

Volumen plaquetario medio en el diagnóstico y severidad de la apendicitis aguda

Evaristo-Méndez Gerardo, Hermosillo-Pérez Stephanie Noemí

Autor para correspondencia

Gerardo Evaristo Méndez. Departamento de Cirugía General, Hospital Regional «Dr. Valentín Gómez Farías». Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Zapoapan, Jalisco. México.
Contacto al correo electrónico: gevaristo5@yahoo.com.mx

Palabras clave: apendicitis, biomarcador, leucocitos, neutrófilos, plaquetas.

Keywords: acute appendicitis, mean platelet volume.



Volumen plaquetario medio en el diagnóstico y severidad de la apendicitis aguda

Evaristo-Méndez Gerardo^a, Hermsillo-Pérez Stephanie Noemi^o

Resumen

Introducción

El volumen plaquetario medio (VPM) se ha propuesto como un biomarcador diagnóstico, pronóstico y de respuesta al tratamiento en diversas enfermedades inflamatorias, incluyendo la apendicitis aguda (AA), pero sus resultados son variables y confusos. Nuestro objetivo fue evaluar si el VPM puede ser utilizado como marcador diagnóstico en pacientes con y sin AA, así como entre pacientes con AA no complicada (AA_{nC}) y AA complicada (AAC).

Material y Métodos

En un estudio de casos y controles se incluyeron pacientes > 18 años. Los pacientes con patología aguda intra-operatoria diferente a AA y si la histopatología post-operatoria no demostró su presencia fueron excluidos del análisis final. El grupo con AA se conformó de 107 pacientes y el grupo sin AA de 217 pacientes. Los casos de AA fueron categorizados como AA_{nC} (n = 75) y AAC (n = 32). En todos los grupos se determinaron el VPM, el conteo de plaquetas, leucocitos y neutrófilos.

Resultados

No hubo diferencia estadísticamente significativa en el VPM ($p = 0.249$) entre los pacientes con AA y sin AA. El VPM fue mayor en el grupo con AAC que en el grupo con AA_{nC} ($p = 0.038$). En el análisis de la curva característica operativa del receptor, el área bajo la curva para el VPM y la presencia de AAC fue 0.66 ($p = 0.007$; IC 95%: 0.55 – 0.77). El punto de corte del VPM ≥ 10.8 fL en predecir la AAC combinó una sensibilidad de 68.8% con una especificidad de 57.3%, un valor predictivo positivo de 22.81% y un valor predictivo negativo de 62%; la razón de verosimilitud positiva fue 0.69 y la razón de verosimilitud negativa de 1.44.

Conclusión

El VPM no tiene utilidad clínica como marcador diagnóstico en casos de AA_{nC} y AAC.

Palabras clave: *apendicitis aguda, volumen plaquetario medio.*

a. Departamento de Cirugía General,
Hospital Regional «Dr. Valentín
Gómez Farías», Instituto de
Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado. Zapopan,
Jalisco. México

Autor para correspondencia
Gerardo Evaristo Méndez.
Departamento de Cirugía General,
Hospital Regional «Dr. Valentín Gómez
Farías». Instituto de Seguridad y
Servicios Sociales de los Trabajadores del
Estado Zapopan, Jalisco. México.
Contacto al correo electrónico:
gevaristo5@yahoo.com.mx

Mean platelet volume as diagnostic marker of acute appendicitis.

Abstract

Introduction.

Mean platelet volume (MPV) has been proposed as a diagnostic, prognostic and response biomarker for treatment in various inflammatory diseases, including acute appendicitis (AA), but its results are variable and confusing. This work was conducted to evaluate whether MPV can be used as a diagnostic marker in patients with and without AA, as well as between patients with uncomplicated AA (AAnC) and complicated AA (AAC).

Material and Methods.

In a case-control study, men and women > 18 years of age were included. Patients with acute intra-operative pathology different from AA and if post-operative histopathology did not demonstrate its presence were excluded from the final analysis. The group with AA was formed of 107 patients and the group without AA with 217 patients. The cases of AA were categorized as UAA (n = 75) and CAA (n = 32). In all groups the MPV, platelet count, leukocytes and neutrophils were determined.

Results.

There was no statistically significant difference in MPV ($p = 0.249$) between patients with AA and without AA. The MPV was higher in the group with CAA than in the group with UAA ($p = 0.038$). In the analysis of the receiver operating characteristic curve, the area under the curve for the MPV and the presence of CAA was 0.66 ($p = 0.007$, 95% CI: 0.55 - 0.77). The MPV cut-point ≥ 10.8 fL in predicting CAA combined a sensitivity of 68.8% with a specificity of 57.3%, a positive predictive value of 22.81% and a negative predictive value of 62%; the positive likelihood ratio was 0.69 and the negative likelihood ratio was 1.44.

Discussion.

The MPV has no clinical utility as a diagnostic marker in cases of UAA and CAA.

Key Words: Acute appendicitis, mean platelet volume.

Introducción

El diagnóstico de la apendicitis aguda (AA) se basa en la historia clínica y el examen físico de los pacientes.¹ Sin embargo, la interpretación equivocada de los signos y síntomas puede llevar a la resección de un apéndice cecal normal en 2% a 30% de los casos o a un diagnóstico tardío, el cual puede resultar en perforación del apéndice en 14% a 31%, de los pacientes y una mortalidad de 0.02% a 0.8% para todos los grupos de edad.^{1,2} Varios parámetros auxiliares de laboratorio han sido estudiados con el fin de facilitar su diagnóstico temprano, entre ellos los leucocitos en sangre, el índice linfocito / leucocito y el de sedimentación de eritrocitos, algunas interleucinas y la procalcitonina.³ Mas, los resultados son inconclusos y los reportes contradictorios en muchos de ellos.⁴ Los estudios de imágenes, como el ultrasonido y la tomografía computarizada de abdomen (TCA), se usan para decidir la cirugía en casos de un diagnóstico clínico incierto,⁵ pero estas modalidades requieren equipos especiales y radiólogos experimentados, son caros, algunos son invasivos, consumen mucho tiempo para su realización o no están disponibles en todos los centros hospitalarios de nuestro país. Por lo tanto, nuevos biomarcadores más baratos y de fácil obtención son necesarios para disminuir la frecuencia de laparotomías

negativas o el diagnóstico tardío de la AA.

El volumen plaquetario medio (VPM) es un índice de la producción, función y activación plaquetaria que refleja los cambios en su tamaño promedio en varias situaciones clínicas, así como su volumen total en la circulación sanguínea. Es obtenido por los equipos automatizados para los recuentos sanguíneos de rutina (biometría hemática) y se ha posicionado como un biomarcador diagnóstico, pronóstico y de respuesta al tratamiento en diversos enfermedades que se caracterizan por un estado pro-inflamatorio, pro-trombótico o ambos.⁶ Se ha descrito que el VPM disminuye en condiciones inflamatorias agudas del tracto gastrointestinal, como en la pancreatitis aguda, colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, debido a la migración, secuestro y consumo de plaquetas altamente reactivas en segmentos vasculares.⁷⁻⁹ El VPM también ha sido estudiado como un marcador para el diagnóstico de la AA; sin embargo, los resultados son variables y confusos.^{3,10}

Por ello, nuestro objetivo fue evaluar si el VPM puede ser utilizado como marcador diagnóstico en pacientes con AA y sin AA, así como entre pacientes con AA no complicada (AAnC) y AA complicada (AAC).

Material y métodos

Pacientes

Entre el 8 de enero de 2016 y el 17 de marzo de 2017, realizamos un estudio de casos y controles en el departamento de Cirugía General del Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías. Se incluyeron en ambos grupos de estudio pacientes > 18 años.

El grupo AA se formó con pacientes consecutivos que acudieron al departamento de urgencias adultos por dolor abdominal agudo, que se sometieron a una intervención quirúrgica (convencional o laparoscópica a criterio del cirujano) y que en el post-operatorio se comprobó histopatológicamente el diagnóstico de apendicitis. En todos estos casos se realizó la operación bajo la sospecha clínica de AA sobre la base de su historia clínica (v. g., dolor en fosa ilíaca derecha, náuseas y vómitos, pérdida del apetito), examen físico (v. g., dolor a la palpación y resistencia muscular en fosa ilíaca derecha, hiperestesia cutánea, signo de Dunphy positivo), resultados de laboratorio (v. g., leucocitosis y neutrofilia) y, cuando el diagnóstico fue incierto, después de un estudio ultrasonográfico o con TCA.

El grupo sin AA se formó con pacientes consecutivos que se programaron a una operación electiva por hernia umbilical, incisional o inguinal con Clase I - II del estado de salud de la American Society of Anesthesiologists.

Se excluyeron a pacientes con enfermedad vascular periférica, cardíaca, hematológica, hepática y maligna; infección crónica o aguda de origen no apendicular, embarazo y pacientes con la administración de anti-inflamatorios no esteroideos, anticoagulantes o

anticonceptivos orales. Los pacientes con un diagnóstico de patología aguda intra-operatorio diferente a la de AA, así como donde la histopatología post-operatoria no demostró su presencia, fueron excluidos del análisis final.

Determinación de VPM

En ambos grupos se tomaron muestras de sangre venosa de la extremidad superior en tubos conteniendo ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante y se determinaron, dentro de las 2 horas de su recolección y antes de la administración de antibióticos, el VPM (referencia, 7.4 - 10.4 fL), el conteo de plaquetas (referencia, 150 - 400 $\times 10^3/\mu\text{L}$), leucocitos (referencia, 4.5 - 10.5 $\times 10^3/\mu\text{L}$) y neutrófilos (referencia, 50 - 70%). Para su obtención se utilizó el analizador hematológico Sysmex XN-1000™ (Sysmex Corporation, Chou-ku Kobe, Japan).

Histológicamente los apéndices cecales fueron categorizados como AAnC (n = 75), por la presencia de infiltrado inflamatorio de la *muscularis* y AAC (n = 32) por la existencia de gangrena o perforación del apéndice. Se buscó también asociación entre los niveles de VPM y la presencia de AAnC o AAC. El médico que realizó los procedimientos estadísticos no participó en la evaluación clínica de los pacientes ni tomó decisiones en relación a su tratamiento médico o quirúrgico.

Consideraciones éticas

Este trabajo fue aprobado por el departamento de Enseñanza e Investigación y el Comité de Ética del hospital sede, se realizó de conformidad con la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico, así como a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos. El consentimiento informado por escrito fue obtenido en todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

Análisis estadístico

Los datos fueron descritos como medias \pm desviación estándar (DE), así como frecuencias y proporciones (%). Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para datos con distribución no normal determinados por las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov, mientras que las categóricas con la prueba J_i^2 de Pearson o, cuando aplicó, con la exacta de Fisher. La significancia estadística fue puesta a priori en $p < 0.05$ a dos colas y con intervalos de confianza (IC) del 95%. Los valores del VPM fueron analizados para su valor diagnóstico para la AAC mediante el área bajo la curva característica operativa del receptor (COR) e identificar su punto de corte óptimo con su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VP+), valor predictivo negativo (VP-), razón de verosimilitud positiva (RV+) y razón de verosimilitud negativa (RV-), así como si fue capaz de predecir la presencia de AAC vs AAnC. Para los análisis se utilizó un Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS® 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para Windows™.

Tabla 1. Análisis univariado de los pacientes con y sin apendicitis.

Variables	Con AA (n=107)	Sin AA (n=217)	Valor p	IC 95%
Edad (años)	43 \pm 17	59 \pm 14	0.001	-19.6 - -12.6
Hombre (%)	54 (50.5)	103 (47.5)	0.611	
IMC (kg/m ³)	26.8 \pm 4.1	25.2 \pm 3.3	0.001	0.7 - 2.4
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	16.4 \pm 5.4	7.6 \pm 4.5	0.001	7.7 - 9.9
Neutrófilos (%)	81.3 \pm 13.3	58.5 \pm 10.6	0.001	20.1 - 25.4
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	248 \pm 58	244 \pm 89	0.626	14.1 - 23.2
VPM (fL)	10.5 \pm 0.9	10.4 \pm 1.2	0.249	-0.1 - 2.4

Los valores son medias \pm DE y número con porcentaje en paréntesis.

Abreviaturas: AA, apendicitis aguda; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; VPM, volumen plaquetario medio.

Tabla 2. Análisis univariado de los pacientes sin y con apendicitis aguda complicada.

Variables	AAnC (n=75)	AAC (n=32)	Valor p	IC 95%
Edad (años)	40 ± 15	50 ± 19	0.003	-17.2 - -3.6
Hombre (%)	33 (44)	21 (66)	0.041	
IMC (kg/m ²)	26.5 ± 4.2	27.5 ± 3.7	0.224	-2.7 - 0.7
Leucocitos (x10 ³ /μL)	15.9 ± 5.1	17.7 ± 5.8	0.025	-4.0 - -0.3
Neutrófilos (%)	80.4 ± 11.7	81.5 ± 16.4	0.273	-8.6 - 2.4
Plaquetas (x10 ³ /μL)	244 ± 49	258 ± 75	0.236	-38.9 - 9.72
VPM (fL)	10.7 ± 0.9	11.3 ± 0.9	0.038	-0.9 - -0.1

Los valores son medias ± DE y número con porcentaje en paréntesis. Abreviaturas: AAnC, apendicitis aguda no complicada; AAC, apendicitis aguda complicada; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; VPM, volumen plaquetario medio.

Durante el periodo de estudio el número de pacientes con AA fue 107 y 217 en el grupo sin AA. Se realizaron 47 (44%) apendicectomías por laparoscopia y 60 (56%) por técnica convencional. Los tipos de intervenciones quirúrgicas efectuadas en el grupo control fueron hernia incisional en 85 (39%) pacientes, hernia inguinal en 70 (32%) y hernia umbilical en 62 (29%). En el **Tabla 1** se muestra que la edad media de los pacientes en el grupo de AA fue de 43 ± 17 años y en el grupo sin AA de 59 ± 14 años ($p = 0.001$); no hubo diferencia estadísticamente significativa en la relación hombres / mujeres ($p = 0.611$), plaquetas ($p = 0.626$) y en el VPM ($p = 0.249$).

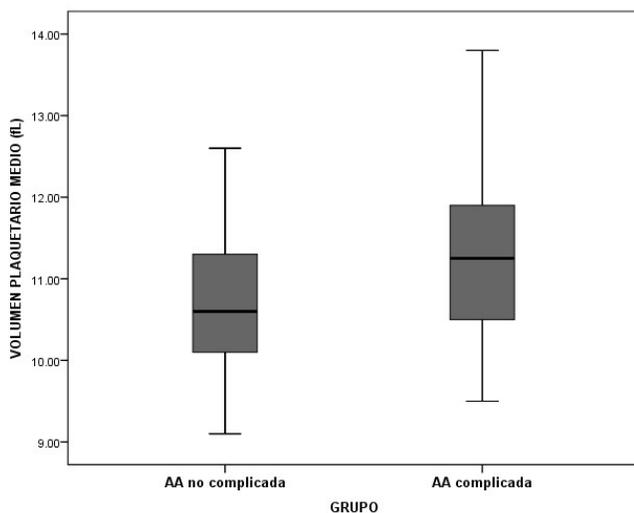


Figura 1. Distribución del volumen plaquetario medio en pacientes sin y con apendicitis aguda (AA) complicada.

De 107 pacientes con AA, 75 (70%) tuvieron AAnC y 32 (30%) AAC (**Tabla 2**). La edad media de los pacientes en el grupo AAnC fue 40 ± 15 años y en el grupo AAC de 50 ± 19 años ($p = 0.003$). Otras variables con diferencia estadísticamente significativa fueron el sexo ($p = 0.041$), leucocitos ($p = 0.025$) y el VPM ($p = 0.038$). La **Figura 1** muestra que el nivel máximo del VPM fue 12.6 fL y el mínimo 9.10 fL, en la AAnC, mientras en la AAC el máximo fue 13.80 fL y el mínimo 9.50 fL. En ninguno de los grupos hubo defunciones. En el análisis de la curva COR, el área bajo la curva para el VPM y la presencia de AAC fue 0.66 ($p = 0.007$; IC 95%: 0.55 – 0.77) (**Fig. 2**). El punto de corte del VPM ≥ 10.8 fL en predecir la AAC combinó una sensibilidad de 68.8% con una especificidad de 57.3%, un VP+ de 22.81% y un VP- de 62%; la RV+ fue 0.69 y la RV- de 1.44.

Discusión

Es importante contar, especialmente en hospitales rurales donde la TCA y el ultrasonido no están ampliamente disponibles, con pruebas de laboratorio de alta sensibilidad y especificidad para obtener un diagnóstico diferencial confiable en casos de AA con historia clínica y examen físico inciertos. El VPM es un índice de la activación plaquetaria que ha sido estudiado como marcador diagnóstico de la AA pero con resultados contradictorios o no concluyentes. Varios autores han reportado que el VPM es significativamente más bajo en pacientes con AA en comparación a pacientes sin AA.¹⁰⁻¹⁷ Aunque se desconoce con exactitud la patogénesis y los mecanismos de acción que expliquen las variaciones en los valores de este índice plaquetario en los diferentes estados de la inflamación y la infección, algunos investigadores han observado que sus niveles más altos se presentan en condiciones de enfermedad crónica mientras que los menores lo hacen durante las enfermedades agudas.^{9,11} Este último evento puede estar en relación con el consumo o secuestro de grandes plaquetas activadas en el lecho vascular de los segmentos intestinales inflamados y la posterior secreción de moléculas pro-inflamatorias.^{8,18} En nuestro estudio no encontramos diferencia en los valores del VPM entre los pacientes con AA y sin AA ($p = 0.249$; IC 95% -0.1–0.4). Otros autores han llegado a conclusiones similares.¹⁹⁻²⁴ Incluso varios investigadores reportaron que los niveles del VPM fueron más altos, o con valor clínico limitado, en pacientes con AA.^{2,3,25,26} Aunque Albayrak et al.,¹⁰ con la intención de explicar estos resultados tan discordantes, manifestaron que la diferencia estadística se haría evidente sólo si las muestras sanguíneas para determinar el VPM son recolectadas y analizadas en las primeras 24 horas de la admisión al departamento de urgencias de los pacientes con AA, los valores que obtuvimos del VPM estuvieron dentro de este lapso de tiempo sin encontrar diferencia con los pacientes sanos.

El diagnóstico temprano de la AA es importante para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada con la gangrena y/o perforación que caracterizan la fase tardía de la AA, la cual tiene una frecuencia de 18.3% a 34%.²⁷ Si ya está establecida la AA complicada, la cual no siempre es evidente

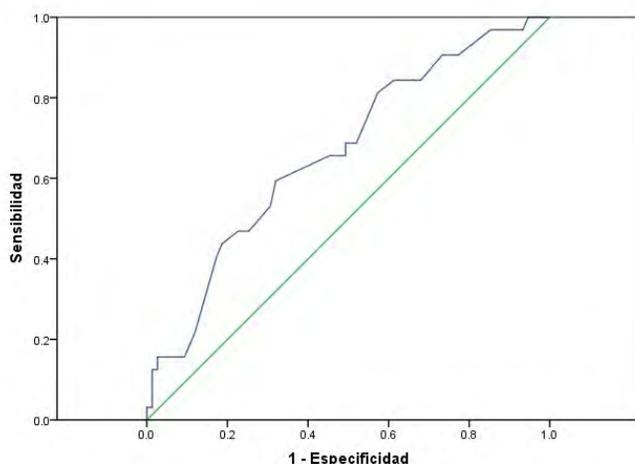


Figura 2. Curva COR para el volumen plaquetario medio como predictor de la apendicitis aguda complicada. El área bajo la curva es 0.66 ($p = 0.007$; IC del 95%: 0.83 – 1.00).

clínicamente ni por estudios de laboratorio o de imágenes, una prueba que ayude a su diagnóstico todavía puede ser útil en planear su manejo peri-operatorio. Yardimci et al.,²⁵ encontraron que el valor promedio del VPM fue 12.8 ± 9.7 en la AAC vs 8.9 ± 5.8 en la AAnC ($p = 0.005$) y que este indicador plaquetario fue factor de riesgo independiente para la AAC ($p = 0.007$; OR 1.036; IC 95%: 1.010-1.075). En el análisis de la curva COR establecieron un punto de corte del VPM para el diagnóstico AAC en 8.92 fL, con una sensibilidad de 73% y una especificidad de 57%; el área bajo la curva fue 0.57 ($p = 0.0005$; IC 95% 0.49–0.62).

Aydogan et al.,² también detectaron que un valor alto del VPM fue factor de riesgo significativo para la perforación del apéndice. En nuestro estudio los niveles promedio del VPM fueron más altos en el grupo de AAC en comparación con el grupo de AAnC ($p = 0.038$), con un nivel máximo de 13.80 fL y 12.6 fL, respectivamente. Encontramos que el área bajo la curva para el VPM y la presencia de AAC fue 0.66 ($p = 0.007$; IC del 95%: 0.55 – 0.77), muy similar al reportado por Yardimci et al., pero establecimos un punto de corte en ≥ 10.8 fL con una sensibilidad y especificidad también bajas. El aumento en los niveles del VPM es considerado ser un buen indicador de la mayor producción y actividad de las plaquetas jóvenes y, por tanto, de la trombosis y la inflamación.²⁸ En el mismo contexto, Slavka et al.,²⁹ reportaron que los pacientes con un VPM >11.01 fL tuvieron 1.5 veces mayor riesgo de mortalidad vascular que los pacientes con un VPM < 8.7 fL, mientras que algunos estudios manifestaron el posible efecto de las citocinas pro-inflamatorias IL-3 e IL-6 en el volumen de los trombocitos y su aumento en la AA perforada comparada con la AA no perforada.^{7,30-32} Sin embargo, también se ha encontrado que la AAC se ha asociado con niveles del VPM menores a los determinados en los grupos sin AA y con AAnC.^{17,21}

En nuestro análisis encontramos que sólo 37 % de los pacientes con AAC tuvieron un VPM por arriba del nivel normal lo que, aunado a su baja capacidad discriminativa

(0.66) como prueba diagnóstica con valores predictivos y de verosimilitud no importantes, consideramos que el VPM no tiene utilidad clínica como marcador diagnóstico de la AAC. Es posible que el tipo de analizador hematológico, el anticoagulante utilizado y el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra sanguínea hasta su análisis para determinar el VPM,^{33,34} así como aspectos de género, genéticos, étnicos y geográficos,^{17,35} hayan influido en los resultados tan contradictorios informados en la literatura médica acerca del valor diagnóstico del VPM.

Específicamente, nuestro estudio tuvo como limitantes primarias su diseño retrospectivo, sólo pacientes con apendicectomía fueron incluidos sin considerar aquéllos con sospecha de AA pero no intervenidos quirúrgicamente, así como la relativamente pequeña muestra de pacientes estudiada.

Conclusiones

En base a nuestros resultados, consideramos que el VPM no tiene utilidad clínica como marcador inflamatorio diagnóstico en casos de AAnC y AAC al compararlo con pacientes sin AA. Estudios multicéntricos, prospectivos y controlados que tomen en consideración las limitaciones antes señaladas son necesarios para reafirmar o invalidar los hallazgos aquí presentados.

Conflicto de intereses: Los autores del precedente trabajo declaran no tener ningún conflicto de interés, el cual impida la libre comunicación de este manuscrito.

Referencias bibliográficas

- Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg.* 2004;91(1):28-37.
- Aydogan A, Akkucuk S, Arica S, Motor S, Karakus A, Ozkan OV, Yetim I, Temiz M. The Analysis of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Levels in Appendicitis. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl2):495-500.
- Narci H, Turk E, Karagulle E, Togan T, Karabulut K. The role of mean platelet volume in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(12):e11934.
- Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Tröbs RB. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg.* 2006;6:15.
- Fox JC, Solley M, Anderson CL, Zlidenny A, Lahham S, Maasumi K. Prospective evaluation of emergency physician performed bedside ultrasound to detect acute appendicitis. *Eur J Emerg Med.* 2008;15(2):80-85.
- Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, Matsumoto K, Hirata R, Domitsu K, Kobayashi M. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2005;128(5):698-702.
- Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yesil Y, Purnak T, Oztas E, Kurt M, Kekilli M, Ibis M. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(2):162-168.
- Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):938-945.
- Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58.
- Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yildirim R, Aylu B, Uyanik A, Kabalar E, Güzel IC. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(4):362-366.
- Erdem H, Aktimur R, Cetinkunar S, Reyhan E, Gokler C, Irkorucu O, Sozen S. Evaluation of mean platelet volume as a diagnostic biomarker in acute appendicitis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1291-1295.
- Tanrikulu CS, Tanrikulu Y, Sabuncuoglu MZ, Karamercan MA, Akkapulu N, Coskun F. Mean platelet volume and red cell distribution width as a diagnostic marker in acute appendicitis. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(5):e10211.
- Dinc B, Oskay A, Dinc SE, Bas B, Tekin S. New parameter in diagnosis of acute appendicitis: platelet distribution width. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1821-1826.
- Bilici S, Sekmenli T, Göksu M, Melek M, Avci V. Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children. *Afr Health Sci.* 2011;11(3):427-432.
- Kucuk E, Kucuk I. Mean Platelet Volume is Reduced in Acute Appendicitis. *Turk J Emerg Med.* 2016;15(1):23-27.
- Yang JJ, Cho SY, Ahn HJ, Lee HJ, Lee WI, Park TS. Mean platelet volume in acute appendicitis: a gender difference. *Platelets.* 2014;25(3):226-227.
- Fan Z, Pan J, Zhang Y, Wang Z, Zhu M, Yang B, Shi L, Jing H. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width as Markers in the Diagnosis of Acute Gangrenous Appendicitis. *Dis Markers.* 2015;2015:542013.
- Kayahan H, Akarsu M, Ozcan MA, Demir S, Ates H, Unsal B, Akpınar H. Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1429-1435.
- Dinc T, Senol K, Yildiz B, Kayilioglu I, Sozen I, Coskun F. Association between red cell distribution width and mean platelet volume with appendicitis: a myth or a fact?. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116(8):499-501.
- Sevinç MM, Kinaci E, Çakar E, Bayrak S, Özakay A, Aren A, Saris. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(2):155-162.
- Bozkurt S, Köse A, Erdogan S, Bozali GI, Ayrik C, Arpacı RB, Özgür A, Dündar GA, Turkmenoglu Ö. MPV and other inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(6):637-641.
- Uyanik B, Kavalci C, Arslan ED, Yilmaz F, Aslan O, Dede S, Bakir F. Role of mean platelet volume in diagnosis of childhood acute appendicitis. *Emerg Med Int.* 2012;2012:823095.
- Boshnak N, Boshnaq M, Elgohary H. Evaluation of Platelet Indices and Red Cell Distribution Width as New Biomarkers for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Invest Surg.* 2017:1-9.
- Kostakis ID, Machairas N, Damaskos C, Doula C, Tsaparas P, Charalampoudis P, Spartalis E, Sotiropoulos GC, Kouraklis G. Platelet indices and neutrophil to lymphocyte ratio in adults with acute appendicitis. *S Afr J Surg.* 2016;54(1):29-33.
- Yardimci S, Uğurlu MÜ, Coşkun M, Attaallah W, Yeğen ŞC. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(2):163-168.
- Ceylan B, Aslan T, Çınar A, Ruhkar Kurt A, Akkoyunlu Y. Can platelet indices be used as predictors of complication in subjects with appendicitis? *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(Suppl 8):620-625.
- McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2013;83(1-2):79-83.
- Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002;13(5-6):301-306.
- Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, Endler G. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):1215-1218.
- Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann NY Acad Sci.* 2000;917:608-617.
- Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood.* 2001;98(9):2720-2725.
- Yoon DY, Chu J, Chandler C, Hiyama S, Thompson JE, Hines OJ. Human cytokine levels in nonperforated versus perforated appendicitis: molecular serum markers for extent of disease? *Am Surg.* 2002;68(12):1033-1037.
- Briggs C, Harrison P, Machin SJ. Continuing developments with the automated platelet count. *Int J Lab Hematol.* 2007;29(2):77-91.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7(2):157-161.
- Kunicki TJ, Nugent DJ. The genetics of normal platelet reactivity. *Blood.* 2010;116(15):2627-2634.