

Función del índice de volumen plaquetario medio/linfocitos en el diagnóstico de la apendicitis durante la niñez

Role of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis

Prof. Asoc. Dra. Gulcin Bozlu^a, Dra. Asuman Akar^b, Dra. Fatma Durak^a y Prof. Dr. Necdet Kuyucu^b

RESUMEN

Introducción. El índice de volumen plaquetario medio/linfocitos (IVPML) es un parámetro novedoso de inflamación y trombosis. El objetivo fue evaluar si cumple una función en el diagnóstico de la apendicitis pediátrica.

Población y métodos. Se revisaron retrospectivamente historias clínicas de pacientes de hasta 18 años con sospecha de apendicitis aguda (AA) sometidos a apendicectomía entre enero de 2016 y diciembre de 2017. Según la evaluación histopatológica, se clasificó a los pacientes en apéndice normal y apendicitis simple y perforante. Se midieron volumen plaquetario medio (VPM), amplitud de distribución plaquetaria (ADP), IVPML, índice de plaquetas/linfocitos (IPL), recuentos de plaquetas y leucocitos, y concentración de proteína C-reactiva (PCR).

Resultados. Se revisaron los registros de 219 niños con sospecha de AA sometidos a tratamiento quirúrgico por apendicitis, y se incluyó a 100 niños sanos de la misma edad y sexo. Comparados con los controles, los valores medios de IVPML, IPL, leucocitos y PCR fueron más elevados en los niños con apendicectomía ($p < 0,001$). Estos valores fueron más elevados en los casos de apendicitis simple que de apéndices normales ($p < 0,01$). Comparados con la apendicitis simple, estos valores fueron más elevados en los niños con apendicitis perforante ($p < 0,001$). Las áreas bajo la curva del IVPML e IPL fueron 0,771 y 0,726 en la predicción de apendicitis y 0,693 y 0,722 en la predicción de perforación, respectivamente.

Conclusiones. Una concentración elevada de IVPML podría contribuir a diagnosticar la AA pediátrica. Además, puede ayudar a diferenciar la apendicitis simple de la perforante.

Palabras clave: apendicitis aguda, niño, diagnóstico, índice de volumen plaquetario medio/linfocitos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.375>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.375>

a. Departamento de
Pediatria.
b. División de
Enfermedades
Infecciosas
Pediátricas.
Mersin Üniversitesi
Facultad de Medicina,
Mersin, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Gulcin Bozlu:
gulnebi@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-9-2018
Aceptado: 30-5-2019

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda (AA) es el motivo más frecuente por el que se realizan cirugías abdominales urgentes, y aproximadamente del 20 al 30 % de los niños con dolor abdominal agudo que ingresan al departamento de emergencias pediátricas tiene AA.¹ Una demora en el diagnóstico de AA podría provocar complicaciones potencialmente mortales como la perforación y la peritonitis. En los niños esta afección suele presentarse de forma tardía o con características atípicas. Por lo tanto, es crucial realizar un diagnóstico minucioso y un tratamiento rápido de la apendicitis durante la niñez.² Si bien se han utilizado diferentes análisis de laboratorio y estudios por imágenes para llegar a un diagnóstico rápido y preciso, estos presentaban limitaciones a la hora de diferenciar la apendicitis de otras causas de dolor abdominal.³

En el último tiempo ha habido un creciente interés en los parámetros hematológicos simples, como el volumen plaquetario medio (VPM) y el índice de plaquetas/linfocitos (IPL), que se cree que son marcadores de la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica. Durante el recuento de células sanguíneas de rutina, los contadores hematológicos automatizados calculan y brindan parámetros como el índice de volumen plaquetario medio/linfocitos (IVPML). Hudzik y cols. demostraron que el IVPML es un marcador novedoso, y fácil de obtener, de la inflamación y la trombosis en adultos. Asimismo, en estudios

Cómo citar: Bozlu G, Akar A, Durak F, Kuyucu N. Función del índice de volumen plaquetario medio/linfocitos en el diagnóstico de la apendicitis durante la niñez. Arch Argent Pediatr 2019;117(6):375-380.

recientes, se informó que la concentración de IVPML tiene implicancias clínicas en diferentes afecciones, como la inflamación sistémica, el infarto de miocardio y el compromiso de la circulación colateral coronaria.^{5,6} Por otra parte, en ningún estudio se evaluó la función del IVPML en la población pediátrica y su valor diagnóstico en niños con AA. El objetivo de este estudio fue evaluar la función del IVPML en el diagnóstico de la apendicitis durante la niñez.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo luego de obtener la aprobación del Comité de Ética en Investigación Clínica de Mersin Üniversitesi (número de protocolo otorgado por el comité de ética: 32/2018; fecha de aprobación: 18 de enero de 2018). Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de niños de hasta 18 años con sospecha de AA que fueron sometidos a apendicectomía en nuestra institución entre enero de 2016 y diciembre de 2017. Se incorporó como grupo de referencia a niños sanos de la misma edad y el mismo sexo, quienes habían ingresado a la clínica pediátrica y no tenían ninguna enfermedad (en nuestro Departamento de Pediatría, contamos con consultorios para pacientes ambulatorios sanos. Periódicamente, a los niños sanos se les hacen análisis de control, como hemogramas y análisis de orina). Se excluyó del estudio a los niños con historias clínicas incompletas, enfermedades hematológicas conocidas (alteraciones plaquetarias o de la coagulación), enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias y neoplasias malignas, y a aquellos que recibían medicamentos que pueden afectar los parámetros hematológicos.

Se midieron las características de los pacientes y los parámetros de laboratorio prequirúrgicos, incluidos el VPM, la amplitud de distribución

plaquetaria (ADP), los recuentos de plaquetas y leucocitos, y la concentración de proteína C-reactiva (PCR). El IVPML y el IPL se calcularon dividiendo el VPM y el recuento de plaquetas por el recuento de linfocitos, respectivamente. Según la evaluación histopatológica posquirúrgica, se clasificó a los pacientes en niños con apéndice normal, apendicitis simple y apendicitis perforante. Se compararon los valores de los parámetros de laboratorio prequirúrgicos.

Análisis estadísticos: el tamaño de la muestra se calculó con el programa MedCalc 18.9 (en el grupo de pacientes hubo 187 casos, y en el grupo de referencia, 94, para un intervalo de confianza [IC] del 95 %). Todas las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. Se compararon los datos de los pacientes y de los controles sanos. También se compararon los parámetros de laboratorio prequirúrgicos de los pacientes sometidos a apendicectomía en relación con la evaluación histopatológica. Se utilizaron la prueba *t* de Student, el análisis de varianza (ANOVA) y la curva de las características operativas del receptor (ROC) para el análisis estadístico. Se realizaron múltiples comparaciones usando el análisis ANOVA de un factor con la prueba *a posteriori* de Tukey. En el grupo con sospecha de AA se utilizaron las curvas ROC para evaluar el valor diagnóstico del IVPML y del IPL. Se calcularon las áreas bajo la curva (ABC) de estos parámetros. Los valores de corte adecuados del IVPML y del IPL se determinaron mediante la suma máxima de sensibilidad y especificidad. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y las tasas de exactitud global. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariados para identificar los factores de predicción de apéndice perforado en niños con AA. Se consideraron

TABLA 1. Comparación de las características de los pacientes y los controles

	Pacientes (n = 219)	Referencia (n = 100)	p
Edad (años)	10,72 \pm 4,31	10,70 \pm 4,12	0,768
Sexo (masculino/femenino)	137/82	62/38	0,356
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	295,51 \pm 89,78	298,47 \pm 109,49	0,245
VPM (fl)	9,85 \pm 1,05	9,78 \pm 0,95	0,432
ADP (%)	12,75 \pm 2,65	12,56 \pm 2,88	0,546
IVPML	6,77 \pm 3,67	3,69 \pm 2,33	<0,001
IPL	197,23 \pm 94,53	136,77 \pm 75,51	<0,001
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	14,56 \pm 5,23	9,25 \pm 3,12	<0,001
PCR (mg/dl)	48,95 \pm 70,31	2,16 \pm 2,67	<0,001

VPM: volumen plaquetario medio; ADP: amplitud de distribución plaquetaria;

IVPML: índice de volumen plaquetario medio/linfocitos; IPL: índice de plaquetas/linfocitos; PCR: proteína C-reactiva.

estadísticamente significativos los resultados con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Tras la exclusión, se incluyó a 219 niños sometidos a apendicectomía y a 100 niños sanos de la misma edad y el mismo sexo, quienes habían ingresado a la clínica pediátrica y no tenían ninguna enfermedad. En la *Tabla 1*, se presentan las características de los pacientes y los controles. En lo que respecta a la edad, el sexo, el recuento de plaquetas, el VPM y la ADP, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles ($p > 0,05$). En comparación con los controles sanos, se observó un aumento significativo del IVPML, el IPL, el recuento de

leucocitos y la PCR en los niños sometidos a apendicectomía ($p < 0,001$, *Tabla 1*).

El diagnóstico anatomopatológico fue apéndice normal en 46 niños (21 %), apendicitis simple, en 141 (64,3 %) y perforante, en 32 (14,6 %). En la *Tabla 2*, se muestran los parámetros de los pacientes con apéndice normal, apendicitis simple y apendicitis perforante. Las concentraciones de IVPML, IPL, leucocitos y PCR fueron significativamente más elevadas en los casos con apendicitis simple que en los niños con apéndices normales ($p < 0,01$). En comparación con la apendicitis simple, las concentraciones de IVPML, IPL, leucocitos y PCR fueron significativamente más elevadas en los niños con apendicitis perforante (*Tabla 2*, $p < 0,001$).

TABLA 2. Comparación de los parámetros hematológicos en los pacientes con apéndice normal, apendicitis simple y apendicitis perforante

	Apéndices normales (n = 46)	Apendicitis simple (n = 141)	Apendicitis perforante (n = 32)	^a p	^b p
Plaquetas (x10 ³ /μl)	300,96 ± 74,85	299,33 ± 92,95	298,75 ± 95,97	0,224	0,535
VPM (fl)	9,82 ± 0,95	9,78 ± 0,88	9,84 ± 1,09	0,663	0,689
ADP (%)	12,58 ± 2,54	12,88 ± 2,71	12,36 ± 2,45	0,505	0,389
IVPML	4,73 ± 1,91	6,29 ± 3,01	9,43 ± 5,70	0,001	0,001
IPL	146,70 ± 60,41	186,41 ± 91,18	250,90 ± 92,26	0,001	0,001
Leucocitos (x10 ³ /μl)	11,74 ± 3,87	14,18 ± 5,10	16,53 ± 5,72	0,001	0,019
PCR (mg/dl)	19,65 ± 29,17	40,20 ± 63,50	101,02 ± 86,36	0,012	0,001

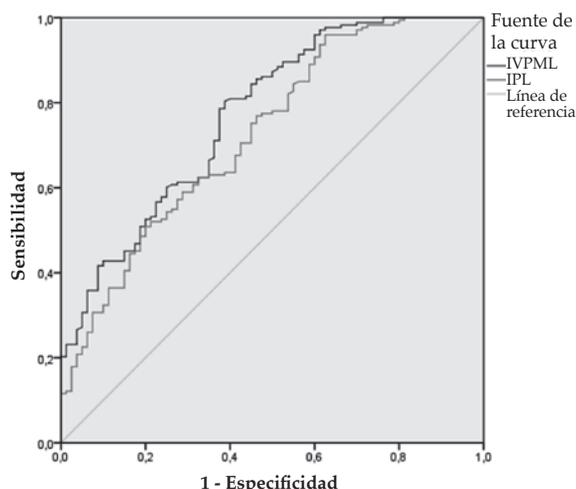
^ap: Apéndices normales frente a apendicitis simple.

^bp: Apendicitis simple frente a apendicitis perforante.

VPM: volumen plaquetario medio; ADP: amplitud de distribución plaquetaria;

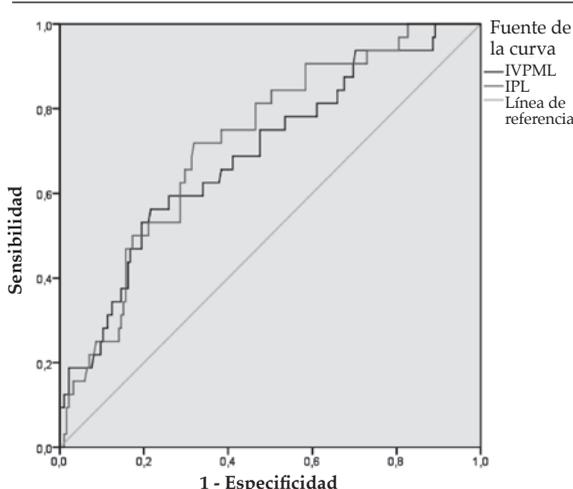
IVPML: índice de volumen plaquetario medio/linfocitos; IPL: índice de plaquetas/linfocitos; PCR: proteína C-reactiva.

FIGURA 1. Curvas de las características operativas del receptor (ROC) correspondientes a IVPML e IPL para predecir apendicitis aguda



IVPML: índice de volumen plaquetario medio/linfocitos;
IPL: índice de plaquetas/linfocitos.

FIGURA 2. Curvas de las características operativas del receptor (ROC) correspondientes a IVPML e IPL para predecir apendicitis perforante



IVPML: índice de volumen plaquetario medio/linfocitos;
IPL: índice de plaquetas/linfocitos.

Las áreas bajo la curva correspondientes al IVPML e IPL fueron 0,771 y 0,726 en la predicción de apendicitis (Figura 1) y 0,693 y 0,722 en la predicción de perforación (Figura 2), respectivamente. En la Tabla 3, se describen los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud. En el análisis multivariado que diferenciaba la apendicitis perforante de la no perforante, el IVPML fue un parámetro significativo a la hora de predecir la perforación del apéndice (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, con anterioridad no se ha estudiado el valor diagnóstico del IVPML en los niños con AA. En este estudio, se observó que los niños sometidos a apendicectomía tenían concentraciones significativamente mayores de IVPML, IPL, leucocitos y PCR que los niños del grupo de referencia. Los resultados de este estudio también indicaron que las concentraciones de IVPML, IPL, leucocitos y PCR en niños con apendicitis simple y perforante eran significativamente más elevadas que en niños con

apéndice normal. Asimismo, se demostró que dichos parámetros eran significativamente más elevados en niños con apendicitis perforante al compararlos con los que no tenían esta afección.

Si bien se conocen en profundidad los signos y los síntomas clásicos, el diagnóstico clínico de AA sigue planteando problemas en la población pediátrica.^{1,2} Una demora en el diagnóstico se asocia con la perforación del apéndice y una mayor tasa de complicaciones. Por otro lado, el diagnóstico incorrecto de apendicitis podría resultar en cirugías innecesarias.⁷ En la práctica clínica, el examen físico y de los antecedentes siguen siendo fundamentales para el diagnóstico. No obstante, se realizaron varios estudios centrados en el valor diagnóstico de los marcadores de laboratorio en la apendicitis aguda.^{3,8,9}

El VPM es un marcador de la función y la activación plaquetarias y se puede medir fácilmente en las pruebas habituales de hemograma completo. Se demostró que el VPM es un marcador de laboratorio de afecciones inflamatorias.¹⁰ En primer lugar, en un estudio de Labara y cols.,¹¹ se halló que se observaba

TABLA 3. Tasas de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del IVPML y el IPL para predecir apendicitis aguda y apendicitis perforante

	Valor de corte*	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitud (%)
Apendicitis aguda						
IVPML	≥ 4,42	80,3	61,3	81,8	59,0	74,3
IPL	≥ 198,15	95,9	37,5	76,9	81,0	77,4
Apendicitis perforante						
IVPML	≥ 8,08	56,3	78,4	30,5	91,1	74,7
IPL	≥ 203,70	71,9	68,1	28,0	93,3	68,6

*Los valores de corte se estimaron con el máximo índice de Youden (sensibilidad + especificidad)-1 en el análisis ROC.

IVPML: índice de volumen plaquetario medio/linfocitos; IPL: índice de plaquetas/linfocitos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

TABLA 4. Análisis multivariado de parámetros para predecir perforación del apéndice

	Significación estadística	Exp (B)	IC del 95 % para Exp (B)	
			Inferior	Superior
Edad	0,068	0,984	0,967	1,001
Sexo	0,296	2,022	0,539	7,583
Plaquetas	0,877	1,003	0,962	1,046
VPM	0,669	1,718	0,144	20,555
ADP	0,530	0,702	0,233	2,115
IVPML	0,032	2,070	1,065	4,023
IPL	0,793	1,006	0,962	1,052
Leucocitos	0,716	1,328	0,288	6,128
PCR	0,056	1,009	1,000	1,019

VPM: volumen plaquetario medio; ADP: amplitud de distribución plaquetaria;

IVPML: índice de volumen plaquetario medio/linfocitos; IPL: índice de plaquetas/linfocitos; PCR: proteína C-reactiva.

una disminución estadísticamente significativa del VPM en los pacientes adultos con AA en comparación con los controles sanos. Estos autores indicaron que el VPM podría orientar el tratamiento de los pacientes con sospecha de AA. El mecanismo por el cual disminuye el VPM en las enfermedades inflamatorias sigue siendo poco claro. Puede deberse a una anomalía en la regulación de la trombocitopoyesis presente en las afecciones inflamatorias.^{10,12} Por otro lado, se realizó una cantidad limitada de estudios sobre la función del VPM en el diagnóstico de la AA en niños. En estos se observaron resultados contradictorios. Bilici y cols.,¹³ indicaron que el VPM era significativamente menor en los pacientes pediátricos con AA en comparación con el grupo de referencia. Por el contrario, Uyanik y cols.,¹⁴ detectaron que el VPM no tiene valor diagnóstico en los casos de AA en niños. No obstante, en este estudio no se halló una diferencia significativa en las concentraciones de VPM entre los pacientes con AA y los niños del grupo de referencia. Se ha indicado que la utilidad clínica del VPM para diferenciar la AA de otros síndromes abdominales agudos debería analizarse de forma separada teniendo en cuenta el sexo.¹⁵ En este estudio, no se hallaron diferencias significativas en cuanto al sexo entre los pacientes y los controles. Las concentraciones sanguíneas de IVPML se calcularon dividiendo el valor del VPM por el recuento de linfocitos. El IVPML surgió como un novedoso análisis de laboratorio que revela inflamación y trombosis. No ha habido muchas investigaciones acerca de la utilidad del IVPML. Hudzik y cols.,⁴ investigaron la significación pronóstica del IVPML en pacientes diabéticos con infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST. Concluyeron que el IVPML tiene una función fundamental en el desarrollo de trombos intravasculares en el infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST, y que una concentración elevada de IVPML es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio. Las concentraciones elevadas de IVPML se asocian con la ausencia de reperfusión por angiografía y el compromiso de la circulación colateral coronaria.^{5,6} Más recientemente, se ha informado que el IVPML podría ayudar a predecir las lesiones de las arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki.¹⁶

Aún no se definió la función del IVPML en los casos de AA en niños; los resultados de los estudios mencionados anteriormente nos

llevaron a evaluar si el IVPML puede resultar útil en los casos de niños con AA. En nuestro estudio, se observó una concentración de IVPML significativamente más elevada en los niños con AA en comparación con los del grupo de control. Estos resultados también demostraron que la concentración media de IVPML en los casos de AA perforante era significativamente más elevada que en los niños con AA no perforante. Se ha notificado que el análisis ROC reveló que el IVPML tiene un valor diagnóstico moderado para predecir la muerte hospitalaria en pacientes diabéticos con infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST.⁴ En este estudio, el análisis de la curva ROC reveló que las áreas bajo la curva del IVPML eran 0,771 y 0,693 en la predicción de la apendicitis aguda y la perforación del apéndice, respectivamente.

Las plaquetas son células que ayudan a modular diferentes afecciones inflamatorias. Por lo tanto, los cambios del IPL podrían ser indicadores pronósticos de infecciones agudas, complicaciones cardiovasculares y cáncer.^{17,18} Son pocos los estudios que analizan la relación entre el IPL y la AA. Nazik y cols.,¹⁹ hallaron concentraciones significativamente más elevadas de IPL en pacientes pediátricos con AA en comparación con los controles sanos. En el caso de las embarazadas, la concentración de IPL fue significativamente más elevada en el grupo con apendicectomía en comparación con el grupo de controles sanos.²⁰

En el estudio actual, el valor del IPL en los niños con AA fue estadística y significativamente más alto que en los niños del grupo de referencia, resultados que concuerdan con aquellos informados en estudios anteriores. Asimismo, se observó que el IPL del grupo de niños con apendicitis perforante era significativamente más elevado que el del grupo con apendicitis simple. En este estudio, las áreas bajo la curva correspondientes al IPL fueron 0,726 y 0,722 en la predicción de la apendicitis aguda y la perforación del apéndice, respectivamente.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Este fue un estudio retrospectivo, por lo que serían necesarios estudios prospectivos para confirmar nuestros resultados. No obstante, no fue posible analizar los diagnósticos correctos de los pacientes con apéndice normal. En lo que respecta a los análisis del tamaño de la muestra, es posible que sea más adecuado contar con niños con apendicitis confirmada frente a niños con apéndice normal o diferente gravedad de

apendicitis. Por otro lado, este estudio tiene varias fortalezas. Las ecografías son esenciales para el diagnóstico diferencial de niños con AA, y todos los niños fueron evaluados ecográficamente. Pese a las limitaciones, este es el primer estudio que evalúa el valor del IVPML en los casos de AA durante la niñez. La mayor ventaja que confiere el uso del IVPML y el IPL es que permite realizar una evaluación económica.

CONCLUSIONES

En conclusión, este es el primer estudio centrado en la función del IVPML en niños con AA. Se demostró que una concentración elevada de IVPML podría contribuir a diagnosticar la AA durante la niñez. Además, el IVPML podría ayudar a diferenciar la apendicitis simple y perforante en niños. ■

Agradecimientos:

Quisiéramos agradecer al Prof. Dr. Ali Nayci (director del Departamento de Cirugía Pediátrica), quien colaboró en la recolección de datos.

REFERENCIAS

- Rentea RM, Peter SD, Snyder CL. Pediatric appendicitis: state of the art review. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(3):269-83.
- Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med.* 2000; 36(1):39-51.
- Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2017; 24(5):523-51.
- Hudzik B, Szkodziński J, Lekston A, Gierlotka M, et al. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications.* 2016; 30(6):1097-102.
- Kurtul A, Acikgoz SK. Usefulness of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio for predicting angiographic no-reflow and short-term prognosis after primary percutaneous coronary intervention in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2017; 120(4):534-41.
- Ornek E, Kurtul A. Relationship of mean platelet volume to lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris. *Coron Artery Dis.* 2017; 28(6):492-7.
- Dubrovsky G, Rouch J, Huynh N, Friedlander S, et al. Clinical and socioeconomic factors associated with negative pediatric appendicitis. *J Surg Res.* 2017; 218:322-8.
- 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(7):859-71.
- Saucier A, Huang EY, Emeremni CA, Pershad J. Prospective evaluation of a clinical pathway for suspected appendicitis. *Pediatrics.* 2014; 133(1):e88-95.
- 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, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011; 17(4):362-6.
- Liu R, Gao F, Huo J, Yi Q. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease. *Platelets.* 2012; 23(1):11-6.
- Bilici S, Sekmenli T, Goksu M, Melek M, Avci V. Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children. *Afr Health Sci.* 2011; 11(3):427-32.
- Uyanik B, Kavalci C, Arslan ED, Yilmaz F, et al. Role of mean platelet volume in diagnosis of childhood acute appendicitis. *Emerg Med Int.* 2012; 2012:823095.
- Yang JJ, Cho SY, Ahn HJ, Lee HJ, et al. Mean platelet volume in acute appendicitis: a gender difference. *Platelets.* 2014; 25(3):226-7.
- Bozlu G, Karpuz D, Hallioglu O, Unal S, Kuyucu N. Relationship between mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Cardiol Young.* 2018; 28(6):832-6.
- Kawamura Y, Takeshita S, Kanai T, Yoshida Y, Nonoyama S. The combined usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in predicting intravenous immunoglobulin resistance with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2016; 178:281-4.e1.
- Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(2):646-54.
- Nazik S, Avci V, Küskü Kiraz Z. Ischemia-modified albumin and other inflammatory markers in the diagnosis of appendicitis in children. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 23(4):317-21.
- Yazar FM, Bakacak M, Emre A, Urfalioglu A, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017; 31(11):591-6.