

UDK 616.346.2-002-074(497.11)"2021/2023"
COBISS.SR-ID 179628809

PROCENA DIJAGNOSTIČKE VREDNOSTI PREOPERATIVNIH LABORATORIJSKIH I RADIOLOŠKIH PARAMETARA U KLASIFIKACIJI TEŽINE AKUTNOG APENDICITISA

Srđan Milina, Branko Lukić, Marija Nikolić, Nemanja Trifunović, Milica Radivojević, Dimitrije Surla

SLUŽBA OPŠTE HIRURGIJE, KLINIKA ZA HIRURGIJU, KLINIČKO-BOLNIČKI CENTAR "ZEMUN", BEOGRAD, SRBIJA

SAŽETAK: **Uvod:** Akutni apendicitis predstavlja najčešće intraabdominalno hitno hirurško stanje. Precizno razlikovanje između nekomplikovanog i komplikovanog apendicitisa od suštinskog je značaja za određivanje optimalne terapije i smanjenje postoperativnog morbiditeta. Iako laparoskopska apendektomija ostaje zlatni standard, konzervativno lečenje sve češće se razmatra kao adekvatna opcija kod nekomplikovanih slučajeva. **Cilj** naše studije bio je da istakne značaj preoperativne laboratorijske i radiološke dijagnostike u proceni težine intraoperativnih nalaza kod akutnog apendicitisa i optimizaciji terapijske strategije. **Metodologija:** Ova retrospektivna studija obuhvatila je 231 pacijenta sa dijagnozom akutnog apendicitisa, lečenih u Kliničko-bolničkom centru Zemun u periodu od decembra 2021. do septembra 2023. godine. Pacijenti su podeljeni u grupe sa nekomplikovanim i komplikovanim apendicitisom na osnovu kliničkih, intraoperativnih i histopatoloških nalaza. Demografski, klinički, laboratorijski i ultrazvučni podaci upoređeni su između grupa. Statistička obrada podataka izvršena je korišćenjem SPSS verzije 21. **Rezultati:** Komplikovani apendicitis dijagnostikovao je kod 63 pacijenta (27,27%), koji su bili značajno stariji i imali duže trajanje simptoma ($p < 0,01$). Povišena telesna temperatura, leukocitoza i povišene vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP) bili su češći u grupi sa komplikovanim apendicitisom. Prosečna koncentracija CRP-a bila je značajno viša u grupi sa komplikacijama (109 mg/L) u poređenju sa grupom bez komplikacija (24,55 mg/L, $p < 0,01$). Ultrazvuk je pokazao limitiranu mogućnost razlikovanja težine bolesti. Nije utvrđena značajna povezanost između dijabetesa melitusa i kompleksnosti bolesti. **Zaključak:** Naša studija potvrđuje da su starije životno doba, povišena temperatura, produženo trajanje simptoma i povišen CRP značajni faktori povezani sa komplikovanim formama akutnog apendicitisa. CRP se izdvojio kao najpouzdaniji preoperativni biomarker za procenu težine bolesti. Ovi rezultati ističu značaj povezivanja kliničke procene sa odabranim laboratorijskim parametrima, posebno vrednostima CRP-a, u cilju unapređenja preoperativne dijagnostike i donošenja blagovremene i adekvatne terapijske odluke.

Ključne reči: akutni apendicitis, CRP, komplikovani apendicitis, dijagnoza, laboratorijski markeri

UVOD

Akutni apendicitis je najčešće intraabdominalno hirurško hitno stanje [1]. U Srbiji je morbiditet akutnog apendicitisa sličan globalnim trendovima, a ukupan rizik oboljevanja tokom života iznosi približno 8,6 % kod muškaraca i 6,7 % kod žena [2]. Dijagnoza i lečenje akutnog apendicitisa mogu biti složeni, jer zahtevaju isključivanje različitih diferencijalnih dijagnoza i prioritizaciju hirurške intervencije u skladu sa težinom bolesti. Pravovremeno i precizno lečenje ostaje ključno za smanjenje morbiditeta povezanog sa apendicitisom.

Razlikovanje nekomplikovanog i komplikovanog apendicitisa je od suštinskog

značaja za određivanje odgovarajućeg terapijskog pristupa [3]. Neadekvatna ili odložena dijagnoza i lečenje komplikovanog apendicitisa povezani su sa ozbiljnim komplikacijama i postoperativnim morbiditetom, što dodatno naglašava važnost identifikovanja parametara koji odražavaju težinu bolesti [4].

Precizna diferencijacija između ova dva oblika ima za cilj podršku u izboru najadekvatnije terapije, uz istovremeno smanjenje broja nepotrebnih hirurških intervencija i rizika od pratećih komplikacija. Pored laparoskopske apendektomije, koja ostaje zlatni standard u lečenju komplikovanog apendicitisa, konzervativni pristup se sve češće

primenjuje u terapiji nekomplikovanih slučajeva [5–7].

Dijagnoza apendicitisa se prvenstveno postavlja na osnovu kliničke slike, iako markeri zapaljenja, ultrazvuk i kompjuterizovana tomografija mogu doprineti tačnosti dijagnoze [8]. U našoj ustanovi, ultrazvučni pregled se rutinski koristi zajedno sa određivanjem nivoa C-reaktivnog proteina (CRP) i broja leukocita (WBC) kako bi se olakšala dijagnoza i procenila težina bolesti. CT se koristi retko i to samo u slučajevima kada klinička slika i laboratorijski nalazi nisu dovoljno jasni. C-reaktivni protein (CRP) je upalni marker koji je u više studija identifikovan kao nezavisan prediktor komplikovanog apendicitisa. [9,10]

Glavni cilj ove studije jeste da se utvrdi da li se CRP može koristiti za razlikovanje komplikovanog (gangrenoznog ili perforiranog) i nekomplikovanog apendicitisa.

MATERIJALI I METODE

Ova studija predstavlja retrospektivnu analizu 231 pacijenta sa kliničkim znacima akutnog apendicitisa, koji su bili hospitalizovani na Odeljenju opšte hirurgije Kliničko-bolničkog centra (KBC) Zemun u periodu od decembra 2021. do septembra 2023. godine. Svi podaci korišćeni u istraživanju preuzeti su iz medicinske dokumentacije. Pacijenti su podvrgnuti hirurškom lečenju, i to otvorenom ili laparoskopskom apendektomijom, a dijagnoza akutnog apendicitisa potvrđena je postoperativnim histopatološkim pregledom operisanog apendiksa.

Na osnovu kliničkih, intraoperativnih i histopatoloških nalaza, pacijenti su podeljeni u dve grupe: one sa nekomplikovanim apendicitisom i one sa komplikovanim apendicitisom. Nekomplkovani apendicitis definisan je kao kataralna ili flegmonozna upala apendiksa. S druge strane, komplikovani apendicitis se odnosi na gangrenoznu upalu, sa ili bez perforacije.

Pored analize i poređenja nivoa C-reaktivnog proteina, broja leukocita i ultrazvučnih nalaza, u studiji su ispitivani i različiti klinički i demografski parametri. Uključeni su: trajanje simptoma, prisustvo ili odsustvo febrilnih epizoda, kao i postojanje

komorbiditeta. Takođe, osnovne demografske karakteristike kao što su pol i starost pacijenata uključene su u analizu u cilju procene njihovog potencijalnog uticaja na kliničku prezentaciju i tok bolesti. Telesna temperatura viša od 37,4°C smatrana je značajnom. Svaka sumnja na apendicitis na osnovu kliničkog pregleda dodatno je potvrđena obaveznim laboratorijskim analizama i ultrazvučnim pregledom kako bi se povećala dijagnostička tačnost i usmerilo dalje lečenje. Pozitivan ultrazvučni nalaz postavljan je na osnovu identifikacije jednog ili više od sledećih kriterijuma: prisustvo slobodne intraperitonealne tečnosti, regionalne limfadenopatije i/ili povećan dijametar apendiksa sa zadebljanjem zida apendiksa.

Statistička analiza sprovedena je korišćenjem softvera SPSS verzija 21. Varijable između dve grupe pacijenata poređene su Mann-Whitney U testom za numeričke podatke i hi-kvadrat testom za kategorijalne podatke. Statistička značajnost definisana je kao p-vrednost manja od 0,05.

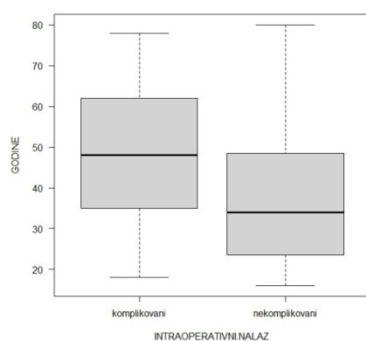
REZULTATI

Uzorak od 231 pacijenta dijagnostikovanih sa apendicitisom tokom perioda istraživanja podeljen je u dve grupe. Prvu grupu činilo je 168 pacijenata (72,73%) sa nekomplikovanim apendicitisom, dok je drugu grupu činilo 63 pacijenta (27,27%) sa komplikovanim apendicitisom. Ukupna populacija pacijenata obuhvatala je 110 muškaraca (47,62%) i 121 ženu (52,38%). Među pacijentima sa komplikovanim apendicitisom, 34 (54%) su bili muškarci, a 29 (46%) žene, dok je u grupi sa nekomplikovanim apendicitisom 76 (45,2%) bilo muškaraca, a 92 (54,8%) žena. Nije uočena statistički značajna razlika u distribuciji pola između dve grupe ($p=0,242$).

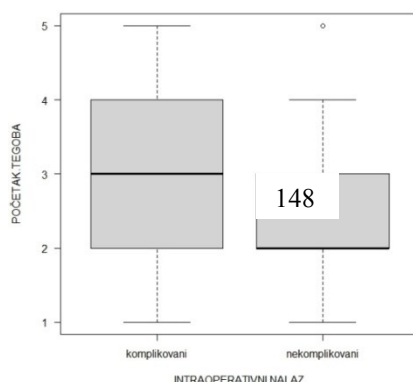
Naši pacijenti su imali prosečnu starost od $40,31 \pm 17,06$ godina, pri čemu je najmlađi imao 16, a najstariji 80 godina. U grupi pacijenata sa komplikovanim apendicitisom, medijana starosti iznosila je 47 godina. Nasuprot tome, pacijenti sa nekomplikovanim apendicitisom bili su značajno mlađi, sa medijanom starosti od 34 godine, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p<0,01$).

Slika 1. Box-plot dijagram prikazuje odnos između starosti pacijenata i intraoperativnih nalaza komplikovanog i nekomplikovanog apendicitisa. Dijagram ukazuje na statistički

značajnu razliku u težini intraoperativnih nalaza između mlađih i starijih pacijenata. Središnja linija u svakom boksu predstavlja medijanu starosti, dok ivice boksa označavaju prvi i treći kvartil.



Slika 2. Box-plot dijagram prikazuje odnos između trajanja simptoma i intraoperativnih nalaza komplikovanog i nekomplikovanog apendicitisa. Dijagram pokazuje da je duže trajanje simptoma povezano sa većom učestalošću komplikovanih intraoperativnih nalaza. Središnja linija u svakom boksu predstavlja medijanu trajanja, dok ivice boksa označavaju prvi i treći kvartil.



Ukupno 63 pacijenta (27,27%) imala su epizode povišene telesne temperature tokom trajanja simptoma, od kojih je 26 bilo sa komplikovanim, a 37 sa nekomplikovanim apendicitisom. S obzirom na razliku u veličini grupa, razlika u prisustvu povišene telesne temperature između grupa bila je statistički značajna ($p < 0,01$).

Što se tiče komorbiditeta, ukupno 7 pacijenata (3,02%) bilo je dijagnostikovano sa dijabetes melitusom. Od njih, 5 pacijenata se nalazilo u grupi sa nekomplikovanim apendicitisom, dok su 2 pacijenta bila u grupi sa komplikovanim apendicitisom. Statistička analiza nije pokazala značajnu razliku u

učestalosti dijabetesa između grupa, što ukazuje da u ovom uzorku prisustvo DM nije značajno uticalo na verovatnoću razvoja komplikovanog apendicitisa.

Ultrazvučnim pregledom ustanovljeni su nalazi koji ukazuju na akutni apendicitis kod 134 pacijenta (58,01%), dok 97 pacijenata (41,99%) nije imalo ultrasonografske nalaze bolesti. U grupi pacijenata sa pozitivnim ultrazvučnim nalazima, procenjena je učestalost komplikovanog u odnosu na nekomplikovani apendicitis. Iako je veći procenat pacijenata sa pozitivnim nalazima imao komplikovani

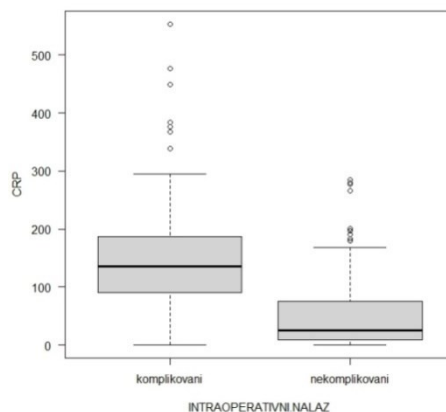
apendicitis, razlika između grupa nije bila statistički značajna ($p=0,134$).

U ovoj studiji, prosečan broj leukocita u perifernoj krvi iznosio je $12,61 \times 10^9/L \pm 4,64 \times 10^9/L$, što ukazuje da je većina pacijenata imala leukocitozu. Kod pacijenata sa nekomplicovanim apendicitisom, vrednosti leukocita su se kretale od $2,2 \times 10^9/L$ do $25,2 \times 10^9/L$, sa prosečnom vrednošću od $11,8 \times 10^9/L$. U grupi sa komplikovanim apendicitisom, leukociti su se kretali od $4,3 \times 10^9/L$ do $27,8 \times 10^9/L$, sa prosekom od $14,4 \times 10^9/L$. Usporedna analiza

ovog inflamatornog markera između dve grupe pokazala je statistički značajnu razliku ($p<0,01$).

Vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP) među pacijentima su značajno varirale, sa standardnom devijacijom nešto manjom od prosečne vrednosti, i iznosile su $66,62 \pm 65,60$ mg/L. Koncentracije CRP-a su se kretale od 0,2 mg/L do 265,4 mg/L. Medijana CRP-a kod pacijenata sa nekomplicovanim apendicitisom iznosila je 24,55 mg/L, što je bilo značajno niže od medijane od 109 mg/L kod pacijenata sa komplikovanim apendicitisom.

Slika 3. Prikazom u vidu box-plot dijagrama ilustruje se odnos između nivoa C-reaktivnog proteina (CRP) i intraoperativnih nalaza apendicitisa. Viši nivoi CRP-a povezani su sa težim, komplikovanim oblicima apendicitisa. Središnja linija u svakom boks predstavlja medijanu vrednost CRP-a, dok ivice boksa označavaju prvi i treći kvartil.



DISKUSIJA

Preoperativno razlikovanje komplikovanog i nekomplicovanog akutnog apendicitisa i dalje predstavlja veliki klinički izazov, naročito kada su klinički nalazi nejasni, a laboratorijski testovi nedovoljno specifični [11,12]. Ova dijagnostička nesigurnost doprinosi značajnoj stopi pogrešne dijagnoze, koja prema više studija iznosi između 12% i 30% [2,8,10]. Takve greške mogu dovesti do nepotrebne hirurške intervencije ili do kašnjenja u lečenju, što pogoršava ishod lečenja. Stoga je poboljšanje dijagnostičkih alata i kriterijuma ključno za optimizaciju upravljanja bolešću i smanjenje negativnih apendektomija i komplikacija.

Tradicionalno se za nekomplicovani apendicitis preporučuje rana apendektomija kako bi se sprečila ruptura [13]. Međutim, nova randomizirana istraživanja [13–15] i meta-analize [16,17] pokazuju da neoperativno lečenje antibioticima može biti uspešno kod pažljivo

odabranih pacijenata sa nekomplicovanim apendicitisom. Prema ažuriranim smernicama Svetskog udruženja za urgentnu hirurgiju (WSES), donetim na Jerusalimskom konsenzusnom sastanku 2020. godine, antibiotska terapija se preporučuje kao bezbedna i efikasna alternativa hirurškom lečenju kod pacijenata sa nekomplicovanim apendicitisom bez prisustva apendikolitijaze. Važno je napomenuti da nedijagnostikovana perforacija može dovesti do ozbiljnih komplikacija, kao što su apsces i purulentni peritonitis [19]. Stopa rupture u akutnom apendicitisu iznosi između 20% i 34% [20–22]. Kod pacijenata tretiranih neoperativno važno je istaći da postoji približno 39% od rizika od recidiva u roku od 5 godina [14,18].

Laparoskopska apendektomija ostaje zlatni standard u lečenju sumnje na komplikovani apendicitis [23]. Potreba za invazivnijim pristupom opravdana je ozbiljnim

komplikacijama koje se mogu javiti, uključujući infekciju, ileus, intraabdominalni apsces i fistule [24–26]. Kašnjenje sa operacijom povećava rizik od životno ugrožavajućih stanja i rehospitalizacije [27].

Demografske karakteristike, naročito starost i pol, pokazale su se kao značajni faktori u razvoju komplikovanog apendicitisa. Birben i saradnici su prijavili veću učestalost komplikovanog apendicitisa kod starijih i muških pacijenata [28]. Naša studija nije pokazala statistički značajnu razliku u polu, ali su pacijenti sa komplikovanim apendicitisom bili značajno stariji. To se može objasniti smanjenjem imunološke funkcije i fizioloških rezervi sa godinama. Brojne studije beleže slične nalaze [2,3,6,29,30].

Dug interval od pojave simptoma do dijagnoze direktno je povezan sa razvojem komplikacija. Naša studija potvrđuje da je duže trajanje simptoma prediktor komplikovanog toka bolesti, u skladu sa prethodnim istraživanjima [2,3,8,23,30,31].

Povišena temperatura ($\geq 37,4^{\circ}\text{C}$) je pokazana kao klinički koristan indikator komplikovanog apendicitisa [30,31,33]. Naši nalazi, kao i studija Akai i saradnika [34], potvrđuju značaj telesne temperature u proceni težine bolesti.

Iako je dijabetes povezan sa imunološkom disfunkcijom i težim tokom apendicitisa, naša studija nije pokazala značajnu povezanost, verovatno zbog malog broja obolelih od dijabetesa i bolje kontrole bolesti u našoj ustanovi [2,35].

Ultrazvuk je često prvi izbor za dijagnostiku, ali ograničen subjektivnošću interpretacije i telesnim faktorima pacijenta [3,36,37]. Naši rezultati potvrđuju da ultrazvuk nije dovoljan za razlikovanje komplikovanih i nekomplikovanih oblika bolesti i treba ga koristiti u kombinaciji sa kliničkim pregledom i laboratorijskim markerima.

Leukocitoza je značajan, ali nespecifičan marker. Naši rezultati potvrđuju korelaciju sa komplikovanim apendicitisom, ali bez dovoljne prediktivne vrednosti samostalno [4,7,8,27,38].

CRP, kao akutnofazni protein, pokazuje proporcionalno povećanje sa težinom zapaljenja [3,27,29,30,31,33,38,39]. Naša studija je potvrdila njegovu visoku vrednost kod komplikovanih slučajeva (medijana 109 mg/L), što dodatno potvrđuje njegovu dijagnostičku korisnost.

ZAKLJUČAK

Naša studija potvrđuje da su starija životna dob, povišena telesna temperatura, duže trajanje simptoma i povišene vrednosti CRP-a ključni faktori povezani sa komplikovanim akutnim apendicitisom. CRP se izdvojio kao najpouzdaniji preoperativni biomarker u proceni težine bolesti. Ovi rezultati naglašavaju potrebu za integracijom kliničke evaluacije sa odabranim laboratorijskim parametrima, posebno CRP-om, kako bi se osigurala preciznija preoperativna dijagnoza i primenila pravovremena terapijska strategija.

150

LITERATURA:

1. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW study. *World J Emerg Surg.* 2014;9:37. doi:10.1186/1749-7922-9-37. PMID:24883079.
2. Naderan M, Babaki AES, Shoar S, Mahmoodzadeh H, Nasiri S, Khorgami Z. Risk factors for the development of complicated appendicitis in adults. *Turk J Surg.* 2016;32(1):37-42. doi:10.5152/UCD.2015.3031.
3. Atema JJ, van Rossem CC, Leeuwenburgh MM, Stoker J, Boermeester MA. Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis. *Br J Surg.* 2015;102(8):979-90. doi:10.1002/bjs.9835. PMID:25963411.
4. Kaminskas AA, Lukšaitė-Lukštė R, Jasiūnas E, Samuilis A, Augustinavičius V, Kryžauskas M, et al. The dynamics of inflammatory markers in patients with suspected acute appendicitis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(12). doi:10.3390/medicina57121384. PMID:34946329.
5. Coccolini F, Fugazzola P, Sartelli M, Cicuttin E, Sibilla MG, Leandro G, et al. Conservative treatment of acute appendicitis. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):119-34. doi:10.23750/abm.v89i9-s.7905. PMID:30561405.
6. Hiroi S, Hamaoka M, Miguchi M, Misumi T, Yamamoto Y, Ikeda S, et al. Comparison of three clinical trials of preoperative predictors for complicated appendicitis. *In Vivo.* 2022;36(5):2442. doi:10.21873/invivo.12978. PMID:36099130.
7. Bom WJ, Scheijmans JCG, Salminen P, Boermeester MA. Diagnosis of uncomplicated and complicated appendicitis in adults. *Scand J Surg.* 2021;110(2):170-9. doi:10.1177/14574969211008330. PMID:33851877.
8. Ribeiro AM, Romero I, Pereira CC, Soares F, Gonçalves Á, Costa S, et al. Inflammatory parameters as predictive factors for complicated appendicitis: a retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;74:103266. doi:10.1016/j.amsu.2022.103266.
9. Kim M, Kim SJ, Cho HJ. International normalized ratio and serum C-reactive protein are feasible markers to predict complicated appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2016;11:1. doi:10.1186/s13017-016-0081-6.
10. Uludağ SS, Akıncı O, Güreş N, Tunç E, Erginöz E, Şanlı AN, et al. Effectiveness of pre-operative routine blood

- tests in predicting complicated acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;28(11):1590-6. doi:10.14744/tjtes.2021.13472. PMID:36282156.
11. Kim HY, Park JH, Lee YJ, Lee SS, Jeon JJ, Lee KH. Systematic review and meta-analysis of CT features for differentiating complicated and uncomplicated appendicitis. *Radiology.* 2018;287(1):104-15. doi:10.1148/radiol.2017171260. PMID:29173071.
 12. Rait JS, Ajzajian J, McGillicuddy J, Sharma A, Andrews B. Acute appendicitis and the role of pre-operative imaging: a cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;59:258-63. doi:10.1016/j.amsu.2020.10.008.
 13. Andersson RE. The natural history and traditional management of appendicitis revisited: spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. *World J Surg.* 2007;31(1):86-92. doi:10.1007/s00268-006-0056-y. PMID:17180556.
 14. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(23):2340-8. doi:10.1001/jama.2015.6154. PMID:26080338.
 15. Park HC, Kim MJ, Lee BH. Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis. *Br J Surg.* 2017;104(13):1785-90. doi:10.1002/bjs.10660. PMID:28925502.
 16. Yang Z, Sun F, Ai S, Wang J, Guan W, Liu S. Meta-analysis of studies comparing conservative treatment with antibiotics and appendectomy for acute appendicitis in the adult. *BMC Surg.* 2019;19(1):90. doi:10.1186/s12893-019-0578-5. PMID:31412833.
 17. Prechal D, Damirov F, Grilli M, Ronellenfitsch U. Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(6):963-71. doi:10.1007/s00384-019-03296-0. PMID:31004210.
 18. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:27. doi:10.1186/s13017-020-00306-3. PMID:32295644.
 19. Horn CB, Tian D, Bochicchio GV, Turnbull IR. Incidence, demographics, and outcomes of nonoperative management of appendicitis in the United States. *J Surg Res.* 2018;223:251-8. doi:10.1016/j.jss.2017.10.007. PMID:29198605.
 20. Cueto J, D'Allemagne B, Vázquez-Frias JA, Gomez S, Delgado F, Trullenque L, et al. Morbidity of laparoscopic surgery for complicated appendicitis: an international study. *Surg Endosc.* 2006;20(5):717-20. doi:10.1007/s00464-005-0402-4. PMID:16544077.
 21. Khan MS, Siddiqui MTH, Shahzad N, Haider A, Chaudhry MBH, Alvi R. Factors associated with complicated appendicitis: view from a low-middle income country. *Cureus.* 2019;11(5):e4765. doi:10.7759/cureus.4765. PMID:31363446.
 22. Patel SV, Nanji S, Brogly SB, Lajkosz K, Groome PA, Merchant S. High complication rate among patients undergoing appendectomy in Ontario: a population-based retrospective cohort study. *Can J Surg.* 2018;61(6):412-7. doi:10.1503/cjs.011517. PMID:30265637.
 23. Bancke Laverde BL, Maak M, Langheinrich M, Kersting S, Denz A, Krautz C, et al. Risk factors for postoperative morbidity, prolonged length of stay and hospital readmission after appendectomy for acute appendicitis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49(3):1355-66. doi:10.1007/s00068-023-02225-9. PMID:36708422.
 24. Moreira LF, Garbin HI, Da-Natividade GR, Silveira BV, Xavier TV. Predicting factors of postoperative complications in appendectomies. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(5):e1920. doi:10.1590/0100-6991e-20181920. PMID:30462825.
 25. Skjold-Ødegaard B, Søreide K. The diagnostic differentiation challenge in acute appendicitis: how to distinguish between uncomplicated and complicated appendicitis in adults. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1724. doi:10.3390/diagnostics12071724. PMID:35885627.
 26. Wu T, Yang Y, Wu Y, Lu L, Dong S. Complications after appendectomy in patients with treated appendicitis: results from a retrospective study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(12):12546-53. doi:10.21037/apm-21-3295. PMID:35016452.
 27. Binboga S, Isiksacan N, Binboga E, Kasapoglu P, Surek A, Karabulut M. Diagnostic value of serum cytokines in predicting a complicated acute appendicitis. *An Acad Bras Cienc.* 2022;94(2):e20201947. doi:10.1590/0001-376520220201947. PMID:35507979.
 28. Birben B, Sönmez BM, Er S, Özden S, Kösa MT, Tez M. External validation of the appendistatm score and comparison with CRP levels for the prediction of complicated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021;27(2):187-91. doi:10.14744/tjtes.2020.68246. PMID:33630294.
 29. Kang CB, Li WQ, Zheng JW, Li XW, Lin DP, Chen XF, et al. Preoperative assessment of complicated appendicitis through stress reaction and clinical manifestations. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(23):e15768. doi:10.1097/MD.00000000000015768. PMID:31169674.
 30. Fujiwara K, Abe A, Masatsugu T, Hirano T, Hiraka K, Sada M. Usefulness of several factors and clinical scoring models in preoperative diagnosis of complicated appendicitis. *PLoS One.* 2021;16(7):e0255253. doi:10.1371/journal.pone.0255253. PMID:34314464.
 31. Sasaki Y, Komatsu F, Kashima N, Suzuki T, Takemoto I, Kijima S, et al. Clinical prediction of complicated appendicitis: a case-control study utilizing logistic regression. *World J Clin Cases.* 2020;8(11):2127-36. doi:10.12998/wjcc.v8.i11.2127.
 32. Peeters T, Martens S, D'Onofrio V, Stappers MHT, van der Hilst JCH, Houben B, et al. An observational study of innate immune responses in patients with acute appendicitis. *Sci Rep.* 2020;10(1):13530. doi:10.1038/s41598-020-73798-3. PMID:33060696.
 33. Imaoka Y, Itamoto T, Takakura Y, Suzuki T, Ikeda S, Urushihara T. Validity of predictive factors of acute complicated appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2016;11:21. doi:10.1186/s13017-016-0107-0. PMID:27708690.
 34. Akai M, Iwakawa K, Yasui Y, Yoshida Y, Kato T, Kitada K, et al. Hyperbilirubinemia as a predictor of severity of acute appendicitis. *J Int Med Res.* 2019;47(8):3663-9. doi:10.1177/0300060519856155. PMID:31238753.
 35. de León-Ballesteros GP, Pérez-Soto R, Zúñiga-Posselt K, Velázquez-Fernández D. Presentación clínica de la apendicitis aguda en pacientes inmunocomprometidos por diabetes o VIH/sida. *Gac Med Mex.*

- 2018;154(4):473-9. doi:10.24875/gmm.17003839. PMID:30250334.
36. Karul M, Berliner C, Keller S, Tsui TY, Yamamura J. Imaging of appendicitis in adults. *Rofo*. 2014;186(6):551-8. doi:10.1055/s-0034-1366074. PMID:24760428.
37. Bolmers MDM, Bom WJ, Scheijmans JCG, van Geloven AAW, Boermeester MA, Bemelman WA, et al. Accuracy of imaging in discriminating complicated from uncomplicated appendicitis in daily clinical practice. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(6):1385-91. doi:10.1007/s00384-022-04173-z. PMID:35583564.
38. Patmano M, Çetin DA, Gümüş T. Laboratory markers used in the prediction of perforation in acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(7):960-6. doi:10.14744/tjtes.2021.83364. PMID:35775680.
39. Xu T, Zhang Q, Zhao H, Meng Y, Wang F, Li Y, et al. A risk score system for predicting complicated appendicitis and aid decision-making for antibiotic therapy in acute appendicitis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(6):6133-44. doi:10.21037/apm-21-26. PMID:34118840.