve genellikle asemptomatik kalır. Sağ taraflı olanlar rüptüre olduğunda veya torsiyone olduğunda klinik bulguları nedeniyle AA ile karışabilir. Hastalarda sağ alt kadranda hassasiyet, rebound, lökositoz, ateş görülebilir. Tanı için transvajinal USG veya BT'nin her ikisi de yararlıdır. Torsiyon acil durumdur ve cerrahi tedavi gerektirir (142, 143). Uzun zaman geçmişse pedikül tromboze olur ve over ve fallop tüpü gangrenleşir ki eksizyon gerektirir. Fakat önerilen laparoskopik olarak kistin basit detorsiyonu, overin fiksasyonu ve birkaç gün sonra kontrolüdür. Bunun sebebi properatif olarak overin canlılığının tam değerlendirilemeyeceğidir (144).

Blastokistler fallop tüpünde (genellikle ampullaya) implante veya overde bulunabilir. Rüptüre overyan veya fallopyan gebelik AA'yı taklit eder. Hastalar bir ya da iki veya daha fazla da olabilen menstrüel siklus gecikmesinden veya hafif vajinal kanamadan bahsedebilirler. Ne yazık ki hasta hamile olduğunu fark etmeyebilir. Sağ alt kadrının büyümesi veya ağrısı ilk semptom olabilir. Rüptüre dış gebelik tanısı göreceli olarak daha kolaydır. Yükselmiş human chorionic gonadotropin (b-hcg) ve pelvik kitle ve hassasiyet karakteristiktir. Her ne kadar lökosit sayısı hafif artsa da batın içi kanama nedeniyle hematokrit (hct) azalmıştır. Vajinal muayenede servikal hareket ve adneksiyal hassasiyet vardır. Daha kesin sonuç kuldosentez ile tayin edilebilir. Kan ve desidual hücre varlığı patognomiktir. Rüptüre ektopik gebelik acil cerrahi tedavi gerektirir (145, 146).

2. 7. 5. İmmun suprese hastalar

Akut apandisit HIV'li hastalarda %0,5 olarak bildirilmiştir. Bu normal insan popülasyonunun oranı olan %0,1-0,2 den fazladır (127). Klinik başvurunun normal insandaki klinikle benzerdir. Çoğunda ateş vardır, ağrı periumblikal başlar ve sağ alt kadrana yayılır

(%91), sağ alt kadranda hassasiyet vardır (%91), rebound vardır (%91). Mutlak lökositoz yoktur fakat bazal lökosit değerleri biliniyorsa göreceli lökositoz olabilir (127).

AA'da rüptür riski artmış gibi görünür. Büyük bir seride HIV enfekte hastaların AA'dan durumunda uygulanan laparatomide %43 ünün perfore olduğu tespit edildi (147). Bunun sebebi bu hastalardaki klinik bulguların ve tanının gecikmesi olabilir (127, 147). Ayrıca düşük CD4 sayımı da rüptürle ilişkilidir (127).

Sağ alt kadranda ağrısının ayırıcı tanısında HIV'li hastalarda daha geniş düşünülmalıdır. Fırsatçı enfeksiyonlar da akla gelmelidir (127, 147). Nötropenik enterokolit de bu hastalarda akılda tutulmalıdır (127, 147).

2. 8. AA yönetimi

AA'da tanı konduktan sonra altın standart tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavinin zamanlaması hakkında birden fazla çalışmada gecikmenin komplikasyon oranını artırmadığı gösterilmiş olsa da semptomların başlamasıyla beraber perforasyon riski artış göstermektedir. Semptomların başlamasından 36 saatlik süre geçmesi ile perforasyonda %16-36 artış görülmüştür (148).

2. 8. 1. Unkomplike apandisit

Nonoperatif yöntem

Akut apandisitli hastalarda Mcburney tecrübelerini aktardığından beri cerrahi tedavi standart tedavi olarak tercih edilmektedir. Nonoperatif yöntem yapılan iki duruma dayandırılmaktadır. Bunlardan birincisi operasyonun mümkün olmadığı denizaltılar, uzak bölgelerde keşif gibi yerlerde sadece antibiyotik tedavisi kullanılmıştır. İkincisi çoğu AA semptom ve bulguları olan-olmayan ama medikal tedavi takibinde uyumlu olmayan hastalarda kendiliğinden rezolüsyon olmuştur. Bazı gözlemsel ve deneysel çalışmalar operasyon yerine nonoperatif tedaviyi raporladılar (149-153). Kısa vadede (<30 gün) %9 başarısızlık olduğu görüldü. Başarısız olanların yaklaşık yarısı komplike apandisite sahipti. Bir aydan sonra başarılı olanların yaklaşık %1'ine apandektomi uygulandı, %13'ünde tekrar apandisit oluştu ve oluşanların %18'i komplike apandisit idi (149-153).

Acil apandektomi yerine ivedi operatif apandektomi yöntemi

Apendektomi AA'nın geleneksel olarak acil cerrahi tedavisidir. Bununla birlikte tanıdaki gecikmeler, operasyon imkanlarının ulaşım zorluğu ve nonoperatif tedavi tecrübeleri gösterdi ki unkomplike apandisit cerrahi bir acildir (84).

Unkomplike apandisit için üç retrospektif çalışma yapıldı. Bunlardan birinci grup acil olarak adlandırıldı ve 12 saat içerisinde opere edilmiş olanlardı. İkinci grup ivedi acil olarak değerlendirildi ve 12-24 saat arasında opere edilen hastalar değerlendirildi. İki grup arasında komplike apandisit vaka sayısında anlamlı derecede fark yoktu. Benzer şekilde yara yeri enfeksiyonu, batın içi apse, ameliyat süresi açısından da anlamlı fark izlenmedi. İvedi grupta hastanede kalış süresi daha uzun olmakla birlikte istatistiksel klinik anlamı bulunmadı. Göz önünde bulundurulan noktalardan birisi de acil grubundaki hastaların içine gecikmiş vakalar, perforasyon bulgu ve işaretleri gösterenler, klinik tarifi 48 saatten önce başlamış hastalar da dahil edilmiştir (154-156).

İvedi apandektomi yerine acil apandektomiyi tercih eden kurum ve cerrahlar da mevcuttur. Bu durum daha çok operasyon imkanlarının durumu, kurum veya cerrahın tercihi göre değişebilmektedir.

2. 8. 2. Komplike apandisit

Komplike apandisit genellikle PA'yı ifade eder ki çoğu bir apse veya flegmonla yakından ilişkilidir. PA yılda 2: 10,000 insanda görülür. Coğrafi bölge, zaman ve yaşa bağlı kayda değer az bir fark gözlenir. PA oranı % 25 civarındadır ve sıklıkla tedavi kalitesinin bir göstergesi olarak kullanılır. Bu oranın dışındaki farklılıklar neredeyse tamamen NPA'nın insidansındaki farklılıkları ile ilgilidir. Düşük oranlar erken tanı ve tedavinin ve spontan çözülmenin sonucuna bağlıdır (58, 157, 158).

PA oranı <5 yaş ve >65 yaş olgularda sırasıyla %45 ve %51 olup daha yüksektir. Bu oran semptomların süresi arttıkça artar. Bu durumda perforasyonlar daha hastaneye gelmeden meydana gelmiş olur. Bu durum nonkomplike apandisitlerin de spontan rezolusyonunu açıklar niteliktedir (159, 160).

Perforasyonun kadın cinsiyette tubal fonksiyonları bozduğundan dolayı infertiliteyi artırdığı düşünülmüştür ama epidemiyolojik çalışmalarda bu gösterilememiştir (161).

İnflamatuar yanıtın güçlü olduğu ve generalize peritonit bulguları varlığında rüptüre apandisitten şüphelenilmelidir. Birçok rüptürde de lokalize ağrılar da olabilir. %2-%6 hastada ise palpasyonla ele kitle gelebilir (162, 163). Bunun sebebi periapandiküler apse varlığı veya

komşu barsağın mezenteri ile inflamasyon alanında oluşturduğu flegmondur. Böyle kitle ile gelen hastalar genellikle 5-7 gün gecikme ile gelen hastalardır. Her zaman kolay olmasa da nonkomplike apandisit komplike apandisitten ayırt etmek tedavide farklılık gösterebileceğinden dolayı önemlidir. BT tarama bu hususta tanı ve tedavi yönlendirmede faydalı olacaktır (164).

2. 8. 2. 1. Operatif tedavi

Generalize peritonit bulguları ve sepsis kliniği olan hastalar resüsitatif tedavi başlanarak hemen operasyona alınmalıdır. Açık apandektomi veya laparoskopi cerrahın tercihine göre değişebilir fakat komplike vakalarda açık cerrahi ile tedavi ek patolojiler açısından daha avantajlıdır (84).

Komplike apandisit olan; apse ya da flegmonun mevcut olduğu fakat lokal peritoniti olan hastalarda tedavi algoritmi daha karmaşık olabilir. İntraabdominal apse oluşumu açısından bu hastalarda da konservatif tedavi yerine operasyon önerisi daha baskın olacaktır. Komplike apandisitte konservatif tedavi yerine operatif tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalar retrospektif olup kontrollü randomize çalışmalar yoktur. İki metaanaliz yayınlandı. Andersson ve Petzold'un 2007'de 61 çalışmayı incelediği analizde konservatif yaklaşım daha üstün görülüyordu (161). Konservatif tedavi gastrointestinal uyarıyı minimize etmeyi, parenteral antibiyotiği, intravenöz sıvıyı ve uygun görülen hastalara perkütan drenajı içeriyordu. Acil cerrahiye alınan hastaların morbiditesi %36, 5 iken konservatif tedavinin morbiditesi %11 idi. Konservatif tedavi edilenlerin %7,6 sı başarısız olup operatif tedaviye geçildi. Bu grubun genel komplikasyon oranı %13,5 idi. Apandektomi gerektirmeyen grupta rekürrens oranı %7,4 olarak gözlemlendi. Yazarlar da komplike apandisitte erken operasyon yerine konservatif tedaviyi üstün buldular (165).

Simillis ve arkadaşları 2010'daki metaanalizde de konservatif yaklaşımın komplike apandisitte daha az komplikasyonla sonuçlandığını bildirdiler (166). Aynı şekilde Aranda-Narváez ve arkadaşlarının yaptığı analizde de flegmon veya apse içeren komplike apandisit tedavisinde ilk başta konservatif tedavi önerisi ön plana çıkmaktadır (167).

Pediyatrik literatürde iki prospektif kontrollü randomize klinik çalışma mevcuttur. Sonuçları erken apandektominin konservatif tedaviye eşdeğer ve yüksek olduğu görüldü. Fakat bu çalışmalarda vakaların hepsinde interval apandektomi içermekteydi (168, 169). St. Peter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konservatif tedavinin %20 si başarısız bulundu. Erken apandektomi ile interval apandektomi de eşdeğer bulundu (168). Blakely ve

arkadaşlarının çalışmasında interval apandektominin yan etkileri daha fazla bulundu. Ayrıca konversatif tedavi edilen hastaların %9'u rekürren apandisit oldu. Sonuç olarak erken apandektominin konversatif tedavi ve interval apandektomiye göre daha üstün olduğu rapor edildi (169).

2. 8. 2. 2. Nonoperatif yönetim sonrası interval apandektomi

İnterval apandektomi konservatif tedavi ile başarılı olarak tedavi edilen hastalarda yapılan apandektomiye ifade eder. Bu hastalarda apandektomi yapılma kararı semptomların varlığı ile alakadardır. Semptomları ilerleyen ya da daha farklı patolojiyi örneğin maliniteyi işaret eden, gelecekte apandisit rekürrensini önlemek istediğimiz hastalarda apandektomiye gidilebilir.

Bu hususta prospektif çalışma çok azdır. Retrospektif yayınlar mevcuttur. Metaanalizler mevcuttur (170-172). 1434 hastanın incelendiği konversatif olarak tedavi edilen komplike AA hastalarının 35 ay takip edilmesi sonrası %8,8'inde rekürren apandisit izlendi. Rekürrensler içinde komplikasyon oranı düşük (%2,4) idi. Malignite %1,3 olarak raporlandı.

2. 8. 3. Operatif yöntemler

2. 8. 3. 1. Açık apandektomi

Apandektomi günümüzde halen yüzyıldan fazla süre öncesinde kullanılan yöntemle yapılmaktadır. McBurney insizyonu neredeyse aynı şekliyle kullanılmaktadır. Çoğunlukla erişkinlerde kullanılan bu insizyon, göbek ile spina iliaka anterior superioru (SİAS) birleştiren çizginin 1/3 lateral kısmında yer alan McBurney noktasından yapılır. Çocuklarda ise Rockey-Davis insizyonu olarak adlandırılan transvers bir insizyon kullanılmaktadır. BT, USG ve laparoskopi sayesinde günümüzde ileri tanı tekniklerinin artmış olmasından dolayı eskiden tanının kesin olmadığı olgularda kullanılan sağ transrektal insizyonun apandektomi için kullanımına gerek duyulmamaktadır. Apendiks normal ise apandektomi yapılır ve Meckel divertikülüti, pelvik patolojiler, akut kolesistit ve ülser perforasyonu gibi başka patolojiler araştırılır. Gerekirse insizyon transvers yönde uzatılarak yeterli ekspozisyon sağlanır (84).



Şekil 4: Açık apandektomi

2. 8. 3. 2. Laparoskopik apandektomi

Laparoskopik apandektominin tavsiye edilebileceği en önemli durum; AA'nın tanısında kuşku olmasıdır (173, 174). Laparoskopi özellikle, fertilizasyon çağındaki kadınlarda obstetrik ve jinekolojik patoloji ihtimali olanlarda fayda sağlamaktadır. Bu hasta popülasyonunun % 40'tan fazlasında normal apendiks bulunur. Bu vakalarda laparoskopi, hem tanısal hem de tedavi amaçlı kullanılır ve böylece jinekolojik patolojileri olanlarda gereksiz laparotomiden kaçınılmış olur. Normal apendiks bulunan hastaları kapsayan bir çalışmada laparoskopik eksplorasyonla vakaların %73'ünde jinekolojik patoloji saptanabilirken açık apandektomide bu oran %17'de kalmıştır (174). USG, BT ve tanısal laparoskopinin kullanımının yaygınlaşmasına rağmen negatif apandektomi ve komplikasyon oranlarında gerileme gözlenmemiştir (Tablo 6) (175).

Tablo 6: Yıllara göre apandisit perforasyonu ve NAR

Yıl	Perforasyon %	NAR %
1962	16	42
1973	17	33
1975	21	20
1981	16	30
1997	7, 2	27
1998	10, 9	29, 3
1999	12, 9	22, 7
2000	14, 1	28, 5
2001	18, 5	31, 5
2002	14, 8	26, 5
2003	17, 3	24, 8

NAR: Negatif apandektomi oranı

2. 8. 3. 3. Tek insizyonlu laparoskopik apandektomi

İki ya da üç insizyonla yapılan apandektomi yerine tek insizyonla yapılan apandektomi de uygulama alanı bulmuştur. İlk olarak Inoue 1994'te rapor etmiştir. Bu vakada laparoskopik olarak görüntüleyip apendiksini eksplorasyonu laparoskopik olup apandektomi açık olarak tamamlanmıştır (176). Pür laparoskopik tek insizyonel apandektomiler ise 2009'da birçok cerrah tarafından bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren tıbbi sanayi tek giriş seçeneği sunan cihaz üretmeye başladı (177). Tek insizyon apandektomi ve standart apandektominin değerlendirildiği çalışmalarda ve metaanalizlerde komplikasyon varlığı ve ekonomik açıdan fark olmadığı sonucuna varıldı (177, 178).

2. 8. 4. Endoskopik retrograd apandektomi tedavisi (ERAT)

Bazı uygulama merkezlerinde denenmiş olup yeni bir prosedürdür. Komplike olmamış vakalarda uygulanan çok merkezli prospektif çalışmada başarılı bulunmuştur. Destek bulgulara ihtiyaç vardır (179, 180).

2. 9. Biyobelirteç Olarak SCUBE1

SCUBE1'in scube gen ailesinden bir hücre yüzey proteini olduğu tespit edilmiştir (181). Bu ailenin memelilerde SCUBE1, scube 2 ve scube 3 olarak üç farklı formu tespit edilmiştir (182). Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 yetişkinlerdeki endotel hücre yüzeyinde tespit edildi (183). Trombositler üzerinde endotel hücrelerinden daha çok SCUBE1 proteininin varlığı da çalışmalarda ortaya çıktı (27). Bu proteinler aktive olmamış

trombositlerin alfa granüllerinde depo şeklindedir. Trombinle aktive olan trombositlerde bu proteinler hücre yüzeyine transloke olurlar ve trombüsün içine solubl olarak katılırlar (184).

SCUBE genleri ağırlıklı olarak fare embriyogenezi sırasında gonadlar, gelişmekte olan dokular, merkezi sinir sistemi, dermomiyotom, dijital mezenkim ve uzuv tomurcuklarında tespit edilmiştir (185). Aynı zamanda bazı araştırmalarda SCUBE1'in farelerin gelişimi sırasındaki endotel ve yetişkin endotelyal hücrelerden salgılandığı gösterilmiştir (181, 183, 186).

SCUBE1 hücre yüzeyi glikoproteini geni SCUBE gen ailesi tarafından kodlanır. Bu SCUBE gen ailesinin bir üyesi olan SCUBE1 geninin memelilerde üç farklı izoformu vardır. Bu gen ailesi SCUBE, bir amino-terminal sinyal peptidini, EGF-benzeri tekrarlayan karboksil terminalinden oluşur. Bu tekrar 9 tekrarlıdır. Bu protein, trombositler ve endotel hücrelerinde salgılanır ve vasküler biyolojisinde önemli bir rol oynayabildiği tahmin edilmektedir. Ayrıca erken embriyogenezi süresince hücre yüzey proteini olarak tespit edilmiştir (187).

Aktifleşmemiş trombositlerde alfa granüller içinde depolanan SCUBE1 molekülleri, trombin aracılıklı uyarılan ve aktifleşen trombosit yüzeyine transloke olur (182). Çözünebilen küçük parçacıklar olarak salgılanır ve trombüs içine katılır. Aktiflenmiş ve organize trombüsler içinde fibrinden zengin alanlarda yoğun şekilde gösterilmiştir. Aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır (187).

SCUBE1'in embriyogenezin erken evresinde hücre yüzey proteini olarak salgılandığı tespit edilmekle beraber; endotelyum ve plateletlerde eksprese edildiği bulunmuştur (187). SCUBE1 molekülleri inaktif plateletlerdeki alfa granüller içinde bulunurlar. Trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi tespit edilmiştir (27).

Aktive trombositlerde P-selektinin yüzeyde ekspresyonu sonucunda SCUBE1'in de yüzeyde ekspresyonu tespit edilmiştir (187). SCUBE1 birikimi immunohistokimyasal olarak aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde saptanmıştır. SCUBE1'in aminoterminaldeki EGF benzeri tekrarlar ve karboksil CUB fragmanları glutatyon S-transferazla yapışkan etkileşime aracılık eder. SCUBE1, fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF) ve fibronektini içeren ekstrasellüler matriks komponentinin proteinlerindedir (94).

CUB alanı PDGF ailesinin iki yeni üyesi olarak tanımlanmış olup proteolitik ayrılmada gereklidir ve SCUBE1 sekrete edilir edilmez, proteolitik ayrılma için substrat olabilecektir. Amino ve karboksil uçlarının eklenmesi sırasıyla FLAG ve Myc ikili bir epitopuyla işaretlenmiş SCUBE1 HEK-293 T hücrelerinden eksprese edilir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Araştırmanın Metodu

Kontrollü prospektif çalışmamıza Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 71306642-050. 01. 04-sayılı kararıyla onay alındı.

Acil servise karın ağrısı ile başvuran ve akut apandisit ön tanısı alan 150 hastadan tam kan sayımı, rutin biyokimya, CRP ve SCUBE1 için kan örneği alındı. Hastaların ASK hesaplanarak ileri tetkik açısından değerlendirilmesi yapıldı. $ASK \geq 4$ olan hastalarda tanı için ileri görüntüleme yapıldı. Yaş, obezite, uygulanabilirlik ve diğer ayırıcı tanıların çeşitliliğine göre batın USG veya BT yöntemlerinden birisi tercih edildi. Çalışmadan 84 hasta AA'dan dışı tanılar aldığından, 5'inin kan değerlerine ulaşamadığından, 4 tanesi hastanemizde opere olmayı reddettiğinden, 2 si dış merkeze sevk edildiğinden, 4 tanesinin alınan kan örneklerinin bekleme süresi uzadığından ve 4'ünün de patoloji raporunun başka tanılar olmasından dolayı toplamda 103 hasta çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak çalışmamız (47) hasta ve (43) sağlıklı kontrol grubundan oluştu. Araştırmamızda patolojik tanı ile kesinleşen AA hastalarında başta SCUBE1 olmak üzere WBC, CRP, ASK ve diğer rutin tetkiklerin tanıyla ilişkisi araştırıldı.

BT'de apendiks çapları 10 mm'den büyük ve küçük olmak üzere iki gruba ayrıldı. CRP değerleri 0,5 mg/dl'den yüksek olanlar CRP (+) ve düşük olanlar CRP (-) şeklinde iki gruba ayrıldı.

WBC değerleri ayrıca hasta grubu için $15000 /mm^3$ 'ten küçük olanlar ve büyük olanlar şeklinde iki grupta incelendi. Hasta grubunda patoloji sonuçları BAA, FA (flegmenöz-gangrenöz apandisit), PA olmak üzere 3 grupta incelendi. ASK 0-3 puan alanlar, 4-6 puan alanlar ve 7 ve üzeri puan alanlar olarak 3 grupta incelendi.

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve gönüllülere çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkından bilgi verilerek onamları alındı.

3. 3. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzeri karın ağrısı ve AA'dan ön tamısı düşündüreren semptomlar ile başvuran hastalar.
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve gönüllü olgular.

3. 4. Olgu Dışlama Kriterleri

1. 18 yaş altı hastalar
2. Çalışmayı reddeden hasta ve sağlıklılar.
3. Geçmiş bir ay içinde batın içi operasyonu olanlar.
4. Apandektomi öyküsü olan hastalar
5. Geçmiş bir ayı içinde pulmoner emboli, iskemik inme, derin ven trombüsü, periferik arter embolisi, pnömoni, AKS, geçici iskemik atak gibi iskemik hastalıklar, akciğer ödemi, hemorajik inme, ciddi kalp kapak hastalıkları, miyokardit, endokardit, CABG, perkütan grişimler, karaciğer enzim yüksekliği olan hepatitler, kanser hastaları.
6. Başvuru sırasında inflamatuvar hastalığı olan hastalar
7. Mevcut psikiyatrik problemi olan bireyler.
8. Gebelik hikâyesi ya da yakın zamanda doğum yapmış olan kadınlar.
9. Uyutucu-uyuşturucu ilaç kullanım öyküsü veya bağımlılığı olan bireyler,

3. 5. Kontrol Grubu Dâhil Etme Kriterleri

Özgeçmişinde alkol, uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanım hikâyesi olmayan, vücudunda travmatik yara ve iz bulunmayan, son 3 ay içinde cerrahi operasyon geçirmeyen, yakın zamanda trafik kazası gibi ciddi travma hikayesi olmayan, kardiyak bir hastalık ve inme öyküsü bulunmayan ve apandektomi öyküsü olmayan sağlıklı bireyler dâhil edildi.

3. 6. Örneklerin Hazırlanması Ve Ölçümleri

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve gönüllülerden SCUBE1 ölçümleri için serum eldesi (serumda yapılan testlerde ve oto analizörlerde kullanılan) sarı kapaklı separatör jel içeren tüplere kan örnekleri alındı. Alınan biyokimyasal kan örneği 10-20 dakika bekletilerek 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra -80 derece soğutucu dolapta muhafaza

edildi. Ölçümlerin yapılmasından önce örneklerin oda sıcaklığında erimeleri beklendi. Testler SCUBE1 (Human signal peptide, CUB and EGF-Like Domain-Containing Protein 1 ELISA kit, Mybiosource, Cat no: MBS9305694, San Diego Ca. U.S.A) ELISA test markırının çalışılması yapıldı. Çıkan test sonuçları hastaların diğer parametreleri ile karşılaştırıldı.

3. 7. Elisa Prosedürü

Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda ısısına getirildi. 7 adet standart kitin içersinden çıkan 480 ng/ml'lik stok standartın seri dilüsyonu ile elde edildi. Antikor ile kaplı mikropalak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan 100'er µl eklendi. Sonra standartların üzerlerine biotin konjugat 50 µL pipetlendi. Standartlar mikropalağa pipetlendikten sonra sırasıyla serum örnekleri, her bir kuyucuğa 40 µl olacak şekilde pipetlendi. Mikropalak çalkalayıcı üzerinde 2 saat inkübasyona bırakıldı. Serum örneklerinin üzerlerine sırasıyla 10 µl SCUBE1 Antibody ve 100 µL Streptavidin- Horse Radish Peroksidaz (HRP) konuldu. Mikropalağın üzeri kapatılarak 37 C° de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Kit içerisinde bulunan 30X lik yıkama solusyonu hazırlandıktan sonra, ELISA plate yıkayıcıda 350 µl de 3 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara sırasıyla 100 µL TMB substrate pipetlendi. 10 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl Stop solusyon eklendi. Mikropalak 10 dakika içerisinde 450 nm absorbandsda okundu.

3. 8. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS-20 (Statistical Package For Social Sciences) paket programıyla hesaplandı. Kategorik değişkenler, ortalama, ortanca, en küçük, en yüksek ve yüzdelik değerler hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmada SCUBE1 ile BT, CRP, cinsiyet, yaş grupları arasında Kİ-KARE ve MANN- WHITNEY U testi kullanıldı. SCUBE1'in patolojik sınıflarla olan ilişkisi normal dağılım şartı sağlamayan gruplar arası karşılaştırmalar için KRUSKALL WALLİS testi uygulandı. Ayrıca CRP'nin gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu belirleyebilmek için nonparametrik Dunn çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Değişkenler arası ilişkilerin hesaplanması için SPEARSMAN korelasyon testi uygulandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0, 05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 32 (%68) erkek, 15 (%32) bayan olmak üzere 47 hasta alındı. Kontrol grubuna ise 23 (%53) erkek, 20 (%47) bayan hasta alındı. Hasta grubun yaş ortalaması erkeklerde 32±12, kadınlarda 33± 14 idi. Kontrol grupta erkeklerde yaş ortalaması 31±10, kadınlarda 29±12 olarak hesaplandı.

Hasta grubunda SCUBE1 değerleri 25,32 ± 3,39 olarak, Kontrol grubunda ise 43,64 ± 4,86 olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark görülmedi (p=0,209). Hasta grubunda erkeklerde 24,89±3,78, kadınlarda 26, 24±7,11 ve kontrol grubunda erkeklerde 43,79±7,17, kadınlarda 43, 47±6,62 bulundu.

Cinsiyetler açısından anlamlı fark yoktu (p=0,207, p=0,142). CRP'si 0,5 mg/dL'den büyük olanların SCUBE1 değerleri anlamlı derecede küçüktü (p=0, 048). ASK 7'nin altında olanlarla 7 ve üzerinde olanlar arasında SCUBE1 açısından anlamlılık bulunmadı (p=0,304) (Tablo. 7). Hasta grupta CRP değerlerinin 13 (%27) hastada (-) olduğu, 34 (%73) hastada (+) olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	ortalama	std	p
Tamamı	Hasta	47	25, 32	23, 24	0, 209
	Kontrol	43	43, 64	31, 88	
Erkek	Hasta	32	24, 89	21, 39	0, 707
	Kontrol	23	43, 79	34, 41	
Kadın	Hasta	15	26, 24	27, 56	0, 142
	Kontrol	20	43, 47	29, 6	
ASK	<7 puan	21	27, 06	24, 63	0, 304
	≥7 puan	26	23, 92	22, 44	
CRP	<0, 5mg/dl	13	33, 18	28, 59	0, 048
	≥0, 5mg/dl	34	22, 32	20, 54	

Mann Whitney U Test. N: Hasta sayısı std: standart sapma ASK: Alvarado skoru CRP: C-reaktif protein

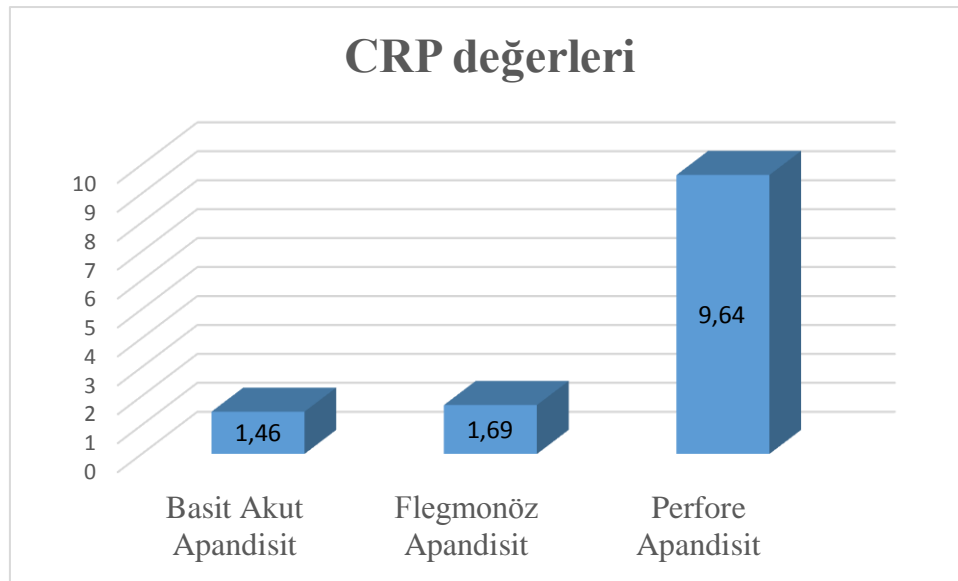
Patolojik sınıflamaya göre CRP değerleri arasında anlamlı farklılıklar vardı. PA'da FA ve BAA'dan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,007). BAA, FA, PA grupları arasında

SCUBE1 değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,946$). WBC değeri <15000 hücre/ mm^3 ve ≥ 15000 hücre/ mm^3 olanlar arasında anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Yine anlamlı olmamakla ($p>0, 5$) beraber patolojik sınıflardan PA'da WBC (11,340)'nin, FA (15,840) ve BAA (14,420)'dan düşük bulundu. WBC değerinde patoloji sınıfları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,060$) (Tablo. 8).

Tablo 8: Hasta grupta patolojik sınıflamaya göre SCUBE1, CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması

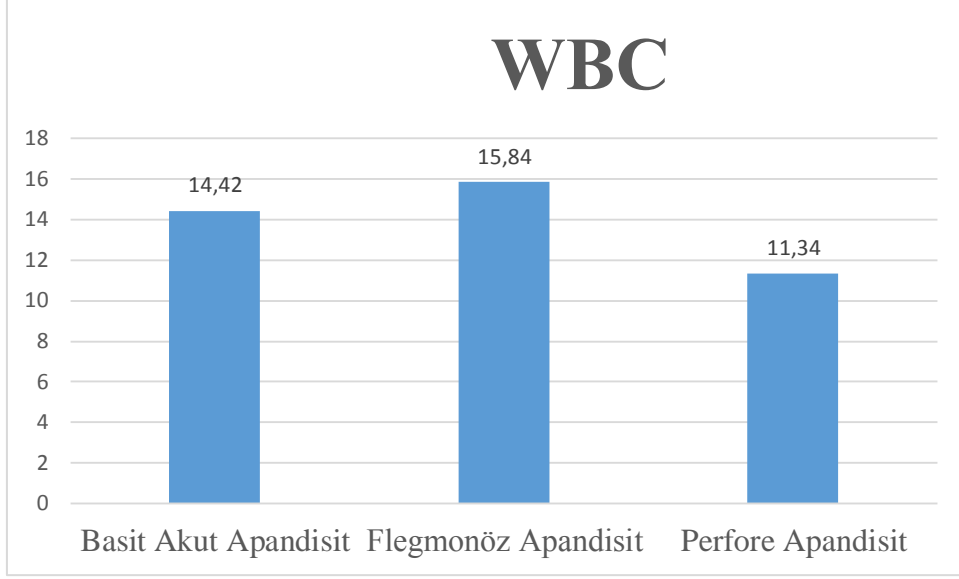
	Grup	N	ortalama	std	p
SCUBE1	BAA	16	25,08	26,45	0,946
	FA	25	26,79	23,81	
	PA	6	19,84	10,06	
CRP	BAA	16	1,46	2,36	0,007
	FA	25	1,69	2,36	
	PA	6	9,64	10,95	
WBC	BAA	16	14,42	4,85	0,06
	FA	25	15,84	4,11	
	PA	6	11,34	4,44	

Kruskal Wallis Testi. SCUBE1: signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1 WBC: Beyaz kan hücresi CRP: C-reaktif protein BAA: Basit akut apandisit FA: Flegmonöz apandisit PA: Perfore apandisit N: Hasta sayısı std: standart sapma



CRP: C-reaktif protein

Grafik. 1: Patolojik sınıflamada CRP ortalamaları



WBC: Beyaz kan hücresi

Grafik. 2: Patolojik sınıflamaya göre WBC değerleri

SCUBE1 değerleriyle USG'de apendiks çapları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,284$). Bu sonucun düşük sayıdaki örneklem ile ilişkili olabileceği değerlendirildi. SCUBE1 değerleri ile BT'de apendiks çapları arasında pozitif korelasyonlu bir ilişki vardı. Apendiks çapı BT de arttıkça SCUBE1 değeri de anlamlı olarak arttı ($p= 0,043$). SCUBE1 değerleri ile hasta yaşı arasında negatif yönde, anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,017$). SCUBE1 değerleri arttıkça hasta yaşı küçülmektedir. Lenfosit, nötrofil, hgb, hct, nötrofil yüzdesi, nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit (PLT), WBC, CRP, ASK ile SCUBE1 değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki yoktu ($p>. 05$) (Tablo. 9).

Tablo 9: Hasta grubunda SCUBE1'le ilgili ilişkiler

Değişkenler	r	p
USG	0,473	0,284
BT	0,314	0,043
Yaş	-0,346	0,017
Lenfosit	-0,067	0,645
Nötrofil	-0,103	0,492
HGB	0,032	0,831
HCT	0,067	0,654
Nötrofil Yüzdesi	-0,072	0,629
NLR	-0,029	0,846
PLT	0,021	0,889
WBC	-0,102	0,497
ALVARADO Skoru	-0,140	0,346

Spearman Brown Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı. USG: Ultrasonografi BT: Bilgisayarlı tomografi HGB: Hemoglobin HCT: Hemotokrit PLT: trombosit NLR: Nötrofil lenfosit oranı WBC: Beyaz kan hücresi

Hasta grubunda WBC değeri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu (**p<0,001**). Hasta grupta erkek hastaların WBC ortalaması 15,77±4,64 iken (n=32) kadınların ortalaması 12,67±3,69 (n=15) bulundu ve erkeklerdeki ortalama daha yüksekti (Tablo. 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının WBC değerlerinin karşılaştırılması

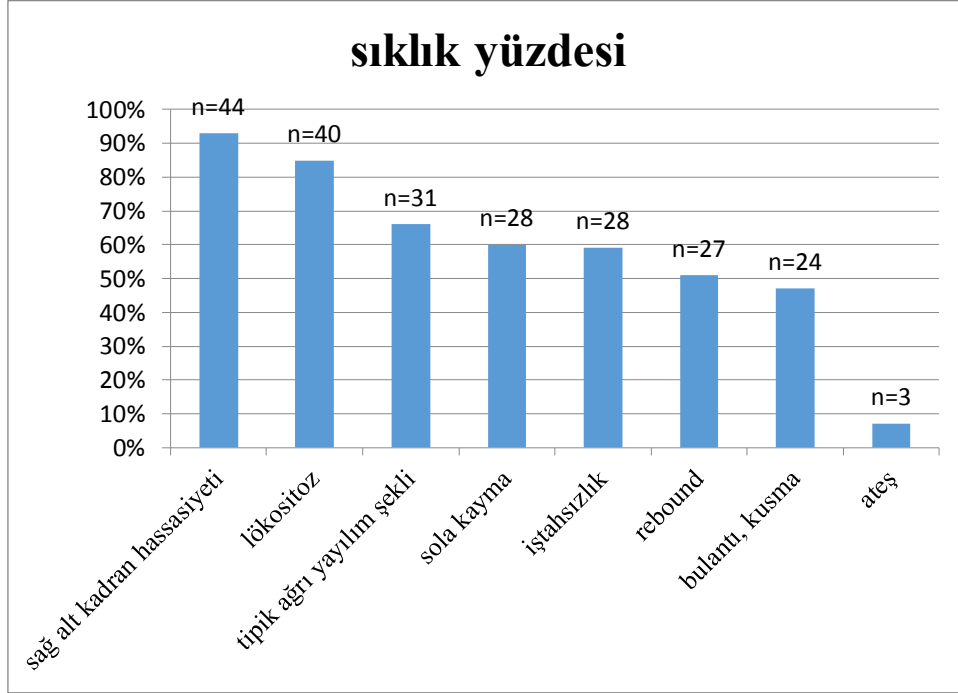
Grup	N	ortalama	std	p
Hasta	47	14,78	4,56	0,000
Kontrol	43	6,88	1,28	

Mann Whitney U Testi. N: Hasta sayısı std: standart sapma

Hastalarda ASK 0-3 olan 0 (%0), 4-6 olan 21 (%45), ≥ 7 olan 26 (%55) kişi bulunuyordu. ASK'nin kriterlerinin sıklık durumu da hesaplanmıştır. Hastalarda en fazla %93'ünde sağ alt kadranda hassasiyet, %85'inde lökositoz ve %66'sında tipik ağrı migrasyonu vardı. En az görülen kriterin de ateş (%7) olduğu görüldü (Tablo. 11). SCUBE1 değerleri ASK 7 puanın üzerinde olanlarla (23,92 ng/mL), 7 puanın altında olanlarda (27,06 ng/mL) olarak görüldü ve anlamlı fark bulunmadı (p=0,304).

Tablo 11: ASK kriterlerinin sıklık durumu

Alvarado Skoru	Sıklık yüzdesi
tipik ağrı yayılım şekli	66%
iştahsızlık	59%
bulantı, kusma varlığı	47%
sağ alt kadrın hassasiyeti	93%
rebound	51%
ateş	7%
lökositoz	85%
sola kayma	60%



Grafik. 2: ASK değerlendirme

Patolojik sınıflama açısından ASK 7'nin altında olanlar 7'ye eşit ve üzerine olanlar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hasta grupta WBC değeri $15000 / \text{mm}^3$ ve büyük olanlarla $15000 / \text{mm}^3$ 'den küçük olanların ASK açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo. 12).

Tablo 12: ASK ile WBC karşılaştırması

ASK	WBC Grupları		Toplam
	<15000 /mm ³	≥15000/ mm ³	
	15	6	21
< 7puan	71, 4	28, 6	100
	14	12	26
≥ 7puan	53, 8	46, 2	100

p>. 05

Ki-kare testi. ASK: Alvarado skoru WBC: Beyaz kan hücresi

Alvarado Skoru BT’de apendiks çapı 10 mm ve üzeri olan hastalar ile 10 mm’den az olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0, 05$). ASK=9 olanların tamamı (n=4) 10 mm den büyükken ASK 6, 7, 8 olanların 16’sı 10 mm’den küçük ve 11 tanesi yüksek çıkmıştır (Tablo. 13).

Tablo. 13: ASK ile BT karşılaştırması

ASK	BT’de çap		Toplam N / %
	<10 mm N / %	≥10 mm N / %	
4	6 100	0 0	6 100
5	2 40	3 60	5 100
6	5 77, 8	2 22, 2	7 100
7	5 54, 5	5 45, 5	10 100
8	6 63, 6	4 36, 4	10 100
9	0 0	4 100	4 100

p<0, 05

Ki-kare testi ASK: Alvarado skoru WBC: Beyaz kan hücresi N: Hasta sayısı

Patolojik sınıflamaya göre WBC değeri $<15000 /\text{mm}^3$ olan hastalarla $\geq 15000 /\text{mm}^3$ olan hastalar arasında anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo. 14).

Tablo. 14: Patoloji ile WBC'nin karşılaştırması

Patolojik Sınıf	WBC		Toplam N / %
	$<15000 /\text{mm}^3$ N / %	$\geq 15000 /\text{mm}^3$ N / %	
BAA	11	5	16
	68,8	31,3	100
FA	13	12	25
	52	48	100
PA	5	1	6
	83,3	16,7	100

$p>0,05$

Ki-kare testi. WBC: Beyaz kan hücresi BAA: Basit akut apandisit FA: Flegmonöz apandisit

PA: Perfore apandisit N: Hasta sayısı

5. TARTIŞMA

AA dünyada akut batın tablosunun en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (1). Günümüzde WBC ve CRP düzeyleri AA'da en sık kullanılan tanı belirteçleridir. Bunlar kolaylıkla ulaşılabilen ve ekonomik olmalarından dolayı çoğu merkezde rutinde bakılan parametrelerdir. Fakat buna rağmen spesifite ve sensitivite sınırlıdır. WBC'nin sensitivitesi (%85) ve spesifitesi (%25) olarak verilmişti (188). WBC değerlerinin spesifitesindeki düşüklük ciddi problem olarak durmaktadır. AA'da düzeyi yükseldiği saptanan fosfolipaz A2, serum amiloid A, interlökinler ve sitokinler gibi birçok inflamasyon belirteci tanı için araştırıldı (189-191). Prokalsitonin ve d-dimer de tanı amacıyla araştırılmış olup sensitivitesi ve spesifitesi düşük bulunması nedeniyle kullanışlı olmadığı saptanmış (192, 193). Bilirubin değerleri ve CRP de belirteç olarak araştırılmış (83, 194). Bilirubin bir çalışmada AA ve AA komplikasyonları açısından tanımlayıcı olmadığı bulunurken, diğer bir çalışmada PA'da bilirubin düzeyinin BAA hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuş (83, 194). CRP, BAA hastalarında PA olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen AA için faydası sınırlı olarak kalmıştır ($p < 0,0001$) (83, 195).

Biz bu çalışmada AA'da SCUBE1'in belirteç olarak değerini araştırmayı amaçladık. SCUBE1 proteini ilk olarak inflamasyon alanında rapor edildi. Başlangıçta SCUBE1, sadece endotel hücrelerinde salgılandığı düşünülüyordu (196). Tu ve arkadaşları SCUBE1'in trombositlerden yüksek oranda salgılandığını gösterdiler. Trombosit agregasyonu AKS ve akut iskemik stroktan sorumlu olarak bilinmektedir. Çalışmalarda SCUBE1'in aktive olan trombosit yüzeyinden salgılandığı ispatlanmıştır (27, 187). Trombosit agregasyonunu takiben alfa granüllerden salgılandıklarını, aynı zamanda insan microRNA'sında (mRNA) da olduğunu gösterdiler, dahası SCUBE1, trombosit açısından zengin trombüs ve aterosklerotik lezyonlarda tespit edilmiştir (184). SCUBE1'in aterosklerotik plak veya trombüsde hangi işlevi gördüğü net olarak ortaya konulamamıştır ve neden aktive trombositler tarafından salgılanır hala bilinmemektedir (196).

Çalışmamızda SCUBE1 açısından AA'da hasta ve kontrol gruplarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,209$). Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı fark görülmedi ($p=0,707$, $p=0,142$). SCUBE1'in lenfosit, nötrofil, hgb, hct, nötrofil yüzdesi, NLR ile anlamlı ilişkisi bulunmadı ($p > 0,05$).

WBC değerleri de AA'da en çok kullanılan parametrelerdendir (197). Cardall T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WBC değeri >10.000 hücre/mm³ olan hastalarda AA'dan şüphelenilebilmekle birlikte zayıf olan sensitivitesi (%76) ve spesifitesi (%52) nedeniyle tanı için mutlaka ek kanıtlara ihtiyaç duyulacağı görülmüş (7, 198). Çalışmamızda WBC değerleri hasta grubunda $14,78 \pm 4,56$ 10^3 hücre/mm³, kontrol grubunda $6,88 \pm 1,28$ 10^3 hücre/mm³ bulundu ($p < 0,001$). I G Panagiotopoulou ve arkadaşlarının yaptığı 1.169 apandektomize hastanın retrospektif değerlendirildiği çalışmada WBC değeri ≥ 18000 'den fazla olan hastalarda perforasyon riskinin arttığı görülmüş (83). Ancak Tintinalli'nin editörlüğündeki "Kapsamlı Acil Tıp Çalışma Kitabı (2015)"te ise WBC değerlerinin PA'yı NPA'dan ayırmada etkin olmadığı belirtilmiş (197). Çalışmamızda da bunu destekleyen bulgu olarak WBC değerleri patolojik gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gördük (BAA'da 14.420 hücre/mm³, FA'da 15.840 hücre/mm³, PA'da 11.340 hücre/mm³) ($p = 0,060$).

I G Panagiotopoulou ve arkadaşlarının araştırmasında CRP değerleri PA'da FA ve BAA'dan anlamlı yüksek bulunmuş ($p < 0,0001$) (83). Çalışmamızda CRP değerleri hasta grubundaki 47 hastanın 13'ünde negatif kabul edilen $0,5$ mg/dL den düşük düzeyde olduğunu, 34 hastanın da pozitif olduğunu bulduk. Menteşe A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KKKA'da SCUBE1 değerleri bakılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0,985$). Yine bu çalışmada SCUBE1'in CRP ile ilişkisi anlamlı bulunmuş ($p=0,0001$) (199). Bu değerlerle SCUBE1'in karşılaştırılmasında CRP (+) ($CRP \geq 0,5$ mg/dL) olan hastaların CRP (-) olan hastalara göre SCUBE1 değerleri anlamlı olduğunu bulduk. CRP (+) olan hastalarda SCUBE1 anlamlı olarak ($p=0,048$) yüksek çıktı. Ayrıca CRP değerleri patolojik sınıflamaya göre incelendiğinde PA'da anlamlı derecede BAA ve FA'dan yüksek bulundu ($p=0,007$).

AA'nın erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır (1,4: 1) ve hayatın 2. ve 3. dekadında artış göstermektedir (3). Bizim çalışmamızda erkek kadın oranı 2,13:1'di ve 2.-3. dekadde sıklık daha fazlaydı. Mán E ve arkadaşları akut apandisitli hastalarda yaş ortalaması 33,3 buldular (200). Sand M ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, benzer şekilde AA'dan tanısı ile apandektomi yapılan hastaların yaş ortalaması $33,8 \pm 18,5$ bulunmuştur (194). Yine benzer şekilde Anielski R ve arkadaşlarının 132 hastalının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, acil servisten AA şüphesi ile servise kabul edilen hastaların yaş ortalaması 36 ± 17 saptanmıştır. Mehmet K ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise AA ön tanısı ile 540 hasta opere edildi. Normal apandiksli olguların yaş ortalaması $31,8 \pm 12,4$, komplike olmayanlarda yaş ortalaması

29,8±11,9, komplike olanların yaş ortalaması 31,8±14,2 saptanmıştır (5). Grönroos JM ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AA tanısı ile opere edilen hastalardan normal apendiksli olanların yaş ortalaması 32,0 ve komplike olmamış AA vakalarının yaş ortalaması da 32,0 olarak saptanmış. Komplike olguların yaş ortalaması ise 41,0 olarak saptanmış. (13). Çalışmamızda AA yaş ortalaması 32,81 ± 1,90 olarak bulduk. Bu bulgular diğer çalışmalarla benzerdi. Patolojik sınıflamaya göre de AA'da yaş ortalaması 30±1,2, komplike apandisitlerde ise 34,25±1,8 olarak bulundu ve Grönroos ve arkadaşlarının ve Mehmet K ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla benzerdi.

AA'da tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen negatif apandektomi oranları (%15, 3) (157), %18,2 (120), %18,2 (201), %20,6 (202), %17,2 (203), %16 (175)) şeklinde yüksek seyretmektedir. NAR'ı azaltmak amacıyla tanı için fiziki muayene, laboratuvar testlerine ek olarak skorlama sistemleri ve ileri görüntüleme teknikleri (BT, USG, MRG) kullanılmaktadır (204). Özellikle BT'yi sensitivite ve spesifitesindeki yükseklik kullanışlı kılmaktadır (113). Apisarntharak ve arkadaşlarının çalışmasında BT sensitivitesi %97,5 ve spesifitesi %96, 5 olarak bulunmuştur (205). Alvarado skorlaması 1986'da Alvarado tarafından tanımlanmış olup yıllarca AA tanısında tanıya yönlendirici skor sistemi olarak klinisyenlere faydalı olmuştur (206). Apisarntharak ve arkadaşları ASK ile BT taramayı karşılaştırdığı araştırmasında BT yerine kullanımının uygun olmadığı sonucuna varmıştır (205).

Çalışmamızda 47 hastanın ASK hepsi ≥ 4 puandı ve 42 hastaya BT ve 7 hastaya USG çekildi. Çalışma metodu olarak AA ön tanısı olan hastalardan oluştuğundan ASK < 4 puan düşük skorlu hastalara BT çekilmedi. ASK <7 olanlarla ≥ 7 olanlar WBC değerleri açısından anlamlı bulunmadı ($p \geq 0,05$). Hepsinin patolojisi AA olmakla beraber BT'de apandis çapı ile ASK arasında anlamlı ilişki bulamadık ($p > 0,05$). ASK skoru 9 olanların hepsinin BT'de çapı 10 mm'den yüksek çıktı. ASK ile patolojik sınıflama arasında da anlamlılık bulunmadı ($p > 0,05$).

SCUBE1 ile ASK arasında anlamlılık bulamadık ($p = 0,346$). Yine SCUBE1 düzeyleri ve ASK arasında ilişki analizinde de ASK ≥ 7 olan hastalar ile ASK <7 puan alan hastalar arasında anlamlı fark bulamadık ($p = 0,304$). Patolojik sınıflamaya göre SCUBE1 değerleri anlamlı bulunmadı ($p = 0,946$).

Dai ve arkadaşları çalışmalarında plazma SCUBE1 değerlerinin PLT aktivasyonu sonrası 6 saatte yükselmeye başlayarak yaklaşık 3-4 gün plazmada ölçülebilir olduğunu göstermişler (10). PLT aktivasyon derecesi, PLT aktive edici faktörler, PLT aktivasyon kabiliyeti, antiplatelet ilaçlar serum proteazlar ve anti agregan veya trombolitik ajanlar tüm PLT aktivasyonunu etkileyebilir (10). Ayrıca SCUBE1 in interlökin-1 β veya tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) tarafından baskılandığı tespit edilmiştir (181). Çalışmamızda da PLT ile SCUBE1 arasında ilişkili olabileceği düşünülerek karşılaştırıldı ve anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,889$).

SCUBE1 ile ilgili çalışmaların başında gelen Dai ve arkadaşları çalışmalarında kronik koroner arter hastalığı (KAH), akut koroner sendrom (AKS) ve akut iskemik inmede SCUBE1 değerlerinin kontrol grubuna göre (kronik KAH ($n = 83$) 50 ng/mL ($p <0,001$), AKS ($n=40$) 205 ng/mL ($p <0,001$), akut iskemik inme ($n = 40$) 95 ng/mL ($p <0,001$)) önemli derecede yüksek olduğunu tespit etmişler. Ancak SCUBE1 in gruplarda tek ölçümle anlamlı bir korelasyon tespit etmenin doğru olmayacağı sonucuna vardılar (10). Dr. Sönmez ve arkadaşları NSTEMİ (non- ST elevasyonlu miyokart infarktüsü) ile AKS dışı göğüs ağrısı olan grup arasında anlamlı fark tespit ettiler non-kardiyak göğüs ağrısı olan hastalarını AKS gruplarından ayırmada SCUBE1'in anlamlı olduğunu ifade etmişler (207). Aktiftenmiş ve organize trombüsler içinde fibrinden zengin alanlarda yoğun şekilde gösterilmesinin, iskeminin oluşumu ile tutarlı görünmesine rağmen Dr. Bayraktar ve arkadaşlarının araştırmasında flep iskemisinde iskemik belirteç olarak kullanılabilirliğinin çalışmasında sonuç anlamlı çıkmamıştır ($p=0,692$) (208). Türkmen ve arkadaşları SCUBE1'in Akut mezenter iskeminin başlangıcı sonrası 2 saat içinde hızlı bir artış gösterdiğini bulmuşlar ve akut mezenter iske mi tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlar (30). Menteşe ve arkadaşları tarafından gastrik kanserli hastaların, sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışma yaptılar. Gastrik kanserli hastaların SCUBE1 düzeylerini, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek buldular ($P = 0,0001$) ($57,0 \pm 26,0$ ng/mL). Bu çalışmada bulunan SCUBE1 yüksekliği muhtemel malignitelerde var olan yüksek trombozla ilişkili olabileceği belirtilmiş (25). Topçu TO ve arkadaşları meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada hasta grubunda SCUBE1'in kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ve bunun hiperkoagülopatinin göstergesi olabileceğini bulmuşlar ($p=0,03$) (209). Dr. Ulusoy ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında çalışmasında, diyaliz öncesi SCUBE1 ve sCD40L seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (31). Dr. Karabacak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansif krizle birlikte acil servise

başvuran hastaların SCUBE1 değerlerinde sağlıklı gruba göre anlamlı fark ($1,09 \pm 0,49$ ng/mL,) ($p < 0,01$) olduğunu tespit etmişler. Bu sonuç muhtemel endotel hasarı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (33).

Dai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ileri yaşın SCUBE1 seviyesini azalttığını, sigaranın ise artırma eğiliminde olduğunu bulmuşlardır (27). Çalışmamızda SCUBE1 ile yaş arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulduk. SCUBE1 değerleri arttıkça hasta yaşı küçülmektedir ($p=0,017$).

Dr. Şahin ve arkadaşları, Ulusoy ve arkadaşları, Sönmez ve arkadaşları, Türkmen ve arkadaşlarının çalışmış oldukları SCUBE1 kitleri (Cusabio Biotech Co, Catalog No. CSB-E16229R, P.R.China) markasında idi ve değer aralığı 0,69-40 ng/mL olarak ifade edilmekteydi. Bizim çalışmış olduğumuz ise SCUBE1 (Human signal peptide , CUB and EGF-Like Domain-Containing Protein 1 ELISA kit, Mybiosource, Cat no: MBS9305694, San Diego Ca., U.S.A) idi ve değer aralığı 6,25-100 ng/ml idi. Karşılaştırmalarımızda kit farklılıklarının göz önünde tutulabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda SCUBE1 değerlerinin AA'da erken tanı koyduracak bir biyobelirteç olmadığını tespit ettik. Hastaların SCUBE1 değerleri ile ASK arasında negatif yada pozitif yönde bir korelasyon olmadı. Biyokimyasal parametrelerden CRP (+) ve CRP (-) olanlar arasında SCUBE1 değerleri arasında anlamlı bir korelasyon oluştu. CRP değerinin PA'yı nonperfore AA'dan ayırmada yardımcı olabileceği görüldü. WBC değerlerinin AA'da PA ve AA'yı ayırt etmede kullanılamayacağı sonucuna vardık.



7. KAYNAKLAR

1. Shakhathreh H. The accuracy of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis compared with that of clinical diagnosis. *Medicinski arhiv*. 1999;54(2):109-10.
2. Limon O, Oray D, Ertan C, Sahin E, Ugurhan AA. Recognizing acute appendicitis criteria on abdominal computed tomography: do emergency physicians need a preliminary report? *The American journal of emergency medicine*. 2015.
3. Addiss DG, Shaffer NF, Barbara S, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American journal of epidemiology*. 1990;132(5):910-25.
4. Shelton T, McKinlay R, Schwartz RW. Acute appendicitis: current diagnosis and treatment. *Current Surgery*. 2003;60(5):502-5.
5. Keskek M, Tez M, Yoldas O, Acar A, Akgul O, Gocmen E, et al. Receiver operating characteristic analysis of leukocyte counts in operations for suspected appendicitis. *The American journal of emergency medicine*. 2008;26(7):769-72.
6. Pittman-Waller V, Myers J, Stewart R, Dent D, Page C, Gray G, et al. Appendicitis: why so complicated. *Analysis of*. 2000;5755:548-54.
7. Jaffe BM, Berger DH. The appendix. *Schwartz Principles of Surgery*, 8th ed, Schwartz SI, Brunickardi CF (Eds) Mc Graw-Hill Health Pub Division, New York. 2005.
8. Tzanakis NE, Efstathiou SP, Danulidis K, Rallis GE, Tsioulos DI, Chatzivasiliou A, et al. A new approach to accurate diagnosis of acute appendicitis. *World journal of surgery*. 2005;29(9):1151-6.
9. Fergusson JA, Hitos K, Simpson E. Utility of white cell count and ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis. *ANZ journal of surgery*. 2002;72(11):781-5.
10. McBurney C. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *Ny Med J*. 1889;50:676-84.
11. Jess P, Bjerregaard B, Brynitz S, Holst-Christensen J, Kalaja E, Lund-Kristensen J. Acute appendicitis: prospective trial concerning diagnostic accuracy and complications. *The American Journal of Surgery*. 1981;141(2):232-4.
12. Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Nasu T, Nakamori M, et al. *World Journal of Emergency Surgery*. *World Journal of Emergency Surgery*. 2009;4:36.
13. Anielski R, Kuśnierz-Cabala B, Szafraniec K. An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2010;395(8):1061-8.
14. Hallan S, Asberg A, Edna T-H. Additional value of biochemical tests in suspected acute appendicitis. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*. 1997;163(7):533-8.
15. Bower R, Bell M, Ternberg J. Diagnostic value of the white blood count and neutrophil percentage in the evaluation of abdominal pain in children. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1981;152(4):424-6.
16. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *The Journal of emergency medicine*. 1999;17(6):1019-25.

17. Thompson M, Underwood M, Dookeran K, Lloyd D, Bell P. Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis. *British journal of surgery*. 1992;79(8):822-4.
18. Körner H, Söndena K, Söreide JA. Perforated and non-perforated acute appendicitis—one disease or two entities? *European Journal of Surgery*. 2001;167(7):525-30.
19. Sulberg D, Chromik A, Kersting S, Meurer K, Tannapfel A, Uhl W. Appendicitis in the elderly. CRP value as decision support for diagnostic laparoscopy. *Chirurg*. 2009;80(7):608-14.
20. Dueholm S, Bagi P, Bud M. Laboratory aid in the diagnosis of acute appendicitis. *Diseases of the colon & rectum*. 1989;32(10):855-9.
21. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ journal of surgery*. 2006;76(1-2):71-4.
22. Mohammed AA, Daghman NA, Aboud SM, Oshibi HO. The diagnostic value of C-reactive protein, white blood cell count and neutrophil percentage in childhood appendicitis. *Saudi medical journal*. 2004;25(9):1212-5.
23. Poletti P-A, Platon A, De Perrot T, Sarasin F, Anderegg E, Rutschmann O, et al. Acute appendicitis: prospective evaluation of a diagnostic algorithm integrating ultrasound and low-dose CT to reduce the need of standard CT. *European radiology*. 2011;21(12):2558-66.
24. Johansson EP, Rydh A, Riklund ÅK. Ultrasound, computed tomography, and laboratory findings in the diagnosis of appendicitis. *Acta radiologica*. 2007;48(3):267-73.
25. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer biomarkers: section A of Disease markers*. 2011;11(5):191-5.
26. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, Civelek C, Yilmaz C, Ozer OF, et al. The diagnostic role of signal peptide-C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(1):21-4.
27. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(22):2173-80.
28. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, et al. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(2):262-5.
29. Turedi S, Tatli O, Alver A, Karaguzel E, Karaca Y, Turkmen S, et al. The diagnostic value of plasma SCUBE1, a novel biomarker of platelet activation, in testicular torsion: A randomized, controlled, experimental study. *Urology*. 2015;86(3):516-20.
30. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The Value of Signal Peptide-CUB-EGF Domain-containing Protein 1 and Oxidative Stress Parameters in the Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20(3):257-64.
31. Ulusoy S, Ozkan G, Mentese A, Yavuz A, Karahan SC, Sumer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. *Clinical biochemistry*. 2012;45(16):1444-9.

32. Ozkan G, Ulusoy S, Mentese A, Karahan SC, Cansız M. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. *American journal of hypertension*. 2013;26(6):748-53.
33. Karabacak M, Yiğit M, Turkdogan KA, Yiğit E, Selek S. Is signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein1 a diagnostic biomarker in patients with hypertensive crises. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2014.
34. Williams RA, Myers P. *Pathology of the Appendix*: Chapman & Hall Medical; 1994.
35. Kelly HA, Hurdon E. *The vermiform appendix and its diseases*: WB Saunders; 1905.
36. Akbulut S, Ulku A, Senol A, Tas M, Yagmur Y. Left-sided appendicitis: review of 95 published cases and a case report. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(44):5598.
37. Dhillon A, Rode J. Serotonin and its possible role in the painful non-inflamed appendix. *Diagnostic histopathology/published in association with the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 1982;6(3-4):239-46.
38. Dhillon AP, Williams RA, Rode J. Age, site and distribution of subepithelial neurosecretory cells in the appendix. *Pathology*. 1992;24(2):56-9.
39. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):808-14.
40. Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *Bmj*. 2009;338.
41. Radford-Smith GL, Edwards J, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2002;51(6):808-13.
42. Ellis H, Nathanson LK. Appendix and appendectomy. Maingot R, Zinner MJ, Schwartz SI *Maingot's Abdominal Operations 10th ed* Stanford, CT: Appleton & Lange. 1997:1191-227.
43. Merchant R, Mower WR, Ourian A, Abrahamian FM, Moran GJ, Krishnadasan A, et al. Association between appendectomy and *Clostridium difficile* infection. *Journal of clinical medicine research*. 2012;4(1):17.
44. Im GY, Modayil RJ, Lin CT, Geier SJ, Katz DS, Feuerman M, et al. The appendix may protect against *Clostridium difficile* recurrence. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2011;9(12):1072-7.
45. Williams GR. Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Annals of surgery*. 1983;197(5):495.
46. TROEHLER U. 10.1 Historical Glance at the Terminology. *The Greater Omentum: Anatomy, Physiology, Pathology, Surgery, with an Historical Survey*. 1983:331.
47. Fernal J. *Universal medicina, 1554. Classic description of disease US*: Springfield. 1932:614-5.
48. Amirian GR, Hydari MB, Rezaei M. Comparison of simple ligation of the appendix with purse string diving appendectomy complication. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (J Kermanshah Univ Med Sci)*. 2011;15(2).
49. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983;15(2):59-64.
50. Butler C. Surgical pathology of acute appendicitis. *Human pathology*. 1981;12(10):870-8.
51. Yeh B. Does this adult patient have appendicitis? *Annals of emergency medicine*. 2008;52(3):301-3.
52. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Annals of surgery*. 2007;245(6):886.

53. Blewett CJ, Krummel TM, editors. Perforated appendicitis: past and future controversies. *Seminars in pediatric surgery*; 1995.
54. Barker D, Morris J, Nelson M. Vegetable consumption and acute appendicitis in 59 areas in England and Wales. *BMJ*. 1986;292(6525):927-30.
55. Gardikis S, Giatromanolaki A, Kambouri K, Tripsianis G, Sivridis E, Vaos G. Acute appendicitis in preschoolers: a study of two different populations of children. *Ital J Pediatr*. 2011;37:35.
56. Basta M, Morton N, Mulvihill J, Radovanović Z, Radojčić C, Marinković D. Inheritance of acute appendicitis: familial aggregation and evidence of polygenic transmission. *American journal of human genetics*. 1990;46(2):377.
57. Walker A, Walker B. Appendectomy in South African inter-ethnic school pupils. *The American journal of gastroenterology*. 1987;82(3):219-22.
58. Burkitt DP. The aetiology of appendicitis. *British Journal of Surgery*. 1971;58(9):695-9.
59. Raahave D, Christensen E, Moeller H, Kirkeby LT, Loud FB, Knudsen LL. Origin of acute appendicitis: Fecal retention in colonic reservoirs: a case control study. *Surgical infections*. 2007;8(1):55-62.
60. Nitecki S, Karmeli R, Sarr M. Appendiceal calculi and fecaliths as indications for appendectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1990;171(3):185-8.
61. Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the millennium 1. *Radiology*. 2000;215(2):337-48.
62. Black C, Martin R. *Acute appendicitis in adults: clinical manifestations and diagnosis*. UpToDate Waltham, MA: Wolters Kluwer Health. 2011.
63. Cobben LP, de van Otterloo AM, Puylaert JB. Spontaneously Resolving Appendicitis: Frequency and Natural History in 60 Patients 1. *Radiology*. 2000;215(2):349-52.
64. Thadepalli H, Mandal A, Chuah S, Lou M. Bacteriology of the appendix and the ileum in health and in appendicitis. *The American surgeon*. 1991;57(5):317-22.
65. Lamps LW, editor *Appendicitis and infections of the appendix*. *Seminars in diagnostic pathology*; 2004: Elsevier.
66. Lamps LW. Infectious causes of appendicitis. *Infectious disease clinics of North America*. 2010;24(4):995-1018.
67. Gobernado M. Meropenem. *Aspectos microbiológicos*. *Rev Esp Quimioter*. 2010;23(Suppl 1):2-17.
68. Pieper R, Kager L, Weintraub A, Lindberg A, Nord C. The role of *Bacteroides fragilis* in the pathogenesis of acute appendicitis. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1981;148(1):39-44.
69. Bennion RS, Baron EJ, Thompson Jr JE, Downes J, Summanen P, Talan DA, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis--revisited. *Annals of surgery*. 1990;211(2):165.
70. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M, et al. Acute appendicitis is characterized by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut*. 2009;gut. 2009.191320.
71. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and cotran pathologic basis of disease*, Professional Edition: Expert Consult-Online: Elsevier Health Sciences; 2014.
72. Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Simeone DM, Upchurch GR. *Greenfield's Surgery: Scientific Principles & Practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
73. McNamara M, Pasquale M, Evans S. Acute appendicitis and the use of intraperitoneal cultures. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1993;177(4):393-7.

74. Soffer D, Zait S, Klausner J, Kluger Y. Peritoneal cultures and antibiotic treatment in patients with perforated appendicitis. *The European journal of surgery.* 2001;167(3):214-6.
75. Andersson R. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *British journal of surgery.* 2004;91(1):28-37.
76. Lee SL, Walsh AJ, Ho HS. Computed tomography and ultrasonography do not improve and may delay the diagnosis and treatment of acute appendicitis. *Archives of surgery.* 2001;136(5):556-62.
77. Rao P, Rhea J, Novelline R, McCabe C, Lawrason J, Berger D, et al. Helical CT technique for the diagnosis of appendicitis: prospective evaluation of a focused appendix CT examination. *Radiology.* 1997;202(1):139-44.
78. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *Jama.* 1996;276(19):1589-94.
79. Chung C, Ng C, Lai K. Delays by patients, emergency physicians, and surgeons in the management of acute appendicitis: retrospective study. *Hong Kong Medical Journal.* 2000;6(3):254-9.
80. Berry Jr J, Malt RA. Appendicitis near its centenary. *Annals of surgery.* 1984;200(5):567.
81. Herscu G, Kong A, Russell D, Tran C-L, Varela JE, Cohen A, et al. Retrocecal appendix location and perforation at presentation. *The American surgeon.* 2006;72(10):890-3.
82. Hardin DM. Acute appendicitis: review and update. *American family physician.* 1999;60:2027-34.
83. Panagiotopoulou I, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells A, Bajwa F, et al. The diagnostic value of white cell count, C-reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2013;95(3):215-21.
84. Mike K, Liang REA, Bernard M, Jaffe, and David H. Berger. *The Appendix.* New York: McGrawHill; 2015. 1241-68 p.
85. Tundidor BA, Amado DJ, Montes dOMJ. [Urological manifestations of acute appendicitis]. *Archivos espanoles de urologia.* 2005;58(3):207-12.
86. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC medicine.* 2011;9(1):139.
87. Memon AA, Vohra LM, Khaliq T, Lehri A. Diagnostic accuracy of Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. *Pak J Med Sci.* 2009;25(1):118-21.
88. Kalan M, Talbot D, Cunliffe W, Rich A. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 1994;76(6):418.
89. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World journal of surgery.* 2008;32(8):1843-9.
90. De Castro S, Ünlü Ç, Steller EP, Van Wagenveld B, Vrouwenraets B. Evaluation of the appendicitis inflammatory response score for patients with acute appendicitis. *World journal of surgery.* 2012;36(7):1540-5.
91. Sammalkorpi HE, Mentula P, Leppäniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis-a prospective study. *BMC gastroenterology.* 2014;14(1):114.
92. Von-Mühlen B, Franzon O, Beduschi Mg, Kruehl N, Lupselo D. Air Score Assessment For Acute Appendicitis. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo).* 2015;28(3):171-3.

93. Petroianu A, Alberti L. Accuracy of the new radiographic sign of fecal loading in the cecum for differential diagnosis of acute appendicitis in comparison with other inflammatory diseases of right abdomen: a prospective study. *Journal of medicine and life*. 2012;5(1):85.
94. El Ferzli G, Ozuner G, Davidson P, Isenberg J, Redmond P, Worth Jr M. Barium enema in the diagnosis of acute appendicitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1990;171(1):40-2.
95. Rypins EB, Kipper SL. Scintigraphic determination of equivocal appendicitis. *The American surgeon*. 2000;66(9):891.
96. van Randen A, Bipat S, Zwinderman AH, Ubbink DT, Stoker J, Boermeester MA. Acute Appendicitis: Meta-Analysis of Diagnostic Performance of CT and Graded Compression US Related to Prevalence of Disease 1. *Radiology*. 2008;249(1):97-106.
97. Nitoń T, Górecka-Nitoń A. [Usefulness of imaging examinations in preoperative diagnosis of acute appendicitis]. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2013;67(4):548-53.
98. Al-Khayal KA, Al-Omran MA. Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of equivocal acute appendicitis. A meta-analysis. *Saudi medical journal*. 2007;28(2):173-80.
99. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis 1. *Radiology*. 2006;241(1):83-94.
100. Elikashvili I, Tay ET, Tsung JW. The Effect of Point-of-care Ultrasonography on Emergency Department Length of Stay and Computed Tomography Utilization in Children With Suspected Appendicitis. *Academic Emergency Medicine*. 2014;21(2):163-70.
101. Leeuwenburgh MM, Wiarda BM, Wiezer MJ, Vrouwenraets BC, Gratama JWC, Spilt A, et al. Comparison of imaging strategies with conditional contrast-enhanced CT and unenhanced MR imaging in patients suspected of having appendicitis: a multicenter diagnostic performance study. *Radiology*. 2013;268(1):135-43.
102. Çağlayan K, Günerhan Y, Koc A, Uzun MA, Altınlı E, Köksal N. The role of computerized tomography in the diagnosis of acute appendicitis in patients with negative ultrasonography findings and a low Alvarado score. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010;16(5):445-8.
103. Douglas CD, Macpherson NE, Davidson PM, Gani JS. Randomised controlled trial of ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score. *Bmj*. 2000;321(7266):919.
104. D'Souza N, D'Souza C, Grant D, Royston E, Farouk M. The value of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. *International Journal of Surgery*. 2015;13:165-9.
105. Hamilton TE, Rombeau JL, Fazio VW. *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery*. 2005.
106. Nielsen JW, Boomer L, Kurtovic K, Lee E, Kupzyk K, Mallory R, et al. Reducing computed tomography scans for appendicitis by introduction of a standardized and validated ultrasonography report template. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(1):144-8.
107. Gökçe AH, Aren A, Gökçe FS, Dursun N, Barut AY. Reliability of ultrasonography for diagnosing acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011;17(1):19-22.
108. Puig S, Hörmann M, Rebhand W, Felder-Puig R, Prokop M, Paya K. US as a Primary Diagnostic Tool in Relation to Negative Appendectomy: Six Years Experience 1. *Radiology*. 2003;226(1):101-4.

109. Krestin G, Steijerberg E, Bonjer H, Lange J, Becking W, Kazemier G. Interobserver variability in CT scan interpretation for suspected acute appendicitis. *Emergency Medicine Journal*. 2009;26(2):92-4.
110. Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS, Jeffrey RB, Stella DL, Casola G. Disproportionate Fat Stranding: A Helpful CT Sign in Patients with Acute Abdominal Pain 1. *Radiographics*. 2004;24(3):703-15.
111. Pieper R, Kager L, Näsman P. Acute appendicitis: a clinical study of 1018 cases of emergency appendectomy. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1982;148(1):51-62.
112. Ergün E, Bilaloğlu P, Koşar U, Ünlübay D, Temel S. Akut apandisit tanısında opaksız spiral BT incelemenin yeri, US ve cerrahi sonuçları ile korelasyonu. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*. 2002;8:231-6.
113. Xiong B, Zhong B, Li Z, Zhou F, Hu R, Feng Z, et al. Diagnostic Accuracy of Noncontrast CT in Detecting Acute Appendicitis: A Meta-analysis of Prospective Studies. *The American Surgeon*. 2015;81(6):626-9.
114. Hlibczuk V, Dattaro JA, Jin Z, Falzon L, Brown MD. Diagnostic accuracy of noncontrast computed tomography for appendicitis in adults: a systematic review. *Annals of emergency medicine*. 2010;55(1):51-9. e1.
115. Ahn S. LOCAT (low-dose computed tomography for appendicitis trial) comparing clinical outcomes following low-vs standard-dose computed tomography as the first-line imaging test in adolescents and young adults with suspected acute appendicitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):28.
116. Weyant MJ, Eachempati SR, Maluccio MA, Rivadeneira DE, Grobmyer SR, Hydo LJ, et al. Interpretation of computed tomography does not correlate with laboratory or pathologic findings in surgically confirmed acute appendicitis. *Surgery*. 2000;128(2):145-52.
117. Ceydeli A, Lavotshkin S, Yu J, Wise L. When should we order a CT scan and when should we rely on the results to diagnose an acute appendicitis? *Current surgery*. 2006;63(6):464-8.
118. Poortman P, Oostvogel HJ, Bosma E, Lohle PN, Cuesta MA, de Lange-de Klerk ES, et al. Improving diagnosis of acute appendicitis: results of a diagnostic pathway with standard use of ultrasonography followed by selective use of CT. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(3):434-41.
119. Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time?: a population-based analysis. *Jama*. 2001;286(14):1748-53.
120. 馬家榮, 賈南雄, 楊協和, 張滿棠. If not appendicitis, then what else can it be? A retrospective review of 1492 appendectomies. *Hong Kong Med J*. 2010;16(1):12-7.
121. Ditkofsky NG, Singh A. Challenges in Magnetic Resonance Imaging for Suspected Acute Appendicitis in Pregnant Patients. *Current problems in diagnostic radiology*. 2015.
122. Moore M, Kulaylat A, Brian J, Khaku A, Hulse M, Engbrecht B, et al. Alternative diagnoses at paediatric appendicitis MRI. *Clinical radiology*. 2015;70(8):881-9.
123. Fonseca AL, Schuster KM, Kaplan LJ, Maung AA, Lui FY, Davis KA. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected appendicitis in pregnancy: shortened length of stay without increase in hospital charges. *JAMA surgery*. 2014;149(7):687-93.
124. Kalaycı G AK. Akut Apandisit ve Apandiks Hastalıkları. 1 ed. DK, editor. İstanbul2002. 259 p.
125. Bongard F, Landers DV, Lewis F. Differential diagnosis of appendicitis and pelvic inflammatory disease: a prospective analysis. *The American journal of surgery*. 1985;150(1):90-6.

126. Jepsen OB, Korner B, Lauritsen KB, Hancke A-B, Andersen L, Henrichsen S, et al. *Yersinia enterocolitica* infection in patients with acute surgical abdominal disease: a prospective study. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1976;8(3):189-94.
127. Flum DR, Steinberg SD, Sarkis AY, Wallack MK. Appendicitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;184(5):481-6.
128. Morrison JD. *Yersinia* and viruses in acute non-specific abdominal pain and appendicitis. *British Journal of Surgery*. 1981;68(4):284-6.
129. Antonopoulos P, Constantinidis F, Charalampopoulos G, Dalamarinis K, Karanicas I, Kokkini G. An emergency diagnostic dilemma: a case of *Yersinia enterocolitica* colitis mimicking acute appendicitis in a β -thalassemia major patient: the role of CT and literature review. *Emergency radiology*. 2008;15(2):123-6.
130. Emre A, Akbulut S, Yilmaz M, Kanlioğlu M, Aydın BE. Double Meckel's diverticulum presenting as acute appendicitis: a case report and literature review. *The Journal of emergency medicine*. 2013;44(4):e321-e4.
131. Reiser-Erkan C, Erkan M, Ulbrich E, Nährig J, Kleeff J. Cystic colon duplication causing intussusception in a 25-year-old man: report of a case and review of the literature. *BMC surgery*. 2010;10(1):19.
132. Waseem M, Rosenberg HK. Intussusception. *Pediatric emergency care*. 2008;24(11):793-800.
133. Oren R, Rachmilewitz D. Preoperative clues to Crohn's disease in suspected, acute appendicitis. Report of 12 cases and review of the literature. *Journal of clinical gastroenterology*. 1992;15(4):306-10.
134. Toorenvliet B, Vellekoop A, Bakker R, Wiersma F, Mertens B, Merkus J, et al. Clinical differentiation between acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. *European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery[et al]= Zeitschrift für Kinderchirurgie*. 2011;21(2):120-3.
135. Kim JS. Acute abdominal pain in children. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2013;16(4):219-24.
136. Buluş H, Koyuncu A, Taş A, Köklü S, Soy D, Coşkun A. Caecal diverticulitis mimicking acute appendicitis. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2013;24(4):371.
137. Patil AY, Levine MS, Grujic E, Goren RA. Clinical and CT findings in appendiceal diverticulitis. *Clinical imaging*. 2014;38(3):350-2.
138. Kruska PS, Kruska SJ. Evaluation of acute pelvic pain in women. *Am Fam Physician*. 2010;82(2):141-7.
139. Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *The Cochrane Library*. 2004.
140. Morishita K, Gushimiyagi M, Hashiguchi M, Stein GH, Tokuda Y. Clinical prediction rule to distinguish pelvic inflammatory disease from acute appendicitis in women of childbearing age. *The American journal of emergency medicine*. 2007;25(2):152-7.
141. Durai R, Ng PC. Mittelschmerz mimicking appendicitis. *British Journal of Hospital Medicine (2005)*. 2009;70(7):419-.
142. Hyttel TE, Bak GS, Larsen SB, Løkkegaard EC. Re-torsion of the ovaries. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(3):236-44.
143. Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2014;21(2):196-202.

144. Gaied F, Emil S, Lo A, Baird R, Laberge J-M. Laparoscopic treatment of isolated salpingeal torsion in children: case series and a 20-year review of the literature. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2012;22(9):941-7.
145. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;173(8):905-12.
146. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2013;68(8):571-81.
147. Bova R, Meagher A. Appendicitis In Hiv-Positive Patients Australian and New Zealand journal of surgery. 1998;68(5):337-9.
148. Bickell NA, Aufses AH, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(3):401-6.
149. Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9777):1573-9.
150. Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendicectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *British journal of surgery*. 2009;96(5):473-81.
151. Turhan AN, Kapan S, Kütükçü E, Yiğitbaş H, Hatipoğlu S, Aygün E. Comparison of operative and non operative management of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009;15(5):459-62.
152. Liu K, Ahanchi S, Pisaneschi M, Lin I, Walter R. Can acute appendicitis be treated by antibiotics alone? *The American surgeon*. 2007;73(11):1161-5.
153. Styurd J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World journal of surgery*. 2006;30(6):1033-7.
154. Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, Koo Y, Martin J, Reinhold R, et al. Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. *Archives of surgery*. 2006;141(5):504-7.
155. Stahlfeld K, Hower J, Homitsky S, Madden J. Is acute appendicitis a surgical emergency? *The American surgeon*. 2007;73(6):626-30.
156. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL, Russell TR, et al. Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. *Archives of Surgery*. 2010;145(9):886-92.
157. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Archives of Surgery*. 2002;137(7):799-804.
158. Owings MF, Kozak LJ. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1996. *Vital and health statistics Series 13, Data from the National Health Survey*. 1998(139):1-119.
159. Kraemer M, Franke C, Ohmann C, Yang Q, Group AAPS. Acute appendicitis in late adulthood: incidence, presentation, and outcome. Results of a prospective multicenter acute abdominal pain study and a review of the literature. *Langenbeck's archives of surgery*. 2000;385(7):470-81.
160. Boenigk H, Meyer F, Koch A, Gastinger I. Surgical determinants, perioperative course and outcome of a representative patient cohort with acute appendicitis undergoing appendectomy over 3 decades. *Polish Journal of Surgery*. 2012;84(10):509-20.

161. Andersson RE, Petzold MG. Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery.* 2007;246(5):741-8.
162. Bradley III EL, Isaacs J. Appendiceal abscess revisited. *Archives of Surgery.* 1978;113(2):130.
163. Bagi P, Dueholm S. Nonoperative management of the ultrasonically evaluated appendiceal mass. *Surgery.* 1987;101(5):602-5.
164. Martin M, Lubrano J, Azizi A, Paquette B, Badet N, Delabrousse E. Inflammatory appendix mass in patients with acute appendicitis: CT diagnosis and clinical relevance. *Emergency radiology.* 2015;22(1):7-12.
165. Morino M, Pellegrino L, Castagna E, Farinella E, Mao P. Acute nonspecific abdominal pain: a randomized, controlled trial comparing early laparoscopy versus clinical observation. *Annals of surgery.* 2006;244(6):881.
166. Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery.* 2010;147(6):818-29.
167. Aranda-Narváez J, González-Sánchez A, Marín-Camero N, Montiel-Casado C, López-Ruiz P, Sánchez-Pérez B, et al. Conservative approach versus urgent appendectomy in surgical management of acute appendicitis with abscess or phlegmon. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas.* 2010;102(11):648.
168. Peter SDS, Aguayo P, Fraser JD, Keckler SJ, Sharp SW, Leys CM, et al. Initial laparoscopic appendectomy versus initial nonoperative management and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess: a prospective, randomized trial. *Journal of pediatric surgery.* 2010;45(1):236-40.
169. Blakely ML, Williams R, Dassinger MS, Eubanks JW, Fischer P, Huang EY, et al. Early vs interval appendectomy for children with perforated appendicitis. *Archives of Surgery.* 2011;146(6):660-5.
170. Youssef T, Badrawy A. Prospective evaluation of the necessity of interval appendectomy after resolution of appendiceal mass. *Egyptian J Sur.* 2010;29:85-9.
171. Tekin A, Kurtoğlu H, Can I, Öztan S. Routine interval appendectomy is unnecessary after conservative treatment of appendiceal mass. *Colorectal Disease.* 2008;10(5):465-8.
172. Lai H-W, Loong C-C, Chiu J-H, Chau G-Y, Wu C-W, Lui W-Y. Interval appendectomy after conservative treatment of an appendiceal mass. *World journal of surgery.* 2006;30(3):352-7.
173. Schreiber JH. Early experience with laparoscopic appendectomy in women. *Surgical endoscopy.* 1987;1(4):211-6.
174. Cox MR, McCall JL, Padbury R, Wilson TG, Wattachow DA, Toouli J. Laparoscopic surgery in women with a clinical diagnosis of acute appendicitis. *The Medical journal of Australia.* 1995;162(3):130-2.
175. Aygün A. Tez Çalışması. Akut Apandisit Erken Tanısında Fizik Muayene, Laboratuvar, Görüntüleme Yöntemlerinin Tanısal Değeri Ve Skoring Sistemlerinin Karşılaştırılması. 2015;Trakya Üniversitesi.
176. Inoue H, Takeshita K, Endo M. Single-port laparoscopy assisted appendectomy under local pneumoperitoneum condition. *Surgical endoscopy.* 1994;8(6):714-6.
177. Subramanian A, Liang MK. A 60-year literature review of stump appendicitis: the need for a critical view. *The American Journal of Surgery.* 2012;203(4):503-7.
178. Gill RS, Shi X, Al-Adra DP, Birch DW, Karmali S. Single-incision appendectomy is comparable to conventional laparoscopic appendectomy: a systematic review and

- pooled analysis. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2012;22(4):319-27.
179. Liu B-R, Ma X, Feng J, Yang Z, Qu B, Feng Z-T, et al. Endoscopic retrograde appendicitis therapy (ERAT): a multicenter retrospective study in China. *Surgical endoscopy*. 2015;29(4):905-9.
 180. Liu B-R, Song J-T, Han F-Y, Li H, Yin J-B. Endoscopic retrograde appendicitis therapy: a pilot minimally invasive technique (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(4):862-6.
 181. Yang R-B, Ng CKD, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(48):46364-73.
 182. Yang R-B, Ng CKD, Wasserman SM, Kömüves LG, Gerritsen ME, Topper JN. A novel interleukin-17 receptor-like protein identified in human umbilical vein endothelial cells antagonizes basic fibroblast growth factor-induced signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(35):33232-8.
 183. Favre CJ, Mancuso M, Maas K, McLean JW, Baluk P, McDonald DM. Expression of genes involved in vascular development and angiogenesis in endothelial cells of adult lung. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(5):H1917-H38.
 184. Tu C-F, Su Y-H, Huang Y-N, Tsai M-T, Li L-T, Chen Y-L, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovascular research*. 2006;71(3):486-95.
 185. Haworth K, Smith F, Zoupa M, Seppala M, Sharpe PT, Cobourne MT. Expression of the Scube3 epidermal growth factor-related gene during early embryonic development in the mouse. *Gene Expression Patterns*. 2007;7(5):630-4.
 186. Wu B-T, Su Y-H, Tsai M-T, Wasserman SM, Topper JN, Yang R-B. A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(36):37485-90.
 187. Tu C-F, Yan Y-T, Wu S-Y, Djoko B, Tsai M-T, Cheng C-J, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(18):12478-88.
 188. Agrawal C, Adhikari S, Kumar M. Role of serum C-reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in Nepalese population. *morbidity and mortality*. 2008;6:9.
 189. Grönroos J, Forsström J, Irjala K, Nevalainen TJ. Phospholipase A2, C-reactive protein, and white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis. *Clinical chemistry*. 1994;40(9):1757-60.
 190. Lycopoulou L, Mamoulakis C, Hantzi E, Demetriadis D, Antypas S, Giannaki M, et al. Serum amyloid A protein levels as a possible aid in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*. 2005;43(1):49-53.
 191. Dalal I, Somekh E, Bilker-Reich A, Boaz M, Gorenstein A, Serour F. Serum and peritoneal inflammatory mediators in children with suspected acute appendicitis. *Archives of surgery*. 2005;140(2):169-73.
 192. Aslan A, Karaveli Ç, Ogunc D, Elpek O, Karaguzel G, Melikoglu M. Does noncomplicated acute appendicitis cause bacterial translocation? *Pediatric surgery international*. 2007;23(6):555-8.
 193. Kaya B, Sana B, Eris C, Karabulut K, Bat O, Kutanis R. The diagnostic value of D-dimer, procalcitonin and CRP in acute appendicitis. *Int J Med Sci*. 2012;9(10):909-15.

194. Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B. Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *The American Journal of Surgery*. 2009;198(2):193-8.
195. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2014;15(7).
196. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1—A new scoop in vascular biology? *Cardiovascular research*. 2006;71(3):414-5.
197. DeKoning EP. *Acute appendicitis*. McGrawHill ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. 532-6 p.
198. Cardall T, Glasser J, Guss DA. Clinical value of the total white blood cell count and temperature in the evaluation of patients with suspected appendicitis. *Academic emergency medicine*. 2004;11(10):1021-7.
199. Mentşe A, Yılmaz G, Sümer A, Arslan M, Karahan SC, Köksal I. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(11):e1042-e5.
200. Mán E, Simonka Z, Varga Á, Rárosi F, Lázár G. Impact of the Alvarado score on the diagnosis of acute appendicitis: comparing clinical judgment, Alvarado score, and a new modified score in suspected appendicitis: a prospective, randomized clinical trial. *Surgical endoscopy*. 2014;28(8):2398-405.
201. Mohebbi HA, Mehrvarz S, Kashani MT, Kabir A, Moharamzad Y. Predicting negative appendectomy by using demographic, clinical, and laboratory parameters: A cross-sectional study. *international journal of surgery*. 2008;6(2):115-8.
202. Ayrık C, Karaaslan U, Dağ A, Bozkurt S, Toker İ, Demir F, et al. Lökosit sayısı, yüzde nötrofil oranı ve C-reaktif protein konsantrasyonlarının “kesim değeri” düzeylerinde apandisit tanısındaki değerleri. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016;22(1):76-83.
203. Aren A, Gökçe AH, Gökçe FS, Özakay K, Aksoy Ş, Karagöz B, et al. Akut apandisit yaş, cinsiyet, lökosit değerleri ile ilişkisi. *İstanbul Tıp Dergisi*. 2009;3:126-9.
204. AlFraih Y, Postuma R, Keijzer R. How do you diagnose appendicitis? An international evaluation of methods. *International Journal of Surgery*. 2014;12(1):67-70.
205. Apisarnthanarak P, Suvannareg V, Pattaranutaporn P, Charoensak A, Raman SS, Apisarnthanarak A. Alvarado score: can it reduce unnecessary CT scans for evaluation of acute appendicitis? *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(2):266-70.
206. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Annals of emergency medicine*. 1986;15(5):557-64.
207. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, Civelek C, Yılmaz C, Ozer OF, et al. The diagnostic role of signal peptide-C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(1):21-4.
208. BAYRAKTAR E. Ratlarda Dorsal Ada Flebi Yaşayabilirliği İle Scube 1 (Signalpeptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein 1) Değerleri Arasındaki İlişki. *Karadeniz Teknik Üniversitesi. TRABZON - 2013*.
209. Topcu TO, Kavgaci H, Ozdemir F, Aksoy A, Erdem D, Mentese A, et al. Elevated Serum Levels of SCUBE1, a Marker for Coagulation, in Patients with Breast Cancer. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2015;237(2):127-32.

