

## بررسی ارزش ESR، CRP، لوکوسیتوز و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت خون

### محیطی در تشخیص آپاندیسیت حاد اطفال زیر ۱۴ سال

دکتر محسن روزرخ<sup>۱\*</sup>، دکتر فرزانه ابراهیمی فرد<sup>۲</sup>، دکتر ناصرالدین مؤمنی<sup>۳</sup>، دکتر آرزیتا توسلی<sup>۴</sup>، فاطمه عبدالله گرجی<sup>۵</sup>

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات جراحی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. استادیار، بخش جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴. استادیار، بخش اعصاب کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۵. کارشناس، بخش مدارک پزشکی، بیمارستان کودکان مفید

#### چکیده

**سابقه و هدف:** آپاندیسیت شایعترین اورژانس شکمی و شایعترین علت جراحی شکم در کودکان می‌باشد. تشخیص بالینی این بیماری در کودکان در بسیاری از موارد با چالش روبرو است و روشهای تصویربرداری و آزمایشات پاراکلینیک نیز فقط تا اندازه‌ای توانسته‌اند صحت در تشخیص آپاندیسیت را افزایش دهند. هدف این مطالعه تعیین کارایی مارکرهای مختلف در تشخیص آپاندیسیت حاد بود.

**مواد و روشها:** این مطالعه تشخیصی در فاصله سالهای ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ بر روی کودکان زیر ۱۴ سال که با تشخیص احتمالی شکم حاد در مرکز پزشکی کودکان مفید و بیمارستان مدرس بستری بوده‌اند، انجام شده است. ۳۰۷ بیمار با تشخیص بالینی آپاندیسیت حاد وارد مطالعه شدند و پس از ارزیابیهای آزمایشگاهی شامل شمارش WBC، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، CRP، ESR و انجام سونوگرافی، تحت جراحی قرار گرفتند. یافته‌های پاتولوژیک به عنوان استاندارد طلایی جهت تشخیص آپاندیسیت در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** ۳۰۷ بیمار با میانگین سنی  $7/9 \pm 2/9$  در مدت انجام مطالعه تحت آپاندکتومی قرار گرفتند. شمارش گلبول‌های سفید از حساسیت بالاتری برخوردار بود و در آنالیز ROC curve انجام شده بیشترین سطح زیر منحنی مربوط به شمارش WBC بود. در ترکیب دو آزمون تشخیصی CRP و شمارش WBC، حساسیت به  $96/1\%$ ، در ترکیب سه آزمون تشخیصی به  $97/1\%$  و در ترکیب هر چهار آزمون به  $99/1\%$  رسید.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، آزمونهای پاراکلینیک مانند ESR، CRP، شمارش WBC و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، کارایی قابل اعتمادی در تشخیص آپاندیسیت حاد نداشتند هر چند که کاربرد ترکیبی این آزمونها و نرمال بودن نتیجه آن می‌تواند تشخیص آپاندیسیت حاد را مورد تردید قرار داده و فرصت بیشتری جهت درمان نگهدارنده در اختیار جراح قرار دهد. در استفاده ترکیبی از تست‌ها به نظر می‌رسد کاربرد ترکیبی شمارش WBC و CRP با نتایج بهتری همراه باشد.

#### واژگان کلیدی: آپاندیسیت، تشخیص، اطفال، گلبول سفید، CRP

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Rouzrokh M, Ebraheimi Fard F, Momeni N, Tavassoli A, A Gorgi F. Diagnostic role of ESR, CRP, leukocytosis and Neutrophil/ Lymphocyte in peripheral blood smear in children younger than 14 years with acute appendicitis. *Pejouhandeh* 2011;16(1):42-6.

#### مقدمه

به دلیل تأخیر در تشخیص بیماری و یا تأخیر در مراجعه به اورژانس، تا  $50\%$  از موارد پرفوراسیون در ویزیت اولیه گزارش شده است (۲-۴). روشهای تصویربرداری و آزمایشات پاراکلینیک نیز فقط تا اندازه‌ای توانسته‌اند صحت در تشخیص آپاندیسیت را افزایش دهند (۴-۶).

از جمله روشهای تصویربرداری که در تشخیص آپاندیسیت به کار گرفته می‌شود، می‌توان به سونوگرافی و سی‌تی‌اسکن

آپاندیسیت شایعترین اورژانس شکمی و شایعترین علت جراحی شکم در کودکان می‌باشد (۱). تشخیص بالینی این بیماری در کودکان در بسیاری از موارد با چالش روبرو بوده و

\*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر محسن روزرخ؛ تهران، خ شریعی، بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید تهران، مرکز تحقیقات جراحی اطفال؛

پست الکترونیک: Mohsen\_rouzrokh@yahoo.com

شمارش گلبول‌های سفید با اندازه‌گیری نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به صورت اتوماتیک با دستگاه Hematology Analyzer انجام گرفت. ESR پس از افزودن نمونه خون به لوله‌های حاوی EDTA و با اضافه کردن سیترات توسط تست وسترگرین در ساعت اول تعیین شد. نمونه‌های CRP نیز به روش آگلوتیناسیون پاسیو معکوس مورد ارزیابی قرار گرفتند. بررسی بافت‌شناسی نمونه‌های آپاندیس، تشخیص آپاندیسیت حاد و یا آپاندیس نرمال را در بیماران مشخص می‌کرد و آپاندیسیت عارضه‌دار از جمله پرفوراسیون، گانگرن یا آبسه توسط جراح گزارش می‌شد.

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه شماره ۱۲ انجام گرفت. حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی کننده مثبت (PPV) و منفی (NPV) در مورد هر یک از مارکرهای ذکر شده اندازه‌گیری شد و با استفاده از ROC Curve Analysis، آستانه تشخیصی مارکرهای گفته شده مشخص گردید.

### یافته‌ها

۳۰۷ بیمار با میانگین سنی  $7/9 \pm 2/9$  در مدت انجام مطالعه تحت آپاندکتومی قرار گرفتند. از این تعداد، ۱۸۹ مورد (۶۲٪) پسر و ۱۱۸ مورد (۳۸٪) دختر بودند. جدول ۱ یافته‌های مرتبط با علائم بالینی و معاینه در بیماران را نشان می‌دهد.

جدول ۱- فراوانی علائم بالینی و یافته‌های معاینه فیزیکی در

بیماران مورد مطالعه

علائم و نشانه‌ها	فراوانی (درصد) تعداد
درد شکم	۳۰۷ (۱۰۰)
استفراغ	۲۴۰ (۷۸)
بی‌اشتهایی	۲۱۵ (۷۰)
سوزش ادرار	۱۷ (۶)
اسهال	۲۳ (۷)
یبوست	۱۳ (۴)
تندرنس موضعی	۲۵۵ (۸۳)
تندرنس بازگشتی	۲۰۲ (۶۶)
تب	۱۴۲ (۴۶)

ارزیابی بافت‌شناسی نمونه‌های آپاندکتومی، وجود آپاندیس نرمال را در ۷۴ بیمار ثابت کرد که این مسأله بیانگر ۲۴/۱٪ آپاندکتومی نرمال می‌باشد. این در حالیست که جراح در ۸۹ مورد (۲۹٪) آپاندیس را نرمال گزارش کرده بود. جدول ۲ به بررسی هم‌هنگی نتایج پاتولوژی با یافته‌های گزارش شده توسط جراح پرداخته است. ضریب هم‌خوانی کاپا (Kappa agreement coefficient) برابر ۰/۶۹۲ می‌باشد که هم‌هنگی قابل توجه بین نتایج جراحی و پاتولوژی را نشان می‌دهد. نتایج پاتولوژی به عنوان استاندارد طلایی جهت مقایسه سایر آزمونهای تشخیصی و تعیین حساسیت و ویژگی آنها در نظر گرفته شد. جدول ۳ نمایانگر حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی کننده مثبت و منفی برای آزمونهای مختلف تشخیصی می‌باشد.

اشاره کرد که علی‌رغم پیشرفتهای تکنیکی در سالهای اخیر نقش آنها در افزایش حساسیت و صحت تشخیص آپاندیسیت حاد قابل توجه نبوده است. شمارش گلبول‌های سفید و CRP (C-reactive protein) از جمله مارکرهای مورد مطالعه در این ارتباط بوده‌اند و از مدتها قبل به منظور کمک به تصمیم‌گیری در کنار علائم بالینی در آپاندیسیت به کار گرفته شده‌اند. اما این آزمونها نیز در بسیاری از شرایط التهابی دیگر که تقلیدکننده آپاندیسیت حاد می‌باشند، نتایج غیرطبیعی دارند و اختصاصی نمی‌باشند (۸-۶). هر چند که مطالعات انجام شده در بالغین نشان داده است که نتایج نرمال این آزمونهای تشخیصی حتی در شرایطی که علائم به نفع آپاندیسیت می‌باشد، می‌تواند این تشخیص را تا حد زیادی زیر سؤال ببرد و به میزان ۲۵٪ از آپاندکتومی‌های غیرضروری بکاهد (۹). با این حال، در مطالعاتی که در کودکان انجام شده است، حساسیت کمتری برای این آزمونهای تشخیصی گزارش کرده‌اند و حتی نقش آنها در تشخیص آپاندیسیت پرفوره از غیرپرفوره را نیز زیر سؤال برده‌اند (۴، ۵ و ۱۰). برخی مطالعات نیز شمارش WBC را مارکر حساستری نسبت به CRP برای تشخیص آپاندیسیت دانسته‌اند و گروهی برای تشخیص آپاندیسیت پرفوره از غیرپرفوره، CRP را حساستر ذکر کرده‌اند.

از جمله مارکرهای دیگری که در تشخیص آپاندیسیت حاد مطرح هستند، می‌توان به ESR (سرعت سدیماناسیون گلبول‌های قرمز) و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت اشاره کرد که نتایج آنها نیز در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. با توجه به ابهامات موجود در کارآیی این مارکرها در تشخیص آپاندیسیت حاد، در این مطالعه قصد داریم به ارزیابی کارآیی مارکرهای مختلف مطرح شده در آپاندیسیت حاد شامل CRP، ESR، شمارش WBC و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت پرداخته و حساسیت و ویژگی این آزمونها را در تشخیص آپاندیسیت حاد کودکان با یکدیگر مقایسه کنیم. در این مطالعه یافته‌های پاتولوژیک به عنوان استاندارد طلایی در نظر گرفته شده است.

### مواد و روشها

این مطالعه در فاصله سالهای ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ بر روی کودکان با سن کمتر از ۱۴ سال که با تشخیص احتمالی شکم حاد در مرکز پزشکی کودکان مفید و بیمارستان مدرس بستری بوده‌اند انجام شده است. در این مطالعه ۳۰۷ بیمار با تشخیص بالینی آپاندیسیت حاد وارد مطالعه شدند و پس از ارزیابیهای آزمایشگاهی شامل شمارش WBC، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ESR، CRP و انجام سونوگرافی، تحت جراحی قرار گرفتند.

جدول ۲- مقایسه یافته‌های پاتولوژی و جراحی

یافته‌های پاتولوژی	یافته‌های جراحی	نرمال	آپاندیسیت
نرمال	۶۳ (٪۸۵/۱)	۱۱ (٪۱۴/۹)	
آپاندیسیت	۲۶ (٪۱۱/۲)		۲۰۷ (٪۸۸/۸)

جدول ۳- بررسی کارآیی تشخیصی آزمونهای به کار رفته در مطالعه

آزمون تشخیصی	حساسیت	ویژگی	ارزش پیشگویی کننده مثبت	ارزش پیشگویی کننده منفی
لوکوسیتوز ( $WBC > 10000$ )	۸۶/۸	۳۹/۴	۸۱/۵	۴۹/۱
CRP مثبت	۷۶	۵۳/۷	۸۲/۹	۴۳/۱
$ESR > 20$	۷۳/۴	۴۰/۶	۸۰/۸	۳۱
$> 3/5$ نسبت نوتروفیل به لنفوسیت	۷۰/۳	۴۷/۳	۸۱/۶	۳۶/۸

در ترکیب دو آزمون تشخیصی CRP و شمارش WBC، حساسیت به ۹۶/۱٪، در ترکیب سه آزمون تشخیصی به ۹۷/۱٪ و در ترکیب هر چهار آزمون به ۹۹/۱٪ می‌رسد.

### بحث

علایم بالینی آپاندیسیت در کودکان همانند بالغین نبوده و گاهی اوقات وجود علایم آتیپیک می‌تواند باعث اشتباهات تشخیصی شود. این اشتباهات تشخیصی ممکن است منجر به آپاندکتومی غیرضروری و یا تأخیر درمانی در آپاندیسیت شوند و این مسائل با عوارض جدی مانند تشکیل فلگمون و آبسه یا پریتونیت همراه بوده یا عوارض اقتصادی نامطلوب ایجاد می‌کند.

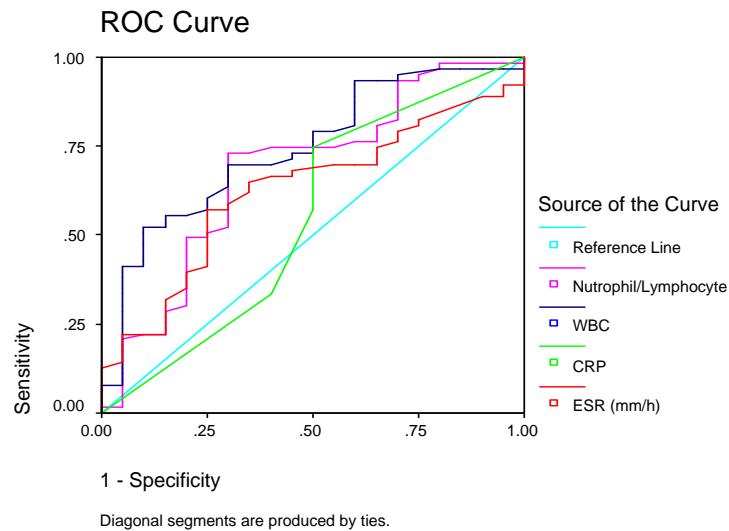
مطالعات بسیاری، نقش CRP و شمارش گلبول‌های سفید در بیماران مبتلا به آپاندیسیت را ارزیابی کرده‌اند که بیشتر آنها به بررسی بیماران بالغ پرداخته‌اند (۴ و ۱۳-۱۱).

Escalona و همکاران در یک مطالعه، ارزش پیش‌گویی کننده شمارش گلبول‌های سفید را در cut-off‌های مختلف بررسی کردند و در آنالیز ROC curve به این نتیجه رسیدند که شمارش گلبول‌های سفید به مراتب نسبت به CRP دقیقتر بوده و کمک بیشتری به تشخیص آپاندیسیت حاد می‌کند (۱۱).

از میان مارکرهای به کار رفته در این مطالعه شمارش گلبول‌های سفید از حساسیت بالاتری برخوردار بود و در آنالیز ROC curve انجام شده بیشترین سطح زیر منحنی مربوط به شمارش WBC بود. سطح زیر منحنی برای لوکوسیتوز، ESR، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و CRP به ترتیب ۰/۷۴۲، ۰/۶۸۱، ۰/۵۴۸ و ۰/۶۲۷ (به دست آمد (نمودار ۱). با در نظر گرفتن آستانه ۱۰۰۰۰ لوکوسیت، حساسیت لوکوسیتوز در تشخیص آپاندیسیت ۸۶/۸٪ و ویژگی آن حدود ۴۰٪ می‌باشد. با در نظر گرفتن آستانه بالاتر یا کمتر از این میزان نیز قدرت تشخیصی تست افزایش نمی‌یابد. به عنوان مثال با در نظر گرفتن شمارش WBC برابر با ۸۰۰۰ به عنوان حد آستانه، حساسیت آزمون افزایش یافته و به ۹۳/۲٪ می‌رسد. ولی ویژگی آن تا حد ۱۸٪ کاهش می‌یابد و با در نظر گرفتن آستانه‌های بالاتر تشخیصی به عنوان مثال ۱۲۰۰۰، حساسیت آزمون کاهش یافته و به ۷۶٪ می‌رسد این در حالیست که ویژگی آن فقط تا حد ۵۰٪ افزایش می‌یابد. این مسأله برای سایر آزمونهای به کار رفته در این مطالعه نیز صادق می‌باشد. در جدول ۴، حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی کننده منفی و ارزش پیشگویی کننده مثبت در صورت استفاده ترکیبی از این آزمونها مشخص شده است و همانگونه که ملاحظه می‌شود استفاده ترکیبی از تست‌ها باعث افزایش حساسیت تشخیصی می‌شود.

جدول ۴- بررسی کارآیی تشخیصی ترکیب آزمونهای به کار رفته در مطالعه

آزمون تشخیصی	حساسیت	ویژگی	ارزش پیشگویی کننده مثبت	ارزش پیشگویی کننده منفی
لوکوسیتوز و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالاتر از ۳/۵	۹۱/۸	۶۷/۶	۸۰/۸	۵۶/۱
لوکوسیتوز و CRP	۹۶/۱	۲۱/۰	۸۰/۲	۶۱/۹
لوکوسیتوز و CRP و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالاتر از ۳/۵	۹۷/۲	۱۸/۸	۸۰/۰	۶۶/۷
لوکوسیتوز و CRP و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالاتر از ۳/۵ و ESR	۹۹/۱	۴/۹	۷۸/۴	۶۰/۰



نمودار ۱- منحنی ROC که سطح زیر منحنی را برای آزمونهای مختلف مقایسه کرده است

کودکان مشاهده می‌شود، تقریباً همه مطالعات، دقت اندک این آزمونهای تشخیصی به ویژه specificity پایین آنها را تأیید کرده‌اند و در برخی از مطالعات سعی شده است که به ترکیب ۲ یا چند آزمون تشخیصی بپردازند و به این وسیله حساسیت و ویژگی این مارکرها را در تشخیص آپاندیسیت حاد کودکان افزایش دهند. به عنوان مثال stefanutti و همکاران (۱۷) در یک ارزیابی، حساسیت آزمون ترکیبی CRP و شمارش WBC را صددرصد گزارش کرده‌اند و در واقع مطرح کرده‌اند در صورتیکه هر دو آزمون تشخیصی نرمال باشد، آپاندیسیت رد خواهد شد. ما نیز در مطالعه فعلی با ترکیب این دو آزمون تشخیصی به حساسیت ۹۶٪ دست یافته‌ایم که نسبت به هر یک از آزمونها به تنهایی بالاتر می‌باشد و در واقع فقط ۴٪ از بیماران در این مطالعه مبتلا به آپاندیسیت حاد بوده و CRP و شمارش WBC نرمال داشته‌اند. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد در شرایطی که نتیجه هر دو آزمون مطرح شده نرمال هستند با کمی تأخیر جهت آپاندکتومی اقدام کرده و برای مدتی بیمار را تحت نظر گرفت و به این ترتیب از انجام آپاندکتومی‌های غیرضروری پیشگیری کرد. با ترکیب بیش از دو آزمون تشخیصی، حساسیت بالاتر رفته و در مورد ترکیب چهار آزمون این مقدار به ۹۹/۱٪ می‌رسد و در واقع در بیمار مبتلا به آپاندیسیت احتمال اینکه نتیجه هر چهار تست تشخیصی نرمال باشد به کمتر از ۱٪ می‌رسد.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه، آزمونهای پاراکلینیک مانند ESR، CRP، شمارش WBC و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت کارایی قابل اعتمادی در تشخیص آپاندیسیت حاد نداشتند، هر چند که

در مطالعه دیگری، Rothrock و همکاران (۴) شمارش گلبول سفید را در کودکان مبتلا به آپاندیسیت غیرقابل اعتماد دانسته‌اند و CRP را معیار حساستری به ویژه برای افتراق آپاندیسیت معمولی از آپاندیسیت پرفوره ذکر کرده‌اند. در مطالعه دیگری، باز هم ارزش WBC در تشخیص آپاندیسیت حاد در بچه‌ها بسیار کم بوده و حتی ذکر شده است که می‌توان از انجام آن به عنوان یک آزمایش کمک‌کننده به تشخیص آپاندیسیت حاد در بچه‌ها صرف‌نظر کرد (۱۴). در مطالعه ما، حساسیت شمارش WBC و سطح زیر منحنی ROC برای این مارکر بیشتر بود، ولی از ویژگی تشخیصی پایینی برخوردار بود.

از جمله عواملی که می‌تواند بر نتایج تست‌های فوق اثر بگذارد، مدت زمان سپری شده از علائم است. به عنوان مثال Beltran و همکاران (۱۵) در مطالعه خود ارزش تشخیصی CRP را در فاصله زمانی ۱۳ تا ۲۴ ساعت از شروع علائم بالاتر دانسته‌اند. بنابراین، از جمله محدودیتهای مطالعه ما عدم بررسی مدت زمان سپری شده از علائم و بررسی ارتباط آن با تست‌های آزمایشگاهی می‌باشد. علی‌رغم اینکه نسبت ۳/۵ برابر نوتروفیل به لنفوسیت خون محیطی (N/L ratio) به عنوان یک تست تشخیصی با حساسیت مناسب در برخی مطالعات مطرح شده است (۱۶)، در این مطالعه ارزش تعیین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت خون محیطی در تشخیص آپاندیسیت حاد قابل توجه نبوده و نسبت ۳/۵ به ۱ برای نوتروفیل به لنفوسیت خون محیطی از حساسیت و ویژگی پایینی برخوردار بود و امکان تعیین cut-off با حساسیت و ویژگی قابل قبول در مورد این مارکر فراهم نشد.

صرف نظر از تفاوتها و تضادهایی که در مطالعات مختلف در ارتباط با کارایی این مارکرها در تشخیص آپاندیسیت حاد

## تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس طرح تحقیقاتی شماره ۱۹۲ مرکز تحقیقات عفونی کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد. بدینوسیله از این مرکز و تمامی اساتید و پرسنل زحمتکش آن سپاسگزاری می‌نماید.

کاربرد ترکیبی این آزمونها و نرمال بودن نتیجه آن می‌تواند تشخیص آپاندیسیت حاد را مورد تردید قرار داده و فرصت بیشتری جهت درمان نگهدارنده در اختیار جراح قرار دهد. در استفاده ترکیبی از تست‌ها به نظر می‌رسد کاربرد ترکیبی شمارش WBC و CRP با نتایج بهتری همراه باشد.

## REFERENCES

- 1- Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990;132(5):910-25.
2. Curran TJ, Muenchow SK. The treatment of complicated appendicitis in children using peritoneal drainage: results from a public hospital. *J Pediatr Surg* 1993;28(2):204-8.
3. Kokoska ER, Silen ML, Tracy TF, Dillon PA, Cradock TV, Weber TR. Perforated appendicitis in children: risk factors for the development of complications. *Surgery* 1998;124(4):619-25.
4. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med* 2000;36(1):39-51.
5. van den Broek WT, van der Ende ED, Bijnen AB, Breslau PJ, Gouma DJ. Which children could benefit from additional diagnostic tools in case of suspected appendicitis? *J Pediatr Surg* 2004;39(4):570-4.
6. Grönroos JM. Do normal leucocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? *Acta Paediatr* 2001;90(6):649-51.
7. Paaajanen H, Mansikka A, Laato M, Kettunen J, Kostianen S. Are serum inflammatory markers age dependent in acute appendicitis? *J Am Coll Surg* 1997;184(3):303-8.
8. Dalal I, Somekh E, Bilker-Reich A, Boaz M, Gorenstein A, Serour F. Serum and peritoneal inflammatory mediators in children with suspected acute appendicitis. *Arch Surg* 2005;140(2):169-73.
9. Grönroos JM, Grönroos P. Leukocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg* 1999;86(4):501-4.
10. Snyder BK, Hayden SR. Accuracy of leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1999;33(5):565-74.
11. Escalona A, Bellolio F, Dagnino B, Pérez G, Viviani P, Lazo D, et al. Utility of C reactive protein and leukocyte count in suspected appendicitis. *Rev Chil Cir* 2006;58(2):122-6. (Full text in Spanish)
12. Gronvoos JM. Do normal leukocyte count and CRP value exclude acute appendicitis in children? *Acta Paediatr* 2001;90(6):649-51.
13. Wu HP, Lin CY, Chang CF, Chang YJ, Huang CY. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2005;23(4):449-53.
14. Stefanutti G, Sabatti M, Gobbi D, Ghirardo V, Gamba PG. Values of white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis. *Pediatr Med chir* 2002;24(5):368-73. (Full text in Italian)
15. Beltrán MA, Almonacid J, Vicencio A, Gutiérrez J, Cruces KS, Cumsille MA. Predictive value of white blood cell count and C-reactive protein in children with appendicitis. *J Pediatr Surg* 2007;42(7):1208-14.
16. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am surge* 1995;61(3):257-9.
17. Stefanutti G, Ghirardo V, Gamba P. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: are they helpful? *J Pediatr Surg* 2007;42(5):773-6.