

AKUT APANDİSİTLERDE AMELİYAT ÖNCESİ VE SONRASI CRP DEĞERLERİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI

The Comparison of Preoperative and Postoperative Crp Values With Histological Findings in Acute Appendicitis

Serdar KIRMIZI (0000-0001-9385-1450), Muharrem KARAOĞLAN (0000-0003-1337-2316),
Fuat İPEKÇİ (0000-0002-0382-166X)

ÖZET

Akut apandisit acil cerrahi gerektiren akut karın nedenlerinin başlıca nedenidir. Tanı ve tedavide gecikme önemli komplikasyonlara yol açabilir. Serum inflamasyon belirteçleri anamnez, fizik muayene ile birlikte yaygın olarak başvurulan ucuz ve ulaşılabilir tanısız araçlardır. C-reaktif protein (CRP) inflamasyonda karaciğerden en hızlı, en çok sentezlenen akut faz reaktanı olup akut apandisitde tanısız amaçlı kullanılan inflamasyon belirteçleridir. Literatürde preoperatif ve postoperatif CRP değerlerinin perforasyon olmayan akut apandisitlerin histopatolojik alt gruplarına göre karşılaştırılan kısıtlı çalışma var. Bu amaçla Eylül 2008- Aralık 2008 tarihleri arasında T.C.S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde akut apandisit nedeniyle appendektomi uygulanan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası CRP değerlerinin histopatolojik alt gruplarla karşılaştırılması yapıldı. Perfore ve non-perfore flegmenöz alt grup apandisitlerde postoperatif CRP değerlerinin, preoperatif değerlere göre anlamlı derecede yükseldiği ($p<0,005$, $p<0,001$), inflamasyonun daha az olduğu eritematöz ($p=0,05$) ve oblitere akut apandisitlerde ($p=0,38$) ise anlamlı bir fark olmadığını saptadık. Non-perfore flegmenöz apandisitlerde inflamasyon şiddetiyle orantılı olarak CRP değerlerinde preoperatif yükselmeye yol açtığı ve postoperatif süreçte artarak devam ettiği gösterilmiştir. İnflamasyonun şiddetinin daha az görüldüğü diğer histolojik alt gruplarda tanısız değeri olmasına rağmen postoperatif değerlerde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Akut Apandisit; C-Reaktif Protein; Apandisit Histopatoloji

ABSTRACT

Acute appendicitis is one of the leading causes of acute abdomen. The delay in diagnosis and treatment can lead to significant complications. Serum inflammation markers are cheap, accessible diagnostic tools commonly used along with history and physical examination. C-reactive protein (CRP) is the fastest, most synthesized acute phase reactant in response to inflammation in the liver and is the diagnostic marker for inflammation in acute appendicitis. There are limited studies comparing preoperative and postoperative CRP values of histopathological subgroups of non-perforated acute appendicitis in the literature. The preoperative and postoperative CRP values of patients who underwent appendectomy for acute appendicitis at the T.C.S.B. İzmir Tepecik Training and Research Hospital General Surgery Clinic were compared with the histopathological subgroups between September to December in 2008. Postoperative CRP values of perforated and non-perforated phlegmonous subgroup of appendicitis were found to be significantly higher than pre-operative values ($p<0.005$, $p<0.001$). $p = 0.38$) but no significant difference in erythematous ($p = 0.05$) and obliterated acute appendicitis ($p = 0.38$). It has been shown that non-perforated phlegmonous appendicitis leads to a pre-operative increase in CRP values in proportion to the severity of inflammation and continues to increase in the post-operative process. Despite the diagnostic value of other histological subgroups with less severity of inflammation, there were no significant changes in postoperative values.

Key Words: Acute appendicitis; C-reactive protein; Appendicitis Histopathology

T.C. Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

Serdar KIRMIZI, Op. Dr.
Muharrem KARAOĞLAN, Op. Dr.
Fuat İPEKÇİ, Doç. Dr.

İletişim:

Prof. Dr. Serdar KIRMIZI.
T.C. Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye.
Tel: 05063716212
e-mail: drserdarkirmizi@hotmail.com.

Geliş tarihi/Received: 07.11.2018
Kabul tarihi/Accepted: 14.12.2018
DOI: 10.16919/bozoktip.480108

Bozok Tıp Derg 2019;9(3):16-20
Bozok Med J 2019;9(3):16-20

GİRİŞ

Akut apandisit, acil cerrahi gerektiren ve en sık karşılaşılan akut karın nedenidir. Tedavide gecikme ciddi morbidite ve mortalite artışıyla sonuçlanmaktadır. Bu yüzden erken tanı büyük önem taşımaktadır. Serum inflamasyon belirteçleri de bu amaçla tanısız araç olarak yıllardır kullanılmaktadır. Bazı sitokinler (Interlökin 6, Interlökin 10), nötrofil oranında artış, eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamatuvar belirteçler kullanılmakla beraber lökosit (WBC) sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi en sık başvurulan yöntemlerdir. Akut faz yanıtı olarak karaciğerden sentezlenen CRP'nin özellikle perforo apandisit de güvenilir bir gösterge olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (1). Ancak literatürde perforo olmayan apandistin histopatolojik bulgularıyla CRP ilişkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmamızda amacımız perforo apandisit yanısıra, perforo olmayan akut apandistin histopatolojik alt gruplarının ameliyat öncesi ve sonrası erken dönemde CRP düzeyine etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eylül 2008- Aralık 2008 tarihleri arasında T.C. S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde akut apandisit veya akut karın ön tanısıyla opere edilen ve appendektomi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, ön tanı, yatış süreleri, histopatolojik tanıları ve ameliyat öncesi-sonrası CRP ve WBC değerleri geriye dönük hasta dosyaları taranarak elde edildi. Histopatolojik tanıları perforo, flegmenöz, eritematöz, oblitere, lenfoid hiperplazik apandisit olarak raporlanan olgular çalışmaya dahil edildi. Normal apendiks olarak raporlananlar çalışma dışı bırakıldı. Her hastaya anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce sefazolin sodyum 1 gr iv profilaktik olarak uygulandığı, perforo apandisitlerde seforoksim 750 mg iv 2x1, metronidazol 500mg 100 ml solüsyon iv 3x1 ile taburcu olana kadar tedaviye devam edildi Diğer olgularda antibiyoterapi 24 saat sonra kesildi. Dren sadece yaygın pürülan peritonit durumlarında yerleştirildiği, 50 cc altına düşen seroz içerik durumunda çekildiği tesbit edildi. Tanıda serum belirteçleri olarak CRP ve WBC değerleri kullanıldı. Ameliyat sonrası CRP değeri hastanın yatış süresi boyunca tespit edilen en yüksek CRP değeri sadece değerlendirmeye alındı. Normal CRP referans

değer aralığı 0-0,8 mg/dl olarak kabul edildi. Önce klinik tanı tipleri daha sonra histopatolojik tanı tiplerini ve oranlarını belirlendi. Daha sonra perforo olmayan grubun histopatolojik tiplerinin, ameliyat öncesi ve sonrası CRP değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca perforo ve perforo olmayan apandisit gruplarında CRP ve WBC arasındaki ilişkiler için regresyon ve korelasyon analizleri yapıldı. Tanımlayıcı analizlerde ortalama standart sapma ve ortanca (Alt-üst değer aralığı) kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalar için SSPS 11.0 sürümü istatistik programında student t testleri kullandı. Test sonuçlarında $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut apandisit nedeniyle appendektomi uygulanan toplam 70 hastanın 35'i bayan, 35'i erkekti. Hastaların ön tanıları incelendiğinde 64 (%91,4) akut apandisit, 5 (%7,1) akut karın, 1 olguda peptik ülser perforasyonu tanısı aldığı tesbit edildi. Normal apendiks saptanan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Ameliyat öncesi aksiller ateş: 37,8 OC (36,6-39,5) ve rektal ateş 38,3 OC (36,6-39,8) olarak ölçüldü. McBurney 58 hastaya, 4 hastaya Elliot, 4 hastaya paramediyan, 4 hastaya göbek altı mediyan kesi ile olmak üzere hastaların tamamında açık appendektomi uygulandı. Ameliyat sırasında hepsinin akut apandisiti olduğu görüldü. Perfore ve flegmenöz apandisit de lokal ve generalize peritonit bulguları tabloya hakimdi. Toplam on dokuz olguda dren kullanıldı. Hastane yatış süreleri 3 (1-12) gün arası değişmekteydi. Spesimen histopatolojik raporları Tablo-1 şematize edildi.

Tablo-1: Apandisit histopatolojik tipleri

	SAYI	ORAN(%)
PERFORE	26	37,1
FLEGMENÖZ	31	44,3
ERİTEMATÖZ	6	8,6
OBLİTERAN	4	5,7
LENFOİD HİPERPLAZİ	3	4,3

Hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası CRP değerleri tüm olgularda normal değerlerinin (0-0,8 mg/dl) üzerinde olduğu ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu ($p = 0,001$) gözlemlendi (Tablo-2).

Tablo-2: Preoperatif ve postoperatif CRP düzeyleri

CRP	PERFORE GRUP (s= 26) ort._+SH	PERFORE OLMAMIŞ GRUP (s= 44) ort._+ SH	P DEĞERİ
PRE-OPERATİF	8,4 ± 1,5	2,4 ± 0,4	P<0,05
POST-OPERATİF	12,2 ± 2,1	4,7 ± 0,6	P<0,001

Histopatolojik tiplerine göre karşılaştırıldığında; perfore ve flegmenöz apandisitlerde ameliyat sonrası CRP değerlerinin ,ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı derecede yükseldiği görüldü (p=0,005, p<0,001). Eritematöz (p=0,05) ve oblitere akut apandisitlerde (p=0,38) ise anlamlı bir fark görülmedi (Tablo-3). WBC ve CRP arasındaki ilişki regresyon analizlerine göre incelendiğinde; flegmenöz apandisitlerde WBC ve CRP arasında doğrusal ilişki olmadığı (R2= 0,003, p=0,73), perfore apandisitlerde ise doğrusal ilişki olduğu (R2= 0,26, p= 0,008) görüldü.

Tablo-3: Histopatolojik tiplerle CRP değerlerinin karşılaştırılması

APPANDİSİTİN PATOLOJİK TİPLERİ		CRP ORTALAMASI	p DEĞERİ
PERFORE	PRE -OPERATİF	8,4 ± 1,5	p = 0,005
	POST-OPERATİF	12,2 ± 2,1	
FLEGMENÖZ	PRE -OPERATİF	2,5 ± 0,5	p < 0,001
	POST-OPERATİF	4,9 ± 0,7	
ERİTEMATÖZ	PRE -OPERATİF	2,5 ± 0,6	p = 0,057
	POST-OPERATİF	3,4 ± 1,3	
OBLİTERE	PRE -OPERATİF	3,1 ± 1,2	p = 0,381
	POST-OPERATİF	3,9± 1,2	

TARTIŞMA

Akut apandisit acil ameliyatı gerektiren sebeplerin başında gelir. Klinik tablo ve fizik muayene yetersiz kaldığı durumlarda inflamasyon belirteçleri ve radyolojik görüntüleme önem taşır. Ancak duyarlılığı ve özgünlüğü yüzde yüz olan bir yöntem henüz yoktur. Atipik semptomların baskın olduğu (epigastrik başlayan sağ alt kadrana inen, sağ alt kadrana hassasiyet, iştahsızlık gibi semptomların olmaması) durumlarda akut apandisit tanısı zorlaşır. CRP, WBC ve nötrofil oranı

gibi serum inflamasyon belirteçleri kullanılarak negatif appendektomi oranının % 30 kadar düşürülebileceği bilinmektedir (2). Yanlış tanı ya da tedavide gecikme ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanmaktadır. Bu yüzden apandisit şüphesi ameliyat için bir endikasyon olarak genel kabul görmektedir ancak bu durumda genç kadınlarda daha fazla olmak üzere %15-20 olan gereksiz appendektomiyle sonuçlanabilmektedir (3). Serum inflamatuvar belirteçleri hızlı elde edilmesi ve ekonomik olması nedeniyle yaygın kullanım alanına sahiptir (4). Inflamasyon sürecinde proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle karaciğerden CRP, fibrinojen, haptoglobulin, amyloid protein ve alfa-1 antitripsinin gibi akut faz proteinlerinin sentezinde artışı başlar. CRP inflamasyonun 4-6 saat de yükselmeye başlar, enfeksiyonun şiddetiyle orantılı olarak artmaya devam eder ve 24-48 saat de en yüksek düzeylere ulaşır (5). CRP hızlı artması, normal değerlerin çok üstüne çıkması bir avantajken duyarlılığının % 40-94, özgüllüğünün % 38-87 gibi çok geniş bir aralıkta olması bir dezavantajdır (6).

Grönroos ve ark apandisit olmayan, akut apandisit, ve komplike (perfore) apandisit olarak gruplandıkları 300 hastadan oluşan retrospektif çalışmalarında pre-operatif CRP, WBC düzeylerinin incelediler. CRP perfore grup da 9,9 mg/dl diğer gruplarda sırasıyla 3,2 mg/dl ve 3,1 mg/dl olarak ölçülmüş olup perfore durumlarda yaklaşık üç katı kadar daha fazla yükseldiğini göstermişlerdir (7). Bizim çalışma dışı bıraktığımız normal appendiksli grup ile non-perfore grubun benzer CRP değerleri saptanmış. Bu yakın değerlerin apandisit erken dönemde tanı konmasından kaynaklandığını, CRP'nin akut apandisit geç dönemde ve perfore olgularda, erken dönemde ve non-perfore apandisitlerde ise WBC'nin üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda perfore ve perfore olmayan apandisitlerdeki benzer pre-operatif CRP değerleri elde ettik. Ancak histopatolojik tanısı apandisit olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldığından bu durum çalışmamızın bir eksikliği olarak görülebilir. Post-operatif süreçte sadece perfore ve flegmemoz apandisitde CRP nin artışının devam ettiğini saptadık. İnflamasyonun süresi ve şiddetiyle orantılı CRP artış olacağını ileri süren literatür verilerini desteklemektedir. Benzer bir çalışmada Yıldırım ve ark'nın 85 hastadan oluşan retrospektif çalışmalarında pre-operatif CRP,

WBC'nin yanı sıra IL-6 ve IL-10 gibi serum inflamatuvar belirteçleri kullanılmış. Histopatolojik tanılar perforate, perforate olmayan ve normal apendiks şeklinde üç gruba ayrılmış. CRP'nin özellikle 24 saat den fazla semptomu olan perforate apandisit olgularda önemli oranda artışı gösterilmiş (8).

Perforate apandisitlerde CRP'nin tanısasal bir belirteç olmadığını öne süren çalışmalarda mevcut. Referans değeri CRP için 0-1 mg/dl olarak alınmasına rağmen perforate apandisitlerle non-perforate apandisitler arasında anlamlı bir fark olmayacağı ileri sürülmüş. CRP'nin WBC ile beraber normal referans değer aralığında ise negatif prediktif değerinin 100 % olduğu, appendektominin gereksiz olduğu belirtilmiş (9). CRP'nin iyi bir tanısasal belirteç olmakla beraber 1-5mg/dl değerlerde perforate apandisit görülmeceğini 5mg/dl nin perforate apandisit tanısı için bir cut-off değeri olduğunu ileri sürülmüş. Perforate olgular için cutoff değerini belirlenmesi bu çalışmanın amacı dışındadır ancak bizde non-perforate grub da pre-operatif ve post-operatif CRP değerleri $2,4 \pm 0,4/ 4,7 \pm 0,6$, perforate grupta ise $8,4 \pm 1,5/12,2 \pm 2,1$ mg/dl olup bu çalışmayı desteklemektedir (10).

Semptomların başlamasından itibaren geçen süreye göre perforate ve non-perforate apandisitler arasında cutoff CRP değerleri de araştırılmış. Çalışmada 568 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş. Birinci, ikinci ve üçüncü günlerdeki CRP'nin tanısasal cutoff değerini non-perforate apandisitlerde sırasıyla 1.5, 4.0 ve 10,5 mg/dl, perforate apandisitlerde 3.3, 8.5 ve 12 mg/dl olarak saptanmış (11). Çalışma üçüncü günde perforasyon olmasa da CRP değerlerinin her iki grup da yaklaştığı, perforate ve non-perforate apandisit ayrımının ilk 48 saat de daha uygun olduğu gösterilmiş. Literatür incelendiğinde CRP'nin ameliyat öncesi tanısasal değerleri yoğun olarak tartışılmıştır. Ancak appendektomi sonrasında CRP değişimlerini inceleyen çok az çalışma var. Bunlardan birisi Erisson ve ark tarafından yapılan prospektif bir çalışmadır. Açık appendektomi sonrasında post-operatif 1,2,6,10 ve 30 günlerde CRP ile beraber interleukin-6, lökosit elastaz ve WBC değerleri ölçülmüş. Post-operatif komplikasyonların tesbitinde CRP, IL-6 ve WBC'nin kullanabileceğini belirtmişler (12). Ancak bu çalışmada

post-operatif CRP değerlerinin pre-operatif değerlerin yaklaşık bir buçuk katı yüksek olabileceğinin saptadık. Bu yüzden komplikasyon değerlendirilmesi açısından CRP nin kullanılmasının doğru olmayacağı yada daha yüksek cutoff değerlerinin kabul edilmesi kanaatindeyiz. Akut apandisitde semptomların başlamasından ameliyata kadar geçen zaman, oluşan inflamasyonun şiddeti perforate ve flegmenöz apandisitlerde CRP değerlerinde orantılı yükselmeye yol açmaktadır. Bu durum post-operatif süreçte artarak devam edecektir. Apendiks duvarında inflamasyonun tam kat olmadığı durumlarda (eritematöz ve oblitere) inflamasyon post-operatif CRP değerlerinde anlamlı değişiklik olmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hoffman J, Rasmussen OO. Aids in the diagnosis of acute appendicitis. Br JSurg. 1989;76:774-9.
2. Erkasap S, Ates E, Ustuner Z, Sahin A, Yilmaz S, Yasar B, et al. Diagnostic value of interleukin- 6 and C-reactive protein in acute appendicitis. Swiss Surg. 2000;6:169-72.
3. Shafi SM, Afsheen M, Reshi FA. Total leucocyte count, C-reactive protein and neutrophil count: diagnostic aid in acute appendicitis. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2009;15(2): 117.
4. Akçay MN, Yıldırım Mİ, Çapan MY, Çelebi F, Kılıç A, Atamanapı S, et al. CRP nin akut karın tanısındaki yeri .Turkish Journal of Trauma&Emergency Surgery. 1996;2:100-4.
5. Yoon DY, Chu J, Chandler C, Hiyama S, Thompson JE, Hines OJ. Human cytokine levels in nonperforated cecus perforated appendicitis: Molecular serum markers for extent of disease? Am Surg. 2002;68:1033-7.
6. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Role of leukocyte count, neutrophil percentage, and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. Am Surg. 2005;71: 344-7.
7. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. British journal of surgery. 1999;86(4): 501-4.
8. Yıldırım O, Solak C, Koçer B, Ünal B, Karabeyoğlu M, Bozkurt B, et al. The Role of Serum Inflammatory Markers in Acute Appendicitis and Their Success in Preventing Negative Laparotomy, Journal of Investigative Surgery. 2006;19(6):345-52.
9. Sengupta, A, Bax G, Paterson Brown S. White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis. The Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2009;91(2):113-5.
10. Gurleyik E, Gurleyik G, Unalmiser S. Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. Diseases of the colon & rectum. 1995;38(12): 1270-4.

11. Wu HP, Lin CY, Chang CF, Chang YJ, Huang CY. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *The American journal of emergency medicine*. 2005;23(4):449-53.
12. Eriksson S, Olander B, Pira U, Granström L. White blood cell count, leucocyte elastase activity, and serum concentrations of interleukin-6 and C-reactive protein after open appendicectomy. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*. 1997;163(2):123-7.