

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

DENEYSEL APANDİSİT MODELİNDE
ANTİBİYOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN GÖSTERİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halis Can DEMİRTÜRK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cüneyt Günşar

MANİSA, 2018

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

DENEYSEL APANDİSİT MODELİNDE
ANTİBİYOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN GÖSTERİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halis Can DEMİRTÜRK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cüneyt GÜNŞAR

MANİSA, 2018

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Prof. Dr Cüneyt GÜNŞAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince sonsuz bir emek ve hoşgörülle cerrahi becerimi geliştiren, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Abdulkadir GENÇ'e, Prof. Dr Aydın Şencan'a, Prof. Dr. Can TANELİ'ye ve Prof. Dr. Ömer YILMAZ'a,

Tez çalışmamın yürütülmesinde katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Semin AYHAN'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT'a, yine bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde büyük katkıları olan Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ve Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi personeline,

Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uz.Dr Halil İbrahim TANRIVERDİ ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize ve personelimize,

Doktorluk mesleğinde mutlak bulunması gereken sevgi, şevkat, merhamet, etik gibi kavramları bana veren ve beni yetiştiren aileme,

Tüm eğitim süresince bana sevgisi ile güç veren sabır ve özveri ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Candan DEMİRTÜRK'e ve oğlum Doruk DEMİRTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halis Can DEMİRTÜRK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER ve KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER	V
TABLolar	VI
RESİMLER	VIII
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Apendiks ve Apandisit	3
2.1.1. Apandisit tarihçesi	3
2.1.2. Embriyoloji	3
2.1.3. Anatomi	5
2.1.4. Epidemiyoloji	6
2.1.5. Etiyoloji ve Fizyopatoloji	7
2.1.6. Tanı	8
2.1.6.a. Anamnez ve Fizik Muayene	9
2.1.6.b. Laboratuvar İncelemeleri	11
2.1.6.c. Görüntüleme Çalışmaları	12
2.2. Ayırıcı Tanı	13
2.3. Tedavi	16
2.3.1. Preoperatif Hazırlık ve Konservatif Tedavi	16
2.3.2. Cerrahi Tedavi	17
2.4. Komplikasyonlar ve Mortalite	18
2.5. Akut faz reaksiyonları	19

2.5.1. C-Reaktif protein (CRP)	20
2.5.2. Prokalsitonin (PCT)	21
2.5.2.a. Prokalsitonin Molekülünün Yapısı ve Sentezi	21
2.5.3. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF alfa)	23
2.5.4. İnterlökin-6 (IL-6)	24
III. MATERYAL METOD	25
3.1 İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi	27
IV. BULGULAR	30
4.1. Grupların ikili gruplar halinde karşılaştırılması	35
V. TARTIŞMA	50
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
VII. ÖZET	64
VIII. ABSTRACT	67
IX. KAYNAKLAR	71

SİMGELER ve KISALTMALAR

Ab : Antibiyotik

CRP: C reaktif protein

TNF a: Tümör nekroz Faktör alfa

PCT : Prokalsitonin

IL6: interlokin 6

Fizik Muayene: FM

GİS: Gastrointestinal sistem

ŞEKİLLER

Şekil 1. Apendiksin yerleşim varyasyonları

Şekil 2. Akut apandisitinin USG görünümü



TABLolar

Tablo 1 . Akut Apandisit Ayırıcı Tanısı

Tablo 2 .Tüm Grupların biyokimyasal sonuçları

Tablo 3 Grup 1 CRP değerleri

Tablo 4 Grup 2 CRP değerleri

Tablo 5 Grup 3 CRP değerleri

Tablo 6 Grup 4 CRP değerleri

Tablo 7 Grup 1 Prokalsitonin değerleri

Tablo 8 Grup 2 Prokalsitonin değerleri

Tablo 9 Grup 3 Prokalsitonin değerleri

Tablo 10 Grup 4 Prokalsitonin değerleri

Tablo 11 Grup 1 Lökosit değerleri

Tablo 12 Grup 2 Lökosit değerleri

Tablo 13 Grup 3 Lökosit değerleri

Tablo 14 Grup 4 Lökosit değerleri

Tablo 15 Grup 1- Grup 2 Biyokimyasal sonuçları

Tablo 16 Grup 1- Grup 3 Biyokimyasal sonuçları

Tablo 17 Grup 1- Grup 4 Biyokimyasal sonuçları

Tablo 18 Grup 2- Grup 3 Biyokimyasal sonuçları

Tablo 19 Grup 2- Grup 4 Biyokimyasal sonuçları

Tablo 20 Grup 3- Grup 4 Biyokimyasal sonuçları

Tablo 21 Grupların mukozal enflamasyon tutulum sayıları

Tablo 22 Grupların submukozal enflamasyon tutulum sayıları

Tablo 23 Grupların serozal enflamasyon tutulum sayıları

Tablo 24 Grupların TNF enflamasyon şiddeti

- Tablo 25** Grupların IL 6 enflamasyon şiddeti
- Tablo 26** Grup2- Grup 3 Mukozada enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 27** Grup2- Grup 3 Submukozada enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 28** Grup2- Grup 3 Subserozada enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 29** Grup 2- Grup 3 TNF enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 30** Grup 2- Grup 3 mukoza enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 31** Grup 2- Grup 4 submukoza enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 32** Grup 2- Grup 4 Subseroza enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 33** Grup 2- Grup 4 TNF enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 34** Grup 2 Grup 4 IL6 enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 35** Grup 3- Grup 4 Mukoza enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 36** Grup 3- Grup 4 Submukoa enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 37** Grup 3- Grup 4 Subseroza enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 38** Grup 3- Grup 4 TNF enflamasyon karşılaştırılması
- Tablo 39** Grup 3- Grup 4 IL6 enflamasyon karşılaştırılması

RESİMLER

Resim 1 : Rat operasyon öncesi

Resim 2 : Laparotomi insizyonu

Resim 3 : Apendiks bağlanması

Resim 4 : Apendiks bağlandıktan sonra görünümü

Resim 5 : İnsizyon kapatılması

Resim 6 : 7. Gün omentum tarafından sarılmış apendiks

Resim 7 : Batın içi yaygın enflamasyon

Resim 8 : x20 TNF 1 ekspresyon

Resim 9 : x20 TNF +2 ekspresyon

Resim 10: x20 ,IL 6 :+1 ekspresyon

Resim 11 : x20, IL6 :+2 ekspresyon

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk yaş grubunda en sık karşılaşılan acil cerrahi patoloji apandisitir. Apandisit yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadan incelendiğinde toplumda %7-8 oranında görülmektedir. Çocuklarda, yenidoğan dönemi dâhil her yaşta görülebilir. Ancak çocuklarda apandisite en sık 11-12 yaş aralığında rastlanır. Çocuklarda anamnez ve fizik muayene (FM) zorlukları, atipik bulgular ve tanısal güçlükler nedeni ile çocukluk çağında perforasyon oranları %20-30 gibi yüksek değerlerde seyreder. Bu da hastalığın morbidite ve mortalitesini artırır. Günümüzde apandisitın radyolojik ve laboratuvar tanısını güçlendirecek çalışmalar sürdürülmektedir. Amaç invaziv olmayan, ucuz ve güvenilir laboratuvar ve radyolojik tetkik yöntemlerine ulaşabilmektir. Ultrasonografinin (USG) yaygın olarak kullanıma girmesi ise tanısal doğruluğu arttırmıştır. Apandisitın tedavisi uzun yıllardır uygulanan acil apendektomidir. Genel cerrahlar ve çocuk cerrahlar tarafından başarı ile uygulanmaktadır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda apandisit mutlak ilerleyici bir hastalık olarak görülmemektedir. Apandisit tanısı almış ve antibiyotik tedavisi başlanmış bazı hastaların apendektomi öncesi dönemde klinik düzelleme eğilimi gösterdiği cerrahlar tarafından bilinen bir durumdur. Bu durumda cerrah hastayı ameliyat etme veya ameliyat etmeden antibiyotik ile tedavisine devam etme konusunda çelişkide kalabilir (20,21,22). Son 10-20 yılda yapılan çalışmalarda farklı patolojilerde kullanılan antibiyotik tedavisinin kolesistit, perfore apandisit, divertikülit gibi durumlarda kliniğin soğumasını, belirtilerin düzelmesini sağladığını farkettiler (20,21,22). Xu J ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları komplike olmamış apandisit hastalarını içeren sistematik derleme çalışmasında %58-100 başarı oranları, % 0,1-31,8 rekürrens oranları bildirmiştir (23). Tanaka Y ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada nonoperatif tedavi ile %98,7 başarı oranı görmüşlerdir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmada hastaları CRP, lökosit düzeyleri ile takip etmişlerdir (24).

Bu çalışmamızda şıçanlarda deneysel apandist modeli oluşturduk ve 0, 2. ve 7. günlerde CRP, lökosit ve prokalsitonin serum değerlerine baktık. Ayrıca apandisit modelinde patolojik inceleme gerçekleştirerek ilaveten doku TNF alfa ve interlokin 6 düzeyleri immunohistokimyasal olarak incelenmiştir. Oluşturulan apandisit modelinde biyokimyasal ve patolojik değişiklikler üzerinden antibiyotik etkinliği değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda komplike olmamiş apandisitlerde antibiyotik etkinliğini göstermeyi amaçladık



II. GENEL BİLGİLER

2.1. Apendiks ve Apendisit

2.1.1. Apendisit tarihçesi

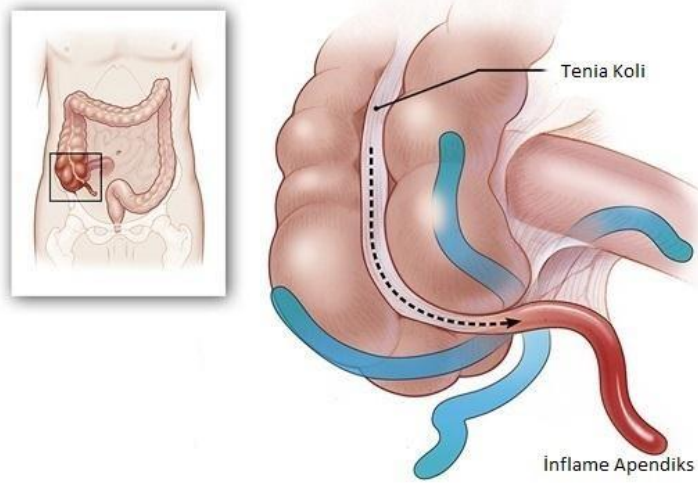
Apendikse ilk olarak 1492 yılında Leonarda Da Vinci'nin çizimlerinde rastlanır. Apendiksin ilk anatomik tanımının 1521 yılında Begengario de Capri tarafından yapıldığı kabul edilmektedir (1). Apendikse ait ilk cerrahi girişim ise 1736 yılında Claudius Amyand tarafından gerçekleştirilmiştir. Amyand inguinal hernili bir çocukta herni kesesi içerisinde perforasyon olmuş apendikse rastlamış ve apendektomi yapmıştır (2). Reginald Fitz tarafından 1886 yılında apandisitinin iltihabi bir hastalık olduğu ve tedavisinin apendiksin çıkarılması gerektiğini önerilmiştir. Buna karşın Dupuytren'in de bulunduğu bir grup hekim "peritiflitis" diye adlandırdıkları patolojinin konservatif yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. 1889 yılında McBurney apandisitinin ağrının en fazla hissedildiği noktayı ve günümüzde halen kullanılan McBurney insizyonu tanımlamıştır. 1905 yılında da A. E. Rockey ve G.G. Davis isimli iki cerrah günümüzde apandisitinin cerrahi tedavisinde en sık kullanılan Rockey-Davis isimli transvers cerrahi insizyonu tariflemişlerdir (3,4).

2.1.2. Embriyoloji

Endoderm, gastrointestinal sistem (GIS) epitelini, karaciğer ve pankreas gibi organların parankimini oluşturur. Barsak duvarının kas ve peritoneal elemanları ise splanknik mezodermden gelişir. Embriyonun sefalokaudal ve lateral yönde katlanmasıyla, endodermle döşeli boşluğun bir kısmı primitif barsağı oluşturmak üzere embriyonun içine alınır. Primitif barsak, embriyonun sefalik ve kaudal kısımlarında sırasıyla önbarsak (foregut) ve sonbarsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan bir tüp oluşturur. Bu tüpün orta kısmı, orta barsak (midgut) ise vitellin kanal veya yolk sapı yoluyla yolk kesesiyle ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder. Beş haftalık embriyoda orta barsak karın arka duvarına kısa bir mezenterle asılı haldedir. Erişkin insanda, orta barsak koledok kanalının duodenuma açıldığı noktadan başlar ve transvers kolonun 2/3 proksimal ve 1/3 distal parçalarının birleşim yerine kadar devam eder. Orta

barsağın gelişimi, barsağın ve mezenterinin hızla uzaması ve sonuçta primer barsak halkasının oluşmasıyla karakterizedir. Barsak halkası, tam tepe noktasından vitellin kanal yoluyla yolk kesesiyle açık ilişki içindedir. Bu halkanın sefalik kolundan duodenumun distal parçası, jejunum ve ileumun bir kısmı gelişir. Kaudal kolu ise, ileumun aşağı kısımları, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimal parçası haline gelir(5) .

Embriyogenez esnasında apendiks çekumun inferiorunda gestasyonun 8. haftasında bir divertikül olarak belirir. Apendiksin oluşumu kolonun aşağı inişi sırasına rastladığından, apendiks sıklıkla çekum veya kolonun arkasına yer alır. Geç çocukluk döneminde daimi yeri olan çekumun posteriomedalinde ileoçekal valvin yaklaşık 2cm aşağısına yerleşir. Bu rotasyondaki varyasyonlar apendiksin farklı yerleşimlerine neden olmaktadır. Apendiks %95 intraperitoneal olup ;%30 pelvis, %65 çekum arkasında, %5 ekstraperitoneal olarak çıkan kolon veya çekum arkasına yerleşimlidir(3) (Şekil 1).



Şekil 1. Apendiksin yerleşim varyasyonları

Apendiksin konjenital anomalilerinden hipoplazi ve agenezi çekum gelişimindeki baskılanma veya apendiksin otoamputasyon, volvulus veya invajinasyon gibi nedenlerle yok olması sonucu görülebilir. Bunun yanısıra duplikasyon, divertikül, anormal lokalizasyon gibi konjenital anomaliler de görülebilir (4).

2.1.3. Anatomi

Apendiksin uzunluğu 8-13 cm, çapı ise 5-10 mm arasında değişmektedir. Arkasında iliopsoas kası ve lumbar sinir pleksusu, önünde karın ön duvarı, büyük omentum veya ileum halkalarıyla komşudur. Sağ fossa iliakada bulunan apendiks spina iliaka anterior superior ile umblikusu birleştiren hattın 1/3 dış kısmında karın ön duvarı ile temas eder. Apendiks duvarının histolojisi kolon duvarı ile benzerlik gösterir. Organın epitelini kolon epiteli oluştururken, musküler tabaka ise ite sirküler, dışta ise longitudinal kaslardan oluşur. Kas tabakaları arasında yer yer zayıf alanlar bulunur. Bu bölgeler mukoza ve submukozadaki iltihabi olayların organın serozasına yayılmasını kolaylaştırır. Ayrıca bu alanlardan bazen psdodivertikllerin geliştiği de görülür Apendiksin longitudinal kas tabakası, kolonun  teniasının çekum ve apendiksin birleşme yerlerinde birbirine karışmasından oluşmuştur. Apendiks tabanı  tenia kolinin birleşim yerindedir ve cerrahi sırasında yer göstericidir (3,4) .

Apendiksin başlıca histolojik özelliği submukozal lenf foliküllerinin varlığıdır. Bu foliküller ilk olarak gestasyonun yedinci ayında ortaya çıkar. Doğumdan yaklaşık 15 gün sonra sayıları artmaya başlar ve 12-20 yaş arasında sayıları 200'e ulaşır. Bu yaşlardan sonra lenfoid doku sürekli atrofiye uğrayarak yerini fibröz dokuya bırakır. Otuzlu yaşlardan sonra azalan lenfoid doku ileri yaşlardaki apandisit sıklığındaki azalmayı açıklamaktadır (3,4).

Çekum, çıkan kolonun proksimal yarısı, apendiks ve terminal ileum ileokolik arterden beslenir. Apendiksin beslenmesi ise ileokolik arterden çıkan posterior ekal arterin dalı olan apendiküler arter tarafından sağlanır. Bu arter sıklıkla çift olarak bulunur ve organın distal ucuna kadar mezoapendiks içinde seyreder. Apendiks arteri bir u arter olduğu için arteriyal tıkanmaları organın nekrozuna neden olur. Arteriyal beslenmesinin en zayıf olduğu yer antimezenterik kenarın ortasıdır. Apendiksin venöz dolaşımı ise apendiküler ven tarafından sağlanır. Apendikler ven, posterior ekal vene oradan da süperior mezenterik ven aracılığı ile portal sisteme dökülür (3,4,6) . Bu yol ile yayılan enfeksiyon karaciğer apsesi ve vena porta flebitine dahi neden olabilir. Lenfatikler ileokolik arter boyunca yer alan lenf nodüllerine dökülür. Apendiksin lenfatikleri ayrıca retroperitoneal lumbal ve iliak zincirlerle de anastomoz yaparlar, bu ilişki apendiksin iltihabi hastalıklarında enfeksiyonun pelvis arka duvarı ve

retroperitoneuma yayılmasını açıklamaktadır. Apendiksin sempatik inervasyonu çöliak ve superior mezenterik gangliyonlardan köken alan splanknik sinirlerle, parasempatik inervasyonu ise vagal sinirlerle sağlanır. Apendiksin visseral ağrı duyusunu alan liflerin sempatik liflerle birlikte seyrettiğine inanılır ve bu lifler medulla spinalisin 10. torakal segmentine gelir (3,6) . Embriyolojik olarak apendiksin mezenteri terminal ileum mezenterin posteriorundan köken alır ve çekum duvarından apendiksin ucuna kadar devam eder.

Apendiksin rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, işe yaramaz bir organ olduğuna dair bir kanıtta bulunmamaktadır. Günümüzde apendiks başta immünoglobülin A olmak üzere immünoglobülin salgılanmasında aktif rol alan immünolojik bir organ olarak tanımlanmaktadır . Öte yandan, her ne kadar apendiks sindirim sistemi ile ilişkili lenfoid doku sisteminin bir parçası olsa da, esansiyel bez fonksiyonu yoktur. Apendektomi yapılması halinde immün sistem yetmezliği veya sepsise yatkınlık gibi bir risk söz konusu değildir.

Çocuklarda apendiksin boyu daha uzun, lümen çapı daha dar, duvar kalınlığı daha incedir. Bu nedenle, inflame apendiks çocuklarda yetişkinlere nazaran daha kısa sürede perforasyon olur. Bebek ve küçük çocuklarda ise apendiks konik bir yapıda olduğundan lümeni ancak fekalit adı verilen sertleşmiş dışkı ile tıkanır. Apendiksin bu yapısı bebek ve küçük çocuklarda apandisit nadir görülmesini açıklamaktadır (3,6) .

2.1.4. Epidemiyoloji

Apandisit insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle beraber ABD’de yılda 70,000 çocuk apandisit tanısı almaktadır. Yaşam boyunca apandisit riski erkeklerde %9, kadınlarda %7’dir. Apandisit en sık 10-20 yaş arasında görülür ve hastaların 1/3’ü on sekiz yaş altındadır. Pozitif aile öyküsünün riski üç kat artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Hastalığın görülme sıklığı yaz aylarında artar. Azalmış lifli gıdalarla beslenme, GİS enfeksiyonları ve hava kirliliğinin apandisit insidansının artışına neden olduğu öne sürülmüştür. Gelişmiş toplumdaki görülme sıklığındaki yükseklik ise düşük lifli, şeker ve yağdan zengin batı tipi diyetle bağlantılıdır(7).

Apendisitinin kabul edilen tedavisi halen apendektomi ise de seçilmiş vakalarda antibiyotik (AB) uygulanmasının apendisitlerin tedavisinde yeri olduğunu ortaya süren yayınlara literatürde rastlanmaktadır (8) .

2.1.5. Etiyoloji ve Fizyopatoloji

Apendiks lümenindeki tıkanıklığın apendisite yol açtığı bilinmekle beraber tıkanıklığın nedeni her zaman belli değildir. Katılaşmış veya bazen kalsifiye olmuş sert gaita (fekalit) akut apendisitlerde %20, perforasyonlu apendisitlerde %30-40 oranında görülür. Ancak lümendeki tıkanıklığın en sık nedeni lenfoid foliküllerinin hiperplazisidir ve apendisit insidansı lenfoid folikül gelişimi ile paralellik gösterir. Lümen tıkanıklığına yabancı cisimler (iğne, kiraz çekirdeği, baryumlu grafi vb.) ; salmonella, shigella, yersinia enteritleri; kızamık, suçiçeği, CMV gibi lenfoid hiperplazi yapan viral enfeksiyonlar ya da Entamoeba, Strongyloides, Enterobius vermicularis, Schistosoma, Ascaris gibi parazitik enfeksiyonlarda neden olabilir. Ayrıca kistik fibrozis, karsinoid tümörler, travma, stres ve herediter faktörler de apendisit nedenleri arasındadır (4) .

Hastalar ağrı öncesinde iştah azalması, hazımsızlık, barsak alışkanlıklarında değişme gibi GİS semptomları tanımlayabilirler. İştahsızlık çocuklardaki en önemli belirleyici semptomdur, açlık hissi olan bir çocukta apendisite nadir rastlanır. Ağrı öncesinde ortaya çıkmış ciddi GİS semptomları bulunması durumunda ayırıcı tanılar düşünülmelidir. Apendiks lümenin tıkanması sonucu ortaya çıkan lümen içi basınç artışı reseptörler aracılığı ile torasik gangliyonlara (T10) iletilir. Bu uyarı T10 gangliyonunun inerve ettiği umblikus ve çevresinde yansıyan ağrı olarak hissedilebilir. Apendiks lümenindeki basıncın daha da artması ağrıyı takip eden birkaç saat içinde bulantı ve kusmaya da neden olabilir (akut fokal apendisit).

Apendisitinin klinik seyri değişkendir. Şikâyetlerin başlangıcından sonraki 24-36 saat içinde basit bir inflamasyondan, perforasyona kadar değişen spektrumda farklı patolojiler ortaya çıkabilir. Apendiksin tıkanıklığı sonucu oluşan basınç artışı organın dolaşımını bozar. İlk olarak lenfatik drenaj bozulmakta ve bunun sonucu olarak organın duvarında ödem oluşmaktadır.

Lümen içi tıkanıklık ayrıca bakterilerin aşırı çoğalmasına ve mukus sekresyonunun artmasına neden olarak apendiks lümenindeki basıncı daha da artırır. Bu artış apendiksi kanlandıran venöz ve arteriyel damarların dolaşımını

bozarak dokuda iskemi, infarkt ve gangrene neden olur. Apendiks duvarında iskemi oluşumunu bakteriyel invazyon takip eder (akut süpüratif apandisit).

İnflame apendiks ve periapendiküler inflamasyon paryetal peritonla temas ettiğinde bu uyarı somatik ağrı lifleri ile iletilir ve ağrı McBurney noktası çevresinde yoğun bir şekilde hissedilir (gangrenöz apandisit). Bazı vakalarda ağrının visseral komponenti hissedilmez, hasta sağ alt kadranda başlayan ağrı şikayeti ile başvurabilir. Retroçekal veya pelvik apandisitte inflame apendiksin paryetal peritonla temasının geç olması nedeniyle somatik ağrı daha geç hissedilebilir. Apendiks duvarındaki zayıflama sonrası oluşan perforasyonda lümen içi enfekte içerik lokal apse veya yaygın peritonite yol açmaktadır (perfore apandisit). Perforasyon genellikle lümenin tıkalı olduğu yerin distalinde ve antimezenterik yüzde oluşur. Bu süreç perforasyonun ilerleme hızı, hastanın cevap yeteneği ve inflamasyonu sınırlandırma hızıyla ilişkilidir. Eğer omentum, ince barsak segmentleri ve çekum gibi karın içi organlar perforasyonu sınırlandırabilirse tablonun lokalize peritonit halinde kalmasını sağlar. Tablonun devam etmesi durumunda periapendiküler apse veya plastrone apandisit de gelişebilir(3,9).

İnflame olmayan apendiks florası kolon florası ile benzerlik gösterir. Akut apandisitlerde karın içerisinden alınan kültürlerin yarısından azında üreme izlenir. Buna karşılık gangrenöz ve perfore apandisitlerde ise karın içerisinden alınan kültürlerde %85 oranında pozitiflik bulunur. Kültürlerde en fazla izole edilen aerobik ajan E.Coli iken en fazla mortalite ve morbiditeye yol açan ajan ise Bacteroides Fragilis'dir (4).

2.1.6. Tanı

Akut apandisitte tanı daima ayrıntılı bir anamnez ve dikkatli yapılmış bir FM ile başlar. Çocuklarda tam hikaye alamama, FM esnasındaki zorluklar ve hekimin kendi yetersizlikleri nedeniyle tanı koymada zorlanılmaktadır. Tanıda gecikme veya yanlış tanı konması belirgin bir derecede morbidite ve mortalite artışına neden olan perforasyonla sonuçlanabilir. Her ne kadar hikaye, FM ve laboratuvar tetkikleri birlikte değerlendirilerek apandisit tanısı konulsa da, negatif

apendektomi (NA) oranları % 10-20 arasında seyretmektedir. Ancak literatürde yapılmış bazı çalışmalarda bu oran %5-10 olarak raporlanmıştır .

Apandisit tanısı koymada semptomların, FM bulgularını ve laboratuvar sonuçlarını bir arada değerlendirildiği skorlama metotları geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunların en bilinenlerinden biri Alvarado skorlamasıdır. Buna göre sağ iliak fossada hassasiyet, ağrının yer değiştirmesi, lökositoz, artmış nötrofil oranı, ateş, bulantı-kusma, iştahsızlık, rebound hassasiyeti bulgularının varlığına bağlı bir skorlama yapılır. Bu skorlamanın erişkinlerde yapılan prospektif çalışmalarda duyarlılığı %76-100, özgüllüğü %79-87'dir (4, 10-12).

2.1.6.a. Anamnez ve Fizik Muayene

Tanıya öncelikle ayrıntılı bir anamnez ile başlanmalıdır. Hastanın yaşı, ağrının ne zaman ve hangi bölgede başladığı, bulantı ve kusmanın ağrıya eşlik edip etmediği, varsa kusmanın şekli, rengi ve içeriği, ek hastalıkların varlığı, travma öyküsü, AB kullanım öyküsü, şüpheli besin öyküsü, benzer karın ağrısının varlığı, ishal-kabızlık gibi son dönemlerde barsak alışkanlıklarında değişim varlığı ,kız hastalarda son adet tarihi gibi ayırıcı tanıya yönelik sorular sorulmalıdır. Hastanın sorgulamasında çok sayıda hastalıkla ayırıcı tanı yapılacağı için, alternatif tanıları açısından da semptom araştırması yapılmalıdır.

Apandisit tanılı çocuklar periton irritasyonuna bağlı ağrıdan kaçınmak için genellikle hareketsiz yatarlar. Hareketli ve bağırarak çocuklarda apandisit nadiren beklenir. Retrokolik apandisitlerde ve üreterde inflamasyon durumunda renal kolik tarzı ağrı görülebilir. Büyük çocuklar uzanmış veya gövde fleksiyonda, infantlarda ise sağ bacak karına doğru fleksiyonda olabilir. Tekrarlayan lokalize ağrının hastane yolundaki tümsekler tarafından uyarılması tanısaldır .

Karın muayenesine başlamadan önce çocuğa tek parmağıyla ağrıyan yeri göstermesi sorulabilir. Dizler karın kaslarını gevşetecek pozisyona alındıktan sonra palpasyona ağrıya uzak olan bölgeden başlanmalıdır. Ağrıya uzak yerden palpasyon ile muayene esnasında peritoneal uyarılmaya bağlı sağ alt kadranda ağrı hissedilebilir (Rovsing belirtisi). Psoas belirtisi, sağ bacağın ekstansiyonu ile sağ kalçada ağrı duyulması olup, retroçekal bir apandisit komşu psoas kasını etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Obturator belirtisi sağ uyluğun fleksiyon pozisyonunda içe çevrilmesi ile ağrı duyulmasıdır, inflamasyonun pelviste obturator kasına ilerlediğini gösterir . Hastanın ayak baş parmakları üzerinde

yükselip aniden topukları üzerine kendini bırakması sonucu sağ alt kadranda ağrının hissedilmesine topuk belirtisi denilmektedir. Öksürme ile sağ alt kadranda ağrının artması ise Duphy belirtisidir. Oskültasyonda barsak sesleri azalmış veya hiç olmayabilir ancak bu tanısal değildir. Akciğerlerin oskültasyonu sağ alt lob pnömoni tanısının ayırımında önemlidir (3,4).

Apendiks lümeni tıkanıp, lümen içi basınç artışı olduğunda ağrı apendiksin gerilme reseptörlerine iletilir. Cilt dermatomu göbek çevresinde olan T10 siniri ile taşınır. Buna bağlı ilk olarak ağrı epigastrium ve göbek çevresinde hissedilir. Apendiks çevresinde oluşan inflamasyonun paryetal peritona ulaşması ile palpasyon veya perküsyonda lokalize hassasiyet belirginleşir. Bu hassasiyet lokal kas rijiditesi, sallama ve hafif vuruşla hassasiyet gibi peritoneal irritasyon bulguları ile ilişkilidir. McBurney noktası ağrının ve duyarlılığın en fazla olduğu bölgedir. Malrotasyonda inflame apendiksin bulunduğu lokalizasyonunda hassasiyet görülür. Pelvik apandisit rektal dolgunluk hissi oluşturabilir. Retroçekal apandisitte ağrı sağ yan ve arkada hissedilebilir. Üreter veya testiküler damarlar etrafındaki apendiks ise üriner semptom ve testiküler ağrıya neden olabilir. Mesane veya üreterin inflame apendiksle inflame olması sonucu ise idrar yaparken ağrı veya idrar retansiyonuna ikincil mesanede distansiyona bağlı ağrı görülebilir.

Hastalık perforasyona ilerledikçe peritonit gelişir. Ağrının paterni apendiks konumuna bağlıdır. Perforasyon distandü organdaki rahatlama ya bağlı semptomlarda geçici rahatlama ya yol açabilir. Başlangıçta peritonit lokal kas gerginliği olarak hissedilir. Bu basit istemsiz bir kas sertliğinden yaygın rijiditeye kadar değişebilir. Psoas ve obturator kasta sertlik palpe edilebilir. Peritoneal inflamasyonun diğer bir belirteci olan rebound tanıda daha az önemlidir ve gereksiz bir rahatsızlığa neden olmaktadır. Mukozal membranlarda kuruluk, ateş ve nabızda yükselme izlenebilir. Perforasyon çevre yapılar tarafından sınırlandırılırsa sağ alt kadranda kitle şeklinde apse veya flegmon palpe edilebilir.

Kabızlığa az rastlanır ancak rektal dolgunluk hissi ve idrar yaparken zorlanma sık görülür. İshal çocuklarda erişkinden daha sık görülür ve yanlılıkla gastroenterit tanısına yönlendirebilir. İshal genelde kısa sürelidir ve terminal ileum veya çekumun irritasyonu sonucu oluşur, ayrıca pelvik apse sonucunda da oluşabilir.

Rutin rektal muayenenin apandisit tanısında gerekliliği tartişmalıdır. Bu muayenedeki ağrı apandisit için spesifik değildir. Bulgular apandisit lehine ise rektal muayene yapılmasına gerek yoktur. Pelvik apandisit veya apse durumunda veya uterin ve adneksial patolojilerde tanıda yardımcı olabilir.

Apandisit ilerlemeye bırakılırsa iki sonuç beklenir. Yaygın peritonit ve çok veya enfeksiyon izole olarak apse formuna dönüşür. Bebeklerde omental yağ dokusu yokluğuna bağlı sıklıkla diffüz peritonit görülür. Daha büyük çocuklarda ve ergenlerde ise lokalize apse izlenir . Tanının şüpheli olduğu durumlarda aynı doktor tarafından muayenenin tekrarlanması NL oranlarını azaltacaktır.

2.1.6.b. Laboratuvar İncelemeleri

Apandisit tanısında birçok laboratuvar bulgusu tartişılmıştır. Sıklıkla total lökosit ve nötrofil sayıları araştırılmıştır. Artmış lökosit sayısının duyarlılığı akut apandisit için %52-96 arasında bulunmuştur. Genellikle 11,000-16,000/mm³ civarında lökositoz izlenir. Perforasyon durumunda 18,000/mm³ü geçebilir. Lökosit/nötrofil oranında sola kayma ise %39-%96 duyarlıdır ve tanı değeri daha yüksektir. Apandisit tanılı %5 hastada lökosit sayısı normaldir. Nötrofil/lenfosit oranının 3,5'dan yüksek olmasının çok daha fazla duyarlı olduğu gösterilmiştir (3,4).

Akut faz cevabında rol alan C-reaktif proteinin de (CRP) akut apandisit tanısında anlamlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir . Apandisitte inflamasyonun başlamasından 6-12 saat sonra yükselmeye başlar ve doku hasarı devam ettikçe düzeyi yüksek kalır (4,9) .

İdrar tahlili karın ağrısına yol açan diğer hastalıkların özellikle üriner enfeksiyon ve üreter taşının ayırıcı tanısında önemlidir. Üriner enfeksiyon varlığı akut apandisit tanısını ekarte ettirmez. Piyüri riner enfeksiyonu düşündürmekle birlikte üretere komşu apendiksin inflamasyonuna bağlı da olabilir. Mikroskopik incelemede bakteri görölmesi üriner enfeksiyon için tanısaldır. Retroçekal ve pelvik apandisitte makroskopik hematüri görülebilir. İdrar sediminde her alanda 30'dan fazla eritrosit ve 20'den fazla lökosit bulunması üriner sistem patolojilerini düşündürmelidir.

2.1.6.c. Görüntüleme Çalışmaları

Görüntüleme yöntemlerinin başarı oranları farklıdır. Düz karın grafiği erken dönemde patogonomik bulgu vermez. Hastaların %10-20'sinde sağ alt kadranda fekalit (veya apendekolit) izlenir, klinik belirtileri mevcut olan hastada cerrah için yol göstericidir. Sağ alt kadranda hava-sıvı seviyesi, sağ alt kadrandan uzakta lumbar skolyoz, psoas gölgesinin silinmiş olduğu görülebilir. Perforasyon olan olgularda sağ diyafram altında serbest hava görüntüsü saptanabilir. Akciğer grafisi pnömoni açısından değerlendirilmelidir (4) .

Tecrübeli bir radyolog tarafından yapılan ultrasonografi (USG) tanıda yardımcıdır. Duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %90 oranındadır. Çapı 7mm'den, duvar kalınlığı 1,7mm'den fazla, dıştan basıya cevap vermeyen, kör sonlanan, peristaltizmi olmayan, bazende lümeninde fekalit görülen tübüler yapı apandisit lehine yorumlanır. Ayrıca apendiksteki inflamasyon, çevre yağ dokusunda ekojenite artışı ve çekum etrafında sıvı artışı izlenebilir (Şekil 2). Ayırıcı tanı açısından karın kitleleri, üriner sistem patolojileri, solid organ veya safra yolu patolojileri ve kız hastalarda over lezyonları tanısında da yardımcıdır (4,9).



Şekil 2. Akut apandisitinin USG görünümü

Bilgisayarlı Tomografi (BT) diğer bir tanı aracıdır. Apendiks çapının 6mm'den fazla olması, duvar kalınlığında artış, apendiks etrafında inflamasyona bağlı yoğunlaşma ve fekalit görüntüsü BT'de apandisit lehine yorumlanır. Klinik

değerlendirme ile yapılan BT'nin duyarlılığı %90, özgüllüğü %80'dir. Doğru tanıya ulaşmada USG kadar yardımcı olsa da maliyeti ve radyasyon maruziyeti göz önüne alındığında daha çok tanıda şüphe edilen hastalar da kullanılmaktadır (4,9) .

Baryumlu kontrast kolon grafisi apendiksini yokluğu ya da dolmuş defektini olduğunu, apendiks lümenindeki düzensizlikleri ve çekum veya terminal ileuma dıştan bası olduğunu gösterebilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü azdır. Tanının belirsiz olduğu karın ağrılarında kullanılabilir.

Rutin kullanımda olmasada Manyetik rezonans görüntüleme ve radyoizotop ile işaretli lökosit sintigrafisi ek radyolojik tetkikler arasında sayılabilir

2.2. Ayırıcı Tanı

Akut apandisitinin klinik tanısı birçok belirtisinin spesifik olmaması nedeni ile zordur. Her hastada apandisit farklı bir klinik tablo ile seyredebilir. Periton içi veya periton boşluğuna yakın organlardaki patolojilerde benzer fonksiyon değişikliklerine neden olabilmektedir .

Küçük çocuklarda ise akut apandisitinin sık görülmemesi, anamnez ve FM esnasındaki zorluklar ve bu yaşlarda karın ağrısının birçok farklı nedeni olabilmesi tanıda gecikmeye, morbitide ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Kusma, ateş, huzursuzluk, ishal hastalığın ilk semptomları olabilir. Erişkinde pek rastlanmayan karında distansiyon çocukta dikkati çekmektedir. Süt çocukluğu döneminde izlenen akut apandisit akla mutlaka konjenital megakolon tanısını getirmelidir. Tanıda gecikme 5 yaş ve üzerinde %50 iken, süt çocukluğunda %100'e kadar yükselir. Bu gecikme mortalite oranındaki artışın en önemli nedenlerindedir. Dikkatli bir FM ve anamnez sonrasında açıklanamayan her karın ağrısı akut apandisit olarak ele alınmalıdır.

Ayırıcı tanı esnasında yaş ve cinsiyet önemlidir. Ergenlik dönemine kadar geçen sürede akut apandisit ile en çok karışan tablo non-spesifik karın ağrılarıdır. Hastaların gözlem altına alınarak, muayenelerinin tekrar edilmesinde yarar vardır. Ağrı akut apandisit gibi başlayabilir ancak zamanla azalarak kaybolur.

Diğer en sık neden ise geçirilmekte olan veya geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu veya herhangi bir sistemik enfeksiyona bağlı mezenter lenfadenitlerdir. Ağrı genellikle birkaç gündür mevcuttur, ateş ve sağ alt karın ağrısıyla seyredir. Peyer plaklarındaki inflamasyon ve hipertrofi perforasyon, kanama, invajinasyon, barsak tıkanıklığı şeklinde belirti ve bulgular verebilir.

Akut gastroenterit seyri sırasında da benzer klinik izlenebilir. Ancak ağrı kramp tarzındadır, kusma ısrarlı ve ateş daha yüksektir. Barsak sesleri hiperkinetiktir. Salmonella, Shigella, amibik kolit en sık nedenidir. Ancak bu enfeksiyonların apendiks lümeninde ödeme yol açabilmesi nedeniyle serolojik testlerin pozitif olması akut apandisit ekarte ettirmez.

Üriner sistem enfeksiyonlarında akut apandisit taklit eder. Ateş, dizüri, pollaküri, nokturnal enürezis ve yan ağrısı mevcuttur. Retroçekal veya üretere komşu bir apendiks inflamasyonu da benzer klinik oluşturabilir. İdrar tetkikinde lökosit görülmesi ayırıcı tanı için yeterli değildir.

Kızlarda over torsiyonu, over kist rüptürü, ovulasyon ağrıları, salpenjit, endometriozis, dış gebelik rüptürü ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erkeklerde ise inkansere inguinal herni, testis torsiyonu, akut epididimit tanıları açısından inguinal bölgenin dikkatle muayene edilmesi gerekmektedir .

Ülkemizde Akdeniz bölgesinde sıklıkla görülebilen Ailevi Akdeniz Ateşi'nin tekrarlayan karın ağrısı atakları da apandisit ile karışabilir. Ataklar genelde 1-3 gün devam eder ve hikayede benzer karın ağrılarının 2-4 haftalık aralıklarla tekrarladığı belirtilir. Eşlik eden ateş, kas ağrısı, eklem ağrısı durumunda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Omfolomezenterik kanal artığı olan Meckel Divertikülü %2 oranında görülmektedir. Komplike olmadığı durumlarda klinik belirti vermeyebilir. %60'ı 2 yaş altında semptomatik hale gelir. Olguların %30-40'ında kanama, %35'inde obstrüksiyon, %17-22'sinde divertikülit izlenir. İnce barsak tıkanıklığı, perforasyon veya invajinasyona yol açmadığı takdirde karın ağrısına neden olmaz. Omfalomezenterik kanal artığı bantlara bağlı internal herniler veya bu bantlar etrafında oluşan volvuluslarda karın ağrısına neden olmaktadır.

Daha az sıklıkla rastlanan akut apandisit ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar tablo 1'de belirtilmiştir (3).

Tablo 1. Akut Apendisit Ayırıcı Tanısı

Akut Apendisit Ayırıcı Tanısı

Apendiks

Apendiks tümörleri, karsinoid tümör

Apendiks mukoseli

Crohn Hastalığı

Çekum ve Kolon

Çekal karsinom Divertikülit

Crohn Hastalığı

İntestinal obstruksiyon

Peptik ülser

Tiflitis

Hepatobilier Hastalıklar

Kolesistit

Hepatit

Kolanjit

İnce barsak Hastalıkları

Lenfadenit

Duodenal ülser

Gastroenterit

İnvajinasyon

Meckel divertikülü

Tüberkülozis

Tifo (ülser perforasyonu)

Üriner Sistem

Hidronefroz

Pyelonefrit

Üreter ve renal taş

Willm's tümörü

Uterus,overler

Ektopik gebelik

Over torsiyonu

Rüptüre over kisti

Salpenjit

Tuba-ovaryen apse

Diğerleri

Sitomegalovirus enfeksiyonu

Diyabetik ketoasidoz

Henoch-schönlein purpurası

Kawasaki Hastalığı

Burkit Lenfoma

Omentum torsiyonu

Rektus kılıfı hematomu

Pankreatit

Parazitik enfeksiyonlar

Plörezi

Pnömoni

Porfiri

Psoas absesi

Orak Hücreli Anemi Apendiks epiploika torsiyonu

2.3. Tedavi

2.3.1. Preoperatif Hazırlık ve Konservatif Tedavi

Apandisit uzun yıllardır cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Bununla beraber nadir de olsa literatürde ameliyatsız konservatif tedaviler tanımlanmıştır. Erişkinlerde yapılan çalışmaların meta-analizlerinde cerrahi tedavi ve konservatif tedavi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Konservatif tedavi edilen grupta daha az oranda komplikasyona rastlanmıştır. Cerrahi tedavi edilmeyen gruptaki hastaların %10'u cerrahiye ihtiyaç duymuştur. Hastaların %17'sinde takip eden 1 yıl içerisinde nüks gelişmiştir. Akut apandisit tanılı hastaların %73'ü cerrahiye ihtiyaç duymamıştır. Ancak çocuklarda konservatif tedavi ile ilgili yapılmış yeterli çalışma verileri bulunmamaktadır(8) .

Akut apandisit tanısı ile cerrahi kararı verildiğinde, perforasyon riskini en aza indirmek için hasta en kısa süre içerisinde ameliyata alınmalıdır. Cerrahi servislerde tanı alan hastanın ameliyat öncesi bekleme süreleri kısa olduğu için, bu hastaların ameliyat öncesi perforasyon olma olasılıkları düşüktür. Genelde perforasyonlar cerrahi tanı öncesinde gelişmiştir. Tedaviye ateş ve kusmaya bağlı oluşabilecek dehidratasyon nedeniyle intravenöz sıvı desteği ile başlanılmalı, kan basıncı, nabız ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Perforasyon hastalarda bulguların uzun süreli mevcut olmasına bağlı dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları daha fazla görülebilir. Genel anestezi verilmeden önce her türlü dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu giderilmelidir.

Intravenöz Ab kullanımının postoperatif yara enfeksiyonu ve intraabdominal apse insidansını azalttığı gösterilmiştir. Yeterli doku seviyesinin sağlanması için AB insizyondan 30 dakika önce verilmelidir(53). Tedavide parenteral geniş spektrumlu AB'ler kullanılmaktadır. Akut apandisitlerde antibiyoterapi postop 1.gün kesilir. Yapılan çalışmalarda komplike olmayan vakalarda tek doz AB kullanımının yeterli olup, operasyon sonrası ilave dozun enfeksiyon oranlarını daha fazla düşürmediği gösterilmiştir. Tedavide tek ajan olarak en sık 2. Kuşak sefalosporinler kullanılır . Perforasyon apandisitlerinde kombine tedavide ise Sefalosporinler, Metronidazole ve Aminoglikozid veya Klindamisin ve Gentamisin sıklıkla birlikte ikili ve üçlü tedavi olarak kullanılır. Perforasyon apandisitlerinde peritonitin şiddetine, hastanın klinik takibine göre değişmekle birlikte tedaviye 7-10 gün devam edilir (4).

2.3.2. Cerrahi Tedavi

Akut apandisitinin kabul görmüş en yaygın tedavisi apendektomidir. Tanı sonrası 6 saat içerisinde opere edilenlerle, 6-18 saat içinde opere edilenler arasında komplikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastanın muayenesi genel anestezi altında tekrarlanmalıdır. Palpe edilen bir kitle insizyonun lokalizasyonuna yardımcı olacaktır. Hikâye beş günden daha kısa ve sağ alt kadranda ele gelen kitle mobil ise gangrenöz veya perfore apandisit söz konusudur ve tedavisi apendektomidir. Akut ve gangrenöz olgularda dren gerekmez iken perfore olgularda karın içerisine dren yerleştirebiliriz. Plastron veya periapendiküler absesi mevcut olgularda AB tedavisi ve apse drenajı sonrasında apendektomi planlanabilir (interval apendektomi). Apendiksin normal olması durumunda apendektomi yapılır ve peritoneal boşluk inflamatuvar barsak hastalıkları, mezenter lenfadenit, Meckel divertikülü ve kızlarda over patolojileri açısından gözlenir.

Karın içerisine girildiğinde peritoneal sıvıdan bakteriyel kültür alınmasını önerenlerin yanısıra, bunun enfeksiyöz komplikasyonları azaltmadığı ve AB uygulamalarına yardım etmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda perfore apandisitlerde karın içinin ılık % 0,9'luk NaCl solüsyonuyla yıkanması ile sadece aspire edilmesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (15,16).

Laparoskopik apendektomi (LA) ilk kez 1983'de Semm tarafından gerçekleştirilmiştir. Açık ve LA karşılaştırıldığında açık apendektomi daha hızlı yapılabilir ve maliyeti daha düşüktür. Buna karşılık LA'de daha az postoperatif ağrı görülür, yara enfeksiyonu, intraabdominal apse ve adeziv barsak tıkanıklığı oranı daha düşüktür, hastanede kalma ve iyileşme süresi daha kısadır. Sağ alt kadranda ağrısı ile başvuran hastalarda tanının kesinleştirilemediği durumlarda tanısal laparoskopi yapılabilir.

2.4. Komplikasyonlar ve Mortalite

Apendektomi sonrası en sık görülen komplikasyon enfeksiyondür. Enfeksiyon karın içerisnde görülebildiği gibi yara yerinde de görülebilir. Perfore apandisitlerde %50'lere varan yara yeri enfeksiyon riski, akut apandisitte %5'e kadar gerilemektedir.

Perfore apandisitlerde %2 oranında karın içi apse izlenebilir. Apse iltihaplı bir apendiks etrafında oluşarak ileri aşamasında plastrone apandisite dönüşebilir. Apsenin tedavisi BT veya USG eşliğinde perkütan veya transrektal yoldan drene edilerek uygun AB başlanmasıdır. Preop ve postop AB tedavisi ile enfeksiyon riski en aza indirilir).

Komplike apandisitlerde %1 oranında cerrahiye ihtiyaç duyan adeziv barsak tıkanıklığına rastlanır. Preop ve postop dönemde oluşan ileus morbitide ve mortaliteyi etkileyen en önemli nedenlerden biridir. Nadiren enterokütanöz fistül izlenebilir. Tanıda gecikmiş hastalarda sepsis ve çoklu organ yetmezliği oluşabilir. Pelvik inflamasyonun tubal infertilite riskini artırdığını söyleyen çalışmalar mevcuttur ancak puberte öncesi perfore olmuş kız çocuklarda dikkat çeken bir infertiliteye rastlanmaz (3,4).

Komplikasyonsuz akut apandisit mortalitesi %0,1 kadardır. Mortalite kontrol edilemeyen peritonite bağlı sepsis, intraabdominal apse veya gram negatif septisemiye bağlıdır. Morbitide ve mortalitenin çocuklarda yüksek olmasının nedeni tanıda gecikmeye veya yanlış tanı tedaviye bağlı %70-75 oranında gangren ve perforasyonla karşılaşılmasıdır.

2.5. AKUT FAZ REAKSİYONLARI

İmmun sistemin uyarıcılara karşı oluşan cevabında sonucu birçok farklı mediyatör sentezlenmekte ve aktive olmaktadır. Lokal inflamatuvar tepkimeyi takiben açığa çıkan mediyatörler, akut faz yanıtı olarak adlandırılan sistemik bir cevaba neden olurlar. Bu yanıtlar metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları kapsarlar. Bu mediyatörlerin büyük bölümünü sitokinler oluşturur. Akut faz yanıtı esnasında bazı akut faz reaktanlarının sentezinde ve plazma düzeyinde artış izlenirken, bazılarının düzeyinde ise azalmaya neden olur.

İnflamasyon sırasında akut faz yanıtının başlatılmasında en önemli rolü sitokinler üstlenir. Bu sitokinlerin en önemlileri; interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör α (TNF- α)'dır. Bu sitokinlerin yardımıyla karaciğerdeki hepatositlerde akut faz reaktanlarının sentezi stimüle olur. Akut faz reaktanları inflamasyon ve doku yıkımı devam ettiği sürece sentezlenirken, inflamasyon ve doku yıkımı bitince bir kısmı hızlı ve bir kısmı

tedrici olarak normal değerlere döner. Akut faz reaktanları sadece akut olaylarda değil aynı zamanda kronik süreçlerle de salınır. İnflamasyonda akut faz yanıtının saptanmasında, alışıl gelmiş ve sıklıkla kullanılan parametreler lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'dir.

2.5.1. C-Reaktif protein (CRP)

Siklik pentamer şeklinde beş-alt ünitenin oluşturduğu bir proteindir. Altünitelerinde fosfokolin ve kalsiyum için bağlanma yeri bulunur. Bu yerleri, CRP'nin mikroorganizmaların yanı sıra hasara uğramış her türlü hücre artığında da bulunabilen fosfokolin ve fosfolipitlere bağlanmasında görevlidir. Nekrotik ve apoptotik doku hücrelerinin temizleyerek, hasarlı dokunun işlev ve yapısının onarımına katkı sağlar.

Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunmaktadır. Karaciğ erden sentezlenir ve çok duyarlı bir inflamasyon göstergesidir. İlk olarak 1930'da pnömokokal pnömoni geçiren hastaların plazmalarında saptanmıştır.

Sentezi esas olarak makrofajlardan salınan IL-6, IL-1 ve TNF tarafından uyarılır. Bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosfokolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaritler ve peptidopolisakkaritlere bağlanır. Böylece kompleman sistemi aktive olmuş olur. Fagositozu artırır, hücre sel ve humoral immunitenin düzenlenmesinde etkindir. Trombosit agregasyonunu inhibe eder. T lenfosit fonksiyonunu değiştirir.

Bakteriyel enfeksiyon, travma, maligniteler, her türlü inflamasyon ve cerrahi müdahaleler CRP konsantrasyonunda artışa neden olur. İnflamasyonun başlamasından yaklaşık 4-6 saat sonra CRP düzeyi artmaya başlar. Apandisitte ise inflamasyondan 6-12 saat sonra düzeyi artmaya başlar. Yaklaşık 24-48 saatte pik düzeyine ulaşır. Normal değerinin 100-1000 katına çıkabilir. CRP düzeyi, inflamasyon ve doku hasarı devam ettikçe düzeyi yüksek kalır, yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve inflamasyon bittikten 3-7 gün içerisinde normal düzeye iner. Kadınlarda ve erkeklerde serum CRP konsantrasyonu arasında fark yoktur ve tüm yaşlarda serumda bulunur . C-reaktif protein konsantrasyonunun takip edilmesi, iltihabı olayın seyrinin izlenmesine yardımcı olur. Seri CRP ölçümleri

tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yararlıdır. Aynı zamanda farklı inflamatuvar olaylarda farklı derecede ve hızda artar, bu da ayırıcı tanıda önemlidir.

Bakteriyel enfeksiyonlarda ve çeşitli inflamatuvar olaylarda önemli derecede yükselir, viral enfeksiyonlarda normal veya minimal yükselir. Normal değeri 0-5 mg/L arasındadır . İlimli inflamasyonlarda seviyesi 10-40 mg/L arasında iken, aktif inflamasyonlarda bu seviye 40-200 mg/L'ye kadar çıkar. Bu değer ciddi bakteriyel enfeksiyon ve inflamasyonda >200 mg/L'yi bulur.

Yapılan çalışmalarda akut apandisit tanısında CRP'nin lökosit düzeyi ve nötrofil yüzdesi ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlı olduğu belirtilmiştir .

2.5.2. PROKALSİTONİN (PCT)

Ghillani ve arkadaşları tarafından prokalsitonin, kalsitonin hormonunun bir prohormonu olarak ilk kez 1986 yılında tanımlanmıştır. Prokalsitonin de tiroid C hücrelerinden salgılanır. Prokalsitonin 13 kD molekül ağırlığı olan,116 aminoasid içeren bir polipeptiddir.

2.5.2.a. Prokalsitonin Molekülünün Yapısı ve Sentezi

Öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile kalsitonin ve PCT sentezi başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir

Bu protein bir sinyal dizisi(1-25.aminoasidler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi(N- ProCT), Kalsitonin dizisi ve Katakalsin adı verilen PCT nin C-terminal bölgesini içermektedir. Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein Prokalsitonindir. PCT enzimatik reaksiyon ile serbest aminoprokalsitonin (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin-karboksipeptit-I=CT: CCP-I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatur CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla proteolize edilerek matur kalsitonin hormonuna dönüşür. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) salınır. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bu nedenle

sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.05 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin 10 dk olan yarılanma ömrüne karşın, prokalsitoninin serumda 20-24saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır.

Enfeksiyon esnasında dolaşımda kalsitonin düzeyinde yükselme görülmezken, PCT dolaşıma salınır. Son zamanlardaki çalışmalarda, dolaşımdaki PCT'nin N terminalindeki iki aminoasidin (alanin ve prolin) dipeptidil peptidaz IV enzimi tarafından kesildiği gösterilmiştir.

PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0,05ng/ml). Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, PCT'i erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir.

Nijsten ve Olinga tarafından maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin- karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir (57). Oberhoffer ve arkadaşları intrasellüler antikör boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerde ki PCT mRNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksindir. Endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF- alfa'dır. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan mRNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu mRNA bulunmaktadır ve in vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İnvitro bakteri lipopolisakaritleri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz. Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar.

PCT ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir. Bunun, özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde bu karsinomalarda bir parameter olarak kullanılmamaktadır

(18).

PCT seviyeleri; malarya, melioidosis ve fungal enfeksiyonlarda da artış göstermekteyse de, özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayrımı göstermede ve ciddi bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada önem kazanmaktadır. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda hafif bir artış olsa bile, PCT üzerine belirgin bir etki yoktur. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir.

Prokalsitoninin serumdaki kaybolma yolu da tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'in birikmediği ve PCT düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür. PCT'in muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz ile parçalandığı düşünülmektedir.

PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, enfeksiyonlar esnasında artmış olan PCT seviyesi ile birlikte kalsitonin seviyesinde veya aktivitesinde herhangi artış olmamakta, ayrıca kalsiyum seviyeleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır(19).

2.5.3.Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF alfa)

İlk olarak bazı tümörlerin üzerinde nekrotik etki gösterdiği saptanarak kaşektin olarak adlandırılmıştır (18). TNF alfa sağlıklı bireylerde normal koşullarda serumda saptanamaz. Ancak inflamasyon ve enfeksiyon gibi durumlarda serum ve dokularda miktarı artmaktadır. Bu artış enfeksiyonun şiddeti ile koreledir. Monosit ve makrofajlar esas kaynağı olmakla beraber mast hücreleri, T ve B lenfositleri, NK'lar, nötrofiller, endotelial hücreler, düz kas ve kalp kas hücreleri, fibroblast ve osteoklast hücreleri tarafından da üretilebilirler .

Yapılan araştırmalarda dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu vücutta hümmoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. IL-1 ve TNF-alfa fosfolipaz A2 yi aktiveleştirerek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit (AA)'i serbestleştirir ve bu yolla inflamatuvar cevapta önemli olan prostoglandin ve lökotrien gibi eikozanoidlerin

sentezlenmesine sebep olur.

2.5.4. İnterlökin-6 (IL-6)

Yirmialtı kDa ağırlığında olan ve 184 amino asitten oluşan IL-6, ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve *Ebstein Barr Virüsü* tarafından transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. IL-6 reseptörü başlıca hepatosit, monosit, B hücreleri ve nötrofiller tarafından eksprese edilmektedir. Pleiotropik bir sitokin olan IL-6 çeşitli görevlerinden dolayı B hücre stimulatör faktör II, interferon beta 2, myeloma/plazmasitoma büyüme faktörü, hibridoma büyüme faktörü, hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktör ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktör olarak da adlandırılır.

III. MATERYAL METOD

Çalışmamızda Sprague-Dawley cinsi 200-250 gr arası toplam 28 hayvan kullanıldı. Hayvanlar 7'şerli 4 gruba ayrıldı. 1. Grup şam grubunu, 2. Grup apandisit oluşturulup herhangi bir tedavi verilmeyen grubu oluşturdu (Kontrol). 3. Grup apandisit modeli oluşturularak hergün düzenli antibiyotik tedavisi verilen grup , 4. grup ise apandisit modeli oluşturulup 2. gün apendektomi yapılan grubu oluşturdu. Hayvanlara Xylazine hydrochloride (15 mg/kg) ve Ketamine hydrochloride (100 mg/kg) ile intraperitoneal anestezi yapıldıktan sonra steril boyama ve örtüleme ile laparotomi yapıldı. Deneysel apandisit modeli hayvanların çekumlarının distalindeki küçük bir alan damarı korunarak suture ile daraltılıp içi çekal materyal ile doldurularak obstrüksiyon oluşturuldu. Suture çekum duvarının dolaşımını bozmayacak şekilde gevşek olarak bağlandı. Ardından karın suture edilerek kapatıldı. 1. grupta apandisit oluşturulmadı, sadece laparotomi yapıp karın kapatıldı, herhangi bir tedavi verilmedi. 2. grupta sadece apandisit oluşturuldu, herhangi bir tedavi verilmedi. 3. grupta apandisit oluşturulduktan sonra günlük düzenli olarak antibiyotik (Sulbaktam ampisilin 100 mg/kg) intraperitoneal olarak verildi. 4. grupta apandisit oluşturulduktan 48 saat sonra yeniden laparotomi yapıp apendektomi yapıldı. Tüm gruplarda hayvanlardan 0., 2. ve 7. günlerde kuyruktan veya intrakardiyak olarak kan örneği alındı, 7. günde 1., 2, ve 3. gruplardaki tüm hayvanlara yeniden anestezi altında laparotomi yapılarak apendektomi yapıldı, operasyon sonrası tüm hayvanlara (4. grup da dahil) ötenazi uygulandı. Ratlar Manisa Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma merkezinde 20-24 C derecede 12 saat aydınlık , 12 saat karanlık olacak şekilde takip edildi. Ratlar izlemde oral sulu- katı gıda ile takip edildi.



Resim 1 :Rat operasyon öncesi



Resim 2 : Laparotomi insizyonu



Resim 3 : Apendiks bağlanması



Resim 4: Apendiks bağlandıktan sonra görünümü



Resim 5: İnsizyon kapatılması

Biyokimyasal inceleme için ratlardan bir antikoagülan içermeyen tüpe ve bir de EDTA içeren tüpe iki ayrı kan örneği alınmıştır. Lökosit analizi için tam kan sayımı analizi aynı gün gerçekleştirilmiştir. Ratlardan alınan kan örneklerinden EDTA'lı kan örneğinden tam kan sayımı analizörde orijinal reaktifleri kullanılarak (Mindray BC6800, Biomedical Co. Shenzhen, Çin) analiz edilmiştir.

Antikoagülan içermeyen kanlar 3000 devirde 10 dakika +4°C santrifüj edilerek serum örnekleri ayrılmış ve analiz edilinceye kadar -80°C de saklanmıştır. Serumdan prokalsitonin ve C Reaktif Protein analizleri enzim linked immun assay (ELİSA) metoduyla gerçekleştirilmiştir. CRP analizi ratlara spesifik ticari kit ile (Rat CRP Assaypro LLC ST. Charles, Mo, ABD) üreticinin önerileri doğrultusunda analiz edilmiştir. Kitin intra-assay ve inter-assay korelasyon katsayısı (CV) sırasıyla %4.9 ve % 7.2 olarak belirlenmiştir. Prokalsitonin analizi yine ratlara spesifik (Rat Elabscience Procalcitonin , Houston, Texas, ABD) kiti ile analiz edilmiştir. Kitin intra-assay CC değeri <%6 ve inter-assay korelasyon katsayısı % 6.42 olarak belirlenmiştir.

3.1 İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

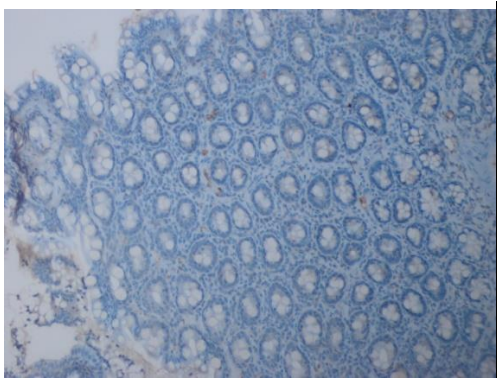
İmmunohistokimyasal değerlendirme için 4 mikron kalınlığında hazırlanan kesitler pozitif yüklü lamlar (Isotherm Technical Laboratory Glass Materials) üzerine alındı. Lamlar 72°C'de etüvde 4 saat kurutuldu ve ardından barkodları basılarak çalışmaya hazır hale getirildi. Tüm preparatlar

boyama işlemleri için tam otomatik immunohistokimyasal boyama cihazına (Ventana, Benchmark, XT İHK/İSH) yerleştirildi ve bu cihaz ile uyumlu immunohistokimyasal kit (Ultraview Universal DAB Detection Kit ve EZ prep, LCS, SSC, Cell Condition 2 (CC2), Reaction Buffer Concentrate solüsyonları, Hematoksilen ve Blue Reagent) kullanılarak işleminden geçirildi. Kesitlere TNF- α için 100 μ g konsantre tavşan antikorunu (Abcam-ab9635, rabbit polyclonal, Liyofilize form) ile 1:200 oranında dilüe edilerek 1 saat 16 dakika, IL6 (ND50) için 500 μ g konsantre fare antikorunu (Abcam-ab9324, mouse monoclonal, Liyofilize form) ile 1:250 oranında dilüe edilerek 1 saat inkübasyon süresi uygulandı. Hematoksilen 8 dakika, Bluing reagent 4 dakika uygulanarak cihazdaki boyama işlemi tamamlandı. Deterjanlı su ile yıkayıp alkollerden geçirilen lamalar kurutulduktan sonra şeffaflandırma işlemi için ksilolden geçirildi ve Entellan® (Merck and Co., Berlin) ile kapatıldı.

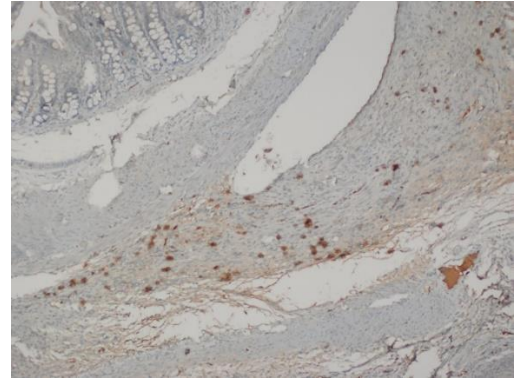
İmmunohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi;

Çalışma ve kontrol olguları ışık mikroskopunda kör olarak histopatolojik değerlendirmeye alındı. TNF antikorunu için tonsil dokusu, IL6 için ise dalak dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

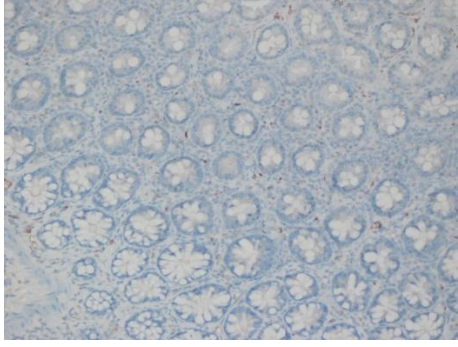
Her iki primer antikor ile mukozada sitoplazmik ekspresyon gösteren hücreler değerlendirildi. Bu hücrelerin oranı ve kümelenme eğilimine göre skorlama yapıldı. Lamina propria da tek tek saçılmış hücreler şeklinde izlenen ekspresyon +1, 5-10 hücre içeren kümeler şeklinde izlenen ekspresyon ise +2 olarak değerlendirildi. Sonuçlar tablo olarak sunulmuştur.



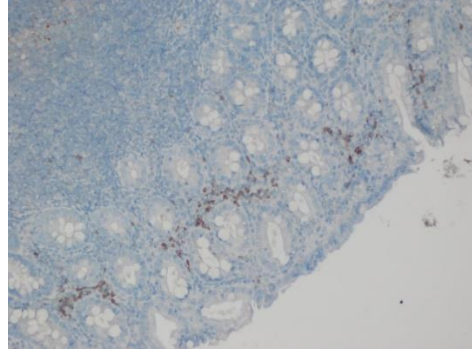
Resim 8: x20 TNF 1 ekspresyon



Resim 9: x20 TNF +2 ekspresyon



Resim 10:IL 6 :+1 ekspresyon



Resim 11 : IL6 :+2 ekspresyon

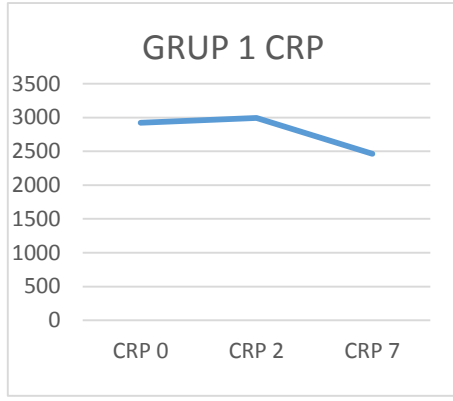


IV. BULGULAR

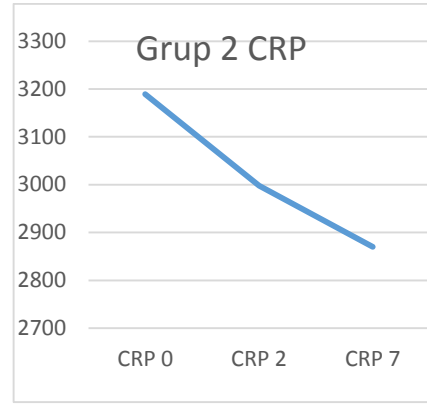
Çalışmamızda elde edilen kan sonuçları aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

Tablo 2. Tüm Grupların biyokimyasal sonuçları

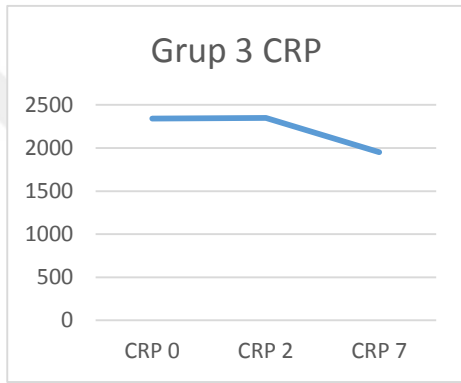
	GRUP 1 Ort ±SS	Grup 2 Ort ±SS	Grup 3 Ort ±SS	Grup 4 Ort ±SS
CRP 0 (mikrog/ml)	2925,2 ± 474,32	3189,28±101, 88	2341,42 ± 549,24	1615,0±273,6 5
CRP 2 (mikrog/ml)	2993,5 ± 629,6	2998,50±629, 68	2348,57 ± 378,49	1914,57±257, 74
CRP 7 (mikrog/ml)	2464,66 ± 41 8,9	2870,142±263 ,53	1951,57 ± 930,79	1921,14±627, 39
PROKALSİTONİN 0 (pg/ml)	89,65 ±39,44	54,39±30,33	50,88 ± 30,85	29,16±21,83
PROKALSİTONİN 2 (pg/ml)	51,23±43,9	27,53±23,50	24,37 ± 16,73	16,28±9,52
PROKALSİTONİN 7 (pg/ml)	86,16±29,4	47,62±28,1	53,47±40,62	43,84±57,21
Lökosit 0 (10 ³ /µL)	7,66±2,97	9,31±2,67	9,36±3,60	10,20±3,37
Lokosit 2 (10 ³ /µL)	11,7±2,66	11,50±4,17	11,50±4,17	10,30±2,88
Lokosit 7 (10 ³ /µL)	9,43±2,35	9,58±3,44	7,89± 3,69	10,53±3,09



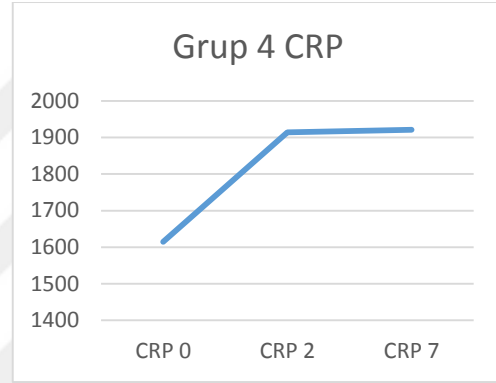
Tablo 3 Grup 1 CRP değerleri



Tablo 4 Grup 2 CRP değerleri



Tablo 5 Grup 3 CRP değerleri



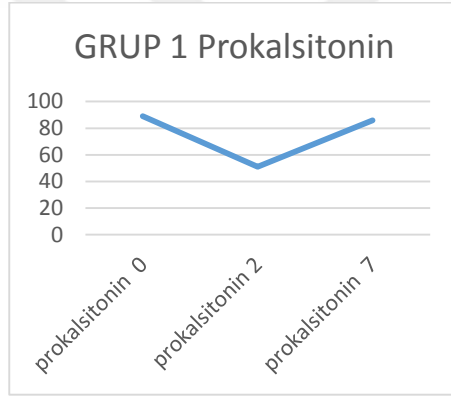
Tablo 6 Grup 4 CRP değerleri

Ratlardan alınan kan tetkileri değerlendirildiğinde CRP düzeyleri grup 1 de 0. Gün ortalama $2925,2 \pm 474,32$ mikrog/ml olarak ölçülmüştür. laparotomi sonrası 2. Gün anlamlı bir yükseliş olmamıştır. ($2993,5 \pm 629,6$). Grup 1 de 7. Gün bakılan CRP düzeyi $2464,66 \pm 418,9$ olarak ölçülmüştür. Grup 2 nin bakılan biyokimyasal testler değerlendirildiğinde 0.gün bakılan ortalama CRP düzeyi $3189 \pm 101,88$ mikrog/ml olarak ölçülmüştür. Grup 2 deki ratlara ilk gün apendektomi oluşturulmuş olup 48. saat bakılan CRP düzeylerinde ($2998,50 \pm 629,68$) düşme görülmüştür. Herhangi bir tedavi verilmeyen bu grupta 7. gün alınan kan değerlerinde CRP $2870,142 \pm 263$ olarak ölçülmüştür. 7 günlük ratların izleminde CRP değerlerinde artış saptanmamıştır.

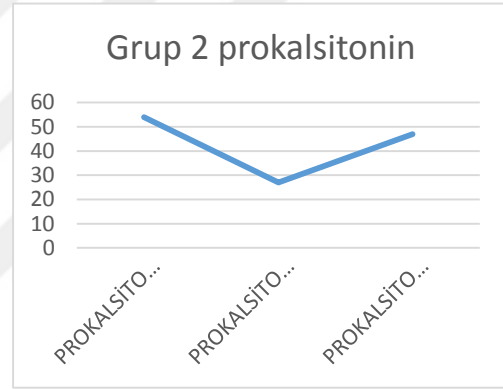
Grup 3 de ratlarda 0. gün biyokimyasal testler için kan alınması sonrası laparotomi yapılmış olup apandisit oluşturulmuştur. Olguların 0. gün kanları CRP $2341,42 \pm 549,2$ mikrog/ml olarak ölçülmüştür. Olgulara 2.

gün ab tedavisi başlanması öncesinde yapılan tetkiklerde CRP 2348 ± 57 ölçülmüş olup hafif yükselmiştir. CRP düzeylerinin yükselmesi bize apendikte obstrüksiyonun ve buna bağlı enflamasyonun olduğunu göstermektedir. Bu gruptaki ratlara ab tedavisi başlanmış olup 7. gün bakılan tetkiklerinde CRP $1951,57 \pm 930$ değerine gerilemiştir.

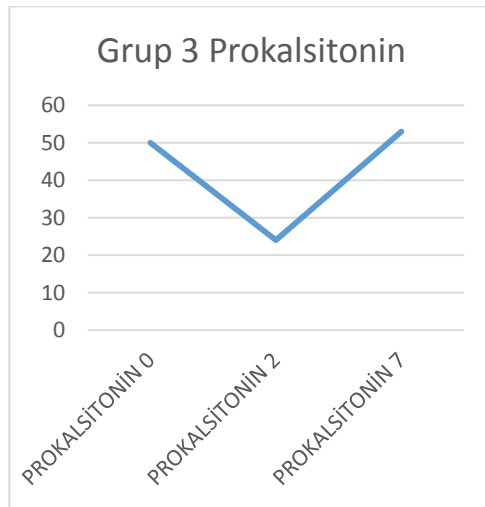
Grup 4 de bulunan ratların biyokimyasal tetkiklerinde 0. Gün CRP değerleri $1615 \pm 273,6$ mikrog/ml olarak ölçülmüş, apandisit oluşturulması sonrası olgunun kontrol CRP değerleri $1914,57 \pm 257$ yükselmiştir. Olgunun 2. gün apendektomi yapılması sonrası 7. gün CRP değerlerinde ($1921,14 \pm 627,39$) düşme olmamıştır. Antibiyotik verilmeyen bu grupta CRP değerlerinde belirgin düşme olmamıştır.



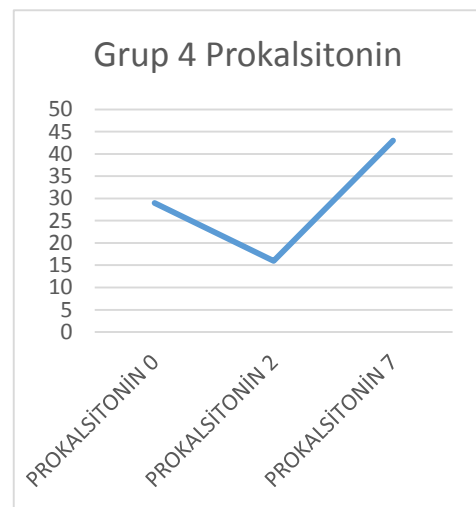
Tablo 7 Grup 1 Prokalsitonin değerleri



Tablo 8 Grup 2 Prokalsitonin değerleri



Tablo 9 Grup 3 Prokalsitonin değerleri



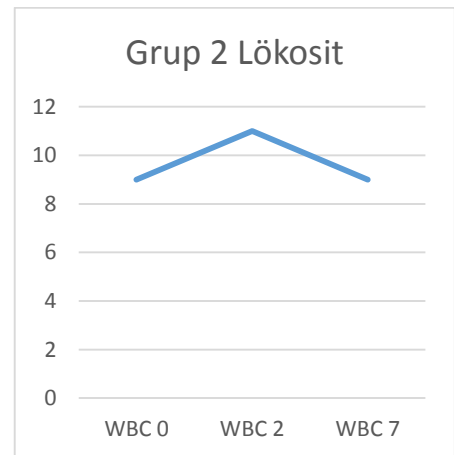
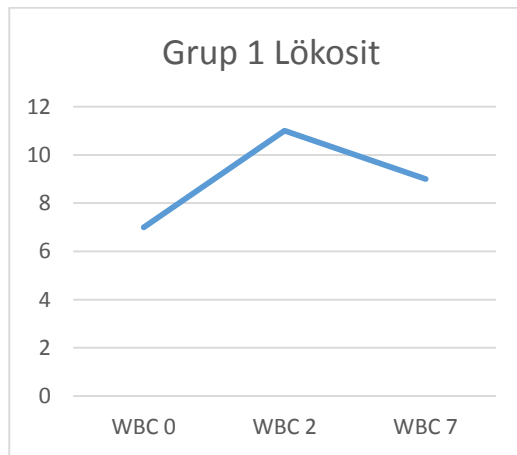
Tablo 10 Grup 4 Prokalsitonin değerleri

Grup 1 de prokalsitonin 0. Gün $89,65 \pm 39,44$ olarak ölçülmüştür. 2. gün $51,23 \pm 43,9$ gerilemiştir. 7. gün bakılan prokalsitonin düzeyi ($86,16 \pm 29,4$) yükselmiştir.

Grup 2 nin bakılan biyokimyasal testler değerlendirildiğinde Prokalsitonin 0. gün $54,39 \pm 30,3$ olarak ölçülmüştür. 2. gün bakılan prokalsitonin düzeyinde artış saptanmamıştır, $2753 \pm 23,5$ olarak ölçülmüştür. 7.gün bakılan prokalsitonin değerlerinde enflamasyona bağlı yükselme gözlenmiş olup $47,62 \pm 28,1$ olarak ölçülmüştür.

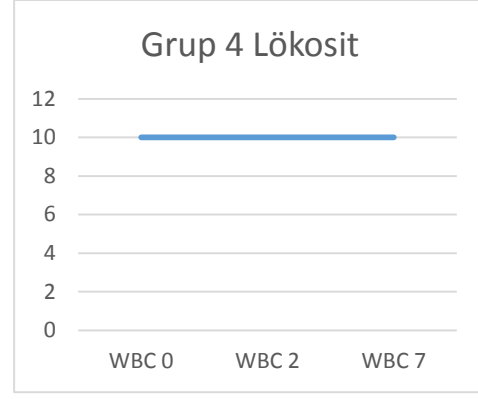
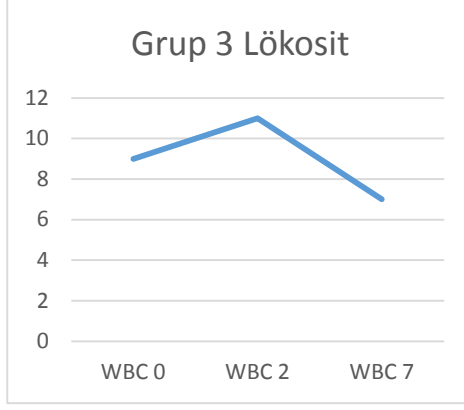
Grup 3 de ratlarda 0.gün biyokimyasal testler için kan alınması sonrası Olguların 0. gün Prokalsitonin değerleri $50,88 \pm 30,8$ pg/ml. Olgulara 2. gün ab tedavisi başlanması öncesinde yapılan tetkiklerde prokalsitonin 2. gün $24,37 \pm 16,37$ olarak gelmiştir. 7. gün bakılan tetkiklerinde prokalsitoninde gerileme olmayıp ortalama $53,47 \pm 40,62$ değerine yükselmiştir. Bu gruplarda antibiyotik tedavisine rağmen prokalsitonin düzeylerinde düşme olmamıştır.

Grup 4 de Prokalsitonin değerleri ilk gün $29,16 \pm 21,83$ pg/ml iken 2. Gün $16,28 \pm 9,5$ a gerilemiştir. 7. Gün prokalsitonin değeri $43,84 \pm 57,21$ 'e artmıştır. Yükselmesi iki kez cerrahi operasyon geçirmesi ve antibiyotik tedavisi verilmemesine bağlı olabilir.



Tablo 11 Grup 1 Lökosit değerleri

Tablo 12 Grup 2 Lökosit değerleri



Tablo 13 Grup 3 Lökosit değerleri **Tablo 14 Grup 4 Lökosit değerleri**

Grup 1 lökositöz düzeyleri incelendiğinde 0. Gün bakılan ortalama Lökosit düzeyi $7,66 \pm 2,97$ olarak ölçülmüştür. 2. Gün bakılan lökosit düzeyi $11,7 \pm 2,66$ olarak ölçülmüştür. 2. Gün bakılan lökosit nin artması yapılan laparotomiye bağlı olarak enflamasyon sonucu olduğu düşünülmüştür. 7. ün bakılan lökosit $9,43 \pm 2,35$ olarak ölçülmüştür.

Grup 2 de lökosit değerlerinde ise 0.gün $9,31 \pm 2,67$ saptanmasına karşın apandisit oluşturulması sonrası bakılan 2. gün lökosit değerleri $11,50 \pm 4,17$ 'ye yükselmiştir, bu durum bize enflamasyonun oluştuğunu göstermektedir . 7. Gün lökosit değerleri ise $9,58 \pm 3,44$ olarak ölçülmüştür.

Grup 3 de ratlarda 0.gün biyokimyasal testler için kan alınması sonrası ratların 0 . gün lökosit değerleri ortalama $9,36$ olarak ölçülmüştür . Olgulara 2. gün ab tedavisi başlanması öncesinde yapılan tetkiklerde lökosit 2. gün ortalama $11,50 \pm 4,17$ ' ye yükselmiştir. Lökosit düzeylerinin yükselmesi bize apendikte obstrüksiyonun ve buna bağlı enflamasyonun oluştuğunu göstermektedir . Bu gruptaki ratlara ab tedavisi başlanmış olup 7. gün bakılan tetkiklerinde lökosit $7,89 \pm 3,69$ a gerilemiştir. Antibiyotik tedavisinin etkisini gösteren bir bulgudur.

Grup 4 de bulunan ratların 0. gün lökosit değerleri ortalama $10,20 \pm 3,37$ olarak ölçülmüş, apandisit oluşturulması sonrası kontrol lökosit değerlerinde($10,30 \pm 2,88$) belirgin artma olmamıştır. İkinci gün apendektomi yapılmıştır. 7. gün lökosit değerlerinde ($10,53 \pm 3,09$) düşme olmamıştır .

4.1. Grupların ikili gruplar halinde karşılaştırılmasında

Tablo 15 Grup 1- Grup 2 Biyokimyasal sonuçları

	GRUP 1 Ort ±SS	GRUP 2 Ort ±SS	P*
CRP 0	2925,2 ± 474,32	31,89,28±101,88	0,515
CRP 2	2993,5 ± 629,6	2998,50±629,68	0,775
CRP 7	2464,66 ± 418,9	2870,142±263,53	0,046
PROKALSİTONİN 0	89,65 ±39,44	54,39±30,33	0,088
PROKALSİTONİN 2	51,23±43,9	27,53±23,50	0,317
PROKALSİTONİN 7	86,16±29,4	47,62±28,1	0,116
LÖKOSİT 0	7,66±2,97	9,31±2,67	0,116
LÖKOSİT 2	11,7±2,66	11,50±4,17	0,886
LÖKOSİT 7	9,43±2,35	9,58±3,44	0,775

*Mann Whitney U testi

Grup 1 ve Grup 2 istatistiksel olarak incelendiğinde Prokalsitonin ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. 7. gün bakılan CRP değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. CRP nin sham grubuna göre apandisit grubunda geç dönemde yükselmesinin anlamlı olduğunu görmekteyiz .

Tablo 16 Grup 1- Grup 3 Biyokimyasal sonuçları

	GRUP 1 Ort ±SS	GRUP 3 Ort ±SS	P*
CRP 0	2925,2 ± 474,32	2341,42 ± 54924	0,062
CRP 2	2993,5 ± 629,6	2348,57 ± 378,49	0,063
CRP 7	2464,66 ± 418,9	1951,57 ± 930,79	0,116
PROKALSİTONİN 0	89,65 ±39,44	50,88 ± 30,85	0,088
PROKALSİTONİN 2	51,23±43,9	24,37 ± 16,73	0,10
PROKALSİTONİN 7	86,16±29,4	53,47±40,62	0,032
LÖKOSİT 0	7,66±2,97	9,36±3,60	0,317
LÖKOSİT 2	11,7±2,66	11,50±4,17	0,568
LÖKOSİT 7	9,43±2,35	7,89± 3,69	0,668

*Mann Whitney U testi

Grup 1 ve Grup 3 istatistiksel olarak incelendiğinde CRP ve löosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. 7. gün bakılan prokalsitonin değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Antibiyotik tedavisi uzun dönemde sham grubuna göre tedavi grubunda prokalsitonin değerlerini düşürmektedir.

Tablo 17 Grup 1- Grup 4 Biyokimyasal sonuçları

	GRUP 1 Ort ±SS	GRUP 4 Ort ±SS	P*
CRP 0	2925,2 ± 474,32	1615,0±273,65	0,004
CRP 2	2993,5 ± 629,6	1914,57±257,74	0,004
CRP 7	2464,66 ± 418,9	1921,14±627,39	0,063
PROKALSİTONİN 0	89,65 ±39,44	29,16±21,83	0,019
PROKALSİTONİN 2	51,23±43,9	16,28±9,52	0,063
PROKALSİTONİN 7	86,16±29,4	43,84±57,21	0,116
LÖKOSİT 0	7,66±2,97	10,20±3,37	0,153
LÖKOSİT 2	11,7±2,66	10,30±2,88	0,199
LÖKOSİT 7	9,43±2,35	10,53±3,09	0,668

*Mann Whitney U testi

Grup 1 ve Grup 4 istatistiksel olarak incelendiğinde Prokalsitonin 2. Ve 7. gün değerleri ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. CRP değerlerinde 0. gün , 2. gün ve prokalsitonin 0. Gün değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Bu sonuçlar CRP nin cerrahi yapılan grupta erken dönemde düşük olduğunu göstermektedir.

Tablo 18 Grup 2- Grup 3 Biyokimyasal sonuçları

	GRUP 2 Ort ±SS	GRUP 3 Ort ±SS	P*
CRP 0	31,89,28±101,88	2341,42 ± 54924	0,018
CRP 2	2998,50±629,68	2348,57 ± 378,49	0,013
CRP 7	2870,142±263,53	1951,57 ± 930,79	0,025
PROKALSİTONİN 0	54,39±30,33	50,88 ± 30,85	0,848
PROKALSİTONİN 2	27,53±23,50	24,37 ± 16,73	0,565
PROKALSİTONİN 7	47,62±28,1	53,47±40,62	0,749
LÖKOSİT 0	9,31±2,67	9,36±3,60	0,949
LÖKOSİT 2	11,50±4,17	11,50±4,17	0,277
LÖKOSİT 7	9,58±3,44	7,89± 3,69	0,565

*Mann Whitney U testi

Grup 2 ve Grup 3 istatistiksel olarak incelendiğinde prokalsitonin değerleri ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. CRP değerlerinde 0. gün , 2. gün ve 7. gün değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Antibiyotik kullanımı olan ve olmayan iki grup arasında antibiyotik CRP düzeylerinde düşmeye yol açmaktadır . Bu durum bize enflamasyonun gerilediğini göstermektedir. Prokalsitonin düzeyi iki grupta da 2. gün düşmüş iki grupta da 7. gün yükselmiştir ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Lökosit düzeyleri Grup 2 ve Grup 3 de ikinci gün yükselmiştir. İki grup için de 7. gün lökosit düzeyleri gerilemiştir. Ancak antibiyotik verilen grupta lökosit düzeyleri daha belirgin düşmüştür. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sonuçta antibiyotik tedavisi enflamasyonu azaltmakta bunun en belirgin

göstergesi ise CRP değerlerinin 2. Ve 7. Günlerde hastalık grubuna göre anlamlı düşük olmasıdır.

Prokalsitonin ve lökosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Tablo 19 Grup 2- Grup 4 Biyokimyasal sonuçları

	GRUP 2 Ort ±SS	GRUP 4 Ort ±SS	P*
CRP 0	31,89,28±101,88	1615,0±273,65	0,002
CRP 2	2998,50±629,68	1914,57±257,74	0,002
CRP 7	2870,142±263,53	1921,14±627,39	0,009
PROKALSİTONİN 0	54,39±30,33	29,16±21,83	0,084
PROKALSİTONİN 2	27,53±23,50	16,28±9,52	0,749
PROKALSİTONİN 7	47,62±28,1	43,84±57,21	0,277
LÖKOSİT 0	9,31±2,67	10,20±3,37	0,749
LÖKOSİT 2	11,50±4,17	10,30±2,88	0,338
LÖKOSİT 7	9,58±3,44	10,53±3,09	0,406

*Mann Whitney U testi

Grup 2 ve grup 4 istatistiksel olarak incelendiğinde Prokalsitonin değerleri ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. CRP değerlerinde 0. gün , 2. gün ve 7. gün değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Apendektomi yapılan grupta CRP değerlerinde apendektomi yapılmadan takip edilen gruba göre anlamlı fark izlenmiştir. Apendektomi enflamasyonu azaltmıştır.

Tablo 20 Grup 3- Grup 4 Biyokimyasal sonuçları

	GRUP 3 Ort ±SS	GRUP 4 Ort ±SS	P*
CRP 0	2341,42 ± 54924	1615,0±273,65	0,013
CRP 2	2348,57 ± 378,49	1914,57±257,74	0,025
CRP 7	1951,57 ± 930,79	1921,14±627,39	0,949
PROKALSİTONİN 0	50,88 ± 30,85	29,16±21,83	0,142
PROKALSİTONİN 2	24,37 ± 16,73	16,28±9,52	0,371
PROKALSİTONİN 7	53,47±40,62	43,84±57,21	0,142
LÖKOSİT 0	9,36±3,60	10,20±3,37	0,749
LÖKOSİT 2	11,50±4,17	10,30±2,88	0,565
LÖKOSİT 7	7,89± 3,69	10,53±3,09	0,277

*Mann Whitney U testi

Grup 3 ve Grup 4 istatistiksel olarak incelendiğinde Prokalsitonin değerleri ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. CRP değerlerinde 0. gün , 2. gün Değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Antibiyotik verilen 3. Grupta lökosit değerlerinde belirgin düşme gözlenirken apendektomi yapılan grupta ise düşüş gözlenmemiştir . Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Antibiyotik tedavisi geç dönemde CRP değerlerinin cerrahide olduğu kadar düşük olmasını sağlıyor.

Patolojik incelemenin istatistiksel analizinde ;

Tablo 21 Grupların mukozal enflamasyon tutulum sayıları

	Enflamasyon	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Mukoza	Yok	4 (%66,7)	0	0	0
	Hafif	2 (%33,3)	1 (% 14,3)	2(%28,6)	0
	Şiddetli	0	6 (%85,7)	5 (%71,4)	7 (%100)

Mukozada enflamasyon açısından 4 grup arasında (chi – square 0,01) anlamlı fark saptanmıştır. Grup 1 de apendektomi materyallerinin 4 ünde hiç yok, 2'sinde hafif şiddetliken, Grup 2-3- ve 4 de ratların mukozasında % 70 üzerinde şiddetli enflamasyon izlenmiştir.

Tablo 22 Grupların submukozal enflamasyon tutulum sayıları

	Enflamasyon	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Submukoza	Yok	5(%83,3)	0	0	1 (%14,3)
	Fokal	1(%16,7)	5(%71,4)	4 (%57,1)	1 (%14,3)
	Diffüz	0	2 %28,6)	3 (%42,9)	5 (%71,4)

Submukozal enflamasyon açısından 4 grup arasında (chi – square 0,001) anlamlı farklılık saptanmıştır. Grup 1 de apendektomi materyallerinin 5 inde enflamasyon yok, 1 inde fokal saptanmışken, Grup 2 ve 3' de % 57-70'inde fokal , Grup 4 de ise ratların %70 inde üzerinde diffüz enflamasyon izlenmiştir.

Tablo 23 Grupların serozal enflamasyon tutulum sayıları

	Enflamasyon	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Subseroza	Yok	6 (%100)	0	0	1(%14,3)
	Var	0	7(%100)	7(%100)	6 (%85,7)

Subseroza tutulumu (Enflamasyon) 4 grup arasında (chi – square 0,01) anlamlı farklılık saptanmıştır. Grup 1 de apendektomi materyallerinin hepsinde subserozada enflamasyon izlenmezken, Grup 2-3 ve 4 de subserozda enflamasyon izlenmiştir.

Tablo 24 Grupların TNF enflamasyon şiddeti

	Enflamasyon	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
TNF	+1	5 (%83,3)	1 (%14,3)	5 (%71,4)	5 (%71,4)
	+2	1 (%16,7)	6 (%85,7)	2 (%28,6)	2 (%28,6)

Doku TNF dağılımı açısından 4 grup arasında chi – square 0,043 anlamlı çıkmıştır. Grup 1 de %83,3 ünde +1 iken grup 2 de %85,7si +2 saptanmıştır. Antibiyotik tedavisi verilen ya da apendektomi yapılan gruplarda TNF %71,4 ünde +1 izlenmiştir.

Tablo 25 Grupların IL6 enflamasyon şiddeti

	Enflamasyon	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
IL 6	+1	3 (%50,0)	0	4(%57,1)	6(%85,7)
	+2	3 (%50,0)	7(%100)	3(%42,9)	1(%14,3)

Doku IL 6 dağılımı açısından 4 grup arasında (chi – square 0,014) farklılık anlamlı çıkmıştır. Grup 1 de +1 ve +2 enflamasyon eşit izlenmiştir . Grup 2 nin hepsinde +2 enflamasyon izlenmiştir. Grup 3 ve Grup 4 de yani antibiyotik tedavisi alan ve apendektomi yapılan grupta enflamasyon azalmıştır.

Tablo 26 Grup 2- Grup 3 Mukozada enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 3
Mukoza	Hafif	1 (% 14,3)	2 (%286)
	Şiddetli	6 (%85,7)	5 (%71,4)

Grup 2 ve 3 arasında mukozal enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,515).

Tablo 27 Grup 2- Grup 3 Submukozada enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 3
Submukoza	Fokal	5 (%71,4)	4 (%57,1)
	Diffüz	2 (%28,6)	3 (%42,9)

Grup 2 ve 3 arasında submukozal enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,577).

Tablo 28 Grup2- Grup 3 Subserozada enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 3
Subseroza	Yok	0	0
	Var	7 (%100)	7 (%100)

Grup 2 ve 3 arasında subseroza da enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 29 Grup 2- Grup 3 TNF enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 3
TNF	+1	1 (%14,3)	5 (%71,4)
	+2	6 (%85,7)	2 (%28,6)

Grup 2 ve 3 arasında TNF enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmiştir. (chi-square :0,031). Antibiyotik tedavisi alan grupta enflamasyon azalmıştır.

Tablo 30 Grup 2- Grup 3 IL6 enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 3
IL6	+1	0	4 (%57,1)
	+2	7 (%100)	3 (%42,9)

Grup 2 ve 3 arasında IL6 enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmiştir. (chi-square : 0,018). Antibiyotik tedavisi alan grupta enflamasyon azalmıştır.

Tablo 30 Grup 2- Grup 4 mukozada enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 4
Mukoza	Hafif	1 (%14,3)	0
	Şidetli	6 (%85,7)	7 (%100)

Grup 2 ve 4 arasında mukoza da enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,299).

Tablo 31 Grup 2- Grup 4 submukoza enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 4
Submukoza	Yok	0	1 (%14,3)
	Hafif	5 (%71,4)	1 (%14,3)
	Şidetli	2 (%28,6)	5 (%71,4)

Grup 2 ve 4 arasında submukoza da enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,84) .

Tablo 32 Grup 2- Grup 4 subseroza enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 4
Subseroza	Yok	0	1 (%14,3)
	Var	7 (%100)	6 (%85,7)

Grup 2 ve 4 arasında subserozada enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,299).

Tablo 33 Grup 2- Grup 4 TNF enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 4
TNF	+1	1 (%14,3)	5 (%71,4)
	+2	6 (%85,7)	2 (%28,6)

Grup 2 ve 4 arasında TNF de enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmiştir (chi-square :0,031) . Apendektomi enflamasyonu azaltmıştır.

Tablo 34 Grup 2- Grup 4 IL6 enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 2	Grup 4
IL6	+1	0	6 (%85,7)
	+2	7 (%100)	1 (%14,3)

Grup 2 ve 4 arasında IL6 enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmiştir (chi-square 0,01). Apendektomi enflamasyonu azaltmıştır

Tablo 35 Grup 3- Grup 4 Mukoza enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 3	Grup 4
Mukoza	Hafif	2 (%28,6)	0
	Şiddetli	5 (%71,4)	7 (%100)

Grup 3 ve 4 arasında mukoza da enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,127).

Tablo 36 Grup 3- Grup 4 Submukoza enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 3	Grup 4
Submukoza	Yok	0	1 (%14,3)
	Hafif	4 (%57,1)	1 (%14,3)
	Şiddetli	3 (%42,9)	5 (%71,4)

Grup 3 ve 4 arasında submukoza da enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,192).

Tablo 37 Grup 3- Grup 4 Subseroza enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 3	Grup 4
Subseroza	Yok	0	1 (%14,3)
	Var	7 (%100)	6 (%85,7)

Grup 3 ve 4 arasında subserozada enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,299).

Tablo 38 Grup 3- Grup 4 TNF enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 3	Grup 4
TNF	+1	5 (%71,4)	5 (%71,4)
	+2	2 (%28,6)	2 (%28,6)

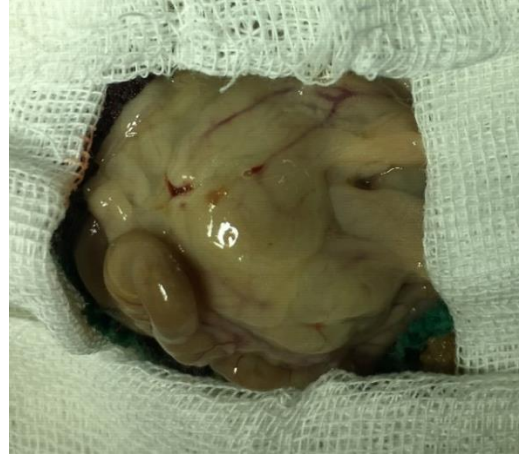
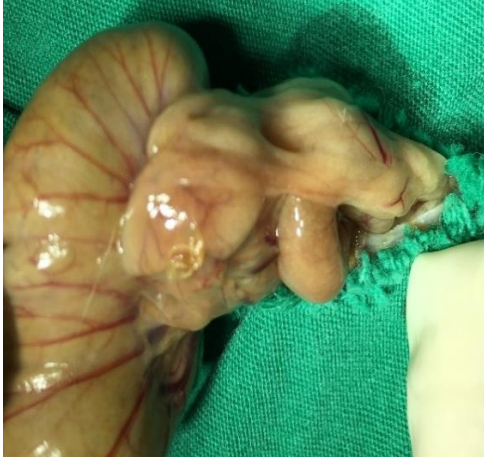
Grup 3 ve 4 arasında TNF enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square :1).

Tablo 39 Grup 3- Grup 4 IL6 enflamasyon karşılaştırılması

	Enflamasyon	Grup 3	Grup 4
IL 6	+1	4 (%57,1)	6 (%85,7)
	+2	3 (%42,9)	1 (%14,3)

Grup 3 ve 4 arasında IL6 enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (chi-square 0,237).

Çalışma modelinde Grup 2 de 3 rat geç dönemde (5,6,7. günlerde) çalışma sonlanmadan ex olmuştur. Otopsi bulgularında ölüm nedenleri yaygın peritonit olarak değerlendirilmiştir. Erken dönemde ratların kan almaya bağlı olarak hipovolemi , kardiyak yan etkiler, veya anesteziye bağlı ex olduğunu düşünmekteyiz .



Resim 6 : 7. Gün omentum tarafından sarılmış apandiks Resim 7 : Batın içi yaygın enflamasyon

Biyokimyasal çalışma izlem kriteri olarak düşünüldüğünde prokalsitonin değerlerinin oluşturduğumuz apandisit modelinde bir anlamı olmadığı sonucunu çıkarıyoruz. Antibiyotik tedavisi prokalsitonin değerlerini geç dönemde düşürüyor olsa dahi, prokalsitonin değerleri değişken ve düşük değerler enflamasyonun varlığı veya enflamasyonun gerilemesi ile korele değildir. Bunun çeşitli nedenleri olabilir (Yarılanma ömrü? vs.)

Apendektominin lökosit değerlerini etkilememiş olduğu görülüyor. Antibiyotik grubunda lökosit değerlerinin apandektomi grubuna göre düşük olması antibiyotik tedavisinin etkinliğini gösteren bir bulgu olabilir .

Bu modelde apandisit CRP yi geç dönemde yükseltmektedir ve cerrahi bu yüksekliği anlamlı olarak engellemektedir.

Antibiyotik tedavisi de hastalık grubuna göre CRP yi anlamlı olarak düşürmektedir ve aynı zamanda cerrahi kadar etkili olmaktadır. Dolayısıyla CRP antibiyotik tedavisi için özellikle 2. günden itibaren bir izlem kriteri olabilir.

Her üç histolojik barsak katmanlarında yangı oluşması modelin geçerliliğini gösteren bir bulgudur. Her üç tabakada da apandisit oluşumu sham grubuna göre enflamasyonu sağlamıştır. Antibiyotik tedavisi patolojik enflamasyonu olumlu yönde etkilememiştir. Ancak enflamasyonun mediatör düzeyinde göstergeleri olan TNF ve IL6 açısından bakıldığında ise enflamasyon anlamlı derecede azalmıştır. Dolayısıyla genel anlamda bakıldığında antibiyotik tedavisi patolojik enflamasyonu azaltmaktadır.

Cerrahi erken dönemde yapıldığı için histolojik kesitlerdeki hücresel enflamasyon kriteri açısından bir değişiklik olmamış, ancak cerrahi erken dönemde yapıldığı için mediatör düzeyinde TNF , IL6 enflamasyonun artmasına engel olmuştur.

Antibiyotik tedavisi patolojik enflamasyonun tüm kriterlerini engellemede cerrahi kadar etkindir .

Sonuç olarak ;

Apandisit antibiyotik ile izlenebilen bir enflamatuar süreçtir . Bu izlem sırasında CRP değerlerinde düşme diğer kriterler (fizik muayene , lab, vs.) ile birlikte izlemin olumlu yönde gittiğini bize düşündüren bir bulgudur.

Enflamasyonu önlemede antibiyotik tedavisi cerrahi kadar etkin bir tedavi yöntemidir.

Klinik izlemde etkili olarak çok yaygın kullanılan serum lökosit değerleri açısından bakıldığında yine her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da elde edilen düşük değerler antibiyotik tedavisinin izleminde lökosit değerlerinin bir kriter olacağını göstermektedir.

V. TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda en sık karşılaşılan acil cerrahi patoloji apandisitir. Apandisit yaş ve cinsiyet ayrımı gözetilmeden incelendiğinde toplumda %7-8 oranında saptanır. Çocuklarda, yenidoğan dönemi dâhil her yaşta görülebilmeye rağmen apandisite en sık 11-12 yaş aralığında rastlanır. Atipik bulgular ve tanısız güçlükler nedeni ile çocukluk çağında perforasyon oranları (%20-30 gibi) yüksek değerlerde seyrederek. Bu durum hastalığın morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olmaktadır.

Apandisit tedavisi yaklaşık 130 yıldır uygulanan apendektomidir. Başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Ancak apendektomi hiç sorunsuz bir ameliyat değildir(25). Joseph J Lopez ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada apandisit cerrahisine bağlı olarak gelişen komplikasyonlar arasında; yara yeri enfeksiyonu ve ilgili sorunlar, cerrahi alan enfeksiyonu, intraabdominal abse, çevre dokulara zarar verme, yeniden operasyon gerekliliği ve uzamış ileus-barsak tıkanıklıkları sayılabilir. Yine Jeff Armstrong ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada ise çocuklardaki apendektomi komplikasyonlarının oranı akut apandisit için % 2-3 iken, perforasyonlu apandisit için, %16-%18 dir (26).

Akut apandisit tedavisinde yer alan 'apendektomi' işleminin uygulanma gerekçesi apandisit tedavisi edilmediğinde geri dönüşümü olmayan ilerleyici bir hastalık olduğu düşüncesine dayanır. Buna göre apandisit henüz komplike olmamış erken evreden başlayarak ilerler ve gangren, perforasyon ve peritonit gibi patolojileri içerebilen komplike evrelere dönüşebilir. Tedavideki acil apendektomi düşüncesi son yıllarda değişmeye başladı; yapılan patolojik, radyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar ile apandisit artık mutlak ilerleyici bir hastalık olmadığı görüşü farklı uygulamaların ortaya konulmasına neden oldu. Günümüzde apandisit sınıflaması için iki gruptan bahsedilmektedir; basit ve komplike olmama eğiliminde olan apandisit ve komplike apandisit. Ramon R Gorter ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmada komplike olan apandisit grubunu bir hastalık spektrumu (Perforasyonlu apandisit, gangrenöz apandisit, periapandiküler abse,

periapandiküler kitle, generalize pürülan peritonit) şeklinde tarif ederlerken, her akut apandisit bu yönde gelişme göstermeyebileceği artık biliniyor (27).

Antibiyotiğin erken, akut komplike olmamış apandisitteki tedavi edici rolü tartışmalıdır. Daha önceki yıllarda tanı zorlukları nedeni ile klinik bulguları belirgin olmayan hastalar izleme alınır ve antibiyotik tedavisi başlanırdı. Bu sırada izlemdeki bazı hastaların apendektomi yapılmadan klinik düzelme eğilimi gösterdikleri cerrahlar tarafından bilinir. Ancak diğer yandan şüpheli tanılarda apandisitte gecikmiş tedavi, negatif eksplorasyona ve bazen de komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu durumda cerrah hastayı ameliyat etme veya ameliyat etmeden antibiyotik ile tedavisine devam etme konusunda çelişkide kalabilir. (20,21,22). Ultrasonografinin (USG) yaygın olarak kullanıma girmesi ise tanısal doğruluğu artırarak bu konudaki belirsizlikleri azaltmıştır. Cerrahlar son yıllarda kolesistit, perforate apandisit, divertikülit gibi farklı patolojilerde kullanılan antibiyotik tedavisinin kliniğin soğumasını ve belirtilerin düzelmesini sağladığını farkettiler (20,21,22). Yardeni D ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada ilk uygulama olarak cerrahlar başlangıçta perforate olmayan apandisit için akşam gelen hastalarda antibiyotik tedavisi vererek ameliyatı geciktirme yöntemi uygulamaya başladılar. Ameliyat süresi ve komplikasyonları arasında önemli bir fark izlemediler (28) . İntravenöz yoldan antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile apandisit yarı elektif yaklaşılabılır bir patoloji haline geldi. Uygulamanın ilk dönemlerinde apendektominin yüksek nüks oranları nedeniyle akut gelişen patolojinin rezolüsyonu sonrasında yine de gerekebileceği düşünülmekteydi. Giderek artan çalışmalarda akut apandisit başta antibiyotik ile tedavisi sonrasında nüks oranının daha düşük olabileceği öngörüsü ile interval apendektominin akut perforate olmamış apandisitteki yeri tartışılmaya başlandı. David Oliak ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yayınlanan bir makalede yetişkinlerde kitle palpe edilmeyen lokalize perforate apandisit dahi başlangıç nonoperatif yöntemle güvenli ve etkin bir şekilde tedavi edilebileceği bildirildi (29).

Son 20 yılda antibiyotik ile apandisit tedavisi öncelikle yetişkin hastalarda denenmeye başlandı. Yetişkinlerde Ramon R Gorter ve ark. ,

Eriksson S ve ark. , Styurd J ve ark. , Hansson J ve ark. , Malik A ve ark. Vons C ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarda akut apandisit için antibiyotik ile 1 yıllık izlemde % 41-85 oranında etkili olduğunu gösterilmişlerdir (27,30,31,32,33). Bu çalışmaları temel alan metaanalizlerin bazılarında tedavide antibiyotiğin üstün olduğu, diğerlerinde apendektominin etkin olduğu belirtilmiştir. Birçok yazar tek başına antibiyotik tedavisinin yeterince etkili olmadığını söyleyerek apendektomiye teşvik etmiştir. Varadhan KK ve ark. 2016 yılında antibiyotik tedavisi alan hastalar ve apendektomi yapılan hastalar arasında yaptıkları çalışmada hastanede kalış süreleri ve komplike apandisit insidansında artma saptamamışlardır (34). Wilms IMHH ve ark., Mason RJ ve ark, Ansaloni R ve ark. ve Liu K ve ark. yaptıkları çalışmalarda; antibiyotik öncelikli hasta grubunda tedavinin klinik bulgular, lökosit sayısı, peritonit ve genel semptomların azalmasında etkili olduğu; ancak başlangıçtaki başarıya rağmen bu gruptaki hastaların bir süre sonra rekürren apandisit veya karın ağrısı gibi semptomlar nedeni ile apendektomi geçirebileceği öne sürüldü (35,36,37,38). Vons ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada akut apandisitli olgulardaki ameliyatsız tedavi cerrahiye göre daha az değerli ve başarı oranı %26 olarak verilmiş, sadece antibiyotik ile yapılan tedavinin bulantı, diyare, allerjik reaksiyonlar ve clostridium difficile gibi ajanların neden olabileceği fırsatçı enfeksiyonlar gibi riskleri olduğu belirtilmiştir(33). Di Saverio S ve ark. yaptıkları çalışmada ise başlangıçta antibiyotik ile tedavi edilen 159 hastada iki yıl içerisinde sadece %13,8 oranında rekürrens olduğu belirtilerek apandisit tedavisinde bu yöntemin yararı olduğu öne sürüldü.

Musa Abeş 2007 yılında 16 hastada yapılan klinik çalışmasında ameliyatsız tedavinin çocuklarda da başarı ile kullanılabileceğini belirtmiştir(39).

Son yıllarda diagnostik görüntüleme akut apandisitte ameliyat öncesi patolojinin karakterizasyonunu tanımlamada (enflamasyonun şiddeti, lümen dışı enflamasyon varlığı, abse ve flegmonu içerecek şekilde) önem kazanmıştır. Böylece komplike apandisitlerde abse gibi patolojiler sıklıkla identifiye edilerek kateter drenajı ve antibiyotikler ile tedavi edilirler. Geniş

spektrumlu oral antibiyotiklerin kullanımdaki uygunluğu görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ile birleşince akut komplike olmamış apandisitli hastaların bir alt grubunda sadece antibiyotik ile tedavi gündeme gelmiştir. Yetişkinlerde yapılan randomize prospektif çalışmalarda antibiyotik ile apandisit tedavisinin uygulanabilir olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi yöntemi çocuk yaş grubu için de denenmeye başlanmıştır. Musa Abeş 2007 yılında 16 hastada yapılan klinik çalışmasında ameliyatsız tedavinin çocuklarda da başarı ile kullanılabileceğini belirtmiştir (39). Apendektomi küratif bir tedavi olmasına rağmen çocukları anestezi ve cerrahi riskine sokmaktadır. Çocuk ve ailenin yaşamını kısıtlamaktadır. (27,39,40,)

Gandy RC ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada; apendikolit varlığına benzer şekilde ve daha çok komplike olgularda görülen C-reaktif protein ve yüksek bilirubin değerlerinin antibiyotik ile tedavinin başarı şansını olumsuz etkilediğini söylemişlerdir (41). USG gelişmiş özellikleri ile komplike-nonkomplike olguları ayırt etmek için ve hem de hastaların izleminde önemli olmaktadır. Örneğin karın ağrılı bir hastada USG ile abse saptanmış ise hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Abeş ve arkadaşları çalışmalarında USG ile apendiks çapının 48 saat içerisinde küçüldüğünü göstermişlerdir (39). Genel olarak klinik bulgularda düzelme, ağrı, ateş azalması ve lökosit değerinde düşme olması durumunda hastalar yavaş yavaş oral beslenmeye geçilerek intravenöz antibiyotik tedavisi ile hastanede izlenmeye devam edilmişlerdir. Eğer klinik bulgularda gerileme olmaz ise hastalar operasyona yönlendirilmişlerdir.

Jeff Armstrong ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları çalışmada ameliyatsız tedavi edilen grupta bu tedavi %75 başarı oranı göstermiştir. Apendektomiye giden hastalarının oranı ise %25 olarak bulunmuştur. Altı aylık sonuçları olan bu çalışma iyi seçilmiş çocuklarda erken akut komplike olmamış apandisit için ameliyatsız tedavinin bir rolü olduğunu öne süren çalışmaları desteklemektedir (26).

Ramon R Gorter ve arkadaşları 2015 yılında randomize kontrollü olarak çocuklarda akut apandisitte antibiyotik tedavisi ile apendektomiye karşılaştırarak bu yöntemin uygulanabilir ve güvenli bir yöntem olduğunu söylemektedirler. Yazarlara göre yetişkin çalışmalarının önemli eksikliği

apandisitinin radyolojik olarak kesin biçimde kanıtlanmamış olması idi. Yazarlar çalışmalarında apandisit tanısını kesin olarak koyduklarını ve izlemde hiç bir hastada perfore apandisit gelişmediğini belirtmektedirler (27).

Svensson ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları randomize, kontrollü çalışmalarında 24 hastanın 22 (%92)'sinin başlangıçta semptomatik rezolüsyon gösterdiğini ve bu 22 hastadan sadece bir tanesinde rekürren apandisit geliştiğini belirtmektedirler. Genel olarak uzun dönem izlemde hastaların %62'si apendektomi geçirmemiş. Çocuklardaki ameliyatsız tedavinin uygulanabilir ve güvenli olduğunu ve daha ileri araştırmalar gerektirdiğini söylüyorlar (42).

Lopez jj ve arkadaşlarının yaptıkları 2017 yılında yayımlanan bir derlemede komplike olmamış apandisitinin seçili hastalarda iyi yönetilen ve anlamlı bir tedavi alternatifi olduğu belirtilmektedir. Şekillenmiş bir flegmon ve abse varlığındaki komplike apandisit için dahi ameliyatsız tedavinin iyi tolere edilen ve etkili bir alternatif tedavi olduğu vurgulanmaktadır (44). Yine komplike apandisitlerde başlangıçta uygulanan antibiyotik tedavisi sonrası interval apendektomi gerekmeyebileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Tanaka ve ark çalışmalarında başlangıçta laparoskopik cerrahiye seçen hastalar , başta ameliyatsız tedavi ve planlanmış interval apendektomiye seçen hastalar ve başta ameliyatsız tedavi ancak önceden planlanmamış interval apendektomi (Rekürrens durumunda yapılan) seçen hasta grupları arasında hastaneye yatış ve komplikasyon açılarından fark görülmediğini belirtmektedirler (24).

Aneel Bhangu ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan çalışmasında apandektomi ile antibiyotikleri karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi, tek başına antibiyotik tedavisinin genel olarak başarılı olabilmesine rağmen, % 25-30 oranında bir başarısızlık oranını vermişlerdir, % 38'i takipte sonraki apendektomiye ihtiyaç duyar. Antibiyotik tedavisi için hafif semptomları olan (hafif-orta apandisiti temsil eden) uygun hastalar ile randomize klinik çalışmalara yapılmalıdır. Antibiyotik tedavisinin 1 yıllık süre içerisinde % 25-30' luk bir başarısızlık oranı vardır ve aileler bu konuda bilgilendirilmelidir (43).

Yapılan çalışmalarda akut komplike olmamış apandisit ab ile izlemi için belirgin yerleşik kriterler yoktur. Farklı klinikler uyguladıkları değişik ab ler ve izlem protokolleri ile hastaları klinik bulguları (ateş , karın ağrısının gerilememesi , kusma), biyokimyasal bulgular (Lökosit sayısı , CRP, nötrofil oranı) ve radyolojik sonuçlara (Ultrasonda apendiks çapın gerilemesi) göre izlemekte ve hastalar taburcu olduktan sonra ayaktan poliklinik vizitleri ve evden telefon görüşmeleri ile takip devam etmektedir. Akut apandisit için yapılan apendektomi sorunu büyük oranda çözerken ab tedavisi ile hasta daha uzun süreli hastane yatışı ve yakın gözetim gerektirebilmektedir. Kullandığımız deneysel modelde rat apendiksi çekumdan izole bir organ olarak bulunmadığı için Elemen L ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer çekal ligasyon modeli kullanılmıştır (44). Çalışmamızda ratlarda apendiks lümeninin obstrüksiyonuna uygun model oluşturduk. Model insanlardaki apandisit klinik gidişatına benzer şekilde farklı sonuçlar vermiştir. Kendi haline bırakılmış deney hayvanlarından bazılarında enfeksiyon sınırlı iken, bazılarında yaygın enfeksiyon hatta deney hayvanının ölümü gibi sonuçlar ortaya koymuştur.

Lökosit değerleri apandisit tanısında en çok kullanılan biyokimyasal parametreler arasındadır. Ancak lökosit değerini tek başına tanı kriteri olması kanıta dayalı bir bulgu değildir. Buna rağmen tanıda yardımcı önemli bir göstergedir. Adam Tucker ve arkadaşlarının 2013 yılında 227 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada; lökosit yükselmiş olması apandisit belirtisi olduğunu göstermektedir. Komplike olmamış apandisit sadece ab ile tedavisinde lökosit sayısı klinik bir izlem kriteri olarak kullanılmakta ve lökosit değerlerinin düşmesi enflamasyonun tedaviden yarar görerek gerilediğini göstermektedir. S. Pal ve arkadaşlarının erişkin popülasyonda yaptıkları bir çalışmada, lökosit değerleri komplike appandisitlerde komplike olamayanlara göre yüksek (istatistiksel olarak anlamlı değildi) bulunmuştur(46).

Çalışmamızda lökosit sayısının her ne kadar istatistiksel bir fark görülmesi de ab tedavisi alan grupta daha fazla gerilemiş olması önemlidir

. Tedavi grubunda ratlarda 2 .gün lökosit değerleri ortalama % 20 oranında artmış görülmektedir. Ratların izleminde ab tedavisi sonrası lökosit değerlerinde % 40 oranında düşüklük olmuştur. Sonuçlarımız çok fazla desteklemiyor olsa da akut apandisit'in ab ile izleminde lökosit sayısı bir izlem kriteri olarak kalmaya devam edecektir. Rat fizyolojisinin farklılığı lökosit değerleri ile ilgili daha beklenebilir sonuçlar almamızı engellemiş olabilir.

CRP akut faz reaktanı olarak enflamasyon durumlarında artış gösteren bir biyokimyasal endikatördür. Özellikle komplike apandisit olgularında belirgin artış göstermektedir. Adam Tucker ve arkadaşlarının 2013 yılında akut apandisitli 227 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada , komplike hastalarda CRP seviyeleri belirgin yükselmiş gözlenmiştir (45).

S. Pal ve arkadaşları tarafından 2010 yılında erişkin popülasyonda 35 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada, apandisitli hastalarda lökosit ve CRP anlamlı olarak artmış. Apendikslerin histopatolojik değerlendirmesinde % 43'ü gangrenli veya perforasyonlu olup, CRP değerleri özellikle bu grup hastalarda basit apandisitli olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p <0,07). Lökosit ve CRP apandisitlerde ortaya çıkar. CRP seviyeleri hastalık şiddetini gösterebilir. Normal lökosit ve CRP seviyeleri olan hastaların apandisiti olma olasılığı düşüktür, ancak tanı dışlanamaz (46).

Mohammad Eddama ve arkadaşlarının 2014 yılında 338 erişkin hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada, ROC analizi yüksek CRP seviyesinin komplike olmayan apandisitlerde ve komplike apandisitler için 0.71 AUC ile en iyi tanı belirleyicisi olduğunu gösterdi. (p değeri <0.0001, % 95 CI 0.64-0.78). Perfore apandisiti basit apandisitten ayırt etmek için CRP seviyesi > 70 kesme noktası, % 80'lik bir özgüllük değeri ve % 50'lik duyarlılık oranına sahiptir. Apandisit şüphesi olan hastalarda, CRP en yüksek tanısal doğruluğu sağlar (47). Bizim çalışmamızda apandisit oluşturulan ratlarda CRP düzeylerinde artma olmuştur. Antibiyotik tedavisi

alan grup ile karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Ab tedavisi CRP değerlerinde belirgin olarak gerilemeye neden olmaktadır.

CRP değeri ile ilgili farklı düşünceler vardır. J.D.Hodgkinson ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları 92 pediatrik hasta grubunda yapılan retrospektif bir çalışmada ; lökosit ve CRP değerleri histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı. Hastaların% 65.2'sinde histolojik olarak doğrulanmış akut apandisit tanısı almış. lökosit > 17 (duyarlılık = 0.25; özgüllük = 0.94; PPV = 0.88), izole CRP > 20 (duyarlılık = 0.52; özgüllük = 0.91; PPV = 0.91) olarak saptanmıştır. kombine lökosit > 17 ve CRP > 20 (duyarlılık = 0.13; özgüllük = 1.00; PPV = 1.00), tek başına lökosit ile karşılaştırıldığında PPV veya özgüllüğü önemli ölçüde ek yarar sağlamamıştır. İzole kullanıldığında lökosit, histolojide akut apandisit CRP'den daha iyi tahmin edilmesinde daha yararlıdır. Her iki belirleyiciyi birleştirmek, sadece lökosit > 17 ile karşılaştırıldığında, doğru tanı olasılığını etkilemez. Çocuklarda şüpheli akut apandisitte CRP düzeylerini ölçmek, tanısal doğruluğu artırmaz ve bu nedenle ekonomik ve klinik açıdan yararlı saptanmamıştır (48). Bizim çalışmamızda farklı olarak gruplar arasında CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ancak lökosit seviyelerinde anlamlı farklılık görülmemiştir.

Yi-Jung Chang ve arkadaşlarının 2017 yılında çocuklarda yaptıkları retrospektif bir kohort çalışmada apandiks kitleleri için medikal tedavi alan 70 hasta çocuktan yarısında tekrarlayan apandisit ve 3 ay içinde % 85.7 (30/35) oranında nüks gelişti. İstatistiksel olarak, daha yüksek serum C-reaktif protein düzeyleri ve peritonit olan hastalarda daha sık nüks gelişmektedir. Yazarlar sonuç olarak peritonit gelişen veya CRP seviyelerinin ≥ 103 mg / L olduğu apandisit kitleli çocuklarda apandisit nüks oranının daha yüksek olduğunu ve bu çocukların interval apendektomiye tabi tutulmalarının doğru olacağını söylemektedirler (49).

Ching –Lun Chen ve arkadaşlarının yaptıkları tek bir tıbbi merkeze dayanan retrospektif bir diğer kohort çalışmada ise başlangıçta cerrahi tedavi görmeyen pediatrik apandisitli hastalarda uzun süreli yatış için risk faktörleri tanımlandı. Yüzyirmibeş hastada, serum C-reaktif protein (CRP) değerleri, hastanede yatış süresi uzamış olanlarda daha yüksek bulundu

(p = 0.001). Çalışmada uzamış hastaneye yatış risk faktörleri açısından serum CRP değerinin > 150 mg / L olması dışında , apse oluşumu (p = 0.008) ve multiple apse (p = 0.001) varlığı gösterildi. Başlangıçta ameliyatsız izlenen apandisitli çocuklarda uzamış hospitalizasyonda CRP nin belirgin artışı > 150 mg/L ve multiple abseler birbirlerinden bağımsız iki risk faktörü olarak yorumlanmışlardır (50).

Shindoh J ve arkadaşlarının yaptığı 367 hasta içeren bir çalışmada ; apandisit şüphesi ile izlenen hastalar üç gruba ayrıldı. Hastaların %39 u cerrahi olarak tedavi edildi. Başlangıçta ab ile tedavi edilen 224 hastadan, 91'i (% 40.6) antibiyotiklere dirençliydi ve 24 saatten fazla antibiyotik kullanımı sonrasında cerrahi gerektirdi. İstatistiksel analizde yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyesinin (> 4 mg / dL) ve apendikolit varlığının cerrahiye dönüşüm için önemli risk faktörleri olduğunu gösterdi. Yükselmiş CRP konsantrasyonu ve apendikolit, non-operatif yönetimde negatif sonuç prediktörleridir (51).

Agrawal CS ve arkadaşlarının yaptıkları 145 hasta içeren çalışmada; klinik olarak akut apandisite sahip olduğundan şüphelenilen hastalar arasında CRP' nin ve lökosit sayımının rolü de incelenmiştir. Bir buçuk yıl içinde toplam 145 tanı alan akut apandisit vakası incelenmiş. CRP değeri 91 olguda yüksek, 54 olguda ise normaldi. Apandisit tanısında CRP nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 74.8 ve % 66.7 idi . Lökosit değeri için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 78.6 ve% 54.8 idi. Bu çalışma, CRP'ye veya lökosit sayımına operasyonel karar için tamamen güvenemeyeceğimizi göstermektedir. Klinik yargı, akut apandisit tanı ve operatif yönetimi için hala en iyi yöntemdir (52).

Manne Andersson ve arkadaşlarının 545 hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada CRP değerini de içeren ve apandisit klinik tanısı, inflamatuvar yanıtı yansıtan 8 bağımsız değişkenleri içeren yeni bir skora sistemi denenmiş ve sonuçları Alvarado skoru ile karşılaştırılmıştır. Bu basit klinik skor, şüpheli apandisitli hastaların çoğunluğunu doğru bir şekilde sınıflandırabilir ve tanısal görüntüleme veya tanısal laparoskopi ihtiyacını ortadan kaldırabilir (53) .

David Ross McGowan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ; akut apandisitlerin ab ile konservatif olarak medikal izlem veya cerrahi yaklaşıma uygun olup olmadığını belirlemek için 1271 hastada retrospektif olarak bilirubin, C-reaktif protein ve lökosit değerleri incelenmiştir. Tüm biyokimyasal belirteçler perforasyonda anlamlı derecede yüksek bulundu (P <0.001). Özellikle CRP ve bilirubinin birlikte değerlendirilmesi duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdı. Bilirubin ve CRP apandisitte perforasyon belirteçleridir, ancak tanı için yeterince doğru değildir. Yüksek klinik akut apandisit şüphesi olan bir hastada, yükselmiş bir CRP ve bilirubin, hastanın konservatif tedaviye uygun olmadığını düşündürmektedir (54).

Giorgio Stefanutti ve arkadaşlarının çocuklarda yaptıkları prospektif bir çalışmada şüpheli apandisit ile ameliyat edilen çocuklarda ameliyat öncesi lökosit ve C-reaktif protein (CRP) test edildi. Cerrahi kararı klinik bulgular ve / veya ultrasonografi taraması ile kondu. Karar verme sürecinde lökosit ve CRP değerleri göz ardı edildi. Toplam 100 çocuk hastanın % 23'ünde perforasyon apandisit bulundu. Tek başına yükselmiş lökosit ve CRP değerleri tanı açısından duyarlılığı düşük olmakla birlikte iki testin birlikte duyarlılığı son derece yüksektir ve patolojik olarak doğrulanmış apandisitte lökosit ve CRP'nin normal değerlerde olma olasılığı çok düşüktür (55).

C.-W. Yu, ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasında CRP, prokalsitonin ve lökosit akut komplike ve komplike olmamış apandisit tanı değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre Prokalsitonin komplike olmamış olgular için CRP ve lökosit'den daha düşük tanı doğruluğu verir ve çok daha az öneme sahiptir. Bununla birlikte, prokalsitonin komplike apandisit tespitinde daha büyük bir tanı değeri göstermektedir. Apandisitten şüphelenilen hastalarda tıbbi karar vermek için yeni belirteçler ortaya konması uygun olacaktır (56). Çalışmamızda apandisit modeli oluşturulan medikal ab tedavisi verilen ve tedavi verilmeyen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Bu sonucumuza göre literatüre ek bir katkı olarak komplike olmamış akut apandisitli hastaların bir haftaya uzayabilen izleminde CRP

değerlerindeki düşüklüğün bir izlem kriteri olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz .

Prokalsitonin akut apandisit tanısında rutin olarak kullanılmayan ancak şüpheli hastalarda tanı değerini ortaya koymak için çeşitli araştırmalar yapılan enflamatuvar bir belirteçdir. Prokalsitonin ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle akut apandisit tanı değeri düşük saptanmıştır. Bazı uzamış komplike vakalarda serum prokalsitonin değerinin yükseldiği görülmüştür. Kafetzis DA ve arkadaşlarının 212 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada PCT değeri > 0,5 ng / ml üstündeki değerlerde perfore veya gangrenöz apendiksli olgular için % 73.4 duyarlılık ve % 94,6 özgüllük değerleri saptandı. PCT ölçümünün, CRP > 50 mg / l , lökosit sayısı > 10 bin / mm³ ve abdominal ultrasonografi (% 82.8 duyarlılık ve apandisit saptanan görüntüleme bulguları için % 91.2 özgüllük) ile birlikte akut nekrotizan apandisit veya perforasyonun teşhisi için yararlı bir yardımcı araç olabileceğini belirtir ve PCT değerleri > 0.5 ng / ml olan hastalarda muhtemelen cerrahi eksplorasyon gerekecektir (57).

Bülent Kaya ve arkadaşlarının 2012 yılında 78 hasta üzerinden gerçekleştirdikleri prospektif yetişkin çalışmasında; Akut apandisit tanısıyla opere edilen hastalarda D-dimer, PCT ve CRP düzeyleri ölçüldü. Hastalar cerrahi bulgular ve histopatolojik sonuçlara göre flegmonöz apandisit (Grup 1), gangren apandisit (Grup 2), perfore apandisit (Grup 3) ve negatif apandektomi (Grup 4) olarak gruplandırıldı. Bu çalışmaya göre akut apandisitte lökosit sayısı ve CRP'nin tanısal değeri diğer belirteçlerden daha yüksekti; lökosit sayısı tek başına çok düşük bir özgüllük gösterdi. CRP değerleri ise perfore apandisitte daha yüksekti (p < 0.05). PCT ve D-dimer sonuçları ise daha düşük tanı değerleri gösterdi (sırasıyla % 26 ve % 31). Akut apandisit tanısı koymak için CRP seviyelerindeki artış tek başına yeterli olmamakla birlikte flegmonöz apandisit ve perfore apandisit arasında ayırım yapabilir. Yazarlar düşük duyarlılıkları ve tanı değerleri nedeniyle, akut apandisit tanısı için PCT ve D-dimerin CRP'den daha iyi belirteçler olmadıkları şeklinde yorumlamaktadır (58).

Ulrich Sack ve arkadaşlarının 2006 yılında prospektif 211 çocuk hasta üzerinden yaptıkları çalışmada ; lökosit, serum C-reaktif protein

(CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü α (TNF- α), asit α 1-glikoprotein (α 1GP), endotoksin ve eritrosit sedimantasyon reaksiyonu (ESR) gibi farklı serum inflamatuvar belirteçlerinin flegmonöz veya perfore apandisit saptanmasında tanısal değerini karşılaştırmışlardır. Hastalar; cerrahi olmayan abdominal ağrı, erken apandisit, flegmon veya gangrenöz apandisit ve perfore apandisit olarak gruplara ayrılmıştır. İstatistiksel analizde lökosit sayısı, CRP ve IL-6, apandisiyal inflamasyonun şiddeti ile önemli ölçüde korele bulunmuştur. Şiddetli ve komplike apandisitli çocukların tanımlanması, il-6 veya crp ile desteklenmiş, ancak lökosit tarafından desteklenmemiştir. Sonuç olarak laboratuvar sonuçları klinik değerlendirmede entegre olarak düşünülmeli ve CRP ve IL-6 serum değerleri cerrahlara acil operasyon gerekliliğini ayırt etmede tamamlayıcı bilgiler sağlar (40). Tanaka Y ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada nonoperatif tedavi %98,7 oranında başarılı olarak görülmüştür. Yazarlar çalışmada hastaları CRP, lökosit düzeyleri ile takip etmişlerdir (24).

Akut apandisitinin mutlak ilerleyici bir patogeneze sahip olmadığı artık bilinen bir fenomendir. Komplike olmamış akut apandisit tedavisinde uygulanan antibiyotik tedavisi enflamasyonu gerileterek olası luminal obstrüksiyonun azaltılması yolu ile apandisit bulgularının gerilemesine neden olmaktadır. Çalışmamızda rat deneysel appandisit modelinde enflamasyonun şiddeti açısından apandisit materyallerini değerlendirdik ve aynı zamanda enflamasyon mediatörleri olan TNF a ve IL6 doku dağılımına bakarak enflamasyon şiddeti açısından araştırdık. Antibiyotik tedavisi verilen ratlarda enflamasyonun hücresel düzeydeki şiddetinde istatistiksel anlamlılık saptadık. Ab tedavisinin aynı şekilde akut apandisitli hastalarda benzer şekilde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde antibiyotik tedavisi alan ratlarda TNFa ve IL 6 düzeylerinin almayan gruba göre immunohistokimyasal olarak azaldığını gördük. Apandisit oluşumunun kendi doğal seyrine bırakıldığında da enflamasyonun medatörlerinin şiddetli devam ettiğini gördük. Bu durumun bir diğer göstergesi olarak da erken dönemde enflamasyon mediatörlerinin düşük olduğunu gördük. Ab tedavisi doku enflamasyon mediatörlerini azaltmaktadır. Bu durum klinik appandisitte uygulanan ab tedavisinin etki

mekanizmalarından bir tanesinin doku enflamasyon mediatörlerini azaltma şeklinde olduğunu göstermektedir.

Sonuçta Akut Apandisit halen daha cerrahi bir hastalıktır. Appendektomi dünyaca kabul edilmiştir ve konservatif tedavi yaygın değildir. Ancak şüphesiz ki bazı çocuklar cerrahi uygulananının halen tartışmalı olduğu erken saatlerde antibiyotiklerden yarar görebilirler. Dolayısı ile akut komplike olmamış ve erken apandisit, seçili durumlarda, hasta, ailesi ve cerrahın onayları ile antibiyotikler ile tedavi edilebilir. Hasta çocuk ve ailesine izlem protokolleri konusunda yeterli bilgi verilmeli ve yanıt alınamadığında cerrahiye dönüş seçenekleri açık ve ayrıntılı bir şekilde paylaşılmalıdır. Bu konuda akut apandisitli çocuk hastalar için daha fazla, prospektif ve uzun dönem izlemleri içeren çalışmalara gereksinim olduğu şüphesizdir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Apandisit antibiyotik ile izlenebilen bir enflamatuvar süreçtir . Bu izlem sırasında CRP değerlerinde düşme diğer kriterler (fizik muayene , lab vs) ile birlikte hastalık seyri olumlu yönde gittiğini bize düşündüren bir bulgudur.

Enflamasyonu önlemede antibiyotik tedavisi seçili durumlarda cerrahi kadar etkin bir tedavi yöntemidir.

Klinik izlemde etkili olarak çok yaygın kullanılan serum lökosit değerleri açısından bakıldığında ise yine her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da elde edilen düşük değerler antibiyotik tedavisinin izleminde lökosit değerlerinin bir kriter olacağını göstermektedir.

VII. ÖZET

Deneysel apandisit modelinde antibiyoterapinin etkinliğinin gösterilmesi

Apandisit Çocuk Cerrahisi pratiğinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Apandisit'in temel tedavisi cerrahidir. Ancak son dönemde apandisit'in tedavisinde cerrahi uygulanmadan antibiyotik ile tedavi gündeme gelmiştir. Apandisit'te inflamasyona bağlı akut faz reaktanlarında artış olur. Cerrahi ya da antibiyoterapi ile iyileşme ile birlikte akut faz reaktanları geriler. Bu çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan apandisit modelinde akut faz reaktanlarının düzeyleri bakılarak antibiyoterapinin etkinliğini değerlendirdik.

Çalışmamızda Sprague Dawley cinsi 200-250 gr arası toplam 28 hayvan kullanıldı. Hayvanlar 7'şerli 4 gruba ayrıldı. 1. grup şam grubunu, 2. grup kontrol grubunu, 3. grup hastalık + antibiyoterapi grubunu, 4. grup hastalık + cerrahi grubunu oluşturdu. Hayvanlara intraperitoneal anestezi yapıldıktan sonra steril boyama ve örtüleme ile laparotomi yapıldı. Deneysel apandisit modelinde hayvanların çekumlarının distalindeki küçük bir alan damarı korunarak sütür ile daraltılıp içi çekal materyal ile doldurularak obstrüksiyon oluşturuldu. Sütür çekum duvarının dolaşımını bozmayacak şekilde gevşek olarak bağlandı. Ardından karın sütüre edilerek kapatıldı. 1. grupta apandisit oluşturulmadı, sadece laparotomi yapıp karın kapatıldı, herhangi bir tedavi verilmedi. 2. grupta sadece apandisit oluşturuldu, herhangi bir tedavi verilmedi. 3. grupta apandisit oluşturulduktan sonra günlük düzenli olarak antibiyotik (Sulbaktam ampicilin 100 mg/kg) intraperitoneal olarak verildi. 4. grupta apandisit oluşturulduktan 48 saat sonra yeniden laparotomi yapıp apendektomi yapıldı. Tüm gruplarda hayvanlardan 0, 2. ve 7. günlerde kan örneği alındı. 7. günde grup 1, 2 ve 3 deki ratlara yeniden anestezi altında laparotomi ile apendektomi yapıldı. Operasyon sonrası tüm hayvanlara ekssanguinasyon yöntemiyle ötenazi uygulandı.

Çalışmamızda; Grup 2 ve Grup 3 istatistiksel olarak incelendiğinde prokalsitonin değerleri ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. CRP değerlerinde 0. Gün, 2. Gün ve 7. Gün değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Antibiyotik kullanımı olan ve olmayan iki grup arasında antibiyotik CRP düzeylerinde düşmeye yol açmaktadır. Bu durum bize enflamasyonun gerilediğini göstermektedir. Prokalsitonin düzeyi iki grupta da 2. gün düşmüş iki grupta da 7. gün yükselmiştir ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Lökosit düzeyleri Grup 2 ve Grup 3 de ikinci gün yükselmiştir. İki grup için de 7. gün lökosit düzeyleri gerilemiştir. Ancak antibiyotik verilen grupta lökosit düzeyleri daha belirgin düşmüştür. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sonuçta antibiyotik tedavisi enflamasyonu azaltmakta bunun en belirgin göstergesi CRP değerlerinin 2. ve 7. günlerde hastalık grubuna göre anlamlı düşük olmasıdır.

Grup 2 ve Grup 4 istatistiksel olarak incelendiğinde Prokalsitonin değerleri ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. CRP değerlerinde 0. gün, 2. gün ve 7. gün değerleri iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Grup 3 ve Grup 4 istatistiksel olarak incelendiğinde Prokalsitonin değerleri ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. CRP değerlerinde 0. Gün, 2. Gün değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Antibiyotik verilen 3. Grupta lökosit değerlerinde belirgin düşme gözlenirken apendektomi yapılan grupta düşüş gözlenmemiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Antibiyotik tedavisi geç dönemde CRP değerlerinin cerrahide olduğu kadar düşük olmasını sağlamaktadır.

Patolojik incelemelere baktığımızda;

Mukozada, submukoza ve subserozanın enflamasyon tutulumu açısından dört grup arasında anlamlı saptanmıştır (chi – square 0,01). TNF alfa immunhistopatolojik incelemede 4 grup arasında anlamlı çıkmıştır. (chi – square 0,043). IL6 doku immunhistopatolojik incelemede 4 grup arasında anlamlı izlenmiştir (chi – square 0,014). IL6

immunhistokimyasal incelemede; Grup 3 ve Grup 4' de yani antibiyotik tedavisi alan ve apendektomi yapılan grupta enflamasyon azalmıştır.

Grup 2 ve 3 arasında immunhistokimyasal olarak bakılan TNF alfa ve IL6 değerleri açısından anlamlı fark izlenmiştir (Chi-square 0,031 - 0,018). Antibiyotik tedavisi enflamasyonu azaltmıştır.

Grup 2 ve 4 arasında TNF ve IL6' da enflamasyon açısından anlamlı fark izlenmiştir (chi-square 0,031-0,01) . Apendektomi enflamasyonu azaltmıştır.

Biyokimyasal çalışma izlem kriteri olarak düşünüldüğünde prokalsitonin değerlerinin oluşturduğumuz appendisit modelinde bir anlamı olmadığı sonucunu çıkarıyoruz. Antibiyotik tedavisi prokalsitonin değerlerini geç dönemde düşürüyor olsa dahi, prokalsitonin değerleri değişkendir ve düşük değerler enflamasyonun varlığı veya enflamasyonun gerilemesi ile korele değildir.

Apendektominin lökosit değerlerini etkilememiş olduğu görülüyor. Antibiyotik grubunda lökosit değerlerinin apendektomi grubuna göre düşük olması antibiyotik tedavisinin etkinliğini gösteren bir bulgu olabilir.

Bu modelde apandisit CRP' yi geç dönemde yükseltmektedir cerrahi ise bu yüksekliği anlamlı olarak engellemektedir.

Antibiyotik tedavisi de hastalık grubuna göre CRP' yi anlamlı olarak düşürmektedir ve aynı zamanda cerrahi kadar etkili olmaktadır. Dolayısıyla CRP antibiyotik tedavisi için özellikle 2. günden itibaren bir izlem kriteri olabilir.

Antibiyotik tedavisi patolojik enflamasyonu olumlu yönde etkilememiştir. Diğer yandan enflamasyonun mediatör düzeyinde göstergeleri olan TNF ve IL6 açısından bakıldığında enflamasyon anlamlı derecede azalmıştır. Dolayısıyla genel anlamda bakıldığında antibiyotik tedavisi patolojik enflamasyonu azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apandisit, Apendektomi, Antibiyotik tedavisi, Rat, Komplikasyon olmamış apandisit

VIII. ABSTRACT

Demonstration of the efficacy of antibiotics in the experimental Appendicitis Model

Appendicitis has a very important place in the practice of Pediatric Surgery. The fundamental treatment of appendicitis is surgery. However, antibiotics treatment without surgery for appendicitis came up recently. Appendicitis increases acute phase reactants due to inflammation. Acute phase reactants are decreased due to surgery or antibiotic treatment. In this study, acute phase reactants were assessed in experimental appendicitis model in rats and we evaluated the effectiveness of antibiotherapy.

Totally 28 Sprague Dawley typed animal, weighted at 200-250gr, have been used in this study. Animals were divided into 4 groups of 7 each. First group is the sham, second group is control group with no therapy, the third group is implemented appendicitis with antibiotics therapy. The fourth group is appendicitis and surgery group. Laparotomy was applied to rats with sterile dye and covering after intraperitoneal anesthesia. A small area of distal of the caecum of the rats was obstructed and preserved by suturing and filling with cecal material on experimental appendicitis model. The suture was loosely bound so as not to disturb the circulation of caecum wall. Then, the abdomen was sutured and closed. Appendicitis was not formed in group 1, the only laparotomy was performed and the abdomen was closed. In group 2, only appendicitis was formed, no treatment applied. After the appendicitis was formed into group 3, antibiotics (Sulbactam ampicillin 100 mg/kg) were administered intraperitoneally daily. Appendectomy was performed after laparotomy 24 hours after appendicitis in group fourth. Blood samples were collected from animals on days 0, 2 and 7 in all groups. On day 7, rats groups of 1, 2 and 3 underwent laparotomy under anesthesia again and appendectomy was performed. After the operation, all animals were euthanized

In our study; When group 2 and group 3 were statistically analyzed, there was no significant difference between procalcitonin values and leukocyte values. There was a significant difference in CRP values between the two groups on Day 0, Day 2 and Day 7. The antibiotic treatment causes to decrease in CRP levels in two groups. This situation shows inflammations have decreased. As a result, antibiotic treatment reduces inflammation, the most significant sign of which is that the CRP values are significantly lower on days 2 and 7 than in the disease group. But there was no statistically significant difference in both groups. Leukocyte levels increased in group 2 and group 3 on the second day. For both groups, leukocytes were degenerated on the 7th day. However, antibiotics have been found to be more appropriate for leukocytes in the given group. This decline is statistically meaningless. At last antibiotic treatment decrease inflammation and lowered CRP values on days 2 and 7 when compared to the disease group was the most important indicator of this condition.

When Group 2 and Group 4 were statistically analyzed, no significant difference was observed between Procalcitonin values and leukocyte values. There was significant difference in CRP values between the two groups on Day 0, Day 2 and Day 7.

When group 3 and group 4 were statistically analyzed, there was no significant difference between procalcitonin values and leukocyte values. There was a significant difference in CRP values between the two groups on Day 0 and Day 2. There was no significant decrease in leukocyte counts in group 3, treated with antibiotics, while no decrease is observed in the group treated with the appendectomy. Nevertheless, Antibiotic therapy ensures that late period CRP levels are as low as in surgery.

When pathological examinations are analyzed;

There was a significant difference between groups in terms of inflammation of the mucosa, submucosa, and subserosal parts (chi-square 0.01). TNF alpha immunohistopathological examination showed

significant difference among the 4 groups (chi-square 0.043). IL - 6 immunohistopathological examination showed a significant difference between the 4 groups (chi-square 0.014). IL6 immunohistokimyasal incelemede; Grup 3 ve Grup 4' de yani antibiyotik tedavisi alan ve apendektomi yapılan grupta enflamasyon azalmıştır. For the IL6 immunohistochemical examination; In Group 3 and Group 4, ie, the groups receiving antibiotic treatment and appendectomy respectively, inflammation decreased.

Significant differences were observed between groups 2 and 3 in terms of immunohistochemical TNF alpha and IL6 values (Chi-square 0.031 - 0.018). Antibiotic therapy has reduced inflammation.

There was a significant difference in inflammation in terms of TNF and IL6 between groups 2 and 4 [(chi-square (0,031-0,01)]. Appendectomy has decreased the inflammation.

When the biochemical study is considered as a monitoring criterion, we conclude that the values of procalcitonin have no meaning in the appendicitis model we have created. Although antibiotic therapy decreases the values of procalcitonin in the late period, the values of procalcitonin vary and lower values do not correlate with the presence of inflammation or the degree of inflammation.

.Appendectomy seems to have not affected leukocyte levels. Leukocyte levels in the antibiotic group may be lower than in the appendectomy group, which may indicate the efficacy of antibiotic therapy.

In this model, appendicitis elevates CRP in the late period and surgery significantly inhibits this elevation. Antibiotic therapy also significantly reduces CRP according to the disease group and is as effective as surgery at the same time. Thus, CRP may be a monitoring criterion for antibiotic treatment, especially since the second day.

. However, antibiotic therapy did not affect pathological inflammation positively. On the other hand, inflammation was significantly reduced

when TNF and IL6, which are indicators of mediator level of inflammation, are observed. Therefore, in general terms, antibiotic treatment reduces pathological inflammation.

Keywords: Apandiscitis, rat, experimental, non surgical therapy, antibiotic therapy, non complicated



IX. KAYNAKLAR

- 1)Wiley W, Fink M, Gregory J, Larry R, William H ACS Cerrahi İlkeler ve Uygulamalar cilt 1 2012;894-902
- 2) Prof.Dr. Ahat Andican. Maingot Abdominal Operasyonlar; Apendiks ve Apendektomi, 2008; 589-611
- 3). Başaklar AC. Karın Ağrısı ve Akut Apendisit: Başaklar AC, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, 2006; 991–1013.
- 4) O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. Anderson KD, Parry RL: Appendicitis. Pediatric Surgery 5. Baskı, Missouri: Mosby-Year Book, 1998 ; 1369-1379
- 5) 9. Başaklar AC. Sindirim Sistemi: Başaklar AC, Langman's Medikal Embriyoloji (9. baskı) 2005;277-311 58
- 6) 12. Cev M, Bozfakioğlu Y. Apendiks hastalıkları. Değerli Ü (editör). Cerrahi gastroenteroloji. 2.Baskı, İstanbul: 1989; 258-273
- 7) Fares A.Summer Appendicitis. Ann Med Health Sci Res. 2014 Jan;4(1):18-21.
- 8) 21. Svensson JF1, Hall NJ, Eaton S, Pierro A, Wester T. A review of conservative treatment of acute appendicitis. Eur J Pediatr Surg.2012 Jun;22(3):185-94
- 9) 3. George Whitfield Holcomb III, J. Patrick Murphy. Ashcraft's pediatric surgery ; 5th ed.;549-556.
- 10) 29. Ohle R1, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. BMC Med. 2011 Dec 28;9:139.
- 11). Kulik DM1, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. J Clin Epidemiol.2013 Jan;66(1):95-104.
- 12) Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg Med. 1986 May;15(5):557-64

- 13) 10. Deshmukh S1, Verde F, Johnson PT, Fishman EK, Macura KJ. Anatomical variants and pathologies of the vermiform appendix. *Emerg Radiol.* 2014 Feb.
- 14) 22. Lee SL1, Islam S, Cassidy LD, Abdullah F, Arca MJ. Antibiotics and appendicitis in the pediatric population: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2010 Nov;45(11):2181-5. 33.
- 15) 41. St Peter SD1, Adibe OO, Iqbal CW, Fike FB, Sharp SW, Juang D et al. Irrigation versus suction alone during laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2012 Oct;256(4):581-5.
- 16). Akkoyun I1, Tuna AT. Advantages of abandoning abdominal cavity irrigation and drainage in operations performed on children with perforated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2012 Oct;47(10):1886-90. 62
- 17) Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-8.99
- 18) Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, Van Dam RH, Hackeng WHL. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* 1978 Jan 7; 1 (8054): 16-8.
- 19) Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic Syndromes. *Critical Care Clinics* 2001; 17:1.
- 20) Steiner Z et.al. A role for conservative antibiotic treatment in early appendicitis in children. *J Pediatr Surg.* 2015 Sep;50(9):1566-8
- 21) Steiner Z et.al. Conservative treatment in uncomplicated acute appendicitis: reassessment of practice safety. *Eur J Pediatr.* 2017 Apr;176(4):521-527
- 22) Steiner Z et.al. Conservative antibiotic treatment for acute uncomplicated appendicitis is feasible. *Pediatr Surg Int.* 2018 Mar;34(3):283-288
- 23) Xu J et. al. Nonoperative management in children with early acute appendicitis: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2017 Sep; 52(9):1409-1415.

- 24) Tanaka Y et . al Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. J Pediatr Surg. 2015 Nov;50(11):1893-7
- 25) Joseph J Lopez et. al. Nonoperative management of appendicitis in children.
Curr Opin Pediatr. 2017 Jun;29(3):358-362
- 26) Jeff Armstrong et. al. Non-operative management of early, acute appendicitis in children: is it safe and effective? J Pediatr Surg. 2014 May;49(5):782-5
- 27) Ramon R Gorter et. al. Outcome of initially nonoperative treatment for acute simple appendicitis in children. J Pediatr Surg. 2017 Dec 24. pii: S0022-3468(17)30837-0.
- 28) Yardeni D et. al. Delayed versus immediate surgery in acute appendicitis: do we need to operate during the night? J Pediatr Surg. 2004 Mar;39(3):464-9;
- 29) David Oliak et.al. An assessment of the severity of recurrent appendicitis. Am J Surg. 2003 Dec;186(6):718-22
- 30) Eriksson S et.al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. World J Surg. 2006 Jun;30(6):1033-7.
- 31) Hansson J et. al. A model to select patients who may benefit from antibiotic therapy as the first line treatment of acute appendicitis at high probability. J Gastrointest Surg. 2014 May;18(5):961-7.
- 32) Malik AA et. al. Evaluating conservative treatment for acute appendicitis with lump formation. J Emerg Trauma Shock. 2012 Jan;5(1):33-5.
- 33) Vons C et. al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2011 May 7;377(9777):1573-9.

- 34) Varadhan KK et. al. Antibiotics Versus Appendectomy for the Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: An Updated Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg.* 2016 Oct;40(10):2305-18.
- 35) Wilms IM et.al. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD008359.
- 36) Mason RJ et.al. Antibiotics vs appendectomy for uncomplicated acute appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2013 Mar;216(3):501-5.
- 37) Ansaloni R et al. Prospective Observational Study on acute Appendicitis Worldwide (POSAW) *World J Emerg Surg.* 2018 Apr 16;13:19.
- 38) Liu K et. al. Use of antibiotics alone for treatment of uncomplicated acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2011 Oct;150(4):673-83
- 39) Abeş M ve ark .Nonoperative treatment of acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg.* 2007 Aug;42(8):1439-42.
- 40) Minneci PC et. al. Nonoperative Treatment of Appendicitis. *JAMA Pediatr.* 2017 Nov 1;171(11):1126-1127.
- 41) Gandy RC et.al. Should the non-operative management of appendicitis be the new standard of care? *ANZ J Surg.* 2016 Apr;86(4):228-31.
- 42) Svensson JF et.al. Design of Studies for Antibiotic Treatment of Acute Appendicitis in Children: In Support of RCTs. *Ann Surg.* 2017 Jul;266(1):e6-e7.
- 43) Aneel Bhangu et. al. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015 Sep 26, 386 (10000): 1278-1287.
- 44) Elemen L et. al. Comparison of bipolar electrosurgical devices with ligatures and endoclips in the rat appendicitismodel. *J Pediatr Surg.* 2011 Oct;46(10):1923-9.

45) Adam Tucker et.al. White cell counts, C-Reactive Protein and appendicitis – What is the role of pre-operative blood tests in assisting in the diagnosis?

International Journal of Surgery 11 (2013) 686e745

46) S. Pal et.al. Are Inflammatory Markers Useful in Adult Appendicitis? International Journal of Surgery 8 (2010) 501–578

47) Mohammad Eddama et.al. The diagnostic value of inflammatory markers in perforated appendicitis. International Journal of Surgery 12 (2014) S13eS117

48) J.D.Hodgkinson et.al. Are C-reactive protein levels necessary in the diagnosis of acute appendicitis in children? / International Journal of Surgery 9 (2011) 495–546

49) Yi-Jung Chang et.al. C-reactive Protein may Predict the Recurrence of Appendicitis in Children Formerly with Appendiceal Mass after Successful Non-operative Treatment. *Pediatr Neonatol.* 2017 Aug;58(4):350-354.

50) Ching –Lun Chen et.al. Risk Factors for Prolonged Hospitalization in Pediatric Appendicitis Patients with Medical Treatment. *Pediatr Neonatol.* 2017 Jun;58(3):223-228.

51) Shindoh J et.al. Predictive factors for negative outcomes in initial non-operative management of suspected appendicitis. *J Gastrointest Surg.* 2010 Feb;14(2):309-14.

52) Agrawal CS et.al Role of serum C-reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in Nepalese population. *Nepal Med Coll J.* 2008 Mar;10(1):11-5.

53) Manne Andersson et.al. The Appendicitis Inflammatory Response Score: A Tool for the Diagnosis of Acute Appendicitis that Outperforms the Alvarado Score . *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1843-9.

54) David Ross McGowan The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis *ANZ J Surg.* 2013 Jan;83(1-2):79-83.

55) Giorgio Stefanutti et.al. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: are they helpful? *J Pediatr Surg.* 2007 May;42(5):773-6.

- 56) C.-W. Yu et.al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and whiteblood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2013 Feb;100(3):322-9.
- 57) Kafetzis DA et.al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jul;24(7):484-7.
- 58) Bülent Kaya The Diagnostic Value of D-dimer, Procalcitonin and CRP in Acute Appendicitis . *Int J Med Sci.* 2012;9(10):909-15.
- 59) Ulrich Sacket.al. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children . *BMC Surg.* 2006 Nov 28;6:15.

