

## ارزش تشخیصی افزایش پروتئین واکنشی سی (CRP) در آپاندیسیت حاد

دکتر احمد ریاضی<sup>۱</sup>، دکتر سید حبیب اله دشتی<sup>۲</sup>، دکتر محمدرضا فرزانه<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> اسنادیاری بخش جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۲</sup> پزشک عمومی، مرکز پژوهش‌های دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۳</sup> استادیار پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

طب جنوب / سال چهارم؛ شماره دوم / اسفند ۱۳۸۰

### چکیده:

افزایش پروتئین واکنشی سی (CRP) و شمارش گلبولهای سفید خون در موارد مشکوک آپاندیسیت حاد، می‌تواند اطلاعات بسیار باارزشی را برای جراح فراهم آورند. برای تعیین سودمندی بالینی افزایش CRP به روش کیفی در آپاندیسیت حاد، در ۱۰۱ بیمار متوالی مشکوک به آپاندیسیت حاد در بدو بستری شدن در بیمارستان و روز دوم و پنجم بعد از آپاندکتومی، CRP به روش کیفی تعیین شد. تشخیص آپاندیسیت حاد در ۶۴ (۶۳/۴ درصد) نفر از طریق هیستوپاتولوژی اثبات شد و در ۳۷ (۳۶/۳ درصد) نفر آپاندیس طبیعی برداشت شده بود. در بیماران با آپاندیسیت حاد ۵۲ نفر (۸۱/۲۵ درصد) دارای CRP مثبت و در بیماران با آپاندیس طبیعی ۹ نفر (۲۴/۳ درصد) CRP مثبت داشتند ( $P < 0/05$ ). تمام بیماران در روز دوم دارای CRP مثبت بودند. حساسیت، اختصاصی بودن و دقت تشخیصی CRP برای آپاندیسیت حاد، به ترتیب ۸۱/۲٪، ۷۵/۷٪ و ۰/۷۵ بود. احتمال آپاندیسیت حاد بیمارانی که سطح CRP و شمارش گلبولهای سفید طبیعی داشتند کمتر از ۵ درصد و احتمال آپاندکتومی منفی در بیماران با هر دو آزمایش مثبت کمتر از ۱۰ درصد بود. بنابراین اندازه‌گیری CRP سرم، بعنوان یک آزمون آزمایشگاهی معمول برای بیماران مشکوک به آپاندیسیت حاد توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: CRP، آپاندیسیت حاد، آپاندکتومی، گلبولهای سفید خون

**مقدمه:**

بیشتر مطالعاتی که در مورد ارزش تشخیصی CRP در آپاندیسیت حاد انجام شده است، پیشنهاد می‌کنند که اندازه‌گیری CRP به عنوان یک تست آزمایشگاهی معمول در بیماران مشکوک به آپاندیسیت حاد برای تأیید تشخیص استفاده شود (۸-۵).

اما با این وجود، هنوز تصمیم‌گیری قطعی در مورد سودمندی بالینی CRP در تشخیص آپاندیسیت حاد وجود ندارد. بنابراین ما برای بررسی حساسیت، اختصاصی بودن و دقت CRP در آپاندیسیت حاد از تست کیفی CRP بعنوان آزمونی ساده، ارزان و بدون عارضه استفاده نمودیم.

**مواد و روش‌ها:**

در این مطالعه آینده‌نگر که از ابتدای اسفند ۱۳۷۹ تا پایان خرداد ماه ۱۳۸۰ در بیمارستان آموزشی فاطمه الزهرا (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام گردید، ۱۰۱ بیمار مشکوک به آپاندیسیت تحت مطالعه قرار گرفتند. از تمام بیماران مشکوک به آپاندیسیت حاد، در بدو بستری شدن، ۴ میلی‌لیتر خون جهت شمارش گلبول‌های سفید خون و پروتئین واکنشی سی (CRP) نمونه‌گیری شد. برای شمارش گلبول‌های سفید خون از دستگاه *Culter counter* استفاده گردید و در بیمارانی که پس از ساعت ۱۴ پذیرش می‌شدند، شمارش گلبول‌های سفید خون به روش دستی انجام شد. اندازه‌گیری CRP سرم در این مطالعه به روش کیفی صورت گرفت. این تست کیفی بر اساس واکنش ایمنولوژیک بین آنتی بادی (علیه CRP انسانی) متصل شده به ذرات لاتکس و آنتی ژن (CRP) موجود در نمونه مورد آزمایش طراحی شده است. در صورتیکه نمونه حدوداً بیش از ۰/۶ میلی‌گرم در دسی لیتر از CRP باشد، در روش بکارگرفته شده در این کیت (شیم آنزیم)، با رقت (۱:۲۰)، آگلوتیناسیون مشاهده می‌شود. کنترل مثبت و منفی نیز جهت افزایش دقت آزمایش به عمل آمد. در صورت وجود

آپاندیسیت حاد، اصولاً یک تشخیص بالینی است و هنوز آزمون آزمایشگاهی یا رادیولوژیک خاصی که صد درصد تشخیصی باشد وجود ندارد. شمارش گلبول‌های سفید خون، تست انتخابی در تشخیص آپاندیسیت حاد بدون عارضه در میان آزمون‌های آزمایشگاهی می‌باشد. از بیماران دارای آپاندیسیت حاد، ۷۵ درصد دارای گلبول‌های سفید خون بیشتر از ده هزار میلی‌متر مکعب خون می‌باشند (۱).

پروتئین واکنشی سی (CRP)، یکی از پروتئین‌های مرحله حاد می‌باشد که در بیماری‌های التهابی، صرف نظر از علت آن، بطور غیر اختصاصی افزایش می‌یابد. ساختمان CRP، از مواد پروتئینی پلازما از گروه بتاگلوبین می‌باشد که با مواد پلی‌ساکارید موجود در کپسول پنوموکوک ترکیب شده و واکنش می‌دهند. این پروتئین برای اولین بار در سال ۱۹۳۰ میلادی در یک بیمار مبتلا به پنومونی پنوموکوکی مشاهده گردید؛ اما در بسیاری از التهاب‌ها، عفونت‌ها، استرس و ضایعات نسجی مانند سرطان و اعمال جراحی پدیدار می‌گردد (با مقدار آن افزایش می‌یابد). CRP به خصوص زمانی که نکروز بافتی وجود داشته باشد در سرم بیماران یافت می‌شود (۲).

در بسیاری از مطالعات، ارزش پیش‌بینی کننده CRP در بیماری‌هایی نظیر سپتی سمی، آپاندیسیت، التهاب کیسه صفرا، عفونت‌های دستگاه تنفس فوقانی و عفونت گوش میانی اندازه‌گیری شده است و مشخص گردیده که بیشترین ارزش تشخیصی را در بیماران مبتلا به عفونت‌های شدید و منتشر دارد (۳).

میزان CRP سرم ۶ تا ۸ ساعت پس از بروز ضایعه افزایش یافته، و در عرض ۲ تا ۳ روز به حداکثر می‌رسد و نهایتاً در حدود ۲ تا ۳ روز پس از برطرف شدن عامل زمینه‌ای، به مقدار نرمال برمی‌گردد (۴).

آگلوتیناسیون در سرم کنترل منفی و یا فقدان آن در سرم کنترل مثبت، آزمایش تکرار می‌شد.

موارد بدون آگلوتیناسیون، منفی و سایر موارد (ریز و آگلوتیناسیون درشت منتشر) مثبت ثبت شدند.

آزمایش CRP برای همه بیماران در قبل از ساعت ۱۴ انجام می‌گرفت و نمونه‌های جمع‌آوری شده بعد از ساعت ۱۴ در دمای ۲۰- درجه فریزر نگهداری شده و صبح روز بعد آزمایش می‌شدند. تمام آزمایش‌های CRP کیفی توسط یک تکنسین آزمایشگاه انجام گرفت.

با موافقت همه بیماران، صبح روز دوم و پنجم پس از عمل آپاندکتومی، نمونه گیری خون جهت تعیین کیفی CRP سرمی انجام شد.

تمام نمونه‌های پاتولوژی بیماران توسط یک پاتولوژیست که از نتایج CRP بیماران آگاهی نداشت مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه متغیرهای کیفی از تست مجذور کای با کمک نرم افزار آماری (SPSS 19) استفاده گردید.

## نتایج:

از ۱۰۱ (۷۱ مذکر و ۳۰ مونث) بیماری که با تشخیص آپاندیسیت تحت عمل جراحی قرار گرفتند؛ ۶۴ نفر (۶۳/۴ درصد) در بررسی پاتولوژی دارای آپاندیسیت (۱۲ مورد با پروفوراسیون آپاندیس) و ۳۷ نفر (۳۶/۶ درصد) دارای آپاندیس طبیعی بودند.

میانگین سنی بیماران مبتلاء به آپاندیسیت حاد ۲۶ سال بود. تعداد اطفال کمتر از ۱۴ سال در بیماران مبتلاء به آپاندیسیت حاد، ۸ نفر، کودکان کوچکتر از ۱۰ سال ۴ نفر، و سالمندان بزرگتر از ۵۰ سال، ۴ نفر بود (۶۴ درصد مبتلاء به آپاندیسیت حاد در محدوده سنی ۱۰-۲۹ سال قرار داشتند).

درجه حرارت دهانی در ۳۵ نفر از بیماران با [www.SID.ir](http://www.SID.ir)

آپاندیسیت حاد بیشتر یا مساوی ۳۷/۵ درجه سانتیگراد بود، در حالی که حرارت در ۱۱ نفر از بیماران دارای آپاندیس نرمال، بیشتر یا مساوی ۳۷/۵ درجه سانتیگراد بود (به ترتیب ۵۴/۷ درصد و ۲۹/۷ درصد؛  $P < 0/05$ ).

تعداد ۴۹ (۷۶/۶ درصد) بیمار با آپاندیسیت حاد دارای شمارش گلبول‌های سفید بیشتر از ده هزار در میلی لیتر (لکوسیتوز) بودند، در حالیکه ۱۷ نفر (۴۵/۹ درصد) از بیماران با آپاندیس نرمال دارای شمارش گلبول‌های سفید بیشتر از ده هزار در میلی لیتر خون بودند ( $P < 0/05$ ).

فراوانی شمارش گلبول‌های سفید بین ۱۵۰۰۰-۲۰۰۰۰ در میلی لیتر خون در بیماران با آپاندیسیت حاد و طبیعی به ترتیب ۲۱/۹ در مقابل ۲/۷ درصد و شمارش بیشتر از ۲۰۰۰۰ در این دو گروه به ترتیب ۴/۷ در مقابل ۲/۷ درصد بود؛ یعنی هر چه شمارش گلبول‌های سفید خون بیشتر بود، احتمال وجود آپاندیسیت حاد تقویت می‌شد ( $P < 0/05$ ).

حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و منفی شمارش گلبول‌های سفید در آپاندیسیت حاد به ترتیب ۱/۷۸، ۰/۵۴، ۲/۸۵ و ۴۰ درصد بود.

## الف) تست کیفی CRP

### ۱ / قبل از آپاندکتومی

در کل بیماران مورد مطالعه، ۴۰ نفر دارای تست CRP منفی بودند که از این تعداد ۱۲ نفر مبتلاء به آپاندیسیت حاد بودند و ۲۸ نفر کسانی بودند که آپاندیس طبیعی داشتند. مجموع بیمارانی که تست CRP مثبت داشتند، ۶۱ نفر بود که از این تعداد ۵۲ نفر دارای پاتولوژی آپاندیسیت حاد و ۹ نفر دارای آپاندیسیت طبیعی بودند. از کل بیمارانی که بر اساس پاتولوژی، آپاندیسیت حاد داشتند، ۵۲ نفر تست CRP مثبت قبل از عمل آپاندکتومی داشتند (۸۱/۲۵ درصد) و ۱۲ نفر تست CRP منفی داشتند (۱۸/۷۵ درصد).

جهت انجام تست CRP در روز پنجم پس از عمل مراجعه کرده بودند ۱۵ نفر تست CRP منفی (۸۳/۳ درصد) و ۳ نفر تست CRP مثبت (۱۶/۷ درصد) داشتند.

### بحث:

در این پژوهش که بر روی ۱۰۱ بیمار مشکوک به آپاندیسیت حاد جهت بررسی ارزش بالینی CRP انجام گردید، از روش کیفی تعیین CRP در سرم که حساسیت قابل قبولی نسبت به مقادیر بیشتر از یک میلی گرم در دسی لیتر CRP در سرم دارد استفاده گردید که از ۶۵ بیماری که یافته‌های هیستوپاتولوژیک مبنی بر آپاندیسیت حاد داشتند، ۸۱/۲۵ درصد تست CRP مثبت قبل از عمل آپاندکتومی داشتند که در مقایسه با بیماران آپاندیس طبیعی که ۲۴/۳ درصد تست CRP مثبت داشتند، اختلاف معنی داری بدست آمد. جدول (۱)، حساسیت، اختصاصی بودن و ارزش تشخیصی این تست را در تشخیص آپاندیسیت حاد در این پژوهش، در مقایسه با مطالعات چند مرکز دیگر نشان می‌دهد.

درصد). در حالیکه در بیماران دارای آپاندیس طبیعی، ۹ نفر تست CRP مثبت داشتند (۲۴/۳ درصد) و ۲۸ نفر دارای تست CRP منفی قبل از عمل آپاندکتومی بودند (۷۵/۷ درصد).

بنابراین، CRP مثبت در بیماران با آپاندیسیت حاد بیشتر مشاهده گردید ( $P < 0/05$ ). حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و منفی افزایش CRP در آپاندیسیت حاد به ترتیب ۸۱/۲، ۷۵/۷، ۷۴/۴ و ۵۸/۸ درصد بود.

### ۲/ تست کیفی CRP در روز دوم و پنجم بعد از عمل

تمام بیماران مورد مطالعه (هر دو گروه مبتلایان به آپاندیسیت حاد و نرمال) دارای تست مثبت CRP در روز دوم بعد از عمل بودند. از ۵۴ بیماری که در پیگیری روز پنجم جهت آزمون CRP مراجعه کردند، ۳۶ نفر از مبتلایان به آپاندیسیت حاد بودند که ۲۶ نفر از آنان تست CRP منفی داشتند (۷۲/۲ درصد) و ۱۰ نفر تست مثبت داشتند (۲۷/۸ درصد). از ۱۸ نفر بیمار دارای آپاندیس نرمال که

جدول (۱) حساسیت، ویژگی و ارزش تشخیصی CRP در تشخیص آپاندیسیت حاد

تعداد بیماران	دقت تشخیص	ویژگی	حساسیت	
۴۷	—	۶۵*	۷۰/۴*	کویاس و همکاران سنگاپور-۱۹۹۴ (۹)
۱۰۸	۹۱	۸۰	۹۳/۵	گورلیک و همکاران آمریکا-۱۹۹۵ (۶)
۴۳۶	۷۸/۲	۷۹/۴	۸۲/۴	هالان و همکاران انگلستان-۱۹۹۷ (۲)
۷۸	۸۱/۹	۸۶/۶	۹۳/۶	اسفر و همکاران آلمان-۲۰۰۰ (۱۰)
۱۰۱	۷۴/۶	۷۵/۷	۸۱/۳	ریاضی و همکاران ایران-۲۰۰۱

\* مقادیر بصورت درصد می‌باشند.

دارای CRP و شمارش گلبول‌های سفید طبیعی نبوده‌اند، بنابراین پیشنهاد گردید که آپاندکتومی در بیماران سالخورده‌ای که دارای مقادیر بالای شمارش گلبول‌های سفید و یا CRP نیستند، نمی‌بایست انجام شود (۱۳). هر چند که مطالعه مذکور به اهمیت CRP مُهر تأییدی دیگر می‌گذارد اما باید توجه نمود که شمارش گلبول‌های سفید و CRP طبیعی نمی‌تواند در اطفال آپاندیسیت را کنار بگذارد (۱۴ و ۱۵).

تمامی بیماران آپاندکتومی شده مورد مطالعه ما در این پژوهش، در روز دوم پس از عمل دارای CRP مثبت بودند که این افزایش CRP در کل بیماران جراحی شده قابل انتظار می‌باشد (۲). در یک مطالعه که در کشور سوئد در سال ۱۹۹۷ انجام شد، ۲۱ بیمار مشکوک به آپاندیسیت حاد که تحت عمل آپاندکتومی قرار گرفته بودند، قبل از عمل و روزهای اول، دوم، ششم و سی‌ام پس از عمل نمونه‌گیری سرم در آنها انجام شد که نشان داد بیشترین مقادیر اینترلوکین-۶ و شمارش گلبول‌های سفید خون، در قبل از عمل و بیشتر مقدار CRP سرم در روز دوم پس از عمل وجود دارد. همچنین مشخص شد که غلظت اینترلوکین-۶، CRP و گلبول‌های سفید خون، پس از ترومای جراحی افزایش می‌یابد و می‌تواند تا روز دهم پس از عمل باقی بماند و بالاتر بودن این متغیرها پس از روز دهم می‌تواند نشان دهنده عوارض پس از عمل باشد (۱۶).

در مورد اینترلوکین-۶ باید گفت که هر چند در این مطالعه بیشترین مقدار را در قبل از عمل از خود نشان داده بود؛ اما در مطالعه دیگر، اندازه‌گیری اینترلوکین-۶ و ترکیب آن با شمارش گلبول‌های سفید و CRP نتوانست حساسیت برای تشخیص آپاندیسیت حاد را افزایش دهد (۱۷).

در مطالعه ما ۳ نفر با آپاندیسیت حاد در پاتولوژی فاقد CRP مثبت و لکوسیتوز و ۳ نفر نیز با آپاندیسیت طبیعی دارای CRP مثبت و لکوسیتوز بودند. بنابراین احتمال وجود

در یک متآنالیز که از ۲۲ پژوهش با تعداد کلی ۳۴۳۶ بیمار انجام شده است؛ حساسیت تست CRP در تشخیص آپاندیسیت حاد از ۴۰٪ تا ۹۹٪ و اختصاصیت آن از ۲۷٪ تا ۹۰٪ گزارش گردید (۱). علت محدوده وسیع حساسیت و اختصاصیت این تست، بدلیل وجود تنوع در مقادیر مرزی (Cut-off) و اختلاف در جمعیت‌های مورد مطالعه است.

در هر صورت، بیشتر مطالعاتی که در مورد ارزش تشخیصی CRP در آپاندیسیت حاد انجام شده است، پیشنهاد می‌کنند که اندازه‌گیری CRP به عنوان یک تست آزمایشگاهی معمول در بیماران مشکوک به آپاندیسیت حاد برای تأیید تشخیص استفاده شود (۹-۱۱).

در یک مطالعه که در سال ۱۹۹۵ در انگلستان بر روی ۱۰۸ بیمار متوالی مشکوک به آپاندیسیت حاد انجام گرفت، یافته‌های هیستوپاتولوژیک وجود آپاندیسیت حاد را در ۹۰ بیمار تأیید نمودند، در ۱۸ بیمار دیگر آپاندیسیت طبیعی گزارش شد. میانگین CRP سرم در بیماران دارای آپاندیسیت حاد ۵ میلی‌گرم در دسی لیتر، در بیماران آپاندیسیت حاد ساده، ۳/۳۸ میلی‌گرم در دسی لیتر و در بیماران با آپاندیسیت حاد پاره شده، ۱۲/۵ میلی‌گرم در دسی لیتر بدست آمد؛ در این مطالعه، حساسیت، اختصاصی بودن و دقت تشخیصی اندازه‌گیری CRP سرم به ترتیب ۹۳/۵، ۸۰ و ۹۱ درصد بدست آمد (۶).

در یک مطالعه بسیار باارزش، ۲۱ عنصر تاریخچه‌ای، یافته‌های بالینی، درجه حرارت بدن و یافته‌های آزمایشگاهی در ۴۹۶ بیمار مشکوک به آپاندیسیت حاد مورد مطالعه قرار گرفت که نتایج آن نشان داد که متغیرهای انتهایی (مانند درجه حرارت، شمارش گلبول‌های سفید و CRP) دارای توان پیش‌گویی و متمایز کنندگی همانند یافته‌های بالینی (مانند تندرست شکمی و گاردینگ) دارند (۱۲).

در یک مطالعه که بر روی ۸۳ بیمار سالخورده نیز انجام گردید، نتیجه‌گیری شد که هیچکدام از بیماران آپاندیسیتی،

گلبول‌های سفید و افزایش CRP سرم می‌تواند احتمال انجام جراحی آپاندیس طبیعی را بدون افزایش احتمال پارگی، کاهش دهد.

آپاندیسیت در موارد عدم وجود لکوسیتوز و منفی بودن CRP، ۴/۷ درصد می‌باشد و احتمال وجود آپاندکتومی منفی در مواردی که هر دو تست فوق مثبت باشند ۸/۱ درصد است. بنابراین به نظر می‌رسد توجه همزمان به شمارش

## REFERENCES:

- Gronroos JM, Forsstrom JJ, Irjala K, et al. Phospholipase A, C-reactive protein and white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis. *Clin Chem* 1994;40:1757-60.
- Mepherston RA. Specific proteins. In: Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th ed. Philadelphia:W.B Saunders Company, 1996,237-52.
- Dahler EBS, Brand SI, Lissan GF, et al. Diagnostic value of C-reactive in bacterial infections. *Ugeskr Laeger* 1998;160:4855-69.
- Johnson AM, Rohifs EM, Silverman LM. Proteins. In: Tietz textbook of clinical chemistry. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999, 477-540.
- Gronroos JM, Gronroos P. Leukocyte count and C-reactive protein. *Br J Surg* 1999;86:501-4.
- Gurleyik E, Gurleyik G, Unalmiser S. Accuracy of serum - reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1270-74.
- Sanches EJ, Luis GM, Vazquez MA, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in suspected acute appendicitis in children. *Ann Esp Pediatr* 1998;48:470-74.
- Shakharth HS. The accuracy of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis compared with that clinical diagnosis. *Med Arch* 2000;54:9-10.
- Ko YS, Lin LH, Chen DF. Laboratory aid and ultrasonography in the diagnosis of appendicitis in children. *Acta Pediatr Sin* 1995;36:415-19.
- Asfar S, Safar H, Khoushed M, et al. Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis. *J R Coll Surg Edinb* 2000;45:21-4.
- Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis - a meta analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:373-80.
- Andersson RE, Hugader AP, Chazi SH, et al. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. *World J Surg* 1999;23:133-40.
- Gronroos JM. Is there a role for leukocyte and CRP measurement in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly? *Maturitas* 1999;31:255-8.
- Gronroos JM. Do normal leukocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? *Acta Pediatr* 2001;90:649-51.
- Gronroos JM. Too many unnecessary appendectomies. Leukocyte count and CRP value for safer diagnosis. *Lakartidningen* 2002;99:891-3.
- Eriksson S, Olander B, Pira U, et al. White blood cell count, leukocyte elastase activity, and serum concentrations of interleukin - 6 and C-reactive protein after open appendectomy. *Eur J Surg* 1997;163:123-7.
- Erkasap S, Ates E, Ustuner Z, et al. Diagnostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in acute appendicitis. *Swiss Surg* 2000;6:169-72.