

VAI TRÒ CỦA C-REACTIVE PROTEIN TRONG CHẨN ĐOÁN VIÊM RUỘT THỪA CẤP

Đặng Quốc Việt*, Phạm Hữu Thông*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm ruột thừa (VRT) cấp là cấp cứu Ngoại khoa thường gặp, tỉ lệ chẩn đoán sai còn cao. C-reactive protein (CRP) được ứng dụng nhiều. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về CRP trong VRT.

Mục tiêu: Xác định vai trò của CRP trong chẩn đoán VRT cấp, tìm ra ngưỡng chẩn đoán và giá trị chẩn đoán tương ứng, xem xét tương quan giữa nồng độ CRP máu với tình trạng ruột thừa trong mổ cũng như giữa các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm máu với chẩn đoán VRT.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp, thực hiện tại Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ tháng 11 - 2008 đến tháng 3 - 2009.

Kết quả: Nhóm bệnh gồm 126 bệnh nhân (101 VRT và 25 không VRT), nhóm chứng gồm 101 người trưởng thành khỏe mạnh. Chúng tôi xác định CRP có giá trị trong chẩn đoán VRT. Ngưỡng CRP máu để chẩn đoán là 6,2 mg/L, tương ứng với độ nhạy 84,16%, độ đặc hiệu 93,07%, giá trị tiên đoán (GTTĐ) dương 92,39%, GTTĐ âm 85,45%. CRP máu có liên quan đến tình trạng ruột thừa trong mổ. CRP máu càng cao thì ruột thừa viêm càng nặng (VRT chưa biến chứng (BC) 37,18 mg/L, VRT có BC 103,11 mg/L, không VRT 15,32 mg/L). Triệu chứng chán ăn (A), phản ứng thành bụng (PƯTB) (B), tổng số bạch cầu (C), số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) (D) và CRP máu (E) có tương quan với chẩn đoán VRT. Từ đó, tính được xác suất VRT (độ chính xác 90,4%).

$$P(\text{VRT}) = \frac{e^v}{1 + e^v} \quad v = \ln \left[\frac{P(\text{VRT})}{P(\text{Không VRT})} \right] = -0,359 + 0,516A + 2,261B - 0,001C + 0,001D + 0,020E$$

Kết luận: Nồng độ CRP máu có giá trị trong chẩn đoán VRT cấp. Ngưỡng CRP máu để chẩn đoán là $\geq 6,2$ mg/L, tương ứng độ nhạy 84,16% và độ đặc hiệu 93,07%. CRP máu càng cao khi VRT càng nặng. Một bệnh nhân VRT có nồng độ CRP máu trên 100 mg/L thì khả năng VRT có BC.

Từ khóa: viêm ruột thừa, CRP, nội soi ổ bụng.

ABSTRACT

THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN ACUTE APPENDICITIS DIAGNOSIS

Dang Quoc Viet, Pam Huu Thong * Y Hoc Tp.Ho Chi Minh * Vol.14 - Supplement of No 1-2010: 74-80

Background: Acute appendicitis is a usual surgical emergency, wrong diagnosis rate is still high. C-reactive protein (CRP) is applied much. There is no research on CRP in appendicitis diagnosis in Vietnam.

Objectives: Define the role of CRP in acute appendicitis diagnosis, the cut-off concentration to diagnose and the corresponding value, examine the correlation between serum CRP concentration and inflamed appendix condition as well as between clinical symptoms, blood tests and appendicitis diagnosis.

Methods: Paired case-control study, carried out in Cho Ray Hospital and Gia Dinh People's Hospital, from 11 - 2008 to 3 - 2009.

* Bệnh viện Chợ Rẫy
Địa chỉ liên hệ: BS Đặng Quốc Việt.

ĐT: 0903010186

Email: glacialgin@yahoo.com.

Results: Diseased group includes 126 patients (101 appendicitis, 25 non-appendicitis), evidenced group includes 101 healthy adult people. We define that CRP has a role in appendicitis diagnosis. The cut-off concentration to diagnose is 6.2 mg/L, corresponding with sensitivity 84.16%, specificity 93.07%, PPV 92.39%, NPV 85.45%. Serum CRP concentration has a correlation with inflamed appendix condition. The higher it is, the more seriously the appendix is inflamed (non-complicated appendicitis 37.18 mg/L, complicated appendicitis 103.11 mg/L, non-appendicitis 15.32mg/L). Anorexia (A), abdominal wall reaction (B), leukocyte quantity (C), neutrophile quantity (D) and serum CRP concentration (E) have a correlation with appendicitis diagnosis. From that, we have the probability of appendicitis (accuracy 90.4%).

$$P(\text{VRT}) = \frac{e^V}{1+e^V} \text{ with } V = \ln \left[\frac{P(\text{VRT})}{P(\text{Không VRT})} \right] = -0,359 + 0,516A + 2,261B - 0,001C + 0,001D + 0,020E$$

Conclusion: Serum CRP concentration is valuable in acute appendicitis diagnosis. The cut-off value to diagnose is ≥ 6.2 mg/L, corresponding with sensitivity 84.16% and specificity 93.07%. The higher serum CRP concentration is, the more seriously the appendix is inflamed. If an appendicitis patient's serum CRP concentration is higher than 100 mg/L, appendicitis may have a complication.

Keywords: appendicitis, C-reactive protein, laparoscopy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

VRT cấp là cấp cứu Ngoại khoa thường gặp. Tỷ lệ chẩn đoán sai còn cao. CRP được ứng dụng nhiều trong chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng. Ở Việt Nam, chưa tìm thấy nghiên cứu nào về CRP trong chẩn đoán VRT.

Vì vậy, tôi nghiên cứu đề tài "Vai trò của C-reactive protein trong chẩn đoán viêm ruột thừa cấp".

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định giá trị của CRP trong chẩn đoán VRT. Xác định ngưỡng nồng độ CRP máu trong chẩn đoán VRT và độ nhạy, độ đặc hiệu, GTTĐ dương, GTTĐ âm tương ứng.

2. Xác định mối tương quan giữa nồng độ CRP máu và tình trạng ruột thừa trong mổ.

3. Xác định mối tương quan giữa triệu chứng lâm sàng, công thức bạch cầu và nồng độ CRP máu với chẩn đoán VRT.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tiêu chuẩn chọn bệnh: bệnh nhân đau bụng cấp nghi ngờ VRT cấp.

Tiêu chuẩn loại ra: bệnh nhân có ổ nhiễm trùng ở nơi khác, bệnh viêm không nhiễm,

bệnh mạch vành cấp, ung thư, phụ nữ đang điều trị hormon thay thế, phụ nữ mang thai, béo phì.

Tiêu chuẩn đối chiếu: chẩn đoán trong mổ và giải phẫu bệnh ruột thừa.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng: người trưởng thành khỏe mạnh không nằm trong tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại ra.

Cỡ mẫu

Ước lượng cỡ mẫu với mức độ tin tưởng 95%, sai số cho phép là 10%, $P = 0.5$

$$N = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2} = \frac{1,96^2 \times 0,5(1-0,5)}{0,1^2} = 96,04$$

(Phương trình 1)

Vậy cỡ mẫu nhóm bệnh và nhóm chứng lấy bằng nhau cần 100 người.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp.

Địa điểm thực hiện: Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Nhân dân Gia Định.

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 17.0 và Stata 10.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Dân số mẫu nghiên cứu

Từ tháng 11 - 2008 đến hết tháng 3 - 2009, có tổng cộng 126 bệnh nhân được đưa vào nhóm bệnh và 101 người tình nguyện được đưa vào nhóm chứng.

Nhóm bệnh được chia thành ba nhóm:

VRT chưa BC: 82 bệnh nhân (22 VRT sung huyết (VRT SH), 60 VRT mù).

VRT có BC: 19 bệnh nhân (9 viêm phúc mạc khu trú ruột thừa, 8 viêm phúc mạc toàn thể ruột thừa, 1 áp-xe ruột thừa, 1 đám quánh ruột thừa).

Chẩn đoán khác: 25 bệnh nhân.

Phẫu thuật: 8 bệnh nhân (1 không thương tổn trong ổ bụng, 1 viêm tụy cấp, 2 tắc ruột, 2 áp-xe tại vòi phải, 1 nang buồng trứng trái vỡ, 1 hoại tử mạc nối lớn).

Không phẫu thuật: 17 bệnh nhân (15 rối loạn tiêu hóa, 1 viêm hạch mạc treo, 1 nang hoàng thể xuất huyết).

Kết quả giải phẫu bệnh ruột thừa: phù hợp chẩn đoán trong mổ.

Đặc điểm dân số mẫu

Bảng 1: Đặc điểm về giới tính, tuổi và BMI của dân số mẫu nghiên cứu.

Nhóm Đặc điểm		Nhóm VRT	Nhóm chứng	p	Phép kiểm
Giới	Nam	52 (51,5%)	51 (50,5%)	0,888 1,000	Pearson Chi-square Fisher's exact test
	Nữ	49 (48,5%)	50 (49,5%)		
Tuổi		35,50	23,62	<0,05	T-test
BMI		21,13	20,55	0,122	T-test

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng

Bảng 2: Triệu chứng lâm sàng của nhóm bệnh.

Chẩn đoán		VRT chưa BC		VRT có BC		Δ khác	
		n	%	n	%	n	%
Lý do nhập viện	Đau hố chậu phải	81	98,8	17	89,5	18	72
	Đau trên, quanh rốn	1	1,2	1	5,3	4	16
	Đau lan tỏa	0	0	1	5,3	3	12

Vị trí đau bụng	Đau chuyển hố chậu phải	52	63,4	12	63,2	8	32
	Đau hố chậu phải từ đầu	30	36,6	6	31,6	14	56
	Đau lan tỏa	0	0	1	5,3	3	12
Thời gian đau bụng	< 12 giờ	15	18,3	2	10,5	8	32
	12 - 24 giờ	40	48,8	8	42,1	7	28
	24 - 48 giờ	19	23,2	6	31,6	4	16
	> 48 giờ	8	9,8	3	15,8	6	24
Sốt	Không sốt	13	15,9	3	15,8	7	28
	37,5 - 38,5°C	57	69,5	7	36,8	16	64
	≥ 38,5°C	12	14,6	9	47,4	2	8
Chấn ăn		49	59,8	11	57,9	9	36
Buồn nôn, nôn		32	39	8	42,1	5	20
Tiểu gắt buốt		3	3,7	3	15,8	1	4
Tiểu chảy		1	1,2	3	15,8	1	4
Ăn đau	Hố chậu phải	82	100	14	73,7	20	80
	Lan tỏa	0	0	5	26,3	5	20
Phản ứng thành bụng	Không phản ứng	5	6,1	0	0	11	44
	Phản ứng dội	12	14,6	2	10,5	9	36
	Đề kháng	64	78	17	89,5	3	12
	Cảm ứng phúc mạc	1	1,2	0	0	2	8

Công thức bạch cầu

Bảng 3: Tổng số bạch cầu, số lượng BCDNTT của nhóm bệnh.

Chẩn đoán	Số lượng	Tổng số bạch cầu (con/mm ³)	Số lượng BCDNTT (con/mm ³)
VRT chưa BC - VRT SH - VRT mù	82	13.977 (5.200 - 30.600)	11.471 (3.000 - 27.000)
	22	12.710 (6.800 - 20.500)	10.280 (4.300 - 18.000)
	60	14.442 (5.200 - 30.600)	11.907 (3.000 - 27.000)
VRT có BC	19	14.625 (8.200 - 20.200)	12.721 (5.700 - 17.200)
Δ khác	25	10.079 (5.460 - 21.300)	7.374 (2.500 - 19.000)

Tổng số bạch cầu và số lượng BCDNTT của hai nhóm VRT tăng cao hơn nhóm chẩn đoán khác. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

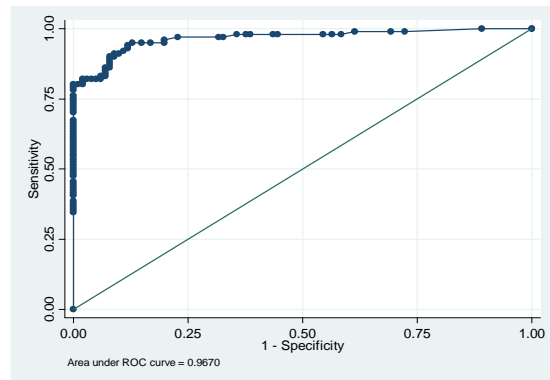
Tổng số bạch cầu và số lượng BCDNTT khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm VRT chưa BC và có BC (p lần lượt là 1,000 và 0,675).

C-reactive protein máu

Giá trị của CRP trong chẩn đoán VRT cấp

Bảng 4: Kết quả phân tích hồi quy Logistic chẩn đoán VRT cấp theo nồng độ CRP máu.

Logistic regression	Number of obs = 202
	LR chi2(1) = 192,14
	Prob > chi2 = 0,0000
Log likelihood = -43,947418	Pseudo R2 = 0,6861



+ GTTĐ âm 85,45%

- Nồng độ CRP máu ở người bình thường là 1,73 mg/L, ở bệnh nhân VRT là 49,59 mg/L.

Chẩn đoán	Coef.	Std. Err.	z	p > z	[95% Conf. Interval]
CRP máu	0,5132301	0,0897448	5,72	0,000	0,3373335 - 0,6891268
Hằng số	-3,152814	0,4575208	-6,89	0,000	-4,049538 - -2,25609

Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,0005, Chi-square test). Vậy CRP máu có ý nghĩa trong chẩn đoán VRT cấp.

- Từ bảng trên, ta có hàm hồi quy chẩn đoán VRT theo CRP máu như sau.

$$\ln \left[\frac{P(\text{VRT})}{P(\text{Không VRT})} \right] = 0,513[\text{CRP}]_{\text{máu}} - 3,153$$

(Phương trình 2)

- Ngưỡng chẩn đoán VRT là xác suất lớn hơn hay bằng 0,5.

$$\Rightarrow \frac{P(\text{VRT})}{P(\text{Không VRT})} \geq 1 \Rightarrow [\text{CRP}]_{\text{máu}} \geq 6,2$$

- Vậy ngưỡng CRP máu trong chẩn đoán VRT cấp là 6,2 mg/L.

Bảng 5: Liên quan giữa nồng độ CRP máu và VRT.

CRP máu \ Nhóm	Nhóm VRT	Nhóm chứng	Tổng
≥ 6,2 mg/L	85	7	92
< 6,2 mg/L	16	94	110
Tổng	101	101	202

- Từ đó tính ra được các giá trị sau

- + Độ nhạy 84,16%
- + Độ đặc hiệu 93,07%
- + GTTĐ dương 92,39%

Biểu đồ 1: Đường cong ROC mô tả sự thay đổi của độ nhạy và tỉ lệ dương tính giả với các ngưỡng chẩn đoán khác nhau của nồng độ CRP máu trong chẩn đoán VRT.

- Diện tích dưới đường cong ROC là 0,967 là tốt. Ngưỡng CRP máu được chọn là 6,2 mg/L tương ứng với độ nhạy là 84,16% và độ đặc hiệu là 93,07%.

Nồng độ CRP máu trong VRT cấp

Bảng 6: Nồng độ CRP máu trung bình của nhóm bệnh.

Nhóm nghiên cứu	Số lượng	Nồng độ CRP máu (mg/L)
VRT chưa BC	82	37,18 (0,3 - 180,2)
- VRT SH	22	29,31 (4,0 - 101,8)
- VRT mù	60	40,07 (0,3 - 180,2)
VRT có BC	19	103,11 (5,8 - 241,0)
Δ khác	24 (*)	15,32 (0,2 - 101,0)

(*) Loại trừ trường hợp bệnh nhân viêm tụy hoại tử xuất huyết do nồng độ CRP máu của bệnh nhân này quá cao (584,0 mg/L) làm độ lệch chuẩn quá lớn.

- Nồng độ CRP máu của nhóm VRT chưa BC, có BC và nhóm chẩn đoán khác khác biệt nhau từng đôi một có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

- Nồng độ CRP máu của nhóm VRT SH khác biệt với nhóm VRT mù không có ý nghĩa thống kê (p = 0,178).

Tương quan giữa triệu chứng lâm sàng, công thức bạch cầu, CRP máu với chẩn đoán VRT

Bảng 7: Tương quan Pearson giữa các triệu chứng và VRT.

	VRT	Chán ăn	PUTB	Bạch cầu	BCĐNTT	CRP máu
VRT						
Chán ăn	0,206*					
PUTB	0,482**	0,130				
Bạch cầu	0,360**	0,233**	0,300*			
BCĐNTT	0,388**	0,219*	0,299**	0,988**		
CRP	0,257**	0,166	0,195*	0,150	0,158	

(*) Tương quan với $p < 0,05$, (**) Tương quan với $p < 0,01$.

Như vậy, có thể xây dựng được mô hình chẩn đoán gồm 5 triệu chứng trên

Bảng 8: Tỷ lệ dự đoán đúng theo mô hình chẩn đoán gồm 5 triệu chứng trên.

Dự đoán Quan sát	VRT	Không VRT	Phần trăm đúng
VRT	99	2	98%
Không VRT	10	14	58,3%
Phần trăm đúng chung			90,4%

Bảng 9: Hệ số hồi quy chẩn đoán VRT theo các triệu chứng.

Triệu chứng	Hệ số hồi quy
Chán ăn (A, hai giá trị 0,1)	0,516
Phản ứng thành bụng (B, hai giá trị 0,1)	2,261
Tổng số bạch cầu (C, con/mm ³)	- 0,001
Số lượng BCĐNTT (D, con/mm ³)	0,001
Nồng độ CRP máu (E, mg/L)	0,020
Hằng số	- 0,359

- Phương trình hồi quy Logistic chẩn đoán VRT theo các triệu chứng trên (độ chính xác 90,4%).

$$V = \ln \left[\frac{P(\text{VRT})}{P(\text{Không VRT})} \right] = -0,359 + 0,516A + 2,261B - 0,001C + 0,001D + 0,020E$$

(Phương trình 3)

- Từ đó, tính được xác suất VRT của một bệnh nhân là

$$P(\text{VRT}) = \frac{e^v}{1 + e^v} \quad (\text{Phương trình 4})$$

BÀN LUẬN

Đặc điểm dân số mẫu

Dân số mẫu đủ theo tính toán, đầy đủ các giai đoạn và BC của VRT. Nhóm chứng đại diện cho người trưởng thành khỏe mạnh và tương đồng với nhóm bệnh. Độ tập trung CRP máu nhóm chứng cao nên nghiên cứu không bị sai lệch chọn lựa. Thiết kế nghiên cứu phù hợp.

CRP máu trong VRT

CRP máu có giá trị trong chẩn đoán VRT (diện tích dưới đường cong ROC là 0,967). Ngưỡng CRP máu để chẩn đoán VRT cấp là 6,2 mg/L tương ứng với độ nhạy 84,16%, độ đặc hiệu 93,07%, GTTĐ dương 92,39%, GTTĐ âm 85,45%. Ngoại trừ độ đặc hiệu cao hơn, các giá trị còn lại tương tự với các nghiên cứu khác.

Trong VRT, nồng độ CRP máu tăng trên 29 mg/L. Nồng độ CRP máu càng cao thì tình trạng viêm của ruột thừa càng nặng. Khi một bệnh nhân VRT có nồng độ CRP máu tăng cao trên 100 mg/L thì khả năng VRT đã có BC. Chúng tôi đề nghị nên xét nghiệm CRP máu thường quy khi nghi ngờ VRT cấp.

Bảng 10: So sánh nồng độ CRP máu trong các giai đoạn khác nhau của VRT với nghiên cứu khác.

Tác giả	Chẩn đoán VRT chưa BC		VRT có BC
	VRT SH	VRT mù	
Yang HR. (mg/L)	39,6		96,8
Pruekprasert Prakit (mg/L)	14	65	
Park C.J. (mg/L)	33,56	73,16	97,61
Đặng Quốc Việt (mg/L)	37,18		103,11
	29,31	40,07	

- Hai ví dụ minh họa về phương trình hồi quy (phương trình 3 và 4) dự đoán VRT theo các triệu chứng trong nghiên cứu này

+ Bệnh nhân Lê Hồng P., nam, 28 tuổi, nhập viện vì đau bụng trên rốn chuyển HCP, chán ăn. Ấn đau và có đề kháng vùng HCP. Bạch cầu 15.900/mm³, BCĐNTT là 13.700/mm³, CRP máu 92,6 mg/L.

Tính ra $P(VRT) = 0,888$. Kết quả chẩn đoán trong mổ là VRT mũ.

+ Bệnh nhân Huỳnh Thị Thu H., nữ, 17 tuổi, nhập viện vì đau hố chậu phải, không chán ăn. Ấn đau HCP, không phản ứng thành bụng. Bạch cầu $5.800/mm^3$, BCĐNTT là $3.700/mm^3$, CRP máu là $2,7 mg/L$.

Tính ra $P(VRT) = 0,083$. Bệnh nhân này chỉ bị rối loạn tiêu hóa.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nhóm bệnh gồm 126 bệnh nhân (101 bệnh nhân VRT, 25 bệnh nhân có chẩn đoán khác) và nhóm chứng gồm 101 người tình nguyện, chúng tôi rút ra được các kết luận sau

1. C-reactive protein máu có giá trị trong chẩn đoán VRT cấp. Ngưỡng nồng độ CRP máu để chẩn đoán VRT là $\geq 6,2 mg/L$. Với ngưỡng này thì độ nhạy là $84,16\%$, độ đặc hiệu là $93,07\%$, GTTĐ dương là $92,39\%$, GTTĐ âm là $85,45\%$.

2. Nồng độ CRP máu có liên quan đến tình trạng ruột thừa trong mổ.

- Trong VRT, nồng độ CRP máu tăng trên $29 mg/L$, trong đó VRT chưa BC là $37,18 mg/L$, VRT có BC là $103,11 mg/L$.

- Nồng độ CRP máu nhóm chẩn đoán khác không VRT là $15,32 mg/L$.

- Nồng độ CRP máu càng cao khi tình trạng ruột thừa viêm càng nặng. Khi nồng độ CRP máu tăng cao trên $100 mg/L$ thì khả năng VRT đã có BC.

3. Triệu chứng chán ăn, phản ứng thành bụng, tổng số bạch cầu, số lượng BCĐNTT và CRP máu có tương quan với chẩn đoán VRT. Từ đó, viết được phương trình hồi quy và tính được xác suất viêm ruột thừa với độ chính xác $90,4\%$.

$$P(VRT) = \frac{e^V}{1 + e^V} \quad \text{với}$$

$$V = \ln \left[\frac{P(VRT)}{P(\text{Không VRT})} \right] = -0,359 + 0,516A + 2,261B - 0,001C + 0,001D + 0,020E$$

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albu E., Miller BM., Choi Y., Lakhanpal S., Murthy RN. and Gerst PH. (1994). "Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis". *Dis Colon Rectum*, 37 (1), pp. 49 - 51.
2. Amalesh T., Shankar M. and Shankar R. (2004). "CRP in acute appendicitis - Is it a necessary investigation?". *International Journal of Surgery*, 2 (2), pp. 88-89.
3. Asfar S., Safar H., Khoursheed M., Dashti H. and Al-Bader A. (2000). "Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis?". *J.R.Coll.Surg.Edinb*, 45 (1), pp. 21 - 24.
4. Birchley D. (2006). "Patients with clinical acute appendicitis should have pre-operative full blood count and C-reactive protein assays". *Ann R Coll Surg Engl*, 88 (1), pp. 27 - 32.
5. Carvalho BR. de, Diogo Filho A., Fernandes C. and Barra CB. (2003). "Leukocyte count, C reactive protein, alpha-1 acid glycoprotein and erythrocyte sedimentation rate in acute appendicitis". *Arq Gastroenterol*, 40 (1), pp. 25 - 30.
6. Davies AH., Bernau F., Salisbury A. and Souter RG. (1991). "C-reactive protein in right iliac fossa pain". *J R Coll Surg Edinb*, 36 (4), pp. 242 - 244.
7. Eriksson S., Granström L. and Carlström A. (1994). "The diagnostic value of repetitive preoperative analyses of C-reactive protein and total leucocyte count in patients with suspected acute appendicitis". *Scand J Gastroenterol*, 29 (12), pp. 1145 - 1149.
8. Erkasap S., Ates E., Ustuner Z., Sahin A., Yilmaz S., Yasar B. and Kiper H. (2000). "Diagnostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in acute appendicitis". *Swiss Surg*, 6 (4), pp. 169 - 172.
9. Grönroos JM. (1999). "Is there a role for leukocyte and CRP measurements in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly?". *Maturitas*, 31 (3), pp. 255 - 258.
10. Grönroos JM. and Grönroos P. (1999). "Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis". *Br J Surg*, 86 (4), pp. 501 - 504.
11. Gurleyik Emin, Gurleyik Gunay and Unalmiser Selcuk (1995). "Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression". *Dis Colon Rectum*, 38 (12), pp. 1270-1274.
12. Hallan S. and Asberg A. (1997). "The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis". *Scand J Clin Lab Invest*, 57 (5), pp. 373 - 380.
13. Han Ping Wu, Ching Yuang Lin, Chin Fu Chang, Yu Jun Chang and Chin Yi Huang (2005). "Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis". *The American journal of emergency medicine*, 23 (4), pp. 449 - 453.
14. Khan MN., Davie E. and Irshad K. (2004). "The role of white cell count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis". *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 16 (3), pp. 17 - 19.
15. Li Ern Chen and Timothy G. Buchman (2007). "Acute abdominal pain and acute appendicitis". *The Washington manual of surgery*. Lippincott Williams & Wilkins, 5 ed,

- Philadelphia, pp. 206 - 211.
16. Mohammad Hossein Sarmast Shoshtari, Shahnam Askarpour, Mansoor Alamshah and Ahemd Elahi (2006). "Diagnostic value of Quantitative CRP measurement in patients with acute appendicitis". *Pak J Med Sci*, 22 (3), pp. 300 - 303.
 17. Najmuddin Shabbir (2005). "Significance of C-reactive protein levels in reducing negative explorations for acute appendicitis". *Pak J Surg*, 21 (1), pp. 6 - 9.
 18. Oosterhuis WP., Zwinderman AH., Teeuwen M., van Andel G., Oldenzel H., Kerkhoff JF., Siebbeles HW. and Van der Helm HJ. (1993). "C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis". *Eur J Surg*, 159 (2), pp. 115 - 119.
 19. Ortega Deballon P., Ruiz de Adana Belbel JC., Hernández Matías A., García Septiem J. and Moreno Azcoita M. (2008). "Usefulness of laboratory data in the management of right iliac fossa pain in adults". *Dis Colon Rectum*, 51 (7), pp. 1093 - 1099.
 20. Padierna Luna JL., Ruiz Valenzuela KL. and Morales Arellano AC. (2005). "C-reactive protein for acute appendicitis diagnosis". *Rev Mex Patol Clin*, 52 (3), pp. 163 - 167.
 21. Park CJ., Chung WS. and Chang TS. (1997). "The diagnostic value of serum C-reactive protein in patients suspected to have acute appendicitis". *J Korean Surg Soc*, 53 (2), pp.252-257.
 22. Pruekprasert Prakit, Maipang Tanaphon, Geater Alan, Apakupakul Nualta and Ksuntigij Paiwon (2004). "Accuracy in diagnosis of acute appendicitis by comparing serum C-reactive protein measurements, Alvarado score and clinical impression of surgeons". *J Med Assoc Thai*, 87 (3), pp.296- 303.
 23. Ramazan Eryılmaz, Mustafa Şahin, Orhan Alimoğlu, Gürhan Baş and Orhan Veli Özkan (2001). "The value of the c-reactive protein and leucocyte count in preventing negative appendectomies". *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 7 (3), pp. 142 - 145.
 24. Shafi SM., Afsheen M. and Reshi FA. (2009). "Total leucocyte count, C-reactive protein and neutrophil count: diagnostic aid in acute appendicitis". *Saudi J Gastroenterol*, 15(2), pp.117-120.
 25. Shakhatareh HS. (2000). "The accuracy of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis compared with that of clinical diagnosis". *Med Arh*, 54 (2), pp. 109 - 110.
 26. Sondenaa K., Buan ., Soreide JA., Nysted A., Andersen E., Nesvik I. and Osland A. (1992). "Rapid C-reactive protein (CRP) measurements in the diagnosis of acute appendicitis". *Scand J Clin Lab Invest*, 52 (7), pp. 585 - 589.
 27. Thompson MM., Underwood MJ., Dookeran KA., Lloyd DM. and Bell PR. (1992). "Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis". *Br J Surg*, 79 (8), pp. 822 - 824.
 28. Yang HR., Wang YC., Chung PK., Chen WK., Jeng LB. and Chen RJ. (2005). "Role of leukocyte count, neutrophil percentage, and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly". *Am Surg*, 71 (4), pp. 344 - 347.
 29. Yang HR., Wang YC., Chung PK., Chen WK., Jeng LB. and Chen RJ. (2006). "Laboratory tests in patients with acute appendicitis". *ANZ J Surg*, 76 (1 - 2), pp. 71 - 74.
 30. Yildirim O., Solak C., Kocer B., Unal B., Karabeyoglu M., MBozkurt B., Aksaray S. and Cengiz O. (2006). "The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy". *J Investig Surg*, 19 (6), pp. 345 - 352.
-

