



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



САША С. ДИМИЋ

**КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА МАРКЕРА
ТРОМБОЦИТА И МАРКЕРА
ИНФЛАМАЦИЈЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ
АКУТНОГ АПЕНДИЦИТИСА КОД
ОДРАСЛИХ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2023.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



SAŠA S. DIMIĆ

**COMPARATIVE ANALYSIS OF PLATELET
MARKERS AND INFLAMMATION
MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE
APPENDICITIS IN ADULTS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023.

Супрузи Ивани, сину Матеји и ћерки Ани, због којих све што радим има смисла.

Оцу Славку и мајци Славици, у знак захвалности.

Сестри Соњи, Мимију, Марији и Нешку.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Проф. др Милан Радојковић, специјалиста опште хирургије,
Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Наслов:

„Компаративна анализа маркера тромбоцита и маркера
инфламације у дијагностици акутног апендицитиса код
одраслих“

Резиме:

У циљу смањења непотребних лапаротомија, односно превиђених случајева акутног апендицитиса(АА) спроведена је проспективна клиничко-биохемијска студија над 67 пацијената оперисаних због сумње на АА и утврђивана је дијагностичка тачност и предиктивна вредност маркера тромбоцита (MPV, PDW) и маркера инфламације (неутрофилно-лимфоцитни однос-NLR, CRP, ALT, билирубин, прокалцитонин-РСТ, IL-6, ендотоксин) у дијагнози АА код одраслих и њихова корелација са Alvarado Scorom (AS) и хистопатолошком (HP) дијагнозом. Након преоперативног одређивања вредности параметара, израчунавао се AS, спроводила операција и HP преглед апендикса и пацијенти су подељени у групе: катарални АА (KtAA), некомплицовани, флегмонозни (FAA, NKoAA), гангренозни и гангренозни перфоративни АА (KoAA). За статистичку анализу коришћени су стандардни параметријски и непараметријски тестови. Најмеродавнија мерила при коначној дијагнози АА били су налаз $AS \geq 9$ и HP налаз. Униваријантном регресијом однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ повећава се са јединичним порастом CRP, неутрофила (Neu), NLR, са Tbil > 21

$\mu\text{mol/l}$, са $\text{PCT} \geq 0,5 \text{ ng/ml}$ и РН налазом КоАА. Однос вероватноћа за РН налаз КоАА и НКоАА повећава се са јединичним порастом CRP , Neu , NLR , AS , са $\text{Tbil} > 21 \mu\text{mol/l}$, са $\text{PCT} \geq 0,5 \text{ ng/ml}$ и $\text{AS} \geq 9$. Мултифакторском регресијом добијен је модел који објашњава 63,09% варијабилитета односа вероватноће налаза $\text{AS} \geq 9$ и $\text{AS} < 9$. Уз константу, овај модел чине Neu , $\text{Tbil} > 21 \mu\text{mol/l}$, РН налаз КоАА и $\text{PCT} \geq 0,5 \text{ ng/ml}$. Такође је добијен модел који објашњава 54,19% варијабилитета односа вероватноћа РН налаза КоАА и НКоАА. Уз константу, овај модел чине налаз $\text{AS} \geq 9$, налаз $\text{PCT} \geq 0,5 \text{ ng/ml}$. У целом узорку пацијената са АА постоје јаке позитивне корелације AS и Neu , AS и NLR , AS и IL-6 , AS и PCT , NLR и IL-6 , IL-6 и PCT , IL-6 и CRP . Селектујући одговарајуће преоперативне параметре и уврштавајући их у математичку формулу мултифакторне логистичке регресије, може се поуздано проценити потреба за одговарајућим начином лечења АА.

Научна област:

Медицина

Научна
дисциплина:

Хирургија

Кључне речи:

Маркери тромбоцита, маркери инфламације, акутни апендицитис, одрасли

УДК:

616. 346. 2-002-07-053.8 (043.3)

CERIF
класификација:

B 600 Хирургија, ортопедија, трауматологија

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof.dr Milan Radojkovic, Specialist in General Surgery, University of Nis, Faculty of Medicine

Title:

"Comparative analysis of platelet markers and inflammatory markers in the diagnosis of acute appendicitis in adults"

Abstract:

In order to reduce unnecessary laparotomies or overlooked cases of acute appendicitis (AA), a prospective clinical and biochemical study was conducted on 67 patients operated for suspected AA and the diagnostic accuracy and predictive value of platelet and inflammatory markers in the diagnosis of AA in adults and their correlation with Alvarado Scor(AS) and histopathology(HP)diagnosis were determined. After preoperative parameter determination, AS was calculated, surgery and HP appendix examination were performed and patients were divided into groups: catarrhal (CtAA), uncomplicated, phlegmonous(FAA,UCoAA), gangrenous and gangrenous perforated(CoAA). For statistical analysis, standard parametric and nonparametric tests were used. The most relevant measures in the final diagnosis of AA were the $AS \geq 9$ and the HP finding. By univariate regression, the probability ratio for $AS \geq 9$ and $AS < 9$ increases with a unit increase in CRP, neutrophil (Neu), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), total bilirubin (TBil) $> 21 \mu\text{mol/l}$, procalcitonin (PCT) $\geq 0.5\text{ng/ml}$ and HP finding CoAA. The probability ratio for HP finding of CoAA and UCoAA increases with a unit increase in CRP, Neu, NLR, AS, TBil $> 21 \mu\text{mol/l}$, PCT $\geq 0.5\text{ng/ml}$ and $AS \geq 9$. Multifactor regression resulted in a model that explains 63.09% of the variability in the probability ratio of $AS \geq 9$ and $AS < 9$. In addition to the constant, this model consists of Neu, TBil $> 21 \mu\text{mol/l}$, HP finding CoAA and PCT $\geq 0.5\text{ng/ml}$. A model was also obtained that explains 54.19% of the variability in the probability ratios of the HP findings of CoAA and UCoAA. In addition to the constant, this model consists of the finding of $AS \geq 9$, the finding of PCT $\geq 0.5\text{ng/ml}$.

There are strong positive correlations of AS and Neu, AS and NLR, AS and IL-6, AS and PCT, NLR and IL-6, IL-6 and PCT, IL-6 and CRP in the whole sample of patients with AA. By selecting the appropriate preoperative parameters and including them in the mathematical formula of multifactor logistic regression, the need for an appropriate method of AA treatment can be reliably assessed.

Scientific
Field:

Medicine

Scientific
Discipline:

Surgery

Key Words:

Platelet markers, inflammatory markers, acute appendicitis, adults

UDC:

616. 346. 2-002-07-053.8 (043.3)

CERIF
Classification:

B 600 Surgery, orthopedics, traumatology

Creative
Commons
License Type:

CC BY-NC-ND

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Историја апендицитиса	2
1.2. Ембриологија.....	6
1.3. Конгениталне аномалије	6
1.4 Анатомија апендикса	7
1.4.1 Топографија, позиција и односи	7
1.4.2. Зид апендикса.....	8
1.4.3. Васкуларизација апендикса	9
1.4.4. Лимфни систем апендикса	10
1.4.5. Инервација апендикса	10
1.5 Физиологија апендикса.....	10
1.6. Апендицитис	11
1.6.1 Епидемиологија.....	11
1.6.2. Етиологија.....	12
1.6.3. Хистопатолошки (НР) супстрат	13
1.6.4. Клиничка слика АА	15
1.6.5. Дијагностика АА.....	17
1.6.6. Лабораторијска испитивања	20
1.7. Радиолошка испитивања	31
1.8. Ултрасонографска дијагностика	31
1.9. СТ и NMR	32
1.10. Перитонеална аспирација.....	33
1.11. Лапароскопска дијагностика	34

1.12.	Примена скорова за дијагностику АА.....	35
1.13.	Диференцијална дијагноза	36
1.14.	Компликације	38
1.15.	Лечење	39
1.16.	Субакутни и хронични апендицитис.....	42
2.	ЦИЉ РАДА	43
3.	НАУЧНЕ ХИПОТЕЗЕ	45
4.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	46
4.1.	Методe.....	47
4.2.	Статистичка обрада података	51
4.3.	Протокол испитивања.....	53
5.	РЕЗУЛТАТИ	54
5.1.	Демографске карактеристике и социо-епидемиолошки контекст.....	54
5.2.	Симптоми и клинички знаци	55
5.3.	Лабораторијски налази	58
5.4.	Оперативни налаз	67
5.5.	Утврђивање фактора од интереса за НР налаз и налаз AS	86
5.6.	Дијагностичке карактеристике параметара од интереса за резултат НР налаза као златни стандард.....	91
5.6.1.	Одвајање катаралних од флегмонозних или компликованих АА	91
5.6.2.	Одвајање компликованих од катаралних или флегмонозних АА	94
5.7.	Корелације континуалних параметара	97
6.	ДИСКУСИЈА	102
7.	ЗАКЉУЧАК	136
8.	ЛИТЕРАТУРА	139

СКРАЋЕНИЦЕ

AA - акутни апендицитис

NLR - неутрофилно-лимфоцитни однос

MPV - средња запремина тромбоцита

PDW - ширина дистрибуције тромбоцита

CRP - C-реактивни протеин

RES - ретикуло-ендотелијални систем

ALT - аланин трансаминаза

TBil – тотални билирубин

IL-6 - интерлеукин-6

LPS - липополисахарид

TNF - фактор некрозе тумора

PCT - прокалцитонин

UZ - ултразвук

CT - компјутеризована томографија

G-CSF – фактор стимулације колоније гранулоцита

GIT - гастроинтестинални тракт

DDK - доњи десни квадрант

NK (Natural killer cells) - ћелије убице

Neu - неутрофили

HP налаз - хистопатолошки налаз

KtAA - катарални акутни апендицитис

FAA - флегмонозни акутни апендицитис

NKoAA - некомплицовани акутни апендицитис

KoAA - компликовани акутни апендицитис

1. УВОД

Акутни апендицитис (АА) представља најчешће хитно стање, а апендектомија најчешћу хитну интервенцију у хирургији (1). Акутно запаљење црвуљка, у свом класичном облику, са симптомима бола локализованим у десној илијачној регији, спада у ред лаких дијагноза, коју може и мора да постави сваки лекар практичар. У свом типичном облику не представља велики дијагностички проблем (2,3). Некомпликовани случајеви АА лако се дијагностикују и лече, док је дијагноза атипичних апендицитиса тежак задатак и остаје клинички изазов који може тестирати дијагностичке вештине, чак и најискуснијих хирурга. Недијагностиковани и одложено дијагностиковани случајеви су и даље чести, повећавајући ризик од компликација и смртог исхода. Са друге стране, бројна гастроентеролошка, гинеколошка и инфламаторна обољења имају сличну клиничку презентацију, што доводи до негативних хируршких експлорација које саме по себи носе ризик компликација, у току и након интервенција (4,5).

Упркос повећаној употреби лабораторијских претрага, радиолошких дијагностичких метода и клиничких скоринг система у циљу правовремене дијагностике, АА остаје најчешћа дилема хируршког тима. Из ових разлога, и даље се чине напори у смислу трагања за неагресивним и ефикаснијим дијагностичким приступима (6). У циљу избегавања непотребних оперативних експлорација, али и превиђених АА у свакодневној хируршкој пракси постоји стална тежња проналажења поузданијих и прецизнијих дијагностичких оруђа. Иако најсавременије „imaging“ методе, као што су ултрасонографија (US), компјутеризована томографија (CT) и нуклеарна магнетна резонанца (NMR) имају своје место у дијагностици АА, оне нису „златни стандард“ и методе избора. Постоји јасна потреба за новим, по могућству поузданим, јевтиним, лако применљивим и брзим дијагностичким поступцима у диференцијацији неспецифичног абдоминалног бола и запаљенског синдрома од АА (7,8).

Посебна пажња посвећује се потенцијалним, новим серумским биомаркерима са предиктивном вредношћу у дијагностици АА. Олакшана дијагноза уз помоћ потенцијалног новог дијагностичког биомаркера омогућила би редукацију непотребних оперативних експлорација, али и превиђених АА у свакодневној хируршкој пракси (9). Испитивање и

компаративна анализа дијагностичке тачности, специфичности и сензитивности параметара тромбоцита и параметара инфламације код адултних пацијената оперисаних због суспектног АА допринели би њиховој могућој рутинској клиничкој употреби и смањењу непотребних лапаротомија, односно превиђених случајева запаљења црвуљка (10).

1.1. Историја апендицитиса

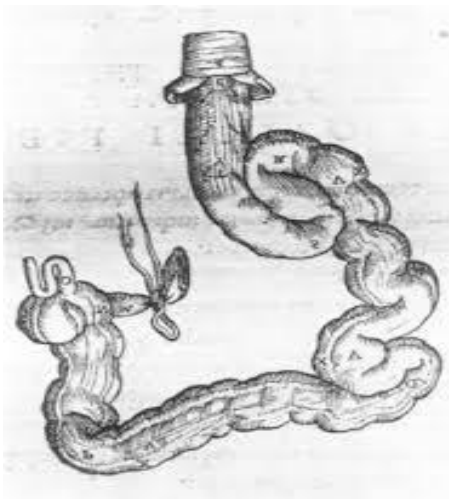
Учесталост дијагнозе АА и модалитети савременог хируршког лечења могу навести на претпоставку да је АА познат и лечен још од најстаријих времена. Статистичка испитивања јасно показују да ће сваки 15-и човек оболети од АА. Без лечења, такво стање врло често завршава смртно. Инциденција апендицитиса је чешћа у млађој животној доби, чиме се може закључити колико је људи кроз историју, пре ере апендектомије, умрло од апендицитиса у највиталнијим годинама живота (11, 12).

Још је *Hipocrat* схватио да је гнојење након дуготрајног бола у цревима лош знак. Сматра се да је он и умро због компликованог апендицитиса. У то време су се лекари “хватали за нож” да би решили проблем у “десној илијачној фоси” иако нису знали да апендикс постоји. Анатом *Claudius Galenus* је, истраживајући мајмуне, од свих древних научника дао најкомплетнији анатомски опис, али није нашао апендикс (12). О црвуљку и знању о његовом постојању, као најранији докази, сведоче и анатомски цртежи из 1492. великог *Leonarda da Vinciја* (Слика 1), мада се као први опис црвуљка сматра опис анатома *Giacoma Berengariја da Carpi* (1470-1530) из 1521. г. у Болоњи. Он описује да се на крају цекума налази извесни ”адиментарум” ширине мање од прста на руци, а дужине три инча.



Слика 1. Цртеж апендикса *Leonarda da Vinci-а* (1492. г.) (12)

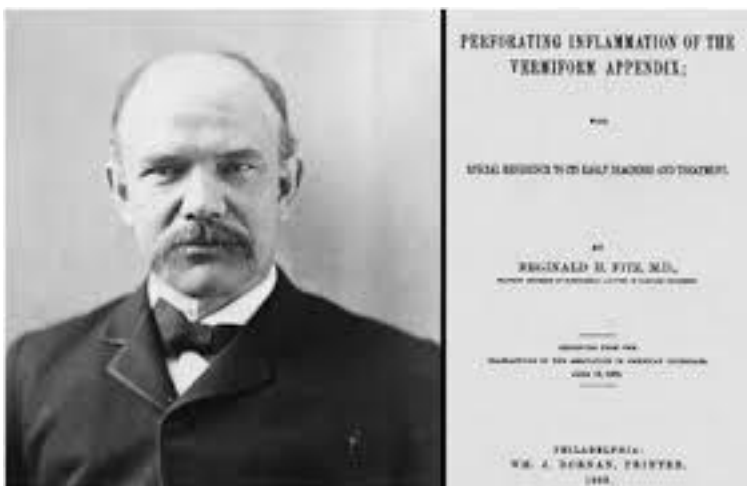
У Баселу се прославио својим анатомским запажањима и *Caspar Bauhin* (1560-1624) који је 1579. описао илеоцекалну валвулу. *Andreas Vesalius* (1514-1564), утемељивач модерне анатомије, ослободивши је од “галенизма”, у свом уџбенику *De humani corporis fabrica libri septem*, написаном у Болоњи 1543. г. јасно илуструје црвуљак (Слика 2). Пре Vesalius-а анатоми нису јасно спомињали црвуљак, јер су своје анатомске студије изводили на животињама које га не поседују. Заслуга је Vesalius-а што је велики ауторитет Galena засенио својим анатомским студијама, обелоданивши да Galen не описује анатомију човека него животиња (13).



Слика 2. *Andreas Vesalius* “*De Humani Corporis Fabrica*” (1543. г.) (13)

Lorenz Heister је 1711. г. извео аутопсију на погубљеном криминалцу и описао апсцес формиран уз слепо завршени апендикс. Други овакав опис је убрзо дао и париски хирург *Mestivier*. Оба извештаја су несумњиво показала да је апендикс узрок обољења због његове опструкције страним телом. *John Hunter* је описао гангренозно измењен апендикс, а *John Parkinson* је 1812. г. објавио перфорацију апендикса са фекалитом коју је нашао на аутопсији код петогодишњег дечака (13,14). Међу првима који поставља питање оперативног лечења апендицитиса је *Francois Melier* 1827. г., у Француској. Његов предлог није био прихваћен због великог утицаја чувеног париског хирурга *Duруytren-a* (15). Амерчки хирург, *Willard Parker* из Њујорка је 1867. г. објавио рад о искуству у дренажи апсцеса апендикса (16). Нешто касније, 1880. год. *Lawson Tait* је објавио рад о апендектомији гангренозно измењеног црвуљка код пацијенткиње од седамнаест година, са успешним исходом. Описана је

операција коју је извео *Robert Lawson Tait* (1845-1899), у *Hospital for Disease of Woman* у Бирмингему, 1880. г., са успешним исходом за оперисаног болесника (17). По већини истраживача, то се сматра првом успешном апендектомијом, изведеном услед упале црвуљка. Слично је извео и *Abraham Groves* из Онтарија 1883. г. Хируршки начин лечења код апендицитиса заговарали су *Mikulicz* у Кракову, као и *Kronlein* у Немачкој, 1884. г. Сви ти храбри и врло спорадични покушаји и успеси били су овековечени крајем XIX века радовима и запажањима патолога с *Harvard University* у Бостону, који у медицинску праксу уводи назив апендицитис. То је амерички патолог *Reginald Fitz* (1843-1913) који је 1886. г. објавио своја запажања под насловом: “*Perforating inflammation of the vermiform appendix, with special reference to its early diagnosis and treatment*“ (*Trans. Assoc. Am. Phys.*, 1:107, 1886 (Слика 3)). Први је схватио и објаснио болест црвуљка чиме је показао пут како победити смрт. У својем чланку *Fitz* описује 25 болесника повезујући патолошки налаз с клиничком симптоматологијом, доказујући да *perityphlitis* почиње с променом на апендиксу, а не цекуму, како се сматрало до тада. Заговара рану апендектомију, пре настанка компликација које неминовно следе. Ако је неким људима дана могућност да својом генијалношћу оплемењују свет у којем живе, спасавајући људе од смрти, онда је та могућност сасвим сигурно дата др *Fitzu* (18, 19).



Слика 3. Др Региналд Хебер Фитз и насловна страна његовог рада о апендиксу (19)

Већина хирурга појам апендицитиса и апендектомије везује за име лекара *Charles McBurney* (1845-1913), који 1889. г. објављује: “*Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix*“ (*N.Y. Med. J.* 50:676, 1889). *McBurney*, осим што је показао значај апендектомије, у исто време је описао и тачку најјаче болне осетљивости на трбушном зиду која с правом носи његово име (20). Било би неправедно говорити о пионирима апендектомије у Европи, а да се не спомене немачки хирург, који је био савременик *McBurneya* и који је популаризирао апендектомију и сам коси наизменични рез, *Otto Gerharda Karl Sprengela* (1852-1915). Збрињавање патрљка апендикса је такође заокупирао велику пажњу (21). У почетку, на црвуљак је само постављана лигатура на бази, а црвуљак само ампутиран. Често су се дешавале компликације, попут фистула, те је стратегија промењена. *George Ruerson Fowler* је описао технику ”манжетне” у збрињавању патрљка црвуљка. Ова техника је била веома популарна 1895. г. (22). *R. H. M Dawbarn* је увео у технику шав дуванкесе, уз инверзију патрљка. *H. A Kelly* је 1905. године објавио упутства за збрињавање патрљка апендикса, што је подразумевало лигатуру на бази апендикса и препокривање патрљка серо-серозним сатурама, тзв. ”Z”- шавом, како мукоза патрљка црвуљка не би остала експонирана. Ова техника се великим делом и данас спроводи (23,24). Клиничка слика АА, током времена, с правовременим индикацијама за оперативно лечење постаје све јаснија. Оперирше се све више и чешће; болест је напослетку схваћена. Многи познати хирурзи и лекари су допринели разумевању те клиничке слике, описујући знакове који су ушли у хируршку пропедевтику под њиховим именима: *Otto Lanz* (1865.-1935.), *Jacob Moritz Blumberg* (1873.-1955.), *Torkild Rovsing* (1862.-1927.) и др. Пуно је лекара и хирурга заслужно за коначну победу над апендицитисом и његовим кобним последицама. То су знани и незнани јунаци који су у дело проводили апендектомију, којом су побеђивали смрт и давали животу нову прилику. Стопа морталитета лечења апендицитиса се временом смањивала, посебно увођењем антибиотика 40-их и 50-их година прошлог века. Крајем XX века уводи се лапароскопски начин оперисања у абдоминалној хирургији. Иако се холецистектомија најчешће веже за појам лапароскопског оперисања, занимљиво је да је тим начином изведена прва апендектомија, и то пре холецистектомије. Везана је за име *Kurta Semta* из Кила у Немачкој. Прва лапароскопска апендектомија код детета је изведена 1989. г. у Мемфису. Ову операцију је извео *Tom Lobe*. Од тада, широм света лапароскопска апендектомија постаје златни стандард у лечењу АА (25, 26).

1.2. Ембриологија

Готово целокупни дигестивни тракт започиње свој развој одвајањем ендодерма од жумањчане врећице. Од ендодерма настаје цев којој се придружује висцерални лист мезодерма (splanchnopleura), градећи примитивно црево које даје предње, средње и задње црево. Из средњег црева се развијају: дуоденум, јејунум, илеум, цекум, апендикс, асцендентни и прве две трећине трансверзалног колона. Оно услед наглог раста формира пупчану петљу, која је положена медиосагитално и има кранијални и каудални крак. У петој недељи ембрионалног развоја појављује се на пупчаној петљи задебљање које дели петљу на два дела. То задебљање представља основу за слепо црево (соесит). Проксимални део се развија знатно брже формирајући слепо црево, док се дистални развија спорије, формирајући црвуљак. Апендикс почиње да се уочава у осмој недељи живота. У почетку, он се налази на врху цекума, међутим касније, како цекум расте, апендикс се помера медијално, ка илеоцекалној валвули. Не увећава се толико колико и проксимални део цекума. Разлика у брзини раста се наставља и у постнаталном животу. На рођењу, дијаметар цекума је 4,5 пута већи од дијаметра апендикса, док је код одраслог човека та разлика и 8,5 пута већа (27, 28).

1.3. Конгениталне аномалије

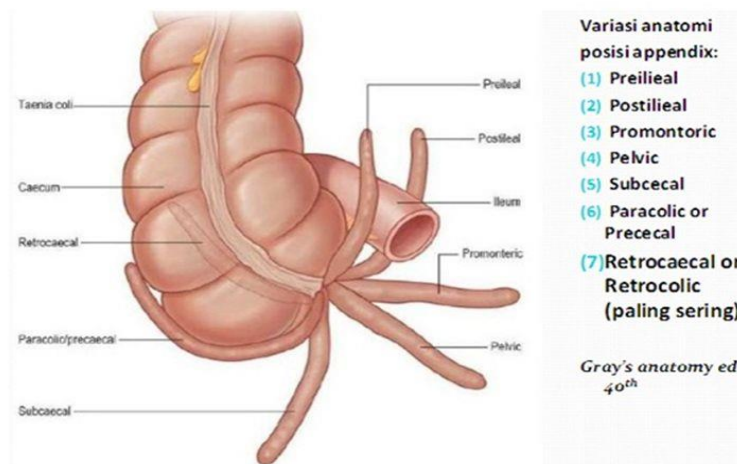
Од варијација апендикса треба поменути:

- Недостатак апендикса
- Ектопија апендикса
- Апендикс са леве стране
- Дупликација апендикса
- Конгенитални дивертикулум апендикса
- Хетеротопична мукоза апендикса (29-33).

1.4 Анатомија апендикса

1.4.1 Топографија, позиција и односи

Црвуљак је шупљи, слепо завршени део слепог црева односно цекума. Нормално лежи у десној бедреној јами, уз леви бок цекума, с врхом управљеним надоле. Полази из цекума, на месту где се сустичу *teniae coli*, на око 2-3 cm од ушћа илеума. Од врха цекума, који је једино релативно фиксиран део, апендикс се може протезати ка било ком правцу, а врх апендикса може бити припојен за било који интраабдоминални орган, осим слезине. Холотопски положај у трбуху зависи од положаја цекума. Позиција цекума варира у односу на постуру, респирације, тонус абдоминалне мускулатуре, као и испуњеност вијуга цревним садржајем. Код „високог“ положаја цекума може да се налази под јетром или испред десног бубрега, а код „ниског“ положаја цекума у малој карлици. Ови положаји могу бити: каудални или силазни, прецекални, ретроцекални, латерални, медијални (Слика 4). Најсложенији тип црвуљка је његов екстраперитонеални положај, који настаје као малформација спуштања цекума и споја са перитонеалним листовима.



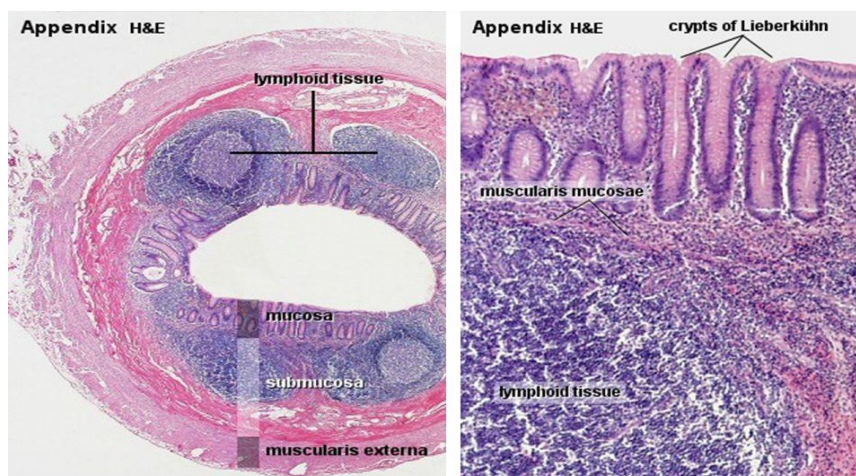
Слика 4. Позиције апендикса (Gray's Anatomy of the Human Body 40th Edition, 2008.)

Дужина апендикса је варијабилна и може износити од неколико центиметара до 25 cm. У просеку дужина апендикса износи око 8 cm. Његов калибар је од 0,5 до 0,75 cm, са

промером лумена око 2 mm. У извесним случајевима потпуно је облитериран. У старијих особа проценат облитерације износи и до 40% (34, 35, 36, 37).

1.4.2. Зид апендикса

На зиду апендикса запажа се иста грађа као и код других делова црева. Састоји се из четири слоја: *tunica serosa*, *tunica muscularis*, *tunica submucosa*, *tunica mucosa* која је саграђена од три слоја: *l. epithelialis*, *l. propriae*, *l. muscularis mucosae*. Епителни слој прави многобројне уврате (инвагинације) у *lamini propriae – crypte intestinales* (Lieberkühnove крипте). У криптама се налазе пехарасте ћелије. Ћелије које улазе у састав епитела су још и: ентероцити, матичне ћелије, Panethove ћелије, ентероендокрине (арегентофилне) ћелије. (Слика 5)(38, 39).



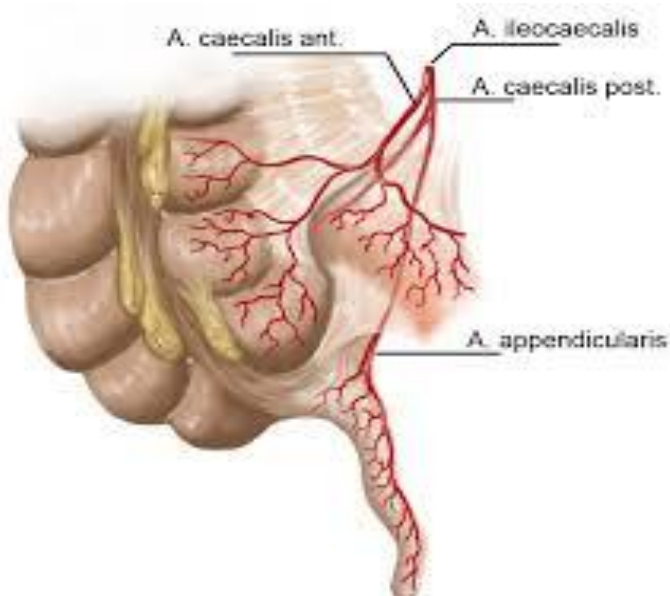
Слика 5. Хистологија appendix vermiformis-a (Slomianka L. Blue Histology-Gastrointestinal tract, School of Anatomy and Human Biology-The University of Western Australia, 2009.)

Зид апендикса има извесне специфичности. Он је задебљао, јер има бројне лимфне фоликуле који заузимају већи део *tunicae mucosa* и *tunice submucosae*. Лимфни фоликули испуњавају већи део слузнице и подслузнице, а појављују се две недеље по рођењу детета, када је њихов број већи 200 пута него у детета од 15 година. Зато многи аутори црвуљак називају *tonsilla abdominalis*. После овог периода настаје прогресивна атрофија лимфоидног ткива, које замењују фиброзне промене до облитерације (40, 41, 42).

Црвуљак је, као и цекум, потпуно обавијен висцералним перитонеумом, који се на његовој унутрашњој ивици наставља перитонеалном дупликатуром названом mesoappendix. Ова перитонеална дупликатура спаја црвуљак са цекумом и завршним делом илеума. Садржи апендикуларну артерију (34).

1.4.3. Васкуларизација апендикса

У артеријској васкуларизацији црвуљка у 75% случајева учествује једна апендикуларна артерија (*a. appendicularis*), док у осталим случајевима (25%) црвуљак исхрањују две артерије. Апендикуларна артерија настаје најчешће из заједничког стабла са задњом цекалном артеријом (*a. caecalis post.*, 43%) или директно из стабла *a. ileocolicae* (30%). Две апендикуларне артерије (горња и доња), увек имају различито порекло. Најчешће се једна рађа из предње, а друга из задње цекалне артерије. Једна апендикуларна артерија исхрањује искључиво црвуљак у 2/3 случајева (68%), док две апендикуларне артерије васкуларизују само овај орган нешто чешће-75%(33). База апендикса може бити исхрањивана осим апендикуларном артеријом и малим гранама предње или задње цекалне артерије(Сликаб).



Слика 6. Васкуларизација апендикса (Graf's Anatomy of the Human Body 40th Edition, 2008.)

Апендикуларна вена се придружује цекалној вени да би настала илеоколична вена, која је потом део слива десне количне вене, *v. mesentericae superior* и *v. portae* (43, 44).

1.4.4. Лимфни систем апендикса

Апендикс има бројне лимфне судове. Лимфа црвуљка одлази у лимфне жлезде које су распоређене дуж параколичних артеријских аркада. Најмање 8-15 лимфних судова пролазе кроз мезентериолум апендикса и завршавају се у доњој и горњој групи илеоколичних чворова. Илеоколични чворови се дренирају у горње мезентеричне, док ови последњи у целијачне чворове (34, 44).

1.4.5. Инервација апендикса

Црвуљак инервишу симпатичка влакна *n. splanchnica majora et minora*, а парасимпатичке гране долазе од десног *n. vagusa*. Симпатичка и парасимпатичка инервација потиче од горњег мезентеричног плексуса. Аферентна, сензорна влакна за које се сматра да спроводе висцерални бол апендикса, прате симпатичка влакна и улазе у кичмену мождину на нивоу десетог грудног пршљена (34, 44).

1.5 Физиологија апендикса

Црвуљак није само рудимент који по сваку цену треба одстранити. У потпуности негирајући било какву функцију апендикса поједини хирурзи су саветовали превентиве „хладне“ апендектомије. У новије време долази се до ставова о различитој функцији црвуљка од којих су најзаступљеније секреторна, имунолошка, утицај на перисталтику. Постоји теорија о стражарској и функцији узорковања антигених структура ингестираног садржаја, чему у прилог говори и стратешка позиција црвуљка непосредно испод *Vauchini-*јеве валвуле. Описана је и миграција В-лимфоцита из црвуљка у *lamina propria* удаљених делова гастро-интестиналног тракта (GIT), где у фоликулима долази до њихове трансформације у IgA секретујуће плазмоците. Још једна предложена функција црвуљка је и функција резервоара за колиформне бактерије које бивају реинокулиране у колон у условима нарушене флоре. Истраживања су показала да особе без апендикса имају четири пута већу шансу да добију рецидив колитиса узрокованог *Clostridium difficile* бактеријом. Студије су

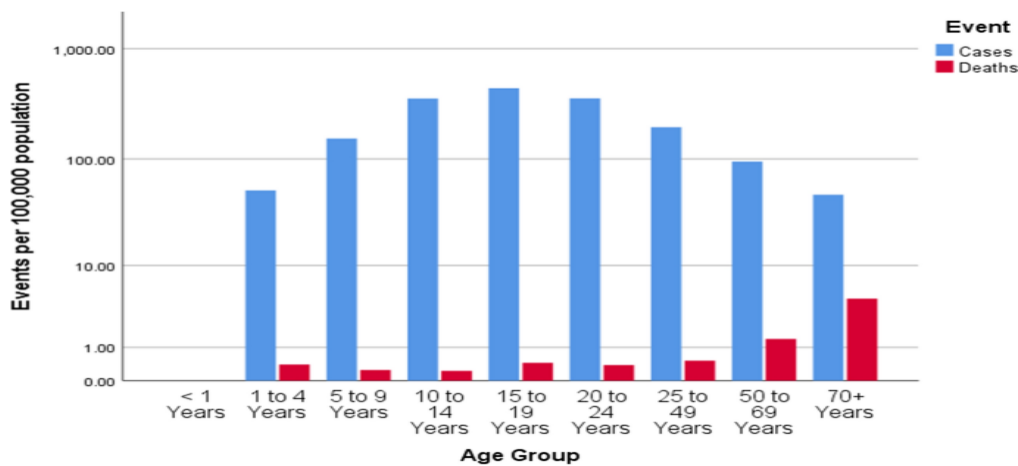
доказале значајно мањи ниво IgA и три године након апендектомије, односно двадесет година након тонзилектомије (45-47).

1.6. Апендицитис

АА представља нагло насталу упалу црвуљка, најчешће узроковану бактеријском инфекцијом, која може бити условљена опструкцијом лумена црвуљка фекалитом.

1.6.1 Епидемиологија

Инциденца АА износи 86 случајева на 100 000 становника годишње. Вероватноћа обољевања од АА у току живота у развијеним земљама је око 7%, нешто чешће код мушкараца 8,6%, са максималном инциденцом у узрасту између 10 и 14 година и 6,7% код женског пола, са максималном инциденцом у узрасту између 15 и 19 година. Постоји већа стопа код мушкараца у поређењу са женском популацијом, са односом 1,4:1 (Слика 7),



Слика 7. Инциденца апендицитиса у различитим старосним групама (Wickramasinghe DP, Xavier C, Samarasekera DN The Worldwide Epidemiology of Acute Appendicitis: An Analysis of the Global Health Data Exchange Dataset. World J. Surg. 2021; 45: 1999–2008.)

Узимајући у обзир узраст запажа се различита дистрибуција обољења. У неонаталном периоду запаљење црвуљка је изразито ретко, свега 0,2%. Апендицитис је најчешћи у предшколском и школском узрасту, када је брзог тока и често резултира перфорацијом, а померајући се према старијим животним добима број оболелих се постепено смањује. Интересантан је и податак да је инциденција запаљења црвуљка нижа код деце из подручја

трећег света, где у исхрани преовлађује влакнаста храна. Иако није откривен специфични генски маркер, ризик за апендицитис код деце са позитивном породичном анамнезом је троструко већи. Истраживања су показала да је учесталост апендицитиса већа код припадника беле расе. Поједини аутори сугеришу већу учесталост апендицитиса током летњих месеци, што говори у прилог утицаја спољњих фактора у настанку апендицитиса. Што се тиче морталитета он износи 1,9% код хируршки третираних, а чак 13% код оних који нису хируршки обрађени (48-51).

1.6.2. Етиологија

Запаљенске промене у зиду апендикса углавном изазивају узрочници који се и иначе налазе у његовом лумену. То су: стрептококи, стафилококи, диплококи, ентерококи, колибацил и др. Да би ови узрочници изазвали запаљење потребни су још неки додатни фактори који ће томе погодovati. Сматра се да инфламација апендикса у 50-80% случајева настаје након опструкције лумена копролитом (конкременти који су тврди, састављени претежно од слузи, делова фецеса, десквамираног епитела и великих накупина живих или мртвих бактерија), жучним каменом, тумором или клупком паразита (*Oxyuris vermicularis*), страна тела (коштице воћа, плодови биљака, семенке, комадићи животињских костију, длачице итд.). Копролитијаза као узрок опструкције утврђен је у близу 40% код простог акутног запаљења црвуљка, код гангренозног црвуљка без перфорације у 65% и у 90% код акутног гангренозног перфорираног црвуљка (52-54) (Слика 8).



Слика 8. Копролитијаза као узрок АА

Yersinia, *Salmonella*, *Shigella*, паразити попут *Entamoeba*, *Strongyloides*, *Schistosoma*, *Ascaris* исто могу бити разлози опструкције (55). Узрок опструкције лумена може бити лимфоидна хиперплазија која прати вирусне инфекције (мале богиње) (42). Ентеричке и системске вирусне инфекције могу довести до АА. Пацијенти са цистичном фиброзом имају већу инциденцу АА, због промена у жлездама које луче слуз (56). Код једне трећине оперисаних интралуминална опструкција се не види. У таквим случајевима претпоставља се да узрок опструкције може бити спољашњи притисак, прираслица или изувијеност црвуљка. Closed-loop опструкција је продукт проксималног блока, док се истовремено рапидно продукује секреција мукозе црвуљка, која врши његову дистензију. У нормалним условима капацитет лумена црвуљка је 0,1 ml, што је нереално за такав лумен. Међутим, дистална секреција, мања од 0,5 ml, повећава интралуминални притисак црвуљка близу 60 cm H₂O стуба, што доводи до последичног колапса венских судова. Ишемијска лезија доводи до бактеријске пролиферације уз стварање инфламаторног едема и ексудације, што још више погоршава исхемију. У овој фази долази до продирања бактерија из лумена кроз ерозивна места на мукози. Зид постаје хипоксичан и уз помоћ бактерија настаје тромбоза крвних судова зида. Гангрена и перфорација могу да настану током првих 18-36 сати од почетка болести. До апендикуларне перфорације долази најчешће дистално од тачке луминалне опструкције, дуж антимезентеријалне стране. Укупна стопа перфорације је 25,8%. Деца до 5 година и пацијенти старији од 65 година имају највећу стопу перфорације (57-60). Ипак, изван број апендицитиса настаје без описане опструкције, тако да је патогенеза ове инфламације непозната. Патолози развијају теорију алергијске реакције. Сматрају да инфламаторном процесу мора претходити сензибилизација зида апендикса на антиген који ту постоји још од раније. Алергијска реакција према овој теорији доводи до спазма артериола, са исхемијом слузнице, као и парализом капилара, која резултира крварењем. Тек у овако оштећена ткива инвазију врше бактерије. Као етиолошки моменат треба споменути и фамилијарну предиспозицију (61).

1.6.3. Хистопатолошки (НР) супстрат

Основни хистолошки критеријум за дијагнозу акутног запаљења црвуљка је инфилтрација мишићног слоја полиморфонуклеарним леукоцитима. Обично се неутрофили

и улцерације налазе у мукози. Реактивни фоликули и фокалне накупине неутрофила у лумену и *lamini propriae* се по највећем броју аутора не сматрају довољним за постављање дијагнозе. Кључни налаз за потврду дијагнозе јесте препознавање ране миграције ћелија акутног запаљења у мукозу. Запаљенски процес на апендиксу може потицати само из једног или из више жаришта, чије је полазиште на слuzници. Ово полазиште је први описао Aschof и дао му назив примарни афект. Примарни афект има троугласти облик с врхом према слuzници. Запаљење није видљиво голим оком или је макроскопски улаз оскудан (дискретна хиперемија). У почетној фази запаљења црвуљка налази се оскудна неутрофилна инфилтрација кроз целу мукозу, субмукозу и *muscularis*, с тим што је мукоза највише захваћена са створеним улцерацијама. У овој фази запаљења субсерозни крвни судови су хиперемични и садрже неутрофиле и оваква реакција на серози претвара нормалну, сјајну серозу у хиперемичну, зрнасту, замућену и црвенкасту. Овакав изглед црвуљка хирурзи називају *appendicitis acuta catarrhalis*. У каснијем току долази до веће неутрофилне инфилтрације читавог зида, уз многобројне полиморфонуклеарне леукоците у мишићном слоју, а сероза постаје мутна, са нежним фибринским наслагама, што одговара *appendicitis acuta phlegmonosa*. Флегмонозни апендицитис је представљен процесом који захвата читав зид црвуљка, од мукозе, преко субмукозе, до мишићног слоја. Ако процес даље напредује, настају некроза и улцерације мукозе, а у зиду се истовремено стварају апсцеси. Слuzокожа је покривена дебелим слојем, фибринозно-гнојним ексудатом. То стање се означава као *appendicitis acuta suppurativa*. Даља еволуција запаљења црвуљка доводи до захватања крвних судова и њиховог оштећења, стварају се подручја хеморагично-зеленкастих улцерација мукозе, уз сличну зеленкасто-црвенкасту гангренску некрозу кроз цео зид, све до серозе. Стадијум који непосредно предходи перфорацији црвуљка је *appendicitis acuta gangrenosa*. Гангренозни инфаркт зида црвуљка који перфорира у даљем току, према лумену или споља, јесте *appendicitis acuta gangrenosa perforativa*. Уколико се акутна фаза запаљења не заврши санацијом, већ ексудативне инфламаторне процесе смене пролиферативни, долази до развоја хроничног апендицитиса-*appendicitis chronica*. Хронични (регресиони) апендицитис карактерише развој гранулационог ткива, фиброзе или преминација лимфоцитног и еозинофилног гранулоцитног инфилтрата. Запаљенска инфилтрација мезоапендикса и перитонеума (*periappendicitis*) повезана са флегмонозним апендицитисом, уз присуство

перфорације или без ње, може значајно да утиче на симптоматологију и учесталост постоперативних компликација (57, 62-64).

1.6.4. Клиничка слика АА

Прве симптоме акутног запаљења црвуљка описао је Мс Burney, 1889. г. Анамнеза код акутног запаљења црвуљка је кратка. Главни симтом којим болест почиње је бол. Бол је различите јачине, типа, локализације и зрачења, али увек постоји. Бол је у почетној фази висцералног карактера, периумбиликално лоциран, средњег интензитета и настаје стимулацијом аферентних влакана торакалних нерава на нивоу Th8-Th10, због растезања апендикуларног зида. У току 24 часа се интензивира, попримајући карактеристике соматског бола и мигрира у доњи десни квадрант (DDK) абдомена. Бол може бити и лумбалан, пелвичан или са леве стране. Понекад је бол дифузан по целом трбуху, тако да болесник не може да га локализује. Апендикуларни бол је више туп, не престаје, ређе је оштар, а болесници се често жале да осећају „кљуцање“ на месту најјачег бола. Нејасно ограничен бол може да означава акутно запаљење црвуљка који је ретроцекално или ретроилеално постављен (57, 65-67). Нема перитонеалног надражаја, недостаје затезање мишићног зида, нема тегоба приликом ходања и кашљања. Ако се ретроцекално постављен црвуљак налази близу уретера, постоји директна иритација, бол у виду колике може да зрачи дуж десног уретера, болесник почиње чешће да мокри. Често се у урину нађу свежи еритроцити. Пелвично постављен црвуљак карактерише се премештањем бола према малој карлици и ка левој, илијакалној ложи и симулира акутни гастроентеритис. Болови у једном или оба тестиса код мушкараца могу се наћи код перфорираног црвуљка и запаљења трбушне марамице. Мучнина, повраћање, отежано мокрење и пролив су јаче изражени код овог облика акутног запаљења црвуљка. У почетку је повраћање рефлексно, да би се с развојем процеса запаљења и парезе црева претворило у повраћање регургитацијског типа. Обично је знак прогресијенције запаљенског процеса и перитонеалног надражаја. Ако се повраћање јави пре бола, то обично није акутно запаљење црвуљка. Пролив је узрокован положајем инфламираног црвуљка (код перфорације-Douglas апсцес), који надражује пелвични део дебелог црева. Даљи важан симтом је престанак столице и гасова. Међутим, застој не мора увек бити потпун, већ обратно, постоје проливи, посебно код деце и старца, што је

последица надражаја ректума гнојним садржајем у Douglas-овом шпагу. Акутно запаљење црвуљка прати пораст температуре и убрзање или успорење пулса. Температура се пење постепено на 38-40°C и некада је праћена језом и дрхтавицом. Разлика између аксиларне и ректалне температуре има велики значај; она нормално износи 0,5-1°C, већа разлика је знак акутног запаљења црвуљка (*Lenander-ov знак*). Код акутног запаљења црвуљка често имамо убрзан пулс, што је у корелацији са порастом температуре. Успорен пулс, тј. брадикардија, знак је токсичности запаљења црвуљка и његових компликација (57, 68,69). Акутно запаљење црвуљка најчешће прати мишићна затегнутост, различито изражена и не толико јака пре него што дође до перитонеалне реакције. Дефанс трбушне мускулатуре је ограничен на мишиће десне илијачне регије. *Cope (1946)* код акутног запаљења црвуљка разликује три степена мишићне затегнутости: у првом су мишићи стално у грчу, други, чим рука додирне кожу, трећи, мишићи се грче тек при дубокој палпацији. Дефанс мишића илијачне регије у изузетним случајевима није присутан (ретроцекални, субхепатални, мезоцелијачни, или пелвични положај црвуљка) (70).

АА код старијих захтева посебну пажњу, будући да се лако може превидети због недовољно изражене симптоматологије и животне психологије овог узраста (71, 72).

Иако ретко, апендицитис је један од најчешћих узрока акутног абдомена у трудноћи. Инциденција апендицитиса у трудноћи износи 0,05-0,07% и труднице су склоније компликацијама, нарочито перфорацијама (43-55%). Ризик перфорације се повећава са гестацијском старошћу и перфорација у трећем тромесечју често доводи до прераног порођаја, интраутерине феталне смрти и перитонитиса. Укупна смртност фетуса је 2-8%, али се повећава на 35% са перфорацијом и перитонитисом (73, 74). Симтоматологија АА код трудница има своје особености. Зато и долази до закаснелих дијагноза и компликација запаљења црвуљка. Велики опорњак се не може користити као заштитна баријера запаљенског процеса код трудница. Плод постаје вулнерабилан и подложен многим компликацијама, а мајка изложена опасности сепсе. Рано постављена дијагноза и урађена хируршка интервенција смањују смртност мајке на 0,5% а смртност плода на мање од 10% (57, 75).

1. 6. 5. Дијагностика АА

Модеран дијагностички принцип има за циљ пре свега потврду или елиминацију дијагнозе АА, а након тога, код конфирмативног налаза и диференцијацију компликованог од некомпликованог облика болести, што одређује и терапијске могућности. Непостојање довољно специфичних клиничких и лабораторијских знакова, положајна варијабилност апендикса, недовољна поузданост ултразвучног прегледа, дијагнозу АА и даље чине великим изазовом у клиничком раду. Предиктивне вредности појединих субјективних и објективних клиничких знакова су недовољне због преклапања са симптомима бројних других абдоминалних, уролошких и гинеколошких поремећаја. Тек њихово комбиновано сагледавање, уз додатне дијагностичке претраге, може нешто јаче сугерисати дијагнозу (12). Међутим, врло често је и овакав приступ недовољан, па терапијска одлука остаје неутемељена или изнуђена. Постоји јасна потреба за новим, по могућству поузданим, јевтиним, лако применљивим и брзим дијагностичким поступцима у диференцијацији неспецифичног абдоминалног бола и запаљенског синдрома од АА. Посебна пажња посвећује се потенцијалним новим серумским биомаркерима са предиктивном вредношћу у дијагностици АА. Олакшана дијагноза уз помоћ потенцијалног новог дијагностичког биомаркера омогућила би редукцију непотребних оперативних експлорација, али и превиђених АА у свакодневной хируршкој пракси (76, 77).

Дијагноза АА поставља се на основу:

1. Анамнезе;
2. Физикалног прегледа;
3. Лабораторијских анализа;
4. Радиолошке дијагностичке методе „imaging“ методе

Анамнеза је код АА обично кратка. Почетак болести је карактеристичан. Преглед започиње инспекцијом већ при уласку у ординацију. Пацијент који има абдоминални фацијес, штеди десну ногу и притом хода погнут, повијен у десну страну (анталгични положај) мора побудити сумњу на апендицитис (78, 79).

Приликом клиничког прегледа, дубоком палпацијом или перкусијом се уочава локализована напетост у пределу DDK абдомена, што је есенцијално за постављање дијагнозе. Локализована напетост у пределу McBurney-eve тачке, може бити слабијег

интензитета, или чак и маскирана дифузном болношћу абдомена, обично у почетном стадијуму болести. Ретроцекални апендикс може дати осетљивост на средини између дванаестог ребра и горње бедрене бодље (*spina iliaca anterior superior*). Пелвични апендикс проузрокује напетост у ректуму. Како болест напредује долази до развоја перитонитиса. Перфорација апендикса може допринети краткотрајном олакшању симптома, јер је престала дистензија органа. Иницијално, перитонитис се приказује као локализована мишићна ригидност, а касније се развија генерализована напетост абдомена. Други могући знаци апендицитиса укључују ригидност псоаса и обтураторног мишића. Уколико апендицитис даље напредује развија се слика дифузног перитонитиса и септичног шока или се инфекција може локализовати, уз формирање апсцеса. Преглед се наставља перкусијом трбуха која даје оријентацију о постојању метеоризма. У оквиру перкусије треба извести и сукусију бубрежних ложа у циљу искључења реналних колика. Аускултација трбуха може дати податке о перисталтичким покретима црева. Уколико је трбух „нем“ налаз иде у прилог апендицитиса. На крају клиничког прегледа треба обавезно урадити ректални туше. Он даје податак о стању аднекса у жена. Треба палпирати евентуалне тумефакте и свакако испитати Дугласов знак (80, 81).

Постоји читав низ клиничких знакова који носе назив по ауторима, којима се употпуњује клинички преглед код пацијената суспектних на апендицитис. При прегледу болесника треба испитати што већи број знакова који се могу употребити за дијагнозу, што олакшава доношење одлуке за операцију (Табела 1) (57, 82, 83).

Табела 1. Клинички знаци АА

КЛИНИЧКИ ЗНАЦИ АКУТНОГ АПЕНДИЦИТИСА	
Blumberg-ov знак	Појачани бол у илеоцекалној регији кад се нагло подигне рука којом је извршен притисак на трбушни зид у пројекцији црвуљка.
Grosman-ov знак	Болна осетљивост на лагану перкусију трбушног зида у илеоцекалној регији.
Kruger-ov знак	Појачана болна осетљивост у илеоцекалној регији на притисак, док болесник истовремено подиже испружену десну ногу горе.
Rozenštajn-ov знак	Болесник је на левом боку, а притиском у дубину испред гребена илијачне кости десно изазива се болна осетљивост.
Rovsing-ov знак	Појачана бол у пределу црвуљка код притиска на десцендентни колон у смеру дистално-проксимално.
Perman-ov знак	Бол у илеоцекалној регији десно, код притиска на симетричном месту лево.
Lanc-ov знак	Улазом прста у ингвинални прстен јавља се болна осетљивост у ингвиналној регији.
Horn-ov знак	Болна осетљивост на истезање десног ductus deferens.
Kister-ov знак	Више костално него абдоминално дисање и штедња десне половине трбуха при дисању.
Psoas знак	При екстензији и абдукцији десне ноге - бол у десном доњем квадранту трбуха. Пацијент заузима фетални положај да би смањио бол.
Douglas-ov знак	Болна осетљивост на притисак прста у Douglas-овом простору десно горе при вагиналном или ректалном прегледу.
Obturator знак	При унутрашњој ротацији ноге јавља се бол у доњем делу трбуха, ако је црвуљак у контакту са m. obturatorius internus-om.
Owing-ov знак	Ако се болесник накашље, јавља се бол у илеоцекалној регији због надражаја дијафрагме.
Carnett-ov знак	Појачање абдоминалног бола при напињању трбушне мускулатуре.
Pataño знак	Бол приликом кашљања и напињања psoas мишића.

Након клиничког прегледа поставља се дијагностички утисак и наставља са даљом дијагностиком уколико је утисак у прилог акутног запаљења црвуљка. Следећи корак је лабораторијска претрага.

1.6.5. Лабораторијска испитивања

АА представља каскаду догађаја праћених значајним ангажовањем имуног система, који су иницирани опструкцијом лумена, нарушеном циркулацијом са последичном деструкцијом епитела, бактеријском инвазијом и леукоцитном инфилтрацијом. Сам процес леукоцитне миграције и њиховог насељавања у циљним ткивима, укључује сложене интеракције посредоване бројним хуморалним факторима, као што су С реактивни протеин (CRP), цитокини, хемокини, адхезиони молекули, протеазе и већим бројем ћелија, као што су полиморфонуклеари, Т-лимфоцити, моноцити и НК-ћелије (84). Употреба лабораторијских испитивања у циљу постављања дијагнозе АА, користи се ради откривања знакова системске инфекције. Ниједан од испитиваних биомаркера није показао, нити изоловано, нити у комбинацији са другим параметрима довољну клиничку корист како би био имплементиран у даљем дијагностиковању АА (85). Због тога учесталост негативних лапаротомија (лапароскопија) због сумње на АА, упркос развоју дијагностичких техника, достиже и до 42% (86). У том смислу и даље постоји истраживачка орјентација ка проналажењу биомаркера довољне специфичности и сензитивности који би јасније указали на степен апендикуларног запаљења, а који су са друге стране лако доступни, минимално инвазивни, јефтине и да могу да се понављају уколико је потребно. У новијој литератури посебна пажња посвећује се потенцијалним новим серумским биомаркерима са предиктивном вредношћу у дијагностици АА. Иако су као такви истраживани и предложени бројни лабораторијски параметри ниједан се још увек не користи рутински у свакодневној хируршкој пракси (87, 88). Овај рад, такође представља део тих истраживачких напора.

Предмет нашег истраживања био је испитивање дијагностичког значаја девет серумских параметара са могућом, али још јасно недоказаном предиктивном вредношћу, односно специфичношћу и сензитивношћу у дијагнози АА код одраслих испитаника, према најновијим литературним подацима.

1.6.5.1. Неутрофилно-лимфоцитни однос (NLR)

NLR директно произилази из диференцијалне крвне слике. Неутрофили (Neu) у АА играју важну улогу, што се потврђује и НР налазима. Представљају прву линију одбране против инвазије страних агенаса, пре свега бактерија. Имају способност фагоцитозе, секреције литичких ензима и слободних радикала са високим антимикробним потенцијалом. Процес активације Neu је двострук, условљен бактеријама и њиховим продуктима са једне и цитокинском и хемокинском стимулацијом, са друге стране. Основно хистолошко обележје Neu (као и базофила и еозинофила) је постојање цитоплазматских гранула са протеинима способним да убију бактерије и фагоцитују оштећено ткиво (89-91). Број Neu у току запаљењског процеса расте пропорционално опсегу запаљења, мобилизацијом маргиналног пула и активацијом костне сржи стимулисане већим бројем цитокина, пре свега G-CSF (92). Лимфоцити су имунокомпетентне ћелије које координишу имунски одговор и асистирају неутрофилну активност (93). У гангренозној форми АА могућа је појава лимфопеније, чији патофизиолошки механизам није потпуно разјашњен (94). Сходно овим чињеницама, очекиван је пораст вредности NLR, нарочито код компликоване форме АА, као резултат пораста броја Neu и смањења броја лимфоцита (95).

1.6.5.2. Тромбоцити

Тромбоцити су најмање ћелије крви, округлог, овалног или штапићастог облика. Представљају цитоплазматске фрагменте мегакариоцита коштане сржи, са пречником од 3-5 μm . Један мегакариоцит ослобађа у крвоток од 1500 до 2000 тромбоцита, где циркулишу 8-11 дана. Од укупне популације 70% се налази у циркулацији, а 30% у слезини. Иако не садрже једро, функционално су врло активни. Имају низ улога у физиолошким и патолошким стањима. Поред њихове важне улоге у хемостази, акумулирани докази показују да тромбоцити у патолошким стањима учествују поред осталог у запаљенским реакцијама, луче факторе који повећавају пропустљивост крвних судова, изазивају дегранулацију мастоцита, врше хемиотаксу гранулоцита, луче протеазе које разграђују везивно ткиво (96, 97). Тромбоцити ослобађају >300 протеина и малих молекула из њихових гранула (хемокине, цитокине као што су интерлеукин-1 β , CD40 лиганде, β -тромбоглобулин, тромбоцитне факторе раста итд.), који могу утицати на функцију васкуларног зида и циркулишуће имуне ћелије. Они такође луче микроцидне протеине и антибактеријске пептиде (98, 99). Број

тромбоцита у крви се може брзо измерити помоћу аутоматизованог хематолошког анализера.

Постоји врло мало истраживања која истражују дијагностичку тачност параметара функције тромбоцита у случајевима АА. Индекси тромбоцита су биомаркери активације тромбоцита. Међу овим тромбоцитним индексима, средња запремина тромбоцита (MPV) и ширина дистрибуције тромбоцита (PDW) су група параметара тромбоцита повезаних са морфологијом тромбоцита и кинетиком пролиферације (100).

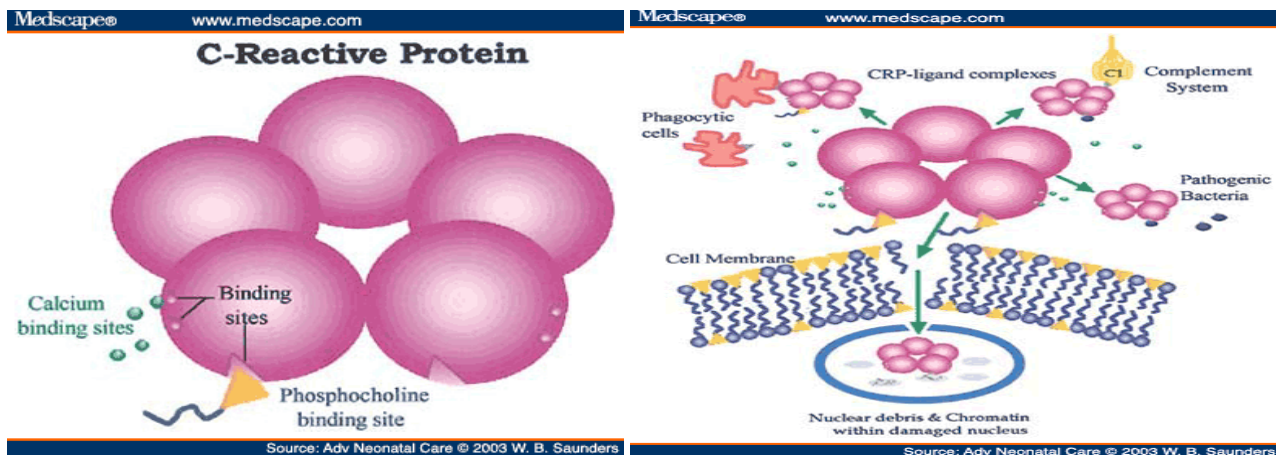
Запремина тромбоцита у крви је хетерогена, а њихове структуре и метаболичке функције се разликују. MPV је показатељ волумена тромбоцита и просечна вредност код здравих особа је 7,2-11,7 fL. Одређује се у ћелији прогенитора, мегакариоциту коштане сржи. Утврђено је да је запремина тромбоцита повезана са цитокинима (тромбопоетин, интерлеукин-6 (IL-6) и интерлеукин-3 (IL-3)) који регулишу плоидију мегакариоцита и број тромбоцита и резултирају производњом већих тромбоцита (101). Када се смањује производња тромбоцита, млади тромбоцити постају све већи и активнији, а ниво MPV се повећава. Повећана вредност MPV указује на повећани пречник тромбоцита, који се може користити као маркер брзине производње и активације тромбоцита. Током активације, облици тромбоцита се мењају од биконкавних дискова до сферних облика, а формирају се и псеудоподе, што доводи до повећања MPV током тромбоцитне активације (102). Вредност MPV-а се рутински одређује у оквиру крвне слике, али је до скоро сматрана неважном у дијагнози АА (103). Ипак, као параметар продукције и функције тромбоцита MPV је доказани показатељ инфламације, те алтерације његове вредности могу имати дијагностички значај као биомаркер код пацијената са суспектним АА, где вредност MPV-а пада заједно за повећањем активности болести (104).

Још један параметар у односу на тромбоците који би се могао посматрати јесте мера ширине дистрибуције тромбоцита (PDW). Представља индикатор варијација у величини тромбоцита и повећава се у присуству тромбоцитне анизоцитозе. Прецизних података о његовом дијагностичком значају код АА још увек нема (105). Вредност PDW-а као показатеља активације тромбоцита стандардни је саставни елемент анализе крвне слике.

PDW је директни показатељ варијабилности величине тромбоцита, промена у вези са активацијом тромбоцита и одражава хетерогеност у морфологији плочица. У физиолошким условима постоји непосредна веза између MPV и PDW; оба се обично мењају у истом правцу (106). С обзиром да запремина тромбоцита корелира са њиховом активношћу (већи тромбоцити су активнији од мањих), PDW се користи као биомаркер бројних како инфламаторних тако и неинфламаторних патолошких стања. Повећана је деструкција тромбоцита, тако да је број тромбоцита висок захваљујући убрзаној продукцији младих тромбоцита, а PDW је важан показатељ тромбоемболије. Осим тога повећање проинфламаторних цитокина, попут IL-6 утичу на волумен тромбоцита. Стога се сматра да повећање вредности PDW-а могу да укажу на претећу перфорацију апендикса (107).

1.6.5.3. С-реактивни протеин (CRP)

CRP је серумски протеин из породице пентраксина. Први пут је описан још 1930. год. након истраживања које су спровели Tillet и Francis, када се сматрало да је CRP "секрет патогеног типа", јер му се количина повећавала код болесника у различитим патолошким стањима. По саставу је гликопротеин, према облику прстенасти пентамер и припада групи протеина акутне фазе (Слика 9) (108, 109).



Слика 9. Структура и улога CRP (Sanders B. Adv National Care 2003; 3: 3-13.)

CRP је протеин акутне фазе који се синтетише од стране хепатоцита, доминантно под утицајем IL-6 из макрофага, васкуларног ендотела и Т-лимфоцита. Значајан је у процесу везивања за микроорганизме чиме они бивају обележени за фагоцитозу од стране макрофага, који експримирају рецептор за CRP. Пораст нивоа CRP у крви се бележи већ од шестог сата

након ткивног оштећења и дуплира се сваких осам сати, са пиком у 36 до 48 сата. Полуживот CRP је 4 до 7 сати и одржавање нивоа зависи од константне продукције. Представља поуздан биомаркер за цитокинима посредоване процесе, високо је сензитиван за запаљењске процесе, али не и довољно специфичан да би указао на место запаљења (110). CRP је уз леукоцитарну формулу данас стандард за лабораторијско праћење сумњивих апендицитиса (111). Као реактант акутне фазе упале CRP се развија у широком опсегу акутних и хроничних запаљења као што су бактеријске, вирусне или гљивичне инфекције, реуматска и друга запаљенска стања, малигнитет и повреде ткива праћене некрозом. Ова стања узрокују ослобађање IL-6 и других цитокина који покрећу синтезу CRP од стране јетре (112). У акутној упалној реакцији количина CRP може се повећати и до 2 000 пута (113).

1.6.5.4. Билирубин и аланин трансминаза (ALT)

Бројна истраживања пружила су доказе о високој специфичности повишене серумске вредности билирубина у детекцији како једноставног, тако и перфоративног АА, при чему би хипербилирубинемија могла имати и већи предиктивни значај у поређењу са леукоцитозом и серумском вредношћу CRP-а (114, 115). Хипербилирубинемија је резултат неравнотеже између производње и излучивања билирубина. То може бити због хепатоцелуларних, холестатских или хемолитичких болести. Јетра прими крв претежно кроз порталски венски систем, из абдоминалних органа. Портна крв носи хранљиве материје и друге супстанце апсорбоване из трбуха, укључујући бактерије и њихове продукте (токсине). У малом проценту, чак и код нормалних здравих људи, бактерије се налазе у портној крви и бивају очишћене детоксикацијом и имунолошким деловањем ретикуло-ендотелијалног система (RES) јетре, који делује као прва линија одбране у чишћењу токсичних супстанци, бактерија и његових производа. Бактеријско оптерећење функције Kupfferovih ћелија може изазвати дисфункцију или оштећење хепатоцита (паренхима јетре), што се одражава повећањем серумског билирубина (SB) самог или у комбинацији са ензимима јетре, у зависности од врсте, јачине и места лезије (116, 117). Хипербилирубинемија је позитиван предиктор у дијагностици апендицитиса и нарочито апендикалне перфорације. Механизми хипербилирубинемије при сепси могу се објаснити повећаном хемолизом и смањењем у преузимању и секрецији жучи. Неке студије су показале да бактеријски ендотоксини,

укључујући токсине произведене од стране бактерија *Escherichia coli*, смањују секрецију ћелија јетре, доприносећи интрахепатичној холестази и синусоидалном оштећењу (118-120).

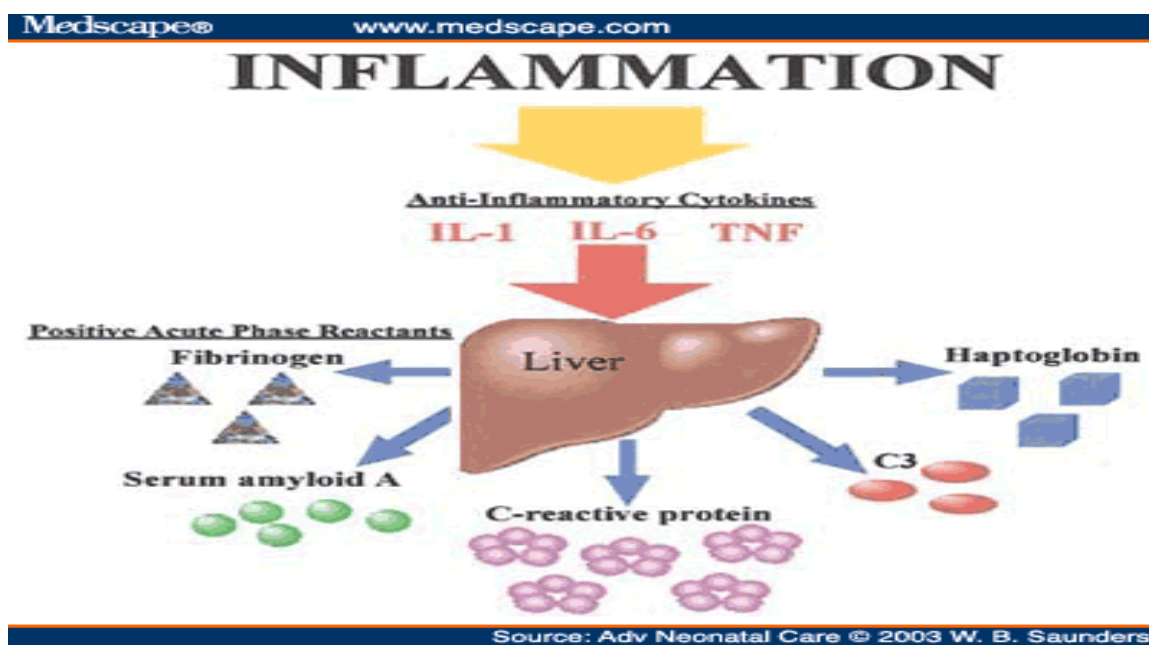
Такође, показало се да је серумска активност ALT, иначе показатеља хепатоцелуларног оштећења, статистички значајно повишена код пацијената са АА, у односу на пацијенте са неапендикуларним боловима и да овај биомаркер у комбинацији са бројем леукоцита (Le) и нивоом билирубина има највишу позитивну предиктивну вредност (PPV) у диференцијацији између АА и болова другог порекла (121). Ови параметри функционалног стања јетре рутински се одређују у оквиру биохемијског хепатограма и представљају јевтино, брзо, безбедно, доступно и поуздано дијагностичко средство које би се могло користити и у диференцијацији АА (122).

1.6.5.5. Цитокини и ИЛ-6

Праћење специфичности имуног одговора и цитокинских профила АА може бити од значаја у постављању дијагнозе, иако је спроведено мало оваквих студија. Ово потврђују испитивања у којима су симултано праћене концентрације већег броја цитокина у серуму пацијената(123). Цитокини представљају велику групу протеина, пептида или гликопротеина који делују као медијатори имуног одговора, запаљења и хематопоезе. За њихову продукцију могу бити одговорне бројне ћелије организма, али су у имуном одговору за њихово стварање преваходно задужене макрофагне ћелије, у склопу урођеног имуног одговора и Т-ћелије, у склопу стеченог имуног одговора. Једна од битних карактеристика цитокинских протеина је њихов висок афинитет за одговарајуће рецепторе, због чега биолошке ефекте могу реализовати са пикомоларним и наномоларним концентрацијама (124). Њихова активност може бити аутокринна, када делују на мембранске рецепторе ћелије која их је секретовала, паракрина, када делују на ћелије у окружењу и ендокрина, када делују на рецепторе удаљених ћелија. Према утицају на запаљењски процес, цитокини се сврставају у проинфламаторне и антиинфламаторне (125).

ИЛ-6 спада у групу проинфламаторних цитокина акутне фазе запаљења. Не производи се у нормалним околностима. Међутим, након инвазија, као што су бактеријске и вирусне инфекције или повреде ткива у домаћину, ИЛ-6 брзо учествује у одбрани домаћина. Синтезу ИЛ-6, као одговор на ткивно оштећење, инфламацију, али и стимулисане ИЛ-1 и TNF- α , врше бројне имунске и неимунске ћелије, као што су макрофаги, ендотелне ћелије, фибробласти,

Т-ћелије (126, 127). Својим биолошким учинцима учествује и у урођеној и у стеченој имуности, стимулишући хепатоците на синтезу протеина акутне фазе, стимулишући В-ћелије на продукцију антитела, промовишући сазревање Т-лимфоцита. Иако се сматра да је IL-6 неопходан за продукцију антитела од стране В ћелија, не утиче на пролиферацију активираних В-ћелија. Делује синергистички са IL-2 у покретању Т ћелијске диференцијације у цитотоксичне лимфоците (128). IL-6 проласком кроз хематоенцефаличну баријеру утиче на хипоталамусну регулацију телесне температуре, доводећи до грознице. Својим деловањем на костну срж појачава матурацију мегакариоцита. Иако бива продукован под њиховим дејством, IL-6 потискује стварање TNF- α и IL-1. Утицајем на ослобађање аденокортикотропног хормона утиче на стероидну регулацију запаљењске реакције. Овим својим деловањима IL-6 спада и у групу антиинфламаторних цитокина (109, 129) (Слика 10).



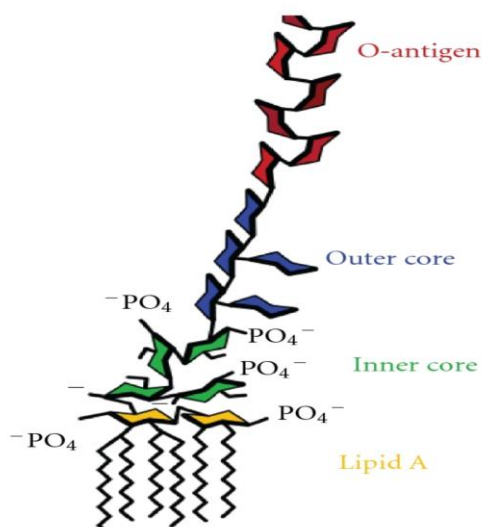
Слика 10. Улога IL-6 у инфламацији (Sanders B. Adv National Care 2003; 3: 3-13.)

IL-6 активира ендотелне ћелије и индукује производњу хемокина, као и експресију молекула адхезије, што доводи до активације леукоцита на местима упале. Додатни проинфламаторни ефекти IL-6 укључују индуцирање експресије фосфолипазе A2 (PLA2). Има значајну улогу у индукцији одговора акутне фазе запаљења, изазивајући тако неутрофилију, као и у повећање продукције протеина акутне фазе, као што је CRP (130, 131).

Због тога би П-6 могао бити значајан лабораторијски показатељ АА, посебно запаљења са перфорацијом, било као независан инфламаторни маркер, било као фактор који утиче на друге маркере инфламације (132).

1.6.5.6. Ендотоксин

Бактерије, попут других ћелија, окружује омотач који гарантује облик и интегритет тела микроба. У случају Грам-негативних бактерија, које чине људски патогени *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamidia psittaci*, *Legionella pneumophila*, овај омотач представља двослојну и асиметрично организовану мембрану, тзв. спољну мембрану (133). У спољњем делу ове мембране налазе се одређени протеини, нарочито класе макроамфифила-липополисахарида (LPS) 2 који су доминантни састојци, док је унутрашњи слој поред протеина састављен од фосфолипида. Једна бактеријска ћелија садржи око $3,5 \times 10^6$ молекула LPS који заузимају површину од $4,9 \mu\text{m}^2$. Како површина ћелије *E. coli* износи $6,7 \mu\text{m}^2$, чини се да се три четвртине површине бактерија састоји од LPS-а, а преостала површина је испуњена протеинима. Интегритет архитектуре мембране и посебно његова LPS компонента је од суштинског значаја за бактеријску одрживост. LPS представља идеалну мету за напад бактерија изазивача болести антителима и других имунолошких или фармаколошких агенаса. Када се бактерије умножавају, али и када умиру и лизирају се, LPS се ослобађа са површине. Пре једног века, ослобођен LPS је већ био препознат као потенцијални бактеријски токсин и стога се називао ендотоксин (134). Прву употребу термина ендотоксин користио је Richard Pfeiffer 1904. г. и односио се на бактеријске продукте, који нису излучени, већ су чврсто фиксирани на бактерију, али се потенцијално ослобађају ако се бактерија подвргне лизи. Данас је LPS познат као главни фактор одговоран за токсичне манифестације озбиљних Грам-негативних инфекција и генерализованих инфламација. LPS је штрчећа компонента ћелијског зида Грам-негативних бактерија и представља једног од најснажнијих активатора људског урођеног имуног система (135). Комплекс липополисахарида може се поделити на три главна дела: О-полисахарид, Р-језгро и липид А (136) (Слика 11).



Слика 11. Структура липополисахарида (Ongkudon CM, Chew JH, Liu B, Michael K. Danquah M. Chromatographic Removal of Endotoxins: A Bioprocess Engineer's Perspective, ISRN Chromatography, 2012, ID 649746.)

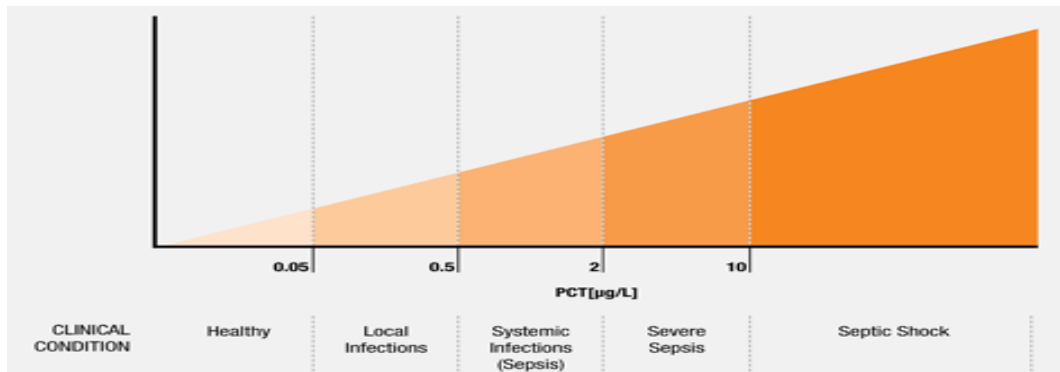
О - полисахарид је хемијски јединствен за сваки тип бактерије. Р-језгро је средњи део молекула липополисахарида и повезује О-полисахарид са липидом А. Липид А је изузетно сличан за широк спектар Грам-негативних бактерија и јесте одговоран за већину биолошких ефеката ендотоксина. Црево је опште прихваћено као велики резервоар ендотоксина, производа Грам-негативних бактерија. Мале количине ендотоксина континуирано прелазе из лумена црева до јетре порталном циркулацијом. У нормалном стању, брзо се уклањају из циркулација RES-ом, посебно од стране Купферових ћелија. LPS, преко своје липидне компоненте, интерагује са различитим типовима ћелија домаћина, укључујући моноклеарне ћелије, ендотелне и ћелије глатких мишића, полиморфонуклеарне гранулоците и тромбоците, међу којима су макрофаги/моноцити посебно значајни. LPS-ом активирани макрофаги резултирају производњом биоактивних липида, реактивних врста кисеоника, а нарочито пептидних медијатора као што су TNF, IL-1, IL-6, IL-8 (137-139). Ови секундарни протеини, попут хормона, имају моћне биоактивности и способни су да индукују пуно типичних ефеката ендотоксина независним деловањем, у секвенци, синергистички или антагонистички (133, 134).

Биолошки ефекти ендотоксина су бројни: грозница, активација комплемента, активација фактора коагулације, метаболичке и хормонске промене, имунолошке реакције, тромбоцитопенија и леукопенија, хипотензија и шок, ренална дисфункција, оштећење јетре, ослобађање еикозаноида (140).

1.6.5.7. Прокалцитонин (PCT)

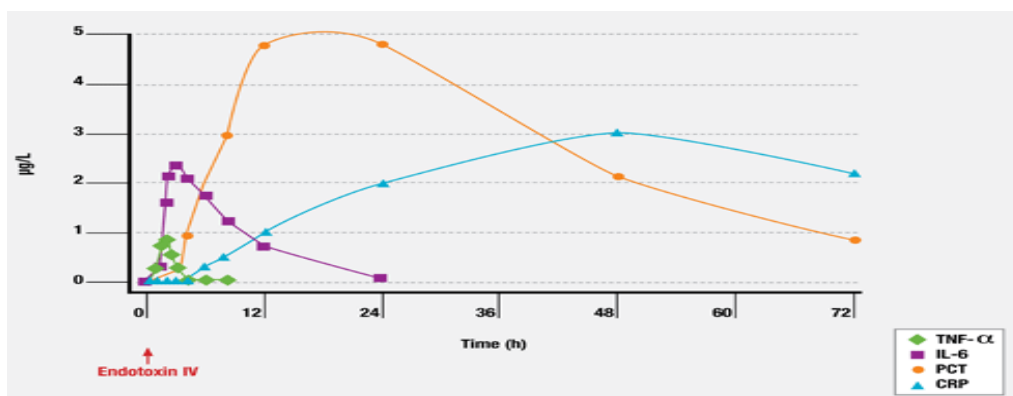
Још 1975. год. Моуа и сар. су у току испитивања биосинтезе калцитонина открили PCT, пептидни прекурсор калцитонина (141). PCT је прохормон калцитонина, молекулске масе 13кДа, са свим одликама секреторног протеина. Експерименталним студијама *in vitro* потврђено је да је макрофагно-моноцитни систем различитих органа место синтезе и ослобађања PCT у реакцији на бактеријску инфекцију. Као главно место синтезе највише се спомиње јетра, али и неуроендокрине ћелије плућа и танког црева. У физиолошким условима не долази до ослобађања PCT у циркулацију, па су његове концентрације у крви минималне (испод 0,05 ng/mL), док у тешким инфективним стањима достижу вредности преко 100 ng/mL (142, 143). Синтеза PCT може бити стимулирана уносом мале количине бактеријских ендотоксина тј. LPS, као најпотентнијих стимулатора синтезе. PCT се иницијално детектује у плазми 6 до 12 сати након уноса, расте и пик достиже након 12 до 24 сата, да би се у форми платоа одржавао у следећа 2-3 дана. Када се инфламаторни стимулус прекине или ако се примени адекватна антибиотска терапија, концентрација PCT се смањује. Дужина трајања синтезе PCT и тип индукције указују да је продукција PCT у корелацији са инфламаторном активацијом и односи се на проинфламаторне цитокине (144). При вредности PCT мањој од 0,5 ng/mL могућа је локализована бактеријска инфекција, јер се при тој вредности инфекција не може искључити. Пожељно је да се мерење понови након 6 тј. 24 сата због развоја болести, нарочито ако се ради о почетном стадијуму обољења. Када су вредности у опсегу од 0,5 до 2 ng/mL, вероватно је у питању системска инфекција, наравно, ако су искључена друга стања која доводе до сличних вредности. У том случају евидентан је ризик за напредовање системске инфекције и развој сепсе па је неопходно пацијента клинички и лабораторијски пратити наредних 6 до 24 сата (145, 146). Ако су вредности од 2 до 10 ng/mL, то је сигуран показатељ системске инфекције, уз висок степен ризика за развој тзв. тешке сепсе. И коначно, вредности веће од 10 ng/mL указују да је наступио системски инфламаторни одговор на тешку бактеријску сепсу или септички шок. У сепси нивои PCT крећу се у опсегу од 10 до 100 ng/mL, али у појединим случајевима сепсе и преко 1000 ng/mL

(147, 148). Ипак високе вредности РСТ код болесника са сепсом могу имати и прогностичке импликације тј. користе се за процену успеха терапијског третмана. Апсолутна концентрација РСТ у крви повећава се линеарно са тежином обољења. Препорука је да се вредност овог параметра анализира заједно са осталим лабораторијским налазима и клиничким знацима болесника (149, 150) (Слика 12).



Слика 12. Клинички статус и концентрација прокалцитонина (Procalcitonin Measurement for Effective Antibiotic Stewardship, Diagnostics, 2018)

Показано је да су промене нивоа РСТ, у поређењу са променама CRP, много брже, како на почетку тако и након прекида инфламаторних стимулуса, јер се РСТ брже враћа на базалне вредности што указује да се ради о параметру који боље прати клинички ток болести (149, 151-153) (Слика 13).



Слика 13. Кинетика прокалцитонина и других инфламаторних маркера (Procalcitonin Measurement for Effective Antibiotic Stewardship, Diagnostics, 2018.)

Последњих година PCT је добио назив тзв. SMART биомаркера сепсе и инфекције. PCT поседује специфичност и/или осетљивост (engl. Specific/Sensitive), мерљивост (eng. Measurable) са високим степеном прецизности, лако је доступан (engl. Available), одговарајући и поновљив (Responsive/Reproducible) и наравно благовремен (engl. Timely) параметар за извођење дијагнозе и терапије (154, 155).

Код сумње на АА обавезан је и преглед урина. Он помаже у диференцијалној дијагнози запаљења црвуљка и уринарних инфекција, дијабетеса, жутице (156, 157).

1.7. Радиолошка испитивања

Радиолошка испитивања могу бити много прецизнија у постављању дијагнозе АА у односу на клинички преглед и лабораторијска испитивања, ако се правилно користе и интерпретирају. Захваљујући њиховој примени, проценат негативних апендектомија се у неким центрима смањио са 10-20% на свега 2%. Рендгенско снимање трбуха у стојећем ставу помаже нам првенствено у диференцијалној дијагнози и само по себи ретко може да допринесе постављању дијагнозе запаљења црвуљка. На рендгенском нативном снимку трбуха код упале црвуљка у око 50% болесника може се запазити мека сенка у десном илеоцекалном квадранту, измењена сенка т. рsoasa, дистендиране вијуге танког црева са хидроаеричним нивоима, локализовани илеус или дистендирани цекум. Слободан ваздух, тј. пнеумоперитонеум и апендиколит се могу видети у 7-15% случајева. Уколико се види слободни апендиколит, дијагноза АА је готово у 90% тачна (5, 158).

1.8. Ултрасонографска дијагностика

Ултрасонографска дијагностика АА уведена је у рутинску примену и требало би да буде иницијална радиолошка процедура. Pouleart је 1986. г. по први пут описао „сонографију уз дозирану компресију („Graded compression sonography“) као могућу технику за преглед десног доњег дела трбуха. Ултразвук (UZ) има одличну специфичност (>90%), али променљиву сензитивност (50-92%), у зависности од вештине радиолога и техничких могућности апарата. Неки фактори од стране пацијента попут гојазности, метеоризма, померања пацијента током прегледа, као и присутног перитонеалног надражаја могу утицати на резултат прегледа (159). Нормалан апендикс се често не приказује на UZ прегледу, али би ипак било важно визуелизовати га, како би се са сигурношћу искључио апендицитис. Истраживање је показало да се апендикс, који се на ултразвучном прегледу не приказује, уз

нормалан број леукоцита може сматрати негативним апендиксом. У оваквим ситуацијама, довољно је само посматрати и/или пратити пацијента (160). Позитиван ултразвучни налаз код апендицитиса подразумева постојање нестишљиве тубуларне формације промера 6 mm и/или постојање копролита. Секундарни знаци АА су ехогеност околног мезентеријалног масног ткива, локално присуство слободне течности, као и дилатација црева уз одсуство перисталтике која указује на постојање фокалног перитонитиса. UZ налаз перфорираног апендикса има карактеристичан знак мете, постојање тубуларне структуре збрисане архитектонике и потпуно одсуство перисталтике (161,162) (Слика 14).



Слика 14. Ултразвучни налаз код акутног апендицитиса

UZ дијагностиком запаљења црвуљка смањује се проценат непотребних лапаратомија са 20-25% на свега 7%.

1. 9. Компјутеризована томографија (СТ) и нуклеарна магнетна резонанца (NMR)

Многи центри у свету СТкористе као иницијални преглед. СТ налаз не зависи од интерпретатора и има већу сензитивност и специфичност (преко 95%) у односу на UZ. СТ преглед више кошта и поставља се питање његовог штетног деловања због дозе јонизујућег зрачења. Осим тога, често је неопходна употреба контраста, као и седација пацијента. Код пацијената где је постојала дилема у дијагнози, негативни СТ налаз није увек у потпуности искључивао постојање АА (163). Уједно преглед је недоступан за рутинску дијагностику атипичног апендицитиса. Ова метода има своје место у распознавању диференцијално-дијагностичких проблема, компликованих апендицитиса и периапендикуларних апсцеса (164, 165).

NMR је вредна метода за дијагнозу и диференцијалну дијагнозу АА, због изванредног анатомског приказа структура абдомена и мале карлице, као и могућности добре визуализације апендикса. Међутим, и ова метода није широко доступна, нити економски оправдана за свакодневну примену (166).

Иако је примена радиолошких дијагностичких метода код АА у порасту, ниједна од њих не даје потпуно поуздане информације (167-170) (Табела 2).

Табела 2. Радиолошка дијагностика АА

Метода	Дијагностички критеријум	Дијагностичка поузданост
Нативна радиографија абдомена (RTG)	-	без значаја у дијагностици некада видљив феколит
Трансабдоминална ултрасонографија (ЕНО)	Некомпресибилна, аперисталтична тубуларна структура промера >6mm	Сензитивност 86% Специфичност 81%
Компјутеризована томографија (СТ)	Абнормална структура апендикса или калцификовани апендиколит удружен са периапендикуларном инфламацијом или промером апендикса >6mm	Сензитивност 94% Специфичност 95%
Магнетна резонанца (NMR)	неустановљено	За случајеве код којих је ограничена могућност употребе ЦТ-а

1. 10. Перитонеална аспирација

Ова метода дијагностике се налази на граници неинвазивних и инвазивних поступака и представља пункциону аспирацију перитонеалног садржаја и његову цитолошку анализу. Присуство ћелијских елемената који указују на инфламаторни процес говори у прилог апендицитису, али и другим инфламаторним процесима у перитонеалној дупљи (171). Пандан овој методи је радиоизотопска метода са обележеним леукоцитима .

1. 11. Лапароскопска дијагностика

Од многих аутора је описано да се лапароскопски може поставити сигурна дијагноза АА, а одмах потом извршити операција. Несумњиво је да је дијагностика *ad oculi* најсигурнија, а да оперативни захват који уследи има предности у односу на класични. Ипак, поставља се питање када приступити лапароскопској дијагностици, јер је она најинвазивнија у односу на предходно наведене и да ли у случајевима негативног налаза, „хладног апендикса“, начинити апендектомију када је терен већ припремљен. Свакако да оваква дијагностика може уследити када је исцрпљен спектар свих дијагностичких метода и када постоји оправдан утисак да ће налаз овакве дијагностике бити позитиван. Могуће је пре лапароскопије урадити перитонеалну аспирацију, за цитолошку анализу, па тек након тога приступити даљој дијагностици.

Употреба лапароскопије у комбинацији са клиничким сагледавањем и радиолошком дијагностиком, довела је до новог приступа и предлога новог оцењивања у циљу прецизније класификације и унапређења збрињавања пацијената са АА (Табела 3) (172, 173).

Табела 3. Предлог новог оцењивања АА на основу клиничких, радиолошких и лапароскопских налаза (2015 год.)

АКУТНИ АПЕНДИЦИТИС	
Неkomplиковани АА	
Стадијум 0	нормалан изглед апендикса
Стадијум 1	(ендоапендицитис/периапендицитис) упаљени апендикс (хиперемја, оток и фибринске наслагe ± периколични инфилтрат)
Компликовани АА	
Стадијум 2 - некроза	А - сегментална некроза Б - базална некроза
Стадијум 3 - инфламаторни тумор	А - флегмона без пнеумоперитонеума Б - апсцес мањи од 5 cm Ц - апсцес већи од 5 cm, без пнеумоперитонеума
Стадијум 4	перфорација и дифузни перитонитис са или без пнеумоперитонеума

1. 12. Примена скорова за дијагностику АА

Апендицитис је најчешће хируршко инфламаторно обољење развојног доба. И најмањи корак у правцу сигурне дијагнозе АА научно је и друштвено оправдан. Клиничка презентација АА је често атипична, а дијагноза се тешко поставља, јер су симптоми болести исти или слични са многим другим обољењима. Фундаментална клиничка одлука се односи на то да ли пацијента треба оперисати или не. Идеално би било ако би се сви апендицитиси оперисали на време, а са друге стране да се избегну непотребне операције. Неинвазивни дијагностички поступци углавном се свODE на: клиничку слику, клинички преглед и лабораторијске анализе. Дијагноза се практично поставља на основу клиничког утиска испитивача који је субјективан и обично фаворизује неки од добијених налаза (174).

Увођење скор дијагностике омогућује објективну, свеобухватну, математички прецизну дијагностику АА која уклања субјективни утисак испитивача (175). Валидност скор система у дијагностици АА се процењује на основу броја негативних апендектомија (испод 15%), ризика од перфорације (испод 35%), превиђене перфорације (испод 15%), као и броја непознатих апендицитиса (испод 5%) (176).

У најширој употреби је Alvarado скор (AS) систем (Табела 4). Уколико се применом овог скор система не потврди дијагноза, пацијенти са акутним абдоминалним болом и сумњом на постојање АА, могу бити отпуштени на кућно лечење, без даље дијагностике.

Табела 4. Alvarado скор систем за постављање дијагнозе АА

Клинички знаци	ALVARADO скор
Премештање бола	1
Губитак апетита	1
Мучнина и повраћање	1
Напетост у десном доњем квадранту	2
Блумбергов знак	1
Фебрилност	1 (> 37,2 °C)
Леукоцитоза (> 10x10 ⁹)	2
Полиморфонуклеари > 75%	1
УКУПНО	10

Вредност AS од 5-6 препоручује даљу опсервацију, а вредности изнад 7 су индикација за оперативно лечење. Потребно је додатно осмишљено испитивање великих размера како би се испитала клиничка корист дијагностичког скоровања код АА (177-179).

1. 13. Диференцијална дијагноза

АА није тешко издиференцирати ако је црвуљак типично постављен. Тешкоће настају ако има атипичан положај, код трудноће, интраабдоминалних тумора или постоперативних или других прираслица. Примена антибиотика камуфлира његову клиничку слику и

доприноси одлагању хируршке интервенције. Готово да нема обољења које има тако широку лезу диференцијалне дијагнозе као што је то АА (5, 57). Табела 5.

Табела 5. Диференцијална дијагноза АА

АПЕНДИКС	Апендицитис, тумор, карциноид, микоцеле, Crohn-ova болест
КОЛОН	Карцином цекума, дивертикулитис, Crohn-ova болест, интестинална опструкција, тифлитис
ИНТЕСТИНАЛНИ ТРАКТ	Аденитис, дуоденални улкус, гастроентеритис, интестинална опструкција, интусусцепција, Meckel-ov дивертикулитис, туберкулоза
ХЕПАТОБИЛИЈАРНИ СИСТЕМ	Холециститис, хепатитис, холангитис
УРИНАРНИ СИСТЕМ	Хидронефроза, инфекција уринарног тракта, пијелонефритис, калкулоза, Wilms-ov тумор
ОВАРИЈУМ и УТЕРУС	Оваријална циста, ектопична трудноћа, торзија оваријума, салпингитис, тубооваријални апсцес
ДРУГИ СИСТЕМИ	Цитомегаловирусна инфекција (AIDS), дијабетична кетоацидоза, Henoch-Schonlein-ova пурпура, лимфом (Burkit), торзија оментума, хематом омотача ректуса, панкреатитис, инфестација паразитима, плеуритис, пнеумонија, порфирија, псоас апсцес, сфероцитоза

1. 14. Компликације

У свом најблажем облику АА остаје ограничен на зид органа. Код тежих облика запаљиви процес се преноси на непосредну околину, доводећи до следећих компликација:

- **Перитонитис** - запаљење црвуљка, уколико се он не одстрани на време, доводи до перфорације или деструкције, што доводи до уласка и дејства патогених микроорганизама на рецепторе трбушне марамице, узрокујући запаљење. Запаљење трбушне марамице је било и остаје значајан проблем неодложне хируршке интервенције код свих акутних болести трбуха, а најчешће код запаљења црвуљка. Од 15 до 20% акутних болести трбушних органа се компликује запаљењем трбушне марамице, што доводи до високе смртности од 5-35%.

- **Апендикуларни инфилтрат** - настаје као компликација АА и ширења процеса на околину. На ширење запаљења реагује трбушна марамица, која има за циљ да процес изолује и ограничи на остале трбушне шупљине. Стварају се адхезије и изражено је пластично својство перитонеума. У десној илијачној јами ствара се јасно ограничена тумефакција, тј. инфилтрација изазвана запаљењем црвуљка. Ова тумефакција образована је од запаљеног црвуљка, цекума, великог опорњака и вијуга танког црева привучених реакцијом трбушне марамице да би се изоловало запаљење црвуљка. То је „пластрон“ запаљенски инфилтрат различите величине, еластичне конзистенције, болан на притисак, са тупошћу на перкусију. Инфилтрат у илеоцекалној регији се може постепено ресорбовати под утицајем антибиотика, али се може и даље компликовати и створити апсцес илијачне јаме. Ако се симптоми смирују, неопходно је чекати до потпуне ресорпције инфилтрата, а након тога извршити оперативни захват. Међутим, ако процес тежи прогресији, апсцесу или дифузно запаљењу трбушне марамице, са хируршком интервенцијом не треба чекати. Постоје различита мишљења, о томе да или не оперисати, уколико се у току операције наиђе на инфилтрацију запаљивог црвуљка, који пре тога није дијагностикован.

- **Апендикуларни апсцес** - гнојна колекција ограничена са свих страна сраслим органима, са некротичним и често ампутираним црвуљком. Он се постепено повећава са тежњом да се отвори у суседни орган, трбушну дупљу или пробије кроз трбушни зид напоље. Терапија апендикуларног апсцеса је искључиво хируршка, уз инцизију, дренажу и

реанимациону терапију до санирања стања, а потом апендектомију. Не сме се дозволити перфорација апсцеса у трбушну дупљу и настанак дифузног перитонитиса, који често води у летални исход.

- **Апендикуларна токсемија** - токсични облик АА, код кога су насупрот опште тешким симптомима, локални знаци веома слабо изражени. Све промене се одигравају у зиду црвуљка који је некротичан. Због слабо изражених локалних знакова, тешко је поставити дијагнозу, иако су знаци токсемије евидентни. У самом почетку запаљења црвуљка, када још постоје и локални симптоми и болесник се брани, дијагноза се још и може поставити. Али, у каснијем току болести, када је болесник у протрацији и без одбране, то је тешко постићи. Ова токсична форма запаљења црвуљка за кратко време убија болесника и једини начин да се он спасе је тачна дијагноза и оперативно одстрањење црвуљка. Када изгледа да је све изгубљено, уз енергичне мере реанимације болесник се може спасити.

- **Цревне оклузије код акутног запаљења црвуљка** - за време развоја запаљења црвуљка узрок оклузији може бити формирање инфилтрата, односно, прираслица које се стварају око њега. Паралитички илеус прати свако перитонеално запаљење.

- **Удаљене септичне компликације** - АА може довести и до удаљених септичних компликација. Септичке метастатске удаљене промене настају крвним, лимфним путем, или непосредним преношењем инфекције. Од удаљених компликација најзначајније су апсцеси јетре, субфренични апсцес, венске компликације, пилефлебитис, плеуритис, апсцес плућа и мозга.

Данас су све ове компликације доста ређе, откако се раним хируршким одстрањењем црвуљка уклања жариште инфекције још пре него што настану компликације и од када имамо системску примену антибиотика пре и после операције (57).

1. 15. Лечење

Од краја XIX века АА се лечи хируршки. Класично је навести оно што је рекао пре доста времена Dieulafoy, 1950. г.: „Нема медијалног лечења апендицита“. Ово правило је и данас на снази, мада није више тако апсолутно, јер је увођењем нових генерација ефикасних антибиотика широког спектра, хирургија у њима нашла моћног савезника и помоћника. Зато

данас треба рећи да се лечење АА састоји из хируршког лечења потпомогнутог антибиотицима. Сви пацијенти код којих је индиковано оперативно лечење би требало да добију антибиотик широког спектра преоперативно. На тај начин се смањује број компликација везаних за инфекцију ране, као и формирање интраабдоминалних апсцеса (180-182). Дискусије се воде у вези са временом операције, да ли је вршити одмах, током ноћи, након 6h, или након 6-18h од пријема. Неке студије су показале да је проценат компликација након операција рађених унутар 12h од пријема и 12-24h од пријема без значајне разлике. Сматра се да одлагање операције више од 6h, али у оквиру 24h, не утиче на постојање постоперативних компликација. На резултат лечења има утицаја и дужина трајања симптома до јављања лекару. Уколико се пацијент јави након 36h од појаве симптома, ниво перфорације може бити од 16-36%, а за сваких додатних 12h одлагања, овај проценат се повећава за још 5% (183-186).

Свако дијагностиковано запаљење црвуљка је индикација за операцију, чиме се постиже излечење врло брзо и на најједноставнији начин. Операцијом учињеном на време избегавају се све могуће компликације, а смртност код свих оперисаних болесника креће се од 0,1-0,3%. Отворена оперативна техника подразумева приступ Mc Burney-евим, наизменичним резом, пресецањем коже и поткожног ткива и размицањем мишићних слојева. Након отварања перитонеума, цекум са апендиксом се мобилише и апендикс се екстериоризује кроз инцизију. Мезо црвуљка се збрине лигатурама, база апендикса се екранира, постави пеан и пласира лигатура. Направи се шав дуванкесе (серозни), пресече црвуљак, патрљак се дезинфикује јодом и шав дуванкесе веже. Патрљак се инвертира и препокрије „Z“-шавом или се изврши бомбажа мезоапендиксом. Неопходно је потом урадити и експлорацију вијуга танког црева у дужини од 90 cm, како би се искључила додатна патологија (Meckel-ов дивертикулум, мезентеријални аденитис, инфламаторна болест црева), а код девојчица и унутрашњих гениталија. Код акутног некомплицованог апендицитиса иригација ране је непотребна. Рана се затим затвори по слојевима и најчешће није потребно дренирање (57, 187).

Прво лапароскопско одстрањење црвуљка извео је Sem 1981. год. Лапароскопска техника подразумева неколико различитих врста техника, са једним, два или три порта (25).

Пацијент лежи на леђима, у Тренделенбурговом положају (10-15°). Хирург и асистент се налазе са леве стране пацијента. Постоје две технике креирања пнеумоперитонеума, односно убацивања угљен-диоксида (CO₂) у перитонеалну шупљину: затвореном техником са Veress-ovom иглом и отвореном техником по Hasson-у (188).

У одређеном броју случајева болесник не пристаје на хируршку интервенцију и поред постављене дијагнозе запаљења црвуљка. Тада се приступа конзервативном лечењу. Такође када постоје контраиндикације за увођење у анестезију од стране кардиоваскуларног, респираторног и CNS система а запаљење црвуљка није јачег интензитета, тј. претпоставља се да нема компликација, покушава се са конзервативном терапијом. Антибиотик који се ординира би требало да буде ефикасан против анаеробних бактерија и Грам негативних колиформних сојева. Грам позитивни микроорганизми се ретко могу наћи у дебелом цреву. Код некомплицованих апендицитиса један антибиотик широког спектра је довољан. Код комплицованих апендицитиса, традиционално се годинама примењивала трострука антибиотска терапија (ампицилин, гентамицин и клиндамицин/метронидазол). Код некомплицованих апендицитиса, уз преоперативну дозу антибиотика, може се наставити са терапијом током 24-48 h. Код комплицованих апендицитиса, дужина трајања антибиотске терапије износи 7-10 дана (189, 190).

Апендектомија је релативно једноставна процедура са стопом mortalитета, од око 0,8 на 1000 пацијената, чак и код некомплицованих апендицитиса. У случају перфорације mortalитет може бити и до 5,1 на 1000 пацијената, посебно у млађим узрастима. Постоперативне компликације се дешавају и након одстрањења негативног апендикса. Ове компликације се деле на ране и касне, а најчешће настају због ифламаторне природе болести.

- Ране компликације: компликације оперативне ране (крварење, стварање хематома, гнојење ране и евентрација), крварења у трбуху (рана, унутар 3-5 сати од оперативног захвата и касна постоперативна крварења у току 72 сата од оперативног захвата), дехисценција базе црвуљка, цревне оклузије, постоперативни акутни панкреатитис, тромбофлебитис, респираторне компликације, компликације мокраћног система;

- Касне компликације: апсцеси трбушне дупље, адхезивни илеус, рецидив бола.

Увођењем минимално инвазивне хирургије, компликације се могу класификовати и као компликације након отворене апендектомије и компликације након лапароскопске апендектомије (57, 191).

1. 16. Субакутни и хронични апендицитис

Код малог броја болесника, запаљења црвуљка се манифестује субакутним током. Симптоми се јављају у више наврата и спонтано се смирују. У интервалима између напада пацијент не осећа тегобе и физикални налаз је нормалан. Давањем антибиотика и локалном апликацијом хладних облога, тегобе могу престати. Аргументи за дијагнозу хроничног запаљења црвуљка који оправдавају елективну апендектомију постоје код болесника са упорним, перзистирајућим или рекурентним (повратним) тегобама у доњем десном квадранту трбуха (192, 193).

2. ЦИЉ РАДА

Увидом и колекцијом информација из најновијих стручних и научних публикација у оквиру доступних база података јасно се препознаје потреба проналажења нових поузданих параметара који би помогли постављање дијагнозе АА. Брза и тачна дијагноза и оперативно лечење у што краћем временском периоду од почетка тегоба од виталне су важности, јер значајно смањују ризик од компликација АА. Поред овога, олакшана дијагноза уз помоћ потенцијалног новог дијагностичког биомаркера омогућила би редукцију непотребних оперативних експлорација, али и превиђених АА у свакодневној хируршкој пракси. Од великог броја испитиваних и предложених нових лабораторијских показатеља акутне инфламације црвуљка у погледу потенцијалне дијагностичке тачности и предиктивне вредности издваја се неколико. Због тога су постављени следећи циљеви научног истраживања:

1. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност MPV у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;
2. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност PDW у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;
3. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност NLR у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;
4. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност серумског нивоа билирубина у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;
5. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност серумске активности ALT у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;
6. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност серумске активности ендотоксина у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;

7. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност серумског нивоа IL-6 у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;

8. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност серумског нивоа PCT у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;

9. Утврдити дијагностичку тачност и предиктивну вредност серумског нивоа CRP у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;

10. Корелирати добијене податке о дијагностичкој тачности и предиктивној вредности испитиваних биомаркера из тачака 1-9 са стандардном преоперативном дијагнозом постављеном применом Alvarado Score-а и хистопатолошком дијагнозом ресецираног црвуљка;

11. Спровести компаративну анализу добијених података о дијагностичкој тачности и предиктивној вредности испитиваних биомаркера из тачака 1-9;

12. Утврдити практичну клиничку употребљивост и корисност испитиваних биомаркера из тачака 1-9.

3. НАУЧНЕ ХИПОТЕЗЕ

- Серумски нивои маркера тромбоцита (MPV, PDW) и маркера инфламације (NLR, CRP, билирубин, ALT, PCT, IL-6, ендотоксин) показују дијагностичку тачност и имају предиктивну вредност у дијагнози АА код адултних испитаника оперативно лечених због суспектног АА;
- Маркери тромбоцита и маркери инфламације значајно корелирају са стандардном преоперативном дијагнозом постављеном применом Alvarado Score-а и хистопатолошком дијагнозом ресецираног црвуљка;

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Брза и тачна дијагноза и оперативно лечење у што краћем временском периоду од почетка тегоба значајно смањују ризик од компликација, посебно перфорације, сепсе и нежељеног исхода лечења. Иако је за дијагнозу АА често довољан клинички, физикални преглед (у до 85% случајева), патогномонични симптоми и знаци нису увек присутни или немају типичну презентацију, што може бити узрок отежане дијагнозе, односно диференцијално дијагностичке дилеме (2,3). Такође, и поред јасне дијагностичке и предиктивне вредности постојећих лабораторијских, пре свега инфламаторних параметара у дијагнози АА као што су леукоцитоза и серумски ниво CRP, њихова специфичност није у довољној мери висока. Због тога учесталост негативних лапаротомија (лапароскопија) због сумње на АА, упркос развоју дијагностичких техника, достиже и 42% (3). У циљу избегавања непотребних оперативних експлорација, али и превиђених АА, у свакодневној хируршкој пракси постоји стална тежња проналажења поузданијих и прецизнијих дијагностичких оруђа. Иако најсавременије „imaging“ методе као што су UZ, СТ и NMR имају своје место у дијагностици АА, оне нису „златни стандард“ и методе избора. Постоји јасна потреба за новим, по могућству поузданим, јевтиним, лако применљивим и брзим дијагностичким поступцима у диференцијацији неспецифичног абдоминалног бола и запаљенског синдрома од АА. Зато је осмишљено ово истраживање да би нам помогло да сагледамо проблем и направимо стратегију за његово решавање.

У новијој литератури посебна пажња посвећује се потенцијалним новим серумским биомаркерима са предиктивном вредношћу у дијагностици АА. Иако су као такви истраживани и предложени бројни лабораторијски параметри ниједан се још увек не користи рутински у свакодневној хируршкој пракси. Предмет нашег истраживања био би испитивање дијагностичког значаја девет серумских параметара са могућом, али још јасно недоказаном предиктивном вредношћу, односно специфичношћу и сензитивношћу у дијагнози АА код одраслих испитаника, према најновијим литературним подацима.

На Клиници за хирургију, Клиничког центра Ниш и Одељењу хирургије ЗЦ К. Митровица спроведена је проспективна, контролисана, рандомизована студија о компаративној анализи предиктивних вредности маркера тромбоцита и маркера инфламације у дијагностици АА код одраслих. У студији су били укључени сви пацијенти код којих је постављена дијагноза АА и урађена апендектомија, без полног ограничења, старости 18 и више година. Након претходног упознавања са садржајем испитивања сви пацијенти су дали писмени пристанак за учешће у истом.

У истраживање је било укључено 67 пацијената код којих је урађена апендектомија. Сви пацијенти су били подељени у три групе. Критеријуми за укључивање у студију:

- Пацијенти који се подвргавају апендектомији због сумње на постојање АА
- Болесници ASA (класификациони систем физикалног статуса пацијента америчког удружења анестезиолога) I до III
- Болесници који су дали писмену сагласност за учешће у истраживању

Критеријуми за неукључивање у студију:

- Болесници ASA статуса IV и V
- Болесници који нису дали пристанак за укључивање у студију

4.1. Методе

Након пријема пацијента под сумњом да се ради о АА, обављен је разговор са пацијентом о даљем лечења, начину и сврси истраживања које би се обавило. Уколико су пацијенти прихватили да учествују у истраживању, што су потврђивали својим потписом, они би били укључени у студију. Сваки пацијент је имао свој индивидуални протокол. Преоперативно, након узимања анамнестичких података о главним тегобама, току садашње болести, личној и породичној анамнези, извршен је детаљан физикални преглед од стране хирурга. Узимани су узорци за основне лабораторијске анализе, као и за маркере тромбоцита и маркере инфламације. Начињен је и Rtg нативни снимак абдомена у стојећем ставу и ултразвучни преглед. У индивидуални протокол истраживања унети су следећи подаци:

- Демографске карактеристике пацијента (старост и пол)
- Присутни симптоми и дужина трајања
- Физикални преглед (палпаторна болна осетљивост трбуха, локализација и интензитет)
- Лабораторијски налази - вредност леукоцита, NLR, MPV, PDW, ALT, тотални билирубин (Tbil.), CRP, IL-6, ендотоксин, PCT
- Alvarado скор (премештање бола, губитак бола, мучнина и повраћање, напетост у десном доњем квадранту, Блумбергов знак, фебрилност, леукоцитоза ($>10 \times 10^9/L$, полиморфонуклеари $> 75\%$)

- Ултразвучни налаз
- Процена општег стања према ASA класификацији
- Време протекло од пријема у болницу до операције

Оперативно:

- Врста хирургије
- Налаз на апендиксу
- Присуство удружене патологије (мезентеријални лимфаденитис, налаз на аднексима, Meckel дивертикулум и др.)

- Дужина трајања операције
- Патохистолошки налаз апендикса

Постоперативно:

- Ране и касне компликације

Прикупљање података о демографским карактеристикама, социо-епидемиолошким, херидитарним, коморбидитетним параметрима и присуству симптома апендицитиса, вршено је преоперативно, непосредним увидом у постојећу медицинску документацију, кроз социо-епидемиолошку анкету и анамнезу пацијената.

Детекција клиничких знакова апендицитиса вршена је преоперативно, објективним физикалним прегледом. Телесна температура је мерена аксиларно и ректално, дигиталним термометром Geratherm®.

Узорак периферне венске крви за утврђивање апсолуног броја леукоцита, леукоцитарне формуле обрађиван је хематолошким бројачем Advia 120 Simens у биохемијској лабораторији Института за клиничку биохемију, КЦ Ниш. Неутрофилно-лимфоцитни однос је обрачунаван аутоматски, као количник процентуалног удела неутрофила и лимфоцита, уношењем података у Excel табелу.

Узимани су узорци за маркере тромбоцита и маркере инфламације.

Серумске концентрације CRP одређиване су имунотурбидиметријском методом на апарату Roche-Hitachi-c501 на Институту за клиничку биохемију, КЦ Ниш и биохемијској лабораторији Здравственог центра Косовска Митровица. Концентрација билирубина у серуму одређивана је фотометријом, а ALT фотометријом UV, IFCC метода. Концентрација ендотоксина у серуму одређивана је методом имунотурбидиметрије, а IL-6 електрохемилуминисцентном методом. Серуми добијени центрифугирањем периферне венске крви складиштени су на -70°C ради касније анализе. Одређивање концентрација вршено је уз помоћ комерцијалног flow-цитометријског кита Human Inflammation 20 pleh BMS 819 на проточном цитометру Beckman Coulter FC 500. Серумска концентрација прокалцитонина одређивана је флуоресцентним есејом повезаним са ензимима (Enzyme Linked Fluorescent Assay - ELFA) користећи Vidas Brahms Pct тест са опсегом детекције 0.05-200 ng/ml (Biomerieux Sa France)

Начињени су и Rtg нативни снимци абдомена у стојећем ставу и ултразвучни преглед абдомена.

За клиничку оцену налаза код сумње на АА коришћен је Alvarado скор систем.

Након постављања индикација за оперативним лечењем сви пацијенти су били оперисани у условима опште анестезије, са ендотрахеалном интубацијом. Интравенска канила је била пласирана, по пријему, уз парентералну рехидрацију и сваки пацијент је преоперативно добио профлактичку дозу антибиотика (Garamycin 3-5 mg/kg i.v.). Након адекватне преоперативне припреме, припреме оперативног поља раствором јода, приступило се оперативном лечењу, отвореном апендектомијом кроз *Mc Burney* наизменични рез са десне стране. Након инцизије коже, поткоже, апонеурозе спољашњег косог мишића, тупог размицања мишићних влакана, отварао се перитонеум и екстериоризовао цекум са црвуљком. У случају постојања компликованог апендицитиса, са присуством перитонитиса, узимао се брис за бактериолошки преглед.

Мезо црвуљка се збрињавао лигатурама, база апендикса екразирала, постављан пеан и пласирана лигатура, пласиран шав дуванкесе (серозни), пресецањем црвуљак, патрљак се дезинфиковао јодом, а затим се шав дуванкесе везивао. Батаљак се инвертирао и препокривао „Z“-шавом или се вршила бомбажа мезоапендиксом. Рађена је и експлорација вијуга танког црева у дужини од 90 cm, како би се искључила додатна патологија (Meckel-ov дивертикулум, мезентеријални аденитис, инфламаторна болест црева), а код женске популације и унутрашњих гениталија. Оперативно лечење завршено је затварањем инцизије по слојевима и дренажом трбушне дупље по потреби.

Ресецирани апендикс је послат на хистопатолошко испитивање. Патолошка обрада препарата ресецираних апендикса вршена је на Институту за патологију, КЦ Ниш и Институту за патологију, Медицинског факултета Косовска Митровица. Патолошка анализа ресецираног апендикса вршена је стандардним мерењем димензија и дескрипцијом макроскопских карактеристика апендикса. За микроскопску анализу узимани су лонгитудинални пресек врха апендикса и попречни пресеци из преосталог дела апендикса и то најмање један пресек на сваки преостали центиметар његове дужине. Узорци су обрађивани стандардном методом фиксације ткива у 10% формалдехиду, уклапањем у

парафин и стандардним бојењем хематоксилином и еозином (HE) ткивних пресека дебљине 4-5µм. Пацијенти су на основу патохистолошког налаза подељени у: катарални АА, некомплицовани, флегмонозни АА и компликовани (гангренозни и гангренозни перфоративни) АА.

4.2. Статистичка обрада података

Подаци су статистички обрађени у програму SPSS 16.0. Континуални параметри представљени су средњим вредностима (X), стандардним девијацијама (SD), медијанама (Me), минималним и максималним вредностима. Квалитативни параметри приказани су учестаностима и процентуално.

Шапиро-Вилк (Shapiro-Wilk) тестом утврђивана је нормалност расподела континуалних параметара.

Поређење вредности континуалних варијабли између две независне групе утврђивано је Студентовим т-тестом (Student t-test) независних узорака за параметре са нормалном расподелом или Ман Витнијевим (Mann-Whitney) тестом за параметре чија расподела одступа од нормалне расподеле. За поређење вредности континуалних варијабли три независне групе са нормалним расподелама коришћена је АНОВА (ANOVA) анализа, а следственом пост хок (Post Hoc) анализом (Tukey тест при хомогеним једнаким, односно Tamhane тест при нехомогеним варијансама) утврђиване су разлике између група понаособ. У алтернативном случају, при расподелама које одступају од нормалне, коришћен је Крускал-Волисов (Kruskal-Wallis) тест, а за поређење група понаособ Mann-Whitney. Разлика заступљености модалитета квалитативних варијабли утврђивана је Пирсоновим χ^2 тестом.

Униваријантна логистичка регресиона анализа спроведена је како би се утврдио значај независних параметара на промену односа вероватноћа за позитиван и негативан налаз. Варијабле које су у униваријантној логистичкој регресији били статистички значајни фактори од интереса за промене односа вероватноће за позитивне налазе формирале су полазне моделе за мултиваријантну логистичку регресиону анализу.

Дијагностичке карактеристике параметара у одређивању типа АА утврђиване су анализом ROC кривих (receiver operating characteristic curve), које приказују однос сензитивности (осетљивости) и специфичности при различитим нивоима одлучивања, као и следствено добијених параметара: површине испод криве, 95% IP (интервала поверења), стандардне грешке (SE), сензитивност (Se), специфичност (Sp), позитивну предиктивну вредност (PPV), негативну предиктивну вредност (NPV) и свеукупну тачности (ST). Утврђиване су одговарајуће разграничавајуће cut-off вредности параметара које одвајају типове АА.

Ради утврђивања међусобне повезаности испитиваних континуалних параметара утврђивани су Спирманови (Spearman) коефицијенти корелације (ρ). Коефицијенти од 0.5 и виши карактеришу јаке, интензивне корелације, односно повезаност испитиваних параметара. Коефицијенти од 0.3 до 0.5 карактеришу корелације средњег, а испод 0.3 слабог интензитета. Предзнак вредности коефицијената минус означава негативне корелације, док су остале позитивне.

Вредности $p < 0,05$ сматране су статистички значајним.

4.3. Протокол испитивања

Редни број:	
Матични број историје болести:	
Име и презиме пацијента:	
Година рођења:	
Пол:	
Датум пријема: _____ Датум операције: _____ Оператор: _____	
Симптоми	
Дужина трајања симптома	
Лабораторијске анализе (број леукоцита x 10 ⁹ /л)	
Лабораторијске анализе (NLR)	
Лабораторијске анализе (MPV)	
Лабораторијске анализе (PDW)	
Лабораторијске анализе (CRP)	
Лабораторијске анализе (ALT)	
Лабораторијске анализе (тотални билирубин)	
Лабораторијске анализе (IL-6)	
Лабораторијске анализе (PCT)	
Лабораторијске анализе (ендотоксин)	
Ултразвучни налаз	
ASA класификација	
Удружене болести	
Време протекло од пријема до операције	
Alvarado скор	
Дужина трајања операције	
Интраоперативни налаз	
Патохистолошки налаз	
Ране постоперативне компликације	
Касне постоперативне компликације	

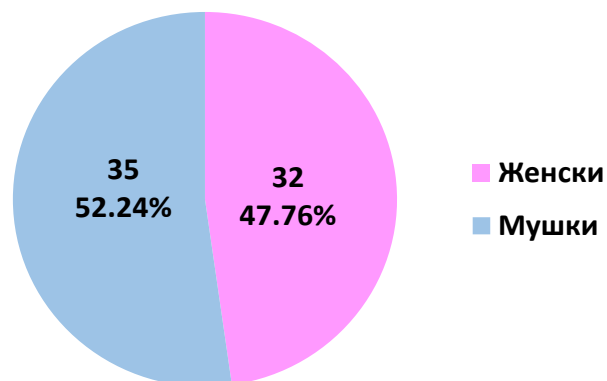
5. РЕЗУЛТАТИ

У периоду од девет месеци (јануар-септембар 2019. године), проспективно је испитано 67 пацијената, оперисаних због сумње на АА.

Након патохистолошке анализе ресецираних апендикса, сви пацијенти су подељени у групе. Прву патохистолошку групу су представљали пацијенти са налазом катаралног, раног акутног апендицитиса (КтАА); другу групу су чинили пацијенти са налазом некомплицованог, флегмонозног апендицитиса (НКоАА, FAA); док су трећу и четврту групу представљали пацијенти са налазом гангренозног и гангренозно-перфоративног апендицитиса. Пацијенти из треће и четврте групе представљали су групу компликованих акутних апендицитиса (КоАА).

5.1. Демографске карактеристике и социо-епидемиолошки контекст

Пацијенти су били старости 18 до 80 година, са 35 (52,24%) пацијената мушког, а 32 (47,76%) женског пола, без статистички значајне разлике у заступљености полова (бројчани однос између полова 1,09 у корист мушкараца) (Графикон 1).



Графикон 1. Заступљеност полова у испитиваној групи пацијената

У прву патохистолошку групу (КтАА) сврстано је 16 пацијента (8 мушкараца и 8 жена), у другу групу (FAA) је сврстано 33 пацијента (17 мушкараца и 16 жена), док је у трећу групу (КоАА) сврстано 18 пацијената (10 мушкараца и 8 жена). У погледу старосне и

полне дистрибуције, највећи број оперисаних пацијената се налазио у старосној групи од 18 до 29 година, док је најмање пацијената било у старосној групи 70 и више година. Табела 6.

Табела 6. Демографске карактеристике и дистрибуција пацијената по групама

Старост (год.)	18-29		30-39		40-49		50-59		60-69		+70		Σ	
	М	Ф	М	Ф	М	Ф	М	Ф	М	Ф	М	Ф	М	Ф
КтАА(n=16)	3	5	2	0	2	0	3	0	0	0	0	1	8	8
ФАА(n=33)	6	7	8	3	1	2	1	1	1	2	0	1	17	16
КоАА(n=18)	2	1	4	1	0	4	0	2	4	0	0	0	10	8
Σ	11	13	14	4	3	6	4	3	5	2	0	2	35	32
	24		18		9		7		7		2		67	

Од укупног броја анализираних пацијената код 12 (17,9%) забележен је анамнестички податак акутног апендицитиса у породици.

5.2. Симптоми и клинички знаци

Од симптома и клиничких знакова код пацијената су анализирани анорексија, мучнина и повраћање, пораст температуре, палпаторна болна осетљивост десног илијачног предела (DIP), миграција бола из периумбиликуса (PU) у DIP.

Најзаступљенији симптом био је палпаторна болна осетљивост DIP код 66 (98,5%) пацијената. Сви испитивани симптоми и клинички знаци били су најприсутнији у групи пацијената са КоАА. Апсолутна и процентуална заступљеност појединих симптома и клиничких знакова, код укупног броја пацијената и по групама приказана је у Табели 7.

Табела 7. Заступљеност симптома и клиничких знакова

	Σ (67)		KtAA (16)		FAA (33)		KoAA (18)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
анорексија	47	70,1	8	50,0	24	72,7	15	83,3
мучнина, повраћање	43	64,2	9	56,2	20	60,6	14	77,7
пораст температуре	28	41,8	3	18,7	13	39,4	12	66,6
палпаторна болна осетљивост DIP	66	98,5	15	93,7	33	100,0	18	100,0
миграција бола из PU у DIP	16	23,9	3	18,7	8	24,2	5	27,7

Симптоми су се код пацијената јављали неколико сати до 5 дана пре хируршке интервенције. Просечно трајање симптома до хируршке интервенције било је $41,37 \pm 24,30$ сати. На графикону 2 приказана је заступљеност пацијената у односу на преоперативно трајање тегоба зависно од НР налаза АА. Од укупног броја пацијената, код 35 (52,24%) пацијената симптоми су трајали краће, док је код 32 (47,76%) трајање симптома било дуже од 36 сати. Пирсоновим χ^2 тестом утврђено је да се статистички значајно разликују расподеле пацијената по овако дефинисаном трајању преоперативних тегоба ($p < 0.001$). Заступљеност пацијената који су имали преоперативне тегоба 36 и више сати статистички је заступљеније код FAA и KoAA, понаособ, у поређењу са KtAA ($p < 0.001$).

5.3. Лабораторијски налази

Праћени су следећи лабораторијски параметри: MPV, PDW, Neu, NLR, CRP, TBil, AST, PCT, IL-6, ендотоксин. Параметри су одређивани преоперативно, из венске крви. Поред наведених параметара у табели су приказане и вредности Алварато скорa (AS), старости пацијената, трајања тегоба пре операције (h), трајање операције (min.). Табела 8.

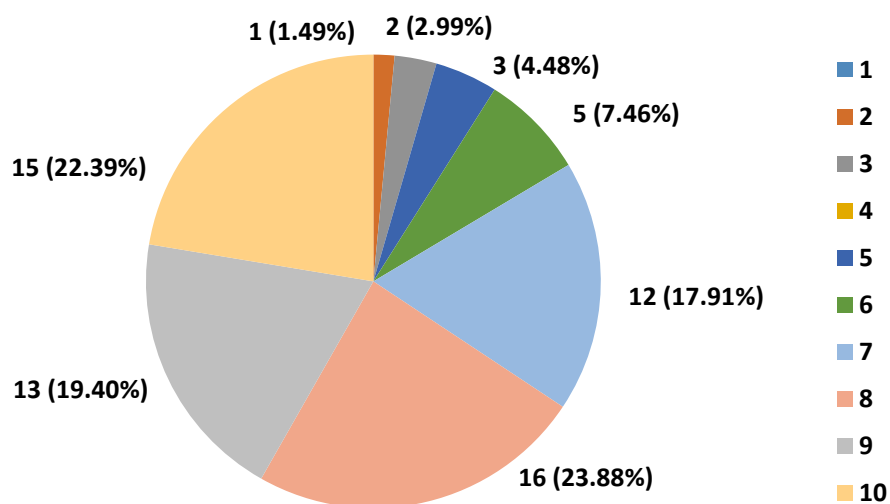
Табела 8. Вредности параметара у испитиваној групи пацијената

Параметар	X ± SD	Me	Min	Max
Старост (год.)	38,72 ± 16,46	36,00	18,00	80,00
Alvarado Score (AS)	7,94 ± 1,82	8,00	2,00	10,00
PDW (ft)	16,26 ± 1,95	16,70	9,80	22,80
MPV(ft)	8,36 ± 1,14	8,60	5,90	10,60
NLR	6,24 ± 3,44	5,34	1,53	16,67
Neu (%)	79,29 ± 8,46	81,30	57,80	91,30
TBil. (µmol/L)	17,05 ± 12,16	14,50	2,40	94,30
Endotoxin (MU/mL)	3,42 ± 1,20	3,28	2,88	3,72
IL-6 (pg/ml)	91,40 ± 139,63	31,33	13,17	98,83
ALT (U/I)	23,75 ± 12,79	20,00	6,00	60,00
CRP (mg/L)	60,37 ± 79,18	29,70	0,60	415,20
PCT (ng/mL)	0,50 ± 0,19	0,51	0,19	0,97
Трајање тегоба пре операције (h)	41,37 ± 24,30	24,00	12,00	120,00
Трајање операције (min.)	73,68 ± 27,08	70,00	11,00	150,00

Параметри су дати као средња вредност (X)±стандардна девијација (SD), медијана (Me), минимална (Min) и максимална (Max) вредност

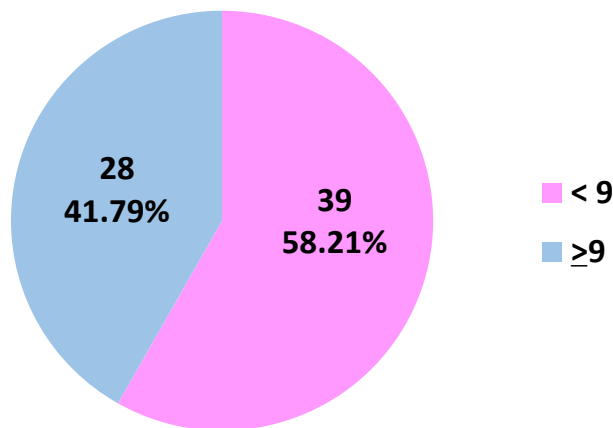
Просечна старост пацијената била је 38.72 ± 16.46, са медијаном као мером централне тенденције од 36.00 година. Најмлађи пацијент је имао 18, а најстарији 80 година.

Расподела пацијената према вредностима AS дата је на графикону 4. Ниједан пацијент није имао вредности AS 1 и AS 4. Вредности AS 2, 3, 5 и 6 имало је 11 (16,42%), а вредност AS 7 имало је 12 (17,91%) пацијената. Највећи број пацијената, 16 (23,88%), било је са вредношћу AS 8, а нешто мање пацијената са AS 9, њих 13 (19,40%) и AS 10, 15 (22,39%) пацијената.



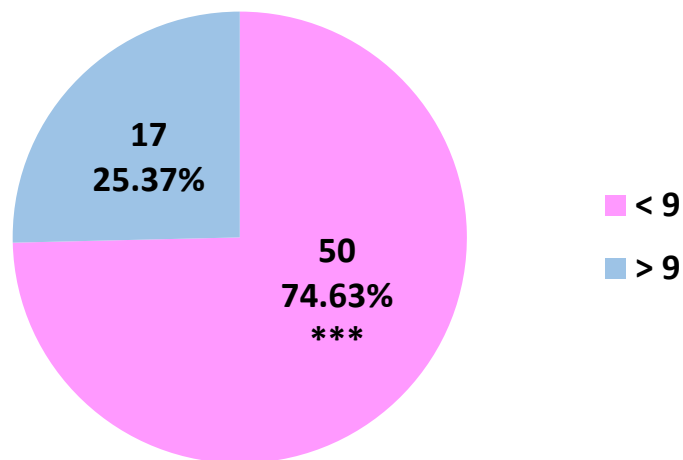
Графикон 4. Заступљеност пацијената према вредностима AS

Просечна вредност AS у испитиваној групи пацијената била је $7,94 \pm 1,82$, са медијаном од 8,00, са најнижом вредношћу од 2 и највишом 10. Ако на основу досадашњег искуства вредности AS 9 и 10 сматрамо сигурном индикацијом за оперативно лечење, дошли смо до податка да је са вредностима AS 9 и 10 било 28 (41,79%) пацијената. Графикон 5.



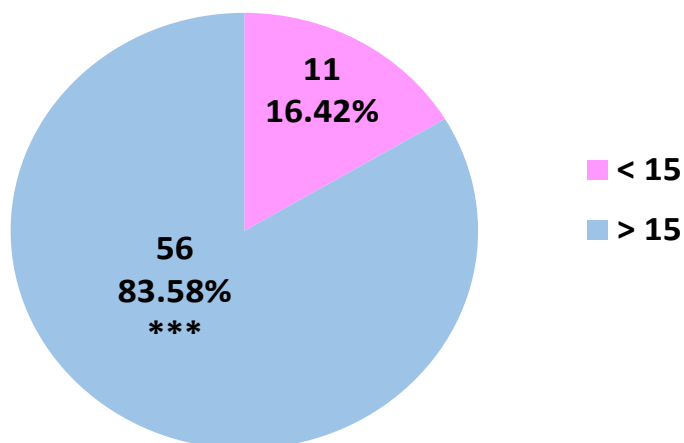
Графикон 5. Заступљеност пацијената са налазом AS < 9 и са AS ≥ 9

Просечна вредност MPV у испитиваној групи пацијената била је $8,36 \pm 1,14$ fl, са медијаном од 8,60 fl, са најнижом вредношћу од 5,90 fl и највишом 10,60 fl. Вредности MPV ≥ 9 fl нађене су код 17 (25.37%) пацијената. Број пацијената са налазом MPV ≥ 9 статистички је значајно мањи од броја пацијената са MPV < 9 ($p < 0.001$). Графикон 6.



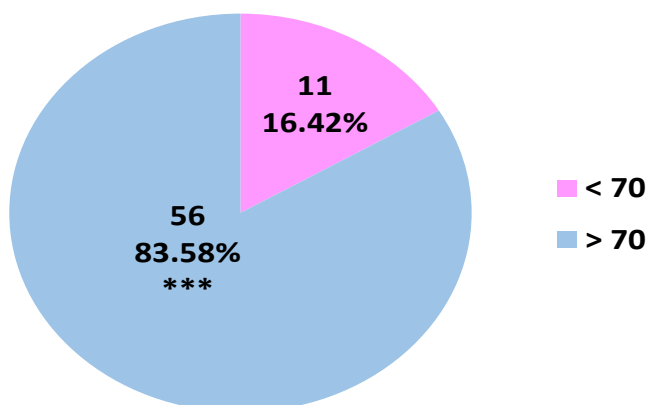
Графикон 6. Заступљеност пацијената у односу на налаз MPV (***) – $p < 0.001$ (χ^2 test)

Вредности PDW су биле у распону од 9,80 fl до 22,80 fl, са просечном вредношћу 16,26 \pm 1,95 fl и медијаном од 16,70 fl. Вредности PDW \geq 15 fl биле су заступљене код 56 (83,58%) пацијената. Број пацијената са налазом PDW \geq 15 fl статистички је значајно већи од броја пацијената са налазом PDW<15 fl ($p<0.001$). Графикон 7.



Графикон 7. Заступљеност пацијената у односу на налаз PDW (***) – $p<0.001$ (χ^2 test))

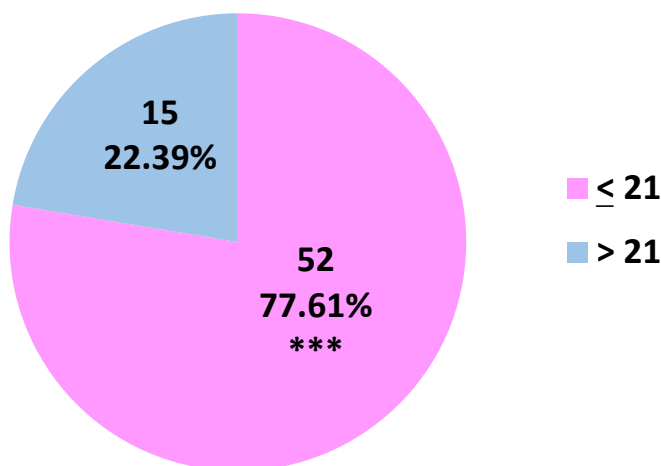
Да би смо одредили NLR пратили смо процентуалну заступљеност Neu и лимфоцита (Lim). На укупном броју пацијената забележен је статистички значајно већи број пацијената са налазом Neu>70% ($p<0.001$). Вредности Neu>70% биле су заступљене код 56 (83,58%) пацијената. Вредности Neu кретале су се од 57,80 до 91,30 %, са просечном вредношћу од 79,29 \pm 8,46 %. Графикон 8.



Графикон 8. Заступљеност пацијената у односу на налаз Neu (***) – $p<0.001$ (χ^2 test))

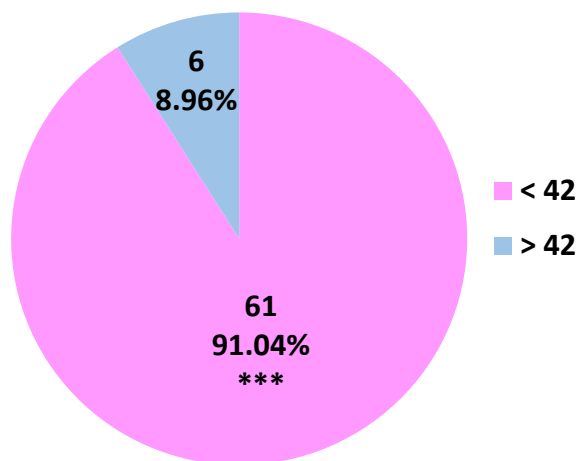
Најнижа вредност NLR била је 1,53, док је највиша вредност достигала 16,67, са просечном вредношћу од $6,24 \pm 3,44$ и медијаном од 5,34.

Код укупног броја пацијената највише вредности Tbil. биле су $94,30 \mu\text{mol/L}$. Вредности Tbil $> 21 \mu\text{mol/L}$ нађене су код 15 (22.39%) пацијената и тај број је био статистички значајно мањи од броја пацијената са вредностима $\leq 21 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$). Графикон 9.



Графикон 9. Заступљеност пацијената у односу на налаз Tbil (***) – $p < 0.001$ (χ^2 test)

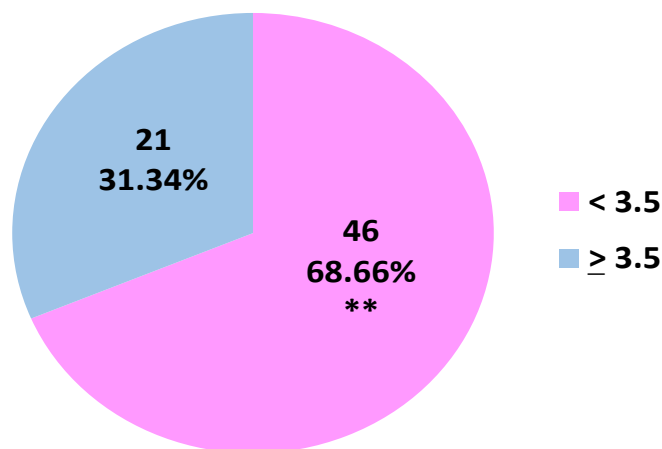
Број пацијената са вредностима ALT > 42 U/L, на укупном узорку био је статистички значајно мањи од броја пацијената са вредностима ALT ≤ 42 U/L ($p < 0.001$). Вредности ALT > 42 U/L нађене су код 6 (8.96%) пацијената. Просечна вредност ALT била је $23,75 \pm 12,79$ U/L, у распону од 6 до 60 U/L. Графикон 10.



Графикон 10. Заступљеност пацијената у односу на налаз ALT (U/l)

(*** – $p < 0.001$ (χ^2 test))

На укупном узорку просечне вредности ендотоксина биле су $3,42 \pm 1,20$ MU/mL, са најнижом вредношћу од 2,88 MU/mL и највишом 3,72 MU/mL, са медијаном 3,28 MU/mL. Вредности ендотоксина $\geq 3,5$ MU/mL нађене су код 21 (31,34%) пацијента и тај број је био статистички значајно мањи од броја пацијената са вредностима ендотоксина $< 3,5$ MU/mL, али уз нижи степен статистичке значајности ($p < 0.01$). Графикон 11.

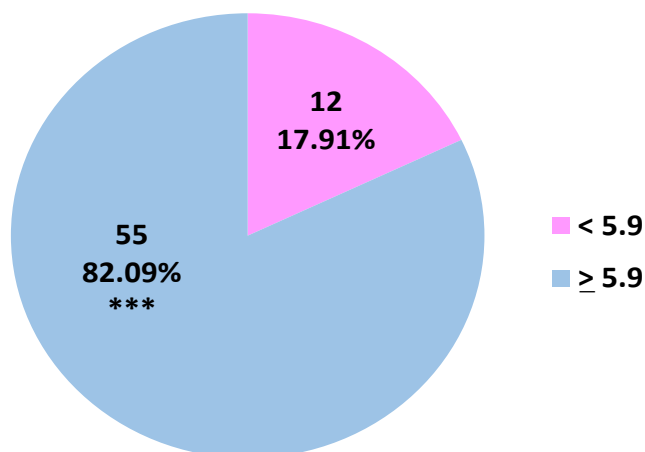


Графикон 11. Заступљеност пацијената у односу на налаз ендотоксина (MU/mL)

(** – $p < 0.01$ (χ^2 test))

Вредности IL-6 биле су у распону од 13,17 pg/ml до 98,83 pg/ml, са просечном вредношћу од $91,40 \pm 139,63$ pg/ml и медијаном 31,33 pg/ml. Вредности IL-6 $\geq 5,9$ pg/mL биле су

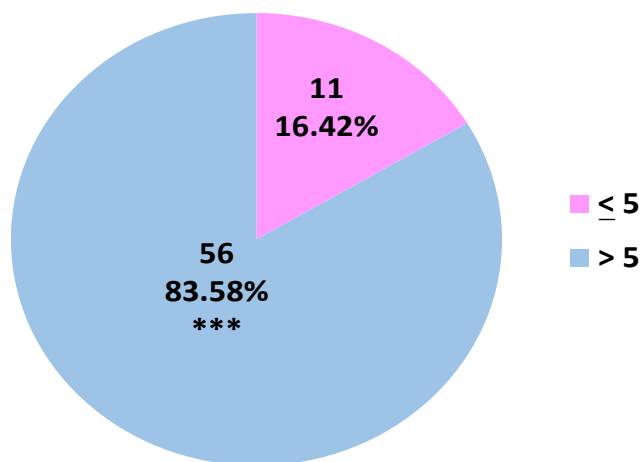
заступљене код 55 (82,09%) пацијената, што је било статистички значајно више од броја пацијената са вредностима $IL-6 < 5,9$ pg/mL ($p < 0.001$). Графикон 12.



Графикон 12. Заступљеност пацијената у односу на налаз $IL-6$ (pg/mL)

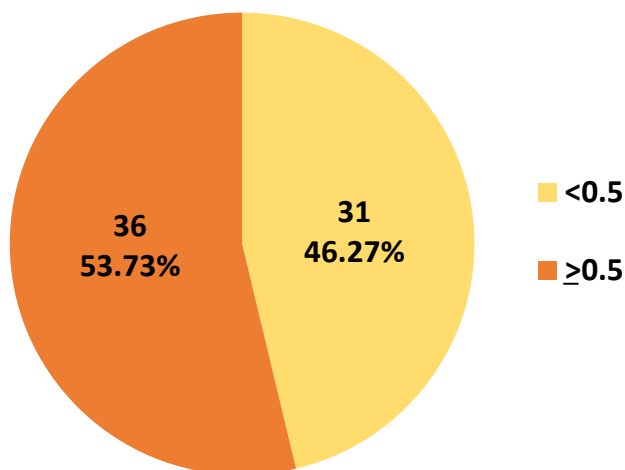
(*** – $p < 0.001$ (χ^2 test))

На укупном броју пацијената вредности CRP биле су > 5 mg/L код 56 (83.58%) пацијената и тај број је био статистички значајно већи од броја пацијената са налазима $CRP \leq 5$ mg/L ($p < 0.001$). Графикон 13. Вредности CRP, на укупном узорку су се кретале у распону од 0,6 до 415,2 mg/L, са просечном вредношћу $60,37 \pm 79,18$ mg/L.



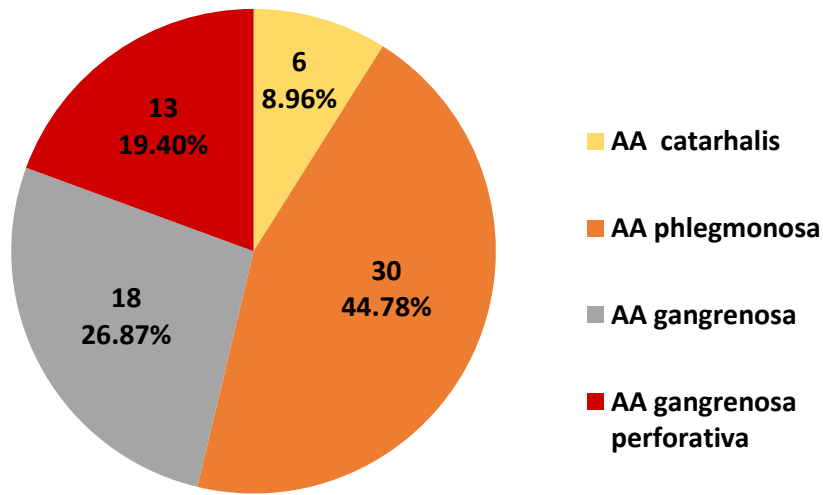
Графикон 13. Заступљеност пацијената у односу на налаз CRP (mg/L) (***) – $p < 0.001$ (χ^2 test))

На основу вредности РСТ дефинисани су типови инфекције: вредности РСТ до 0,05 ng/mL се налазе код здравих људи, уколико је РСТ < 0,5 ng/mL највероватније се ради о локалној инфекцији, а на могућу системску инфекцију указују вредности РСТ изнад 0,5 ng/mL. Сепса је дефинисана за вредности РСТ > 2 ng/mL. Заступљеност пацијената према типу инфекције приказана је на графикону 14. Није било испитаника са сепсом. Вредности РСТ > 0,5 ng/mL биле су заступљене код 36 (53,73%) пацијената. На укупном броју пацијената вредности РСТ биле су у распону од 0,19 до 0,97 ng/mL, са просечном вредношћу $0,50 \pm 0,19$ ng/mL, са медијаном 0,51 ng/mL.



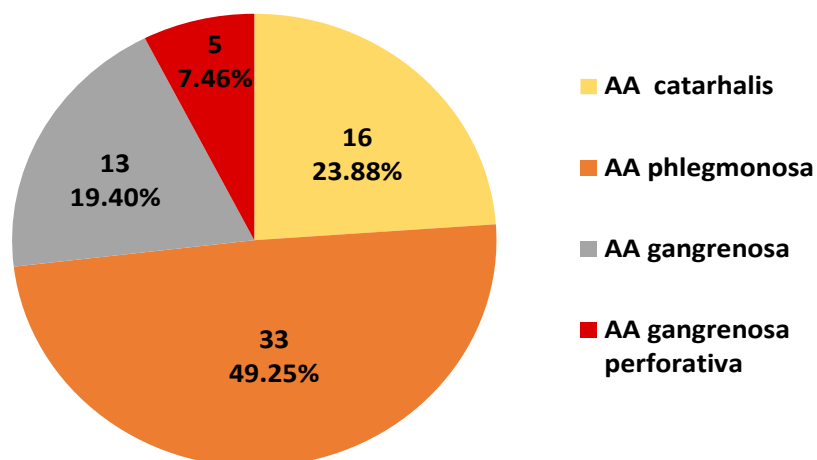
Графикон 14. Заступљеност пацијената у односу на налаз РСТ

На графикону 15 приказани су резултати интраоперативног налаза којима је дефинисан степен АА. Од укупног броја пацијената КтАА био је заступљен код најмање пацијената, 6 (8,96%), док је некомплицовани или флегмонозни АА (ФАА) нађен код највећег броја пацијената 30 (44,78%). У КоАА сврстани су гангренозни и гангренозно перфоративни АА. АА gangrenosa имало је 18 (26,87%) пацијената, а гангренозно-перфоративни 13 (19,40%) пацијената. КоАА је интраоперативно утврђен код 31 (46,27%) пацијента.



Графикон 15. Заступљеност пацијената са АА према интраоперативном налазу

Резултати НР налаза најбоље дефинишу степен АА. Расподела пацијената према типу НР налаза дата је на графикону 16. АА catarhalis био је заступљен код 16 (23,88%) пацијената, АА phlegmonosa код 33 (49,25%), АА gangrenosa код 13 (19,40%), а АА gangrenosa perforativa код 5 (7,46%) пацијената. КоАА (АА gangrenosa и АА gangrenosa perforativa) нађен је код 18 (26,86%) пацијената, односно код статистички значајно мањег броја пацијената ($p < 0.001$) у односу на укупни број пацијената.



Графикон 16. Заступљеност пацијената са АА према типу патохистолошког налаза

5.4. Оперативни налаз

Интраоперативни налаз KtAA имало је 6 (37,50%) пацијената, док је НР налаз KtAA имало 16 пацијената. Од 16 пацијената са НР налазом KtAA, 9 пацијента је интраоперативно сврстано у групу FAA, док је један пацијент квалификован као гангренозни AA. Интраоперативни и патохистолошки налаз се поклопио код 6 (37,5%) пацијената. Интраоперативно је нађено 30 пацијената са FAA, док је патохистолошки верификовано 33 пацијента са FAA. Процентом оператора, од 33 пацијента са НР налазом FAA, девет је сврстано у гангренозне AA, а 5 пацијента у гангренозно перфоративне AA. Слагања интраоперативног и НР налаза било је код 19 (57,58%) пацијената. Гангренозни AA нађен је интраоперативно код 18 пацијената, а НР налазом код 13. Интраоперативно је од 13 пацијената са НР налазом гангренозног AA, шест сврстано у гангренозне перфоративне AA, а 2 у FAA. Поклапања налаза било је код 5 (38,46%) пацијената. Од 13 пацијената са интраоперативном дијагнозом гангренозно перфоративног AA, НР налазом је дијагноза потврђена код 5 пацијента. У гангренозно перфоративне AA интраоперативно је сврстано 5 пацијената који су имали НР дијагнозу FAA и 6 пацијента са НР дијагнозом гангренозног AA. Три пацијента која су интраоперативно сврстана у гангренозне AA, НР налазом су имала гангренозно перфоративне AA. Слагања интраоперативног и НР налаза када је у питању гангренозно перфоративни AA било је код 2 (40%) пацијента. На основу поређења резултата степена AA интраоперативно и на основу НР налаза евидентно је да је интраоперативни налаз у великом мери преценио AA *catarhalis*, AA *phlegmonosa* и AA *gangrenosa*, а потценио AA *gangrenosa perforativa* (Табела 9).

Табела 9. Поређење степена АА на основу интраоперативног и НР налаза

Интраоперативни налаз	НР налаз								Укупно
	АА catarrhalis		АА phlegmonosa		АА gangrenosa		АА gangrenosa perforativa		
АА catarrhalis	6	37.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	6
АА phlegmonosa	9	56.25%	19	57.58%	2	15.38%	0	0.0%	30
АА gangrenosa	1	6.25%	9	27.27%	5	38.46%	3	60.0%	18
АА gangrenosa perforativa	0	0.0%	5	15.15%	6	46.15%	2	40.0%	13
Укупно	16	100.0%	33	100.0%	13	100.0%	5	100.0%	67

Параметри су дати као учестаности и процентуално

Гангренозни и гангренозно перфоративни АА сврстали смо у КоАА и поређење степена АА на основу интраоперативног и НР налаза приказан је у Табели 10.

Од укупног броја пацијената, интраоперативни налаз КтАА имало је 6 (8,95%) пацијента, налаз FAA 30 (44,78%) пацијената и налаз КоАА 31 (46,27%) пацијент. Од укупног броја пацијената, 26 (38,80%) интраоперативних налаза није се поклапало са НР налазом, где је КтАА имало 16 (23,88%), налаз FAA 33 (49,25%), а налаз КоАА 18 (26,87%) пацијента.

Неслагање између интраоперативног и НР налаза било је присутно код НР налаза КтАА, где је код 9 плус 1 (14,93%) пацијента налаз био интраоперативно прецењен (интраоперативно су квалификовани као FAA, односно КоАА). Код НР налаза FAA код 14 (20,89%) пацијента налаз је био интраоперативно прецењен (пацијенти су интраоперативно сврстани у групу

КоАА). Интраоперативно је код 2 (2,98%) пацијента из групе КоАА налаз био потцењен (интраоперативно су сврстани у FAA), а код 16 од 18 (88.89%) случајева хистопатолошки, као и интраоперативно потврђена је дијагноза КоАА (Табела 10).

Табела 10. Учесталост интраоперативних и патохистолошких налаза АА

Интраоперативни налаз	НР налаз						Укупно
	Степен АА	KtAA		FAA		КоАА	
KtAA	6	37.50%	0	0.0%	0	0.0%	6
FAA	9	56.25%	19	57.58%	2	11.11%	30
КоАА	1	6.25%	14	42.42%	16	88.89%	31
Укупно	16	100.0%	33	100.0%	18	100.0%	67

Параметри судати као учестаности и процентуално

Ако KtAA и FAA сврстамо у NКоАА, а гангренозни и гангренозно перфоративни АА у КоАА, свођењем табеле 10 на табелу 11 утврђено је Пирсоновим χ^2 тестом да је статистички значајно чешће слагање КоАА у односу на налазе NКоАА ($p < 0.001$). На нашем узорку поклапање интраоперативног и НР налаза код КоАА било је код 16 од 18 пацијената, односно код 88,89%, док је код NКоАА било слагања налаза код 69,39% пацијената (34/49).

Табела 11. Поређење налаза АА на основу интраоперативног и НР налаза

Интраоперативни налаз	НР налаз				Укупно
	NКоАА		КоАА		
NКоАА	34	69.39%	2	11.11%	36
КоАА	15	30.61%	16	88.89%***	31
Укупно	49	100.0%	18	100.0%	67

Параметри су дати као учестаности и процентуално (***) $-p < 0.001$, χ^2 test

Као два најмеродавнија мерила при коначној дијагнози АА коришћени су налаз $AS \geq 9$ и НР налаз.

У циљу утврђивања значајних независних параметара који могу да утичу на ваљано постављену дијагнозу поређене су вредности континуалних параметара.

У табели 12 приказани су основни дескриптивни показатељи испитиваних континуалних варијабли код $AS < 9$ и $AS \geq 9$. У групи пацијената са $AS \geq 9$ утврђене су статистички значајно веће вредности NLR, Neu, IL-6 и PCT ($p < 0.001$), Tbil и CRP ($p < 0.01$), као и трајања тегоба пре операције ($p < 0.05$). Треба уочити да је у групи пацијената са $AS \geq 9$ последично статистички значајно дуже и време операције ($p < 0.001$).

Просечна вредност NLR код пацијената са $AS < 9$ била је $4,85 \pm 2,70$ са медијаном 4,52, док је код пацијената са $AS \geq 9$ NLR имао просечну вредност $8,17 \pm 3,47$, са медијаном 7,16 ($p < 0,001$).

Neu су у групи пацијената са $AS < 9$ чинили просечно $75,61\% \pm 8,74\%$ од укупног броја леукоцита, са медијаном од 77%, за разлику од групе пацијената са $AS \geq 9$ који су имали просечну вредност Neu $84,41\% \pm 4,55\%$, са медијаном 84,85% ($p < 0,001$).

Код узорака пацијената са $AS < 9$ вредности TBil су биле $15,16 \pm 14,14$ $\mu\text{mol/L}$, док је у групи са $AS \geq 9$ просечна вредност Tbil била $19,69 \pm 8,22$ $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,01$).

IL-6 је имао просечне вредности $37,00 \pm 65,62$ pg/ml , са медијаном 16,50 pg/ml код пацијената чији је $AS < 9$ и просечну вредност $167,16 \pm 177,12$ pg/ml , са медијаном 84,83 pg/ml код $AS \geq 9$ ($p < 0,001$).

Просечна вредност CRP код пацијената са $AS < 9$ била је $42,94 \pm 46,64$ mg/L , са медијаном 18,20 mg/L , док је код пацијената са $AS \geq 9$ CRP имао просечну вредност $84,65 \pm 91,79$ mg/L , са медијаном 52,05 mg/L ($p < 0,01$).

PCT је у групи пацијената са $AS < 9$ имао просечну вредност $0,40 \pm 0,14$ ng/ml , са медијаном 0,42 ng/ml , за разлику од групе пацијената са $AS \geq 9$ који су имали просечну вредност PCT $0,63 \pm 0,17$ ng/ml , са медијаном 0,61 ng/ml ($p < 0,001$).

Тегобе пре операције просечно су трајале $34,46 \pm 16,79$ сати у групи пацијената са $AS < 9$, са медијаном 24,00, док је трајање тегоба пре операције код пацијената са $AS \geq 9$ било $51,00 \pm 26,69$ сати, са медијаном 48,00 ($p < 0,05$).

Трајање операције изражено у минутима је код пацијената са $AS < 9$ било $63,43 \pm 17,44$ са медијаном 60,00, док је код пацијената са $AS \geq 9$ трајање операције имало просечну вредност $88,04 \pm 31,69$, са медијаном 90,00 ($p < 0,001$).

Табела 12. Вредности испитиваних континуалних параметара пацијената у односу на AS

Параметар	AS < 9 n=39		AS ≥ 9 n=28		p
Старост (год.)	35,95 ± 16,14	33,00	42,57 ± 16,42	39,00	0,0580
PDW (ft)	16,22 ± 1,99	16,50	16,32 ± 1,93	16,90	0,4643
MPV (ft)	8,58 ± 1,13	8,70	8,06 ± 1,09	8,50	0,0640
NLR	4,85 ± 2,70	4,52	8,17 ± 3,47	7,16	0,0000***
Neu (%)	75,61 ± 8,74	77,00	84,41 ± 4,55	84,85	0,0000***
Tbil (μmol/L)	15,16 ± 14,14	12,51	19,69 ± 8,22	19,20	0,0019**
ALT (U/l)	22,15 ± 11,33	20,00	25,98 ± 14,50	22,50	0,3595
Endotoxin (MU/mL)	3,49 ± 1,26	3,32	3,32 ± 1,12	3,17	0,7029
IL-6 (pg/ml)	37,00 ± 65,62	16,50	167,16 ± 177,12	84,83	0,0000***
CRP (mg/L)	42,94 ± 64,46	18,20	84,65 ± 91,79	52,05	0,0054**
PCT (ng/mL)	0,40 ± 0,14	0,42	0,63 ± 0,17	0,61	0,0000***
Трајање тегоба пре операције (h)	34,46 ± 16,79	24,00	51,00 ± 29,69	48,00	0,0278*
Трајање операције (min.)	63,43 ± 17,44	60,00	88,04 ± 31,69	90,00	0,0002***

Параметри су дати као средња вредност (X) ± стандардна девијација (SD) и медијана (Me),

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (Студентов т-тест независних узорака, Ман-Витнијев тест)

У табели 13 приказани су основни дескриптивни показатељи испитиваних континуалних варијабли код НР налаза НКоАА и КоАА. У групи пацијената са НР налазом КоАА утврђене су статистички значајно веће вредности AS, IL-6 и PCT ($p<0.001$), NLR, Neu и CRP ($p<0.01$), као и Tbil и старости ($p<0.05$). Иако без статистички значајне разлике, у групи пацијената са НР налазом КоАА дуже је и трајање тегоба пре операције. Треба уочити да је у групи пацијената са НР налазом КоАА, последично статистички значајно дуже и време трајања операције ($p<0.001$).

Старост пацијената са НР налазом НКоАА била је са просеком $36,31\pm 16,42$ год., са медијаном 35,00 год., док је код пацијената са НР налазом КоАА старост пацијената имала просечну вредност $45,28\pm 15,12$ год., са медијаном 46,00 год. ($p<0,05$).

AS је у групи пацијената са НР налазом НКоАА имао просечну вредност $7,45\pm 1,84$, са медијаном 8,00, док је код пацијената са НР налазом КоАА, AS био са просечном вредношћу $9,28\pm 0,83$, са медијаном 9,00 ($p<0,001$)

Просечна вредност NLR код пацијената са НР налазом НКоАА била је $5,64\pm 3,39$, са медијаном 5,01, док је NLR код пацијената са НР налазом КоАА имао просечну вредност $7,88\pm 3,11$, са медијаном 7,01 ($p<0,01$).

Neu су у групи пацијената са НР налазом НКоАА чинили просечно $77,36\%\pm 8,76\%$ од укупног броја леукоцита, са медијаном од 79,60%, за разлику од групе пацијената са НР налазом КоАА који су имали просечну вредност Neu $84,52\%\pm 4,61\%$, са медијаном 85,40% ($p<0,001$).

Код узорак пацијената са НР налазом НКоАА вредности Tbil су биле $15,83\pm 12,91$ $\mu\text{mol/L}$, док је у групи са НР налазом КоАА просечна вредност Tbil била $20,37\pm 9,32$ $\mu\text{mol/L}$ ($p<0,05$).

IL-6 је имао просечне вредности $48,35\pm 76,99$ pg/ml, са медијаном 18,67 pg/ml код пацијената чији је НР налаз био НКоАА и просечну вредност $206,56\pm 197,68$ pg/ml, са медијаном 124,58 pg/ml код НР налаза КоАА ($p<0,001$).

Просечна вредност CRP код пацијената са НР налазом НКoAA била је $44,32 \pm 62,26$ mg/L, са медијаном 19,90 mg/L, док је код пацијената са НР налазом КоAA CRP имао просечну вредност $104,05 \pm 103,11$ mg/L, са медијаном 70,15 mg/L ($p < 0,01$).

РСТ је у групи пацијената са НР налазом НКoAA имао просечну вредност $0,42 \pm 0,13$ ng/mL, са медијаном 0,46 ng/mL, за разлику од групе пацијената са НР налазом КоAA који су имали просечну вредност РСТ $0,72 \pm 0,15$ ng/mL, са медијаном 0,69 ng/mL ($p < 0,001$).

Трајање операције изражено у минутима је код пацијената са НР налазом НКoAA било $66,89 \pm 19,31$ min., са медијаном 65,00 min., док је код пацијената са НР налазом КоAA трајање операције имало просечну вредност $94,07 \pm 36,39$ min., са медијаном 90,00 min. ($p < 0,01$).

Тегобе пре операције просечно су трајале $37,22 \pm 20,09$ сати у групи пацијената са НР налазом НКoAA, са медијаном 24,00, док је трајање тегоба пре операције код пацијената са НР налазом КоAA било $52,67 \pm 31,11$ сати, са медијаном 48,00.

Табела 13. Вредности испитиваних континуалних параметара пацијената код НР налаза НКоАА и КоАА

Параметар	НР налаз НКоАА n=49		НР налаз КоАА n=18		p
Старост (год.)	36,31 ± 16,42	35,00	45,28 ± 15,12	46,00	0,0210*
AS	7,45 ± 1,84	8,00	9,28 ± 0,83	9,00	0,0000***
PDW (ft)	16,29 ± 1,91	16,50	16,17 ± 2,11	17,00	0,4659
MPV (ft)	8,46 ± 1,16	8,70	8,08 ± 1,05	8,50	0,2188
NLR	5,64 ± 3,39	5,01	7,88 ± 3,11	7,01	0,0045**
Neu (%)	77,36 ± 8,76	79,60	84,52 ± 4,61	85,40	0,0021**
Tbil (µmol/L)	15,83 ± 12,91	13,70	20,37 ± 9,32	19,50	0,0215*
ALT (U/I)	23,55 ± 12,40	20,00	24,30 ± 14,16	21,50	0,8263
Endotoxin (MU/mL)	3,57 ± 1,31	3,29	3,00 ± 0,68	3,11	0,1511
IL-6 (pg/ml)	48,35 ± 76,99	18,67	206,56 ± 197,68	124,58	0,0000***
CRP (mg/L)	44,32 ± 62,26	19,90	104,05 ± 103,11	70,15	0,0013**
PCT (ng/mL)	0,42 ± 0,13	0,46	0,72 ± 0,15	0,69	0,0000***
Трајање тегоба пре операције (h)	37,22 ± 20,09	24,00	52,67 ± 31,11	48,00	0,0700
Трајање операције (min.)	63,43 ± 17,44	60,00	88,04 ± 31,69	90,00	0,0002***

Параметри судати као средња вредност (X)± стандардна девијација (SD) и медијана (Me)

* – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001 (Студентов т-тест независних узорака, Ман-Витнијев тест)

У табели 14 дати су основни дескриптивни показатељи испитиваних континуалних варијабли у односу на НР налаз АА. Утврђене су статистички значајне разлике између испитиваних група параметара AS, IL-6, CRP, PCT ($p<0.001$), потом NLR, Neu, трајања операције и трајања тегоба пре операције ($p<0.01$), при чему су вредности ових параметара највише код НР налаза КоАА, а најниже код КtАА, а утврђена је статистички значајна разлика између група и за Endotoxin ($p<0.05$), при чему је највећа вредност утврђена код FAA, а најнижа код КоАА.

Поређењем вредности параметара између група понаособ утврђено је да су испитаници са КоАА статистички значајно старији од оних са КtАА, али и FAA ($p<0.05$). Старост пацијената, изражена у годинама, са НР налазом КtАА била је $35,00\pm 17,91$, са медијаном 29,00, док је код пацијената са НР налазом FAA старост пацијената имала просечну вредност $36,94\pm 15,94$, са медијаном 35,00. Код пацијената са НР налазом КоАА просечна старост је била $45,28\pm 15,12$ година, са медијаном 46,00 ($p<0,05$).

AS је у групи пацијената са НР налазом КtАА имао просечну вредност $6,94\pm 1,18$, са медијаном 7,00, док је код пацијената са НР налазом FAA био са просечном вредношћу $7,70\pm 2,05$, са медијаном 8,00. Код пацијената са НР налазом КоАА просечна вредност AS била је $9,28\pm 0,83$, са медијаном 9,00. Вредност AS статистички је значајно виша код КоАА у односу на КtАА ($p<0.001$) и FAA ($p<0.01$), а статистички је значајнија и код FAA у односу на КtАА ($p<0.05$).

Просечна вредност MPV код пацијената са НР налазом КtАА била је $8,89\pm 1,38$ ft, са медијаном 9,05 ft. MPV је код пацијената са НР налазом FAA имао просечну вредност $8,25\pm 0,99$ ft, са медијаном 8,50 ft, док је у групи КоАА MPV био са просечном вредношћу $8,08\pm 1,05$ ft, са медијаном 8,50 ft. MPV је статистички знатно виши код КtАА, у односу на FAA ($p<0.05$), а иако је најнижа вредност код КоАА, нема статистички значајне разлике у односу на остале две групе понаособ.

Просечна вредност NLR код пацијената са НР налазом КtАА била је $4,71\pm 2,65$, са медијаном 4,62, док је NLR код пацијената са НР налазом FAA имао просечну вредност $6,09\pm 3,65$, са медијаном 5,19 ($p<0,01$). Просек NLR у групи пацијената са НР налазом КоАА

био је $7,88 \pm 3,11$, са медијаном 7,01. NLR је статистички знатно виши код КоАА у односу на КтАА ($p < 0,01$), али и FAA ($p < 0,05$).

Neu су у групи пацијената са НР налазом КтАА чинили просечно $75,19\% \pm 10,04\%$ од укупног броја леукоцита, са медијаном од 77,46%, за разлику од групе пацијената са НР налазом FAA који су имали просечну вредност Neu $78,41\% \pm 8,03\%$, са медијаном 80,30%. Група пацијената са НР налазом КоАА имала је просечну вредност Neu $84,52\% \pm 4,61\%$, са медијаном 85,40%. Neu су статистички знатно виши код КоАА, у односу на КтАА и FAA, понаособ ($p < 0,01$).

Код узорака пацијената са НР налазом КтАА вредности ТВil су биле $17,64 \pm 20,94 \mu\text{mol/L}$, са медијаном $12,80 \mu\text{mol/L}$. Пацијенти са НР налазом FAA имали су просечну вредност ТВil $14,95 \pm 6,48 \mu\text{mol/L}$, са медијаном $14,20 \mu\text{mol/L}$, док је у групи са НР налазом КоАА просечна вредност ТВil била $20,37 \pm 9,32 \mu\text{mol/L}$, са медијаном $19,50 \mu\text{mol/L}$. ТВil код КоАА статистички је значајно виши у односу на FAA и КтАА, понаособ ($p < 0,05$).

Просечна вредност ендотоксина код пацијената са НР налазом КтАА била је $3,10 \pm 0,68 \text{ MU/mL}$, са медијаном $3,09 \text{ MU/mL}$, док је ендотоксин код пацијената са НР налазом FAA имао просечну вредност $3,80 \pm 1,48 \text{ MU/mL}$, са медијаном $3,39 \text{ MU/mL}$. Просек вредности ендотоксина у групи пацијената са НР налазом КоАА био је $3,00 \pm 0,68 \text{ MU/mL}$, са медијаном $3,11 \text{ MU/mL}$. Endotoxin је виши код FAA, у односу на КтАА, али и КоАА ($p < 0,05$).

IL-6 је имао просечне вредности $43,73 \pm 90,65 \text{ pg/ml}$, са медијаном $15,41 \text{ pg/ml}$ код пацијената чији је НР налаз био КтАА. FAA су имали просечне вредности IL-6 $50,60 \pm 70,88 \text{ pg/ml}$, са медијаном $19,00 \text{ pg/ml}$ и просечну вредност $208,56 \pm 197,68 \text{ pg/ml}$, са медијаном $124,58 \text{ pg/ml}$ код НР налаза КоАА ($p < 0,001$). IL-6 код КоАА статистички је значајно виши у односу на FAA и КтАА, понаособ ($p < 0,001$).

Просечна вредност CRP код пацијената са НР налазом КтАА била је $19,51 \pm 27,77 \text{ mg/L}$, са медијаном $15,35 \text{ mg/L}$, док је код пацијената са НР налазом FAA, CRP имао просечну вредност $56,35 \pm 70,68 \text{ mg/L}$, са медијаном $29,90 \text{ mg/L}$. Код пацијената са НР налазом КоАА просечна вредност CRP била је $104,05 \pm 103,11 \text{ mg/L}$, са медијаном $70,15 \text{ mg/L}$. CRP је

статистички значајно виши код КоАА у односу на КtАА ($p < 0.001$), али и FAA ($p < 0.05$), док је вредност код FAA статистички значајно виша у односу на КtАА ($p < 0.01$).

РСТ је у групи пацијената са НР налазом КtАА имао просечну вредност $0,25 \pm 0,05$ ng/mL, са медијаном 0,25 ng/mL, за разлику од групе пацијената са НР налазом FAA који су имали просечну вредност РСТ $0,50 \pm 0,06$ ng/mL, са медијаном 0,51 ng/mL и од групе пацијената са НР налазом КоАА који су имали просечну вредност РСТ $0,72 \pm 0,15$ ng/mL, са медијаном 0,69 ng/mL. РСТ је статистички значајно виши код КоАА у односу на КtАА и FAA понаособ, као и код FAA у односу на КtАА ($p < 0.001$).

Тегобе пре операције просечно су трајале $24,75 \pm 3,00$ сати у групи пацијената са НР налазом КtАА, са медијаном 24,00, док је трајање тегоба пре операције код пацијената са НР налазом FAA износило $43,27 \pm 22,03$ сати, са медијаном 36,00. Тегобе су просечно трајале $52,67 \pm 31,11$ сати, са медијаном 48,00 код пацијената из групе са НР налазом КоАА. Трајање тегоба пре операције, изражено у сатима статистички је значајно краће код КtАА у односу на FAA ($p < 0.001$) и КоАА ($p < 0.01$).

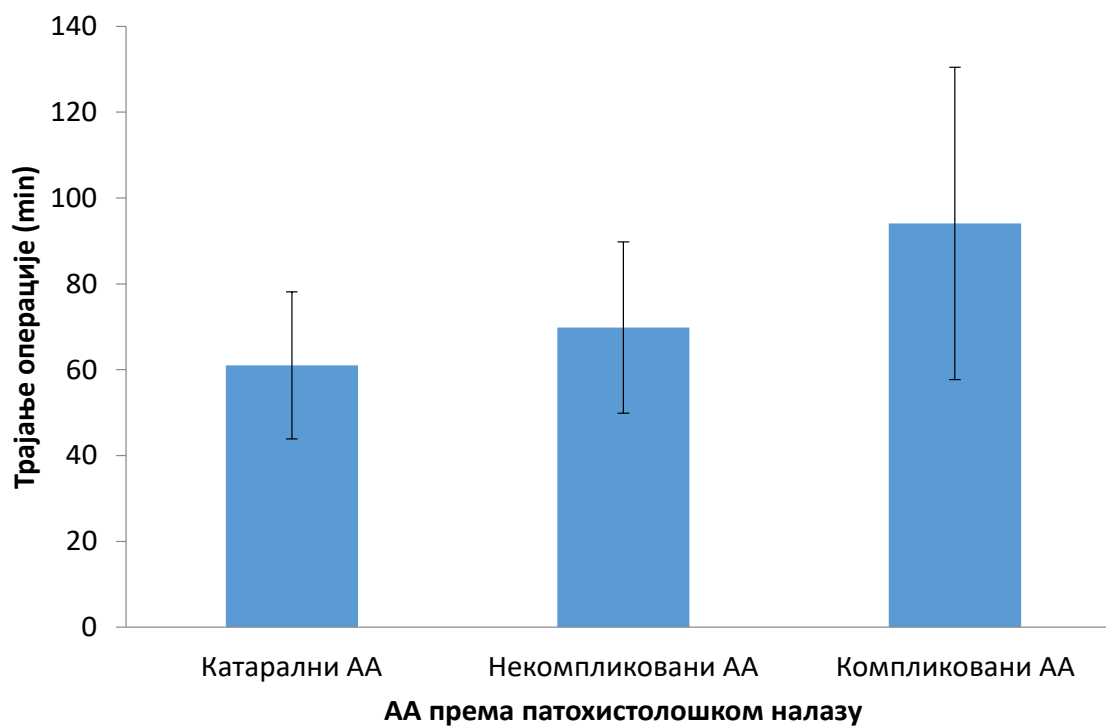
Трајање операције изражено у минутима је код пацијената са НР налазом КtАА имало просечну вредност $61,00 \pm 17,13$, са медијаном 60,00, за разлику од групе пацијената са НР налазом FAA код којих је трајање операције са просеком $69,83 \pm 19,94$ min., са медијаном 67,50. Трајање операције код КоАА било је $94,07 \pm 36,39$ min., са медијаном 90,00. Трајање операције статистички је значајно више код КоАА у односу на КtАА и FAA понаособ ($p < 0.01$).

Табела 14. Вредности испитиваних континуалних параметара пацијената у односу на НР налаз АА

Параметри	КтАА (n=16)		ФАА (n=33)		КоАА (n=18)		р
Старост (год.)	35,00±17,91	29,00	36,94±15,94	35,00	45,28±15,12^{ab*}	46,00	0,0570
AS	6,94±1,18	7,00	7,70±2,05 ^{a*}	7,00	9,28±0,83a^{***b**}	9,00	0,0000^{***}
PDW (ft)	15,46±2,08	16,30	16,69±1,72	16,30	16,17±2,11	17,00	0,2894
MPV (ft)	8,89±1,38 ^{b*}	9,05	8,25±0,99	8,50	8,08±1,05	8,50	0,0782
NLR	4,71±2,65	4,62	6,09±3,65	5,19	7,88±3,11a^{**b*}	7,01	0,0083^{**}
Neu (%)	75,19±10,04	77,46	78,41±8,03	80,30	84,52±4,61ab^{**}	85,40	0,0029^{**}
Tbil (μmol/L)	17,64±20,94	12,80	14,95±6,48	14,20	20,37±9,32ab[*]	19,50	0,0600
ALT (U/l)	23,94±16,07	18,50	23,36±10,45	20,00	24,30±14,16	21,50	0,8649
Endotoxin (MU/mL)	3,10±0,68	3,09	3,80±1,48^{ac*}	3,39	3,00±0,68	3,11	0,0409[*]
IL-6 (pg/ml)	43,73±90,65	15,41	50,60±70,88	19,00	208,56±197,68ab^{***}	124,58	0,0000^{***}
CRP (mg/L)	19,51±27,77	15,35	56,35±70,68^{a**}	29,90	104,05±103,11a^{***b*}	70,15	0,0002^{***}
PCT (ng/mL)	0,25±0,05	0,25	0,50±0,06^{a***}	0,51	0,72±0,15ab^{***}	0,69	0,0000^{***}
Трајање тегоба пре операције (h)	24,75±3,00	24,00	43,27±22,03^{a***}	36,00	52,67±31,11a^{**}	48,00	0,0018^{**}
Трајање операције (min)	61,00±17,13	60,00	69,83±19,94	67,50	94,07±36,39ab^{**}	90,00	0,0020^{**}

Параметри су дати као средња вредност (X) ± стандардна девијација (SD) и медијана (Me)
 a – vs катарални АА, а – vs некомплицовани АА, а – vs компликовани АА; * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001
 (АНОВА, Крускал-Волисов тест, Студентов т-тест независних узорака, Ман-Витнијев тест)

На графикону 17 приказане су средње вредности и стандардне девијације трајања операције у минутима у односу на НР налазе АА.



Графикон 17. Трајање операције (min) у односу на патохистолошки налаз АА

У табели 15 приказани су налази испитиваних параметара у односу на налаз АС.

Табела 15. Налази испитиваних параметара пацијената у односу на налаз AS

Параметар	Вредност	Налаз AS				p
		< 9	(n=39)	≥ 9	(n=28)	
PDW	< 15 ft	8	20,51%	3	10,71%	0,3366
	≥ 15 ft	31	79,49%	25	89,29%	
MPV	< 9 ft	26	66,67%	24	85,71%	0,0794
	≥ 9 ft	13	33,33%	4	14,29%	
Neu	≤ 70 %	11	28,21%	0	0,00%	0,0017**
	>70 %	28	71,79%	28	100,00%	
TBil	≤ 21 μmol/l	36	92,31%	16	57,14%	0,0007***
	>21 μmol/l	3	7,69%	12	42,86%	
ALT	≤ 42 U/l	37	94,87%	24	85,71%	0,2269
	>42 U/l	2	5,13%	4	14,29%	
Endotoxin	<3,5 MU/ml	25	64,10%	21	75,00%	0,3466
	≥3,5MU/ml	14	35,90%	7	25,00%	
IL-6	<5,9 pg/ml	12	30,77%	0	0,00%	0,0013**
	≥5,9 pg/ml	27	69,23%	28	100,00%	
CRP	≤5mg/L	7	17,95%	4	14,29%	0,7506
	>5mg/L	32	82,05%	24	85,71%	
PCT	<0,5ng/ml	23	58,97%	3	10,71%	0,0001***
	≥0,5ng/ml	16	41,03%	25	89,29%	
PH налаз	NKoAA	37	94,87%	12	42,86%	0,0000***
	KoAA	2	5,13%	16	57,14%	

Параметри су дати учестаностима и процентуално ** – p<0.01, *** – p<0.001 (χ^2 тест)

У групи пацијената са налазом $AS \geq 9$ утврђено је статистички значајно веће присуство налаза $TBil$ и PCT изнад референтних вредности и HP налаза $KoAA$ ($p < 0.001$). Са нивоом статистичке значајности од $p < 0.01$ изнад референтних вредности били су и Neu и $IL-6$.

У групи пацијената са $AS < 9$ вредности $TBil$ биле су изнад $21 \mu mol/l$ код 3 (7,69%) пацијената, док је 12 (42,86%) пацијената у групи са $AS \geq 9$ имало вредности $TBil > 21 \mu mol/l$ ($p < 0.001$).

PCT је код пацијената са $AS < 9$ имао вредности $\geq 0,5 ng/ml$ код 16 (41,03%) пацијената, док је 25 (89,29%) пацијената са $AS \geq 9$ имало $PCT \geq 0,5 ng/ml$ ($p < 0.001$).

Са $AS < 9$ HP налаз $NKoAA$ имало је 37 (94,87%) пацијената, док је 12 (42,86%) пацијената са $AS \geq 9$ имало $NKoAA$. Што се тиче $KoAA$, код 2 (5,13%) пацијента био је $AS < 9$, а 16 (57,14%) случајева имало је $AS \geq 9$ ($p < 0.001$). Пацијенти са $AS \geq 9$ нису имали $Neu \leq 70 \%$, а $Neu > 70 \%$ били су присутни код 28 (100%) пацијената. Код $NKoAA$ $Neu > 70 \%$ имало је 28 (71,79%) пацијената ($p < 0,01$).

Постојала је статистички значајна разлика и у вредностима $IL-6$ ($p < 0,01$). Код пацијената са $AS < 9$, $IL-6$ је имао вредности $\geq 5,9 pg/ml$ код 27 (69,23%) пацијената, док је 28 (100,00%) пацијената са $AS \geq 9$ имало $IL-6 \geq 5,9 pg/ml$. Ниједан пацијент са $AS \geq 9$ није имао вредности $IL-6 < 5,9 pg/ml$.

Табела 16 приказује налазе испитиваних параметара у односу на HP налаз ($NKoAA$ и $KoAA$). У групи пацијената који су имали HP налаз $KoAA$ утврђено је статистички значајно веће присуство $AS \geq 9$, као и налаза изнад референтних вредности за $PCT \geq 0,5 ng/ml$ ($p < 0.001$), као и Neu , $TBil$, $IL-6$ и CRP ($p < 0.05$). Заступљеност налаза $Endotoxina \geq 3,5 MU/L$ статистички је значајно виша у групи пацијената са HP налазом $NKoAA$ ($p < 0.05$).

Табела 16. Налази испитиваних параметара пацијената у односу на НР налаз

Параметар	Вредност	НР налаз				p
		NКоАА n=49		КоАА n=18		
AS	< 9	37	75,51%	2	11,11%	0,0000***
	≥9	12	24,49%	16	88,89%	
PDW	< 15ft	8	16,33%	3	16,67%	1,0000
	≥15ft	41	83,67%	15	83,33%	
MPV	< 9ft	34	69,39%	16	88,89%	0,1257
	≥9ft	15	30,61%	2	11,11%	
Neu	≤ 70%	11	22,45%	0	0,00%	0,0286*
	>70%	38	77,55%	18	100,00%	
TBil	≤ 21 μmol/l	42	85,71%	10	55,56%	0,0177*
	>21 μmol/l	7	14,29%	8	44,44%	
ALT	≤ 42U/L	45	91,84%	16	88,89%	0,6561
	>42U/L	4	8,16%	2	11,11%	
Endotoxin	< 3,5MU/ml	30	61,22%	16	88,89%	0,0317*
	≥3,5MU/ml	19	38,7%	2	11,11%	
IL-6	< 5,9pg/ml	12	24,49%	0	0,00%	0,0272*
	≥5,9pg/ml	37	75,51%	18	100,00%	
CRP	≤ 5mg/L	11	22,45%	0	0,00%	0,0286*
	>5mg/L	38	77,55%	18	100,0%	
PCT	< 0,5ng/ml	30	51,02%	1	5,56%	0,0002***
	≥0,5ng/ml	19	48,98%	17	94,44%	

Параметри су дати у учестаностима и процентуално * – p<0.05,*** – p<0.001 (χ^2 тест)

Табела 17 приказује налазе повишених вредности испитиваних параметара у односу на НР налаз АА. На основу табела контингенције 3×2, статистички значајно различита заступљеност налаза, у односу на НР налаз АА утврђена је за PCT ($p < 0.001$), IL-6, CRP ($p < 0.01$), PDW, Neu, TBil и Endotoxin ($p < 0.01$). Заступљеност налаза AS, PCT, Neu, TBil, IL-6 и CRP изнад референтних вредности највиша је код КоАА, а најнижа код КtАА, док су налази PDW и Endotoxin-а изнад референтних вредности најзаступљенији код НКoАА. Поређењем вредности испитиваних параметара између група са НР налазима АА утврђено је да су налази AS \geq 9 статистички заступљенији код КоАА у односу на FAA и KtA, понаособ ($p < 0.001$).

AS $<$ 9 је у групи пацијената са НР налазом КtАА имало 15 (93,75%) пацијената, код пацијената са НР налазом FAA, AS $<$ 9 био је заступљен код 22 (66,67%) пацијента и код 2 (11,11%) пацијента са НР налазом КоАА. Код КоАА вредност AS \geq 9 била је присутна код 16 (88,89%) пацијената, за разлику од 11 (33,33%) пацијената са FAA и 1 (6,25%) пацијента са КtАА. Вредност AS статистички је значајно виша код КоАА у односу на КtАА ($p < 0.001$) и FAA ($p < 0.01$), а статистички је виша и код FAA у односу на КtАА ($p < 0.05$).

Вредности PDW \geq 15 ft код FAA имао је 31 (93,94%), код КоАА 15 (83,33%), док код КtАА 10 (62,50%) пацијената. Вредности PDW $<$ 15 ft код пацијената са НР налазом КtАА, FAA и КоАА биле су присутне код 6 (37,50%), 2 (6,06%) и 3 (16,67%) пацијента. Вредности PDW \geq 15ft су статистички знатно заступљеније код FAA у односу на КtАА ($p < 0.05$).

Пацијенти са КtАА имали су вредности MPV \geq 9 ft код 8 (50%) пацијената, док је код КоАА те вредности имало 2 (11,11%) пацијента. MPV $<$ 9 ft имао је већи број пацијената са КоАА, 16 (88,89%), у односу на КtАА, 8 (50%). Налаз MPV \geq 9 ft је најзаступљенији код КtАА, статистички знатно чешће у односу на КоАА ($p < 0.05$).

Neu $>$ 70% су били присутни код 18 (100%) пацијената са НР налазом КоАА, у односу на 11 (68,75%) пацијента са КtАА. У групи КоАА није било пацијената који су имали Neu $<$ 70%.

Код узорака пацијената са НР налазом КtАА вредности TBil $>$ 21 $\mu\text{mol/l}$ биле су присутне код 1 (6,25%) пацијента, код 6 (18,18%) пацијената са FAA и 8 (44,44%) пацијената са КоАА. Код 15 (93,75%) пацијената са КtАА вредности TBil биле су $<$ 21 $\mu\text{mol/l}$, док је исте вредности TBil имало 10 (55,56%) пацијената са КоАА.

Вредности IL-6 \geq 5,9 pg/ml код КоАА имало је 18 (100%), код FAA 28 (84,85%), док код KtAA 9 (56,25%) пацијената. Вредности IL-6 $<$ 5,9 pg/ml биле су највише заступљене код KtAA, 7 пацијената (43,75%).

Пацијенти са KtAA имали су вредности CRP $>$ 5mg/L код 9 (56,25%) пацијената, док је код КоАА те вредности имало 18 (100%) пацијента. CRP $<$ 5 mg/L имао је већи број пацијената са KtAA, 7 (43,75%), у односу на FAA, 4 (12,12%). Са вредношћу CRP $<$ 5mg/L није било пацијената са НР налазом КоАА.

Налази Neu и Tbil изнад референтних вредности статистички су заступљенији код компликованих у односу на катаралне РН налазе АА (p $<$ 0.05), као и налази IL-6 и CRP (p $<$ 0.01). Вредности IL-6 и CRP изнад референтних статистички су присутнији и код FAA у односу на налазе KtAA (p $<$ 0.05).

Код узорака са FAA ендотоксин \geq 3,5 MU/mL имало је највише пацијената 16 (48,48%), код KtAA те вредности биле су присутне код 3 (18,75%) и код 2 (11,11%) пацијента са НР налазом КоАА. Endotoxin \geq 3,5 MU/mL статистички је заступљенији код НР налаза FAA, у односу на KtAA (p $<$ 0.05), али и КоАА (p $<$ 0.001).

Код узорака пацијената са НР налазом КоАА вредности PCT \geq 0,5 ng/ml биле су присутне код 17 (94,44%) пацијената, као и код 19 (57,58%) пацијената са FAA. Код KtAA није било пацијената са вредностима PCT \geq 0,5 ng/ml. Вредности PCT $<$ 0,5 ng/ml биле су код 16 (100%) пацијената са KtAA, док је исте вредности PCT имао 1 (5,56%) пацијент са КоАА и 14 (42,42%) пацијената са FAA. Вредности PCT \geq 0,5 ng/ml статистички су значајно заступљеније код КоАА, у односу на флегмонозне (p $<$ 0.05) и катаралне налазе АА, где их није ни било (p $<$ 0.001).

Табела 17. Налази испитиваних параметара пацијената у односу на НР налаз АА

Параметар	Налаз	НР налаз АА						p
		KtAA n=16		FAA n=33		KoAA n=18		
AS	< 9	15	93,75%	22	66,67%	2	11,11%	0,0000***
	≥ 9	1	6,25%	11	33,33%	16	88,89%^{ab***}	
PDW	< 15 ft	6	37,50%	2	6,06%	3	16,67%	0,0206*
	≥ 15 ft	10	62,50%	31	93,94%^{a*}	15	83,33%	
MPV	< 9 ft	8	50,00%	26	78,79%	16	88,89%	0,0532
	≥ 9 ft	8	50,00%^{c*}	7	21,21%	2	11,11%	
Neu	≤ 70%	5	31,25%	6	18,18%	0	0,00%	0,0456*
	>70%	11	68,75%	27	81,82%	18	100,00%^{a*}	
TBil	≤ 21 μmol/l	15	93,75%	27	81,82%	10	55,56%	0,0205*
	>21 μmol/l	1	6,25%	6	18,18%	8	44,44%^{a*}	
ALT	≤ 42 U/l	15	93,75%	27	81,82%	16	88,89%	0,7088
	>42 U/l	1	6,25%	6	18,18%	2	11,11%	
Endotoxin	<3,5 MU/ml	13	81,25%	17	51,52%	16	88,89%	0,0105*
	≥3,5 MU/ml	3	18,75%	16	48,48%^{a*c***}	2	11,11%	
IL-6	< 5,9 pg/ml	7	43,75%	5	15,15%	0	0,00%	0,0050**
	≥5,9 pg/ml	9	56,25%	28	84,85% ^{a*}	18	100,00%^{a**}	
CRP	≤ 5 mg/L	7	43,75%	4	12,12%	0	0,00%	0,0018**
	>5 mg/L	9	56,25%	29	87,88% ^{a*}	18	100,00%^{a**}	
PCT	< 0,5 ng/ml	16	100,00%	14	42,42%	1	5,56%	0,0000***
	≥0,5 ng/ml	0	0,00%	19	57,58% ^{a***}	17	94,44%^{a***b*}	

Параметри су дати учестаностима и процентуално а-*vs* катарални АА, б-*vs* некомплицовани АА, с-*vs* компликовани АА * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001 (χ^2 тест)

5.5. Утврђивање фактора од интереса за НР налаз и налаз AS

Униваријантна логистичка регресиона анализа спроведена је како би се утврдио значај сваког од појединих испитиваних параметара на промену односа вероватноћа за НР налаз некомплицованих и компликованих АА и налаз $AS \geq 9$ и $AS < 9$.

Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе испитиваних параметара као фактора од интереса за налаз $AS \geq 9$ дати су у табели 18. Утврђено је да се однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ повећава за 1% са јединичним порастом CRP (1,00 до 1,02, $p < 0,05$), за 22% са јединичним порастом Neu (1,09 до 1,36, $p < 0,001$), а за 44% са јединичним порастом NLR (1,17 до 1,79, $p < 0,001$). Налаз $TBil > 21 \mu\text{mol/l}$ повећава однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ девет пута (2,23 до 36,33, $p < 0,01$), позитивни налаз PCT 9,20 пута (2,84 до 29,77; $p < 0,001$), а НР налаз КоАА за чак 24,67 пута (4,94 до 123,12; $p < 0,001$).

Табела 18. Процена утицаја фактора од интереса на $AS \geq 9$

Параметар	OR	Границе 95% CI		p
		доња	горња	
Старост	1,03	0,99	1,06	0,1079
Мушки пол	1,40	0,53	3,73	0,4965
PDW	1,03	0,80	1,32	0,8310
PDW \geq 15ft	2,15	0,52	8,97	0,2932
MPV	0,66	0,42	1,03	0,0683
MPV \geq 9ft	0,33	0,10	1,16	0,0851
NRL	1,44	1,17	1,79	0,0007***
Neu	1,22	1,09	1,36	0,0004***
Neu $>$ 70%	–	0,00	–	0,9986
TBil	1,04	0,98	1,10	0,1801
TBil $>$ 21 μ mol/l	9,00	2,23	36,33	0,0020**
ALT	1,02	0,98	1,06	0,2312
ALT $>$ 42U/l	3,08	0,52	18,16	0,2133
CRP	1,01	1,00	1,02	0,0496*
CRP $>$ 5mg/L	1,31	0,34	5,00	0,6903
PCT \geq 0,5ng/ml	9,20	2,84	29,77	0,0002***
НР налаз КоАА	24,67	4,94	123,12	0,0001***

OR –Odd Ratio (Однос вероватноћа $AS \geq 9$ и $AS < 9$), CI – Confidence interval (интервал поверења),
* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$

Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе испитиваних параметара као фактора од интереса за НР налаз КоАА приказани су у табели 19. Утврђено је да се однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА повећава за 1% са јединичним порастом CRP (1,00 до 1,02, $p < 0,05$), за 17% са јединичним порастом Neu (1,05 до 1,30, $p < 0.01$), а за 20% са јединичним порастом NLR (1,02 до 1,51, $p < 0,05$). Однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА повећава се за 2,98 пута са јединичним порастом AS (1,60 до 5,57, $p < 0,001$), TBil $>$ 21 μ mol/l повећава

однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА за 4,80 пута (1,41 до 16,37, $p < 0,05$), $PCT \geq 0,5$ ng/ml, 26,84 пута (3,30 до 218,55; $p < 0,01$), а $AS \geq 9$, 24,67 пута (4,94 до 123,12; $p < 0,001$).

Табела 19. Процена утицаја фактора од интереса на РН налаз КоАА

Параметар	OR	Границе 95% CI		p
		доња	горња	
Старост	1,03	1,00	1,07	0,0533
Мушки пол	1,20	0,41	3,55	0,7420
AS	2,98	1,60	5,57	0,0006***
Позитиван налаз AS	24,67	4,94	123,12	0,0001***
PDW	0,97	0,74	1,28	0,8258
PDW $\geq 15ft$	0,98	0,23	4,17	0,9734
MPV	0,74	0,46	1,20	0,2176
MPV $\geq 9ft$	0,28	0,06	1,39	0,1202
NRL	1,20	1,02	1,51	0,0249***
Neu	1,17	1,05	1,30	0,0051**
Neu > 70%	–	0,00	–	0,9987
TBil	1,03	0,98	1,08	0,2254
TBil > 21 $\mu\text{mol/l}$	4,80	1,41	16,37	0,0122*
ALT	1,00	0,96	1,05	0,8306
ALT > 42U/L	1,41	0,23	8,43	0,7090
CRP	1,01	1,00	1,02	0,0165*
CRP > 5mg/L	–	0,00	–	0,9987
PCT $\geq 0,5$ ng/ml	26,84	3,30	218,55	0,0021**

OR - Odd Ratio (Однос вероватноћа НР налаза КоАА и НКоАА), CI – Confidence interval (интервал поверења), * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Варијабле, које су у униваријантној логистичкој регресији биле статистички значајни фактори, од интереса за промене односа вероватноће, за налазе $AS \geq 9$, односно за НР налазе КоАА формирале су полазне моделе за мултиваријантну логистичку регресиону анализу.

Коришћењем Backward Conditional метода, у завршном, трећем кораку мултифакторске логистичке регресионе анализе добијен је модел који објашњава 63,09% варијабилитета, односа вероватноће налаза $AS \geq 9$ и $AS < 9$. Уз константу, овај модел чине Neu, $TBil > 21 \mu\text{mol/l}$, НР налаз КоАА и $PCT \geq 0,5 \text{ ng/ml}$, при чему сви утичу на повећање односа вероватноћа, а статистички значајно прва три наведена ($p < 0.05$) (Табела 20).

Табела 20. Процена утицаја фактора од интереса на налаз $AS \geq 9$ - резултати мултиваријантне логистичке регресионе анализе

	Фактор	OR	95% CI		p
			доња	горња	
Корак 1	NLR	1,14	0,81	1,62	0,4509
	Neu	1,10	0,91	1,32	0,3342
	$TBil > 21 \mu\text{mol/l}$	8,52	1,10	65,86	0,0401*
	CRP	1,00	0,99	1,01	0,5851
	НР налаз КоАА	8,98	1,32	60,88	0,0246*
	$PCT \geq 0,5 \text{ ng/ml}$	4,15	0,75	23,13	0,1040
	Константа				
	...				
Корак 3	Neu	1,16	1,02	1,31	0,0285*
	$TBil > 21 \mu\text{mol/l}$	7,66	1,02	57,82	0,0483*
	НР налаз КоАА	7,91	1,23	50,89	0,0295*
	$PCT \geq 0,5 \text{ ng/ml}$	3,83	0,80	18,46	0,0940
	Константа	0,00			0,0107

OR –Odd Ratio (Однос вероватноћа налаза $AS \geq 9$ и $AS < 9$), CI – Confidence Interval (интервал поверења), * – $p < 0.05$, $R^2 = 0.6309$

Коришћењем Backward Conditional метода, у завршном, шестом кораку мултифакторске логистичке регресионе анализе добијен је модел који објашњава 54,19% варијабилитета односа вероватноћа НР налаза КоАА и НКоАА. Уз константу, овај модел чине налаз $AS \geq 9$, налаз $PCT \geq 0,5$ ng/ml и оба параметра статистички значајно утичу на повећање односа вероватноћа Табела 21.

Табела 21. Процена утицаја фактора од интереса на НР налаз КоАА–резултати мултиваријантне логистичке регресионе анализе

	Фактор	OR	95% CI		p
			доња	горња	
Корак 1	AS	0,93	0,30	2,90	0,9001
	AS ≥ 9	15,54	0,56	429,70	0,1052
	NRL	0,77	0,53	1,11	0,1645
	Neu	1,16	0,89	1,52	0,2730
	TBil > 21 μ mol/l	1,28	0,21	7,87	0,7888
	CRP	1,01	0,99	1,02	0,3134
	PCT $\geq 0,5$ ng/ml	10,79	1,00	116,33	0,0500
	Константа	0,00			0,0905
	...				
Корак 6	AS ≥ 9	13,32	2,46	72,18	0,0027**
	PCT $\geq 0,5$ng/ml	12,42	1,36	113,24	0,0255**
	Константа	0,01			0,0002

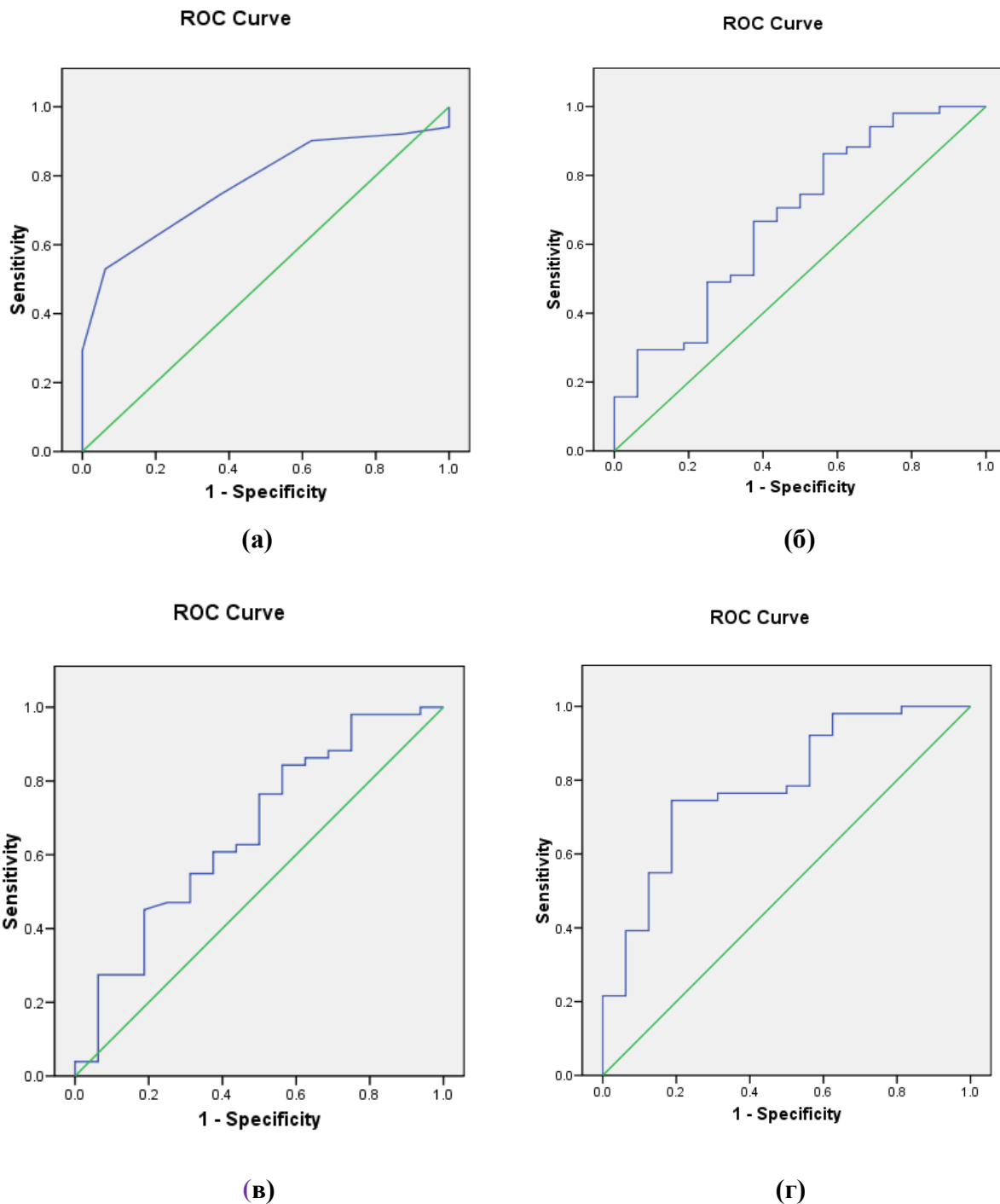
OR –Odd Ratio (Однос вероватноћа НР налаза НКоАА и КоАА), CI – Confidence interval (интервал поверења) * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, $R^2 = 0.5419$

5.6. Дијагностичке карактеристике параметара од интереса за резултат НР налаза као златни стандард

За континуалне параметре AS, NLR, Neu и CRP, који су се униваријантној логистичкој регресионој анализи показали као фактори од интереса за резултат НР налаза, као златни стандард установљавања типа АА (табела 12), утврђиване су њихове дијагностичке карактеристике анализом ROC кривих и следствено добијених параметара (Графикон 18 и 19, Табеле 23, 25). Утврђене су по две cut-off вредности сваког параметра, прва која одваја катаралне од флегмонозних или компликованих АА и друга која одваја компликоване од катаралних или флегмонозних АА. Cut-off вредност параметра је она за коју су највећи збир сензитивности и специфичности (Табеле 22, 24).

5.6.1. Одвајање катаралних од флегмонозних или компликованих АА

Изглед кривих на графикону 18 указује на боље дијагностичке карактеристике AS и CRP, у односу на остала два испитивана параметра, у одвајању катаралних од флегмонозних или компликованих АА, према резултатима НР испитивања. На основу вредности параметара у табелама 22 и 23, евидентно је да у овом случају нешто боље дијагностичке карактеристике показује CRP, у односу на AS. Површина испод криве износи 0.787, са стандардном грешком процене од 0.065, уз статистичку значајност од $p=0.0006$ ($p<0.001$). Cut-off вредност је 19.45. Иако има нешто шири интервал поверења (0.659-0.914) у односу на AS, знатно више је сензитивности (74.51), уз нешто мању специфичност и веће је свеукупне тачности.



Графикон 18. ROC крива за процену дијагностичких карактеристика а) AS, б) NLR, в) Ne и г) CRP у процени флегмонозних или компликованих АА дефинисаних хистопатолошким налазом као златним стандардом

Табела 22. Координате ROC криве испитиваних параметара за утврђивање флегмонозних или компликованих АА

AS	Se	Sp	Se + Sp
...
4	0.941	0.000	0.941
5.5	0.922	0.125	1.047
6.5	0.902	0.375	1.277
7.5	0.745	0.625	1.370
8.50	0.529	0.938	1.467
9.50	0.294	1.000	1.294
11.00	0.000	1.000	1.000
...

NRL	Se	Sp	Se + Sp
...
2.96	0.882	0.313	1.195
3.23	0.882	0.375	1.257
3.26	0.863	0.375	1.238
3.29	0.863	0.438	1.300
3.42	0.843	0.438	1.281
3.61	0.824	0.438	1.261
3.85	0.804	0.438	1.241
...

Neu	Se	Sp	Se + Sp
...
71.30	0.863	0.313	1.175
72.45	0.863	0.375	1.238
73.90	0.843	0.375	1.218
74.55	0.843	0.438	1.281
74.85	0.804	0.438	1.241
75.20	0.784	0.438	1.222
75.44	0.765	0.438	1.202

CRP	Se	Sp	Se + Sp
...
16.30	0.765	0.688	1.452
17.30	0.745	0.688	1.433
18.60	0.745	0.750	1.495
19.45	0.745	0.813	1.558
20.75	0.725	0.813	1.538
22.15	0.706	0.813	1.518
23.70	0.686	0.813	1.499

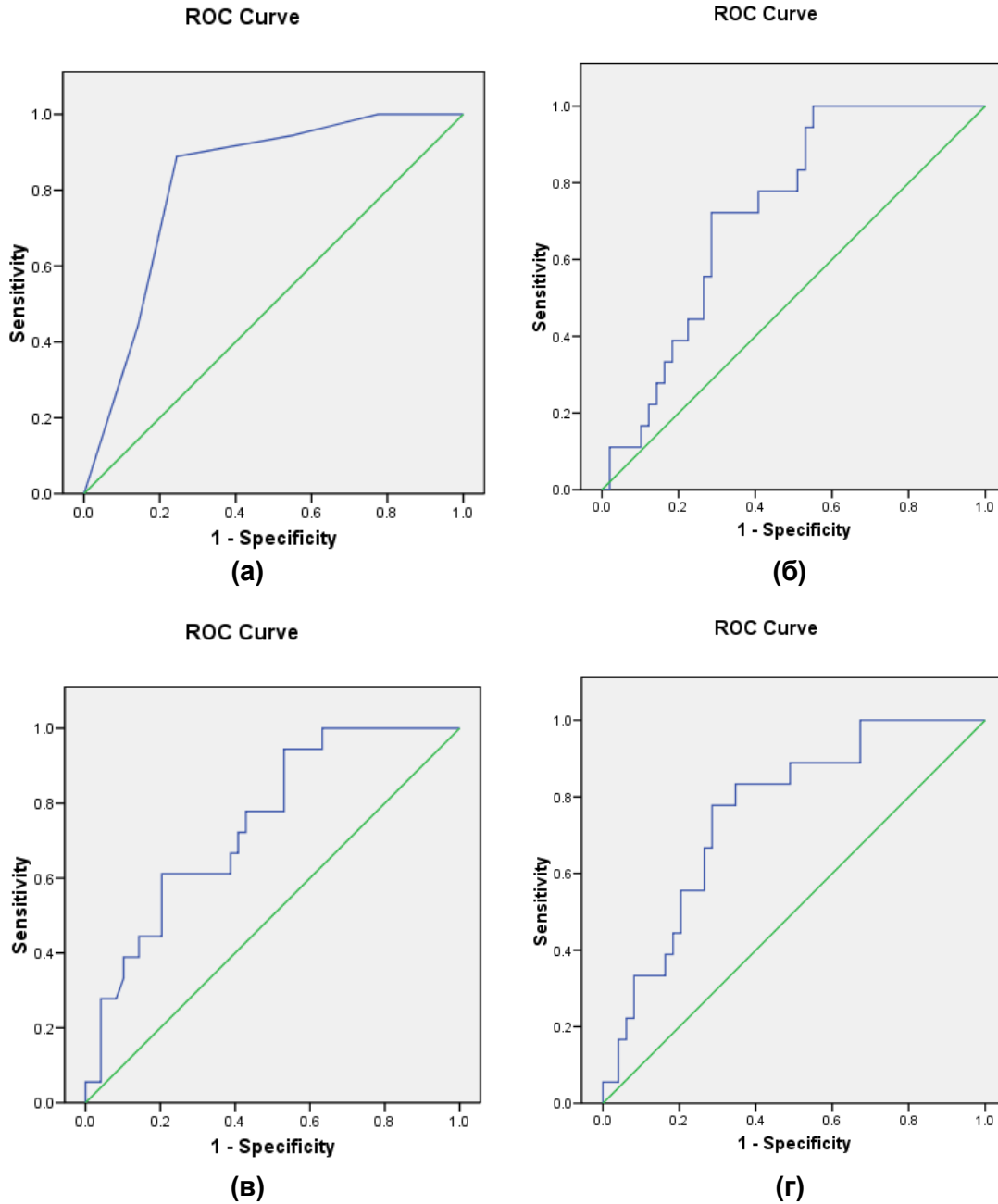
Табела 23. Дијагностичке карактеристике испитиваних параметара у односу на резултате НР налаза као златног стандарда у дијагностиковању флегмонозних или компликованих АА

Параметар	Површина испод			Cut-off	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	ST (%)
	ROC криве (95% CI)	SE	p						
AS	0.775(0.662-0.889)	0.053	0.0001***	8.50	52.94	93.75	96.43	37.50	62.69
NRL	0.676 (0.520-0.832)	0.080	0.0342*	3.29	86.27	43.75	83.02	30.43	30.43
Ne	0.662 (0.504-0.821)	0.080	0.0514	74.55	84.31	43.75	82.69	29.17	29.17
CRP	0.787 (0.659-0.914)	0.065	0.0006***	19.45	74.51	81.25	92.68	44.83	76.12

* – $p < 0.05$, *** – $p < 0.001$, CI–Confidence interval (интервал поверења), SE–стандардна грешка, Se–сензитивност, Sp–специфичност, PPV–позитивна предиктивна вредност, NPV–негативна предиктивна вредност, ST–свеукупна тачност

5.6.2. Одвајање компликованих од катаралних или флегмонозних АА

Изглед кривих на Графикону 19 указује на најбоље дијагностичке карактеристике AS, како у односу на CRP, тако и у односу на остала два испитивана параметра у дијагностиковању компликованих АА, према резултатима НР испитивања. На основу вредности параметара у табелама 24 и 25, евидентно је да су најбоље карактеристике AS. Површина испод криве износи 0.823, са стандардном грешком процене од 0.053, уз статистичку значајност од $p=0.0001$ ($p<0.001$). Cut-off вредност је 8.50. Има релативно узан интервал поверења (0.719-0.927), најбољи однос сензитивности и специфичности (88.89% и 75,51%), највише вредности PPV, NPV и свеукупне тачности, уз нешто мању специфичност и веће је свеукупне тачности.



Графикон 19. ROC крива за процену дијагностичких карактеристика а) AS, б) NLR, в) Ne и г) CRP у процени компликованих AA дефинисаних HP налазом као златним стандардом

Табела 24. Координате ROC криве испитиваних параметара за утврђивање компликованих АА

AS	Se	Sp	Se + Sp
...
4.0	1.000	0.061	1.061
5.5	1.000	0.122	1.122
6.5	1.000	0.224	1.224
7.5	0.944	0.449	1.393
8.5	0.89	0.76	1.644
9.5	0.444	0.857	1.302
11	0.000	1.000	1.000
...

NRL	Se	Sp	Se + Sp
...
4.24	1.000	0.388	1.388
4.41	1.000	0.408	1.408
4.51	1.000	0.429	1.429
4.56	1.000	0.449	1.449
4.68	0.944	0.449	1.393
4.77	0.944	0.469	1.414
4.86	0.889	0.469	1.358
...

Neu	Se	Sp	Se +Sp
...
76.65	0.944	0.408	1.353
77.15	0.944	0.429	1.373
77.55	0.944	0.449	1.393
78.21	0.944	0.469	1.414
78.81	0.889	0.469	1.358
79.15	0.833	0.469	1.303
79.38	0.778	0.469	1.247

CRP	Se	Sp	Se +Sp
...
32.35	0.778	0.653	1.431
33.95	0.778	0.673	1.451
35.55	0.778	0.694	1.472
40.40	0.778	0.714	1.492
45.25	0.667	0.714	1.381
47.90	0.667	0.735	1.401
49.50	0.611	0.735	1.346

Табела 25. Дијагностичке карактеристике испитиваних параметара у односу на резултате НР налаза као златног стандарда у дијагностиковању компликованих АА

Параметар	Површина испод			Cut-off	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	ST (%)
	ROC криве (95% CI)	SE	p						
AS	0.823(0.719-0.927)	0.053	0.0001***	8.50	88.89	75.51	57.14	72.55	79.10
NRL	0.728(0.608-0.848)	0.061	0.0045**	4.56	100.00	44.90	40.00	44.90	59.70
Ne	0.747(0.623-0.870)	0.063	0.0021**	78.21	94.44	46.94	39.53	46.00	59.70
CRP	0.789(0.638-0.879)	0.062	0.0013**	40.40	77.78	71.43	50.00	66.04	73.13

* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, CI – Confidence interval (интервал поверења), SE – стандардна грешка, Se – сензитивност, Sp – специфичност, PPV – позитивна предиктивна вредност, NPV – негативна предиктивна вредност, ST – свеукупна тачност

5.7. Корелације континуалних параметара

У целом узорку пацијената са АА установљен је велики број статистички значајних корелација испитиваних континуалних параметара. Статистички најзначајније ($p < 0.001$) су велике позитивне корелације AS и Neu, AS и NLR, NLR и IL-6, IL-6 и PCT, AS и IL-6, AS и PCT, IL-6 и CRP, затим позитивне корелације средњег интензитета статистичке значајности између параметара Neu и IL-6, Neu и PCT, NLR и PCT, NLR и Tbil, као и статистичке значајности $p < 0.01$ између Neu и AS, Neu и Tbil. Иако слабог интензитета, статистички значајне су, на нивоу $p < 0.05$ и негативна корелација NPV и IL-6, као и позитивне корелације Neu и ALT, NLR и ALT, Tbil и IL-6, Tbil и PCT, AS и CRP, као и NLR и CRP. Табела 26.

Табела 26. Спирманови коефицијенти (ρ) корелације континуалних параметара код испитаника са АА (n=67)

	PDW	MPV	Neu	NLR	Tbil	ALT	Endo - toxin	IL-6	CRP	PCT
AS	0.16	-0.13	0.65***	0.62***	0.36**	0.11	0.01	0.51***	0.26*	0.50***
PDW		-0.10	0.11	0.02	0.21	-0.02	0.05	0.01	-0.09	0.07
MPV			-0.11	-0.11	-0.06	0.15	0.02	-0.28*	-0.18	-0.17
Neu					0.39**	0.28*	0.08	0.45***	0.23	0.42***
NLR					0.40***	0.28*	0.10	0.55***	0.25*	0.41***
Tbil						0.07	0.00	0.26*	0.15	0.26*
ALT							0.03	0.11	-0.11	0.12
Endotoxin								-0.09	-0.07	0.04
IL-6									0.50***	0.54***
CRP										0.61***

* -p< 0.05, ** -p< 0.01, *** -p< 0.001

У групи пацијената са КtAA установљене су велике, статистички значајне ($p<0.05$) позитивне корелације CRP и PCT, AS и Neu, AS и NLR, као и негативна корелација MPV и IL-6. Табела 27.

Табела 27. Спирманови коефицијенти (ρ) корелације континуалних параметара код испитаника са КтАА (n=16)

	PDW	MPV	Neu	NLR	Tbil	ALT	Endo -toxin	IL-6	CRP	PCT
AS	0.10	0.04	0.53*	0.53	0.20	0.20	-0.16	0.30	0.00	-0.18
PDW		-0.47	0.58	0.54	0.08	0.31	0.34	0.08	-0.48	-0.10
MPV			-0.09	-0.06	-0.01	0.13	-0.25	-0.54	-0.25	-0.39
Neu					0.38	0.28	0.12	0.06	-0.32	0.03
NLR					0.47	0.29	0.05	0.13	-0.34	0.05
Tbil						0.08	-0.01	-0.03	0.07	0.25
ALT							-0.31	0.19	-0.36	0.04
Endotoxin								-0.35	-0.12	0.00
IL-6									0.43	0.35
CRP										0.62

* $-p < 0.05$, ** $-p < 0.01$, *** $-p < 0.001$

У групи пацијената са НКoАА установљене су велике, статистички значајне ($p < 0.001$) позитивне корелације NLR и IL-6, AS и Neu, AS и NLR, а позитивне корелације средњег интензитета Neu и IL-6 ($p < 0.01$), као и CRP са PCT ($p < 0.05$). Табела 28.

Табела 28. Спирманови коефицијенти (ρ) корелације континуалних параметара код испитаника са НКoAA (n=33)

	PDW	MPV	Neu	NLR	Tbil	ALT	Endo -toxin	IL-6	CRP	PCT
AS	0.06	-0.05	0.59***	0.59***	0.20	0.01	0.04	0.34	-0.10	-0.06
PDW		0.11	-0.07	-0.16	0.23	-0.05	0.16	-0.14	-0.32	-0.21
MPV			-0.22	-0.18	-0.20	0.04	0.06	-0.19	-0.12	0.10
Neu					0.21	0.17	0.02	0.46**	0.11	0.12
NLR					0.19	0.14	0.11	0.63***	0.14	0.11
Tbil						0.02	-0.02	0.03	-0.20	-0.20
ALT							-0.06	0.09	-0.14	0.00
Endotoxin								0.08	-0.14	-0.03
IL-6									0.17	0.06
CRP										0.42*

* $-p < 0.05$, ** $-p < 0.01$, *** $-p < 0.001$

У односу на групе са КtAA, као и НКoAA, у групи пацијената са КоAA установљен је значајно већи број статистички значајних корелација. Статистички најзначајније ($p < 0.001$) су јаке позитивне корелације AS и Neu, Neu и PCT. Корелације истог интензитета, али нижег нивоа статистичке значајности ($p < 0.01$) су позитивне корелације NLR и PCT, AS и NLR, IL-6 и CRP, IL-6 и PCT и негативна корелација PDW и Endotoxina, а на нивоу значајности од $p < 0.05$ су позитивне корелације MPV и ALT, Tbil и IL-6, као ALT и Endotoxina. Статистички значајне на нивоу од $p < 0.05$ су и позитивне корелације средњег интензитета између Neu и Endotoxina, као и Tbil и CRP. Табела 29.

Табела 29. Спирманови коефицијенти (ρ) корелације континуалних параметара код испитаника са КоАА (n=18)

	PDW	MPV	Neu	NLR	Tbil	ALT	Endo -toxin	IL-6	CRP	PCT
AS	-0.10	0.34	0.77***	0.68**	0.35	0.29	0.38	0.06	0.02	0.44
PDW		0.03	-0.25	-0.41	-0.04	-0.36	-0.63**	0.09	0.08	-0.14
MPV			0.46	0.44	0.35	0.57*	0.37	0.41	0.38	0.55
Neu					0.18	0.41	0.48*	0.28	0.24	0.74***
NLR					0.23	0.38	0.40	0.24	0.28	0.70**
Tbil						0.11	0.13	0.55*	0.47*	0.16
ALT							0.53*	0.04	-0.08	0.38
Endotoxin								0.10	0.20	0.40
IL-6									0.65**	0.61**
CRP										0.43

* $-p < 0.05$, ** $-p < 0.01$, *** $-p < 0.001$

6. ДИСКУСИЈА

Основна хипотеза нашег истраживања је да маркери тромбоцита и маркери инфламације имају дијагностичку тачност и предиктивну вредност у дијагнози АА код адултних испитаника, оперативно лечених због суспектног АА. Постоји корелација предиктивних дијагностичких својстава испитиваних биомаркера и стандардног клиничког Alvarado скорa у односу на дефинитивну НР дијагнозу, као и то да се испитивани биомаркери могу рутински употребљавати у свакодневној хируршкој пракси.

Ови параметри обухватају MPV, PDW, NLR, Tbil, CRP, ALT, PCT, IL-6 и ендотоксин.

АА је једно од најчешћих хитних хируршких стања са стопом преваленце током живота од приближно 1 у 7 случајева. Инциденца је 1,5-1,9 на 1000 у популацији и приближно је 1,4 пута већа у мушкараца, него код жена. Болест се јавља у свим узрастима, али је најучесталија у другој и трећој деценији живота (194-196).

Акутно запаљење црвуљка, у свом класичном облику, са симптомима бола локализованим у десној илијачној регији, спада у ред лаких дијагноза, коју може и мора да постави сваки лекар практичар. У свом типичном облику не представља велики дијагностички проблем (197). Некомпликовани случајеви АА лако се дијагностикују и лече, док је дијагноза атипичних апендицитиса тежак задатак и остаје клинички изазов који може тестирати дијагностичке вештине чак и најискуснијих хирурга (198). Апендицитис је познат по својој способности да симулира друга стања и често може опонашати друга патолошка стања. Из тог разлога, дешава се да имамо лажно позитивне дијагностичке тестове, који указују да се ради о АА, а током операције се долази до закључка да је апендектомија била непотребна. Ипак, постоји дилема о томе шта је заиста „негативни апендицитис“. Неки аутори сматрају да је негативни апендикс, у ствари, одсуство макроскопске патологије на апендиксу (199). Други опет сматрају да је неопходно патохистолошки утврдити одсуство неутрофилних гранулоцита у зиду апендикса. Заједнички је став да је проценат негативних апендектомија (NA) квалитативна мера успешности третмана пацијената са сумњом на постојање АА (200, 201). Приликом израчунавања процента NA неопходно је прво јасно

дефинисати појмове "акутни апендицитис" и "негативна апендектомија". У литератури је забележено да проценат НА износи 15-25%, иако се данас тај проценат значајно смањује (202). Код жена у репродуктивној доби, ова стопа се скоро удвостручила због преваленције гинеколошких болести и та бројка износи чак 30-50%. Код младих мушких пацијената, стопа НА је релативно ниска (5-22%). Код мале деце, дијагноза може бити нетачна у 30-46% случајева. Многи хирурзи ће прихватити одређену стопу негативне лапаротомије како би се избегло пропуштање инфламираног апендикса и његове компликације, као нпр. перфорације (203).

Током периода од 9 месеци у нашој студији оперисано је 67 пацијената. Операција је рађена отвореном методом. У односу на полну структуру, у нашој студији су дискретно доминирале особе мушког пола (однос између полова 1,09 у корист мушкараца). Од 67 пацијената 52,24% су били мушкарци (35/67), док је 47,76% било женског пола (32/67).

Yadav S. и сар. су у својој студији имали 55% мушкараца са АА и 45% жена. Однос мушкараца и жена је износио 1,22: 1 (204). У студији Zejnullahu VA процењивана је разлика у хипербилирубинемији, вредности CRP и броја LE у раној дијагнози компликованих и некомпликованих случајева апендицитиса. Од укупног броја, 53,8% су мушкарци, а 45,1% жене и ова разлика између две групе није статистички значајна, $p > 0,005$ (205). Према истраживању које је спровео Stein GI. и сар мушки пацијенти су били више погођени АА у односу на жене (206). Xharrta и сар. су у својој студији објавили да су од свих пацијената са АА, 52% били мушкарци и 48% жене, однос мушкарац:жена био је 1.09 (207). Young Ran Hong и сар. су објавили да је међу 1.195 пацијената који су били подвргнути апендектомији због АА, 614 пацијената били мушкарци (51,38%) и 581 жена (48,61%) (208). У проспективној студији Anielski R. било је 52,3% пацијената женског пола и 47,7% мушкараца (209). Наши резултати су у складу са наведеним литературним подацима.

Студију карактерише анализа степена инфламације апендикса. На основу НР налаза све испитанике смо поделили у три групе. Од 67 оперисаних пацијената, 16 (23,9%) је имало НР налаз катаралног АА (КтАА), 33 (49,2%) флегмонозни АА (ФАА) и 18 (26,9%) компликовани АА (КоАА) који је обухватао гангренозни и гангренозно перфоративни АА. КоАА нађен је код статистички значајно мањег броја пацијената ($p < 0.001$) у односу на укупни број пацијената.

Lu Y и сар. су у својој студији процењивали учесталост, клиничке карактеристике и економске импликације НА. Прегледали су болничке пријеме 274.405 пацијената који су подвргнути апендектомији, као својој примарној процедури из California State Inpatient Databases (2005-2011). Свеукупно, 96,9% је имало апендицитис (неперфорирани = 73,1%, перфорирани = 23,8%) и 3,1% пацијената је био са НА (202).

Просечна старост пацијената у нашој студији била је 38.72 ± 16.46 . Најмлађи пацијент је био старости 18, а најстарији 80 година. У погледу старосне дистрибуције највећи број пацијената био је старости између 18 и 29 година, а у старосној доби између 18 и 39 година било је 62,7% (42/67) пацијената.

Подаци из клиничке праксе и литературе указују да се АА најчешће јавља у 2. и 3. деценији живота. Код Yamashita и сар. просечна старост била је 48 ± 18 година (210). У свом истраживању Sevinç и сар. су укључили укупно 3392 пацијената који су подвргнути апендектомији. Просечна старост је била 32 (распон: 16–95) године (211). Просечна старост пацијената у студији Godinez-Vidal и сар. износила је 36 година (212). Студија коју су објавили Ceresoli M. и сар. на 16544 пацијената је показала просечну старост пацијената од 24.51 ± 16.17 , а 54.7% било је мушког пола. Разлике између полова у различитим старосним категоријама биле су статистички значајне ($p < 0,001$) (48). У студији Erena T. укупна испитивана група била је са просечном старосћу 36 година (распон 18–90) (213). Erdem H. и сар. су у својој студији имали пацијенте са АА, са просечном старосћу од 33.6 ± 12.2 година (распон 18-71) (214). Aydogan A. и сар. су објавили да је просечна старост две стотине два пацијента подвргнутих апендектомији била 35.8 ± 12.0 (15-78) година (106). Истраживање Markar SR. је показало да је код хиљаду сто седамнаест пацијената са АА просечна старост била 34 године, са распонем од 16-94 године (215). У проспективној студији Anielski R. имао је просечну старост пацијената од 36 година (209). Abdelkarim H. Omani и сарадници су извели испитивање о АА код старијих и факторима ризика за перфорацију. У тој студији било је 214 пацијената испод 60 година са хистолошки верификованим АА. Било је 103 мушкараца и 111 жена са просечном старосћу 64.4 ± 2.7 година (распон 60-95 година).

Старости 60-69 година било је 177 (83%) пацијената, 28 (13%) старости 70-79, 8 (3%) пацијената између 80-89 година и само један пацијент био је старости 95 година (60). Pinate AR. и сар. су у својој студији, проучавајући CRP и билирубин, као предикторе перфорације код АА показали да је максимум пацијената био у старосној групи од 11-30 година. Од укупног броја пацијената, 56% су били мушкарци (216). Хагга и сар. су у својој студији објавили да су пацијената са АА били са распоном година од 5 до 59 и просеком старости од 19,7 година ($\pm 10,5$), док је 83.5% пацијената било испод 30 година старости (207). Narsi H. и сар. нису пријавили значајну разлику код пацијената са АА у односу на старост и пол ($p > 0,05$) (217). У истраживању Panagiotopoulou IG, ретроспективном анализом 1.169 апендектомија, 591 (50,6%) биле су жене. Просечна старост је била 25 година (интерквартилни распон: 17-39 година) (115).

Главни симптом којим болест почиње је бол. Бол је различите јачине, типа, локализације и зрачења, али увек постоји. У почетној фази је висцералног карактера, периумбиликално лоциран, средњег интензитета. У току 24 часа се интензивира, попримајући карактеристике соматског бола и мигрира у доњи десни квадрант абдомена. Бол, анорексија, мучнина и повраћање и пораст температуре указују на степен инфламације апендикса.

У нашој студији најзаступљенији симптом била је палпаторна болна осетљивост DIP код 98,5% пацијената (66/67). Сви испитивани симптоми и клинички знаци били су најчешће присутни у групи пацијената са компликованим АА. Анорексија је била присутна код 83,3% пацијената са КоАА, у односу на 50% пацијената из групе са КтАА. У све три групе повраћање је било присутно у више од 50%. Пораст температуре је био присутан код 66,6% пацијената са КоАА, док је код КтАА пораст температуре имало 18,7%.

Слични подаци су објављени и у студији коју су обавили Omagi и сар. Што се тиче клиничке презентације сви пацијенти су се жалили на абдоминални бол. Локализовани бол у десном доњем квадранту био је присутан код 84% од свих пацијената, са 91% у групи без перфорацијом и 75% у групи са перфорацијом (60). Студија Sirikulnriboon S. и сар. имала је за циљ да идентификује факторе ризика перфорације код старијих пацијената који су имали клиничку слику АА. Наузеја се јављала код 65% пацијената из групе са перфоративним

апендицитисом и 58,3% у групи без перфорације, анорексија код 63,1% и 48,5% пацијената ($p=0,035$), осетљивост у пределу десне бедрене јаме код 99% и 100% пацијената (59).

Поред врсте симптома од значаја је и дужина њиховог трајања, од појаве симптома до хируршке интервенције. Хирург је увек у дилеми када оперисати пацијента, да ли опсервирати или операцију урадити одмах и при томе значајну улогу у доношењу одлуке има и време трајања симптома. У нашој студији симптоми су се код пацијената јављали неколико сати до 5 дана пре хируршке интервенције. Заступљеност пацијената који су имали преоперативне тегобе 36 и више сати статистички је заступљеније код некомплицованих FAA и комплицованих AA, понаособ, у поређењу са KtAA ($p<0.001$). Просечно трајање симптома до хируршке интервенције било је $41,37\pm 24,30$ сати. Просечно трајање симптома у групи пацијената са KtAA било је $24,75\pm 3,00$ сати, док су у групи некомплицованог FAA симптоми просечно трајали $43,27\pm 22,03$ сати. Група пацијената са KoAA имала је просечно трајање симптома до хируршке интервенције $52,67\pm 31,11$ сати. Када су симптоми трајали 36 сати и дуже, код 52,24% пацијената радило се о KoAA. Код 80% пацијената код којих су симптоми трајали испод 36 сати, евидентирано је 42,9% NKoAA. Ови подаци указују на значај дужине трајања симптома за правовремену дијагнозу AA.

У студији Omatі и сар. пацијенти са перфоративним AA имали су статистички значајно дуже прехоспитално време у односу на оне из неперфоративне групе (79.6 h и 47.3 h) са $p<0.0001$ (60). Ceresoli M. и сар. су у својој студији нашли да су пацијенти били оперисани после просечно 0.85 ± 1.46 дана (48). У студији Sirikurnpiboon S. и сар. просечно трајање бола до извршене операције било је 28,5 сати (4-241.5 сати); у перфорираној групи просечно трајање је 50 сати, а у групи без перфорације било је 27 сати ($p<0,01$), што је статистички значајна разлика (59). Период од болова до операције краћи од 24h, у групи са перфоративним AA јављао се код 10,7% пацијената и 34% пацијената са AA. Тај период је био дужи од 24h код 89,3% пацијената из перфоративне групе и 66,1% из групе са AA. Недавна студија Augustina и сар. (218) показала је да се ризик од перфорације повећао 36 сати након почетка бола. У студији Estrada JJ и сар. просечно трајање симптома је било

нешто краће за пацијенте са акутним супуративним апендицитисом (1 дан, распон 1-4) у поређењу са онима са гангренозним/перфорираним апендиксом (2 дана, распон 1-5), иако то није достигло статистичку значајност. Процент пацијената са симптомима који су били дужи од 24h били су слични у обе групе ($p=0,65$) (219).

У циљу избегавања непотребних оперативних експлорација, али и превиђених АА у свакодневној хируршкој пракси постоји стална тежња проналажења поузданијих и прецизнијих дијагностичких оруђа (220). Физикални преглед и лабораторијски тестови су још увек од највеће важности у дијагностичком процесу и ми смо покушали пронаћи кључне лабораторијске тестове који би учинили могућим предвиђање озбиљности АА. Ови тестови треба да су лако доступни, минимално инвазивни, јевтини и да могу да се понављају уколико је потребно. У новијој литератури посебна пажња посвећује се потенцијалним новим серумским биомаркерима, са предиктивном вредношћу у дијагностици АА (221)

У нашој студији ми смо анализирали маркере тромбоцита (MPV и PDW) и маркере инфламације (NLR, Tbil., ALT, endotoxin, IL-6, PCT i CRP), као и њихову корелацију са AS и НР налазом.

Дијагноза АА и доношење одлуке о томе када се операција спроводи је изазов за сваког хирурга. Многи скоринг системи су предложени полазећи од првог резултата који је Alvarado представио 1986. год. (222), а модификовани Alvarado скор је представљен од стране Kalana и сар. (223). AS је клинички бодовни систем који се користи за стратификацију ризика од упале слепог црева код пацијената са боловима у трбуху (224, 225). Alvaradov оригинални рад објављен је 1988. год. и заснива се на његовој ретроспективној анализи података о 305 пацијената, са абдоминалним болом који указују на АА. Ова студија је пронашла осам предиктивних фактора дијагностичке вредности код АА и сваком фактору је додељена вредност 1 или 2 на основу њихове дијагностичке тежине. Вероватноћа упале слепог црева и специфичне препоруке за лечење дају се на основу укупног резултата. Оцена 5 или 6 је "компатибилна" са дијагнозом АА и препоручује клиничару да посматра пацијента. Резултат 7 или 8 је "вероватно" упала слепог црева, а резултат од 9 или 10 је "врло вероватно" упала слепог црева и препоручује хируршку интервенцију (5).

У нашој студији просечна вредност AS у испитиваној групи пацијената била је $7,94 \pm 1,82$. Највећи број пацијената имао је AS 8. Ако на основу досадашњег искуства вредности AS 9 и AS 10 сматрамо индикацијом за оперативно лечење, дошли смо до података да су у групи пацијената са $AS \geq 9$ утврђене статистички значајно веће вредности NLR, Neu, IL-6, PCT, Tbil и CRP, трајања тегоба пре операције, као и последично статистички значајно дуже време трајања операције. Вредности изнад референтних, код пацијената са $AS \geq 9$ биле су нађене за Tbil, PCT, Neu и IL-6. AS је био статистички значајно виши код КоАА у односу на КтАА и FAA, а статистички је већи и код флегмонозних, у односу на катаралне АА. Ово се објашњава бурнијим запаљењским процесом. Анализом је утврђено да се однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ повећава за 1% са јединичним порастом CRP, за 22% са јединичним порастом Neu, а за 44% са јединичним порастом NLR. Налаз $Tbil > 21 \mu\text{mol/l}$ повећава однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ девет пута, позитивни налаз PCT 9,20 пута, а НР налаз КоАА за чак 24,67 пута. На основу свега анализираних добијени смо модел који објашњава 63,09% варијабилитета односа вероватноће налаза $AS \geq 9$ и $AS < 9$. Уз константу, овај модел чине Neu, $Tbil > 21 \mu\text{mol/l}$, РН налаз КоАА и $PCT \geq 0,5 \text{ ng/ml}$, при чему сви утичу на повећање односа вероватноћа. Cut-off вредност, у одвајању катаралних од флегмонозних или компликованих АА, као и за одвајање компликованих од катаралних или флегмонозних АА износила је 8,5. Статистички најзначајније корелације ($p < 0.001$) AS је имао са Neu и NLR, поготово код КоАА.

Ови подаци одговарају подацима из литературе у којима се наводи да се Alvarado систем бодовања може користити за дијагнозу АА. Mohamed и сар. наводе да је позитивна предиктивна вредност AS у већини студија висока, 85,3%, 87,5% и 87,4% (8). Shogilev DJ. је у мета-анализи коју су спровели Ohle и сар. 2011. год. (226), у прегледу 29 студија које су обухватиле 5,960 субјеката открио да је за cut-off AS од 5 постојала сензитивност од 99% и специфичност од 43%. На cut-off од AS 7 сензитивност је била 82%, а специфичност 81%. На основу ових резултата, аутори тврде да употреба cut-off од 5 или ниже даје добар резултат "искључивања", док граница од 7 није довољно специфична да би пружила адекватну оцену (5). Слично су у ретроспективној студији пацијената који су имала акутни абдоминални бол,

Групп и сар. открили да 8,4% испитаника са апендицитисом има AS испод 5 (227). У нашој студији је 8,9% пацијената имало AS пет и мање.

Патолошка евалуација одстрањеног апендикса представља златни стандард за дефинитивну потврду о постојању АА. НР налаз је сврсисходан из више разлога. Неопходно је да се потврди дијагноза АА, посебно у нејасним случајевима, јер је уочено да макроскопски нормалан апендикс у четвртини случајева показује НР промене. НР анализом се открива додатна патологија која се може јавити у 1% апендектомија и која може захтевати додатно лечење (228, 229). НР испитивање је потребно спровести и због варијација у процени интраоперативног налаза међу операторима. Резултати НР налаза најбоље дефинишу степен АА (230, 231). Основни хистолошки критеријум за дијагнозу акутног запаљења црвуљка је инфилтрација мишићног слоја полиморфонуклеарним леукоцитима. Обично се неутрофили и улцерације налазе у мукози. Кључни налаз за потврду дијагнозе јесте препознавање ране миграције ћелија акутног запаљења у мукозу (232).

На нашем узорку, поред $AS \geq 9$, као најмеродавније мерило при коначној дијагнози АА коришћен је и НР налаз. На свим узорцима у нашој студији осим промена на апендиксу није била присутна додатна патологија. Поредили смо НР налазе са интраоперативним налазима. Поузданост интраоперативног налаза у нашем испитивању износила је 61,2%. Расподела пацијената према типу НР налаза била је таква да је КоАА (АА gangrenosa и АА gangrenosa perforativa) нађен код статистички значајно мањег броја пацијената, у односу на укупан број пацијената. На основу поређења резултата степена АА интраоперативно и на основу НР налаза евидентно је да је интраоперативни налаз у великом мери преценио АА catarrhalis, АА phlegmonosa и АА gangrenosa, а потценио АА gangrenosa perforativa. На нашем узорку поклапање интраоперативног и НР налаза статистички је значајно чешће код компликованих, у односу на налазе некомпликованих АА. Највеће неслагање између интраоперативног и НР налаза било је присутно код дијагнозе КtАА, где је интраоперативно постављена дијагноза FAA, као и код гангренозно перфоративних апендицитиса, где су интраоперативно постављане дијагнозе гангренозних апендицитиса и обрнуто. Оваква неусаглашеност налаза је на неки начин и очекивана, с обзиром да се интраоперативно не могу уочити микроскопске промене које квалификују налаз као одмакли стадијум болести.

Утврђене су статистички значајне разлике између испитиваних група за AS, IL-6, CRP, PCT, потом NLR, Neu, трајање тегоба пре операције и трајање операције, при чему су вредности ових параметара највише код HP налаза KoAA, а најниже код KtAA, а утврђена је статистички значајна разлика између група и за ендотоксин, при чему је највећа вредност утврђена код FAA, а најнижа код KoAA.

У групи пацијената који су имали HP налаз KoAA вредности изнад референтних нађене су за PCT, Neu, Tbil, IL-6 и CRP. Заступљеност налаза ендотоксина и PDW изнад референтне вредности статистички је значајно виша у групи пацијената са HP налазом KtAA. AS је био статистички значајно већи код KoAA, у односу на KtAA и FAA, а статистички је већи и код FAA у односу на KtAA.

Анализом је утврђено да се однос вероватноћа за HP налаз KoAA и NKoAA повећава за 1% са јединичним порастом CRP, за 17% са јединичним порастом Neu, а за 20% са јединичним порастом NRL. Однос вероватноћа за HP налаз KoAA и NKoAA повећава се за 2,98 пута са јединичним порастом AS, Tbil>21 $\mu\text{mol/l}$ повећава однос вероватноћа за HP налаз KoAA и NKoAA за 4,80 пута, PCT \geq 0,5 ng/ml, 26,84 пута, а AS \geq 9, 24,67 пута.

На основу свега анализираног добили смо модел који објашњава 54,19% варијабилитета односа вероватноћа HP налаза KoAA и NKoAA. Уз константу, овај модел чине налаз AS \geq 9, налаз PCT \geq 0,5 ng/ml и оба параметра статистички значајно утичу на повећање односа вероватноћа.

Reginald Fitz је описао апендицитис први пут 1886. г. (19), а неколико година касније, McBurney је дефинисао клиничке карактеристике, налазе перфорације и хируршке технике упале слепог црева (20). Ризик перфорације је око 14–31%, а ризик смртности је 0,02–0,8% за све узрасте (233, 234). Ризик од смртности расте и до 20% или више за пацијенте који су старији од 70 година (235). Из тог разлога потребни су неки једноставни, јефтини, практични и прихватљиви параметри.

Постоји врло мало студија које истражују дијагностичку тачност параметара тромбоцитне функције у случајевима AA (236). С обзиром да упално стање може да промени

MPV вредност, јавила се идеја да се може користити као биомаркер за дијагнозу АА (237, 238). MPV и PDW присутни су у комплетној крвној слици (KKS), која се рутински користи. И MPV и PDW су показатељи незрелости тромбоцита, а повећање сугерише да млади тромбоцити улазе у периферну циркулацију. Величина тромбоцита је у корелацији са активношћу и функцијом тромбоцита; већи тромбоцити су активнији од малих. Параметри запремине као што су MPV и PDW користе се од 1980. год. MPV је један од рутинских параметара у тесту KKS, сигнализира просечну запремину циркулишућих тромбоцита и повећава се са повећањем производње тромбоцита. Већи тромбоцити су активнији од мањих и производе више тромбоксана А2 (106).

MPV се одређује у прогениторској ћелији, мегакариоциту коштане сржи. Када је производња тромбоцита смањена, млади тромбоцити постају већи и активнији, а нивои MPV се повећавају. Повећани MPV указује на повећан пречник тромбоцита, који се може користити као маркер брзине производње и активације тромбоцита. Током активације, облици тромбоцита се мењају од биконкавних дискова до сферних, а јављају се и псеудоподне формације, које доводе до повећања MPV током активације тромбоцита. MPV може да се смањи у инфламацијама високог степена због анагжованости и секвестрације ових великих тромбоцита у васкуларним сегментима инфламаторног региона (239, 240).

PDW је индикатор варијабилности волумена тромбоцита и повећава се у присуству анизоцитозе тромбоцита. PDW директно мери варијабилност величине тромбоцита, промене са активацијом тромбоцита и одражава хетерогеност у морфологији тромбоцита (105, 107).

У нашој студији просечна вредност MPV у испитиваној групи пацијената била је $8,36 \pm 1,14$ fl. Вредности MPV испод референтних нађене су код 50 (74,63%) пацијената и тај број био је статистички значајно већи од броја пацијената са вредностима MPV изнад референтних вредности. PDW је на укупном узорку имао просечне вредности $16,26 \pm 1,95$ fl. Вредности PDW изнад референтних биле су заступљене код 56 (83,58%) пацијената. Број пацијената са налазом PDW изнад референтних вредности био је статистички значајно већи од броја пацијената са налазом PDW испод референтних вредности.

MPV је статистички значајно већи код KtAA у односу на FAA, а иако је најнижа вредност код KoAA, није било статистички значајне разлике у односу на остале две групе понаособ.

Пацијенти са KtAA имали су вредности MPV изнад референтних вредности код 8 (50%) пацијената, док је код KoAA те вредности имало 2 (11,11%) пацијента. MPV испод референтне вредности имао је већи број пацијената са KoAA, 16 (88,89%), у односу на KtAA, 8 (50%). Налаз MPV изнад референтних вредности је најзаступљенији код KtAA, статистички значајно чешће у односу на KoAA.

Вредности PDW изнад референтних вредности код FAA имало је 31 (93,94%), код KoAA 15 (83,33%), док код катаралног 10 (62,50%) пацијената. Вредности PDW испод референтне вредности код пацијената са HP налазом KtAA, FAA и KoAA биле су присутне код 6 (37,50%), 2 (6,06%) и 3 (16,67%) пацијента. Вредности PDW изнад референтних вредности су статистички знатно заступљеније код FAA у односу на KtAA.

Смањење вредности MPV које су пријавили Albayrak и сар. у случајевима одраслих били су у сагласности са резултатима студије Erdem и сар. Показана је статистички значајна разлика у вредностима MPV код AA, између пријема, у првих 24 сата или касније. Albayrak и сар. пријавили су значајно смањење вредности MPV код случајева AA у одраслих, у поређењу са MPV вредностима код здравих испитаника. Они су указали на важност дијагностичке вредности MPV нивоа и према томе су нагласили да се вредности MPV морају проучавати у првих 24 часа у случајевима AA. Међутим, да би се коначно утврдио значај MPV као биомаркера, потребне су контролисане, проспективне студије и додатна клиничка истраживања (103, 214). Danese и сар. сугерисали су да је смањење вредности MPV код пацијената са Inflammatory Bowel Disease (IBD) последица секвестрације великих тромбоцита у васкуларном кориту упаљених цревних сегмената (241). Треба напоменути да се у студији Albayrak и сар. разлика у вредностима MPV зависно од појављивања симптома код пацијената са AA може повезати са овим механизмом (103). Студија Zhe Fan и сар. показала је да је MPV смањен, а да је PDW повећан код пацијената са акутним гангренозним апендицитисом (AGA); осетљивост PDW је била боља од MPV. Смањена вредност MPV и

повећана вредност PDW могу послужити као два маркера за дијагностику AGA (107). Tanriculu и сар. су показали повећане вредности WBC и смањење MPV код AA пацијената (242). Aydogan и сар. одвојили су пацијенте са AA у две групе према перфорацији. MPV је био нижи и PDW је био виши у перфорираној групи, у односу на неперфорирану групу (106).

MPV и PDW би могли бити важна лабораторијска процена, али би увек требали бити повезани с додатним знацима (осетљивост десног доњег квадранта, повишена температура), симптомима (миграција бола, повраћање) и другим лабораторијским тестовима (леукоцитоза, CRP) (243-245). Потребне су додатне мултицентричне проспективне студије које укључују већу величину узорка како би се потврдио значај маркера тромбоцита у дијагностици AA (246).

Умерена леукоцитоза је очекиван лабораторијски налаз у случајевима AA. Према досадашњим резултатима, LE су значајан параметар за дијагностику AA. Бројне студије су показале значај повишеног нивоа LE у раној дијагнози AA. Међутим, то није савршен показатељ, са релативно ниском осетљивошћу и специфичношћу. Само LE неће ефикасно предвидети учесталост перфорације, али ће се показати корисним када се користи заједно са другим параметрима (247, 248). Неутрофилија и лимфоцитопенија су компоненте ћелијског одговора у системској инфламацији. Неутрофилија је обично повезан са бактеријском инфекцијом. Неутрофили у AA играју важну улогу, што се потврђује и HP налазима. Број неутрофила у току запаљењског процеса расте пропорционално опсегу запаљења, а у гангренозној форми AA могућа је појава лимфопеније (249-251). Повећање разлика између броја неутрофила и лимфоцита одражава озбиљност реакције на инфламацију. Стога се однос неутрофила и лимфоцита већ дуго користи као маркер бројних патологија, укључујући малигнитете, хроничне инфламаторне болести и постоперативне компликације (252).

NLR за дијагнозу AA није нова идеја. Чињеница да је NLR осетљивији параметар од броја леукоцита постављена је 20 година раније од стране Goodmana и сар. (253). NLR директно произилази из диференцијалне крвне слике. Вредност NLR може користити за идентификацију оних пацијената који имају већи ризик од компликација и при томе се мора размотрити пажљивија опсервација. У случају AA очекиван је пораст вредности NLR,

нарочито код компликоване форме АА, као резултат пораста броја неутрофила и смањења броја лимфоцита (254, 255).

Да би смо одредили неутрофилно-лимфоцитни однос (NLR) у нашој студији смо пратили процентуалну заступљеност неутрофила (Neu). На укупном броју пацијената забележен је статистички значајно већи број пацијената са налазом Neu>70% ($p<0.001$). Вредности неутрофила кретале су се од 57,80 до 91,30%, са просечном вредношћу од $79,29\pm 8,46\%$. Најнижа вредност NLR била је 1,53, док је највиша вредност достигала 16,67, са просечном вредношћу од $6,24\pm 3,44$ и медијаном од 5,34. У групи пацијената са $AS\geq 9$ утврђене су статистички значајно веће вредности Neu и NLR. Neu су у групи пацијената са $AS<9$ чинили просечно $75,61\pm 8,74\%$, од укупног броја леукоцита, са медијаном од 77%, за разлику од групе пацијената са $AS\geq 9$, који су имали просечну вредност Neu $84,41\pm 4,55\%$, са медијаном 84,85% ($p<0,001$).

Просечна вредност NLR код пацијената са $AS<9$ била је $4,85\pm 2,70$, са медијаном 4,52, док је код пацијената са $AS\geq 9$ NLR имао просечну вредност $8,17\pm 3,47$, са медијаном 7,16. У групи пацијената са НР налазом КоАА утврђене су статистички значајно веће вредности Neu и NLR. Neu су у групи пацијената са НР налазом НКоАА чинили просечно $77,36\pm 8,76\%$ од укупног броја леукоцита, са медијаном од 79,60%, за разлику од групе пацијената са НР налазом КоАА који су имали просечну вредност Neu $84,52\pm 4,61\%$, са медијаном 85,40% ($p<0,001$).

Просечна вредност NLR код пацијената са НР налазом НКоАА била је $5,64\pm 3,39$, са медијаном 5,01, док је NLR код пацијената са НР налазом КоАА имао просечну вредност $7,88\pm 3,11$, са медијаном 7,01 ($p<0,01$). Утврђене су статистички значајне разлике између испитиваних група у односу на НР налаз за Neu и NLR, при чему су вредности ових параметара највише код КоАА, а најниже код КтАА.

Neu су у групи пацијената са НР налазом КтАА чинили просечно $75,19\pm 10,04\%$ од укупног броја леукоцита, са медијаном од 77,46%, за разлику од групе пацијената са НР

налазом FAA који су имали просечну вредност Neu 78,41%±8,03%, са медијаном 80,30%. Група пацијената са HP налазом KoAA имала је просечну вредност Neu 84,52%±4,61%, са медијаном 85,40%. Neu су били статистички значајно већи код KoAA, у односу на KtAA и FAA, понаособ (p<0.01).

Просечна вредност NLR код пацијената са HP налазом KtAA била је 4,71±2,65, са медијаном 4,62, док је NLR код пацијената са HP налазом FAA имао просечну вредност 6,09±3,65, са медијаном 5,19 (p<0,01). Просек NLR у групи пацијената са HP налазом KoAA био је 7,88±3,11, са медијаном 7,01. NLR је статистички значајно већи код KoAA, у односу на KtAA (p<0.01), али и FAA (p<0.05).

У групи пацијената са налазом AS≥9 утврђено је статистички значајно веће присуство вредности Neu изнад референтних. Пацијенти са AS≥9 нису имали Neu≤70 %, а Neu>70 % били су присутни код 100% пацијената.

У групи пацијената који су имали HP налаз KoAA утврђено је статистички значајно веће присуство налаза Neu изнад референтних вредности.

Статистички значајно различита заступљеност налаза у односу на HP налаз AA утврђена је за Neu. Neu>70% су били присутни код 18 (100%) пацијената са HP налазом KoAA у односу на 11 (68,75%) пацијената са KtAA. У групи KoAA није било пацијената који су имали Neu<70%.

Анализом је утврђено да се однос вероватноћа за AS≥9 и AS<9 повећава за 22%, са јединичним порастом Neu (1.09 до 1.36, p<0.001), а за 44% са јединичним порастом NLR (1.17 до 1.79, p<0.001). Однос вероватноћа за HP налаз KoAA и NKoAA повећава се за 17%, са јединичним порастом Neu (1.05 до 1.30, p<0.01), а за 20%, са јединичним порастом NLR (1.02 до 1.51, p<0.05).

На основу свега анализираног добијен је модел који објашњава 63,09% варијабилитета односа вероватноће налаза AS≥9 и AS<9 . Уз константу, овај модел чине поред Tbil>21 μmol/l, PH налаз KoAA и PCT≥0,5 ng/ml и Neu, при чему сви утичу на статистички значајно повећање односа вероватноћа (p<0.05). Статистички најзначајније (p<0.001) корелације

код наших испитаника биле су између Neu и AS, NLR и AS, као и NLR и IL-6, код КоАА још и између Neu и PCT.

Бројне студије су показале да су Neu и NLR код АА повећани и у корелацији су са озбиљношћу инфламације. NLR је предложен као вредан предиктор гангренозног апендицитиса код пацијената подвргнутих операцији због АА. Преоперативно процењени однос неутрофила/лимфоцита може се прихватити као лако доступан, допунски параметар који доприноси дијагнози апендицитиса (256, 257). Mohamed и сар. наводе да је 95% пацијената имало неутрофилију (8). У студији Otagi и сар. који су проучавали факторе ризика за перфорацију апендикса код старијих, у перфоративној групи скретања улево било је код 94%, у поређењу са скретањем улево код 61% пацијента из неперфоративне групе (60). Batta је у студији показао да се вредности LE и Neu могу користити као предиктори перфоративног апендикса ако су обе вредности повећане (84). Vozkurt и сар. су показали да су број LE и неутрофила били већи у некомплицованим и компликованим случајевима упале слепог црева, у поређењу са случајевима без апендицитиса. Ако је број LE унутар нормалних граница, без померања улево, онда треба преиспитати дијагнозу АА (239). Године 2014., Kahramanpa и сар. објавили су студију која је упоређивала нормалне апендиксе са инфламираним и утврдили NLR cut-off вредност од 4,68 (10). У компликованом апендицитису, NLR cut-off вредност је процењена на 5,74, са 70,8% осетљивости и 48,5% специфичности. У ограниченом броју објављених студија, већа је дијагностичка вредност NLR у односу на конвенционалне лабораторијске процене (број LE, CRP) (257). Godinez-Vidal је у својој студији упоређивао NLR са другим биомаркерима у циљу процене тежине болести. Показало се да $NLR > 12$ може бити повезан са генерализованим перитонитисом и перфорираним апендицитисом (212). Студија Khan и сар. сугерише да је NLR бољи маркер реакције акутне фазе запаљења, у поређењу са CRP, јер неутрофили сакупљени у коштаном сржи спремни су да реагују на акутну инфламацију, док се реакција CRP-а одлаже, јер се синтетише у јетри као одговор на активацију IL-6 и IL-22 (258).

CRP су 1930. године идентификовали Tillet и Francis и реактант је акутне фазе. Физиолошки побољшава ћелијски посредовани имунитет промовишући фагоцитозу, убрзавајући хемотаксу и активирајући тромбоците. CRP је поуздан рани индикатор запаљења или повреде (259, 260). Његов дијагностички значај се у великој мери заснива на његовим кинетичким својствима и корисности као маркера за компликован/узнапредовали апендицитис. Нивои CRP-а показују пораст између 8 и 12 сати након почетка инфламаторних процеса, са максимумом између 24 и 48 сати, што је касније од леукоцита. Код пацијената са АА који имају кратку историју болести, CRP је у порасту тек касније (261, 262). Стога, CRP мало доприноси раној дијагностичкој корисности у случају једноставног апендицитиса. Додатно је запажено да концентрација CRP-а може бити већа у случајевима без апендицитиса и да су случајеви са нормалним апендиксом имали повишен ниво CRP. Повишење CRP код пацијената без апендицитиса може бити повезано са присуством других, акутних запаљенских поремећаја који остају недијагностиковани (263, 264).

У нашој студији на укупном броју пацијената вредности CRP биле су $> 5 \text{ mg/L}$ код 56 (83.58%) пацијената и тај број је био статистички значајно већи од броја пацијената са налазима $\text{CRP} \leq 5 \text{ mg/L}$ ($p < 0.001$). Вредности CRP, на укупном узорку су се кретале у распону од 0,6 до 415,2 mg/L, са просечном вредношћу $60,37 \pm 79,18 \text{ mg/L}$ ($p < 0.01$).

У групи пацијената са $\text{AS} \geq 9$ утврђене су статистички значајно веће вредности CRP ($p < 0.01$). Просечна вредност CRP код пацијената са $\text{AS} < 9$ била је $42,94 \pm 46,64$, са медијаном 18,20, док је код пацијената са $\text{AS} \geq 9$ CRP имао просечну вредност $84,65 \pm 91,79$, са медијаном 52,05 ($p < 0,01$).

У групи пацијената са НР налазом КоАА утврђене су статистички значајно веће вредности CRP ($p < 0.01$). Просечна вредност CRP код пацијената са НР налазом НКоАА била је $44,32 \pm 62,26 \text{ mg/L}$, са медијаном 19,90 mg/L, док је код пацијената са НР налазом КоАА CRP имао просечну вредност $104,05 \pm 103,11 \text{ mg/L}$, са медијаном 70,15 mg/L ($p < 0,01$).

Утврђене су статистички значајне разлике за CRP између испитиваних група на основу НР налаза.

Просечна вредност CRP код пацијената са НР налазом КтАА била је $19,51 \pm 27,77 \text{ mg/L}$, са медијаном 15,35 mg/L, док је код пацијената са НР налазом FAA, CRP имао просечну

вредност $56,35 \pm 70,68$ mg/L, са медијаном $29,90$ mg/L. Код пацијената са НР налазом КоАА просечна вредност CRP била је $104,05 \pm 103,11$ mg/L, са медијаном $70,15$ mg/L. CRP је статистички значајно већи код КоАА у односу на KtAA ($p < 0.001$), али и FAA ($p < 0.05$), док је вредност код FAA статистички значајно већи у односу на KtAA ($p < 0.01$).

У групи пацијената који су имали НР налаз КоАА утврђено је статистички значајно веће присуство налаза изнад референтних вредности за CRP ($p < 0.05$). Код пацијената са НР налазом КоАА није било пацијената чије су вредности CRP биле мање или једнаке референтној вредности ($CRP \leq 5$ mg/L).

Пацијенти са KtAA имали су вредности $CRP > 5$ mg/L код 9 (56,25%) пацијената, док је код КоАА те вредности имало 18 (100%) пацијената. $CRP \leq 5$ mg/L имао је већи број пацијената са KtAA, 7 (43,75%), у односу на FAA, 4 (12,12%) пацијента. Са вредношћу $CRP \leq 5$ mg/L није било пацијената са НР налазом КоАА.

Утврђено је да се однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$, као и однос вероватноћа за НР налаз КоАА и NКоАА повећава за 1% са јединичним порастом CRP (1.00 до 1.02, $p < 0.05$). Cut-off вредност у одвајању катаралних од флегмонозних или компликованих АА износила је $19,45$ mg/L, док је cut-off вредност за одвајање компликованих од катаралних или флегмонозних АА $40,40$ mg/L. Статистички најзначајније ($p < 0.001$) корелације код наших испитаника биле су између CRP и IL-6. У групи пацијената са KtAA установљене су велике, статистички значајне ($p < 0.05$) позитивне корелације CRP и PCT.

Велики број студија је показао да се нивои CRP повећавају паралелно са озбиљношћу инфламаторног одговора у АА. Истраживање је показало да нема дефинисаног нивоа CRP који би дијагностиковао АА, али његов повишен ниво може указивати на компликовани АА и да CRP сам или у комбинацији са LE има одличну дискриминирајућу моћ за перфоративни апендицитис (265, 266). Налаз Pinate указује на статистички значајну разлику у повишеним нивоима CRP између пацијената са АА, са и без перфорације (216). Резултати студије Xharrga Sh и сар. јасно указују да CRP доводи до прецизног предвиђања тежине АА. Повећана вредност CRP била је директно повезана са тежином инфламације ($p < 0,05$). Комбинација CRP, LE и процента Neu има већу дијагностичку тачност код АА. Ова преоперативна

комбинација значајно смањује лажно позитивну и лажно негативну дијагнозу, али ниједна од њих није 100% специфична за АА. Препоручили су мерење CRP као рутински лабораторијски тест код пацијената са сумњом на дијагнозу АА (207). У студији Asfar и сар. су показали сензитивност и специфичност CRP од 86.6% и 93.6%. Они су закључили да нормална вредност CRP вероватно указује на нормалан неинфламирани апендикс (267). Сагласно Shakhathreh, CRP мерење је веома корисно у дијагнози АА, али не замењује клиничку процену хирурга. Тачност CRP (83,2%) није значајно већа од LE (82,6%) и Neu (80%). Њихово комбиновање значајно повећава тачност на 91,9% (268). Eren и сар. су у својој студији показали да су нивои CRP били значајно већи у компликованој групи апендицитиса, са специфичношћу код гангренозног/перфоративног апендицитиса ($p < 0,001$). Према мултиваријатној статистичкој анализи, повишени нивои CRP су повезани са 14 пута већим ризиком за гангрену/перфорацију апендикса (213). Слично као и у литератури, студија Narsi је открила осетљивост од 97% и специфичност од 41% за CRP, у дијагностици АА. Међу процењеним параметрима, CRP је имао највећу осетљивост и најнижу специфичност (217). Panagiotopoulou и сар. су у својој студији нашли да је CRP пружао највећу дијагностичку тачност за перфоративни АА и имао је статистичку значајност. Показали су да CRP, сам или у комбинацији са LE има одличну дискриминирајућу моћ за перфоративни АА (115).

Упркос бројним студијама које су процењивале предиктивну улогу укупног нивоа билирубина за случајеве АА, до сада у литератури има тако мало студија које истражују значење директног и индиректног ниво билирубина. Процена серумског укупног/директног билирубина, која је једноставан, јефтин и лако изводљив тест у свакој лабораторији, може се додати на листу за рутинско испитивање клинички сумњивих случајева АА, за предвиђање могуће гангрене или перфорације апендикса (213, 269, 270). Sisson и сар. су описали патогенезу апендицитиса и његових компликација. Они су показали да код апендицитиса постоји улцерација мукозе и то олакшава инвазију бактерија у *muscularis propria*, што доводи до акутног гнојног апендицитиса. Према томе, то доводи до едема, венског зачепљења, подизања интралуминалног притиска, исхемијске некрозе и на крају гангрене и перфорације. Транслокација патолошких организама из инфламираног апендикса или гангренозног/перфоративног апендикса до јетре врши се путем порталне вене. У јетри ови

организми бивају фагоцитирани од стране Купферових ћелија. Ако је бактеријско оптерећење високо и надмашује капацитете фагоцитних ћелија, то доводи до локалне мултипликације организама и ослобађања цитокина као што су TNF, IL-6 итд. што је праћено оштећењем паренхима јетре, синусидалним оштећењем, интрахепатичном холестазом и променом тестова функције јетре (271).

У нашој студији код укупног броја пацијената највише вредности тоталног билирубина (Tbil.) биле су $94,30 \mu\text{mol/L}$. Вредности Tbil $>21 \mu\text{mol/L}$ нађене су код 15 (22,39%) пацијената и тај број је био статистички значајно мањи од броја пацијената са вредностима $\leq 21 \mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$).

У групи пацијената са AS ≥ 9 утврђене су статистички значајно веће вредности Tbil ($p<0.01$). Код узорака пацијената са AS <9 вредности тоталног билирубина су биле $15,16\pm 14,14 \mu\text{mol/L}$, док је у групи са AS ≥ 9 просечна вредност укупног билирубина била $19,69\pm 8,22 \mu\text{mol/L}$ ($p<0,01$).

Код узорака пацијената са НР налазом NCoAA вредности тоталног билирубина су биле $15,83\pm 12,91 \mu\text{mol/L}$, док је у групи са НР налазом KoAA просечна вредност укупног билирубина била $20,37\pm 9,32 \mu\text{mol/L}$ ($p<0,05$). Код узорака пацијената са НР налазом KtAA вредности тоталног билирубина су биле $17,64\pm 20,94 \mu\text{mol/L}$, са медијаном $12,80 \mu\text{mol/L}$. Пацијенти са НР налазом FAA имали су просечну вредност укупног билирубина $14,95\pm 6,48 \mu\text{mol/L}$, са медијаном $14,20 \mu\text{mol/L}$, док је у групи са НР налазом KoAA просечна вредност укупног билирубина била $20,37\pm 9,32 \mu\text{mol/L}$, са медијаном $19,50 \mu\text{mol/L}$. Tbil код KoAA статистички је значајно виши у односу на FAA и KtAA понаособ ($p<0,05$).

У групи пацијената који су имали НР налаз KoAA утврђено је статистички значајно веће присуство налаза Tbil ($p<0.05$).

Код узорака пацијената са НР налазом KtAA вредности Tbil $>21 \mu\text{mol/L}$ биле су присутне код 1 (6,25%) пацијента, код 6 (18,18%) пацијената са FAA и 8 (44,44%) пацијената са KoAA. Код 15 (93,75%) пацијената са KtAA вредности Tbil биле су $< 21 \mu\text{mol/L}$, док је исте вредности

TbIl имало 10 (55,56%) пацијената са КоАА. Налази TbIl изнад референтних вредности статистички су заступљенији код компликованих у односу на катаралне НР налазе АА ($p < 0.05$)

Утврђено је да налаз $TbIl > 21 \mu\text{mol/L}$ повећава однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ девет пута (2.23 до 36.33, $p < 0.01$) и повећава однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА за 4.80 пута (1.41 до 16.37, $p < 0.05$).

Анализом је добијен модел који објашњава 63,09% варијабилитета односа вероватноће налаза $AS \geq 9$ и $AS < 9$. Уз константу, овај модел чине Neu , $TbIl > 21 \mu\text{mol/L}$, НР налаз КоАА и $PCT \geq 0,5 \text{ ng/ml}$, при чему сви утичу на повећање односа вероватноћа, а статистички значајно прва три наведена ($p < 0.05$).

Велике групе студија фокусирају се на повезаности нивоа билирубина и апендицитиса и апендикалне перфорације. Велике метаанализе показују специфичност 82% и дијагностички OR 4,42 (95% CI 2,21-8,83) за повишен ниво серум билирубина (више од 1 mg/dl или $> 20.5 \mu\text{mol/l}$) у дијагнози перфоративног апендицитиса. Резултати Nevler и сар. сугеришу да ниво билирубина може бити важан дијагностички фактор слично као и LE, CRP и AS (121). Pinate и сар. су процењивали дијагностичку вредност CRP и билирубина код пацијената са АА. Закључили су да се серумски CRP и TbIl могу користити као корисни маркери за рану дијагнозу и предвиђање перфорације у случајевима АА (216). Batta је у својој студији показао да су пацијенти са АА имали значајно повећане нивое LE, билирубина, CRP и ALT у односу на оне без апендицитиса. Пацијенти са перфоративним АА имале су знатно више нивое LE, билирубина, CRP, у односу на пацијенте са неперфоративним апендицитисом (84). Zejnullahu и сар. су у својој студији нашли да је просечан ниво директног билирубина код пацијената са компликованим апендицитисом био $8,3 \mu\text{mol/l}$, што је изнад референтних вредности (до $5,1 \mu\text{mol/l}$). У две групе болесника су обавили мерење серумског билирубина и установили да је просечан ниво укупног билирубина $14,64 \mu\text{mol/l}$, а на основу Mann-Whitney U теста разлика између две групе је статистички значајна ($p < 0.05$) (205). Khan S и сар. су у својим студијама детерминисали значај и предиктивну улогу повишене вредности укупног серум билирубина у дијагнози АА. Код пацијената са гангренозним АА вредности TbIl су биле веће у поређењу са простим

супуративним АА. Специфичност и сензитивност је била 100%, 82,07%, PPV 100% и NPV 17,3%. Нашли су да је повишен ниво TBil добар индикатор АА. Ако се TBil дода већ постојећим лабораторијским тестовима, онда се дијагноза АА у клинички сумњивим случајевима може учинити са високим степеном тачности и може се избећи непотребна апендектомија или одлагање апендектомије (272, 273). Wasnik и сар. су процењивали улогу хипербилирубинемije код АА која је била присутна код 60% пацијената (116).

Egen и сар. су у својој студији имали за циљ да утврде улогу хипербилирубинемije као предиктивног параметра за предвиђање или акутног, или гангренозног/перфорираног апендицитиса и упоређивање са другим параметрима сличне улоге. Нивои TBil били су у нормалном распону у свим случајевима негативне апендектомије, док је повишен у 10% случајева пацијената са АА и значајно повишен, у 59% случајева, са гангренозним/перфорираним апендицитисом ($p < 0,001$). Повишени нивои TBil су повезани са пет пута већим ризиком за апендикалну гангрену/перфорацију (213). У серији од 1008 пацијената, Faroog и сар. су показали да је повишен ниво билирубина имао већу специфичност (82%) него LE (34%) и CRP (21%), али нижу сензитивност (70%, 80%, и 95%) за перфоративни апендицитис у односу на некомплицовани, обични апендицитис ($p < 0,01$) (274). У својој студији са 157 пацијената, Estrada и сар. су показали да је вероватноћа перфорације апендикса три пута већа код пацијената са хипербилирубинемijом, у поређењу са онима са нормалним нивоима билирубина и закључио да су повишени нивои билирубина имали предиктивни потенцијал за дијагнозу перфорације апендикса ($p < 0,05$, OR 2,96). Повишени нивои TBil ($> 1 \text{ mg/dl}$) нађени су код 38% пацијената. Пацијенти са гангреном/перфорацијом су са значајно већом вероватноћом ($p = 0,004$) имали хипербилирубинемiju, у односу на оне са акутним супуративним апендицитисом (219). У другој студији, Vaziri и сар. наводе да су средњи нивои билирубина били значајно виши код пацијената са перфорираним АА ($p < 0,01$) (275). Према серији Nomura и сар. из које су анализирани подаци 410 пацијената са апендектомијом, повишени нивои TBil у серуму повећавали су ризик од гангренозног апендицитиса приближно два пута ($p < 0,01$, OR 1,79) (276). У студији Egen T. и сар. OR за повишен ниво TBil је био 4,7, што је приближно пет

пута већа вероватноћа за апендикалну гангрену/перфорацију (213). Sand и сар. утврдили су да хипербилирубинемија има специфичност од 86% за перфорацију или гангрену апендикса, у поређењу са само 35% за CRP (277). Adams и сар. проучавали су 557 пацијената који су били подвргнути хитној апендектомији. Иако су закључили да је хипербилирубинемија веома специфична по питању перфорације, само због неколико перфорираних случајева у њиховој студији, они нису могли дефинитивно да препоруче употребу хипербилирубинемије као предиктора перфорације (278). Young Ran Hong и сар. су у својој студији дошли до закључка да је хипербилирубинемија статистички значајан дијагностички маркер за АА и вероватноћу перфорације. Укупни билирубин је био веома значајан у идентификацији перфорираног апендицитиса. ТВil се повећава како инфекција унутар трбушне шупљине постаје све тежа. У случају акутне упале слепог црева, инфекција је тежа код гангрене или перфорације, чиме се појачава теорија да хипербилирубинемија може бити корисна у откривању перфорираног апендицитиса (208). У студији Chambers и сар. сугерише се да је повишени билирубин индикативан за компликовани, перфорирани апендицитис. Резултати студије показују да серумски билирубин мерен на пријему може бити користан у одређивању дијагнозе апендицитиса (279).

ALT и AST су две уско повезане трансминазе у реверзибилном трансферу аминок групе у кетокиселину. Ткивни нивои ових ензими су највиши у срцу, јетри, бубрезима, панкреасу, црвеним крвним зрнцима и GIT. Пријављене су повећане серумске активности оба ензима код бројних поремећаја, укључујући оштећење јетре, инфаркт миокарда, хемолитичку анемију и болести мишића. Друга стања повезана са повећаним серумским трансминазама су инфективна моноклеоза, злоупотреба алкохола, акутни хепатитис, интрахепатична холестаза (110).

Тест функције јетре (LFT) треба користити заједно са клиничким прегледом и другим лабораторијским истраживањима у процени пацијената са сумњом на АА и то је један од биохемијских параметара који може користити као маркер АА и може предвидети озбиљност инфламације. Међутим доступна литература је ограничена и мишљења су подељена (122, 204).

У нашој студији број пацијената са вредностима $ALT > 42$ U/I, на укупном узорку био је статистички значајно мањи од броја пацијената са вредностима $ALT \leq 42$ U/I ($p < 0.001$). Вредности $ALT > 42$ U/I нађене су код 6 (8.96%) пацијената. Просечна вредност ALT била је $23,75 \pm 12,79$ U/I, у распону од 6 до 60 U/I.

У групи пацијената са $AS \geq 9$ и $AS < 9$ нису утврђене статистички значајно веће вредности ALT ($25,98 \pm 14,50$ U/I и $22,15 \pm 11,33$ U/I). За НР налаз КоАА није утврђено статистички значајно веће присуство вредности ALT изнад референтних. Статистички значајно веће вредности ALT нису нађене ни код НР налаза НКоАА и КоАА ($23,55 \pm 12,40$ U/I и $24,30 \pm 14,16$ U/I).

У нашој студији нисмо нашли повезаност ALT са $AS \geq 9$ и са НР налазом КоАА.

Nevler и сар. су истраживали дијагностичку ефикасност билирубина и других повезаних маркера у АА. Комбинација LE, серум билирубин и ALT имају тачност сличну абдоминалној сонографији (86.8% и 94.1%) и већи однос вероватноће у односу на AS и imaging методе. Иако није била статистички значајна, ALT ниво показује статистички тренд (тачност=59.3%, $p=0,063$) у дијагнози АА. Резултати студије показали су да повишен ниво серум билирубина и ALT могу бити коришћени као маркери за дијагнозу АА. Комбинација серум билирубина, ALT и LE резултирају у маркеру који је високо повезана са дијагнозом и прогнозом пацијената са АА. Овај налаз може бити посебно важан код педијатријских и пацијената у трудноћи, због потенцијалног ризика СТ или лажне дијагнозе (121). У студији Mishra и сар. ALT је била повишена у 15,62% случајева компликованог апендицитиса и није била промењена у упаљеном апендиксу. ALT је имала ниску осетљивост, али су специфичност и PPV били високи (83,33% и 100%) у случају патолошког апендикса. Ови резултати су слични резултатима које су раније откриле различите горе поменуте студије. Закључак студије је да су LFT параметри промењени код патолошког апендикса и више специфични, него ниво укупног билирубина. Сензитивност, специфичност и PPV за LFT параметре су посебно високи код гангренозног и перфоративног апендицитиса. Тако LFT може бити додат као додатни тест за испитивање АА и његових компликација и ранијих

дијагноза компликација АА и правовременог третмана. Такође може помоћи у превенцији негативних апендектомија, јер је специфичност LFT параметара већа од 80% (280). Студија Khan и сар. имала је за циљ да процени утицај акутне упале апендикса на рутинске тестове функције јетре. Ензими јетре, нпр. ALT је била унутар нормалних граница у 36 (73,46%) и повишена у 13 (26,5%) случајева. Међу случајевима који су имали повишен ниво, у 11 (84,6%) случајева биле су граничне елевације (пораст < 1 пут од нормалог, < 60 U/L); у 2 (15,38%) случајева је била минимална (< 2 пута, < 115 U/L) елевација. Дакле, код 95,91% од свих случајева била је нормална или гранична елевација ALT. Елевација ALT се кретала од 37-102U/L са просечном SD 57.96 ± 19.3. Резултати статистичке анализе (95% CI) показали су да повећање AST и ALP нема дијагностичку вредност, док је повећање ALT-а корисно за искључивање акутне инфламације апендикса, са 95% интервалом поверења код клинички сумњивих случајева АА (122). Yadav S. и сар. су својом студијом дошли до закључка да је LFT маркер за АА и његове компликације, са добром PPV (204). Опструкција и инфекција, као два етиолошка фактора представљају предиспозицију за акутну упалу апендикса. Међу њима, доминантнији фактор је опструкција. Узроци опструкције укључују контракцију механизма налик сфинктеру, при бази апендикса, оток богатог лимфоидног ткива у зиду, претходну фиброзу проксималног краја апендикса или присуство старих адхезија или конгениталних набора. Без обзира на узрок опструкције, резултат је дистензија лумена апендикса, као последица повећаног интралуминалног притиска, прскања крвних судова и крварења. Повећана серумска активност и ALT и AST код пацијената са АА може се објаснити уништавањем ћелија лумена апендикса који садрже високе концентрације ова два ензима. У истраживању Mahmoud и сар. након 24 сата од хируршке интервенције, серумски нивои ALT и AST значајно опадају. Ово је ензимски доказ да хируршке интервенције имају своју делотворност у лечењу АА. Поред тога, серумски ALT и AST могу послужити као ензимски маркери АА, код одраслих пацијената, код којих није истовремено присутна и друга патологија, где је повећање преко 100% изнад нормалних вредности у серуму. Значајно смањење постхируршке серумске активности ALT и AST представља велики потенцијал за употребу ових ензима у прогнози пацијентата са АА (281).

АА је најчешћи разлог хитних абдоминалних операција. Иако су недавни напредак у СТ и US побољшали тачност дијагнозе, још увек је често тешко разликовати једноставни од

компликованог апендицитиса (282). Код компликованог апендицитиса, са кашњењем у постављању исправне дијагнозе и покретању хируршког лечења може доћи до руптуре апендикса, с генерализованом сепсом. Дакле, брз и поуздан тест који може да открије или искључи гангренозну промену, апсцес или перфорацију апендикса био би користан приликом одлучивања да ли је хитна операција неопходна (283-285). Неколико претходних студија је истраживало вредност РСТ за дијагностиковање или одређивање тежине АА. РСТ је један од најважнијих биохемијских показатеља који уско корелирају са озбиљношћу инфламаторног одговора домаћина на микробне инфекције. Концентрација РСТ се селективно повећава у случају бактеријских инфекција, док у случају вирусних инфекција његова концентрација остаје нормална (142, 143, 286).

У многим случајевима, АА има атипичан ток који отежава правовремену дијагнозу, што одлаже хируршку интервенцију. Са патофизиолошке тачке гледишта, фекалити, који природно носе велико оптерећење грам-негативним бактеријама, сматрају се доминантним фактором за опструкцију апендикалног лумена код АА. Током инфламаторног процеса повећава се мукозна секреција и резистентне бактерије апендикса се брзо размножавају. Интегритет апендикса је компромитован, због смањеног снабдевања крвљу, а бактеријска инвазија почиње да се наставља ослобађањем бактеријских ендотоксина. Истовремено, показано је да ињекција бактеријског ендотоксина код здравих испитаника изазива повећање РСТ-а за приближно 0,5 ng/ml на сат, након латенције од око 2–3 сата и достизања платоа након 6–12 сати. Код здравих особа, нормалне концентрације РСТ у плазми су <0,5 ng/ml. Током вирусне инфекције концентрације серумског РСТ су незнатно повишене - 1,5 ng/ml, док су током бактеријске инфекције вредности и до 1000 ng/ml (144-148). Због тога се може очекивати повећање РСТ код пацијената са АА. Са полуживотом од око 24 сата, омогућава благовремена поновљена мерења која могу одражавати промене клиничког стања. Овај маркер би нам у случају АА помогао да спроведемо правовремене и неопходне хируршке интервенције и предвидимо компликације болести (287-289).

У нашој студији вредности $PCT > 0,5$ ng/mL биле су заступљена код 36 (53,73%) пацијената. На укупном броју пацијената вредности PCT биле су у распону од 0,19 до 0,97 ng/mL, са просечном вредношћу $0,50 \pm 0,19$ ng/mL, са медијаном 0,51 ng/mL.

PCT је у групи пацијената са $AS < 9$ имао просечну вредност $0,40 \pm 0,14$ ng/mL, са медијаном 0,42 ng/mL, за разлику од групе пацијената са $AS \geq 9$ који су имали просечну вредност PCT $0,63 \pm 0,17$ ng/mL, са медијаном 0,61 ng/mL ($p < 0,001$).

У групи пацијената са НР налазом КоАА утврђене су статистички значајно веће вредности PCT ($p < 0,001$). PCT је у групи пацијената са НР налазом НКоАА имао просечну вредност $0,42 \pm 0,13$ ng/mL, са медијаном 0,46 ng/mL, за разлику од групе пацијената са НР налазом КоАА који су имали просечну вредност PCT $0,72 \pm 0,15$ ng/mL, са медијаном 0,69 ng/mL ($p < 0,001$).

PCT је у групи пацијената са НР налазом КтАА имао просечну вредност $0,25 \pm 0,05$ ng/mL, са медијаном 0,25 ng/mL, за разлику од групе пацијената са НР налазом FAA који су имали просечну вредност PCT $0,50 \pm 0,06$ ng/mL, са медијаном 0,51 ng/mL и од групе пацијената са НР налазом КоАА који су имали просечну вредност PCT $0,72 \pm 0,15$ ng/mL, са медијаном 0,69 ng/mL. PCT је статистички значајно виши код КоАА у односу на КтАА и FAA понаособ, као и код FAA у односу на КтАА ($p < 0,001$).

У групи пацијената са налазом $AS \geq 9$ утврђено је статистички значајно веће присуство налаза PCT изнад референтних вредности ($p < 0,001$). PCT је код пацијената са $AS < 9$ имао вредности $\geq 0,5$ ng/ml код 16 (41,03%) пацијената, док је 25 (89,29%) пацијената са $AS \geq 9$ имало $PCT \geq 0,5$ ng/ml ($p < 0,001$).

У групи пацијената који су имали НР налаз КоАА утврђено је статистички значајно веће присуство налаза изнад референтних вредности за $PCT \geq 0,5$ ng/mL ($p < 0,001$). Код узорак пацијената са НР налазом КоАА вредности $PCT \geq 0,5$ ng/mL биле су присутне код 17 (94,44%) пацијената, а код 19 (57,58%) пацијената са FAA. Код КтАА није било пацијената са вредностима $PCT \geq 0,5$ ng/mL. Вредности $PCT < 0,5$ ng/mL биле су код 16 (100%) пацијената са КтАА, док је исте вредности PCT имао 1 (5,56%) пацијент са КоАА и 14 (42,42%) пацијената са FAA. Вредности $PCT \geq 0,5$ ng/mL статистички су значајно заступљеније код КоАА, у односу на FAA ($p < 0,05$) и налаза КтАА, где их није ни било ($p < 0,001$).

Утврдили смо да позитивни налаз PCT повећава однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ за 9.20 пута (2.84 до 29.77; $p < 0.001$), а однос вероватноћа за HP налаз КоАА и НКоАА, $PCT \geq 0,5$ ng/mL повећава за 26.84 пута (3.30 до 218.55; $p < 0.01$).

Анализом је добијен модел који објашњава 63,09% варијабилитета односа вероватноће налаза $AS \geq 9$ и $AS < 9$. Уз константу, овај модел чине Neu, Tbil > 21, HP налаз КоАА и $PCT \geq 0,5$, при чему сви утичу на повећање односа вероватноћа. Добили смо и модел који објашњава 54,19% варијабилитета односа вероватноћа HP налаза КоАА и НКоАА. Уз константу, овај модел чине налаз $AS \geq 9$, налаз $PCT \geq 0,5$ ng/mL и оба параметра статистички значајно утичу на повећање односа вероватноћа. Статистички најзначајније ($p < 0.001$) корелације код наших испитаника биле су између PCT и IL-6 и PCT и AS. У групи пацијената са КтАА установљене су велике, статистички значајне ($p < 0.05$) позитивне корелације PCT и CRP, а код КоАА између PCT и Neu.

Wu JY и сар. су у својој студији имали за циљ да процене дијагностичку вредност PCT код пацијената са сумњом на апендицитис. За дијагнозу апендицитиса, површина испод ROC криве је 0.74 за AS, 0.69 за PCT и 0.61 за CRP. Свеукупно, AS има најбољу способност дискриминације међу три тестирана маркера. Нивои PCT су били значајно виши код пацијената са компликованим апендицитисом. Ако серумски ниво PCT-а буде у границама референтних вредности можемо искључити могућност АА, а ако дође до пораста, постоји могућност АА, имајући у виду клиничке знаке и симптоме болести који искључују друга инфламаторна стања. Серумски PCT тест, у комбинацији са поузданим клиничким знацима и симптомима је одличан дијагностички маркер болести и треба да се уради код пацијената, тако да се може обавити правилно лечење и спречити непотребна апендектомија. Такође, хируршка истраживања и предвиђање компликација могу се вршити у зависности од квантитативних вредности, тј. што је вредност већа, озбиљност болести је све већа и могу се очекивати компликације (290). Сврха проспективне студије Sand и сар. била је да се одреди да ли нивои PCT у серуму пацијената са АА имају или не било какву дијагностичку вредност. Дошли су до закључка да се PCT потенцијално повећава у ретким случајевима

тешке упале, а нарочито након перфорације апендикса или код гангренозног апендицитиса. Међутим, његова изузетно ниска осетљивост не препоручује га за рутинску употребу у дијагностици апендицитиса (291). Nishihara и сар. су у својој студији показали да РСТ може бити најкориснији предиктор у дијагностици КоАА (292). Студија Naghi и сар. сугерише да мерење комбинације РСТ и IL-6 може пружити корисне доказе за доношење одлука. Негативни резултати сваког од тих биомаркера могу помоћи у искључивању АА и смањењу броја НА (293).

Праћење специфичности имуног одговора и цитокинских профила код АА може бити од значаја у постављању дијагнозе, иако је спроведено мало оваквих студија. Ово потврђују испитивања у којима су симултано праћене концентрације већег броја цитокина у серуму пацијената. Мерење нивоа цитокина у серуму и другим телесним течностима, ради дијагностике и праћења болести је у порасту у претходном периоду. Могу се користити као индикатори активности болести, предиктивни фактори исхода и у сврху терапијског мониторинга. Обзиром да цитокини реализују своје биолошке ефекте при врло ниским концентрацијама и да је њихов полуживот кратак, одређивање нивоа цитокина захтева софистициран приступ и високу техничку опремљеност и обученост (131, 132). Одређени број испитивања која су укључивала мерење нивоа цитокина у циљу прецизније дијагностике АА и терапијског приступа је спроведен превасходно на адултној популацији (294). Мањи број испитивања овог типа је спроведен и на педијатријским пацијентима (295).

IL-6 спада у групу проинфламаторних цитокина акутне фазе запаљења. Својим биолошким учинцима учествује и у урођеној и у стеченој имуности, стимулишући хепатоците на синтезу протеина акутне фазе, стимулишући В-ћелије на продукцију антитела, промовишући сазревање Т-лимфоцита. Не производи се у нормалним околностима. Међутим, након инвазија, као што су бактеријске и вирусне инфекције или повреде ткива у домаћину, IL-6 брзо учествује у одбрани домаћина. Рани је маркер ткивног оштећења и системског инфламаторног одговора (296, 297). Сматра се да IL-6 има значајну улогу у индукцији одговора акутне фазе запаљења, изазивајући неутрофилију, као и повећање продукције протеина акутне фазе, као што је CRP (298). Због тога би IL-6 могао бити значајан лабораторијски показатељ АА, посебно запаљења са перфорацијом, било као

независтан инфламаторни маркер, било као фактор који утиче на друге маркере инфламације (299-301).

У нашој студији вредности IL-6 биле су у распону од 13,17 pg/ml до 98,83 pg/ml, са просечном вредношћу од $91,40 \pm 139,63$ pg/ml и медијаном 31,33 pg/ml. Вредности IL-6 $\geq 5,9$ pg/mL биле су заступљене код 55 (82,09%) пацијената, што је било статистички значајно више од броја пацијената са вредностима IL-6 $< 5,9$ pg/mL ($p < 0.001$).

У групи пацијената са AS ≥ 9 утврђене су статистички значајно веће вредности IL-6, као и у групи пацијената са НР налазом КоАА ($p < 0.001$). IL-6 је имао просечне вредности $37,00 \pm 65,62$ pg/ml, са медијаном 16,50 pg/ml код пацијената чији је AS < 9 и просечну вредност $167,16 \pm 177,12$ pg/ml, са медијаном 84,83 pg/ml код AS ≥ 9 ($p < 0,001$). IL-6 је имао просечне вредности $48,35 \pm 76,99$ pg/ml, са медијаном 18,67 pg/ml код пацијената чији је НР налаз био НКоАА и просечну вредност $206,56 \pm 197,68$ pg/ml, са медијаном 124,58 pg/ml код НР налаза КоАА ($p < 0,001$). IL-6 је имао просечне вредности $43,73 \pm 90,65$ pg/ml, са медијаном 15,41 pg/ml код пацијената чији је НР налаз био КtАА. FAA су имали просечне вредности IL-6 $50,60 \pm 70,88$ pg/ml, са медијаном 19,00 pg/ml и просечну вредност $208,56 \pm 197,68$ pg/ml, са медијаном 124,58 pg/ml код НР налаза КоАА ($p < 0,001$). IL-6 код КоАА статистички је значајно виши у односу на FAA и КtАА, понаособ ($p < 0.001$).

У групи пацијената са налазом AS ≥ 9 утврђено је статистички значајно веће присуство вредности IL-6 изнад референтних ($p < 0,01$). Код пацијената са AS < 9 , IL-6 је имао вредности $\geq 5,9$ pg/ml код 27 (69,23%) пацијената, док је 28 (100,00%) пацијената са AS ≥ 9 имало IL-6 $\geq 5,9$ pg/ml. Ниједан пацијент са AS ≥ 9 није имао вредности IL-6 $< 5,9$ pg/ml.

У групи пацијената који су имали НР налаз КоАА утврђено је статистички значајно веће присуство налаза IL-6 изнад референтних вредности ($p < 0.05$). Заступљеност налаза IL-6 изнад референтних вредности највиша је код КоАА, а најнижа код КtАА. Вредности IL-6 $\geq 5,9$ pg/ml код КоАА имало је 18 (100%), код FAA 28 (84,85%), док код КtАА 9 (56,25%) пацијената. Вредности IL-6 $< 5,9$ pg/ml биле су највише заступљене код КtАА, 7 пацијената (43,75%).

Налази IL-6 изнад референтних вредности статистички су заступљенији код компликованих у односу на катаралне НР налазе АА ($p < 0.01$). Вредности IL-6 изнад референтних статистички су присутнији и код флегмонозних, у односу на катаралне налазе АА ($p < 0.05$). Утврђено је да IL-6 нема утицаја на однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ и однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА. Статистички најзначајније ($p < 0.001$) корелације код наших испитаника биле су између IL-6 и CRP и IL-6 и AS, код НКоАА између IL-6 и NLR, док код КоАА ($p < 0.01$) између IL-6 и PCT.

С. Brănescu са сар. су у својој студији нашли да је у случају катаралне упале апендикса вредност IL-6 тешко детектовати преоперативно. У 69% случајева IL-6 се може детектовати у лабораторији, његова вредност прелази 2 pg/ml . У случају флегмонозне упале апендикса, вредност IL-6 се лако може детектовати преоперативно и то у 100% случајева изнад границе детекције лабораторије (тј. $> 2 \text{ pg/ml}$). Само у 6,25% случајева вредност IL-6 је прешла нормалан праг. Код гангренозног апендицитиса, вредност IL-6 преоперативно је лако детектовати. У 100% случајева, вредност IL-6 прелази референтну вредност ($9,7 \text{ pg/ml}$). Постоперативно, 72 сата након операције, вредност IL-6 се смањује у 100% случајева код свих облика АА (302). Anielski и сар. су у својој студији имали за циљ да процене вредност стандардних дијагностичких метода и мерење одабраних биохемијских и хематолошких параметара у преоперативној дијагнози АА. У случајевима узрапредовалих облика АА, гангрене са перфорацијом, добијене су веће вредности маркера, него оне код флегмонозних облика ($186.60 \pm 541.2 \text{ pg/ml}$ vs $40.08 \pm 48.3 \text{ pg/ml}$; ($p < 0.05$) за IL-6. Примена додатних дијагностичких метода, као што је одређивање IL-6 је корисно у смањењу броја лажно позитивних дијагноза АА. Лабораторијски тестови, тј. CRP, IL-6 и PCT су много кориснији у процени ризика од компликација током АА (209).

Циљ студије Naghi и сар. био је проналажење дијагностичке вредности PCT и IL-6 за дијагностиковање АА. Студија је показала да паралелно мерење PCT и IL-6 смањује непотребне, негативне апендектомије. Слично томе, претходне студије су показале да је мерење IL-6 повезано са високом осетљивошћу и ниском специфичношћу за дијагностиковање АА (293). У студији Gürleyika сензитивност и специфичност IL-6 су 84% и 46% и забележено је значајно повећање нивоа IL-6 код пацијената са перфорираним апендицитисом. Штавише, показало се да су укупне перформансе IL-6 супериорније у

односу на PCT, посебно у смислу трошкова, осетљивости и предвиђања перфорације. Међутим, IL-6 није специфичан, посебно за дијагностиковање компликованог апендицитиса и повезан је са већим временом утрошеним за добијање резултата, него PCT. Као што је претходно поменуто, мерење PCT је повезано са ниском сензитивношћу и високом специфичношћу, док је IL-6 био повезан са високом осетљивошћу и ниском специфичношћу за дијагнозу АА. Укупна сензитивност и специфичност мерења ова два биомаркера заједно, за дијагностиковање АА, износиле су 95%, односно 55%. Циљ студије био је да се утврди ефикасност концентрације серумског IL-6 у дијагностици АА и превенцији негативне апендектомије код пацијената са болом у десној бедреној јами. Ниво IL-6 је био повишен код свих пацијената са перфорираним апендицитисом (132). У студији River-Chavez FA и сар. вредности IL-6 код некомплицованих апендицитиса биле су 10 pg/ml (распон 0-24), а код компликованих 34 pg/ml (128). Раајанен Н. и сар. су у својој студији дошли до тога да су преоперативне серумске концентрације IL-6 и CRP биле повишене само у гангренозном и перфоративном АА. ROC анализа је потврдила да је IL-6 показао најбољи тренд у дијагностици АА. Међутим, дијагноза АА није значајно побољшана било којим од нових серумских маркера, као појединачних тестова на пријему (303).

Ендотоксини су липополисахариди ћелијског зида Грам-негативних бактерија, са променљивим количинама протеина и липида. Прву употребу термина ендотоксин користио је Richard Pfeiffer 1904. год. и односио се на бактеријске продукте, који нису излучени, чврсто фиксирани на бактерију, али се потенцијално ослобађају ако се бактерија подвргне лизи (304, 305). Данас, после 100 година истраживања, користимо реч ендотоксин који подразумева специфичну хемијску супстанцу, липополисахарид (LPS) (306, 307). Ендотоксин је витални део структуру и функције спољашње ћелијске мембране свих природних Грам-негативних бактерија. Црево је опште прихваћено као велики резервоар ендотоксина, производа Грам-негативних бактерија. Мале количине ендотоксина континуирано прелазе из лумена црева до јетре порталном циркулацијом. У нормалном стању, брзо се уклањају из циркулација RES, посебно од стране Купферових ћелија (308-310).

У нашој студији на укупном узорку просечне вредности ендотоксина биле су $3,42 \pm 1,20$ MU/mL, са најнижом вредношћу од 2,88 MU/mL и највишом, 3,72 MU/mL, са медијаном 3,28 MU/mL. Вредности ендотоксина $\geq 3,5$ MU/mL нађене су код 21 (31.34%) пацијента и тај број је био статистички значајно мањи од броја пацијената са вредностима ендотоксина $< 3,5$ MU/mL, али уз нижи степен статистичке значајности ($p < 0.01$).

У групи пацијената са $AS \geq 9$, као и код пацијената са НР налазом КоАА нису утврђене статистички значајно веће вредности ендотоксина.

Просечна вредност ендотоксина код пацијената са НР налазом КтАА била је $3,10 \pm 0,68$ MU/mL са медијаном 3,09 MU/mL, док је ендотоксин код пацијената са НР налазом FAA имао просечну вредност $3,80 \pm 1,48$ MU/mL, са медијаном 3,39 MU/mL. Просек вредности ендотоксина у групи пацијената са НР налазом КоАА био је $3,00 \pm 0,68$ MU/mL, са медијаном 3,11 MU/mL. Ендотоксин је виши код FAA, у односу на катаралне, али и КоАА ($p < 0.05$).

У групи пацијената са налазом $AS \geq 9$ нису утврђене статистички значајно веће вредности ендотоксима изнад референтних вредности.

Код узорака са FAA ендотоксин $\geq 3,5$ MU/mL имало је највише пацијената 16 (48,48%), код КтАА те вредности биле су присутне код 3 (18,75%) и код 2 (11,11%) пацијента са НР налазом КоАА. Ендотоксин $\geq 3,5$ MU/mL статистички је заступљенији код НР налаза FAA, у односу на КтАА ($p < 0.05$), али и КоАА ($p < 0.001$).

Утврђено је да ендотоксин не утиче на однос вероватноћа $AS \geq 9$ и $AS < 9$ и однос вероватноћа НР налаза КоАА и НКoАА.

Peterfi и сар. показују повећање титра антитела против анаеробних *B. fragilis* LPS код већине пацијената са симплексним и флегмонозним апендицитисом. Овај феномен је ретко примећен код пацијената са перфорираним, гангренозним апендицитисом, који су показали мање имунолошке активности. Ниво повећања титра антитела у корелацији је са тежином инфекције, односно са временом које је протекло од почетка болести. Разлике између различитих степена упале нису биле значајне, иако су се титри антитела повећавали паралелно са тежином болести (311).

С. Brănescu је у својој студији показао да у случају катаралне упале слепог црева, вредност липополисахаридног везујућег протеина (LBP) је незнатно виша од нормалне, али се може детектовати преоперативно у 100% случајева. Његова вредност се креће у распону нормалних вредности. Постоперативно, 72 сата након операције повећава се вредност LBP у 100% случајева отприлике 8 пута, али је још у рангу нормалних вредности. У случају флегмонозне упале апендикса вредност LBP је видљиво већа, него у случају катаралног облика, присутна у 100% случајева, али далеко испод патолошке границе. Постоперативно, 72 сата након операције повећава се вредност LBP у 100% случајева, отприлике 5 пута. Код гангренозног апендицитиса вредност LBP је значајно виша него у случају флегмонозних облика и присутни су у 100% случајева знатно изнад патолошке границе. Постоперативно, 72 сата након операције вредности LBP опада у 100% случајева, отприлике 3-4 пута (312).

АА је најчешћи узрок бола у десном доњем квадранту, најчешће акутно стање у абдоминалној хирургији и најчешћи разлог хитних абдоминалних операција. То је патолошко стање које захтева хитно хируршко лечење (1-3). Укупни морталитет код АА износи 0,3%, што се значајно повећава у случајевима перфорације (6,5%), старијих пацијената (5,5%) или новорођенчади (80%) (313, 314). Бројне болести опонашају упалу апендикса, а често је то тешко искључити на основу клиничке слике. Учесталост упале апендикса и високе стопе НА, за које се сматра да су између 9 и 44%, довело је до сталних напора да се развију нове дијагностичке методе које имају највећу могућу сензитивност и специфичност, како би се смањила стопа НА (86, 315). Упркос вишеструким модерним дијагностичким средствима која су доступна и иако су недавни напредак у СТ и US побољшали тачност дијагнозе, дијагноза АА се и даље примарно одвија кроз анамнезу и физикални преглед и још увек је често тешко разликовати једноставни и компликовани апендицитис (79, 80, 163). Конзервативни третман са антибиотцима и супортивна терапија су опције за пацијенте са раним некомплицованим апендицитисом. Мета-анализа рандомизираних контролисаних студија потврдила је да је почетни третман раног некомплицованог апендицитиса са антибиотцима вредан разматрања (316-323). Међутим, велика група пацијената са компликованим апендицитисом и кашњењем у постављању

исправне дијагнозе и покретању хируршког лечења може довести до руптуре апендикса с генерализованом сепсом. Дакле, брз и поуздан тест који може да открије или искључи гангренозну промену, апсцес или перфорацију апендикса би био користан приликом одлучивања да ли је хитна операција неопходна (324-326).

Дијагностиковање апендицитиса се и даље, углавном врши кроз анамнезу и клиничку процену (79, 80). Током протеклих неколико година, многе студије су показале да тестови крви могу бити корисни у јачању прогностичке тачности дијагнозе апендицитиса и у разликовању перфорираног и неперфорираног апендицитиса (327). Бројне студије су показале да постоји већа шанса да се дијагностикује АА када се користи комбинација више крвних маркера, у поређењу са употребом само једног. У клиничком окружењу, многи пацијенти који су примљени са сумњом на апендицитис су под пажљивом опсервацијом и не оперишу се одмах, јер њихова анамнеза или клиничка слика нису добро дефинисани. У овим случајевима, систем бодовања би могао бити користан у јачању сумње на АА. Бројне студије су спроведене да би се идентификовали фактори или биомаркери, који се могу дијагностички користити за разликовање пацијената са АА од оних са боловима друге етиологије и на тај начин смањити број пацијената који се подвргавају хируршком третману (328, 329). Слично је и са пацијентима са перфорираним и неперфорираним апендицитисом. Док се неперфорирани АА може излечити апендектомијом, без дугог периода опоравка, перфорирани апендицитис или гнојни апендицитис може изазвати различите компликације које могу резултирати животном угроженошћу. Кашњење у дијагностици и третману може довести до руптуре слепог црева и каснијег перитонитиса (330). Упркос напретку у технологији и модалитетима снимања, нема крвног маркера за АА и стога не можемо поуздано поставити дијагнозу акутне упале слепог црева на основу једног теста или знака, али је зато раније индицирана комбинација клиничких, лабораторијских и радиолошких испитивања (331). Свакако да је у непосредној будућности неопходно спровести даља истраживања на овом пољу. Селектујући одговарајуће преоперативне параметре који најбоље одсликавају клиничку слику и дијагностички недвосмислено указују на АА, а потом њиховим уврштавањем у математичку формулу мултифакторне логистичке регресије, могло би се поуздано проценити потреба за одговарајућим начином лечења.

7. ЗАКЉУЧАК

1. Учесталост негативних лапаротомија због сумње на АА, упркос развоју дијагностичких техника је доста висока (и до 42%). Физикални преглед и лабораторијски тестови су још увек од највеће важности у дијагностици АА код одраслих.
2. У погледу старосне дистрибуције највећи број пацијената био је старости између 18 и 29 година, са палпаторном болном осетљивошћу у десном илијачном пределу, као најзаступљенијим симптомом и дужим трајањем преоперативних тегоба код флегмонозних и компликованих АА, у односу на катарални АА.
3. Два најмеродавнија мерила при коначној дијагнози АА су налаз $AS \geq 9$ и НР налаз.
4. Поређења резултата степена АА, интраоперативно и на основу НР налаза, поузданост интраоперативног налаза износила је 61,2%. Интраоперативни налаз је преценио АА catarrhalis, АА phlegmonosa и АА gangrenosa, а потценио АА gangrenosa perforativa. Оваква неусаглашеност налаза је на неки начин и очекивана, с обзиром да се интраоперативно не могу уочити микроскопске промене које квалификују налаз као одмакли стадијум болести.
5. MPV и PDW немају утицаја на однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ и однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА. MPV је са већим вредностима код КtАА у односу на ГАА, а најнижа вредност је код КоАА. MPV може да се смањи у инфламацијама високог степена због анагжованости и секвестрације великих тромбоцита у васкуларним сегментима инфламаторног региона.

6. Пораст Neu и NLR повећава однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ и повећава однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА. Само Neu неће ефикасно предвидети учесталост перфорације, али ће се показати корисним када се користе заједно са другим параметрима. Преоперативно процењени NLR је лако доступан, допунски параметар који доприноси дијагнози апендицитиса
7. ТВil је добар индикатор компликованих АА. Ако се ТВil дода већ постојећим лабораторијским тестовима, онда се дијагноза АА, у клинички сумњивим случајевима може учинити са високим степеном тачности и може се избећи непотребна апендектомија или одлагање апендектомије
8. Одређивање PCT, у комбинацији са клиничким знацима и симптомима је одличан дијагностички маркер АА и треба да се уради код пацијената, тако да се може обавити правилно лечење и спречити непотребна апендектомија. Предвиђање компликација могу се вршити у зависности од квантитативних вредности, тј. што је вредност већа, озбиљност болести је све већа и могу се очекивати компликације
9. ALT, IL-6 и ендотоксин немају утицаја на однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ и однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА.
10. Однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ повећава се за 1% са јединичним порастом CRP, за 22% са јединичним порастом Neu, а за 44% са јединичним порастом NLR. Налаз $Tbil > 21 \mu\text{mol/l}$ повећава однос вероватноћа за $AS \geq 9$ и $AS < 9$ девет пута, позитивни налаз PCT 9,20 пута, а НР налаз КоАА за чак 24,67 пута.
11. Модел, који уз константу чине Neu, $Tbil > 21 \mu\text{mol/l}$, НР налаз КоАА и $PCT \geq 0,5 \text{ ng/ml}$ објашњава 63,09% варијабилитета односа вероватноће налаза $AS \geq 9$ и $AS < 9$.
12. Патолошка евалуација одстрањеног апендикса представља златни стандард за дефинитивну потврду о постојању АА.

13. Однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА повећава се за 1% са јединичним порастом CRP, за 17% са јединичним порастом Neu, а за 20% са јединичним порастом NLR. Однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА повећава се за 2,98 пута са јединичним порастом AS, Tbil>21 $\mu\text{mol/l}$ повећава однос вероватноћа за НР налаз КоАА и НКоАА за 4,80 пута, PCT \geq 0,5 ng/ml, 26,84 пута, а AS \geq 9, 24,67 пута.
14. Модел, који уз константу чине налаз AS \geq 9 и налаз PCT \geq 0,5 ng/ml објашњава 54,19% варијабилитета односа вероватноћа НР налаза КоАА и НКоАА.
15. Најбоље дијагностичке карактеристике у одвајању КоАА од FAA и KtAA, према резултатима патохистолошког испитивања имао је Alvarado скор, а у одвајању KtAA од FAA и КоАА најбоље дијагностичке карактеристике имао је CRP.
16. У целом узорку пацијената са АА постоје јаке позитивне корелације AS и Neu, AS и NLR, AS и IL-6, AS и PCT, NLR и IL-6, IL-6 и PCT, IL-6 и CRP.
17. У циљу избегавања непотребних оперативних експлорација, али и превиђених АА у свакодневној хируршкој пракси треба тежити проналажењу поузданијих и прецизнијих дијагностичких оруђа. Потребно је пронаћи кључне лабораторијске тестове који би учинили могућим предвиђање озбиљности АА. Ови тестови треба да су лако доступни, минимално инвазивни, јевтини и да могу да се понављају, уколико је потребно. Селектујући одговарајуће преоперативне параметре који најбоље одсликавају клиничку слику и дијагностички недвосмислено указују на АА, а потом њиховим уврштавањем у математичку формулу мултифакторне логистичке регресије, могла би се поуздано проценити потреба за одговарајућим начином лечења АА.
18. Потребне су додатне мултицентричне проспективне студије које укључују већу величину узорка како би се потврдио значај маркера тромбоцита и маркера инфламације у дијагностици АА.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BM*. 2006; 333: 530-534.
2. Jie Teng TZ, Thong XR, Lau KY, Balasubramaniam S, Shelat VG. Acute appendicitis—advances and controversies *World J Gastrointest Surg*. 2021; 13: 1293–1314.
3. Trentzsch H, Werner J, Jauch KW. Acute abdominal pain in the emergency department—a clinical algorithm for adult patients. *Zentralbl Chir* 2011; 136: 118-28.
4. Alhamdani YF, Rizk HA, Algethami MR, Algarawi AM, Albadawi RH, Faqih SN, et al. Negative Appendectomy Rate and Risk Factors That Influence Improper Diagnosis at King Abdulaziz University Hospital. *Mater Sociomed*. 2018; 30: 215-20.
5. Shogilev D. J. Diagnosing Appendicitis: Evidence-Based Review of the Diagnostic Approach in 2014. *West J Emerg Med*. 2014; 15: 859-871.
6. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg* 2012; 10: 115-9.
7. Kaminskas AA, Lukštė RL, Jasiūnas E, Samuilis A, Vytautas Augustinavičius V. et al. The Dynamics of Inflammatory Markers in Patients with Suspected Acute Appendicitis. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 1384.
8. Mohamed A., Bhat N. Acute Appendicitis Dilemma of Diagnosis and Management. *The Internet Journal of Surgery*. 2009; 23: 1-10.
9. Hodge SV, Mickiewicz B, Lau M, Jenne CN, Thompson GC. Novel molecular biomarkers and diagnosis of acute appendicitis in children. *Biomark Med*. 2021; 15: 1055–65
10. Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost–benefit trade-off analysis. *Surgical Endoscopy* 2017; 31: 1022-31.
11. Haeger K. *The illustrated history of surgery*. New York, Bell Publishing, 1988.
12. Meljnikov I, Radojčić B, Grebeldinger S, Radojčić N. History of surgical treatment of appendicitis. *Medicinski pregled*. 2009; 62: 489-92.

13. Williams GR. Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Annals of surgery*. 1983; 197: 495-506.
14. Berry J, Malt RA. Appendicitis near its centenary. *Annals of surgery*. 1984; 200: 567-75.
15. Seal A. Appendicitis: a historical review. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 1981; 24: 427-33.
16. Parker W. An operation for abscess of the appendix vermiformis caeci. *The American surgeon*. 1954; 20: 788-94.
17. Tait L. Surgical treatment of typhlitis. *Birmingham Med. Rev.* 1890; 27: 26-34.
18. de Moulin D. Historical notes on appendicitis. *Archivum chirurgicum Neerlandicum*. 1975; 27: 97-102.
19. Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix; with special reference to its early diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* 1886; 92: 321-46.
20. McBurney CM. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *N Y Med J* 1889; 50: 676-84.
21. Strohl EL, Diffenbaugh WG. The historical background of the gridiron or muscle-splitting incision for appendectomy. *Illinois Medical Journal*. 1969; 135: 287-8.
22. Kelleher ME, Swan KG, Kelleher DP. George Ryerson Fowler: Brooklyn's surgical pioneer: a biographical sketch based on historical documents. *Annals of surgery*. 2011; 253: 1230-32
23. Kelly HA, Hurdon E. In: *Anatomy of the Vermiform Appendix and Its Diseases*. Philadelphia: Saunders; 1905: 55-74.
24. Kelly HA. The Fat Appendix. *Annals of surgery*. 1909; 50: 474-6.
25. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983; 15: 59-64.

26. Radojčić B, Jokić R, Grebeldinger S, Meljnikov I, Radojčić N. History of minimally invasive surgery. *Medicinski pregled*. 2009; 62: 597-602.
27. Williams RA. Development, structure and function of the appendix. In: Williams RA, Myers P. *Pathology of the Appendix and Its Surgical Treatment*. New York: Chapman & Hall Medical; 1994: 9-30.
28. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and Cecum. Embryology, Anatomy, and Surgical Applications *Surg Clin North Am*. 2000; 80: 295-318.
29. Chevre F, Gillet M, Vuilleumier H. Agenesis of the vermiform appendix. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2000; 10: 110-2.
30. Abramson DJ. Vermiform appendix located within the cecal wall. Anomalies and bizarre locations. *Diseases of the colon and rectum*. 1983; 26: 386-9.
31. Smith DE, Jacquet JM, Virgilio RW. Left upper quadrant appendicitis. *Archives of surgery*, 1974; 109: 443-7.
32. Kjossev KT, Losanoff JE. Duplicated vermiform appendix. *The British Journal of Surgery*. 1996; 83: 1259.
33. Wetzig NR. Diverticulosis of the vermiform appendix. *The Medical journal of Australia*. 1986; 145: 464-5.
34. Xiang H, Han J, Ridley WE, Ridley LJ. Vermiform appendix: Normal anatomy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018; 62: 116.
35. Gray's Anatomy of the Human Body 40th Edition, 2008.
36. O'Connor CE, Reed WP. In vivo location of the human vermiform appendix. *Clinical anatomy*. 1994; 7: 139-42.
37. Rahman MM, Khalil M, Sultana SZ, Jahan MK, Shafiquzzaman M, Parvin B. et al. Histomorphometric study of lumen of human vermiform appendix. *Mymensingh Med J*. 2012; 21: 39-43.
38. Bockman DE. Functional histology of appendix. *Arch Histol Jpn*. 1983; 46: 271-92.
39. Slomianka L. *Blue Histology-Gastrointestinal tract*, School of Anatomy and Human Biology-The University of Western Australia, 2009.

40. Spencer J, Finn T, Isaacson PG. Gut associated lymphoid tissue: a morphological and immunocytochemical study of the human appendix. *Gut*. 1985; 26: 672-9.
41. Rahman MA, Parash TH, Banu LA. Diameter of the lymphoid follicles in the vermiform appendix of Bangladeshi cadaver. *Mymensingh Med J*. 2014; 23: 315-20.
42. Xu Y, Jeffrey RB, DiMaio MA, Olcott EW. Lymphoid Hyperplasia of the Appendix: A Potential Pitfall in the Sonographic Diagnosis of Appendicitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 206: 189-94.
43. Ouattara D, Kipré YZ, Broalet E, Séri FG, Angaté HY, Bi N'Guessan GG. et al. Classification of the terminal arterial vascularization of the appendix with a view to its use in reconstructive microsurgery. *Surg Radiol Anat*. 2007; 29: 635-41.
44. Netter FH, Abdomen. In: *Atlas of Human Anatomy*. Saunders: 2002: 273-6.
45. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol*. 2016; 186: 1-9.
46. Im GY, Modayil RJ, Lin CT, Geier SJ, Katz DS, Feuerman M. et al. The appendix may protect against *Clostridium difficile* recurrence. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011; 9: 1072-7.
47. Vitetta L, Chen J, Clarke S. The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clin Sci*. 2019; 133: 1-8.
48. Ceresoli M. Acute appendicitis: Epidemiology, treatment and outcomes- analysis of 16544 consecutive cases. *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8: 693–99.
49. Wickramasinghe DP, Xavier C, Samarasekera DN The Worldwide Epidemiology of Acute Appendicitis: An Analysis of the Global Health Data Exchange Dataset. *World J. Surg*. 2021; 45: 1999–2008.
50. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data. *J Epidemiol*. 2010; 20: 97-105.

51. Lin KB, Lai KR, Yang NP, Chan CL, Liu YH, Pan RH. Epidemiology and socioeconomic features of appendicitis in Taiwan: a 12-year population-based study. *World J Emerg Surg.* 2015; 10: 42.
52. Jada SK, Jayakumar K, Sahu PS. Faecolith examination for spectrum of parasitic association in appendicitis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* 2014; 8: DC16-8.
53. Ramdass MJ, Young Sing Q, Milne D, Mooteeram J, Barrow S. Association between the appendix and the fecolith in adults. *Can J Surg.* 2015; 58: 10-14.
54. Engin O, Yildirim M, Yakan S, Coskun GA. Can fruit seeds and undigested plant residuals cause acute appendicitis. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine.* 2011; 1: 99-101.
55. Pehlivanoglu B, Aydın Türk B, İşler S, Özdaş S, Abeş M. Findings in Appendectomies with *Enterobius vermicularis* Infection: Pinworm Is Not A Cause of Appendicitis. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2019; 43: 21-25.
56. Al-Abed Y, Hameed W, Roy J, Kumar AP. Appendicitis in an adult patient with cystic fibrosis: a diagnostic challenge. *Gut.* 2007; 56: 1799-800.
57. Sekulić S. Slepog crevo-Oboljenja apendiksa, dijam-M-pres Novi Sad, 2002.
58. Petroianu A, Villar Barroso TV. Pathophysiology of Acute Appendicitis. *JSM Gastroenterol Hepatol* 2016; 4: 1062
59. Sirikurnpiboon S, Amornpornchareon S. Factors Associated with Perforated Appendicitis in Elderly Patients in a Tertiary Care Hospital *Surg Res Pract.* 2015; 2015: 847681.
60. Omari A. H. et al. Acute appendicitis in the elderly: risk factors for perforation. *World J Emerg Surg.* 2014; 9: 6.
61. Ergul E. Heredity and familial tendency of acute appendicitis. *Scand J Surg.* 2007; 96: 290-2.
62. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol.* 2000; 4: 46-58

63. Hussain A, Mahmood H, Singhal T, Balakrishnan S, El-Hasani S. What is positive appendicitis? A new answer to an old question. Clinical, macroscopical and microscopical findings in 200 consecutive appendectomies. *Singapore Med J*, 2009; 50: 1145-49.
64. Psaltis E, Zaitoun AM, Neal KR, Lobo DN. Immunohistochemical Inflammation in Histologically Normal Appendices in Patients with Right Iliac Fossa Pain. *World J Surg*. 2021; 45: 3592–602
65. Flasar MH, Cross R, Goldberg E. Acute abdominal pain. *Prim Care* 2006; 33: 659-84.
66. Ashdown HF, D'Souza N, Karim D, Stevens RJ, Huang A, Harnden A. Pain over speed bumps in diagnosis of acute appendicitis: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2012; 345: e8012.
67. Hastings RS, Powers RD. Abdominal pain in the ED: A 35 year retrospective. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 711-16.
68. D'Souza N, Nugent K. Appendicitis. *Am Fam Physician*. 2016; 93: 142-3.
69. H Laurell , L-E Hansson, U Gunnarsson Manifestations of Acute Appendicitis: A Prospective Study on Acute Abdominal Pain. *Dig Surg* 2013; 30: 198-206.
70. Golledge J, Toms AP, Franklin IJ, Scriven MW, Galland RB. Assessment of peritonism in appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996; 78: 11-14.
71. Segev L, Keidar A, Schrier I, Rayman S, Wasserberg N, Sadot E. Acute appendicitis in the elderly in the twenty-first century. *J Gastrointest Surg*. 2015; 19: 730-5.
72. Dhillon NK, Barmparas G, Lin TL, Alban RF, Melo N, Yang AR. et al. Unexpected complicated appendicitis in the elderly diagnosed with acute appendicitis. *Am J Surg*. 2019; 218: 1219-22.

-
73. Zingone F, Sultan AA, Humes DJ, West J. Risk of acute appendicitis in and around pregnancy: a population-based cohort study from England. *Ann Surg.* 2015; 261: 332-7.
 74. Tinoco-González J, Dorado M, Senent-Boza A, Cruzado V, Aguilar L, Pareja-Ciuró F. et al. Acute appendicitis during pregnancy: differences in clinical presentation, management, and outcome. *Emergencias.* 2018; 30: 261-4.
 75. Theilen LH, Mellnick VM, Shanks AL, Tuuli MG, Odibo AO, Macones GA. Acute Appendicitis in Pregnancy: Predictive Clinical Factors and Pregnancy Outcomes. *Am J Perinatol.* 2017; 34: 523-8.
 76. 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.
 77. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018; 98: 25-33.
 78. Kabir SA, Kabir SI, Sun R, Jafferbhoy S, Karim A. How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. *Int J Surg.* 2017; 40: 155-62.
 79. Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester M.A. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig Surg* 2015; 32: 23–31.
 80. Moll van Charante E, de Jongh TO. Physical examination of patients with acute abdominal pain *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2011; 155: A2658
 81. Sedlak M, Wagner OJ, Wild B, Papagrigoriades S, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Is there still a role for rectal examination in suspected appendicitis in adults? *Te American journal of emergency medicine.* 2008; 26: 359-60.
 82. Rastogi V, Singh D, Tekiner H, Ye F, Mazza JJ, Yale SH. Abdominal Physical Signs and Medical Eponyms: Movements and Compression. *Clin Med Res.* 2018; 16: 76-82.
 83. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA.* 1996; 276: 1589-94.
-

84. Batta A. Biochemical diagnosis of acute appendicitis. *International Journal of Medical and Health Research*, 2018; 4: 77-80.
85. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ Journal of Surgery*. 2006; 76: 71-4.
86. Seetahal SA, Bolorunduro OB, Sookdeo TC, Oyetunji TA, Greene WR, Frederick W. et al. Negative appendectomy: a 10-year review of a nationally representative sample. *Am J Surg*. 2011; 201: 433-7.
87. Vaughan-Shaw PG, Rees JR, Bell E, Hamdan M, Platt T. Normal inflammatory markers in appendicitis: evidence from two independent cohort studies. *JRSM Short Rep*. 2011; 2: 43.
88. Beasley SW. Can we improve diagnosis of acute appendicitis? *Br Med J*. 2000; 321: 907-8.
89. Tamanna MZ, Eram U, Al Harbi TM, Alrashdi SA, Khateeb SU, Aladhrai SA. et al. Clinical value of leukocyte counts in evaluation of patients with suspected appendicitis in emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012; 18: 474-8.
90. Fatima SR, Zaheer F, Moosa FA, Arqam SM, Mussab RM, Choudhry MS. Combined Diagnostic Accuracy of Total Leukocyte Count, Neutrophil Count, and Ultrasonography for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Cureus*. 2021;13(2):e13086.
91. Rafq MS, Khan MM, Khan A, Ahmad B. Total leukocyte and neutrophil count as preventive tools in reducing negative appendectomies. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2015; 21: 102-6.
92. Park JS, Kim JS, Kim YJ, Won Young Kim WY. Utility of the immature granulocyte percentage for diagnosing acute appendicitis among clinically suspected appendicitis in adult. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32(7): e22458.

93. Ross R. The role of T lymphocytes in inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994; 91: 2879.
94. Jahangiri M, Wyllie JH. Peripheral blood lymphopenia in gangrenous appendicitis. *BMJ* 1990; 301: 215.
95. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg* 2012; 97: 299-304.
96. Thachil J. Platelets in inflammatory disorders: a pathophysiological and clinical perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41: 572–81
97. Shannon O. Platelets interact with bacterial pathogens. *Thromb Haemost*. 2009; 102: 613-14.
98. Lopez E, Bermejo N, Berna-Erro A, Alonso N, Salido GM, Redondo PC. et al. Relationship between calcium mobilization and platelet α - and δ -granule secretion. A role for TRPC6 in thrombin-evoked δ -granule exocytosis. *Arch Biochem Biophys*. 2015; 585: 75-81.
99. Sepas HN, Negahi A, Mousavie SH, Nasiri M. Evaluation of the Potential Association of Platelet Levels, Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width with Acute Appendicitis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 ; 7: 2271–76.
100. Tullavardhana T, Sanguanlosit S, Chartkitchareon A. Role of platelet indices as a biomarker for the diagnosis of acute appendicitis and as a predictor of complicated appendicitis: A meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 66: 102448.
101. Biricik S, Narcı H, Dündar G A, Ayrik C, Türkmenoğlu MO. Mean platelet volume and the ratio of mean platelet volume to platelet count in the diagnosis of acute appendicitis. *Am. J. Emerg. Med*. 2019; 37: 411-14.
102. Aktimur R. Mean platelet volume is a significant biomarker in the differential diagnosis of acute appendicitis. *Inflammation/Cell Signaling*, 2015; 2: 1-5.

103. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yildirim R, Aylu B, Uyanik A. et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17: 362-6.
104. Saxena D. Role of mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis. *IJBR*. 2015; 6: 235-7.
105. Dinc B, Oskay A, Dinc SE, Bas B, Tekin S. New parameter in diagnosis of acute appendicitis: platelet distribution width. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1821-26.
106. Aydogan A, Akkucuk S, Arica S, Motor S, Karakus A, Ozkan OV. et al. The Analysis of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Levels in Appendicitis. *Indian J Surg*. 2013: 1-6.
107. Fan Z, Pan J, Zhang Y, Wang Z, Zhu M, Yang B. et al. Mean platelet volume and platelet distribution width as markers in the diagnosis of acute gangrenous appendicitis. *Dis Markers*. 2015; 2015: 542013.
108. Altali Alhames K, Martín-Sánchez FJ, Ruiz-Artacho P, Ayuso FJ, Trenchs V, Martínez Ortiz de Zarate M, et al. Diagnostic accuracy of combining C-Reactive protein and Alvarado Score among 2-to-20-year-old patients with acute appendicitis suspected presenting to Emergency Departments. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34:220–7.
109. Sanders B. *Adv National Care* 2003; 3: 3-13.
110. Koraćević D, Bjelaković G, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović D, Kocić G. i sar. *Biohemija, Savremena administracija*, 2011; 5: 1195-204.
111. Sengupta A, Bax G, Paterson-Brown S. White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009; 91: 113-15.

112. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem* 2009; 48: 111-36.
113. Erkasap S, Ates E, Ustuner Z, Sahin A, Yilmaz S, Yasar B. et al. Diagnostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in acute appendicitis. *Swiss Surg.* 2000; 6: 169-72.
114. Mir MA, Haq I, Manzoor F. Diagnostic value of Total Leucocyte Count (TLC), C-reactive protein (CRP) and bilirubin in patients with suspected acute appendicitis. *Int J Contemp Med Res.* 2016; 3: 1249-53.
115. Panagiotopoulou IG, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells AD, Bajwa FM. 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: 215-21.
116. Wasnik N, Agrawal VP, Dihare T, Kunal R, Jitendra Y. A prospective study of 70 cases evaluating the role of hyperbilirubinemia in acute inflammation of appendix *International Journal of Biomedical Research,* 2013; 04: 400-05.
117. D'Souza N, Karim D, Sunthareswaran R. Bilirubin; a diagnostic marker for appendicitis. *Int J Surg.* 2013; 11: 1114-17.
118. Vineed S, Naik RH. Diagnostic accuracy of hyperbilirubinemia in predicting perforated appendicitis. *Int Surg J.* 2017; 4: 3441-44.
119. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study. *Ann Gastroenterol.* 2013; 26: 325-31.
120. Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J, Gögenur I. Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: a systematic review. *Scand J Surg* 2013; 102: 55-60.
121. Nevler A. Diagnostic Value of Serum Bilirubin and Liver Enzyme Levels in Acute Appendicitis, *IMAJ* 2018; 20: 176-81.

122. Khan S. Effect of Acute appendicitis on routine Liver function Tests. *J of institute of med* 2008; 30: 141-5.
123. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000; 127: 117-26.
124. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*. 1996; 24: 163-72.
125. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, et al. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000; 181: 176-80.
126. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Analytic review: Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care: part I: basic science. *J Intensive Care Med*. 2011; 26: 3-12.
127. Rodriguez-Ramos C, Galan F, Diaz F, Elvira J, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci*. 2001; 46: 1668-76.
128. Rivera-Chavez FA, Wheeler H, Lindberg G, Munford RS, O'Keefe GE. Regional and Systemic Cytokine Responses to Acute Inflammation of the Vermiform Appendix, *Ann Surg*. 2003; 237: 408-16.
129. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF. et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*. 1998; 101: 311-20.
130. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 1999; 27: 1262-64.

131. Ozguner I, Kizilgun M, Karaman A, Cavusoglu YH, Erdogan D, Karaman I. et al. Are neutrophil CD64 expression and interleukin-6 early useful markers for diagnosis of acute appendicitis? *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24: 179-83.
132. Gürleyik G, Gürleyik E, Çetinkaya F, Unalmiser S. Serum interleukin-6 measurement in the diagnosis of acute appendicitis, 2002; 72: 665-67.
133. Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 59–72.
134. Christian R, Raetz H, Whitfield Ch. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 2002. 71:635-700.
135. Zweigner J, Schumann R, Weber JR. The role of lipopolisaccaride-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect* 2006; 8: 946-52.
136. Ongkudon CM, Chew JH, Liu B, Michael K. Danquah M. Chromatographic Removal of Endotoxins: A Bioprocess Engineer’s Perspective, *ISRN Chromatography*, 2012, ID 649746.
137. Heumann D, Lauener R, Ryffel B. The dual role of LBP and CD14 in response to Gram-negative bacteria or Gram-negative compounds. *J Endotoxin Res* 2003; 9: 381-4.
138. Kamisoglu K. Human metabolic response to systemic inflammation: assessment of the concordance between experimental endotoxemia and clinical cases of sepsis/SIRS, *BMC*, 2015; 19: 71.
139. Gutschmann T, Müller M, Carroll SF, MacKenzie RC, Wiese A, Seydel U. Dual Role of Lipopolysaccharide (LPS)-Binding Protein in Neutralization of LPS and Enhancement of LPS-Induced Activation of Mononuclear Cells. *Infect Immun* 2001; 69: 6942–50.
140. Zivot JB, Hoffman WD. Pathogenic effects of endotoxin. *New Horiz.* 1995; 3: 267-75.

141. Moya F, Nieto A, R-Candell JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975; 55: 407-13.
142. Reinhart K, Karzai WI, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.
143. Meisner M. PCT, Procalcitonin-a new, innovative infection parameter. 2000. Georg Thieme Verlag, Stuttgart ISBN: 3-13-105503-0.
144. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 1605-608.
145. Destek S, Gül VO, Menteş MÖ, Çiçek AF. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, IL-6, IL-2, and D-dimer levels in an experimental acute appendicitis model. *Turk J Gastroenterol*. 2019; 30: 641–7.
146. Hattori T, Nishiyama H, Kato H, Ikegami Sh, Nagayama M, Asami S. et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol*, 2014; 141: 43-51.
147. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*, 2002; 20: 1–9.
148. Chec'h C, Fosse JP, Karoubi Ph, Vincent F, Chouahi I, Hamza L. et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34: 102-7.
149. Procalcitonin Measurement for Effective Antibiotic Stewardship, Diagnostics, 2018.

-
150. Dal F, Cicek Y, Pekmezci S, Kocazeybek B, Tokman HB, Konukoglu D. et al. Role of Alvarado score and biological indicators of C-reactive protein, procalcitonin and neopterin in diagnosis of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019; 25: 229–37.
 151. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*, 1998; 24: 888-9.
 152. Hatheril M, Ttbby SM, Sykes K. Turner Q Murdoch A. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
 153. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*, 2013; 100: 322-29.
 154. Clech C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Cohen Y. et al. Diferential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 102–7.
 155. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol*, 2011; 135: 182-9.
 156. Bakal U, Aydin S, Sarac M, Kuloglu T, Kalayci M, Artas G. et al. Serum, Saliva, and Urine Irisin with and Without Acute Appendicitis and Abdominal Pain. *Biochem Insights*. 2016; 9: 11-7.
 157. Yap TL, Fan JD, Chen Y, Ho MF, Choo CS, Allen J. et al. A novel noninvasive appendicitis score with a urine biomarker. *J Pediatr Surg*. 2019; 54: 91-6.

158. Petroianu A, Alberti LR. Accuracy of the new radiographic sign of fecal loading in the cecum for differential diagnosis of acute appendicitis in comparison with other inflammatory diseases of right abdomen: a prospective study. *Journal of medicine and life*. 2012; 5: 85-91.
159. Binnebösel M, Otto J, Stumpf M, Mahnken AH, Gassler N, Schumpelick V. Acute appendicitis. *Modern diagnostics surgical ultrasound Chirurg*. 2009; 80: 579-87.
160. Fox JC, Solley M, Anderson CL, Zlidenny A, Lahham S, Maasumi K. Prospective evaluation of emergency physician performed bedside ultrasound to detect acute appendicitis. *Eur J Emerg Med*. 2008; 15: 80-5.
161. Shen G, Wang J, Fei F, Mao M, Mei Z. Bedside ultrasonography for acute appendicitis: An updated diagnostic meta-analysis. *International Journal of Surgery* 2019; 70:1–9.
162. Malia L, Sturm JJ, Smith SR, Brown RT, Campbell B, Chicaiza H. Diagnostic accuracy of laboratory and ultrasound findings in patients with a non-visualized appendix. *Am J Emerg Med*. 2019; 37: 879-83.
163. Terasawa T, Blackmore C, Bent S, Kohlwes RJ. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 537-46.
164. Repplinger MD, Pickhardt PJ, Robbins JB, Kitchin DR, Tim J Ziemlewicz TJ, Hetzel SJ. et al. Prospective comparison of the diagnostic accuracy of MR imaging versus CT for acute appendicitis. *Radiology* 2018; 288: 467-75
165. Kim K, Kim YH, Kim SY, Kim S, Lee YJ, Kim KP. et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1596-605.

-
166. Lukenaite B, Luksaite-Lukste R, Mikalauskas S, Samuilis A, Strupas K, Poškus T. Magnetic Resonance Imaging Reduces the Rate of Unnecessary Operations in Pregnant Patients with Suspected Acute Appendicitis: A Retrospective Study. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2021; 100: 40-6.
 167. Kinner S, Pickhardt PJ, Riedesel EL, Gill KG, Robbins JB, Douglas R, Kitchin DR et al. Diagnostic accuracy of MRI versus CT for the evaluation of acute appendicitis in children and young adults. *American Journal of Roentgenology* 2017; 209: 911–19.
 168. Chan J, Fan KS, Mak TL, Loh SY, Yee Ng SW, Adapala R. Pre-Operative Imaging can Reduce Negative Appendectomy Rate in Acute Appendicitis. *ster Med J.* 2020; 89: 25-8.
 169. Boonstra PA, van Veen RN, Stockmann HB. Less negative appendectomies due to imaging in patients with suspected appendicitis. *Surg Endosc.* 2015; 29: 2365–70.
 170. D'Souza N, Marsden M, Bottomley S, Nagarajah N, Scutt F, Toh S. Cost-effectiveness of routine imaging of suspected appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018; 100: 47–51.
 171. Barbee CL, Gilsdorf RB. Diagnostic peritoneal lavage in evaluating acute abdominal pain. *Ann Surg.* 1975; 181: 853-6.
 172. Gomes CA, Sartelli M, Di Saverio S, Ansaloni L, Catena F, Coccolini F. et al. Acute appendicitis: proposal of a new comprehensive grading system based on clinical, imaging and laparoscopic findings. *World J Emerg Surg* 2015; 10: 60.
 173. Gorter R, Eker H, Gorter-Stam M, Abis G, Acharya A, Ankersmit M. et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015 *Surg Endosc.* 2016; 30: 4668-90.

174. Ruffolo C, Fiorot A, Pagura G, Antoniutti M, Massani M, Caratozzolo E. et al. Acute appendicitis: What is the gold standard of treatment? *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 8799–807.
175. Awayshih MMA, Nofal MN, Yousef AJ. Evaluation of Alvarado score in diagnosing acute appendicitis. *Pan Afr Med J.* 2019; 34: 15.
176. Mariadason JG, Wang WN, Wallack MK, Belmonte A, Matari H. Negative appendectomy rate as a quality metric in the management of appendicitis: impact of computed tomography, Alvarado score and the definition of negative appendectomy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2012; 94: 395-401.
177. Yeşiltaş M, Karakaş DÖ, Gökçek B, Hot S, Eğin S. Can Alvarado and Appendicitis Inflammatory Response scores evaluate the severity of acute appendicitis? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018; 24: 557-62.
178. Yüksel Y, Dinç B, Yüksel D, Dinç SE, Mesci A. How reliable is the Alvarado score in acute appendicitis? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20:12–18.
179. Ebell MH, Shinholser J. What are the most clinically useful cutoffs for the Alvarado and Pediatric Appendicitis Scores? A systematic review. *Annals of emergency medicine.* 2014; 64: 365-72.
180. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg* 2020; 15:27.
181. Coccolini F, Fugazzola P, Sartelli M, Cicuttin E, Sibilla MG, Leandro G. et al. Conservative treatment of acute appendicitis *Acta Biomed.* 2018; 89: 119-34.

-
182. Fitzmaurice G, McWilliams B, Hurreiz H, Epanomeritakis E. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence *Can J Surg.* 2011; 54: 307-14.
 183. Teixeira PG, Sivrikoz E, Inaba K, Talving P, Lam L, Demetriades D. Appendectomy timing: waiting until the next morning increases the risk of surgical site infections. *Annals of Surgery.* 2012; 256: 538-43.
 184. Bickell NA, Aufses AH, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg* 2006; 202:401-6.
 185. Eko FN, Ryb GE, Drager L, Goldwater E, Wu JJ, Counihan TC. Ideal timing of surgery for acute uncomplicated appendicitis. *North American Journal of Medical Sciences.* 2013; 5: 22-7.
 186. Busch M, Gutzwiller FS, Aellig S, Kuettel R, Metzger U, Zingg U. In-hospital delay increases the risk of perforation in adults with appendicitis. *World Journal of Surgery.* 2011; 35: 1626-33.
 187. Murphy JB: Two thousand operations for appendicitis. *Am J Med Sci;* 1904; 128: 187-97.
 188. Faiz O, Clark J, Brown T, Bottle A, Antoniou A, Farrands P. et al Traditional and laparoscopic appendectomy in adults: outcomes in English NHS hospitals between 1996 and 2006. *Ann Surg* 2008; 248: 800-06.
 189. Coccolini F, Pisano M, Magnone S, Colaianni N, Campanati L, Catena F. et al. Antibiotics as first-line therapy for acute appendicitis: evidence for a change in clinical practice. *World J Surg.* 2012; 36: 2952-53.
 190. O'Leary DP, Walsh SM, Bolger J., Baban Ch. A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Quality of Life of Antibiotic-only Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis: Results of the COMMA Trial. *Ann Surg* 2021; 274:240.

191. Patel SV, Nanji S, Brogly SB, Lajkosz K, Groome PA, Merchant Sh. High complication rate among patients undergoing appendectomy in Ontario: a population-based retrospective cohort study *Can J Surg*. 2018; 61: 412-17.
192. Sgourakis G, Sotiropoulos G, Molmenti E, Eibl Ch, Bonticous S, Moege J. et al. Are acute exacerbations of chronic inflammatory appendicitis triggered by coprostanis and/or coproliths? *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 3179-82.
193. Gómez-Torres GA, Ortega-García OS, Gutierrez-López EG, Carballido-Murguía CA, Flores-Rios JA, López-Lizarraga CR. et al. A rare case of subacute appendicitis, actinomycosis as the final pathology reports: A case report and literature review *Int J Surg Case Rep*. 2017; 36: 46-9.
194. Sahm M, Pross M, Lippert H. Acute appendicitis-changes in epidemiology, diagnosis and therapy. *Zentralbl Chir* 2011; 136: 18-24.
195. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data. *J Epidemiol*. 2010; 20: 97-105.
196. Lin KB, Lai KR, Yang NP, Chan CL, Liu YH, Pan RH. et al. Epidemiology and socioeconomic features of appendicitis in Taiwan: a 12-year population-based study. *World J Emerg Surg*. 2015; 10: 42.
197. Rushing A, Bugaev N, Jones C, Como JJ, Nicole Fox N, Cripps M. et al. Management of acute appendicitis in adults: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2019; 87:214.
198. Talan DA, Di Saverio S. Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis. *N Engl J Med* 2021; 385:1116.

199. Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, Thiessen MEW, Weingart SD, Decker WW. et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med.* 2010; 55: 71–116.
200. Mason RJ. Surgery for appendicitis: is it necessary? *Surg Infect (Larchmt)* 2008; 9: 481-8.
201. Ma K, Chia N, Yeung H, Cheung M. If not appendicitis then what else can it be? A retrospective review of 1492 appendicectomies, *Hong Kong Med. J.* 2010; 16: 12-17.
202. Lu Y, Friedlander S, Lee SL. Negative Appendectomy: Clinical and Economic Implications. *Am Surg.* 2016; 82: 1018-22.
203. Marcia LM, David Z, Darshani N, Melinda AM, Clifford Y: Negative appendectomy rate: Influence of CT scans. *Am Surg;* 2005; 71: 803-8.
204. Yadav S, Chandra K. Liver function test as a marker for acute appendicitis. *Janaki Med Coll J Med Sci.* 2015; 3: 31-6.
205. Zejnnullahu VA Leukocyte Count, CRP and Bilirubin Level in Complicated and Non-Complicated Appendicitis: Cross Sectional Study *Austin J Surg.* 2017; 4: 1106.
206. Stein GY, Rath-Wolfson L, Zeidman A, Atar E, Marcus O, Joubran S. et al. Sex differences in the epidemiology, seasonal variation, and trends in the management of patients with acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2012; 397: 1087-92.
207. Xharra Sh. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis *World J Emerg Surg.* 2012; 7: 27.
208. Hong YR, Chung ChW, Kim JW, Kwon ChI, Ahn DH, Kwon SW. et al. Hyperbilirubinemia Is a Significant Indicator for the Severity of Acute Appendicitis, *J. Corean Soc. Coloproctol.* 2012; 28: 247-52.

209. Anielski R, Kuśnierz-Cabala B, Szafraniec K. An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg*, 2010; 395: 1061-68.
210. Yamashita H, Yuasa N, Takeuchi E, Goto Y, Miyake H, Miyata K. et al. Diagnostic value of procalcitonin for acute complicated appendicitis *Nagoya J Med Sci*. 2016; 78: 79–88.
211. Sevinç MM, Kınacı 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; 22:155-62.
212. Godinez-Vidal AR, Sashida-Méndez H, Cruz-Romero ChI, Bandeh-Moghaddam H, Gutiérrez-Banda CA, Gracida-Mancilla NI et al. Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, SOFA score and serum procalcitonin as biomarkers of acute appendicitis *Cir Cir* 2019; 87: 12-17.
213. Eren T. Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016; 42: 471-76.
214. Erdem H, Aktimur R, Cetinkunar S, Reyhan E, Gokler C, Irkorucu O. et al. Evaluation of mean platelet volume as a diagnostic biomarker in acute appendicitis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1291-95.
215. Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. Te diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg* 2010; 110: 543–7.
216. Pinate AR, Shivakumar CR, Rahman Shoeb MF, Patil Sh. C-reactive protein and total serum bilirubin as a predictor of perforated appendicitis: a cross sectional study *Int Surg J*. 2018; 5: 2574-77.

-
217. Narci H, Turk E, Karagulle E, Togan T, Karabulut K. The role of mean platelet volume in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study. *Iranian Red Crescent medical journal* 2013; 15:e11934.
218. Augustin T., Cagir B., Vander Meer T. J. Characteristics of perforated appendicitis effect of delay is confounded by age and gender. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011; 15: 1223-31.
219. Estrada JJ, Petrosian M, Barnhart J, Tao M, Sohn H, Tovfigh S. et al. Hyperbilirubinemia in Appendicitis: A New Predictor of Perforation. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2007; 11: 714-18.
220. Yildirim O, Solak C, Kocer B, Unal B, Karabeyoğlu M, Bozkurt B. et al. The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. *J Invest Surg*. 2006; 19: 345-52.
221. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, de Jaegere TMH, Sastrowijoto SH. et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 703-10.
222. Alvarado A. A practical Score for the Early Diagnosis of Acute Appendicitis *Ann Emerg Med*. 1986;15:557-64.
223. Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Ann R Coll Surg Engl*. 1994; 76: 418-9.
224. Maghrebi H, Maghraoui H, Makni A, Sebei A, Fredj SB, Mrabet A. et al. Role of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis]. *Pan Afr Med J*. 2018; 29: 56.
225. Awayshih MMA, Nofal MN, Yousef AJ. Evaluation of Alvarado score in diagnosing acute appendicitis. *Pan Afr Med J*. 2019; 34: 15.
-

226. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC medicine*. 2011; 9: 139.
227. Gwynn LK. The diagnosis of acute appendicitis: clinical assessment versus computed tomography evaluation. *J Emerg Med*. 2001; 21: 119-23.
228. Emre A, Akbulut S, Bozdog Z, Yilmaz M, Kanlioz M, Emre R. et al. Routine histopathologic examination of appendectomy specimens: retrospective analysis of 1255 patients. *Int Surg*. 2013; 98: 354-62.
229. Jones AE, Phillips AW, Jarvis JR, Sargen K. The value of routine histopathological examination of appendectomy specimens. *BMC surgery*. 2007; 7: 17.
230. Zarandi PN, Parsijani P J, Bolandparvaz S, Paydar S, Abbasi H. Accuracy of Surgeon's Intraoperation Diagnosis of Acute Appendicitis, Compared with the Histopathology Results. *Bull Emerg Trauma*. 2014; 2: 15-21.
231. Šuta Kimle K, Chrz K, Ulrych J, Šimůnková E, Michalský D. Congruence of histological diagnosis with imaging and operation diagnosis in acute appendicitis. *Rozhl Chir*. 2019; 98: 457-61.
232. Imran JB, Madni TD, Minshall CT, Mokdad AA, Subramanian M, Clark AT. et al. Predictors of a histopathologic diagnosis of complicated appendicitis. *J Surg Res*. 2017; 214: 197-202.
233. Bendeck SE, Nino-Murcia M, Berry GJ, Jeffrey RB. Imaging for suspected appendicitis: negative appendectomy and perforation rates. *Radiology*. 2002; 225: 131-6.
234. Blomqvist PG, Andersson RE, Granath F, Lambe MP, Ekbohm AR. Mortality after appendectomy in Sweden, 1987–1996. *Ann Surg*, 2001; 233: 455-60.
-

-
235. Calis H. Morbidity and Mortality in Appendicitis in the Elderly. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018; 28: 875-78.
236. Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N. et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:334-41.
237. Incebiyik A., Seker A., Vural M., Gul Hilali N., Camuzcuoglu A., Camuzcuoglu H. May mean platelet volume levels be a predictor in the diagnosis of pelvic inflammatory disease? *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2014; 126: 422-26.
238. Lee WS, Kim TY. Is mean platelet volume a new predictor in confirming a diagnosis of acute appendicitis? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17: E125-6.
239. Bozkurt S, Kose A, Erdogan S, Bozali GI, Ayrik C, Arpaci RB. et al. MPV and other inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65: 637-41.
240. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE et al.. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 776-81.
241. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12: 537-45.
242. Tanrikulu CS, Tanrikulu Y, Sabuncuoglu MZ, Karamercan MA, Akkapulu N, Coskun F. Mean platelet volume and red cell distribution width as a diagnostic marker in acute appendicitis. *Iranian Red Crescent medical journal* 2014; 16:e10211.
243. Kılıç TY, Yesilaras M, Karaali C, Atilla OD, Sezik S. Diagnostic value of mean platelet volume in acute appendicitis. *J Clin Anal Med* 2015;1-3.
244. Yang JJ, Cho SY, Ahn HJ, Lee HJ, Lee WI, Park TS. Mean platelet volume in acute appendicitis: a gender difference. *Platelets*. 2014; 25: 226-67.
-

245. Biricik S, Narci H, Dündar GA, Ayrik C, Türkmenoğlu MÖ. Mean platelet volume and the ratio of mean platelet volume to platelet count in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2019; 37: 411-14.
246. Kucuk E, Kucuk I. Mean platelet volume is reduced in acute appendicitis. *Turk J Emerg Med.* 2015; 15: 23–7.
247. Şahbaz NA, Bat O, Kaya B, Ulukent SC, İlkül Ö, Özgün MY. et al. Te clinical value of leucocyte count and neutrophil percentage in diagnosing uncomplicated (simple) appendicitis and predicting complicated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014; 20: 423-6.
248. Keskek M, Tez M, Yoldas O, Acar A, Akgul O, Gocmen E. et al. Receiver operating characteristic analysis of leukocyte counts in operations for suspected appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2008; 26: 769-72.
249. Khan MN, Davie E, Irshad K. The role of white cell count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *JAMC.* 2004; 16: 17-19.
250. Sengupta A, Bax G, Paterson-Brown S. White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009; 91: 113-15.
251. Shafi SM, Afsheen M, Reshi FA. Total leucocyte count, C-reactive protein and neutrophil count: diagnostic aid in acute appendicitis. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15:117-20.
252. 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: 84-9.

-
253. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg* 1995; 61:257-9.
254. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen W-K, Jeng L-B, Chen R-J. Role of leukocyte count, neutrophil percentage, and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *Am Surg*. 2005; 71: 344-7.
255. Khan A, Riaz M, Kelly ME, Khan W, Waldron R, Barry K. et al. Prospective validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic and management adjunct in acute appendicitis. *Ir J Med Sci*. 2018; 187: 379-84.
256. Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, Bennani F, Khan W. et al. The utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a severity predictor of acute appendicitis, length of hospital stay and postoperative complication rates. *Dig Surg*. 2015; 32: 459-63.
257. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Turkish journal of trauma & emergency surgery* 2014; 20: 19-22.
258. Khan MN, Davie E, Irshad K. The role of white cell count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *JAMC*. 2004; 16: 17-19.
259. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*. 2005; 117: 104-11.
260. Ngwa DN, Agrawal A. Structure-Function Relationships of C-Reactive Protein in Bacterial Infection. *Front Immunol*. 2019; 10: 166.
261. Tucker A, Sloan K, Gartsin I, Verghis R. White cell counts, CRP and appendicitis – is there a role for pre-operative blood tests? A cohort study. *J Health Med Informat*. 2015; 6: 185.
262. Atema JJ, Gans SL, Beenen LF, Toorenvliet BR, Laurell H, Stoker J. et al. Accuracy of White Blood Cell Count and C-reactive Protein Levels Related to
-

- Duration of Symptoms in Patients Suspected of Acute Appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2015; 22: 1015-24.
263. Mir MA, Haq I, Manzoor F. Diagnostic value of Total Leucocyte Count (TLC), C-reactive protein (CRP) and bilirubin in patients with suspected acute appendicitis. *Int J Contemp Med Res.* 2016; 3: 1249-53.
264. Avanesov M, Wiese NJ, Karul M, Guerreiro H, Keller S, Busch P. et al. Diagnostic prediction of complicated appendicitis by combined clinical and radiological appendicitis severity index (APSI). *Eur Radiol.* 2018; 28: 3601-3610.
265. Moon HM, Park BS, Moon DJ. Diagnostic value of c-reactive protein in complicated appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011; 27: 122-6.
266. Altomare M, Cimbanassi S, Chiara O, Salvi PF. Acute appendicitis. Update of clinical scores. *Ann Ital Chir.* 2019; 90: 231-7.
267. Asfar S, Safar H, Khoursheed M, Dashti H, al-Bader A. Would Measurement of C-reactive Protein Reduce the Rate of Negative Exploration for Acute Appendicitis? *J R Coll Surg Edinb.* 2000; 45: 21-4.
268. Shakhathreh HS. The accuracy of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis compared with that of clinical diagnosis. *Med Arh;* 2000; 54:109-10.
269. Sandstrom A, Grieve DA. Hyperbilirubinaemia: its utility in non-perforated appendicitis. *ANZ J Surg.* 2017; 87: 587-90.
270. 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: 3663-69.
271. Sisson RG, Ahlvin RC, Harlow MC. Superficial Mucosal Ulceration and the Pathogenesis of Acute Appendicitis, 1971; 122: 378-80.
-

-
272. Khan S. Elevated serum bilirubin in acute appendicitis: a new diagnostic tool. *Kathmandu Univ Med J* 2008; 6: 161-5.
273. Khan S. Evaluation of hyperbilirubinemia in acute inflammation of appendix: a prospective study of 45 cases. *Kathmandu Univ Med J* 2006; 4: 281-9.
274. Farooqui W, Pommergaard HC, Burcharth J, Eriksen JR. The diagnostic value of a panel of serological markers in acute appendicitis. *Scand J Surg* 2015; 104: 72–8.
275. Vaziri M, Pazouki A, Tamannaie Z, Maghsoudloo F, Pishgahroudsari M, Chaichian S. Comparison of pre-operative bilirubin level in simple appendicitis and perforated appendicitis. *Med J Islam Repub Iran*. 2013; 27: 109–12.
276. Nomura S, Watanabe M, Komine O, Shioya T, Toyoda T, Bou H. et al. Serum total bilirubin elevation is a predictor of the clinicopathological severity of acute appendicitis. *Surg Today*. 2014; 44: 1104–8.
277. Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B. Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *Am J Surg* 2009; 198: 193-8.
278. Adams HL, Jaunoo SS. Hyperbilirubinemia in appendicitis: the diagnostic value for prediction of appendicitis and appendiceal perforation. *Eur J Trauma Emerg Surg*. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016; 42: 249-52.
279. Chambers AC, Bismohun SL, Davies H, White P, Patil AV. Predictive value of abnormally raised serum bilirubin in acute appendicitis: a cohort study. *Int J Surg*. 2015; 13: 207–10.
280. Mishra BM, Nayak MK, Mishra S, Sahu P, Das D. Role of liver function test parameters in acute appendicitis and its complication: a prospective study *Int Surg J*. 2019; 6:193-7.
-

281. Mahmoud A. Alanine And Aspartate Transaminases In The Serum Of Acute Appendicitis Patients Before And After Surgery. *The Internet Journal of Gastroenterology*, 2015. ISSN 1528-8323.
282. Terasawa T, Blackmore CC, Bent S, Kohlwes RJ. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2004; 141: 537-46.
283. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2013; 83: 79-83.
284. Allister L, Bachur R, Glickman J, Horvitz B.. Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res*. 2011; 168: 70-75.
285. Andersson M, Rubér M, Ekerfelt C, Hallgren HB, Olaison G, Andersson RE. Can new inflammatory markers improve the diagnosis of acute appendicitis? *World J Surg*. 2014; 38: 2777-83.
286. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y. et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock*, 2009; 31: 586-91.
287. Yamashita H, Yuasa N, Takeuchi E, Goto Y, Miyake H, Miyata K. et al. Diagnostic value of procalcitonin for acute complicated appendicitis *Nagoya J Med Sci*. 2016; 78: 79–88.
288. Kaya B, Sana B, Eris C, Karabulut K, Bat O, Kutanis R. The diagnostic value of D-dimer, procalcitonin and CRP in acute appendicitis. *Int J Med Sci*. 2012; 9: 909-15.
289. Abbas MH, Choudhry MN, Hamza N, Ali B, Amin AA, Ammori BJ. Admission Levels of Serum Amyloid A and Procalcitonin are More Predictive of the Diagnosis

- of Acute Appendicitis Compared With C-reactive Protein. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 488-494.
290. Wu JY, Chen HC, Lee SH, Chan RC, Lee CC, Chang SS. Diagnostic role of procalcitonin in patients with suspected appendicitis. *World J Surg.* 2012; 36: 1744-49.
291. Sand M, Trullen XV, Bechara FG, Pala XF, Sand D, Landgrafe G. et al. A prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonin in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res*, 2009; 43: 291-7.
292. Nishihara Y. Is Procalcitonin a Useful Predictor Marker in the Diagnosis of Complicated Acute Appendicitis? *The Japanese Journal of Gastroenterology*, 2016; 49: 473-80.
293. Hagi AR, Kasraianfard A, Monsef A, Kazemi AS, Rahimi S, Javadi SMR. The diagnostic values of procalcitonin and interleukin 6 in acute appendicitis. *Turk J Surg.* 2018; 35: 1-3.
294. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Elbeğ S, Moralioglu S, Demirtola A. et al. Sequential cytokine levels in the diagnosis of appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66: 723-31.
295. Dalal I, Somekh E, Bilker-Reich A, Boaz M, Gorenstein A, Serour F. Serum and peritoneal inflammatory mediators in children with suspected acute appendicitis. *Arch Surg* 2005;140:169-73.
296. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* 2014;6: a016295. 191.
297. Dienz O, Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clinical immunology* 2009; 130: 27-33.

298. Erkasap S, Ates E, Ustuner Z, Sahin A, Yilmaz S, Yasar B. et al. Diagnostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in acute appendicitis. *Swiss Surg.* 2000; 6: 169-72.
299. Ozguner İ, Kızılgun M, Karaman A, Cavusoğlu YH, Erdoğan D, Karaman İ. et al. Are neutrophil CD64 expression and interleukin-6 early useful markers for diagnosis of acute appendicitis? *Eur J Pediatr Surg.* 2014; 24: 179-83.
300. Yildirim O, Solak C, Koçer B, Unal B, Karabeyoğlu M, Bozkurt B. et al. The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. *J Invest Surg.* 2006; 19: 345-52.
301. Yoon DY, Chu J, Chandler C, Hiyama S, Thompson JE, Hines OJ. Human cytokine levels in nonperforated versus perforated appendicitis: molecular serum markers for extent of disease? *Am Surg.* 2002; 68: 1033-37.
302. Brănescu C, Serban D, Dascălu AM, Oprescu SM, Savlovschi C. Interleukin 6 and Lipopolysaccharide Binding Protein—Markers of Inflammation in Acute Appendicitis *Chirurgia*, 2013; 108: 206-14.
303. Paajanen H, Mansikka A, Laato M, Ristamäki R, Pulkki K, Kostianen S. et al. Novel serum inflammatory markers in acute appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002; 62: 579-84.
304. Rietschel ET, Zähringer U, Wollenweber HW, Miragliotta G, Musehold J, Lüderitz T. et al. Bacterial endotoxins: chemical structure and biologic activity. *Am J Emerg Med.* 1984; 2: 60-9.
305. Ulevitch RJ, Tobias PS. Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 1999; 11: 19-22.

-
306. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC. et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*. 1990; 249: 1429-31.
307. Schumann RR, Rietschel ET, Loppnow H. The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin. *Med Microbiol Immunol*. 1994; 183: 279-97.
308. Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes and Infection*. 2006; 8: 946-52.
309. Schumann RR. Old and new findings on lipopolysaccharide-binding protein: a soluble pattern-recognition molecule. *Biochem Soc Trans*. 2011; 39: 989-93.
310. Hamann L, Alexander C, Stamme C, Zähringer U, Schumann RR. Acute-phase concentrations of lipopolysaccharide (LPS)-binding protein inhibit innate immune cell activation by different LPS chemotypes via different mechanisms. *Infect Immun*. 2005; 73: 193-200.
311. Péterfi Z, Kovács K, Antal A, Kocsis B. Anti-lipopolysaccharide Antibodies in Acute Appendicitis Detected by ELISA APMIS. 2006; 114: 265-9.
312. Brănescu C, Șerban D, Șavlovschi C, Dascălu AM, Kraft A. Lipopolysaccharide binding protein (L.B.P.)-an inflammatory marker of prognosis in the acute appendicitis. *J Med Life*, 2012; 5: 342-47.
313. Sartelli M. Prospective Observational Study on Acute Appendicitis Worldwide (POSAW) . *World J Emerg Surg* 2018; 13: 19.
314. Blomqvist PG, Andersson RE, Granath F, Lambe MP, Ekbohm AR. Mortality after appendectomy in Sweden, 1987–1996. *Ann Surg*, 2001; 233: 455-60.
-

315. Bendeck SE, Nino-Murcia M, Berry GJ, Jeffrey RB. Imaging for suspected appendicitis: negative appendectomy and perforation rates. *Radiology*.2002; 225: 131-6.
316. Gandy R. C, Wang F. Should the non-operative management of appendicitis be the new standard of care?, *ANZ Journal of Surgery*, 2016; 86: 228-31.
317. Malik AA, Bari SU. Conservative management of acute appendicitis. *J Gastrointest Surg*, 2009; 13: 996-70.
318. Liu K, Fogg L. Use of antibiotics alone for treatment of uncomplicated acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2011; 150: 673-83.
319. Paajanen H, Grönroos JM, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T. et al. A prospective randomized controlled multicenter trial comparing antibiotic therapy with appendectomy in the treatment of uncomplicated acute appendicitis (APPAC trial). *BMC Surg*. 2013; 13: 3.
320. Rocha LL, Rossi FM, Pessoa CM, Campos FN, Pires CE, Steinman M. Antibiotics alone versus appendectomy to treat uncomplicated acute appendicitis in adults: what do meta-analyses say? *World J Emerg Surg*. 2015; 10: 51.
321. 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: 2340-48.
322. Solomon CG, Flum DR. Clinical practice. Acute appendicitis--appendectomy or the "antibiotics first" strategy. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1937-43.
323. Talan DA, Saltzman DJ, Mower WR, Krishnadasan A, Jude CM, Amii R. et al. Antibiotics-first versus surgery for appendicitis: a US pilot randomized controlled trial allowing outpatient antibiotic management. *Ann Emerg Med*. 2017; 70: 1-11.

-
324. Su D, Li Q, Zhang T, Veliz Ph, Chen Y, He K. et al. Prediction of acute appendicitis among patients with undifferentiated abdominal pain at emergency department. *BMC Med Res Methodol.* 2022; 22: 18.
325. Malla BR, Shrestha RKM. Appendicular perforation. *J of Institute of Med* 2011; 33: 14-15.
326. Bhanu A RIFT Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative. Evaluation of appendicitis risk prediction models in adults with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2020;107:73–86.
327. Andersson M, Ruber M, Ekerfelt C, Hallgren HB, Olaison G, Andersson RE. Can new inflammatory markers improve the diagnosis of acute appendicitis?. *World J Surg.* 2014; 38: 2777-83.
328. Shindoh J, Niwa H, Kawai K, Shindoh J, Ohata K, Ishihara Y. et al. Diagnostic power of inflammatory markers in predicting severity of appendicitis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 2003-6.
329. Anielski R. An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395: 1061-8
330. Erkent M, Karakaya E, Yücebaş S. A new approach to the management of acute appendicitis: Decision tree method. *The American Journal of Emergency Medicine,* 2022; 54: 142-6.
331. Yahya AA, Alobaid N, Myint F. Diagnostic Markers in Acute Appendicitis *Am J Surg* 2015; 209: 1043-47.

БИОГРАФИЈА

Саша Димић је рођен 08. 04. 1973. године у Урошевцу. Основну школу и Гимназију завршио је у Штрпцу, Косово и Метохија, са одличним успехом, као носилац дипломе „Вук Караџић“. Године 1991. уписао је Медицински факултет у Приштини и исти завршио 1998. године са просечном оценом 8,81 и оценом 10 на завршном испиту. Након обављеног приправничког стажа и положеног стручног испита, радио је као лекар опште праксе у Дому здравља Штрпце до 2002. године, када уписује специјализацију Опште хирургије на Медицинском факултету у Нишу. Марта 2007. године завршава специјалистичке студије одличном оценом и стиче звање специјалисте опште хирургије. Последипломске студије завршио је на Медицинском факултету Приштина, Косовска Митровица, одбранивши 2007. године магистарски рад на тему „Карцином дојке код особа старије животне доби“. Од 2007. године ради у Здравственом центру Косовска Митровица, одељење Хирургије. Јануара 2016. године одлуком Министарства здравља, а према одлуци Српског лекарског друштва стиче звање примаријуса. Субспецијализацију из Ендокрине хирургије уписао је 2019. године на Медицинском факултету у Београду, а субспецијалистички испит положио 2020. године са одличном оценом. Субспецијалистички рад под називом „Резидуални и рецидивантни хиперпаратироидизам“ одбранио је 2022. године.

Активни је члан хируршке секције Српског лекарског друштва. Аутор је и коаутор стручних и научних радова. Говори енглески и руски језик, служи се немачким језиком. Ожењен, отац два детета.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

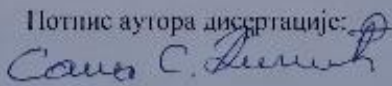
Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом
„Компаративна анализа маркера тромбоцита и маркера инфламације у дијагностици
акутног апсидитиса код одраслих“

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације: 

Саша С. Димић
(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

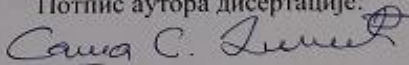
**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

„Компаративна анализа маркера тромбоцита и маркера инфламације у дијагностици
акутног апендицитиса код одраслих“

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла
за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном
облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Саша С. Димић
(Име, средње слово и презиме)

Изјава 3:

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

„Компаративна анализа маркера тромбоцита и маркера инфламације у дијагностици акутног апендицитиса код одраслих“

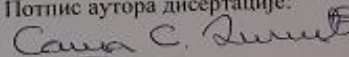
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:



Саша С. Димић
(Име, средње слово и презиме)

Захваљујем се:

Ментору, проф. др Милану Радојковићу, на подршци, стрпљењу и помоћи приликом израде докторске дисертације.

Члановима комисије на свему што су ме научили и омогућили ми да се осећам сигурније у раду.

Свим запосленима на Хируршкој клиници, КЦ Ниш, где сам провео најлепше године мог живота.

Колективу Одељења хирургије, КБЦ Косовска Митровица, за подршку и разумевање у изради докторске дисертације.

Породици, на љубави, подршци, разумевању, стрпљењу и великој бризи за мене.
