

Akut Apandisit Ön Tanısıyla Ameliyat Edilen Hastalarda C-Reaktif Proteinin Tanısal Değeri ve Postoperatif Doğal Seyri

THE DIAGNOSTIC VALUE AND NATURAL HISTORY OF
C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS OPERATED ON FOR
PRESUMED DIAGNOSIS OF ACUTE APPENDICITIS

Dr.Cengizhan YİĞİTLER*, Dr.Cengiz UYAR*, Dr.Orhan BAYLAN**,
Dr.Önder ÖNGÖRÜ***, Dr.Bülent GÜLEÇ*, Dr.Ümit SARIKAYALAR*

GATA Genel Cerrahi*, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji**, Patoloji*** ABD, ANKARA

ÖZET

Amaç: Klinik olarak akut apandisit ön tanısıyla opere edilen hastalarda, C- reaktif protein(CRP) ile tanı ilişkisini ortaya koymak.

Durum Değerlendirmesi: Akut apandisit tanısında klinik değerlendirmenin duyarlılığını artırıcı ve uygun maliyetli bir tanı yöntemi yoktur.

Yöntem: Eylül 1999-Haziran 2001 tarihleri arasında apendektomi uygulanan 143 ardışık hastada CRP düzeyi preoperatif dönemde ve postoperatif 24, 48 ve 72 nci saatlerde kantitatif olarak saptandı, ancak her olguda CRP değerlerinden habersiz olarak operasyon kararı verildi. CRP değerlerinin preoperatif değerleri beyaz küre(BK) değerleri ile karşılaştırılarak, duyarlılık, özgüllükleri ile bunların optimal olduğu eşik CRP değeri araştırıldı. Tanı grupları arasında CRP ve postoperatif kinetiğinin farklılığı incelendi.

Çıkarımlar: 95 hastada inflame, 22'sinde perforate apandisit, 10' unda başka bir cerrahi patolojisi saptanan kalan 26 hastada ise lenfoid hiperplazi veya normal appendiks ortaya koymuştur. Perforate apandisitli hastaların tamamında CRP değerleri yüksek saptanmasına rağmen inflame apandisitli hastaların dokuzunda (%9,5) CRP değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Apandisit olmayan gruplarda ise CRP negatif olan hasta sayısı, BK normal olanlardan önemli derecede daha az bulunmuştur (sırasıyla 8/26 ve 15/26; p<0,05). Akut apandisit tanısında preoperatif CRP değerinin duyarlılığı %92.3, özgüllüğü %69.2, pozitif prediktif değeri %93.1, negatif prediktif değeri %66.7, doğruluk oranı %88.1'dir. 'Receiver Operating Characteristics' eğrisi ile duyarlılık ve özgüllüğün optimal olduğu eşik CRP değeri 20,2 mg/L'dir. Apandisitli hastaların postoperatif CRP kinetiği, birbirleri ve diğer gruplardan farklı iken (hepsi için p<0,01), apandisit dışı cerrahi patolojisi olanlarla nonspesifik karın ağrısı grubunun CRP seyri farksızdı (p=0,097)

Sonuçlar: 20 mg/L' den yüksek CRP seviyesi, cerrahın klinik akut apandisit tanısını desteklerken; normal CRP seviyesi şüpheli olgularda hastanın bir süre daha gözlenebilmesine imkan verebilir. CRP' nin postoperatif kinetiği apandisitli hastalarda, karın sağ alt kadranda ağrısı yapan diğer tıbbi ya da cerrahi hastalıklardan farklıdır.

Anahtar kelimeler: Apandisit, C-reaktif protein, tanı, türbidimetri, akut karın, doğal seyri

SUMMARY

To evaluate the predictive value of C-reactive protein (CRP) in patients operated on for presumed diagnosis of acute appendicitis, CRP levels at preoperative period and 24, 48 and 72 hours postoperatively were detected quantitatively in 143 consecutive patients who underwent appendectomy between September 1999 and July 2001. The surgeon was blinded of their results. The sensitivity and specificity of CRP as well as its optimal cut-off value for both were investigated comparing with leukocyte levels. The difference between groups and their postoperative CRP kinetics were evaluated. Histopathological findings confirmed an inflamed appendicitis in 95 patients, perforated appendicitis in 22 patients, lymphoid hyperplasia or normal appendix in remaining 26 patients, 10 of which had other surgical pathologies. In all patients with perforated appendicitis, serum CRP levels were elevated while 9 patients with inflamed appendicitis have a normal CRP levels. The number of patients with normal CRP levels were significantly fewer than those with normal WBC in nonappendicitis groups (8/26 vs 15/26; $p < 0,05$). The sensitivity, specificity, positive, and negative predictive value of preoperative CRP levels were respectively 92,3%, 69,2%, 93,1%, 66,7% with an accuracy of 88,1%. The cut-off value of CRP for optimal sensitivity and specificity was found to be 20,2 mg/L by a 'Receiver Operating Characteristics' curve. While other surgical pathology and nonspecific abdominal pain groups showed similar patterns ($p = 0,097$), postoperative CRP kinetics were different between appendicitis groups and the other groups ($p < 0,01$). Serum CRP levels greater than 20 mg/L may support the surgeon's clinical diagnosis while the normal CRP levels may be used for further observation of the patient when the diagnosis is obscure. Postoperative CRP kinetics in acute appendicitis differ from other medical or surgical diseases causing right iliac fossa pain.

Key words: Appendicitis, C-reactive protein, diagnosis, turbidimetry, acute abdomen, natural history.

Tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, akut apandisit erken ve doğru tanısında güçlükler vardır. Akut apandisit, erişkinde en sık akut batın nedeni olup, bu nedenle yapılan apendektomi, tüm cerrahi işlemlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (1,2,3). Tanı, çoğunlukla cerrahın klinik değerlendirmesiyle konur. Akut apandisit tanısı ile opere edilen hastaların %15-30'unda cerrahi olarak düzeltilebilecek hastalığa rastlanmamıştır (negatif laparotomi). Negatif laparotomi yapılan hastalar ise %5-15 oranında morbidite riski taşır (4). Apandisit, komplikasyonlara yol açmadan önce doğru tanınmasını sağlayan ve negatif laparotomi oranını en aza indiren değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, radyonüklid çalışmalar, diagnostik laparaskopi gibi yöntemler doğru tanı oranını artırmada kullanılsa da bu teknik olanakların her ortamda bulunamayışı, kullanılmasını kısıtlamaktadır. Atipik kliniği olan olguların tanısındaki güçlüklerle bağlı negatif laparotomi morbiditenin önlenmesi için, akut apandisit tanısında yeni tanı kriterleri aranmaktadır (4,5,6,7,8,9).

Streptokok hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanan ve infeksiyon, doku hasarı, inflamasyon ve immün olaylarda yükselen proteine C-Reaktif Protein (CRP) adı verilmektedir. Akut apandisitte ortaya çıkacak inflamasyonun gösterilmesinde CRP

ucuz, kolay uygulanabilir, pratik bir akut faz reaktanıdır (10). Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri yanında, radyonüklid çalışmalar ve diagnostik laparoskopinin kadınlarda negatif apendektominin azaltılması ve gereksiz gözlemin ya da akut apandisit komplikasyonu olmasının önlenmesinde yararlı bulunduğu bilinmektedir (11). Yine de her yerde ya da her an uygulanamayan teknolojinin bu avantajları, gereksiz apendektomiye yol açan yanlış tanı veya hastaneye yatıktan önce oluşan perforasyon sıklığını azaltmamaktadır (12). Bu prospektif çalışmada, akut apandisit tanısı ile opere edilen hastalarda CRP'nin tanıdaki yeri, akut apandisit tanısı için optimal CRP eşik değerinin saptanması amaçlanmıştır. Bunun yanında, CRP'nin karın sağ alt kadranda ağrısı nedeniyle opere edilen hastalar arasında, farklı tanı gruplarına göre postoperatif doğal seyri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, Eylül 1999-Haziran 2001 tarihleri arasında GATA Genel Cerrahi Anabilim Dalı birinci katında, akut apandisit ön tanısı ile ardışık opere edilen 143 erişkin hasta üzerinde olarak yapıldı. Hastaların 111'i erkek, 32'si kadındı. Yaşları 15-62 aralığında olup

ortalama yaş 25,2±11.7 yıl idi.

Akut apandisit düşündürülen semptomlar ile müracaat eden bütün hastalar fizik muayenenin yanı sıra tam kan, tam idrar, düz karın grafisiyle, bazıları ise batin ultrasonografisi ile değerlendirildi. Akut apandisit tanısı konan hastalar hemen, şüpheli hastalar ise maksimum 48 saatlik klinik takip sonrası operasyona alındı. Operasyon kararı verildikten sonra, hastalardan preoperatif dönemde CRP ve beyaz küre değerlerinin tayini için kan örneği alındı. 143 hastanın 122'sinde ilk 12 saat içerisinde, 21'inde ise ortalama 24 saatlik bir klinik takipten sonra, parenteral 1 gr Sefazolin ve 500 mg metronidazol ile cerrahi antibiyotik profilaksisi yapılarak, genel anestezi altında ameliyat edildi.

Apendiksin makroskopik görünümü inflamasyonla uyumlu olanlara apendektomi uygulandı. Normal bulunan vakalar ise diğer intestinal ya da genital cerrahi patoloji yönünden araştırıldı. Varsa bunlara yönelik girişimden sonra apendektomi uygulandı. Cerrahi patoloji saptanamayanlara da tanının doğrulanması için apendektomi uygulandı.

CRP'nin bu hastalarda doğal seyrini izlemek amacıyla, postoperatif 24, 48 ve 72. saatlerde yeni kan örnekleri alındı. Kantitatif CRP değeri, GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Seroloji Laboratuvarında, BTS 310 (BioSystem, Barcelona-Spain) cihazı ile CRP turbidimetri kiti (BioSystem C-Reactive Protein Turbidimetry Latex, Barcelona-Spain) kullanılarak saptandı. Üretici firmanın kullanım talimatı ve referans aralıklarına göre 6 mg/L'nin üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi. Beyaz küre sayısı ise Coulter Hmx Hematology Analyser (Beckman Instruments, Fullerton, CO) cihazı ile gerçekleştirildi. Beyaz küre sayımı için 10 bin/mm³ ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

Akut apandisit histopatolojik kesin tanısı için, çıkarılan doku, çalışma grubundaki patolog tarafından incelendi. Akut apandisit histopatolojik derecelendirilmesi, akut fokal, akut süperatif, gangrenöz ve perforasyon olarak ayrıldı. Bu değerlendirmenin sonucunda, akut apandisit grubunda, fokal, süperatif ya da gangrenöz yapıdaki apandisitler "inflame apandisit" grubu olarak ele alındı. Operasyon esnasında makroskopik olarak perforasyon apandisit ve periapendiküler abse tespit edilen hastalar, histopatolojik değerlendirmede perforasyon apandisit tanısı alan hastalar ile birlikte "perforasyon apandisit" grubunu oluşturdu.

Cerrahi yaklaşım sırasında, apendiksin inflammatuar yapıda olmadığı, buna karşılık diğer

bir intestinal ya da genital yapıda patoloji saptanan olgular "apandisit dışı cerrahi patoloji" grubu olarak ele alındı. Operasyon esnasında akut apandisit tanısından uzaklaşılan ve karın ağrısı yapabilecek diğer cerrahi nedenlere yönelik yapılan incelemelerde bulgusu olmayan hastalar, "Nonspesifik karın ağrısı" (NSKA) grubu olarak sınıflandırıldı.

CRP'nin histopatolojik sonuçlara göre akut apandisit tanısındaki duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif, pozitif prediktif ve doğruluk değerleri incelendi. Daha sonra "Receiver Operating Characteristic" (ROC) eğrisi yapılarak, duyarlılığın ve özgüllüğün apandisit için optimal olduğu CRP değerleri araştırıldı.

Veriler SPSS for Windows, version 10,0 programında değerlendirilerek, tanı gruplarının cinsiyet, CRP ve beyaz küre yüksekliği açısından karşılaştırılmasında ki-kare ve student's paired t testi; tanı grupları ile ölçüm zamanları arasındaki farklılıkların öneminin araştırılmasında, bağımlı gruplar arasındaki varyans analiz yöntemi olan Friedman yöntemi seçilerek, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U ve Wilcoxon'ın Rank testleriyle yapıldı (13). Değerler ortalama ve standart sapmaları ile belirtildi. P değerinin %5'ten aşağıda olması, istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Akut apandisit ön tanısıyla opere edilen hastaların 117'sinde (%81,8), apendiksin makroskopik ve mikroskopik görünümü apandisit ile uyumluydu. Bu hastaların 22'sine (%15,4) perforasyon eşlik ederken, 95'i fokal, süperatif ya da gangrenöz fazdaydı. Akut apandisitler arasında perforasyon apandisit oranı %18,8 (22/117)'di.

26 hastada ise apendiksin normal görünümde olması üzerine, diğer cerrahi patolojiler araştırıldı. 4 hastada (%2,8) over kist rüptürü, 1 hastada omentum torsiyonu (%0,7), 2 hastada epiploik apendiks torsiyonu ve nekrozu (%1,4), 2 hastada terminal ileumda yerleşimli Crohn hastalığı (%1,4), 1 hastada (%0,7) ise sağa deplase olmuş ve uzun sigmoid kolonda divertikülit olmak üzere toplam 10 hastada başka cerrahi patolojiler saptanırken, 16 hastanın (%11,2) altta yatan herhangi cerrahi hastalığı yoktu (Tablo 1). Hastalarda apandisit yönünden negatif laparotomi oranı ise %18,2 (26/143)'ydi. Negatif laparotomi oranının cinsiyete göre incelenmesinde; kadınlarda negatif laparotomi oranı %31,2 (10/32) iken erkeklerde %14,4 (16/111)'tü ($\chi^2 = 4,732$; $p < 0,05$).

Hastaların tanılarına göre preoperatif dönem-

TABLO 1: HASTALARIN OPERASYON BULGULARI VE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMEYE GÖRE DAĞILIMI

Tanı	Hasta Sayısı	%
Akut apandisit grubu	117	81.8
-İnflame apandisitler	95	66.4
-Perfore apandisitler	22	15.4
Apendisit dışı cerrahi patoloji grubu	10	7
- Omentum-epiploik apendiks torsiyonu	3	2.1
- Ovarian kist	4	2,8
- Rejyonal ileit	2	1,4
- Sigmoid divertikülit	1	0,7
Nonspesifik karın ağrısı grubu	16	11.2
Toplam	143	100

deki CRP ve beyaz küre pozitifliklerinin dağılımı, ortalama değerleri ve değer aralığı Tablo 2’de verilmiştir. Her iki apandisit grubunda CRP ve beyaz küre (BK) sayısı yüksekliği olan hasta sayıları arasında önemli farklılık yoktu ($t=0,77$; $p>0,05$). Ancak apandisit dışı tıbbi ya da cerrahi patolojileri olan 26 hastanın sadece sekizinde CRP yüksekliği varken, bu hastaların 15’inin BK’si yüksekti ($t=1,95$ $p<0,05$). Bu fark NSKA grubunda daha da belirgindi (16’ da 3’ e karşı, 16’ da 8; $t=1,73$; $p<0,05$).

C-Reaktif Protein değerlerinin, dört grupta da postoperatif dönemde artarak 48. saatte en yüksek

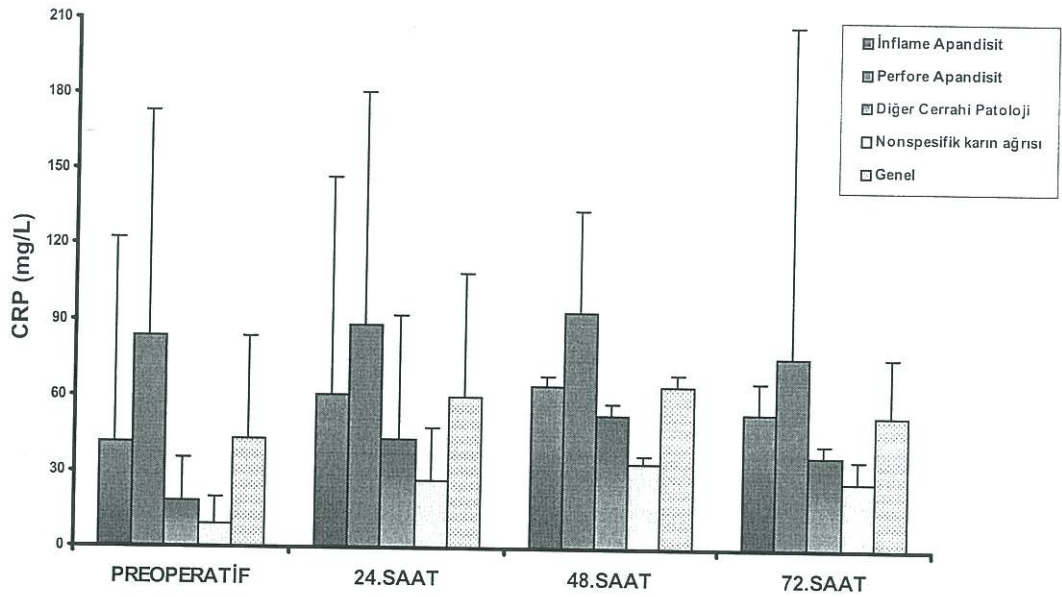
değere ulaştığı ve 72. saatte azalma gösterdiği gözlemlendi (Şekil 1, Tablo 3). İnflame, perfore apandisitli hastalarla, apandisit dışı cerrahi patolojili ve nonspesifik karın ağrısı olan hastalarda, ameliyat öncesi dönemde diğer dönemlerdeki CRP ölçümleri arasındaki farklar önemli bulundu (χ^2 sırasıyla 91,472; 18,164; 22,200 ve 36,975; tümü için $p=0,0001$).

İkili olarak dönemlerdeki CRP karşılaştırılmalarında ise inflame apandisitli hastaların tümünde her dönemde CRP’nin farklılığı önemli bulundu. Perfore apandisitlilerde ise; sadece postoperatif 24. saat ile 72. saat arası ve 48-72. saatler arası

TABLO 2: HASTALARIN TANILARINA GÖRE PREOPERATIF CRP VE BEYAZ KÜRE POZİTİFLİKLERİNİN DAĞILIMI, ORTALAMA DEĞERLERİ VE DEĞER ARALIĞI (MG/L)

	Akut Apendisit		Nonspesifik karın ağrısı	Diğer cerrahi patolojiler	Toplam
	İnflame	Perfore			
CRP (+)*	86	22	3	5	116
CRP (-)	9	0	13	5	27
Ortalama CRP (aralık)	41,7±26,8 (2,6-95,6)	83,4±26,8 (40,5-117,1)	9,49±14,5 (1,2-60,2)	18,2±16,8 (3,0-48,7)	
BK (+)**	90	21	8	7	126
BK (-)	5	1	8	3	17
Ortalama BK (aralık)	12,6±1,7 (7,3-18,1)	14,5±2,3 (9,8-21,6)	9,8±1,9 (8,3-16,7)	10,4±2,6 (8,1-17,5)	

*: C-reaktif protein (mg/L) **: beyaz küre ($\times 10^3$)



Şekil 1. Preoperatif ve postoperatif CRP değerlerinin histopatolojik tanılarına göre dağılımı

değerler arası fark önemliyken, diğer dönem değerleri arasında fark yoktu. Apandisit dışı cerrahi patolojileri olan hastaların preoperatif CRP değerleri 24 ve 48. saatlerdeki değerlerden önemli derecede farklı iken 72. saat değerleriyle önemli farklılık göstermiyordu. Postoperatif dönemdeki değerlerden ise sadece 24 ile 48. saatler arası değerler birbirinden farklıydı. 24-72 ve 48-72. saatler arasında önemli fark yoktu. Öte yandan apandisit ve herhangi bir cerrahi patolojisi olmayan nonspesifik karın ağrılı hastalarda ise sadece 24-72 saatler arası değerlerin karşılaştırılması önemli farklılık göstermezken, diğer ölçümler arasında fark vardı (Tablo 4).

Hastaların 4 zaman dilimi içinde (preop, postop 24, 48 ve 72. saatlerde) CRP değerlerinin, anı grupları arasında karşılaştırılmasında ise, yine tanıya göre zaman dilimleri içindeki CRP değerlerinde önemli farklılık vardı (χ^2 sırasıyla

56,562; 42,749; 42,253 ve 34,960; tümü için $p=0,0001$).

Gruplar birbirleriyle her ölçüm zamanına göre ayrı ayrı karşılaştırıldığında, preoperatif dönemde apandisitli hastaların CRP değerleri hem birbirleriyle hem de diğer gruplarla önemli farklılıklar gösterirken, apandisiti olmayan iki grubun değerlerinde farklılık yoktu. Daha sonraki dönem karşılaştırmalarında ise bu iki grubun seyri birbirine benzer seyrederken, inflame apandisitlilerle apandisit dışı cerrahi patolojileri olanların CRP değerleri arasında da preoperatif dönem dışında önemli fark olmadığı ortaya çıktı (Tablo 5). İnflame apandisitlilerle nonspesifik karın ağrısı olanlar arasında ise yine bütün ölçümlerde belirgin derecede fark mevcuttu.

Histopatolojik tanıya göre ve CRP' nin 6 mg/dL'nin üzerindeki değerleri pozitif olarak kabul edildiğinde; 143 hastanın akut apandisit tanısında

TABLO 3: HASTALARIN TANILARINA GÖRE POSTOPERATİF CRP (MG/L) ORTALAMA DEĞERLERİ

Tanı	Postoperatif C-Reaktif Protein		
	24. Saat	48. Saat	72. Saat
Akut apandisit			
-İnflame	60.4±25.1	64.5±26.4	53.4±25.0
-Perfore apandisit	88.5±19.5	93.7±16.3	76.0±22.0
Diğer cerrahi patolojiler	43.2±21.7	53.2±23.8	36.9±18.0
Nonspesifik karın ağrısı	26.8±22.5	33.5±23.3	27.1±19.3

TABLO 4: TANI GRUPLARI ARASINDA ÖLÇÜM ZAMANLARINA GÖRE FARKLILIĞIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

	χ^2	p	CRP0- CRP24	CRP0- CRP48	CRP0- CRP72	CRP24- CRP48	CRP24- CRP72	CRP48- CRP72
İnflame apandisit grubu	91,472	0,0001						
z			7,142	6,867	3,944	2,804	3,021	6,529
p			0,0001	0,0001	0,0001	0,005	0,003	0,0001
Perfore apandisit grubu	18,164	0,0001						
z			1,445	1,932	1,542	1,510	3,036	3,782
p			0,149	0,053	0,123	0,131	0,002	0,0001
Apandisit dışı cerrahi grubu	22,200	0,0001						
z			2,803	2,803	2,497	2,803	1,172	2,497
p			0,005	0,005	0,013	0,005	0,241	0,013
Nonspesifik karın ağrısı grubu	36,975	0,0001						
z			3,464	3,516	3,413	2,844	0,776	2,947
p			0,001	0,0001	0,001	0,004	0,438	0,003

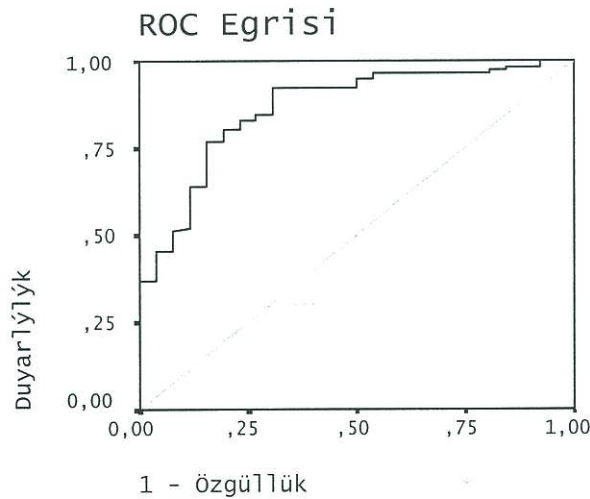
preoperatif CRP değerlerinin duyarlılığı %92.3, özgüllüğü %69.2, pozitif prediktif değeri %93.1, negatif prediktif değeri %66.7, doğruluk oranı %88.1 olarak saptandı.

Preoperatif beyaz küre değerlerinin duyarlılığı %94.4, özgüllüğü %42.2, pozitif prediktif değeri %88.0, negatif prediktif değeri %64.7, doğruluk oranı %85.0 olarak bulunmuştur. CRP değerleri üretici firmanın önerdiğinden farklı olarak, 20,27

mg/L' nin üzerinde pozitif olarak kabul edilirse; duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %80,3 ve %80,8'e ulaşmaktadır. 60,4 mg/L'nin üzerinde ise özgüllük %100' dür (Şekil 2)(Tablo 6).

TARTIŞMA

Akut apandisit tanısı, genellikle anamnez ve fizik muayene bulgularına dayanır. Komplikasyonsuz akut apandisitte genellikle orta derece



Şekil 2: Preoperatif tanıda CRP' nin duyarlılığı ve özgüllüğü (CRP' nin 20,27 mg' ın üzerinde pozitifliği kabul edildiğinde özgüllük ve duyarlılık % 80, > 60,40 mg olduğunda ise özgüllüğü % 100' dür.)

TABLO 5: TANI GRUPLARININ ÖLÇÜM ZAMANLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI ($\mu = 0,0083$)

Karşılaştırılan Tanı grupları	İlk CRP		CRP24		CRP48		CRP72	
	z	p	z	p	z	p	z	p
İnflame - Perfore	5,228	0,0001	4,485	0,0001	4,785	0,0001	3,718	0,0001
İnflame- apandisit dışı cerrahi patoloji	2,691	0,007	2,052	0,040	1,354	0,176	2,074	0,038
İnflame- nonspesifik karın ağrısı	4,962	0,0001	4,181	0,0001	3,980	0,0001	3,870	0,0001
Perfore- apandisit dışı cerrahi patoloji	4,106	0,0001	3,802	0,0001	3,598	0,0001	3,639	0,0001
Perfore- nonspesifik karın ağrısı	5,085	0,0001	4,849	0,0001	4,967	0,0001	4,612	0,0001
Apandisit dışı cerrahi patoloji-nonspesifik	1,687	0,097	1,897	0,060	2,108	0,036	1,423	0,165

bir lökositoz (10 bin-18 bin/mm³) olabileceği gibi, bazen beyaz küre sayısının normal sınırlarda da bulunabilir. Sıklıkla yaşlılarda karşılaşılan bu durum, akut apandisit aleyhinde bir anlam taşımaz (14).

CRP enfeksiyon ve doku hasarında kısa sürede ortaya çıkan ve serum seviyesi 8–12 saatte yükselen bir akut faz reaktandır (6,14,15,16). Bununla birlikte bu artış spesifik olmadığı için tam bir klinik hikaye olmadan değerlendirilemez (4,17). C-Reaktif Protein değerleri ikinci ve üçüncü günlerde pik yaptıktan sonra hızlıca düşer. Genel ortalamalar söz konusu olduğunda, bu tablo çalışmamızda da ortaya çıkmakla birlikte, perfore apandisitlilerde CRP plato tarzında bir seyirden sonra 72. saatte düşme göstermektedir.

Akut apandisitte laparotomi girişimi, cerrahın hastanın klinik durumuna göre verdiği karara bağlıdır. Bu çalışmada cerrahın tanısına bağlı negatif laparotomi oranı %18 bulunmuştur. Akut apandisitli 117 hastanın 108'inde serum CRP değeri yüksek, dokuzunda normal bulunmuştur. Sadece CRP pozitifliğine bakılarak laparotomi kararı verilseydi negatif laparotomi oranı %11'de kalacaktı. Çünkü hastalar klinik olarak değerlendirildikten sonra çalışmaya dahil olmuşlardı. Diğer yandan histopatolojik olarak akut apandisit tanısı alan, fakat CRP yüksekliği saptanamayan 9 hasta ise laparatominin gecikmesi nedeniyle komplike

olacaktı (18). Dolayısıyla CRP, klinikte rutin kullanılmakta olan tanı yöntemleri ile birlikte kullanılırsa, negatif laparotomi oranları düşebilecektir.

Akut apandisitli hastalarda serum CRP seviyesi genellikle inflamasyonu takiben 12 saat içerisinde yükselir. Bu 12 saat içerisinde serum CRP seviyesi normal kalabilir. Dolayısıyla semptomların başlamasıyla CRP ölçümünün yapılması arasındaki zaman önemlidir (4). Dokuz hastada CRP değerinin normal oluşu, çalışmanın kesitsel yapılmış olması ve muhtemelen hastaların erken mürcuati ve kanın alınması - yakınmaların başlangıcı arası aralığın yakın olmasına bağlı olabilir.

Öte yandan vücut kütle indeksi ile CRP değerlerinin de korele olduğu ortaya konmuştur (19). Frohlich ve ark. da CRP ile vücut kütle indeksinin güçlü ilişkisini destekleyen ve total kolesterol, trigliserid, açlık şekeri, ürik asitle pozitif, HDL kolesterolle negatif korelasyonunu gösteren çalışmalarını sundular (20). Bu grupların bulguları doğrultusunda, yaş ve metabolik durumla CRP'nin ilişkisi ayrıntılarına bu çalışmada girilmemiştir. Bu etkenlerin de göz önüne alındığı daha sonraki çalışmalarda, farklı özellikli hastalarda eşik düzeylerinin belirlenmesiyle, CRP değerlerinin apandisit tanısında önemi kuşkusuz artacaktır.

C-Reaktif Proteinin duyarlılık (%92.3) ve pozitif prediktif (%93.1) değerleri, özgüllük (%69.2) ve

TABLO 6: CRP DEĞERLERİNİN ŞEKİL 2' DEKİ ROC EĞRİSİNE GÖRE DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜĞÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

CRP değeri (mg/dL)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
0,2	100	0
...
6,9	92,3	69,2
...
20,27	80,3	80,8
...
60,4	36,8	100

TABLO 7: AKUT APANDİSİT TANISINDA CRP'NİN DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜK DEĞERLERİ

Yazar	Hasta Sayısı	Duyarlılık(%)	Özgüllük (%)	Cut-off değeri
Marchhand ve ark. (7)	106	70	68	12
Eriksson ve ark. (24)	113	69	74	10
Albu ve ark. (25)	56	100	85	25
Amland ve ark. (26)	110	71	64	10
Davies ve ark. (27)	60	94	62	6
Mikaelsson ve ark. (28)	156	47	47	12
Thompson ve ark. (29)	54	47	75	15
Gürleyik ve ark (30)	108	93,5	80	6
Kaymakçioğlu ve ark. (31)	76	82,7	91,4	6

negatif prediktif (%66.7) değerlerinden yüksektir. Bu bize CRP'in yüksek olduğunda tanıyı destekleyeceğini, ancak düşük olduğunda tanıdan uzaklaşılması gerektiğini göstermektedir. Ancak duyarlılığın akut apandisit tanısındaki önemini belirten yanarda, özgüllüğü öne çıkaranlar vardır(21). Benzer şekilde pozitif CRP testinin doğru tahmindeki değerini belirtenler yanında, bazıları negatif testlerin akut apandisiti ekarte edici özellik taşıdığını öne sürmüşlerdir (4,7,9,22,23). Pozitif prediktif değerinden çok, negatif prediktif değerin daha önemli olduğu, böylelikle negatif laparotomilerin engellenebileceği bildirilmektedir (8,23).

Akut apandisit tanısında CRP ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalarda duyarlılık ortalama olarak %62 ve özgüllük ise %66 civarında bulunmuştur (Tablo 7). Bu çalışmalarda ele alınan cut-off değerleri, 5 ila 25 mg/L arasında, geniş bir dağılımda izlenmekte olup, çoğunlukla üreticinin geniş bir normal popülasyonun tarandığı ve sadece inflamasyonun varlığı-yokluğu şeklinde yapılan bir araştırma ile ortaya konulan bir değerdir (7,24,25,26,27,28,29,30,31). 'Receiver Operating Characteristics' eğrisi ile eğrinin altında kalan alanın oldukça büyük olduğu ve akut apandisit için duyarlılık ve özgüllüğün optimal olduğu değerin 20 mg/L olduğu ortaya çıkmaktadır (Şekil2).

Çalışmada perfore akut apandisit tanısı alan 22 hastanın preoperatif minimum CRP değeri 40.5 mg/L olup ortalamaları 83.4 mg/L'dir. Benzer şekilde komplikasyonlu akut apandisitlerde CRP'in tanısız değerinin yüksek olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır(8,9,28,32). CRP'nin eşik değeri 20,2 olarak alındığında, tanıda özgüllük belirgin derecede artmıştır. 60,4 mg/L ele alındığında ise özgüllük %100'e ulaşmaktadır.

Perfore olmayan apandisitlerde mortalite oranı %0.1 iken, perfore olgularda %3'e yükselmektedir

(1,18). Bu yüzden apandisit tanısında bildirilen %15-30 arasındaki negatif laparotomi oranları kabul edilebilir oranlardır (33). Bazı yazarlar, %20'nin altındaki negatif laparotomi oranlarının appendiks perforasyon oranını kabul edilemeyecek derecede arttırdığını ileri sürmüşlerdir(8,22). Bu çalışmada hem negatif laparotomi hem de appendiks perforasyonu oranları %18 olarak bulunmuştur.

Negatif bir laparotomi sonrasında normal bir appendiksin çıkarılması da çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Negatif laparotomi sonrasında cerrahi müdahaleye gereksinim duyulacak karın içi yapışıklıkların %3.3'e çıktığı, adezyonların yol açtığı intestinal obstrüksiyondan dolayı hastaların %0.5-1'inin tekrar opere edildiği, inflamasyon göstermeyen bir appendiksin morbiditeyi daha fazla arttırdığı, hatta bu işlemlerde mortalitenin bile görüldüğü bildirilmiştir (1,4,22,28). Kliniğimize adezyona bağlı ince barsak parsiyel ya da tam obstrüksiyonu nedeniyle başvuran 81 hasta arasında, geçmişinde sadece apendektomi olan olgu sayısı 8'dir (%10) (yayınlanmamış veriler).

Beyaz küre ve CRP'in tanısız değeri appendiks inflamasyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır (9,28). Paajanen ve ark.(32), infantlarda ve 79 yaşın üstündeki hastaların dışında kalan yaş gruplarında, beyaz kürenin CRP'e göre apandisit tanısında daha değerli olduğunu bildirmişlerdir. Cantürk ve ark. (34), akut batın semptomları bulunan 54 hastaya ait CRP düzeyleri, BK sayıları, eritrosit sedimentasyon hızları, nötrofil yüzdeleri ve vücut ısılarını tayin edilerek birlikte incelemişler; duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranı, önceden tahminde pozitiflik ve negatiflik değerlerini belirlemişlerdir. Lökositoz ve CRP değerleri akut apandisit tanısı için en yüksek duyarlılığı sağlarken, CRP en yüksek özgüllüğü göstermiştir. Semptomlar

12 saat ve daha önce başlamışsa, histolojik olarak akut apandisit saptanan olguların %68'inde CRP değeri 10 mg/L.'den yüksek bulunmuştur. Öte yandan aynı grupta BK sayısı ve sedimentasyon hızı yüksek saptanmıştır.

Apandisit dışı cerrahi patolojileri olan hastaların CRP değerleri, inflame apandisitli hastalardan daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum muhtemelen, bu gruptaki hastaların sayıca azlığından kaynaklanmaktadır, Perforasyon olduğu zaman ise CRP düzeyinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir. Çeşitli kaynaklarda, sadece BK ya da CRP'nin duyarlılık ve özgüllükte farklılıklarının önemli olmamasına rağmen, tanı esnasında bu testlerin kombinasyonlarının daha değerli olduğu vurgulanmıştır (4,5,7,8,9,24,29). Aynı şekilde Çınar ve ark. (35) da CRP'in, diğer laboratuvar yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesinin akut apandisit tanısına yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir.

Klinik semptom ve bulgulara, uygun seçilmiş laboratuvar testlerinden elde edilmiş sonuçların eklenmesi tanıya oldukça yardımcı olabilir. Bu laboratuvar testleri, akut apandisit daha çabuk tanınmasını sağlayıp perforasyon oranını düşürebilirken, negatif laparotomileri de önleyerek, buna bağlı komplikasyonların azalmasını sağlayabilmektedirler. Klasik akut apandisit semptom ve bulgularını veren hastalarda ileri tetkiklere gerek olmadığı düşünülebilir ise de atipik klinik durumlarda serum CRP ve beyaz küre değerlerinin düşük olmaları, negatif laparotominin azaltılması bakımından, zaman içinde tekrarlanan klinik muayenelerin desteğinde operasyonun ertelenmesine neden olabilmektedirler.

Karın sağ alt kadranda ağrılarında, BK normal bile olsa, CRP değerlerinin 20 mg/L.'den yüksekliği durumunda ise, akut apandisit diğer cerrahi patolojilerden daha ön planda düşünülmelidir. Çünkü preoperatif değerlerinin tıbbi ya da cerrahi diğer patolojilerden farklı olması, postoperatif kinetiğinin de akut apandisitte daha farklı seyretmesi CRP'nin akut apandisit tanısında özel bir önemi olduğunu düşündürmektedir. CRP'nin akut apandisit tanısındaki özgüllüğü, hastanın yaşı, vücut kütle indeksi ile glisemi, kan yağları, ürik asit gibi metabolik değerlerinin ele alındığı, kesitsel olmayan çalışmalarla, hiç şüphesiz daha da artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bilgin N: Akut apandisit. Temel Cerrahi. (Derleyen) Sayek, İ. Güneş Kitabevi: Ankara, 2.Baskı, 1996; 1109-15.

2. Poole GV: Appendicitis. The diagnostic challenge continues. Am Surg 1988; 54:609-12.
3. Rau B, Steinbach C, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG: Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: Clinical value of an alternative acute-phase reactant. Crit Care Med 2000; 28:736-42.
4. Dueholm S, Bagi P, Bud M: Laboratory aid in the diagnosis of acute appendicitis. A blinded, prospective trial concerning diagnostic value of leukocyte count, neutrophil differential count, and C-reactive protein. Dis Colon Rectum 1989; 32:855-9.
5. Gronroos JM, Gronroos P: Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. Br J Surg 1999; 86:501-4.
6. Ingram RR, Mohammed R, Tillman J: C-reactive protein and acute appendicitis. J R Coll Surg Edinb 1988; 33:115-6.
7. Marchand A, Van Lente F, Galen RS: The assessment of laboratory tests in the diagnosis of acute appendicitis. Am J Clin Pathol 1983; 80:369-74.
8. Peltola H, Ahlqvist J, Rapola J, Rasanen J, Louhimo I, Saarinen M, Eskola J: C-reactive protein compared with white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of acute appendicitis in children. Acta Chir Scand 1986; 152:55-8.
9. Van Dieijen-Visser MP, Go PM, Brombacher PJ: The value of laboratory tests in patients suspected of acute appendicitis. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991; 29:749-52.
10. Yenen Ş: Enfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları, Enfeksiyon Hastalıkları 90/91, 21-42.
11. Wilson EB, Cole JC, Nipper ML, Cooney DR, Smith RW: Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of appendicitis: when are they indicated? Arch Surg 2001; 136:670-5.
12. Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP: Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population - based analysis. JAMA 2001; 286:1748-1753.
13. Aksakoğlu G: İki farklı grupta ortalamaların karşılaştırılması: Varyans analizi. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri. Aksakoğlu G. (Editör) Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlük Matbaası: İzmir, Birinci baskı. 2001:275-279.
14. Gronroos JM, Gronroos P: A fertile-aged woman with right lower abdominal pain but unelevated leukocyte count and C-reactive protein. Acute appendicitis is very unlikely. Langenbecks Arch Surg 1999; 384:437-40.
15. Jess P: Acute appendicitis: Epidemiology, diagnostic accuracy and complications. Scan J Gastroenterol 1983; 18:161-3.
16. Clyne B, Olshaker JS: The C-reactive protein. J Emerg Med 1999; 17:1019-25.

17. Korner H, Soreide JA, sondenaa K: Diagnostic accuracy of inflammatory markers in patients operated on for suspected acute appendicitis: A receiver operating characteristic curve analysis. *Eur J Surg* 1999; 165:679-85.
18. Sözüer EM, Kayhan E, Kerek M, Keçeli M, Yılmaz Z: Akut apandisitte tanıda gecikme sebepleri, teşhis hataları ve perforasyon sorunu. *T Klin J Med Sci* 1999; 19:141-144.
19. Ford ES: Body Mass Index, diabetes and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1971-8.
20. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, koenig W: Association between C-reactive protein and features of the metabolic byndrome. *Diabetes Care* 2000; 23:1835-40.
21. al-Saigh AH: C-reactive protein in the differential diagnosis of the acute abdomen, especially acute appendicitis. *J R Coll Surg Enidb* 1992; 37:238-40.
22. Eriksson S, Granstrom L, Bark S: Laboratory tests in patients with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Scand* 1989; 155:117-20.
23. Thimsen DA, Tong GK, Gruenberg JC: Prospective evaluation of C-reactive protein in patients suspected to have acute appendicitis. *Am Surg* 1989; 55: 466-8.
24. Eriksson S, Granstrom L, Carlstrom A: The diagnostic value of repetitive preoperative analyses of C-reactive protein and total leucocyte count in patients with suspected acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1145-9.
25. Albu E, miller BM, Choi Y, Lakhanpal S, Murthy RN, Gerst PH: Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:49-51.
26. Amland PF, Skaane P, Ronningen H, Nordhus T, solheim K: Ultrasonography and parameters of inflammation in acute appendicitis. A comparison with clinical findings. *Acta Chir Scand* 1989; 155:185-9.
27. Davies AH, Bernau F, Salisbury A, Souter RG: C-reactive protein in hight iliac fossa pain. *J R Coll Surg Edinb* 1991; 36:242-4.
28. Mikaelsson C, Arnbjornsson E: The value of C-reactive protein (CRP) determinations in patients with suspected acute appendicitis. *Ann Chir Gynaecol* 1984; 73:281-4.
29. Thompson MM, Underwood MJ, Dookeran KA, Lloyd DM, Bell PR: Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis. *Br J Surg* 1992; 79:822-4.
30. Gürleyik E, Gürleyik G, Ünalmişer S: Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1270-4.
31. Kaymakçioğlu N, Bülbül M, Yakut M, Albay A, Tan A, Özyurt M, Tufan T: Akut apandisit tanısında preoperatif CRP'nin tanısal önemi. *GATA Bülteni* 1998; 40:1-5.
32. Paajanen H, Somppi E: Early childhood appendicitis is still a difficult diagnosis. *Acta Paediatr* 1996; 85:459-62.
33. Nordback I, Harju E: Inflammation parameters in the diagnosis of acute appendicitis. *Acta Chir Scand* 1988; 154:43-8.
34. Cantürk NZ, İçli F, Dülger M, Gökğöz Ş, Yıldırım C: Akut apandisit tanısında yararlanılan laboratuvar testleri ve C-reaktif protein düzeyi. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi* 1992; 2:101-4.
35. Çınar M, Gökbayır H, Çınar P, Aytaç B: CRP'nin akut apandisit tanısındaki yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1994; 10:101-3.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Cengizhan YİĞİTLER
GATA ve Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi ABD,
06018 Etlik, ANKARA