



## ARAŞTIRMA YAZISI

# KARIN AĞRISI İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA AKUT CERRAHİ BATIN BELİRLENMESİNDE İNTERLÖKİN 6 VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA'NIN ROLÜ

Özge Ecmel Onur, Erol Erden Ünlüer, Arzu Denizbaşı, Özlem Güneysel

*Marmara Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamız, interlökin-6(IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF)'nın acil cerrahi endikasyonu koyacak bir belirteç olup olmayacağını saptamak amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Akut karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya alındı. İzinleri doğrultusunda rutin tetkik ve tedavileri yapılırken ,serum IL-6 ve TNF alfa düzeyi çalışılması amacı ile kan ayrıldı. Kontrol grubu olarak belirlenen sağlıklı yetişkinlerden de serumlar ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 80 hasta alındı. Erkeklerde ortalama yaş  $43\pm 8$ , kadınlar için  $51\pm 7$  idi. 80 hastanın 41'inde karın ağrısının sebebi, acil cerrahi gerektirmeyen bir sorundu. Acil cerrahi gerektirmeyen hastaların en sık altta yatan problemi idrar yolu enfeksiyonuydu. Çalışmamızdaki 39 hastaya acil cerrahi operasyon gerekti. Bu hastalarda en sık bulunan patolojinin kolesistolitiazis olduğu saptandı. Akut karın ağrısı şikayeti olan hastalarda serum TNF-alfa seviyeleri, kontrol grubundakilerin TNF-alfa seviyelerinden yüksek bulunmuştur. Cerrahi girişim gerektirmeyen karın ağrısı şikayeti bulunan hastalarla, cerrahi girişim gerektiren hastaların TNF-alfa değerleri arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir ( $p>0.05$ ). Bu hastaların serum IL-6 değerleri, kontrol grubundaki kişilerin IL-6 değerlerinden belirgin olarak yüksek bulunmuştur( $p<0.001$ ). Cerrahi gerektiren vakalarla, cerrahi gerektirmeyen hastaların değerleri kıyaslandığında, cerrahi gerektiren hastalarda IL-6 seviyeleri belirgin olarak yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** IL- 6 sitokin seviyesi acil cerrahi gerektiren karın ağrısını belirlemede etkili olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Karın ağrısı, İnterlökin 6 (IL-6), TNF alfa, Acil servis

### İletişim Bilgileri:

Dr. Özge Ecmel Onur

Marmara Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: ozberkozge@gmail.com

Marmara Medical Journal 2009;22(2);097-103



## THE ROLE OF INFLAMMATORY CYTOKINES INTERLEUKIN 6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA FOR DETECTION OF ACUTE SURGICAL ABDOMEN IN EMERGENCY ROOM

### ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study is to determine whether interleukin 6 (IL- 6) and tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) may be markers for acute surgical abdomen.

**Patients and Methods:** Patients over 18 years old were enrolled in the study. After a description of the study was given to the patients and their families, written informed consent was obtained. During routine laboratory experiments and treatment, blood was collected for studying IL-6 and TNF alpha levels. In the control group, healthy adults' sera were studied.

**Results:** A total of 80 patients were enrolled in the study. The mean age of the males was 43±8 years and the mean age of the females was 51±7 years. 41 patients were enrolled in the non-surgical group and the most common complaint was urinary tract infection. 39 patients had surgery. In this group, the most common pathology was cholelithiasis. The TNF alpha levels were higher in the abdominal pain patients when compared with the TNF alpha levels of the healthy control group, but there was no statistically significant difference between surgical and non-surgical abdominal pain groups ( $p>0.05$ ). The IL-6 levels were also higher in the abdominal pain patients when compared with the levels of the control group, and there was a statistically significant difference between abdominal pain groups. IL-6 levels were higher in the surgical abdomen group.

**Conclusion:** IL-6 may be a marker for surgical abdomen.

**Keywords:** Abdominal pain, Interleukin 6 (IL-6), Tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha), Emergency service

### GİRİŞ

Acil servise başvuran hastaların en sık şikayetlerinden biri karın ağrısıdır<sup>1</sup>. Amerika'da bu şikayet nedeniyle başvuru insidansı, yıllık yaklaşık 63/1000 acil servis başvurusu şeklindedir<sup>2,3</sup>. Karın ağrısı ile başvuran hastaların bazılarında çok ciddi patolojiler olabileceği gibi (örn: abdominal aort anevrizması rüptürü), birçok hastada da dispepsi gibi daha önemsiz problemler olabilir. Genel olarak bakıldığında karın ağrısı şikayeti olan hastaların yaklaşık %20-%25'i<sup>4</sup> akut hastaneye yatış gerektiren ciddi bir durum ile karşı karşıyadır.

Akut karın ağrısı, tanım olarak bir haftadan daha az süregelen ağrı olarak ifade edilmektedir. Çabuk tanı konulması gereklidir; çünkü çoğu hastada akut karın, batın içi aciller nedeniyle oluşur. Ayırıcı tanı da önemlidir, her zaman akut batın sendromu şüphesi acil cerrahi yaklaşım gerektirmez. Tüm akut karın ağrılı hastalar ele alınırsa

hastaların %40'ında bilinen karın ağrısı formlarına uymayan, açık ve anlaşılır sonuçlara varılamayan, çoğu kez izlem altında tutulurken ağrıları kendiliğinden geçen karın ağrısı bulunur<sup>4</sup>. Bu tür nedeni bilinmeyen, tedavisiz veya basit analjeziklerle geçen karın ağrılarına 'özelliği olmayan karın ağrısı' adı verilir<sup>5</sup>.

Karın ağrısının sebebinin bulunması ve tedavisi çeşitli sebeplerden dolayı bir kaostur: İlk olarak kesin tanı genelde net olmaz. Bir teşhisi kesinleştirememeye ileri testler yapılmasını doğurur. Bu arada hayatı tehdit edici nedenlerin tedavisi gecikir. İkincisi, başvuru semptomlarının geniş ayırıcı tanısı çoğu testleri tekrarlamayı ve devam eden ağrı ile başvuranlarda ayırıcı tanının çerçevesini genişletme gereğini doğurur. Karın ağrısının kaynağının bulunmasındaki zorluk çok sayıda negatif test yapılması, gereksiz cerrahi girişimler ve artan masraf ile sonuçlanır. Üçüncüsü, ilk başvuruda net bulgu vermeyen



cerrahi nedenler hastanın eve gönderilmesine sebep olur. Bu da hasta için hayati tehlike oluşturur.

Bu nedenler ile karın ağrısı olan hasta için hastaneye yatış kriterleri ve çeşitli belirteçler araştırılmaktadır. Ama henüz net bir belirteç bulunamamıştır.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa) ve İnterlökin 6 (IL-6) birer sitokindir. Bunların ortak özellikleri, inflamatuvar cevabın indüksiyonunda olan temel görevleridir. Ek sitokin yollarının indüksiyon ve salgılanmalarını sağlarlar. Bunlar ateş, C reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A proteini içeren karaciğerden üretilen plazma proteinlerinin üretimi, mononükleer fagositler ve endotelin genel aktivasyonunu doğurur. Endotelin aktivasyonu inflamatuvar cevabın kritik ürünlerini tetikler, kanda dolaşan lökositlerin lokalize birikimini sağlar<sup>6</sup>.

Bu çalışmanın amacı, acil cerrahiye alınan hastalarda, akut faz reaktanlarından olan IL-6 ve TNF alfa'nın seviyesine bakmak; bu değerleri, cerrahi girişim gerektirmeyen grup hastalarının değerleri ve sağlıklı kontrol grubundaki kişilerin değerleri ile kıyaslamaktır. Bu şekilde acil cerrahi gerektiren batın hastalarında bir belirteç bulmaya çalışmak ana hedefimizdir.

## GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Etik Kurul'undan onay alınmıştır. Mart 2001 ile Haziran 2001 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi, Acil Servisine ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Cerrahi bölümüne karın ağrısı şikayeti ile başvuran 18 yaş üstü toplam 96 hasta çalışmaya alınmıştır. Acil servise başvuran, karın ağrısı şikayeti olan her hastanın hikayesi alınıp fizik muayenesi yapılmış ve rutin istenecek kan tetkiklerine ek olarak aydınlatılmış onam alındıktan sonra 2 cc EDTA'lı tüpe kan alınmıştır.

Alınan kan hemen buza yerleştirilmiş ve 60 dakika içinde 5 dakika sentrifüj edilmiştir. Serumlar, ependorflara alınmış, -80 derecede polipropilen tüplerde saklanmıştır. Bu süre

inde başvuran toplam 80 hasta ve 16 kontrol grubu hastasının serumlarında IL-6 ve TNF alfa seviyeleri çalışılmıştır. Kontrol grubu olarak sağlıklı yetişkinler seçilmiştir.

Başvuran hastalardan karın ağrısına sebep olacak durumlar hariç bilinen bir enfeksiyon odağı olanlar ve bu mediatörlerin seviyelerini yükseltecek başka ek hastalıkları (örn: otoimmün hastalık, romatoid artrit (RA), psöriasis, lenfoma, miyeloma, renal hücreli karsinoma, v.b.) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Acil operasyona alınan hastaların post-operatif tanıları tespit edilmiş, bu hastalardan acil cerrahi gerektiren patolojileri olanlarla olmayanların IL-6 ve TNF alfa seviyeleri karşılaştırılmıştır.

Enzim incelemeleri; 'sandviç enzim immünoassay (ELİSA)' metoduna dayanmıştır. Örnek ve standartlar mikrotitreli plaklarda enkübe edilmiştir. Bu plaklar önce içlerinde alkalen fosfataza bağlı ikinci anti-monoklonal antikor olan monoklonal anti-antikor ile kaplanmıştır. İnkubasyon ve yıkama sonrasında bağlanmış enzimatik aktivite kromotojenik madde eklenerek standart renklerle ve rengin şiddeti yolu ile ölçümü yapılmıştır. Aynı teknik kontrol grubuna da uygulanmıştır.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmanın verileri SPSS for Windows (v. 11.5) bilgisayar programı kullanılarak değerlendirildi. Bütün değerler ortalama +/- standart sapma (SD) olarak gösterildi. Datalar Student's t-testi kullanılarak analiz edildi. P değerleri <0.05 olanlar anlamlı kabul edildi. Sonuçlar %95 güvenlik aralığında verildi.

## BULGULAR

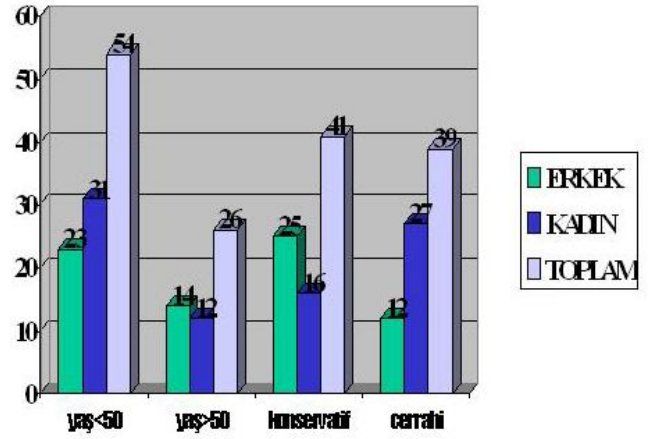
Çalışmaya 37 erkek ve 43 kadın hasta alındı. Erkeklerde ortalama yaş 43±8 yıl, kadınlar için 51±7 yıl idi. 80 hastanın 41'inde karın ağrısının sebebi acil cerrahi gerektirmeyen bir sorun idi. Bu 80 hastanın cinsiyet, yaş ve altta yatan cerrahi sebepleri Şekil-1'de gösterilmiştir. Acil cerrahi gerektirmeyen hastaların karın ağrılarının etiyojileri de Şekil-2'de gösterilmiştir. Acil cerrahi gerektirmeyen hastaların en sık altta yatan



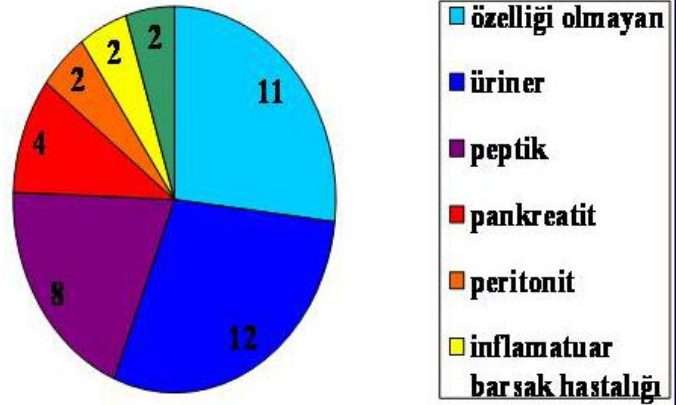
problemi idrar yolu enfeksiyonu, ikinci büyük grubun ise özelliği olmayan karın ağrısı idi. Peptik ülser ağrısı, pankreatit, peritonit ve inflamatuvar barsak hastalığı diğer acil cerrahi gerektirmeyen sebepler arasında idi. Şekil-3'te gösterildiği gibi, çalışmamızdaki 39 hastaya acil cerrahi operasyon gerekmiştir. Bu hastaların 9'unda kolesistolitiazis, 5 hastada ileus saptanmıştır. Divertikülit, strangüle herni ve mezenter iskemisi operasyonların diğer sebepleri idi.

Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların serum TNF alfa seviyeleri Şekil-4'te gösterilmiştir. Akut karın ağrısı şikayeti olan hastalarda serum TNF alfa seviyeleri kontrol grubundan (35.3 picomol; 30.3-41 picomol) belirgin olarak yüksek bulunmuştur (53.2 picomol; 35-71 picomol) ( $p<0.05$ ), ama cerrahi gerektirmeyen karın ağrısı şikayeti bulunan hastalarla (47.2 picomol; 38-56 picomol) cerrahi gerektiren hastalar arasında (47 picomol; 37-57 picomol) ( $p>0.05$ ) anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Akut karın ağrısı şikayeti olan bu hastalarda serum lökosit, C reaktif protein (CRP), elektrolit, amilaz ve diğer biyokimyasal parametrelerde bakılmış bunlarda da kontrol grubundan anlamlı bir fark gösterilememiştir.

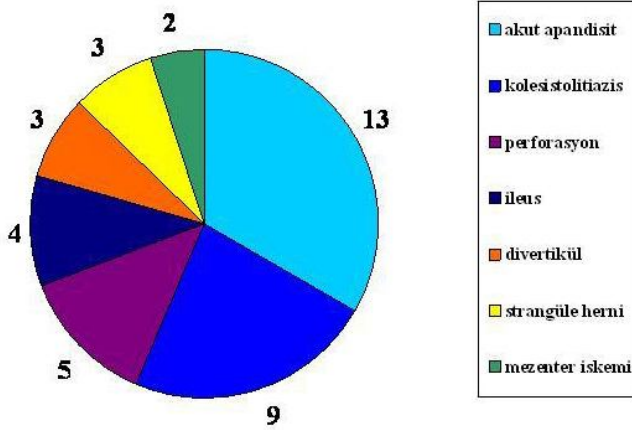
Karın ağrısı şikayeti olan hastalarla kontrol grubundakilerin serum IL-6 seviyeleri Şekil-5'te gösterilmiştir. Karın ağrısı şikayeti olan hastaların serum IL-6 seviyeleri (154 picomol; 145-163 picomol) kontrol grubundan (14 picomol; 10-18 picomol) ( $p<0.001$ ) belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Cerrahi gerektiren vakalarla (246.2 picomol; 218.6-274 picomol) cerrahi gerektirmeyen hastalar (62 picomol; 55-69 picomol) kıyaslandığında cerrahi gerektiren hastalarda IL-6 seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



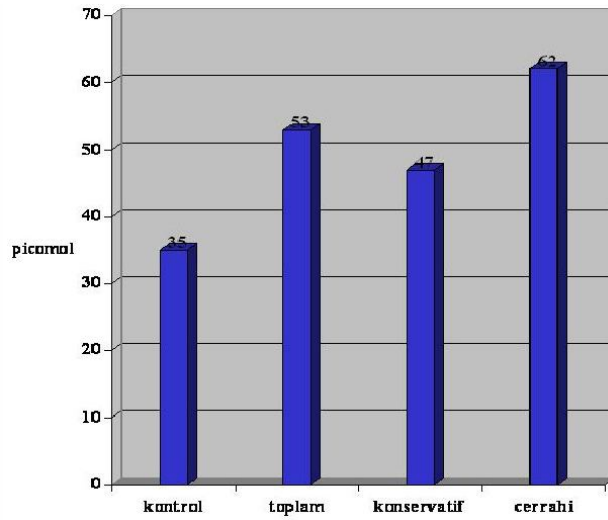
Şekil 1: Yaş, cinsiyet ve cerrahi uygulamalara göre 80 hastanın özellikleri



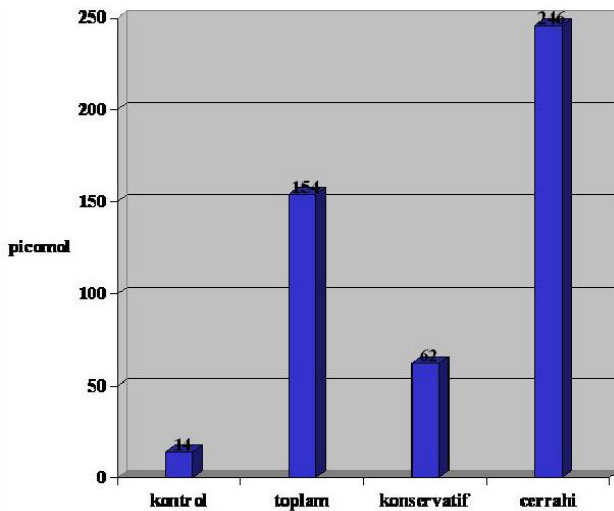
Şekil 2: Cerrahi olmayan karın ağrısı vakalarının etiyolojileri



Şekil 3: Cerrahi karın ağrısı vakalarının etiyolojileri



Şekil 4: Kontrol ve çalışma gruplarında TNF- alfa düzeyleri



Şekil 5: Kontrol ve çalışma gruplarında İnterlökin 6 düzeyleri

## TARTIŞMA

Organizmalar hasara; savunma sistemi, inflamatuvar, kardiyovasküler, endokrin ve solunum sistemlerinin koordinasyonunu içeren bir sistem ile homeostazı sağlamak için cevap verirler. İnflamasyonun fizyolojik cevabı kompleks hücresel ve moleküler olayların sonucudur. Makrofajlar, polimorfonükleer hücreler ve lenfositlerde oluşan inflamatuvar hücreler, hasar yerine gider ve orada inflamatuvar mediatörler salgırlar. Hasara inflamatuvar tepkide; hormonlar, sitokinler özellikle TNF alfa, IL-6, IL-8, IL-10 ve benzerleri, akut faz reaktanları, serbest radikaller gibi diğer hücresel ürünler yer alır. Sitokinler anahtar mediatörlerdir<sup>6</sup>.

TNF alfa ve IL-1 beta proksimal inflamatuvar mediatörlerdir. Bunlar hazırlığı başlatır ve diğer sitokinlerin salgılanmasını sağlar. TNF alfa, primer olarak makrofajlardan sentezlenir ve makrofajlar ile endotel hücrelerinden diğer sitokinlerin ve IL-6'nın sunumunu uyarır<sup>7</sup>. IL-6, B ve T hücrelerinin aktivasyonu, hematopoetik sistem uyarımı, akut faz cevabının indüksiyonunda rol oynar<sup>8</sup>. İnflamatuvar, enfeksiyöz veya otoimmün hastalıklarda, serum IL-6 seviyesinin artışı TNF-alfa seviyesinin artışından daha uzun süreli ve sabittir<sup>9</sup>. Serum IL-6 seviyesinin hasarın şiddetini gösterdiğine dair kanıtlar vardır<sup>10</sup> ve bütün sitokinler arasında IL-6 sonucun en güvenilir prognostik göstergesi olarak kabul edilir<sup>7</sup>.

IL-6 düzeyleri, elektif batın ameliyatlarında doku hasarının şiddeti ile orantılı bulunmuştur<sup>11,12</sup> ve çalışmalarda IL-6 seviyeleri, yüksek APS (akut fizyolojik skor) ve organ yetmezlik skoru olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur<sup>13</sup>. IL-6'nın serum konsantrasyonları mortalitenin prognostik endikatörü olarak kullanılmada yüksek ilgi toplamıştır. Hızlı test kitinin olması (Predicta, Genzyme Corporation, Cambridge, MA) ve IL-6 konsantrasyonlarının daha uzun süre yüksek kalması ve daha kolay tespit edilmesi bu ilginin sebepleri arasındadır<sup>14</sup>.

Akut batın sendromu şüpheli hastalar, acil servis hekimlerinin çok sık karşılaştığı hasta grubudur. Bu hastalarda acil cerrahi tedavi



gerekliliği kararını verdiren en önemli bulgular, fizik muayene bulgularıdır. Adının sendrom olarak konuluşundan da kolaylıkla algılanabileceği gibi akut batın sendromu bir çok değişik hastalık sonucunda gelişebilen bir klinik tablodur. Bu tabloda ortak olan bulgular “defans muskuler” ve “rebound tenderness” gibi fizik muayene bulgularıdır ve tanının konulmasında oldukça değerlidirler. Bunun yanı sıra, uzun yıllardır bu hastalarda fizik muayene bulgularının tamamlayıcısı olacak belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Biz de serum IL-6 seviyesi ölçümünün, acil cerrahi gerektiren karın ağrısı sebepleri ile cerrahi gerektirmeyen karın ağrısı sebeplerini ayırmada anlamlı sonuç verdiğini gördük. İnflamatuvar hastalıklarda<sup>15</sup> ve akut pankreatitte<sup>16</sup> serum IL-6 seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar vardır. Akut cerrahi batın teşhisinde yararlı bir tamamlayıcı olarak IL-6 seviyesi kullanılabilmesi de bir çalışmada vurgulanmıştır<sup>17</sup>.

Atlarda yapılan bir akut batın çalışmasında, kan ya da periton boşluğunda tespit edilen IL-6 seviyesinin arttığı saptanmış olup, özellikle negatif değerlerin iyi prognozu gösterdiği sonucuna varılmıştır<sup>18</sup>.

Bir başka çalışmada akut intestinal iskemi hastalığı teşhisinde serum IL-6 seviyelerinin yararlılığı gösterilmiştir<sup>19</sup>.

Başka bir akut appendisit teşhisinin doğrulanması için yapılan çalışmada yüksek lökosit değeri, IL-6 ve CRP(C reaktif protein) değerlerinin artışının yararlı olabileceği gösterilmiştir<sup>20</sup>.

Bu çalışmada cerrahi batın göstergesi olarak TNF alfa kullanımının yararlı olmadığını gördük. TNF alfa seviyesinin yüksek bulunma olasılığını enfeksiyonun şiddeti ile ilgili olabileceği ileri sürülebilir, ama belirli bir toplumda TNF alfanın tespit edilmesi genelde sabit değildir ve o toplumu karakteristiğine, kullanılan inceleme yönteminin duyarlılığına ve özellikle örneğin alınma zamanı ile olayın başlaması arasında geçen zamana bağlıdır. Bu yüzden bulduğumuz anlamsızlığın ilk açıklaması bu sitokinin çok kısa bir yarılanma

süresi olduğu ve dolaşımdan çabuk temizlendiği olabilir. İkinci açıklama, serumda olan sitokinlerin sadece buz dağının görünen tepesi olduğu ve dokularda lokal olarak salgılandığı, dolaşıma ulaşmadan yıkıldığı olabilir<sup>21</sup>. Son olarak çözünebilir TNF reseptörlerinin serumda sitokinlere bağlandığı ve onları inaktive ettiği, böylelikle dolaşımdaki TNF alfanın ölçülemediği de bir hipotez olabilir<sup>21</sup>. IL-6 konsantrasyonları daha kolay ölçülebilir olduğu ve daha uzun süre serumda kaldığı için bizim çalışmamızda yüksek tespit edilmiş olabilir<sup>14</sup>. Bunun için ileri dönemde yapılabilecek çalışmalarda seri halinde örnekleme yapılması, TNF alfanın progresif azalması ile birlikte IL-6'nın giderek arttığını gösterebilir.

## SONUÇ

Akut batın sendromu şüpheli hastalar için, hastanın öyküsünü, fizik muayene bulgularını, laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçlarını hep birlikte değerlendirmeye aldıktan sonra ilgili hekimin kimi emniyetli bir şekilde eve göndereceğine ait bir karar vermesi gerekliliği bulunmaktadır. IL-6 sitokin seviyesinin bu karara katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Stone R. Acute Abdominal Pain. Lippincotts Prim Care Pract. 1998;2: 341-357.
2. Ciccone A, Allegra JR, Cochane DG. Age related differences in diagnosis within the elderly population. Am J Emerg Med 1998; 16: 43-48.
3. McCaig LF, Stussman BJ. National hospital ambulatory medical care survey:1996 emergency department survey. Adv Data 1997; 293:1-20.
4. Graff LG, Robinson D. Abdominal pain and emergency department evaluation. Emerg Med Clin North Am 2001; 19 : 123-136.
5. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues for initial evaluation and management of patients presenting with chief complaint of nontraumatic acute abdominal pain. Ann Emerg Med 2000; 36 : 406-415.
6. Kim PK, Deutschman CS. General critical care topics: Inflammatory responses and mediators. Surg Clin North Am 2000; 80:885-894.
7. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. Adv Immunol 1997;66:101-195.
8. Guirao X, Lowry SF. Biologic control of injury and inflammation: Much more than too little or too late. World J Surg 1996;20:437-146.



9. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in pathogenesis of septic shock. Chest 1997; 112(suppl):321-329.
10. Hamilton G, Hofbauer S, Hamilton B. Endotoxin, TNF alpha, interleukin-6, parameters of the cellular immune system in patients with intraabdominal sepsis. Scand J Infect Dis 1992;24:361-368.
11. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, ve ark. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clin Sci 1990;79:161-165.
12. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, ve ark. Systemic cytokine response after major surgery. Br J Surg 1992;79:757-760
13. Wakefield CH, Barclay GR, Fearon KC ve ark. Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis. Br J Surg 1998; 85: 818-825.
14. Barriere SR, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. Crit. Care Med 1995;23(2):376-393.
15. Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. Ann N Y Acad Sci 2000;917: 608-617.
16. Viedma JA, Perez-Mateo M, Dominguez JE, ve ark. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. Gut 1992;33:1264- 1267.
17. Maruna P, Frasko R, Gürlich R. Plasma procalcitonin in patients with ileus. Relations to other inflammatory parameters. 2008;57:481-486.
18. Barton MH, Collatos C. Tumor necrosis factor and interleukin-6 activity and endotoxin concentration in peritoneal fluid and blood of horses with acute abdominal disease. J Vet Intern Med. 1999;13(5):457-564.
19. Sutherland F, Cunningham H, Pontikes L, Parsons L, Klassen J. Elevated serum interleukin 6 levels in patients with acute intestinal ischemia. Hepatogastroenterology. 2003;50:419-421.
20. Yildirim O, Solak C, Koçer B, ve ark. The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. Invest Surg. 2006 ;19:345-352.
21. Martin C, Boisson C, Haccoun M, ve ark. Patterns of cytokine evaluation (Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. Crit Care Med 1997; 25: 1813-1819.