

T.C
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**AKUT APANDİSİT HASTALARINDA
GHRELİN HORMON DÜZEYİ BAKILMASI
VE GHRELİN HORMON DÜZEYİNİN
C-REAKTİF PROTEİN VE BEYAZ KÜRE
DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rıfat PEKSÖZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

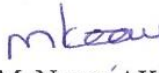
İLGİ: 09.01.2019 tarih ve 1900008083 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi Dr. Rıfat PEKSÖZ'ün 'Akut Apendisit Hastalarında Ghrelin Hormon Düzeyi Bakılması ve Ghrelin Hormon Düzeyinin C-reaktif protein ve Beyaz Küre Düzeyleri İle Karşılaştırılması ' konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 18 Ocak 2019 tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

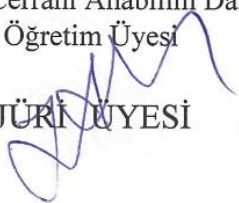
Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI


Prof. Dr. Durkaya ÖREN

Erzincan Binali YILDIRIM Üniversitesi
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ

Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK

Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

JÜRİ ÜYESİ

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Anatomi, Embriyoloji ve Histoloji.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Etiyopatogenez.....	7
2.1.5. Bakteriyoloji	8
2.1.7. Laboratuvar	13
2.1.8.1. Direk Grafi	15
2.1.8.2. Ultrasonografi	16
2.1.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.1.8.5. Diğer Radyolojik Tetkikler	18
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	19
2.1.10.1. Cerrahi Tedavi	22
2.1.10.2 Açık Apendektomi.....	23
2.1.10.3. Konvansiyonel Laparoskopik Apendektomi	24
2.1.10.4. Tek İnsizyon Laparoskopik Apendektomi.....	26
2.1.10.5. İnterval Apendektomi	27
2.1.11. Medikal Tedavi	28
2.2. Ghrelin	30
2.2.1. Ghrelin'in İzolasyonu ve Yapısı	30
2.2.2. Ghrelinin ve Büyüme Hormonun Salınması	30
2.2.3. Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı	31
2.2.4. Ghrelinin Sekresyon Mekanizması	31

2.2.5. Ghrelinin Endokrin ve Periferik Etkileri.....	32
2.2.6. Davranışla İlgili Etkileri.....	32
2.2.7. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	33
2.2.9. Gastrointestinal Sisteme Etkileri.....	33
2.2.10. İştah ve gıda alımı üzerine etkileri	33
2.2.11. İnsülin ve Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri	34
2.2.12. Ghrelin düzeyini etkileyen faktörler ve hastalıklar	34
2.2.13. Ghrelin ve Prader Willi Sendromu.....	35
2.2.14. Sonuç.....	35
2.3. C-Reaktif Protein (CRP)	35
2.4. Lökositler	41
2.4.1. Lökosit Sayısı.....	41
3. MATERYAL VE METOD.....	44
3.1. Laboratuvar İnceleme.....	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	51
8. KAYNAKÇA.....	61
7. EKLER.....	68
EK-1: Akut Apandisit Hastalarında Çalışma Formu	68
EK-2: Genel Cerrahi Ana Bilimdalı Kurul Onayı.....	69
EK-3: Cerrahi Bilimler Kurul Onayı	71
EK-4: Etik Kurul Onayı	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A: Leonardo Da Vinci, apendiks vermiformis çizimi	3
Şekil 2. Apendiks vermiformisin anatomik yerleşimleri	5
Şekil 3. Apendiks vermiformisin vaskülarizasyonu	5
Şekil 4. Apendiks vermiformis histolojisi	6
Şekil 5. Akut apandisit. Akut apandisite bağlı komprese olmayan tübüler yapı ve çevre dokulardaki ekojenite artışının USG görüntüsü	17
Şekil 6. Kontrast tutan dilate apendiks ile çevre mezenterdeki dansite artışının Aksiyal kontrastlı BT görüntüsü (okbaşı).....	18
Şekil 7. Açık Apendektomi-I; A) Apendektomide insizyon şekilleri. B) Apendiksin arteri mezenterin içinde bağlanıyorken	24
Şekil 8. Açık Apendektomi II: A) Apendiksin güdüğünü bağlayıp sonrasında apendektominin yapılması. B) Çekumda Purse-string sütürü C) Apendiksin güdüğü	24
Şekil 9. Laparoskopik apendektomi; A) Trokarların giriş yeri. B) Mezonun diseksiyonu.C) Apendiksin kökünün endoloopla bağlanması. D) Apendiksin kökünden kesilmesi.E) Endobag yardımı ile apendiksin batın dışına alınması.	26
Şekil 10. Tek insizyon laparoskopik apendektomi; Tek insizyonla laparoskopik appendektomi; 1) Göbeğin Kesisi 2) Fasyanın açılması 3)SILS® portu yerleştirdikten sonraki görüntü 4) Ameliyat bittikten sonraki görüntü.....	27
Şekil 11. Kolonoskopik Retrograd Apendektomi. A) kolonskopla çekuma ilerlenir. B) apendiks orifisinden bir kateter yardımıyla lümeneye kontrast verilir. Skopi altında yapılan bu yöntemle obstrüksiyon ve perforasyon varlığı değerlendirilir. C) apendiksin perfore olmadığından emin olunduktan sonra lümeneye AID (Appendix Inverting Device, Apendiks Çevirici Cihaz) yollanır. Spiral uçlu AID sayesinde apendiks kolona doğru prolabe (ters yüz) olur. D) çevrilen apendiks çekuma bağlandığı boyun kısmından bağlanır. E) apendiks polipektomi bıçağıyla çekumdan ayrılarak çıkartılır (48).....	29
Şekil 12. Ghrelin'in 28 aminoasitten oluşan moleküler yapısı.	30

Şekil 13. Cinsiyetin hasta gruplarına göre dağılımı.....	48
Şekil 14. Ek hastalık durumunun gruplara göre dağılımı	48
Şekil 15. İştahsızlık varlığının gruplara göre dağılımı	49



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Akut Apendisitte sık rastlanan bakteriler	9
Tablo 2. Belirti ve bulguların sensitivite spesifiteleri.	10
Tablo 3. Belirti ve bulguların sıklığı	11
Tablo 4. Ghrelinin Etkileri	32
Tablo 5. CRP'nin klinik kullanım alanları	37
Tablo 6. Hastalıklardaki CRP yanıtları	38
Tablo 7. Ek hastalık durumu, iştahsızlık varlığı ve cinsiyetin hasta gruplarına göre dağılımı	47
Tablo 8. Ek hastalık durumu, iştahsızlık varlığı ve cinsiyetin hasta gruplarına göre karşılaştırılması	49
Tablo 9. Hasta gruplarına göre yaş, ghrelin, lökosit, CRP ve VKİ karşılaştırılması	50

KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Akut apandisit
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: Capsule reactive protein
IV	: İntravenöz
MPV	: Ortalama platelet volümü (Mean platelet volüme)
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
USG	: Ultrasonografi
5-HIAA	: 5- Hidroksi indol asetik asit
GH	: Growth Hormon
GHS-R	: Growth Hormon Salgılatıcı Reseptör
VKİ	: Vucut Kitle İndeksi
PWS	: Prader Willi Sendromu
NO	: Nitrik Oksit
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
AP	: Akut Pankreatit
JİA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
HIV	: Human İmmunodeficiency Virüs
CMV	: Citomegalovirüs
SD	: Standart Sapma
SILA	: Single Incision Laparoscopic Apendectomy: (Tek İnsizyon Laparoskopik Apendektomi)
SILS	: Single Incision Laparoscopic Surgery”: (Tek İnsizyon Laparoskopik Cerrahi)
β-HCG	: β-Human Koriyonik Gonadotropini

TEŞEKKÜR

Cerrahi asistanlık eğitim süresinin büyük bir kısmını geçirdiğim ve uzmanlık eğitimimin temelini atıldığı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma hastanesinden; tecrübelerinden, bilgilerinden faydalandığım saygıdeğer uzman doktor abi ve ablalarım,

Bu zorlu süreçte güzel anılar biriktirerek kalıcı dostluklar edindiğim ve adeta bir aile ortamı sunan genel cerrahi servisi, poliklinikliği, yoğun bakım, ameliyathane, yanık tedavi merkezi biriminde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Cerrahi asistanlık eğitim süresinin kalan kısmını geçirdiğim Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinden; Genel cerrahi alanındaki çok kıymetli bilgi ve tecrübelerini bana aktaran saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Sabri Selçuk ATAMANALP'e, Prof. Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN'a, Prof. Dr. Müfide Nuran AKÇAY'a , Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, Dr. Öğr. Üyesi Ercan KORKUT'a, Dr. Öğr. Üyesi Erdem KARADENİZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Nurhak AKSUNGUR'a ve Dr. Öğr. Üyesi Esra DIŞÇI'ye;

Samimi ve içten davranışlarıyla yeni bir ortama kolayca adapte olmamı sağlayıp bana yalnızlık hissettirmeyen destek ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ,

Genel cerrahi servis birimleri, poliklinikliği, ameliyathane, yoğun bakım ve endoskopi ünitesindeki tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma ,

Cerrahi asistanlık eğitimim boyunca her iki hastanede de hocam olan bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, doğru cerrahi tekniklerini öğreten, cerrahi bakış açısı, duruşu ve örnek davranışları ile her daim örnek aldığım aynı zamanda tez danışman hocam Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK'a ,

Asistanlığım süresince her türlü sıkıntımı paylaşan bana destek olan başta kardeşim Kemal ve diğer aile bireylerime, benden duasını esirgemeyen her daim yanımda olan anneme,

Anlayışıyla, sabrıyla zorlu asistanlık sürecimde ve bu tez çalışması boyunca bana destek olup her daim yanımda olan sevgili eşime teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr.Rifat PEKSÖZ

ÖZET

Akut Apendisit Hastalarında Ghrelin Hormon Düzeyi Bakılması ve Ghrelin Hormon Düzeyinin c-reaktif Protein ve Beyaz Küre Düzeyleri İle Karşılaştırılması

Giriş: Non travmatik akut cerrahi karının en sık nedeni akut apandisitir (AA). Apendisit toplumda görülme sıklığı yaklaşık %7'dir. Yetişkinlerde hastalık sıklıkla 20-30 yaşlarında görülmektedir. Buradan yola çıkarak apandisit gençlerin hastalığıdır denilebilir. Erkeklerde kadınlara göre hafif daha sık görülür. (E/K: 1.3-1.4/1).

Akut apandisit etiopatogenezinde sıklıkla yetişkinlerde fekalit, çocuklarda ise lenfoid hiperplazi rol oynamaktadır. Akut apandisit tanısında anamnez ve fizik muayenenin yeri tartışılmazdır. Öyküde sırasıyla iştahsızlık, künt karın ağrısı ve bulantı-kusma vardır. Kusma ağrıdan önce başlamışsa tanı sorgulanmalıdır. İştahsızlık neredeyse hastaların tamamında bulunur, kusma ise hastaların yaklaşık %7 'inde görülür.

Tanı amaçlı klinik bulgular, klinik skorlamalar ve radyolojik görüntülemelerin yanında biyokimyasal ve hematolojik parametreler de kullanılmaktadır. AA tanısı için bakılan parametreler arasında lökosit, CRP bulunmaktadır. Bu amaçla kullanılacak parametrelerden bir diğeri de ghrelin hormon düzeyi olabilir. Akut apandisit gibi enflamatuvar hastalıklarda iştahın değiştiği çok iyi bilinmektedir, Ghrelin hormon düzeyi enflamasyonun şiddetine göre değişebilmektedir

Amaç: Hastanemize son 24 saat içerisinde karın ağrısı şikayetiyle yatırılıp opere edilen ve patoloji sonucu akut apandisit olan hastalar ile gönüllü sağlıklı insanlarda ghrelin hormon düzeyi bakılması, yine aynı hastalarda ve gönüllü sağlıklı insanlarda ghrelin hormon düzeyinin CRP ve beyaz küre düzeyleriyle karşılaştırılmasıdır.

Metot: Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ekim 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında son 24 saatte karın ağrısı

olup AA ön tanısı ile opere edilen 16 – 80 yaş arası erkek ve kadın hastalar üzerinde yapıldı.

Preoperatif dönemde hastalardan hemogram ve CRP ile birlikte , hastalardan alınan kandan artan kanlardan biyokimya tüpüne ghrelin ölçümü için kan alındı. Analizlerde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya apandektomi sonucu akut süpüratif apandisit tanılı 30 hasta, akut gangrenöz ve perfore apandisit tanılı 30 hasta ve sağlıklı 30 kişi (kontrol grubu) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması akut gangrenöz apandisitli hastalarda $30,38 \pm 14,50$, akut süpüratif apandisitli hastalarda $30,41 \pm 11,81$, sağlıklı kişilerde ise $29,53 \pm 7,18$ idi. Hasta gruplarına göre ek hastalık durumu, cinsiyet ve iştah durumuna bakıldı.

İştahsızlık hasta gruplarında sağlıklı kişilere göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Ek hastalık ve cinsiyette anlamlı bir farklılık görülmedi ($p: 0,309$).

Hastaların ghrelin değerlerinin lökosit ($r=0,152$; $p=0,162$) ve CRP ($r=0,117$; $p=0,284$) ile korelasyonuna bakıldı. Anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Hasta gruplarına göre yaş, ghrelin, lökosit, CRP ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) karşılaştırıldı. Akut gangrenöz apandisit ve akut süpüratif apandisitli hastaların lökosit ($p=0,001$) ve CRP ($p=0,001$) değerleri sağlıklı kişilerininkinden anlamlı yüksek bulunurken, ghrelin ($p=0,139$), yaş ($p=0,686$) ve VKİ ($p=0,972$) 'lerde anlamlı bir farklılık görülmedi.

Sonuç: Hasta gruplarına göre yaş, ghrelin, lökosit, CRP ve VKİ karşılaştırıldı. Akut gangrenöz apandisit ve akut süpüratif apandisitli hastaların lökosit ve CRP değerleri sağlıklı kişilerininkinden anlamlı yüksek bulunurken, ghrelin, yaş ve VKİ'lerde anlamlı bir farklılık görülmedi.

Anahtar Kelimeler: Akut apandisit, CRP, Lokosit, Ghrelin

ABSTRACT

Testing for Ghrelin Hormone Levels in Acute Appendicitis Patients and Comparison of Ghrelin Hormone Level With c-reactive Protein and White Blood Cell Levels

Introduction: The most common cause of non-traumatic acute surgical abdomen emergency is acute appendicitis. The prevalence of appendicitis is approximately 7%. In adults the disease is seen predominantly around the ages of 20-30. Therefore, it can be concluded that appendicitis is a disease's of the young. It is more common among males compared to females. (M/F: 1.3-1.4/1)

The ethiopathogenesis of acute appendicitis includes usually fecaloids in adults, and lymphoid hyperplasia in children. The role of history and physical examination for diagnosis is of no question. The patient's history includes loss of appetite, blunt abdominal pain, nausea and vomiting respectively. If vomiting starts before the pain, the diagnosis should be reconsidered. Lack of appetite is present in almost all patients where vomiting is seen in only around 7% of them.

Findings, clinical scorings, radiological imagings as well as biochemical and hematological parameters are used for diagnosis. The parameters used for diagnosing acute appendicitis include leucocyte level and C-reactive protein. Another parameter that may be beneficial for this purpose is ghrelin hormone level. It is well known that appetite changes in inflammatory diseases such as acute appendicitis and ghrelin hormone level may change according to the level of inflammation.

Aim: In this study, it is aimed to test for ghrelin hormone level in patients who have been hospitalised for stomach pain and later taken to operation, who have been pathologically diagnosed to have acute appendicitis and healthy volunteers. Another goal is making the comparison of ghrelin hormone level with c-reactive protein and white blood cell levels in the same patients and voluntary healthy individuals.

Method: This study was carried out in Atatürk University Faculty of Medicine General Surgery Department between October 2018 and December 2018,

on male and female patients who previously had stomach pain and were taken to surgery with an initial diagnosis of acute appendicitis.

During the preoperative period, blood samples were collected for hemogram and CRP testings, and the remaining samples were taken into biochemistry tubes for ghrelin level analysis. SPSS 23.0 pack program was used for analysis.

Findings: 30 patients with acute suppurative appendicitis after appendectomy, 30 patients with gangrenous and perforated appendicitis and 30 healthy individuals (control group) were included in this study. The mean age of patients with acute gangrenous appendicitis was $30,38 \pm 11,81$, acute suppurative appendicitis was $30,41 \pm 11,81$ and of healthy individuals was $29,53 \pm 7,18$. The study groups were evaluated for coexistent diseases, sex and lack of appetite.

Lack of appetite was found to be significantly higher in patients compared to healthy individuals ($p: <0,001$).

There was no significant difference for coexistent diseases or sex ($p:0,309$).

The patients' ghrelin levels were evaluated for their correlation with leucocyte levels ($r=0,152$; $p=0,162$) and CRP ($r=0,117$; $p=0,284$). There was no significant difference noted.

The age, ghrelin levels, leucocyte levels, CRP levels and BMI were compared considering the study groups. While the CRP ($p=0,001$) and leucocyte levels ($p=0,001$) of patients with acute gangrenous appendicitis and acute suppurative appendicitis were significantly higher than those of healthy individuals, ghrelin levels ($p=0,139$), age ($p=0,686$) and BMI ($p=0,972$) were of no significant difference.

Results: Age, levels of ghrelin, leucocytes, CRP and BMI were compared between different groups of patients. While the CRP and leucocyte levels of patients with acute gangrenous appendicitis and acute suppurative appendicitis were significantly higher than those of healthy individuals, ghrelin levels, age and BMI were of no significant difference.

Key Words: Acute appendicitis, C-reactive protein, leucocyte, ghrelin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Non travmatik akut cerrahi karının en sık nedeni akut apandisitdir. Apandisit toplumda görülme sıklığı yaklaşık %7'dir. Yetişkinlerde hastalık sıklıkla 20-30 yaşlarında görülmektedir. Akut apandisit olgularının %40'ı 10-29 yaş arası hastalardır. Buradan yola çıkarak apandisit gençlerin hastalığıdır denilebilir. Erkeklerde kadınlara göre hafif daha sık görülür.(E/K: 1.3-1.4/1).

Akut apandisit etyopatogenezinde pek çok faktör rol oynar. Yaş, coğrafi bölge, yaşam standartları ve beslenme alışkanlıkları bunlardan bazılarıdır. Yaşla ilgili olarak sıklıkla yetişkinlerde fekalit, çocuklarda ise lenfoid hiperplazinin rol aldığı saptanmıştır

Akut apandisit tanısında anamnez ve fizik muayenenin yeri tartışılmazdır. Öyküde sırasıyla iştahsızlık, künt karın ağrısı ve bulantı-kusma vardır. Kusma ağrıdan önce başlamışsa tanı sorgulanmalıdır. İştahsızlık neredeyse hastaların tamamında bulunur, kusma ise hastaların yaklaşık %7 'inde görülür. Hastaların üçte birinde apendiks yerleşimi, yaş, etiyojideki farklılıklar, gebelik gibi sebeplerle hastalık atipik seyreder.

Ghreltin: Ghreltin, in vitro ve in vivo olarak büyüme hormonu salınımını uyaran, 28 aminoasitten oluşan, peptid yapıdaki hormondur. Asıl salgılandığı yer mide oksintik mukozasında bulunan A-benzeri hücrelerdir. Beslenme ghreltin sekresyonundaki en önemli faktördür. Plazma ghreltin düzeyleri açken artarken, gıda alımı sonrası düşer. Ghreltin besinlerin kullanım ve metabolizmaya ait hormon salgılanmasında etkilidir. Ghreltinin sağlıklı insanlara uygulanması görsel iştahı artırır.

Crp : CRP'nin sentezinin esas yeri karaciğerdir ve enflamasyon olan dokudan salınan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisiyle gerçekleşir. Akut faz proteinleri özellikle de yüksek duyarlılıkta ölçülen CRP, enflamatuar hastalıkların tanısında,

ayırıcı tanıda, takipte ve bazı hastalıkların riskinin ortaya konmasında çok önemli yere sahiptir Enfeksiyonun, travmanın, enflamatuar romatizmal ve malign hastalıkların sebep olduğu enflamasyonu gösteren en iyi testtir.

Lökositler (beyaz kan hücresi): Lökositler, beyaz küreler olarakta bilinirler. Granüler hücrelerden çoğunlukla nötrofiller nadiren de bazofillerden, eozinofil ve agranüler hücrelerden ise çoğunlukla lenfositler ve az miktarda monositlerden oluşurlar. Lökositler enfeksiyon hastalığı ve kronik iltihabi hastalıklarda yükselir.

Apandisitte tanı amaçlı klinik bulgular, klinik skorlamalar ve radyolojik görüntülemelerin yanında biyokimyasal ve hematolojik parametreler de kullanılmaktadır. AA tanısı için bakılan parametreler arasında lökosit (WBC), CRP bulunmaktadır Bu amaçla kullanılacak parametrelerden bir diğeri de ghrelin hormon düzeyi olabilir. Akut apandisit gibi enflamatuar hastalıklarda iştahın değiştiği çok iyi bilinmektedir. Ghrelin hormon düzeyi enflamasyonun şiddetine göre değişebilmektedir

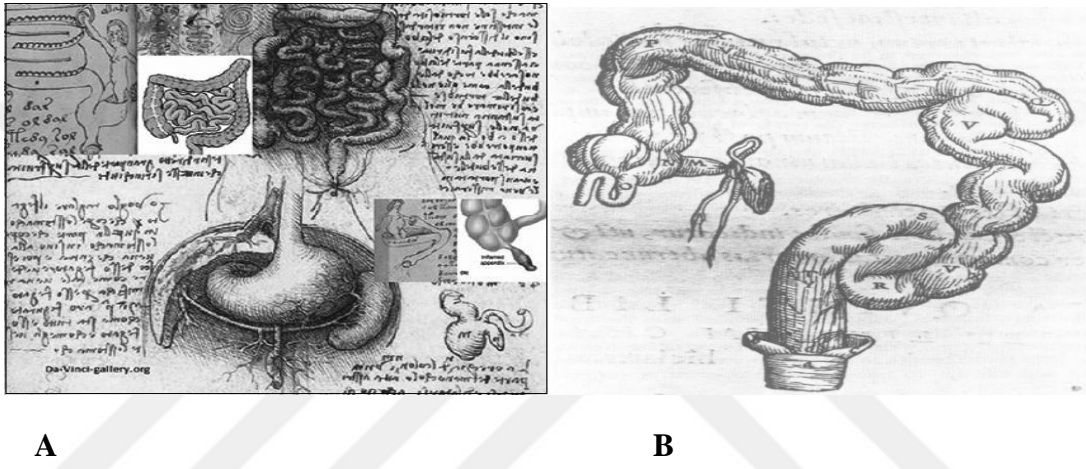
1.2. Amaç

Hastanemize son 24 saat içerisinde karın ağrısı şikayetiyle yatırılıp opere edilen ve patoloji sonucu akut apandisit olan hastalar ile gönüllü sağlıklı insanlarda ghrelin hormon düzeyi bakılması , yine aynı hastalarda ve gönüllü sağlıklı insanlarda ghrelin hormon düzeyinin CRP, beyaz küre düzeyleriyle karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Tarihçe

Akut apandisit insanlığın en eski hastalıklarındandır. Akut apandisit ile ilgili ilk bilgiler Eski Mısır'da mumyalarda bulunan karın sağ alt kadrındaki yapışıklıklara dayanmaktadır (1). Apendiks vermiformisi Leonardo de Vinci'nin 1492'de anatomi çizimlerinde (Şekil 1A) gösterdiği bilinmektedir).



Şekil 1. A: Leonardo Da Vinci, apendiks vermiformis çizimi

Kaynak: <http://ellievelinska.blogspot.com/2013/06/the-voynich-manuscript-da-vincis>. B: Andreas Vesalius "De Humani Corporis Fabrica" 1543 courtesy of the History of Science Collections. (Kaynak: Oklahoma Üniversitesi Kütüphanesi)

Sonraki zamanlarda 1521 yılında Berengario Da Capri ve 1543 yılında anatominin babası bilinen Andreas Vesalius (Şekil 1B) apendiksi göstermişlerdir (2).

Apendiks hastalığını ilk tanımlayan Jean Fernel ise 1544 yılında 7 yaşında bir kız çocuğunun ölüm sebebinin karın ağrısı olduğu ve yapılan otopside apendiks lümeninin tıkanarak apendiks perforasyonu olduğunu bildirmiştir. Claudius Amyand'ın apendiks cerrahiyle çıkarılmasını 1735 yılında 11 yaşında bir erkek çocukta yaptığı bilinmektedir. Amyand skrotal herni ve fistül gelişimine neden olan inflame apendiks skrotal insizyonla yapmıştır. Apendiks inguinal kanala herniye olması "Amyand Herni" olarak isimlendirilmektedir (3). Modern tanımı ve tedavisi ile ilgili literatürdeki ilk bilimsel yayınları incelediğimizde 1889 'da Charles McBurney modern laparotomik apendektomiye McBurney insizyonu yöntemi ile tanımlayarak

New York Medical Journal'da yayınlamıştır (4). Antisepsi ve genel anesteziye gelişmelerle birlikte 1950'lere gelindiğinde, antibiyotiklerin de kullanıma girmesiyle apendektomiye bağlı mortalite gittikçe azalmıştır. Günümüzde bu oran %1'in çok daha altında görülmektedir (5). 1980 ve sonrasında Semm ve ark. tarafından laparoskopik cerrahinin tanımlanması ve rutin kullanıma girmesiyle birlikte morbidite üzerinde de büyük başarılar sağlanmıştır. Günümüzde artık cilt kesisine gerek görülmeden endoskopik ve kolonoskopik yöntemlerle apendektomi yapılması üzerinde çalışılmaktadır (6).

2.1.2. Anatomi, Embriyoloji ve Histoloji

Apendiks vermiformis çekumun tabanında, ileoçekal valvin 2-3 cm distalinde tenya kolilerin birleşim noktasında bulunur. Tenya koliler apendiksin longitudinal kasları olarak devam eder (7). Bu sayede ameliyat esnasında apendiksi bulmak kolaylaşır.

Embriyolojik gelişimin 6. haftasında apendiks çekumla birlikte midgutun kaudal dudağında belirir. Sekizinci haftada apendiks çekumdan daha yavaş büyüdüğü için mediale doğru itilerek, ileoçekal valfe doğru yer değiştirir. Apendiksin konumu klinik prezantasyon farklılığının ve tanıda yanılmanın en önemli sebeplerinden birisidir. Apendiksin uzanımı farklılık gösterse de çekum ile bağlantı noktası değişmez. Apendiks yerleşimleri: Apendiks karın içinde pozisyonu en değişken organdır. Apendiksin lokalizasyonuna göre de akut apandisitte klinik bulgular değişir.

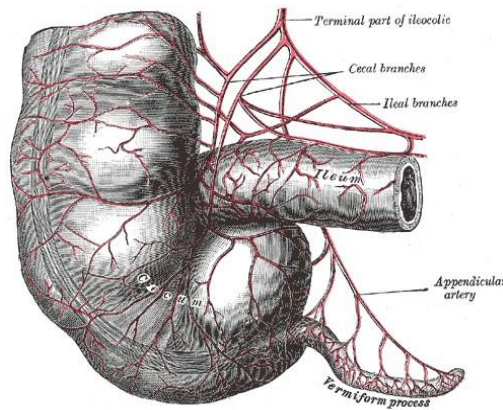
En çok bulunduğu pozisyon retroçekal bölgedir (%65-70). Diğer yerleşim yerleri şunlardır. 1-Paraileal (preileal), 2- Postileal, 3-Promontorik, 4-Pelvik, 5-Subçekal, 6-Parakolik (paraçekal), 7-Retroçekal yerleşim olarak görülür (8)



Şekil 2. Apendiks vermiformisin anatomik yerleşimleri (8)

Apendiksin çapı ile ilgili olarak da pek çok çalışma yapılmıştır. Ortalama boyu 6-9 cm olmakla beraber 1-30 cm olabilmektedir. Apendiks agenezisi çok nadirdir. Apendiksin yerleşebileceği tüm alanlar gözden geçirilmeden agenezis kararı verilmemelidir (9).

Apendiks orifisi çekuma açılır. Gerlach valvi denilen mukozal bir kapakla orifisi kapanabilir. Beslenmesi ileokolik arterin dalı olan *arteria apendicea* (Şekil 3) tarafından sağlanır. Genellikle tek bazen de iki arter tarafından kanlanır.



Şekil 3. Apendiks vermiformisin vaskülarizasyonu (10)

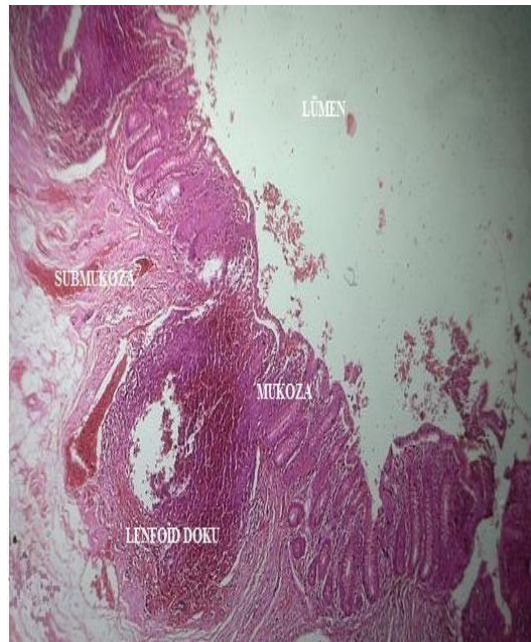
Venöz drenajı *vena colica dextra*yla *vena ileocolica* tarafından sağlanır ve *vena mesenterica superior* yoluyla *vena porta*'ya gelir.

Lenf drenajı ise ileokolik nodlar yoluyla *arteria mesenterica superior*'u takip ederek mezenterik ve çölyak nodlara, buradan da *cisterna chyli*'ye bağlanır (11).

Apendiks sempatik innervasyonunu çölyak ganglia ve superior mezenterik pleksusun T10-L1 dallarından, parasempatik innervasyonunu ise vagustan alır. Duyusal sinirleri sempatik sinirlerle seyrederek 10. torakal sinire bağlanır (12).

Apendiksin histolojisi kolona benzer; epitel, lamina propria, muskularis mukoza, submukoza, muskularis externa, seroza tabakalarından oluşur (Şekil4). Epitel enterosit, goblet hücreleri, membranöz hücreler ve basit tek sıralı hücrelerden oluşur. Epitelin invajasyonları ile oluşan kriptlerinde enteroendokrin hücreler bulunur. Bu özel kriptler *lamina propria* ile ayrılır ve zengin lenf nodlarına sahiptir.

Apendiksi kolondan ayıran en belirgin özellik lamina proprianın altındaki B ve T lenfositlerinin yoğun olmasıdır (Şekil 4). Bunlara Lieberkühn bezleri de denir. Burada yer alan hücreler özellikle IgA salgılayarak immün sistemin bir parçası olarak görev yaparlar. Apendiks gastrointestinal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Bu sisteme "Gut-Associated Lymphoid Tissue System" (GALT) denir. Ancak apendektomi yapılması bu sistemin işleyişini bozmaz (6).



Şekil 4. Apendiks vermiformis histolojisi

2.1.3. Epidemiyoloji

Non travmatik akut cerrahi batının en sık nedeni akut apandisitdir (13) . Apandisit toplumdaki görülme sıklığı yaklaşık %7'dir (14). Yetişkinlerde hastalık sıklıkla 20-30 yaşlarında görülmektedir (6). Akut apandisit olgularının %40'ı 10-29 yaş arası hastalardır. Buradan yola çıkarak apandisit gençlerin hastalığıdır denilebilir. Erkeklerde kadınlara göre hafif daha sık görülür.(E/K: 1.3-1.4/1) (14).

Yapılan apendektomilerin sonucunda kadınlarda %22,2, erkeklerde %9,3 oranında apandiks normal saptanmıştır. Negatif apendektomi en sık reproduktif dönemdeki kadınlarda saptanmakta ve bazı serilerde %30'lara ulaşmaktadır. Apendiks perforasyonu oranlarında da durum aynıdır. Tüm apandisitlerde perforasyon oranları %20-30 olarak değişmektedir. (15) Bebeklerde ve yaşlılarda ise komplikasyon oranları daha da yüksektir. Özellikle yaşlı hastalarda perforasyon oranları bazı serilerde %40-70 arasında bildirilmiştir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve tanısal laparoskopinin kullanımının yaygın olmasına rağmen negatif apendektomi ve komplikasyon oranlarında gerileme gözlenmemiştir (6).

2.1.4. Etyopatogenez

Akut apandisit etiopatogenezinde pek çok faktör vardır. Yaş, coğrafi bölge, yaşam standartları ve beslenme alışkanlıkları bunlardan bazılarıdır. Yaşa bağlı sıklıkla yetişkinlerde fekalit, çocuklarda ise lenfoid hiperplazi rol almıştır (16). Bölgesel olarak paraziter enfestasyonların lümen tıkanıklığına yol açarak hastalığa neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunlar hariç, daha az sıklıkta görülen sebepleri; sebze ve meyve çekirdekleri, lümenin baryum ile tıkanması, amebiazis, *Ascaris lumbricoides* ve *Enterobius vermicularis* enfestasyonları, apandiksin primer karsinoid tümörleri ve adenokarsinomu, apandiks endometriozisi, kaposi sarkomu, lenfoma, metastatik kolon ve akciğer tümörleri, inflamatuvar barsak hastalıkları sayılır (6).

Apendiks lümeni proksimalinde meydana gelen tıkanıklık apandiksi kapalı bir boşluk haline getirir ve apandiks mukozasındaki normal sekresyon sebebiyle bu

kapalı boşluk içinde hızlıca sıvı birikmesi sonucu distansiyon oluşur. Apendiksin lümen kapasitesi yaklaşık 1 ml dir, 0.5 ml kadar çok az seviyedeki sekresyon dahi apendiksin lümen içi basıncını 60 cm-su düzeyine kolayca çıkarabilir. İnsan apendiksinin bu özelliği nedeniyle apendikte önce gangren oluşur sonrasında perforasyon gelişir. Bu sırada lümen içi basıncın artmasıyla meydana gelen gerginlik götürücü ağrı liflerindeki sinir uçlarını uyarır ve lokalizasyonu güç, künt ve diffüz bir ağrı meydana gelmesine neden olur. Bu ağrı umblikus etrafında yada alt epigastrik bölgededir. Lümen içi oldukça hızla oluşan bu distansiyon aynı zamanda apendiks duvarındaki peristaltik hareketleri uyarıp bir miktar kramp şeklinde sancılar da visseral ağrı üzerine eklenir. Lümen içindeki basınç arttıkça duvardaki venöz basınç artar. Sonuç olarak arterin akımı devam ettiği halde kapiller ve venüller,duvardaki basınç sebebiyle kapanır ve burdaki dolaşım durur. Sonuçta vasküler konjesyon ve ödem meydana gelir. Apendiksteki distansiyonun böyle yükselmesi sonucu refleks olarak bulantı ve kusma meydana gelir ve öte taraftan diffüz karakterde olan visseral ağrı daha da şiddetlenir. Kısa sürede enflamasyona seroza ve o alandaki parietal periton da katılır sonuçta karın ağrısı sağ alt kadrana doğru kayar. Gastrointestinal sistemdeki tüm mukoza, apendiks dahil kan dolaşımında olan bozukluğa çok duyarlıdır. Bu sebeble enflamatuvar olayın ilk zamanlarında mukozadaki bütünlük bozulup lümen içindeki bakterilerin daha derin katmanlara geçişi kolaylaşır. Enflamatuvar olay ilerleyip apandiksteki distansiyon basıncı arteriyoler basınca yaklaştıkça kan dolaşımı açısından organ duvarındaki en zayıf alan enflamasyondan en çok etkilenir.

Sonuç olarak antimezenterik tarafta elips şeklinde doku ölümleri meydana gelir. Bakteri işgali ve distansiyonla beraber kan dolaşımı bozulan organda doku ölümleri sonucu perforasyon meydana gelir ve bu da genelde antimezenterik taraftaki doku ölümü gerçekleşen taraflardan meydana gelir (17).

2.1.5. Bakteriyoloji

Kolon mukozasındaki aerop ve anaerop bakteriler apendiksin florasını oluşturan mikroorganizmalardır. Apendisitte en sık ortaya çıkan bakteriler; Escherichia coli ve Bacteroides fragilisdir. Perfore olmayan apandisitte antibiyotiğin

kullanımı en çok 24-48 saattir. Ancak perfore - apandisitlere 7-10 gün antibiyotik verilebilmektedir. Günümüzde antibiyotik tedavisi, apendektomiye alternatif tedavi gösterilmiştir. Özellikle perfore olmamış hastalarda kullanımı maliyeti azaltmakta ve güvenle kullanılmaktadır. Herşeye rağmen önerilen apandisit tedavisi apendektomidir (18).

Tablo 1. Akut Apendisitte sık rastlanan bakteriler (18)

Akut Apendisitte sık rastlanan bakteriler
<i>Aerop ve Fakültatif</i>
Escherichia coli
Viridans streptococci
Pseudomonas aeruginosa
Viridans streptococci
Enterococcus türleri
Grup D streptococci
<i>Anaerop</i>
Bacteroides fragilis
Diğer Bacteroides türleri
Lactobacillus türleri
Peptostreptococcus micros

2.1.6. Belirti ve Bulgular

Akut apandisit tanısında anamnez ve fizik muayenenin yeri tartışılmazdır. Klinik ve fizik muayene bulgularıyla hastaların çoğuna tanı konulabilir. Bazı çalışmalarda fizik muayene ve klinik bulgulara bağlı tanı konularak yapılan apendektomilerin tanısal doğruluğunun labaratuvar ve görüntüleme yöntemlerine dayanılarak yapılan apendektomilerin tanısal doğruluk oranlarına eşit olduğu saptanmıştır. Semptomların ortaya çıkışlarındaki sıralama ayırıcı tanıda büyük öneme sahiptir. Akut apandisitli hastaların % 95'inde ilk semptom iştahsızlıktır ve bunu önce karın ağrısı ve ardından görülecekse kusma takip edecektir. Eğer kusma ağrının başlangıcından önce ortaya çıkmışsa , akut apandisit tanısını sorgulamak gerekir (19).

Kusma ağrıdan önce başlamışsa tanı sorgulanmalıdır. Hastaların üçte birinde

apendiks yerleşimi, yaş, etiyojideki farklılıklar, gebelik gibi sebeplerle hastalık atipik seyreder. Akut apandisitinin klasik semptomları lümen içi basıncın artmasıyla başlar. Lümen obstrüksiyonu sonucu gerilme reseptörleri visseral sinir liflerini uyarır. Torakal 8' inci ve 10 ' uncu ganglionlara iletilen uyarılarla ağrı periumblikal veya epigastrik bölgelerde hissedilir. Ağrı süreğen şekilde ortaya çıkabileceği gibi aralıklı kramp tarzında da olabilir. Kolik tarzda intestinal ağrı bazı hastalarda daha ön planda olduğu için klasik ağrıyı örtebilir. Ağrının migrasyonu (sağ alt kadrana göçü) hastalarda farklılık göstermekle birlikte, 4-6 saatte tamamlanır. Paryetal peritonun etkilenmesi ile visseral tip künt ağrı, parietal tipteki keskin lokalize ağrıya dönüşür. Gebelikte üçüncü trimesterde uterus tarafından yukarı itilen apendiks nedeniyle ağrı sağ üst kadranda olabilir. Yaşlı ve çocuklarda da ağrı çok daha atipik seyreder. Bu nedenle semptomlar tanıya yardımcı olmayabilir. İştahsızlık neredeyse hastaların tamamında bulunur, sensitivitesi %68, spesifitesi %36 bulunmuştur (19). Kusma ise hastaların yaklaşık %7 ' inde görülür. Nöral uyarı ve ileus nedeniyle ortaya çıkar. Hastalar genellikle bir veya iki kez kusar. Perforasyona bağlı yaygın peritonit gelişmişse, kusma daha fazladır ve öne çıkan semptom olabilir. Bulantı ve kusma klasik olarak ağrıdan hemen sonra başlar.

Tablo 2. Belirti ve bulguların sensitivite spesifiteleri (20).

Belirti / Bulgu	Sensitivite %	Spesifite %
Sağ alt kadranda ağrısı	81	53
Rijidite	27	83
Ağrının sağa göçü	64	82
Ağrı öncesi kusma	100	64
Psoas belirtisi	16	95
Ateş	67	79
Rebound	63	69
Defans	74	57
Daha önce aynı şikayetin olması	81	41
Rektal hassasiyet	41	77
İştahsızlık	68	36
Bulantı	58	37
Kusma	51	45

Apendisitli hastalarda kabızlık ve ishal görülebilir. İshal genellikle distal ileumun irritasyonuna bağlı olarak gelişir. Hastaların %20'sinde başvuru sebebinin ishal olduğu unutulmamalıdır. Çocuklarda ishal daha sık görülür. Bununla birlikte akut gastroenteritlerde artan barsak seslerinin ayırıcı tanıda değeri azdır. Aksiller ateşin 39 ° C ve üzerinde olması, lökosit sayısının $18 \cdot 10^3 \mu\text{L}$ 'den fazla saptanması perforasyon gelişmiş olabileceğini gösterir (21).

Perforasyon omentum tarafından sınırlandırılmış ise lokalize rebound hassasiyeti ve rijidite saptanabilir. Ancak perforasyon sınırlandırılmamışsa yaygın peritonit bulguları ortaya çıkar. Klinik ve fizik muayene bulgularının akut apandisitte görülme sıklığını Old ve ark. bir çalışmada değerlendirmiş (Tablo 3), en sık karın ağrısı ve ikinci sıklıkta iştahsızlık olarak gösterilmiştir (22).

Tablo 3. Belirti ve bulguların sıklığı (22)

Belirti ve Bulgular	Sıklık (%)
Karın ağrısı	99-100
Sağ alt kadranda ağrısı/hassasiyeti	96
Bulantı	62-90
Düşük dereceli ateş	67-69
Kusma	32-75
Ağrının sağ alt kadrana göçü	50
Rebound tenderness	26
Sağ alt kadranda defans	21

Akut apandisit tanısında fizik muayene bulguları, hastanın demografik özelliklerine, başvuru süresine, apendiksin anatomik yerleşimine, başvuru anında perforasyon olup olmadığına ve eşlik eden diğer hastalıklara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Hastaların bazıları tamamen sağlıklı görünürken, bazıları da ilerlemiş peritonit ve sepsise bağlı olarak çok daha düşük görünümde olabilir. Fizik muayene bulguları ile tanısal doğruluk oranlarının %70-87 arasında olduğu bildirilmektedir.

Fizik muayenede inspeksiyonun katkısı sınırlıdır. Oskültasyonda barsak seslerinde artış ya da azalma tespit edilebilir. Barsak seslerinde azalma perforasyon geliştiğine işaret olabilir. Perküsyon, perforasyona sekonder gelişen peritonit ya da ektopik gebelik gibi batın içi kanama ile seyreden hastalıkların ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Palpasyonla sıklıkla sağ alt kadranda ağrı hassasiyeti, musküler defans ve “rebound tenderness” saptanır. McBurney hassasiyetinin yanı sıra ciltte hiperestezi saptanabilir ki bu durum erken bulgulardan birisi olarak kabul edilir. Kutanöz hiperestezi torakal 10-12 ile spinal sinirlerin ortak innerve ettiği alanlarda görülür. Stile ucunun cilde teması veya cildin iki parmakla yavaşça çekilmesi sonucu şiddetli ağrı hissedilmesi ile karakterizedir. Fizik muayenenin olmazsa olmaz tamamlayıcısı rektal muayenede pelvisin sağında hassasiyet saptanması nadir görülür ancak pelvik apandisit tanısında önemli bir bulgudur (23).

Destekleyici muayene yöntemleri olan Rovsing, Dunphy, obdurator, psoas, bulguları da seyrek görülmekle beraber komplikasyon gelişip gelişmediği konusunda bilgi verebilir.

Akut apandisit muayene bulguları ve yöntemleri;

Mc Burney Noktasında Hassasiyet: Sağ spina iliaca anterior superior ve göbeği birleştiren çizginin 1/3 orta ve 1/3 lateralinin keşiştiği alanda (Mc Burney noktası) palpasyon ile hassasiyet meydana gelmesidir (17).

Rebound: Sağ alt kadranda palpasyonla baskı uygulanıp aniden baskının ortadan kalkması ile ağrı hissedilmesidir. Özellikle erkek hastalarda tek başına tanı koydurucu olabilmektedir. Kardinal bir bulgudur (17).

Musküler Defans: Palpasyon sırasında karın kaslarının palpasyona karşı direnç göstermesidir. Paryetal peritondaki enflamasyonun şiddetli olduğunu göstermektedir (17).

Rowsing Belirtisi: Sol alt kadrana uygulanan derin palpasyonla sol kalın barsaktaki gazın sağ tarafa doğru yer değişmesiyle, sağ alt tarafta ağrının artması

olayıdır (17).

Duphy Belirtisi: Sağ alt kadranda öksürmeyle ağrının artması olayıdır (17).

Psoas Testi: Sağdaki kalça eklemi ekstansiyona getirildiğinde ağrının artması olayıdır. İnflame apandiks retroçekaldeyse, psoas kasının irritasyonu ile meydana gelir (17).

Obturator Testi: Kalça eklemi internal rotasyona getirildiğinde ağrının artmasıdır. Pelvik apandiks inflamasyonunda, obturator kasının irritasyonu ile meydana gelir (17).

Topuk Testi (Hill Drop Sign): Ayak başparmakları üzerine yükselip ani olarak topuklar üstüne hastanın kendini bırakmasıyla sağ alt tarafta şiddetli ağrı hissedilmesidir (6).

Rektal Muayene: Rektal tuşeyle sağ pelvik peritonda hassasiyet saptanmasıdır. Pelvik apandiks inflamasyonunda önem arzeder (17).

Abdominal Kitle: Hastalık başladıktan sonra sağ alt kadranda kitlenin ele gelmesidir. Böyle bir durumda öncelikle plastronun akla gelmesi gerekir (17).

2.1.7. Laboratuvar

Apandisitini kesin tanısını koyabilecek özgün bir test yoktur (24). Hastaların çoğunda hemogram, CRP ve tam idrar tahlili dışında başka bir teste ihtiyaç duyulmaz. Ancak ayırıcı tanı açısından AST, ALT, üre, kreatinin, sedimentasyon, β HCG bakılabilir. AST, ALT yüksekliği plefilebit gelişen olgularda anlamlıdır. Perfore apandisitlerde ise bilirubin düzeylerinin tanıyı desteklediğini gösteren çalışmalar vardır (6). Özellikle CRP, lökosit sayıları, nötrofil yüzdesi tanıda önemlidir ve skorlama sistemlerinde parametre olarak kullanılmaktadır. Bu testler akut apandisit tanısında kullanılabileceği gibi komplikasyon gelişip gelişmediği hakkında da bilgi verebilir (25).

Lökosit sınırları çoğu merkezde 6.-10. 10^3 μ L arasında normal olarak kabul edilmekle birlikte menstürasyon, gebelik gibi durumların varlığına göre bu sınırlar değişebilir. Gebelerde fizyolojik lökositoz gözlenebilir ve üst limiti 16. 10^3 μ L olarak kabul edilmiştir. Akut apandisit tanısında cinsiyet de lökosit sayılarını etkiler. Bir çalışmada sağ alt kadran ağrısıyla başvuran kadınlarda lökositoz yoksa akut apandisit olma ihtimalinin çok düşük olduğu belirtilmiş ancak aynı durumun erkeklerde geçerli olmadığı gösterilmiştir. Akut apandisit hastalarında perforasyon gelişmediği müddetçe 10-18. 10^3 μ L arasında lökositoz saptanır. Lökosit formülünde sola kayma görülebilir. Bu durum hastaların yaklaşık %80- 90'ında tespit edilebilir. Lökositoz olmadan da formülde sola kayma tanıyı destekleyecek niteliktedir. Komplikasyon gelişmemiş apandisitlerde 18. 10^3 μ L üzerinde lökosit değerleri beklenmez. Ancak perforasyon ve abse gelişirse 18. 10^3 μ L den çok daha yüksek lökosit sayıları görülebilir. Lökosit subgruplarında kendi aralarında oranları tanısal değer taşımaktadır. Özellikle nötrofil/lenfosit oranının tanısal değerini yüksek olarak belirten çalışmalar mevcuttur. İdrar analizi üriner enfeksiyonu dışlamak için gerekli olabilir. İdrarda birkaç lökosit ve eritrosit saptanması, infekte apendiksın genellikle mesane veya üretere yaptığı irritasyon sonucu görülür. İdrar yolu enfeksiyonu bulgularının saptanması tanıyı dışlatmaz. Özellikle akut apandisitli çocuklarda %7-25 'inde piyüri saptanabilmektedir. Karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanı olan CRP ilk defa tanımlandığında streptokok kapsülüne karşı geliştiği düşünüldüğü için bu adı almıştır. Birçok nedenle kandaki düzeyleri yükselebilir. Yaş, doku travması, enfeksiyon, kronik inflamasyon, malignite, otoimmün hastalıklar başta olmak üzere pek çok sebebe bağlı olarak yükselebilir. Duyarlı ancak non-spesifik bir belirteçtir. İnflamasyonun başlangıcından itibaren 6-8 saat içinde yükselmeye başlar. Bu nedenle hasta ilk görüldüğünde diğer tetkiklerle birlikte istenmelidir. Bir kaç saat sonra ilk değerden daha yüksek olduğu görülür. Kontrol amaçlı alınan kan örneğinde azalan lökosit sayısı ile beraber CRP düzeyinde de düşme saptanırsa apandisit tanısından uzaklaşılır, yükselen değerler ise tanıyı destekler. CRP değerinde yükselme olmaması tanıyı dışlatmaz (6) .

Tüm bunlarla beraber akut apandisit tanısında daha özgün laboratuvar testlerinin araştırılması devam etmektedir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda

serumda artış gösteren prokalsitonin ile ilgili çalışmalarda sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yine enflamasyon yanıtlarında düzeyi yükselen neopterin ile ilgili çalışmalarda da sonuçlar anlamlı bulunmuştur (26).

Barsak duvarı gerilimiyle birlikte salınımı artan serotoninin metaboliti, 5 hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) idrarda bakılması akut apandisit tanısında önerilen bir diğer testtir (27).

Son dönemlerde üzerinde çalışılan bir başka parametre de trombosit ortalama hacmidir (MPV). Ancak tanı değeri kısıtlı olarak bulunmuştur (28).

2.1.8. Görüntüleme

Hastaların birçoğuna klinik, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile tanı konulabilmesine karşın şüpheli olgular ile atipik prezentasyon gösteren hastalarda görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir (29).

2.1.8.1. Direk Grafi

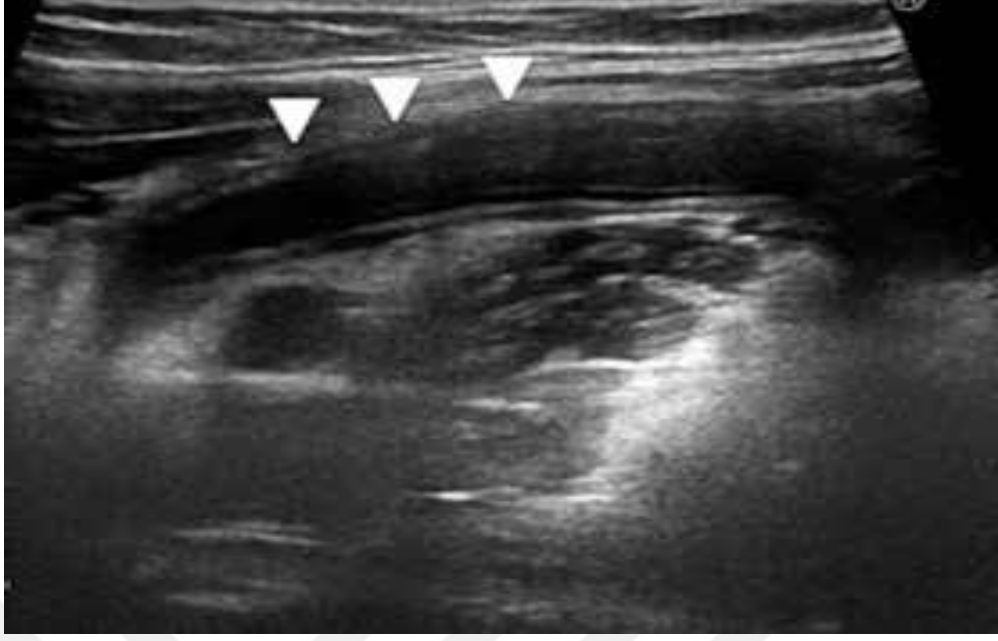
Akut batın şüphesi olan insanlarda ilk tercih edilen görüntüleme ‘Ayakta Direk Batın Grafisi’ dir. Akut apandisit tanısında yararı çok kısıtlı yere sahipken ayırıcı tanıda önemli yere sahiptir (18).

Direkt radyografiler tanı için sıklıkla yeterli değildir, fakat serbest peritoneal havayı yada apendikoliti gösterebilirler (30). Direk grafide, fekalitin görülmesi çok nadir görülen bir bulgu olmasına rağmen fekalitin saptanması apandisit tanısını koydurur. ‘Posteroanterior Akciğer Grafisi’ alt zon pnömonisini dışlamada gerekli görüntülemedir.

Pnömoperiton; Batın içerisinde serbest hava bulunması, apandisitle başvuran hastalarda % 1-2 oranında görülür.

2.1.8.2. Ultrasonografi

Akut apandisit şüphesi olan hastaların çoğunda ilk başvuruyla görüntülenmez. Ucuz, çabuk uygulanabilen, kontrast içermeyen ve hamile kadınlarda kullanılabilen bir görüntüleme yöntemidir (18). Ultrasonografi radyasyon içermediğinden çocuk ve genç insanlarda tercih edilen yöntemdir. Ayrıca tecrübeli kişilerde apandisit göstermek için değerli bir görüntüleme yöntemidir. Fakat normal apendiks görüntülenmesi daha zor ve Ultrasonografiyle apandisit tanısı dışlanamayabilir (30). Ultrasonla apendiks; kör uçla sonlanan, aperistaltik ve komprese edilemeyen bir yapı olarak görünür. Yüksek basınçla beraber apendiks anteroposterior çapı ölçülür. Şayet apendiks çapı 6 mm. ve üzeriyse apandisit uyumlu bulunur. Apandikolit, apendiks içinde fekalit bulunması, apendiks duvarında kalınlaşma, çekumun ve apendiks etrafında sıvı bulunması tanıyı doğrulayan özelliklerdir. Özellikle fekalitin görülmesi tanıyı büyük olasılıkla doğrulamaktadır. Ultrasonografiyle apandisit tanısından uzaklaşıyorsa batına yönelik detaylı inceleme yapmak gerekir. Özellikle kadınlarda, pelvik organları jinekolojik patolojileri ekarte etmek için ayrıntılı incelemek gerekir. Akut apandisitteki ultrasonografinin özgüllüğü %78-84 tanı duyarlılığı %81- 88, dir. Ultrasonografi, obez, dilate fallop tüpü ve periapandisit olan hastalarda yalancı pozitif olabilmektedir. Retroçekal, gaz distansiyonu bulunan hastalarda ise yalancı negatif olabilmektedir. Aşamalı uygulanan basınçlı ultrasonografi ile, apandisite bağlı negatif laparotomi oranları %13'lere kadar gerilemiştir. Akut apandisit tanısını koymada Ultrasonografi ancak yardımcı olabilir. USG, fizik muayene ve öykünün önüne geçmemelidir (31).



Şekil 5. Akut apandisit. Akut apandisite bağlı komprese olmayan tübüler yapı ve çevre dokulardaki ekojenite artışının USG görüntüsü (30).

2.1.8.3 Bilgisayarlı Tomografi

Günümüzde, akut apandisit tanısında çok sık kullanılır. Özellikle tanıda zorluk çıkan hastalarda kullanılır. BT’de, enflame apendiks, dilate (5 mm den büyük) ve duvarı kalın görülür. Etraf yağlı alanlarda kirlenme, mezoapendikte kalınlaşma diğer bulgulardır. Fekalit saptanabilir ancak akut apandisit için tanısal değildir. BT apandisit tanısını ortaya koymada en yüksek duyarlılık (%93-95) ve özgüllük (%98-100) olan görüntüleme yöntemidir (32).

BT, apandisit perforasyonu oranında, mortalite ve morbiditede ayrıca hastanede kalış süresinde azalmaya sebep olmaktadır. Radyolojik bakı yine de yalnızca akut apandisit tanısında şüphelenilen insanlara yapılmalıdır. Cerrahi müdahalede gecikme yada cerrahi müdahalenin yerine geçmesine sebep olmamalıdır (18).



Şekil 6. Kontrast tutan dilate apendiks ile çevre mezenterdeki dansite artışının Aksiyal kontrastlı BT görüntüsü (okbaşı) (30).

2.1.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

AA. hastalarında tanı amaçlı kullanılan bir başka görüntüleme yöntemide manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Son yirmi yılda AA tanısında kullanımı artmıştır (33). MRG'nin her yerde kolay ulaşılabilir olmayışı,

maliyetinin fazla olması, görüntüleme süresinin uzun olması, hasta uygunluğunun aranması kullanımını sınırlamaktadır. MRG teknolojisindeki hızlı gelişim MRG'nin akut batın tanısındaki duyarlılığını artırmıştır. USG'nin gebeliğin dönemine göre değişen sonuçları nedeni ile gebelerde MRG AA için tercih edilebilir bir yöntemdir (34) . MRG'nin gebelerde AA tanısında duyarlılığı %100, özgüllüğü % 90 civarındadır (35).

2.1.8.5. Diğer Radyolojik Tetkikler

Sintigrafi de AA tanısında kullanılmış bir diğer görüntüleme yöntemidir. (99m) c işaretli beyaz küre sintigrafisi AA'da dahil bir çok karın içi enfeksiyon tanısında kullanılabilir (36).

Baryumlu barsak grafileri de AA'da tanı amaçlı denenmiş fakat kullanılan

baryum AA"ya neden olabildiği için tercih edilmemiştir (37).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Akut apandisitinin ayırıcı tanısı aslında akut batın ayırıcı tanısıdır. Periton içindeki akut iltihabi olaylar birbirlerine benzer klinik olaylara sebep olmaktadır. En sık saptanan, ameliyat öncesi hatalı tanılar; akut pelvik inflamatuvar hastalık, akut mezenterik lenfadenit, akut gastroenterit, graaf folikül rüptürü veya over kist torsyonu ve hiç hastalık bulunmamasıdır. Akut apandisitte ayırıcı tanı, 3 önemli özelliğe bakılarak yapılır bunlar; hastalığın evresi (basit, perforate apandisit), enflame apendiksın anatomik yeri, hastanın yaş ve cinsiyetidir (18).

Akut Mezenterik Lenfadenit: Bu hastalık çoğunlukla çocuklarda olan akut apandisit ile karışır. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ya yeni iyileşmiştir ya da devam ediyordur. Ağrı beklenilenden daha az ya da daha yaygındır. Hastada genel lenfadenopati saptanabilir. Doğru tanı koymak için laboratuvar bulguları çok az yardımcı ise de lenfositöz mezenterik lenfadenitin lehine bir bulgudur. Hastanın birkaç gün gözlem altında bulunması kendi kendine iyileşen mezenterik lenfadenitin gerilemesi için yeterliyse acil ameliyat tanıda şüphe varsa daha güvenlidir (18).

Akut Gastroenterit: Çocuklarda çok sık görülür ve akut apandisitten rahatlıkla ayırt edilir. Viral gastroenterit pek çok sebeple ortaya çıkan akut ve kendi kendine iyileşen bir enfeksiyondur. Bulantı, kusma ve bol sulu ishal bulunmaktadır. Kramp tarzı karın ağrıları ishal ataklarının öncesinde artmış peristaltizme bağlı olarak vardır. Kramplar arası dönemde batın rahat ve ağrıyı lokalize edici bir bulgu da yoktur. Laboratuvar bulguları normaldir. Salmonella gastroenteriti kontamine gıdalarla meydana gelir. Batın bulguları genellikle viral gastroenterite benzer fakat karın ağrısı bazı hastalarda daha şiddetli ve lokalizedir ve bazen de rebound gözlenir. Lökosit sayısı genellikle normal olup titreme ve ateş sık görülür. Hastayla aynı gıdayı yiyen diğer insanlarda da benzer ataklar görülmesi Salmonella gastroenteriti tanısını güçlendirir (38).

Erkek Ürogenital sistem hastalıkları: Akut apandisit ayırıcı tanısında

erkeklerde testis torsiyonu ve akut epididimit sayılır (18).

Meckel Divertikülüti: Klinik tablo akut apandisite çok benzer. Meckel divertikülüti de aynı komplikasyonlara sebep olabileceğinden aynı şekilde tedavi edilir ve tedavi de acil cerrahi müdahaledir. Gastrointestinal kanama hikayesini sormak, ayırıcı tanıda önemlidir. Divertikülektomi normal Mc Burney insizyonundan yapılabilir de gerekirse insizyon uzatılıp ameliyat bitirilir. Eğer divertikülit tabanı geniş ise ve çıkarıldığında ileum lümeni zor tamir edilecek ise, divertikül ile birlikte segmental ileum rezeksiyon + uç uca anastomoz yapılır (18).

İnvaginasyon: Tedavisinin farklı olmasından dolayı, invaginasyon ve akut apandisit ayrımı yapmak önemlidir. Hasta yaşı çok önemlidir; İdiyopatik invaginasyonların tamamı yakını 2 yaş altında gözlenirken apandisit 2 yaş altında çok nadir gözlenir. Sağ alt kadranda sosis şeklinde bir kitle ele gelebilir. İnvaginasyon tedavisinde hastada peritonit bulguları gelişmemişse, baryumlu lavman ile redüksiyon yapılır, ancak akut apandisit tedavisinde baryumlu lavman yapılmamaktadır (18).

Crohn Enteriti: Hastanın ishal olması ve hastada iştahsızlık ve bulantı, kusma bulunması akut apandisit tanısına uygun olmayışı enteriti akla getirir, fakat akut apandisit tanısını dışlamak için laparotomi yapmak gerekir (18).

Peptik Ülser Perforasyonu: Gastroduodenal içeriğin yer çekimi etkisiyle sağ parakolik ve çekuma doğru toplanması durumunda Peptik ülser perforasyon hastalarında akut apandisite benzer bulgular oluşur ve perforasyonun kendi kendine sınırlanması halindedey üst batın muayene bulguları azalır (18).

Epiploik Apandisit: Muhtemelen epiploik apandikslerin torsiyonu sonucu meydana gelen enfarktüslerinin bir sonucudur. Bu hastalarda ağrı yer değiştirmez ve semptomların tanısaly sıralaması olmaz. Hastalarda, iştah genelde etkilenmez ve bulantı, kusma nadir görülür. Lezyon üzerinde hassasiyete sık rastlanır. Bazen rebound oluşabilir (18).

İdrar Yolu Enfeksiyonu: Özellikle sağ taraf akut pyelonefritler, retroileal

akut apandisite benzeyebilir. Sağ kostavertebral aç ı hassasiyeti, üşüme, titreme, idrarda bakteri olması ayırıcı tanıyı sağlar (18).

Üreter Taşı: Üreterdeki taş apendikse yakın bir yerde yerleşmişse, retroçekal apandisite benzer. Ağrı skrotum, penis veya vulvaya yayılabilir; lökositöz ve ateş olmaksızın hematüri görülmesi ilk akla taşı getirir. Genelde tanı pyelografiyle doğrulanır (18).

Primer Peritonit: Primer peritonit akut apandisiti nadiren taklit eder fakat bazen perforasyonla apandisite sekonder gelişen diffuz peritonite çok benzer. Tanısı periton sıvısı aspirasyonu ile konulur. Gram boyama yaymada, yalnızca kok tipi bakteriler izlenmişse peritonit primer kabul edilir ve tedavisi medikaldir ancak gram yaymada tespit edilen flora karışık ise sekonder peritoniti düşündürür (18).

Yersinia Enfeksiyonu: Yersinia enfeksiyonu mezenterik lenfadenit, ileit, kolit, akut apandisit gibi birçok klinik sendroma sebep olabilir. Bu enfeksiyonlar genellikle hafiftir ve kendi kendine iyileşir. Yersinia enfeksiyonu klinik olarak akut apandisite benzediği için tanıda şüphe olursa geciktirilmeden ameliyat edilmelidir (18).

Jinekolojik Hastalıklar: Akut apandisit tanısında en fazla hata genç erişkin kadın hastalarda ortaya çıkar. Genç kadınlara yapılan apendektomilerde, %32-45 oranında apendiks normaldir (39). Kadınlardaki iç genital hastalıklar yanlışlıkla apandisit tanısı alabilir; bunlar graaf folikül rüptürü, over kisti veya tümör torsyonu, pelvik enflamatuvar hastalık, endometriyozis ve ektopik gebelik rüptürüdür. Laparaskopi bu hastalıkların tanısında çok önemli bir yere sahiptir.

Pelvik enflamatuvar hastalık: Enfeksiyon genelde iki taraflı olur fakat sağ tuba da olduğunda akut apandisit ile karışır. Akut apandisitli hastaların tamamına yakınında bulantı ve kusma gözlenirken, pelvik enflamatuvar hastalıklı insanların yarısına yakınında gözlenir. Pelvik enflamatuvar hastalıkta rektal tuşede serviks hareket ettirilmesi ağrılıdır, ağrı ve hassasiyet daha aşağı düzeydedir. Pürülan vajinal akıntı yaymasında hücre içinde diplokoklar görülür. Ayırıcı özellikler ve

görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde, genç kadınlarda negatif apandektomi oranı laparotomide %16'lara kadar gerilemiştir (40).

Graaf folikül rüptürü: Ovulasyon sırasında folikül sıvısı ve bir miktar kanın batın içerisine dökülmesiyle hafif bir alt karın ağrısı kısa süreliğine meydana gelebilir. Dökülen fazlaysa ve sağ overden gelirse aynen apandisit tablosu gösterebilir. Ağrı ve lökositoz minimaldir veya hiç yoktur. Ağrı ve hassasiyet yaygındır (18).

Ektopik gebelik rüptürü: Gebelerde implantasyon, overlere, fallop tüplerine ve peritona olabilir. Sağ over tüp veya over gebelik rüptürü akut apandisiti taklit eder. Hastalardan genellikle anormal menstrüel anamnez alınır. Hastalar hamile olduklarını bile bilmezler. İlk semptom pelvik ağrı veya sağ alt kadran ağrısı olabilir. Artmış β -hcg seviyesi ve fizik muayenede pelvik kitle tipiktir. Lökositoz ve hematokritte düşüş görülebilir. Bu hastalıktada tedavi acil cerrahidir (18).

Over kisti: Over seröz kistleri yaygındır ve genellikle semptom vermezler. Sağ overdeki kist patladığında veya torsiyone olduğunda, apandisitle benzer klinik tablo meydana gelir. Ateş yüksekliği, sağ alt tarafta hassasiyet, lökositoz ve rebound görülebilir. Transvajinal ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi tanıda yardımcı olur. Torsiyonun tedavisinde acil cerrahi gerekir. Fakat kist patlamış ise en iyi tedavi konservatiftir (18).

Diğer Hastalıklar: Akut apandisit ayırıcı tanısında; mezenterik vasküler tıkanıklık, intestinal kapalı loop obstrüksiyonu, bağırsakların yabancı cisim ile perforasyonu, akut pankreatit, akut kolesistit, karın duvarı hematomu ve birçok klinik olay akla gelmelidir (18).

2.1.10.1. Cerrahi Tedavi

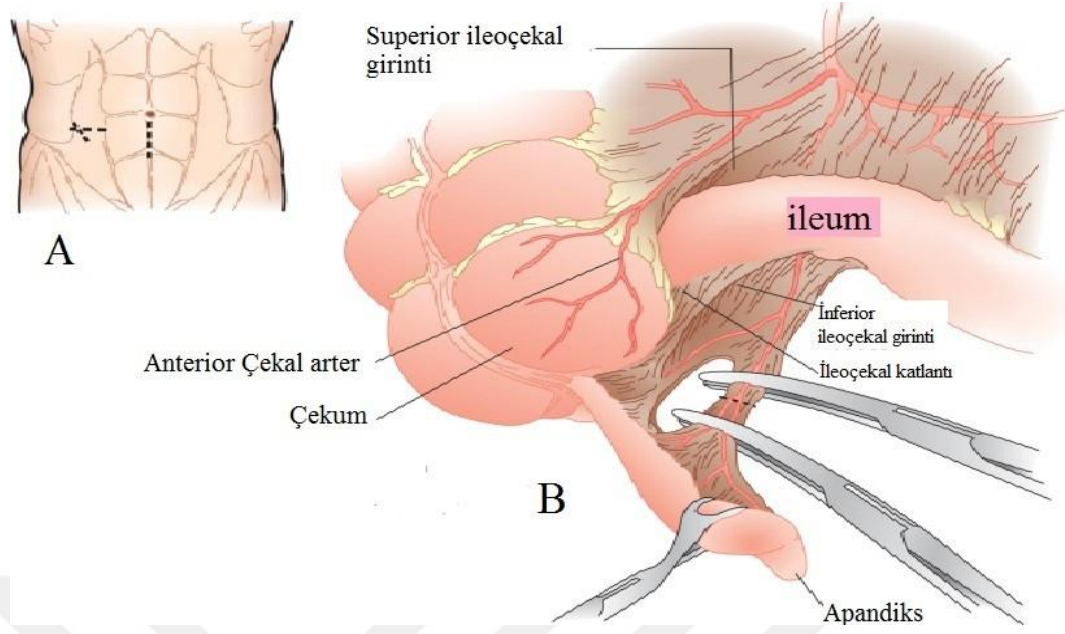
Akut apandisitinin tedavisi cerrahidir. Her ne kadar son yıllarda antibiyoterapi gündemde olsa bile en sık yapılan tedavi yöntemi apandektomidir. Üç farklı cerrahi yöntemi vardır; tek insizyon laparoskopik apandektomi, konvansiyonel laparoskopik

apendektomi ve açık apendektomidir. Plastron apandisitte, 6-10 hafta konservatif sonrası elektif apendektomi yapılır ve buda '*interval apendektomi*' diye adlandırılır (18).

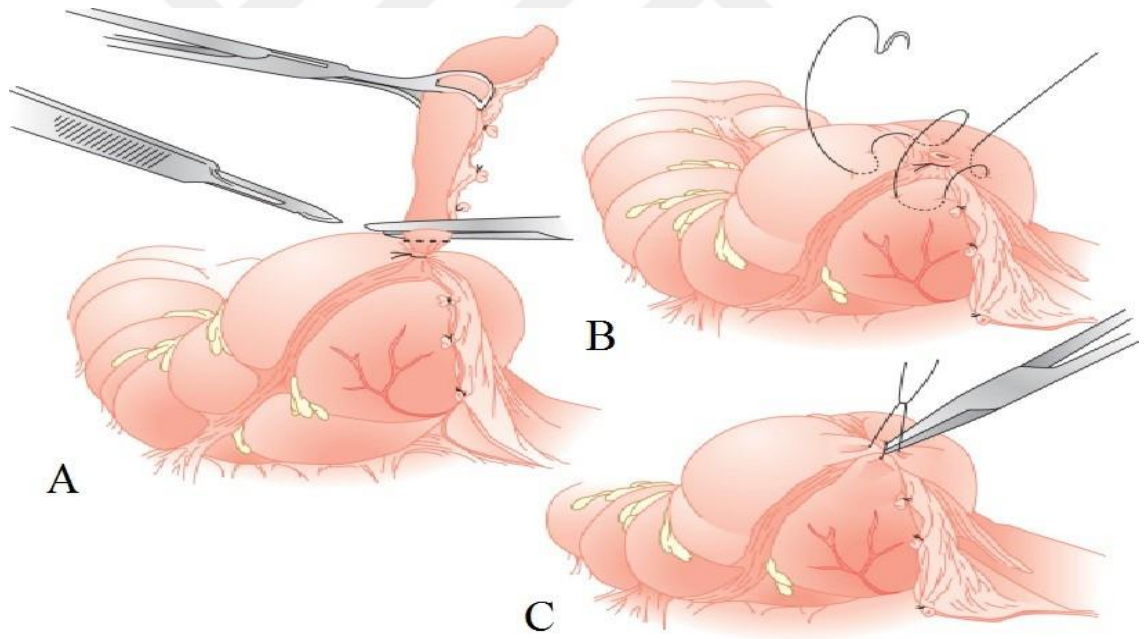
2.1.10.2 Açık Apendektomi

Akut apandisitinin cerrahisinde en sık uygulanan teknik yöntemdir. Birçok cerrah Mc Burney (Oblik) veya Rocky-Davis (Transvers) insizyonlarını kullanır. Fakat tanıda şüphe varsa orta hat insizyonu ile ameliyat yapmak, batın içi eksplorasyon için daha uygundur. Özellikle yaşlı hastalarda divertikülit veya malignite için orta hat insizyonu daha faydalıdır.

Apendiksi bulmada birçok teknik vardır. İnsizyon ile, cilt, cilt altı ve kas tabakaları geçilerek, batına girilir, öncelikle çekum bulunur. Perforasyon veya reaksiyoner sıvı varsa aspirasyon yapılır. Daha sonra tenyaların birleştikleri yerde apandiks bulunur. Apandiks ucundan tutularak dışarı çıkarılır. Bunu yapmak için bazen çekumu mobilize etmek gerekir. Sonrasında apandiks mezosundan ayrılır. Bu sırada apendiküler arteri bağlarken dikkatli olunmalı. Apandiks güdüğü iki defa bağlandıktan sonra kesilerek apendektomi yapılır. Apandiks mukozası iyot ve alkol uygulanıp oblitere edilir. Apandiks güdüğü cerrahın isteğine göre çekuma purse-string veya Z-dikiş ile gömülür. Batın serum fizyolojikle yıkanıp katlar anatomik olarak kapatılır. Perforasyon veya apse geçişen hastalarda batın içine dren yerleştirilir.



Şekil 7. Açık Apendektomi-I; A) Apendektomide insizyon şekilleri. B) Apendiksın arteri mezenterin içinde bağlanırken (41).

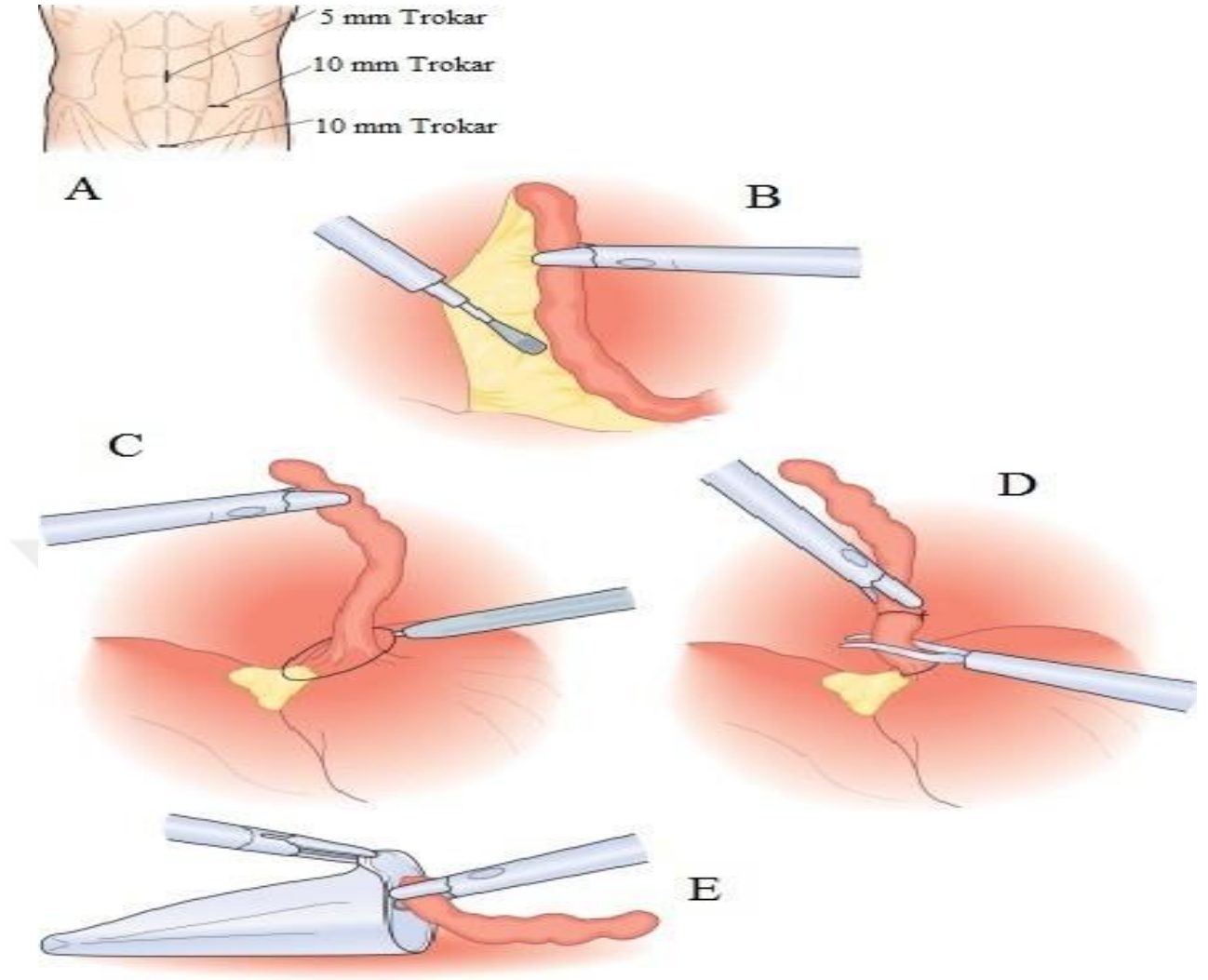


Şekil 8. Açık Apendektomi II: A) Apendiksın güdüğünü bağlayıp sonrasında apendektominin yapılması. B) Çekumda Purse-string sütürü C) Apendiksın güdüğü (41).

2.1.10.3. Konvansiyonel Laparoskopik Apendektomi

Semm tarafından ilk defa 1983 yılında tanımlanmıştır (42). Laparoskopik apendektomi genel anestezi altında yapılır. Suprapubik bölgeden trokar girileceği için mesaneye sonda takmak gerekir. Trokar giriş yerleri tekniğe göre farklılık

gösterir. Standart işlemde üç trokar kullanılır. Monitör hastanın sağında, cerrah ise hastanın solunda durur. Birinci asistan kamerayı tutar ve hemen yanında durur. Pnömomperitoneumdan sonra ilk olarak 5 mm.lik trokar göbeğin hemen altından batına girilir. Diğer trokarlarsa; 10 mm.lik suprapubik ve 10 mm.lik sol alt kadrandan girilir. Eğer endostapler kullanılırsa suprapubik olan trokar 10-12 mm.lik olarak değiştirilir. Kamera sol alt kadrandaki trokar içerisinden ilerletilerek batın içi eksplorasyon sağlanır. Batın içerisinde sıvı varsa aspire edilir. Çekumu bulduktan sonra künt diseksiyonla apendiks bulunur. Apendiksin mezo diseksiyonu, batın içinde (İntrakorporeal) veya batın dışında (Ekstrakorporeal) trokarın içine alarak yapılabilir. Daha sonra Harmonik kesici (Harmonic Scalpel) veya koter, bipolar koter yardımı ile apandiksin mezosunun diseksiyonu yapılır. Mezonun diseksiyonu koterle yapıldıktan sonra apendiks arteri kliplenebilir veya endostaplerle bağlanır. Harmonik yardımı ile mezo diseksiyonu yapılmış ise genellikle arteri bağlamaya gerek yoktur. Apendiks köküne ulaşıldıktan sonra iki adet endoloop yardımı ile apandiksin kökü bağlanır. Daha sonra ikinci düğümün 2-3 mm. üzerinden apendiks, Harmonik yardımı ile kesilir. Bu aşamayı endostaplerle yapmak mümkündür ve bu durumda endoloop kullanımına gerek yoktur. Apendiks batın dışına trokar yardımıyla veya endobagla alınır. Daha sonra apendiks mezosu ve batın içi tekrardan eksplore edilip kamera eşliğinde trokarlar karın dışına çıkartılır.



Şekil 9. Laparoskopik apandektomi; A) Trokarların giriş yeri. B) Mezonun diseksiyonu. C) Apandiksin kökünün endoloopla bağlanması. D) Apandiksin kökünden kesilmesi. E) Endobag yardımı ile apandiksin batın dışına alınması.

2.1.10.4. Tek İnsizyon Laparoskopik Apandektomi

Pelosi tarafından ilk defa 1992 yılında tanımlanmıştır (43). Günümüzde birçok gelişme ile berebar sıklıkla kullanılmaktadır. Ameliyat sonrasında kozmetik açıdan daha üstün durumdadır.

Laparoskopik apandektomi gibi genel anestezi ile uygulanır. Farklı teknikleri vardır



Şekil 10. Tek insizyon laparoskopik apendektomi; Tek insizyonla laparoskopik apendektomi; 1) Göbeğin Kesisi 2) Fasyanın açılması 3)SILS® portu yerleştirdikten sonraki görüntü 4) Ameliyat .bittikten sonraki görüntü (18).

SILS® portu (Covidien, Mansfield, MA, USA) yardımı ile, yara koruyucu ve eldiven kullanılır ve üç farklı trokarı aynı insizyondan girilerek yapılır. Cilt kesisi göbeğe yapılır. Göbeğin kesisi, göbek etrafına 180 derecelik kesi yapılır. Sonra fasyaya ulaşılır ve ilkinde fasya açılır, SILS® portu yerleştirilir, ikincisinde fasya açılır ve yara koruyucu yerleştirilip üzerine eldiven geçirilir, üçüncüsündeyse göbek kesisinin altındaki fasyaya üç farklı alandan 5 mm.lik trokar yerleştirilir. Sonra pnömoperitoneum oluşturulup laparoskopik apendektomideki gibi apendektomi yapılır.

2.1.10.5. İnterval Apendektomi

Plastron apandisitli hastalarda, ortalama 6-10 hafta kadar konservatif tedavi uygulanıp sonrasında elektif apendektomi yapılmasına '*interval apendektomi*' denir. Acil apendektomiye oranla daha az morbidite ve mortaliteye sahiptir. Ancak

daha uzun hastanede yatış süresi ve daha fazla maliyete ve sebep olmaktadır (44), (45)

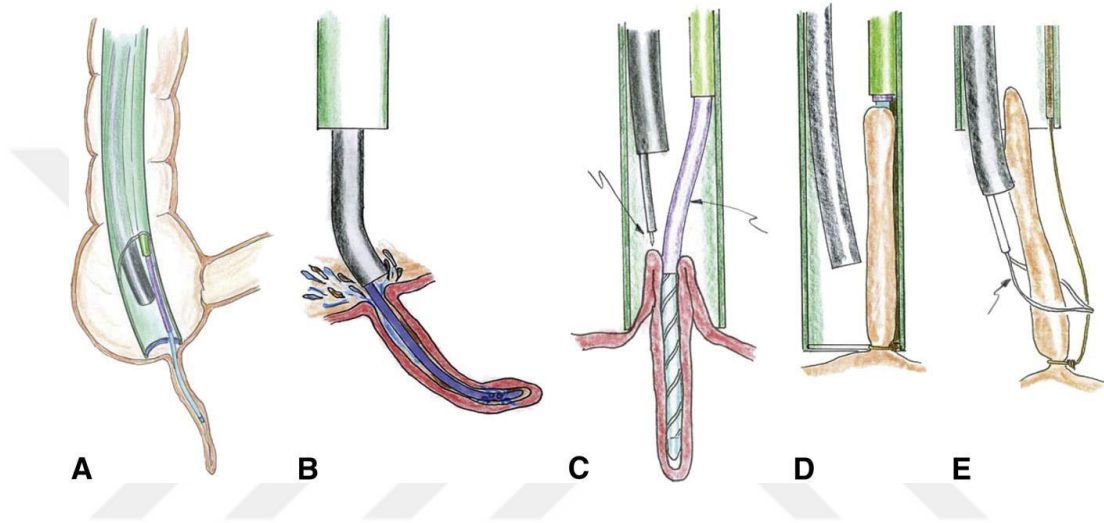
İlk tedavi; oral alımın kesilip, intravenöz antibiyoterapi başlanmasıdır. Konservatif tedavi uygulanıp 6-10 hafta sonrasında interval appendektomi yapılır. İnterval appendektomi yapılan %20-50 hastada patolojinin sonucunun normal olduğu bildirilmiştir (46). Apendektomi zamanlamasıyla alakalı tartışmalar halen sürdürülmektedir. Konservatif tedavi sonrası üç haftaya kadar yapılabilir. Ameliyat tekniklerinden tek insizyon laparoskopik apendektomi, açık apendektomi, konvansiyonel laparoskopik apendektomi yapılabilir (18).

2.1.11. Medikal Tedavi

Akut apandisitinin tedavisi olarak yaklaşık 120 yıldır yapılan apendektomi, artık antibiyoterapinin de tedavi seçeneklerinden biri olarak gündeme gelmesi ile popülaritesinde azalma görülmüştür. Laparoskopik apendektominin yaygın uygulaması dolayısıyla negatif apendektomi oranlarındaki artış dikkat çekince ‘Acaba gereksiz cerrahi mi yapılıyor?’ sorusu gündeme gelmiştir (47). Bu nedenle alternatif tedavi olarak antibiyoterapi düşünülmektedir. Medikal tedavinin son dönem yapılan çalışmalarda apendektomiye alternatif olduğu ve güvenle uygulanabileceği bildirilmektedir (48). Ancak bu uygulama komplike olmayan hastalarda tercih edilmektedir (18).

Son yıllarda endoskopik cerrahi yeni bir tedavi seçeneği olmuştur. "Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery" (NOTES) olarak isimlendirilen bu yöntemle transgastrik veya transvajinal geçişle apendektomi yapılabilmektedir (49).

Yine son zamanlarda üzerinde çalışılan, kolonoskopik retrograd apendektomi ile ilgili hayvan deneyleri sürdürülmektedir (50).



Şekil 11. Kolonoskopik Retrograd Apendektomi. A) kolonoskopi ile çekuma ilerlenir. B) apendiks orifisinden bir kateter yardımıyla lümeneye kontrast verilir. Skopi altında yapılan bu yöntemle obstrüksiyon ve perforasyon varlığı değerlendirilir. C) apendiksin perfore olmadığından emin olunduktan sonra lümeneye AID (Appendix Inverting Device, Apendiks Çevirici Cihaz) yollanır. Spiral uçlu AID sayesinde apendiks kolona doğru prolabe (ters yüz) olur. D) çevrilen apendiks çekuma bağlandığı boyun kısmından bağlanır. E) apendiks polipektomi bıçağıyla çekumdan ayrılarak çıkartılır (51).

yaygın bulunmasına rağmen, GHS-R1a' ya bağlanmaz ve endokrin aktivitesi yoktur (55).

2.2.3. Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı

Vücutta ghrelin üretimiyle ilgili iki hücresel yer vardır. İlki oksintik bezdir; ikincisiyse nöronal hücre gruplarının sinaptik iletiyle ghrelin salınımı yaptığı santral sinir sistemidir. Ghrelin çoğunlukla midenin fundus mukozası oksintik bezleri içindeki X/A- benzeri hücrelerce üretilir (52). Ghrelin mRNA'sı ekspresyonu revers transkripsiyonu PCR yöntemi ile az miktarda da böbrek, plasenta, testis, prostat, beyin, pankreas, hipofiz, ince barsak ve diğer birçok organda gösterilmesi, birçok biyolojik aktivitede düzenleyici görev aldığını göstermektedir (55).

2.2.4. Ghrelinin Sekresyon Mekanizması

Ghrelin pozitif hücreler kapillere yakın yerleşimli olup oksintik bez lümeniyle irtibatı yoktur. Bu durum salınımın gastrointestinal lümene değil, gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylece bütün vücudu dolaşır (56). Gastrik ghrelin sekresyonu lokal veya merkezi uyarıyla düzenlenir. Bu da mekanik uyarı, sistemik dolaşımdaki maddeler, midedeki sindirim ürünlerinin hareketi ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarılardır. Ghrelin hipotalamusda dorsomedial, lateral, arkuat (besin alınımını düzenleyen merkez), ventromedial, ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan nöronlardan da salınır. Hipotalamustaki bu bölge, suprakiazmatik nukleusdan gelen uzantılarla iç içe geçer (57). Liflerin bu şekilde karışması ghrelin'in sirkadyen ritminden sorumludur.

Ghrelinin yarı ömrü, 60 dakikadan daha kısadır. Plazma esteraz tarafından kolayca yıkılır ve des-octanoyl-ghrelin'e dönüşür ve bu molekül inaktiftir. Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir ancak %80'i deamide ghrelin' dir, yani biyolojik aktiviteden yoksundur (55) .

2.2.5. Ghrelinin Endokrin ve Periferik Etkileri

Ghrelinin periferik ve endokrin etkileri aşağıda gösterilmiştir. Tablo 4 (Hosoda, 2006).

Tablo 4. Ghrelinin Etkileri

Hormon salgılatıcı etkisi	
Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	↑
Büyüme Hormonu (GH)	↑
Prolaktin	↑
Kortizol	↑
Tiroid stimulan hormon (TSH)	↓ ? →
Luteinizan hormon (LH)	↑ ? →
Folikül stimulan hormon (FSH)	→
İnsulin	↑ ? ↓
Anabolik etkisi	
Kilo alımı	↑
İştah	↑
Kardiyovasküler fonksiyonlar	
Kardiyak output	↑
Kardiyomiyositlerin apoptozisi (in vitro)	↓
Kan Basıncı	↓
Gastrik fonksiyonlar	
Gastrik motilite	↑
Mide asidi sekresyonu	↑

↑: Artma, ↓: Azalma, →: Değişiklik yok, ?: Belirsiz. (58)

2.2.6. Davranışla İlgili Etkileri

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda sıçanlarda, ghrelinin intracerebroventricular (i.c.v) uygulanması anksiyeteyi indüklediği ve hafızayı olumlu etkilediği gösterilmiştir. Periferik ghrelin enjeksiyonu, hipotalamusu etkileyerek artmış anksiyeteye sebep olur. Bunlar ghrelinin, stres yapıcılara karşı davranışsal ve nöroendokrin cevaplarda etkisinin olacağını ayrıca midenin anksiyetenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (59).

2.2.7. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Gönüllü insan deneklerinde, i.v ghrelin hormonu uygulanmasında ortalama arteriyel basıncı, kardiyak hızı değiştirmeden düşürdüğü gösterilmiştir. İnsanlarda, i.v ghrelin enjeksiyonu, sistemik vasküler direnci azaltıp, kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak output' u artırır. Teorik olarak ghrelin ve GHS analogları mikroanjiopati ve endotel disfonksiyon gelişimini azaltmada, kardiyak performansı artırıp dilate kardiyomiyopatiyi önlemede ve koroner iskemiden korunmada faydalı olabilirler. Ghrelinin ve sentetik GHS'lerin kardiyovasküler aktiviteleri, güçlü farmakoterapötik ajan olarak kullanılabileceklerini göstermektedir (58).

2.2.8. Üreme Sistemine Etkileri

Ghrelinin endometriyumda ekspresyonu ve plasentada sentezlendiği gösterilmiştir. Ghrelin verilen sıçan yavrularının daha büyük olması sebebiyle fetal büyümede ghrelinin rolü olduğu sonucuna varılabilir. Aynı zamanda ghrelin erkekte testiküler fonksiyonda da önemli rollere sahiptir (60).

2.2.9. Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Ghrelinin i.v uygulaması sıçanlarda gastrik motiliteyi ve bazal gastrik asit sekresyonunu doza bağlı olarak artırır (61). Bu etkiler hem atropin uygulanması hemde hem vagotomiyle engellenmesine rağmen, histamin H₂-reseptör antagonisti uygulanmasının gastrik motilite ve gastrik asit sekresyonuna bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bundan dolayı, ghrelin gastrik fonksiyonları, nervus vagus aracılığıyla etkilemektedir (62).

2.2.10. İştah ve gıda alımı üzerine etkileri

Beslenme ghrelin sekresyonu düzenlenmesinde en önemli faktördür. Plazma ghrelin düzeyleri açlıkta artarken, gıda aldıktan sonra düşer (63). Ghrelin; besinlerin kullanımını ve metabolizmaya ait hormon salgılanmasında da etkili olmaktadır (64).

Ghrelin kilo alınması ve yağlanmasını indükler. Sıçanlara i.c.v olarak uygulanması, gıda alımını doza bağlı olarak arttırmıştır. Ghrelinin, genetik olarak GH eksikliği olan sıçanlara i.c.v olarak uygulanması gıda alınmasını artırır. Ghrelinin oreksijenik aktivitesi GH sinyal yolundan bağımsız olmaktadır. Ghrelinin devamlı i.c.v olarak uygulanması, gıda alımı ve yağ kitlesindeki artış yaparak kilo alınmasına sebep olur. Ghrelinin sağlıklı kişilere uygulanması görsel iştahı artırmaktadır. Ghrelin, iştah üzerine üç şekilde etkili olmaktadır. İlk olarak midede üretilen ghrelinin dolaşıma geçmesi ve kan beyin bariyerinide aktif transportla geçip iştahı uyarması, İkincisi, ghrelinin lokal olarak hipotalamustan salgılanarak, direkt nöropeptid Y ve diğer hücreleri uyarması, Üçüncüsüyse periferal sentezlenen ghrelinin, vagal affrent sinir uçlarını uyarmasıyla GHS-R ekspresyonunu artırıp nucleus solitarius aracılığı ile hipotalamusun uyarılmasıdır (59).

2.2.11. İnsülin ve Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri

Ghrelin iştah ve vücut ağırlığını fizyolojik olarak düzenler ayrıca glukoz ve insülin metabolizmasında önemli rol oynar. Ghrelin dolaşımdaki glukoz düzeylerini, GH salınımıyla, insülin direncini artırıp, glukoneogenezisi stimüle ederek ayarlar (65). Ghrelinin i.v uygulanması, hem obez hem de normal insanlarda glukoz seviyesini arttırır (66).

2.2.12. Ghrelin düzeyini etkileyen faktörler ve hastalıklar

Bazı çalışmalar, kadınların daha yüksek ghrelin seviyeleri olduğunu bildirmesine rağmen, toplumun çoğunda dolaşımdaki ghrelin düzeylerinde cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (67) .

İnsan ve farelerde yapılan çalışmalarda yaşla ghrelin seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (68). Glukozun i.v uygulanması, kemirici ve insanlarda ghrelin seviyesini baskıarken insanlarda oral verilen glukozun, insülinde bağımsız olarak ghrelin seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir.

Obez insanlar, zayıf kişilere göre daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptir.

Diyete bağılı kilo kaybıysa dolaşımdaki ghrelin düzeylerini artırır (69). Anoreksia nervoza ve kansere bağılı kaşekside plazma ghrelin seviyelerinin arttığı görülmüştür (70). GH defektli hastalarda, akut GH uygulanması, ghrelin düzeylerini düşürmesine rağmen uzun dönem GH replasmanının ghrelin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ghrelin seviyeleri hipertiroidizmde düşük fakat antitiroid tedavi alan tiroidlerde normal düzeydedir. Non alkolik hepatosteatozda düşük ghrelin düzeyleri varken, ileri evre sirozlu hastalarda ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Tip II diyabet ve insülin direncine sahip diyabetli insanlarda ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur. Diyabette, ghrelinin patofizyolojik bir öneme sahiptir (58).

2.2.13. Ghrelin ve Prader Willi Sendromu (PWS)

PWS en sık görülen genetik obezite sendromlarından biridir. PWS’de ghrelin düzeyleri, zayıf ve obez kontrol gruplarına göre 3-4 kat daha yüksek gösterilmiştir (55).

2.2.14. Sonuç

İlk olarak Kojima ve arkadaşları tarafından midede endojen bir ligand olarak keşfedilen ghrelin, midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşarak, GH salınımını uyarmaktadır (71). Birçok metabolik ve endokrin etkiye sahip olan ghrelinle ilgili ayrıntılı çalışmalar yapılması ghrelinle ilişkili tedavi yaklaşımlarında ortaya çıkaracaktır (58).

2.3. C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz proteinleri, akut ve kronik enflamatuar olaylar sonucu artmış sitokinlerin, başlıca interleükin IL-6’nın etkisiyle, en fazla karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlardan bazıları, CRP, fibrinojen, komplemanlar, serüloplazmin, haptogloblin, serum amiloid A ve ferritindir. Akut faz proteinleri enflamatuar olaylarda arttığından pozitif akut faz reaktanları olarak adlandırılır. Enflamatuar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan transferrin, albumin ve transtiretin gibi akut faz proteinleriyse negatif akut faz proteinleri olarak

adlandırılır.

CRP ilk defa 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından *S. pneumoniae* pnömonisi hastaların serumunda keşfedilmiş ve “C fraksiyon proteini” olarak isimlendirilmiş bir akut faz proteindir. İlerlemiş enfeksiyon dönemlerinde başlangıca göre daha yüksek olduğu için ilk zamanlarda enfeksiyon biyobelirteci olarak tanımlanmıştır (72). CRP, travmanın, enfeksiyonun, enflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların neden olduğu enflamasyonu en iyi gösteren testtir. CRP esas olarak karaciğerde, enflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisiyle oluşur (73). CRP kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraksin ailesine ait bir proteindir ve 206 aminoasit içeren beş özdeş polipeptid alt birimden oluşur (74).

Sağlıklı genç kişilerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Yaşlanmayla CRP'nin normal insanlardaki ortalama değeri 2.0 mg/L'ye yükselir (75).

Serum düzeyleri inflamasyonun başlangıcından 6-8 saat sonra yükselmeye başlar, yaklaşık 48 saat içerisinde en yüksek değere ulaşır ve yarılanma ömrü 4-9 saat arasındadır (76). Sentezi inflamasyon sonrası interlökin (IL)-6'nın etkisiyle karaciğerden yapılır, karaciğerden metabolize olur ve düzeyleri 1000 kata kadar artabilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarını gösteren çeşitli hastalıklarda artmaktadır. CRP değerleri diurnal ritm göstermez ve yeme-içmeden etkilenmez. Karaciğer yetmezlik durumlarında CRP üretimi etkilenebilse de, diğer patolojiler ve ilaç kullanımından kaynaklanan akut faz protein üretimi etkilemediği sürece CRP düzeylerinde değişiklikler olmaz. Dolayısıyla enflamasyon izleminde CRP düzeylerinin monitörizasyonu önemli bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkar. Organik bir hastalık taranmasında, enfeksiyon ve enflamasyonun tedaviye cevabının değerlendirmesinde, immün yetmezliklerde CRP düzeylerinden yararlanılmaktadır. CRP'nin akut enflamasyonda üstlendiği rol tam olarak anlaşılmış olmamakla beraber, mikroorganizmaların fosfolipit bileşenleri ve konağın hasara uğramış hücrelerine bağlanarak bu yapıları makrofajlar tarafından uzaklaştırmaktadır. Diğer akut faz proteinlerine oranla akut inflamasyonda daha çok yükselme eğilimindedir. Yetişkin sepsisinde, özgüllüğü düşüktür ancak erken neonatal sepsiste (ilk 24 saat)

duyarlılığı yüksektir, dolayısıyla oldukça sık kullanılan bir biyomarkırdır. CRP yine cerrahi hastaların postoperatif izlemlerinde de kullanılır. Enfeksiyon olmazsa operasyon sonrası seviyeleri hızlı bir şekilde normale döner (77).

Tablo 5. CRP'nin klinik kullanım alanları

1) Enflamatuar hastalıklarda aktivitenin değerlendirilmesi
Romatoit artrit Juvenil romatoit artrit Reiter hastalığı Ankilozan spondilit Psöriatik artropati Chron hastalığı Vaskülitler (Behçet sendromu, Wegener Granulomatozis, Poliarteritis Nodosa, Polimiyaljia Romatika) Akut pankreatit Romatizmal ateş Familyal ateşler (FMF)
2) Enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisi
Neonatal sepsis ve menenjit Bakteriyel endokardit Postoperatif komplikasyonlar (enfeksiyon, tromboemboli) Araya giren enfeksiyonlar (SLE ve lösemiler)
3) Enflamatuar hastalıkların ayırıcı tanısı ve sınıflaması
Chron hastalığı ile ülseratif kolit SLE ile romatoit artrit

CRP düzeyleri enfeksiyonun şiddetiyle koreledir. Povoia ve ark. (78) bir çalışmada enfeksiyon durumunda (*cut-off*, 8.7 mg/dL) duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %93.4 ve %86.1 olduğunu bulmuşlar, tanı kriterine >38.2°C ateşin eklenmesiyle CRP'nin özgüllüğünü %100 olarak hesaplamışlardır. Ayrıca serum CRP düzeyleriyle organ disfonksiyonları, hastane yatış süreleri ve mortalite hızları arasında da korelasyon bulunmuştur. Yatışının 48. saatinde CRP'si düşenlere göre, aynı dönemde CRP'si yükselenlerde belirgin mortalite artışının olduğu bulunmuştur. Bunlara ek olarak bir çalışmada, septik hastalarda yoğun bakım mortalite oranları ile CRP düzeyleri arasında bağlantı bulunduğu ve CRP değeri >40 mg/dL seyreden hastalarda mortalitenin %39 olduğu gözlemlenmiştir (79).

Tablo 6. Hastalıklardaki CRP yanıtları

Yüksek CRP yanıtı
Enfeksiyonlar
Bakteriyel
Sistemik/ağır fungal enfeksiyonlar
Ağır mikobakteriyel
Ciddi viral enfeksiyonlar
Enfeksiyonların alerjik komplikasyonları
Eritema nodosum
Romatizmal ateş
Enflamatuar hastalıklar
Romatoid artrit
Juvenil idiyopatik artrit (JIA)
Ankilozan spondilit
Psoriatik artrit
Sistemik vaskülitler
Polimiyaljia romatika
Crohn hastalığı
Reiter hastalığı
Ailesel Akdeniz ateşi
Nekrozla seyreden durumlar
Miyokard enfarktüsü
Akut pankreatit
Tümör embolizasyonu
Travma
Operasyon
Yanıklar
Kırıklar
Maligniteler
Karsinoma
Lenfoma
Sarkom
Hafif ve orta derecedeki CRP yanıtı
Sistemik lupus eritematozus
Skleroderma
Dermatomiyozit
Ülseratif kolit
Lösemiler
Graft-versus-host hastalığı

(80)

Akut faz proteinlerinin klinik kullanımı

Miyokart enfaktüsünde CRP belirgin yükselir, bu yükseliş enfarktın büyüklüğüyle orantılıdır. Mİ da CRP’de artış yalnız doku hasarı göstergesi değildir, aynı zamanda iskemik miyokard hasarınada katkısı vardır (81).

CRP’nin SLE’li hastaların bazılarında yükselmemesi ve serum amiloid proteini olmayan farelerde spontan olarak antinükleer antikor (ANA) oluşması, pentraksinlerin otoimmün cevabı önlemede rol aldığını gösterir (82).

Yüksek CRP düzeyleri iskemik inme, periferik arter hastalığında risk faktörüdür. İlk inme sonrası, 12-24 saat içerisinde CRP sinde yükselme olan hastaların prognozu daha kötü seyretmektedir (83).

Koroner arter hastalığı riskini CRP, LDL kolesterolden daha iyi gösterir (84).

CRP ile hipertansiyon gelişmesi arasında ilişki vardır. Yüksek CRP düzeyi hipertansiyon ve koroner arter hastalığında bağımsız risk faktörüdür (85).

Akut faz testleri (CRP ve ESH) özgül olmadan enflamatuar reaksiyonu gösterir. Tanısal değeri kısıtlıdır. Fakat yüksek olması vücutta enflamatuar bir olay olduğunu, bazı şeylerin anormal olduğunu gösterir. CRP’nin normal (< 1 mg/L) saptanması hastada önemli bir enflamatuar olay olmadığını, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi hastalık riskinin az olduğunu gösterir. Bundan dolayı CRP, “check-up” için yapılan tetkikler içerisinde en önemlisidir. Akut faz proteinlerinde en sık yükseliş yapan hastalık enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların çoğunluğu da viral enfeksiyonlar olduğundan, viral enfeksiyon öyküsü olan veya belirgin enflamatuar bulgusu olmayan hastaların akut faz testlerini bir-iki hafta sonra tekrar etmek gerekir. Sebati eden ve belirgin (ESH > 50 mm/saat, CRP $> 10-20$ mg/L) yükseklik olan hastalara sebebe yönelik detaylı araştırma yapmak gerekir. CRP, ESH gibi eritrosit şeklinden etkilenmediğinden, enflamatuar olaylarda daha hızlı yükselip, daha hızlı normale geldiği için ve enflamasyonu daha iyi titre ettiği için ESH’den daha üstündür (73).

Akut faz testleri enflamatuvar hastalıkların izleminde de kullanılır. Bakteriye enfeksiyonlara antibiyotik cevabının varlığına, Romatoid artrit (RA) için yapılan tedavinin etkinliğine karar vermekte akut faz testleri yardımcı olur.

Akut faz proteinleri RA'nın osteoartrit ve SLE'den ayırımından ziyade, aktivitesini monitörize etmek için kullanılır. Bu amaç için CRP, ESH'den daha faydalıdır (86).

Akut faz proteinleri malign hastalıklarda tanı ve prognoz belirlenmesinde de önemlidir. Hodgkin dışı lenfoma hastalarının, CRP düzeyi > 29 mg/L olanların, CRP düzeyi < 10 mg/dL olanlara oranla daha kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir. CRP lösemili hastalarda bakteriyel enfeksiyon olduğunda belirgin yükselir (87).

Akut faz testleri, özellikle CRP ayırıcı tanıda yardımcıdır. Viral enfeksiyonlarda CRP genelde hafif artar. Bakteriye enfeksiyonlardaysa CRP genelde belirgin yüksektir. Erişkin insanlarda CRP > 100 mg/L ise, %80-85 bakteriyel enfeksiyon vardır. (73) CRP, Crohn da belirgin yükseldiği için, Crohn'u ülseratif kolitten ayırmak için yardımcı testtir (88).

Osteoartrit enflamatuvar olmayan romatizmal bir hastalıktır. Fakat CRP osteoartritte de yükselir. Osteoartritteki CRP yüksekliği osteoartritin yaygınlığından çok, ağrının şiddetiyle paralellik gösterir (89).

Metabolik sendromlu hastalarda, insülin direncinde ve obezitede CRP düzeyleri yüksektir. Bozulmuş glikoz intoleransı bulunan ve CRP düzeyi yüksek hastaların, CRP düzeyi normal olan hastalara oranla diyabetin gelişme riski aşikar olarak daha fazladır. Diyabetik hastalarda kan şekerinin oral hipoglisemik ilaçla kontrolüyle CRP değeri düşer. Böylelikle, kan şekeri regülasyonu ile CRP seviyesindeki azalmanın, diyabetik hastalarda ateroskleroz riskini azalttığı gösterilmiştir (90).

Sonuç olarak; akut faz proteinleri özellikle yüksek duyarlılığa sahip CRP, enflamatuvar hastalıkların tanısı, ayırıcı tanısı, takibi ve bazı hastalıkların riskinin belirlenmesinde çok önemlidir.

2.4. Lökositler

Lökositler, beyaz küreler olarakta bilinirler. Granüler hücrelerden çoğunlukla nötrofiller nadiren de bazofillerden, eozinofil ve agranüler hücrelerden ise çoğunlukla lenfositler ve az miktarda monositlerden oluşurlar. Normal aralığın altı lökopeni, üstündeki değer ise lökositoz olarak adlandırılır. Stres, enfeksiyon, enflamasyon, myeloproliferatif hastalıklarda dolaşıma myeloid öncülleri çıktığındaki durum, formülde sola kaymadır. Myeloid öncüllerin yanında eritroid öncüllerin dolaşıma çıkmasına lökoeritroblastik reaksiyon denir. Lökosit sayısının 50.000/ μ L den fazla olup myeloid öncüllerden sadece genç ve çomakların görüldüğü tablo ise lökomoid reaksiyondur (91).

2.4.1. Lökosit Sayısı

Lökositoz; yaşa göre ortalama lökosit değerinin % 95 standart sapmanın üzerinde olmasıdır (92).

Nötrofil: Akut enflamatuvar yanıtta; nötrofiller damar duvarına yaklaşır ve kemik iliğinden periferik çıkarlar. Öncelikle segmente nötrofiller dolaşıma katılırlar, fakat henüz olgunlaşmamış band ve birkaç metamiyelosit de kemik iliğinden çıkabilir; bu durum “sola kayma” olarak adlandırılır. Hormonal nedenler (endojen veya eksojen glukokortikoid, epinefrin), metabolik bozukluk (laktik asidoz, ketoasidoz), stres (travma, kırık, yanık, hipoksi), akut hemoliz ve kanama ve sistemik otoimmün ve enflamatuvar olaylarında nötrofilik görülebilir. Bakteri ve mantar hücre duvarı ürünleri, egzotoksinler ve endotoksinler de nötrofil artışına sebep olur. Alt solunum yolu enfeksiyonunda lökosit sayısında olan artış bakteriyel ve viral etiyoloji ayrımında etkili değildir (93). Lökosit sayısı 30.000/mm³ üzerinde olduğunda Kawasaki hastalığı, enfeksiyonlar ve bağ dokusu hastalıkları olma ihtimali yüksektir. Miyeloid lökomoid reaksiyon periferik kanda 50.000/mm³ üzerinde ve <% 5 immatür myeloid hücrelerin varlığıdır ve ağır bakteriyel enfeksiyon ile ilişkilidir. Viral enfeksiyonlar bu duruma neden olmaz.

Nötropeni: Periferik nötrofil sayısının yaşa göre %95 standart sapmanın

altında olmasıdır. Nötropeni enfeksiyon hastalığında, postenfeksiyöz immün mekanizmayla veya antibiyotiklerin kemik iliğini baskılamasıyla gelişebilir. Ağır enfeksiyonda üretim aşırı tüketimi karşılayamayabilir; hücrelerin içinde vakuolizasyon, toksik granülasyon ve Döhle cisimcikleri görülebilir. Pnömonok pnömonisi, meningokoksemi ve enterik basillere bağlı septisemi gibi piyojenik enfeksiyonlarda nötropeni kötü prognostik faktördür. Pseudomonas septisemisi ağır nötropeni ve şiddetli sola kaymayla ilişkilidir. Sağlıklı çocukların viral enfeksiyonları sırasında (Epstein-Barr virus veya sitomegalo- virus enfeksiyonları, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, roseola infantum) ve HIV enfeksiyonunda nötrofillerde düşüklük görülür (94).

Lenfosit: Bordetella pertussis lenfositoz ile ilişkili tek bakteriyel enfeksiyon hastalığıdır ve derecesi hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Boğmacada ateş ve akut faz yanıtı ortaya çıkmaz. Kronik bakteriyel ve granümatöz enfeksiyonlarda orta derecede lenfosit hakimiyeti olabilir. EBV enfeksiyonunda ciddi derecede atipik lenfositoz (lenfositlerin >% 50'si) olabilir. Daha hafif atipik lenfositoz (<% 10) CMV mononukleozda, akut HIV, herpes virus 6, hepatit A ve B, varicella-zoster enfeksiyonu, herpes simplex, sifiliz, tüberküloz, sıtma ve salmonelloz da görülebilir. Lenfosit sayısının 1.500/mm³ altında olması lenfopenidir. En sık sebebi protein-enerji malnütrisyonudur. Bazı viruslar (Suçiçeği, HIV, poliovirus, rubeola) lenfositleri enfekte ederek yıkımını artırır. Tüberküloz gibi ağır granümatöz enfeksiyonlarda üretim baskılanır ve lenfopeni görülür (95).

Monosit: Periferik kanda monositlerin çocuklarda 800/ mm³ üzerinde olmasına monositoz denir. Genellikle akut bakteriyel ve viral enfeksiyonlar esnasında görülür. Semptomatik konjenital sifilizin önemli bir bulgusudur. Ayrıca konjenital toksiplazmoz, miliyer tüberküloz, malaria, listerioz, varicella ve zoster enfeksiyonu esnasında ortaya çıkabilir. Histiositoz, hematolojik maligniteler ve kronik inflamatuvar durumlarda da görülür (96).

Eozinofil: Bakteriyel ve viral enfeksiyonların iyileşme dönemlerinde, atopik hastalıklar sırasında, parazitozlar ve bazı ilaçlara bağlı hafif eozinofili sık görülür (97).

Bazofil: Bazofil ve mast hücreleri fonksiyonel ortak özellik taşırlar ve erken hipersensitivite reaksiyonu, kronik enflamatuvar ve immunolojik yanıtta rol oynarlar. Perifer kanda 150/mm³ üzeri , bazofili olarak adlandırılır. Malign miyeloproliferatif hastalıklar, paraziter hastalıklar, hipotiroidi, hemolitik anemiler, hodgkin hastalığı, nefrotik sendrom ve gebelik bazofiliyle ilişkili hastalıklardır (95).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra 04.10.2018 - 20.12.2018 tarihleri arasında sağ alt kadranda ağrısı ile başvurarak genel cerrahi kliniğine yatırılan akut apandisit ön tanılı hastalar incelendi. Hastalara fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ile akut apandisit tanısı konuldu. Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Acil Kliniğinde yapıldı.

İleriye dönük olarak yapılan çalışmamıza 04.10.2018-.20.12.2018 tarihleri arasında AÜTF Acil Servisi'ne karın ağrısıyla başvuran akut apandisit ön tanısıyla ameliyat edilen 16 yaş ve üzeri yetişkin hastalar dahil edildi.

Hastaların bilgilerine; hastalardan alınan anamnez bilgilerinden ve Enlil Medikal Bigi Sistemi veri tabanından ulaşıldı.

Çalışmaya ameliyat esnasında değerlendirilen apendiks durumu ve apendiksin patoloji rapor sonucu göz önünde bulundurularak akut süperatif apandisit tanısı alan 30 hasta, akut gangrenöz apandisit-perfore apandisit tanısı alan 30 hasta ve serviste çalışan kişilerden ve gönüllü hasta yakını kişilerden sağlıklı 30 kişi (kontrol grubu) dahil edildi.

Hastaların çalışma formuna: Hastanın yaşı, cinsiyeti, preoperatif CRP düzeyi, beyaz küre düzeyi, ağrının başlama saati, bulantı kusma, yandaş hastalık varlığı, boy, kilo, VKİ, ek hastalık varlığı, apandisit durumu: 1)akut gangrenöz apandisit, 2)akut süperatif apandisit, 3)normal olarak yazıldı.

Kan sonuçlarının verileri incelendiğinde; beyaz küre düzeylerinin akut gangrenöz apandisit grubundan 2 hastada kan sonuçlarının eksik çıktığı,

CRP düzeyinin akut süperatif apandisit grubunda 1 kişide, Sağlıklı kişilerde 1 kişide olmak üzere toplam 2 kişide kan sonuçlarının eksik çıktığı saptandı.

Çalışmaya; çocuk yaş grubu hasta ve sağlıklı kişiler, malignite öyküsü olan, immünsüpresyon öyküsü olan, bilinen inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, gebe hastalar, birden fazla ek hastalığı olan hasta ve sağlıklı kişiler, ameliyat esnasında apandisit dışında farklı patolojiye sahip hastalar ve 24 saatten daha uzun süre karın ağrısı devam eden hastalar dâhil edilmedi.

Hastalar patoloji raporlarına göre, 1) akut süperatif apandisit, 2) akut gangrenöz veya perforate apandisit olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

3.1. Laboratuvar İnceleme

Hemogram değerlerinden lökosit sayısı, akut apandisit için tanı değeri incelendi.

Hemogram çalışması için alınan kanlar EDTA'lı tüplere alınmaktadır. Alınan hemogram örnekleri labratuvara hastanemizdeki aktif pnömotik sistem sayesinde ulaştırılmaktadır. Laboratuvara ulaşan tüpler santrifüj edilmeden hemogram cihazına yerleştirilip çıkan sonuçlar hasta bilgi ekranına aktarılmaktadır. Hemogram çalışması için kullanılan cihaz hemogram spesifik Sysmex marka hemogram cihazı hastanemizde kullanılmaktadır.

WBC referans aralığı (4,3 - 10,3. 10³ µL)

Labaratuvar değerlendirmelerinde CRP'nin akut apandisit için tanı değeri de incelendi. CRP için referans aralığı 0-5 mg/dl olarak belirlendi.

Ghrelın hormonunun değeri akut apandisit için tanı değeri incelendi. Akut apandisitlerden ve sağlıklı kişilerden biokimya tüpüne alınan kan santrifüj edildikten sonra – 80 derecede korundu. Dondurulmuş serum örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek çözümleri sağlandı ve tüm ölçümler aynı günde yapıldı.

Human Ghrelın EIISA Kit Catalog No: E-EL-H1919 96T isim ve katalog nolu kit Atatürk Üniversitesi Biokimya Labaratuvarında serum örnekleri test

prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Kitin sensitivite çalışmalarında ölçebileceği en düşük düzeyi: 0,10 ng/ml.En düşük ve en yüksek düzey algılama aralığı: 0,16-10 ng/ml dir.

Ghrelin referans aralığı 520-700 pg/ml dir (98).

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Numerik verilerin dağılımına histogram grafikleri ile bakıldı. İki'den fazla grupta numerik veriler One Way ANOVA ve Kruskal Wallis Testi ile analiz edildi. Ayrıca iki numerik verinin durumuna Pearson korelasyon analizi ile bakıldı.

Kategorik veriler karşılaştırılırken Ki-kare testi kullanıldı. P anlamlılık değeri <0,05 olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29 akut gangrenöz apandisitli hasta, 29 akut süpüratif apandisitli hasta ve 30 Sağlıklı kişi dahil edildi.

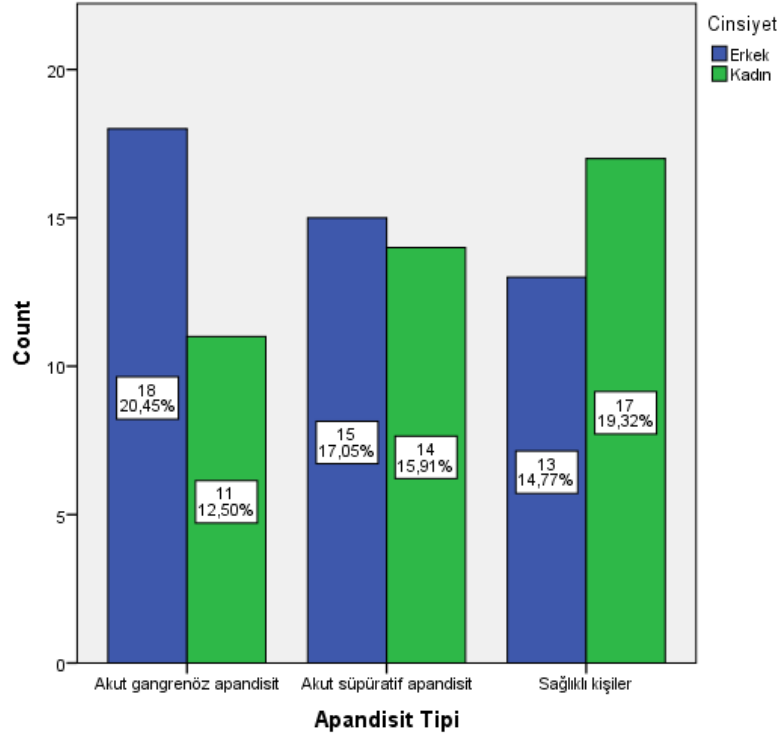
Hastaların gruplara göre ek hastalık durumu, iştahsızlık varlığı ve cinsiyetleri Tablo 7, Şekil 13, 14, 15'te ayrıntılı verilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması akut gangrenöz apandisitli hastalarda $30,38 \pm 14,50$, akut süpüratif apandisitli hastalarda $30,41 \pm 11,81$, Sağlıklı kişilerde ise $29,53 \pm 7,18$ olarak hesaplandı.

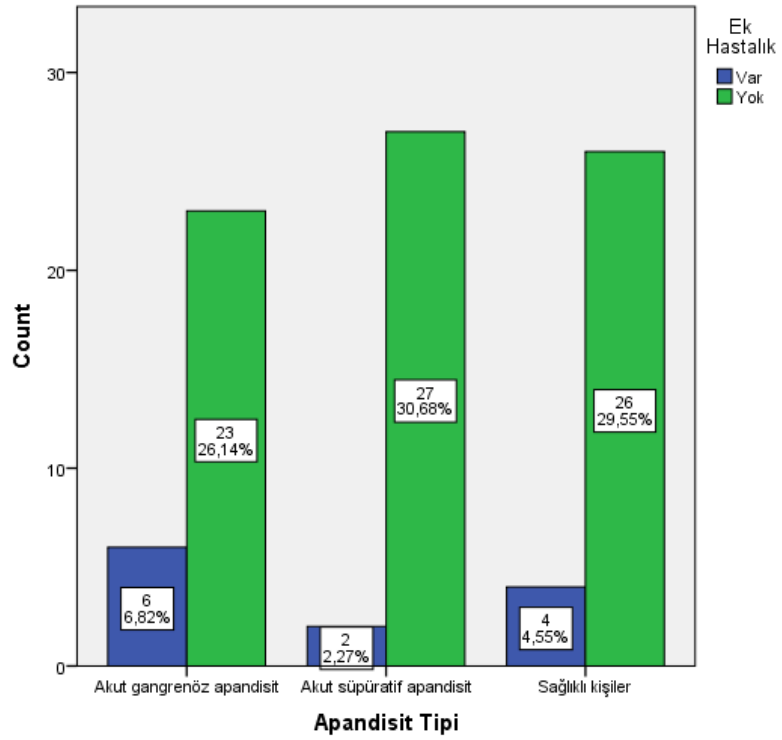
Hasta gruplarına göre yaş, ghrelin, CRP, lökosit ve vücut kitle endekslerinin ayrıntıları Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 7. Ek hastalık durumu, iştah varlığı ve cinsiyetin hasta gruplarına göre dağılımı

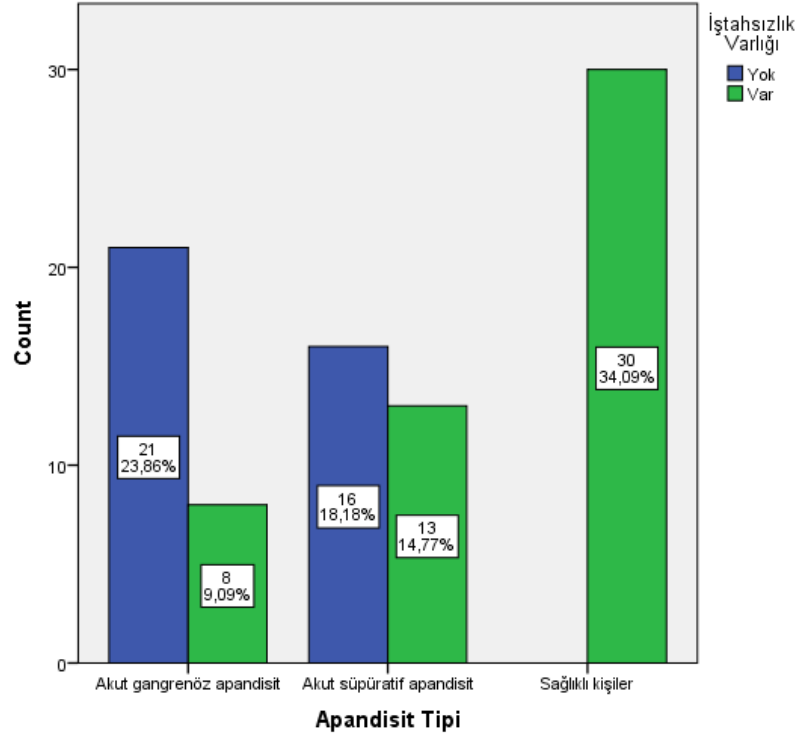
		Apandisit Tipi		
		Akut gangrenöz n(%)	Akut süpüratif n(%)	Sağlıklı kişiler n(%)
Ek Hastalık	Var	6(20,7)	2(6,9)	4(13,3)
	Yok	23(79,3)	27(93,1)	26(86,7)
Cinsiyet	Erkek	18(62,1)	15(51,7)	13(43,3)
	Kadın	11(37,9)	14(48,3)	17(56,7)
İştah	Yok	21(72,4)	16(55,2)	0(0)
	Var	8(27,6)	13(44,8)	30(100)



Şekil 13. Cinsiyetin hasta gruplarına göre dağılımı



Şekil 14. Ek hastalık durumunun gruplara göre dağılımı



Şekil 15. İştah varlığının gruplara göre dağılımı

Hasta gruplarına göre ek hastalık durumu, cinsiyet ve iştah varlığına bakıldı. İştahsızlık hasta gruplarında sağlıklı kişilere göre anlamlı yüksek bulundu ($<0,001$).

Ek hastalık ve cinsiyette anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Ek hastalık durumu, iştahsızlık varlığı ve cinsiyetin hasta gruplarına göre karşılaştırılması

		Apandisit Tipi			
		Akut		Sağlıklı kişiler	P
		gangrenöz	Akut süpüratif		
Ek Hastalık	Var	6	2	4	0,309
	Yok	23	27	26	
Cinsiyet	Erkek	18	15	13	0,353
	Kadın	11	14	17	
İştah	Yok	21	16	0	<0,001
	Var	8	13	30	

Hastaların ghrelin değerlerinin lökosit ($r=0,152$; $p=0,162$) ve CRP ($r=0,117$; $p=0,284$) ile korelasyonuna bakıldı. Anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Hasta gruplarına göre yaş, ghrelin, lökosit, CRP ve VKİ karşılaştırıldı. Akut gangrenöz apandisit ve akut süpüratif apandisitli hastaların lökosit ve CRP değerleri sağlıklı kişilerinkinden anlamlı yüksek bulunurken, ghrelin, yaş ve VKİ'lerde anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta gruplarına göre yaş, ghrelin, lökosit, CRP ve VKİ karşılaştırılması

		n	Ortalama	Std. Deviation	Minimum	Maksimum	P
Yaş	Akut gangrenöz apandisit	29	30,38	14,50	16	70	0,686**
	Akut süpüratif apandisit	29	30,41	11,81	15	61	
	Sağlıklı kişiler	30	29,53	7,18	22	51	
Ghrelin	Akut gangrenöz apandisit	29	3,84	4,15	0,16	10,00	0,139**
	Akut süpüratif apandisit	29	3,28	4,33	0,16	10,00	
	Sağlıklı kişiler	30	2,08	3,23	0,13	10,00	
Lökosit	Akut gangrenöz apandisit	27	14,71	4,18	8,03	26,09	<0,001*
	Akut süpüratif apandisit	29	13,05	4,87	3,96	24,67	
	Sağlıklı kişiler	30	8,11	1,92	5,26	13,50	
CRP	Akut gangrenöz apandisit	29	3,61	4,66	0,32	20,90	<0,001**
	Akut süpüratif apandisit	28	3,07	3,68	0,33	13,20	
	Sağlıklı kişiler	29	0,42	0,29	0,30	1,37	
VKİ	Akut gangrenöz apandisit	29	23,97	4,69	14,69	32,66	0,972*
	Akut süpüratif apandisit	29	23,88	3,99	15,92	31,08	
	Sağlıklı kişiler	30	23,72	3,83	17,97	33,51	

*One Way ANOVA uygulanmıştır.

**Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

AA apendiks vermiformisin enflamasyonu ile oluşan, en belirgin semptomu karın ağrısı olan ve acil serviste en sık görülen akut batın nedenidir (99). Apandisit toplumda görülme sıklığı yaklaşık %7'dir (14). Yetişkinlerde hastalık sıklıkla 20-30 yaşlarında görülmektedir. (6) Akut apandisit olgularının %40'ı 10-29 yaş arası hastalardır. Buradan yola çıkarak apandisit gençlerin hastalığıdır denilebilir. Erkeklerde kadınlara göre hafif daha sık görülür.(E/K: 1.3-1.4/1) (14).

Ghrelın: Ghrelın, in vitro ve in vivo olarak GH (büyüme hormonu) salınımını uyaran, 28 aminoasitli, peptid yapıda bir hormondur. Ana salınım yeri mide oksintik mukozasındaki A- benzeri hücrelerdendir (52). Ghrelın sekresyonu düzenlenmesinde en önemli faktör beslenmedir. Plazma ghrelın düzeyleri açlıkta artar ve gıda alımı sonrası düşer (63). Ghrelın besinlerin kullanımı ve metabolizmaya ait hormon salgılanmasında da etkili olmaktadır. Ghrelının devamlı i.c.v olarak uygulanması, gıda alımı ve yağ kitlesindeki artışı uyarak kilo alınmasına sebep olmaktadır. Ghrelının sağlıklı insanlara uygulanması görsel iştahı artırır.

CRP: CRP'nin sentezi esas olarak karaciğerde, enflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisiyle gerçekleşir.

Akut faz proteinleri özellikle yüksek duyarlılıkta ölçülen CRP, enflamatuar hastalıkların tanısı, ayırıcı tanısı, takibi ve bazı hastalıkların riskinin belirlenmesinde çok önemlidir. CRP, travmanın, enfeksiyonun, enflamatuar romatizmal ve malign hastalıkların neden olduğu enflamasyonu en iyi gösteren testtir (73).

Lökositler (beyaz kan hücresi): Lökositler, beyaz küreler olarak da tanımlanan granüler hücrelerden çoğunluğu nötrofil nadiren bazofil, eozinofil, ve agranüler hücrelerden çoğunluğu lenfosit ve az miktarda monositlerden oluşur. Stres, enfeksiyon, inflamasyon, myeloproliferatif hastalıklar gibi durumlarda dolaşıma myeloid öncülleri çıkar ve buna formülde sola kayma denir. Lökositler enfeksiyon hastalığı ve kronik iltihabi hastalıklarda yükselir (91).

Bazı hastalarda AA semptom ve bulguları klasik olarak görülebilirken bazı hastalarda hastalık atipik seyretmektedir. Ancak AA şüphesi olan hastalara cerrahlar erken apendektomiye yatkındır. Bu yatkınlığın sebebi gelişecek komplikasyonların hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıracak olmasıdır. AA'nın komplike olması morbidite ve mortaliteyi artırırken yanlış tanı ile yapılan negatif apendektomiler de hastalar için risk oluşturur. Aynı zamanda negatif apendektomi doktorlar içinde hukuki sorumluluk yaratabilir. Bu yüzden AA tanısı için birçok farklı biyolojik belirteç araştırılmaya devam edilmektedir. Çalışılan belirteçlerin bir kısmı oldukça pahalı ve bir kısmı da acil servisler için kullanışsızdır (100). Klinisyenlerin en sık faydalanmaya çalıştığı biyobelirteçler genellikle inflamatuvar belirteçlerdir. Enflamatuvar süreçlerden etkilenen, basit ve ucuz bir yöntemle elde edilen WBC ve CRP değerleride bunlardandır (101).

AA'nın sıklığı fazla olmasına rağmen tanısında zorluklar mevcuttur. Klinik olarak tam olarak duyarlı, özgül bir semptomun olmayışı, kliniğin hastalarda değişken ve belirsiz oluşu tanıda yaşanan güçlükler neden olmaktadır. Günümüz koşullarında oldukça gelişmiş teknolojide görüntüleme teknikleri ve laboratuvar analizleri kullanılmasına rağmen negatif apendektomi oranları %14,7 ile %8,47 arasında değişmektedir (102). Bu yüzden bu oranı düşürmek için yeni tetkiklere ihtiyaç duyulmuştur.

Lökosit sayısındaki artış apendiks inflamasyonun erken bir göstergesidir. CRP genellikle inflamasyonla yükselmesine rağmen, perforasyon ve abseleşmede çok yüksek değerlere ulaşır. CRP gibi akut fâz reaktanları uzamış inflamasyonlarda çok yüksek seviyelere ulaşmaktadır (103). Negatif apendektomileri önlemede CRP ve lökosit sayımı tek başına etkili değildir. Hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları, kolay uygulanabilen US ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi negatif apendektomileri önlemede etkili olabilir (104).

Kaya'nın yaptığı çalışmada çalışmaya 2430 hasta dâhil edildi. Çalışma hastalarının yaş ortalaması 36.7 ± 15.5 idi. Hastaların %27'si (n=658) ise erkekti (105).

Namdaroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Akut apandisit ön tanısıyla opere edilen hastaların 74/ 120 (61.6%) sı erkek. Erkek/kadın oranı 1.6/1. Apandisit hastalarının yaş ortalaması 28.9±10.6 kontrol grubu yaş ortalaması 30.6±12.4 (106).

Eryılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Akut apandisit tanısıyla opere edilen 126 hastanın 71 i erkek (%56.3), 55'i kadındı (% 43.7) (107).

Özkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 74 hasta incelendi.52 hasta ekek (70.3%) ve 22 hasta kadın (29.7%). yaş ortalaması 36±17.78, idi (108).

Kartal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 470 hasta incelendi 331(70.42%) erkek ve 139 (29.58%) kadın. Hastaların ortalama yaşı 32.29±11.44 (17 - 82 yıl) (109).

Karaaslan ve ark. çalışmasına göre ise çalışmaya 320 hasta dahil edildi. Hastaların 175'i erkek (%54.7) ve 145'i kadın (%45.3) olmakla beraber tüm yaş grubunun yaş ortalaması 35.95±14.75 idi. Hastaların histopatolojik sonuçlarına göre normal apendiks gurubunda 66 hasta (%20,6), komplike olmayan apandisitte 204 hasta (%63.8) ve komplike apandisit gurubunda 50 hasta (%15.6) vardı. Normal apendiksli vakaların yaş ortalaması 32.87, komplike olmayan hastaların yaş ortalaması 35.1 komplike vakaların yaş ortalaması 43.08 olarak saptandı (110).

Duymazın yaptığı çalışmada Çalışmaya toplam 100 olgu alındı. Akut apandisit grubunda 50 kontrol grubunda 50 olgu vardı. Akut apandisit tespit edilen olguların 31'i erkek (%62) ve 19'u kadın (%38) idi.Cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).Akut apandisit grubunun yaş ortalaması 30,22, kontrol grubunun ise 29,74 olarak bulundu (111).

Bizim çalışmamızda ise akut apandisit için ortalama akut gangrenöz apandisitli hastalarda 30,38±14,50, akut süpüratif apandisitli hastalarda 30,41±11,81, erkek kadın oranının 33/25=1,32 olarak literatürle uyumlu bulunmuştur.

Kaya'nın yaptığı çalışmada Lökosit sayımının akut apandisit tanısı koymadaki duyarlılığı %63,9, seçiciliği %64,9, CRP'nin ise duyarlılığı %80, seçiciliği %39 olarak saptandı. Lökosit ile CRP kombinasyonunun akut apandisit tanısı koymadaki duyarlılığı %92,6 seçiciliği %28,6 olarak saptandı. Lökosit sayımı ve CRP tek başına akut apandisit tanısı koymada ve dışlamada yeterli olmayıp, kombine edildikleri takdirde tanısal değerlilikleri artmaktadır. Ancak yine de duyarlılık ve seçicilikleri %100 olmayıp, yüksek olasılıklı hastalarda hekimler ileri tetkik düşünebilirler (105).

Namdaroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , akut apandisit ön tanısıyla opere edilip patoloji sonucu akut apandisit gelen hastaların WBC değeri istatistiksel olarak anlamlı artmıştır. ($p < 0.001$) Yine CRP değeri Patoloji sonucu akut apandisit olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artmıştır. ($p < 0.05$) (106).

Eryılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP değeri perforasyon ve abseleşme gibi komplikasyonlarda normalin çok üstünde bulunmuştur (74.5 ± 37.3 mg/lt). Komplike apandisit olgularında ortalama CRP değeri nonkomplike apandisit ve negatif apendektomi olgularına göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu bulgu literatürle uyumlu gözükmektedir. Ortalama CRP değeri nonkomplike apandisit olgularında (28 ± 16.4 mg/lt) olduğu gibi negatif apendektomi olgularında da (20.8 ± 26.1 mg/lt) normalin üstünde bulunmuştur. Bu çalışmada perforasyon ve periapandiküler abse gelişen komplike apandisit olgularında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Nonkomplike apandisitlerdeki değerler negatif apendektomi yapılanlarda bulunan değerlerle karşılaştırıldığında negatif apendektomi oranlarını azaltacak sonuçlar vermemektedir. Ancak çok yüksek CRP değerleri klinik muayene bulgularıyla uyumlu ise apandisit komplikasyonları için yol göstericidir (107).

Ortalama lökosit sayısı komplike ($14,800 \pm 2593$ mm³) ve nonkomplike apandisit olgularında (13.367 ± 2749 /mm³ negatif apendektomi olgularına (10.200 ± 2098 /mm³) göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (107).

Kartal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Lenfoid hiperplazi, komplike olmayan akut apandisit, komplike akut apandisit hastalarında ortalama WBC seviyeleri sırasıyla $12.31 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, $13.3 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve $14.08 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ dir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.016$). Lenfoid hiperplazi, komplike olmayan akut apandisit, komplike akut apandisit hastalarında ortalama CRP seviyeleri sırasıyla 14.27 mg/L , 36.93 mg/L ve 40.84 mg/L dir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.008$). Ortalama CRP seviyesi lenfoid hiperplazi grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.002$). CRP seviyelerinde komplike olmayan akut apandisit ile komplike apandisit arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.364$). WBC sayıları sadece lenfoid hiperplazi grubu ile komplike akut apandisit arasında anlamlı bir ayırım yapabilmıştır (109).

Karaaslan ve ark. çalışmasına göre lökosit sayısı ve yüzde nötrofil ortalamaları açısından karşılaştırıldığı zaman komplike olan ve komplike olmayan grupta ortalamasının normal apendikse göre daha yüksek olduğu görülmüştür. CRP ortalaması açısından bakıldığı zaman komplike apandisit grubunun diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hasta yaşının artması ile apandisit olgularının komplike olma riskinin arttığı gözlenmiştir. Lökosit sayısı 12.080 kesim değerinde apandisit tanısını koymada faydalıdır. CRP düzeyi apandisitli olguları normal apendiskli olgulardan ayırmada faydalı değilken, komplike olmayan olgular ile komplike olguları ayırmada faydalı olduğu görülmüştür (110).

Peltola H. Yaptığı çalışmada 162 vakada CRP, lökosit sayımı, ESR'nin akut apandisit tanısındaki yerini incelemiştir. Komplike olmayan akut apandisit hastalarının %58'inde lökositoz saptamıştır. Komplike vakaların ise % 76'ında lökositoz saptamıştır. Peltola bu oranlardan yola çıkarak, enflamasyon artışıyla lökosit sayısındaki artışın paralellik gösterdiğini ve bu yüzden seri lökosit sayımının tanıya daha fazla yardımcı olacağını belirtmiştir (112).

Duymazın yaptığı çalışmada CRP'nin tüm akut apandisitlerin teşhisindeki sensitivitesini %40 spesifitesini ise %100 olarak bulmuştur. Komplike vakalarda ise sensitivitesini %55 spesifitesini ise %68 olarak tespit etmiştir. **Duymazın**

yaptığı çalışmada literatürde olduğu gibi CRP'nin tanısal değeri açısından komplike vakalarla komplike olmayan vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (111).

Bizim çalışmamızda WBC düzeyi akut gangrenöz apandisit hastalarında $14,71 \pm 4,18 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ akut süperatif apandisit hastalarda $13,05 \pm 4,87 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ sağlıklı kişilerde $8,11 \pm 1,92 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, CRP düzeyi akut gangrenöz apandisit hastalarında $3,61 \pm 4,66 \text{ mg/dl}$ akut süperatif apandisit hastalarda $3,07 \pm 3,68 \text{ mg/dl}$ sağlıklı kişilerde $0,42 \pm 0,29 \text{ mg/dl}$ dir. Akut gangrenöz apandisit ve akut süperatif apandisitli hastaların lökosit ve CRP değerleri sağlıklı kişilerinkinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

Daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi lökosit sayısındaki artış apendiks inflamasyonunun ilk göstergesidir.

Kanat ve arkadaşları Akut pankreatitin tanısı ve şiddetini değerlendirmek amacıyla 30 hasta ve 25 sağlıklı kişiden oluşan prospektif ve randomize bir çalışma yapmıştır . Otuz hastanın yirmi ikisi (% 73) hafif pankreatit olarak kabul edilirken, 8 olguda (% 27) şiddetli pankreatit tanısı konuldu. Hafif ve şiddetli pankreatit gruplarının karşılaştırılmasında, iki grup arasında açillenmiş ve de-açillenmiş ghrelin değerleri açısından hastaneye ilk başvuru sırasında ve oral beslenmenin başlatılmasından sonra istatistiksel bir farklılık ortaya koymamıştır. Benzer şekilde, olguların ve kontrol gruplarının hastaneye ilk başvurusunda açile ve de-açillenmiş ghrelin değerleri açısından karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.863$). Öte yandan, oral beslenmeye başladıktan sonra açile ve de açile edilmiş ghrelin değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Pankreatik inflamasyon sırasında sürekli olarak yüksek serum ghrelin değerleri, ghrelinin, hastalığın seyrinin izlenmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ghrelin hormonu ve AP'nin şiddeti arasında bir ilişki kurulmamıştır (113).

Eren'in yaptığı bir çalışmada yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan 40 Juvenil İdiyopatik Artritli (JIA) hasta ve 32 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) karşılaştırıldı. JIA

‘ lı 40 hastanın ghrelin düzeyi (ng/mL) 0.47 ± 0.08 . Kontrol grubu 32 hastanın ghrelin düzeyi (0.50 ± 0.15) olarak bulundu. Vücut ağırlığı, boy, VKİ dağılımı açısından da benzer olan iki grup arasında ghrelin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (114) .

Dayanan’ın yaptığı çalışmada, 143 Behçet hastası (BH) (61 erkek/ 82 kadın) ve 158 (70 erkek/88 kadın) sağlıklı kişi çalışmaya alındı. BH’li hastaların 67’si (% 46.8) aktif dönemde, 76’sı (% 53.1) inaktif dönemde belirlendi. BH grubu (n=143) ve SK grubu (n=112) arasında yaş ortalaması, cinsiyet, VKİ ve açile-ghrelin, des-açile ghrelin serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunda, hastalık aktivitesi ile açile-ghrelin, des-açile ghrelin düzeylerinin ilişkisi değerlendirildiğinde, aktif hastalıklı BH grubunda serum açile-ghrelin düzeyi 26 ± 26 pg/ml, des-açile ghrelin düzeyi 111 ± 113 pg/ml, inaktif hastalıklı BH grubunda ise sırası ile 19 ± 9.2 pg/ml, 90 ± 44 pg/ml bulundu. Ghrelin düzeyleri aktif hasta grubunda daha yüksek saptandı fakat Aktif BH grubu ile inaktif BH grubu arasında açile-ghrelin (p=0.065), des-açile ghrelin (p=0.130) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (115).

Bizim çalışmamızda akut gangrenöz apandisit hastalarında ghrelin düzeyi $3,84 \pm 4,15$ ng/ml akut süperatif apandisit hastalarda $3,28 \pm 4,33$ ng/ml sağlıklı kişilerde $2,08 \pm 3,23$ ng/ml olarak bulundu. Çalışmamız şu ana kadar akut apandisitli hastalarda ghrelinin çalışıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Ghrelinin yaş ve pubertal durumdan etkilenebileceği bilgisi doğrultusunda, tüm grupta hemen hemen aynı yaş ortalaması olan bireyler karşılaştırıldı. Çalışmamızda ghrelin düzeyi enflamasyonun şiddetiyle korele olarak akut gangrenöz apandisit hastalarında akut süperatif apandisit hastalarından daha yüksek bulundu. Aynı zamanda akut süperatif hastaların ghrelin düzeyleride sağlıklı gönüllü insanlardan yüksek saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızın kısıtlı tarafları:

Hasta sayısının az olması: Tüm çalışmaya alınan ve alt tiplerde bulunan hasta sayılarının az olması çalışmamızın en önemli kısıtlı yönüdür.

Çalışmamızda bazı parametrelerde hasta sayılarının az olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu konuda daha çok sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmalar yapılması daha net sonuçlar verebilir.

Ghreline etki eden ya da etkisini antagonize eden insülin, büyüme hormonu, leptin, nöropeptid YY gibi hormonların ve İL-6, TNF- α gibi enflamasyon belirteçlerinin de aynı anda ölçümü, ghrelinin akut apandisit vakalarındaki yeri daha da netleşecektir.

Total ghrelinin yerine aktif ghrelinin ile yapılacak çalışmalar daha net sonuçlar verecektir.

6. SONUÇLAR

Hastanemize son 24 saat içerisinde karın ağrısı şikayetiyle yatırılıp opere edilen ve patoloji sonucu akut apandisit tanısı alan kişiler ile sağlıklı insanlarda ghrelin hormon düzeyi bakılması ve aynı hastalar ile gönüllü sağlıklı insanlardaki ghrelin hormon düzeyinin CRP ve WBC düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

1. Çalışmaya apendektomi sonucu akut süpüratif apandisit tanısı alan 29 hasta, akut gangrenöz apandisit-perfore apandisit tanısı alan 29 hasta ve sağlıklı insan (kontrol grubu) 30 kişi dahil edildi.
2. Hastaların yaş ortalaması akut gangrenöz apandisitli hastalarda $30,38 \pm 14,50$, akut süpüratif apandisitli hastalarda $30,41 \pm 11,81$, sağlıklı kişilerde ise $29,53 \pm 7,18$ olarak hesaplandı.
3. Hasta gruplarına göre ek hastalık durumu, cinsiyet ve iştahsızlığa bakıldı. İştahsızlık hasta gruplarında sağlıklı kişilere göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Ek hastalık ($p=0,309$) ve cinsiyette ($p=0,353$) anlamlı bir farklılık görülmedi.

4. Hastaların ghrelin değerlerinin lökosit ($r=0,152$; $p=0,162$) ve CRP ($r=0,117$; $p=0,284$) ile korelasyonuna bakıldı. Anlamlı bir korelasyon saptanmadı.
5. Hasta gruplarına göre yaş, ghrelin, lökosit, CRP ve VKİ karşılaştırıldı. Akut gangrenöz apandisit ve akut süpüratif apandisitli hastaların lökosit ve CRP değerleri sağlıklı kişilerinkinden anlamlı yüksek bulunurken $p(=0,001)$, ghrelin, yaş ve VKİ'lerde anlamlı bir farklılık görülmedi
6. Ghrelin düzeyi enflamasyonun şiddetiyle korele olarak akut gangrenöz apandisit hastalarında akut süpüratif apandisit hastalarından daha yüksek bulundu. Aynı zamanda akut süpüratif hastaların ghrelin düzeyleride sağlıklı gönüllü insanlardan yüksek saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,139$).

7. Çalışmamızdaki bazı parametrelerde özellikle ghrelin hormon düzeyinde, hasta sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olabilir. Bu konuda daha çok sayılarda hasta içeren çok merkezli çalışmaların yapılması daha net sonuçlar verecektir.



8. KAYNAKÇA

1. Kavac MS, Kavac SM, Kavac SM. Laparoscopic Appendectomy. In: Wetter PA, editor. Prevention and Management of Laparoendoscopic Surgical Complications. 3 ed. Florida: Society of Laparoendoscopic Surgeons; 2010. p. 239-48.
2. Young P. Appendicitis and its history. Rev Med Chil. 2014;142(5):667-72.
3. Mishra VK, Joshi P, Shah JV, Agrawal C, Sharma D, Aggarwal K. Amyand's Hernia: A Case of an Unusual Inguinal Herniace. Indian J Surg. 2013;75(1):469-71.
4. Young P. Appendicitis and its history. Rev Med Chil. 2014;142(5):667-72.
5. Turhan AN, Kapan S. Akut Apandisit. In: Ertekin C, Gülođlu R, KorhanTavilođlu, editors. Acil Cerrahi. 1 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 200 . p. 2 -316.
6. Aygün, Abidin. Akut apandisit erken tanısında fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri ve skortlama sistemlerinin karşılaştırılması. Edirne : s.n.2015.
7. Turhan AN, Kapan S. Akut Apandisit. In: Ertekin C, Gülođlu R, KorhanTavilođlu, editors. Acil Cerrahi. 1 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 200 . p. 2 -316.
8. Tarhan, Ömer Rıdvan. apendiks yerleşimleri. turkcerrahi.com.
9. Yaylak F, Algin MC, Gungor Y, Korkmaz M. Atresia of the appendix vermiformis: a rare case of developmental abnormality. World J Gastroenterol. 2013;19(1):122-4.
10. Gray H. Gray's Anatomy: Classic Illustrated Edition. In: Lewis WH, editor. 20 ed. Philadelphia, New York2013. p. 693.
11. Craig S. Appendicitis [internet] Available from:: Medscape; [updated july 21, 2014]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/773895-overview>.
12. Anlı EB. Akut Apandisit Olgularında Oksidatif Stres ve Prolidaz Enzim Aktivitelerinin Araştırılması.
13. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol. 1990;132(5):910-25.
14. Akut apandisit ön tanısı olan hastalarda sağ alt kadrana kompresyon uygulanarak elde olunan abdomen BT tetkikinin tanısal etkiniliğinin değeriendirilmesi. Kılınçer, Abidin. ANKARA : s.n., 2013.
15. 1. Liang MK, Andersson RE, Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. Schwartz's Principles of Surgery. 10 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 1241-62.
16. Ramdass MJ, Young Sing Q, Milne D, Mooteeram J, Barrow S. Association between the appendix and the fecalith in adults. Can J Surg. 2015;58(1):10-4.
17. Karın ağrılı hastalarda spot idrarda kolon kromotografi yöntemi ile bakılan 5 hidroksi indol asetik asit değeriendirilmesi. Küçük, Dr. Mehmet Bertan. İstanbul : s.n., 2009.
18. Laparoskopik ve tek insizyon ve tek insizyon laparoskopik apendektominin prospektif karşılaştırma sonuçları. Arer, ilker murat. 2012.
19. Liang MK, Andersson RE, Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: Brunicaardi

- FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 1241-62.
20. FitzGerald DJ, Pancioli AM. Acute Appendicitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. *Emergency Medicine*. 6 ed. Kentucky: American College of Emergency Physicians ve 520-3., 2004. p.
 21. Mengüçük ME, Ayten R, Bülbüller N, Gödekmerdan A, Başbuğ M, Mungan İ. Akut Apandisit Tanısında Serum C-Reaktif Protein, Prokalsitonin ve Neopterinin Yeri. *Fırat Tıp Derg.* 2010;15(1):40-3.
 22. Old JL, Dusing RW, Yap W, Dirks J. Imaging for Suspected Appendicitis. *Am Fam Physician.* 2005;71(1):71-8.
 23. Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. *Schwartz' s Principles of Surgery*. 9th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2010. p. 1073-89.
 24. UpToDate, 66. Martin RF. Acute Appendicitis in Adults: Diagnostic Evaluation [internet]: ve appendicitis., 2015 [updated July 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/acute->.
 25. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2006;76(1-2):71-4.
 26. Mengüçük ME, Ayten R, Bülbüller N, Gödekmerdan A, Başbuğ M, Mungan İ. Akut Apandisit Tanısında Serum C-Reaktif Protein, Prokalsitonin ve Neopterinin Yeri. *Fırat Tıp Derg.* 2010 ve 15(1):40-3.
 27. Küçük B, Yener O, Özçelik A, Güngör G, Erengül C, Çelik Y, et al. The Effectiveness of Using Spot Urinary 5-HIAA Level in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Turk J Surg.* 2010 ve 26(1):28.
 28. Dinc B, Oskay A, Dinc SE, Bas B, Tekin S. New parameter in diagnosis of acute appendicitis: platelet distribution width. *World J Gastroenterol.* 2015 ve 21(6):1821-6.
 29. Ergün E, Bilaloğlu P, Koşar U, Ünlübay D, Temel S. Akut Apandisit Tanısında Opaksız Spiral BT İncelemenin Yeri, US ve Cerrahi Sonuçları İle Korelasyonu. *Tanısal Girişimsel Rad Derg.* 2002;8(2):231-6.
 30. Akut Abdomen. hıızal, Mustafa ve akpınar, Erhan. 2016.
 31. Gökçe AH, Aren A, Gökçe FS, Dursun N, Barut AY: Reliability of ultrasonography for diagnosing acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 17(1):19-22, 2011.
 32. Seo H, Lee KH, Kim HJ, et al: Diagnosis of acute appendicitis with sliding slab ray-sum interpretation of low-dose unenhanced CT and standarddose IV contrast-enhanced CT scans. *AJR* 193:96–105, 2009.
 33. Incesu L, Coskun A, Selcuk MB, Akan H, Sozubir S, Bernay F. Acute appendicitis: MR imaging and sonographic correlation. *AJR American journal of roentgenology.* 1997;168(3):669-74.
 34. Byott S, Harris I. Rapid acquisition axial and coronal T2 HASTE MR in the evaluation of acute abdominal pain. *European journal of radiology.* 2016;85(1):286-90.
 35. Pedrosa I, Levine D, Eyvazzadeh AD, Siewert B, Ngo L, Rofsky NM. MR imaging evaluation of acute appendicitis in pregnancy. *Radiology.* 2006;238(3):891-9.

36. Aydin F, Kin Cengiz A, Gungor F. Tc-99m Labeled HMPAO white Blood Cell Scintigraphy in Pediatric Patients. *Molecular imaging and radionuclide therapy*. 2012;21(1):13-8.
37. Ince V, Isik B, Koc C, Baskiran A, Onur A. Barolith as a rare cause of acute appendicitis: a case report. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. 2013;19(1):86-8.
38. Liu CD, McFadden DW. Acute Abdomen and appendix. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD(Eds) *Surgery. Scientific Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1246-62, 1997.
39. Flum DR, Koepsel T: The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: Nationwide analysis. *Arch Surg* 137:799, 2002.
40. Chooi WK, Brown JA, Zetler P, Wiseman S, Cooperberg P: Imaging of acute appendicitis and its impact on negative appendectomy and perforation rates: the St. Paul's experience. *Can Assoc Radiol J* 2007;58:220-4.
41. (Ortega JM,Ricardo AE:Surgery of the appendix and colon.In Moody FG(ed).*Atlas of Ambulatory Surgery Philadelphia ,WB Saunders* 1999).
42. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 15: 59-64, 1983.
43. Pelosi MA: Laparoscopic appendectomy using a single umbilical puncture (minilaparoscopy). *J Reprod Med* 37:588–594, 1992.
44. Samuel M, Hosie G, Holmes K: Prospective evaluation of nonsurgical versus surgical management of appendiceal mass. *J Pediatr Surg* 37:882, 2002.
45. Plastrone apandisit tanısı almış çocuklarda laparoskopik inteval apendektomi. Ankara : s.n., 2015.
46. Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, DunnDL, Hunter JG, Pollock RE editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, p. 1119-37, 2005.
47. Coursey CA, Nelson RC, Patel MB: Do more preoperative CT scans mean fewer negative appendectomies? A 10 year study. *Radiology* 254:460-8, 2010.
48. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN: Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 5;344:e2156, 2012.
49. Bora G, Geçim E. Abdominal Cerrahide İleri Laparoskopik Teknikler - NOTES. *Kolon Rektum Hast Derg*. 2008;18(4):153-60.
50. Feussner H, Becker V, Bauer M, Kranzfelder M, Schirren R, Luth T, et al. Developments in flexible endoscopic surgery: a review. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:31- .
51. Silberhumer GR, Birsan T, Noda W, Unger E, Mayr W, Lang S, et al. Design and Instrumentation of New Devices for Performing Appendectomy at Colonoscopy (with video). *Gastrointest Endoscop*. 2008;68(1):139-45.
52. Kojima M, Hosoda H, Date Y: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*,1999;402:656- 660.
53. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K: Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinol*, 1980;106:663-667.
54. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M: The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 881-

887.

55. Ghrelin; Gündemdeki Hormon. Bilgin, H.Murat. 4, Diyarbakır : s.n., 2006, Cilt 33.
56. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K: Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor . *J Biol Chem*,2000; 29:1995- 2000.
57. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M: Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology*, 2001; 142: 4163- 4169.
58. Ghrelin ve metabolik etkileri. Dabak, D.Özlem ve Kuloğlu, Tuncay. Elazığ : s.n., 2008.
59. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. "Ghrelin--a hormone with multiple functions." *Front Neuroendocrinol*. 2004; 25: 27–68.
60. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, et al. Ex-pression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 400–409.
61. Levin F, Edholm T, Ehrström M, et al. Effect of peripherally administered ghrelin on gastric emptying and acid secretion in the rat. *Regul Pept* 2005; 131: 59–65.
62. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept* 2005;126: 11–19.
63. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714–1719.
64. Itoh FT, Komatsu T, Kushibiki S, Hodate K. Effects of ghrelin injection on plasma concentrations of glucose, pancreatic hormones and cortisol in Holstein dairy cattle. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2006; 143: 97–102.
65. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide–6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590–593.
66. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083–5086. .
67. Eden Engström B, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA. Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5193–5198.
68. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 335–343.
69. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707–709.
70. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, et al. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 1–3.
71. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660.

72. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561-71.
73. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. Yücel, A.Eftal. Ankara : s.n.
74. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-97.
75. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-8.
76. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17:1019-25.
77. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50:23-36.
78. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:101-8.
79. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013:124021.
80. Enflamatuar Biyobelirteçler. Akar, H.Haluk ve Köse, Mehmet. bölüm 6,
81. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190: 1733-40.
82. Gershov D, Kim S, Brot N, et al. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: Implications for systemic autoimmunity. *J Ex.*
83. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2459-64.
84. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
85. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2993-9.
86. Cohick CB, Furst DE, Quagliata S, et al. Analysis of elevated serum interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis: Correlation with erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 721-7.
87. Grutzmeier S, von Schenck H. C-reactive protein during chemotherapy for acute leukemia with special reference to non-infective causes of fever. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1986; 3: 71-5.
88. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351-9.
89. Sturmer T, Brenner H, Koenig W, et al. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 200-5.
90. Verma S, Wang CH, Weisel RD, et al. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: Reversal with rosiglitazone. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 417-9.
91. Dallman PR: In Rudolph A, ed: *Pediatrics*, 16 th ed. Newy- ork, Appleton-

- Century-Crofts, 1977:1111-1178.
92. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Labaratuar Bulguları. Hatipoğlu, Hüsem, Erkal, Serdar ve Şiraneci, Rengin. İstanbul : JOPP Derg3(1):5-11,, 2011.
 93. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, et al. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:484-490.
 94. Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen H. Adenoviral diseases in children: a study of 105 hospital cases. *Pediatrics* 1985;76:79-83.
 95. enfeksiyon hastalıkları tanısında labaratuar bulguları. Hatipoğlu, hüsem, et al. 51, 2011, JOPP, s. 8,9,10.
 96. Tsukahara T, Yaguchi A, Horiuchi Y. Significance of monocytosis in varicella and her- pes zoster. *J Dermatol* 1992;19:94-98.
 97. Auletta JJ, Shurin SB. Eosinophilia. What does it mean? *Contemp Pediatr* 2000;17:61-71.
 98. Plasma Obestatin and Ghrelin Levels in Subjects With Prader–Willi Syndrome. Butler*, Merlin G. ve Bittel, Douglas C. kansas city : s.n., 2017.
 99. Emre A, Akbulut S, Bozdag Z, Yilmaz M, Kanlioz M, Emre R, et al. Routine histopathologic examination of appendectomy specimens: retrospective analysis of 1255 patients. *International surgery*. 2013;98(4):354-62.
 100. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *The western journal of emergency medicine*. 2014;15(7):859-71.
 101. Schellekens DH, Hulsewe KW, van Acker BA, van Bijnen AA, de Jaegere TM, Sastrowijoto SH, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Academic emergency medicine : officia*.
 102. Seetahal SA, Bolorunduro OB, Sookdeo TC, Oyetunji TA, Greene WR, Frederick W, et al. Negative appendectomy: a 10-year review of a nationally representative sample. *American journal of surgery*. 2011;201(4):433-7.
 103. Balthazar EJ, Birnbaum BR, Yee J.: Acute appendicitis conwared with surgeons clinical inwression. *Arch Surg* 128: 1039, 1993 appendicitis CT and US correlation in 100 patients. *Radiology* 190:31, 1994.
 104. Akin ML, Obuz O: Akut apandisit tanısında ultrasonografinin değeri. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 3:.
 105. Akut apandisit tanisinda lökosit ve c- reaktif pro-teinin tanisal değeri, uzmanlık tezi. Kaya, Hasan. Antalya : s.n., 2016.
 106. The place of scoring systems for the diagnosis of acute appendicitis a retrospective cohort study. Ozan Baris Namdaroglu1, Volkan Oter2, Serif Melih.
 107. Negatif apendektomileri önlemede C Reaktif Protein ve lokosit sayımının değeri. erylmaz, ramazan ve şahin, mustafa. s.l. : *Ulusal Travma Derg.* (2001) 7: 142 - 145, 2001.
 108. Ozkan S, Duman A, Durukan P, Yildirim A, Ozbakan O. The accuracy rate of Alvarado score, ultrasonography, and computerized tomography scan in the diagnosis of acute appendicitis in our center. *Nigerian journal of clinical practice*. 2014;17(4):413-8.
 109. How to avoid negative appendectomies:Can US achieve this? Kartal, Kinyas,

- Yazıcı, Pınar ve Mihmanlı, Mehmet. İstanbul : Ulus Travma Acil Cerrahi DERG, 2017.
110. Karaaslan U. Lökosit sayısı, yüzde nötrofil oranı ve C-Reaktif Protein Konsantrasyonlarının "Ke-sim Değeri" Düzeylerinde Apandisit Tanısındaki Değeri [Thesis]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2011.
 111. Akut apandisitn erken tanısında serum prokalsitonin düzeyi ile serum crp düzeyinin karşılaştırılması tıpta uzmanlık tezi. Duymaz, Hikmet. Kayseri : s.n., 2005.
 112. Peltola H, Ahlqvist J, Rapola J et al. C-reactive protein compared with white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Acta Chir Scand* 1986;152:55-8.
 113. Kanat BH1, Ayten R, Aydın S, Girgin M, Cetinkaya Z, İlhan YS, Yur M, Catak, Significance of appetite hormone ghrelin and obestatin levels in the assessment of the severity of acute pancreatitis, *Turk J Gastroenterol*. 2014 Jun;25(3):309-13. doi: 10.5152/tjg.
 114. Juvenil idiyopatik artritli hastalarda serum ghrelin, leptin, rezistin ve adiponektin düzeylerinin nutrisyonel durum ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi. Eren, Sanem. İzmir : s.n., 2011.
 115. Behçet hastalığında serum ghrelin ve obestatin düzeyleri, ghrelin ve ghrelin reseptörü gen polimorfizmleri ,uzmanlık tezi. Dayanan, Ramazan. Elazığ : s.n., 2011.
 116. Tam Kan Sayımı Çıktılarının Yorumlanması. kaya, zühre. 50, 2013, *Dicle Tıp Dergisi*, s. 524,525.
 117. Balthazar EJ, Birnhaum BR, Yee J, Magibow AJ: Acute appendicitis compared with surgeons clinical impression. *Arch Surg* 128: 1039, 1993 appendicitis CT and US correlation in 100 patients. *Radiology* 190:31, 1994.
 118. <http://ellievelinska.blogspot.com/2013/06/the-voynich-manuscript-da-vincis> .
 119. Ramdass MJ, Young Sing Q, Milne D, Mooteeram J, Barrow S. Association between the appendix and the fecalith in adults. *Can J Surg*. 2015;58(1):10-4.
 120. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:124021.
 121. Vural S, Tunçay E, Onuray F, Çinçin TG. Apendektomilerin Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Kartal Eg Ar H Tıp Derg*. 2003;14(1):30-1.
 122. Anlı EB. Akut Apandisit Olgularında Oksidatif Stres ve Prolidaz Enzim Aktivitelerinin Araştırılması.

7. EKLER

EK-1: Akut Apendisit Hastalarında Çalışma Formu

Akut Apendisit Hastalarında Çalışma Formu

Hastanın yaşı :

Cinsiyet: 1E, 2K

Dosya no:

Preop crp değeri:

Beyaz küre değeri :

Ghrelin düzeyi:

Ağrının başlama saati:

İştahsızlık :1 Yok 2Var

Sağ iliak fossada ağrı:

Bulantı kusma:

Ağrı yer değişmişmi:

Yandaş hastalık:

Boy :

Kilo:

B.M.İ:

Ek Hastalık :1 var 2 yok

Apendisit durumu:

1.Akut gangrenöz apandisit 2.Akut süperatif apandisit 3.Sağlıklı insan grubu

EK-2: Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Kurul Onayı

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurul Kararı

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurulu 09.03.2018 tarihinde saat 09:00'da toplanmıştır.

Tez yöneticiliği Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK tarafından yürütülen, Arş.Görevlisi Dr.Rıfat PEKSÖZ ' ün ihtisas tezi olarak projesi ekte sunulan "Akut apandisit hastalarında ghrelin hormon düzeyi bakılması ve ghrelin hormon düzeyinin c-reaktif protein , beyaz küre düzeyleri ile karşılaştırılması " konulu çalışmanın verilmesine oy birliği ile karar verildi.

Prof.Dr.M.İlhan YILDIRGAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Başkanı

Prof.Dr.S.Selçuk ATAMANALP
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof.Dr.M. Nuran AKÇAY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Ercan KORKUT
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Erdem KARADENİZ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Nurhak AKSUNGUR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Esra DIŞÇI
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞI

Oturum Tarihi: 22.03.2018
Oturum Sayısı: 04

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulumuz **22.03.2018 Perşembe** günü Saat 12.45’de Başhekimlik Salonunda bulunan Kurul Odasında Prof. Dr. Orhan KARSAN’ın başkanlığında toplandı ve aşağıdaki kararlar alınmıştır.

Önce gündem maddeleri okundu, bunların haricinde tartışılmak ve görüşülmek istenen konular olup olmadığı soruldu; tartışılmak ve görüşülmek istenen başka konular olmadığından normal gündem maddelerine geçildi.

KARAR NO: 18 – Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığının 20.03.2018 tarih ve 1800092678 sayılı “**Akut Apandisit Hastalarında Ghrelin Hormon Düzeyi Bakılması ve Ghrelin Hormon Düzeyinin C-Reaktif Protein, Beyaz Küre Düzeyleri ile Karşılaştırılması**” konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,
Dr. Rifat PEKSÖZ’ün; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini,
Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK’ın; yapmasına,
kabülüne;

Mevcutun oy birliğiyle karar verildi

Raportör
İsa YALÇIN
Cerrahi Tıp Bilimleri
Bölüm Sekreteri
22.03.2018

EK-3: Cerrahi Bilimler Kurul Onayı



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/264
Konu : Etik Kurul Kararı

04.10.2018

Sayın: Arş.Gör.Dr.Rıfat PEKSÖZ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Akut Apendisit Hastalarında Ghrelin Hormon Düzeyi Bakılması ve Ghrelin Hormon Düzeyinin C-Reaktif Protein, Beyaz Küre Düzeyleri ile Karşılaştırılması" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki _____ :
1 Adet Etik Kurul Kararı

EK-4: Etik Kurul Onayı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/264
Konu : Etik Kurul Kararı

04.10.2018

Sayın: Arş.Gör.Dr.Rıfat PEKSÖZ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Akut Apendisit Hastalarında Ghrelin Hormon Düzeyi Bakılması ve Ghrelin Hormon Düzeyinin C-Reaktif Protein, Beyaz Küre Düzeyleri ile Karşılaştırılması" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki _____ :
1 Adet Etik Kurul Kararı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU




KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADUSOYADI	Ary.Gör.Dr.Rıfat PEKSÖZ.	
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI	Akut Apandisit Hastalarında Ghrelin Hormon Düzeyi Bakılması ve Ghrelin Hormon Düzeyinin C-Reaktif Protein, Beyaz Küre Düzeyleri ile Karşılaştırılması	
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 06 Karar No: 24	Tarih: 04.10.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	


Prof. Dr. Mustafa GÜL
Üye


Prof. Dr. Zekai HATİCİ
Üye


Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. M. Hamidullah UÇANIK
Üye


Doç. Dr. Ayşenur AKSOY
Üye


Doç. Dr. Atilla ÇAYIR
Üye

Dr. Öğr. Üy. Binali FIRINCI
Üye


Dr. Öğr. Üy. Zehide KOŞAN
Üye


Emel METE LİOĞLU
Üye