

Akut Apandisit Tanısında Serum C-reaktif Protein, Prokalsitonin ve Neopterin Yeri

Mehmet Emin MENGÜCÜK¹, Refik AYTEN^{a1}, Nurullah BÜLBÜLLER¹, Ahmet GÖDEKMERDAN²,
Murat BAŞBUĞ¹, İbrahim MÜNGAN¹

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, ELAZIĞ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmunoloji, ELAZIĞ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Akut apandisit özellikleri ve tedavisi tam olarak tanımlanmasına rağmen negatif apendektomi oranları yüksek olan acil cerrahi bir durumdur. Çeşitli inflamatuvar belirteçler kullanılmakla birlikte özgül bir test yoktur. Bu çalışmada C-reaktif protein, prokalsitonin ve neopterin akut apandisitte tek tek veya birlikte kullanımının tanıya katkısını ortaya koymayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: Fırat Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğine karın sağ alt kadranda ağrısı ile başvuran ve akut apandisit ön tanısıyla yatırılan 100 ardışık hasta takibe alındı. Hastalar beş gruba ayrıldı. Grup 1 (n:16):konservatif tedavi edilenler, grup 2 (n:6): patolojik olarak apandisit normal olanlar, grup 3 (n:38): fokal apandisit olanlar, grup 4 (n:32): süpüratif apandisit olanlar, grup 5 (n:8): perforate apandisit olanlar. Tüm hastalarda başvuru anında serumda C-reaktif protein, prokalsitonin ve neopterin çalışıldı.

Bulgular: C-reaktif protein, prokalsitonin ve neopterin seviyeleri grup 3'de grup 1'e göre anlamlı olarak yüksekti. Grup 4 ve grup 5'te C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyeleri grup 1'e göre yüksek iken neopterin seviyelerinde anlamlı fark gözlenmedi. Grup 3 ve grup 4 arasında da her üç parametrede de farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Akut apandisitte serum C-reaktif protein, prokalsitonin ve neopterin seviyelerinin tek başına veya üçlü test halinde kullanılması tanı koymada yeterli değildir. Bu belirteçler akut karın için nonspesifik belirteçlerdir. Akut apandisit semptom ve klinik bulgular tanıda önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Akut apandisit, C-reaktif protein, prokalsitonin, neopterin

ABSTRACT

Role of C-reactive Protein, Procalcitonin and Neopterin in the Diagnosis of Acute Appendicitis

Objective: Although the clinical features and the treatment of acute appendicitis has been described negative appendectomies are still high. Several inflammatory parameters are in clinical use but they are not specific. In this study serum C-reactive protein, procalcitonin and neopterin were used to evaluate the role in the diagnosis of acute appendicitis.

Materials and Methods: A hundred consecutive patients who admitted to Fırat University Medical Faculty General Surgery Department with right lower quadrant pain were included to the study. Patients were divided to five groups. Group 1 (n:16):conservative treatment, group 2 (n:6): normal appendix, group 3 (n:38): focal appendicitis, group 4 (n:32): suppurative appendicitis, group 5 (n:8): perforated appendicitis. Serum C-reactive protein, procalcitonin and neopterin were studied at admission.

Results: C-reactive protein, procalcitonin and neopterin levels were high in group 3 when compared with group 1 (P<0,05). C-reactive protein and procalcitonin levels in group 4 and 5 were high when compared with group 1(P<0,05) but neopterin did not differ. When compared group 3 and 4 three parameters were not statistically different (P>0,05).

Conclusion: In the diagnosis of acute appendicitis C-reactive protein, procalcitonin and neopterin levels have value with the sign and symptoms of the disease. These markers are nonspecific for acute abdomen. Clinical signs and symptoms are more important for the diagnosis for acute appendicitis.

Key words: Acute appendicitis, C-reactive protein, procalcitonin and neopterin

Tüm özellikleri ve cerrahi tedavisi 100 yıldan daha uzun bir süre önce tam olarak tanımlanmış olmasına rağmen, apandisit hala en yüksek yanlış tanı oranına sahip acil cerrahi durumdur (1,2). Akut apandisitte önemli olan, tanının komplikasyonlar gelişmeden konarak, apendektominin yapılmasıdır. Son yıllarda akut apandisitte bağlı ölümlerde belirgin azalma olmasına rağmen gelişen teknoloji ve artan tanı yöntemlerine rağmen perforasyon oranı ve negatif apendektomide azalma olmamıştır (3, 4).

Akut bakteriyel inflamasyonu diğer tip inflamasyonlardan

ayırırda güvenilir parametreler, vücut ısısı, beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) nonspesifik ve değişken güvenilirliğe sahiptir (5-7). Mevcut inflamatuvar cevap indikatörlerinden farklı yeni bir diagnostik parametre prokalsitonindir (PCT). PCT'in indüklenme miktarı ve plazma seviyesi inflamatuvar reaksiyon ile orantılıdır. İnflamatuvar etkenin cerrahi eliminasyonu ve antibiyoterapinin etkinliğiyle PCT seviyeleri düşüş gösterir (7, 8). Hücrel immunitenin aktivasyonu ile ilişkili viral infeksiyonlar, transplantasyon komplikasyonları, tümörler ve oto immün hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarda serum neopterin (NPT)

^a Yazışma Adresi: Dr. Refik AYTEN, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, ELAZIĞ, Türkiye
Tel: +90 424 2333555
e-mail: refikayten@yahoo.com

düzeyinde artış olduğu bilinmektedir. Serumda artmış neopterin düzeyi, artmış lenfosit aktivasyonunun indirekt bir göstergesidir (9).

Bu çalışmada, CRP, PCT ve NPT'nin akut apandisitte tek veya birlikte kullanımlarının tanıya katkılarını ortaya koymayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındıktan sonra şubat 2002 ile temmuz 2005 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis birimine sağ alt kadrın ağrısı ile başvuran, akut apandisit ön tanısı ile Genel Cerrahi servisine yatırılıp takip edilen veya takip sonucunda ameliyat edilen hastalar dahil edilerek prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya 12 saatten daha uzun zamanda sağ alt karın ağrısı şikayeti olan, 16 yaşından büyük, gebeliği mevcut olmayan ve ilk değerlendirme sonucunda ayırıcı tanıları yapılarak akut apandisit ön tanısı ile Genel Cerrahi Kliniğine yatırılan ardışık 100 hasta dahil edildi. Başvuru anında serum örnekleri alınarak PCT, CRP ve NPT parametreleri çalışıldı.

Grupların oluşturulması

Grup 1 (n=16): semptomları gerileyen ve ameliyat edilmeyen hastalardan oluşturuldu. Apendektomi yapılan hastalar ise ameliyat materyalinin histopatolojik inceleme sonuçlarına göre gruplandırıldı. Grup 2 (n=6): normal apandiks, Grup 3 (n=38): fokal apandisit, Grup 4 (n=32): süpüratif apandisit, Grup 5 (n=8): perforé apandisit.

Biyokimyasal ölçümler

Prokalsitonin ölçümü: Hastalardan elde edilen serumlar 70°C'de derin dondurucuda muhafaza edilip tekrarlayan erime

ve donmalar önlenildi. Tüm serumlar PCT LUMItest (B.R.A.H.M.S Hennigsdorf, Germany) kiti kullanılarak Immunoluminometrik metod ile (Diagnostica Lumitest, Berlin-Germany) çalışıldı. CRP ölçümü: Çalışmada CardioPhase hsCRP (DADE BEHRING Marburg GmbH Emil-von-Behring-Str. D-35041 Marburg, Germany) yöntemi ile BN-II (USA, Newark) çalışıldı. Neopterin ölçümü: Çalışmada Neopterin ELISA (DRG Diagnostics International, Inc. USA) kiti kullanıldı ve ELx 800 Plate Reader (USA) çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Gruplardan elde edilen değerler ortalama±standart sapma (SD) olarak gösterildi. İstatistiksel analiz için SPSS 12.0 versiyonu bilgisayar paket programı, gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde de Kruskal-Wallis testi kullanıldı. P<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

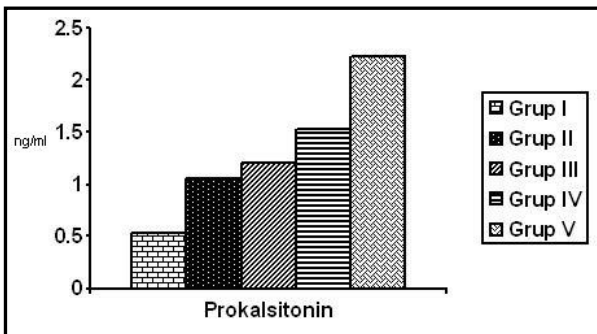
BULGULAR

Grup 1 hastaları ile Grup 2 hastalarının serum PCT, CRP ve NPT seviyesi arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (P>0.05). Grup 1 hastaları ile Grup 3 hastaları arasında ölçülen serum PCT, CRP ve NPT seviyeleri anlamlı olarak yüksek (P<0.05). Grup 1 hastaları ile Grup 4 ve 5 hastaları arasında ölçülen serum PCT ve CRP seviyeleri anlamlı olarak yüksek iken NPT seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi (P<0.05) (Şekil 1-3).

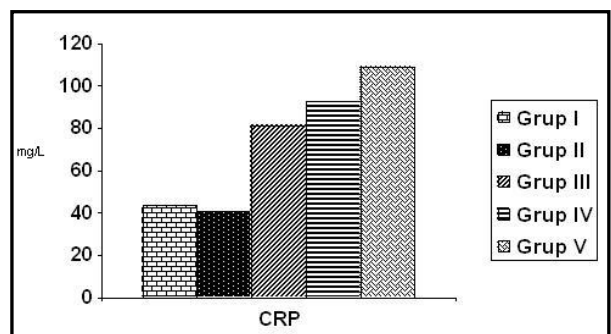
Grup 2, 3, 4 hastaları ile Grup 5 hastaları arasında PCT ve CRP için anlamlı artma gözlendi (P<0.05). Grup 3 hastaları ile Grup 4 hastaları arasında her 3 parametrenin serum değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (P>0.05) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplardaki PCT, CRP ve NPT'in ortalama değerleri (ortalama ± standart hata).

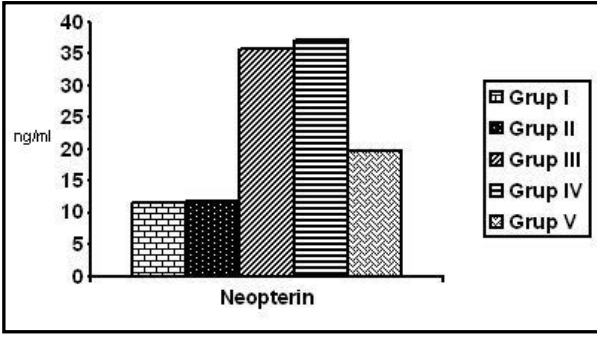
	Prokalsitonin (ng/ml) (ortalama±standart hata)	CRP (mg/L) (ortalama±standart hata)	Neopterin (ng/ml) (ortalama±standart hata)
GRUP-I	0,53 ± 0,10	43,50 ± 11,82	11,61 ± 2,71
GRUP-II	1,06 ± 0,38	40,41 ± 16,87	11,86 ± 4,86
GRUP-III	1,21± 0,12	81,56 ± 11,56	35,76 ± 6,57
GRUP-IV	1,53 ± 0,44	92,25 ± 12,27	37,30 ± 9,25
GRUP-V	2,23± 0,30	108,71± 14,78	19,62 ± 5,56



Resim 1. Gruplardaki Prokalsitonin değerlerinin grafiksel olarak gösterilmesi.



Resim 2. Gruplardaki CRP değerlerinin grafiksel olarak gösterilmesi.



Resim 3. Gruplardaki Neopterin değerlerinin grafiksel olarak gösterilmesi.

TARTIŞMA

Akut apandisit tanı ve tedavisindeki gelişmeler sayesinde, akut apandisitte bağlı ölümlerde %85 azalma, akut apandisit tanısı nedeniyle ameliyat olanlarda %63 azalma ve karın ağrısı nedeniyle taburcu edilen hasta sayısında ise %88 artma olmuştur (10). Ancak gelişen tanı yöntemlerine rağmen, özellikle küçük çocuklarda, genç kızlarda, gebelerde ve yaşlılarda halen akut apandisit tanısına yönelik zorluklar devam etmektedir ve buna bağlı negatif apendektomi ve perforasyon oranları yüksek seyretmektedir (11-12). Akut apandisitte erken dönemde yanlış tanı ve tanıda gecikme sonucu oluşan perforasyon oranı %16-20 gibi yüksek oranlardadır. Geç kalınmış akut apandisit olgularında, flebit, karaciğer absesi, gibi mortal komplikasyonlar günümüzde de görülebilmektedir. Günümüzde akut apandisitte, ameliyat öncesi kesin tanı koyduracak, tek başına tanı aracı yoktur. Akut apandisitteki tanısallık nedeniyle yapılan negatif apendektomi ve perforasyon oranlarındaki yükseklik, araştırmacıları radyolojik görüntüleme yöntemlerine, inflamatuvar testlere, skor yöntemlerine ve laparoskopi gibi invazif girişimlere yönlendirmiştir.

Bachmann ve arkadaşlarının (2) literatür taramalarında, akut apandisitte yönelik yüksek doğruluk payı olan tanısallık testler bildirilmesine rağmen, negatif apendektomi hızının son yirmi yıldır değişmediğini vurgulamışlardır. Akut apandisit tanısına yönelik yapılan testlerin çoğunun, pratikte kullanılabilirliğinin olmaması nedeniyle tavsiye niteliğinde olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan PCT, CRP ve NPT testi ise non-invazif, kolaylıkla uygulanabilecek, serumda bakılabilen bir test olması nedeniyle oldukça pratik görünmektedir.

İnflamatuvar belirteçler oldukça düşük hatayla daha tarafsız ölçütler olarak gözlemlenmiş ve bu belirteçlerin deneyimsiz hekim ve cerrahlar için önemli tanısallık yardım sağlayacağı belirtilmiştir (13). Bu nedenlerle akut apandisit tanısında inflamatuvar belirteçler klinik ve deneysel olarak oldukça fazla çalışılmış ve çalışılmaya devam edilmektedir. Sitokinlerin, inflamasyon ve immün sistem üzerindeki düzenleyici etkileri son yıllarda daha iyi anlaşılmasından sonra, sitokinler perfore ve perfore olmayan apandisitlerde çalışılmıştır. Yoon ve arkadaşları (14) apandisit şüphesi ile ameliyat edilen hastalardan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 12. saatte perfore olan ve perfore olmayan hastaların serumlarında IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 düzeylerini çalışmışlardır. Perfore apandisit grubunda ameliyat öncesi serum IL-6, IL-8'in değerlerinin, perfore olmayan apandisitte yüksek oldu-

ğunu bulmuşlardır. Ancak akut apandisit erken tanısında, sitokinler yardımcı tanısallık yöntemi olamamıştır.

İnflamatuvar hastalıkların teşhisinde ve gerçek immün cevabı karakterize etmede mevcut yeni bir diagnostik parametre PCT dir. PCT selektif olarak bakteriyel inflamasyon, sepsis ve multi organ yetmezliği sendromunda indüklenir. Esas tetikleyicisi de bakteriyel endotoksindir ve 25-30 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir. Kafetsiz ve arkadaşları (15) Akut apandisit ön tanılı 212 çocuk hasta üzerindeki çalışmalarında 0.5 ng/ml üzerindeki serum PCT değerlerinin, %73.4 oranında sensitivite ve %94.6 oranında spesifitede perfore veya gangrenöz akut apandisit işaret ettiğini ortaya koydular. CRP seviyelerini 50 mg/L'nin, beyaz küre sayısını da 10.000'in üzerinde anlamlı değerlendirip, USG'nin sensitivitesini %82.8, spesifitesini de %91.2 olarak verdiler. Sonuçta Kafetsiz ve arkadaşları PCT ölçümünün nekrotizan apandisitte veya perforasyonda yararlı olabileceğini ortaya koydular. Bizim çalışmamızda da histopatolojik bulguları fokal apandisit ve süperatif apandisit ve perfore apandisit olanlarda PCT seviyeleri anlamlı derece de yüksekti.

İnflamatuvar belirteçlerin akut apandisit tanısındaki rolü üzerine çalışılan parametrelerden diğeri de CRP'dir. Albu ve arkadaşları (16) akut apandisit ön tanısı ile takip edilen 56 hastadan kan örnekleri olarak CRP'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değeri oranlarını incelemişlerdir. 12 saat ve üzeri semptomları olan bu hastaların serum CRP seviyeleri 2.5 mg/dl üzerinde ise pozitif kabul edildi. Albu ve arkadaşları CRP'nin sensitivitesini %100, spesifitesini %84.6, pozitif tahmin değeri %86.6, negatif tahmin değeri %100 olarak tesbit ettiler. Albu ve arkadaşları CRP seviyelerindeki düşüklüğe bakarak ameliyatın ertelenebileceğini bile savundular. Mikaelsson (17) ve Peltola (18) kendi serilerinde CRP'nin anormal seviyelerini sırasıyla %47 ve %72 olarak bildirdi. Thimsen (19) ve Ingram (20) CRP seviyelerindeki artışı semptomların başlangıcından 12 saat sonra, pik seviyesinin 24-72 saate kadar uzadığını ve CRP seviyelerinin ikiye katlanma süresini de 7.3 ± 1.8 saat olarak tespit ettiler. Çalışmamızda 12 saat ve üzeri semptomları olan hastalardan ameliyat edilip histopatolojik bulguları fokal apandisit, süperatif apandisit ile perfore apandisit, abse ve lokalize peritonit olanların serum CRP seviyelerinin yüksekliği, takipleri sonucunda semptomları azalıp taburcu edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$).

Hücrel immünitenin aktivasyonu ile ilişkili olup, aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilen, inflamasyonun bir göstergesi olan NPT çalışıldı. Bozkurt ve arkadaşları (21) koroner arter hastalığına (KAH) sahip 191 hastada serum NPT düzeyini araştırdılar. Plak içindeki makrofaj ve T lenfositlerin inflamasyon sonucu artan sayısı ve aktivitesinin en iyi göstergelerinden birisi de bunlardan salınan NPT'dir. Sonuçta AKS'li hastalarda aterosklerotik plak inflamasyonunu göstermede serum NPT seviyesinin daha iyi bir gösterge olabileceğini savundular. Çalışmamızın sonuçları da bu çalışmayı desteklemektedir. Yaptığımız çalışmada ameliyat edilip histopatolojik bulgusu fokal apandisit olan hastaların serum NPT seviyelerini anlamlı bulduk. Serum NPT seviyeleri fokal inflamasyonu, dolayısıyla makrofaj aktivasyonunu göstermekteydi ve ilerlemiş, sınırlandırılmış, aktivasyonunu kaybetmiş, sayısı azalmış makrofajların bulunduğu perfore veya plastrone apandisitte sahip hasta serumlarında anlamlı seviyeleri yoktu ($P < 0.05$).

Akut apandisit tanısında günümüzde kullanılan inflamatuvar testlerin tek başına veya ikili kombinasyonlar

halinde kullanılmasının akut apandisit tanısında sınırlı değeri vardır (22). Buna karşın üçlü testin (CRP+lökositoz+NPT) apandisit tanısında daha etkili olduğu belirtilmiştir. Türkyılmaz ve arkadaşlarının (23) yapmış olduğu çalışmada üçlü testin apandisit olgularında duyarlılığı %69, pozitif tahmin değeri %70 olduğu bulunmuştur. Günümüzde bütün tanısal testler ve görüntüleme yöntemlerinin gelişme sürecin-

de olmasına karşın akut apandisit tanısında fizik muayenenin her tetkikin önünde bulunduğu kabul edilmektedir.

Sonuç olarak akut apandisit ön tanısında serum PCT, CRP ve NPT seviyeleri tek başına veya üçlü test halinde kullanıldıklarında akut apandisit tanısını koymada yeterli değildir. Akut karın tablosunda bu belirtilen belirteçler nonspesifiktir. Akut apandisit tanısında semptom ve klinik bulgular daha özgüldür.

KAYNAKLAR

1. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Arch Surg* 2002; 137:799-804.
2. Bachman LM, Bischof DB, Bischofberger SA, Bonani MG, Osann FM, Steurer J. Systematic quantitative overviews of the literature to determine the value of diagnostic tests for predicting acute appendicitis: study protocol. *BMC Surg* 2002;2:2.
3. Tehrani HY, Petros JG, Kumar RR, Chu Q. Markers of severe appendicitis. *Am Surg* 1999;65:453-455.
4. Blomqvist PG, Andersson RE, Granath F, Lambe MP, Ekbohm AR. Mortality after appendectomy in Sweden, 1987-1996. *Ann Surg* 2001; 233:455-460.
5. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 2002; 323: 17-29
6. Reith H.B, Mittelkötter U, Debus E.S, Küssner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of post operative complications. *Dig Surg* 1998;15:260-265.
7. Ugorte H, Silva E, Mercon D, DeMendonca A, Vincent J.L. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1998;27:498-504.
8. Mimoz O, Benoist J.F, Edouard A.R, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care* 1998;24:185-188.
9. Fuchs D, Reibnegger G, Werner ER, Wachter H. Increased 7,8-dihydroneopterin and reduced methyl-group metabolism in HIV-1 infection. *Lancet* 1990;335:1167.
10. Pledger G, Stringer MD. Childhood deaths from acute appendicitis in England and Wales 1963-97; Observational population based study. *BMJ* 2001; 323:430-431.
11. Eldar S, Nash E, Sabo E ve ark. Delay of surgery in acute appendicitis. *Am J Surg* 1997;173:194-198.
12. Burd RS, Whalen TV. Evaluation of the child with suspected appendicitis. *Pediatr Ann* 2001;30:720-725.
13. Chung CH, Ng CP, Lai KK. Delays by patients, emergency physicians, and surgeons in the management of acute appendicitis: retrospective study. *Hong Kong Med J* 2000;6:254-259.
14. Yoon DY, Chu J, Chandler C, Hiyama S, Thompson JE, Hines OJ. Human cytokine levels in nonperforated versus perforated appendicitis: Molecular serum markers for extent of disease? *Am Surg* 2002;68:1033-1037.
15. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;Jul;24:484-487.
16. Eugene A, Barnett MM, Young C, Sanjiv L, Murthy RN, Paul H.G. Diagnostic value of C-Reactive Protein in Acute Appendicitis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:49-51.
17. Mikaelsson C, Arnbjörnsson E. The value of C-reactive protein determinations in patients with suspected acute appendicitis. *Ann Chir Gynaecol* 1984;73:281-284.
18. Peltola H, Ahlqvist J, Rapola J, ve ark. 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;152:55-58.
19. Thimsen DA, Tong GK, Grruenberg JC. Prospective evaluation of C-reactive protein in patients suspected to have acute appendicitis. *Am Surg* 1989;55:466-468.
20. Ingram RR, Mohammed R, Tillman J. C-reactive protein and acute appendicitis. *J R Coll Surg Edinb* 1988;33:115-116.
21. Bozkurt E, Gödekmerdan A, Elbasan Z, Alp N. Akut koroner sendromlu hastalarda yeni bir inflamasyon göstergesi olan serum neopterin seviyeleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002;30(8):473-477.
22. Köylüoğlu G, Arpacık M, Arıcı S, Ceran C, Kıvanç F. Akut apandisit tanısında inflamatuvar belirteçlerin yeri. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2002;16:33-37.
23. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, et al. Sequential cytokine levels in the diagnosis of appendicitis. *Scand Clin Lab Invest* 2006;66(8):723-731.

Kabul Tarihi: 26.10.2009