

Kadar Fibrinogen sebagai Faktor Prediktor Apendisitis Komplikasi

Allen Anderson Pattipeilohy^{1*}, I Ketut Wiargitha², I Wayan Sudarsa³

¹ Peserta Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS-I) Ilmu Bedah, Program Studi Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80114.

² Staf Pengajar Divisi Bedah Trauma, Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80114.

³ Staf Pengajar Divisi Bedah Onkologi, Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80114.

*Penulis korespondensi: medician86@gmail.com.

ABSTRAK

Tujuan: Untuk mengetahui apakah kadar fibrinogen tinggi merupakan faktor risiko terjadinya apendisitis akut komplikasi. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan kasus kontrol. Sebanyak 32 pasien dengan tanda dan gejala klinis apendisitis akut yang menjalani apendektomi darurat dan pengukuran kadar fibrinogen serum sebelum operasi dikumpulkan. Sensitivitas dan spesifitas kadar fibrinogen sebagai faktor prediktor dihitung menggunakan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) dan penentuan titik potong dari nilai *area under curve* (AUC). Diagnosis akhir apendisitis akut komplikasi berdasarkan pada pemeriksaan histopatologi. Analisis statistika meliputi analisis univariat dan bivariat. **Hasil:** Kelompok dengan apendisitis akut komplikasi (n=16) dan apendisitis akut non-komplikasi (n=16) dikumpulkan. Rerata serum fibrinogen yang terbukti mengalami apendisitis akut komplikasi secara histopatologi adalah 453,13±28,38 mg/dL dibandingkan pada apendisitis non-komplikasi sebesar 356,19±30,89 mg/dL. Titik potong yang ditetapkan adalah 392,5 mg/dL yaitu memiliki sensitivitas 93,8%, spesifisitas 93,7% dan akurasi sebesar 98,4% dan signifikan secara statistik (p<0,001). Terdapat hubungan bermakna antara fibrinogen serum tinggi dengan apendisitis akut komplikasi, dengan OR=225 (IK95%=12,8-3939; p<0,01). **Kesimpulan:** Dalam diagnosis apendisitis akut komplikasi, penggunaan fibrinogen serum dapat menjadi reaktan diagnostik fase akut yang baru dengan kemungkinan berperan dalam meningkatkan kepastian penegakan diagnosis pasien apendisitis akut.

Kata kunci: Alvarado, apendisitis akut komplikasi, faktor risiko, fibrinogen, penanda inflamasi.

ABSTRACT

Aim: to determine high fibrinogen levels as a risk factor for complicated acute appendicitis. **Methods:** Analytic observational study using case-control research design was conducted. A total of 32 patients with clinical signs and symptoms of acute appendicitis who underwent emergency appendectomy with preoperative measurement of serum fibrinogen levels were collected. Sensitivity and specificity were calculated using receiver operating characteristic (ROC) curves and the cut-off point was determined based on the area under curve (AUC) value. The final diagnosis was based on histopathologic examination. Statistical analysis included univariate and bivariate analysis. **Results:** Groups with complicated acute appendicitis (n=16) and uncomplicated acute appendicitis (n=16). The mean ± serum fibrinogen in histopathological proven complicated acute appendicitis was 453.13±28.38 mg/dL compared to 356.19±30.89 mg/dL in non-complicated appendicitis. The area under the curve was 392.5mg/dL, which has sensitivity 93.8%, specificity 93.7%, and accuracy 98.4%, was statistically

significant ($p < 0.01$). There was a significant association between high serum fibrinogen and acute complicated appendicitis with an OR of 225 (95% CI=12.8%-3939%; $p < 0.01$). **Conclusion:** In diagnosing acute complicated appendicitis, the use of serum fibrinogen may be a new critical phase diagnostic reactant with the possibility of playing a role in improving the enforcement of a definitive diagnosis of acute appendicitis patients.

Keywords: Alvarado, acute complicated appendicitis, risk factors, fibrinogen, inflammatory markers.

DOI: <https://doi.org/10.24843/JBN.2024.v08.i01.p04>

PENDAHULUAN

Apendisitis akut merupakan penyebab tersering nyeri akut abdomen yang ditemukan di instalasi gawat darurat dan umumnya memerlukan pembedahan segera. Risiko apendisitis pada pria adalah sekitar 8,6% sedangkan pada wanita adalah 6,7%, namun risiko menjalani operasi apendisitis jauh lebih rendah untuk pria dibandingkan wanita (12% dengan 23%) dan terjadi paling sering antara usia 10 dan 30, dengan rasio pria:wanita sekitar 1,4:1. Berbagai sistem penilaian klinis telah diusulkan untuk memprediksi apendisitis akut dengan pasti, tetapi tidak ada yang diterima secara luas.¹

Salah satu marker inflamasi yang saat ini dikembangkan dalam menemukan kasus komplikasi apendisitis adalah peningkatan kadar fibrinogen dalam plasma. Fibrinogen plasma adalah protein fase akut dan jumlahnya akan meningkat pada kondisi peradangan atau jaringan yang nekrotik.²⁻⁴ Penelitian mengenai validitas kadar fibrinogen terhadap apendisitis akut telah dilakukan, seperti pada penelitian oleh Makadia dkk.² menemukan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif, nilai prediktif negatif, dan akurasi dihitung masing-masing sebesar 78%, 60%, 96%, 17%, dan 77% pada pasien apendisitis akut. Hasil berbeda ditemukan dalam penelitian oleh Mentis dkk. yang mengevaluasi 179 pasien didiagnosis dengan apendisitis akut. Sebanyak 128 pasien memiliki kadar fibrinogen serum diatas 245 mg/dL dan sisanya sebanyak 51 pasien memiliki kadar fibrinogen serum dibawah 245 mg/dl dengan sensitivitas, spesifisitas, nilai

prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi dihitung 70%, 50%, 91,91%, 17,18%, dan 68%.²

Serum fibrinogen sebagai mediator inflamasi akut biasanya timbul pada kondisi peradangan akut yang diperkirakan akan meningkat pada apendisitis akut. Marker ini diharapkan dapat digunakan sebagai penanda inflamasi baru dalam diagnosis dan yang lebih penting dalam pengambilan keputusan penatalaksanaan apendisitis akut.⁵ Berdasarkan uraian latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui apakah kadar fibrinogen yang tinggi pada serum darah pasien sebagai faktor risiko terjadi apendisitis komplikasi pada pasien di RSUD Prof Dr. I.G.N.G Ngoerah. Diagnosis akhir berdasarkan atas hasil histopatologi sehingga dapat menjadi alat bantu diagnostik apendisitis akut komplikasi dan menentukan penatalaksanaan yang diambil sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik menggunakan rancangan penelitian kasus-kontrol untuk mengetahui apakah kadar fibrinogen yang tinggi pada serum darah pasien sebagai faktor risiko terjadi apendisitis komplikasi pada pasien apendisitis akut di Prof Dr. dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar mulai bulan September-Desember 2021. Penelitian ini telah mendapatkan ijin etika penelitian dari komisi etik penelitian Universitas Udayana dengan No. 2105/UN14.2.2.VII.14/LT/2021. Kriteria

inklusi subjek penelitian: (1) seluruh penderita yang diduga apendisitis akut skor Alvarado lebih dari 6 dan mendapatkan penatalaksanaan operatif sesuai prosedur standar operasional, (2) Seluruh penderita yang diduga apendisitis akut dengan skor Alvarado lebih dari 6 dan telah dilakukan operasi serta terbukti melalui pemeriksaan histopatologis, (3) Bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani formulir *informed consent*. Kriteria eksklusi: (1) Penderita yang menolak dilakukan tindakan operasi, (2) Penderita meninggal sebelum dilakukan tindakan operasi, (3) Penderita apendisitis akut skor Alvarado lebih dari 6 yang menunjukkan onset penyakit > 72 jam, (4) Penderita sedang hamil, (5) Penderita apendisitis akut riwayat dengan komorbid, seperti penyakit jantung, diabetes, hipertensi

dan hiperkolesterolemia.

Analisis statistika meliputi analisis univariat dan bivariat menggunakan Chi-Square diolah menggunakan perangkat lunak IBM SPSS versi 23. Selanjutnya dibuat *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan dinilai *Area Under the Curve* (AUC) untuk menentukan titik potong kadar fibrinogen. Kemaknaan ditetapkan pada nilai probabilitas $p < 0,05$.

RESULTS

Penelitian melibatkan 32 subjek pasien apendisitis akut yang memenuhi kriteria eligibilitas, dikelompokkan menjadi kelompok dengan apendisitis akut komplikasi ($n = 16$) dan apendisitis akut non-komplikasi ($n = 16$). Karakteristik data pasien disajikan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

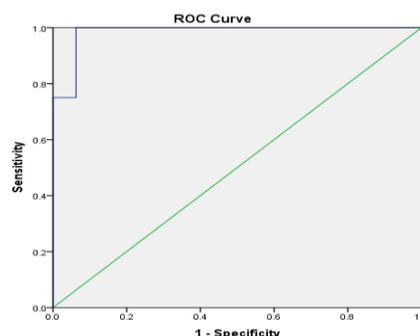
Profil Demografis	Kasus (16 subjek) n (%)	Kontrol (16 subjek) n (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	10 (50)	10 (50)
Perempuan	6 (50)	6 (50)
Umur		
< 40 tahun	8 (47,1)	9 (52,9)
≥ 40 tahun	8 (53,3)	7 (46,7)
Rerata usia ± SD (tahun)	41,4 ± 22,94	35,75±21,04
Kadar Fibrinogen (mg/dL)		
Tinggi (>392,5)	15 (93,8)	1 (6,2)
Rendah (≤392,5)	1 (6,2)	15 (93,8)
Rerata fibrinogen	453,13±28,38	356,19±30,89

Rentang usia pasien pada kedua kelompok dari 5 - 83 tahun, median usia 34,5 tahun. Rerata umur kelompok kasus sebesar 41,44±22,09 tahun sementara rerata umur kelompok kontrol sebesar 35,75±21,04 tahun. Didapatkan jenis kelamin laki-laki mendominasi di kedua kelompok, dimana 20 orang berjenis kelamin laki-laki. Nilai rerata kadar fibrinogen ditemukan lebih tinggi pada kelompok kasus yakni 453,13±28,38 mg/dL dibandingkan dengan kelompok kontrol yakni

356,19±30,89 mg/dL. Data nilai total kadar fibrinogen didapatkan dengan rentang 312 mg/dL hingga 487 mg/dL dan median 392 mg/dL.

Kurva ROC (**Gambar 1**) menunjukkan bahwa nilai fibrinogen memiliki kemampuan diagnostik yang cukup baik karena kurva berada di atas garis 50%. Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC adalah 98,4% menunjukkan kekuatan diagnostik yang cukup. Hasil dari koordinat ROC

menunjukkan bahwa nilai titik potong (*cut off*) fibrinogen sebesar 392,5 mg/dL yang dipakai pada penelitian ini memiliki sensitivitas 93,8% dan spesifisitas 93,7 %. Data penelitian dibagi menjadi dua yaitu kelompok fibrinogen tinggi sebesar 392,5 mg/dL dan fibrinogen serum rendah dibawah 392,5 mg/dL. Hasil analisis bivariat fibrinogen dengan apendisitis akut dengan komplikasi pada penderita apendisitis disajikan pada **Tabel 2**.



Gambar 1. Hasil Prosedur ROC Nilai Fibrinogen Serum Terhadap Apendisitis Akut Dengan Komplikasi.

Tabel 2. Analisis Bivariat Serum Fibrinogen pada Apendisitis Akut dengan Komplikasi.

Variabel	Apendisitis akut dengan komplikasi		OR (IK 95%)	P	
	Kasus n (%)	Kontrol n (%)			
Umur	< 40 tahun	8 (47,1)	9 (52,9)	0,778 (0,193- 3,127)	0.500
	≥ 40 tahun	8 (53,3)	7 (46,7)		
Jenis Kelamin	Laki-laki	10 (50)	10 (50)	1,000 (0,24-4,18)	0,642
	Perempuan	6 (50)	6 (50)		
Kadar Fibrinogen	Tinggi	15 (93,8)	1 (6,2)	225 (12,5-3939)	0,001*
	Rendah	1 (6,2)	15 (93,8)		

Dari analisis didapatkan hasil hubungan yang bermakna antara fibrinogen serum tinggi dan apendisitis akut dengan komplikasi (OR=225; IK 95%=12,8%-3939%; $p < 0,01$). Artinya, fibrinogen serum tinggi pada penderita apendisitis akut dengan komplikasi cenderung meningkatkan risiko 225 kali mengalami apendisitis komplikasi dibandingkan penderita apendisitis akut dengan kadar fibrinogen serum rendah.

DISKUSI

Rerata umur subjek didapatkan lebih tinggi pada kelompok kasus yaitu 41,4 tahun dengan standar deviasi 22,94 dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu 35,75 tahun dengan standar deviasi 21,04. Penelitian ini sudah melalui proses *matching* usia di awal penelitian, namun karena keterbatasan data maka perbedaan usia lebih dari 1 tahun masih

dimasukkan dalam penelitian ini sehingga terdapat perbedaan rerata usia di kedua kelompok dengan rentang yang cukup jauh berbeda. Penelitian tentang fibrinogen pada apendisitis komplikasi masih jarang. Parameter laboratorium yang sering diperiksa adalah kadar leukosit dan *C-reactive protein* (CRP) seperti yang dilakukan oleh Bom dkk untuk mendiagnosis apendisitis akut komplikasi dan non komplikasi pada pasien dewasa.⁶ Penelitian oleh Nyuwi pada tahun 2017 mendapatkan prevalensi apendisitis akut pada usia 37,26 tahun dengan standar deviasi 1,6 tahun. Pada penelitian tersebut terdapat rentang usia 10-63 tahun didapatkan pasien dengan apendisitis non-komplikasi sebanyak 63,4%.⁵ Pada tahun 2018 di Bali didapatkan proporsi umur terbanyak terdapat pada apendisitis akut dengan komplikasi pada kelompok umur 32 tahun dengan standar

deviasi 16,8 tahun.⁷ Pada penelitian Kaminskas didapatkan prevalensi dan insiden apendisitis akut meningkat dan berbanding lurus dengan usia.⁸

Pada penelitian ini didapatkan prevalensi pasien apendisitis akut sebanyak 20 (62,5%) orang berjenis kelamin laki-laki dan 12 (37,5%) orang berjenis kelamin perempuan. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Jahangiri didapatkan prevalensi apendisitis akut terjadi lebih sering pada pria dibanding wanita sebanyak 54%.⁹ Pada penelitian ini didapatkan prevalensi pasien apendisitis akut dengan komplikasi berjenis kelamin laki-laki sekitar 62,5%, yaitu lebih banyak dari perempuan. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Broker dkk, didapatkan hasil bahwa pasien apendisitis akut dengan komplikasi memiliki prevalensi sedikit lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan.¹⁰

Pada penelitian ini didapatkan rerata fibrinogen pada kelompok kasus lebih tinggi ($453,13 \pm 28,38$ mg/dL) dibandingkan pada kelompok kontrol yang rerata fibrinogen serumnya lebih rendah ($356,19 \pm 30,89$). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jahangiri bahwa rerata pasien dewasa dengan apendisitis komplikasi memiliki rerata kadar fibrinogen serum lebih tinggi ($484,8$ mg/dL) dan pada pasien dewasa (610 mg/dL) daripada kelompok apendisitis non komplikasi.⁹ Hal ini dapat terjadi dikarenakan fibrinogen merupakan reaktan fase akut yang dapat meningkat konsentrasinya akibat sintesis dari hepatosit selama respon fase akut inflamasi dan nekrosis jaringan. Deposisi fibrinogen merupakan hal yang wajar terjadi pada jaringan yang rusak dan fokus inflamasi sehingga mempengaruhi kerja dari leukosit dalam migrasi, fagositosis, produksi kemokin dan sitokin, degranulasi serta proses lainnya.²

Ada beberapa upaya untuk mengurangi insiden negatif laparotomi pada suspek apendisitis akut secara klinis. Akan sangat

penting untuk membedakan apendisitis dini dari nyeri perut nonspesifik. Namun, riwayat medis yang rinci secara menyeluruh, pemeriksaan fisik, dan tes laboratorium rutin tidak selalu secara jelas mendeteksi apendisitis akut dini. Selain itu, keterlambatan diagnosis dapat merugikan dan dapat mengubah kasus yang relatif tidak rumit menjadi morbiditas yang signifikan atau bahkan kematian pada pasien dengan penyakit penyerta.

Fibrinogen dan faktor koagulasi lainnya sekarang diketahui memainkan peran kunci dalam respon fase akut yang disebabkan oleh cedera jaringan. Periode respon akut dapat dibagi menjadi dua tingkat biologis yang berbeda yang berfungsi sebagai respon patologi yang disebabkan oleh cedera jaringan. Fase pertama, fibrinogen terintegrasi trombin fibrinogen mengontrol komponen utama dari respon inflamasi akut, yang mungkin berisi fungsi untuk merusak jaringan, mengontrol kehilangan darah, dan mencegah infeksi mikroba. Fase kedua mendominasi larutan plasmin dari serat dan protein matriks lainnya yang terintegrasi dengan sel-sel inflamasi yang diperbaiki untuk memperbaiki dan merekrut jaringan yang rusak.¹¹ Pengertian ini diadopsi pada kasus apendisitis akut yang mengalami kerusakan jaringan yang melibatkan agregasi dari leukosit dan juga dihasilkan peningkatan fibrinogen.

Penelitian sebelumnya tentang kadar fibrinogen pada apendisitis akut didapatkan peningkatan fibrinogen merupakan suatu prediktor terjadinya apendisitis akut. Kadar fibrinogen juga berkaitan dengan durasi gejala kurang atau lebih dari 24 jam, sehingga dapat dijadikan masukan bagi penelitian berikutnya untuk dapat meneliti lama durasi gejala terhadap kadar fibrinogen. Kadar fibrinogen yang lebih tinggi didapatkan pada kelompok dengan apendisitis akut komplikasi secara bermakna dengan sensitivitas 85%,

spesifisitas 90%, nilai prediktor positif (NPP) 98,55%, dan nilai prediktor negatif (NPN) 42,86%.⁴ Pada penelitian tersebut menyatakan kadar fibrinogen memiliki efikasi yang serupa dengan kadar leukosit dan skor Alvarado pada penentuan apendisitis akut. Pada penelitian ini dilakukan penentuan titik potong fibrinogen yaitu 392,5 mg/dL dimana kadar fibrinogen rendah ditentukan sebesar <392,5 mg/dL dan kadar serum fibrinogen tinggi jika $\geq 392,5$ mg/dL dengan sensitivitas 93,8%, spesifisitas 93,7 %, NPP 93,75% dan NPN 93,75%.

Hasil analisis bivariat dalam penelitian ini menunjukkan pasien apendisitis akut dengan kadar serum fibrinogen tinggi secara signifikan meningkatkan risiko 225 kali untuk mengalami apendisitis akut komplikasi dibandingkan dengan pasien apendisitis akut dengan kadar fibrinogen rendah. Hasil ini bersesuaian dengan penelitian yang dilakukan oleh Menten dkk yaitu kadar fibrinogen tinggi memiliki risiko 51 kali terjadi apendisitis akut.⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Prada dkk menunjukkan hubungan yang kuat antara kadar fibrinogen tinggi dengan apendisitis akut komplikasi, sehingga dapat menjadi alat yang baik untuk membedakan apendisitis akut komplikasi dan non-komplikasi.¹²

Keunggulan penelitian ini adalah menggunakan rancangan penelitian kasus kontrol sehingga dapat membandingkan dan mengidentifikasi faktor risiko pada kelompok kasus dan kontrol dan telah dilakukan *matching by design* pada variabel perancu sehingga diharapkan dapat meminimalisasi pengaruh variabel lain terhadap kejadian apendisitis akut komplikasi. Selain itu, telah dilakukan analisis bivariat terhadap variabel umur dan jenis kelamin sehingga faktor-faktor lain yang diduga ikut berkontribusi terhadap kejadian apendisitis akut komplikasi dapat dikendalikan. Penelitian seperti ini jarang dilakukan dan berdasarkan penelusuran kepustakaan didapatkan hanya satu laporan di

Indonesia. Subjek penelitian ini homogen. Pada saat pengumpulan sampel, subjek diberikan pengertian tentang tata cara pengisian kuesioner yang benar dan lebih akurat. Penelitian ini menggunakan instrumen yang sudah dilakukan uji reliabilitas dan validitas di Indonesia.

Kelemahan penelitian ini adalah durasi penelitian yang singkat. Penelitian ini juga tidak dapat dilakukan secara rutin terkait harga yang mahal dan belum masuk dalam *Clinical Pathway* apendisitis akut di RSUP Prof Dr. I.G.N.G Ngoerah. Pada penelitian ini menggunakan subjek pada populasi tertentu dan dilakukan pada tempat tertentu sehingga hasil ini belum bisa menggambarkan kondisi yang sama pada populasi dan tempat yang berbeda.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan simpulan sebagai berikut: apendisitis akut dengan kadar fibrinogen serum tinggi (>392,5 mg/dL) meningkatkan risiko apendisitis akut komplikasi di RSUP Prof Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar. Penderita apendisitis akut dengan kadar fibrinogen serum tinggi secara signifikan meningkatkan risiko 225 kali untuk mengalami apendisitis akut komplikasi dibanding dengan penderita apendisitis akut dengan kadar fibrinogen serum rendah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada seluruh pasien dan para pembimbing penelitian.

PERNYATAAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, dkk. Diagnosis and treatment of acute

- appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020;15(1):27.
2. Makadia JM, Jain AP. Serum fibrinogen level as a diagnostic tool in diagnosis of acute appendicitis. *International Surgery Journal*. 2018;5(6):2343-2348.
 3. Sjamsuhidajat R, DeJong W. Usus halus, apendiks, kolon, dan anorektum. Dalam: Riwanto I, Hamami AH, Pieter J, Tjambolang T, Ahmadisyah I, penyunting. *Buku ajar ilmu bedah Sjamsuhidajat-deJong*. Edisi ke-3. Jakarta: ECG; 2010. p. 731-798.
 4. Menteş Ö, Eryilmaz M, Harlak A, dkk. The value of serum fibrinogen level in the diagnosis of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012;18(5):384-388.
 5. Nyuwi KT, Gyan Singh CH, Khumukcham S, dkk. The role of serum fibrinogen level in the diagnosis of acute appendicitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(1):PC13-PC15.
 6. Bom WJ, Scheijmans JCG, Salminen P, dkk. Diagnosis of Uncomplicated and Complicated Appendicitis in Adults. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2021;110(2):170-179.
 7. Ngurah IG, Rai B, Hartawan M, dkk. Karakteristik kasus apendisitis di rumah sakit umum pusat sanglah Denpasar Bali tahun 2018. *Jurnal Medika Udayana*. 2020;9(10):60-67.
 8. Kaminskas A, Lukšaitė-Lukšt' R, Jasiunas E, dkk. The Dynamics of Inflammatory Markers in Patients with Suspected Acute Appendicitis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1384.
 9. Jahangiri F, Nasiri SJ, Farazmand B, dkk. Prognostic Value of Serum Fibrinogen Level in Determining the Severity of Appendicitis Inflammation in Adult and Pediatric Patients Undergoing Appendectomy in Two Local Centres in Tehran. *Int J Child Health Nutr*. 2019;8:50-54.
 10. Bröker MEE, Van Lieshout EMM, Van Der Elst M, dkk. Discriminating between simple and perforated appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 2012;176(1):79-83.
 11. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019;133(6):511-520.
 12. Prada-Arias M, Vázquez JL, Salgado-Barreira Á, dkk. Diagnostic accuracy of fibrinogen to differentiate appendicitis from nonspecific abdominal pain in children. *American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(1):66-70.