

# **Kövértség és vakbélgyulladás gyermekkorban**

**Dr. Kutasy Balázs**

**Egyetemi Doktori (Ph.D.) Értekezés**

**Programvezető:**

**Prof. Dr. Horváth Örs Péter**

**Témavezető:**

**Prof. Dr. Pintér András**

**Prof. Dr. Prem Puri (Dublin, Írország)**

**Pécsi Tudományegyetem**

**Általános Orvostudományi Kar**

**Gyermekegyógyászati Klinika**

**Pécs, 2011**

## Rövidítések magyarázata

AUC – A ROC görbe (ld később) alatti terület (Area Under Curve)

ÁN – Ál negatív

ÁP – Ál pozitív

BMI – Testtömeg index (Body Mass Index)

CRP – C-reaktív protein

CT – Computer tomográfia

Fvs – Fehérvérsejtszám

IL-1 $\beta$  - Interleukin 1 $\beta$

IL1R – Interleukin 1 szolubilis receptor

IL-6 – Interleukin 6

iv. – Intravénás

mg/ttkg – Milligramm/testsúlykilogramm

MR – Mágneses rezonancia vizsgálat

Neutrophil% - Neutrophil arány (%)

NOTES – Természetes testnyíláson keresztül történő endoszkópos műtét

NPÉ – Negatív prediktív érték

po. – Szájon keresztül adott (per os)

POT – Primer omentum torzió

PPÉ – Pozitív prediktív érték

ROC görbe – Receiver operating characteristic görbe

SD – standard deviáció

STEP port – speciális laparoszkópos port (radially expanding system)

SzNA: szövettanilag normálisnak besorolt appendix (mely appendicitisz diagnózisával került eltávolításra)

TNF $\alpha$  - Tumor nekrozis faktor  $\alpha$

TNF R – Szolubilis tumor nekrozis faktor receptor

UH – Ultrahang vizsgálat

VAS – vizuális analóg skála

VN – Valódi negatív

VP – Valódi pozitív

WHO – World Health Organization

## Háttér és előzmények

### *Kövéség a gyermekkorban*

Az elmúlt évtizedekben az elhízás világméretű probléma lett. Ez kezdetben csak a felnőtt lakosság körében öltött aggasztó méreteket. Mára azonban ez egyre korábbi életkorra tolódott el olyan mértékben, melynek kezelésére a gyermekekkel foglalkozó orvosi társadalom nem volt felkészülve.

Gyermekkorban mivel még az egészséges gyermek súlya is változik a kor és a nem függvényében, ezért a kövéséget nem lehet egy abszolút számmal úgy meghatározni, mint a felnőtteknél (BMI > 30), hanem csak az adott korhoz tartozó ideális vagy elvárt testsúlytól való eltéréssel. Emiatt azokat a gyermekeket tekintjük kövérnek - a WHO definíciója alapján - akiknél a BMI nagyobb, mint 95<sup>th</sup> percentil, és túlsúlyosnak azokat a gyermekeket, akiknél a BMI nagyobb, mint 85<sup>th</sup> percentil. Jelen tanulmányban csak a kövér gyermekek vizsgálatáról lesz szó. Azokban az esetekben, amikor retrospektív vizsgálatot végeztünk és a gyermekek magassága és így a BMI nem volt elérhető, lehetőség van a kövéség meghatározására más definíció, például az ideális testsúly meghatározása alapján. Ilyenkor a gyermekek korának megfelelő ideális testsúlyához viszonyított testtömeg arányát számoljuk ki és azokat a gyermekeket tekinthetjük kövérnek, akiknél ennek az aránya nagyobb, mint 2 standard deviáció. Az így kapott arány jó közelítéssel megegyezik a BMI által számított értékkel.

A felnőtt populációban, ahol ez a probléma korábban és gyakrabban jelentkezett, a kövéség által okozott változásokat intenzíven vizsgálták (és jelenleg is vizsgálják). Kimutatták, hogy a kövéség által okozott szív- és érrendszeri, légzési és immunrendszerbeli patofiziológiai változások nagymértékben és hátrányosan befolyásolják a betegek sebészeti stresszre adott válaszát. Bizonyították, hogy a kövér betegek körében egyértelműen nagyobb a szövődmények (pl. sebfertőzés) aránya, hosszabb ideig maradnak műtét után a kórházban, a műtétet követő mobilizációjuk lassabb és sokkal több fájdalomcsillapítót igényelnek műtét után, mint azok a nem kövér betegek, akik hasonló műtéten estek át.

## *Appendicitis gyermekkorban*

Appendicitisnek vagy vakbélgyulladásnak a féregnyúlvány gyulladását nevezzük, mely rendszerint akut has képében jelentkezik.

A vakbélgyulladás gyermekkorban a leggyakoribb akut sebészeti probléma. Gyakorisága 1-4/1000 gyermek/év. A sürgősségi osztályokon a hasi fájdalom háttérben az esetek kb. 30%-ában vakbélgyulladás áll.

Az appendicitis minden életkorban előfordulhat, de leggyakrabban a tízen-, huszonéves kor tájékán. Anatómiai okokkal (rövidebb cseplesz) magyarázható, hogy az 5 év alatti gyermekek körében a perforált vakbélgyulladás aránya szignifikánsan magasabb, mint a későbbi életkorban.

A tünetek gyakran nem specifikusak és szerteágazóak, megnehezítve a diagnózis korai felállítását. A tünetek gyakran bizonytalan epigasztriális fájdalommal kezdődnek, melyek néhány órán belül a jobb alhasra lokalizálódnak. A gyermekek típusos vakbélgyulladás esetén étvágytalanok, és az appendicitist gyakran felső légúti infekció előzi meg.

Annak ellenére, hogy az appendix lumenének obstrukciója a vakbélgyulladás kialakulásának fő oka, magát az elzáródást sokszor nem sikerül bizonyítani vagy megtalálni. Elzáródást okozhat a lument lezáró fekolit (kb. 20%-ban a szuppuratíván gyulladt és 30-40%-ban a perforált esetekben), parazita (pl. féregpete), carcinoid tumor vagy idegentest (pl. magok).

A vakbélgyulladás klinikai diagnózisával eltávolított féregnyúlványok szövettani vizsgálata alapján megkülönböztetünk szuppuratíván gyulladt, gangrénásan gyulladt/perforált vakbelet, illetve a gyulladást nem mutató appendixet. Magyarországon használt flegmonózusan gyulladt vakbél elnevezést az angolszász irodalom a szuppuratíván gyulladt vakbelek közé sorolja. Klinikailag szimpla gyulladást, illetve komplikált vakbélgyulladást különböztetünk meg. Mivel a gangrénásan gyulladt vakbélben elhalt területek is vannak, melyek funkcionálisan perforációnak felelnek meg, ezért a gangrénás gyulladást a perforált gyulladással együtt a komplikált vakbélgyulladás közé soroljuk.

A vakbélgyulladás diagnózisának felállítása sokszor nagy kihívás, mivel a tünetek a korai szakban nem specifikusak és nagyon sok egyéb betegségben hasonlóak lehetnek. Appendicitis gyanúja esetén egész testre kiterjedő alapos fizikális vizsgálat szükséges, hiszen rekeszi pleurát érintő tüdőgyulladás vagy torokgyulladást kísérő hasi lymphadenitis és számos egyéb hasi kórkép utánozhatja a vakbélgyulladás tüneteit.

A rutinszerűen végzett rektális fizikális vizsgálat értéke megkérdőjelezhető. Úgy gondoljuk, hogy a laboratóriumi és képalkotó diagnosztika fejlődésével a nem kielégítő hatékonyságú, kellemetlen és fájdalmas rektális digitális vizsgálat heveny vakbélgyulladás esetén nem szükségszerűen a fizikális vizsgálat része. Ugyanakkor egyes esetekben (pl. Douglas tályog, kismedencébe lelógó gyulladt féregnyúlvány) indokolt és hasznos. Ilyen esetekben azonban a megváltozott jogi és társadalmi környezet miatt, a vizsgálat altatásban történő végzése mérlegelendő (egyúttal pl. a tályog drenálásával).

Amennyiben a gyulladás progrediál, diffúz peritonitis és szeptikus sokk alakulhat ki. Ha a gyulladás lokalizálódik, akkor periappendiculáris infiltrátum, tályog keletkezhet. A rövidebb cseplesz miatt a diffúz peritonitis kisgyermekkorban sokkal gyakoribb, míg a hosszabb cseplesszel rendelkező idősebb gyermekekben (fájdalmas hasi terimeként tapintható) appendiculáris infiltrátum jelenik meg.

Fontos a beteg ismételt, gondos vizsgálata ugyanazon orvos részéről, és a vizsgálat során észlelt változások értékelése. Ezt a folyamatot aktív obszervációnak hívják és ez a módszer alkalmas arra, hogy a nem szükségszerű műtétek számát csökkenteni tudjuk.

Nincs az appendicitis kórismézésére specifikus laboratóriumi teszt. A rutinszerűen végzett laboratóriumi vizsgálatok a gyulladás kimutatására szolgálnak. A gyulladásban részt vevő sejtek, mediátorok jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képezik.

Az utóbbi pár évtized során a képalkotó vizsgálatok robbanásszerű fejlődésen mentek keresztül. Ennek következtében a diagnózis felállításában szerepük megkérdőjelezhetetlen.

Gyakorlott kezekben a hasi ultrahangvizsgálat (UH) igen hatékony, szenzitivitása és specificitása 85% és 90% feletti. A vakbélgyulladás jelei UH-vizsgálaton: az appendix fala megvastagodott, tágult, lumenében folyadék, esetleg elmeszesedett fekolit is van, előrehaladott esetekben periappendiculáris infiltrátum, folyadékfelszaporodás is látható.

Míg Európában a computer tomográfiát (CT) főleg a nem egyértelmű esetek elkülönítő kórismézésében kerül alkalmazásra, addig az USA-ban szinte minden betegnél rutinszerűen elvégzik. Igaz, hogy a vizsgálat igen szenzitív és specifikus (nagyobb, mint 94%), azonban nagy sugárterheléssel jár. Emiatt végzése csak egyedi esetekben (nem specifikus vakbélgyulladás, hasi-, kismedencei tályog, egyéb, más módon nem igazolható patológia kérdése) javasolt és indokolt.

A mágneses rezonancia vizsgálat (MR) előnyei hasonlóak, mint a CT vizsgálaté. Ugyanakkor elterjedését a hosszabb vizsgálati idő, költséges vizsgálat és a kevesebb elérhető eszköz behatárolja.

A vakbélgyulladás kezelése sebészi, azonban az antibiotikum használata a kezelés részét képezi. Habár a nyílt műtét technikáját McBurney több mint 100 éve leírta, főbb vonalaiban még ma is ezek alapján végezzük az appendix eltávolítását.

Az elmúlt húsz évben a minimálisan invazív technikák egyre inkább teret hódítottak, és rutinszerű alkalmazást nyertek.

Gyermekpopulációban mind a laparoszkópos, mind a nyílt műtétnek megvannak a maga előnyei és hátrányai. A laparoszkópos appendektómia után a betegeket hamarabb lehet mobilizálni, hazabocsátani, a gyermekek enyhébb posztoperatív fájdalomra panaszkodnak, kevesebb a sebfertőzés (mivel nem közvetlenül a seben keresztül távolítjuk el a vakbelet), és a nem egyértelmű esetekben a has jobban áttekinthető. Ugyanakkor az is igaz, hogy a laparoszkópos műtétek drágábbak, megfelelően képzett orvosokra és személyzetre van szükség, és egyes vizsgálatok szerint többször találunk nem gyulladt appendixet, gyakrabban alakul ki utánuk hasi tályog. Ez utóbbit jól megalapozott, nagyobb beteganyagban nyugvó klinikai vizsgálatok azonban nem erősítették meg.

Minden beavatkozás után számolhatunk szövődeményekkel, melynek lehetősége sokkal valószínűbb a komplikált vakbélgyulladások miatt végzett műtétek esetében. Leggyakoribb szövődemény a sebfertőzés, melyet gyakoriságban az intraabdominális tályog, az ileus, az enterocutaneus fisztula, a szuppuratív pylephlebitis követ. A generalizált szepszis és a több szervi elégtelenség súlyos, de szerencsére ritka szövődemény.

Az antibiotikus kezelés markánsan csökkentette a fertőzőes szövődemények előfordulását (pl. a sebfertőzést komplikált esetekben 50%-ról 5%-ra). A sebfertőzés még így is a leggyakoribb szövődemény (5% komplikált esetekben), melyet gyakoriságban a hasi tályog (kb. 2%) és az ileus (kb. 1%) követ.

Habár a gyógyszeres és sebészi kezelés sokat javult az elmúlt időszakban, napjainkban még mindig halnak meg gyermekek vakbélgyulladás miatt, igaz, hogy csak főleg a későn felismert, elhanyagolt esetekben. Általánosságban elmondható, hogy a gyermekek vakbélgyulladás miatt kórházban töltött ideje, a betegség morbiditása és mortalitása jelentősen csökkent az utóbbi pár évtizedben, még a komplikált esetekben is.

## Célkitűzések

A kövérség és appendicitis kapcsolatát felnőtt populáción már vizsgálták, azonban gyermekkorban ezt az összefüggést még nem tárták fel kellő mélységben.

Értekezésünkben a következő kérdésekre kerestük a választ:

- van-e különbség kövér és nem kövér gyermekek vakbélgyulladásakor észlelt laboratóriumi eltérésekben?
- melyik műtéti technika (nyílt vagy laparoszko-pos) ajánlott kövér gyermekek appendicitis-e esetében?
- van-e eltérés a kövér és nem kövér gyermekek eltávolított féregnyúlványainak szövettani képében azonos súlyosságú appendicitis esetén?
- van-e szerepe a nemnek és az életkornak a különböző súlyosságú appendicitis gyakoriságában?
- van-e különbség a nem kövér és a kövér gyermekek között a műtétek kimenetelében (komplikációk, posztoperatív fájdalomcsillapítás, műtét időtartama, kórházban töltött napok száma)?
- van-e olyan appendicitist utánzó kórkép, mely a kövérséggel összefügg?

## Anyag és módszerek

Retrospektív vizsgálatainkat a dublini National Children's Hospital-ban 2000 és 2008 között 1228 vakbélgyulladás diagnózisával műtött, 16 éven aluli gyermekeken végeztük.

Diagnosztikus célból végzett appendektómián átesett gyermekeket kizártuk a tanulmányból. Ugyancsak nem kerültek értékelésre azok a betegek, akikben a gyulladást jeleket nem mutató appendix eltávolítása más okból végzett laparotómia során történt (pl. ovárium ciszta vagy torzió).

A diagnózis felállítása az anamnézisen és a fizikális vizsgálaton alapult. UH vagy CT csak abban az esetben történt, amikor a diagnózis felállítása klinikailag nehézséget okozott, vagy nem volt egyértelmű.

Mivel a gyermekek magassága a retrospektív vizsgálat során nem volt elérhető, ezért BMI-t nem tudtunk számítani. Minden egyes gyermek esetén kiszámoltuk az életkornak

megfelelő, elvárt súlytól való eltérést (deviációt) (ld. a kövérség ideális testsúly definíciója). Kóvér gyermeknek azt tekintettük, akiben ez nagyobb volt, mint 2 standard deviáció. Azok a gyermekek, akiknek a testsúlya a túlsúlyos kategóriába esett (de nem érte el a kövérekét), nem kerültek a vizsgálatba.

Az eltávolított appendixek szövettani leletét három csoportra osztottuk: a szövettanilag normálisnak besorolt appendix (SzNA), a szuppuratíván gyulladt, és a perforált féregnyúlvány. SzNA esetén gyulladás jelei nem voltak láthatók. Szuppuratíván gyulladtnak azt a féregnyúlványt tekintettük, ahol az appendix falában gyulladós jelek voltak. Perforáció kórismézése az operáló sebész makroszkópos vizsgálatán alapult, melyet a szövettani vizsgálat megerősített. A hisztológiai vizsgálat során észlelt egyéb elváltozások is feljegyzésre kerültek (pl. carcinoid, fekolit). A szövettani vizsgálat során kapott SzNA, szuppuratíván gyulladt és perforált appendectomy arányát a kövér és nem kövér gyermekek között, az életkor és nem függvényében vizsgáltuk.

UH vizsgálatokat gyakorlott, csak a gyermekkel foglalkozó radiológus szakorvos végezte. Az UH vizsgálat specificitása, szenzitivitása, pozitív prediktív értéke (PPÉ) és negatív prediktív értéke (NPÉ) kiszámításra került a szövettani vizsgálatok függvényében.

CT vizsgálatot csak kevés gyermeken végeztünk, ezért ezek eredményeit statisztikailag nem lehetett összehasonlítani, nem képezték tárgyát a dolgozatnak.

Laboratóriumi tesztek közül a CRP, a fehérvérsejtszám (Fvs) és a neutrophilek aránya (Neutrophil%) került értékelésre. A CRP szint meghatározása immunoturbidimetriával történt, és 0.9 mg/dL alatt tekintettük normálisnak. A Fvs és Neutrophil% mérése rutin haematológiai automata analizátoron történt. A Fvs számot  $10.5 \times 10^9/L$  alatt tekintettük normálisnak, míg a Neutrophil%-ot 75% alatt.

Minden beteg esetében rögzítésre került: a műtét típusa (nyílt vagy laparoszkópos), a műtét időtartama, a komplikációk, a kórházban töltött napok száma és a posztoperatíván adott fájdalomcsillapító gyakorisága. Nyílt műtétnél a hagyományos, McBurney rácsmetszést végeztük, míg a laparoszkópos appendectómiánál a 3 port technikát alkalmaztuk.

A műtétek után azonos posztoperatív protokoll szerint kezeltük a betegeket: törekedtünk a korai mobilizációra és a mielőbbi hazabocsátásra (mely csak a gyermekek állapotától függött). Minden műtét után azonos fájdalomcsillapító protokollt használtunk: a műtétet követő 24 órában iv. morfin pumpát használtunk, majd ezt követően non-szteroid fájdalomcsillapítót alternálva csak akkor adtunk, amikor a gyermekek fájdalomról panaszkodtak.



A műtét időtartamának meghatározásánál az altatás kezdetétől az altatás végéig tartó időt, percben kifejezve adtuk meg. A kórházban töltött napok számánál a műtét után a kórházban töltött időt (napok száma), az esetleges komplikációk miatti újrafelvételt beleszámítva, vettük figyelembe. Minden betegnél az azonos protokoll szerint adott testsúlyra számított mennyiségű posztoperatív fájdalomcsillapító adásának gyakoriságát jegyeztük fel. Az azonos protokoll miatt, ennek a gyakorisága csak a fájdalom nagyságától és időtartamától függött.

Mivel a vizsgálatok retrospektívan történtek, nem álltak rendelkezésre adatok arról, hogy a betegek panaszai hány órával a műtétet megelőzően kezdődtek.

Statisztikai analízist a MedCalc (Version 9.6.4.0, 2008) statisztikai program felhasználásával végeztük. A normális eloszlás vizsgálata 2 próbás Z-teszt segítségével történt. Az UH vizsgálat összehasonlításához a Chi-négyzet tesztet használtuk. Az egyes műtéttípusok között a komplikációkban lévő különbséget 2 próbás t-teszttel hasonlítottuk össze. A műtétek és a kórházi tartózkodás időtartamát, és az igényelt posztoperatív fájdalomcsillapító mennyiségét pedig Mann-Whitney U-teszttel. A vizsgált laboratóriumi paraméterek átlagának összehasonlítása szintén a Mann-Whitney U-teszttel történt. Az egyes tesztek akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha a kalkulált p-érték kisebb volt, mint 0.05.

A CRP, Fvs és Neutrophil% esetében receiver operating characteristic (ROC) görbét konstruáltunk, melyet a szövettani vizsgálat eredményéhez viszonyítottunk. A ROC-görbe hasznos olyan esetekben, amikor több diagnosztikus tesztet kell összehasonlítani. Ilyen esetekben egy ábrán ábrázolhatjuk a különböző tesztek ROC-görbéit, és a kapott ábra alapján döntünk a tesztek hatásossága felől. A másik lehetőség a görbe alatti területek összehasonlítása módosított Wilcoxon rank-sum teszt végzésével.

## **Eredmények**

1228 gyermek közül 207-et (16.9%) találtunk kövérnek és 1021-et (83.1%) normális testsúlyúnak. Ez az arány megegyezett a megfelelő ír korosztályos adatokkal.

Fiúk és lányok aránya a kövér gyermekek között 54.6% (113 fiú), illetve 45.4% (94 lány), a nem kövér gyermekek között 59.9% (612 fiú) és 40.1% (409 lány) volt. Az átlagos életkor a műtét időpontjában 10.6 év volt a normális testsúlyú betegekben, míg a kövér gyermekekben 10.5 év.

A normális testsúlyú gyermekek közül 102 (9.9%) gyermeknél találtunk SzNA-t. Míg ugyanez kövér gyermekek esetében (51 gyermek, 24.6%,  $p<0.05$ ) szignifikánsan magasabb volt. A SzNA arányát a nemek között vizsgálva azt találtuk, hogy ez a lányok körében szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a fiúk között mind a kövér, és mind a nem kövér gyermekek között (17.3%, illetve 34.1% vs. 6.4%, illetve 17.6%,  $p<0.05$ ).

Amikor a SzNA arányát a teljes populációban a nemek és az életkor között vizsgáltuk, akkor azt találtuk, hogy míg a SzNA aránya a fiúk körében minden életkorban állandó volt (3% az óvodás és 5.3% az iskoláskorúaknál), addig a lányoknál ez az arány az életkorral együtt változott (7.7% óvodás korban és csaknem duplája, 15.7% iskolás korban). Azonban a SzNA aránya mind az óvodás és iskoláskorban szignifikánsan magasabb volt a lányoknál, mint a fiúknál (7.7%, illetve 15.7% vs 3%, illetve 5.3%,  $p<0.05$ ). Multivariális regressziós analízis ugyancsak megerősítette, hogy a nem ( $p=0.0003$ ) és a kor ( $p<0.0001$ ) az SzNA független rizikó faktora. Ugyanakkor, a vakbélgyulladás aránya a fiúkban szignifikánsan nagyobb volt, mint a lányok körében (58.3% vs 41.7%,  $p<0.05$ ). Ezzel egyidejűleg azt a régóta ismert tényt is igazoltuk, hogy 1-5 életévben a perforált vakbélgyulladások aránya szignifikánsan magasabb, mint 6-16 éves kor között (62.4% vs 19.25%,  $p<0.05$ ).

A 207 kövér beteg közül 32 (15.5%) gyermek esetében találtunk perforált vakbélgyulladást, és ebből 2 (6.26%) esetben fekolitét. A normális testsúlyú gyermekek esetén 256 (25.1%) gyermek esetében igazolt perforált vakbélgyulladást a szövettan és 41 (16%) esetben fekolitét. Összehasonlítva, a nem kövér gyermekekben szignifikánsan magasabb volt a perforált appendicitis aránya (25.1% vs 15.5%,  $p<0.05$ ), illetve szignifikánsan gyakrabban találtunk fekolitét (16% vs 6.26%,  $p<0.05$ ).

A szövettani leletek tanulmányozása során 4 (0.32%) betegben találtunk carcinoid tumort, 3 (0.24%) betegben appendikuláris diverticulitis-t, 2 (0.1%) gyermekben szövettanilag is igazolt omentum torsiót és 1 gyermekben Crohn betegséget. Carcinoid tumort és appendikuláris diverticulitis-t csak normális testsúlyú gyermekekénél találtunk, míg Crohn betegséget és omentum torsiót csak kövér betegeknél.

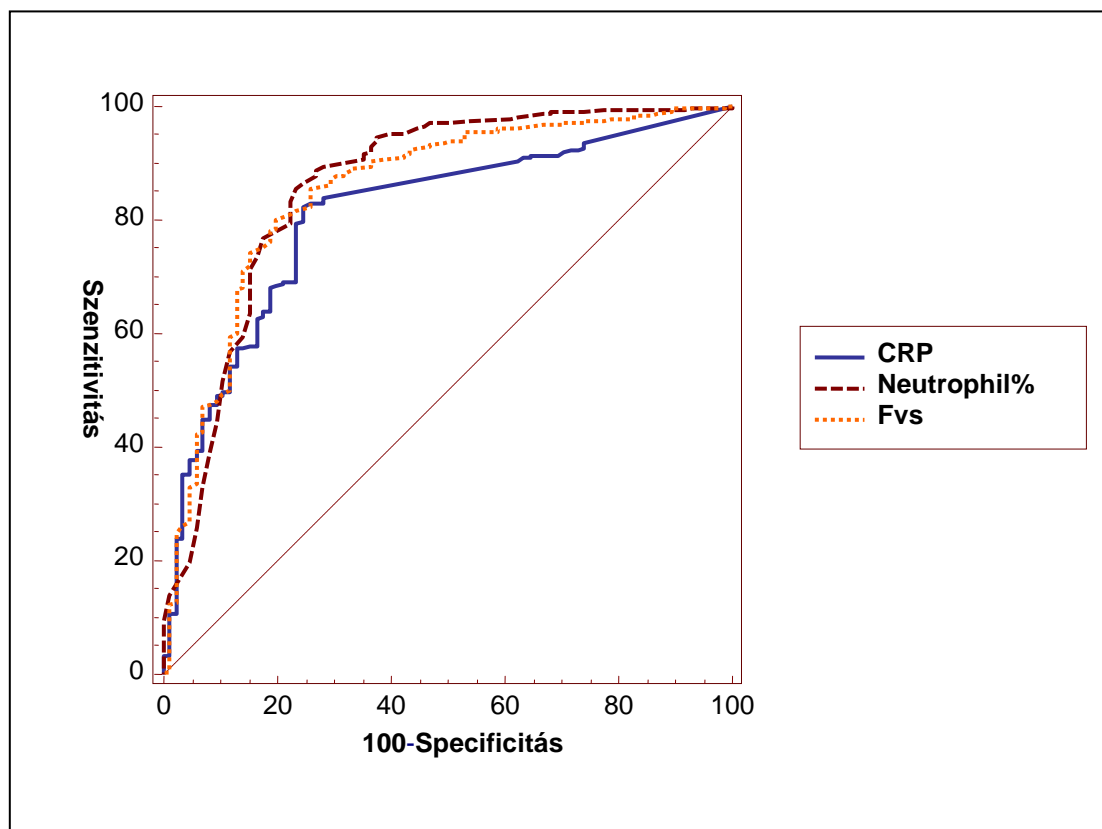
Képalkotó vizsgálatok közül UH vizsgálat a műtét előtt 398 (39%) normális testsúlyú és 77 (37%) kövér gyermekben történt. Összehasonlítva a nem kövér gyermekek UH vizsgálati eredményével, a kövér gyermekek UH vizsgálata szignifikánsan nagyobb ál-pozitív arányt mutatott (26% vs 6%,  $p<0.05$ ). Emiatt a kalkulált PPÉ és specificitás szignifikánsan kisebb volt, mint a nem kövérekben (59% ill. 33% vs 92% ill 74%,  $p<0.05$ ). Azonban, érdekes módon, a kövérek UH vizsgálatának szenzitivitása és NPÉ-e is egyaránt

szignifikánsan kisebbnek bizonyult, mint a normális testsúlyú társaiké (61% ill. 35% vs 90% ill. 68%,  $p < 0.05$ ).

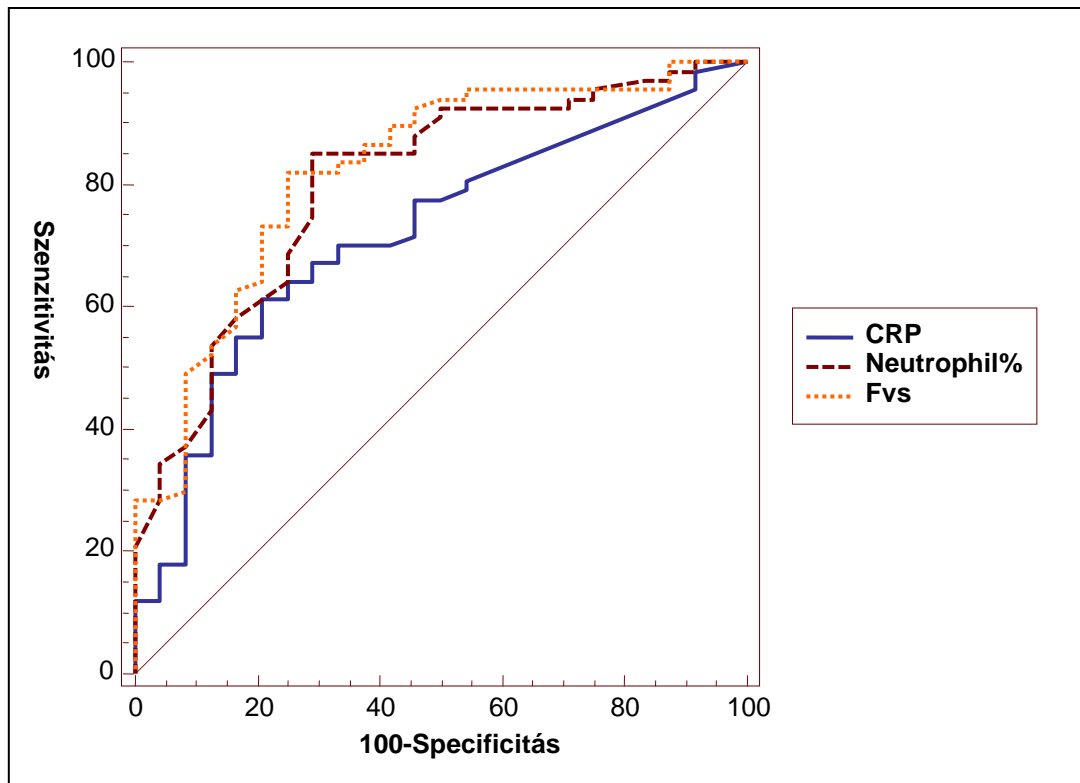
A laboratóriumi vizsgálatok elemzése során a CRP, Fvs és Neutrophil% átlagos értékét és a kalkulált szenzitivitását, specificitását hasonlítottuk össze a kövér és nem kövér gyermekekben a szövettani vizsgálatok függvényében.

Kövér gyermekek átlagos CRP szintje SzNA esetében szignifikánsan magasabb volt, mint a normális testsúlyú betegeknél (15.1mg/dL vs 3.6mg/dL,  $p < 0.05$ ). Az átlagos Fvs-ban és Neutrophil%-ban sem a SzNA, sem a szuppuratíván gyulladt, sem a perforált csoportban nem volt különbség a kövér és a nem kövér gyermekek között.

Annak eldöntésére, hogy melyik laboratóriumi teszt használható jobban a teszt szenzitivitásának és specificitásának kapcsolatát grafikusán ábrázoltam ROC görbe megrajzolásával, külön a kövér és külön a nem kövér gyermekek esetében. Egy teszt akkor hatásos, ha a görbe a bal felső sarokba koncentrálódik, mert ilyenkor a szenzitivitás és a specificitás is magas. Ha a görbe az átlóhoz közeli, akkor a teszt kevésbé hatásos. Normális testsúlyú gyermekekben mindhárom vizsgált laboratóriumi teszt ugyanolyan informatívnek bizonyult.



Normális testsúlyú gyermekben vizsgált CRP, Neutrophil% és Fvs ROC-görbéje. Nincs különbség az egyes tesztek diagnosztikus értéke között.



Kövér gyermekekben vizsgált CRP, Fvs, Neutrophil% ROC-görbéje. CRP rosszabb hatékonyságú teszt, mint a Neutrophil% vagy a Fvs.

A kövér gyermekekben a CRP szignifikánsan rosszabb hatékonyságú diagnosztikus teszt, mint a Fvs vagy a Neutr%.

Amennyiben arra vagyunk kíváncsiak, hogy a vizsgált laboratóriumi tesztekben a kövér és nem kövér gyermekek esetében van-e különbség, úgy a ROC-görbe alatti területet (AUC) kell összehasonlítani. Ez alapján, azt találtuk, hogy a CRP-nek kövér gyermekekben szignifikánsan kisebb a diagnosztikus hatékonysága, mint a normális testsúlyú gyermekekben (0,717 vs 0,810,  $p < 0.05$ ), míg a Fvs és Neutrophil% vonatkozásában nem találtunk szignifikáns különbséget a kövér és nem kövér gyermekekben.

A ROC-görbe használatának előnye, az hogy segítségével meghatározhatjuk az egyes tesztek határértékeit (95%-os valószínűségi szintnél). Kövér gyermekek esetében a CRP vizsgálat határértéke szignifikánsan magasabb volt, mint a nem kövér gyermekek esetében (8.9 mg/dL vs 2.9 mg/dL,  $p < 0.05$ ). Ugyanakkor a Fvs és Neutrophil% esetében nem találtunk különbséget a kövér és nem kövér gyermekeket vizsgálva.

A kövérségnek a műtétre illetve a műtét kimenetelére kifejtett hatásának vizsgálatához vizsgáltuk a műtétek időtartamát, a műtétek után fellépő komplikációk számát, a műtétek után a kórházban töltött napok számát és a posztoperatíván adott fájdalomcsillapítók gyakoriságát.

Ismert, hogy a komplikált és nem komplikált műtétek kimenetele különböző. Mivel a kövér és nem kövér betegekben eltérő volt a komplikált és nem komplikált esetek aránya, ezért első lépésben megnéztük az egyes műtét típusokban (nyílt és laparoszópos) a komplikált és nem komplikált appendicitis-ek arányát. Ezt követően a műtét kimenetelét az egyes műtéti típusok és a szövettani vizsgálat eredményei alapján külön-külön értékeltük.

A komplikált és nem komplikált vakbélműtétek műtéti időtartamában lényeges különbség mutatkozott a nyílt és a laparoszóposan végzett műtétek között. A műtét időtartama mind a komplikált és mind a nem komplikált esetekben szignifikánsan hosszabb volt nyílt műtét esetében, mint laparoszópos műtétekben. Amennyiben a kövér és nem kövér gyermekek közötti különbséget nézzük, a kövér gyermekeknél csak a komplikált esetekben volt szignifikánsan hosszabb a műtéti idő, mint a nem kövér gyermekeknél.

A műtétet követő szövődmények gyakoriságában szignifikáns különbség mutatkozott a komplikált és nem komplikált esetekben, attól függően, hogy a műtét nyílt volt vagy laparoszóposan történt. Komplikált esetekben a laparoszópos appendectómia szignifikánsan kevesebb komplikációval járt, mint a nyílt műtétekben. Kövér gyermekekben mind a nyílt, mind a laparoszópos műtétek több komplikációval jártak, de szignifikáns különbséget csak a komplikált esetekben találtunk.

Amennyiben a vakbélgyulladás komplikált volt, akkor a nyílt műtéten átesett kövér és nem kövér gyermekek szignifikánsan hosszabb időt töltöttek a műtétet követően kórházban, mint azok akikben laparoszópos vakbélműtét történt. Mind a nyílt és mind a laparoszópos vakbélműtét szignifikánsan hosszabb kórházi tartózkodással párosult a komplikált esetekben, mint a nem komplikált esetekben. A kövérség, mind a nyílt, mind a laparoszópos műtétekben szignifikánsan hosszabb posztoperatív kórházi ápolást igényelt.

A posztoperatív adott fájdalomcsillapítók gyakoriságát vizsgálva azt találtuk, hogy a komplikált esetekben, a gyermekek a nyílt műtétek után szignifikánsan több fájdalomcsillapítót igényeltek, mint a laparoszópos műtétek után. A komplikált esetek, mind a kövér és mind a nem kövér gyermekekben, szignifikánsan kifejezettebb posztoperatív fájdalommal jártak, mint a nem komplikált esetek. A kövérség mind a komplikált, mind a nem komplikált esetekben magasabb posztoperatív fájdalomcsillapító igénnyel társult.

## Megbeszélés

Az elmúlt évtizedekben a gyermekkori kövérség drámaian nőtt és fel kellett, hogy rázza a gyermekekkel foglalkozó orvostársadalmat. A kövérség, mint műtéti rizikófaktor és hatása a műtétek kimenetelére a felnőtt népesség körében kellően vizsgált, azonban mindezek szerepéről gyermekkorban csak kevés információnk van.

A SzNA aránya az irodalomban meglehetősen tág határok között változik (7.7% - 54%). Ennek arányát súlyosan elhízott gyermekekben még nem vizsgálták. Értekezésemben nagy beteganyagon végzett vizsgálatok során a negatív appendectómiák arányát szignifikánsan magasabbnak találtuk kövér gyermekek körében, mint a nem kövérekben. A SzNA arányát sem vizsgálták az életkor függvényében. A vizsgálataink eredménye azt mutatta, hogy a fiúgyermeknél a SzNA aránya közel állandó mind az óvodás, mind az iskoláskorban. Ezzel szemben a leánygyermeknél a SzNA aránya az életkorral változik és minden életkorban lényegesen magasabb, mint a fiúknál. Emiatt a vakbélgyulladás diagnózisát iskoláskorú leányoknál még fokozottabb figyelemmel kell felállítani. Normális testsúlyú gyermekeken és felnőtt populációban a megemelkedett SzNA arányát sikeresen vissza tudták szorítani a különböző képalkotó eljárások alkalmazásával.

Ismert, hogy a perforált vakbélgyulladás aránya 5 év alatti gyermekek körében magasabb, mint idősebbekben. Ezt anatómiai okokkal – elsősorban a rövidebb cseplesszel - magyarázzák. Valószínűleg a gyulladás gyors progressziója miatt található körükben kevesebb SzNA.

A nem szerepét a vakbélgyulladás kialakulásában nem ismerjük, hogy szerepe lehet ebben, ezt az is mutatja, hogy az appendicitis gyakorisága a férfiak körében gyakoribb, mint a nők körében.

A vakbélgyulladás diagnózisának felállítása sokszor nem egyszerű és nagy kihívás, különösen igaz ez a súlyosan elhízott betegekben. Ezen betegek fizikális vizsgálata nehezebb, mint a normális testsúlyú társaiké. Emiatt egyes szerzők, az elhízott felnőttkorú betegek vakbélgyulladásának gyanúja esetén, több vizsgálat (UH, CT, MR) rutinszerű végzését javasolják. Ugyanakkor, felnőtteken kimutatták, hogy az UH vizsgálat kevésbé hatásos a kövér betegek körében, mint a nem kövér betegekben. Még a gyakorlott radiológus is sokkal nehezebben tudja megtalálni a gyulladt appendixet elhízott betegekben, mint a nem kövér gyermekekben. Emiatt sokan elhízott felnőtt betegekben, bizonytalan panaszok, kétes diagnózis esetén azonnal CT vizsgálatot javasolnak.

A gyermekkori CT vizsgálat kérésénél nem szabad elfelejteni, hogy a CT vizsgálat jelentős sugárterheléssel jár és emiatt gyermekkorban rutinszerű alkalmazása megkérdőjelezendő.

Azt a folyamatot, amikor a vakbélgyulladásra gyanús beteget ugyanazon orvos pár óra leforgása során többször megvizsgál és a változásokat értékeli, aktív obszervációnak hívjuk. Ez a folyamat már régóta ismert és egyúttal alkalmas a SzNA arányának lecsökkentésére. Úgy gondoljuk, hogy ez a kezelési gyakorlat kövér gyermekek esetében különösen alkalmas a megemelkedett SzNA arányának visszaszorítására.

Egyes appendicitis-t utánzó kórképek, mint például a primer omentum torsió (POT) és a kövérség kapcsolata ismert. POT-ról beszélünk, amikor a teljes omentum, vagy egy része megtekeredik minden kiváltó ok (pl. tumor) nélkül. Leggyakrabban az omentum a jobb arteria epiploica distális része körül tekeredik meg, és emiatt jobb alhasi, appendicitis-t utánzó panaszokat okoz. Egyértelmű kapcsolatot írtak le az omentum torsió és a súlyos elhízás között: az irodalomban fellelhető POT-os esetek több mint 90%-a súlyosan kövér gyermekben fordult elő, így a kialakulásában fontos szerepet tulajdonítanak a kövérségnek. Úgy tartják, hogy zsír depozitumok jönnek létre a fejlődő csepleszen, amelyek átmeneti iszkémiát okoznak, melynek következtében olyan gyenge pontok jönnek létre ahol az erősen elzsírosodott és ezáltal megnőtt tömegű cseplesz meg tud tekeredni.

Gyulladás, így appendicitis, hatására is különböző cytokinek termelődnek, mint a tumor nekrozis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) és interleukin  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), melyek az interleukin 6 (IL-6) termelődését indukálják. Ezeknek a cytokineknek a hatására egy cytokin kaszkád indul el, melynek végén a májból újabb cytokinek és akut fázis proteinek szabadulnak fel (amelyek majd a gyulladás sejtes válaszát is elindítják).

A CRP is egy gyulladásos cytokin, mely a májban termelődik IL-6 hatására. Szerepe a monociták (egyéb anti-inflammatorikus cytokinek termelésének megindítása), illetve a szöveti makrofágok aktiválásában (proinflammatorikus cytokinek termelésének megindítása) van. A CRP szintje általában már a gyulladás sejtes válaszának megkezdése előtt megemelkedik, és emiatt hamarabb jelzi a gyulladást, mint az Fvs és Neutr%. A normál testsúlyú populációban a vakbélgyulladás és CRP kórjelző értéke közötti kapcsolatot kiterjedten vizsgálták és a diagnózis felállításában hasznosnak találták.

Elhízott betegekben a plazma keringő CRP szintje gyulladás nélkül is megemelkedhet. Egyre inkább úgy tűnik, hogy a viscerális zsír fontos endokrin szerv, és szoros, komplex kapcsolatban van a szisztémás gyulladással. A zsírszövet maga is termel TNF- $\alpha$ -t és IL-6-t (IL-6 egyik szerepe a lipolízis és a zsír oxidációjának elősegítése). A megnövekedett mennyiségű viscerális zsírból azonban több IL-6 jut a portális keringésbe, mely a májban

különböző akut fázis proteinek és a CRP megemelkedett szintézisét indukálja, és ezáltal egy alacsony fokozatú krónikus gyulladást hoz létre. Emiatt kövér egyénekben már a vakbélgyulladás nélkül is magasabb a CRP szint, ami, tévesen pozitív értéket ad, ami jelentősen csökkentheti a CRP diagnosztikus értékét. Ezért a CRP használata súlyosan elhízott gyermekek esetén csak fenntartással értékelhető.

Ellentétben a felnőttekben tapasztaltakkal, a normális és kövér populáció között a Fvs és Neutrophil% átlagos és diagnosztikai értékében nem láttunk különbséget. Ez magyarázható egyrészt azzal, hogy a gyulladásban részt vevő sejtek aktiválásában egyéb mechanizmusok is részt vesznek. Másrészt, hogy gyermekkorban a kövérség, mint krónikus gyulladás, sokkal rövidebb ideig áll fenn, mint felnőttkorban és hosszú távú hatása, mely már a gyulladással sejteteket is érinti, csak később, a felnőttkorban érvényesül.

Mivel a felnőtt populációban az elhízás már korábban okozott népegészségügyi problémát, ezért ennek hatását a sebészetben hamarabb kezdték vizsgálni és jelenleg is intenzív kutatások tárgya. A kövérség által kiváltott változások a betegek sebészeti stresszre adott válaszát nagymértékben befolyásolják, és emiatt az elhízás mára egyértelmű műtéti rizikófaktornak számít. Ezt a hatást gyermekkorban azonban még nem, vagy alig vizsgálták.

Ugyanúgy, ahogy a felnőtt betegekben, a kövérség gyermekkorban is nagyobb szövődésmérséttel, hosszabb műtéti idővel, hosszabb kórházi bent fekvéssel és több fájdalomcsillapító igényével társul. Abban, hogy ezt gyermekkorban kifejezetten csak a komplikált esetekben láttuk - ellentétben a felnőttek körében tapasztaltakkal -, szerepet játszhat az, hogy a gyermeki szervezet eleve jobban reagál a stresszre, emiatt csak a nagyobb, fokozottabb stresszben (komplikált vakbélgyulladás) érvényesül a kövérség fokozott morbiditást okozó hatása.

A minimálisan invazív műtéti technika megjelenésekor az obezitás még a laparoscopia kontraindikációjának számított. A laparoscópos technika fejlődésével egyre nagyobb gyakorlatot szereztünk ennek a használatában, így egyre kiterjedtebben végezzük kövér betegek körében is.

A laparoscópos appendektómia a nyílt műtéttel összehasonlítva rövidebb kórházi tartózkodást igényel. Abban, hogy mi ezt az összefüggést nem tapasztaltuk, minden bizonnyal szerepe volt annak, hogy a betegeket a kórházi protokollnak megfelelően pár nap iv. antibiotikus kezelésre bent kellett tartani. Ugyanakkor azt láttuk, hogy a laparoscóposan operált gyermekeket korábban lehetett mobilizálni.

A laparoscópos vakbélműtétek kövér gyermekek esetében kellő gyakorlat megszerzése után egyértelműen rövidebb ideig tartottak, mint a nyílt műtétek. Ez a



megállapítás kézenfekvőnek tűnik, ha belegondolunk abba, hogy nyílt műtét során hosszabb időt vesz igénybe, amíg a nagy mennyiségű szubkután zsíron keresztül a hasüregbe jutunk. Ahhoz, hogy a műtéti területre hasonló rálátást biztosítsunk, sokkal nagyobb metszést kell ejteni. A laparoskopos technika mind a kövér és mind a nem kövér gyermekek esetében hasonló.

Nincs egyetértés abban, hogyan miként mérjük a posztoperatív fájdalmat. Vannak, akik vizuális analóg skálát (VAS) használnak, míg mások az azonos protokoll mellett adott fájdalomcsillapító gyakoriságát hasonlítják össze. Ez utóbbi alapján azt találtuk, hogy a laparoskopos vakbélműtét után a kövér gyermekek egyértelműen kevesebb fájdalomcsillapítót igényeltek, mint a nyílt műtéten átesett társaik. Ezt az összefüggést az elhízott felnőtteket vizsgálók is bizonyították. Általánosan elfogadott, hogy a laparoskopos technika a kisebb metszés miatt okoz kisebb poszt-operatív fájdalmat.

Normális testsúlyú gyermekeket vizsgálva is azt találták, hogy a laparoskopos appendectómia után lényegesen kevesebb a műtéti szövődmény, mint a nyílt műtét után. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy a nyílt műtét során a gyulladt appendixet a laparotómiás sebbel közvetlenül érintkezve emeljük ki, míg a minimálisan invazív technikák során a gyulladt vakbél nem érintkezik közvetlenül a sebbel, legtöbbször külön zsákban, vagy a portba behúzva távolítjuk azt el.

Korábban, Dublinban, normális testsúlyú gyermekekben bizonyították, hogy a komplikált vakbélgyulladásos esetekben a laparoskopos technika alkalmazása nemcsak biztonságos, hanem kisebb megterheléssel jár a gyermekek számára, mint a nyílt műtéti technika. A minimálisan invazív technika alkalmazása kövér gyermekek vakbélgyulladásában, nemcsak egyszerű, de komplikált esetekben is kisebb morbiditással jár, mint a nyílt műtét. Javasolt, amennyiben a technikai lehetőségek és személyi feltételek adottak, laparoskopos appendectómiát végezni.

A vizsgálatainknak korlátait az adhatja, hogy nem a kövérség széles körben elterjedt BMI definícióját használtuk, hanem az ideális testsúly meghatározását. Ez a definíció gyermekkorban szintén elfogadott, és amikor mások összehasonlították a két módszert, gyermekkorban nem mutatkozott lényeges különbség a módszer használhatóságában. Értekezésemben a túlsúlyos gyermekek nem kerültek a vizsgált beteganyagba. Tettem mindezt, azért, mert a felnőtt populációval összehasonlítva arányukat lényegesen kisebbnek találtam és nem volt elégséges számú beteg ebben a csoportban a statisztikai összehasonlításához. Ráadásul a túlsúlyos gyermekek részeredményei nem mutattak egyértelmű különbséget sem a normális testsúlyú sem a kövér gyermekekkel összehasonlítva

(nem publikált adat). Igaz, hogy ezek a részeredmények a kövérség gyermekkori és felnőttkori természete közötti különbség szempontjából lényegesek lehetnek, azonban ennek igazolására azonban nagyobb beteganyagon végzett, statisztikailag releváns vizsgálatok szükségesek.

Összefoglalva, a laparoszko­pos vakbél­műtét­ek kisebb megterheléssel járnak, mint a nyílt műtét­ek, mind a kövér, mind a nem kövér gyermekek esetében, különösen komplikált esetekben. A kövérség egyértelműen nagyobb morbiditással társul komplikált esetekben. Mindezek miatt különösen kövér gyermekekben és komplikált esetekben a laparoszko­pos vakbél­műtét­et célszerű végezni.

## A témában elért új eredmények összefoglalása

1. A kövérség már gyermekkorban is egy olyan sajátos, kóros állapot, mely nehezíti a fizikális vizsgálat végzését, és a laboratóriumi gyulladáshoz köthető tesztek értékelését: a CRP kövér gyermekekben gyulladás nélkül is magasabb értéket mutat és emiatt használata csak fenntartással értékelhető.
2. Rutinszerűen végzett UH vizsgálat, még gyakorlott kezekben sem ad mindig kielégítő támpontot kövér gyermekek esetén.
3. Kövér gyermekeken végzett vakbélműtétek során, a szövettani vizsgálattal normálisnak talált appendixek aránya egyértelműen magasabb, mint a normális testsúlyú gyermekek esetében.
4. A vakbélgyulladás miatt eltávolított appendixek szövettani vizsgálattal normálisnak talált aránya iskoláskorú lányoknál lényegesen magasabb, mint óvodáskorban, illetve mint fiúknál.
5. A kövérség nemcsak a felnőtt populációban a sebészi kezelés rizikófaktora, hanem gyermekkorban is. Kövér gyermekekben nyílt műtéttel végzett appendektómia hosszabb műtéti időt igényel, és hosszabb a poszt-operatív kórházi ápolás, több a műtét utáni szövődés és nagyobb a poszt-operatív fájdalomcsillapító igény, mint a nem kövérekben végzett műtét esetében.
6. A laparoszkópos appendectómia a kövér gyermekek esetében is kisebb megterheléssel jár, mint a nyílt műtét. Emiatt súlyosan elhízott betegekben, ha a műszeres és személyi feltételek adottak, a minimálisan invazív műtéti technikát kell előnyben részesíteni.

## Közlemények és előadások jegyzéke

### Közlemények az értekezés tárgyköréből:

1. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P. Increased incidence of negative appendectomy in childhood obesity. *Pediatr Surg Int.* 2010 26:959-62  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
2. **Kutasy B**; Laxamanadass G, Puri P Is C-reactive protein a reliable test for suspected appendicitis in extremely obese children? *Pediatr Surg Int.* 2010 26:123-5.  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
3. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P.  
Laparoscopic appendectomy is associated with lower morbidity in extremely obese children. *Pediatr Surg Int.* 2011 27:533-6.  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
4. Somogyi R; **Kutasy B**, Csizy I, Cholnoky E, Mohay G, Hajdu R, Pinter A.  
Torsion of the vermiform appendix report of 2 cases.  
*J Paed Surg Specialities* 2009 3:46-47
5. **Kutasy B**, Mohay G, Pinter A.  
Szemlélet- és gyakorlatváltozás a rectális digitális vizsgálat indikációjában és kivitelezésében appendicitis acuta gyanúja esetén gyermekkorban.  
*Magyar Sebészet* 2011 64:3-5

### Citálható absztraktok az értekezés tárgyköréből:

1. **Kutasy B**, Hunziker M, D'Asta F, Puri P.  
Which inflammatory marker has a better diagnostic value in very obese children with appendicitis – white blood cell count, serum C-reactive protein or neutrophile count?  
*Child Care Health Dev* 2010; 36(Suppl)108-109  
(IF<sub>2010</sub>:1.308)
2. **Kutasy B**, Laxamanadass G, Puri P.  
Childhood obesity is associated with increased incidence of negative appendectomy.  
*IntJ Pediatr Obes* 2010; Suppl.1. 61-62  
(IF<sub>2010</sub>:2.654)
3. **Kutasy B**, Laxamanadass G, Puri P.  
Is C-reactive protein a reliable test for suspected appendicitis in extremely obese children? (extended results)  
*IntJ Pediatr Obes* 2010; Suppl.1. 75  
(IF<sub>2010</sub>:2.654)

Az értekezés tárgykörében jelenleg kongresszusi prezentálásra beküldött, elbírálás alatt lévő absztraktok:

1. **Kutasy B**, Puri P.

Negative appendectomy in childhood is age and gender related  
American Association of Paediatric Surgeons, San Antonio, 2012

Egyéb közlemények:

1. **Kutasy B**, Gosemann JH, Doi T, Fujiwara N, Friedmacher F, Puri P  
Nitrofen interferes with trophoblastic expression of retinol-binding protein and transthyretin during lung morphogenesis in the nitrofen induced congenital diaphragmatic hernia model.  
Pediatr Surg Int- online published in 21 October 2011  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
2. Fujiwara N, Doi T, Gosemann JH, **Kutasy B**, Friedmacher F, Puri P.  
SMAD1 and WIF1 genes are downregulated during saccular stage of lung development in the nitrofen rat model.  
Pediatr Surg Int- online published in 11 October 2011  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
3. Friedmacher F, Doi T, Gosemann JH, Fujiwara N, **Kutasy B**, Puri P.  
Upregulation of fibroblast growth factor receptor2 and 3 in the late stages of lung development in the nitrofen CDH model.  
Pediatr Surg Int- online published in 13 October 2011  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
4. Hunziker M, **Kutasy B**, D'Asta F, Puri P.  
Urinary tract anomalies associated with high grade primary vesicoureteral reflux.  
Pediatr Surg Int- online published in 13 October 2011  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
5. Cserni T, Paran S, Kanyari Z; O'Donnell AM, **Kutasy B**, Nemeth N, Puri P.  
New insights into the neuromuscular anatomy of the ileocaecal valve.  
Anat Rec (Hoboken) 2009 292:254-261  
(IF<sub>2009</sub>:1,8)
6. Jozsa T; Telek A; **Kutasy B**, Benyo M; Csanadi G; Kovacs I, Balla Gy; Flasko T; Csernoch L; Kiss Cs.  
Effect of hydrocele on appendix testis in children.  
Asian J Androl 2009 11:741-745  
(IF<sub>2009</sub>:1.688)

7. Jozsa T; Csízy I; **Kutasy B**; Cserni T; Flasko T.  
Decreased incidence of appendix testis in cryptorchidism with intraoperative survey.  
Urol Int 2008 80:317-20  
(IF<sub>2008</sub>:0,9)
8. Jozsa T; Cserni T; **Kutasy B**; Csizy I  
Bianchi-fele transscrotalis orchidopexiával szerzett rovidtavu tapasztalatok  
MagyarUrol 2006 18evf 4 szám
9. Kiss A; Kiraly L; **Kutasy B**; Merksz M.  
High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study.  
PediatrDermatol 2005 22:305-8  
(IF<sub>2005</sub>:1,039)

Előadások az értekezés tárgyköréből:

1. **Kutasy B**, Gianotti G, Lakshmanadass G, Puri P  
Obesity Is Associated With Higher Morbidity in Complicated Appendicitis In Children  
Annual Meeting of the European Paediatric Surgeons Associations, Barcelona, 2011
2. **Kutasy B**, Hunziker M, D'Asta F, Puri P.  
Which inflammatory marker has a better diagnostic value in very obese children with appendicitis – white blood cell count, serum C-reactive protein or neutrophile count?  
Magyar Gyermeksebészeti Társaság, Fialok Fóruma, Pécs, 2011 (III. díj)
3. **KutasyB**, HunzikerM, LaxamanadassG, PuriP  
Laparoscopic appendectomy is associated with lower morbidity in extremely obese children (extended results)  
Meeting of the World Paediatric Surgical Association, New Delhi, 2010
4. **KutasyB**; LaxamanadassG, PuriP  
How should we treat the infected urachal cyst presenting with suspected appendicitis?  
Meeting of the Society of Irish Paediatric Surgeons, Dublin, 2010
5. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P  
Childhood obesity is associated with increased incidence of negative appendectomy (extended results)  
Asian Association of Paediatric Surgeons, Kuala Lumpur, 2010
6. MohananN, **KutasyB**, PuriP  
Non operative management of appendix mass in children  
European Paediatric Surgeon's Association, Bern, 2010

7. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P  
Laparoscopic appendectomy in extremely obese children is associated with lower morbidity  
(legjobb 20 poszter prezentáció közé választva) International Paediatric Endoscopic Group Meeting, Kona, 2010
8. **KutasyB**; LaxamanadassG, PuriP  
Is C-reactive protein a reliable test for suspected appendicitis in extremely obese children?  
International Symposium on Paediatric Surgical Research, Genova, 2009
9. **Kutasy B**, Laxamanadass G, Puri P  
Childhood obesity is associated with increased incidence of negative appendectomy  
European Childhood Obesity Group Meeting, Dublin 2009
10. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P  
Laparoscopic appendectomy in very obese children is associated with lower morbidity  
Annual Meeting of British Association of Paediatric Endoscopic Surgeons, Nottingham, 2008
11. **KutasyB**, JózsaT, Csízyl  
Perforált appendicitisz  
Fiatal gyermekgyógyászok fóruma, Budapest,2005
12. **KutasyB**, JózsaT, Csízyl  
Appendicitiszt utánzó kórképek  
Gyermekebészeti országos fórum, Hajdúszoboszló, 2004

**A jelölt publikációs aktivitásának adatai:**

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények impakt faktora: 3.006

A dolgozat témájához kapcsolódó összesített impakt faktor absztraktokkal: 9.622

Összes közlemény impakt faktora: 12.441

A teljes publikációs aktivitás impakt faktora absztraktokkal: 19.057

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetet mondok a Pécsi Gyermeksebészeti Osztálynak, hogy a jelen munkát befogadták és az abban foglaltakat magukévá tették.

Köszönöm a két témavezetőm, Prem Puri és Pintér András professzoroknak a maximális segítőkészségét, mely nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

Köszönöm feleségemnek, Dr Szentpétery Ágnesnek türelmét, bátorítását és a sok mindenről való lemondását.



# Obesity and Appendicitis In Childhood

Philosophy Doctor (Ph.D) Thesis of

**Balazs Kutasy M.D.**

Supervisor:

**Prof. Prem Puri** (Dublin, Ireland)

**Prof. Andrew Pinter** (Pecs, Hungary)



University of Pécs

2011.

## Abbreviation

AUC – Area Under ROC Curve

FN – False negative

FP – False positive

BMI – Body Mass Index

CRP – C-reactive protein

CT – Computer tomography

WBC – White blood count

IL-1 $\beta$  - Interleukin 1 $\beta$

IL1R – Soluble receptor of Interleukin 1

IL-6 – Interleukin 6

iv. – via intra vein

mg/kg – Milligramm/body kilogram

MRI – Magnetic Resonance Imaging

Neu - Percentage of Neutrophil in the blood

NOTES – Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery

NPV – Negative predictive value

po. – via per os

POT – Primary omental torsion

PPV – Positive predictive value

ROC curve – Receiver operating characteristic curve

SD – standard deviation

STEP port – laparoscopic port (radially expanding system)

HNA: Histologically negative appendectomy

TNF $\alpha$  - Tumor necrosis factor  $\alpha$

TNF R – Soluble receptor of tumor necrosis factor  $\alpha$

US – Ultrasound

VAS – Visual analog scale

TN – True negative

TP – True positive

WHO – World Health Organization

## **Introduction**

### **Obesity in childhood**

During the past two decades, the incidence of childhood obesity has increased and alarming rates throughout the world. The medical community has started to see the consequences of childhood obesity. Half of new diagnosis of type 2 diabetes are made in children younger than 18. Increased rates of asthma, hypertension and obstructive sleep apnea have also been linked to this trend, among multiple illnesses. The incidence of childhood obesity is now 23% in Hungary, 27% in Ireland and 32% in USA, however it was twenty years ago only 4% in USA and 6-6% in Hungary and Ireland.

The reason of childhood obesity is still a question and many of studies have been carried out this topic. They speculate that the increased food intake (especially chunk food) and decreased physical activity are the main reasons.

The definition of obesity is currently based on the body mass index (BMI- weight in kilograms divided by height in meters squared) in adults. For children, BMI varies considerably with age, so generally the BMI of a child is compared with the BMI of a reference population of children of the same sex and age. In adults, the cutoffs to define obesity or overweight are based on fixed BMI values related to health risk. In children, there are no risk-based fixed values of BMI used to determine overweight, because it is unclear what risk-related criteria to use. Consequently, a statistical definition of overweight based on the 85th and 95th percentiles of BMI-for-age in a specified reference population is used in childhood.

Obesity is associated with a variety of physiological changes that may impair a patient's response to surgery, including impairment of cardiac, pulmonary and immune functions. Not surprisingly, then, within adult surgical population, obesity has been shown to be associated with increased risks of complications and technical difficulties during and after operative procedures. However, these concerns have not been addressed in the pediatric surgical literature. With the rising rates of childhood obesity, pediatric surgeons must appreciate differences in the management and outcomes of these patients.

## **Appendicitis in childhood**

Appendicitis is the most common surgical emergency in childhood and it occurs approximately 1-4 per 1000 children per year. About one third of patients with abdominal pain have appendicitis.

Many terms have been used to describe the varying stages of appendicitis, including acute appendicitis, suppurative appendicitis, gangrenous appendicitis and perforated appendicitis. These distinctions are vague, and only the clinically relevant distinction of simple and complicated appendicitis can be made. Because gangrenous appendicitis represents dead intestine that functionally acts as a perforation.

The diagnosis of acute appendicitis sometimes can be difficult. Initially the patient may describe mild gastrointestinal symptoms before the onset of pain, such as decreased appetite, indigestion or subtle changes in bowel habits. Typical early visceral pain is nonspecific in the periumbilic region. The continued distention of the appendiceal wall elicits nausea and vomiting, which typically follows the onset of right lower abdominal pain within a few hours.

The clinical presentation of appendicitis can be understood in terms of its pathophysiology. Appendicitis results from luminal obstruction followed by infection. Although it is clear that luminal obstruction causes appendicitis, the cause of the obstruction is not always clear. Fecaliths often play a role and fecaliths can be surgically found in approximately 20% of children with acute appendicitis and are reported in 30-40% of children with perforated appendicitis. The presence of fecaliths can often be documented radiographically. Parasitic infections, foreign bodies and carcinoid tumors also can lead to luminal obstruction of the appendix.

The obstructed appendix is a perfect breeding ground for the trapped bacteria. As intraluminal pressure increases, lymphatic drainage is inhibited, leading to further edema and swelling. Finally, the increase in pressure causes venous obstruction, which leads to tissue ischemia, infarction and gangrene. Bacterial invasion of the wall of the appendix then occurs. Fever, tachycardia and leukocytosis develop as a consequence of mediators released by ischemic tissues, white blood cells and bacteria. When the inflammatory exudate from the appendiceal wall contacts the parietal peritoneum, somatic pain fibers are triggered and the pain localizes

near the appendiceal site, most typically at McBurney's point. With a retrocecal or pelvic appendix, this somatic pain is often delayed because the inflammatory exudate does not contact the parietal peritoneum until rupture occurs and infection spreads. Further breakdown of the appendiceal wall leads to perforation with spillage of infected intraluminal contents with localized abscess formation or generalized peritonitis.

The routine use of rectal examination in the diagnosis of appendicitis has been questioned. Pain during this examination is nonspecific for appendicitis. It is rather unpleasant for children and there is a wide range of laboratory and imaging modalities available to contribute to the decision making in case a surgical intervention is necessary.

If appendicitis is allowed to progress, either diffuse peritonitis and shock or shock will occur or the infection will become isolated and an abscess will be created. Diffuse peritonitis is more common in infants, probably because of the absence of omental fat. Older children and teenagers are more likely to have an organized abscess.

Many hospitals place particular emphasis on a careful and unhurried physical examination in patients with suspected appendicitis. If doubt and concern still exist then the child is sedated and re-examined some hours later by same surgeon. This management has been termed active observation. It was found that this approach is safe and efficient. A recent report demonstrated that this type of management decreased the negative appendectomy rate, the duration of hospitalization and associated cost without causing extra complications.

There is no specific laboratory test for acute appendicitis. Every studies, which we are using, are non-specific and were made for the detection of inflammation.

Total leukocyte and neutrophil counts have been extensively investigated. The sensitivity of an elevated leukocyte count ranges from 52% to 96% and that of a left-shifted neutrophil count from 39% to 96%. The latter is of better diagnostic value. However, normal leukocyte count occurs in 5% of patients with appendicitis.

Positive values for C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL6) and the erythrocyte sedimentation rate are useful, but negative values do not necessarily rule out the disorder. However, combination of all these tests may be the most helpful.

During the past three decades, the diagnostic accuracy of the radiographic and radiopharmaceutical studies have increased.

Plain radiography can be helpful. Fecaliths are present in 10-20% of patients and are indicative for surgery even when symptoms are mild. A chest radiograph to rule out pneumonia may be indicated.

In skilled hands, ultrasonography (US) has proved to be an effective diagnostic aid. Most studies demonstrate a sensitivity greater than 85% and a specificity greater than 90%. Demonstration of a noncompressible appendix that is 7mm or larger in anteroposterior diameter is the primary criterion for the diagnosis. The presence of an appendicolith is helpful. In progressed cases, localized periappendicular infiltratum or abscess also can be seen and can be monitored the progress of conservative treatment.

In the past decade, computed tomography (CT) has become more widely used in the diagnosis of appendicitis. The sensitivity of CT scan is over 90% and its specificity is over 80%. However, the use of CT as a routine diagnostic method in paediatric population with suspected appendicitis has to be carefully considered because of exposure to ionising radiation.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is also a useful method in the diagnosis of appendicitis. The advantages of MRI are the same as CT without ionizing radiation. However, MRI investigation is more expensive and much less machine is available in use.

The use of antibiotics for the treatment of appendicitis is clearly beneficial. Therefore, there has recently been an increase in the use of antibiotic therapy as primary treatment for acute appendicitis. Although a nonsurgical approach in appendicitis can reduce the complications rate, the lower efficacy prevents antibiotic treatment from being a viable alternative to surgery.

Early appendectomy has been the treatment of choice for acute appendicitis. There is a trend away from performing immediate operation, including procedures done in the middle of the night.

Both open and laparoscopic appendectomy has an advantage and disadvantage. Advantages of laparoscopic appendectomy claimed include shorter hospitalizations, decreased postoperative pain, decreased wound complications, increased ability to diagnose uncertain cases, surgical ease

in an obese patient, and faster recovery. Disadvantages of these are a higher cost because of equipments needs, increased training and experience required for surgeons and ancillary support staff. Although the conclusions regarding the advantages of minimal invasive technique over the open technique vary widely, especially in children, laparoscopic appendectomy seems to be a safe and effective means of performing an appendectomy.

Every surgical procedure can develop with complication. Complications of appendectomies include wound infection, intra-abdominal abscess formation, postoperative intestinal obstruction, prolonged ileus, and rarely enterocutaneous fistula. Wound infection is the most common complication, but the rate has fallen from 50% to less than 5%, even in complicated appendicitis using antibiotics. Sepsis and multisystem organ failure can occur in children who had prolonged illness before diagnosis.

## **Aims of the study**

In adults, the relations between obesity and appendicitis has been investigated, however there have been no previous studies analyzing the special characteristics of appendicitis in very obese children. The purpose of this study was to determine the relationship between obesity and appendicitis:

- Are the age and gender a risk factors associated with histologically normal appendix in children undergoing emergency appendectomy for suspected appendicitis?
- Is there any difference in the incidence of histologically normal appendix in obese and non-obese children undergoing emergency appendectomy for the clinical diagnosis of acute appendicitis?
- Is there any special disease in obese patient, which can mimic acute appendicitis?
- Is there any different in the inflammatory markers between very obese and non-obese children presenting with acute appendicitis?
- Which operative techniques (open or laparoscopic) are associated with better surgical outcomes in very obese children? Which one is recommended for obese children?

## **Methods**

The hospital and histological records of 1,228 consecutive patients, who underwent appendectomy for acute appendicitis, were retrospectively analyzed from January 2000 to December 2008 at The National Children's Hospital, Dublin. Appendectomy was performed when there was a high clinical suspicion of acute appendicitis, based on clinical symptoms and signs. Those patients, who had diagnostic laparoscopy with appendectomy, were excluded from this study. US and CT was performed only when the clinical findings were equivocal. The following parameters were studied: incidence of acute suppurative appendicitis, perforation rate and the rate of negative appendectomies, and incidence of other pathologies both in very obese and non-obese children.

The deviation of the standardized mean weight for age was calculated retrospectively in each child. Very obese was defined as greater than 2 standard deviations above the standardized



mean weight for age. Those patients who were obese or overweight (greater than 1.5 and less than 2 standard deviation above the standardized mean weight for age) were excluded from this study.

Appendix histology was divided into three groups: histologically negative, suppurative and perforated appendicitis. Acute appendicitis was defined as the presence of transmural inflammation of appendix. Negative appendectomy was defined as the state in which appendectomy was performed on a clinical diagnosis of acute appendicitis but the appendix was found to be normal on histopathological examination. Perforated appendectomy was based on the operating surgeon's macroscopic evaluation and verified by the histological findings.

All ultrasounds were done by experienced pediatric radiologist. The sensitivity, specificity, positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) of ultrasound were calculated using the histology results as a gold standard.

CT was performed only in few, selected cases. Therefore the results of CT in obese and non-obese children were not included in this study.

CRP, white blood count (WBC) and neutrophil count (Neu) levels and histological reports of appendices both in very obese and non-obese children were recorded. CRP levels were measured using the immunoturbidimetry method with a normal level of 0.9 mg/dL or less. The WBC and Neu were measured by an automated hematology analyser. The upper limits of the reference interval for WBC count and Neu percentage were  $10.5 \times 10^9 /L$  and 75% respectively.

The length of hospital stay (LOS), operation time (OT), complication rate and frequency of taking postoperative pain reliefs were compared between open and laparoscopic appendectomy in very obese children and between appendectomy in obese and non-obese children.

The postoperative care was the same in every operation. A normal diet was given soon after surgery and patient can be discharged 1 day after surgery. The hospital stay was only depended on the patient condition. Iv morfin pump was used in every child in the first 24 hour postoperatively, and then, when children complained for pain, non-steroid painkillers were

given. Therefore the frequency of taking postoperative pain relief was only depended on the child's pain.

The operation time was defined as the time between starting to the finishing of anaesthesia. The LOS was measured in days postoperatively, including complications. The postoperative pain was measured by recording the frequency of taking postoperative pain relief when there was no difference in the pain management between the two groups.

Statistical analysis was performed using MedCalc statistical software (Version 9.6.4.0). Differences in patient characteristics and outcomes between laparoscopic and open groups were analyzed using 2-sample *t* test. For categorical data, differences were obtained by 2-sample *Z* tests. For postoperative LOS, operating time and postoperative analgesia required, the Mann–Whitney *U* test was used to assess differences by incision type. The results of US were analyzed using a Chi-square test. A calculated *P* value of less than 0.05 was considered as significant.

The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of CRP, WBC and Neu were calculated both in very obese and non-obese children group using the histology results as a gold standard. Receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed for CRP, WBC and Neu. The ROC curve, which is defined as a plot of test sensitivity as the y coordinate versus its 1-specificity or false positive rate (FPR) as the x coordinate, is an effective method of evaluating the performance of diagnostic tests. The ROC curve is also helpful when we want to compare the diagnostic accuracy of two or more tests. It helps in deciding which of the tests is better for the purpose for which they are being used. The optimal ROC curve is the one connecting the points highest and farthest to the left. The rationale for the optimal ROC curve is that one wants the highest true-positive rate (sensitivity) for the lowest false-positive rate. Area under curve (AUC) is a measure of the overall performance of a diagnostic test and is interpreted as the average value of sensitivity for all possible values of specificity. The overall diagnostic performance of different tests can be compared by their AUCs with Wilcoxon-rank sum test. The bigger its AUC is the better the overall performance of the diagnostic test.

## Results

Of the 1,228 children, 207 (16.9%) were very obese and 1,021 (83.1%) were non-obese. Among the non-obese children, 612 (59.9%) children were male and 409 (40.1%) were female. The mean age at presentation in non-obese children was 10.6 years. Among the very obese children, 113 (54.6%) children were male and 94 (45.4%) were female. The mean age in very obese children at presentation was 10.5 years. One hundred and two (9.9%) of the 1,021 non-obese children were found to have a histologically normal appendix compared to 51 (24.6%) of the 207 very obese children who had histologically normal appendix ( $P < 0.001$ ). The negative appendectomy rate was significantly higher in female children (17.2 and 34.6%) than in males (6.4 and 17.4%), both in non-obese and obese children, respectively ( $P < 0.001$ ).

Perforation of appendix was seen in 256 (25.1%) of the 1,021 non-obese patients and 32 (15.5%) of the 207 very obese patients. The perforation rate was significantly higher ( $P < 0.0001$ ) in the non-obese (25.1%) children group compared with the very obese (15.5%) patients. Faecolith was detected in 41 of the 256 non-obese perforated appendixes and in 2 of the 32 obese appendixes. The difference in the rate of luminal faecolith was found to be significantly higher in non-obese (16%) patients than in very obese (6.26%) patients ( $P < 0.001$ ).

The incidence of negative appendectomy was significantly higher in school age children compared to preschool age children (9.1% and 9.9% vs 5.1%,  $p < 0.05$ ). Multi- and univariate analysis revealed that age ( $p < 0.0001$ ) and gender ( $p = 0.0003$ ) were the significant independent risk factors associated with histologically normal appendix in children.

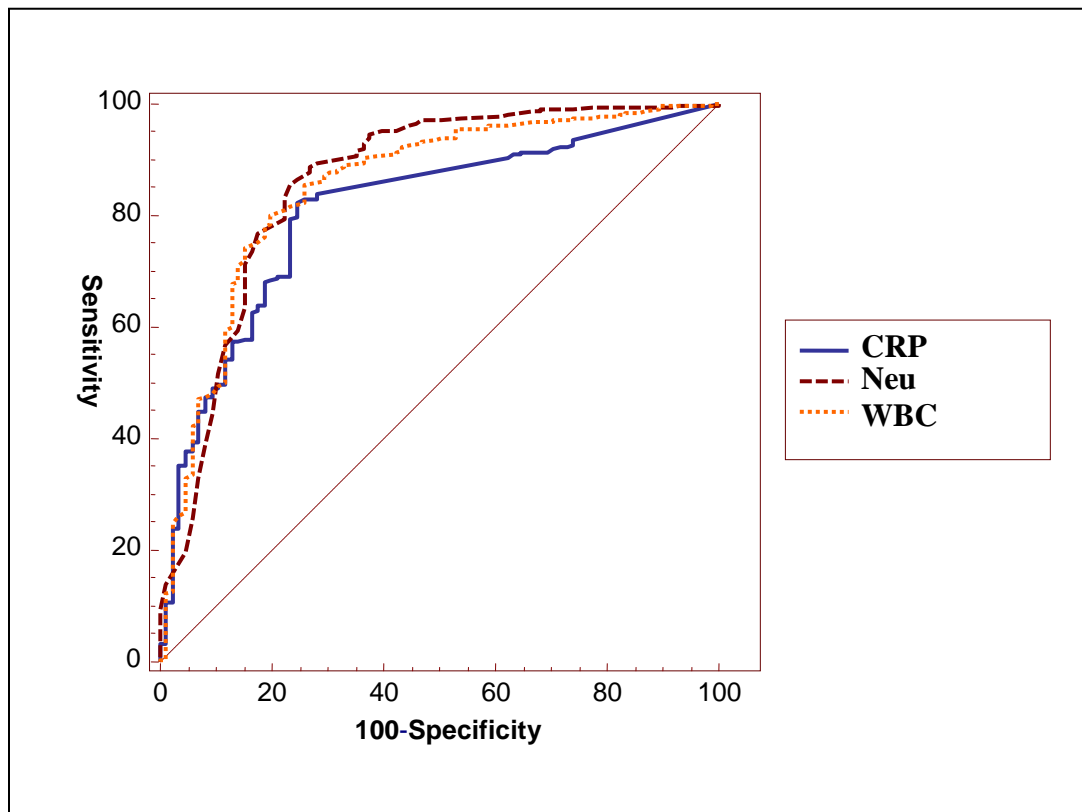
Carcinoid tumor was present in 4 patients (0.32%). Appendiceal diverticulitis was seen in 3 patients (0.24%). Two children (0.2%) had primer omental torsion and one child (0.1%) showed Crohn's disease on appendiceal history.

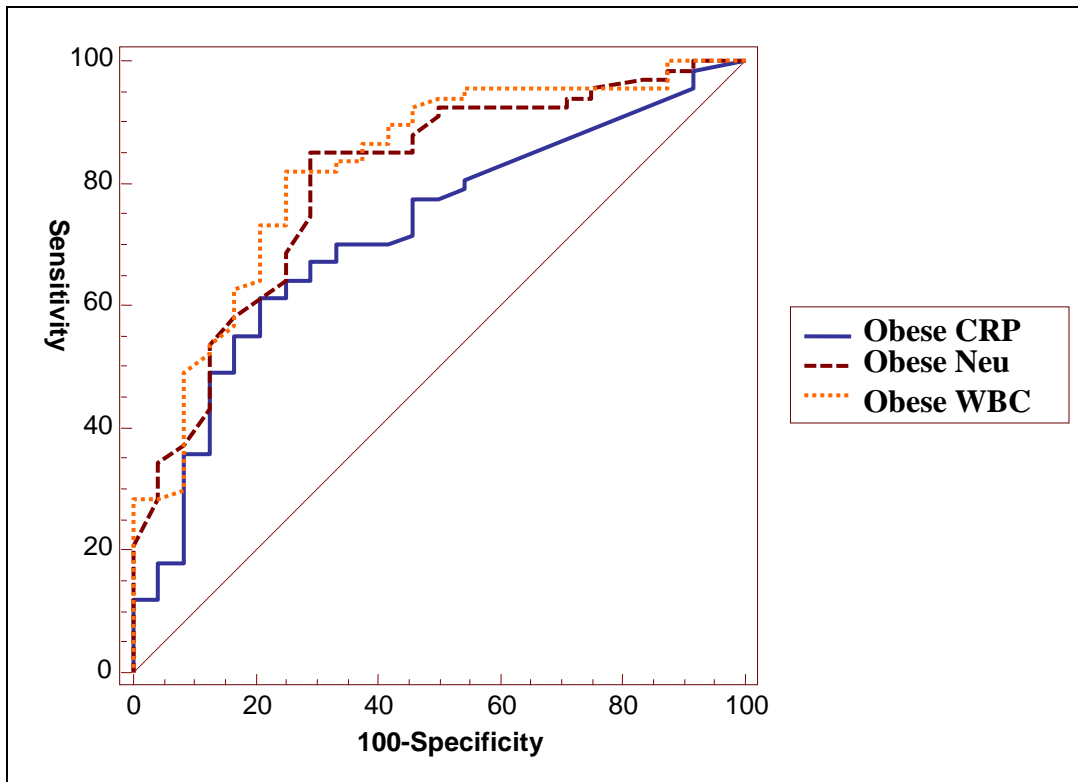
Three hundred and ninety-eight (39%) of the 1,021 non-obese and 77 (37%) of 207 very obese children had ultrasound preoperatively. The false positive rate of US (6 vs. 26%) was significantly higher ( $P < 0.05$ ) in very obese children group. The specificity, sensitivity, PPV and NPV of ultrasound were also significantly lower in the very obese children group than in the non-obese group.

The mean CRP levels were significantly higher in very obese children with histologically normal appendix compared to non-obese children with normal appendix (15.1 vs. 3.6,  $P < 0.001$ ). There were not any differences in the mean WCC levels and leukocyte count between very obese and non-obese children group.

The specificity and the positive predictive value of CRP were significantly lower in the very obese children group than in the non-obese group (50 vs. 69.66%; 84.14 vs. 95.2%,  $P < 0.001$ ). There were not any differences in the predictive value of WCC and Leukocyte count between very obese and non-obese children group.

Receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed for CRP, WBC and Neu. Among the non-obese children, the diagnostic accuracy of CRP, WCC and Leukocyte count were similar. In the very obese children group, the diagnostic accuracy of CRP was lower compare to the diagnostic accuracy of WCC and Leukocyte count.





Area under curve (AUC) is a measure of the overall performance of a diagnostic test and is interpreted as the average value of sensitivity for all possible values of specificity. The overall diagnostic performance of different tests can be compared by their AUCs. Among the non-obese children the AUC of CRP, WCC and Leukocyte count were similar. In very obese children, WCC and Neutrophil count had significantly better diagnostic value than CRP. Between non-obese and very obese patients, there were significant differences in CRP diagnostic value.

With ROC curves in 95% likelihood ratio, we can determine the optimal cut-off point in each test. The cut-off point of CRP was significantly higher in very obese children group, than in non-obese.

Fifty-two of 207 (25.1%) very obese patients had open appendectomy and 155 (74.8%) underwent laparoscopic appendectomy. Among the open appendectomy group, 27 (51.9%) children were male and the mean age at presentation was 10 years. Among the laparoscopic

appendectomy group, 81 (52.2%) children were male and the mean age at presentation was 10.6 years.

The perforation of appendix was seen in 8 of the 52 (15.38%) open appendectomy group and 23 of the 155 (14.8%) in laparoscopic appendectomy group. The incidence of histologically normal appendix was similar both in open appendectomy (23%) and laparoscopic appendectomy (24.5%) group.

The length of hospital stay was 2.82 days after open and 2.75 days after laparoscopic appendectomies. Compared to open appendectomy, we have found that the operating time was significantly shorter in the laparoscopic appendectomy group (46.8 min) than in open appendectomy group (59.87 min,  $P < 0.05$ ).

The required postoperative analgesia was 6.97 occasions in the open appendectomy group and 4.73 in the laparoscopic appendectomy group. Laparoscopic appendectomy is associated with significantly lesser postoperative analgesia requirement ( $P < 0.05$ ).

In laparoscopic appendectomy, the overall complication rate was 4.5%. Four of 155 (2.5%) children developed wound infections and 3 of 155 (2%) had postoperative intraabdominal collections which was treated conservatively. Among those who underwent open appendectomy, 4 of 52 (7.7%) patients had postoperative complications: wound infections in 3 (5.8%) and intraabdominal collections in 1 (1.9%). The overall postoperative complication and especially the wound infection rate were significantly lower in the laparoscopic appendectomy group than in the open appendectomy group ( $P < 0.05$ ).

Between non-obese and very obese children there was no difference in the surgical outcomes of negative and suppurative appendectomy cases. The low number ( $n=9$ ) of the open appendectomy in the very obese children group prevented us to make statistical analysis, however, the open appendectomy seems to be associated with worsen surgical outcomes in very obese children group compare to non-obese children.

In the laparoscopic complicated appendectomy group, obesity was associated with significantly longer length of hospital stay (7.1 days vs 10.2 days,  $P < 0.05$ ). Among the non-obese children the mean operation time was 45.8 minutes and it was 50.1 minutes in the very

obese children group. The mean operation time was significantly higher in the very obese children group than in non-obese ( $P < 0.05$ ).

The required postoperative analgesia was 6.5 occasions in the non-obese group and 7.8 in the very obese group. Obesity is associated with significantly more postoperative analgesia requirement ( $P < 0.05$ ).

In the non-obese children group, the overall complication rate was 6.1%. Six of 164 (3.6%) children developed wound infections and 4 of 164 (2.5%) had postoperative intraabdominal collections which was treated conservatively. Among those who were very obese, 4 of 23 (17.3%) patients had postoperative complications: wound infections in 2 (8%) and intraabdominal collections in 2 (8%). The overall postoperative complication, the wound infection and the postoperative intraabdominal abscess rate were significantly higher in the very obese children group than in the non-obese children group ( $P < 0.05$ ).

## Discussion

During the past two decades, the incidence of childhood obesity has increased at alarming rates throughout the world. Obesity as a risk factor affecting the perioperative and operative outcomes of surgery has been well documented in adults. However, there is a little information on the outcome of surgical procedures in obese children.

The incidence of histologically normal appendixes in patients presenting clinically with suspected appendicitis ranges from 7.7% to 54%. In the present study, we investigated the incidence of histologically normal appendectomy in very obese children. There have been no previous studies analyzing the incidence of normal appendectomy in very obese children undergoing appendectomy for clinically suspected appendicitis. The findings of our study clearly indicate that the incidence of normal appendectomy is significantly higher in very obese children compared to non-obese children.

The relation between age and normal appendectomy has not been investigated to date. It is well known that the perforation rate in preschool children is higher than in school age children. Delayed presentation and misdiagnosis are frequent occurrences in this age group, and have resulted in perforation rates excess of 90%. Anatomic immaturity, in particular the lack of an adequate omental barrier, may contribute to the rapid progression to perforation and peritonitis in these patients. Our data show that school age female children are more likely to have negative appendectomy when operated for suspected appendicitis. This observation deserves special attention during decision making in clinical diagnosis and treatment in school age girls with suspected appendicitis.

The diagnosis of appendicitis in very obese patients can be difficult and challenging. This is primarily due to the fact that the physical examination in obese patients may be more difficult. Several authors have advocated the use of different imaging techniques such as ultrasonography (US), computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in obese adults with clinically suspected appendicitis. Ultrasound has been shown to be less effective in diagnosing appendicitis in obese patients. The negative influence of obesity on the detection rate of the appendix on US in adults even for a skillful and experienced radiologist has been reported. Some



authors have recommended CT and MRI in obese patients with inconclusive clinical presentation and ultrasound findings. However, the use of CT as a diagnostic method in pediatric population with suspected appendicitis has to be carefully considered because of exposure to ionizing radiation

Our ultrasound results highlight the importance of considering obesity when interpreting the significance of ultrasound results in children with suspected diagnosis of appendicitis. The significantly higher false positive rate of ultrasound and the difficult physical examination in very obese children may cause the significantly higher incidence of normal appendectomy.

Many pediatric surgeons place particular emphasis on a careful, unhurried and repeated physical examination in patients with suspected appendicitis. If doubt and concern still exist then the child is sedated and re-examined some hours later by the same surgeon. This management has been termed active observation. A recent report demonstrated that this type of management decreased the negative appendectomy rate, the duration of hospitalization and associated cost without causing extra complications. We believe that active observation may reduce the incidence of negative appendectomies in very obese children without increasing the incidence of complicated appendicitis.

Obesity and conditions which can mimic acute appendicitis have been reported. Obesity causing irregularly distributed accumulations of excess omental fat has been cited as a predisposing of primary omental torsion. A recent report postulated that increased fat deposit in obese children outstrips the blood supply to the developing omentum, leading to either relative ischaemia as inciting event, increased omental weight leading to torsion, or traction to the most distal parts of the omentum. The heavily fat-laden omentum in these obese children predisposes the omentum to twist around its long axis, leading to vascular compromise, infarction, and gangrene.

In acute inflammation such as acute appendicitis, the acute phase response develops. These conditions cause release of interleukin-6 and other cytokines that trigger the synthesis of CRP and fibrinogen by the liver. During the acute phase response, levels of CRP rapidly increase within 2 hours of acute insult, reaching a peak at 48 hours. With resolution of the acute phase

response, CRP declines with a relatively short half-life of 18 hours. CRP binds to phosphocholine on microbes. It is thought to assist in complement binding to foreign and damaged cells and enhances phagocytosis by macrophages (opsonin mediated phagocytosis), which express a receptor for CRP. It is also believed to play another important role in innate immunity, as an early defense system against infections. The role of CRP levels in non-obese patients with appendicitis has been extensively studied and found to be useful for the diagnosis of appendicitis. To our knowledge, this is the first study analyzing the relationship between CRP levels and very obesity in children presenting with suspected appendicitis. We found that mean CRP levels were significantly higher in very obese children with histologically normal appendix compared to non-obese children with normal appendix.

Visceral fat is known to be an important endocrine organ that is involved in the complex interrelationship between obesity and systemic inflammation. It is a major contributor to the elevated levels of a number of inflammatory proteins. Increased IL-6 secretion from visceral fat into the portal circulation stimulates hepatic production of acute-phase proteins such as CRP, causing systemic low-grade inflammation in overweight children and adults. Elevated CRP concentration in histologically proven normal appendixes in obese patients is the result of higher false positive rate of CRP. Therefore, CRP has significantly lower specificity and positive predictive value in obese group than in non-obese group. These data suggest that CRP is not a reliable marker of inflammation in obese children presenting with suspected appendicitis. Our data highlight the importance of considering obesity when interpreting the significance of an elevated CRP level in children with suspected diagnosis of appendicitis.

The relation between obesity and WBC and Neu has been investigated in adults and found to be significantly elevated compare to normal body weights patients. This relation has not been investigated in children. Interestingly, we did not found difference in WBC and Neu count levels between non-obese and very obese children.

Obesity as a risk factor affecting the perioperative and operative outcomes of surgery has been well documented in adults. However, there is a little information on the outcome of surgical procedures in obese children. In the present study, we investigated to compare appendectomy in non-obese and very obese children and open versus laparoscopic appendectomy in very obese

children. The findings of our study has shown that laparoscopic appendectomy for acute appendicitis in very obese children is associated with significantly shorter operating time, lower overall complication rate and lesser postoperative analgesia requirement. We also shown that in very obesity in childhood, appendectomy performed for complicated appendicitis is associated with a longer length of hospital stay and higher morbidity.

The length of hospital stay is known to be shorter in laparoscopic appendectomy as compared to open appendectomy due to a quicker recovery. However, in our series, there was no significant difference in length of hospital stay in laparoscopic appendectomy as compared to open appendectomy. This is attributable to the fact that although children who undergo laparoscopic appendectomy mobilize a few hours earlier than those who undergo open appendectomy, this does not affect their length of hospital stay as they are kept in for administration of intravenous antibiotics for perforated appendicitis.

We have found that the operating time was significantly shorter in laparoscopic appendectomy group in very obese children then in open appendectomy group. It is reasonable to conclude that the time to gain access to the abdomen during open surgery is longer in overweight patients due to the greater amount of subcutaneous tissue. The skin incisions made for the open technique probably need to be longer to achieve the same view of the operating field as in patients of normal weight. The technique used to gain access to the abdomen during laparoscopic appendectomy is the same for both obese and non-obese patients.

There is no gold standard for the measurement of postoperative pain. In some studies, pain is measured by recording the required pain relief and in others it is monitored using visual analogue scale (VAS). We analyzed the amount of postoperative pain relief required and found that laparoscopic appendectomy is associated with lesser analgesia requirement in very obese children. Similar results in overweight adults with VAS have been reported. It is generally believed that the laparoscopic technique causes less pain due to the smaller skin incision.

Previous studies suggested that the postoperative complications of wound and intraabdominal infections are reduced in children undergoing laparoscopic appendectomy as compared with open appendectomy. A possible explanation is that in open appendectomies the

appendices are delivered directly through the wound, thereby risking contamination; whereas in laparoscopic surgery this is delivered wither via bag or into a laparoscopic port. In the present study, the complication rate following laparoscopic appendectomy in obese children was significantly lower as compared to open appendectomy. Similar results have been reported in morbidly obese adults.

Between non-obese and very obese children there was no difference in the surgical outcomes of negative and suppurative appendectomy cases. Interestingly very obesity in childhood is associated with a significantly longer length of hospital stay and higher morbidity only in complicated appendicitis cases. However in adults it has been demonstrated that all type of appendectomies is associated with higher morbidity in obese patients.

Limitations of this study include the use of retrospective data. Lack of consistent recording of heights in our patients prevented us from using the more commonly recognized measure of obesity, the body-mass index (BMI). Using ideal body weights is not as precise as using BMI, particularly in children where growth velocity is variable. However, ideal body weights have been a subject of a number of studies and generally well established. Moreover, the prevalence of obesity in our data was similar to a recently reported Irish study in which childhood obesity rates were calculated using BMI.

In conclusion, laparoscopic appendectomy for acute appendicitis in very obese children is associated with significantly shorter operation time, lower overall complication rate and less postoperative analgesia requirement. Laparoscopic appendectomy should be the procedure of choice for the treatment of acute appendicitis in very obese children.

## **Summary and conclusions**

The incidence of normal appendectomy is significantly higher in very obese children compared to non-obese children.

The significantly higher false positive rate of ultrasound and the difficult physical examination in very obese children may cause the significantly higher incidence of normal appendectomy without histologically proven inflammation.

Elevated CRP concentration in histologically proven normal appendices in obese patients is the result of higher false positive rate of CRP. Therefore, CRP has significantly lower specificity and positive predictive value in obese group than in non-obese group. These data suggest that CRP is not a reliable marker of inflammation in obese children presenting with suspected appendicitis.

Compare to non-obese children, appendectomy performed for complicated appendicitis in very obese children is associated with a longer length of hospital stay and higher morbidity.

Compare to open appendectomy, laparoscopic appendectomy for acute appendicitis in very obese children is associated with significantly shorter operating time, lower overall complication rate and lesser postoperative analgesia requirement. Laparoscopic appendectomy should be the procedure of choice for the treatment of acute appendicitis in very obese children.

## **Publications and presentations**

### Publications in related with the Thesis:

1. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P. Increased incidence of negative appendectomy in childhood obesity. *Pediatr Surg Int.* 2010 26:959-62  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
2. **KutasyB**; LaxamanadassG, PuriP Is C-reactive protein a reliable test for suspected appendicitis in extremely obese children? *Pediatr Surg Int.* 2010 26:123-5.  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
3. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P.  
Laparoscopic appendectomy is associated with lower morbidity in extremely obese children. *Pediatr Surg Int.* 2011 May;27(5):533-6.  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
4. Somogyi R; **Kutasy B**, Csizy I, Cholnoky E, Mohay G, Hajdu R, Pinter A.  
Torsion of the vermiform appendix report of 2 cases.  
*J Paed Surg Specialities* 2009 3:46-47
5. **Kutasy B**, Mohay G, Pinter A.  
Indication for and execution of rectal examination in children with suspected appendicitis. (Articel in Hungarian)  
*MagyarSebészet* 2011 64:3-5

### Abstracts in related with the Thesis:

1. **Kutasy B**, Hunziker M, D'Asta F, Puri P.  
Which inflammatory marker has a better diagnostic value in very obese children with appendicitis – white blood cell count, serum C-reactive protein or neutrophile count?  
*Child Care Health Dev* 2010; 36(Suppl)108-109  
(IF<sub>2010</sub>:1.308)
2. **Kutasy B**, Laxamanadass G, Puri P.  
Childhood obesity is associated with increased incidence of negative appendectomy. *IntJ Pediatr Obes* 2010; Suppl.1. 61-62  
(IF<sub>2010</sub>:2.654)

3. **Kutasy B**, Laxamanadass G, Puri P.  
Is C-reactive protein a reliable test for suspected appendicitis in extremely obese children? (extended results)  
IntJ Pediatr Obes 2010; Suppl.1. 75  
(IF<sub>2010</sub>:2.654)

Abstracts which was sent to congress and related with the Thesis:

1. **Kutasy B**, Puri P.  
Negative appendectomy in childhood is age and gender related  
American Association of Paediatric Surgeons 2011

Publications which are not related with the Thesis:

1. **Kutasy B**, Gosemann JH, Doi T, Fujiwara N, Friedmacher F, Puri P  
Nitrofen interferes with trophoblastic expression of retinol-binding protein and transthyretin during lung morphogenesis in the nitrofen induced congenital diaphragmatic hernia model.  
Pediatr Surg Int- online published in 21 October 2011  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
2. Fujiwara N, Doi T, Gosemann JH, **Kutasy B**, Friedmacher F, Puri P.  
SMAD1 and WIF1 genes are downregulated during saccular stage of lung development in the nitrofen rat model.  
Pediatr Surg Int- online published in 11 October 2011  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
3. Friedmacher F, Doi T, Gosemann JH, Fujiwara N, **Kutasy B**, Puri P.  
Upregulation of fibroblast growth factor receptor2 and 3 in the late stages of lung development in the nitrofen CDH model.  
Pediatr Surg Int- online published in 13 October 2011  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
4. Hunziker M, **Kutasy B**, D'Asta F, Puri P.  
Urinary tract anomalies associated with high grade primary vesicoureteral reflux. Pediatr Surg Int- online published in 13 October 2011  
(IF<sub>2010</sub>:1.002)
5. Cserni T, Paran S, Kanyari Z; O'Donnell AM, **Kutasy B**, Nemeth N, Puri P.  
New insights into the neuromuscular anatomy of the ileocaecal valve.  
AnatRec(Hoboken) 2009 292:254-261  
(IF<sub>2009</sub>:1,8)

6. Jozsa T; Telek A; **Kutasy B**, Benyo M; Csanadi G; Kovacs I, Balla Gy; Flasko T; Csernoch L; Kiss Cs.  
Effect of hydrocele on appendix testis in children.  
AsianJAndrol 2009 11:741-745  
(IF<sub>2009</sub>:1.688)
7. Jozsa T; Csízy I; **Kutasy B**; Cserni T; Flasko T.  
Decreased incidence of appendix testis in cryptorchidism with intraoperative survey.  
UrolInt 2008 80:317-20  
(IF<sub>2008</sub>:0,9)
8. Jozsa T; Cserni T; **Kutasy B**; Csizy I  
Bianchi-fele transscrotalis orchidopexiával szerzett rovidtavu tapasztalatok  
MagyarUrol 2006 18evf 4 szam
9. Kiss A; Kiraly L; **Kutasy B**; Merksz M.  
High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study.  
PediatrDermatol 2005 22:305-8  
(IF<sub>2005</sub>:1,039)

Oral presentations in related with the Thesis:

1. **Kutasy B**, Gianotti G, Lakshmanadass G, Puri P  
Obesity Is Associated With Higher Morbidity in Complicated Appendicitis In Children  
Annual Meeting of the European Paediatric Surgeons Associations, Barcelona, 2011
2. **Kutasy B**, Hunziker M, D'Asta F, Puri P.  
Which inflammatory marker has a better diagnostic value in very obese children with appendicitis – white blood cell count, serum C-reactive protein or neutrophile count?  
Annual Meeting of Hungarian Paediatric Surgical Association (3rd Prize)
3. **KutasyB**, HunzikerM, LaxamanadassG, PuriP  
Laparoscopic appendectomy is associated with lower morbidity in extremely obese children (extended results)  
Meeting of the World Paediatric Surgical Association, New Delhi, 2010
4. **KutasyB**; LaxamanadassG, PuriP  
How should we treat the infected urachal cyst presenting with suspected appendicitis?  
Meeting of the Society of Irish Paediatric Surgeons, Dublin, 2010
5. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P



Childhood obesity is associated with increased incidence of negative appendectomy (extended results)

Asian Association of Paediatric Surgeons, Kuala Lumpur, 2010

6. MohananN, **KutasyB**, PuriP  
Non operative management of appendix mass in children  
European Paediatric Surgeon's Association, Bern, 2010
7. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P  
Laparoscopic appendectomy in extremely obese children is associated with lower morbidity  
International Paediatric Endoscopic Group Meeting, Kona, 2010
8. **KutasyB**; LaxamanadassG, PuriP  
Is C-reactive protein a reliable test for suspected appendicitis in extremely obese children?  
International Symposium on Paediatric Surgical Research, Genova, 2009
9. **Kutasy B**, Laxamanadass G, Puri P  
Childhood obesity is associated with increased incidence of negative appendectomy  
European Childhood Obesity Group Meeting, Dublin 2009
10. **Kutasy B**, Hunziker M, Laxamanadass G, Puri P  
Laparoscopic appendectomy in very obese children is associated with lower morbidity  
Annual Meeting of British Association of Paediatric Endoscopic Surgeons, Nottingham, 2008
11. **KutasyB**, JózsaT, Csízyl  
Perforált appendicitis  
Syposium of Young Paediatricians, Budapest, 2005
12. **KutasyB**, JózsaT, Csízyl  
Appendicitis utánczó kórképek  
Annual Meeting of Hungarian Paediatric Surgical Association, Hajdúszoboszló, 2004

### **Publication activity of the author:**

Cumulative impact factor in relation with the Thesis: 3.006

Cumulative impact factor in relation with the Thesis (with abstracts): 9.622

Cumulative impact factor of all publications: 12.441

Cumulative impact factor of all publications (with abstracts): 19.057

## **Acknowledgement**

I would like to thank my supervisor Professor Andrew Pinter and the Paediatric Surgical Department in University of Pecs, because their accepted my work.

I am especially thankful to my co-supervisors, Professor Prem Puri, for tutoring, mentoring and funding the research. Without him this project could not accomplished properly.

I would like to express my gratitude to my wife for her infinite encouragement and support during my work.