

The significance of Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis based on age and sex

Amini M(MD)^{1*}, Zandbaf T(MD)¹, Alizadeh SA(MD)¹, Jand Y(GP)², Hosseini A(MD)¹, Eshrati B(PhD)³, Cyrus A(MD)¹, Amini H(BSc)⁴

1- Department of Surgery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Department of Epidemiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

4- North Branch of Islamic Azad University of Tehran, Tehran, Iran

Received 18 Apr 2010 Accepted 19 May 2010

Abstract

Background: Diagnosis of acute appendicitis is one of the challenges that surgeons face in the emergency ward. Although Alvarado score has been recommended in the diagnosis of acute appendicitis, this criterion has some limitations in terms of age, sex, and race. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis based on the age and gender.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 407 patients who underwent operation with the preoperative diagnosis of acute appendicitis from June 2008 to August 2009 were included in the study. The patients' data were recorded by the investigators. The data were compared by parametric tests. The sensitivity and specificity were determined by the optimal cut-off point on ROC curve using MedCalc software version 10.2.0.0.

Results: The optimal cut-off point for women was lower than men (6 and 7, respectively). The rate of negative appendectomy in the group with Alvarado scores 9 and 10 was 11.8%, while the negative appendectomy rate in the other two groups with Alvarado scores 7 and 8 and 5 and 6 were 29.9% and 52.8%, respectively.

Conclusion: The diagnostic value of Alvarado score of 8 and less in physical examination is lower than the abdominal tenderness exam alone. Also, the cut-off point for the diagnosis of acute appendicitis in women should be considered lower than that in men. On the other hand, the cut-off point in adolescents and children is higher than adults.

Keywords: Acute appendicitis, ROC Curve, Sensitivity, Specificity

*Corresponding author:

Address: Department of Surgery, Arak University of Medical Sciences, Sardasht, Arak, Iran
Email: amini.m@arakmu.ac.ir

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال 14، شماره 1 (شماره پایی 54)، فروردین واردیهشت 1390، 18-12

مقاله پژوهشی

ارزش تشخیصی معیارهای آلوارادو در تشخیص آپاندیسیت حاد بر حسب سن و جنس

دکتر محمود امینی^{۱*}، دکتر تورج زنده‌باف^۲، دکتر شعبانعلی علیزاده^۳، دکتر یحیی ژند^۴، دکتر سید علیرضا حسینی^۵، دکتر بابک عشرتی^۶، دکتر علی سیروس^۶، حمیده امینی^۷

- ۱- استادیار، فوق تخصص جراحی قفسه سینه، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- ۲- رزیدنت جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- ۳- استادیار، متخصص جراحی عمومی، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- ۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- ۵- استادیار، متخصص اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- ۶- استادیار، متخصص کلیه و مجاری ادراری، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- ۷- دانشجوی کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران شمال، تهران، ایران

تاریخ دریافت 28/1/89، تاریخ پذیرش 29/2/89

چکیده

زمینه و هدف: تشخیص آپاندیسیت یکی از چالش‌های تشخیصی مهم جراحان در اورژانس می‌باشد. معیارهای آلوارادو، جهت تشخیص آپاندیسیت حاد توصیه شده‌اند ولی در تعیین آنها محدودیت‌هایی مانند سن و جنس و ویژگی‌های نژادی اعمال نشده است. هدف ما از این مطالعه بررسی میزان اثربخشی معیارهای آلوارادو در تشخیص آپاندیسیت حاد بر حسب سن و جنس می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، تعداد 407 بیمار که در طول یک سال با تشخیص آپاندیسیت، تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. اطلاعات بیماران توسط مجریان طرح ثبت گردید. حساسیت و ویژگی به وسیله تعیین بهترین نقطه برش در نمودار تحلیلی راک با استفاده از نرم افزار Med Calc 10.2.0.0 تعیین گردید.

یافته‌ها: بهترین نقطه برش برای معیارهای آلوارادو در گروه زنان پایینتر از گروه مردان بود (6 در مقابل 7). درصد آپاندکتومی منفی در گروه با معیارهای آلوارادو 9/11 درصد بود در حالی که در دو گروه دارای معیارهای 7 و 8 و معیارهای 5 و 6 این درصد به ترتیب برابر با 52/8 درصد و 29/9 درصد بود.

نتیجه‌گیری: ارزش تشخیصی معیارهای آلوارادو در نمرات 8 و پایینتر از آن کمتر از قضاوت بالینی مبتنی بر تندرنیش شکمی به تنها‌بی می‌باشد. همچنین نقطه برش مناسب برای تشخیص آپاندیسیت در زنان باید پایین‌تر در نظر گرفته شود. از سوی دیگر، نقطه برش مناسب برای تشخیص آپاندیسیت در گروه اطفال و بالغین جوان بالاتر از گروه بالغین است.

واژگان کلیدی: آپاندیسیت حاد، منحنی راک، حساسیت، ویژگی

*نویسنده مسئول: اراک، سرداشت، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه جراحی

Email:amini.m@arakmu.ac.ir

با توجه به این که، از یک سو معیارهای آلوارادو در قویت و نژاد غیربرانی تعیین شده است و از سوی دیگر در تعیین معیارهای آلوارادو متغیرهای مهمی مانند سن و جنس لحاظ نشده‌اند هدف ما از این مطالعه، پاسخ به این پرسش است که آیا معیارهای آلوارادو با توجه به سن و جنس از حساسیت و ویژگی مناسب جهت تشخیص آپاندیسیت حاد برخوردار است؟

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی - تحلیلی، تعداد 435 بیماری که با تشخیص آپاندیسیت در بیمارستان ولی عصر(عج) دانشگاه علوم پزشکی اراک- مرکز ارجاع استان مرکزی - از تیرماه سال 1387 تا مرداد ماه 1388 تحت عمل جراحی آپاندکتومی قرار گرفته بودندوارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل شک به آپاندیست در بیماران بر اساس معیارهای بالینی مانند درد شکم و مهاجرت آن، تهوع و استفراغ، بی‌اشتهابابی، تندرننس و ریباند تندرننس، دمای مرکزی بالای 37/3 درجه سانتی گراد و معیارهای آزمایشگاهی شامل لکوسیتوز (شمارش گلbul سفید بالای 10000) و درصد PMN (بالای 75 درصد) بود. در مطالعه‌ای پایلوت بر روی 20 بیمار معاینات مجریان طرح یکسان سازی شد. شمارش سلول‌های خونی در آزمایشگاه رفرانس دانشگاه علوم پزشکی اراک با دستگاه خودکار شمارش سلول sysmex kx-21(U.S.A) انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم رضایت بیمار برای شرکت در طرح یا جراحی و وجود پاتولوژی‌های دیگر داخل شکمی مانند آدنیت مزانتر، کیست تخدمان، آدنوکارسینوم سکوم و کارسینوئید تومور آپاندیس بود. این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک تصویب شد و در کلیه مراحل تحقیق، مفاد بیانیه هلسینکی و بخشنامه‌های کمیته اخلاق پزشکی وزارت بهداشت و درمان، رعایت شد.

پس از کسب رضایت آگاهانه از بیماران برای تمامی آنها فرم مخصوص معیارهای آلوارادو تکمیل می‌شد.

مقدمه

حدود 8 درصد از مردم در طول عمرشان دچار آپاندیسیت می‌شوند که بیشترین شیوع آن بین 10-30 سالگی است. آپاندیسیت حاد شایع‌ترین اورژانس جراحی عمومی است و مداخله جراحی به موقع باعث بهبود نتایج می‌گردد(1). تشخیص آپاندیسیت در بیماران مراجعه کننده با درد حاد شکمی از یک طرف، بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی و از طرف دیگر با رد سایر علل صورت می‌پذیرد(2). در حدود 15 تا 30 درصد بیمارانی که آپاندکتومی می‌شوند دارای آپاندیس نرمال هستند. دقت تشخیصی قبل از عمل حدود 85 درصد است و اگر این میزان به طور ثابت پایین باشد دال بر افزایش تعداد اعمال جراحی غیرضروری است، از سوی دیگر، اگر این میزان به طور ثابتی بالای 90 درصد باشد نشانه آن است که بیماران دارای آپاندیسیت، تحت عمل جراحی قرار نگرفته‌اند(3).

میزان آپاندکتومی منفی در زنان بالاتر می‌باشد به صورتی که میزان آن در زنان 15-45 ساله برابر با 32 تا 45 درصد است(4). در حال حاضر بر اساس متون جراحی، معیار پیشنهادی جهت تشخیص آپاندیسیت، درجه‌بندی آلوارادو (Alvarado Score) می‌باشد، که شامل 10 امتیاز است(جدول 1). چنانچه بیمار 10-9 امتیاز را کسب نماید با تشخیص آپاندیسیت، تحت عمل جراحی قرار خواهد گرفت و در صورتی که امتیاز 7-8 را کسب کند احتمال آپاندیسیت در وی وجود دارد و در امتیاز 6-5، بیمار باید تحت CT Scan قرار گیرد، همچنین برای تایید بیماران با امتیاز 7-8 نیز می‌توان از CT Scan سود جست(5).

جدول 1. معیارهای آلوارادو در تشخیص آپاندیسیت حاد

امتیاز	معیار تشخیصی
1	مهاجرت درد
1	بی‌اشتهابابی
1	تهوع و/یا استفراغ
2	حساسیت قسمت تحتانی و راست شکم
1	ریباند
1	تب
2	لکوسیتوز
1	شیفت به چپ
10	جمع کل

ارزش اخباری منفی 42/4 درصد (%95 CI = %77/5-%99)، ارزش اخباری منفی 0/733 (%95 CI = %29/6-%55/9) بود و سطح زیر منحنی برابر با 0/733 محاسبه گردید. در گروه زنان با تعیین بهترین نقطه برش بزرگ‌تر از 6، حساسیت 86/11 درصد (1-%93/1)، ویژگی 54/55 درصد (%71/9 CI = %75/9)، ویژگی 80/5 درصد (%36/4 CI = %95)، ارزش اخباری مثبت 64/3 درصد (%95 CI = %69/9-%88/7)، ارزش اخباری منفی 0/761 درصد (%95 CI = %44/1-%81/3) بود و سطح زیر منحنی برابر با 0/761 محاسبه گردید.

جهت مقایسه در گروه‌های سنی مختلف، بیماران بر اساس سن به پنج گروه تقسیم شدند که شامل کودک (6-12 سال) 10 درصد، نوجوان (13-18 سال) 18 درصد، بالغین جوان (19-24 سال) 29 درصد، بالغین (24-44 سال) 33 درصد و میانسال (45-65 سال) 8 درصد بودند. بیماران زیر 5 سال و بالای 65 سال به علت حجم کم نمونه (نفر، 2 درصد) در محاسبات آماری وارد نشدند. برای این گروه‌ها با کمک نمودار راک، بهترین نقطه برش تعیین و بر اساس آن حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و سطح زیر منحنی محاسبه گردید (جدول 2). علاوه بر آن نسبت توزیع فراوانی درجات پاتولوژیک آپاندیسیت حاد بر اساس گروه‌های سنی مذکور مشخص گردید (نمودار 2) که در آن آپاندیسیت پرفوره در گروه سنی نوجوانان در بیشترین حد و در گروه بالغین در کمترین حد خود بود.

همچنین تمام آپاندیس‌های خارج شده بر اساس معیارهای هیستوپاتولوژی به عنوان استاندارد طلایی، درجه‌بندی شدند (6). در تمام طول طرح، پاتولوژیست و مجریان طرح از نتایج کار یکدیگر اطلاعی نداشتند. سپس حساسیت و ویژگی با کمک تعیین بهترین نقطه برش با استفاده از رسم نمودار تحلیلی راک سنجیده شد و صحت آزمایش با مقدار سطح زیر منحنی راک (Area Under Curve-AUC) (Area Under Curve-AUC) (MedCalc) بیان گردید. برای محاسبات آماری از نرم افزار MedCalc استفاده گردید.

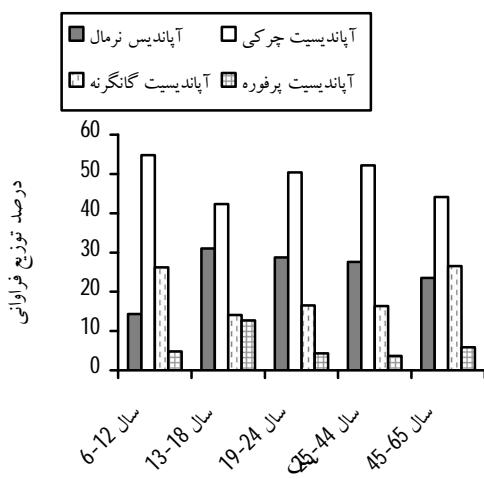
یافته‌ها

با احتساب معیارهای ورود و خروج از مطالعه تعداد 407 بیمار با محدوده سنی بین 4-73 سال وارد مطالعه شدند. از کل بیماران 193 بیمار مرد بالغ با میانگین سنی 28/73(11/02) و 114 بیمار زن بالغ با میانگین سنی 30/89(12/79) و 59 بیمار پسر با میانگین سنی 12/34(3/7) و 41 بیمار دختر با میانگین سنی 11/93(3/69) بودند که از لحاظ میانگین سنی بین گروه مردان و زنان و پسران و دختران اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

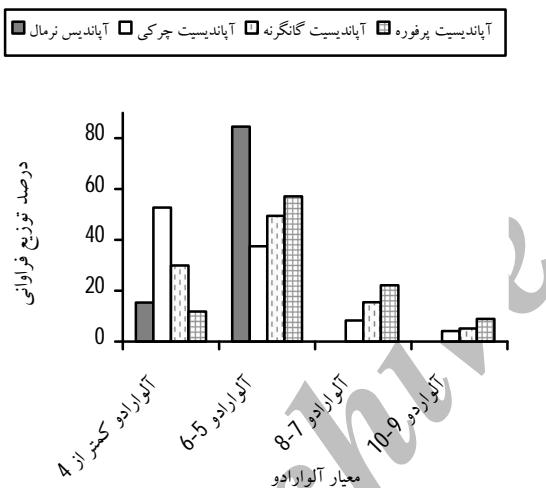
در معیارهای آلوارادو، با تعیین بهترین نقطه برش بزرگ‌تر از 7، در گروه مردان، حساسیت 75/18 درصد با حدود اطمینان 95 درصد (Confidence Interval) (%95CI = %67/1-%82/2)، ویژگی 58/14 درصد (1-%73)، ارزش اخباری مثبت 85/1 درصد (%95 CI = %42/1

جدول 2. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و سطح زیر منحنی برای معیار آلوارادو در بهترین نقطه برش براساس گروه‌های سنی

گروه‌های سنی	برش	بهترین نقطه حساسیت	ویژگی	فاصله اطمینان 95	ارزش اخباری منفی														
0/806	11/9-61/6	33/3	81/0-99/4	96/3	36/1-97/2	83/33	54/8-85/8	72/22	>8	6-12									
0/824	36/4-71/9	54/5	76/9-98/1	91/4	63/6-96/8	85/71	52/9-80/9	68/09	>8	13-18									
0/772	30/6-57/8	43/9	81/3-97/9	92/3	68/3-96/0	86/21	48/4-70/8	60/00	>8	19-24									
0/726	33/8-66/2	50/0	72/3-89/6	82/1	39/4-73/7	57/14	67/4-85/7	77/53	>7	25-44									
0/674	11/4-52/2	28/6	66/2-100	100	54/1-100	100	18/8-59/4	37/50	>9	45-65									



نمودار 1. نسبت توزیع فراوانی درجات پاتولوژیک آپاندیسیت حاد بر اساس گروه‌های سنی



نمودار 2. نسبت توزیع فراوانی درجات پاتولوژیک به تفکیک معیارهای آلوارادو

بیماران بر اساس معیارهای آلوارادو به 4 گروه تقسیم شدند که شامل گروه‌های کمتر از 4 امتیاز (13 نفر 3/38 درصد)، امتیاز 5-6 (72 نفر 75/18 درصد)، امتیاز 7-8 (96 نفر 25 درصد) و امتیاز 9-10 (203 نفر 52/86 درصد) تقسیم شدند. در هر کدام از این گروه‌ها نسبت توزیع فراوانی درجات پاتولوژیک به تفکیک مشخص شده است.

بحث

در بسیاری از بیماری‌های نیازمند جراحی، درجه‌بندی بالینی، معیاری برای تشخیص و شروع درمان

می‌باشد. در سال‌های اخیر معیارهای متعددی جهت تشخیص آپاندیسیت معرفی شده‌اند (7، 8). در حال حاضر برای تشخیص آپاندیسیت حاد از معیارهای آلوارادو استفاده می‌گردد (9) و با توجه به امتیاز کسب شده، بیماران که در طیفی از تشخیص قطعی آپاندیسیت تا غیرمحتمل بودن آن قرار می‌گیرند.

بر اساس یافته‌های این تحقیق، مشخص شد که، امتیاز آلوارادو 8 و پایین‌تر از آن، به تنها یکی از معیار مناسبی برای تشخیص آپاندیسیت حاد نمی‌باشد و امتیاز 6 و پایین‌تر فاقد ارزش برای تصمیم‌گیری بالینی می‌باشد.

بیرن باوم و همکاران در سال 2000، عنوان کردند که علائم تبیک آپاندیسیت حاد فقط در حدود 50 درصد از بیماران یافت می‌شود (10). از طرفی کالدر و همکاران در پژوهش خود گزارش کردند که با توجه به افزایش تعداد لکوسیت‌ها در شرایط متفاوت بالینی، این معیار از ارزش اخباری پایینی برخوردار است (11) همچنین مک‌کی و همکاران در سال 2007 عنوان کردند که حساسیت و ویژگی سیستم‌های درجه‌بندی در درجه‌های پایین کاهش می‌یابد و پیشنهاد دادند که در بیماران با امتیاز آلوارادو 6 و پایین‌تر، از CT Scan استفاده شود (12). براساس نتایج به دست آمده در این مطالعه، مشخص شد که نقطه برش مناسب برای آلوارادو در زنان پایین‌تر از مردان می‌باشد، ولی در نقطه برش برابر، حساسیت و ویژگی معیارهای آلوارادو در مردان و زنان تفاوتی با یکدیگر نداشتند. البته این نکته که نقطه برش مناسب در زنان پایین‌تر از مردان است، می‌تواند ناشی از این مطلب باشد که زنان نسبت به درد حساس‌تر از مردان می‌باشند و آن را زودتر و با شدت بیشتری بیان می‌کنند (13-18) و موید این مطلب است که باید ارزش تشخیصی معیارها در زنان و مردان متفاوت باشد. همچنین به نظر می‌رسد عدم تفاوت حساسیت و ویژگی بین گروه مردان و زنان در این مطالعه و در تضاد بودن آن با نتایج مطالعات خارجی انجام شده (19، 20)، ناشی از تفاوت‌های قومی و نژادی و واکنش‌های متفاوت بیماران نسبت به درد باشد.

با توجه به نتایج آنالیز بر حسب گروههای سنی، سطح زیر منحنی راک در معیارهای آلوارادو با افزایش سن، کاهش پیدا می‌کند که نشان دهنده کاهش ارزش تشخیصی معیارهای مذکور می‌باشد. همچنین میزان مثبت و منفی کاذب در بین بیماران بر اساس معیارهای آلوارادو بررسی شد. در درجه آلوارادو 5 و 6 میزان آپاندیتومی منفی در حدود 50 درصد بود که نشان دهنده عدم کارایی این معیار در این دسته از بیماران می‌باشد. چرا که این میزان آپاندیتومی منفی حتی بیشتر از قضاوت بالینی صرف بر اساس تندرننس شکمی می‌باشد.

نتیجه گیری

با توجه به مطالب مذکور، امتیاز آلوارادو 9-10 قابلیت اتکای مناسبی برای تصمیم‌گیری در مورد آپاندیتومی در بیماران می‌باشد. همچنین امتیازهای 7-8 به خاطر درصد آپاندیتومی منفی قابل توجه، نیازمند استفاده از یک روش تشخیصی کمکی دیگر را دارد. اما در امتیازهای 6 و پایین‌تر از آن، علاوه بر این که درجه‌بندی آلوارادو ارزش تشخیصی مناسبی ندارد حتی می‌تواند گمراه کننده بوده و منجر به عدم تشخیص صحیح بیماران و ایجاد عوارض ناشی از آن شود. همچنین نقطه برش در زنان پایین‌تر از مردان می‌باشد و در گروههای اطفال و نوجوانان و بالغین جوان نقطه برش بالاتر از گروه بالغین و پایین‌تر از گروه میانسالان است از سوی دیگر در این مطالعه به علت کم بودن تعداد کودکان زیر پنج سال و افراد مسن بالای 65 سال توصیه به انجام مطالعاتی گسترده‌تر بر روی ارزش تشخیصی معیارهای آلوارادو بر اساس سن و جنس در این گروهها می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دکتر تورج زندباف رزیدنت جراحی عمومی با عنوان «بررسی ارزش بالینی معیارهای آلوارادو در تشخیص آپاندیسیت حاد در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان ولی عصر (عج)» می‌باشد که بدین وسیله از حمایت‌های معاونت پژوهشی دانشگاه علوم

پژوهشی اراک تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از همکاران محترم آزمایشگاه فرانس، سرکار خانم دکتر قاضی سعیدی و آقای دکتر ابراهیمی و آقای اعتضادی و همکاران محترم آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان ولی عصر (عج)، آقایان دکتر حسن پور و دکتر مشایخی پور و سرکار خانم مجیدی که در پیشبرد اهداف پژوهشی این طرح ما را یاری کردند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

- Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed: saunders; 2008.
- Elangovan S. Clinical and laboratory findings in acute appendicitis in the elderly. J Am Board Fam Pract. 1996 Mar-Apr;9(2):75-8.
- Haller JJ, Shaker I, Donahoo J, Schnaufer L, White J. Peritoneal drainage versus non-drainage for generalized peritonitis from ruptured appendicitis in children: a prospective study. Ann Surg. 1973 May;177(5):595-600.
- Flum D, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. Arch Surg. 2002 Jul;137(7):799-804; discussion
- Paulson E, Kalady M, Pappas T. Clinical practice. Suspected appendicitis. N Engl J Med. 2003 Jan;348(3):236-42.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. Robbins Basic Pathology. 8th ed: Saunders; 2007.
- Macklin C, Radcliffe G, Merei J, Stringer M. A prospective evaluation of the modified Alvarado score for acute appendicitis in children. Ann R Coll Surg Engl. 1997 May;79(3):203-5.
- Ohmann C, Yang Q, Franke C. Diagnostic scores for acute appendicitis. Abdominal Pain Study Group. Eur J Surg. 1995 Apr;161(4):273-81.
- Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Jeffery B. Schwartz's Principles of Surgery 9th ed: McGraw-Hill; 2010.
- Birnbaum B, Wilson S. Appendicitis at the millennium. Radiology. 2000 May;215(2):337-48.

11. Calder J, Gajraj H. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute appendicitis. Br J Hosp Med. 1995 Aug 16-Sep 5;54(4):129-33.
12. McKay R, Shepherd J. The use of the clinical scoring system by Alvarado in the decision to perform computed tomography for acute appendicitis in the ED. Am J Emerg Med. 2007 Jun;25(5):489-93.
13. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. Pain. 2009;146(1-2): 47-55.
14. Greenspan J, Craft R, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley K, Fillingim R, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. Pain. 2007 Nov; 132 Suppl 1: S26-45.
15. Ring C, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Kavussanu M. Effects of sex, phase of the menstrual cycle and gonadal hormones on pain in healthy humans. Biological Psychology. 2009;81(3):189-91.
16. Craft R, Mogil J, Aloisi A. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. Eur J Pain. 2004 Oct;8(5):397-411.
17. Robinson M, Riley Jr, Brown F, Gremillion H. Sex differences in response to cutaneous anesthesia: a double blind randomized study. Pain. 1998 Aug;77(2):143-9.
18. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. Gend Med. 2005 Sep; 2(3): 137-45.
19. Kalan M, Talbot D, Cunliffe W, Rich A. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. Ann R Coll Surg Engl. 1994 Nov;76(6):418-9.
20. Owen T, Williams H, Stiff G, Jenkinson L, Rees B. Evaluation of the Alvarado score in acute appendicitis. J R Soc Med. 1992 Feb; 85(2): 87-8.