

Diagnostic value of WBC count and C-reactive protein for detection of acute appendicitis in children

S Aslanabadi*

H Maghsoodi**

A Ghare-Daghi***

B Ghasemi****

M Mofidi*****

O Yousef-Nezhad*****

*Associate professor of Pediatric Surgery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

**Associate professor of Surgery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

***Assistant professor of Surgery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

****Pathologist, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*****Assistant professor of Emergency Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*****Resident of Surgery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Abstract

Background: The role of inflammatory markers in diagnosis of acute appendicitis has not been clearly defined.

Objectives: To determine the diagnostic value of WBC count and C-reactive protein in diagnosis or rejection of acute appendicitis in children.

Methods: In a prospective study, 100 child with probable diagnosis of acute appendicitis (Alvarado score ≤ 5) referred to Tabriz Pediatric Hospital during 14 months from April 2007 to May 2008 were studied. Serum CRP, WBC count, and neutrophil percentage were compared in patients with and without definite diagnosis of acute appendicitis.

Findings: Out of 100 patients, 54 were males and 46 females with a mean age of 9.6 ± 2.7 years. The number of patients with definite diagnosis of acute appendicitis was 48. Children with final diagnosis of acute appendicitis had significantly higher value of inflammatory markers. Elevated CRP showed the greatest sensitivity (85%) and negative predictive value (83%). None of the children with normal markers had acute appendicitis.

Conclusion: This study showed that despite elevation of these inflammatory markers in patients with acute appendicitis, it is unwise to completely rely on results of such tests in confirming or rejecting the disease. Normal values obtained for all three markers are unlikely to be associated with pathologically confirmed appendicitis in children.

Keywords: Appendicitis, C - reactive protein, Leukocyte, Neutrophil

Corresponding Address: Emergency Ward of Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Tehran, Iran

Email: mofidim@iums.ac.ir

Tell: +98 21 66518098

Received: 2008/11/29

Accepted: 2009/08/19

بررسی ارزش تشخیصی شمارش گلبول سفید و پروتئین واکنشی C در آپاندیسیت حاد کودکان

دکتر سعید اصلان آبادی* دکتر همت مقصودی** دکتر اباسعد قره داغی*** دکتر باب الله قاسمی****
 دکتر مانی مفیدی***** دکتر امید یوسف نژاد*****

*دانشیار جراحی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 **دانشیار جراحی عمومی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 ***استادیار جراحی عمومی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 ****متخصص آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 *****استادیار طب اورژانس دانشگاه علوم پزشکی ایران
 *****دستیار تخصصی جراحی عمومی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

Email: mofidim@iums.ac.ir

آدرس مکاتبه: تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم، بخش اورژانس، تلفن ۰۲۱-۶۶۵۱۸۰۹۸

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۹ تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۲۸

چکیده

زمینه: اهمیت شاخص‌های التهابی در تشخیص آپاندیسیت حاد کودکان به طور دقیق روشن نشده است.
هدف: مطالعه به منظور تعیین ارزش مقادیر گلبول‌های سفید خون و پروتئین واکنشی C (CRP)، در تشخیص آپاندیسیت حاد در کودکان انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۱۰۰ کودک با احتمال پایین آپاندیسیت حاد (امتیاز آلوارادو کم تر یا مساوی ۵) که از فروردین ۱۳۸۶ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۷ به بیمارستان کودکان تبریز مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. مقادیر CRP، گلبول‌های سفید خون و درصد نوتروفیل بین بیماران با و بدون تشخیص قطعی آپاندیسیت حاد مقایسه گردید.

یافته‌ها: ۵۴ پسر و ۴۶ دختر با میانگین سن $9/6 \pm 2/7$ سال وارد مطالعه شدند. ۴۸ بیمار به طور قطعی دچار آپاندیسیت حاد بودند که به طور معنی داری شاخص‌های التهابی بالاتری از کودکان غیر مبتلا داشتند ($p < 0/001$). CRP بالا بیشترین حساسیت (۸۵٪) و ارزش اخباری منفی (۸۳٪) را در بین شاخص‌های التهابی داشت. هیچ یک از کودکانی که هر سه نشانگر آنها طبیعی بود، دچار آپاندیسیت حاد نبودند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد بالاتر بودن شاخص‌های التهابی در کودکان مبتلا به آپاندیسیت حاد، به تنهایی جهت تشخیص یا رد بیماری کافی نیست. در موارد طبیعی بودن هر سه شاخص، احتمال آپاندیسیت حاد در کودکان بسیار بعید است.

کلیدواژه‌ها: آپاندیسیت، پروتئین واکنشی C، لوکوسیت، نوتروفیل

مقدمه

بیماری رخ می‌دهد. اگرچه مفیدترین ابزار تشخیصی آپاندیسیت حاد معاینه بالینی است، اما مطالعه‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری نیز در تایید یا رد تشخیص موارد مشکوک مفید هستند.^(۱)

بهره‌گیری از سی‌تی‌اسکن، سونوگرافی و لاپاراسکوپي در کاهش موارد جراحی بی‌مورد، موفقیت قابل توجهی نداشته است. این مسأله موجب شده است که محققین مطالعه بر روی شاخص‌های التهابی را مورد توجه قرار دهند.^(۲)

آپاندیسیت حاد شایع‌ترین علت جراحی شکم در کودکان است. در ایالات متحده، بیماری‌های دستگاه گوارشی و از جمله آپاندیسیت، سومین علت شایع بستری کودکان است.^(۱) علایم این بیماری در کودکان متفاوت است. این تنوع تظاهرات موجب می‌شود که طیف تشخیص افتراقی گسترده شود و در نتیجه تأخیر یا اشتباه تشخیصی، میزان عوارض و حتی مرگ و میر افزایش یابد. در بین کودکان جراحی شده، بیش‌ترین موارد تشخیص نادرست (حدود ۱۵ تا ۴۰ درصد) در رابطه با این

لذا، مطالعه حاضر جهت تعیین ارزش CRP در تشخیص کودکان مشکوک به آپاندیسیت حاد انجام شد.

*مواد و روش‌ها:

این مطالعه مقطعی از فروردین ۱۳۸۶ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۷ در بخش‌های جراحی بیمارستان‌های سینا و کودکان تبریز بر روی کودکان مشکوک به آپاندیسیت حاد انجام شد.

حجم نمونه با استفاده از فرمول برآورد نسبت و با در نظر گرفتن $p=0/05$ ، دقت $0/07$ و بر اساس مطالعه‌های قبلی، تعداد ۱۰۰ نفر به دست آمد. معیارهای ورود سن بین ۴ تا ۱۴ سال، معاینه و نتایج آزمایش‌های تشخیصی مبهم، شروع علائم در ۲۴ ساعت اخیر و امتیاز آلواردو کم‌تر از ۵ بود.^(۱۰)

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بیمارانی که قبل از رسیدن به تشخیص نهایی با رضایت شخصی بیمارستان را ترک کردند و بیمارانی که سایر آسیب‌شناسی‌های التهابی شکمی از قبیل دیورتیکولیت، کیست تخمدانی و غیره طی جراحی برایشان تشخیص داده شد.

پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه، رضایت شخصی و آگاهانه از والدین گرفته شد. در زمان مطالعه تمام کودکان مراجعه کننده با درد شکم مشکوک به آپاندیسیت حاد توسط یک دستیار ارشد جراحی معاینه شدند. از کودکانی که نتیجه معاینه‌های بالینی و روش‌های تشخیصی دیگر (سونوگرافی، سی تی اسکن) جهت اثبات آپاندیسیت حاد در آنها مبهم و غیر تعیین کننده بود و امتیاز آلواردو کم‌تر از ۵ داشتند، یک نمونه خون جهت ارزیابی WBC، PMN و CRP گرفته شده و بلافاصله به آزمایشگاه فرستاده و مقادیر عددی آنها در برگه‌های اطلاعاتی ثبت شد.

مقادیر WBC بیش‌تر از ۱۰ هزار در میلی‌متر مکعب، PMN بیش‌تر از ۵۰ درصد و CRP بیش‌تر از ۴/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بالاتر از حد طبیعی در نظر گرفته شد.

بیش‌ترین آزمایش‌های درخواست شده، شاخص‌های التهابی، از جمله تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC)، درصد نوتروفیلی (PMN) و میزان پروتئین واکنشی C (CRP) هستند.^(۴) در چند مطالعه ارزش شاخص‌های التهابی در آپاندیسیت حاد کودکان بررسی شده و نتایج ناهمگونی به دست آمده است. در این مطالعه‌ها حساسیت لوکوسیتوز در تشخیص آپاندیسیت حاد بین ۵۲ تا ۹۶ درصد، حساسیت انحراف به چپ آن (نوتروفیلی)، بین ۳۹ تا ۹۶ درصد و حساسیت CRP بین ۵۳ تا ۹۱ درصد تخمین زده شده است.^(۵-۷)

CRP یک کنش‌گر مرحله حاد است که توسط کبد در پاسخ به عفونت ساخته می‌شود. ارزش آن در رد عفونت‌های نوزادی بررسی و اثبات شده است.^(۸) سطوح سرمی این ماده طی ۶ تا ۱۲ ساعت پس از آغاز التهاب بافتی شروع به افزایش می‌کند. برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که اندازه گیری CRP می‌تواند با دقت بالا وجود آپاندیسیت را اثبات نماید.^(۳) از سوی دیگر در برخی مطالعه‌ها نیز نشان داده شده است که به کارگیری این عامل در کنار سایر عوامل التهابی و یافته‌های بالینی قادر است دقت تشخیصی را تا حد بسیار بالایی افزایش دهد. با این حال، هنوز توافق نظر کلی در این مورد وجود ندارد.^(۹)

اگرچه آپاندکتومی منفی در کارنامه تمام جراحان زبردست دیده می‌شود، شاید بتوان تمهیداتی جهت کم کردن موارد منجر به آپاندکتومی منفی و همچنین کاهش موارد از قلم افتاده آپاندیسیت حاد پیدا نمود. به خصوص اینکه تحمیل یک عمل جراحی بی‌مورد در کودکان، تنش و عوارض بیش‌تری نسبت به بزرگسالان، بر خود کودک و خانواده وی وارد می‌سازد. از سوی دیگر اقدام‌های تشخیصی معمول در کودکان مشکلات خاص خود را دارد. به طور مثال انجام سونوگرافی، سی تی اسکن و حتی معاینه شکم در کودکان، به خاطر بی‌قراری آنها، مشکل است. بنابراین، مقدار CRP در صورت ارزشمند بودن آن بسیار کمک کننده است.

معنی داری بیش تر از کودکان بدون آپاندیسیت بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱- مقادیر میانگین آزمایش ها در دو گروه

شاخص	آپاندیسیت* نفر ۴۸	بدون آپاندیسیت* نفر ۵۲
گلبول سفید خون (در میلی متر مکعب)	۱۴۱۱۰ ± ۴۶۶۳	۱۰۶۳۴ ± ۴۲۷۶
نوتروفیل (درصد)	۸۴ ± ۵	۴۴ ± ۱۲
CRP (میکروگرم در دسی لیتر)	۴۰ ± ۳۸	۶ ± ۶

* $p < 0.001$

تعداد کودکانی که شاخص های التهابی بالاتری داشتند به طور معنی داری در گروه دچار آپاندیسیت بالاتر بود که در بین شاخص ها CRP بالا تعداد بیش تری را نشان داد (جدول شماره ۲).

جدول ۲- مقایسه فراوانی شاخص های التهابی

گروه متغیر	آپاندیسیت تعداد (درصد)	بدون آپاندیسیت تعداد (درصد)	سطح معنی داری
لکوسیتوز	۳۷ (۷۷)	۲۶ (۵۰)	=/0.05
نوتروفیلی	۳۹ (۸۱)	۱۰ (۱۹)	</0.001
CRP بالا	۴۱ (۸۵)	۱۸ (۳۴)	</0.001
CRP بالا+ لکوسیتوز	۳۲ (۶۶)	۱۴ (۲۶)	</0.001
CRP بالا+ نوتروفیلی	۳۲ (۶۶)	۶ (۱۱)	</0.001
CRP بالا+ لکوسیتوز+ نوتروفیلی	۲۲ (۴۵)	۶ (۱۱)	</0.001

همچنین CRP بالا بیش ترین حساسیت (۸۵ درصد) و ارزش اخباری منفی (۸۳ درصد) را در بین شاخص های التهابی داشت. هیچ یک از کودکانی که هر سه نشانگر سرمی آنها طبیعی بود، دچار آپاندیسیت حاد نبودند (جدول شماره ۳).

نمونه های بافت بیمارانی که آپاندکتومی شدند، جهت بررسی آسیب شناسی (استاندارد طلایی) به آزمایشگاه فرستاده شدند. در مواردی که بیماران بدون عمل جراحی مرخص شدند، یک هفته پس از ترخیص پی گیری تلفنی از نظر نتیجه نهایی بیماری انجام شد. وجود یا عدم وجود آپاندیسیت، بر اساس جواب آسیب شناسی (در بیماران عمل شده) و پی گیری تلفنی یک هفته بعد (در بیماران عمل نشده) تأیید و در برگه های اطلاعاتی ثبت شد.

متغیرهای کمی با استفاده از آزمون های آماری تی یا من ویتنی (بر حسب نوع توزیع اطلاعات) و متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون های آماری مجذور کای و دقیق فیشر با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. جهت بررسی کارایی آزمون و نیز سطح مقاطع مختلف از منحنی ROC استفاده و $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

* یافته ها:

از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه، ۵۴ نفر (۵۴ درصد) پسر و ۴۶ نفر دختر بودند. میانگین سنی بیماران $9/6 \pm 2/7$ سال بود. ۵۴ بیمار جراحی شدند که در ۴۸ مورد بر اساس گزارش آسیب شناسی، آپاندیسیت حاد وجود داشت و در ۶ مورد تشخیص آپاندیسیت حاد صحیح نبود. ۴۶ مورد جراحی نشدند که در پی گیری تلفنی هیچ یک از این بیماران دچار آپاندیسیت حاد نبودند.

بر اساس تشخیص نهایی این کودکان در دو دسته قرار گرفتند: گروه حاد قطعی یا کودکان دچار آپاندیسیت (۴۸ بیمار) که ۲۶ پسر و ۲۲ دختر با میانگین سنی $9/7 \pm 3/2$ سال بودند و گروه کودکان بدون آپاندیسیت (۵۲ بیمار) که ۲۸ پسر و ۲۴ دختر با میانگین سنی $9/5 \pm 3/7$ سال بودند. از نظر جنس و سن در دو گروه اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت. WBC، CRP و PMN سرم کودکان دچار آپاندیسیت به طور

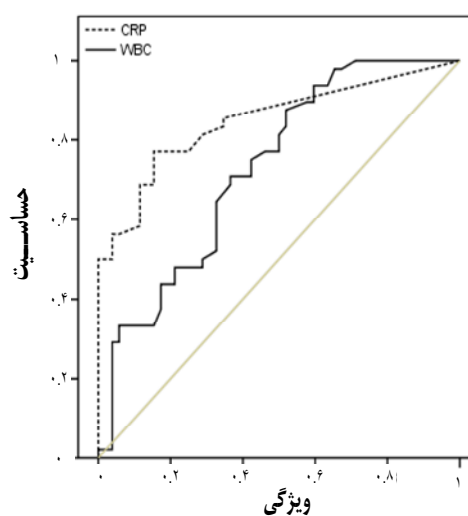
جدول ۳- دقت تشخیصی متغیرهای مختلف در آپاندیسیت حاد کودکان

متغیر	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
لوکوسیتوز	۷۸	۴۹	۵۷	۷۲
CRP بالا	۸۵	۶۵	۶۹	۸۳
نوتروفیلی	۸۱	۸۰	۷۹	۸۲
CRP بالا + لوکوسیتوز	۶۶	۷۳	۶۹	۷۰
CRP بالا + نوتروفیلی	۶۶	۸۸	۸۴	۷۴
هر سه متغیر مثبت	۴۴	۸۸	۷۵	۶۴
هر سه متغیر منفی*	۴۲	۱۰۰	۱۰۰	۶۱

*دقت تشخیصی در رد آپاندیسیت حاد، اعداد به درصد می‌باشند.

توانایی پیش بینی آپاندیسیت حاد توسط تعداد WBC خون و سطح CRP سرم قابل قبول بود (به ترتیب سطح زیر منحنی ۰/۸۴۸ و ۰/۷۲۸ با $p < ۰/۰۰۱$). بر این اساس بهترین سطح مقطع تعداد WBC خون، ۱۲۰۵۰ عدد در میلی متر مکعب (حساسیت و ویژگی ۶۴ و ۶۷ درصد)، و سطح سرمی CRP، ۸ میلی گرم در لیتر (حساسیت و ویژگی ۷۷ و ۸۱ درصد) به دست آمد (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱- نمودار ROC تعداد WBC و سطح CRP خون در پیش بینی آپاندیسیت حاد کودکان



***بحث و نتیجه گیری:**

در مطالعه حاضر متوسط CRP سرم و فراوانی CRP افزایش یافته در کودکان مبتلا به آپاندیسیت حاد نسبت کودکان سالم به طور معنی داری بیش تر بود. همچنین حساسیت و ارزش اخباری منفی CRP سرم در کودکان مبتلا به آپاندیسیت حاد بالاتر از لوکوسیتوز و نوتروفیلی بود. در چند مطالعه بر روی کودکان مشکوک به آپاندیسیت، حساسیت CRP ۵۳ تا ۹۱ درصد، ویژگی آن ۴۲ تا ۸۲ درصد، ارزش اخباری آن مثبت ۵۶/۵ تا ۸۸ است.^(۱۱-۱۵) سک و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که CRP به تنهایی نمی تواند آپاندیسیت حاد در کودکان را تشخیص دهد، بلکه فقط قادر به تمایز موارد با و بدون عارضه است. در این مطالعه رابطه مستقیمی بین شدت آپاندیسیت و میزان CRP سرم وجود داشت.^(۱۶)

در مطالعه اکاموتو و همکاران نیز افزایش سطح CRP سرم در کودکان مبتلا به آپاندیسیت طول کشیده (بیش از ۴۸ ساعت) بیش تر بود.^(۱۷) نتایج مطالعه حاضر با سایر مطالعه‌ها همخوانی داشت، ولی آنچه در این زمینه قابل تامل است، دامنه وسیع نتایج در مطالعه‌های مختلف است. مهم‌ترین علل این تفاوت‌ها در حجم نمونه بررسی شده، شدت آپاندیسیت، مدت زمان سپری شده از شروع بیماری و عدم حذف عوامل تأثیرگذار جانبی بر سطح CRP سرم (فعالیت فیزیکی، وجود بیماری‌های التهابی حاد و مزمن دیگر) هستند.

و در دو مطالعه نشان داد که سطح CRP سرم در بیماران مشکوک به آپاندیسیت حاد در زمان‌های مختلف متغیر است. در این مطالعه‌ها مناسب‌ترین سطح مقطع CRP جهت تشخیص آپاندیسیت حاد، در روز اول بروز علائم و نشانه‌ها در حدود ۳/۳، در روز دوم در حدود ۸/۵ تا ۹/۵ و در روز سوم در حدود ۱۲ تا ۱۷ میلی گرم در لیتر گزارش شد.^(۱۸ و ۱۹)

بروز علایم با محدودیت‌هایی همراه بود و بررسی تأثیر این دو شاخص صورت نگرفت. توصیه می‌شود در مطالعه‌های آتی در این زمینه، با در نظر گرفتن حجم نمونه بالاتر، این دو عامل اصلی نیز مورد ارزیابی قرار گیرند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از شاخص‌های التهابی به تنهایی دارای ارزش تشخیصی کافی در آپاندیسیت حاد کودکان نبوده و ترکیب یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی گزینه بهتری است. به نظر می‌رسد در صورت کودکانی که امتیاز آوارو کمتر از ۵ دارند، در صورت طبیعی بودن هر سه شاخص التهابی، احتمال آپاندیسیت حاد بسیار بعید است.

*مراجع:

1. Emil S, Laberge JM, Mikhail P, et al. Appendicitis in children: a ten-year update of therapeutic recommendations. *J Pediatr Surg* 2003 Feb;38(2): 236-42
2. Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, et al. Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. *Arch Surg* 2006 May; 141(5): 504-6
3. Tzanakis NE, Efstathiou SP, Danulidis K, et al. A new approach to accurate diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg* 2005 Sep; 29(9): 1151-6
4. Cardall T, Glasser J, Guss DA. Clinical value of the total white blood cell count and temperature in the evaluation of patients with suspected appendicitis. *Acad Emerg Med* 2004 Oct; 11(10): 1021-7
5. Harswick C, Uyenishi AA, Kordick MF, Chan SB. Clinical guidelines, computed tomography scan, and negative appendectomies: a case series. *Am J Emerg Med* 2006 Jan; 24(1): 68-72
6. Eldar S, Nash E, Sabo E, et al. Delay of surgery in acute appendicitis. *Am J Surg* 1997 Mar; 173(3): 194-8

در مطالعه حاضر مقدار CRP سرم در ابتدای زمان بروز نشانه‌های آپاندیسیت حاد مدنظر قرار داده شد (سطح مقطع ۴/۲ میلی‌گرم در لیتر بر اساس دستورالعمل روش اندازه‌گیری آزمایشگاهی). تفاوت زمان اندازه‌گیری در مطالعه‌های مختلف می‌تواند به ناهماهنگی نتایج در این زمینه منجر گردد. هر چند روش مطالعه حاضر می‌تواند با حذف این عامل مخدوش‌کننده مزیتی عمده به شمار آید، ولی باید توجه داشت که سطح CRP سرم حداقل تا ۴۸ ساعت پس از آغاز علایم و نشانه‌های آپاندیسیت حاد به بیش‌ترین میزان خود می‌رسد.^(۲۰)

در مطالعه‌های مختلف بر اهمیت استفاده از چندین عامل التهابی به جای استفاده از یک متغیر تأکید شده است^(۲۱)، به همین دلیل در مطالعه حاضر به بررسی همزمان دو متغیر التهابی و شناخته شده (تعداد WBC و درصد نوتروفیل‌ها) نیز پرداخته شد.

اریکسون و همکاران نشان دادند که در کودکان در ساعات اولیه آغاز علایم (زیر ۲۴ ساعت) لوکوسیتوز و پس از آن CRP حساسیت بیش‌تری دارند.^(۲۲)

در بررسی مهامد و همکاران استفاده همزمان از سه عامل CRP، لوکوسیتوز و نوتروفیلی در تشخیص آپاندیسیت حاد کودکان حساسیت و ویژگی بسیار بالایی نشان داد.^(۲۳)

همانند مطالعه‌های انجام شده، مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از چندین متغیر التهابی به طور همزمان در تشخیص آپاندیسیت حاد در کودکان در اداره این بیماران کافی به نظر نمی‌رسد، بلکه ترکیب یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در این زمینه بهترین گزینه است.^(۲۴-۲۶)

در این مطالعه هیچ‌کدام از کودکانی که هر سه شاخص طبیعی داشتند، دچار آپاندیسیت حاد نبودند. به عبارتی بیش‌ترین میزان ویژگی و ارزش اخباری مثبت در رد آپاندیسیت حاد، زمانی به دست آمد که هر سه شاخص به طور همزمان منفی بودند. این نتیجه پیش‌تر نیز مورد توجه قرار گرفته است.^(۲۷ و ۲۸) در مطالعه حاضر تقسیم‌بندی بیماران بر اساس شدت آپاندیسیت و زمان

7. Gardikis S, Touloupidis S, Dimitriadis G. Urological symptoms of acute appendicitis in childhood and adolescence. *Int Urol Nephrol* 2002; 34(2): 189-92
8. Eslami Z, Borjian L. The role of C-reactive protein in diagnosis of neonatal early-onset sepsis. *Qazvin Univ of Med Sci* 2007; 3(44): 5-8 [In Persian]
9. Albu E, Miller BM, Choi Y. Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis. *Dis Colon Rectum* 1994 Jan; 37(1): 49-51
10. Hemasi GH, Yasin Zade MR, Mofidi M, et al. Evaluation of morphine effect on diagnosis of acute appendicitis. *Iran Univ of Med Sci* 2008; 57(14):63-8 [In Persian]
11. Amalesh T, Shankar M, Shankar R. CRP in acute appendicitis- is it a necessary investigation? *Int J Surg* 2004; 2(2): 88-9
12. Grosej-Grenc M, Repse S, Vidmar D, Derganc M. Clinical and laboratory methods in diagnosis of acute appendicitis in children. *Croat Med J* 2007; 48(3):353-61
13. Chung JL, Kong MS, Lin SL, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in children with perforated appendicitis. *Eur J Pediatr* 1996 Jul; 155(7): 529-31
14. Rodríguez-Sanjuán JC, Martín-Parra JI, Seco I, et al. C- reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(10): 1325-9
15. Stefanutti G, Ghirardo V, Gamba P. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: are they helpful? *J Pediatr Surg* 2007 May; 42(5): 773-6
16. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, et al. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg* 2006 Nov 28; 6: 15
17. Okamoto T, Sano K, Ogasahara K. Receiver operating characteristic analysis of leukocyte counts and serum C-reactive protein levels in children with advanced appendicitis. *Surg Today* 2006; 36(6): 515-8
18. Wu HP, Huang CY, Chang YJ, et al. Use of changes over time in serum inflammatory parameters in patients with equivocal appendicitis. *Surgery* 2006 Jun; 139(6): 789-96
19. Wu HP, Lin CY, Chang CF, et al. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2005 Jul; 23(4): 449-53
20. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997 Aug; 16(8): 735-46
21. Andersson RE. Meta- analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004 Jan; 91(1): 28-37
22. Eriksson S, Granstrom L, Olander B, Wretlind B. Sensitivity of interleukin-6 and C-reactive protein concentrations in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Surg* 1995 Jan; 161(1): 41-5
23. Mohammed AA, Daghman NA, Aboud SM, Oshibi HO. The diagnostic value of C-reactive protein, white blood cell count and neutrophil percentage in childhood appendicitis. *Saudi Med J* 2004 Sep; 25(9): 1212-5
24. Andersson RE, Hugander A, Ravn H, Offenbartl K, Ghazi SH, Nystrom PO, et al. Repeated clinical and laboratory examinations in patients with an equivocal diagnosis of appendicitis. *World J Surg* 2000 Apr; 24(4): 479-85
25. Dalal I, Somekh E, Bilker-Reich A, et al. Serum and peritoneal inflammatory mediators in children with suspected acute appendicitis. *Arch Surg* 2005 Feb; 140(2): 169-73

26. Shakhatreh HS. The accuracy of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis compared with that of clinical diagnosis. *Med Arh* 2000; 54(2): 109-10
27. Asfar S, Safar H, Khoursheed M, et al. Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for

acute appendicitis? *J R Coll Surg Edinb* 2000 Feb; 45(1): 21-4

28. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg* 1999 Apr; 86(4): 501-4