

血液指标区分儿童急性阑尾炎严重程度的研究进展

高 恺, 郭春宝*

重庆医科大学附属儿童医院普外创伤外科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年3月22日; 录用日期: 2022年4月22日; 发布日期: 2022年4月29日

摘 要

阑尾炎是儿童常见的腹部外科急症之一。在许多情况下, 儿童阑尾炎的精确诊断仍具有挑战性。依据术中情况及术后组织病理学分型, 急性阑尾炎被分为急性非复杂性阑尾炎(UA)和复杂性阑尾炎(CA)。阑尾切除一直以来是AA治疗的金标准, 但目前有研究表明, 部分UA患儿保守治疗效果良好, 故在术前区分阑尾炎的不同严重程度十分必要。本研究基于血液指标, 探索其在区分急性阑尾炎严重程度中的应用, 结果表明: CRP、PCT、SAA、FIB、PLT、PLR、DD、PT、血钠、血清总胆红素, 以及一些新的指标如DLAC、PTX3、FA、DNI在诊断CA中有意义。

关键词

复杂性阑尾炎, 血液指标

Research Progress of Blood Indexes in Differentiating the Severity of Acute Appendicitis in Children

Kai Gao, Chunbao Guo*

Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of General Trauma Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 22nd, 2022; accepted: Apr. 22nd, 2022; published: Apr. 29th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Appendicitis is one of the most common abdominal surgical emergencies in children. Accurate diagnosis of appendicitis in children remains challenging in many cases. Acute appendicitis was divided into acute uncomplicated appendicitis (UA) and complicated appendicitis (CA) according to the intraoperative condition and postoperative histopathological classification. Appendectomy has always been the gold standard for AA treatment, but current studies have shown that conservative treatment in some children with UA has a good effect, so it is necessary to distinguish different severity of appendicitis before surgery. This study explores its application in differentiating the severity of acute appendicitis based on blood indicators. The results show that: CRP, PCT, SAA, FIB, PLT, PLR, DD, PT, serum sodium, serum total bilirubin, and some new Indicators such as DLAC, PTX3, FA, DNI are meaningful in diagnosing CA.

Keywords

Complicated Appendicitis, Blood Index

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童急性阑尾炎(AA)是指阑尾发生的炎症,其终生发病风险为7%~9% [1] [2]。阑尾炎的病因目前仍不是十分清楚,通常认为是由于阑尾管腔梗阻可引起阑尾炎(常由粪石、淋巴样增生或粪便残渣嵌顿所致;寄生虫、异物及阑尾或盲肠肿瘤引起的阻塞较少见)。最近研究指出遗传因素和环境影响等因素可能是阑尾炎的危险因素[3] [4]。

临床上依据术中及术后病理学检查,可将AA分为复杂性阑尾炎(CA)和非复杂性阑尾炎(UA) [1] [2]。非复杂性阑尾炎是指单纯的发炎性阑尾炎,没有坏疽穿孔,可能需要手术,也可以表现为轻度炎症,可以自行消退[5],也可以用抗生素治疗。复杂性阑尾炎是指更严重类型,迅速发展为坏疽、穿孔或两者兼而有之。现代诊断的目的是首先依据患儿的病史、症状、体征、实验室检查及影像学检查确认或排除阑尾炎的诊断,其次当怀疑阑尾炎时,对阑尾炎的严重程度进行分层。如何在保持高精度的同时限制伤害(如成像辐射)的最佳策略尚未达成共识。

目前认为阑尾切除是阑尾炎治疗的金标准,一些作者提出阑尾有可能成为肠道菌群细菌的储存库,在细菌感染后重新定殖肠道。有文献报道称,非复杂性阑尾炎有自行消退或使用抗生素治疗好转的可能,应根据AA的不同类型选择合适的治疗方案[6]。血液指标是入院时的常规检验指标,具有较好的客观性、普适性和简便性。在诊断阑尾炎不同严重程度时,已有研究表明,血液指标可以增加区分不同程度阑尾炎的敏感性[7]。

血液指标通常分为血液一般检查、止血与血栓检验、血液生化检验、血清学与免疫学检测。有利于阑尾炎诊断的血液一般检验常包括白细胞(WBC)、淋巴细胞计数(L)、中性粒细胞计数(N)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)与红细胞分布宽度(RDW)。其中有些指标之间的比值也发现对阑尾炎的诊断可能存在一定的帮助。止血与血栓检验常包括血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血浆D-二聚

体、血浆纤维蛋白、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板平均体积与淋巴细胞比值(MPVLR)。血液生化检验常包括血清总胆红素和血清钠离子浓度。血清学与免疫学检测常包括 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)以及白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8)等细胞因子。现就血液指标在儿童阑尾炎不同严重程度中的应用进行综述。

2. 血液一般检验

2.1. 白细胞(WBC)计数

急性阑尾炎中 WBC 计数检查是最早和最常用的诊断方法。不同报道中 WBC 诊断阑尾炎的敏感性和特异性差异很大,分别为 65%~85%和 32%~82%。CA 患者白细胞计数高于 UA 患者两者之间存在差异性, [8]。有研究指出,在诊断阑尾炎时, WBC $> 10.0 \times 10^9/L$ 患者与 WBC $< 10.0 \times 10^9/L$ 患者相比,危险比(HR)为 2.42 [9]。白细胞(WBC)计数在 AA 患者中普遍升高,但白细胞计数升高对 UA 与 CA 的鉴别没有预测价值。

2.2. 中性粒细胞计数(ANC)

ANC 是一种常用的炎症标志物,据报道,嗜中性粒细胞计数大于 75%诊断 AA 的准确性为 88.82%,敏感性为 88.03%,特异性为 92.86% [8]。在区分 UA 与 CA 中,ANC 未表现出显著作用。

2.3. 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)

中性粒细胞计数突出活跃和持续的炎症,而淋巴细胞计数突出调节途径,两者的比值 NLR 在诊断急性阑尾炎中的预测价值已经被一些作者研究过, NLR 提供了关于两种不同的免疫和炎症途径的信息,这可能使其成为预测阑尾炎及其严重程度的潜在标记物[10] [11] [12] [13]。NLR 水平的升高会发生在阑尾炎症的早期阶段,在 85%~95%有严重感染过程的患者中 NLR 水平会继续升高,截断值在 5~8 之间[13]。多项研究与 Meta 分析表明,CA 患者 NLR 显著增高,8.8 是诊断复杂性阑尾炎的临界值,敏感性为 76.92%,特异性为 100%,AUC 为 0.91 [11] [14]。

2.4. 红细胞分布宽度(RDW)

RDW 水平升高与红细胞生成受损或红细胞降解相关,具体机制尚不清楚,但可能与炎症、氧化应激有关。在急性阑尾炎中,存在着氧化应激和促氧化/氧化防御系统的失衡,其中炎症细胞因子使内皮细胞生成一氧化氮减少,对红系祖细胞产生抑制作用,使红细胞生成受损,从而 RDW 增加。血清一氧化氮和氧化应激升高还可以导致红细胞降解,增加红细胞活性氧大量过早进入外周循环,改变红细胞膜的蛋白和离子通道,从而导致 RDW 的升高[15] [16]。在迹象成人阑尾炎的研究中,ROC 曲线分析表明, RDW 在诊断 AA 的最佳分界点是 15.6%,敏感性为 47%,特异性为 67%, (曲线下面积(AUC): 0.62 [17]。尽管较高的 RDW 可能有助于 AA 的诊断,但目前已有证据未表明 RDW 是预测阑尾炎穿孔的有效指标。

3. 血栓与止血的检验

3.1. 血小板计数(PLT)

炎症性疾病可引起 PLT 的活化,通常表现为 PLT 计数、血小板分布宽度(PDW)和平均血小板体积(MPV)的变化,可反映包括 AA 在内的多种疾病的炎症反应及疾病活动性。有研究指出,CA 患者的平均 PLT 与 UA 患者存在显著差异,PLT 可作为 CA 与 UA 鉴别的指标[18]。

3.2. 平均血小板体积(MPV)

MPV 是血小板功能和活化的标志, 已被证明可以反映炎症的严重程度。在心脑血管疾病、类风湿关节炎及其他炎性疾病中, MPV 有明显变化。在对一项 2142 例患者的回顾性分析中, 与健康受试者相比, AA 患者的 MPV 显著低于对照组。因此, MPV 在 AA 诊断中是有用的[19], 但其敏感性和特异性较低[20]。另一项关于 450 例患者的 Meta 分析表明, MPV 在 CA 组似乎有所减少, 但不存在显著差异[19]。故现有证据表明, MPV 在 AA 诊断中有效, 但在区分 CA 与 UA 中未展现出令人满意的效果。

3.3. 血浆纤维蛋白原(FIB)

当发生感染、损伤后炎症或与血管破裂相关的疾病时, FIB 浓度可增加数倍, 通常, 它们通过不同的配体 - 受体相互作用结合和激活多种免疫细胞, 从而导致局部产生炎症细胞因子[21] [22]。不同的研究表明, 在 CA 组患儿中, FIB 平均水平为 6.18 g/L 显著高于 UA 组。其诊断 CA 的特异性为 0.82%, 敏感性为 0.74%, 当 FIB 水平超过 5.0 g/L 时, 对预测 CA 发生的 AUC 为 0.87 [23]。当 FB 水平为 >4.0 g/L 时, 敏感性为 0.87%, 特异性为 0.71% [24]。FIB 对 CA 诊断具有较高的敏感性和特异性。

3.4. 血小板淋巴细胞比(PLR)

PLR 是血小板计数与淋巴细胞计数的比值, 可能是急性感染、心血管事件和癌症的预后指标。有文献报道, PLR 在诊断 UA 与 CA 中, 两组间具有显著差异, AUC 为 0.653~0.722 [14] [25], 故 PLR 可能在区分阑尾炎严重程度中有效。

3.5. 血浆 D-二聚体(DD)

DD 是纤维蛋白溶解的降解产物, 当发生血栓或炎症反应常常增加, 尽管 DD 更常用于血栓栓塞和肺栓塞的诊断, 但在诊断 CA 中的可能原因为阑尾梗阻、随后的缺血以及伴随这些事件的炎症反应可增加血液中 DD 的含量。最近的研究表明, 在 CA 患者中, DD 诊断的截断值为 230 ng/ml, AUC 为 0.93, 具有较高的预测价值, 可作为诊断 CA 的良好指标[26]。

3.6. 凝血酶原时间(PT)

感染和炎症可以导致凝血功能从不明显的实验室改变到严重的弥散性血管内凝血(DIC) [20] [27]。研究表明, 革兰氏阴性杆菌可引起 AA 患儿血浆内毒素浓度较高, 尤其在 CA 中, 内毒素浓度与凝血因子 VII(FVII)呈负相关, 与 PT 呈正相关。随着阑尾炎的严重程度, PT 显著延长, 当 >12.7 秒时, 诊断 CA 的敏感性为 75.92%, 特异性较低为 42.66%, AUC 为 0.617 [27]。这表明它的延长对识别 CA 特别有帮助。

4. 血液生化检验

4.1. 血清钠

CA 引起低钠血症的生理病理原因尚未确定, 可能是白介素 6 等细胞因子介导的早期全身炎症反应 [28] [29], 引起抗利尿激素分泌增加而引起[30] [31]。低钠血症(血清钠 < 135 mmol/L)在 CA 组 31.4%, 139/443)显著高于 UA 组(3.8%, 26/690) ($p < 0.0001$)。术前血清钠用于区分 CA 与 UA 的 AUC 为 0.76, 诊断的敏感性为 31.4%, 特异性为 95.7% [31]。

4.2. 血清总胆红素

在 AA 中, 阑尾壁完整性受损导致细菌和内毒素从阑尾腔转移到门静脉系统, 炎症细胞因子及内毒

素可能到达肝脏, 导致肝内胆汁淤积, 这可以解释胆红素水平升高与阑尾炎的严重程度相关。在 UA 和 CA 中, 总胆红素诊断的特异性分别为 0.82%, 敏感性为 0.70% [32]。这表明, 在 UA 与 CA 中, 总胆红素是较特异的标记物[32]。与胆红素水平 $< 0.6 \text{ mg/dL}$ 的患者相比, 胆红素水平 $> 1.0 \text{ mg/dL}$ 的患者发生 CA 的危险比(HR)为 2.04 [9]。在 AA 患儿中, 当总胆红素明显升高时, 发生 CA 的可能性较大[33]。

5. 血清学与免疫学检测

5.1. C-反应蛋白(CRP)

CRP 是一种临床常用的非特异性的炎症标志物, 主要由白介素 6 (IL-6)、白介素 1 (IL-1)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子刺激产生。在最初的 6~8 小时增加, 大约 48 小时后达到峰值。CRP 的功能包括通过经典补体途径激活补体以及调节吞噬细胞功能, 这些特性表明它在感染因子和受损细胞的调理中发挥作用。炎症或组织破坏消退后, CRP 水平迅速下降, 其消除半衰期估计为 4~9 小时, 这使其成为一种有用的疾病活动标记物[34]。CRP 水平在 AA 中升高与感染的严重程度有关[35]。CRP 在诊断 AA 的敏感性和特异性分别为 58%~93%和 28%~82%, 在诊断 CA 的敏感性为 83%~90% [34] [36]。CRP $> 0.5 \text{ mg/dL}$ 的患者比 $< 0.5 \text{ mg/dL}$ 的患者发生 CA 的风险高 2.53 倍[9]。

5.2. 降钙素原(PCT)

在炎症过程中, PCT 的产生与微生物抗原, 特别是内毒素的直接刺激有关, 并与特定的细胞因子如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 间接刺激有关[37]。有研究发现, 由革兰氏阴性细菌引起的感染比由革兰氏阳性细菌引起的感染刺激产生更多的降钙素原, PCT 是微生物感染炎症性宿主反应的生物标志物, 会随着感染的严重程度成比例地增加[35]。降钙素原浓度在诱导后 2~3 小时升高, 6~12 小时达到高峰。如果刺激停止, 降钙素原浓度逐渐降低, 并在 5~7 天恢复到基线水平。PCT 对 CA 的诊断更为确定, 其综合敏感性为 62% (33%至~84%), 特异性为 94% (90%至~96%), AUC 为 0.94 (0.91~0.96) [38]。

5.3. 血清淀粉样蛋白 A (SAA)

SAA 在炎症细胞因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等)激活后 2~3 小时内升高, 2~3 天达到一个峰值, 5~7 天恢复正常。SAA 由一系列在不同炎症过程中分泌的载脂蛋白组成, 一旦进入体循环, 就迅速与细菌脂多糖结合, 并合并到高密度脂蛋白(HDL)颗粒中, 中和外来有毒产物并改变胆固醇代谢, SAA 可刺激炎症部位吞噬细胞和淋巴细胞的趋化和粘附。通过这些发挥抗炎作用。研究表明, 在 CA 组与 UA 组中, SAA 预测 CA 的 AUC 为 0.96, 当 SAA $> 10 \text{ mg/L}$ 时, 敏感性为 100%, 特异性为 61%; 当 SAA $> 45 \text{ mg/L}$ 的敏感性为 86%, 特异性为 83% [39]。这表明 SAA 是 CA 的独立预测因子。

5.4. 五聚聚 3 (PTX3)

PTX3 是一种急性炎症反应物, 血清中 PTX3 基础水平一般低于 2 ng/mL , 但在炎症过程中, 该反应物的循环水平可能是其基础值的 3~5 倍, 在 6~8 h 时达到峰值[40], PTX3 水平与疾病活动相关[41]。PTX-3 在 A 中的研究表明, 当 PTX-3 $> 9.56 \text{ ng/mL}$ 对预测 CA 的敏感性为 92.9%, 特异性为 87.1%, 曲线下面积为 0.820 [42]。

5.5. 胎球蛋白 A (Fetuin-A, FA)

FA 是一种胰岛素依赖的内源性酪氨酸激酶受体抑制剂, 主要在肝脏中合成。有报道称血清水平在应对感染和炎症时降低, 发挥抗炎介质的作用。有研究表明, FA 在 UA 组平均值为 223 mg/dL , CA 组为 161 mg/dL , 两组间存在显著的差异性, 这表明 FA 也可能作为一种负性炎症介质在 AA 的病理生理中发

挥作用[43] [44]。

6. 其他血液指标

6.1. D-乳酸(DLAC)

DLAC 是由细菌代谢产生, 它可能是胃肠道细菌过度生长的特异性血清标志物[34] [45]。当阑尾炎症引起粘膜损伤时, 细菌增殖的代谢产物进入循环导致血清 DLAC 水平升高, 由于哺乳动物没有代谢 DLAC 所需的酶系统, 所以可以通过肝脏并进入外周循环。当发生肠道穿孔时, DLAC 可以进入腹腔被网膜等组织被吸收进入外周循环[46]。DLAC 在 CA 组中明显高于 UA 组。当 DLAC 大于 2.5 mg/dL 时, 敏感性为 96%, 特异性为 87%。DLAC 水平可帮助临床医生预测阑尾炎的类型[45] [47]。

6.2. σ 中性粒细胞指数(DNI)

DNI 是一种新的炎症标志物, 在感染早期, 中性粒细胞向感染起源部位的迁移受到细胞因子和趋化因子的限制, 导致未成熟的中性粒细胞进入循环以弥补活性中性粒细胞的不足[48]。DNI 是外周血循环中未成熟粒细胞与总中性粒细胞的比值, 研究表明, 在 UA 与 CA 组中, DNI 分别 0%和 2.2%, 存在显著差异, 预测 CA 发生的 AUC 为 0.738 [49]。

6.3. 循环纤维细胞百分比(CFP)

CFP 是来源于骨髓的造血细胞, 在炎症和愈合过程中都有重要作用。已被证明在肠系膜疾病的发病机制中发挥关键作用。一项在成人 AA 患者中的研究表明, CFP 诊断 AA 的敏感性为 68.2%, 特异性为 68.5%, AUC 为 0.7 [50]。目前暂无证据表明 CFP 在区分 CA 中的能力。

关于阑尾炎的血液指标研究众多, 而且新的指标也在不断出现, 目前研究表明, 在区分 UA 与 CA 中, NLR、PLT、FIB、PLR、DD、PT、血清钠、血清总胆红素、CRP、PCT、SAA、PTX-3、FA、DLAC、DNI 能区分阑尾炎严重程度, 但具体每个血液指标在预测儿童阑尾炎严重程度中的预测效力以及临床中如何通过血液指标客观的预测阑尾炎的发生概率仍没有具体的阐述。在之后的研究中, 我们可以建立一个包含血液指标的预测模型, 通过分析给各个指标赋予参数, 使其可以综合评估阑尾炎的严重程度, 并且方便临床应用。关于新的血液指标在儿童 AA 患者中的应用研究不是很多, 仍需要前瞻性、多中心和大数据的研究来进一步清楚血液指标对于 CA 鉴别的作用。

参考文献

- [1] Di Saverio, S., Podda, M., De Simone, B., *et al.* (2020) Diagnosis and Treatment of Acute Appendicitis: 2020 Update of the WSES Jerusalem Guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*, **15**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00306-3>
- [2] Bhangu, A., Søreide, K., Di Saverio, S., *et al.* (2015) Acute Appendicitis: Modern Understanding of Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *The Lancet*, **386**, 1278-1287. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00275-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00275-5)
- [3] Sadr Azodi, O., Andrén-Sandberg, A. and Larsson, H. (2009) Genetic and Environmental Influences on the Risk of Acute Appendicitis in Twins. *British Journal of Surgery*, **96**, 1336-1340. <https://doi.org/10.1002/bjs.6736>
- [4] Wei, P.L., Chen, C.S., Keller, J.J., *et al.* (2012) Monthly Variation in Acute Appendicitis Incidence: A 10-Year Nationwide Population-Based Study. *Journal of Surgical Research*, **178**, 670-676. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.06.034>
- [5] Andersson, R.E. (2007) The Natural History and Traditional Management of Appendicitis Revisited: Spontaneous Resolution and Predominance of Prehospital Perforations Imply That a Correct Diagnosis Is More Important than an Early Diagnosis. *World Journal of Surgery*, **31**, 86-92. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0056-y>
- [6] Salminen, P., Tuominen, R., Paajanen, H., *et al.* (2018) Five-Year Follow-Up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **320**, 1259-1265. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13201>

- [7] Schellekens, D.H., Hulsewe, K.W., Van Acker, B.A., *et al.* (2013) Evaluation of the Diagnostic Accuracy of Plasma Markers for Early Diagnosis in Patients Suspected for Acute Appendicitis. *Academic Emergency Medicine*, **20**, 703-710. <https://doi.org/10.1111/acem.12160>
- [8] Zani, A., Teague, W.J., Clarke, S.A., *et al.* (2017) Can Common Serum Biomarkers Predict Complicated Appendicitis in Children? *Pediatric Surgery International*, **33**, 799-805. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4088-1>
- [9] Noh, H., Chang, S.J. and Han, A. (2012) The Diagnostic Values of Preoperative Laboratory Markers in Children with Complicated Appendicitis. *Journal of the Korean Surgical Society*, **83**, 237-241. <https://doi.org/10.4174/jkss.2012.83.4.237>
- [10] Kalayci, T. and Kartal, M. (2022) Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Serum Albumin and Prognostic Nutritional Index as Predictors of Morbidity in Super-Elderly Patients Operated on for Acute Appendicitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 820-827. https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_27990
- [11] Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Hobbs, N., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Acute Appendicitis and Distinguishes between Complicated and Uncomplicated Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Surgery*, **219**, 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.018>
- [12] Delgado-Miguel, C., Muñoz-Serrano, A.J., Barrera Delfa, S., *et al.* (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Peritonitis in Acute Appendicitis in Children. *Cirugía Pediátrica*, **32**, 185-189.
- [13] Prasetya, D. and Rochadi, G. (2019) Accuracy of Neutrophil Lymphocyte Ratio for Diagnosis of Acute Appendicitis in Children: A Diagnostic Study. *Annals of Medicine and Surgery*, **48**, 35-38. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.10.013>
- [14] Rajalingam, V.R., Mustafa, A., Ayeni, A., *et al.* (2022) The Role of Neutrophil-Lymphocyte-Ratio (NLR) and Platelet-Lymphocyte-Ratio (PLR) as a Biomarker for Distinguishing between Complicated and Uncomplicated Appendicitis. *Cureus*, **14**, Article ID: e21446. <https://doi.org/10.7759/cureus.21446>
- [15] Malandrino, N., Wu, W.C., Taveira, T.H., *et al.* (2012) Association between Red Blood Cell Distribution Width and Macrovascular and Microvascular Complications in Diabetes. *Diabetologia*, **55**, 226-235. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2331-1>
- [16] Kim, J., Kim, K., Lee, J.H., *et al.* (2012) Red Blood Cell Distribution Width as an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Out of Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation*, **83**, 1248-1252. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.01.038>
- [17] Narci, H., Turk, E., Karagulle, E., *et al.* (2013) The Role of Red Cell Distribution Width in the Diagnosis of Acute Appendicitis: A Retrospective Case-Controlled Study. *World Journal of Emergency Surgery*, **8**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-46>
- [18] Boshnak, N., Boshnaq, M. and Elgohary, H. (2018) Evaluation of Platelet Indices and Red Cell Distribution Width as New Biomarkers for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Journal of Investigative Surgery*, **31**, 121-129. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1284964>
- [19] Tullavardhana, T., Sanguanlosit, S. and Chartkitchareon, A. (2021) Role of Platelet Indices as a Biomarker for the Diagnosis of Acute Appendicitis and as a Predictor of Complicated Appendicitis: A Meta-Analysis. *Annals of Medicine and Surgery*, **66**, Article ID: 102448. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102448>
- [20] Morandi, A., Cipriani, E., Parolini, F., *et al.* (2020) The Coagulation Profile as a Marker for Acute Appendicitis in the Paediatric Population: Retrospective Study. *African Journal of Paediatric Surgery*, **17**, 59-63. https://doi.org/10.4103/ajps.ajps_52_20
- [21] Menteş, O., Eryılmaz, M., Harlak, A., *et al.* (2012) The Value of Serum Fibrinogen Level in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, **18**, 384-388. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2012.58855>
- [22] Alvarez-Alvarez, F.A., Maciel-Gutierrez, V.M., Rocha-Muñoz, A.D., *et al.* (2016) Diagnostic Value of Serum Fibrinogen as a Predictive Factor for Complicated Appendicitis (perforated). A Cross-Sectional Study. *International Journal of Surgery*, **25**, 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.11.046>
- [23] Feng, S., Wu, P. and Chen, X. (2014) Hyperfibrinogenemia in Appendicitis: A New Predictor of Perforation in Children. *Pediatric Surgery International*, **30**, 1143-1147. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3585-8>
- [24] Zhao, L., Feng, S., Huang, S., *et al.* (2017) Diagnostic Value of Hyperfibrinogenemia as a Predictive Factor for Appendiceal Perforation in Acute Appendicitis. *ANZ Journal of Surgery*, **87**, 372-375. <https://doi.org/10.1111/ans.13316>
- [25] Bozlu, G., Akar, A., Durak, F., *et al.* (2019) Role of Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Childhood Appendicitis. *Archivos Argentinos de Pediatría*, **117**, 375-380. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.375>
- [26] Cayrol, J., Miguez, M.C., Guerrero, G., *et al.* (2016) Diagnostic Accuracy and Prognostic Utility of D Dimer in Acute Appendicitis in Children. *European Journal of Pediatrics*, **175**, 313-320. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2632-3>
- [27] Li, J., Liu, Y., Yin, W., *et al.* (2011) Alterations of the Preoperative Coagulation Profile in Patients with Acute Appendicitis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **49**, 1333-1339. <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.214>

- [28] Käser, S.A., Furler, R., Evequoz, D.C., *et al.* (2013) Hyponatremia Is a Specific Marker of Perforation in Sigmoid Diverticulitis or Appendicitis in Patients Older than 50 Years. *Gastroenterology Research and Practice*, **2013**, Article ID: 462891. <https://doi.org/10.1155/2013/462891>
- [29] Swart, R.M., Hoorn, E.J., Betjes, M.G., *et al.* (2011) Hyponatremia and Inflammation: The Emerging Role of Interleukin-6 in Osmoregulation. *Nephron Physiology*, **118**, 45-51. <https://doi.org/10.1159/000322238>
- [30] Kim, D.Y., Nassiri, N., De Virgilio, C., *et al.* (2015) Association between Hyponatremia and Complicated Appendicitis. *JAMA Surgery*, **150**, 911-912. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1258>
- [31] Walsh, A., Lala, S., Wells, C., *et al.* (2021) Hyponatremia an Indicator of Complicated Appendicitis in Children: Starship Experience. *ANZ Journal of Surgery*, **92**, 747-752. <https://doi.org/10.1111/ans.17425>
- [32] D'souza, N., Karim, D. and Sunthareswaran, R. (2013) Bilirubin: A Diagnostic Marker for Appendicitis. *International Journal of Surgery*, **11**, 1114-1117. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.09.006>
- [33] MCGowan, D.R., Sims, H.M., Zia, K., *et al.* (2013) The Value of Biochemical Markers in Predicting a Perforation in Acute Appendicitis. *ANZ Journal of Surgery*, **83**, 79-83. <https://doi.org/10.1111/ans.12032>
- [34] Kwan, K.Y. and Nager, A.L. (2010) Diagnosing Pediatric Appendicitis: Usefulness of Laboratory Markers. *American Journal of Emergency Medicine*, **28**, 1009-1015. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.06.004>
- [35] Kaya, B., Sana, B., Eris, C., *et al.* (2012) The Diagnostic Value of D-Dimer, Procalcitonin and CRP in Acute Appendicitis. *International Journal of Medical Sciences*, **9**, 909-915. <https://doi.org/10.7150/ijms.4733>
- [36] Clyne, B. and Olshaker, J.S. (1999) The C-Reactive Protein. *Clinical Laboratory in Emergency Medicine*, **17**, 1019-1025. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00135-3)
- [37] Domínguez-Comesaña, E. and Ballinas-Miranda, J.R. (2014) Procalcitonin as a Marker of Intra-Abdominal Infection. *Cirugía y cirujanos*, **82**, 231-239.
- [38] Yu, C.W., Juan, L.I., Wu, M.H., *et al.* (2013) Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin, C-Reactive Protein and White Blood Cell Count for Suspected Acute Appendicitis. *British Journal of Surgery*, **100**, 322-329. <https://doi.org/10.1002/bjs.9008>
- [39] Lycopoulou, L., Mamoulakis, C., Hantzi, E., *et al.* (2005) Serum Amyloid A Protein Levels as a Possible Aid in the Diagnosis of Acute Appendicitis in Children. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **43**, 49-53. <https://doi.org/10.1515/cclm.2005.007>
- [40] Ates, U., Bahadir, K., Ergun, E., *et al.* (2020) Determination of Pentraxin 3 Levels in Diagnosis of Appendicitis in Children. *Pediatrics International*, **62**, 624-628. <https://doi.org/10.1111/ped.14131>
- [41] Aygun, A., Katipoglu, B., İmamoglu, M., *et al.* (2019) Diagnostic Value of Plasma Pentraxin-3 in Acute Appendicitis. *Journal of Investigative Surgery*, **32**, 143-148. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1381789>
- [42] Gul, V.O. and Destek, S. (2020) Using Pentraxin-3 for Diagnosing Acute Appendicitis and Predicting Perforation: A Prospective Comparative Methodological Study. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, **26**, 21-29. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2019.27916>
- [43] Güney, C. and Coskun, A. (2019) Can Fetuin-A, CRP and WBC Levels Be Predictive Values in the Diagnosis of Acute Appendicitis in Children with Abdominal Pain? *Healthcare*, **7**, Article No. 110. <https://doi.org/10.3390/healthcare7040110>
- [44] Jirak, P., Stechemesser, L., Moré, E., *et al.* (2019) Clinical Implications of Fetuin-A. *Advances in Clinical Chemistry*, **89**, 79-130. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.003>
- [45] Çağlayan, F., Cakmak, M., Çağlayan, O., *et al.* (2003) Plasma D-Lactate Levels in Diagnosis of Appendicitis. *Journal of Investigative Surgery*, **16**, 233-237.
- [46] Demircan, M. (2004) Plasma D-Lactate Level: A Useful Marker to Distinguish a Perforated Appendix from Acute Simple Appendicitis. *Journal of Investigative Surgery*, **17**, 173-174; Discussion 175.
- [47] Unverir, P. and Karcioğlu, O. (2011) A Review of the Predictive Role of Plasma D-Lactate Level in Acute Appendicitis: A Myth or Truth? *International Scholarly Research Notices*, **2011**, Article ID: 702372. <https://doi.org/10.5402/2011/702372>
- [48] Park, J.H., Byeon, H.J., Lee, K.H., *et al.* (2017) Delta Neutrophil Index (DNI) as a Novel Diagnostic and Prognostic Marker of Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflammation Research*, **66**, 863-870. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1066-y>
- [49] Kim, O.H., Cha, Y.S., Hwang, S.O., *et al.* (2016) The Use of Delta Neutrophil Index and Myeloperoxidase Index for Predicting Acute Complicated Appendicitis in Children. *PLoS ONE*, **11**, Article ID: e0148799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148799>
- [50] Zarog, M.A., O'leary, D.P., Kiernan, M.G., *et al.* (2020) Role of Circulating Fibrocytes in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *BJS Open*, **4**, 1256-1265. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50350>