

Spot İdrarda Bakılan 5-Hidroksi İndol Asetik Asitin Akut Apendisit Tanılamasında Değeri

The Value of Acute Appendicitis Viewed 5-Hydroxy Indole Acetic Acid in Spot Urine

İnanç Cici, Ayşenur Cerrah Celayir, Vedat Akçaer

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, akut apandisit şüphesi nedeniyle acile başvuran hastalarda, idrarda bakılan 5-Hidroksi İndol Asetik Asit seviyesinin tanı koymada anlamlılığını değerlendirmektedir.

Yöntem: 2011 Ocak- 2011 Aralık ayları arasında kliniğimize karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda idrarda 5-Hidroksi İndol Asetik Asit ileriye dönük olarak çalışma yapılmıştır.

Sonuç: Bir yıllık sürede kliniğimize karın ağrısı nedeniyle başvuran ve interne edilen, ortalama yaşları 10.4 yıl \pm 3.4 olan toplam 49 hastanın klinik değerlendirme sonrası, 32 hastada apandisit, 17 hastada apandisit harici karın ağrısı tespit edilmiştir. Apendektomi yapılan 2 hastada apendiks normal olarak değerlendirilmiştir. Tüm başvuran hastalardan ilk başvuruda idrar örnekleri alınmıştır. Her 2 grup karşılaştırıldığında spot idrar 5-Hidroksi İndol Asetik Asit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Spot idrar 5-Hidroksi İndol Asetik Asit düzeylerinde özgüllük, duyarlılık, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri sırasıyla %63, %66, %54 ve %73 olarak bulunmuştur.

Karar: Spot idrar 5-Hidroksi İndol Asetik Asit değeri çocuklarda akut apandisit tanısında tek tip parametre olarak kullanıldığında sınırlı tanısal değeri olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: akut apandisit, akut karın, 5 indol asetik asit, somatostatin, çocuk

ABSTRACT

Background/Aim: This study is to investigate the significance of spot urine 5-hydroxy indol acetic acid levels in patients admitted with the suspicion of acute apendicitis.

Material/Method: Between January 2011 and June 2011, patients with the complaints of abdominal pain were evaluated according to levels of 5-hydroxy indol acetic acid in urine at admission. This study was designed as prospectively.

Results: Forty-nine patients with the mean age of 10.4 years \pm 3.4 who were admitted and interned to our department during the one year period with the complaints of abdominal pain. After the clinical evaluation appendicitis was detected in 32 patients and abdominal pain was found to be due to causes other than appendicitis in 17 patients. Two of the patients were negative appendectomy. Spot urine samples were collected in all patients during admission and 5-hydroxy indol acetic acid levels were studied. The differences between the patients with acute appendicitis and other groups were not statistically significant ($p>0.05$). Sensitivity, specificity, positive predictive value and diagnostic specificity of 5-hydroxy indol acetic acid level in spot urine were 63%, 66%, 54%, 73%, respectively.

Conclusion: Spot urine 5-hydroxy indol acetic acid levels in diagnosis of acute appendicitis seems to have limited diagnostic power as a single parameter in children.

Keywords: acut apendicitis, acut abdomen, 5-hydroxy indole acetic acid, somatositatin, child

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Ayşenur Cerrah Celayir
Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
E-mail: celayiraysenur@gmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 09.02.2013
Makalenin Kabul Tarihi: 05.03.2014

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut apandisit, 60 yaş altı kimselerde %25 oranıyla akut batında en sık cerrahi neden iken, çocuklarda bu oran %32'ye kadar çıkmaktadır (1). Apendiks lümeni tıkanıldığında distalde basınç yükselerek apendiks kan dolaşımı bozulmaktadır, mukozal ülserasyon oluşmaktadır, bakteriyel invazyon ve sonuçta perforasyon gelişmektedir. Apendiks yerleşimi çekal, subçekal, retroileal ve retroçekal olabilir. Bu yerleşim farklılıkları, ağrının ve klinik bulguların farklılığına bu da klinik tanıda zorluklara neden olur (2). Apandisit klasik bulgularının olmadığı atipik hastalarda tanıdaki karışıklıklar tedavinin gecikmesine yol açmaktadır. Akut apandisitte erken tanı ve cerrahi tedaviyle mortalite oranı %1'in altında iken, perforasyonda %30'a yükselmektedir (3,4,5). Serotonin gastrointestinal sistem (GİS) mukozasında enterokromaffin (EC) hücrelerde, beyinde serotonerjik nöronlar, pineal bez ve trombositlerde depo edilmektedir (6). GİS mukozasındaki EC hücrelerinde, intraluminal basınç yükselmesi durumunda serotonin salınımı artmaktadır (7,8). İdrarla 24 saatte çıkarılan 5-Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HİAA) miktarı, serotonin sentez ve yıkımının bir ölçüsüdür (9). Apendiks vermiformis, EC hücrelerinden zengin bir dokudur. Bu yüzden apendiks dokusunun enflamasyonu durumunda EC hücrelerinde basınç yükselmesine bağlı kan serotonin düzeylerinin ve dolayısıyla spot idrardaki 5-HİAA düzeyinin artacağı düşünülmektedir.

Her ne kadar serotonin ve 5-HİAA analizi, esas olarak karsinoid tumor tanı ve takibinde yapılmasına rağmen (9); akut karın şüpheli çocuklarda spot idrarda bakılan 5-HİAA düzeyinin, akut apandisit tanısı konulmasında bir etkinliği olup olmadığını saptamak amacıyla bu çalışma ileriye dönük olarak yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Ocak 2012 – Haziran 2012 tarihleri arasında karın ağrısı nedeniyle kliniğimize başvuran ve akut apandisit düşünülen, ailelerinden onam alınarak çalışmaya kabul edilen 18 yaş altı 49 hastada ile ileriye dönük bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/07/2011 tarihli 131 karar numarası ile izin alınmıştır.

Kliniğimize karın ağrısıyla başvuran hastalarda yapılan değerlendirme sonrası ön tanısı akut apandisit olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Apandisit tanısını anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyoloji (US, ADBG) bulgularına göre konuldu ve hastalara yatış yapıldı. Hastaların anamnezi, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, radyolojik tetkik sonuçları, operasyon öncesi alınan spot idrardaki 5 HİAA seviyeleri, tedavi şekilleri kayıt edilerek Microsoft Excel programı ile tablo haline getirildi. Hastalar ameliyat bulguları ve patoloji sonuçlarına göre "akut apandisit pozitif" ve "akut apandisit negatif" olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların tamamından kliniğe yatış yapıldığında 5-HİAA ölçümü için idrar örneği alındı. Ölçüm spot idrarda Jolly 100 Spectrophotometer cihazında Kolon Kromatografi yöntemi ile çalışıldı. İdrar kaplarının dışı, ışık geçirmemesi için siyah renge boyandı.

Çalışmaya; araştırmaya katılmayı reddedenler, son 72 saatten itibaren muz, avokado, çikolata, balık, yumurta, domates, şeftali, elma, mandalina, fındık, fıstık, ceviz gibi serotoninden zengin besin alanlar, asetaminofen, salisilat, fenasetin, öksürük şurubu, naproksen, imipramin, metanamin, MAO inhibitörleri, DOPA, reserpin, fenotiazin gibi ilaçlar alanlar ve patoloji sonucuna göre karsinoid sendromu olanlar dâhil edilmedi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS ver 15.0 for Windows (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük hesaplamalarında tanı tarama testlerinden yararlanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Karın ağrısı nedeniyle interne edilen ve akut karın düşünülerek çalışmaya dahil edilen 49 hastanın ortalama yaşı 10,4 (± 3.5) yıl olup akut apandisit tanısı ile opere edilen 32 hastanın ortalama yaşı 9,6 yıl; akut apandisit düşünülmeyip opere edilmeyen 17 hastanın ortalama

yaşı 11,2 yıl olarak bulundu. 17 hasta (%35) akut apandisit ön tanısıyla kliniğimizde bir gün süreyle takip edildikten sonra klinik bulguların gerilemesi nedeniyle akut apandisit tanısından uzaklaşarak ayaktan takibe alındı. Appendektomi yapılan 32 hastadan ikisinde histopatolojik olarak akut apandisit saptanmadı (%5). Başvuru anında hastaların karın ağrısının başlama günleri bir ile dört gün arasında devam ettiği ve ortalama 2.06 ± 0.58 gün olduğu saptandı. Hastaların karın ağrısı şikayeti başlangıcından sonra hastaneye başvuru günleri analiz edildiğinde; 5 hastanın birinci gün (%10,2), 38 hastanın ikinci gün (%77,6), 4 hastanın üçüncü gün (% 8,2) ve 2 hastanın dördüncü gün (% 4,1) hastaneye başvurduğu saptandı. Hastalar en sıklıkla ağrının ikinci günü (38 hasta %77.6) hastaneye başvurmuştu.

Akut karın ön tanısıyla takip ve opere edilen 49 hastanın 35'inde (%71.4) kan lökosit düzeyi 10.000 mg/dl'nin üzerinde idi. Akut apandisit ön tanısıyla takip ve opere edilen hastaların laboratuvar testlerinde lökositozun (>10.000 mg/dl) duyarlılığının %73, seçiciliğinin %31, pozitif öngörü değerinin %62 ve negatif öngörü değerinin %42 olduğu görüldü. Çalışmamızda; çalışmaya dahil edilen ve akut apandisit ön tanısıyla interne edilen 49 hastada, kliniğe yatışının birinci saatinde alınan spot idrarda 5-HİAA düzeyine bakıldı. 49 hastadan ameliyatta akut apandisit tesbit edilen 35 hastada 5-HİAA değerinin ortalama 5.0 mg/L (± 2.6 mg/L) olduğu; akut apandisit olmayan grupta ise ortalama 4.4 mg/L (± 2.4 mg/L) olduğu saptandı. Opere edilen fakat akut apandisit saptanmayan 2 hastanın spot idrar 5-HİAA değeri 2.1 mg/L ve 2.2 mg/L olarak saptandı. Spot idrarda bakılan 5-HİAA düzeyinin her iki grup için bulunan değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p > 0.05$). Hastalarımızın nötrofil değerleri incelendiğinde akut apandisit grubunda ortalama nötrofil oranının %73 ve apandisit olmayan grupta ise ortalama nötrofil oranının %72.9 olduğu saptandı. Yaptığımız çalışmada kan nötrofil düzeyinin akut apandisit tanısındaki duyarlılığı %63, seçiciliği %66, pozitif öngörü değeri %54 ve negatif öngörü değeri %73 olduğu belirlendi. Çalışmamızda nötrofil cut-off değeri %77 olarak bulundu. Akut apandisit grubunda ortalama fibrinojen değeri 383 mg/dl ve apandisit olmayan grupta ise ortalama

fibrinojen değeri 390 mg/dl olarak saptandı. Çalışmamızda fibrinojenin akut apandisit tanısındaki duyarlılığı %73, seçiciliği %63, pozitif öngörü değeri %56 ve negatif öngörü değeri %79 olarak belirlendi. Çalışmamızda fibrojenin cut-off değeri 380 olarak belirlenmiştir. Ultrasonografide (US) apendiksin çapının 6 mm ve üzerinde ve nonkomprese olması ve beraberinde periapendiküler reaksiyonel sıvı tespit edilmesi akut apandisit açısından anlamlı kabul edildi. Ultrasonografi tetkikleri genellikle acil şartlarda istenildiğinden birçoğu dış merkezlerde yapıldı. Çalışmamızda ultrasonografinin duyarlılığı %84, seçiciliği %53, pozitif öngörü değeri %53, negatif öngörü değeri ise 94 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Çocuklarda karın ağrısına yol açan pek çok hastalık mevcuttur, ancak bunlardan birkaçı acil cerrahi olarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Cerrahi akut karın nedenlerinden en önemlilerinden birisi akut apandisit olup, erken tanı ve tedavi edilmediği takdirde ölümcül komplikasyonlara yol açabilmektedir. Çocuklarda akut apandisit 36 saat içerisinde perforasyona gidebilmesi nedeniyle, akut apandisit tanısını kolaylaştıran veya erkenden belirlenmesini sağlayan yöntemlerin arayışı daima olmaktadır. Çocuk ve yetişkin apandisitlerinin özelliklerine yönelik yapılan bir çalışmada çocuklarda perforasyon oranının %19, yetişkinlerde %13; çocuklarda negatif apendektomi oranının %10, yetişkinlerde %19; şikayet süresinin çocukta 2.4 gün, yetişkinlerde 2.5 gün olduğu belirtilmiştir (10). Çalışmamızda yer alan apandisit olgularında perforasyon oranı %4, negatif apendektomi oranı %4, ortalama şikayet süresi ise ortalama 2 gün olarak bulunmuştur.

Çocuk hastalarda ilk şikayetin ne olduğu, hangi sıra ile yeni şikayetlerin eklendiği, bu şikayetlerin ne zamandır var olduğunu tam olarak belirlemek çoğu zaman zordur. Bu zorluk yaşın azalmasına paralel olarak artar. Akut apandisitte klinik bulguların farklılığı, muayenede uygun olmayan reaksiyonlar ve hastaların kişisel cevaplarındaki farklılıklar dolayısıyla, inflamatuvar belirteçlerin klinik bulgulardan daha fazla önem arz ettiğini belirlenmiştir (19). Lökosit artışı apandisit erken tanısında belirleyici bulunurken, CRP değerinin apandisite bağlı

perforasyon veya apse sonrası belirgin olarak artığı gösterilmiştir (11). Bazı çalışmalarda ise akut apandisitte normal lökosit ve CRP değerlerinin olabileceği bildirilmiştir. Apandisit düşünülen hastalarda yapılan bir çalışmada en yüksek duyarlılık CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artışında bulunmuştur (12).

Kan beyaz küre yüksekliği, travmadan enfeksiyona birçok durumdan etkilenmekle beraber, akut apandisit tablolarında diğer parametreler ile beraber değerlendirilmesi tanı için bazı ipuçları verebilmektedir. Akut apandisit grubunda ortalama WBC değeri 15.042 mg/dl, apandisit olmayan grupta ise 11.054 mg/dl olarak bulunmuştur (13). Çalışmamızda akut apandisit ön tanısıyla takip ve opere edilen 49 hastamızın 35'inde (%71.4) lökosit düzeyi 10.000 Lökosit/mm³'nin üzerindeydi. Akut apandisit ön tanısıyla takip ve opere edilen hastaların laboratuvar testlerinde lökositozun (>10.000Lökosit/mm³) duyarlılığının %73, seçiciliğinin %31, pozitif öngörü değerinin %62 ve negatif öngörü değerinin %42 olduğu saptandı. Kurt ve arkadaşlarının yaptığı geniş olgu serili bir çalışmada, altı yaş altında 18.205 Lökosit/mm³, altı yaş üstünde 17.008 Lökosit/mm³ olan ortalama kan WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Bu durumun küçük çocuklarda perforasyon oranının %64 gibi yüksek olmasına ve dolayısıyla ortalama beyaz küre sayısının daha fazla olmasına bağlanmışlardır. Perfore apandisit olgularının kliniklerine başvuru zamanının geç olmasının ise hastaların yaklaşık ¾'üne değişik hekimlerce önceden antibiyoterapi başlanmış olması ile açıklanmışlardır (14). Akut batın patolojilerinde US (ultrasonografi) sıkça başvurulmuş radyolojik tetkiklerden biridir. Histopatolojik olarak apandisit olduğu gösterilen hastaların preoperatif US'lerini retrospektif olarak irdeledikleri bir çalışmada hiçbir bulgunun spesifitesinin %59'u geçmediğini rapor edilmiştir (15). Yaptığımız çalışmada ise hastalardan istenilen ultrasonografi tetkikleri genellikle acil şartlarda, hastanemiz dışındaki değişik merkezlerde yapılmış olduğundan zaman zaman güvenilirlik açısından tanıda şüphe oluşturmuştur. Çalışmamızda ultrasonografinin duyarlılığı %84, seçiciliği %53, pozitif öngörü değeri %53, negatif öngörü değeri ise 94 olarak bulundu. Çalışmayı yapanın cerrah veya radyolog olmasının sonuçları etkilememekle beraber;

radyologlar tarafından yapılan çalışmalarda, çalışma süresince apandisit öntanısı ile yapılan batın US'lerinde daha titiz davranılması, daha fazla vakit ayrılması, daha ehil radyologlardan fikir alınması sonucunda yukarıda bahsi geçen yüksek oranlar elde edilmiş olabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde çocuklarda görülen akut apandisit tanısı ve tedavi modaliteleri cerrahlar tarafından büyük bir titizlikle yönetilmektedir. Hastalığın, çocuk hastalar üzerindeki oluşumu ve hastalığın fizyolojik dinamikleri sürekli yeni verilerle araştırılmakta ve tanıya yönelik yeni yöntemler geliştirilmektedir. 5-HİAA değerinin kan plazmasında veya spot idrarda bakılarak akut akut apandisit tanılamaındaki değeri üzerine erişkinlerde birkaç çalışma yapılmıştır. Akut apandisitte idrarda bakılan 5-HİAA değeri ortalama 32±2.6 mg/L olarak ölçülmüş ve diğer biyokimyasal parametrelere göre daha anlamlı yüksek olduğunu tesbit edilmiştir (p<0.001). Çalışmada "Cutt-Off değeri" 10 mg/L alındığında; 5-HİAA'ın duyarlılığının %84, özgüllüğünün %88, pozitif belirleyici değerinin %90 ve negatif belirleyici değerinin %81 olduğunu belirlenmiştir (16). 40 adet pigmentli erkek tavşan üzerinde yapılan başka bir çalışmada erken dönemde akut apandisit şüpheli vakaların tanısında, spot idrarda bakılan 5-HİAA düzeyinin pratik bir tanı yöntemi olduğunu bildirilmiştir (12).

Akut apandisitte 5-HİAA artışının anlamlı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Histopatolojik olarak akut apandisit tanısı doğrulanan 26 hastanın 15'inde idrar 5-HİAA düzeyinin yüksek bulunduğu bir çalışmada, testin duyarlılığı %58, özgüllüğü %48 olarak bulunmuştur (17). Karın ağrısı nedeniyle başvuran ve akut apandisit olduğu düşünülen 43 hastalık bir seride idrar 5-HİAA düzeyinin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü, negatif öngörü ve doğruluk değerleri ölçülmüş ve spot idrarda 5-HİAA düzeyi ölçümünün akut apandisit tanısı konulmasında yardımcı bir yöntem olmadığı kararına varılmıştır (18). Bizim çalışmamızın sonucunda da bu iki çalışmaya paralel sonuçlar elde edilmiştir. Her iki çalışmada apandisit tanısı için anlamlı bir parametre olarak değerlendirildiği bildirilse de apandisit olmayan gruptaki idrar 5-HİAA değerinin yüksekliği hastalardaki akut gastroenterit varlığına bağlanılmıştır.

Çalışmamızda; akut apandisit ön tanısıyla interne edilen 49 hastadan kliniğe yatışın birinci saatinde alınan spot idrarda 5-HİAA düzeyi ölçümlerinin, akut apandisit olan 35 hastada ortalama değerin 5.0 mg/L (± 2.6 mg/L) bulunduğu; akut apandisit olmayan grupta ise ortalama 4.4mg/L (± 2.4 mg/L) olduğu saptandı. Spot idrarda bakılan 5-HİAA düzeyinin akut apandisit saptanan ve ameliyat edilmeden izlenen akut karın şüpheli olgularımız için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Yaptığımız çalışma sonucunda idrarda ölçülen 5-HİAA düzeyi parametresinin çocuklarda akut apandisit tanısı konulmasında anlamlı bulunmadığı tesbit edilmiştir. Bunun nedeninin, çocukların beslenme alışkanlıklarının erişkinlere göre daha farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çocuk hastaların, günlük beslenmelerinde, vanilyalı ve çikolatalı besinlerin daha fazla tüketiliyor olması çocuklarda serotonin metabolizması doğrudan etkilemektedir, dolayısıyla spot idrarda bakılan 5-HİAA düzeylerinin akut apandisit olan ve olmayan hasta gruplarında benzer düzeylerde olmasına neden olmuştur. Çalışmamızda olgu sayısı az olmasına rağmen akut apandisit şüpheli olgularda biyokimyasal ve radyolojik çalışmaların tanı doğrulamada büyük katkısı olduğu; ancak akut apandisit kesin tanısı yapılabilmesi için spot idrarda 5-HİAA düzeyi ölçümünün yeterli olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak idrarda bakılan 5-HİAA'nın akut apandisit tanısı konulmasında hastanın öyküsü, klinik bulguları, muayene bulguları, laboratuvar değerleri ve radyolojik değerlendirmelerin yapılması yanı sıra cerrahın bu konudaki bilgi ve deneyimi daima önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Karnath B, Mileski W. Acute abdominal pain. *Hospital Physician* 2002; 45-50.
2. Old JL, Dusing RW, Yap M, Dirks J. Imaging for suspected appendicitis. *American Family Physician* 2005; 71: 71-8.
3. Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the millennium. *Radiology* 2000; 215: 337- 48.
4. Nussbaum MS. Disease of the appendix: In: Bell RH, Rikkers LF, Michael W, Mulholland ME (Eds). *Digestive Tract Surgery A Text And Atlas*. 1st edition, New York: Lippincott Williams Wilkins 1996; 1315-37.
5. Zülfikarağlu B, Özalp N, Keşkek M, Bilgiç İ, Koç M. 80 Yaş Ve Üzerindeki Hastalarda Acil Abdominal Cerrahi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2005; 8: 115-9.
6. Matthews JB, Hodin RA. Acute abdomen and appendix. Greenfield LJ, Mulholland MW, Oltham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD. *Surgery. Scientific Principles And Practice*. 4th edition, New York: Lippincott Williams Wilkins 2001; 1224-35.
7. Gershon MD. Serotonin: Its Role End Receptors In Enteric Neurotransmission. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294: 221-30.
8. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 747: 33-48.
9. Demeure MJ. Physiology of the APUD System. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 362-7.
10. Lee SL, Ho HS. Acute appendicitis: is there a difference between children and adults? *Am Surg*. 2006 May;72(5):409-13.
11. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Britis J. Surgery* 1999; 86: 501-4.
12. Apak, S., A. Kazez, S.K. Ozel, B. Ustundag, N. Akpolat ve A. Kizirgil, "Spot Urine 5-HIAA Levels in Early Diagnosis of Acute Appendicitis," *J. Pediatr. Surg*, 40(9), 1436-1439 (2005).
13. Z. Türkyılmaz, K.Sönmez, R. Karabulut, S.Elbeğ, S. Moralioğlu, A.Demirtola, B. Demiroğulları, İ.O.Özen, AC. Başaklar & N. Kale: Sequential cytokine levels in the diagnosis of appendicitis *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66: 723-32.

14. Kurt G, Celayir AC ve Şahin C. Klinik, Laboratuvar ve görüntüleme bulgularının çocuklarda akut apandisit tanısında güvenilirliği: Alternatif bir pediatrik apandisit skorlaması, Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 2011; 42(3): 137-42.

15. Borushok KF, Jeffrey RB Jr, Laing FC. Sonografic diagnosis of perforation in patients with acute appendicitis. AJR Am J Roentgenol. 1990;154(2):275-8.

16. Bolandparvaz S, Vasie M, Owji AA at al. Urinary 5-hydroxy indole acetic acid as a test for early diagnosis of acute appendicitis. Clinical Biochemistry 2004; 37: 985-9.

17. Oruc MT, Kulah B, Ozozan O ve ark. The value 5-hydroxy indole acetic acid measurement in spot urine in diagnosis of acute appendicitis. East Afr Med J 2004; 81: 40-1.

18. Mihmanlı M, Uysalol M, Coşkun H. Spot idrarda 5-hidroksi indol asetik asit düzeyinin akut apandisit tanısındaki değeri. Travma Derg 2004; 10: 173-6.

19. Anderson RE, Hungander AP, Ghazi SH et al. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. World J Surg 1999;23: 133-40