

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SERUM AMİLOİD-A AKUT APANDİSİT TANISINDA ETKİN
BİR BELİRTEÇ Mİ?**

Dr. Mustafa Alper AKAY

ÇOCUK CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ 2012

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SERUM AMİLOİD-A AKUT APANDİSİT TANISINDA ETKİN
BİR BELİRTEÇ Mİ?**

Dr. Mustafa Alper AKAY

ÇOCUK CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr Gülşen EKİNGEN YILDIZ

ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Melih TUGAY

KOCAELİ 2012
ETİK KURUL ONAY TARİHİ VE NO:
(Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kapsam Dışı Araştırmaları Değerlendirme
Kurulu)
10/12/2010 / Proje no: 2010/53

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
1-ÖZET VE ABSTRACT	1
2- GİRİŞ VE AMAÇ	3
3-KARIN AĞRILI ÇOCUĞA YAKLAŞIM	4
3.1.Giriş	5
3.2. Karın ağrısının fizyopatolojisi	5
3.3. Karın ağrısı ile gelen hastaların değerlendirilmesi	5
3.3.1.Öykü	5
3.3.2Fizik inceleme	6
3.3.3. Laboratuvar	7
3.3.4. Radyolojik inceleme	8
3.3.5. Karın ağrısı nedenleri	10
4.AKUT APANDİSİT	12
4.1.Apendiks	12
4.2. Akut Apandisit	12
4.3. Klinik	14
4.4. Laboratuvar Bulguları	15
4. 5. Görüntüleme Çalışmaları	15
4.6. Ayırıcı tanı	17
4.7. Tedavi	18

5. AKUT FAZ PROTEİNLERİ	18
5.1. Beyaz küre (Lökosit)	21
5.2. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)	23
5.3. Prokalsitonin	25
5.4. C-Reaktif protein (CRP)	28
5.5. Serum Amiloid A Proteini	30
6. GEREÇ VE YÖNTEM	32
6.1. Biyokimyasal analiz	34
7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	35
7.1. Bulgular	35
8. TARTIŞMA:	41
9. SONUÇLAR	44
10. KAYNAKLAR	46
11. EKLER	61

KISALTMALAR

BK	:Beyaz küre
WBC	:Beyaz küre
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-Reaktif Protein
CS	:Cerrahi Sonrası
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Gi	: Gastrointestinal
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
İG	: İmmunglobulin
İL-2	: İnterlökin 2
İL-6	: İnterlökin 6
İV	: İntravenöz
MODS	: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
NPV	: Negative Predictive Value (negatif tahmin ettirici değer)
PCT	: Prokalsitonin
PMN	: Polimorfonükleer
SAA	: Serum Amiloid – A
TKS	: Tam kan sayımı
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör
USG	: Ultrasonografi
Y	: Yaş

TABLÖLAR

Tablo I	Karın ağrısı ile acil başvurularda ön tanı dağılımı	4
Tablo II	Karın ağrısı nedenleri	10
Tablo III	Yaşa göre karın ağrısı	11
Tablo IV	Cerrahi gerektiren akut karın sebepleri	11
Tablo V	Eritrosit sedimentasyon hızını etkileyen faktörler	25
Tablo VI	Gruplar ve çalışmaya katılan hasta profili	33
Tablo VII	Gruplar ve çalışmaya katılan hastaların genel dağılımı	35
Tablo VIII	Tanı ve cinsiyete göre; opere olan hastalar	36
Tablo IX	Gruplardaki hastaların geliş AFR değerleri ve Mann-Whitney-U Testi Sonuçları	37
Tablo X	<i>Kruskal-Wallis Test</i> (Grup 1 ve 2 nin BK, CRP ve SAA istatistiksel sonuçları)	37
Tablo XI	<i>Mann-Whitney U Test</i> (Grup 1 ve 2 nin BK, CRP ve SAA değerlerinin istatistiksel sonuçları)	38

ŞEKİLLER

Şekil I	Apendiks anatomik yerleşimi	12
Şekil II	Apandisit patofizyolojisi	13
Şekil III	ADBG ve apandisitte çekalit gölgesi	16
Şekil IV	Organizmada akut faz reasyonu	20
Şekil V	SAA moleküler yapısı	32
Şekil VI	Sistemik enflamasyon durumunda çeşitli parametrelerin plazmada yükselme zamanları	32
Şekil VII	Tüm grupların , BK değerlerinin grafiğe yansması	39
Şekil VIII	Tüm grupların , CRP değerlerinin grafiğe yansması	39
Şekil IX	Tüm grupların , ESR değerlerinin grafiğe yansması	40
Şekil X	Tüm grupların , SAA değerlerinin grafiğe yansması	40

1- ÖZET

Akut apandisit çocuk yaş grubunda akut karın ağrısının en sık sebeplerinden biridir. Akut apandisit tanısı için bazı laboratuvar çalışmaları yapılmaktadır. Apandisit tanısında kullanılan lökosit ve CRP yüksekliği tanıyı desteklemekte yetersiz kalabilmektedir. Çalışmamızda akut karın tablosu ile başvuran hastalarda serum amiloid-A (SAA) seviyesinin akut apandisit tanısı ve cerrahi endikasyonunu belirlemede güvenilirliği araştırıldı.

Çalışmaya **Ocak 2010 - Ocak 2011** arasında, acile karın ağrısı ile başvuran, **0-17 yaş arası, 27 kız, 42 erkek** toplam 69 hasta katıldı. Yirmiüçer hastalık üç grup oluşturuldu.

Grup-I: Akut apandisit ön tanısı ile operasyona alınan hastalar

Grup-II: Akut karın ön tanısı ile yatırılan ancak cerrahi akut karın düşünülmeyen için ilk planda opere edilmeyen hastalar

Grup-K: Karın ağrısı dışı nedenlerle acil servise başvuran, sadece amiloid seviyesi bakılan hastalar

Hastalardan *ilk başvuruda*; **SAA, ESR, CRP ve BK** düzeyi bakıldı. Tetkikler grup-I'de ameliyat sonrası **6. ve 24. saatte**, grup-II' de yatış sonrası **12. ve 24. saatte** tekrarlandı. *Sonuçlar Mann-Whitney U ve T-Test ile karşılaştırıldı. Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.*

Grup-I' de geliş serum CRP ve BK düzeyi yüksekti ancak SAA yüksekliği grup-II ve III' e göre daha belirgindi. Gelişte operasyon düşünülmeyen ancak yatırılarak takip edilen 5 hastada SAA düzeyleri 2. ve 3. değerlerinde belirgin artış gösterirken CRP ve BK aynı düzeyde yükselmedi. Bu hastalar klinik düzelme olmaması üzerine opere edildi. Bu sonuçlarla SAA' nın cerrahi gerektiren akut karın tanısında CRP ve BK' ye göre daha iyi bir parametre olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Karın ağrısı, akut apandisit, SAA, CRP, BK

ABSTRACT

Acute appendicitis in pediatric age, is one of common cause of acute abdominal pain. Leucocytosis (WBC) and CRP elevation is used to support the diagnosis of appendicitis. In our study, patients presenting with acute abdominal table of serum amyloid A (SAA) levels and surgical indication in determining the reliability of the diagnosis of acute appendicitis were evaluated.

The study, **January 2010 - January 2011**, admitted to the emergency room with abdominal pain, **between 0-17 years, 27 girls, 42 boys participated** in a total of 69 patients. The patients were divided into three groups:

Group-I: Appendicitis was diagnosed, surgery patients who received

Group-II: Patients who have a presumed diagnosis of acute appendicitis and were admitted to our clinic but didn't had a surgical intervention because of the lack of certain diagnosis.

Group-K: Patients who admitted to hospital without acute abdominal pain

At the first admission blood serum **SAA, ESR, CRP and WBC** levels of all patients were measured. Also, in group-I all the measurements were repeated at 6. and 24. hour after surgery, In group-II, after admission to hospital 12. and 24. hour.

All of results were compared using Mann-Whitney U-Test and T-test. Mean standard deviation is calculated $P < 0,05$ was considered significant.

SAA levels have better discriminatory value than WBC or CRP in the assessment of acute appendicitis in children. Thus, this test appears to be of higher value than the current standards of care in the diagnosis of this condition.

Key words: Abdominal pain, acute appendicitis, SAA, CRP, WBC

2-GİRİŞ VE AMAÇ

Akut karın ağrısı yedi günden az süren ve müdahalesiz geçmeyen karın ağrısı olarak tarif edilir. Akut karın ağrısı pediatrik pratik uygulamada sık karşılaşılan problem olmasına rağmen kesin insidansını tespit etmek zordur. Fakat 15 yaş altı hemen hemen her çocuğun akut karın ağrısı deneyimine sahip olduğu bildirilmektedir. Atakların çoğu evde anne-baba tarafından halledilirken bir kısmı aile hekimleri tarafından görülüp tedavi edilmektedir. Akut karın ağrılı çocuklar hastane başvurularının %5' ini, genel cerrahi başvurularının ise %20' sini oluşturur. Çocuklardaki akut karın ağrısı sebepleri erişkinden daha dar kapsamlıdır. Spesifik bulgular olguların hepsinde görülmediğinden tanı koymak zor olabilmektedir. Akut karın ağrısı ile getirilen çocukların %22-39' unda ağrı nedeninin akut apandisit olduğu bildirilmektedir. Akut karın ağrısında ağrının cerrahi nedeni olup olmadığının tespit edilmesi ilk müdahale açısından önemlidir. Tanı için hematolojik testler ve radyolojik inceleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kan beyaz küre sayımı (BK=lökosit), C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanları akut apandisit tanısında kullanılmakla birlikte çocuklarda tanı değeri tartışmalıdır (1, 2).

Çalışmamızın amacı karın ağrısı şikâyeti ile acile başvuran çocuk yaş grubundaki hastalarda reaktif protein olan SAA seviyesindeki yükselmenin akut karın tanısında ve cerrahi tedavi kararında güvenilir bir parametre olup olmadığını değerlendirmektir.

Tanı	İngiltere	Avrupa
Akut non- spesifik abdominal ağrı	%54.8	%63.1
Apandisit	%34.9	%32.7
Üriner enfeksiyon	%1	%2.6
Diğer	%4.8	%1.6

Tablo1: Akut karın ağrısı ile başvuran çocukların tanısına yönelik çalışma sonuçları

2- KARIN AĞRILI ÇOCUĞA YAKLAŞIM

2.1.Giriş

Çocuk hasta bebeğin doğduğu ilk 28 günlük yenidoğan dönemi sonrasında erişkin olduğu (15y-17y) dönem arasındaki yaş gruplarını kapsayan hasta grubudur.

Karın ağrısı karın içi veya başka sistemleri ilgilendiren çeşitli hastalıkların seyri sırasında sık karşılaşılan ve abdominal bölgede hissedilen ağrıdır. Birçok klinik patolojide akut karın ağrısı görülmektedir. Fakat karın ağrısı nedeni ile acil servise başvuran hastaların sadece % 5' inde ağrı cerrahi nedeni bir patolojiye bağlıdır ki bu hastaların kliniğinde akut karın tablosu tespit edilir.

Akut karın ise sıklıkla intraperitoneal ancak zaman zaman ekstrapitoneal bölgedeki inflamasyon sonucu oluşan ve genellikle cerrahi tedavi gerektiren hastalıkların ortak klinik bulgularını tanımlamada kullanılan bir terimdir.

2.2. Karın ağrısının fizyopatolojisi

Visseral (Splanknik) ağrı: Visseral peritonlu intraabdominal organlardan orijin alır. İç boş organlardaki distansiyon, solit organlardaki kapsül gerilmeleri ve iskeminin yapmış olduğu uyarılar visseral afferent sinir lifler ile spinal korda taşınır ve bunun sonucu ağrı ortaya çıkar. Visseral ağrı yaygın olup lokalize edilmesi güç ve derin bir ağrı olarak ifade edilir. Ağır visseral ağrıya terleme, taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, ciltte duyarlılık ve karın kaslarında istemsiz spastik kontraksiyonlar gibi otonomik refleks bulguları da eşlik edebilir.

Somatik Ağrı: Somatik ya da pariyetal ağrı karın duvarından, mezenterden veya diyaframadan orijin alır. Somatik afferent liflerle segmental spinal sinirlere taşınır.

Somatik ağrı genellikle viseral ağrıdan daha keskin, daha belirgin ve daha iyi lokalizedir.

Vuran Ağrı (yansıyan): Ağrı patolojik taraftaki dermatom boyunca hissedilir. Diyafram irritasyonu omuz ağrısı ile birlikte C4 dermatomunda, safra yolu hastalıklarında ise T9 dermatomunda ve sırtta hissedilir.

2.3. Karın ağrısı ile gelen hastaların değerlendirilmesi

Karın ağrısı ile acil servise gelen hastaların yaşı ne olursa olsun üçte birinin tanısı tam olarak konulamamaktadır. Çocuk hastaların değerlendirilmesinde hastanın öyküsü ve fizik inceleme çok önemlidir.

2.3.1. Öykü

Karın ağrısı ile başvuran hastanın anamnezinde yaş, cinsiyet, karın ağrısının başlama şekli, devam ettiği süre, ağrı kesici ilaç alıp almadığı önemli parametrelerdir. Bu parametreler değerlendirilirken öykünün alındığı kişinin güvenilirliği, hastalığın başından beri yanında olup olmadığı, bilgi düzeyi mutlaka dikkate alınmalıdır.

-Hastanın yaşı; akut karın ağrısında hastanın yaşı tanı sırasında yardımcı olabilir. Acil servise huzursuzluk veya sürekli ağlama nedeniyle getirilen bir bebekte altta yatan nedenin karın ağrısı olabileceği düşünülerek fizik inceleme ve tetkikler bu yönde planlanmalıdır. Bu yaş grubunda konjenital nedenler akut karın bulgusu ile ortaya çıkabilir. Ayrıca iki yaş üstü çocuklarda en sık karın ağrısı nedeni olan gastroenterit ve mezenterik lenfadenitin ekarte edilmesi gerekir.

-Hastanın cinsiyeti; adölesan bir genç kızda ovulasyon ağrısı (mittelschmerz), dismenore ve ovarian patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı şekilde adölesan erkeklerde testis torsiyonunda akut karın ağrısı şikayeti olabileceği akılda tutulmalıdır.

-Ağrının yeri; Mide, duodenum, proksimal ince barsak, safra yolları veya pankreasla ilgili hastalıklarda ağrı epigastrik bölgededir. Apandisit başlangıç döneminde distal ince barsak, çekum ve proksimal kolonla ilgili hastalıklarda ise göbek çevresinde

iken distal kolon, üriner traktus ve pelvik organlarla ilgili ağrılar genellikle suprapubik bölgede hissedilir.

-Ağrının yayılımı; ağrının yayılım gösterip göstermediği sorgulanmalıdır. Safra kesesi hastalıklarında ağrı sırta ve sağ skapulaya, diyafram irritasyonlarında omuza, üreter veya gonadlardaki patolojilerde kasiğa yayılabilir.

- Diğer gastrointestinal bulgular; kusma, iştahsızlık diyare veya kabızlık mutlaka sorgulanmalıdır.

- Diğer sistem bulguları; ağrı ile birlikte öksürük olması sağ alt lop pnömonisini ya da tonsillite sekonder mezenterik lenfadenopatiyi, alt gastrointestinal kanamasının olması Meckel divertikln, Henoch-Schönlein purpurasını, invaginasyonu, hematürinin olması üriner sistem taşlarını, hemolitik üremik sendromu, Henoch-Schönlein purpurasını, adet gören bir kız çocuğunda olması Mittelschmerz' i, over kisti torsiyonu ya da rüptürünü düşündürmelidir.

2.3.2 Fizik inceleme:

Karın ağrısı ile gelen çocuğun muayenesi sabırla, nazik ve yumuşak olarak yapılmalıdır. İncelemeden önce çocuğun güveninin kazanılması çok önemlidir. İncelemenin ilk bölümü yalnızca gzlemlle yapılır. ocuk yryebiliyorsa muayene odasında, yürürken gözlemlenmelidir. Peritoneal irritasyonu olan ocuk bitkin ve ayaklarını karnına çekerek yatar. Kolik tarzında ağrısı olan çocuklar inler ve rahatsız olarak ileri geri sallanır. ocuğu ayakta tutarak yukarı ve aşağı zıplatmak, periton irritasyonunun tespiti için oldukça faydalı bir yöntemdir.

Sistemik muayene hem intraabdominal hem de ekstraabdominal karın ağrılarının tespitinde çok önemlidir. Bu nedenle tam bir fizik inceleme yapılmalıdır. Vital bulgular mutlaka kaydedilmelidir. Örneğin hipertansiyon Henoch-Schönlein purpurası veya hemolitik üremik sendromla birlikte olabileceği gibi hipotansiyon postmenstrüel bir kanama ya da ektopik gebelikte bulunabilir. Taşikardi kompanse şok veya sepsisteki hipovoleminin belirtisi olabilir. Hızlı solunum alt lob pnömonisi ya da peritonitte görülür. Kussmaul şeklindeki solunum diabetik ketoasidozu düşündürmelidir. Alt ekstremitelerde derisindeki makulopapüler döküntüler Henoch-Schönlein purpurasını, eritema marginatum akut romatizmal ateşi, sarılık safra

yolları hastalıklarını, orak hücreli anemide hemolitik krizi, hepatiti, eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum ise inflamatuvar barsak hastalıklarını düşündürür.

Karın muayenesi önce inspeksiyon ile başlar. Karın düz mü? Çökük mü? Yoksa distandü mü? Peristaltizm görülebiliyor mu? Travma izi var mı? Renk değişikliği var mı? Damar genişlemeleri var mı? Yüksek yerleşimli testis yada boğulmuş fıtık var mı? İnsizyon skarı var mı? Bu bulgular değerlendirildikten sonra oskültasyon yapılmalıdır. Tüm karın kadrantları steteskop ile dinlenir. Hipoaktif barsak sesleri peritonit lehine değerlendirilir. Beş dakika boyunca barsak sesi duyulmazsa ileus düşünülmelidir. Barsak seslerinin artması gastroenteriti, çok tiz ve mekanik olan sesler obstruksiyonu düşündürür. Sıra palpasyona gelmeden önce hastaya neresinin ağrıdığı sorulur ve muayeneye ağrının olmadığı yerden başlanacağı söylenir. İşlem sırasında çocuğun yüz görünümü gözlenmeli ve ona göre muayene yönlendirilmelidir. Sonraki aşama perküsyondur ve rebound duyarlılık için yeterlidir. Timpanizm içi boş organ perforasyonları ve intestinal obstruksiyonda görülebilir.

Palpasyon muayenede en değerli olan aşamadır. Tüm karın en ince ayrıntıları ile sistematik olarak palpe edilmelidir. Eğer palpasyonda rijidite varsa perforasyon düşünülmelidir. Defans ve rebound cerrahi bir patolojinin yani akut karının göstergesidir. Derin nefes ve ağlama periyotları arasında yapılan palpasyonla tümöral kitleler tespit edilebilir. Çocuğun öksürtülmesi, pelvisin hafifçe sallanması, ayakta iken kaldırılıp topuklarının yere vurulması sırasında rebound hakkında bilgi sahibi olunabilir. Karın muayenesi çocuğun oturtularak kostovertebral duyarlılığının tespiti ve omurga palpasyonu ile bitirilir.

Dış genital muayene çocuklarda rutin olarak yapılmalıdır. Erkeklerde balanit ve üretrit karın ağrısı yapabilir. İnmemiş testis varlığı intraabdominal testiste torsiyonu akla getirebilir. Kız çocuklarda vaginal atrezi ya da imperfore himen karında kitle yada akut karınla ortaya çıkabilir.

Rektal muayene muayenenin en son parçasını oluşturur. İşlem yapılmadan önce mutlaka çocuğa anlatılmalıdır. Bol miktarda kaydırıcı kremlerle ve mümkün olan en yavaş ve kibar şekilde yapılarak kitle varlığı, duyarlılık, rektal kanama ve sfinkter tonusu hakkında bilgi edinilebilir.

2.3.3. Laboratuvar:

Laboratuar çalışmaları karın ağrısının nedenini bulmak için yardımcı yöntemlerdir.

Tam kan sayımı (TKS) ve akut faz reaktanları: Enfeksiyon ve kanama ile ilgili bilgi verecek olan asıl yöntemdir. Nedeni belli olmayan karın ağrılarında % 31-43 oranında beyaz küre yükselmesi görülür. Ayrıca çocuklarda karın ağrısı kliniği olan gastroenterit, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu gibi birçok bakteriyel enfeksiyonda kan beyaz küre seviyesi yükseldiği için akut karın kliniği için özgün değildir. Aynı şekilde akut faz reaktanı olan CRP birçok enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkta yüksek ölçülmektedir. Akut apandisitte ise apendikte enflamatuvar olayın başlamasından 6-12 saat sonra serum CRP seviyesi artmaktadır (5). CRP geç yükseldiği için bazı apandisit vakalarında CRP düzeyi normal ölçülmektedir (1, 3, 6).

Kan Biyokimyası: Serum elektrolitleri ve kan gazları kusma ve diarede faydalıdır. Karın ağrılı bir hastada metabolik asidoz olması sepsis, hipovolemik şok, diabetik ketoasidoz, zehirlenme veya böbrek yetmezliğini düşündürür. Serum glukoz yüksekliği diabetik ketoasidozu, BUN ve kreatinin hidrasyon durumunu ve böbrek patolojisini gösterir. Karaciğer fonksiyon testleri ve amilaz tayini hepatit ve pankreatitte faydalıdır. Ayrıca karın ağrısı olan ve seksüel olarak aktif olan adölesanlarda serum HCG seviyesi ölçülmelidir. Pelvik inflamatuvar hastalık düşünülüyorsa vaginal ve servikal gram yaymaları yapılabilir

Tam idrar analizi ve mikroskopisi: Karın ağrılı çocukta mutlaka yapılmalıdır. Bakteriüri ve piyüri üriner enfeksiyonu gösterir. Üreter ve mesaneye yakın komşu olan inflame apendiks idrarda lökosit görülmesine neden olabilir. Hematürinin varlığı ürolitiazisi ya da üriner enfeksiyonu düşündürür. Hematüri ile birlikte görülen proteinüri de Henoch-Schönlein purpurası ve hemolitik üremik sendrom düşünülür. Glukozüri diabet ve sepsiste görülür. Ketonüri diabetli veya oral olarak yetersiz beslenen hastalarda görülebilir.

2.3.4. Radyolojik inceleme

Direk karın grafisi: Eğer intraabdominal patolojiden kuvvetle şüphe ediliyorsa radyolojik tetkik olarak yatarak ya da ayakta direkt karın grafisi çekilmelidir. Hasta ayakta duramıyorsa *sol yan* dekübitis film ayakta çekilen filmin iyi bir alternatifi olabilir. Grafide hava-sıvı seviyeleri, serbest hava, intestinal obstruksiyon, kalsifikasyon, yabancı cisim ve kitleler görülebilir. Diafragma altında serbest hava

perforasyonu gösterir. Radyoopak yabancı cisimler, apendiks ve Meckel divertikülünde fekalitler, safra kesesindeki ve üriner sistemdeki taşlar da radyolojik olarak tespit edilerek tanı koymada faydalı olacaktır

Ultrasonografi: Akut karın ağrısının kesin tanısı veya ayırıcı tanısı için yapılması gerekebilir. Çocuklar için ideal bir yöntemdir. Ultrasonografi ağrısız, noninvaziv, radyoaktif olmayan, kontrast madde gerektirmeyen ve pek çok sistemin değerlendirildiği inceleme yöntemidir. Tek olumsuz yanı yapanın tecrübesi ile orantılı olarak tanı koydurucu olmasıdır.

Bilgisayarlı tomografi ve dopler ultrasonografi: Karın ağrısı olan hastalarda az da olsa kullanılmaktadır. Travma ve intraabdominal kitlelerde tomografinin, akut skrotumlu olgularda Dopplerin faydalı yöntemler olduğu gösterilmiştir.

2.3.5. Karın ağrısı nedenleri

Tablo 2: Karın ağrısı nedenleri

Ekstraabdominal nedenler	-Alt lob pnömonisi -Orak hücreli anemi -Diyabetik ketoasidoz -Romatizmal ateş -Kurşun zehirlenmesi -Hemofili -Porfiri -Epilepsi -Hiperparatiroidi -Vertebral disk inflamasyonu	
İntraabdominal nedenler	Acil girişim gerektiren	-İnvajinasyon -Akut apandisit -Meckel divertikülü
	Hastalığın seyri sırasında cerrahi gerekebilen	-Konjenital agangliyonik megakolon -Nekrotizan enterokolit -Meckel divertikülü -Safra kesesi hastalıkları -Adeziv intestinal obstrüksiyon -Gastrointestinal yabancı cisimler -Malrotasyon, dublikasyon -Pyojenik karaciğer absesi -Hemolitik üremik sendrom -Henoch-Schönlein purpurası -Koledok kisti -İnguinal herni -Peptik ülser

		-Tümör, polip -İnflamatuvar barsak hastalıkları
	Cerrahi girişim gerektirmeyen	-Gastroenterit, hepatit -İdrar yolu enfeksiyonları -Süt protein intoleransı -Pelvik inflamatuvar hastalık -Mezenterik lenfadenit, kabızlık

Tablo 3 : Yaş gruplarına göre karın ağrıları

Yaşa Göre Karın Ağrısı Nedenleri		
İnfant	Çocukluk Dönemi	Adölesan
Kolik İnvaginasyon Nekrotizan enterokolit Hirschsprung Hastalığı Volvulus İnkarsere inguinal herni Perforasyon Üriner enfeksiyon Fonksiyonel karın ağrısı	Gastroenterit Apandisit Pankreatit Henoch-Schönlein Purpurası Hemolitik Üremik Sendrom Peptik ülser hastalığı Konstipasyon	Ovulasyon ağrısı Pelvik inflamatuvar h. Testis torsiyonu İnflamatuvar barsak h. Biliyer hastalıklar Ektopik gebelik

Tablo 4: Akut karın cerrahi sebepleri

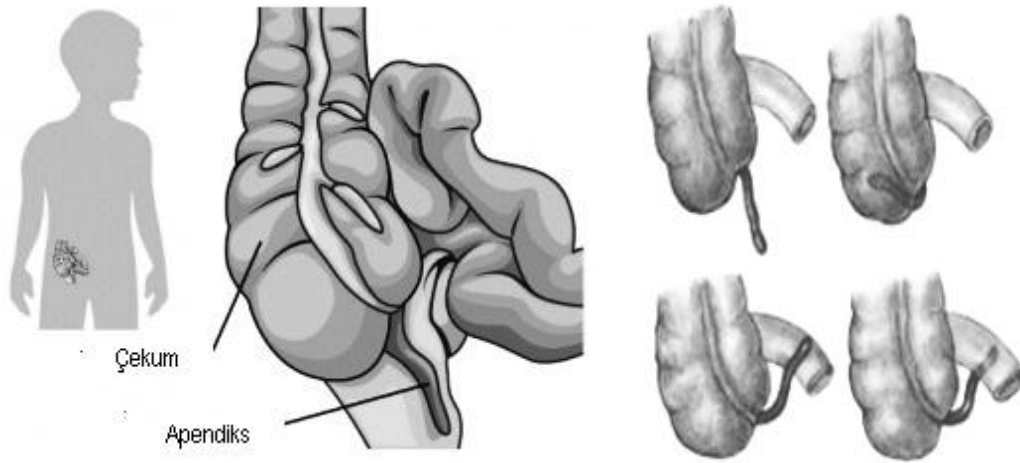
Çocuklarda cerrahi müdahale gerektiren akut karın sebepleri	
2 yaş altı	2 yaş üstü
İnvaginasyon İçer boş organ perforasyonu Doğumsal anomaliler Herni ve barsak adezyonları	Akut apendisit, Meckel divertikülü Testis, over ve omentum major torsiyonları Herni ve barsak adezyonları Safra kesesi hastalıkları

3. AKUT APANDİSİT

Akut apendisit akut karın ağrısı ile başvuran çocuklarda en sık görülen cerrahi karın nedenidir.

3.1. Apendiks

İnsandaki apendiks vermiformis “fonksiyonu bilinmeyen bir organ kalıntısı” olarak tanımlanmıştır. Doğumda çekum ve apendiks infantil bir yapıdadır. Apendiks çekumun alt ucundan çıkan inverte bir piramid gibidir. Çocukluk döneminde bilateral sakküler hal alır. Çekumun daha sonraki büyümesi eşit olmadığı için apendiks sağa doğru hızla büyümeye devam eder ve çekum ile ileoçekal valvin 2,5-3 cm kadar altında posteromedial tarafına yerleşir (Şekil 1). Apendiks tabanı ile çekum arasındaki ilişki her zaman sabittir. Fakat distal serbest uç farklı lokalizasyonlarda (pelvik, retroçekal, retroilial, sol alt kadrant, sağ alt kadrant) bulunabilir. Üç tenia coli apendiksle çekumun birleşme noktasında buluşur ve apendiksin dış longitudinal kas tabakasını oluştururlar (7, 8).

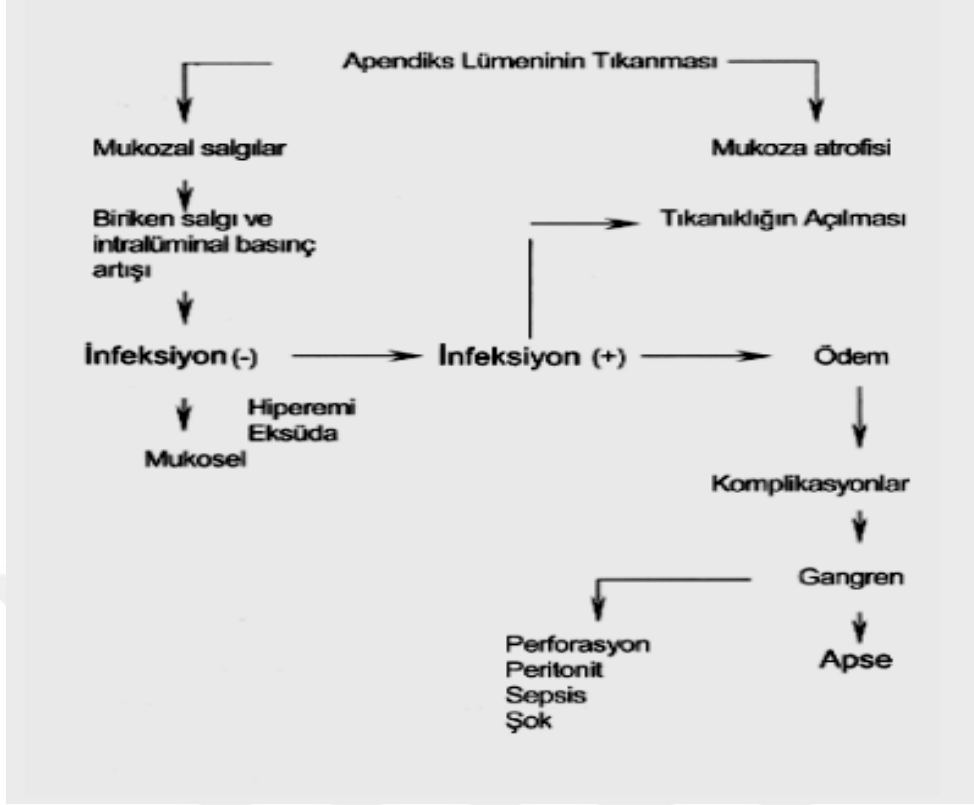


Şekil 1: Apendiks anatomik yerleşimi

3.2. Akut Apendisit

Apendiks vermiformisin akut inflamasyonudur. Akut apandisit oluşumunda en önemli faktör lümen tıkanmasıdır. Lümen tıkanmasının da en sık nedeni fekalitlerdir. Daha az oranda lenfoid doku hipertrofisi, baryum kalıntıları, meyve, sebze çekirdekleri ve barsak parazitleri tıkanmaya neden olur (8, 9, 10). Apendiks lümeninin proksimal tıkanması kapalı loop obstruksiyonuna neden olur, bu arada apendiks mukozasının normal sekresyonunun devam etmesi kısa sürede distansiyona yol açar. Apendiksin lümenal kapasitesi normalde 0,1 ml' dir. Sekresyonun 0,5 ml' lik artışı lümen içi basıncı 60 cm H₂O'ya çıkarır. Basınç artışı kapiller perfüzyon basıncını yükseltmesi ile venöz ve lenfatik drenajda staz olur (8, 9, 10). Apendikte kan akımının bozulması bakteriyel invazyona yol açar, akımının en zayıf olduğu antimezenterik bölgede elipsoid enfarktlar gelişir ve enfarkt alanlarının antimezenterik yüzünde perforasyon olur (Şekil 2).

Apendiküler distansiyon visseral afferent ağrı liflerini etkileyerek göbek çevresinde künt ve yaygın bir ağrıya neden olur. İnflamasyon kısa sürede apendiks serozasına ulaşır. Takiben apendiks çevresinde inflamasyona sekonder toplanan sıvının ulaşması ile ağrı sağ alt kadrana yerleşir ve hasta tarafından lokalize edilir. Ağrının karakteri değişir ve devamlı ağrı şeklini alır (8, 9, 10).



Şekil 2: Apendisit patofizyolojisi

3.3. Klinik

3.3.1. Fizik Muayene

Karın ağrısı akut apandisitinin primer semptomudur. Klasik olarak ağrı göbek çevresinde veya epigastrik bölgededir, genellikle şiddetlidir ve değişmez, zaman zaman kramplar eşlik edebilir. Oniki saatlik bir periyot sonrası sıklıkla da 4-6 saatte ağrı sağ alt kadrana lokalize olur. Ağrının lokalizasyonu apendiksin lokalizasyonuna göre değişebilir. Klasik olarak ağrı göbekte spina iliaka anterior superioru birleştiren çizgide spina iliaka anterior tarafına 4-5 cm mesafede hissedilir. Retroçekal yerleşimli apandisitlerde ağrı lokalize edilemez ve perforasyon sırasında bile göbek çevresinde hissedilebilir. Çocuk apandisitlerin anatomik özellikleri hastalığın gidişini etkilemektedir. Yenidoğan döneminde apendiks tabanı geniş olan bir huni şeklinde olduğu için tıkanma olasılığı çok azdır. Çocukluk döneminde apendiks ince ve uzun olduğundan hastalığın başlangıcından perforasyona kadar geçen süre kısadır. Özellikle on yaşından küçük çocuklarda omentum majus kısa ve ince olduğundan perforasyonu sınırlayamamakta ve perforasyon sonrası yaygın peritonit gelişmesi daha kolay olmaktadır.

3.3.2. Semptomlar

Hastaların %95' inden fazlasında ilk semptom iştahsızlıktır. Bunu abdominal ağrı ve kusma izler. Kusma hastaların %75' inde vardır ve genellikle bir veya iki kez olur. Kusma daha önce başlamışsa tanı sorgulanmalıdır (8, 9, 11). Ateş perforasyon gelişmeden önce 38° C nin altındadır. Perforasyon ve karın içi enfeksiyonu gelişirse 38° C nin üzerine yükselebilir.

3.3.3. Bulgular

Komplike olmayan apandisitlerde vital bulgular çok fazla değişmez. Belirgin bulgu olarak vücut ısısında 1°C' lik artış görülebilir. Apandisitli hastalar hareket ağrısı arttırdığından genellikle hareketsizdirler, sırt üstü yatmayı tercih ederler. Hareket etmeleri istenirse çok yavaş ve dikkatli şekilde hareket ederler. İnflame apendiks anterior yerleşimli olduğunda fizik muayenede sağ alt kadranda hassasiyet ve defans akut apandisit için anlamlı bulgudur. Direkt rebaund genellikle vardır. Ek olarak indirekt rebaund görülebilir. Ayrıca peritoneal irritasyon bulgusu olan Rovsing belirtisi (sol alt kadranda palpe edildiğinde sağ alt kadranda ağrı hissedilmesi) görülebilir. Bir diğer muayene bulgusu Psoas belirtisidir. Bu psoas kasının proksimalindeki bölgenin irritasyonunu işaret eder. Hasta sol yanına yatar, hekim sağ bacağı yavaşça çeker, böylece iliopsoas kası gerilir, ağrı varsa test pozitif demektir. Aynı şekilde obturator internus kası üzerine baskı yapıldığında hipogastrik ağrı olabilir (8, 9, 11).

3.4. Laboratuvar Bulguları

Komplikasyonsuz akut apandisitlerde 10.000-18.000/mm³ arasında değişen orta derecede lökositoz ile polimorfonükleer (PMN) hücre hakimiyeti mutlaka vardır. Bununla beraber beyaz hücre sayısı değişebilir. Eğer lökosit sayısı 18.000/mm³ ün üzerinde ise komplike apandisit düşünülmelidir (4, 9). Apandisit tanısında lökositoz desteği güvenilir olmayıp tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır. Beyaz küre sayımının normal olması apandisiti ekarte ettirmez. Akut apandisitte CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)' nin tanısallık değeri çeşitlilik göstermektedir. CRP cerrahi sonrası dönemdeki komplikasyonlar için bir gösterge olarak kullanılmasına rağmen ameliyat öncesi dönemde CRP değeri değişkenlik gösterebilir (4, 9). Ayrıca idrarda birkaç beyaz küre veya kırmızı küre görülmesi inflame apandiksini üriner sistemi irrite etmesine bağlıdır. Bakteriüri genellikle akut apandisit ile görülmez (4, 9).

3. 5. Görüntüleme Çalışmaları

•Direkt grafiler

Direkt karın grafisi akut batın düşünülen tüm hastalarda istenen bir tetkik olmasına rağmen akut apandisit tanısına nadiren yardımcı olur. Bununla beraber direkt karın grafisi ayırıcı tanıda daha önemlidir.

Akut apandisitte direkt karın grafisinde genellikle sağ alt kadranda distandü ince barsak ansları veya daha sıklıkla distandü çekum görülebilir. *Gaz dolu apendiks* görüldüğünde proksimal tıkanmaya bağlı akut apandisit düşünülür ancak özgün bir bulgu değildir. *Sağ alt kadranda radyoopak fekalit* her zaman yüksek olasılıkla apandisiti düşündürmelidir (7, 8, 11, 12) (Şekil 3).



Şekil 3: Apandisit tanısı almış hastanın ADBG' nde fekalit gölgesi

• Ultrasonografi (USG)

USG ucuzdur, hızlı bir şekilde yapılabilir ve radyoaktif ışın kullanılmadığı için çocuklarda güvenilir olarak kullanılır. Enflame apendiks sağ alt kadranda komprese edilemeyen hareketsiz bir barsak segmenti olarak longitudinal kesitte çekumdan uzanıp kör uçla sonlanan tübüler bir yapı halinde, aksiyel kesitte ise target formunda izlenir (8, 13). Target işaretinin ortasında izlenen hipoekoik santral alan apendiks lümeni içini dolduran sıvı ve iltihaba aittir. Bu alan ekojenik olarak izlenen mukoza tabakası ile çevrilidir. Bu tabakanın dışında hipoekoik ödemli apendiks duvarı izlenir (8, 14). Apendiksin distal ucu genellikle daha dilatedir. Çap genişliği proksimalden ölçülür ve çapın 6 mm üzerinde olması akut apandisit olarak kabul edilir (8, 9, 15).

Akut apandisitinin tanısında USG' nin *sensitivitesi (duyarlılığı)* %55-96, *spesifisitesi (özgüllüğü)* %85-98'dir (8,16). Bazı çalışmalarda klinik olarak apandisit düşünülen ve USG ile desteklenerek yapılan apendektomilerde negatif eksplorasyon oranının %13-37 arasında değiştiğini göstermiştir (8).

•Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yüksek rezolüsyonlu helikal BT akut apandisit tanısında kullanılır. BT' de inflame apendiks dilatedir (5 mm'den büyük) ve duvarında kalınlaşma vardır. Apendiks mezosunda kalınlaşma gibi inflamasyon görüntüsü hatta flegmon görülebilir. BT' nin duyarlılığı %92-97, özgüllüğü %85-94'dür (17). Bilgisayarlı tomografi pahalı olması, kontrast madde alerjisi riski, radyasyon maruziyeti nedeni ile kullanımı kısıtlıdır.

•Laparoskopi

Laparoskopi akut karın ve apandisitten şüphelenilen hastalarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılabilir. Ayrıca jinekolojik hastalıkları apandisitten ayırmada da kullanılabilir (8).

3.6. Ayırıcı tanı

Akut apandisitinin ayırıcı tanısı esas olarak akut batının ayırıcı tanısıdır. Bunun nedeni klinik görünümünün bir hastalık için spesifik olmaması, fizyolojik fonksiyonlar için spesifik olmasıdır. Böyle klinik bir tablo peritoneal kavite veya yanındaki pek çok akut olaydan kaynaklanıyor olabilir (8).

Preoperatif tanısız doğruluk %85 civarında olması gerekir. Eğer daha düşükse, bazen gereksiz operasyonlar yapılıyor demektir. Diğer yandan bu oran %90' ın üzerinde ise atipik bazı akut apandisit vakalarının acil cerrahi girişime yönlendirilmek yerine gözlemlendiği ifade edilmektedir. Bir çalışmada hastanedeki perforasyon hızı %26,7 olarak bulunmuş ve akut apandisit operasyonlarının %80' inde tespit edilmiştir (8). Operasyonun kontrendike olduğu bir kaç durum vardır. Ama genellikle apandisitle karıştırılan hastalıkların hemen hepsi cerrahi bir problemdir veya operasyon uygulamakla daha da kötüleşmezler. En sık yapılan hata bir başka patolojiyi bulmak için preoperatif ön tanı olarak akut apandisit konulmasıdır; daha az sıklıkla ise başka bir tanı sonrası yapılan operasyonda akut apandisit bulunur. Preoperatif yanlış tanıların yaklaşık %75' ini, akut mezenterik lenfadenit, organik patolojik durum olmayışı, akut pelvik enflamatuvar hastalık,

over kist torsiyonu, rüptüre graafian folikül ve akut gastroenteritler oluşturmaktadır (8).

Akut apandisitinin ayırıcı tanısı dört major faktöre bağlıdır. Bunlar; inflame apendiksin anatomik lokalizasyonu, apandisitinin oluşum durumu (basit, perforé vs), hastanın yaşı ve cinsiyetidir. Buna bağılı olarak ayırıcı tanıda testis torsiyonu, akut epididimit, Meckel divertikülü, invajinasyon, regional enterit, perforé peptik ülser, divertikülit veya çekumun perforé olan karsinomu, üriner sistem enfeksiyonları, üreter taşı, primer peritonit, Henosch-Schönlein purpurası, yersiniasiz, yabancı cisme bağılı barsak perforasyonu, kapalı loop intestinal obstrüksiyon, sağ alt lop plöriti, akut kolesistit, akut pankreatit, mezenterik arter oklüzyonu göz önünde bulundurulmalıdır (8).

3.7. Tedavi

Apandisit ve komplikasyonlarında tek tedavi cerrahidir. Perforé olmamış apandisitlerde acil apendektomi en ideal yoldur. Apandisitinin enfektif komplikasyonlarının önlenmesinde preoperatif antibiyotik kullanımının yararı bir çok kere gözler önüne serilmiştir. Pek çok cerrah apandisit düşündüğü bütün hastalara rutin olarak antibiyotik verme taraftardır. *Eğer basit apandisitten şüpheleniliyorsa, 24 saaten daha fazla sürede antibiyotik vermenin bir faydası yoktur.* Eğer perforé veya gangrenöz apandisitten bahsediliyorsa antibiyotiklere hasta afebril oluncaya, beyaz küre sayısı normale gelinceye kadar devam edilmelidir. Orta derecede ciddi enfeksiyonlarda Cerrahi Enfeksiyonlar Derneğı (Surgical Infection Society) tarafından önerilen sefoksitin, sefotetan veya tikarsilin-klavulanik asitten biri tercih edilmelidir. Ciddi enfeksiyon varlığında ise karbapenemler tek başına veya 3. kuşak sefalosporin, monobaktam veya aminoglikozitlerden biriyle klindamisin veya metronidazol kombine edilmelidir (8).

Bahsedilen üç tip apandisit perforé olmamış akut apandisit, lokal peritonitli rüptüre veya flegmonlu apandisit ve yaygın peritonitli rüptüre apandisit için operasyon zamanını saptamada genel fikir birliğı vardır. Tek ayrılık periapendiküler abse formasyonu ile giden apandisitler için operasyon zamanlamasıdır. Bu vakalar için 6-10 hafta sonra elektif apendektomi tavsiye edilir. Abse ilerlerse drene edilir (8).

4. AKUT FAZ PROTEİNLERİ:

Akut faz yanıtı organizmanın bütünlüğüne yönelik gösterdiği savunma yanıtıdır. Hücre fonksiyonlarının devamı ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gerekli olan bu yanıtta amaç vücutta ortaya çıkan hasarı bir bölgede tutmak, yayılımını engellemek ve hasar veren ajanı uzaklaştırmak veya izole etmektir. Akut faz yanıtı akut faz proteini olarak adlandırılan çeşitli plazma proteinlerindeki konsantrasyon değişikliğini ve çok sayıda fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal değişikliklerini içerir.(18)

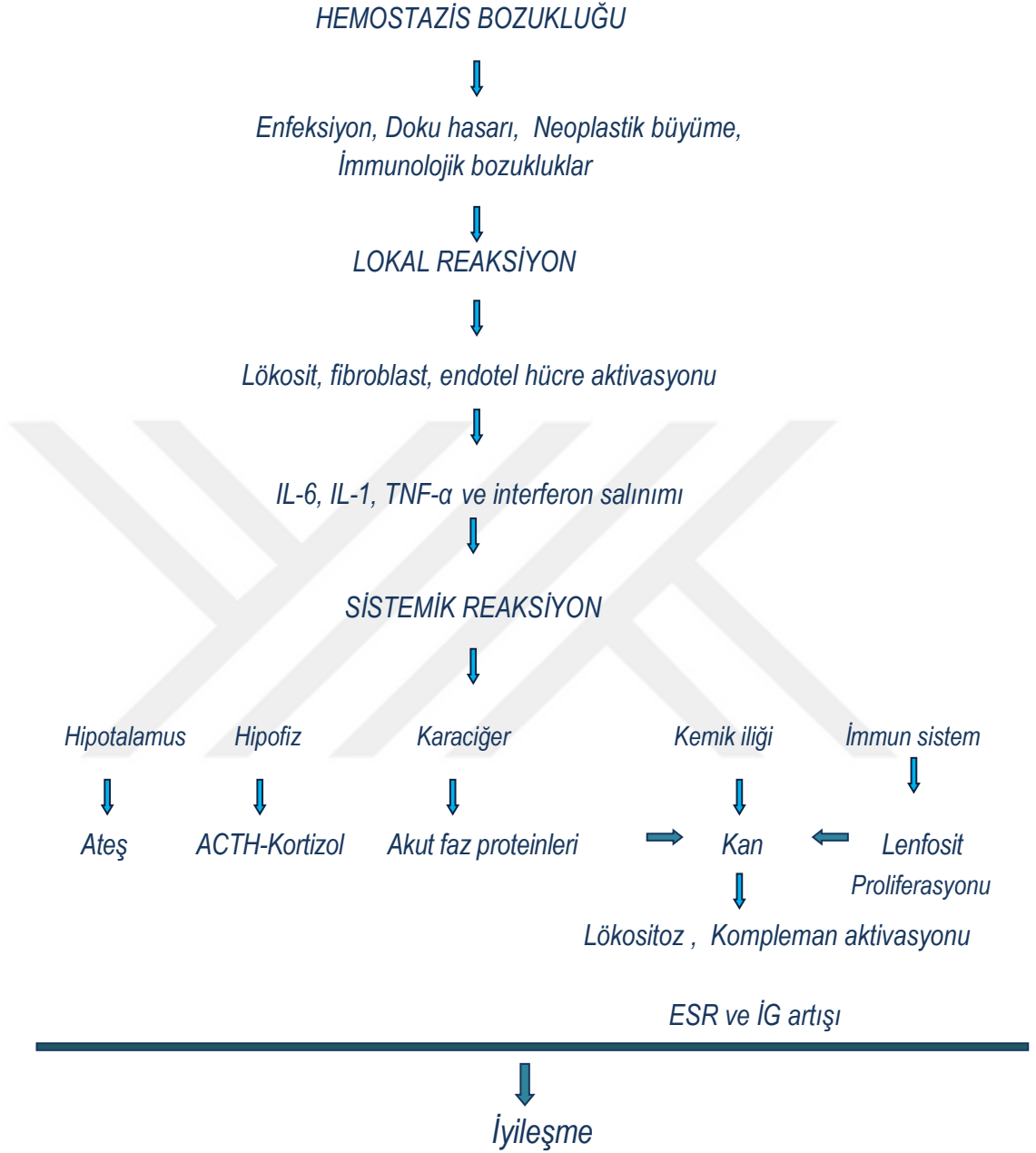
Akut faz yanıtında rol oynayan akut faz proteinleri gestasyonun 4.- 5. haftasından itibaren fetusta sentezlenmeye başlar. İnflamatuvar olaylardaki kesin rolleri henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte enfeksiyon, travma ve diğer hücre hasarı sırasında reaksiyonel olarak IL-1 aracılığı ile karaciğerde sentezlenir. Akut faz proteinlerinin plazma düzeylerini değiştiren durumlar enfeksiyon, travma, cerrahi, yanık, doku infaktı, çeşitli immunolojik ve inflamatuvar durumlar ile kanserdir. Şiddetli egzersiz, sıcak çarpması ve doğum orta düzeyde yükselmelere neden olurken, psikolojik stres sonrasında ve çeşitli psikiyatrik hastalıklarda hafif düzeyde yükselmeler olur.

İnflamasyon sırasında akut faz yanıtının başlatılmasında en önemli rolü sitokinler üstlenir. Başlıca sitokinler interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör α (TNF- α)'dır. Bu sitokinler aracılığı ile karaciğerdeki hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezi uyarılır (Şekil 4) (19, 20, 21, 22). Başlıca akut faz proteinleri ise CRP, fibrinojen, C3 kompleman, alfa-1 asit glikoprotein, alfa-1 antitripsin, elastaz alfa-1 proteinaz inhibitör, haptoglobindir.

Akut faz proteinlerinin plazma düzeyleri inflamasyona bağlı olarak en az %25 oranında yükselir (pozitif akut faz proteinleri) veya düşer (negatif akut faz proteinleri). Fakat genel olarak akut faz proteinlerinin plazma yarılanma ömürleri ve inflamasyona cevapları birbirinden farklıdır. İnflamatuvar olayları inflamatuvar olmayan olaylardan ayırmada, tedavi takibinde, prognoz belirleyici olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde hızlı, otomatik ve kantitatif immünoassayler ile yapılan ölçümler sayesinde klinikte kullanılmaktadır. Klinik kullanımda etkili AFP için kabul edilen özellik karaciğerde ilgili mediyatör sentezinin uyarılmasını takiben serum miktarının belirgin şekilde hızla artması ve inflamasyon sürecinde katabolize olan kısa ömürlü bir protein olmasıdır. Günümüzde en çok kullanılan akut faz proteinleri eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) dir. Daha sensitif olduğu

düşünülen Serum amiloid A' nın klinik olarak kullanımı ancak son yıllarda gündeme gelmektedir.



Şekil 4: Organizmada akut faz reaksiyonu

4.1. Beyaz küre (Lökosit)

Beyaz kan hücreleri veya lökositler iki ana gruba ayrılır. Sitoplazmalarında

bulunan granüllerden dolayı granülositler olarak adlandırılan nötrofil, bazofil ve eozinofiller, granül taşımayanlar da agranülositler olarak adlandırılırlar. Bununla birlikte agranülositik hücrelerin her biri çoklu lobu olan nükleonları nedeniyle polimorfonükleer lökositler (PNL) adını alır. Agranülosite sahip olmayan lökositler ise (lenfosit ve monositler) mononükleer hücreler adını alır. Lokal inflamasyon lökositlerin hareketinde kesin bir kimyasal etki yapar. Lökositlerin ömrü 13-20 gün arasında değişir. Sonra lenfatik sistemde parçalanırlar. Lökositler enfeksiyon ve kapsülsüz yabancı organizmaların fagositozu ile vücut savunmasında rol alırlar. Beyaz hücreler aynı zamanda immün cevabın bir parçası olan antikörlerin sınıflanmasında, taşınmasında görev alırlar.

Lökositlerin normal değerleri yaşa göre değişir (23, 24, 25) :

0-2 hafta 9-30x10 ³ /mm ³	2-8 hafta 5-21x10 ³ /mm ³
2 ay-6 yaş 5-19x10 ³ /mm ³	6-18 yıl 4-8x10 ³ /mm ³
Erişkin kadın 4-10x10 ³ /mm ³	Erişkin erkek 5-10x10 ³ /mm ³

Lökositoz (Lökosit artışı) (beyaz hücre sayısı >103/mm³) genellikle tek tip hücrede olur ve buna göre isim alır:

- Nötrofilik lökositoz veya nötrofili
- Lenfositik lenfositoz veya lenfositoz
- Eozinofilik lökositoz veya eozinofili
- Monositik lenfositoz veya monositoz
- Bazofilik lökositoz veya bazofili.

Lökosit sayısında artışa neden olan akut lokalize enfeksiyonlar pnömoni, menenjit, tonsillit, abse iken akut yaygın enfeksiyonlar ise ARA, sepsis, koleradır. Steroid verilmesi (Ör. 40 mg prednizolon verilmesi) PNL' de 1700-7500' e kadar arttırır ve 4-6 saatte tepe yapar, 24 saatte normale döner, lenfositler % 70, monositler % 90 azalır.

Lökopeni beyaz küre sayısının normal değerinin altına (BK <4000/mm³) düşmesidir. En sık viral enfeksiyonlarda (enfeksiyöz mononükleoz, hepatit, influenza, kızamık, kızamıkçık) lökopeni saptanır. Fakat bazı bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsis, miliyer tüberküloz, tifo, paratifo, bruselloz, tularemi gibi ağır bakteriyel enfeksiyonlarda da lökopeni görülür. Ayrıca bazı ilaçlar (sulfonamidler, analjezikler) da lökosit sayısında azalmaya neden olabilir (26).

-Lökosit sayımında dikkat edilmesi gerekenler (26):

1. Saatlik ritimler: Lökositler sabahın erken saatlerinde düşük seviyede, akşam üzeri en yüksek seviyededir.

2. Yaş: Yeni doğanlar ve bebeklerde lökosit miktarı 10,000- 20,000 gibi yüksektir.

3. Stres normal hemogram değerlerini değiştirir. Bu hastalarda sıklıkla sadece ateş vardır.

- Polimorfonükleer lökositler (segmentli nötrofiller = PNL): Normalde beyaz hücre miktarının %50-60' ıdır. Toplam miktarı 3000-7000/ mm³ tür.

- Nötrofiller vücudun enflamasyona karşı reaksiyonunda, mikrobiyal fagositozda rol oynayan en önemli beyaz hücrelerdir. Bu hücreler salgıladıkları enzim ve endojen pirojenler vasıtasıyla bazı doku yaralanmalarına da neden olabilirler. Yaş nötrofil sayısı üzerine etkilidir. Enfeksiyon durumunda çocuklar erişkinlerden daha fazla nötrofil cevabı verir (23, 25).

- Eozinofiller fagositoz kapasitesi olan antijen-antikor kompleksini fagosite eden ve enflamasyonun sonunda aktif olan hücrelerdir. Eozinofiller bakteriyel olmayan fakat parazitik veya allerjik hastalıklara cevap verirler.

- Bazofiller total lökositlerin çok küçük bir yüzdesini oluştururlar. Normal değer % 0.5-1 (25-100/mm³)'dir. Fagositiktirler ve heparin, histamin, serotonin içerirler.

- Monositler granulositlere sahip olmayan hücrelerdir ve normal kanın en büyük hücreleridir. Enfeksiyona karşı savunmada yer alan ikinci grup hücrelerdir. Bu fagositik hücreler antiviral ajan olan interferonu da üretirler. Normal değerleri % 2-6 (1100-600/mm³)'dir.

- Lenfositler granülleri olmayan küçük hareketli hücrelerdir. Vücutta erken ve geç dönemde inflamasyon bölgesine hareket ederler. Serum immun globulinlerinin ve *hücre sel immun* cevabın kaynağıdır. Ayrıca immunojenik reaksiyonlarda da önemli rol oynarlar. Bütün lenfositler kemikiliğinde üretilirler. Normal değerleri lökositlerin % 20-40' ını (1000-4000/mm³) oluşturur. (23, 25, 26).

4.2. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

Çökme anlamına gelen sedimentasyon pıhtılaşmaz hale getirilen kanın bir süre bekletildiğinde şekilli elemanların çöküp plazmasının ayrışması ilkesine dayanır. Kan örneğindeki eritrositlerin *milimetre* cinsinden yarım-bir-iki saat içerisindeki çökme hızına bakılır. Eritrositlerin agregasyonu ve rulo oluşturmaları ESR' yi etkileyen önemli faktörlerdir. Oluşan rulonun yüzeyi tek tek eritrositlerin yüzeyleri toplamından daha az olacağı için çökme hızlanır. Gebelik ve pek çok hastalıkta sedimentasyon hızlanmasının kaynağını bu mekanizma oluşturur.

Rulo oluşmasının nedeni tam bilinmemekle beraber eritrosit yüzeyindeki negatif

yüklerin değişmesinin bu olayda sorumlu olduğu düşünülmektedir. Eritrositler normalde negatif yüklü oldukları için birbirlerini iterler. Birçok plazma proteini ise pozitif yüklü olduğu için eritrositlerin yüzeyinde bulunan negatif yükü nötralize ederek itici kuvvetleri azaltıp agregasyon ve rulo oluşumunu artırırlar.

ESR plazmadaki büyük moleküllerin ağırlığı ve asimetrisi ile doğru orantılı olarak artar. Fibrinojen plazmada bulunan proteinlerin en asimetriği olduğu için ESR' nin artmasında büyük etkiye sahiptir. Alfa ve beta globulinler, orta derecede asimetrik olan gamaglobulinler, fibrinojenin agregasyon gücünün yarısına sahiptirler. Albümin ise plazmadaki en simetrik protein olduğu için ESR' yi minimal etkiler, rulo oluşumunu engeller. Bu proteinler enfeksiyon başlangıcından 24-48 saat sonra yükselmeye baslar ve yarılanma ömürleri uzun olduğu için uzun süre plazmada yüksek kalırlar. Hiperlipideminin de benzer etkisi olduğu düşünülmektedir (27, 28). Eritrositlerin şekil ve büyüklüğündeki değişiklikler rulo oluşumunu etkiler. Eritrosit konsantrasyonundaki değişiklikler de ESR' yi etkiler. Polisitemide ESR düşük, anemide yüksek değerlere rastlanır.

Test için alınan kanın bekletilmesi ile sitratlı kanda eritrosit zarında değişiklikler agregasyonu azaltır ve bunun sonucu olarak da sedimentasyon hızı azalır (27, 29). Safra tuzları, polisitemi, aşırı lökosit artışı, hipofibrinojenemi, cryoglobulinemia, konjestif kalp yetersizliği ve eritrosit şekil bozuklukları da ESR' yi azaltır.

Yenidoğanların hematokrit değerleri yüksek olduğu için, yenidoğan döneminde ESR düşüktür. Çocukluk döneminde her iki cins arasında fark görülmezken erişkin dönemde bayanlarda ESR değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilir (29,30).

ESR farklı yöntemlerle ölçülebilir. Westergreen yöntemi en çok kullanılan yöntemdir. Buna göre normal değerler erkeklerde 3-5 mm/saat, kadınlarda 4-7 mm/saattir. (27, 31). ESR pratikte inflamatuvar bir olayın varlığını ve şiddetini göstermek için kullanılır. Hiçbir hastalığa karşı özgünlüğü yoktur. Viral enfeksiyonlarda komplikasyon gelişmemişse ESR normaldir veya hafif yükselmiştir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ise yüksek bulunur (27,30, 32, 33).

<u>Arttıranlar</u>	<u>Azaltanlar</u>	<u>Etkilemeyenler</u>
<i>Plazma proteinlerinin artması</i>	<i>Polisitemi</i>	<i>Vücut ısısı</i>

<i>Anemi</i>	<i>Orak hücreli anemi</i>	<i>Yemek</i>
<i>Hiperkolesterolemi</i>	<i>Anizositoz, sferositoz</i>	<i>Kan şekeri</i>
<i>Kronik enflamatuvar hastalıklar</i>	<i>Hipofibrinojenemi</i>	<i>Kalsiyum</i>
<i>Postoperatif dönem</i>	<i>Konjestif kalp yetmezliği</i>	<u><i>Fosfor</i></u>
<i>Gebelik</i>	<i>Kaşeksi</i>	
<i>Postpartum dönem</i>	<i>Fazla antikoagülan eklenmesi</i>	
<i>Sigara</i>	<i>Kısa ESH tüpü</i>	
<i>Kız cinsiyet</i>	<i>Aşırı lökosit yüksekliği</i>	
<i>Tüpün eğik durması</i>	<i>Yüksek doz adrenal steroidler</i>	
<u><i>Kan örneğinin eğik durması</i></u>	<u><i>Anti-inflamatuvar ilaçlar</i></u>	

Tablo 5: Eritrosit sedimentasyon hızını etkileyen faktörler

4.3.Prokalsitonin

PCT moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilo dalton olan, 116 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. PCT 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından insan kalsitoninin bir prekürsörü olarak tanımlanmıştır (34,35). PCT kalsitonin hormonunun prohormonu olarak kabul edilmektedir. Yapısındaki 60 ve 91. aminoasitler arasındaki 32 aminoasitlik bölüm kalsitonini ifade etmektedir (36). PCT inflamatuvar yanıtın mevcut parametrelerinden farklı özellikleri olan yeni bir tanısal parametredir. Özellikle bakteriyel inflamasyonda, sepsis ve MODS' da yapımı uyarılır. Viral enfeksiyonlar, kronik nonbakteriyel inflamasyon, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve cerrahi travmalardan ya çok az etkilenir ya da hiç etkilenmez. Bu nedenle PCT bakteriyel ve non bakteriyel inflamasyonun ayırıcı tanısında, MODS ve sepsis hastalarının izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir (34).

Aktif kalsitonin prohormon olan prokalsitoninden tiroid bezininin C-hücrelerinde üretilir ve yapımı kalsiyuma bağlı olarak düzenlenir (35, 36). Kalsitoninin serumdaki yarı ömrünün (10 dakika) kısa olmasına karşılık PCT 25-30 saatlik bir yarı ömre sahip olup invivo koşullarda çok stabil bir proteindir (37, 38).

Bakteriyel enfeksiyon nedeniyle PCT üretiminin tiroidin C hücrelerinden kaynaklanmadığı görülmektedir. Bronş epitelindeki akciğer nöroendokrin hücrelerin, intestinal nöroendokrin hücrelerin ve karaciğer hücrelerinin PCT kaynağı olabileceği üzerinde durulmaktadır (39, 41, 42, 56, 57). Yapılan klinik gözlem ve çalışmalar plazma PCT' in özellikle bakteriyel endotoksinlerce uyarıldığını göstermektedir (36,

43, 44). PCT endotoksin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada tespit edilip 6-8 saat içinde pik konsantrasyona ulaşır ve 12-24 saat plato değerinde kalıp 48-72 saat sonra normal değerine düşer (45). PCT uyarılmasını yalnızca endotoksin ile açıklamak mümkün görünmemektedir. Herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmayan yanıklı ve travmalı hastalarda artmış PCT düzeyleri uyarılmada başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (46, 47, 48). PCT' in özgül yıkım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi PCT de muhtemelen proteoliz ile yıkıma uğramaktadır.

Kantitatif PCT ölçümü serum ve plazmada "İmmünlüminometrik Assay" yöntemiyle yapılmaktadır (49). Özellikle ağır bakteriyel enfeksiyonlar ve septik enflamasyonda yüksek PCT değerleri bildirilirken sınırlı veya hafif bakteriyel enfeksiyonlarda ya hiç artmadığı ya da hafif bir artış görülebileceği belirtilmektedir (46, 50, 51-55). Peritonit, yaygın yumuşak doku enfeksiyonu, flegmonlar, anastomoz kaçağı, pnömoni ve diğer akut bakteriyel enfeksiyonlarda PCT konsantrasyonlarındaki yükselme inflamatuvar reaksiyonun şiddetini ortaya koyabilmektedir (49, 51, 58, 59). Akut pankreatitin toksik-biliyer olaylardan ayrımında, süt çocuğunda bakteriyel ve viral menenjit ayrımında, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda nedeni bilinmeyen ateş kaynağının bakteriyel olup olmadığını tespit etmede PCT ölçümü önemlidir (60-64).

4.4. C-Reaktif protein (CRP)

İnsan CRP' si fosfokoline bağlanma özelliği olan, Ca^{+2} bağlayıcı bir akut faz proteindir (45). C-reaktif protein kalsiyum (Ca) iyonlarının varlığında *Streptococcus pneumoniae*' nin hücre duvarında yer alan C-polisakkaridine bağlanma özelliğine sahip AFP' idir (31, 66, 67). İlk bulunan protein olan CRP karaciğerde sentezlenir, beş alt üniteden oluşur, 118.000 dalton molekül ağırlığındadır (31). Protein elektroforezinde yavaş- γ ile orta- β arasında bir bölgede göç etmektedir. 1930' da Tillet ve Francis tarafından akut pnömokokal pnömoni geçiren hastaların plazmalarında CRP' nin yüksek bulunması ile inflamasyon varlığında CRP seviyesinin ölçülmesi önemli bir gelişme sağlamıştır.

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosfokoline, galaktoz parçalarına, diğer polisakkaritlere ve peptidopolisakkaritlere bağlanır. Bağlanma ile kompleman sistemi aktive olur. Fagositozu artırarak hücrel ve humoral

immunitenin düzenlenmesinde rol oynar. T- lenfosit fonksiyonunu değiştirir ve trombosit agregasyonunu inhibe eder (32).

Laboratuvarda serum CRP konsantrasyonu çeşitli yöntemlerle (nefelometrik, immunoturbidimetrik) çabuk, güvenilir ve kolay bir şekilde ölçülebilmektedir. Kullanılan kitin özelliklerine göre değişmekle beraber sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyinin 10 mg/L'nin altında ölçüm değeri normal kabul edilir (31). İnflamasyon şiddetine göre değişiklik göstermekle beraber inflamasyon başlamasından yaklaşık 6-8 saat (akut apandisitte 6-12 st) CRP düzeyi artmaya başlar (31, 33). Yaklaşık 48 saatte pik düzeyine ulaşır. Normal değerinin 100-1000 katına çıkabilir. Yarı ömrü 4-9 saat arasında değiştiği için enflamasyon bittikten 3-7 gün içerisinde normal düzeye iner (44). Kadınlarda ve erkeklerde serum CRP konsantrasyonu arasında fark yoktur ve her yaşta serumda bulunur (31,32).

CRP bakteriyel enfeksiyonlarda ve çeşitli inflamatuvar olaylarda önemli derecede yükselir, viral enfeksiyonlarda normal veya minimal yükselir (68).

Serum CRP konsantrasyonu ESR' den daha hızlı yükselir ve daha hızlı düşüş gösterir. Hastalık aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle hastalığın aktif döneminin değerlendirilmesinde CRP'nin ölçümü değişim hızı daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre daha güvenilirdir (31, 33).

CRP seviyesi hastalık şiddeti ile koreledir. Ayrıca *seri CRP ölçümleri* tedaviye cevabın değerlendirilmesi için de yararlıdır (31, 68). ESR' den farklı olarak anemi, gebelik, konjestif kalp yetmezliği, plazma İG ve fibrinojen seviyesinden etkilenmez (67, 68). CRP çeşitli cerrahi durumlar ve ameliyat sonrası komplikasyonların tespiti için kullanılmaktadır. Akut apandisitte serum CRP seviyesinin yüksek olması tanı açısından anlamlı bir bulgudur. Çalışmalarda CRP yüksekliğinin akut apandisit tanısında %40-87 oranında duyarlı ve %53-82 oranında da özgün olduğu görülmüştür (31, 69-71). Akut apandisitte CRP semptomların başlamasından yaklaşık 12-24 saat sonra yükselmektedir (71, 72). Bazı çalışmalarda normal apandikte CRP seviyesi yüksek tespit edilirken gangrenöz apandisitte CRP seviyesi normal seviyede ölçülmüştür (31). Bazı çalışmalarda akut apandisitte CRP' nin tek başına değil lökosit düzeyi ve nötrofil yüzdeleri ile beraber değerlendirilmesinin tanıda daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (31).

4.5. Serum Amiloid A Proteini

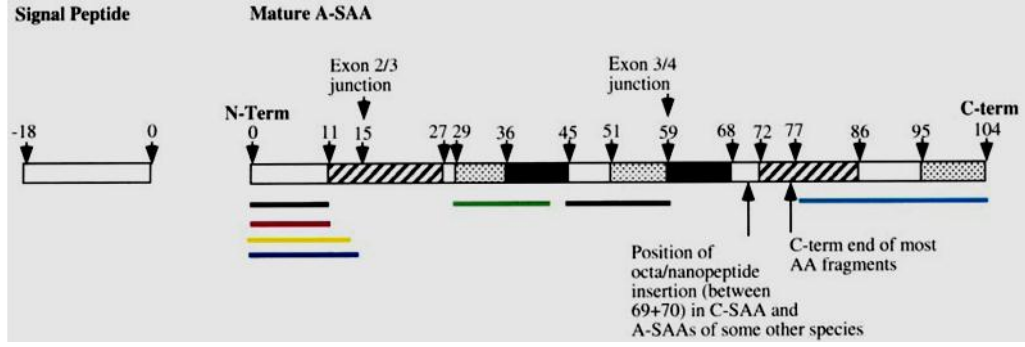
Herhangi bir enfeksiyonun erken evrede teşhisinde belirtilen laboratuvar parametreleri ve non spesifik klinik belirtiler tanıda her zaman yeterli olmadığından bu amaca hizmet etmek üzere daha özgün ve daha duyarlı bir laboratuvar testine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle son yıllarda Serum Amiloid A protein (SAA) düzeyinin inflamasyon tespitinde rolü araştırılmaya başlanmıştır. SAA polimorfik apolipoprotein ailesinden, 12-14 kilodalton (kd) ağırlığında bir proteindir (73, 74, 75). Sekonder amiloidozda gözlenen amiloid fibrillerin serumdaki prekürsörü olduğu kabul edilmektedir (76, 77, 78). SAA büyük kısmı karaciğerde yapılır. Ayrıca ekstrahepatik olarak makrofaj, endotel hücresi, adipoz hücresi, düz kas hücresinde sentezlenir. SAA 11. kromozomun kısa kolu (11p15.1) üzerinde yer alan 4 gen tarafından kodlanır (79). SAA gen transkripsiyonu IL-1 ve TNF- α tarafından indüklenir. IL-6 ise diğer sitokinlerle birlikte sinerjistik etki göstererek indirek olarak indüksiyon yapar (74, 80). Sentez sonrası SAA proteinleri kana karıştığında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) izoform-3' e bağlanarak kompleks oluşturur. Bu kompleksin boyut aralığı ise 20-40 kd' dir. Birleşme sonrasında HDL' de fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler olur ve HDL' nin kolesterol esterifikasyonu için gerekli olan enzime karşı afinitesini azalır. Bunun sonucu olarak da kolesterol metabolizması bozulur (81-85).

SAA' nın genetiği ve biyokimyası hakkında yeterince bilgiye sahip olsakta görevleri halen tam olarak bilinmemektedir. Pek çok inflamatuvar hastalıkta SAA seviyesi artar ve enfeksiyonlarda bazal seviyesi olan 1-5 ng/ml' nin en az 1000 kat üstüne çıkar (86, 87). Akut renal veya hepatik allogreft rejeksiyonu tanısında (88, 89), romatoid artrit (90) ve Kawasaki hastalığında hastalığın aktivitesinin takibinde ayrıca malign tümör, viral enfeksiyon, otoimmün hastalık ve sekonder amiloidozda da akut faz reaktanı olarak kullanılabilir. SAA' nın etkisi genellikle immune modülasyondur (91). SAA PGE2 üretimini bazı sitokinlerin pirojenik etkisini, nötrofillerin oksidatif solunumunu ve trombosit aktivitesini azaltır. Antikor üretimini baskılar. Fibroblastlardan kollajenaz sekresyonunu indükler (91-101). SAA merkezi sinir sistemi ve sinovyal sıvıda bulunabilir. Sinovyal dokuda bulunması nedeniyle pek çok eklem hastalığı ile ilişkilidir. İnflamatuvar artritte SAA seviyesi artarken noninflamatuvar ya da travmatik artritte SAA seviyesinde artış yoktur (102, 103). Menenjitli hastalarda da enfeksiyon etkeninden bağımsız olarak BOS SAA seviyesi artar (104, 105).

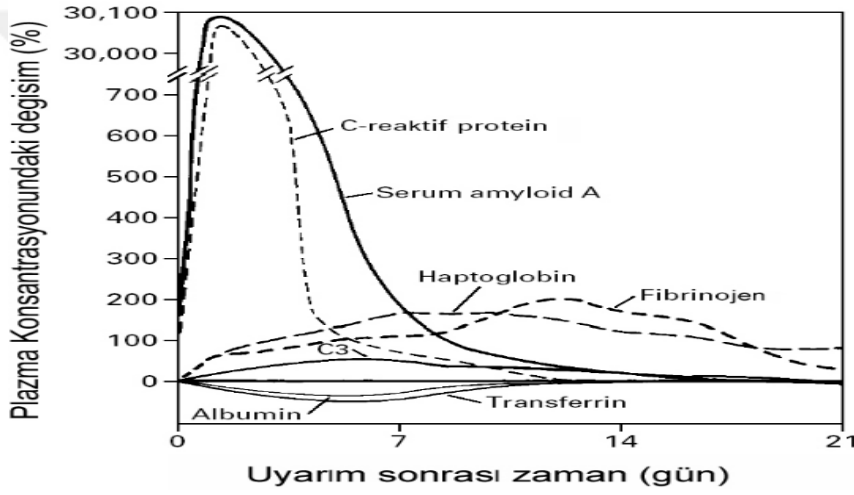
Pek çok çalışma SAA' nın birçok hastalıktaki önemini vurgulamıştır. Akut hastalıklarda özellikle viral ve bakteriyel olanlarda SAA seviyesi erken dönemde (genellikle klinik belirtiler başlamadan 2 gün önce) yükselir ve pik düzeye ulaşır. İnflamatuvar stimulus kesilince birkaç günde normale döner (81, 106). Viral enfeksiyonlarda SAA hafif derecede yükselirken CRP genellikle saptanan limitin altında kalmaktadır. SAA' nın fizyolojik düzeyleri CRP' den daha yüksek olduğu için hafif derecedeki artışların gözlenebilmesi daha kolaydır. Ayrıca SAA CRP' den daha uzun süre yüksek olarak saptanabilmektedir. Kawasaki hastalığında serum SAA seviyesi tüm konvelesan dönem boyunca yüksek kalır ve çok geç düşer (107). Kronik hastalıklardan juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve tüberkülozda da SAA seviyesi artar (108-112). Malign tümörlerin saptanmasında da SAA faydalı bulunmuştur. Özellikle lenfoma, akciğer, mesane ve prostat kanserlerinde SAA düzeyinin arttığı görülmüştür (113-116). Bazı araştırmacılar hastalığın tedavisi ve takibinde, SAA' ı bir tümör aktivite markerı olarak tanımlar (117, 118, 119). Pek çok yazar SAA' ı özellikle böbrek ve karaciğer transplantının reddini değerlendirmede duyarlı bir parametre olarak belirtir (120, 121). Kardiovasküler hastalıklarla özellikle de miyokard enfarktüsü, aterosklerotik proses ve angina formlarında çalışılmıştır (122-125).

Yenidoğan dönemiyle ilgili SAA hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Yeni bir çalışma SAA' nın gestasyonel yaşla değişmediğini göstermiştir. SAA miktarı yaşla değişmediği için sağlıklı yenidoğanlardaki seviyesi erişkinlerle aynıdır (126). Patojenlere yanıt açısından değerlendirildiğinde yenidoğanda da erişkinle benzer bir yanıt vardır. SAA seviyesi aniden artar, pik yapar ve sonra normale döner. Yine de yenidoğandaki yanıtın bazı öğeleri erişkinden farklıdır. Farklı yaş gruplarındaki SAA izoformlarına bakılırsa yenidoğanda sadece SAA1' in bulunduğu ancak daha büyük çocuklarda hem SAA1' in hem de ondan daha fazla oranda SAA2' nin, erişkinde ise sadece SAA2' nin bulunduğu görülmüştür (127). Yenidoğanda SAA1' in daha fazla olması, vücudun matürasyonuna bağlıdır ve yenidoğan enfeksiyonlarının tanınmasında oldukça önemlidir. 2000 yılında yayınlanan bir çalışmada enfekte preterm yenidoğanlarda SAA seviyesi enfekte olmayan preterm yenidoğanların olduğu kontrol grubundan fazla bulunmuştur (128).

Kontrol grubunda SAA seviyesi 2,7 mg/l'den az saptanmıştır. Bu durum SAA' nın yenidoğan enfeksiyonu için de spesifik, erken bir marker olduğunu gösterir (129).



Şekil 6: SAA moleküler yapısı



Şekil 7: Sistemik enflamasyon durumunda çeşitli parametrelerin plazmada yükselme zamanları (65)

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu' nun proje hızlı destekteği ile yapılan (Proje no:2010/53) çalışma için Etik Kurul onayı alınmıştır. Prospektif ve non-randomize planlanan çalışma Ocak 2010 - Ocak 2011 arasında yapıldı. Çalışma çocuk acile başvurduktan sonra çocuk cerrahisi tarafından konsülte edilen akut karın ağrısı şikayeti olan çocuklar ile karın ağrısı şikayeti olmayan ancak çocuk acil servisine başvuran ve tarafımıza konsülte edilen, 0–17 yaş arası çocuklarda yapıldı (Tablo 6).

GRUP	CİNSİYET		YAŞ	TEDAVİ
	E	K		
1 (Apandisit tanılı hasta grubu)	17	6	9,83 (1,17)y	Cerrahi
2 (Karın ağrısı ile acile başvuran hasta grubu)	13	10	7,80 (3,17)y	5 hasta cerrahi 19 hasta medikal
K (karın ağrısı dışında çocuk acilden tarafımıza konsulte edilen hasta grubu)	12	11	5,87 (0,17)y	Semptomatik

Tablo 6: Gruplar ve çalışmaya katılan hasta profili

Çalışmaya alınan hastaların ailelerine konu ile bir bilgilendirme ve onam formu verilip onayları alınarak hastalara ait bilgiler kaydedildi (Ek I).

Çalışma, çocuk acile başvuran ve yakınmaları sonrası çocuk cerrahı tarafından konsülte edilen hastalarda yapıldı. Başvuru sırasında akut karın ağrısı olan hastalar çalışma grubunu, karın ağrısı dışı nedenlerle çocuk cerrahının değerlendirdiği hastalar kontrol grubunu oluşturdu. **Grup-I:** akut karın ağrısı ile başvuran akut apandisit ön tanısı ile opere edilen hastalar, **Grup-II:** akut karın ağrısı ile başvuran ve servise yatırılarak takibe alınan hastalar ve **Grup-K:** karın ağrısı dışı nedenlerden dolayı değerlendirilen ve serum amiloid-A seviyesi bakılan hastaları kapsamaktaydı.

Grup-I ve Grup-II' deki hastalara karın muayenelerinde akut karın şüphesi olduğu için laboratuvar incelemelerine ek olarak radyolojik inceleme de yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları akut apandisit ile uyumlu olan hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Akut karın bulgusu olmasına rağmen acil cerrahi endikasyonu olmayan hastalar gözlem amacıyla yatırıldı.

Her üç gruptaki tüm hastalardan ilk başvuru anında kan alınarak serum SAA, CRP ve BK değerleri ölçüldü. Grup-I' de ameliyat sonrası 6. saatte ikinci ve 24. saatte üçüncü kan örneği alındı. Grup-II' de ikinci ve üçüncü kan örnekleri yatışı takiben 12. ve 24. saatte alınarak ESR, SAA, CRP ve BK değerleri tekrar ölçüldü. Her üç grubun ilk geliş anında alınan kan ESR, SAA, CRP ve BK seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup-I ile Grup-II' de tedavi sonrası alınan ESR, SAA, CRP ve BK kan seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca Grup-I ve Grup-II' nin ilk geliş ile 2. ve 3. kan BK, CRP ve SAA düzeyleri karşılaştırıldı. Grup-I ve Grup-II' deki hastaların radyolojik tetkikleri ve patoloji sonuçları tedavi sonrası incelenerek kesin tanıları doğrulandı.

Karşılaştırmada Mann–Whitney U ve T-Test istatistiksel yöntemleri kullanıldı ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

5.1. Biyokimyasal Analiz

Serum CRP düzeyleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, immunoturbidimetric metot (CRPLX Roche Diagnostics) uygulanarak COBAS INTEGRA 800 analizör cihazı kullanılarak ölçüldü.

Düz tüpe alınan kanlar 3000 devir/dk'da 10 dakika süreyle santrifüje edildi. Serumlar ayrılarak eppendorf tüplerine alınarak -80°C ' da muhafaza edildi.

SAA düzeyleri ELISA yöntemi ile; Invitrogen Corporation Camarillo, CA, ABD; Katalog No: KHA0011-KHA0012-KHA0011C, ticari kit kullanılarak ve kit içerisinde 0,5 cc hasta serumu ilave edilerek ölçüldü. Çalışmada kullanılan kit ölçüm birimi ng/ml olup $2,0 \times 10^6$ ng/ml altı normal, $2,0 - 4,0 \times 10^6$ ng/ml arası orta-ciddi enflamatuvar bir durum, $5,0 \times 10^6$ ng/ml üstü ise ciddi sistemik enflamatuvar bir durum kabul edildi (130). Lökosit sayısı Sysmex XT-2001 (Roche diagnostics) otomatik tam kan sayım cihazı ile yapıldı. $10.000/\text{mm}^3$ ve üzeri lökositoz olarak kabul edildi. USG Toshiba Nevio cihazı ile yapıldı. Önce 3,5 mhz'lik konveks prob ile tüm batin tarandı. Daha sonra akut apandisit için 8 mHz' lik yüzeysel prob ile sağ alt kadranda tarandı. Enflamasyon apandiks 6 mm üzerinde ve komprese edilemeyen hareketsiz bir barsak segmenti, longitudinal kesitte çekumdan uzanıp kör ucla sonlanan tübüler bir yapı şeklinde, aksiyel kesitte ise target formunda kabul edildi.

6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Araştırmamızın istatistiksel analizleri SPSS for Windows 10.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm gruplarda BK, ESR, CRP ve serum amiloid A düzeyleri ortalamaları ve standart sapmaları tespit edildi.

Elde edilen sonuçlar Mann–Whitney U ve T-Test ile değerlendirildi ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Her grupta eş zamanlı alınan kan değerlerinin karşılaştırmaları Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapıldı. Hata olasılık değerinin %5' ten küçük ($p < 0,05$) olması anlamlı olarak kabul edildi.

6.1. Bulgular

Her grupta 23 hasta olmak üzere (27 kız, 42 erkek) toplam 69 hasta çalışmaya dahil edildi.

Grup	Cinsiyet		Yaş	En Sık Semptom	Tedavi
	E	K			
1	17	6	9,83 (1,17)y	Karın ağrısı, ateş, kusma	Cerrahi
2	13	10	7,80 (3,17)y	Yaygın karın ağrısı, bulantı	5 hasta cerrahi 18 hasta medikal
K	12	11	5,87 (0,17)y	Karın ağrısı dışı semptomlar	Semptomatik
Toplam	42	27	7,83 (0,17)y (Her 3 grubun yaş ortalaması)		28hasta cerrahi 41 hasta medikal tedavi

Tablo 7: Gruplar ve çalışmaya katılan hastaların genel dağılımı

-Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Grup	Cinsiyet		Cerrahi Tedavi	Tanı
	E	K		
1	17	6	23	10 hasta akut apandisit 5 hasta flegmone, 6 hasta perfore, 2 hasta plastrone
2	3	2	5	2 hasta invajinasyon 1 over kist rüptürü 2 brid ileus

Tablo 8 : Tanı ve cinsiyete göre opere olan hastalar

Grup-I' de akut apandisit nedeni ile opere edilen 23 hastanın 10 akut apandisit, 5 hasta flegmone apandisit ve 6 hasta perfore apandisitti. 2 hastanın ise plastrone apandisit ile uyumlu patoloji sonuçları vardı.

Grup-II' de akut karın ağrısı ile servise yatırılarak takip edilen 5 hastada takip sırasında akut karın bulgularının gerilememesi üzerine acil cerrahi girişim yapıldı. Laparotomi yapılan bir hastada ileus, birinde kısmi volvulus, birinde over kist rüptürü ve birinde de meckel divertikülünün başlangıç noktası (leading point) olduğu

invajinasyon ve 1 hastada da polipin başlangıç noktası olduğu invajinasyon saptandı.

İlk başvuru sırasında alınan kan SAA düzeylerinin ortalaması Grup-I' de 935.219 ± 35319 mg/L, Grup-II' de 259.691 ± 28413 mg/L ve Grup-K' da 308.615 ± 58573 mg/L bulundu. Gruplar arası ilk SAA değerleri karşılaştırıldığında Grup-I SAA düzeyi Grup-II ve Grup-K' ya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,000$). Grup-II ve Grup-K arasında ilk alınan SAA değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

İlk başvuru sırasında alınan kan BK ortalamaları Grup-I' de BK $16.223 \pm 1169 \times 10^3/uL$ Grup-II' de $13.333 \pm 1260 \times 10^3/uL$ ve Grup K' da $13.304 \pm 1310 \times 10^3/uL$ ölçüldü. İstatistiksel karşılaştırmada gruplar arasında BK değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.17$). İlk başvuru sırasında alınan kan CRP ortalamaları ise Grup-I' de $3,96 \pm 1,05$ mg/dl Grup-II' de $3,08 \pm 1,09$ mg/dl ve Grup-K' da $0.90 \pm 0,94$ idi. İlk CRP değerleri karşılaştırıldığında Grup-I ile Grup-II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fakat Grup-K' nın CRP değeri Grup-I ve II' den anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.01$)

	<i>BK Geliş</i>	<i>CRP geliş</i>	<i>ESR geliş</i>	<i>SAA geliş</i>
Grup K	13304,35	0,8987	10,96	308615,70
Grup 1	16223,04	4,9645	17,70	935219,00
Grup 2	13333,04	2,0804	16,09	235691,27
P	=0.17	=0.01	=0.15	<0.0000

Tablo 9: Üç grubun da geliş AFR değerleri ve Mann-Whitney –U Testi sonuçları

-Grup-I ve Grup-II' de ikinci ve üçüncü kan numunelerinin BK, SAA, CRP sonuçlarını incelediğimizde;

-Grup-I' in 2. kan numunelerinin ortalama BK:15.791,30 ortalama, **SAA:959.273** ve ortalama CRP: 7.36 bulundu.

-Grup-II' nin ortalama BK: 13.164 ortalama **SAA:583756,07** ve ortalama CRP: $2.36 \pm$ bulundu.

-Grup-I ve II arasında BK açısından istatistiksel fark yoktu fakat CRP ve SAA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

-Grup-I' in 3. kan numunelerinin ortalama BK: 14,757 SAA: 905,558± ve CRP 9,24 idi.

-Grup-II' nin 3. kan numunelerinin ortalama BK. 13,043 **SAA: 591140** ve CRP 1,94 bulundu. İki grup arasında CRP ve SAA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

	BK 1	BK 2	BK 3	CRP 1	CRP 2	CRP 3	SAA1	SAA2	SAA3
Chi-Square	7,262	4,270	2,008	17,7	14,1	22,4	38,4	32,2	26,8
df	2	1	1	2	1	1	2	1	1
Asymp. Sig.	,026	,039	,156	,000	,000	,000	,000	,000	,000

Tablo10 : *Kruskal-Wallis Test* (Grup 1 ve 2 nin BK, CRP ve SAA değerlerinin istatistiksel sonuçları).

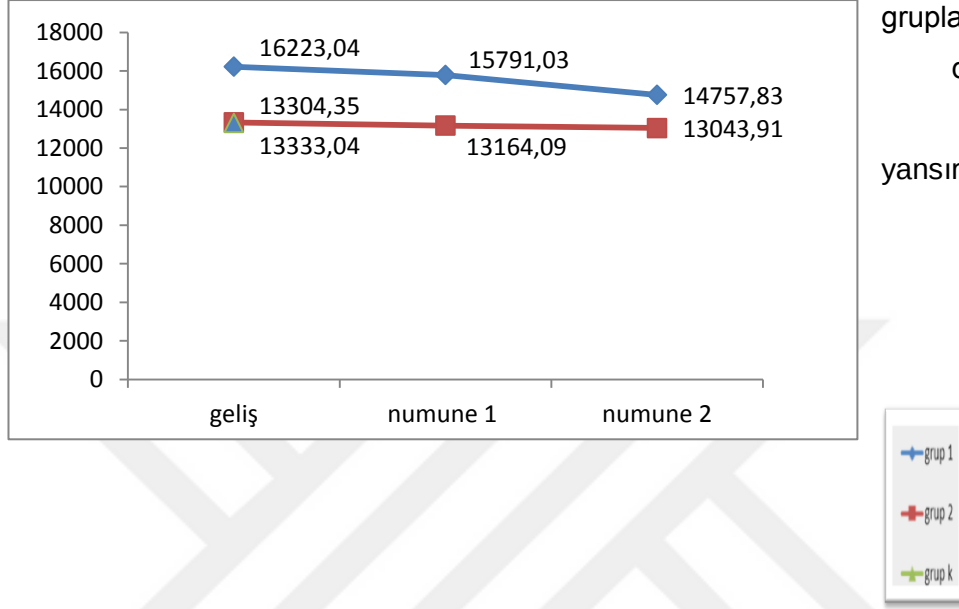
	A1	A2	A3	C1	C2	C3	D1	D2	D3
Mann-Whitney U	141,500	162,000	200,000	110,500	93,000	49,000	11,000	,000	21,000
Wilcoxon W	417,50	415,00	476,00	386,50	369,00	325,00	264,00	231,00	252,00
Z	-2,703	-2,066	-1,417	-3,384	-3,768	-4,735	-5,495	-5,675	-5,181
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007	,039	,156	,001	,000	,000	,000	,000	,000

Tablo 11: *Mann-Whitney U Test* (Grup 1 ve 2 nin BK, CRP ve SAA değerlerinin istatistiksel sonuçları).

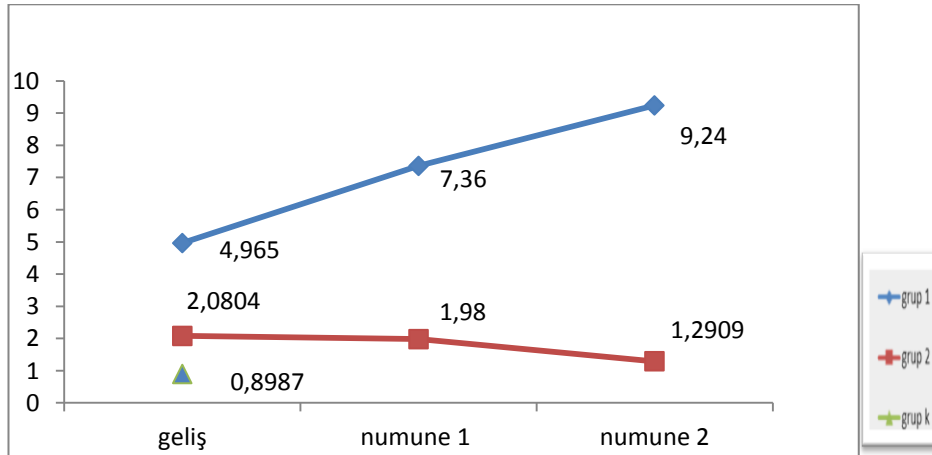
-Grup-I' de ilk, ikinci ve üçüncü zamanlarda alınan kan BK, SAA ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında sadece kan CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Üç farklı zaman arasında SAA ve BK değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

-Grup-II' nin üç farklı zamanda alınan kan BK, SAA ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında sadece ilk alınan kan numunelerinin SAA değeri ile 2. ve 3. alınan kan SAA değerleri arasında istatistiksel fark bulundu. Grup-II' deki kan SAA sonuçları irdelendiğinde cerrahiye giden beş hastanın serum SAA değerlerinin takip sırasında artış gösterdiği fark edildi.

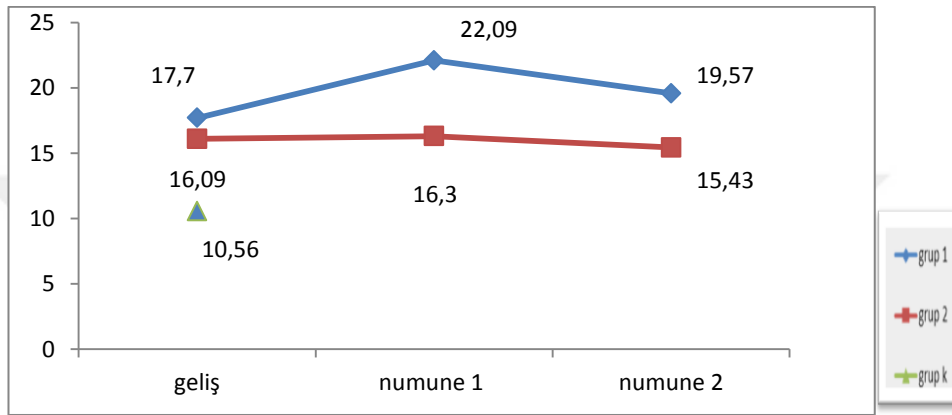
Şekil 7 : Tüm grupların , BK değerlerinin grafiğe yansması



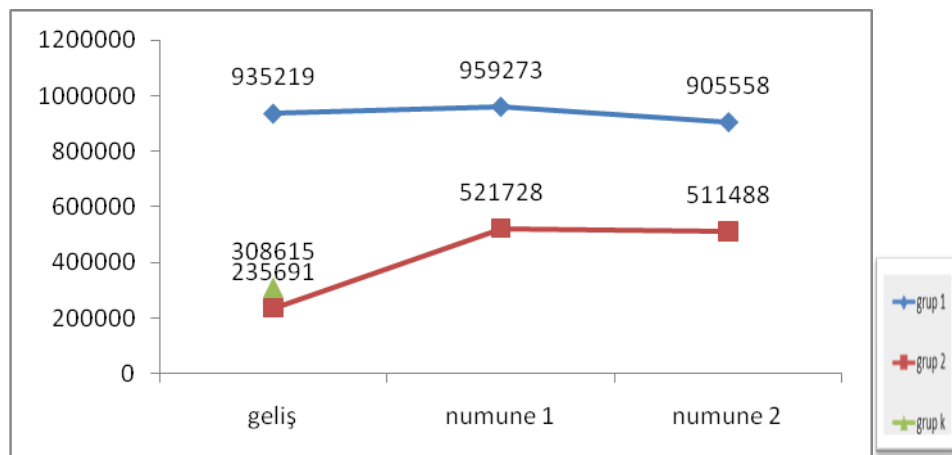
Şekil 8: Tüm grupların , CRP değerlerinin grafiğe yansması



Şekil 9: Tüm grupların , ESR değerlerinin grafiğe yansması



Şekil 10 : Tüm grupların , SAA değerlerinin grafiğe yansması



7. TARTIŞMA:

Akut apandisit çocuklarda en sık görülen abdominal acildir. Çocuklarda akut karnın farklı ve non-spesifik bulguları olduğundan uzman hekimler dahi klinik tanıda zorlanmaktadırlar. Ayrıca çocuklarda perforasyon riski %20-50 oranındadır. Gereksiz apendektomi ise %40 kadar yüksek bir oranda ve erişkine göre daha fazla görülür (131).

Akut apandisit fizyopatolojisinde inflamasyon gelişimi rol oynadığından inflamatuvar cevap belirgindir. Bu nedenle akut apandisit tanısında kullanılacak olan laboratuvar testlerin sistemik inflamasyonu tespit edebilmesi, yaygın ve kolay kullanıma sahip olması gerekir. Ayrıca testin maliyeti düşük olmalı ve gerektiğinde tekrarlanabilmelidir.

Beyaz küre ve CRP gibi laboratuvar testleri son karar aşamasında klinik verileri desteklemek için uzun süredir kullanılmaktadır. Fakat apandisiti taklit eden bazı inflamasyonların varlığında da bu parametreler yükseldiğinden apandisit tanısında testlerin özgünlüğü ve pozitif tahmin değeri düşüktür.

Non-spesifik inflamasyon belirteci olan CRP' nin akut abdominal ağrılı çocuklarda apandisit için duyarlılık oranı %43-92, özgünlük oranı %33-95 dir. Çalışmalardaki sonuçların geniş aralıkta olmasının nedeni farklı zamanlarda toplanması, farklı metot kullanılması ve farklı pozitif kriterlerin kullanılmasıdır. Enfeksiyonun en iyi bilinen ve en yaygın kullanılan parametresi CRP olmasına rağmen bazen enfeksiyonun erken tanısında CRP tek başına yetersiz kalmaktadır.

CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımının yapılmasında, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesinde ve komplikasyon olarak gelişen hastalıkların belirlenmesinde kullanılan önemli bir akut faz reaktanıdır. Tek bir değerden çok klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi

verir (131). CRP inflamasyonda daha geç yükselir. Fakat çalışmamızda ilk başvuru sırasında operasyon düşünmediğimiz ancak karın ağrısı sebebiyle yatırarak takip ettiğimiz 5 hastanın (grup 2' de) tekrarlanan CRP düzeylerinde belirgin değişiklik olmazken SAA düzeylerinde belirgin artış olduğu görüldü. Başlangıç tanısı akut apandisit olmayan daha sonradan cerrahi gerektiren akut karın gelişen bu hastalarda SAA seviyesinde yükselme SAA' nın CRP değerine göre sadece akut apandisitte değil diğer cerrahi gerektiren akut karın patolojilerinin tanı için de daha anlamlı bir parametre olduğunu düşündürdü.

Akut apandisit tanısında erken inflamatuvar cevap olarak BK seviyesinde artış bilinen bir durumdur. Fakat akut apandisit tanısında BK yüksekliği % 77 duyarlılık ve %62 özgünlük oranına sahiptir. Stefanutti ve ark. çalışmalarında akut karın düşünülen hastalarda CRP ve BK yüksekliğinin ameliyat kararı için güvenilir bir parametre olmadığını gösterdi (132). Günümüzde kullanılan inflamatuvar testlerin tek başına veya ikili kombinasyonlar şeklinde kullanılması akut apandisit tanısında sınırlı değere sahiptir (133). Biz çalışmamızda CRP ve BK yüksekliğinin medikal tedaviye cevap veren ve operasyon gerekmeden taburcu olan hastalarda da yüksek ve korele olduğunu tespit ettik.

Akut apandisit tanısı için ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin tanı güvenilirliği son yıllarda yüksek olmasına rağmen tanı testi olarak kullanımı için daha çok öne çıkması gerekir. Ultrasonografi düşük duyarlılık yüksek özgünlük oranına sahip olmakla beraber tetkikin doğruluğu incelemeyi yapan hekimin klinik tecrübesi ile yakından ilgilidir.

PCT son dönemde çeşitli çalışmalarda da kullanılan ön hormon olan inflamasyon durumlarında erken yükselen ve plazma yarı ömrü de uzun olan bir AFR' dir. Ancak kullanım alanı açısından lokalize enfeksiyonlara, viral enfeksiyonlara ve non-bakteriyel akut enflamatuvar hastalıklara yanıt vermez (49 ,51,58,59). Apandisit çocukluk yaş grubunda daha çok viral kökenli olduğu düşünülmektedir. Apandisit tanısında kullanılan tüm AFR' ler içinde viral enfeksiyonlara en duyarlı belirteç SAA' dır. Bu bilgi de özellikle çocuk yaş grubunda akut apandisit tanısında SAA' nın en önemli belirteç olduğunu gösterir.

SAA, sentezini arttıran uyarılara çok duyarlı olduğundan hafif viral enfeksiyonlar ve inflamasyonlarda miktarı belirgin artış gösterir. Bu özelliği ile uygulamada bir akut faz göstergesi olarak kullanılması önerilmemektedir (16).

Günümüzde SAA klinik pratikte spesifik akut faz proteini olarak kullanılmaktadır. SAA ve CRP *endotoksin* seviyesini yansıtır. İnflamasyon, doku injurisi ve enfeksiyon ile karaciğerde immün aktivasyon tetiklenir ve birkaç saat içinde SAA salınımı başlar. SAA düzeyi 2-3 gün içinde pik yapar (100-1000 kat artar), 5-7 gün sonrada bazal seviyeye döner. SAA CRP' den daha erken salınır ve daha erken yükselir. CRP' den farklı olarak hem viral hem bakteriyel enfeksiyonlarda yükselme eğilimi gösterir. Grup 1' de testin anlamlılığı bakımından, geliş SAA ile CRP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmese de ($p<0,05$) değerler bakımından Grup 1' deki hastalarda SAA değerlerinin Grup 2 ve Grup K' daki hastalara göre yaklaşık 2,2 kat daha fazla yükseldiği görüldü.

Sağlıklı bireyde SAA ölçüm değerinin 9,7 mg/L olduğu bildirilmektedir. Çalışmada kullanılan kit ölçüm birimi ng/ml olup $2,0 \times 10^6$ ng/ml altı normal kabul edildi. Çalışmamızda karın ağrısı dışı nedenlerle SAA kan seviyesi bakılan kontrol grubundaki on hastada SAA seviyesinin yüksek bulunmasının nedeni hastalarda başka sistem enfeksiyon olmasıydı.

Akut karın nedeni ile yatırılıp takibe alınan (grup 2' de) 23 hastanın beşinde takip sırasında SAA düzeyleri yükseldi. SAA yüksek seyreden bu hastaların klinik bulguları düzelmedi ve operasyona karar verildi ve akut apandisit dışı cerrahi patolojileri olduğu saptandı.

Tüm klinik ve tanı yöntemlerine rağmen acil apendektomi yapılan hastalarda negatif apendektomi oranı %15-35 ve perforate apandisit oranı ise %11-32 gibi yüksek bir değere sahiptir (2). Tanıdaki bu sıkıntılar nedeni ile yeni araştırma ve yardımcı tanı yöntemleri geliştirilmektedir. Bütün bu araştırma ve yardımcı tanı yöntemlerinin amacı negatif apendektomi ve perforasyon oranlarını azaltmaktır (2, 3, 4). Elde edilen verilere göre SAA ölçümünün akut apandisit tanısında %82.1 oranında duyarlı %56.4 oranında özgün olduğunu saptadık. SAA cerrahi gerektiren akut karın tanısını koymada CRP ve lökosit sayısına göre daha iyi bir parametre olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda çocuklarda akut apandisit tanısında SAA' nın tanı için güvenilir olduğunu tespit ettik.

8. SONUÇLAR

1-Grup-I' de apendektomi sonrası tüm hastaların histopatolojileri akut apandisit ile uyumluydu.

2-Akut karın tanısı ile opere edilen grup ile opere edilmeyen grup arasında SAA düzeyleri anlamlı bir fark vardı.

3-Opere edilen grup ile opere edilmeyen grup arasında BK ve ESR değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

4-Semptomların başlaması ile acil servise başvurma arasında geçen süreyi de düşünürsek karın ağrısının başlangıcından acile gelinceye kadarki geçen zamanın uzunluğu ile SAA ve CRP değerleri arasında pozitif yönde ilişki vardır. AFR' ler içinde en erken yükselen reaktan olan SAA diğer parametrelere göre daha fazla yükselir ve bu da tanıyı destekler.

5-Elde edilen verilere göre SAA ölçümünün akut apandisit tanısında %82.1 oranında duyarlı %56.4 oranında özgün olduğunu saptadık. PPV 63.8% ve NPV 82.4 % olarak tespit edildi.

6-Akut apandisit tanısında geliş CRP' nin duyarlılık oranı %43-92, özgünlük oranı %33-95 olarak tespit edildi.

7-Akut apandisit tanısında BK yüksekliği %77 duyarlılık ve %62 özgünlük oranına sahip olduğu tespit edildi.

8- Akut karın sebebiyle opere edilen hastaların hepsinde geliş serum CRP düzeyi yüksekti ancak SAA' daki artış miktarı cerrahi gerektirmeyen durumlara göre belirgin bir yükseliş gösterdi.

9-SAA akut apandisit komplikasyonlarını da göstermede önemli bir belirteçtir ve inflamasyonun şiddetiyle doğru orantılı olarak artar.

10-Gelişte operasyon düşünmediğimiz ancak karın ağrısı sebebiyle yatırarak takip ettiğimiz 5 hastada (grup 2 de) SAA düzeyleri 2. ve 3. değerde belirgin artış gösterirken CRP' de aynı oranda artış olmadı. 5 hasta da takiplerde düzelme olmaması üzerine opere edildi. 2 hasta invajinasyon, 1 hasta over kist rüptürü, 2 hasta brid ileus tanısı aldı. Bu da SAA' nın sadece akut apandisit değil tüm cerrahi gerektirecek patolojilerde diğer AFR' na göre daha belirgin yükseldiğini gösterir.

11-SAA sentezini arttıran uyaranlara çok duyarlı olduğundan hafif viral enfeksiyonlar ve enflamasyonlarda bile miktarı belirgin artışlar gösterir. Apandisit çocuk yaş grubunda daha çok viral kökenli olduğu düşünülmektedir. Apandisit tanısında kullanılan tüm AFR' ler içinde viral enfeksiyonlara en duyarlı belirteç SAA' dır. Bu bilgi de özellikle çocuk yaş grubunda akut apandisit tanısında SAA' nın en önemli belirteç olduğunu gösterir.

12-PCT lokalize enfeksiyonlara, viral enfeksiyonlara ve non-bakteriyel akut enflamatuvar hastalıklara yanıt vermez. Önceki sonucu da göz önünde tutarsak SAA' nın akut apandisit tanısında (özellikle çocuk hasta grubunda) PCT' ye göre daha önemli bir belirteç olduğunu gösterir.

13-SAA cerrahi gerektiren akut karın tanısını koymada CRP ve lökosit sayısına göre daha iyi bir parametre olarak kullanılabilir. SAA ile yapılan çalışmaların daha büyük hasta grupları ile yapılması literature daha kesin sonuçların eklenmesi açısından önem taşır.

9. KAYNAKLAR

1. Shakhathreh HS. The accuracy of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis compared with that of clinical diagnosis. *Med Arh* 2000; **54 (2)**: 109-10
2. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis: A meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; **57 (5)**: 373-80
3. Meisner M, Reinhart K. Diagnosis of sepsis: the role of parameters of the inflammatory response. *NVCI* 2001; **5**: 41-45
4. Chen SC, Wang SM. C-reactive protein in the diagnosis of acute Appendicitis. *J Emerg Med* 1996; **14**: 101-3.
5. Thimsen AD, Tong GK, Gruenberg JC. Prospective evaluation of CRP in patients suspected to have acute appendicitis. *Am Surg* 1989; **55**: 466-8
6. Bergeron E, Richer B, Gharib R, et al. Appendicitis is a place for clinical judgement. *Am J Surg* 1999; **177**: 460-2
7. Ellis H, Maingot R. Abdominal operations. *Appendix* 1990; **2**: 953-77
8. Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: *Schwartz's. Principles of surgery (VIII Ed)* 2005; **29**: 1119-37
9. FitzGerald DJ, Pancioli AM, Appendicitis. In: Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stapczynski, *Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide (V Ed)*. International Edition. McGraw Hill, USA 2000; 535-39.
10. Butler C. Surgical pathology of acute appendicitis. *Hum Pathol* 1981; **12**: 870
11. John B, Ronald AMJR. Appendicitis near its centenary. *An Surg*

1984; **200**: 567-75

- 12.** Fee HJJr, Peter CJ, Kadell B, et al. Radiologic diagnosis of appendicitis. *Arch Surg* 1977; **112**: 742-44
- 13.** Puylaert JB. Acute appendicitis, USG evaluation, using graded compression. *Radiology* 1986; **158**: 355
- 14.** Kao SCS, Smith WL, Abu Yousef MM et al. Acute appendicitis in children. Sonografic findings. *AJR* 1989; **153**: 375
- 15.** Amland PF, Skaane P, Ronningen H. Ultrasonography and parameters of inflammation in acute appendicitis. *Acta Chir Scan* 1989; **155**: 185-9
- 16.** Borushok KF, Jeffrey JRB, Laing FC et al. Sonographic diagnosis of perforation in patients with acute appendicitis. *AJR* 1990; **154**: 275
- 17.** Raman SS, Lu DSK, Kadell BM, et al. Accuracy of nonfocused helical CT for the diagnosis of acute appendicitis: A 5-year review. *Am J Roentgenol* 2002; **178**: 1319
- 18.** Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; **340(6)**: 448-54
- 19.** Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; **8**: 158-65
- 20.** Yücel T, Yaylı G, Dolapçioğlu N ve ark. Büyük cerrahi müdahalelerden sonra serum interlökin-6 değerinin, hasta prognozu ile ilişkisi. *Ulusal Travma Dergisi* 1995; **1(1)**: 38-42
- 21.** Kushner I. Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; **9**: 191-6
- 22.** Whicher JT, Dieppe PA. Acute phase proteins. *Clin Immuno Allergy* 1985; **5**: 425-46

23. Ganrtner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*, Saunders Co. Philadelphia 1997; 186-212
24. PhilipAG:White blood cells and acute phase reactants in neonatal sepsis, *Pediatric* 1984; **39 (5)**: 371-8
25. Pincus MR, Abraham NZ. Interpreting laboratory results, *Henry JB: Clinical, Laboratical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* . Saunders Co. Philadelphia 2001; 92-107
26. Özgüner MF. Kan fizyolojisi ders notları, Isparta 2002
27. Topal I. Eritrosit sedimentasyon hizi. *Katki Pediatri Dergisi* 1982; **3**: 1352-5
28. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* 1985; **78**: 1000-9
29. Wallach J. M.D. Interpretation of diagnostic tests. Seventh edition. Philidelphia. *Lippincot Williams & Wilkins*. 2000; 55-7
30. Zacharski LR, Kyle RA MD. Significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *JAMA* 1967; **202**: 116-8
31. Lascari AD. The erythrocyte sedimentation rate. Symposium on pediatric hematology. *Ped Clin North Am* 1972; **19**: 113-9
32. Fincher RME, Page MI. Significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; **146**: 1581-3
33. Schimmelpfennig RW, Chusid MJ. Illnesses associated with extreme elevation of erythrocyte sedimentation rate in children. *Clinical Pediatr* 1980; **19**: 175-8

34. Meisner M. *Procalcitonin- a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects*. Third edition. Stuttgart, New York. 2000
35. Ghillani PP, Motte P, Troalen F, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant disease. *Cancer Res* 1989; **48**: 6845-5
36. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 1984; **167**: 93-5
37. Mallet E, Lanse X, Devaux AM, et al. Hypercalcitoninemia in fulminant meningococemia in children *Lancet* **1**: 294
38. Bohuon C, Petitjean S, Assicot M. Blood procalcitonin is a new biological marker of the human septic response. New data on the specificity. *Clin Intens Care suppl*. 1994; **5**: 88
39. Becker KL, Nash DR, Silva OL, et al. Increased serum and urinary calcitonin levels in patients with pulmonary disease. *Chest* 1981; **79**: 211-6 Whang KT, Steinwald PM, White JC et al. Serum calcitonin Precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 3296-6
40. Nylen ES, Snider RH, Thomson KA, et al. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996; **312**: 12-867
41. Nijsten MWN, Olinga P, The TH et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; **28**: 458-4

42. Al-Navas, B., Krammer, I., Shah, P. M. et al: Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; **1**: 331-3
43. Gendrel D, Bohuon C et al. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1997; **25**: 133-2
44. Dandone P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin Increase after Endotoxin Injection in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 1605-4
45. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; **341**: 515-18
46. Solnick A. Calcitonin assay may help identify burn patients at risk for respiratory distress. *JAMA* 1990; **264**: 565-6
47. De Bastiani G, Mosconi F, Spagnol G, et al. High calcitonin levels in unconscious polytrauma patients. *J Bone Joint Surg Br* 1992; **74-B**: 102-3
48. Müller B, Becker KL, Schachinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; **28**: 977-7
49. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, C et al : Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; **128**: 570-3
50. Chiesa C, Panero A, Rossi N et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 664-72

51. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, et al. Procalcitonin and c-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 209-12
52. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; **18**: 875-7
53. Enguix A, Rey C, Concha A et al. Comparison of procalcitonin with c-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2000; **10**: 1007-6
54. Gerard Y, Hober D, Assicot M et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infection* 1997; **35**: 41-6
55. Becker KL, Monaghan KG, Silva OL. Immunocytochemical localization of calcitonin in Kutschitzky cells of human lung. *Arch Pathol Lab Med* 1980; **104**: 196-8
56. Nylen ES, Whang KT, Snider RH et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; **26**: 1001-6
57. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; **27**: 498-12
58. Moulin F, Raymond J, Lorrot M et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; **84**: 332-5

59. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, et al : Procalcitonin concentrations in patients with neutropic fever. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; **18** : 283-6
60. D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; **24**: 1240-2
61. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; **28**: 1828-5
62. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S et al. Procalcitonin-Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; **35**: 597-601
63. Mimoz O, Benoist J.F, Edouard A.R, al. Procalcitonin and c-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; **24**: 185-4
64. Clayes R, Vinken S, Spapen H, Elst K, Decokhez K, Huyghens L, Gorus FK. Plasma paracalsitonin and c-reactive protein acute septic shock clinical and biological correlates. *Crit Care Met* 2002; **30**: 757-62
65. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995; **13**: 32-7
66. Wera I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; **25**: 607-7

67. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of c-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **8**: 735-46
68. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, JM. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; **47**: 426-3
69. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood J* 1993; **82**: 513-20
70. Heikki P, Jaakkola M et al. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988; **13**: 641-6
71. McCabe RE, Remington JS. C-reactive protein in patients with bacteremia. *J Clin Microbiol* 1984; **20**: 317-9
72. Patel H, Fellowes R, Caade S, Woo P. Human serum amyloid A has cytokine like properties. *Scan J Immunol* 1998; **48**: 410-18
73. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute phase response. *Biochem J* 1998; **334**: 489-503
74. Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1993; **102**: 131-46
75. Husby G, Natvig JD. A serum component related to non immunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest* 1974; **53**: 1054-61

76. Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marhaug G. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation of amyloid fibrils in vivo. *Immunol* 1985; **21**: 283-87
77. Linke RP, Sipe JD, Pollack PS, Ignoczak TF, Glenner GG. Isolation of a low molecular weight serum component antigenically related to an amyloid fibril protein of unknown origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; **72**: 1473-76
78. Sellar GC, Whitehead AS. Localisation of for human serum amyloid A (SAA) protein superfamily genes to chromosome 11p:characterisation of a fifth SAA- related gene sequence. *Genomics* 1993; **16**: 774-6
79. Rienhoff HY, Huang JH, Li XX, Liao WS. Molecular and cellular biology of serum amyloid A. *Mol Biol Med* 1990; **7**: 287-98
80. Malle E, DeBeer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; **26**: 427-35
81. Beneditt EP, Hoffman JS, Eriksen N, Pocmalee DC, Walsh KA. SAA an apoprotein of HDL: its structure and function. *Ann NY Acad Sci* 1982; **389**: 183-9
82. Beneditt EP, Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977; **74**: 4025-8
83. Steinmetz A, Hocke G, Saile R, Fruchart JC. Influence of serum amyloid A on cholesterol esterification in human plasma. *Biochem Biophys Acta* 1989; **1006**: 173-8
84. Kuman Y, Nakouchi Y, Kidawara K, Fukushima M, Kabayashi S, Ikeda Y et al. A longitudinal analysis of alteration in lecithin-cholesterol acyl

transferaz and paraoxanase activities following laparoscopic cholecystectomy relative to other parameters of HDL function and the acute phase response. *Scand J Immunol* 1998; **48**: 419-24

85. Fyfe AI, Rothenberg LS, DeBeer FC, Cantor RM, Rotter JI, Lysis AT. Association between serum amyloid A proteins and coronary artery disease: evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation* 1997; **96**: 2914-9
86. Laurenti F, Fassi F, Campi E, Ceri E, Ligi L, Donato AI ET AL. Originale significato delle proteine "maqqiari" della fase acuta. *Aggiornamenti in neonatologia* 1996; **4**: 173-193
87. Maury CPJ, Teppo AM, Eklund B, Ahonen J. Serum amyloid A protein: a sensitive indicator of renal allograft rejection in humans. *Transplant* 1983; **36**: 501-4
88. Maury CPJ, Hockerstedt K, Lautenschlager I, Scheinin TM. Monitoring of high density lipoprotein-associated amyloid A protein after liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; **XIX**: 3825-6
89. Chambers RE, Macfarlane DG, Whicher JT, Dieppe PA. Serum amyloid A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983; **41**: 665-7
90. Benson MD, Aldo-Benson M. Effect of purified SAA on immune response in vitro 1979; **122**: 2077-82
91. Aldo-Benson MA, Benson MD. SAA suppression of immun response in vitro: evidence for an effect an T cell-macrophage interaction. *J Immunol* 1982; **128**: 2390-2
92. Shainkin-Kestenbaum R, Berlyne G, Zimlichman S, Sarin HR, Nyska M, Danon A Acute phase protein, serum amyloid A, inhibits IL-1 and TNF-

- induced fever and hypothalamic PGE₂ in mice. *Scand J Immunol* 1991; **34**: 179-83
93. Zimlichman S, Danon A, Nathan I, Mozes G, Shainkin-Kestenbaum R. Serum amyloid A, an acute phase protein, inhibits platelet activation. *J Lab Clin Med* 1990; **116**: 180-6
 94. Preciado Patt L, Levortowsky D, Prass M, Herschkoviz R, Lider O, Fridkin M. Inhibition of cell adhesion to glycoproteins of the extracellular matrix by peptides corresponding to serum amyloid A. Toward understanding the physiological role of an enigmatic protein. *Eur J Biochem* 1994; **223**: 3542
 95. Preciado Patt L, Herschkoviz R, Fridkin M, Lider O. Serum Amyloid A binds specific extracellular matrix proteins and induces adhesion of resting CD4 T cells. *J Immunol* 1996; **156**: 11189-95
 96. Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyol AR, Michiel DF, Bausserman LL et al. Serum amyloid A is chemoattractant induction of migration, adhesion and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med* 1994; **180**: 203-9
 97. Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Lango DL, Anver M, Hale S et al. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol* 1995; **155**: 1184-90
 98. Badolato R, Jonhston JA, Wang JM, McVicar D, Xu LL, Oppenheim JJ et al. Serum amyloid A induces calcium mobilisation and chemotaxis of human monocytes by activating a pertussis toxin-sensitive signaling pathway. *J Immunol* 1995; **155**: 4004-104
 99. Gutt M, Urieli-Shaval S, Preciado Patt L, Fridkin M, Calco S, Azar Y et al. Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *J Lab Clin Med* 1998; **132**: 414-20

- 100.** Migita K, Kawabe Y, Tominaga M, Origuchi T, Aoyagi T, Eguchi K. Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest* 1998; **78**: 535-9
- 101.** Sukenik S, Henkin J, Zimlichman S, Skibin A, Neumax L, Pros M et al. Serum and synovial fluid levels of serum amyloid A protein and C reactive protein in inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 1998; **15**: 942-5
- 102.** Kuman Y, Loose LD, Birbara CA, Sipe JD. Rheumatoid arthritis exhibits reduced acute phase and enhanced constitutive serum amyloid A protein in synovial fluid relative to serum A comparison with C-reactive protein. *J Rheumatol* 1997; **24**: 14-9
- 103.** Shimetani N, Ichikawa K, Shibaya M, Mashiko T, Matsuyama N, Kanah Y et al. Quantitative levels of serum amyloid A protein and other proteins cerebrospinal fluid and serum of patients with meningitis. *Rinsho Byori* 1998; **44**: 930-5
- 104.** Panka A, Ajala K, Teppo Aseptik menenjitli, Weber TH. The differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis using cerebrospinal fluid laboratory tests. *Infection* 1993; **11**: 129-31
- 105.** Whicher JJ, Chambers RE, Higginson J, Noshef L, Higgins PG, Acute phase response of serum amyloid A protein and C reactive protein to the common cold on influenza. *J Clin Pathol* 1985; **38**: 312-6
- 106.** Miwata H, Yamada T, Okada M, Kudo J, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Child* 1993; **68**: 210-4
- 107.** DeBeer FC, Fayon EA, Hughes GRV, Mallya RK, Lanham JG. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its

relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1981; 231

- 108.** Lance NJ, Curran JJ . Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991; **18**: 100-3
- 109.** Sipe DJ. Acute phase proteins in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; **25**: 75-86
- 110.** Chambers RE, Mac Farlane DG, Whisher JJ, Dieppe PA. Serum amyloid A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983; **42**: 665-7
- 111.** DeBeer FC, Nel AE, Gie RP, Donald PR, Strachan AT. Serum amyloid A protein and C reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis. *Thorax* 1984; **39**: 196-200
- 112.** Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979; **22**: 36-42
- 113.** Benson MD, Eyanson S, Fineberg NS. Serum amyloid A in carcinoma of the lung. *Cancer* 1986; **57**: 1783-7
- 114.** Kareti J, Winikoff Y, Zimlichman S, Shainkin-Kestenbaum R. Importance of serum amyloid A (SAA) level in monitoring disease activity and response to therapy in patients with prostat cancer. *Ural Res* 1984; **12**: 239-41
- 115.** Nel AE, Strachan AF, Welke HE, DeBeer FC. Acute phase response in bronchiectasis and bronchus carcinoma. *Respiration* 1984; **45**: 406-10

- 116.** Rosenthal CJ, Sullivan LM. Serum amyloid A to monitor cancer dissemination. *Ann Intern Med* 1979; **91**: 383-90
- 117.** Biron H, Friedmann N, Neumann L, Pras M, Shinkin-Kestenbaum R. Serum amyloid A (SAA) variations in patients with cancer: correlation with disease activity, stage, primary site and prognosis. *J Clin Pathol* 1986; **39**: 794-7
- 118.** Weinstein PS, Skinner M, Sipe JD, Lockich JJ, Zahmcheck N, Cohe3n AS. Acute phase protein or tumor markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of etastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scand J Immunol* 1984; **19**: 193-8
- 119.** Maury CPJ, Teppo AM, Eklund B, Ahonen J. Serum amyloid A protein a sensitive indicator of renal allograft rejection in humans. *Tranplantation* 1983; **36 (5)**: 501-4
- 120.** Casl MT, Bulatovic G, Orlic P, Sabljari-Matovinovic M. The diagnostic capacity of serum amyloid A protein for early recognition of kidney allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**: 1901-4
- 121.** Marhaug G, Harklau L, Olsen B, Husby G, Husebekk A, Wang H. Serum amyloid A protein in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1986; **220**: 303-6
- 122.** Blum A, Kaplan G, Vardinon N, Yust I, Burke M, Laniadu S et al. Serum amyloid type A may be a predictor of restonosis. *Clin Cardiol* 1998; **21**: 655-8

- 123.** Danesh J, Muir J, Wang YK, Ward M, Gallimone JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute phase proteins. A population based study. *Eur Heart J* 1999; **20**: 954-9
- 124.** Meeck RL, Urieli-Shaval S, Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 3186-90
- 125.** Laurenti F, Stacchini Pneumoniae, Capolupo I, Fioravanti S, Molinaro MG, Pascone R et al. Studio della siero-proteina amiloide A nell'etu neonatale. *Rivista Italiana Disease Pediatria* 1996; **22/5-2**: 1201
- 126.** Brunn CF, Sanchez JC, Hockstrasse DF, Marhaug G, Husby G. A two dimensional electrophoretic study of serum amyloid A and c-reactive protein in infants and children. *Electrophoresis* 1998; **19**: 776-81
- 127.** C. Pizzini, M. Muscop, M. Plebani, V. Fanos. C-reactive protein and serum amyloid A protein in neonatal infections. *Scand J Infect Dis* 2000; **32**: 229-35
- 128.** Muscop M, Fanos V, Selmin R, Pizzini C, Ruzzante N, Dall'Aynola A et al. Serum amyloid A (SAA) protein compared with C-reactive protein for the evaluation of the acute phase response in preterm newborns: preliminary results. *Clin Chem Lab Med* 1999; **37**: 395
- 129.** W. Hijmans & Jean d. S ipe, Levels of the serum amyloid A protein (SAA) in normal persons of different age groups . *Clin. exp. Immunol.* 1979; **35**: 97-100

- 130.** SYokoyama, KTakifuji, THotta, K Matsuda, et all, C-Reactive protein is an independent surgical indication marker for appendicitis: a retrospective study. *World Journal of Emergency Surgery* 2009, **4**: 36
- 131.** G.Stefanutti, V. Ghirardo, ,P. Gamba, Inflammatory markers for acute appendicitis in children: are they helpful?. *J. of Ped. Surgery* May 2007; **42**: 773-776
- 132.** Rordam P, Mortensen P, Hindberg I, Christiansen J. Acute appendicitis and plazma concentration of serotonin. *Acta Chir Scand* 1987; **153**: 437-

39