

**TC.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AKUT APANDİSİT ETİYOLOJİSİNDE VGLL3 VE ALT HEDEF  
GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. İbrahim AKDENİZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Tugay TARTAR**

**ELAZIĞ  
2021**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr.

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Tugay TARTAR \_\_\_\_\_Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her aşamada desteğiyle yanımda olan ve tez çalışmamda bilgi ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ahmet KAZEZ'e,

Bilim ve hayat adına bir şeyler öğrenmeye çalışırken yanımda olan, destek ve katkılarını her zaman hissettiğim, bilgi ve birikimlerinden istifade ettiğim değerli hocam tez danışmanım Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tugay TARTAR'a,

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ünal BAKAL'a ve Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet SARAÇ'a,

Tezimin her aşamasındaki büyük katkılarından dolayı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebru ETEM ÖNALAN'a,

Tezimde emeği geçen hayat arkadaşım ve en büyük destekçim eşim Uzm. Dr. Buket Baran AKDENİZ'e ,

Oğlum Kuzey Baran AKDENİZ'e ve kızım Arya Karen AKDENİZ'e

Bugünümü borçlu olduğum sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Ercan GENÇ'e ve Dr. Tarık AKKUŞ'a,

Tüm klinik hemşirelerimiz ve personelimize,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamıza verdiği katkı ve desteklerden dolayı FÜBAP birimine teşekkür ederiz.

## ÖZET

Akut apandisit (AA) çocuk yaş grubunda en sık karşılaşılan acil cerrahi patolojidir. AA etiyolojisinde diyet, bağırsak mikrobiyotası ve inflamasyondan sorumlu genetik faktörler etkilidir. Vestigal like family member 3 (VGLL3) ve alt hedef genlerinin, birçok otoimmün hastalığa neden olan enflamatuvar süreçlerle belirgin bir transkriptomik örtüşmeye sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda, AA etiyolojisinde VGLL3 rs13074432 polimorfizimin ve alt hedef genlerinin etyolojideki rolünü araştırdık.

Çalışmaya AA tanısıyla apendektomi yapılan 0-18 yaş aralığındaki 250 hasta ve kendisinde veya 1. derece yakınlarında apendektomi öyküsü olmayan sağlıklı 200 birey dahil edildi. Hasta grubundan hem kan hem apendiks doku örnekleri toplanırken kontrol grubundan sadece kan örnekleri alındı. Elde edilen doku örneklerinde VGLL3 ifade değişiminin protein düzeyinde tespiti için ELİSA metodu ve mRNA düzeyinde tespiti için Real-Time Quantitative Reverse Transcription polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) kullanıldı. VGLL3 alt hedef genleri mRNA düzeyinde qRT-PCR ile analiz edildi. Genotipleme analizleri kandan izole edilen DNA örneklerinde TaqMan SNP genotipleme testi kullanılarak yapıldı.

Kontrole göre TT varyant genotip ve T allel sıklığının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi (genotipler için  $p=0.000$ , alleller için  $p=0.002$ ). VGLL3 apendiks doku ifadesi ile hastanın klinik ve demografik verileri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak bu çalışmada, VGLL3 gen ve alt hedef genlerinin AA etiyolojisiyle bağlantılı olduğu ortaya konmuştur. VGLL3 gen ve alt gruplarının pozitif olduğu olgularda potansiyel apandisit gelişmesi ve subklinik vakalarda tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi için daha fazla prospektif genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Genetik, polimorfizm, molekül, akut apandisit, VGLL3

## ABSTRACT

Acute appendicitis (AA) is the most common emergency surgical pathology in the pediatric age group. Diet, intestinal microbiota and genetic factors responsible for inflammation are effective in the etiology of AA. *Vestigial like family member 3* (*VGLL3*) and its sub-target genes have been determined to have significant transcriptomic overlap with inflammatory processes that cause many autoimmune diseases. In this study, we investigated the role of *VGLL3* rs13074432 polymorphism and its sub-target genes in the etiology of AA.

250 patients aged 0-18 years, who underwent appendectomy with the diagnosis of AA (patient group), and 200 healthy children (control group) without a history of appendectomy in themselves or their first-degree relatives were included in the study. While both blood and appendix tissue samples were collected from the patient group, only blood samples were taken from the control group. ELISA method was used for protein level detection of *VGLL3* expression change in obtained tissue samples, and Real-Time Quantitative Reverse Transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used for mRNA level detection. *VGLL3* sub-target genes were analyzed at the mRNA level by qRT-PCR. Genotyping analyzes were performed on DNA samples isolated from blood using TaqMan SNP genotyping test.

It was determined that the frequency of TT variant genotype and T allele decreased statistically in the patient group compared to the control group ( $p=0.000$  for genotypes,  $p=0.002$  for alleles). No significant correlation was observed between the expression of *VGLL3* in the appendiceal tissue and the clinical and demographic data of the patient ( $p>0.05$ ).

In conclusion, this study revealed that the *VGLL3* gene and its sub-target genes are associated with the etiology of AA. More prospective genetic studies are needed to evaluate the potential development of appendicitis in cases with positive *VGLL3* gene and subgroups and to evaluate the treatment option in subclinical conditions.

**Keywords:** Genetics, polymorphism, molecules, acute appendicitis, *VGLL3*

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |             |
|-------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>                                       | <b>i</b>    |
| <b>DEKANLIK ONAYI</b>                                       | <b>ii</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                             | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b>                                                 | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>                                             | <b>v</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                          | <b>vi</b>   |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                                        | <b>viii</b> |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                                        | <b>ix</b>   |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>                                  | <b>x</b>    |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                             | <b>1</b>    |
| 1.1. Apendiks                                               | 2           |
| 1.1.1. Embriyoloji                                          | 2           |
| 1.1.2. Anatomi ve Fonksiyon                                 | 4           |
| 1.2. Akut Apendisit                                         | 5           |
| 1.2.1. Tanım ve İnsidans                                    | 5           |
| 1.2.2. Apendisit Etiyolojisi                                | 6           |
| 1.2.3 Apendisit Patogenezi                                  | 6           |
| 1.2.4. Klinik                                               | 7           |
| 1.2.4.1. Karın Ağrısının Değerlendirilmesi                  | 8           |
| 1.2.4.2. Bulantı ve Kusmanın Değerlendirilmesi              | 10          |
| 1.2.4.3. İştah Kaybının Değerlendirilmesi                   | 10          |
| 1.2.4.4. Bağırsak Alışkanlığının Değerlendirilmesi          | 11          |
| 1.2.4.5. Üriner Şikâyetler                                  | 11          |
| 1.2.4.6. Menstrüasyon Düzeni                                | 11          |
| 1.2.4.7. Ateş, Diğer Hastalıklar ve Kullanılan İlaçlar      | 12          |
| 1.2.4.8. Karın Muayenesi                                    | 12          |
| 1.2.4.8. Laboratuvar Yöntemleri                             | 15          |
| 1.2.4.9. Akut Apendisitte Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri | 17          |
| 1.2.5. Ayırıcı Tanı                                         | 20          |
| 1.2.6. Tedavi                                               | 21          |

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.2.7. Komplikasyonlar ve Sonuç                                 | 23        |
| 1.2.8 Akut Apandisit Hastalarında Genetik Eğilim                | 24        |
| 1.2.8.1. VGLL3                                                  | 24        |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                       | <b>26</b> |
| 2.1. Materyal Toplama                                           | 26        |
| 2.1.1 Hasta Seçim Kriterleri                                    | 27        |
| 2.1.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması | 27        |
| 2.1.1.2. Hasta Grubu                                            | 27        |
| 2.1.2 Kontrol Grubu Seçim Kriterleri                            | 27        |
| 2.2. Moleküler Genetik Analizler                                | 27        |
| 2.2.1. DNA İzolasyon Protokolü                                  | 28        |
| 2.2.2. DNA Konsantrasyonu ve Saflık Derecesinin Ölçülmesi       | 29        |
| 2.2.3. TaqMan Probları ile Genotiplendirme                      | 29        |
| 2.2.4. ELISA Testi ile VGLL3 Seviyesi Tayini Protokolü          | 31        |
| 2.3. İstatistiksel Analizler                                    | 31        |
| <b>3. BULGULAR</b>                                              | <b>33</b> |
| <b>4. TARTIŞMA</b>                                              | <b>37</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>                                             | <b>41</b> |
| <b>6. EKLER</b>                                                 | <b>58</b> |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> rs13074432 genindeki polimorfizimlere ait referans numaraları, dizileri ve genotipleme testleri    | 29 |
| <b>Tablo 2.</b> RT-PZR reaksiyon karışım (Applied Biosystems, Foster City, CA)                                     | 30 |
| <b>Tablo 3.</b> Genotipleme için uygulanan RT-PZR programı                                                         | 30 |
| <b>Tablo 4.</b> Hasta grubunda yer alan olguların demografik verileri ve anlamlı farklılık değeri                  | 34 |
| <b>Tablo 5.</b> Genotiplere göre VGLL3 protein ifade düzeyleri                                                     | 34 |
| <b>Tablo 6.</b> Cinsiyet ve yaş gruplarına göre VGLL3 protein ifade düzeyleri                                      | 35 |
| <b>Tablo 7.</b> Apandisit histopatolojisine ve fekaloid durumuna göre VGLL3 protein ifade düzeyleri                | 35 |
| <b>Tablo 8.</b> Ek hastalık pozitifliğine göre VGLL3 protein ifade düzeyleri                                       | 36 |
| <b>Table 9.</b> Hasta ve kontrol grubunda VGLL3 rs13074432 polimorfizminin genotip ve allel sıklıklarının dağılımı | 36 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                             |   |
|-------------------------------------------------------------|---|
| <b>Şekil 1.</b> Barsakların karın boşluğuna yerleşmesi      | 3 |
| <b>Şekil 2.</b> Çekum ve apendiksin gelişim evreleri        | 3 |
| <b>Şekil 3.</b> Apendiksin kolonun inişi sırasında gelişimi | 5 |
| <b>Şekil 4.</b> Apandisit patolojisinin ilerleyişi          | 6 |



## KISALTMALAR LİSTESİ

|              |                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------|
| <b>AA</b>    | : Akut Apandisit                                 |
| <b>BT</b>    | : Bilgisayarlı Tomografi                         |
| <b>cDNA</b>  | : Complementary DNA                              |
| <b>CRP</b>   | : C-reaktif protein                              |
| <b>ELİSA</b> | : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay              |
| <b>GİS</b>   | : Gastrointestinal Sistem                        |
| <b>İg</b>    | : İmmünglobulin                                  |
| <b>MRG</b>   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                  |
| <b>PA</b>    | : Perfore Apandisit                              |
| <b>PCT</b>   | : Prokalsitonin                                  |
| <b>PITX2</b> | : Paired-like homeodomain transcription factor 2 |
| <b>TEAD</b>  | : Transcriptional enhancer factor domain         |
| <b>USG</b>   | : Ultrasonografi                                 |
| <b>VGLL</b>  | : Vestigal like family                           |
| <b>VGLL3</b> | : Vestigal like family member 3                  |

## 1.GİRİŞ

Akut apandisit (AA) çocuk yaş grubunda en sık karşılaşılan acil cerrahi patolojidir. Çocuklarda AA insidansı %7'dir ve en sık 11-12 yaşlarında görülür (1). Etiyopatogenetik yönü net olarak bilinmemektedir. Günümüzde gelişen laboratuvar ve radyolojik tetkiklere rağmen bu yaş grubunda anamnez ve fizik muayenedeki zorluklar ve atipik bulgular nedeni ile perforasyon ve negatif laparotomi oranları hâlâ yüksektir (2). AA hastalarında tanının gecikme nedenleri farklıdır. Yapılan bir çalışmada geç tanı nedenleri arasında; karın ağrısı nedeniyle ilk başvuru yapılan hekimlerin özellikle atipik fizik muayene sebebiyle ön tanıda akut gastroenterit ve idrar yolları enfeksiyonlarını ilk sırada düşünmeleri olmuştur. Ayrıca bu hastalıklara yönelik başlanan medikal tedavi ve ailelerin hekime geç başvurmalarıda AA tanısının gecikmesindeki diğer sebepler olarak tespit edilmiştir. Çocuk cerrahları dışında diğer hekimlerin de periyodik olarak AA hakkında bilgilendirilmelerinin ve farkındalıklarının artırılmasının erken tanı ve tedavide önemli olduğu bildirilmektedir (3).

Tanıdaki zorluklar morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu nedenle AA'yı kuvvetle işaret edebilecek objektif bulgulara erişkinlerden daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde AA tanısında invaziv olmayan, ucuz ve güvenilir laboratuvar ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine ulaşabilmek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır (4-6).

Akut apandisit etiyolojisinde diyet, bağırsak mikrobiyomundaki değişiklik ve inflamasyondan sorumlu genetik faktörler etkilidir (7-9). Birçok çalışmada AA'da mikrobiyatanın rol oynadığına dair kanıtlar bulunmuştur (10-12). Özellikle apendiks mikrobiyatasının, hem diyet alımından hem de genetik faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (13).

Spesifik olarak Paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2) ekspresyonu diyetle bağlıdır (14) ve apendiks inflamasyonu ile ilişkili olup kolonik inflamasyonla ilişkisizdir (15). Azalmış PITX2 ekspresyonu, inflamasyonda intestinal sistemde bulunan *Enterobacteriaceae* yoğunluğu ile ilişkilidir (16, 17). PITX2 ekspresyonuna ilişkin transkripsiyonda *Vestigal like family member 3* (VGLL3) olarak tanımlanan bir transkripsiyon faktörünün rolü olduğu görülmüştür. VGLL3'ün otoimmün hastalıklarda ve enflamatuar süreçlerde görev aldığına ilişkin çalışmalar

mevcuttur (18, 19). Yapılan bir çalışmada VGLL3 kontrolündeki genlerin VGLL2, WWTR1, AJUBA, AMOLT2, FRMD6, MYF5, FSTL1, EGFR, WNT7B, FZD4, PITX2, PITX3, IGFBP2, IGFBP3 ve IGFBP4 olduğu tespit edilmiştir (20, 21).

Çalışmamızda; otoimmünite ve inflamasyon ile ilişkisi olduğu bilinen VGLL3 ve alt hedef genlerinin AA etiyolojisindeki etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

## **1.1. Apendiks**

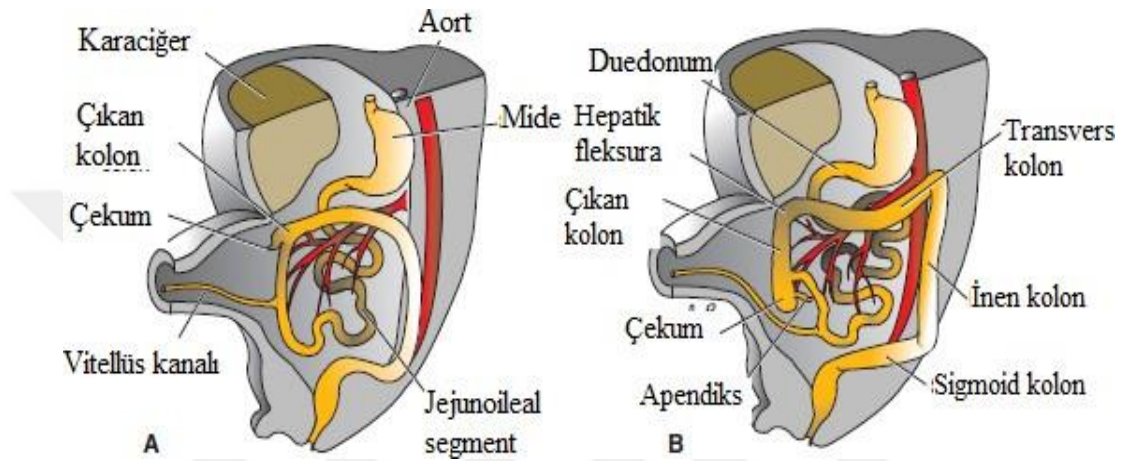
### **1.1.1. Embriyoloji**

Apendiks gastrointestinal sistemin (GİS) bir parçası olup, gelişiminde embriyolojik sıranın takibi önem arz etmektedir. Endoderm GİS epitelini, karaciğer ve pankreas gibi bezlerin parankimini oluşturur. Embriyonun sefalokaudal ve lateral katlanması sonucunda, endoderm ile kaplı boşluğunun bir kısmı, ilkel bağırsak oluşturmak için embriyoya dahil edilir. Endoderm kaplı boşluğun diğer iki kısmı, yolk kesesi ve allantois, embriyonun dışında kalır. Primitif barsak, embriyonun sefalik ve kaudal kısımlarında sırasıyla önbarsak (foregut) ve sonbarsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan bir tüp oluşturur. Ancak bu tüpün orta kısmı, orta barsak (midgut) ise vitellin kanal veya yolk kesesiyle ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder. Beş haftalık embriyo da orta barsak karın arka duvarına kısa bir mezenterle asılı haldedir. Orta barsağın gelişimi, barsağın ve mezenterinin hızla uzaması ve sonuçta primer bağırsak halkasının oluşmasıyla karakterizedir. Bağırsak halkası, tam tepe noktasından vitellin kanal yoluyla yolk kesesiyle açık ilişki içindedir. Bu halkanın sefalik kolundan duodenumun distal parçası, jejunum ve ileumun bir kısmı gelişir. Kaudal kolu ise, ileumun aşağı kısımları, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimal parçası haline gelir. Bağırsak duvarının kas ve peritoneal elemanları ise, splanknik mezoderminden gelişir (22).

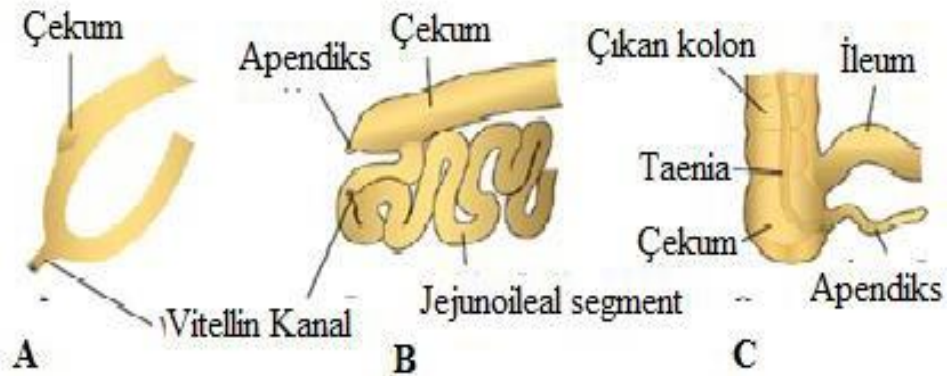
Onuncu hafta boyunca, fıtıklaşmış bağırsak döngüleri karın boşluğuna dönmeye başlar. Bu geri dönüşten sorumlu faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte, mezonefrik böbreğin gerilemesinin, karaciğerin büyümesinin azalması ve karın boşluğunun genişlemesinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (22).

Karın boşluğuna tekrar giren ilk kısım olan jejunumun proksimal kısmı sol tarafta uzanır (Şekil 1A) (22). Daha sonra geri dönen döngüler yavaş yavaş sağa doğru yerleşir. Altıncı haftada primer bağırsak döngüsünün kaudal uzvunun küçük bir koni

dilatasyonu olarak görülen çekal tomurcuk, karın boşluğuna yeniden girmek için bağırsağın son kısmıdır. Geçici olarak, sağ üst kadranda doğrudan karaciğerin sağ lobunun altında yer alır (Şekil 1A) (22). Buradan sağ iliak fossaya iner ve artan kolon ve hepatik fleksiyonu karın boşluğunun sağ tarafına yerleştirir (Şekil 1B) (22). Bu işlem sırasında, çekal tomurcuğunun uzak ucu dar bir divertikül olarak apendiksi oluşturur (Şekil 2) (22).



**Şekil 1.** Barsakların karın boşluğuna yerleşmesi **A:** Saat yönünde 270 derece dönüşten sonra bağırsak halkasının önden görünümü, **B:** Çekumun ve apendiksin kaudal olarak yer değiştirmesi ile karının sağ alt kadrana yerleşmesi (22)



**Şekil 2.** Çekum ve apendiksin gelişim evreleri **A:** Gestasyonun 7. haftası **B:** Gestasyonun 8. haftası **C:** Yenidoğan (22)

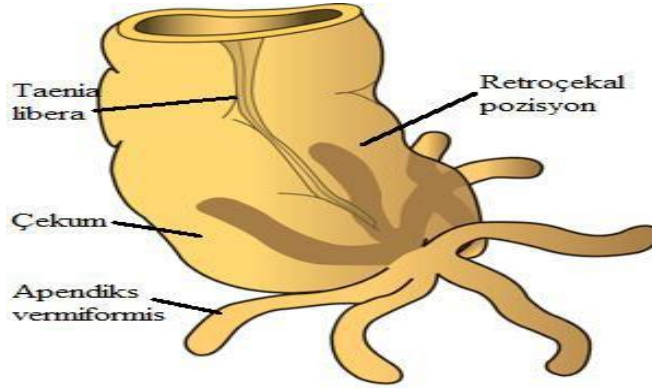
### 1.1.2. Anatomi ve Fonksiyon

Çekumun alt ucundan çıkan ve ters dönmüş bir piramid şeklindeki formunu koruyan apendiksin yapısı doğumdan itibaren iki yaşına kadar değişmemektedir. Çocukluk döneminde ise bir kese haline gelir, ancak alttadır. Çekumun daha sonraki büyümesi eşit olmadığı için apendiks sağa doğru hızla büyümeye devam eder ve çekum ile çekal valvin 2,5–3 cm kadar altında posteromedial yerine yerleşir.

Apendiksin tabanı ile çekum arasındaki bağlantı hep aynı olmasına rağmen, serbest uç pelvik, retroçekal, retroileal, sol alt kadranda ve sağ alt kadranda gibi çok değişik yerleşimli olabilir. Apendiks, genel popülasyon da (%95) sağ alt kadranda intraperitoneal yerleşimlidir. İntraperitoneal apendikslerin ise %30'unda serbest ucu pelviste, %65'inde çekumun arkasında yer alır. Ancak %5'inde ise çekumun ve çıkan kolonun arkasında, retroperitoneal bölgede olup, bu bölgenin görüntülenmesi oldukça zordur (1). Apendiksin kökü üç tenia kolinin birleşim noktasında olup; anterior tenia, apendiksin yerini belirlemede önemli bir role sahiptir (23, 24).

Apendiksin uzunluğu birkaç santimetreden 33 santimetreye kadar değişebilir. Çapı da genellikle 6 mm veya daha incedir. Apendiks, süperior mezenterik arterin ileokolik dalı yoluyla kanlanır. Veni ise vena portaya dökülür. Kalın barsakların sinirleri damarlarını izleyerek barsaklara gelirler. Bu sinirler içinde hem parasempatik hem de sempatik lifler vardır. Apendikse ait parasempatik lifler, bulbustan çıkan ve vagus sinirine katılarak dağılan liflerdir. Mukozasının altında çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde 200 civarında lenf follikülü mevcut olup, 30 yaşından itibaren bu folliküllerin sayısı giderek azalır. Çocuklarda apendiksin boyu daha uzun, lümen çapı daha dar ve duvar kalınlığı daha incedir. Bu nedenle, inflame apendiks çocuklarda yetişkinlere nazaran daha kısa sürede perfore olur. Bebek ve küçük çocuklarda apendiks konik bir yapıda olduğundan lümeni ancak fekalit ile tıkanması halinde bulgu verir. Akut apandisitinin bebek ve küçük çocuklarda nadir görülmesinin nedeni budur (1).

Apendiks konumunu, kolonun inişi sırasında belirlediğinden dolayı çekum veya kolonun posteriorunda yer alabilmektedir. Apendiksin bu pozisyonlarına sırasıyla retroçekal veya retrokolik denir (Şekil 3) (22).



**Şekil 3.** Apendiksin kolonun inişi sırasında gelişimi (22)

Bunun yanısıra insan apendiks vermiformisi “fonksiyonu bilinmeyen bir organ kalıntısı” olarak tanımlanmıştır. Apendiks, barsaktaki sekretuar immün sistemde de yer almaktadır. Lenfoid dokuların ürettiği sekretuar immünglobulinler (İg), iç ortamı dış ortamdan korumak için bir engel görevi yaparlar. Ancak yapılan çalışmalarda apendiksin uzaklaştırılmasının İg sisteminde aksaklığa yol açmadığı gösterilmiştir (23, 24).

De Coppi ve ark. (25) apendiksin mezenşimal kök hücreleri oluşturduğunu, kök hücreleri için bir rezervuar olduğunu, kök hücrelerinin yaşam boyu barsağıonardığını belirtmektedirler. Bir diğer çalışmada ise, apendiksin normal bağırsak florası için bir rezervuar olduğu, bağırsak enfeksiyonu sonrası bağırsağın yine rekolonize olmasını sağladığı belirtilmiştir (26).

## **1.2. Akut Apendisit**

### **1.2.1. Tanım ve İnsidans**

Akut apandisit, apendiks vermiformisin akut iltihabıdır (27). Akut apandisit, çocuklarda karın cerrahisinin en sık nedenidir (28).

İnsanlarda yaşam boyu AA riski ortalama %7 olup, erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir (Erkek/Kadın:1.2/1–1.3/1) (13, 29- 31).

Apendikte olan lenfoid doku artışı ile AA arasında çocukluk döneminde yaş açısından doğru orantı bulunmaktadır (29, 32). AA'nın on beş yaşından küçük çocuklardaki insidansı %1-8 olup en çok 6-12 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir (31). İkinci sık görüldüğü dönem erken erişkin yaşlardır. Bebek ve

yaşlılarda nadir olup, görüldüğünde mortalite ve morbiditesi yüksektir. Ayrıca hastalığın ailevi bir özelliği de mevcuttur. Genetik eğilim açısından literatürde halen çalışmalar devam etmektedir (33, 34).

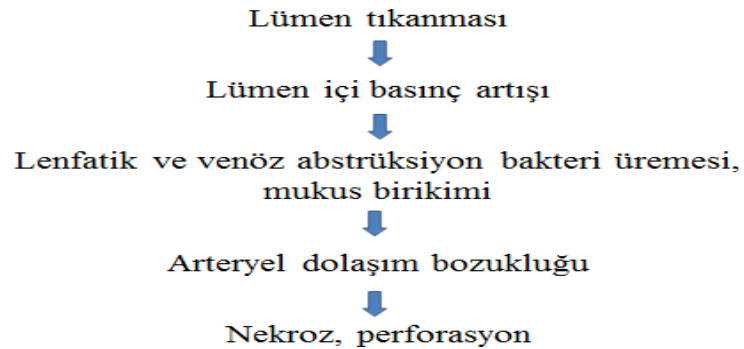
### 1.2.2. Apendisit Etiyolojisi

Apendiks lümeninin herhangi bir nedenle tıkanması, bu organın inflame olmasında tetiği çeken ilk olaydır. Lümenin tıkanmasına yol açan patolojiler; lenfoid hiperplazi, fekalit, parazit, yabancı cisim (iğne, meyve çekirdeği) veya karsinoid tümörlerdir. Çocuklarda apendiks lümeni daha çok sistemik enfeksiyonlar sırasında oluşan lenfoid hiperplazi nedeniyle tıkanır (1, 35).

Fekalit, ikinci önemli nedendir (36). Çocuklarda apendiks lümenini tıkayan fekalit AA olgularının %10-20'sinde, perforate apandisitlerin (PA) de %30-40'ında tanımlanmıştır. Lümen, *Ascaris* gibi parazitlerin neden olduğu enfestasyonlar sırasında da tıkanabilir. Özellikle proksimal yerleşimli karsinoid tümörler ile kistik fibrozisli çocuklarda lümenin mukus tıkaçlarıyla tıkanması inflamasyonu başlatabilir (37). Apendiks lümeninin tıkanması, peritonite veya apendiks apsesine neden olan süpüratif inflamasyona ve perforasyona kadar ilerleyebilir (28).

### 1.2.3 Apendisit Patogenezi

Akut apandisitte hastalığın patogenezinin iyi bilinmesi tanısını kolaylaştırır. Apendisit, lümen tıkanmasını takiben gelişen enfeksiyondan kaynaklanır. Özellikle PA'lerde fekalitin apandisite sebep olma ihtimali yüksektir. Apendisteki lenfoid doku yaşla beraber farklılık göstermekte; adölesan yaşlarda en yüksek seviyede olup daha sonra giderek azalmaktadır (Şekil 4) (38).



**Şekil 4.** Apendisit patolojisinin ilerleyişi (38)

Enfeksiyonlar açısından; Yersinia, Salmonella gibi bakteriler, amip gibi parazitler, Coxachie B, Adenovirus, Cytomegalovirus gibi viruslar lenfoid dokunun lokal reaksiyonu ile lümenin tıkanmasına neden olabilirler. Karsinoid tümörlerden özellikle apendiksin proksimalinde yer alanların ve travmanın AA nedeni olduğu bilinmektedir. Özellikle yenidoğan dönemindeki AA'larda Hirschsprung hastalığı ve kistik fibrozis hastalığının ayırıcı tanıda unutulmamalıdır. Apendiks gerçek bir divertikül olup tıkanma sonucu gelişen enfeksiyonu da bir çeşit divertiküldür (38-40).

Karşıt bir görüş olarak, AA'nın lümen tıkanıklığından değil, mukozal ve submukozal olarak başlayan enfeksiyonun sonucunda gelişen inflamasyona sekonder tıkanıklık oluştuğudur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda ameliyat öncesi apendiks lümeninin içinde hidrostatik basınç ölçümü yapılmaktadır (41).

#### **1.2.4. Klinik**

Akut apandisit ilerleyici bir hastalık olarak kabul edilir. Apendiksin tıkanması sonucu akut inflamasyon, nekroz ya da perforasyon meydana gelebilir (44, 45). Perforasyon gelişmesi durumunda hastalık ve ölüm oranları yükselir (45-48). Bu da doğal olarak hastanede yatış süresini arttırır. Doğru tanı ise ancak %72–94 oranlarında konulabilmektedir. Bu oranlar AA tanısı koymada cerrahların hâla zorlandığının bir göstergesidir (48, 49).

Perfore apandisitlerin erkek çocuklarda daha sık olduğu, ayrıca AA tanılı çocuklarda perforasyon sıklığının %25–50 oranında olduğu bildirilmiştir (48, 50). Öte yandan iki ayrı merkezden yapılan farklı çalışmalara göre; sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyi düşük coğrafi bölgelerde yaşamının PA görülme sıklığı üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (44-46). Ancak Avcı ve ark. (29) yapmış olduğu çalışmada kız çocuklarında PA oranını daha yüksek bulunmuş, bunun ilimizi de içine alan ülkemizin doğu bölgesinde sosyoekonomik yetersizliğin yanı sıra kültürel nedenlerden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Kliniğin kötü gidişatı olan perforasyon durumunda ise batında yaygın hassasiyete, 38 derece üzeri ateş ve lökositoz gibi bulgular eklenmektedir. AA'lı hastalar dehidrate ve toksik görünümde olabilir. Bu nedenle bazı durumlarda öncelikli olarak perforasyon açısından dikkatli olmak önem arz eder (42).

Bir yaş altı perforasyon oranı %100'e yakındır. Küçük çocukların belirtileri yeterince ifade edemiyor olmaları, tedavi için çocuk cerrahından önce çocuk hekimlerine yönlendirilmeleri, tanı konulmadan antibiyotik kullanılması, ırksal farklılıklar, non-steroid antienflamatuvar analjezi uygulanması, sosyokültürel ve ekonomik durum (dil bilmeme, sağlık hizmetlerine ulaşmada çeşitli nedenler ile güçlük çekilmesi) bu oranları etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (3,43).

Karın ağrısı çocuklarda hastaneye başvuruların sık nedenlerinden biri olup çoğunlukla benign sonuçlanmaktadır. Ancak ciddi medikal ve cerrahi acillerin habercisi olabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle AA'nın ayırt edilmesi tanının zamanında koyulup doğru tedavinin yapılması önem taşımaktadır. Özellikle AA'nın erken tanımlanması, diğer karın ağrısı nedenlerinin ekarte edilmesi ve tedavinin zamanında yapılması, komplikasyonların gelişimine engel olacaktır. Bu açıdan ayrıntılı öykü alınması değerlendirmede ilk aşamayı oluşturmaktadır. Ağrıya eşlik eden diğer şikâyetler dikkatlice sorgulanmalıdır.

#### **1.2.4.1. Karın Ağrısının Değerlendirilmesi**

**1-Ağrının başlangıç zamanı:** Öncesinde eşlik eden bir şikâyetin varlığı ile beraber ağrının ne zaman başladığı sorgulanmalıdır. Örneğin çocuklarda akut gastroenteritlerde klinikte önce kusma sonra karın ağrısı görülürken, AA'da genellikle önce ağrı, sonra kusma gelişir. Bu tarz akut ağrılarda muhakkak travma sorgulanmalı ve çocuklarda travma sonrası parankimatöz organ yaralanmaları veya içi boş organ ruptürlerinin karın ağrısının nedeni olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca pnömoni gibi enfeksiyöz durumlarda öksürük ve ateş sonrası karın ağrısı gelişebilmektedir (1).

**2-Ağrının süresi:** Ağrının başlangıç zamanının tam olarak bilinmesi hastalığın prognozu ve ayırıcı tanı açısından yardımcı olmaktadır. Basit karın ağrıları genellikle kısa süreli olup 12-24 saat içinde kendiliğinden geçer. Ani başlayan ve süreklilik arz eden ağrıların çoğunluğu organ torsiyonları veya invajinasyonu, içi boş organların perforasyonunu düşündürmektedir. Öte yandan yavaş başlayıp artış gösteren ağrılar ise AA veya kolesistit gibi inflamatuvar hastalıkları düşündürmektedir. Özellikle AA'li olgularda perforasyon genellikle ağrının başlangıcından 24 saat sonra gelişmektedir (1).

**3-Ağrının şekli:** Anamnezde ağrının ani başlangıçlı olup olmadığı, giderek artmakta veya aralıklı olarak geçip geçmediği sorgulanmalıdır. Zira ani başlayan ağrılarda; lümenli içi boş organ tıkanıklığı (volvulus, invajinasyon, safra yolları/ıdrar yollarında taşla bağlı ani tıkanma gibi) veya perforasyonu, orak hücreli anemi krizi, porfiri, ayrıca kız çocuklarında Mittelschmerz, over torsiyonu, over kist rüptürü ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kademeli olarak artış gösteren karın ağrıları, inflamasyon/enfeksiyondan kaynaklanabilmektedir. Aralıklı ancak kronik tarzda karın ağrısı olan hastalarda kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı, pelvik inflamatuvar hastalık, reflü özofajit, peptik ülser, kolelityazis, kronik pankreatit düşünülmelidir. Diğer taraftan aralıklı artışla beraber devamlılık gösteren karın ağrısı, sıklıkla kronik pankreatit ve peptik ülerde görülür (1).

**4-Ağrının başlangıç yeri:** Ağrının lokalizasyonu kaynaklandığı organ hakkında fikir vermektedir. Örneğin, epigastrik bölgedeki ağrılar ön bağırsak lezyonlarını, göbek çevresindeki ağrılar orta bağırsak lezyonlarını, hipogastrik bölgedeki ağrılar ise son bağırsak lezyonlarını düşündürmektedir. Bu nedenle mide, duodenum, safra kesesi ve pankreasla ilgili hastalıklarda ağrı epigastrik bölgede lokalize edilirken, ince ve kalın bağırsak hastalıklarında ağrı daha ziyade göbek çevresinde hissedilir. AA gelişimi esnasında tıkanmaya bağlı lümen gerilmesi ile önce visseral duyu lifleri uyarılır. Bu uyarılar T10 dermatomunca innerve edilerek spinal korda ulaşır. T10 dermatomu göbek çevresinde olduğu için AA'nın erken döneminde ağrı göbek çevresinde hissedilir. AA'da ağrı başlangıçta diffüzdür. Bu nedenle hasta tüm karının ağrıdığını ifade edebilir. Ancak apendiksteki inflamasyon serozaya ulaştığında apendiks parietal peritona temas eder ve irritasyon oluşur. Bu durumda somatik duyu sinirleri uyarılarak ağrı sağ alt kadranda lokalize hale gelmektedir (51).

**5-Ağrının yayılması:** Ağrının lokalizasyonu kadar yansıması ve yayılması da ayırıcı tanı açısından önem arz etmektedir. Örneğin, dalak yaralanması gibi diyaframın irrite olduğu durumlarda omuza vuran yansıma ağrıları ile renal kolikde aynı taraflı testis ağrısı veya biliyer kolikte skapulaya yayılan tarzda ağrılar olabilir. Patolojinin bulunduğu yerde irritasyon sonucuna bir örnek de plevraya ait lezyonda derin nefes alma ile ağrının artmasıdır. Ağrıyı arttıran ve azaltan durumlarda ayırıcı tanı da önemli olup, akut peritonitte periton irritasyonuna bağlı olarak karın hareketleri ağrıyı artıracığından karın solunuma katılmayabilir. Pankreatit gibi retroperitoneal olaylarda

ağrı sırtüstü yatmakla artıp, oturmakla azalmaktadır. Ayrıca AA gibi pariyetal periton irritasyonunda çocuklar hareketsiz kalmayı tercih eder (51).

#### **1.2.4.2. Bulantı ve Kusmanın Değerlendirilmesi**

Akut karın ağrısında kusmanın 3 temel nedeni vardır:

1. Periton veya mezenterik sinirlerin irritasyonu
2. Lümenli-içi boş organların tıkanması
3. Medüller kusma merkezinin uyarılması

Bu nedenle ağrı ile bulantı-kusmanın ilişkisi mutlaka sorgulanmalıdır. Örneğin, üriner kolik ve gastroenterit gibi hastalıklarda kusma ağrı ile aynı zamanda görülmekte iken, ağrı başladıktan sonra kusma olması, bağırsak tıkanıklığı ve AA gibi periton irritasyonu olan hastalıkları akla getirmektedir. Tıkanıklığın ince bağırsakta gelişmesi durumunda erken dönemde sık ve bol kusma, daha distalde olan kalın bağırsak tıkanmasında ise bulantıdan çok daha sonra kusma olabilir. Hatta bulantı bazen tek bulgu olabilir. Ayrıca kusmanın tarzı ve içeriği de sorgulanmalıdır. Bunun nedeni bağırsak tıkanmasının erken evresinde önce mide içeriği, sonra safralı kusmanın gelişmesi olup fekaloid tarzda kusma bağırsak obstrüksiyonu için patognomonik olarak değerlendirilir (52).

#### **1.2.4.3. İştah Kaybının Değerlendirilmesi**

Yeterince objektif bir kriter olmamakla beraber kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca çocuklar tarafından ifade edilmesi zor bir kriterdir. Bu nedenle iştah kaybının olmaması AA'yı ekarte ettirmez (1). Ancak iştahsızlık, AA'nın iyi bilinen bir semptomudur. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada AA tespiti için oreksijenik bir hormon olan serum ghrelin düzeyinin duyarlılığı ve özgüllüğü AA nedeniyle apendektomi yapılan hastalarda tükürük ve serumdaki preoperatif ghrelin seviyelerinin postoperatif seviyelere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. AA'lı hastalarda düşük serum ghrelin düzeylerinin bu durumun teşhisine yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (53). Ancak başka bir çalışmada AA etyopatogenezinde anoreksijenik hormonların oreksijenik hormonlardan daha önemli olduğu varsayılarak preoperatif yüksek leptin ve NUCB2/nesfatin-1 konsantrasyonlarının, akut apandisitli hastalarda gözlenen iştah baskılanmasına neden

olabileceği araştırılmıştır. Çalışmada AA'lı hastalarda karın ağrısı olan hastalara göre anoreksijenik hormon düzeylerinin yüksek olduğu ve iştahsızlığın nedeninin bu olabileceği düşünülmüştür (54).

#### **1.2.4.4. Bağırsak Alışkanlığının Değerlendirilmesi**

Öncelikli olarak çocuklarda karın ağrısının en sık nedenlerinden birinin kabızlık olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle kabızlık olup olmaması mutlaka sorgulanmalıdır. Ancak AA'da, apendiksin pelvik yerleşimli olması durumunda kolonun uyarılması sonucu tenezm olabileceği de unutulmamalıdır. Akut peritonitte ise periton irritasyonu ile hareket kısıtlaması sonucu az ve kötü kokulu sık dışkılama görülebilir. Özellikle süt çocukluğu döneminde sık görülen invajinasyonda ise çilek jölesi şeklinde kanlı mukuslu gaita çıkarılması patognomoniktir. İshal ise akut veya kronik olmasına bağlı olarak infeksiyöz kolit veya inflamatuvar bağırsak hastalığından kaynaklanabilir (1, 52).

#### **1.2.4.5. Üriner Şikâyetler**

Özellikle kız çocuklarında olmak üzere sık idrara çıkma ve idrar yapma esnasında ağrı ve yanma gibi şikâyetlerin eşlik ettiği karın ağrıları, idrar yolu enfeksiyonlarını düşündürmektedir. Ancak üreter ve mesaneye yakın yerleşimli pelvik apandisitlerde de benzer semptomlar görülebilir. Ayırıcı tanıda yer alan diyabete bağlı ketoasidozlarda çok su içme ve çok sık idrara çıkma ile birlikte karın ağrısı olabileceği unutulmamalıdır (1).

#### **1.2.4.6. Menstrüasyon Düzeni**

Kız çocuklarında özellikle sorgulanması gereken menstruel ağrılar mensten önce, esnasında veya sonrasında görülebilir. Ayrıca overlerle ilgili patolojilerde de karın ağrısı olabilir. Örneğin, hemorajik over kist rüptürlerinde periton irritasyonuna bağlı şiddetli karın ağrıları görülebilir. Overler, kistlere veya kitleye bağlı torsiyone olabileceği gibi konjenital paraovaryan kistler ve tubalarda da torsiyon gelişebilir. Kız çocuklarında pubertal çağda olup henüz hiç menstrüasyon görmemiş olanlarında aralıklı karın ağrısı ve karında kitle gibi şikâyetlerin olması halinde imperfore hymen olabileceği unutulmamalıdır (1, 51, 52).

#### **1.2.4.7. Ateş, Diğer Hastalıklar ve Kullanılan İlaçlar**

Akut apandisit başlangıcında hafif subfebril ateş görülebilmekte ve perforasyon gelişmesi ile birlikte yükselebilmektedir. Ateş, tüm enfeksiyöz olaylarda eşlik edebilir. Bu nedenle ateş ile başvuran hastalarda diğer enfeksiyon odakları da incelenmelidir.

Öyküde ayrıca daha önce geçirilmiş hastalıklar, varsa geçirilmiş ameliyatlar ve hastalık öncesinde veya kronik olarak kullanılan ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır.

Örneğin Henoch-Schönlein purpuralı bir hastada invajinasyona bağlı karın ağrısı ile rektal kanama veya hemofilili bir hastada karındaki ağrı retroperitondaki bir kanamaya bağlı olabilir. Ayrıca tekrarlayan tarzda karın ağrısı ve ateş atakları olan bir hastada Ailesel Akdeniz ateşi de düşünülmelidir.

Büyüme gelişme geriliği, malnütrisyon ve eklem ağrıları gibi atipik bulguların yer aldığı ishal, kanlı mukuslu dışkılama ve aralıklı karın ağrısı olan hastalarda da kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı akılda tutulmalıdır.

Öncesinde nefrotik sendrom ve immün yetmezlik gibi hastalıkları olan veya periton diyalizi yapan hastalarda, karın ağrısının nedeni primer peritonit olabilmektedir.

İlaçlardan; aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, bazı antibiyotikler, antidiyare ilaçları, laksatifler ve demir ilaçları karın ağrısına neden olabilir. Ayrıca gıda zehirlenmelerinde de şiddetli karın ağrısına kusma, ishal, kabızlık ve ateşin eşlik edebileceği unutulmamalıdır (1, 52).

#### **1.2.4.8. Karın Muayenesi**

Karın muayenesinde inspeksiyon sonrası palpasyon ve perküsyondan önce oskültasyon yapılmalıdır. Çünkü bunlardan sonra yapılan oskültasyon bağırsak sesleri konusunda yanılmamıza sebep olabilir. Fizik muayene; inspeksiyon, oskültasyon, palpasyon ve perküsyon sırasına göre yapılır (27).

##### **İnspeksiyon**

Cilt, abdomen şekli ve abdominal duvar hareketi değerlendirilir. Hastanın ağrı esnasındaki yatış şekline dikkat edilmelidir. Çünkü akut pankreatiti olan hasta, dizlerini karnına çekerek yatıp ağrıyı azaltmaya çalışırken, peritonitli hasta tipik olarak hareket etmemeye çalışır (27, 55).

**Cilt:** Öncelikle genel olarak ciltte ikter sorgulanabilir ve hatta hafif sarılık güneş görmemiş bölgelerde saptanabilir. Bölgesel olarak saptanan kızarıklıklarda komşu organlarda inflamasyon düşünülebileceği gibi; bel ve periumblikal bölgede ekimozal renk değişiklikleri ciddi retroperitoneal kanama, inflamasyon veya fulminan pankreatit bulgusu olabilir (27, 55, 56).

**Şekil:** Abdomenin distandü olması içinde sıvı, gaz veya gayta birikiminden kaynaklanabilmekteyken; çökük bir abdomen daha sıklıkla malnutrisyon veya dehidratasyonu düşündürmelidir. Lokal şişlik veya batında asimetri olması organomegali; veya herniasyondan kaynaklanabilir. Eğer herniasyon redükte edilemezse, bulunduğu bölgede kızarıklık ve ağrı varsa inkarserasyon ya da strangülasyon düşünülmelidir (27, 55, 56).

**Hareket:** Abdominal solunum küçük çocuklarda normal şartlarda görülebilir. Ancak akut peritonitte abdominal solunum olmayabilir ya da ağırlı olabilir. Ayrıca belirgin aort pulsasyonu normal kişilerde görülebilmekteyken, abdominal aort anevrizmasında da orta hattın hemen solunda belirgin pulsasyon saptanabilir. Akut ince bağırsak obstrüksiyonu olan zayıf hastalarda, bazen peristaltizm dışarıdan görülür hale gelebilir (27, 55-58).

### **Oskültasyon**

Akut karın ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda bağırsak seslerinin olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Ağrının yoğun olduğu bölgenin uzağından başlanarak karın stetoskop ile değerlendirilir. Bağırsak sesleri hipoaktif, hiperaktif ve normoaktif olabilir. İlerlemiş peritonit ve paralitik ileusda bağırsak sesleri duyulmayabilirken, erken evre obstrüksiyonda bağırsak sesleri artmış olarak tespit edilebilir. Akut gastroenteritlerde de bağırsak sesleri artmıştır. Ayrıca bağırsak sesleri yoksa karında kalp ve solunum sesleri duyulabilir. Kalp ve solunum seslerinin kolayca duyulması ve bağırsak seslerinin olmaması peritoniti düşündürür (27, 55-58).

### **Palpasyon**

Oskültasyondan sonra akut karının elle muayenesi yapılır ve palpasyon adı verilen bu muayene akut karın için büyük önem arz eder. Hasta rahat bir şekilde sırt üstü uzanır ve ağrının tarif edildiği en uzak noktadan muayeneye başlanır. Tüm kadranslara hafif bir şekilde baskı uygulanarak muayene yapılır. Muayene esnasında hastanın yüz ifadesi yakından izlenir ve bu şekilde yüz buruşturması takip edilerek

hassasiyet artışı değerlendirilir. Ayrıca muayene esnasında hasta ile konuşarak dikkati başka bir tarafa çekilir ve muayene daha rahat bir şekilde yapılabilir. Pariyetal peritonda inflamasyonun olduğu bölgedeki kaslarda refleks olarak tonus artışı palpasyonla saptanabilir. Bu tonus artışı defans olarak adlandırılır. Defansın istemli veya istemsiz olduğunun ayırt edilmesi gerekmektedir. İstemli defans, hastanın bazen bilinçli bir şekilde muayene öncesinde korkmuş veya palpasyon hassasiyetinden dolayı tetiklenmişse görülmektedir. Bu durumda hastanın derin bir nefes alması halinde batında gevşeme sağlanabilir. Buna rağmen hastanın defansı devam ediyorsa istemsiz defans olarak değerlendirilir ve periton irritasyonu bulgusu kabul edilir. Yaygın peritonit varlığında, aşırı defans nedeniyle karın duvarı kaslarında her türlü çabaya rağmen yenilemeyen ve hasta istese de değiştirilemeyen bir kas sertliği olur, buna rijidite denir. Muayene sonrasında mümkün olduğunca tüm kadrarlarda derin palpasyon yapılarak hassasiyetin tam yeri veya varsa kitle tespiti yapılır (27, 57, 58).

Karaciğer ve dalak gibi organlar, palpasyon ve perküsyonla değerlendirilmektedir. Sağ üst karın ağrısı olan hastalarda safra kesesinin üzerinde hassasiyet olup olmadığı kontrol edilmelidir. Bu amaçla safra kesesi lojuna elle bastırılıp, hastadan derin bir nefes alması istenir. İnflame safra kesesinin aşağıya doğru hareketiyle elle bastırılan noktaya değmesi ağrıya neden olur. Hasta ağrı nedeniyle nefesini yarıda keser, buna Murphy işareti denir. Akut apandisitte, McBurney noktasında lokal hassasiyet ve defans olur (27).

### **Perküsyon**

Perküsyon, pariyetal peritondaki inflamasyonun tespit edilmesini sağlar. İnflame pariyetal peritonun ani hareketi ağrıya neden olur. Derin palpasyonun ardından muayene eden elin aniden çekilmesi ile karın duvarının pendüler hareketi ve o bölgedeki karın içi organların hareketi sağlanır. Bu sırada inflamasyonu olan organın serozal yüzeyleri ile pariyetal periton arasında düzensiz bir temas olur. Organ bölgesinde ağrı oluşur ve hastanın ağrısı belirgin şekilde artar, buna rebound hassasiyet denir. Bu muayene hastanın ağrısı olan bölgede yapılırsa direkt, ağrının uzağındaki bir bölgede yapılarak hastanın mevcut ağrısının daha da artmasına neden olmuşsa indirekt rebound adını alır. Bu muayene çok ağrılı olabileceğinden, hastanın güveni sarsılır ve bundan sonraki muayene zorlaşır. Pariyetal peritonda bu ani hareketi oluşturmanın daha uygun yolu ise karın duvarına nazikçe perküsyon yapılmasıdır. Perküsyon ile

aynı zamanda timpanizm veya matite alınması, bazı özel organların (karaciğer, mesane gibi) değerlendirilmesine de yardımcı olur. Perküsyon ile matitenin varlığı, organomegali, kitle veya bir sıvı birikimi olduğunu gösterir (27).

### **Kasık Bölgesi, Eksternal Genitaller ve Rektal Muayene**

Akut karın bulguları strangüle herni, testis torsiyonu gibi hastalıklarda görülebilir. Bu nedenle inguinal bölgenin ve erkek çocuklarda skrotal muayenenin mutlaka yapılması gereklidir. Rektal muayenede hassasiyet, pelvik yerleşimli bir inflame apendiksin tek bulgusu olabilir. Rektal tuşe yoluyla pelvik apse, presakral kitle ve over kitleleri de saptanabilir (27, 58).

#### **1.2.4.8. Laboratuvar Yöntemleri**

Akut apandisit tanısında laboratuvar dan ziyade halen en güvenilir yöntemler anamnez ve fizik muayene olarak kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda fizik muayenede yaşanan güçlükler veya anamnezin net olarak verilememesi nedeniyle tanının bir takım laboratuvar parametreleri tarafından desteklenmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla rutin inflamatuvar belirteçlerin AA'nın erken tanı ve komplikasyonları açısından birçok çalışma yapılmıştır. Ancak tüm bu çalışmalara rağmen halen tanı koymada etkinliği ve güvenilirliği tam olarak kanıtlanmış bir laboratuvar parametresi saptanmamıştır (57-59).

Ancak akut apandisit tanısını en çok destekleyen parametre beyaz küre sayısı olup yapılan çalışmalarda AA olgularının %70-80'inde yüksek bulunurken, %20'sinde normal olarak tespit edilmiştir. Ayrıca sağ alt kadranda ağrısı olan ancak AA tespit edilmeyen hastalarında %70'inde de beyaz küre sayısı yüksek olarak bulunmuştur. Bu nedenle lökositozun AA tanısında duyarlılığı %70-80, özgüllüğü %60-68 olarak kabul edilmektedir (59).

Bir çalışmada 24 saatten kısa süreli karın ağrısı olan 10 yaş altı çocuklarda beyaz küre sayısının 15.000 hücre/mm<sup>3</sup>'den fazla, 10 yaş üstü çocuklarda ise 13.000 hücre/mm<sup>3</sup> üzerinde olması AA tanısı için %18 duyarlı bulunmuştur. Ancak, 24 saatten uzun karın ağrısı olan çocuklarda beyaz küre sayılarının AA için özgüllüğü %90'a ulaşmaktadır (59, 60).

Tanıda kullanılan diğer bir yöntem C-reaktif protein (CRP) düzeyi olup özellikle komplike olan PA'da belirgin olarak artmaktadır. Akut apandisit tanısında erken dönemde beyaz küreden daha özgül ancak daha az duyarlıdır (61).

Beyaz küre sayısının 12.000 hücre/mm<sup>3</sup> nin üzerinde (62), CRP düzeyinin 3 mg/dl üzerinde olmasının AA'yı diğer akut karın nedenlerinden ayırımında etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (61). Ancak karın ağrısı 24-48 saatten uzun süren olgularda CRP düzeyleri en duyarlı test olarak kabul edilmekte ve AA'da 16 mg/dl üzerindeki CRP düzeyleri tanıda %73,5 duyarlı, %71,4 özgüldür (53). AA'nın diğer karın ağrısı nedenlerinde ayırımında beyaz küre sayısı, CRP ve prokalsitonin (PCT) düzeylerini karşılaştıran bir meta-analizde, tüm belirteçlerin duyarlılığının ve negatif olasılık oranının düşük olduğu, ancak CRP'nin pozitif olasılık oranının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. CRP'nin özellikle perforé apandisit tanısında daha değerli olduğu tespit edilmiştir (64).

Diğer bir parametre olan eritrosit sedimentasyon hızı ise AA da artmış olup PA'da bu artış daha belirgin gözlemlenmektedir. Ancak, artmış sedimentasyon düzeylerinin duyarlılığı çok düşüktür ve tek başına kullanıldığında tanısal değeri bulunmamaktadır (65, 66).

Prokalsitonin düzeyleri ciddi enfeksiyonların erken dönemlerinde tanısal değeri yüksek olan bir belirteçtir. Sağlıklı kişilerde PCT'nin normal düzeyi <0,12 ng/dl olup, yüksek PCT düzeyleri (>0.5 ng/dl) enfeksiyonun şiddeti ile orantılıdır. PCT, akut apandisitli çocuklarda artmıştır (ortanca 1,12 ng/dl ± 3,38 ng/dl). Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (61, 64).

Akut apandisit tanısında PCT'nin CRP'den daha anlamlı olduğunu, duyarlılığının %95, özgüllüğünün ise %100 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca beyaz küre sayısı ile birlikte değerlendirildiğinde AA'nın diğer akut karın nedenlerinin ayırıcı tanısında daha etkin olduğu gösterilmiştir (67).

Akut apandisitte, erken dönem inflamasyon belirtici olarak kabul edilen ve CRP sentezini indükleyen IL-6'nın değeri 8 pg/dl olarak kabul edilmekte olup duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve %71'dir. IL-6 erken dönemde yükseldiğinde AA'nın erken tanısında anlamlı kabul edilmektedir (68). Özellikle PA'da beyaz küre ve CRP'den daha fazla pozitif prediktif değeri olduğu düşünülen serum bilirubin artışının AA tanısında özgüllüğü %88, duyarlılığı %91'dir. Ancak AA'nın ayırıcı

tanısında kullanılmamakta ve özellikle PA tanısını desteklemek amacıyla izlenmesi önerilmektedir (69).

Diğer parametrelerden serum calprotektin, amiloid A protein, laktoferin, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, alfa-1 asid glikoprotein ve nötrofil CD64 düzeyleri ile ilgili AA tanısında kullanılması amacıyla yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak inflamatuvar yanıtta artan bu belirteçlerin hiçbirinin AA tanısında tek başına kullanılabileceği gösterilememiştir (65, 70-72).

İntestinal iskemi belirteçlerinin (amilaz, laktik dehidrogenaz, alkalen fosfataz, alanin transaminaz ve aspartat transaminaz) AA tanısında yerini araştıran bir çalışmada bu belirteçlerin lökösitoza göre üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (63). Ayrıca D-laktat düzeylerinin AA tanısında faydalı olmadığı ortaya koyulmuştur (73). Son olarak tanıya yardımcı olmak amacıyla idrarda bazı belirteçlerin AA ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu belirteçlerin akut apandisit ve PA ayrımında kullanılması önerilmektedir. Özellikle PA'larda idrar keton cisimcikleri, nitrat, dansite, pH, beyaz ve kırmızı küre sayılarında artış saptanmıştır. İdrar mikroskopisinde her alanda ikiden fazla eritrosit, dörtten fazla beyaz küre olması PA'ı düşündürmektedir (74, 75).

Akut apandisit diğer karın ağrısı nedenlerinden ayrılması, erken tanısı ve akut-perfore ayrımında kullanılmak üzere araştırılan laboratuvar belirteçlerinin önemli bir çoğunluğunun serum düzeyi AA'da artmakta, ancak hiçbir tanıda tek başına yeterli olmamaktadır. Yapılan çalışmalar birden çok belirtecin birlikte değerlendirilmesinin tanıda daha etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca tekrarlayan laboratuvar çalışmalarının tek değer ölçümlerden daha faydalı olduğu düşünülmektedir. Fizik inceleme ve öykünün tanıdaki yeri diğer yöntemlere göre halen üstünlüğünü korumaktadır. İnflamasyon belirteçlerinin fizik muayene başta olmak üzere diğer tanısal yöntemlerle birlikte değerlendirilmesi sayesinde doğru ve zamanında apandisit tanısı koymak mümkündür (66).

#### **1.2.4.9. Akut Apandisitte Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri**

Görüntüleme sistemleri teknolojisinde son 20 yılda meydana gelen gelişmeler sayesinde apandisit tanısında çok fazla ilerleme kat edilmiştir. AA'ya ait klasik öykü ve fizik muayene bulguları olan hastalarda görüntüleme yapılıp yapılmaması konusunda tartışma vardır. Bu konudaki iki görüşten birisi, radyolojik görüntülemenin

apandisit düşünölen tüm hastalarda yapılması gerektiğini savunurken, diğeri, bu yöntemlerin yalnızca şüpheli olgularda uygulanması gerektiğini savunur. Düz karın grafisi çoğu apandisit hastasında normal olarak tespit edilmektedir. Ancak, klinik olarak akut karın ile uyumlu bulgular varsa, apendekolit görölmesi anlamlı olabilir. Ayrıca, apandisitte görölen diğeri düz radyografi bulguları başka karın içi hastalıklarda da görölebilir. Klinik olarak kesin tanı konulamayan hastalarda doppler ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) tanısal doğruluğu arttıran yöntemler olduğu görölmüştür (76- 80).

Amerikan Radyoloji Koleji, apandisit ile uyumlu sağ alt kadrın ağrısı olan çocuk hastalar için yetişkinlerden farklı olarak, aşamalı kompresyon USG ile BT'den elde edilebilecek kadar yüksek özgüllük ve duyarlılık saptamış olup çocuklarda daha az radyasyon maruziyeti yaratmak adına seçilmiş olgularda BT kullanımını önermektedir. AA tanısında sağ alt kadrının aşamalı kompresyon USG'si güvenli ve yüksek duyarlılık oranına (%90) sahip bir görüntöleme tekniğidir. Özellikle radyasyon içermemesi, non-invaziv olması, kısa sürede uygulanabilmesi ve karın ağrısının ayırıcı tanılarını ekarte etmesi açısından USG oldukça avantajlı bir yöntemdir (81, 82). Ayırıcı tanı açısından özellikle kız çocuklarında overlerin görölmesi açısından büyük önem teşkil etmektedir. Önemli ve belki de tek dezavantajı yapan kişiye göre sonuç değişebilmektedir. Öte yandan BT görüntölemesinde özellikle ince kesit (0,5 mm) ve kontrastlı olması halinde tanısal duyarlılığı %95-98 olarak tespit edilmiştir. Özellikle periapendiküler inflamasyonu gösterebildiği için, BT görüntölemenin tanısal doğruluğunun, özellikle PA olgularında yüksek olduğu kabul edilir. Ancak BT'nin dezavantajları; radyasyona yüksek maruziyet, USG'ye göre daha pahalı olması, küçük çocuklarda özellikle uyumsuz hastalarda sedasyon gerektirmesi ve intravenöz kontrast madde kullanılması halinde yan etki gelişmesi (anafilaksi, nefrotoksisite...vb) olarak sıralanabilir (83-86).

Bu avantaj ve de javantajlar göz önüne alındığında hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut yapısı ve radyoloğun tecrübesine göre USG ve BT arasında tercih yapılması gerekmektedir. Örneğin, obez hastalarda akut apandisit tanısında BT'nin USG ye göre üstünlüğü mevcuttur.

### **a) Akut Apandisitte USG Bulguları**

Normal apendiksin USG ile %69 oranında gösterilebildiği bildirilmiştir.

USG’de apandisiti destekleyen belli başlı bulgular şunlardır:

- Çekumun kaidesinden çıkan aperistaltik, komprese olmayan ve kör sonlanan yapı,
- Dış çapın 6 mm’den geniş olması,
- Apendiks duvarında ekojenite artışı ve katmanlarının birbirinden ayrık olması,
- Çapta kompresyonla belirgin azalma olmaması,
- Apendikolit varlığı,
- Periapendiküler eko artışı veya sıvı birikimi olması,
- Perçekal yağın ekojen ve belirgin olması,
- Eşlik eden lenfadenopatilerin varlığı,
- Apendiks duvarında hiperemi sayılabilir.

Geriye dönük olarak 304 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada 6 mm’den geniş apendiks çapının kriter olarak alınması durumunda, tüm apandisit olgularının yalnızca %84’üne tanı konabildiği, 26 olguda gereksiz cerrahi yapıldığı ve 7 hastada apandisit tanısının konulamadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada apendiks dış çapının  $\geq 7$  mm ve duvar kalınlığının  $>1,7$  mm olmasının, apandisit açısından anlamlı kabul edilmesi ile en yüksek duyarlılık (%98,7) ve özgüllük (%95,4) değerlerinin elde edildiği bulunmuştur. Duvar çapı ve duvar kalınlığının tanıda kullanılması ile bir hastada (%0,5) yalancı negatiflik ve 6 hastada (%2,9) yalancı pozitiflik ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada kriterlere akut apandisitinin ikincil USG bulgularının veya hastanın yaş ya da ağırlığının eklenmesinin tanısal kesinliği arttırmadığı belirtilmiştir (87-93).

### **b) Akut Apandisitte BT Bulguları**

Akut apandisitinin özgün BT bulguları arasında;

- Apendiksin genişlemesi ( $>6$  mm dış çap),
- Apendiks duvarının kontrastlanmasının artması,
- Apendiks duvarında kalınlaşma,
- Büyümüş olan apendikte opasifikasyon olmaması,
- Intraluminal sıvıda artış,
- Periapendisial alanda yağlı planda kirlenme,

- Apendiksin içinde apendikolit varlığı sayılabilir.

Perforasyon varlığında, apendiks lümeninin dışında, enflamatuvar bir kitlenin veya sıvının içinde apendikolit görülebilir. Apendiks çapındaki artış 6-10 mm arasında ise, apandisit tanısı konulabilmesi için, yukarıda sayılan BT bulguları da eşlik etmelidir. Çekumda apendiks komşuluğunda hafif fokal kalınlaşma akut apandisite eşlik eden ikincil bulgular arasındadır. Enflamatuvar süreç nedeniyle çekumun lümeni apendiksin kaidesinden veya apendikolitten ayrılmış şekilde görülebilir (94-96).

### **c) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntülemenin iyonizan radyasyon içermemesi çok önemli bir avantajı da bu yöntem günümüzde AA tanısında rutin uygulamaya girmemiştir. Bunun en önemli nedenleri MRG'nin nispeten zor ulaşılabilir ve pahalı bir yöntem olması, uzun tetkik süresi, teknik sorunlar (bağırsak peristaltizmi nedeniyle oluşan hareket artefaktları ve yetersiz yağ baskılanması) ve özellikle küçük çocuklarda sedasyon gerektirmesi olarak sayılabilir (97-99).

### **1.2.5. Ayırıcı Tanı**

Karını ağrıyan bir çocukta ön tanı her zaman AA olmalıdır. Çocuklarda ayırıcı tanıda cerrahi müdahale gerektiren hastalıklar arasında Meckel divertikülü, invaginasyon, içi boş organ perforasyonları, over kisti torsiyonu veya rüptürü ve intraabdominal testis torsiyonu sayılabilir. Cerrahi müdahalenin yerinin olmadığı durumlar arasında ise idrar yolu enfeksiyonları, gastroenteritler, parazitozlar, mezenter lenfadenit ve Ailevi Akdeniz ateşi vardır (100).

Akut apandisit ile benzer bulguların eşlik ettiği invajinasyonun en sık görülme yaşı 6-9 aylık bebeklerdir. Ayakta direkt batın grafileri bağırsak tıkanıklığını destekleyebilir, kolonda gaz miktarı azalmıştır. Ancak tanı USG veya baryumlu kolongrafisi ile kesinleştirilir, aynı esnada redüksiyon da olasıdır. Öte yandan midgut volvulus yenidoğan döneminde en sıktır, fakat geç çocukluk döneminde de görülebilir. Predispoze durumlar; malrotasyon ve anormal mezenter gelişimidir.

Çocuklarda karın ağrısının en sık sebeplerinden olan konstipasyona nadiren kusma eşlik eder. Tekrarlayan şiddetli nonspesifik karın ağrıları olan çocuklarda bazen organik bir neden saptanmayabilir. Bu durumda konstipasyon en sık etkindir. Organik

sebeplerin bulunamadığı hallerde psikojenik faktörler (aile, okul vb) de akla gelmelidir. Bu çocuklar tepeden tırnağa genel bir değerlendirmeden geçirilmelidir.

Bazı nadir durumlar da altta yatan kronik bir neden akut karın ağrısı ile karşımıza çıkabilir. Örneğin, Hirschsprung hastalığı enterokolitle komplike olabilir, ani ağrılı distansiyon ve kanlı diyare ile karşımıza gelebilir. Bu hastaların dehidratasyonla, elektrolit kaybıyla ve sistemik toksisite ile hızla genel durumları bozulur, hatta şoka girebilirler. Kolonik perforasyon riski vardır. Bir diğer örnek ise; nefrotik sendromlu çocuklarda, splenektomili ve ventriküler peritoneal şanlı hastalarda, primer bakteriyel peritonit sonucu hastalar akut batın ile başvurabilirler (101-107).

#### **1.2.6. Tedavi**

Günümüzde cerrahların büyük çoğunluğu tüm akut apandisit olguları için tek tedavinin erken yapılması gereken apendektomi olduğunu düşünmekte ve nonoperatif tedaviyi kuşkuyla karşılamaktadırlar (108, 109, 110, 111).

Ancak AA'da altta yatan inflamasyonun ve enfeksiyonun tedavisinde iyileşmenin USG veya BT takibiyle yürütülmesi sonucu interval apedektomi de literatüre girmektedir (112, 113). Parenteral hidrasyon ve antibiyotik desteği verilmek zorunda kalınan, ameliyathane ve anestezi koşullarının uygun olmaması veya gece yapılan başvurular gibi durumlarda ameliyatın ertesi güne kadar bekletilmesinde morbidite ve mortalite açısından artış olmadığı gösterilmiştir (113).

Diğer taraftan cerrahi tedavi uygulanan olguların % 10- 20'leri bulan negatif apendektomi oranı, anesteziyle ilgili komplikasyonlar, cerrahi tedavi sonrası gelişen bağırsak adezyonu, fistül, karın içi apse, yara enfeksiyonu gibi ciddi komplikasyonlar, apendiks in işleviyle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar tüm olgularda rutin cerrahi tedavinin gerekliliğini sorgulatmaktadır (114-116).

Yapılan sınırlı çalışmalar antibiyotik kullanımının komplike olmayan akut apandisit tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (117, 118, 119). Apendiks kör sonlanan tübüler yapısından dolayı diğer organlara göre komplikasyona daha yatkındır. Apendiks lümeni fekalitle tıkanmamışsa, nekroz gelişmemişse, enflamasyona neden olan ajan antibiyotiğe duyarlıysa, apendiksteki enflamasyonun antibiyotik tedavisiyle düzeldiğine dair çalışmalar mevcuttur (114, 120-126).

Antibiyotik tedavisi uygulanan olgularda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda olgu sayısı az ve bir yıl gibi bir kısa süreyi kapsayan sonuçları içermektedir. Bu çalışmalarda, antibiyotik tedavisinde başarı oranı %83-100 arasında değişmektedir (114, 121-127).

2019 yılında yayınlanan bir çalışma; 120 olguyla, bu konudaki en fazla sayıdaki olguyu ve en uzun süreli takibi içermektedir. Bu çalışmada ise antibiyotik ile başarı oranı %89,1 olarak bulunmuştur (128).

Antibiyotiğin etkin olamadığı durumlarda, tedavinin daha geniş spektrumlu antibiyotikle değiştirilmesi başarıyı artırmaktadır (126). Tartar ve ark. yaptığı çalışmada apendektomili hastalardan alınan apendiks doku kültürleri değerlendirilmiş ve üreyen *E.coli* suşunun 51'inde (%36,7) extended-spectrum beta-lactamases pozitifliği saptanmıştır. Bu yüksek direnç oranları tek başına medikal tedavi planlanan AA'lı hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer bir antibiyotiğe karşı enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmada %10-20'den daha fazla direnç görünüyorsa o antimikrobiyal ajan ampirik tedavide kullanılmamalıdır. Antibiyotik direnç profili bölgeden bölgeye hatta aynı bölgede farklı hastanelere göre de değişebildiği için her hastane kendi antimikrobiyal direnç profiline göre tedavi protokollerini gözden geçirmelidir (127).

Ateş ve ark. yapmış olduğu çalışmada antibiyotik verilmesine rağmen cerrahi tedavi uyguladığı perforate apandisit olgularında aldığı kültürlerin önemli bir kısmında mevcut tedavi protokolündeki antibiyotiklere direnç belirlenmiştir. Bu olguların bazılarında cerrahi tedaviye rağmen, karın içinde apse ve yara enfeksiyonu gelişmiştir. Kültür ve antibiyogram sonucuna göre antibiyotik değiştirildikten sonra olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının düzeldiği gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada antibiyotik tedavisi komplike olmayan AA olgularına uygulanmıştır. Çalışmada apendikste fekalit olan olgularda antibiyotik tedavisinin başarı oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (128). Ancak antibiyotik tedavisinde en önemli sorunlardan bir tanesi de diğer birçok inflamatuvar hastalıkta (tonsilit, kolesistit, pankreatit, orşit, sistit) olduğu gibi nüksdür (129-132). Yapılan çalışmalarda, nüks oranları %4,1-28,6 arasında bildirilmiştir (109, 114, 128, 133-135). Nükslerin çoğu ilk 4 ayda oluşmuştur (128). AA'nın takip ve tedavisine yaklaşım; apandisitinin nedenine, seyrine ve olgunun klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerine ve her

bölgenin kendi antibiyotik direnç profiline göre belirlenmelidir (128). AA'nın cerrahi açıdan açık ya da laparoskopik cerrahi tekniği hastaya göre ve klinisyenin deneyimine göre tercih edilebilir (136).

Öte yandan AA tanısı alan hastalarda yapılan genetik çalışmaların tedaviye etkileri açısından literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### **1.2.7. Komplikasyonlar ve Sonuç**

Apendisitte komplikasyon görülme sıklığı perforasyon olup olmasına göre değişiklik göstermektedir. Özellikle PA varlığında komplikasyon görülme sıklığına ek olarak hastanede kalış süresi de yüksek seyretmektedir. Hastaneye başvurduktan sonraki ilk 6 saat içinde apendektomi yapılan hastalarla, 6–18 saat içinde ameliyat edilen hastalar arasında perforasyon ve diğer komplikasyonlar açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (1, 2).

Komplikasyonlar ;

- Yara yeri enfeksiyonu,
- Karın içi apse gelişimi,
- İntestinal obstrüksiyon,
- Geç dönem ileus ve nadiren enterokutanöz fistüldür.

Bunların içinde en sık görüleni yara yeri enfeksiyonu olmakla birlikte, görülme sıklığı PA'da dahi %5'e kadar düşmüştür. Karın içi apse gelişimi de sık görülen bir komplikasyon olmasına karşın, insidansı %2 civarındadır. PA'dan sonra adhezyon ileusu görülme sıklığı %1 civarındadır ve bunların çoğunda cerrahi girişim gerekir. Enterokutanöz fistüller nadiren görülür, çoğunlukla konservatif olarak düzelirler. Tanının çok geciktiği küçük yaş grubundaki çocuklarda sepsis ve çoklu sistem organ yetmezliği görülebilir. Günümüzde apandisit prognozu çok iyidir. PA'ya bağlı ölüm riski neredeyse sıfıra düşmüştür. Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda apandisit bağlı ölüm riski daha yüksektir. Bunun birinci nedeni, bu yaş grubunda apandisit görülme olasılığı az olduğundan hekimlerin bu tanıya yönelmelerinin vakit almasıdır. İkinci nedense bu yaş grubundaki çocukların iletişim becerilerinin gelişmemiş olması ve ağrılarının yerini ve tabiatını anlatamamalarıdır (104, 137-141).

### 1.2.8 Akut Apandisit Hastalarında Genetik Eğilim

Akut apandisitte genetik eğilim olduğuna ilişkin bir takım çalışmalar mevcuttur. Bir meta analiz de, AA nedeniyle ameliyat edilen 192 olgunun 12'sinde (%6) en az bir akrabada geçirilmiş AA öyküsü bulunduğu bildirilmiştir. Öte yandan aynı meta analiz de tek yumurta ikizlerinde AA değerlendirmesi yönündeki çalışmaların incelendiği ve iki merkezden birer çift tek yumurta ikizinde, 2 hafta ve 1 ay ara ile AA saptandığı bildirilmiştir. Bu durum genetik yatkınlıktan çok rastlantısal ya da çevresel etkenlere bağlı olarak yorumlanmıştır (142).

Ancak AA nedeni ile ameliyat edilen hastaların ailesel yatkınlığı konusunda yapılan başka bir çalışmada hastaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü pozitif bulunmuştur (143). Karın ağrısı ile başvuran aile öyküsü pozitif hastalarda 1,4- 3 kat daha fazla AA ile karşılaşıldığı tespit edilmiştir (144, 145).

Ailesel yatkınlığın genetik formları ile ilgili literatürde yeterli sayıda çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak sB7-H3 proteininin ekspresyonu ile ilgili bir takım çalışmalarda, bu proteinin ekspresyonunun enflamatuvar süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir (146).

Bu proteinin ekspresyonu ile çocuklarda AA arasındaki ilişki açısından yapılan bir çalışmada sB7-H3'ün, çocuklarda AA ve PA varlığını tahmin etmek için değerli bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (147).

#### 1.2.8.1. VGLL3

*Vestigal like family member 3* (VGLL3), *Drosophila*'da kanat gelişiminde gerekli olan bir gen olarak tanımlanan *Vestigal like family member* (VGLL) ailesine ait 4 homolog üyeden biridir (148-151). VGLL, *Transcriptional enhancer factor domain* (TEAD) diye bilinen bir transkripsiyon faktörüne bağlanarak Hippo sinyal yolağı üzerinde aktivasyon gösterir. Hippo sinyal yolağı organ gelişimi sırasında organ büyüklüğünün düzenlenmesi, hücre çoğalması ve hücre ölümü gibi temel süreçlerde etkilidir. Bu yolda meydana gelebilecek bir düzensizlik, çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. TEAD aktivitesi Hippo tümör baskılayıcı yolu tarafından homolog kofaktörleri olan Yes-associated protein (YAP)/ protein domained zone-bağlama motifli transkripsiyonel koaktivatör (TAZ) ile kontrol edilir. YAP/TAZ-TEAD kompleksi hücre büyümesinde rol oynayan genlerin ekspresyonunu destekler. Hippo

yolundaki bozulma bu kompleksin anormal aktivasyonuna neden olur ve tümör gelişimini indükler. Ayrıca Hippo yolunun VGLL3 varlığında YAP/TAZ inhibisyonu yoluyla tümör hücresi proliferasyonunu desteklediği gösterilmiştir (152-154).

Ayrıca *Vestigal like family member 3* (VGLL3), adiposit farklılaşmasının bir inhibitörü ve yeni bir elektron transport sistem etkileşimini sağlayan, trigeminal sinir oluşumunu ve kranial nöral krest göçünü düzenleyen bir gen dir (155,156).

Genom çapında bir düzeyde, VGLL3 ile düzenlenen genler, birçok otoimmün hastalıkla güçlü bir ilişkiye sahip olduğu ve enflamatuvar süreçlerle belirgin bir transkriptomik örtüşme olduğu saptanmıştır. VGLL3, otoimmün hastalıklarla ilişkili genleri düzenler. VGLL3'ün mevcut bazı otoimmün hastalık (sistemik lupus, sistemik skleroz, multiple sklerozis, polimiyozit) ve IL-7 (romatoid artirit) üzerinden inflamatuvar molekülleri kodlayan genlerin ekspresyonunu teşvik ettiği saptanmıştır. Bu sonuçlar otoimmüniteyi teşvik eden önceden bilinmeyen bir enflamatuvar yol olarak VGLL3 ile düzenlenen bir ağı tanımlamaktadır. Ayrıca bağışıklık ile bağışıklık dışı hücre popülasyonlarında tip I interferon tepkilerini etkilediği, potansiyel çoklu otoimmün yolların kesişiminde konumlandığı bilinmektedir. Özellikle, kutanöz lupustan etkilenen erkeklerde, VGLL3 ekspresyonu kadınlarda görülene benzerdir. Bunun VGLL3'ün, transkripsiyon faktörü olarak aktif iltihaplı dokudaki çekirdeğe translokasyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. VGLL3'ün, ayrıca monositler ve tükürük bezi hücrelerinde interferonlara optimal yanıt için gerektiği tespit edilmiştir (18, 20, 157).

Transkripsiyon faktörleri için bir kofaktör olan, VGLL3, Hippo yolunu aktive ederek kanser hücresi çoğalmasını teşvik eder. Yapılan bir çalışmada VGLL3 kontrolündeki genlerin VGLL2, WWTR1, AJUBA, AMOLT2, FRMD6, MYF5, FSTL1, EGFR, WNT7B, FZD4, PITX2, PITX3, IGFBP2, IGFBP3 ve IGFBP4 olduğu tespit edilmiştir (20, 21).

Yapılan çalışmalarda, bu genler arasında özellikle, PITX2 ekspresyonunun akut apandisit ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Spesifik olarak PITX2 ekspresyonu diyetle bağlıdır ve apendiks enflamasyonu ile ilişkili olup, kolonik enflamasyonla ilişkisizdir (14, 15). Azalmış PITX2 ekspresyonu, enflamasyonda intestinal sistemde bulunan Enterobacteriaceae yoğunluğu ile ilişkilidir (16, 17). PITX2 ekspresyonuna ilişkin transkripsiyonda VGLL3'ün rolü olduğu görülmüştür (18, 19).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Materyal Toplama

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar için Etik Kurul Başkanlığı'nın 13.04.2020 tarihli 06 toplantı sayısı ve 08 karar nolu onamı alınmıştır.

Bu çalışmaya Nisan 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniğinde akut apandisit tanısıyla ameliyat edilen, takip ve tedavileri sürdürülen 0-18 yaş arası 250 hasta alındı. Yaş grupları okul öncesi ( $\leq 5$  yaş), okul çağı (6-14 yaş) ve adölesan ( $> 14$  yaş) olmak üzere 3 grupta incelendi. Bu hastaların apandiks dokularının histopatolojisine göre; akut, süpüratif, flegmonöz, gangrenöz ve perfore apandisit olarak gruplandırıldı. Kontrol grubu olarak; sağlıklı ve fizik muayenesinde ek patoloji saptanmayan 0-18 yaş arası 200 çocuktan kan örneği alındı.

Tüm hastaların yaşları nedeniyle (0-18 yaş arası) aileye genetik testler ve akut apandisit hakkında sözel bilgi verildi ve ailelerden araştırma detaylarını anlatan hasta bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak izinleri alındı (Ek 1).

Apandisit histopatolojik türü kayıtlara geçirildi. Hastaların ek hastalıkları, ailede 1. derece ve 2. derece yakınlarında AA varlığı da kayıt edildi.

Bu çalışmada VGLL3 kontrol gen olarak kullanıldı. VGLL3 kontrolündeki genlerin VGLL2, WWTR1, AJUBA, AMOLT2, FRMD6, MYF5, FSTL1, EGFR, WNT7B, FZD4, PITX2, PITX3, IGFBP2, IGFBP3 ve IGFBP4 de alt gruplar olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki VGLL3 gen polimorfizmlerini araştırmak üzere alınan kan örneklerindeki genetik çalışmalar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

### **2.1.1 Hasta Seçim Kriterleri**

#### **2.1.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması**

Apandisit tanısı, klinik semptom, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve radyolojik sonuçları değerlendirilerek konuldu. Hastalarda;

1- Birinci derece akrabalarda (anne, baba ve kardeşler) ve 2. derece akrabalarda (teyze, dayı, hala, amca...vb) AA tanısı sorgulandı.

2- Hastaların kronik ek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3- Operasyon kararı alınan AA hastalarının ailelerinden operasyon öncesi onam alındı. Operasyon sırasında alınan apendiks dokusu patolojik incelemeye gönderildi.

4- Ailelerden onam alınamayan hastaların apendiks örnekleri çalışmaya alınmadı.

#### **2.1.1.2. Hasta Grubu**

Nisan 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniğinde akut apandisit (ICD Kodu: K35) tanısıyla ameliyat edilen, takip ve tedavileri yapılan 0-18 yaş arası 250 hastadan doku ve kan örnekleri alındı.

#### **2.1.2. Kontrol Grubu Seçim Kriterleri**

Kontrol grubu; herhangi bir ek hastalığı olmayan kontrol amacıyla başvuran bireylerden seçilerek venöz kan örnekleri alındı.

### **2.2. Moleküler Genetik Analizler**

Hasta ve kontrol grubu venöz kan örneklerine aşağıdaki yöntemler uygulandı. Hastalardan rutin EDTA'lı biyokimya tüplerine 2 ml kan örneği alındı ve kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı. DNA izolasyonu öncesinde kanlar oda sıcaklığına gelinceye kadar çözdürüldükten sonra aşağıda detayları verilmiş olan DNA izolasyon yöntemi uygulandı.

### 2.2.1. DNA İzolasyon Protokolü

1. DNA izolasyonu için Genomik DNA izolasyonu WIZARD Genomic DNA Purification Kit (Katalog No: A1125, Promega, MA, USA) kullanıldı.
2. 5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 900 µl hücre parçalayıcı (Cell lysis buffer) solüsyon eklendi.
3. Kan tüpü kanın tamamen karışması sağlanana kadar hafifçe sallandı, sonra 300 µl kan, hücre parçalayıcı solüsyonu içeren mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Karışması için tüp 5-6 kez alt-üst edildi.
4. Kırmızı kan hücrelerinin lizisi için 10 dk oda ısısında bekletildi, bu esnada tüp 2-3 defa alt-üst edildi. Daha sonra 13.000-16.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
5. Görünen beyaz pellete dokunmaksızın süpernatant yaklaşık 10-20 µl residüel sıvı bırakacak şekilde atıldı.
6. Beyaz kan hücreleri resüspanse olana dek tüp 10-15 sn kadar hafifçe vortekslendi.
7. 300 µl Nuclei lysis solüsyonu resüspanse hücrelerin bulunduğu tüpe eklendi. Beyaz kan hücrelerinin lizisi için solüsyon 5-6 kere pipetlendi. Solüsyonun visköz bir hale gelmesi gözlemlendi. Karıştırma sonunda hücre çökeltileri görünenler çözülene kadar 37°C de inkübe edildi.
8. Tüplere 1.5 µl RNase solüsyonu eklendi ve 25 defa alt-üst edilerek karıştırıldı. Karışım 37°C de 15 dk inkübe edildi. Devam etmeden önce karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
9. Nükleer pellete 100 µl protein presipitasyon solüsyonu (10 M amonyum asetat) eklendi, 30 sn vortekslendi. Vortekslemeden sonra küçük protein çökeltileri görüldü.
10. Tüpler 13.000-16.000 rpm'de 3 dk santrifüj edildi. Koyu kahverengi protein pelleti görüldü.
11. İçinde DNA bulunan süpernatant, içine 300 µl isopropanol konulmuş temiz bir 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarılacak şekilde alt üst edildi.
12. İşleme ağ şeklinde DNA kütlesi görülene kadar devam edildi.
13. 13.000-16.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. DNA dipte küçük beyaz bir pellet şeklinde görüldü.

14. Süpernatant atıldı, 300 µl %70'lik etanol eklendi ve kullanılıncaya kadar – 20 °C'de saklandı.

### 2.2.2. DNA Konsantrasyonu ve Saflık Derecesinin Ölçülmesi

Her bir hastanın DNA konsantrasyonu nanodrop cihazında (Allsheng, Nano-400A micro-spectrophotometer, China) ölçüldükten sonra saflık derecesinin belirlenmesi UV spektrofotometresi ile yapıldı. Absorbans genellikle 260 nm dalga boyunda ölçülür. Saf bir DNA örneğinin 260 ve 280 nm'deki absorbans oranı (A<sub>260nm</sub>/ A<sub>280nm</sub>) 1.8'dir. Bu değer elimizdeki DNA örneğinin verimini gösterir. Dolayısıyla bulduğumuz değer 1.8'e ne kadar yakınsa verim o kadar yüksektir. 1.8'den düşük değerler örnekte fenol ya da protein kontaminasyonu, 1.8'den büyük değerler ise RNA kontaminasyonu varlığını gösterir. Hasta ve kontrol grubuna ait DNA örnekleri ölçülerek konsantrasyonları ve saflıkları belirlendi. Absorbans oranı 1.8'e yakın olmayan değerlere sahip örneklerin DNA'ları tekrar izole edildi.

### 2.2.3. TaqMan Problemleri ile Genotiplendirme

Hasta ve kontrol örneklerinde aşağıda detayları verilmiş olan VGLL3 genine ait rs13074432 polimorfizimleri TaqMan problemleri kullanılarak ABI 7500 Fast Real Time System (Applied Biosystems, Foster City, CA) cihazında çalıştırıldı. Polimorfizim tespiti için kullanılan kitle G alleli VIC boyası ve T alleli FAM boyası ile işaretlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** rs13074432 genindeki polimorfizimlere ait referans numaraları, dizileri ve genotipleme testleri

| Referans numarası | Genomik Dizi                                                   | Pozisyon                                                                                                   | Katalog Numarası                                     |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| rs13074432        | TGTAATAAGAAAATTGAAGGCCCA<br>C[G/T]TAGAGAACTCTAGCTTTCT<br>TCAGA | Chr.3:86940184<br>İntron,<br>3' transle edilmeyen<br>bölge<br>Transversiyon<br>Subtitutisyon<br>Intrajenik | <b>4351379</b> (Applied Biosystems, Foster City, CA) |

Elde edilen DNA konsantrasyonları 1-10 ng olacak şekilde sulandırıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) reaksiyon karışımı buz üzerinde hazırlandı. Real

time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) için kullanılan malzeme miktarları Tablo 2’de detaylı olarak verilmiştir.

**Tablo 2.** RT-PZR reaksiyon karışım (Applied Biosystems, Foster City, CA)

|                                    | Bileşik Hacim (µl) | Katalog No:   |
|------------------------------------|--------------------|---------------|
| TaqMan Genotyping Master Miks      | 2 µl               | 4401890       |
| TaqMan prob                        | 0.25 µl            | 4351379       |
| Nükleaz içermeyen H <sub>2</sub> O | 1.75µl             | C-34204885-10 |
| Örnek                              | 1 µl               | C-927694-10   |
| Reaksiyon toplamı                  | 5 µl               |               |

### Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Real time polimeraz zincir reaksiyonu için 96 kuyucuklu plate’in her bir kuyucuğuna sırasıyla her örnekten 1 µl DNA konuldu. DNA’ların üzerine, hazırlanan PZR miksinden 4 µl ilave edilip toplamda 5 µl’lik reaksiyon hacmi oluşturuldu. Plate’in üzeri optical film ile kapatılıp santrifüj yapıldı. Plate, 7500 Fast RT-PZR cihazına yerleştirildikten sonra aşağıda Tablo 3’te verilen programa göre 50 döngü olacak şekilde PZR programı çalıştırıldı.

**Tablo 3.** Genotipleme için uygulanan RT-PZR programı

| RT-PZR X 50 Döngü |            |            |            |            |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|
| PZR Basamakları   | 1. basamak | 2. basamak | 3. basamak | 4. basamak |
| Sıcaklık          | 95 °C      | 95 °C      | 60°C       | 60°C       |
| Zaman             | 10 dk      | 15 sn      | 1 dk       | 1 dk       |

Polimeraz zincir reaksiyonu sonrası cihazın software sistemi kullanılarak allel 1 ve allel 2 ayırımına göre homozigot mutant, heterozigot ve homozigot normal genotipler belirlendi.

### Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) Analizleri

Hastalardan alınan doku örnekleri kullanılıncaya kadar -80°C’ de saklandı. Tartılan 0.5 gr doku üzerine 500 lt PBS solüsyonu eklendi. Dokular Next Advance marka homojenizasyon cihazında boncuklar yardımıyla parçalandı. 10.000 rpm’de 10dk santrifüj sonrası üst kısımdaki supernatan alınarak ELISA’da kullanıldı. Doku

örneklerinden ELISA yöntemi kullanılarak VGLL3 düzeyleri çalışıldı. Çalışmanın bu kısmı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında bulunan Biotek Epoch mikropate (EL X 800/ Bio-Tek Instruments, Winooski, USA) spektrofotometre cihazında yapıldı.

#### **2.2.4. ELISA Testi ile VGLL3 Seviyesi Tayini Protokolü**

1. Çalışmada toplanan hastaların doku örneklerinden VGLL3 seviyesi tayini için SunRed Human VGLL3 ELISA Kiti (Katalog No: 201-12-6695, SunRed, Shanghai, China) kullanıldı.
2. Kit içinde bulunan standart solüsyonlar 75, 150, 300, 600, 1200 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.
3. Örneklerin kuyucuklara eklenmesi:
  - Kör kuyucuk: Örnek eklenmeyip sadece kromojen A, kromojen B ve stop solüsyonu eklendi.
  - Standart kuyucukları: 50 µl standart ve 50 µl streptavidin-HRP kuyucuklara eklendi.
  - Test kuyucukları: Kuyucuklara 40 µl örnek, 10 µl VGLL3 antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Plate koruma membranı yapıştırıldı. Hafifçe sallanarak karıştırıldıktan sonra plate, 37°C’de 60 dk inkübasyona bırakıldı.
1. İnkübasyondan sonra plate koruma membranı çıkarıldı ve içindeki sıvı boşaltıldı. Daha sonra plate, 30X yıkama solüsyonunun distile su ile dilüe edilmesiyle elde edilen 1X yıkama solüsyonu ile yıkandı. 30 sn bekledikten sonra sıvı boşaltıldı ve bu işlem 5 kez tekrarlandı.
2. Her kuyucuğa önce 50 µl solüsyon A daha sonra 50 µl solüsyon B eklenip hafifçe karıştırıldı ve 37 °C de 15 dk inkübasyona bırakıldı.
3. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi (mavi rengin sarı renge dönüştüğü gözlemlendi).
4. Referans olarak 450 nm dalga boyunda ELISA cihazında okuma yapıldı.

#### **2.3. İstatistiksel Analizler**

Çalışma tamamlandıktan sonra hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda üniversiteye ait lisanslı SPSS 22.0 istatistik programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği tespit

edildikten sonra demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) arasında farklılık olup olmadığı Mann-Whitney. U analizi kullanılarak tespit edildi. Gruplar arasında genotip ve allel dağılımları arasındaki farkların belirlenmesinde ki kare analizi kullanıldı. ELISA sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması için One Way Anova, parametreler arası ilişkilerin belirlenmesi için korelasyon analizleri gerçekleştirildi. Yapılan istatistiksel testler sonucunda p değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Üç ve daha fazla gruplarla yapılan çalışmalarda p değerinin anlamlı olup olmadığına karar vermede ANNOVA'nın F değeri/oranı kullanıldı.



### 3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda 154 erkek ve 96 kız hasta yer alırken kontrol grubunda 150 erkek ve 100 kız hasta dahil edildi ve gruplar arasında homojenite sağlandı. Hastaların yaş ortalaması  $8.2 \pm 3.3$  idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $7.5 \pm 3.1$  idi. Yaş grupları okul öncesi ( $\leq 5$  yaş), okul çağı (6-14 yaş) ve adölesan ( $> 14$  yaş) olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. Hastaların 13'ü (%5,2) okul öncesi, 194'ü (%77,6) okul çağı çocukluğu ve 43'ü (%17,2) adölesan grupta idi. Okul çağı çocukluğunda apandisit oranı daha yüksek bulundu (Tablo 4).

Akut apandisit nedeniyle apendektomi yapılan hastaların histopatolojik incelemesinde süpüratif apandisit diğerlerinden anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Apendiks dokusunun histopatolojik incelemesinde 140'ı (%56) süpüratif, 65'i (%26) akut, 26'sı (%10,4) perfor, 10'u (%4) gangrenöz, 9'u (%3,6) flegmonöz olarak değerlendirildi (Tablo 4).

Akut apandisit tanısı alan hastaların etyolojik incelemesinde hastaların 213'ünde (%85,2) fekaloid varlığı saptanmış olup, 37'sinde (%14,8) fekaloid varlığı saptanmamıştır (Tablo 4).

Hasta grubunun 1. derece akrabalarında AA varlığı sorgulandığında 96 (%38,4) hastanın ailesinde 1. derece akrabalarında daha önce AA tanısı aldığı saptanmış olup, 26 (%10,4) hastada ise 2. derece akrabalarında AA tanısı aldığı saptandı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta grubunda yer alan olguların demografik verileri ve anlamlı farklılık değeri

| Hasta Grubu                      | Hasta Sayıları (n) | %    | p Değeri |
|----------------------------------|--------------------|------|----------|
| <b>Cinsiyet</b>                  |                    |      | 0,046    |
| Erkek                            | 154                | 61.6 |          |
| Kız                              | 96                 | 38.4 |          |
| <b>Fekaloid Varlığı</b>          |                    |      | 0,002    |
| Var                              | 213                | 85.2 |          |
| Yok                              | 37                 | 14.8 |          |
| <b>Yaş Grupları</b>              |                    |      | 0,04     |
| ≤5 yaş                           | 13                 | 5.2  |          |
| 6-14 yaş                         | 194                | 77.6 |          |
| >14 yaş                          | 43                 | 17.2 |          |
| <b>Apandiks histopatolojisi</b>  |                    |      | 0,045    |
| Akut                             | 65                 | 26   |          |
| Süperatif                        | 140                | 56   |          |
| Flegmonöz                        | 9                  | 3.6  |          |
| Gangrenöz                        | 10                 | 4    |          |
| Perfore                          | 26                 | 10.4 |          |
| <b>Aile Öyküsü</b>               |                    |      | 0,003    |
| 1. derece akrabada pozitif       | 96                 | 38.4 |          |
| Sadece 2.derece akrabada pozitif | 26                 | 10.4 |          |

Genotiplere göre VGLL3 protein ifade düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ( $F=0,607$ ,  $p=0,546$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Genotiplere göre VGLL3 protein ifade düzeyleri

| Genotipler | VGLL3         | p Değeri | F Değeri |
|------------|---------------|----------|----------|
| GG         | 420,55±195,06 | 0,546    | 0,607    |
| GT         | 385,20±263,24 |          |          |
| TT         | 359,57±111    |          |          |

Cinsiyet ve yaş gruplarına göre VGLL3 protein ifade düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Cinsiyet ve yaş gruplarına göre VGLL3 protein ifade düzeyleri

|                     |          | <b>VGLL3</b>    | <b>p Değeri</b> | <b>F Değeri</b> |
|---------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Cinsiyet</b>     | Erkek    | 379,66 ± 150,74 | 0,476           | 0,510           |
|                     | Kız      | 409,94 ± 218,92 |                 |                 |
| <b>Yaş Grupları</b> | ≤5 yaş   | 347,18 ± 148,80 | 0,681           | 0,385           |
|                     | 6-14 yaş | 387,90 ± 182,49 |                 |                 |
|                     | >14 yaş  | 408,33 ± 152,37 |                 |                 |

Apendiks histopatolojisi ve fekaloid durumuna göre VGLL3 protein ifade düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Apendiks histopatolojisine ve fekaloid durumuna göre VGLL3 protein ifade düzeyleri

|                                 |              | <b>VGLL3</b>  | <b>p Değeri</b> | <b>F değeri</b> |
|---------------------------------|--------------|---------------|-----------------|-----------------|
| <b>Apendiks Histopatolojisi</b> | Akut         | 387,89±149,22 | 0,647           | 0,623           |
|                                 | Süperatif    | 381±144,07    |                 |                 |
|                                 | Flegmonöz    | 389,40±129,44 |                 |                 |
|                                 | Gangrenöz    | 478,31±142,06 |                 |                 |
|                                 | Perfore      | 385,42±170    |                 |                 |
| <b>Fekaloid varlığı</b>         | Fekaloid var | 396,36±183,01 | 0,313           | 1,026           |
|                                 | Fekaloid yok | 350,32±118,97 |                 |                 |

Ek hastalık pozitifliğine göre VGLL3 proteininin ifadesinde anlamlı farklılık gözlemlenmedi (F=1,88 p=0,077) (Tablo 8).

Hastaların 42'sinde (%16,8) AA ile beraber ek hastalıklarının olduğu saptandı. Bu ek hastalıklar arasında GİS hastalıklarının (akut ve kronik gastrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit... vb) sayısının daha yüksek olduğu görüldü. Ancak ek hastalıklar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Ek hastalık pozitifliğine göre VGLL3 protein ifade düzeyleri

| Ek Hastalıklar                       | VGLL3         | p Değeri |
|--------------------------------------|---------------|----------|
| Gastrointestinal Sistem Hastalıkları | 380,98±173,39 | 0,077    |
| Genito Üriner Sistem Hastalıkları    | 597,73±247,29 |          |
| Nörolojik Hastalıklar                | 412,12±112,99 |          |
| Hematolojik Hastalıklar              | 512,79±23,63  |          |
| Endokrinolojik Hastalıklar           | 289,11±147,16 |          |
| Kardiyovasküler Hastalıklar          | 512,83±188,43 |          |
| Otoimmün Hastalıklar                 | 204,74±104,06 |          |
| Büyüme Gelişme Geriliği              | 313,59±100,76 |          |

Hasta grubunda kontrol grubuna göre VGLL3 polimorfizminin genotip ve allel sıklığının dağılımında; AA tanısı alanlarda VGLL3 gen ve alt gruplarının sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.000$ ,  $p=0.002$ ) (Tablo 9).

**Table 9.** Hasta ve kontrol grubunda VGLL3 rs13074432 polimorfizminin genotip ve allel sıklıklarının dağılımı

| Genotip      | Hasta (n=250) % | Kontrol (n=250) % | Acayiplik oranı     | p Değeri |
|--------------|-----------------|-------------------|---------------------|----------|
| <i>GG</i>    | 126 (%50,4)     | 93 (%46,5)        | 0,19 (0,094-0,382)  | 0,000    |
| <i>GT</i>    | 113 (%45,2)     | 68 (%34)          |                     |          |
| <i>TT</i>    | 11 (%4,4)       | 39 (%19,5)        |                     |          |
| <b>Allel</b> |                 |                   |                     |          |
| <i>G</i>     | 0,73 (%73)      | 0,635 (%64)       | 0,643 (0,484-0,854) | 0,002    |
| <i>T</i>     | 0,27 (%27)      | 0,365 (%36)       |                     |          |

#### 4. TARTIŞMA

Akut apandisit acil servislere başvuruda çocuk yaş grubunda en sık karşılaşılan acil cerrahi patolojidir. AA etyolojisi halen araştırılmaktadır. Çünkü erken ve doğru tanısının, tedavinin gecikmemesi açısından vazgeçilmez olduğu bilinmektedir. Ayrıca, negatif laparotominin neden olabileceği istenmeyen morbidite ve mortaliteyi engelleyebilmek son derece önemlidir (158). Karın içi acil cerrahi müdahaleler arasında en fazla yapılan ameliyat apendektomi olup, yaşam boyu apandisit olma riski ortalama % 7'dir (11). Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekte olup literatürde bu oran erkeklerde 1,1-2,9 kat daha sık olduğu bildirilmiştir (29-31, 159). Çalışmamızda erkek kız oranı 1,6/1 olup literatürle uyumlu şekilde erkekler daha fazla olduğu görüldü.

Apandisit on beş yaşından küçük çocuklardaki insidansı % 1-8 olup en çok 6–12 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir (31). İkinci sık görüldüğü dönem erken erişkin yaşlardır (33, 34). Bizim çalışmamızda da akut apandisit en sık görüldüğü yaş grubu literatürle uyumlu olarak 5-15 yaş arasında görüldü. Tüm AA hasta grubu içinde bu oran % 77 olarak saptandı. Adölesan grupta AA tanısı alanlar ise % 17,2 ile ikinci sırada idi.

Apendikte olan lenfoid doku artışı ile apandisit arasında çocukluk döneminde yaş açısından doğru orantı bulunmaktadır (29, 32). Fekalit, ikinci önemli nedendir. Tarihsel olarak, fekalitlerden veya lenfoid hiperplaziden kaynaklanan apendiks tıkanması, apandisit altında yatan neden olarak kabul edilmiştir (4). Çocuklarda apendiks lümenini tıkayan fekalit literatürde akut apandisit olgularının %10-20'sinde, PA'lerin de % 30-40'ında tanımlanmıştır (36, 37). Çalışmamızda fekalit oranı totalde % 85 olarak bulundu. Perfore vakaların hepsinde fekalit saptandı. Bu oran literatüre göre yüksekti. Bununla birlikte, bu teoriyi deneysel olarak doğrulama çabaları genellikle başarısız olmuştur. Apendektomi örneklerinin patolojik incelemeleri apandisit vakalarının çoğunun akut evresinde lümenal tıkanıklık ortaya çıktığını göstermiştir (10, 160, 161).

Bu nedenle bazı yazarlar, apandisit diğer enflamatuvar süreçler gibi hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Örneğin, birçok gelişmiş ülkelerde hastalık oranının artmasında diyet lifi eksikliğinin

rolünü desteklemektedir. Bazı çalışmalar ise, apandisit apandisial mikrobiyatanın bozulması ile ilişkilendirmiştir (12, 162, 163).

Apendiksin lümen tıkanması, peritonite veya apendiks apsesine neden olan süpüratif inflamasyon ile sonuçlanarak perforasyona ilerleyebilir. Atipik prezentasyonlar özellikle okul öncesi çocuklarda yaygındır. Çoğu durumda, gerekirse aktif bir gözlem süresinden sonra klinik bir teşhis mümkündür (28). Çalışmamızda fekalit oranı yüksekliği patolojik tanıda süpüratif apandisit yüksekliği ile korole olup fekalit varlığına eşlik eden süpüratif apandisit tanısı oranı %99 idi. Bu durum perforasyon gelişmeden süpüratif dönemde tanı aldıkları yönünde yorumlanabilir. Tüm AA tanılı hasta grubumuzda süpüratif apandisit oranı %56 idi. İkinci sırada akut apandisit görülmüş olup oranı %29,6 ve PA ise %10,4 olup, tamamında fekalit varlığı saptandı. Bu açıdan PA'larda fekalitin etyolojik açıdan yüksek olduğu çalışmamızca da ortaya konmuştur. Süpüratif olarak başlayan olguların perforasyona ilerlemesinde fekalit varlığının önemi üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Akut apandisit nedeni ile ameliyat edilen hastaların ailesel yatkınlığı konusunda yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü pozitif bulunmuştur (143). Karın ağrısı ile başvuran, aile öyküsü pozitif hastalarda 1.4-3 kat daha fazla AA ile karşılaşıldığı tespit edilmiştir (144, 145). Yıldız ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AA'li hastaların % 96,1 inde aile öyküsü pozitif olarak saptanmıştır (50). Bizim çalışmamızda ise bu oran %48,8 olup; 1. derece akrabada AA öyküsü pozitifliği %38,4 olarak saptanmıştır.

Genel olarak, GİS'de herhangi bir yerdeki iltihaplı hastalıklardan ayrı bir hastalık sürecini temsil eden apandisit, patofizyoloji konusunda bir fikir birliği yoktur (164).

Akut apandisite yatkınlıkta konak genetiğinin rolü tam olarak anlaşılamamasına rağmen, mevcut kanıtlar genetik faktörlerin duyarlılığa katkıda bulunduğunu göstermektedir. Örneğin; bağlantı, kompleks ayrışma ve ikiz çalışmalardan elde edilen apandisit kalıtım derecesi tahminleri %27-%56 arasında değişmektedir (165). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Kuzey Avrupalı erişkinlerde PITX2 yakınlarındaki 4q25'te bir lokus için apandisit ile ilişki olduğu tespit edilmiştir (166).

Bu nedenle, akut apandisitinin genetik eğilimi ile ilgili çalışmalar son dönemde hız kazanmıştır. Uygur ve ark. yapmış olduğu çalışmada AA da mRNA'nın analizi yapılmıştır. AA'lı hastalardan elde edilen veriler sağlıklı bireylerden olanlara kıyasla, miR-29c-3p ifadesinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (167). Liu ve ark. yapmış olduğu çalışmada miR-29c-3p'nin kanser hastalarında vasküler endotel büyümesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki çocuklarda bulunmadığından, çocuklar ve yetişkinler arasındaki apandisit için potansiyel olarak farklı genetik mekanizmalar veya etki büyüklüğü genetik risk faktörleri olduğunu öne sürülmüştür (168).

Orliva ve ark. yapmış olduğu çalışmada 4q25 odağının ve PITX2'nin apandisit gelişimindeki rolünü desteklemekte olup, takip çalışması için ek risk genleri belirlemişlerdir. Diyet, bağırsak iltihabı ve bağırsak mikrobiyomu ile olan ilişkilerine dayanarak, dokuya özgü PITX2 ifadesinin, apandisit gelişimine katkıda bulunmak için bu faktörlerle etkileşime girebileceğini düşünmüşlerdir (169). Spesifik olarak, PITX2 ekspresyonu diyetle bağlıdır ve bu çalışmada apendiks enflamasyonunda da görülen bir eğilim bulunmuş olup kolonik enflamasyonla negatif olarak ilişkilidir (14, 15).

Ek olarak, azalmış PITX2 ekspresyonu, inflamasyon zamanlarında sıklıkla görülen bir intestinal mikrop sınıfı olan Enterobacteriaceae yoğunluğu ile ilişkilidir (16, 17).

Yapılan bir çalışmada, PITX2'nin, intestinal gelişim sırasında önemli bir düzenleyici rolü olduğu, intestinal gelişim sırasında apandisit riskini etkilediğidir (170). PITX2 ile ilişkili apendiks anatomik farklılıklarının apandisit yatkın olması olasıdır (166).

Ayrıca, kalpde PITX2 anti-oksidan tepki ile yaralanmadan sonra rejenerasyonu teşvik eder ve gözde oksidatif strese tepkiye aracılık eder (171-173). Proinflamatuvar bir sitokini hedefleyen ve oksidatif strese yanıtı kodlayan bir gendir (174, 175). PITX2, miR-31'in baskılanması yoluyla iskelet kası yenilenmesini de teşvik eder (176). Kolonda miR-31'in inhibisyonu, kolonik enflamasyonu hafifletir (177). Birden fazla inflamatuvar hastalıkta miR-31 anormal şekilde eksprese edilir. Bu nedenle, PITX2'nin apendekisteki oksidan veya rejeneratif tepkilerde rol oynayabileceğini tahmin ediyoruz. Eğer PITX2, apendiksde miR-31'i etkilerse, apandisitte iltihaplanma ile ilişkisini açıklamaya yardımcı olabilir (177).

Ailesel pozitifliğin yüksek görüldüğü çalışmamızda yapılan genetik analizlerde VGLL3 gen pozitifliği oranı da anlamlı olarak yüksek saptandı. Kontrol grubunda bu oran % 0.5 iken, hasta grubumuzun tamamında VGLL3 ve subgrupları sekansları saptanmıştır.

Sonuç olarak,

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde yapılan çalışma, demografik veriler açısından Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi'nde daha önce ortaya konan AA verilerini desteklemektedir. Genetik açıdan daha önce yapılan başka bir çalışmada AA ile ilişkisi bulunan PITX2'nin transkripsiyonunda yer alan VGLL3 ve alt hedef genlerinin dahil edildiği çalışmamız literatürde bir ilk olup, anlamlı bir genetik veri elde edilmiştir. Ek hastalıkların, AA'daki rolü açısından VGLL3'ün otoimmün hastalıklarda rol oynadığına dair kanıtlar olsa da bizim çalışmamızda bu konuda anlamlı veri elde edilememiştir. Ayrıca çalışmamızda aile öyküsünde AA geçmişi oranının literatürdeki birçok çalışmadan yüksek olması ve VGLL3 transkripsiyonunda artış ile korelasyonu genetik açıdan yeni bir bakış açısı yaratmaktadır. Bunun dışında VGLL3 gen ekspresyonunda; cinsiyet, yaş grubu, fekaloid varlığı ve apandisit histopatolojisi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak çalışmamızın örneklem sayısının az olmasının olabileceği düşünüldü. Bu çalışmada, AA tanısının kolaylaştırılmasından ziyade öngörülebilir hasta grubunu ortaya koymuştur. Bu nedenle bu yolağın anlaşılması adına daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda sadece ameliyat edilen AA vakaları incelenmiştir. Bunun yanı sıra medikal tedavi uygulanan vakalarda bu genin araştırılması, nüks eden olgularla nüks etmeyen olgular arasında gen ekspresyonun incelenmesi ile genetik yatkınlığın tedavi üzerine etkileri değerlendirilebilir. Bu açıdan daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Başaklar AC. Karın Ağrısı ve Akut Apandisit: Başaklar AC. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme yayıncılık, 2006; 991–1013.
2. Anderson KD, Parry RL. Appendicitis. O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (editors). Pediatric surgery. 5th edition. Missouri: Mosby-Year Book, 1998: 1369–1379.
3. Saraç M, Bakal Ü, Tartar T, Kazez A. Apandisitlerin perforasyon olmasında hekimlerin rolü. Fırat Tıp Dergisi 2014; 19: 126-129.
4. George Whitfield Holcomb III, J. Patrick Murphy. Ashcraft's pediatric surgery. 5th edition. New York; Saunders/ Elsevier, 2010: 549-556.
5. Ergul E. Importance of family history and genetics for the prediction of acute appendicitis. Internet J Surg 2007; 10: 2-4.
6. Basaklar AC. Çocuklarda travma ve akut karın. I.Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1994: 217-225.
7. Arnbjörnsson E. Acute appendicitis and dietary fiber. Arch Surg 1983; 118: 868–870.
8. Veronese N, Solmi M, Caruso MG, Giannelli G, Alberto R, Osella E, et al. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Am J Clin Nutr 2018; 107: 436–444.
9. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. Cell 2016; 167: 1339–1353.
10. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blehman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. Cell 2014; 159: 789-799.
11. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Biche-ool S, Guo Y, Dörffel Y, Tertychnyy A, et al. Mucosal invasion by fusobacteria is a common feature of acute appendicitis in Germany, Russia, and China. Saudi J Gastroenterol 2012; 18: 55-60.

12. Zhong D, Brower-Sinning R, Firek B, Morowitz MJ. Acute appendicitis in children is associated with an abundance of bacteria from the phylum fusobacteria. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 441–446.
13. Jackson HT, Mongodin EF, Davenport KP, Fraser CM, Sandler AD, Steven LZ. Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis. *PloS One* 2014; 9: e95414.
14. Bentham J, Michell AC, Lockstone H, Andrew D, Schneider JE, Brown NA, et al. Maternal high-fat diet interacts with embryonic *Cited2* genotype to reduce *PITX2C* expression and enhance penetrance of left–right patterning defects. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3394–3401.
15. Suzuki R, Miyamoto S, Yasui Y, Sugie S, Tanaka T. Global gene expression analysis of the mouse colonic mucosa treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. *BMC Cancer* 2007; 7: 84-88.
16. Steegenga WT, Mischke M, Lute C, Boekschoten MV, Lendvai A, Maurien GM, et al. Maternal exposure to a western-style diet causes differences in intestinal microbiota composition and gene expression of suckling mouse pups. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61: 1600141.
17. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 119–129.
18. Maeda T, Chapman DL, Stewart AF. Mammalian bone analogue, a cofactor of TEF-1 and MEF2 transcription factors that promote skeletal muscle differentiation 2. *J Biol Chem* 2002; 277: 48889-48898.
19. Liang Y, Tsoi LC, Xing X, Beamer MA, Swindell WR. A gene network regulated by the transcription factor *VGLL3* as a promoter of sex-biased autoimmune diseases. *Nat Immunol* 2017; 18: 152-160.
20. Barson NJ. Sex-related dominance at a single locus retains variation in age to maturity in salmon. *Nature* 2015; 528: 405–415.

21. Figeac N, Mohamed AD, Sun C, Schönfelder M, Matallanas D. VGLL3 operates via TEAD1, TEAD3 and TEAD4 to influence myogenesis in skeletal muscle. *J Cell Sci* 2019; 132: 225946.
22. Sadler, Thomas W. Langmans medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 12th edition, 2012: 222-225.
23. Ellis H, Maingot R. Abdominal operations. Appendix 1990; 2: 953–977.
24. Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. Brunicaardi FC (editor), Schwartz's Principles of Surgery 8th Edition New York: McGraw-Hill Co, 2005: 1119–1137.
25. De Coppi P, PozzobonM, Piccoli M, Gazzola MV, Boldrin L, Slanzi E, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from human vermiform appendix. *J Surg Res* 2006; 135: 85-91.
26. Randal Bollinger R, Barbas AS, Bush EL, Lin SS, Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *J Theor Biol* 2007; 249: 826-831.
27. Bilgin N. Akut apandisit. Sayek İ (editör). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi, 1991: 766–780.
28. Stringer MD. Acute appendicitis. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 1071-1076.
29. Avci V, Ayengin K. Türkiye'nin doğusundaki kızlarda perfore apandisit oranı literatürden farklı olarak neden daha yüksek? *Türk Pediatri Arşivi* 2019; 54: 40–43.
30. Ein SH. Pediatric Surgery. Ashcraft KW (editor), Appendicitis. 3rd edition. W. B. Philadelphia: Saunders Company, 2000: 571–579.
31. Erdener A, Balık E, Ulman İ, İlhan H, Çetinkursun S. Çocuklarda akut apandisit. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 1989; 3: 167–170.
32. Anderson R. Indications for operation in suspected appendicitis and incidence of perforation. *Br Med J* 1997; 308: 107–110.
33. Kwok MY, Kim MK, Gorelick MH. Evidence- Based approach to the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2004; 690–698.

34. Lopez Aramburu MA, Gutierrez Duenas JM, Martin Melero MD, Arroyo Muñoz JL, Rosa Arias J. Congenital prepubic sinus. *Actas Urol Esp* 1996; 20(2): 172–174.
35. Tartar T, Sarac M, Bakal Ü, Onur M, Kazez A. A rare cause of inguinal abscess: Perforated appendicitis due to foreign body in Amyand's hernia. *Turkish Journal of Pediatrics* 2020; 62: 889-892.
36. Reiertsen O, Larsen S, Trondsen E. Randomized controlled trial with sequential design of laparoscopic versus conventional appendectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 842–847.
37. Anderson KD, Parry RL. *Pediatric Surgery*. O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (editors), *Appendicitis* 5th edition Mosby-Year Book, Inc. Missouri, St. Louis, 1998: 1369–1379.
38. Ambjörnsson E, Bengmark S. Role of obstruction in the pathogenesis of acute appendicitis. *The American Journal of Surgery* 1984; 147: 390-392.
39. Otan E, Akbulut S, Kayaalp C. Amebic acute appendicitis: systematic review of 174 cases. *World J Surg* 2013; 37: 2061-2073.
40. Norman JC. The pathology of acute appendicitis. *Annals of Diagnostic Pathology* 2000; 4: 46-58.
41. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg* 2012;10: 115-119.
42. Shawn D. St Peter MD. *Appendicitis in 'Ashcraft's Pediatric Surgery'*, Holcomb III GW, Murphy JP (editors). 5th edition, Chapter 43, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010: 549-556.
43. Zwintscher NP, Steele SR, Martin MJ. The effect of race on outcomes for appendicitis in children: a nationwide analysis. *Am J Surg* 2014; 207: 748-753.
44. Baxter KJ, Nguyen HTMH, Wulkan ML, Raval MV. Association of health care utilization with rates of perforated appendicitis in children 18 years or younger. *JAMA Surg* 2018; 153: 544–550.
45. Akyıldız H, Akcan A, Sözüer EM, Küçük C. Acute appendicitis-perforated appendicitis: are they differently clinical entities? *EAJEM* 2008; 7: 13–15.

46. Hernandez MC, Kong VY, Bruce JL. Pediatric appendicitis severity in KwaZulu-Natal, South Africa: a retrospective cohort analysis. *World J Surg* 2018; 42: 3785–3791.
47. Hamid KA, Mohamed MA, Salih A. Acute appendicitis in young children: a persistent diagnostic challenge for clinicians. *Cureus* 2018; 10: e2347.
48. Iqbal J, Sayani R, Tahir M, Mustahsan SM. Diagnostic efficiency of multidetector computed tomography in the evaluation of clinically equivocal cases of acute appendicitis with surgical correlation. *Cureus* 2018; 10: e2249.
49. Ates M, Coban S, Sevil S, Terzi A. The efficacy of laparoscopic surgery in patients with peritonitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18: 453–456.
50. Yıldız T, Bozdağ Z, Erkorkmaz U, Emre A, Turgut T, İlçe Z. Pediatrik apandisit gelişimi için risk faktörlerinin analizi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013; 19: 554–558.
51. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Basic Anatomy*. Elsevier, Philadelphia, 2012: 161-163.
52. Ruddy RM. Pain-Abdomen. Fleisher GR, Ludwig S. (editors) *Synopsis of Pediatric Emergency Medicine*. 4th edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002; 42: 161-164.
53. Cetinkaya Z, Aydin S, Cerrahoglu Y.Z, Ayten R, Erman F, Aygen E. Changes in appetite hormone (Ghrelin) levels of saliva and serum in acute appendicitis cases before and after operation. *Appetite* 2009; 52, 104-107.
54. Bakal U, Saraç M, Ciftci H, Tartar T, Kazez A, Leptin and NUCB2/Nesfatin-1 in Acute Appendicitis, *International Journal of Clinical Medicine* 2015; 6: 919-927.
55. Marc IR, O'Neill JA, Grosfeld JL. *Essentials of Pediatric Surgery Appendicitis*. 1. ed, Missouri: Mosby, 2006: 931–954.
56. Smink D, Soybel D. Appendix. Zinner MJ, Ashley SW (editors). *Maingot's Abdominal Operations*, 11th Edition, Boston: The McGraw-Hill Companies, 2007; 589-590.
57. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA* 1996; 276: 1589-1594.

58. Howell JM, Eddy OL, Lukens TW. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 71-116.
59. Bates MF, Khander A, Steigman SA. Use of white blood cell count and negative appendectomy rate. *Pediatrics* 2014; 133: 39-44.
60. Tartar T, Sarac M, Bakal Ü, Aydın S, Kazez A. Diagnostic value of laboratory results in children with acute appendicitis, *Turkish Journal of Biochemistry* 2020; 45: 5-20.
61. Gavela T, Cabeza B, Serrano A. C-reactive protein and procalcitonin are predictors of the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28: 416-419.
62. Köksal M, Şam A, Köksal F, Özdemir H, Çelikbaş B, Özcan B. Akut apandisit ön tanısı ile opere edilen çocuk olgularda preoperatif ultrasonografi bulguları ve beyaz küre sayısının histopatolojik tanı ile karşılaştırılması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2015: 231-234.
63. Noh H, Chang SJ, Han A. The diagnostic values of preoperative laboratory markers in children with complicated appendicitis. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 237-241.
64. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba I M, Shaikh A, The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg* 2013; 83: 79-83.
65. Bakal Ü, Saraç M, Çiftçi H, Tartar T, Koçdemir E, Aydın S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein levels as an acute appendicitis biomarker in children. *SpringerPlus* 2016; 5: 193-197.
66. Köylüoğlu G, Arpacık M, Arıcı S, Ceran C, Kıvanç F. Akut apandisit tanısında inflamatuvar belirteçlerin yeri. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2002; 16: 33-37.
67. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaides P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 484-7.
68. Yoon DY, Chu J, Chandler C, Hiyama S, Thompson JE, Hines OJ. Human cytokine levels in nonperforated versus perforated appendicitis: molecular serum markers for extent of disease? *Am Surg* 2002; 68: 1033-1037.

69. Emmanuel A, Murchan P, Wilson I, Balfe P. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2011; 93: 213-7.
70. Özgüner İ, Kızılgün M, Karaman A, Çavuşoğlu YH, Erdoğan D, Karaman İ, et al. Are neutrophil CD64 expression and interleukin-6 early useful markers for diagnosis of acute appendicitis? *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24: 179-183.
71. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Elbeğ S, Moraloğlu S, Demirtola A, et al. Sequential cytokine levels in the diagnosis of appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66: 723-731.
72. Büyükbeşe-Sarsu S, Erbağcı AB, Ulusal H, Karakuş SC, Bülbül ÖG. Çocuklardaki akut apandisit tanısında kalprotektin, laktoferrin ve high-mobility group box 1 proteinin tanısal değerleri. 33.Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi Özet Kitabı,2015; 594-599.
73. Çağlayan F, Çakmak M, Çağlayan O, Çavuşoğlu T. Plasma D-lactate levels in diagnosis of appendicitis. *J Invest Surg* 2003; 16: 233-237.
74. Bozlu G, Taşkınlar H, Ünal S, Alakaya M, Naycı A, Kuyucu N. Diagnostic value of red blood cell distribution width in pediatric acute appendicitis. *Pediatr Int* 2016; 58: 202-205.
75. Chen CY, Zhao LL, Lin YR. Different urinalaysis appearances in children with simple and perforated appendicitis. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1560-1563.
76. Brennan GD. Pediatric appendicitis: pathophysiology and appropriate use of diagnostic imaging. *CJEM* 2006; 8: 425-432.
77. Colvin J, Bachur R, Kharbanda A. The presentation of appendicitis in pre-adolescent children. *Pediatric Emerg Care* 2007; 23: 849-854.
78. Kosloske A. The diagnosis of appendicitis in children: outcomes of a strategy based on pediatric surgical evaluation. *Pediatrics* 2004; 113: 29-34.
79. Rosen MP, Ding A, Blake MA. ACR Appropriateness Criteria® right lower quadrant pain--suspected appendicitis. *J Am Coll Radiol* 2011; 8: 749-755.

80. Van Randen A, Bipat S, Zwinderman AH. Acute appendicitis: meta-analysis of diagnostic performance of CT and graded compression US related to prevalence of disease. *Radiology* 2008; 249: 97-106.
81. Krishnamoorthi R, Ramarajan N, Wang NE. Effectiveness of a staged US and CT protocol for the diagnosis of pediatric appendicitis: reducing radiation exposure in the age of ALARA. *Radiology* 2011; 259: 231-239.
82. Pastore V, Cocomazzi R, Basile A. Limits and advantages of abdominal ultrasonography in children with acute appendicitis syndrome. *Afr J Paediatr Surg* 2014; 11: 293-296.
83. Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 228-231.
84. Hall EJ. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 700-706.
85. Hoecker CC, Billman GF. The utility of unenhanced computed tomography in appendicitis in children. *J Emerg Med* 2005; 28: 415-421.
86. Sharp NE, Raghavan MU, Svetanoff WJ. Radiation exposure - how do CT scans for appendicitis compare between a free standing children's hospital and non-dedicated pediatric facilities? *J Pediatr Surg* 2014 49: 1016-1019.
87. Coyne SM, Zhang B, Trout AT. Does appendiceal diameter change with age? A sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: 11; 20-26.
88. Goldin AB, Khanna P, Thapa M. Revised ultrasound criteria for appendicitis in children improve diagnostic accuracy. *Pediatr Radiol* 2011; 41: 993-999.
89. Günşar C, Karaca İ, Ceylan H. Çocukluk çağı akut ve perfore apandisitlerinde ultrasonografik bulguların tanı değeri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004; 3: 88-92.
90. Herliczek TW, Swenson DW, Mayo-Smith WW. Utility of MRI after inconclusive ultrasound in pediatric patients with suspected appendicitis: retrospective review of 60 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 969-73.

91. Ozel A, Orhan UP, Akdana B, Sonographic appearance of the normal appendix in children. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 183-186.
92. Ross MJ, Liu H, Netherton SJ, Eccles R. Outcomes of children with suspected appendicitis and incompletely visualized appendix on ultrasound. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 538-542.
93. Schuh S, Man C, Cheng A. Predictors of non-diagnostic ultrasound scanning in children with suspected appendicitis. *J Pediatr* 2011;158:112-8.
94. Kaiser S, Finnbogason T, Jorulf HK. Suspected appendicitis in children: diagnosis with contrast-enhanced versus nonenhanced Helical CT. *Radiology* 2004; 231: 427-33.
95. Pickhardt PJ, Lawrence EM, Pooler BD. Diagnostic performance of multidetector computed tomography for suspected acute appendicitis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 789-96.
96. Poortman P, Oostvogel HJ, Bosma E, Improving diagnosis of acute appendicitis: results of a diagnostic pathway with standard use of ultrasonography followed by selective use of CT. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 434-41.
97. Hormann M, Paya K, Eibenberger K. MR imaging in children with nonperforated acute appendicitis: value of unenhanced MR imaging in sonographically selected cases. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 467-70.
98. Incesu L, Coskun A, Selcuk MB, Akan H, Sozubir S, Bernay F. Acute appendicitis: MR imaging and sonographic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 669-674.
99. Rosines LA, Chow DS, Lampl BS, Chen S, Gordon S, Mui LW, et al. Value of gadolinium-enhanced MRI in detection of acute appendicitis in children and adolescents. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: 54354-54358.
100. Almaramhy HH. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Ital J Pediatr* 2017; 43: 15-18..
101. Agresta F, Mazzarolo G, Ciardo LF, Bedin N. The laparoscopic approach in abdominal emergencies: has the attitude changed? A single-center review of a 15-year experience. *Surg Endosc* 2008; 22: 1255-1262.

102. Bealer JF, Colgin M. A potential new diagnostic aid for acute appendicitis. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 333-336.
103. Brekke M, Eilertsen RK. Acute abdominal pain in general practice: tentative diagnoses and handling. A descriptive study. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27: 137-140.
104. Dunn JCY. Appendicitis. Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone A (editors). *Pediatric Surgery*. Vol. 2. 7th edition. Philadelphia, Saunders, 2012: 1255-1263.
105. Grundmann RT, Petersen M, Lippert H, Meyer F. The acute (surgical) abdomen - epidemiology, diagnosis and general principles of management. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 696-706.
106. Ibis C, Altan A. The value of intra-abdominal pressure measurement in patients with acute abdomen. *Asian J Surg* 2009; 32: 33-38.
107. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, Karadag O, Yildiz M, Akdogan A, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2059-2062.
108. Hansson J, Khorram-Manesh A, Alwindawe A. A model to select patients who may benefit from antibiotic therapy as the first line treatment of acute appendicitis at high probability. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 961-967.
109. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, Catena F, Weber DG, Sartelli M, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg* 2016; 11: 34-37.
110. Muehlstedt SG, Pham TQ, Schmeling DJ. The management of pediatric appendicitis: a survey of North American Pediatric Surgeons. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 875-879.
111. Abeş M, Apaydın AÖ. Türk çocuk cerrahlarının akut apandisit yaklaşımı. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2015; 29: 88-92.
112. Blakely ML, Williams R, Dassinger MS, Eubanks JW, Fischer P, Huang E, et al. Early vs interval appendectomy for children with perforated appendicitis. *Arch Surg* 2011; 146: 660-665.

113. Stevenson RJ. Appendicitis. Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR (editors). *Operative Pediatric Surgery* (international edition). New York: McGraw-Hill, 2003: 671–689.
114. Gorter RR, van der Lee JH, Cense HA, Kneepkens CM, Wijnen MH, Hof KH, et al. Initial antibiotic treatment for acute simple appendicitis in children is safe: short-term results from a multicenter, prospective cohort study. *Surgery* 2015; 157: 916-923.
115. McCutcheon BA, Chang DC, Marcus LP, Inui T, Noorbakhsh A, Schallhorn C, et al. Long-term outcomes of patients with nonsurgically managed uncomplicated appendicitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 905-913.
116. Yu G, Han A, Wang W. Comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy in treating children with appendicitis. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 299- 304.
117. Abeş M, Petik B, S Kazıl. Nonoperative treatment of acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1439-1442.
118. Coldrey E. Five years of conservative treatment of acute appendicitis. *J Int Coll Surg* 1959; 32: 255-261.
119. Eriksson S, Granstrom L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995; 82: 166-169.
120. Minneci PC, Sulkowski JP, Nacion KM, Mahida JB, Cooper JN, Moss RL, et al. Feasibility of a nonoperative management strategy for uncomplicated acute appendicitis in children. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 272-279.
121. Armstrong J, Merritt N, Jones S, Scott L, Bütter A. Non-operative management of early, acute appendicitis in children: is it safe and effective? *J Pediatr Surg* 2014; 49: 782-785.
122. Svensson JF, Patkova B, Almström M, Naji H, Hall NJ, Eaton S, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015; 261: 67-71.
123. Steiner Z, Buklan G, Stackiewicz R, Gutermacher M, Erez I. A role for conservative antibiotic treatment in early appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1566-1568.

124. Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Fujiogi M, Takazawa S, Deie K, et al. Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1893-1897.
125. Horst JA, Trehan I, Warner BW, Cohn BG. Can children with uncomplicated acute appendicitis be treated with antibiotics instead of an appendectomy? *Ann Emerg Med* 2015; 66: 119-122.
126. Parmentier B, Berrebi D, Peycelon M, Doit C, Ghoneimi AE, Bonnard A. Failure of first-line antibiotics in nonoperative management of appendiceal mass, toward a second-line instead of surgery? *Eur J Pediatr Surg* 2016; 26: 267-272.
127. Tartar T, Sağmak-Tartar A, Saraç M, Bakal Ü, Akbulut A, Kazez A. Does microbial resistance profile change in community-based intra-abdominal infections? Evaluation of the culture results of patients with appendicitis. *Turk J Pediatr* 2018; 60: 520-526.
128. Abeş M, Apaydın HÖ, Şirik M, Pehlivanoglu B, Üçkardeş F. Akut apandisitli çocuklarda antibiyotik ve cerrahi tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2019; 33: 50-59.
129. Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2014; 1: 13.
130. Loozen CS, Oor JE, van Ramshorst B, van Santvoort HC, Boerma D. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc* 2017; 31: 504-515.
131. Sathiyasekaran M, Biradar V, Ramaswamy G, Srinivas S, Ashish B, Sumathi B, et al. Pancreatitis in children. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 1459-1472.
132. Carachi R, Gobara D. Recurrent epididymo-orchitis in a child secondary to a stone in the seminal vesicle. *Br J Urol* 1997; 79: 997.
133. Liu K, Fogg L. Use of antibiotics alone for treatment of uncomplicated acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2011; 150: 673-683.
134. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients

with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. *Ann Surg* 2014; 260: 109-117.

135. Podda M, Cillara N, Di Saverio S, Lai A, Feroci F, Luridiana G, et al. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surgeon* 2017; 15: 303-314.
136. St Peter SD, Adibe OO, Iqbal CW, Fike FB, Sharp SW, Juang D, et al. Irrigation versus suction alone during laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2012; 256: 581-585.
137. Alexander F, Magnuson D, DiFiore J, Jirousek K, Secic M. Specialty versus generalist care of children with appendicitis: an outcome comparison. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1510-1513.
138. Andersson R, Lambe M, Bergström R. Fertility patterns after appendectomy: historical cohort study. *BMJ* 1999; 10; 963-967.
139. Kokoska ER, Minkes RK, Silen ML, Langer JC, Tracy TF, Snyder CL, et al. Effect of pediatric surgical practice on the treatment of children with appendicitis. *Pediatrics* 2001; 107: 1298-1301.
140. Puri P, Guiney EJ, O'Donnell B. Effects of perforated appendicitis in girls on subsequent fertility. *Br Med J* 1984; 288: 25-26.
141. Smink DS, Finkelstein JA, Kleinman K, Fishman SJ. The effect of hospital volume of pediatric appendectomies on the misdiagnosis of appendicitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 18-23.
142. Sander S. Türkiye çocuk cerrahisi merkezlerinin apandisit ile ilgili çalışmalarına toplu bir bakış ve çocuk apandisit dizini ön çalışması. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2016; 30: 61-88.
143. Ergul E. Heredity and familial tendency of acute appendicitis. *Scand J Surg* 2007; 96: 290-292.

144. Brender JD, Marcuse EK, Weiss NS, Koepsell TD. Is childhood appendicitis familial? *Am J Dis Child* 1985; 139: 338-340.
145. Gauderer MW, Crane MM, Green JA, DeCou JM, Abrams RS. Acute appendicitis in children: the importance of family history. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1214-1217.
146. Chen X, Zhang G, Li Y, Feng X, Wan F, Zhang L, et al. Circulating B7-H3(CD276) elevations in cerebrospinal fluid and plasma of children with bacterial meningitis. *J Mol Neurosci* 2009; 37: 86-94.
147. Du X, Chen Y, Zhu J, Bai Z, Hua J, Li Y, et al. sB7H3 in children with acute appendicitis: its diagnostic value and association with histological findings. *J Immunol Res* 2020; 2670527.
148. Fauchaux C, Naye F, Treguer K, Fedou S, Thiebaud P, Theze N. Vestigial like gene family expression in *Xenopus*: common and divergent features with other vertebrates. *Int J Dev Biol* 2010; 54: 1375–1382.
149. Simon E, Fauchaux C, Zider A, Theze N, Thiebaud P. From vestigial to vestigial-like: the *Drosophila* gene that has taken wing. *Dev Genes Evol* 2016 226:297–315.
150. Halder G, Polaczyk P, Kraus ME, Hudson A, Kim J, Laughon A, et al. The vestigial and scalloped proteins act together to directly regulate wing-specific gene expression in *Drosophila*. *Genes Dev* 1998; 12: 3900–3909.
151. Paumard-Rigal S, Zider A, Vaudin P, Silber J. Specific interactions between vestigial and scalloped are required to promote wing tissue proliferation in *Drosophila melanogaster*. *Dev Genes Evol* 1998 208:440–446.
152. Lin KC, Park HW, Guan KL. Regulation of the hippo pathway transcription factor TEAD. *Trends Biochem Sci* 2017; 42: 862–872.
153. Calses PC, Crawford JJ, Lill JR, Dey A. Hippo pathway in cancer: aberrant regulation and therapeutic opportunities. *Trends Cancer* 2019; 5: 297–307.
154. Zheng Y, Pan D. The hippo signaling pathway in development and disease. *Dev Cell* 2019; 50: 264–282.

155. Halperin DS, Pan C, Lusis AJ, Tontonoz P. Vestigial-like 3 is an inhibitor of adipocyte differentiation. *J Lipid Res* 2013; 54: 473–481.
156. Simon E, Theze N, Fedou S, Thiebaud P, Fauchoux C. Vestigial-like 3 is a novel Ets1 interacting partner and regulates trigeminal nerve formation and cranial neural crest migration. *Biol Open* 2017; 6: 1528–1540.
157. Liang Y, Tsoi LC, Xing X, Beamer MA, Swindell WR, Sarkar MK, et al. A gene network regulated by the transcription factor VGLL3 as a promoter of sex-biased autoimmune diseases. *Nat Immunol* 2017; 18: 152-160.
158. Ceresoli M, Zucchi A, Allievi N, Harbi A, Pisano M, Montori G, et al. Acute appendicitis: epidemiology, treatment and outcomes- analysis of 16544 consecutive cases. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 693–699.
159. Shrestha R, Ranabhat SR, Tiwari M. Histopathologic analysis of appendectomy specimens. *Journal of Pathology of Nepal* 2012; 2: 215-219.
160. Chandrasegaram MD, Rothwell LA, An EI, Miller RJ. Pathologies of the appendix: a 10-year review of 4670 appendicectomy specimens. *ANZ J Surg* 2012; 82: 844–847.
161. Singh JP, Mariadason JG. Role of the faecolith in modern-day appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95: 48–51.
162. Azodi O, Andrén-Sandberg A, Larsson H. Genetic and environmental influences on the risk of acute appendicitis in twins. *Br J Surg* 2009; 96: 1336–1340.
163. Adamidis E, Roma-Giannikou K, Kar D. Fiber intake and childhood appendicitis. *Int J Food Sci Nutr* 2000; 51: 153–157.
164. Murphy CG, Glickman JN, Tomczak K, Wang YY, Beggs AH, Shannon MW, et al. Acute appendicitis is characterized by a uniform and highly selective pattern of inflammatory gene expression. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 297–308.
165. Oldmeadow C, Mengersen K, Martin N, Duffy DL. Heritability and linkage analysis of appendicitis utilizing age at onset. *Twin Res Hum Genet* 2009; 12: 150–157.

166. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Oddsson A, Galesloot TE, Thorleifsson G, Aben KK, et al. Sequence variant at 4q25 near PITX2 associates with appendicitis. *Sci Rep* 2017; 7: 3119-3122.
167. Uygar AS, Şener EF, Bol O, Taheri S, Topaloğlu T. Akut apandisitte dolaşımdaki mikroRNA'lar. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2018; 24: 211-215.
168. Liu X, Zhuang X, Xu T, Mao M, Wang C, Chen Y, et al. Expression analysis of microRNAs and mRNAs in ovarian granulosa cells after microcystin-LR exposure. *Toxicon* 2017; 129: 11–19.
169. Orlova, E, Yeh A, Shi M. Genetic association and differential expression of PITX2 with acute appendicitis. *Hum Genet* 2019; 138: 37-47.
170. Nichol PF, Saijoh Y. PITX2 is a critical early regulatory gene in normal cecal development. *The Journal of Surgical Research* 2011 Sep; 170: 107-111.
171. Tao G, Kahr PC, Morikawa Y, Zhang M, Rahmani M, Heallen TR, et al. PITX2 promotes heart repair by activating the antioxidant response after cardiac injury. *Nature* 2016; 534: 119-123.
172. Paylakhi SH, Fan JB, Mehrabian M, Sadeghizadeh M, Yazdani S, Katanforoush, A, et al. Effect of PITX2 knockdown on transcriptome of primary human trabecular meshwork cell cultures. *Mol Vis* 2011; 17: 1209-1221.
173. Walter MA, Footz T, Raymond V, Berry F, Belleau P, Strungaru MH. Involvement of PITX2 in ocular cellular stress response through regulation of SLC13A3. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 76-80.
174. Moazzeni H, Akbari MT, Yazdani S, Elahi E. Expression of CXCL6 and BBS5 that may be glaucoma relevant genes is regulated by PITX2. *Gene* 2016; 593: 76-83.
175. Strungaru M, Hermina T, Footz Y, Liu FB, Berry P, Belleau EV, et al. PITX2 is involved in stress response in cultured human trabecular meshwork cells through regulation of SLC13A3. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7625.
176. Vallejo D, Hernández-Torres F, Lozano-Velasco E, Rodríguez-Outeiriño L, Carvajal A, Creus C, et al. PITX2 enhances the regenerative potential of dystrophic skeletal muscle stem cells. *Stem Cell Reports* 2018; 10: 1398-1411.

177. Shi T, Xie Y, Fu Y, Zhou Q, Ma Z, Ma J, et al. The signaling axis of microRNA-31/interleukin-25 regulates Th1/Th17-mediated inflammation response in colitis. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 983–995.



## 6. EKLER

### Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu:

#### GENETİK ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM

Sayın.....

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı ‘Akut apandisit etiyolojisinde VGLL3 ve alt hedef genlerinin araştırılması’ isimli bir çalışma yapmaktadır. Eğer kabul ederseniz sizi de araştırmaya katmak istiyoruz.

Çalışmada akut apandisitli hastalardan çıkarılan apendiks dokusu (cerrahi sırasında alınan ve patolojiye gönderilecek olan) ve kan (damaryolu açılması sırasında alınan 1 cc kan), kontrol grubunda alınan doku (akut apandisit dışında tıbbi olarak apendektomi yapılması gereken hastalardan çıkarılan ve patolojiye gönderilecek olan apendiks dokusu) ve kan (damaryolu açılması sırasında alınan 1 cc kan) örneklerinde VGLL3 ve alt hedef genleri araştırılacaktır.

**Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır.** Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Toplanan kanlar öncelikle yurt içi, çok gerekli olduğu zaman yurt dışında bir laboratuvar da tetkik edilecektir.

Araştırmaya davet edilmenizden nedeni akut apandisit etiyolojisinde genetik faktörlerin etkinliğine yönelik araştırmalar yapmaktır.

Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Araştırmaya katılmak isterseniz Dr. İbrahim AKDENİZ tarafından muayene edilecek, gerekli olduğunda fotoğrafinız çekilecek ve aile ağacı bilgileriniz çıkarılacaktır.

**Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.**

Genetik ve biyokimya analizleri için kolunuzdan 1 tüp (toplam 1ml) kan alınacaktır. Bazen ikinci bir tüp kan daha almak gerekli olabilir. Ayrıca bazı durumlarda yanak içinden sürüntü ya da tükürük örneğinden de yararlanabiliriz. Toplanan kanda yeterli genetik materyal elde edilemediği durumda ya da farklı bir

metotla çalışma gerekliliğinde, toplanan kandan hücre çoğaltması yoluna gidilebilir. Bu işlem hücre kültürü olarak adlandırılır ve bu yolla hücreleriniz ölümsüz olarak çoğaltılabilir.

Kan alınırken iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Çok düşük bir ihtimal olsa da kan alırken kanamanın uzaması ya da enfeksiyon gelişmesi riskleri olabilir. Yanak içinden sürüntü alınması halinde düşük bir ihtimalle de olsa sürüntü yerinde enfeksiyon görülebilir.

Sizden alınacak doku ve kan örneği cerrahi sırasında alınan ve patolojiye gönderilecek olan apendiks dokusu ve damaryolu açılması esnasında alınan 1 cc kandan temin edilecektir. Çalışmaya katılmanız durumunda sizden ek bir örnek talebinde bulunulmayacaktır Kişiye ait genetik bilgiler maddi ve sosyal açıdan istismar edilebilecek bilgilerdir. O nedenle araştırma sonuçlarının yalnızca bilimsel amaçlarla ve kimliğinizi gizli tutarak kullanılacağını tekrar vurgulamak istiyoruz. Araştırma sonucunda kendinizde bu hastalık görülmesi bile hastalığa yol açabilecek genleri taşıdığınız ve çocuğunuza kalıtmış olduğunuz ortaya çıkabilir. Bu bilgileri herhangi bir ücret talep etmeden size bildirebiliriz. Bilgi edinmek istemiyor iseniz lütfen yazılı formun altında belirtiniz.

Bu risklere ek olarak örneğinizde tüm genom bilgilerinizin elde edileceği geniş ölçekli bir analiz yapılması da gerekli olabilir. Bu analiz sonucunda çocuğunuz/ailenizdeki bu hastalık dışında başka hastalıklar için taşıyıcı olduğunuz ya da ileride bu tarz hastalıkları geliştirebileceğiniz bilgisi edinilebilir Buna ek olarak bazı hastalıklara yatkınlık yaratan genom değişikliklerini de taşıdığınız saptanabilir. Bu bilgilerin büyük bir henüz kısmı klinik önemi ispatlanmamış araştırma düzeyinde olan bilgilerdir. Bu nedenle çalışmamızda klinik önemi olduğu kesinlik kazanmış olan bilgileri herhangi bir ücret talep etmeksizin size iletebiliriz. Diğer bilgiler kimlik bilgileriniz ile ilişkilendirilmeden veri bankalarına eklenerek araştırmacıların kullanımına açılabilir.

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka genetik araştırmalarda örneğin kontrol örneği olarak kullanılabilir. Lütfen yazılı formun altındaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyerek bu konudaki görüşünüzü belirtiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Araştırmaya katılmak zorunda olmadığınız gibi araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde istediğiniz anda ayrılma hakkına da sahipsiniz. Ancak bu kararınızı bize önceden bildirirseniz araştırmanın bozulmasına meydan vermemiş olursunuz. Katılmak istemediğinizde şu anda sürdürülen tedavi işlemleri bundan etkilenmeyecektir.

### **Katılımcının Beyanı**

Dr. İbrahim AKDENİZ tarafından akut apandisit etiyolojisinde VGLL3 ve alt hedef genlerinin araştırılması ile ilgili genetik araştırma hakkında bana bilgi verildi. Araştırmanın amacı, uygulama biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma ile ilgili sorularım için Dr. İbrahim AKDENİZ'in 0545 511 14 22 numarası ile temas edebileceğim bana bildirildi. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılımımın tamamen gönüllü olduğu, katılmam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekildiğim durumda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

|           |            |              |           |      |
|-----------|------------|--------------|-----------|------|
| Katılımcı | Adı-Soyadı | Doğum Tarihi | Adres/Tel | İmza |
|-----------|------------|--------------|-----------|------|

|           |            |              |           |      |
|-----------|------------|--------------|-----------|------|
| Veli/Vasi | Adı-Soyadı | Doğum Tarihi | Adres/Tel | İmza |
|-----------|------------|--------------|-----------|------|

| Tanık | Adı-Soyadı | Doğum Tarihi | Adres/Tel | İmza |
|-------|------------|--------------|-----------|------|
|-------|------------|--------------|-----------|------|

Hekim:

Adı Soyadı:

Adresi:

İmza:

Görüşme tarihi ve saati:

Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ( )

Öğrenmek istemiyorum ( )

☐ Tarafımdan alınan kodlanmış\* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin araştırma konusuyla ilgili diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız olarak) kullanılmasını onaylıyorum.

Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

## Ek 2: Hastaların Demografik Verileri Anket Formu

**Hastanın Adı Soyadı:**.....

**Yaş:**.....

**Cinsiyet:**.....

**Dosya No:**.....

Hastanın 1. Derece yakınlarında akut apandisit tanısı ile operasyon öyküsü:

.....

Hastanın 2. Derece yakınlarında akut apandisit tanısı ile operasyon öyküsü:

.....

Ek hastalık öyküsü: .....

## 7. ÖZGEÇMİŞ

İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladıktan sonra 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi bölümünü kazandım. 2008-2010 yılları arasında Malatya’da mecburi hizmetimi yaptım. 2011- 2015 yılları arasında İstanbul Başkent Üniversite Hastanesi’nde görev yaptım. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım.

