

# Akut apandisit tanısında inflamatuvar belirteçlerin yeri

Gökhan KÖYLÜOĞLU, Mehmet ARPACIK, Sema ARICI, Canan CERAN, Fügen KIVANÇ  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Patoloji Anabilim Dalları, Sivas

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, akut apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen ve 5 farklı histopatolojik gruba ayrılan hastaların, ameliyat öncesi alınan beyaz küre (BK) sayımlarını, C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonlarını, nötrofil/granülosit oranlarını (NGO) ve eritrosit sedimentasyon hızlarını (ESH) analiz etmektir.

**Yöntem:** Son iki yıl içerisinde akut apandisit şüphesi ile ameliyat edilen 110 hasta ileriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalardan operasyon öncesi, BK, CRP, NGO ve ESH düzeyleri belirlemek üzere kan örneği alındı. Apan-diks histopatolojisi; normal, grade-1, 2, 3 ve 4 apandisit olarak sınıflandırıldı. Bu inflamatuvar belirteçler ile histopatolojik bulgular karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ameliyat edilen 110 hastadan 10'unda (% 9) normal histopatolojik bulgular saptanırken, 13'ünde (% 11.8) grade 1 (minör inflamasyon) apandisit, 29'unda (% 26.4) grade 2 (inflame) apandisit, 47'sinde (% 42.8) grade 3 (gangrene) apandisit, 11'inde (% 10) grade 4 (perfore) apandisit saptandı. BK ilerleyen apandiks inflamasyonunun belirteci olmadı. CRP'nin apandiks inflamasyonundan sonra belirgin olarak arttığı ve histopatolojik bulguların ilerlemesi ile birlikte artmaya devam ettiği görüldü. NGO ve ESH'nin apandiks inflamasyonu sonrasında belirgin olarak arttığı, fakat histopatolojik bulguların ilerlemesi ile birlikte artış göstermediği saptandı.

**Sonuç:** CRP düzeyi apandisit inflamasyonunun erken bir belirteçidir, üstelik tekrarlanan CRP ölçümleri akut apandisit tanısındaki doğruluk oranını artırabilir.

**Anahtar kelimeler:** Apandisit, beyaz küre, C-reaktif protein, nötrofil granülosit oranı, eritrosit sedimentasyon hızı

## Summary

**Inflamatuvar markers in the diagnosis of acute appendicitis**

**Aim:** To analyze the preoperative white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP) concentration, fraction of neutrophil granulocytes (neutrophil count), and erythrocyte sedimentation rate (ESR), of the patients who were operated on for a clinical suspicion of acute appendicitis and who were separated into five groups with different findings at histopathologic examination.

**Method:** 110 patients who were operated on for suspected acute appendicitis in the last two years were evaluated prospectively. Blood was collected preoperatively from the patients for the measurement of serum CRP, WBC, ESR and neutrophil count. The histopathology of appendices were grouped into normal, grade 1, 2, 3 and 4 appendicitis. The relationship between inflammatory markers and histopathologic findings were examined.

**Results:** In 10 (9 %) of the 110 patients operated on, normal histopathologic findings were confirmed, in 13 (11.8 %) appendix was grade 1 (minor inflammation), in 29 (26.4 %) appendix was grade 2 (inflamed), in 47 (42.8 %) appendix was grade 3 gangrenous and in 11 (10 %) appendix was grade 4 (perforated) WBC was not a marker of increasing appendiceal inflammation. CRP increased markedly after appendiceal inflammation and increased gradually with histopathologic findings. Neutrophil count and ESR increased significantly after appendiceal inflammation but did not increase parallel to with histopathologic findings.

**Conclusion:** CRP level is an early marker of appendiceal inflammation and moreover repeated controls of the CRP concentrations may improve the accuracy of the diagnosing acute appendicitis.

**Key words:** Appendicitis, white blood cell count, C-reactive protein, neutrophil/granulocyte fraction, erythrocyte sedimentation rate

**Adres:** Dr. Gökhan Köylüoğlu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140, Sivas  
**Yayına kabul tarihi:** 30.01.2002

## Giriş

Akut apandisit (AA) sık karşılaşılan cerrahi bir problemidir. Tanı genellikle anamnez, fizik muayene ve lökositoz ile konur. Birçok hastalığın AA'yı taklit edebilmesi yanında, atipik bir klinik tablo hiç de nadir rastlanmayan bir durumdur. Bu ve diğer bazı faktörler % 15-50 oranında negatif laparotomiye sebep olmaktadır (9,17). Negatif laparotomilerde post-operatif morbidite oranı % 5-15 arasındadır (1,3,10). Doğru tanı oranı, yapılabilecek bazı ilave testler ile artırılabilir ve gereksiz laparotomiler önlenir. Bu durum, özellikle sağlık planlamalarında maliyet hesaplarının da gözönünde bulundurulduğu günümüzde, daha önemli hale gelmiştir.

Yapılan birçok araştırma AA tanısında, inflamatuvar belirteçlerin artmakta olduğunu göstermektedir (8,12,16). Ancak bütün bu çalışmalarda inflamatuvar belirteçlerin düzeyi hastaların hastaneye başvuru süresi ile veya üç kategoride (negatif, akut ve komplike) değerlendirilen histopatolojik inceleme bulguları ile karşılaştırılmıştır (7). Biz bu çalışmada ilk kez, daha önce Pieper (17) tarafından tanımlanan beş grup apandisit histopatolojisi ile aynı hastalara ait, beyaz küre (BK) sayımı, C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonu, nötrofil/granülosit oranı (NGO) ve eritrosit sedimentasyon hızları (ESH) arasında korelasyon olup olmadığını araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

1999-2000 yıllarında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurarak AA ön tanısı ile ameliyat edilen 110 hasta, çalışma grubuna dahil edildi. Hastalara ameliyat kararı, anamnez, fizik muayene ve beyaz küre seviyeleri değerlendirilerek verildi. Operasyona alınmadan hemen önce, hastalardan BK, CRP, NGO ve ESH düzeylerinin belirlenmesi için kan örnekleri toplandı. Ancak alınan bu değerler tanı için kullanılmadı. Ameliyat edilen hastaların 73'ü erkek (% 66), 37'si kız (% 34) ve ortalama yaşları 10 yıl (2-16) olarak saptandı. Hastalardan alınan apandiks spesmenleri histopatolojik olarak değerlendirildi ve elde edilen sonuçlar BK, CRP, NGO ve ESH düzeyleri ile karşılaştırıldı.

**Biyokimyasal analizler:** Beyaz küre ve nötrofil/granülosit oranı hematolojik kan analizörü (Coulter GEN. S, USA) ile ölçüldü. C-reaktif protein konsantrasyonu türbidimetre (SPACE shiaparelli, Holland) ile eritrosit sedimentasyon hızı da tam otomatik sedimentasyon sistemi (SEDI System, BECTON DICKINSON, France) ile ölçüldü. Yapılan biyokimyasal analizlerde normal sınırlar, BK için 4-10x10<sup>3</sup>/µL, CRP konsantrasyonu için 0-6 mg/L, NGO için % 75'den az ve ESH için 2-10 mm/1 saat olarak kabul edildi.

**Histopatolojik değerlendirme:** AA'nın kesin tanısı, alınan spesmenlerin histopatolojik incelemesi sonucunda konuldu. Bütün olgularda apandiks proksimal 1/2'sinden en az iki transvers kesit ile distal 1/2'sinden bir logitudinal kesit alınarak inceleme yapıldı. Elde edilen parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak Hemotoksilen-Eozin boyası ile boyandı ve preparatlar ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Apandiksteki inflamasyonun derecesi Pieper tarafından tanımlanan derecelendirme sistemine göre yapıldı (17). Grade 1 apandisit; mukozada fokal akut inflamasyon-minör inflamasyon, Grade 2 apandisit; nekroz olmaksızın bütün apandiks duvarında polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu- inflame apandisit, Grade 3 apandisit; inflamasyon ve beraberinde nekrozun bulunması-gangrenöz apandisit, Grade 4 apandisit; apandiks duvarında serozal yüzeye kadar uzanan rüptürün olması- perforate apandisit ve serozada inflamasyon-periapandisit.

**İstatistiksel analiz:** Çalışma ile ilgili veriler SPSS (7.5 ver) programına yüklenip, grup sayısı 2'den fazla ve gruplardaki denek sayısı "30'a eşit ya da 30'dan büyük ise" şartını sağlamadığı için gruplar arası farklılık araştırılırken Kruskal-Wallis testi uygulandı. Bu test sonucunda önemlilik kararı verilirken farklılık yapan grupları bulmak için Mann-Whitney U testi uygulandı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi. Çalışmada kullanılan inflamatuvar belirteçlerin duyarlılığı, özgüllüğü ile hastalığı pozitif ve negatif tanımlayıcı oranlarını göstermek için histopatolojik değerlendirilmesi normal olanlar negatif, diğer histopatolojik grupların hepsi birlikte pozitif olarak tanımlandılar. Duyarlılık 100xgerçek pozitif/gerçek pozitif+yalancı negatif, özgüllük 100xgerçek negatif/gerçek negatif/gerçek negatif/yalancı pozitif, pozitif tanımlama oranı 100xgerçek pozitif

tif/gerçek pozitif+yalancı pozitif ve negatif tanımlama oranı ise 100xgerçek negatif/gerçek negatif+yalancı negatif formülleri ile bulundu.

## Bulgular

Akut apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen 100 hastanın 10'unda (% 9) normal histopatolojik bulgular saptanırken, 13'ünde Grade 1 apandisit (% 12), 29'unda Grade 2 apandisit (% 26), 47'sinde Grade 3 apandisit (% 43) ve 11'inde Grade 4 apandisit (% 10) saptandı (Tablo I). Histopatolojik incelemesi normal olan ve negatif laparotomi olarak kabul edilen 10 olgudan ikisinde over kisti saptanırken, kalan 8 olguda başka bir enfeksiyon kaynağı tespit edilemedi ve nonspesifik karın ağrısı olarak kabul edildi. Tespit edilen histopatolojik gruba karşılık gelen BK, CRP, NGO ve ESH düzeylerinin ortalamaları Tablo I'de gösterildi.

Bütün gruplardaki ortalama BK değerlerinin normal sınırların üzerinde olmasına karşın, gruplar arasında BK değerleri açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu durum, BK sayımının apandiksteki inflamasyona paralel olarak artmadığını göstermektedir.

CRP düzeyi sadece negatif laparotomi yapılan grupta normal sınırlar içerisinde saptanırken, diğer gruplarda yüksek düzeylerde olduğu görüldü. CRP açığı

sından gruplar karşılaştırıldığında aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Gruplara ait ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında, bütün gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Netice olarak histopatolojik evrenin ilerlemesi ile CRP düzeyinin paralel olarak artış sergilediği görüldü.

Histopatolojik incelemesi normal olan grubun NGO'da normal sınırlar içerisinde tespit edilirken, diğer gruplara ait NGO'nun yüksek olduğu saptandı. Gruplar arasındaki bu farklılık önemli bulunurken, gruplar ikişerli karşılaştırıldığında histopatolojisi normal olan grup ile diğerleri arasındaki farklılığın anlamlı olduğu ( $p<0.05$ ), ancak diğer ikişerli gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Bu durum NGO'nun apandiksteki inflamasyonun başlaması ile arttığı ancak, inflamasyonun ilerlemesine eşlik etmediğini gösterdi.

Histopatolojisi normal olan grup dışındaki gruplardaki ESH'nin yüksek olduğu saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunurken, ikişerli karşılaştırmada, grade 2 ile 3 ve grade 3 ile 4 arasında anlamlı farklılığın olmadığı ( $p>0.05$ ), diğerleri arasındaki farklılığın anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Bu durum, apandiksteki inflamasyonun başlamasının ESH'yi arttırdığı, ancak inflamasyondaki ilerlemenin ESH'de düzenli bir yükselmeye sebep olmadığını gösterdi.

Tablo I. Ameliyat edilen 110 hastaya ait BK, CRP, NGO ve ESH değerlerinin (ortalama±SE) histopatolojik gruplara göre dağılımı.

Apandiks Histopatolojisi	Olgu sayısı	BK	CRP	NGO	ESH
Normal	10 (% 9)	11016.67±3403	3.00±1.41	0.65±0.09	6.00±3.34
Grade 1	13 (% 12)	13084.62±4404	10.20±8.92	0.78±0.12	11.42±4.57
Grade 2	29 (% 26)	14830.77±4545	29.46±22.73	0.82±0.08	23.42±18.17
Grade 3	47 (% 43)	15474.47±5367	68.12±551.03	0.83±50.07	31.05±23.34
Grade 4	11 (% 10)	15254.55±4495	181.13±73.48	0.85±0.04	52.75±21.09
		KW=7.82 $p>0.05$	KW=36.88 $p<0.05$	KW=11.92 $p<0.05$	KW=19.51 $p<0.05$

Tablo II. Akut apandisit tanısında inflamatuvar belirteçlerin özgüllük, duyarlık ve tanımlayıcı değerleri.

	Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Yalancı Pozitif	Yalancı Negatif	Duyarlık %	Özgüllük %	Pozitif tanımlama oranı %	Negatif tanımlama oranı %
BK	85	2	8	15	85	20	91	91
CRP	94	9	1	6	94	90	98	98
NGO	87	5	5	13	87	50	94	94
ESH	94	4	6	6	94	40	94	94

Çalışmamıza dahil edilen grupları yaş ortalamaları açısından incelediğimizde gruplar arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).

Çalışmada kullanılan inflamatuvar belirteçlerin özgüllüğü, duyarlılığı ile hastalığı pozitif ve negatif tanımlayıcı oranları, Tablo II'de gösterilmektedir. Burada histopatolojik değerlendirilmesi normal olanlar negatif, diğer grupların hepsi birlikte pozitif olarak tanımlandılar. Bu sonuçlara göre hasta olmayanları ayırt etme özelliğini gösteren duyarlılık değerinin en yüksek % 94 oranıyla CRP ve ESH'de olduğu saptandı.

Hasta diye nitelendirilen kişilerin, gerçekte ne kadarının hasta olduğunu gösteren pozitif tanımlama özelliği % 98 oranıyla en yüksek CRP konsantrasyonunda ve hasta olmadığı belirtilen kişilerin gerçekte hangi oranda hasta olmadıklarını gösteren negatif tanımlama özelliğinin de en yüksek % 60 oranla yine CRP konsantrasyonunda olduğu gösterildi.

### Tartışma

Birçok inflamatuvar belirteç AA'nın preoperatif tanısının netleştirilmesinde yıllardır kullanılmaktadır (5,12,18). Ancak bütün bunlara rağmen negatif laparotomi oranı azaltılamamaktadır. Yüksek negatif laparotomi oranı ise perforasyon gelişme riskini azalttığı için kabul edilebilmektedir. Çünkü, apandisit perforasyonunda yara enfeksiyonu, intraabdominal apse ve tubal infertilite gibi birçok morbidite ve mortalite riski belirgin olarak artmaktadır. Çalışmamızda negatif laparotomi ve perforasyon oranımız literatür bilgileri ile benzerdir (9,10,16).

Hasta olanları ayırt etme duyarlılığını gösteren sensitivite, önem sırasına göre CRP, ESH (her ikisi aynı oranda), NGO ve BK olarak sıralandı. Hasta olmayanları ayırt etmenin duyarlılığını gösteren spesifite ise önem sırasına göre CRP, NGO, ESH ve BK olarak sıralandı. Kullanılan testlerin duyarlılığını gösteren diğer bir ölçüm aracı da pozitif ve negatif tanımlayıcı oranlardır. Pozitif tanımlayıcılık sıralaması CRP, NGO, ESH ve BK olarak belirlenirken, negatif tanımlayıcılık sıralaması CRP, ESH, NGO ve BK ve'dir. Bu değerler AA teşhisinde tanısai değeri en fazla olan inflamatuvar belirtecin CRP, en az olan belirtecin de BK olduğunu göstermektedir.

CRP ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından tespit edilmiştir (19). Hepatositler tarafından sentezlenen CRP, lökositlere bağlanarak muhtemelen çeşitli savunma mekanizmalarında sinerjistik etki yapar. CRP'nin yapılan kinetik çalışmalarında inflamatuvar stimülasyondan sonra 8 saat içerisinde artmaya başladığı ve 24-48 saat içerisinde pik yaptığı gösterilmiştir (13,20). Birçok merkezde yapılan çalışmalarda CRP konsantrasyonunun AA tanısında doğruluk oranını artırdığı saptanmıştır. Karşıt görüşler olmasına rağmen, tekrarlayan RP ölçümlerinin doğru tanı oranını daha da artırdığı belirtilmiştir (1,15). Yapılan çalışmalarda AA tanısında CRP'nin duyarlılığı % 64 ile 94 arasında gösterilirken, özgüllüğü % 56 ile 87 arasında tanımlanmaktadır (1,18). Çalışmamızda duyarlılık oranımız literatürle uyumlu iken özgüllük oranımız yüksek çıkmıştır. Bu durum negatif laparotomi yapılan hastalarımızda farklı enfeksiyon odakları veya batin içi başka hastalıklarının olmaması ile açıklanabilir. Çalışmamızda ölçülen 4 inflamatuvar belirteçten sadece CRP'nin histolojik grade ile tam bir korelasyon içinde artmakta olduğu gösterildi. Bu durum tekrarlayan ölçümlerle tanı koymayı hedef alan yaklaşımlarda veya diğer bir deyişle akut apandisit şüphesi ile gözlem altında olan hastalarda en uygun takip kriterinin CRP konsantrasyonu olabileceğini göstermektedir.

BK sayımı AA tanısında birçok merkezde rutin bir test olarak kullanılmaktadır. Ancak tanısai önemi konusundaki raporlar kullanışlıdan, yanlış yönlendiriciye kadar değişen bir çeşitlilik içindedir (2,4,18). Yayımlanan çalışmalarda BK sayımının AA tanısaidaki duyarlılığı % 60 ile % 90 arasında gösterilirken, özgüllüğü % 41 ile 84 arasında tanımlanmıştır (6,7,18). Çalışmamızda duyarlılık literatürle uyumlu iken özgüllük literatürdeki oranların altındadır. Bu durum BK sayımının normal sınırlarının geniş tutulmaması ile ilgili olabilir. Tek başına BK sayımı bizim çalışmamızda da belgelendiği gibi düşük özgüllük ve duyarlılık oranı ile yetersiz bir inflamatuvar belirteçtir. BK sayımının ancak NGO ile desteklenmesinde tanısai önemi artırılabilir (14).

NGO ve ESH akut apandisit tanısında rutin olarak kullanılan belirteçler değildir. Dolayısıyla literatürde bu belirteçlerin duyarlılık ve özgüllük ile ilgili az sayıda çalışma vardır. NGO ile yapılan çalışmalarda duyarlılık 81 ile 94 arasında gösterilirken, özgüllük

50 ile 70 arasında tanımlanmaktadır (14,11). Bu veriler çalışmamızla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda ilave olarak NGO'nun inflamasyonla birlikte arttığı ancak inflamasyonun ilerlemesine paralel olarak artmadığı görüldü.

Bu çalışmanın ışığı altında; CRP konsantrasyonu, nonspesifik etkenlerden en az etkilenen ve apandikteki ilerleyen inflamasyonu en doğru olarak yansıtan belirteç olarak düşünüldü. Sonuç olarak negatif laparotomi oranının azaltılması ya da gecikmiş tanı nedeniyle oluşabilecek olası komplikasyonlardan korunmak amacıyla, akut apandisit şüphesi olan olgularda, bir inflamatuvar belirteç olarak CRP'nin kullanımını faydalı ve gerekli olarak görüyoruz.

### Kaynaklar

1. Asfar S, Safar H, Khoursheed M, et al: Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis? J R Coll Surg Edinb 45:21, 2000
2. Bolton JP, Craven ER, Croft RJ, et al: An assessment of the value of the white cell count in the management of suspected acute appendicitis. Br J Surg 62:906, 1975.
3. Chang FC, Hogle HH, Welling DR: The fate of the negative appendix. Am J Surg 126:752, 1973
4. Doraiswamy NV: Leucocyte counts in the diagnosis and prognosis of acute appendicitis in children. Br J Surg 66:782, 1979
5. Eriksson S, Olander B, Pira U, et al: White blood cell count, leucocyte elastase activity, and serum concentrations of interleukin-6 and C-reactive protein after open appendectomy. Eur J Surg 163:123, 1997
6. Gronroos JM: Do normal leucocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? Acta Paediatr 90:649, 2001

7. Gronroos JM, Gronroos P: Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. Br J Surg 86:501, 1999
8. Hallan S, Asberg A: The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis a meta-analysis. Scand J Clin Lab Invest 57:373, 1997
9. Hoffman J, Rasmussen O: Aids in the diagnosis of acute appendicitis. Br J Surg 76:774, 1989
10. Jess P, Bjerregaard B, Brynitz S, et al: Acute appendicitis: prospective trial concerning diagnostic accuracy and complications. Am J Surg 141:232, 1981
11. Ko YS, Lin LH, Chen DF: Laboratory aid and ultrasonography in the diagnosis of appendicitis in children. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 36:415, 1995
12. 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 165:679, 1999
13. Kragstjerg P, Holmberg H, Vikerfors T: Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. Eur J Surg 161:17, 1995
14. Lau WY, Ho YC, Chu KW, et al: Leucocyte count and neutrophil percentage in appendectomy for suspected appendicitis. Aust N Z J Surg 59:395, 1989
15. Oosterhuis WP, Zwinderman AH, Teeuwen M, et al: C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. Eur J Surg 159:115, 1993
16. Paaanen H, Mansikka A, Laato M: Are serum inflammatory markers age dependent in acute appendicitis? J Am Coll Surg 184:303, 1997
17. Pieper R, Kager L, Nasman P: Acute appendicitis: a clinical study of 1018 cases of emergency appendectomies. Acta Chir Scand 148:51, 1982
18. Thompson MM, Underwood MJ, Dookeran KA, et al: Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis. Br J Surg 79:882, 1992
19. Tillet WS, Francis T: Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med 52:561, 1930
20. Young B, Gleeson M, Cripps A: C reactive protein: a critical review. Pathology 23:11, 1991