

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Akut Apandisit Olgularında Nötrofil/Lenfosit Oranının Tanıda ve Hastalığın Şiddetini Belirlemedeki Prediktif Değeri

Predictive value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for the Diagnosis and Severity of Disease in Acute Appendicitis

Tunç Eren¹,ERCÜMENT Tombalak¹, Buşra Burcu¹, İbrahim Ali Özemer¹, Metin Leblebici¹, Sedat Ziyade², Özgür Ekinci¹, Orhan Alimoğlu¹

ÖZET

Amaç: Akut apandisit olgularında ameliyat öncesi rutin hemogram tetkikinde saptanan nötrofil/lenfosit oranının (NLO) tanı koymada ve gangrene/perfore apandisiti ön görmedeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2013 ile Eylül 2014 arasında apendektomi uygulanan 162 hastanın yaş, cinsiyet, c-reaktif protein (CRP), lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı ve NLO ile ameliyat sonrası histopatolojik inceleme sonuçlarını içeren verileri retrospektif olarak incelendi ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların 97'si (%59,9) erkek ve 65'i (%40,1) kadındı. Ortalama yaş 36,01 (18-90) hesaplandı. Ameliyat sonrası patoloji sonuçlarına göre 21 (%12,96) hastada normal apendiks ve 141 (%87,04) hastada akut apandisit saptandı. 41 (%25,31) hastada ise gangrene/perfore apandisit varlığı gözlemlendi. Akut apandisit olgularında lenfosit sayısı anlamlı derecede düşük iken CRP düzeyleri, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve NLO'nun anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). $NLO \geq 4,0$ olan olgularda akut apandisit tanısı olasılığının 16,9 kat daha yüksek olduğu saptandı [$p < 0,01$; Odds oranı (Odds ratio - OR):16,864; %95 Güvenlik aralığı (Confidence interval - CI): 4,696-60,568]. $NLO \geq 4,5$ olan olgularda ise apendiseal gangren/perforasyon riskinin 3,2 kat daha yüksek olduğu saptandı [$p < 0,01$; OR: 3,258; %95 CI: 1,468-7,228].

Sonuç: Nötrofil/lenfosit oranı (NLO); akut apandisit tanısı koymada ve gangrene/perfore apandisiti ön görmede fizik muayene ve diğer tanısal yöntemlere yardımcı ve kullanışlı bir değişken olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Nötrofil/lenfosit oranı, akut apandisit, apendiseal gangren/perforasyon

ABSTRACT

Objective: Our aim was to investigate the value of neutrophil/lymphocyte ratio for the diagnosis of acute appendicitis, and for the prediction of gangrenous/perforated appendicitis.

Methods: The medical records of 162 patients having undergone appendectomies between January 2013 and September 2014 including age, gender, preoperatively assessed C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC), neutrophil (NEU), lymphocyte, and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) values were retrospectively evaluated, compared with the postoperative histopathological findings, and statistically analyzed.

Results: The study group consisted of 97 (59.9%) men, and 65 (40.1%) women with a median age of 36.01 (18-90). Histopathological examinations revealed normal appendix in 21 (12.96%), and acute appendicitis in 141 (87.04%) patients. Appendiceal gangrene/perforation rate was 25.31%. Lymphocyte counts were decreased, while CRP, WBC, NEU, and NLR values were increased in acute appendicitis ($p < 0.05$). $NLR \geq 4.0$ was associated with 16.9 times increased possibility of acute appendicitis [$p < 0.01$, Odds ratio (OR):16.864, 95% Confidence interval (CI):4.696-60.568]. In cases with $NLR \geq 4.5$, it was detected that the risk of appendiceal gangrene/perforation was 3.2 times higher [$p < 0.01$, OR:3.258, 95% CI: 1.468-7.228].

Conclusions: In addition to physical examination and other diagnostic methods, NLR can be considered as a useful auxiliary tool for the diagnosis of acute appendicitis, and for the prediction of gangrenous/perforated appendicitis.

Key words: Neutrophil/lymphocyte ratio, acute appendicitis, apendiceal gangrene/perforation

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi AD, İstanbul, Türkiye

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Tunc Eren,

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğit. ve Araş. Hast. Genel Cerrahi AD, İstanbul, Türkiye Email: drtunceren@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 17.02.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 14.03.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

İleri derecede flegmonöz ya da gangrenöz apendiseal inflamasyon sonucu gelişebilen apendiks perforasyonunun kolaylıkla peritonite neden olabilmesi, akut apandisit tanısı alan hastalarda cerrahi tedaviyi kaçınılmaz kılmaktadır [1,2]. Bu nedenle akut apandisit tanısının doğru konulması ve apandisit şiddetinin doğru değerlendirilmesi hayatı tehdit edebilecek peritonit ve sepsis riskinin azaltılmasında cerraha yol gösterici olacaktır [3]. Sağ alt kadranda hassasiyeti mevcut olan hastalarda lökosit sayısının tek başına yetersiz bir değişken olabileceğini ve apandisit olgularında lenfosit değerinin düştüğünü bildiren yayınlar mevcuttur [4]. Çalışmamızda, akut apandisit olgularında ameliyat öncesi yapılan rutin hemogram tetkikinde saptanan nötrofil/lenfosit oranının tanı koymada ve gangrene/perfore apandisiti ön görmedeki etkisini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Genel Cerrahi Kliniği'mizde Ocak 2013 ile Eylül 2014 arasında apendektomi uygulanmış olan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kurumumuz Etik Kurulu tarafından onaylanmış olan çalışmamızda tüm hastalardan operasyon için yazılı ve imzalı onam alınmıştır.

Akut apandisit tanısıyla apendektomi yapılmış ve patoloji raporları mevcut olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilirken herhangi bir hematolojik hastalık hikayesi veya tanısı olan, non-inflame, akut ya da gangrene/perfore apandisit dışında herhangi başka bir histopatolojik bulgu rapor edilmiş olan hastalar (örn. mukosel, tümör, vd) çalışma grubundan dışlandı.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi bakılmış olan c-reaktif protein değeri (normal aralık: 0,0 – 0,5 mg/dL), lökosit sayısı (normal aralık: 4000 - 10000 / mm³), nötrofil sayısı (normal aralık: 1400 - 6500 / mm³), lenfosit sayısı (normal aralık: 1000 - 4000 / mm³) ve nötrofil/lenfosit oranları ile ameliyat sonrası histopatolojik inceleme sonuçlarını içeren verileri kayıt edilerek değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2007 & PASS (*Power Analysis and Sample Size*) 2008 Statistical Software (Utah, Amerika Birleşik Devletleri) programı kul-

lanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında *Student's t test*, normal dağılım göstermeyen nötrofil/lenfosit oranının değerlendirmesinde ise *Mann Whitney U test* kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında *Pearson's Chi-squared test* ile *Fisher's Exact test* kullanılırken multivaryans değerlendirmeler için ise lojistik regresyon kullanıldı. Nötrofil/lenfosit oranı için kesme noktası saptamada ise *receiver operating characteristic* (ROC) eğrisi analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak "anlamlı", $p < 0,01$ değeri ise istatistiksel olarak "ileri derecede anlamlı" kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 162 hastanın 97'si (%59,9) erkek ve 65'i (%40,1) kadındı. Ortalama yaş 36,01 (18-90) hesaplandı. Ameliyat sonrası patoloji sonuçlarına göre 21 (%12,96) hastada normal apendiks (negatif apendektomi) ve 141 (%87,04) hastada akut apandisit saptandı. Akut apandisit grubunda ise 41 (%25,31) hastada gangrene/perfore (komplike) apandisit saptandı.

Akut apandisit olgularında lenfosit sayısı anlamlı derecede daha düşük iken c-reaktif protein (CRP) düzeyleri, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Ameliyat öncesi bakılan kan tahlillerinin akut apandisit tanısı ile ilişkisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Gangrene/perfore apandisit olgularında lenfosit sayısı anlamlı derecede daha düşük iken nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Ameliyat öncesi kan değerlerinin gangrene/perfore apandisit saptanması ile ilişkisi Tablo 2'de gösterilmektedir.

Akut apandisit tanısı konulması açısından nötrofil/lenfosit oranı için kesme değeri 4,0 olarak belirlendi. Kesme değerinin altında akut apandisit sıklığı %26,2 iken bu değer üzerindeki olgularda akut apandisit sıklığı %73,8 olarak hesaplandı. Lojistik regresyon analizi sonucunda nötrofil/lenfosit oranının $\geq 4,0$ olduğu olgularda akut apandisit riskinin 16,9 kat daha yüksek olduğu saptandı [$p < 0,01$;

Odds oranı (*Odds ratio* - OR): 16,864; %95 Güvenlik aralığı (*Confidence interval* - CI): 4,696-60,568] (Tablo 3).

Apendiseal gangren/perforasyon varlığı açısından nötrofil/lenfosit oranı için kesme değeri 4,5 olarak belirlendi. Kesme değerinin altında gangren/perforasyon sıklığı % 24,4 iken bu değerin üzerin-

deki olgularda gangren/perforasyon sıklığı % 75,6 olarak hesaplandı. Lojistik regresyon analizi sonucunda nötrofil/lenfosit oranının $\geq 4,5$ olduğu olgularda gangren/perforasyon riskinin 3,2 kat daha yüksek olduğu saptandı [$p < 0,01$; Odds oranı (*Odds ratio* - OR): 3,258; %95 Güvenlik aralığı (*Confidence interval* - CI): 1,468-7,228] (Tablo 4).

Tablo 1. Ameliyat öncesi bakılan kan tahlillerinin akut apandisit tanısı ile ilişkisi

	Postoperatif Histopatolojik Bulgular		
	Normal apendiks	Akut apandisit	p
	n = 21 (%12,96)	n = 141 (%87,04)	
Preoperatif Değişkenler	n (%)	n (%)	p
Lökositoz (> 10000/mm ³)	6 (28,6)	123 (87,2)	0,001 ^{a **}
Nötrofili (> 6500/mm ³)	6 (28,6)	126 (89,4)	0,001 ^{a **}
CRP yüksekliği (> 0,5 mg/dL)	10 (47,6)	107 (76,4)	0,006 ^{b **}
	Median (min - maks)	Median (min - maks)	
Nötrofil sayısı (Normal aralık: 1400 - 6500/mm ³)	5080 (3200 - 10650)	10500 (3400 - 21700)	0,001 ^{c **}
Lenfosit sayısı (Normal aralık: 1000 - 4000/mm ³)	8200 (5300 - 14500)	13400 (1400 - 23800)	0,038 ^{c *}
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Nötrofil / Lenfosit oranı	2,60 ± 1,35	7,35 ± 5,90	0,001 ^{c **}

^a Fisher's exact test; ^b Pearson's Chi-square test; ^c Student's t test; *p < 0.05; **p < 0.01; n: Hasta sayısı; Ort ± SD: Ortalama ± standart sapma; Median (min - maks): Median (minimum - maksimum)

Tablo 2. Ameliyat öncesi bakılan kan tahlillerinin gangrene/perfore apandisit saptanması ile ilişkisi

	Postoperatif Histopatolojik bulgular		
	Apendiseal gangren / perforasyon		p
	Yok	Var	
	n = 121 (%74,69)	n = 41 (%25,31)	
Preoperatif Değişkenler	Ort ± SD	Ort ± SD	p
Nötrofil sayısı (Normal aralık: 1400 - 6500/mm ³)	9908,60 ± 4000,25	12212,29 ± 4413,75	0,002 ^{a **}
Lenfosit sayısı (Normal aralık: 1000 - 4000/mm ³)	2100,10 ± 777,70	1795,10 ± 895,80	0,039 ^{a *}
Nötrofil / Lenfosit oranı	5,78 ± 4,20	9,55 ± 8,31	0,008 ^{a **}

^aStudent's t test; *p < 0.05; **p < 0.01; Ort ± SD: Ortalama ± standart sapma

Tablo 3. Ameliyat öncesi bakılan nötrofil/lenfosit oranının akut apandisit tanısı ile ilişkisi

	Postoperatif Histopatolojik Bulgular		
	Normal apendiks	Akut apandisit	p
	n = 21 (%12,96)	n = 141 (%87,04)	
Preoperatif Değişkenler	n (%)	n (%)	p
Nötrofil / Lenfosit oranı			
< 4,0	18 (85,7)	37 (26,2)	0,001 ^{a **}
≥ 4,0	3 (14,3)	104 (73,8)	

^aPearson's Chi-square test; **p < 0.01; n: Hasta sayısı

Tablo 4. Ameliyat öncesi bakılan nötrofil/lenfosit oranının gangrene/perfore apandisit saptanması ile ilişkisi

	Postoperatif Histopatolojik Bulgular		
	Apendiseal gangren / perforasyon		
	Yok n = 121 (%74,69)	Var n = 41 (%25,31)	
Preoperatif Değişkenler	n (%)	n (%)	p
Nötrofil / Lenfosit oranı			
< 4,5	62 (51,2)	10 (24,4)	0,003 ^a **
≥ 4,5	59 (48,8)	31 (75,6)	

^aPearson's Chi-square test; **p<0,01; n: Hasta sayısı

TARTIŞMA

Akut apandisit görölme oranı yaklaşık %7'dir [5]. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (1,4:1,0) [6]. Non-perfore akut apandisit basitçe apendektomi ile tedavi edilebilse de gangrene ya da perfore apandisit bazı olgularda hayatı tehdit edebilecek durumlarla sonuçlanabilecek çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir [7,8].

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, laparoskop ve skrolama sistemleri gibi yöntemlerin artan sıklıkta kullanımına rağmen akut apandisit ve/veya apendiks perforasyonu tanısının atlanma sıklığı değişmemiştir (%15) ve halen bu tanıların konulmasında kullanılabilecek tek ve güvenilir bir klinik ya da laboratuvar testi mevcut değildir [9,10]. Tanı için klasik olarak hikaye, fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyolojik tetkiklerin kombinasyonu kullanılmaktadır. Tipik semptom ve bulguları olmayan olgularda birçok cerrah tarafından gözlem ve mükerrer klinik değerlendirme yöntemi uygulansa da bu yaklaşım uzamış hastanede yatış süresi ve perforasyon ile sonuçlanabilecek gecikmiş tedavi ile sonuçlanabilmektedir [11].

Hemogram, akut apandisitten şüphelenilen hastalarda hemen daima tanının önemli bir bileşeni olarak yer almaktadır. Lökosit sayısı akut apandisit hastalarında genel olarak yükselmekte olsa da özgül bir belirteç değildir ve ayırıcı tanıda bulunan diğer birçok inflamatuvar durumda da yükselebilmektedir [12]. Akut apandisit ile lökositoz birçok çalışmada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur [13-15]. Ancak, lökositozun duyarlılığı yüksek olsa da özgüllüğü daha zayıf olarak bildirilmiştir [16]. Toplam 3382 hastalık 14 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde lökositozun (lökosit

sayısı > 10000/mm³) akut apandisit tanısında duyarlılığı %83 ve özgüllüğü %67, nötrofil (nötrofil sayısı > 6500/mm³) saptanmasının ise duyarlılığı %71-89 ve özgüllüğü %48-80 olarak bildirilmiştir [17]. Çalışmamızda akut apandisit saptanan hastaların %87,2'sinde lökositoz ve %89,4'ünde nötrofil mevcut iken negatif apendektomi uygulanmış olan hastaların ise sadece %28,6'sında lökositoz ve nötrofil saptanmış olup bu iki hemogram değerinin apandisit tanısındaki duyarlılığı bir defa daha ortaya koyulmuştur (Tablo 1).

C-reaktif protein (CRP) bir akut faz reaktanıdır ve lökosit sayısından daha geç yükseldiği gösterilmiştir [18]. CRP, inflamatuvar sürecin 8-12. saatlerinde yükselmeye başlamakta ve 24-48. saatlerinde en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır [19]. Akut apandisit tanısı konulması ile CRP yüksekliği (CRP > 0,05 mg/dL) birçok çalışmada anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş olup ayrıca apendiks perforasyonu varlığında CRP'nin özgüllüğünün daha yüksek olduğu bildirilmiştir [14-16,20,21]. Apandisit tanısında CRP düzeyleri ile ilgili 12 çalışmayı içeren bir meta-analizde yükselmiş CRP değerinin akut apandisit tanısı için duyarlılığı %65-85 ve özgüllüğü %59-73 olarak bildirilmiştir [12]. Serimizde akut apandisit saptanan hastaların %76,4'ünde CRP yüksekliği mevcut iken negatif apendektomi uygulanmış olan hastaların ise %47,6'sında yükselmiş CRP değerleri saptanmıştır. CRP yüksekliği, akut apandisit tanısında erken dönemde, hemogram değişkenlerine göre nispeten daha zayıf olsa da yine de yüksek duyarlılığa sahiptir (Tablo 1).

Akut apandisitte, nötrofil ve hemogramda sola kayma sıklıkla lenfopeni ile ilişkilidir ve akut enfeksiyonun karakteristik bulgusu olan monositoz ile prezente olabilir [17,23]. Akut apandisitte nötrofil

sayısının artarak lenfosit sayısının düştüğünü ve dolayısıyla artan nötrofil/lenfosit oranının (NLO) tanıda yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur [4,24]. Markar ve ark, apendektomi uygulanmış olan 1117 hastayı inceledikleri çalışmalarında NLO'nun lökosit ve CRP değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak daha yüksek tanılabilirliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir [25]. Çalışmamızda akut apandisit saptanan olguların ortalama NLO değeri $7,35 \pm 5,90$ olup negatif apendektomi uygulanmış olan hastalarda bu değer $2,60 \pm 1,35$ saptanmış ve yüksek NLO değerinin akut apandisit tanısı ile ileri derecede anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p < 0,01$) (Tablo 1). Akut apandisit tanısı konulması açısından NLO için kesme değeri 4,0 olarak belirlenmiş olup bu kesme değerinin altında akut apandisit sıklığı %26,2 iken bu değer üzerinde olgularda akut apandisit sıklığı %73,8 saptanmış, $NLO \geq 4,0$ olan olgularda akut apandisit riskinin 16,9 kat daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur [$p < 0,01$; Odds oranı (Odds ratio - OR):16.864; %95 Güvenlik aralığı (Confidence interval - CI): 4,696-60,568] (Tablo 3).

Apendiks inflamasyonunun düzeyi ağırlaştırıcı nötrofiliye ek olarak lenfosit sayısındaki düşüşün de anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir [14]. Sonuç olarak apandisit olguları, apendiks gangrene ve sonrasında perforasyona ilerledikçe NLO da yükselmektedir. Bialas ve ark, 469 hastalık çalışmalarında NLO'nun gangrene apandisitte yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu, apandisitte benzer semptomlara neden olan ve intraoperatif olarak apandisit olmadığı saptanan klinik durumlarda NLO'nun nadiren $> 3,5$ düzeyinde saptandığını bildirmiştir [26]. Shimizu ve ark. ise 342 olguyu içeren çalışmalarında preoperatif ölçülen NLO < 5 değerinin kataral apandisit saptanması ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [27]. Mitsuru ve ark, apendektomi uyguladıkları 222 hastada tanılabilirlikleri inceledikleri çalışmalarında yüksek NLO'nun gangrene/perfore apandisiti ön görmede en etkin değişken olduğunu bildirmişlerdir [3]. Serimizde gangrene/perfore apandisit saptanan olguların ortalama NLO değeri $9,55 \pm 8,31$ olup gangrene/perfore apandisit saptanmamış olan hastalarda bu değer $5,78 \pm 4,20$ hesaplanmış ve yüksek NLO değerinin apandiks gangreni ya da perforasyonu ile ileri derecede anlamlı dü-

zeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 2). Apendiseal gangren/perforasyon varlığı açısından NLO için kesme değeri 4,5 olarak belirlenmiş, bu değer altında gangren/perforasyon sıklığı %24,4 iken bu değer üzerinde olgularda gangren/perforasyon sıklığı %75,6 olarak hesaplanmış, $NLO \geq 4,5$ olan olgularda gangren/perforasyon riskinin 3,2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tablo 4). Sonuç olarak, NLO, akut apandisit tanısı koymada ve gangrene/perfore apandisiti ön görmede fizik muayene ve diğer tanılabilir yöntemlere yardımcı ve kullanışlı bir değişken olarak kabul edilebilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Hurreiz H, Epanomeritakis E. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence. *Can J Surg* 2011;54:307-314.
2. Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J Surg* 2010;34:199-209.
3. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg* 2012;97:299-304.
4. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg* 1995;61:257-259.
5. Socea B, Carâp A, Rac-Albu M, Constantin V. The value of serum bilirubin level and of white blood cell count as severity markers for acute appendicitis. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108:829-834.
6. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ* 2006;333:530-534.
7. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data. *J Epidemiol* 2010;20:97-105.
8. Buckius MT, McGrath B, Monk J, et al. Changing epidemiology of acute appendicitis in the United States: study period 1993-2008. *J Surg Res* 2012;175:185-190.
9. Fike FB, Mortellaro VE, Juang D, et al. The impact of post-operative abscess formation in perforated appendicitis. *J Surg Res* 2011;170:24-26.

10. Noh H, Chang SJ, Han A. The diagnostic values of pre-operative laboratory markers in children with complicated appendicitis. *J Korean Surg Soc* 2012;83:237-241.
11. Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: Brunicaardi FC (ed). *Schwartz's principles of surgery*. 9th ed, New York: McGrawHill, 2010:1073-1089.
12. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med* 2014;15:859-871.
13. Saaiq M, Niaz-Ud-Din, Jalil A, et al. Diagnostic accuracy of leukocytosis in prediction of acute appendicitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24:67-69.
14. Goulart RN, Silvério G de S, Moreira MB, Franzon O. Main findings in laboratory tests diagnosis of acute appendicitis: a prospective evaluation. *Arq Bras Cir Dig* 2012;25:88-90.
15. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K, et al. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. *World J Emerg Surg* 2012;7:27.
16. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Acad Emerg Med* 2013;20:703-710.
17. Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004;91:28-37.
18. Paaanen H, Mansikka A, Laato M, et al. Novel serum inflammatory markers in acute appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:579-584.
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;23:449-453.
20. Al-Abed YA, Alobaid N, Myint F. Diagnostic markers in acute appendicitis. *Am J Surg* 2015;209:1043-1047.
21. Panagiotopoulou IG, Parashar D, Lin R, et al. The diagnostic value of white cell count, C-reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95:215-221.
23. Kamran H, Naveed D, Nazir A, et al. Role of total leukocyte count in diagnosis of acute appendicitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20:70-71.
24. Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr* 2010;52:400-403.
25. Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg* 2010;110:543-547.
26. Białas M, Taran K, Gryszkiewicz M, Modzelewski B. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio usefulness in the diagnosis of appendicitis. *Wiad Lek* 2006;59:601-606.
27. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today* 2016;46:84-89.