

## ارزش تشخیصی میزان سرمی هپسیدین و بیلی روبین توتال و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در تشخیص آپاندیسیت حاد اطفال

امین منگوری میاندوآب<sup>۱</sup> (M.D)، میر سلیم سید صادقی<sup>۲\*</sup> (M.D)، نگین حق شناس<sup>۳</sup> (M.D)، ساناز کریمی<sup>۱</sup> (M.D)، حامد زندیان<sup>۴</sup> (M.D)

۱- گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲- گروه جراحی، دانشکده پزشکی، بیمارستان فاطمی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳- گروه بی‌هوشی، بیمارستان علوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۶

mirsalimseyedsadeghi@gmail.com

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۴۵-۳۳۲۳۵۲۰۰

### چکیده

هدف: یکی از شایع‌ترین علل درد شکم در اطفال آپاندیسیت حاد است. هدف از مطالعه حاضر تعیین ارزش تشخیصی میزان سرمی هپسیدین، بیلی روبین توتال و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در تشخیص آپاندیسیت حاد اطفال بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۸۷ بیمار ۶ تا ۱۶ سال مراجعه‌کننده با شکم حاد و با تشخیص اولیه آپاندیسیت حاد در بیمارستان فاطمی اردبیل در مدت ۶ ماه انجام شد. شاخص‌های آزمایشگاهی بیلی روبین، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و سطح سرمی هپسیدین بیماران اندازه‌گیری شد. بر اساس نتایج حاصل از عمل جراحی، بیماران به دو دسته دارای التهاب آپاندیس و بدون التهاب تقسیم‌بندی شدند.

یافته‌ها: میانگین هپسیدین سرمی در گروه آپاندیسیت ملتهب  $۳۳/۶۳ \pm ۵/۸۴$  و در گروه غیر ملتهب  $۱۹/۳۶ \pm ۵/۳۴$  بود. میانگین بیلی روبین در آپاندیسیت ملتهب  $۱ \pm ۰/۵۴$  و در غیر ملتهب  $۰/۷۴ \pm ۰/۲۹$  بود. شاخص‌های آزمایشگاهی هپسیدین، نوتروفیل، لوکوسیت و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت از لحاظ آماری در دو گروه معنی‌دار بودند ( $P < ۰/۰۰۱$ ). حساسیت هپسیدین  $۴۷/۱$ ، ویژگی  $۷۶/۵$ ، ارزش اخباری مثبت  $۸۹/۲$  و ارزش اخباری منفی  $۲۶$  بود. هاپیر بیلی روبینمی، حساسیت  $۴۱/۴$ ، ویژگی  $۸۲/۴$ ، ارزش اخباری مثبت  $۹۰/۶$  و ارزش اخباری منفی  $۲۵/۵$  داشت. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت حساسیت  $۹۴/۳$ ، ویژگی  $۱۰۰$ ، ارزش اخباری مثبت  $۱۰۰$  و ارزش اخباری منفی  $۸۰/۹$  داشت.

نتیجه‌گیری: سطح بیومارکرهای بیلی روبین توتال، هپسیدین و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت می‌تواند به عنوان شاخص بالینی در تشخیص آپاندیسیت‌های عارضه‌دار کودکان مفید واقع گردد.

واژه‌های کلیدی: هپسیدین، بیلی روبین، نوتروفیل، لنفوسیت، آپاندیسیت

### مقدمه

آپاندیس با افزایش میزان موربیدیته و مورتالیتی همراه است. علائم بالینی آپاندیسیت حاد اطفال کم‌تر تیبیک است و بیماران کم‌تر همکاری دارند و سابقه درستی را بیان نمی‌کنند. علاوه بر این هیچ نشانه یا علامت تشخیصی به طور دقیق نمی‌تواند آپاندیسیت را در همه موارد مشخص کند [۵، ۶].

روش‌های تصویربرداری و آزمایشات پاراکلینیک نیز فقط تا اندازه‌ای می‌توانند صحت در تشخیص آپاندیسیت را افزایش دهند [۷]. از جمله روش‌های تصویربرداری که در تشخیص آپاندیسیت به کار گرفته می‌شود، سونوگرافی و سی تی اسکن است که علی‌رغم پیشرفت‌های تکنیکی در سال‌های اخیر نقش آن‌ها در افزایش حساسیت و صحت تشخیص

در کودکان درد شکم یکی از مسائل مهم و قابل توجه است [۱]. از شایع‌ترین علل درد شکم در اطفال آپاندیسیت حاد است. میزان بروز آپاندیسیت حاد از زمان تولد به بعد به تدریج افزایش می‌یابد و در سال‌های قبل از ۲۰ سالگی به اوج می‌رسد [۲]. سیر آپاندیسیت حاد در کودکان سریع‌تر و شانس پرفوراسیون و پریتونیت زیادتر از بالغین است و تشخیص آن سخت‌تر و شرح حال‌گیری دشوارتر است [۳، ۴]. میزان پرفوراسیون آپاندیس در سنین کودکی بالای ۵۰ درصد است که احتمالاً مربوط به نازکی دیواره آپاندیس و اشکالات تشخیصی است که در کودکان وجود دارد. پرفوراسیون

کاهش موربیدیتی ناشی از عوارض آپاندیسیت مفید واقع گردد. در ضمن نتایج این مطالعه می‌تواند به عنوان روشی کاربردی در یاری رساندن به جراحان برای تشخیص به موقع مورد استفاده قرار گیرد و باعث صرفه‌جویی در زمان و مداخله هر چه سریع‌تر گردد.

### مواد و روش‌ها

نوع مطالعه و مشارکت‌کنندگان: مطالعه حاضر بر اساس طرح پژوهشی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با کد اخلاق IR.ARUMS.REC.1398.175 تدوین شده است. این مطالعه یک مطالعه مقطعی بود. این مطالعه روی بیمارانی که با شکایت درد شکم و تشخیص اولیه آپاندیسیت در فاصله ۶ ماهه دوم سال ۱۳۹۸ به اورژانس بیمارستان فاطمی شهر اردبیل مراجعه کرده بودند انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن ۶ تا ۱۶ سال و تشخیص آپاندیسیت حاد در بررسی اولیه و معیارهای خروج شامل: سابقه بیماری کبدی از جمله هپاتیت، سندرم ژیلبرت، ایکتر انسدادی، بیماری عفونی و یافته‌های غیر آپاندیسیت و عدم تمایل به شرکت در مطالعه بود.

روش نمونه‌گیری: در طی این مطالعه نمونه‌های خونی بیماران کاندید آپاندکتومی قطعی در بدو ورود به اورژانس اخذ و شاخص‌های CBC Diff، بیلی‌روبین توتال سرم و سطح سرمی هپسیدین اندازه‌گیری شد. بر اساس نتایج حاصل از عمل جراحی و گزارش عمل، بیماران به دو دسته‌ی با التهاب آپاندیس و بدون التهاب آپاندیس تقسیم‌بندی شدند. همچنین بر اساس وجود یا عدم وجود عوارض (آبسه، امپیم، پریتونیت، پرفوراسیون) بیماران واجد آپاندیس ملتهب خود به دو دسته‌ی آپاندیسیت ساده و آپاندیسیت عارضه‌دار تقسیم‌بندی شدند. بیلی‌روبین توتال (BT) بالای ۱/۲، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NEU/Lymph) بالاتر از ۳/۵ و سطح سرمی هپسیدین بالای ۳۸/۵ به عنوان آپاندیسیت حاد عارضه‌دار احتمالی مد نظر قرار گرفت و این مقادیر جهت مقایسه با نتایج حاصل از آپاندکتومی (به عنوان استاندارد طلایی) مورد استفاده قرار گرفت؛ بدین صورت که در صورت تطابق یافته‌های آزمایشگاهی مربوط به هر شاخص فوق‌الذکر با نتیجه‌ی گزارش شده در عمل جراحی، بیماران به گروه‌های مثبت واقعی، مثبت کاذب، منفی واقعی و منفی کاذب تقسیم شدند و مطابق با آن، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ محاسبه و مقایسه شد.

آپاندیسیت حاد قابل توجه نبوده است [۸]. شمارش گلبول‌های سفید و پروتئین واکنشی (CRP) از جمله مارکرهای مورد مطالعه در این ارتباط بوده‌اند و از مدت‌ها قبل به منظور کمک به تصمیم‌گیری در کنار علائم بالینی در آپاندیسیت به کار گرفته شده‌اند [۹]. اما این آزمون‌ها نیز در بسیاری از شرایط التهابی دیگر که تقلیدکننده آپاندیسیت حاد می‌باشند نتایج غیرطبیعی دارند و اختصاصی نمی‌باشند [۱۰]. هر چند که مطالعات انجام شده در بالغین نشان داده است که نتایج نرمال این آزمون‌های تشخیصی حتی در شرایطی که علائم به نفع آپاندیسیت می‌باشد، می‌تواند این تشخیص را تا حد زیادی زیر سوال ببرد و به میزان ۲۵ درصد از آپاندکتومی‌های غیرضروری بکاهد [۱۱].

مطالعات انجام شده در آپاندیسیت کودکان، حساسیت کم‌تری برای این آزمون‌های تشخیصی گزارش کرده‌اند و حتی نقش آن‌ها در تشخیص آپاندیسیت پرفوره از غیرپرفوره را نیز زیر سوال برده‌اند برخی مطالعات نیز شمارش WBC را مارکر حساس‌تری نسبت به CRP برای تشخیص آپاندیسیت گزارش کرده‌اند و گروهی برای تشخیص آپاندیسیت پرفوره از غیرپرفوره، CRP را حساس‌تر ذکر کرده‌اند [۵،۶،۱۱]. در بین فاکتورهای آزمایشگاهی مختلف که جهت تشخیص و پیشگویی عوارض آپاندیسیت به کار رفته‌اند جدیداً هیپریلی روبینمی به عنوان یک فاکتور پیشگویی‌کننده قوی برای تشخیص موارد پرفوراسیون و گانگرن قبل از عمل مطرح شده است که احتمالاً پاتوفیزیولوژی آن وجود عفونت‌های باکتریال و فاکتورهای التهابی است و در جریان بروز پرفوراسیون باعث ایجاد اختلال در کلیرانس بیلی‌روبین و افزایش تولید آن می‌شود [۱۲-۱۴]. هپسیدین یک هورمون ۲۵ پپتیدی که توسط ژن HAMP کد می‌شود و در کبد ساخته می‌شود و به عنوان عامل اصلی سیکل تنظیم آهن محسوب می‌شود و به عنوان عامل اصلی مهارکننده فروپورتین که پروتئین انتقال‌دهنده آهن به خارج از سلول در RBC و ماکروفاژها می‌باشد عمل می‌کند و ثانویه به افزایش IL-6 افزایش می‌یابد [۱۵]. افزایش سطح سرمی هپسیدین در کودکان مبتلا به حالات التهابی مانند سپسیس و بیماری التهابی روده مشاهده می‌شود. هپسیدین می‌تواند به عنوان یک عامل پیشگویی‌کننده آپاندیسیت حاد در کودکان باشد [۱۶].

این مطالعه با هدف تعیین حساسیت و ویژگی میزان سرمی هپسیدین و بیلی‌روبین توتال و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در تشخیص آپاندیسیت حاد عارضه‌دار اطفال انجام گردید. این مطالعه با توجه به بررسی سه بیومارکر می‌تواند به منظور پیدا کردن فاکتوری برای تشخیص و مداخله درست جراحی برای

نوتروفیل به نفوسیت دارای حساسیت ۹۴/۳، ویژگی ۱۰۰، ارزش اخباری مثبت ۱۰۰ و ارزش اخباری منفی ۸۰/۹ بود (جدول ۳).

جدول ۱. شاخص‌ها آزمایشگاهی در بیماران تحت آپاندکتومی بر اساس التهاب آپاندیس

متغیر	آپاندیس ملتهب (تعداد=۷۰)	آپاندیس غیرملتهب (تعداد=۱۷)	P- Value
هپسیدین	۳۳/۶۳±۵/۸۴	۱۹/۳۶±۵/۳۴	<۰/۰۰۱
بیلی‌روبین	۱±۰/۵۴	۰/۷۴±۰/۲۹	<۰/۰۰۱
نوتروفیل	۱۱/۹۲±۳/۱۹	۳/۶۲±۰/۴۴	<۰/۰۰۱
نفوسیت	۲/۳۱±۰/۲۹	۲/۴۱±۰/۳۱	۰/۱۹۵
لکوسیت	۱۴/۸۹±۳/۲۱	۵/۶۷±۰/۵۶	<۰/۰۰۱
NLR	۵/۲۴±۱/۵۷	۱/۵۲±۰/۲۸	<۰/۰۰۱

جدول ۲. شاخص‌ها آزمایشگاهی بیماران تحت آپاندکتومی به تفکیک نوع آپاندیسیت

	آپاندیسیت ساده (تعداد=۵۵)	آپاندیسیت عارضه‌دار (تعداد=۱۵)	P-Value
هپسیدین	۳۱/۹۹±۴/۳۹	۳۹/۷±۶/۶۴	<۰/۰۰۱
بیلی‌روبین	۰/۹۷±۰/۴۹	۱/۱۴±۰/۷۱	۰/۰۴۸
نوتروفیل	۱۰/۶۶±۲/۲۲	۱۶/۵۴±۱/۴۲	<۰/۰۰۱
نفوسیت	۲/۳۱±۰/۲۸	۲/۲۹±۰/۳۴	۰/۷۴۳
لکوسیت	۱۳/۶۳±۲/۲۶	۱۹/۴۹±۱/۴۹	<۰/۰۰۱
NLR	۴/۶۷±۱/۱۱	۷/۳۶±۱/۱۶	<۰/۰۰۱

جدول ۳. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی شاخص‌های آزمایشگاهی در تشخیص آپاندیسیت

شاخص	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
هپسیدین	۴۷/۱	۷۶/۵	۸۹/۲	۲۶
بیلی‌روبین	۴۱/۴	۸۲/۴	۹۰/۶	۲۵/۵
NLR	۹۴/۳	۱۰۰	۱۰۰	۸۰،۹

## بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه مقطعی بود که در سال ۱۳۹۸ با بررسی قرار دادن تعداد ۸۷ بیمار ۶ تا ۱۶ ساله که با تشخیص آپاندیسیت حاد تحت عمل جراحی آپاندکتومی قرار گرفته بودند، جهت تعیین ارزش تشخیصی میزان سرمی هپسیدین، بیلی‌روبین توتال و نسبت نوتروفیل به نفوسیت در تشخیص آپاندیسیت حاد اطفال انجام شد.

مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که سطح سرمی هپسیدین در پروسه‌های التهابی داخل شکمی افزایش و در روند بهبودی بعد از جراحی کاهش پیدا می‌کند [۳]. با این حال برخی از مطالعات نظیر مطالعه‌ی Park و همکاران نیز گزارش کرده‌اند

ملاحظات اخلاقی: در طول مطالعه محرمانه ماندن اطلاعات فردی شرکت‌کنندگان، حق خروج از مطالعه و اخذ رضایت آگاهانه کتبی رعایت گردید. به شرکت‌کنندگان اطمینان داده شد که از نتایج به دست آمده صرفاً در راستای اهداف پژوهش استفاده خواهد شد. در ضمن این مقاله تاییدیه کمیته اخلاق با کد اخلاق IR.ARUMS.REC.1398.175 از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل را داشت.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: نتایج بررسی‌های توصیفی برای متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) و برای متغیرهای کمی به صورت میانگین (انحراف معیار) محاسبه و گزارش گردید. اطلاعات مربوط به بیماران در تمام مراحل زمانی مورد مطالعه در چک‌لیست از قبل تهیه شده ثبت و داده‌های جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ گردید. در تمامی آزمون‌های آماری سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

از ۸۷ بیمار وارد شده به مطالعه تعداد ۷۰ بیمار بر اساس نتیجه‌ی حاصل از جراحی، آپاندیس ملتهب و تعداد ۱۷ بیمار آپاندیسیت غیر ملتهب بودند. از ۷۰ بیمار مبتلا به آپاندیسیت تعداد ۴۷ بیمار (۶۷/۱ درصد) مذکر و ۲۳ بیمار (۳۲/۹ درصد) مؤنث بودند. میانگین سنی بیماران  $12/15 \pm 2/7$  سال بود. میانگین هپسیدین سرمی بیماران در گروه مبتلا به آپاندیسیت ملتهب  $33/63 \pm 5/84$  و در گروه غیر ملتهب  $19/36 \pm 5/34$  بود. میانگین بیلی‌روبین در آپاندیسیت ملتهب  $1 \pm 0/54$  و در غیر ملتهب  $0/74 \pm 0/29$  بود. شاخص‌های آزمایشگاهی هپسیدین، بیلی‌روبین، نوتروفیل، لکوسیت و نسبت نوتروفیل به لکوسیت از لحاظ آماری در دو گروه معنی‌دار بودند ( $P < 0/001$ ) (جدول ۱).

میانگین هپسیدین سرمی بیماران در گروه مبتلا به آپاندیسیت عارضه‌دار  $39/7 \pm 6/64$  و در گروه ساده  $31/4 \pm 99/39$  بود. میانگین بیلی‌روبین در آپاندیسیت عارضه‌دار  $1/14 \pm 0/71$  و در آپاندیسیت ساده  $0/97 \pm 0/49$  بود. شاخص‌های آزمایشگاهی هپسیدین، نوتروفیل، لکوسیت و نسبت نوتروفیل به لکوسیت از لحاظ آماری در دو گروه معنی‌دار بودند ( $P < 0/001$ ) (جدول ۲).

نتایج نشان داد در تشخیص آپاندیسیت حاد عارضه‌دار هپسیدین دارای حساسیت ۴۷/۱، ویژگی ۷۶/۵، ارزش اخباری مثبت ۸۹/۲ و ارزش اخباری منفی ۲۶ بود. هپسیدین بیلی‌روبینی دارای حساسیت ۴۱/۴، ویژگی ۸۲/۴، ارزش اخباری مثبت ۹۰/۶ و ارزش اخباری منفی ۲۵/۵ بود. نسبت

توسط Ishizuka و همکاران صورت گرفت، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالاتر از ۸ به عنوان یک فاکتور مستقل در پیشگویی آپاندیسیت گانگرنه معرفی شد [۲۴]. همچنین در مطالعه‌ی صورت گرفته توسط Yazici و همکاران گزارش شده است نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در مقادیر بالای ۳/۵ حساسیت بیش‌تری در تشخیص آپاندیسیت دارد [۲۵]. فرضیه اخیر در مطالعه‌ی Goodman و همکاران نیز تأیید شده است [۲۶]. در مطالعه‌ی صورت گرفته توسط Celik و همکاران مشخص شد که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در کودکان واجد آپاندیسیت عارضه‌دار به شکل معنی‌داری بیش از سایر کودکان مبتلا به آپاندیسیت بود [۲۷]. در مطالعه‌ی حاضر نیز نسبت نوتروفیل به لنفوسیت نه تنها در کودکان مبتلا به آپاندیسیت بیش از موارد منفی بود بلکه این نسبت در بیماران مبتلا به آپاندیسیت عارضه‌دار به شکل معنی‌داری بیش از سایر گروه‌های مطالعه بود. از محدودیت‌های اصلی مطالعه‌ی حاضر می‌توان به کم بودن تعداد بیماران اشاره کرد که جهت رفع این محدودیت، بازه‌ی زمانی انتخاب نمونه‌ها افزایش یافت. همچنین، کمبود مطالعات مشابه نیز از جمله محدودیت‌های مطالعه در پژوهش حاضر بود.

اندازه‌گیری هم‌زمان شاخص‌های آزمایشگاهی بیلی‌روبین توتال، هپسیدین و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت می‌تواند به عنوان شاخصی موثر در تشخیص آپاندیسیت‌های عارضه‌دار کودکان باشد.

### تشکر و قدردانی

از زحمات تمامی همکارانی که در انجام این مطالعه ما را یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

### مشارکت و نقش نویسندگان

امین منگوری میاندوآب و میر سلیم سید صادقی: ایده و طراحی مطالعه، نگین حق‌شناس: جمع‌آوری داده‌ها، ساناز کریمی و امین منگوری میاندوآب: آنالیز و تفسیر نتایج، حامد زندیان و میر سلیم سید صادقی: نگارش نسخه اول مقاله، میر سلیم سید صادقی: ویرایش مقاله نهایی. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تأیید نمودند.

### منابع

- [1] Craig S, Dalton S. Diagnosing appendicitis: what works, what does not and where to from here? *J Paediatr Child Health* 2015; 52: 168-173. <https://doi.org/10.1111/jpc.12998> PMID:26437742
- [2] Nevler A, Berger Y, Rabinovitz A, Zmora O, Shabtai M, Rosin D, et al. Diagnostic value of serum bilirubin and

که خود جراحی‌های شکمی می‌تواند باعث القای شرایط التهابی شده و سطح هپسیدین را بالا ببرند که این افزایش در سطح هپسیدین بدون تداوم شرایط التهابی بعد از چند روز فروکش می‌کند [۱۷]. نتایج مطالعه Ilhan و همکاران در کشور ترکیه نشان داد که سطح هپسیدین سرمی روز اول در بیماران آپاندیسیت حاد به شکل معنی‌داری بیش از سطح هپسیدین سرمی روز ۷ بعد از جراحی است [۱۸]. در مطالعه‌ی صورت گرفته توسط Kaiser و همکاران نیز سطح سرمی هپسیدین در بیماران مبتلا به آپاندیسیت به شکل معنی‌داری بیش‌تر از افراد گروه کنترل بود. همچنین مشخص شد که سطح هپسیدین در کودکان مبتلا به آپاندیسیت عارضه‌دار به شکل معنی‌داری بیش‌تر از کودکان مبتلا به آپاندیسیت بدون عارضه است [۱۹]. در مطالعه‌ی حاضر نیز مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی هپسیدین در کودکان مبتلا به آپاندیسیت به شکل معنی‌داری بیش‌تر از سطح هپسیدین کودکانی بود که بعد از عمل تشخیص آپاندیسیت برای آن‌ها رد شده بود. سطح سرمی هپسیدین در کودکان مبتلا به آپاندیسیت عارضه‌دار همچنین به شکل معنی‌داری بیش‌تر از سطح سرمی هپسیدین در سایر کودکان مبتلا به آپاندیسیت بود.

در مطالعه‌ی صورت گرفته توسط Emmanuel و همکاران مشخص شد هیپر بیلی‌روبینمی حساسیت ۳۱ درصدی و ویژگی ۸۸ درصدی در تشخیص آپاندیسیت در بیماران مشکوک به شکم حاد دارد. همچنین این مطالعه مشخص کرد که در آپاندیسیت عارضه‌دار (پرفوره) سطح بیلی‌روبین توتال به شکل معنی‌داری بیش‌تر از سایر بیماران می‌باشد [۲۰]. در مطالعه‌ی صورت گرفته توسط Esterada و همکاران نیز هیپر بیلی‌روبینمی به عنوان یک فاکتور مستقل پیشگویی‌کننده‌ی آپاندیسیت گانگرنه/پرفوره معرفی شده است [۲۱]. در مطالعه‌ی صورت گرفته توسط Hany Noh و همکاران، هیپر بیلی‌روبینمی حساسیتی ۲۸ درصدی و ویژگی ۷۵ درصدی در تشخیص آپاندیسیت عارضه‌دار داشت [۲۲]. هایپر بیلی‌روبینمی دارای حساسیت ۴۱/۴، ویژگی ۸۲/۴، ارزش اخباری مثبت ۹۰/۶ و ارزش اخباری منفی ۲۵/۵ بود. افزایش شمار نوتروفیل به صورت کلی به عفونت‌های باکتریال مربوط است. هر چند مطالعات اندکی در رابطه با این موضوع صورت گرفته، ولی به نظر می‌رسد نسبت نوتروفیل به لنفوسیت دقتی بیش‌تر از شاخص‌های کلاسیک (نظیر CRP و شمار کلی لکوسیت‌ها) در تشخیص آپاندیسیت حاد داشته باشد. همچنین گزارش شده است که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بدو بستری یک عامل مستقل در پیشگویی پاتولوژی مثبت در آپاندیسیت می‌باشد [۲۳]. در مطالعه‌ای که

- [15] Martinelli M, Strisciuglio C, Alessandrella A. Serum hepcidin and iron absorption in paediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 566-574. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijv242> PMID:26733407 PMCID:PMC4957448
- [16] Yapakci E, Tarcan A, Celik B, Ozbek N, Gurakan B. Serum pro-hepcidin levels in term and preterm newborns with sepsis. *Pediatr Int* 2009; 51: 289-292. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02688.x> PMID:19405934 [17] Park KH, Sawada T, Kosuge T, Kita J, Shimoda M, Tomosugi N, et al. Surgical inflammation induces hepcidin production after abdominal surgery. *World J Surg* 2012; 36: 800-806. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1473-8> PMID:22350482
- [18] Ilhan M, Sonmez R, Oner G, Kose M, Tukek T. Evaluation of the diagnostic accuracy of hepcidin and conventional biochemical markers as predictors in disease severity of intra-abdominal inflammation. *Int J Surg Res Pract* 2018; 5: 82-89. <https://doi.org/10.23937/2378-3397/1410082>
- [19] Kaiser M, Schroeckenfuchs M, Castellani C, Warncke G, Till H, Singer G. The diagnostic value of hepcidin to predict the presence and severity of appendicitis in children. *J Surg Res* 2018; 222: 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.10.021> PMID:29273360
- [20] Emmanuel A, Murchan P, Wilson I, Balfe P. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93: 213-217. <https://doi.org/10.1308/147870811X566402> PMID:21477433 PMCID:PMC3291137
- [21] Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhart J, Tao M, Sohn H, Towfigh S, et al. Hyperbilirubinemia in appendicitis: a new predictor of perforation. *J Gastrointest surg* 2007; 11: 714-718. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0156-5> PMID:17436050
- [22] Noh H, Chang S-J, Han A. The diagnostic values of preoperative laboratory markers in children with complicated appendicitis. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 237-241. <https://doi.org/10.4174/jkss.2012.83.4.237> PMID:23091796 PMCID:PMC3467390
- [23] 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. <https://doi.org/10.1007/s00595-015-1125-3> PMID:25686778
- [24] Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int surg* 2013; 97: 299-304. <https://doi.org/10.9738/CC161.1> PMID:23294069 PMCID:PMC3727267
- [25] Yazici M, Özkisacik S, Öztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 400-406.
- [26] Goodman DA, Goodman CB. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg* 1995; 61: 257-259.
- [27] Çelik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner TY. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2019; 25: 222-228. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2018.06709>
- liver enzyme levels in acute appendicitis. *Isr Med Assoc J* 2018; 20: 176-181.
- [3] Sevinç MM, Kinacı E, Çakar E, Bayrak S, Özakay A, Aren A, et al. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2016; 22: 155-166. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2016.54388>
- [4] Amouzeshi A, Zarban A, Khodabakhshi M. Diagnostic value of clinical and laboratory symptoms in the diagnosis of acute appendicitis in patients with suspected acute appendicitis referring to Imam Reza Hospital in Birjand. *J Surg Trauma* 2020; 8: 151-155. <https://doi.org/10.32592/jsurgery.2020.8.4.104>
- [5] Baradaran A, Naimi A, Pirpiran E, Akhlaghi M. Evaluation of diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in younger and older pediatrics suspect to acute appendicitis in Imam Hossein hospital. *J Prev Epidemiol* 2020; 5: 26-32. <https://doi.org/10.34172/jpe.2020.26>
- [6] Ghadimi Mahani F, Alimadadi H, Memarian S, Gharib B. The clinical, laboratory and imaging tests in diagnosing acute appendicitis in children: a retrospective study in a tertiary university hospital in Tehran, Iran. *J Iran Med Council* 2023; 6: 315-320. (Persian) <https://doi.org/10.18502/jimc.v6i2.12241>
- [7] Soltani M, Abdollahi A, Akrami M, Hassanzadeh J. In the diagnosis of acute appendicitis in patients referred to Shahid Faghihi hospital, Shiraz. *J Health Sci Surveillance Sys* 2018; 6: 173-118.
- [8] Bonadio W, Shahid S, Vardi, L, Buckingham C, Kornblatt A, Free C, et al. A pre-operative clinical scoring system to distinguish perforation risk with pediatric appendicitis. *J Pediatr Surg* 2018; 53: 441-445. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.05.017> PMID:28554816
- [9] Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner Torun Y. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2019; 25: 222-228. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2018.06709>
- [10] Amanollahi O, Tat S. The study of diagnostic value of elevation of serum amylase as a predictive factor for appendiceal perforation in children with acute appendicitis. *Int J Pediatr* 2018; 6: 7213-7217.
- [11] Madani SH, Tarlan M, Mozafari H, Khazaei S, Shaveisi-Zadeh F, Mozafari S. Role of platelet parameters as a biomarker in diagnosis of acute appendicitis: A retrospective case-controlled study. *J Acute Dis* 2019; 8: 153-159. <https://doi.org/10.4103/2221-6189.263708>
- [12] Bozorgi F, Alvandipour M, Montazer H, Golikhatir I, Khodabakhsh H, Karami M. Diagnostic value of hyperbilirubinemia in acute appendicitis. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2016; 26: 27-33.
- [13] Doğan S, Dörter M, Kalafat UM, Bildik B, Yazıcı R, Sarıcı İŞ, Cander B. Diagnostic value of C-reactive protein/albumin ratio to differentiate simple versus complicated appendicitis. *Eurasian J Emerg Med* 2020; 19: 178-183. <https://doi.org/10.4274/eajem.galenos.2019.52385>
- [14] Panagiotopoulou I, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells A, Bajwa F, 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. <https://doi.org/10.1308/003588413X13511609957371> PMID:23827295 PMCID:PMC4165248

## Diagnostic value of serum hepcidin and total bilirubin, and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of acute appendicitis in children

Amin Manghoury Miandoab (M.D)<sup>1</sup>, Mirsalim Seyed Sadeghi (M.D)<sup>\*2</sup>, Negin Haghshenas (M.D)<sup>3</sup>, Sanaz Karimi (M.D)<sup>1</sup>, Hamed Zandian (M.D)<sup>4</sup>

1- Dept. of Surgery, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2 – Dept. of Surgery, School of Medicine, Fatemi Hospital, Ardabil University of Medical Sciences

3- Dept. of Anesthesia, Alavi Hospital, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4- Social Determinants of Health Research Center, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences

\* Corresponding author. +098 45 33232520 mirsalimseyedsadeghi@gmail.com

Received: 3 Jul 2023; Accepted: 16 Jan 2024

**Introduction:** One of the most common causes of abdominal pain in children is acute appendicitis. This study aimed to determine the diagnostic value of serum hepcidin, total bilirubin and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of acute appendicitis in children.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted on 87 patients aged 6 to 16 with acute abdominal and primary diagnosis of acute appendicitis in Fatemi Ardabil Hospital for 6 months. Laboratory indicators of bilirubin, neutrophil to lymphocyte ratio and, serum hepcidin level of patients were measured. Based on the results of the surgery, the patients were divided into two groups with appendicitis and without inflammation.

**Results:** The mean serum hepcidin in the group with inflamed appendicitis was  $33.63 \pm 5.84$  and in the non-inflamed group it was  $19.36 \pm 5.34$ . The average bilirubin in inflamed appendicitis was  $1 \pm 0.54$  and non-inflamed appendicitis was  $0.74 \pm 0.29$ . The laboratory indicators of hepcidin, neutrophil, leukocyte, and the ratio of neutrophil to leukocyte were statistically significant in the two groups ( $P < 0.001$ ). The sensitivity of hepcidin was 47.1, the specificity 76.5, the positive predictive value 89.2, and the negative predictive value 26. Hyperbilirubinemia had a sensitivity of 41.4, a specificity of 82.4, a positive predictive value of 90.6, and a negative predictive value of 25.5. The ratio of neutrophils to lymphocytes had a sensitivity of 94.3, a specificity of 100, a positive predictive value of 100, and a negative predictive value of 80.9.

**Conclusion:** Biomarkers level of total bilirubin, hepcidin, and neutrophil to lymphocyte ratio can be useful as clinical indicators in diagnosing complicated appendicitis in children.

**Keywords:** Hepcidins, Bilirubin, Neutrophils, Lymphocytes, Appendicitis