

# Serumska koncentracija bilirubina kao pokazatelj uznapredovalosti akutnog apendicitisa u djece : prospektivna studija

---

**Lukšić, Ana Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:635930>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-12**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ANA MARIJA LUKŠIĆ**

**SERUMSKA KONCENTRACIJA BILIRUBINA KAO  
POKAZATELJ UZNAPREDOVALOSTI AKUTNOG  
APENDICITISA U DJECE: PROSPEKTIVNA STUDIJA**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med.**

**Split, srpanj, 2021.**

## Sadržaj:

<b>1. UVOD</b> .....	2
1.1. Embriologija crvuljka.....	2
1.2. Histologija crvuljka .....	3
1.3. Anatomija crvuljka .....	4
1.4. Fiziologija crvuljka.....	6
1.5. Akutni apendicitis .....	7
1.5.1. Incidencija i epidemiologija .....	7
1.5.2. Patogeneza i patofiziologija .....	8
1.5.3. Klinička slika.....	9
1.5.4. Dijagnostička obrada.....	9
1.5.4.1. Klinički znakovi .....	10
1.5.4.2. Laboratorijska dijagnostika apendicitisa .....	10
1.5.4.3. Laboratorijska dijagnostika kompliciranog apendicitisa .....	13
1.5.4.4. Ocjenske ljestvice u akutnom apendicitisu.....	14
1.5.4.5. Slikovna dijagnostika .....	16
1.5.4.6. Diferencijalna dijagnoza akutnog apendicitisa.....	17
1.5.5. Liječenje .....	18
1.5.5.1. Kirurško liječenje .....	18
1.5.5.2. Vrijeme za operaciju.....	21
1.5.5.3. Poslijeoperacijske komplikacije .....	22
1.5.5.4. Konzervativno liječenje (neoperacijsko liječenje).....	23
1.6. Bilirubin.....	24
1.6.1. Metabolizam bilirubina .....	24
1.6.2. Određivanje bilirubina.....	26
1.6.3. Klinička važnost bilirubina.....	27
1.6.4. Hiperbilirubinemija u akutnom apendicitisu .....	28
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	29
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	31
3.1. Ispitanici .....	32
3.2. Mjesto studije .....	32
3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	32
3.3.1. Primarne mjere ishoda.....	32
3.3.2. Sekundarne mjere ishoda.....	33

3.3.3.	Statistička obrada podataka .....	33
3.3.4.	Etička načela.....	33
3.4.	Opis istraživanja.....	33
<b>4.</b>	<b>REZULTATI .....</b>	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA.....</b>	<b>43</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI .....</b>	<b>47</b>
<b>7.</b>	<b>POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK.....</b>	<b>56</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>PRILOZI .....</b>	<b>62</b>

*Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Zenonu Pogoreliću, dr. med. na posvećenosti, dobroj volji i prenesenom znanju prilikom izrade ovoga rada, a posebno na praktičnom iskustvu.*

*Zahvaljujem se dr. sc. Vedranu Balti na pomoći pri statističkoj obradi podataka.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima i bratu na sveukupnoj podršci i svemu što su mi omogućili kako bi mi olakšali i učinili ljepšim ovaj period studiranja. Hvala mom Boži na neizmjernom strpljenju i podršci kroz sve proživljene trenutke tijekom studiranja, svakodnevnu paniku i veselje.*

*Zahvaljujem svim prijateljima na potpori i razumijevanju za sve sate provedene nad knjigom.*

*Najviše zahvaljujem Onome koji je zaslužan za sve i koji prati svaki idući korak.*

## **POPIS KRATICA:**

**AIR** – ljestvica upalnog odgovora apendicitisa (*engl. Appendicitis inflammatory response*)

**ATP** – adenzin trifosfat (*engl. Adenosine Triphosphate*)

**AUC** – površina ispod krivulje (*engl. Area Under the Curve*)

**BMI** – indeks tjelesne mase (*engl. Body Mass Index*)

**CI** – interval pouzdanosti (*engl. Confidence Interval*)

**CRP** – C- reaktivni protein (*engl. C-reactive protein*)

**CT** – kompjutorizirana tomografija (*engl. Computed Tomography*)

**GALT** – crijevno povezano limfoepitelno tkivo (*engl. Gut-Associated Lymphoid Tissue*)

**G-CSF** – čimbenik stimuliranja granulocita (*engl. Granulocyte-Colony Stimulating Factor*)

**IL-6** – interleukin 6

**IQR** – interkvartilni raspon

**LGR** –  $\alpha$ -2-glikoprotein bogat leucinom (*engl. Leucine-Rich  $\alpha$ -2-Glycoprotein*)

**MALT** – mukoza povezano limfno tkivo (*engl. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*)

**MOAT** – multispecifični organski anionski prijenosnik (*engl. Multispecific Organic Anion Transporter*)

**MPV** – srednji volumen trombocita (*engl. Mean Platelet Volume*)

**MR** – magnetna rezonancija

**MRP-2** – protein višestruke otpornosti 2 (*engl. Multidrug Resistance-associated Protein 2*)

**NLR** – neutrofilno-limfocitni omjer (*engl. Neutrophil to Lymphocyte Ratio*)

**NOTES** – transluminalna endoskopska kirurgija kroz prirodne otvore (*engl. Natural Orifice Transluminal-Endoscopic Surgery*)

**NPV** – negativna prediktivna vrijednost

**OR** – omjer vjerojatnosti (*engl. odds ratio*)

**PAS** – pedijatrijski bodovni sustav (*engl. Pediatric Appendicitis Score*)

**PMN** – polimorfonuklearni granulociti

**PPV** – pozitivna prediktivna vrijednost

**ROC** – krivulja primatelja-operatora (*engl. receiver–operator characteristic curve*)

**SAA** – serumski amiloid A

**SILS** – laparoscopska kirurgija s jednom incizijom (*engl. single incision laparoscopic surgery*)

**UCB** – nekonjugirani bilirubin (*engl. unconjugated bilirubin*)

**UDPGT** – uridin-difosfoglukuronska glukuronoziltransferaza (*engl. uridine diphosphate-glucuronosyltransferases*)

**UZV** – ultrazvuk

## **1. UVOD**

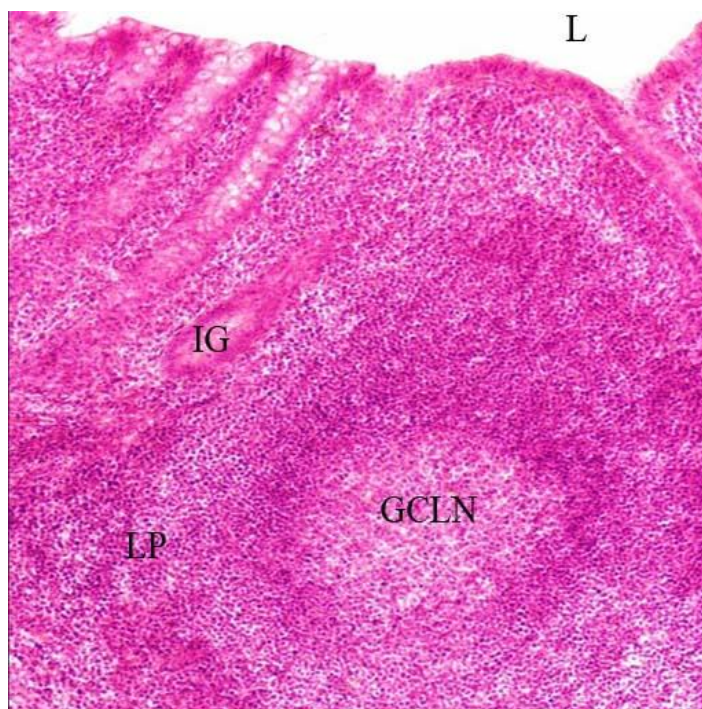


## 1.1. Embriologija crvuljka

Embriologija crvuljka (apendiksa) pomaže u razumijevanju normalne anatomije u odnosu na različite anatomske inačice crvuljka. Poznavanje anatomije i anatomskih inačica crvuljka olakšava prepoznavanje crvuljka na ultrazvuku, kompjutoriziranoj tomografiji i magnetskoj rezonanciji. In utero, razvoj crvuljka je usko povezan s razvojem srednjeg crijeva (1). Od petog tjedna gestacije srednje crijevo je pričvršćeno za stražnju trbušnu stijenku kratkim mezenterijem te je povezano sa žumanjčanom vrećom žumanjčanim kanalom. Cijelom dužinom srednje crijevo opskrbljuje *a. mesenterica superior*. Karakteristično je tijekom razvoja brzo produživanje srednjeg crijeva i njegova mezenerija te u početku nastaje pupčana petlja ili primarna crijevna vijuga. Kranijalni krak petlje razvija se u distalni dio duodenuma, jejunum i dio ileuma, dok iz kaudalnog dijela nastaje distalni dio ileuma, cekum, crvuljak, uzlazno debelo crijevo i proksimalne 2/3 poprečnog debelog crijeva. Pupčana petlja brzo se produžuje, a brzo raste i jetra te tako trbušna šupljina postaje privremeno premalena za sve crijevne vijuge. U šestom tjednu razvoja vijuge s embrionalnim celomom se utiskuju u pupkovinu, a na taj način nastaje fiziološka umbilikalna hernija. Istodobno s rastom pupčane petlje dolazi do okretanja oko osi koju čini *a. mesenterica superior*. Pupčana petlja se okreće suprotno od smjera kazaljke na satu i nakon završetka iznosi 270°. Okretanje započinje za vrijeme postojanja umbilikalne hernije te se nastavlja povratkom crijevnih vijuga u trbušnu šupljinu. Tijekom desetog tjedna crijevne se vijuge počinju vraćati u trbušnu šupljinu, međutim mehanizam uvlačenja još nije poznat. Najprije se vraća proksimalni dio jejunuma koji se smješta na lijevu stranu dok se ostale vijuge koje se kasnije vraćaju smještaju više na desnu stranu. Posljednja se vraća osnova cekuma koja se u početku smjesti u desnom gornjem kvadrantu, neposredno ispod jetrenog režnja, a nakon toga se spušta u desnu bočnu udubinu. U međuvremenu se na distalnom kraju cekuma pojavi uski izraštaj, odnosno osnova crvuljka. Budući da se crvuljak razvija tijekom spuštanja debelog crijeva, razumljivo je da se često smjesti iza cekuma ili debelog crijeva. Ti se položaji nazivaju retrocekalni odnosno retrokolični (2). Crvuljak postaje vidljiv u osmom tjednu gestacije, a limfatičko tkivo se počinje nakupljati tijekom četrnaestog i petnaestog tjedna gestacije. Prve limfne stanice nalaze se direktno ispod epitela te kasnije utječu na razvoj epitelnih stanica (3).

## 1.2. Histologija crvuljka

Histološka struktura crvuljka jako je slična histološkoj slici debelog crijeva (1). Izdvojena je značajna količina limfnog tkiva koje uglavnom sačinjavaju limfni folikuli (popunjeni B limfnim stanicama) koji se proširuju kroz mukozu i submukozu (4). Sluznica (lat. *tunica mucosa*) je građena, kao u debelom crijevu, od ravne površine i bez resica, a s manjim brojem žljezda Lieberkuhnovih kripti (5). Prekrivena je jednoslojnim cilindričnim epitelom i enterocitima s mnoštvom vrčastih stanica (4). Raspršeni intraepitelni T limfociti nalaze se unutar površine epitela, a na dnu kripti nalaze se mitotski aktivne matične stanice od kojih nastaju novi enterociti i vrčaste stanice. Povremeno se na dnu krippte pronadju Panethove stanice (luče lizozim) i enteroendokrine (koje luče kromogranin A i serotonin) te niz argirofilnih stanica koje luče peptidne hormone. Lamina proprija prožeta je limfnim tkivom koje sadržava B i T limfocite, plazma stanice i makrofage te se to sve zajedno s limfnim folikulima naziva *mucosa-associated lymphoid tissue* skraćeno MALT (*Slika 1*). Unutar lamine proprije, koju čini retikularno vezivno tkivo, nalaze se i enteroendokrine stanice, krvne žile kapilare te neuroendokrini kompleks (5). Lamina muskularis mukoze građena je od glatkog mišića, ali slabo je izražena i teško vidljiva jer je prožeta limfnim tkivom (4). Najveći dio podsluznice (lat. *tunica submucosa*) čini limfno tkivo koje se prostire i kroz laminu muskularis mukoze cijelom cirkumferencijom. Budući da je limfno tkivo nagomilano i u sluznici, kao u tonzilama, crvuljak često nazivamo *tonsilla abdominalis* (5). U mišićnom sloju (lat. *tunica muscularis*), za razliku od debelog crijeva, nalaze se dva mišićna sloja: vanjski longitudinalni i unutarnji kružni bez tenija (4, 5). Tunika seroza (lat. *tunica serosa*) se sastoji od rahlog vezivnog tkiva i mezotela koji prelazi u duplikaturu, *mesenteriolum*, čiji sastav osim masnog tkiva obuhvaća i krvne, limfne žile te živce (4).

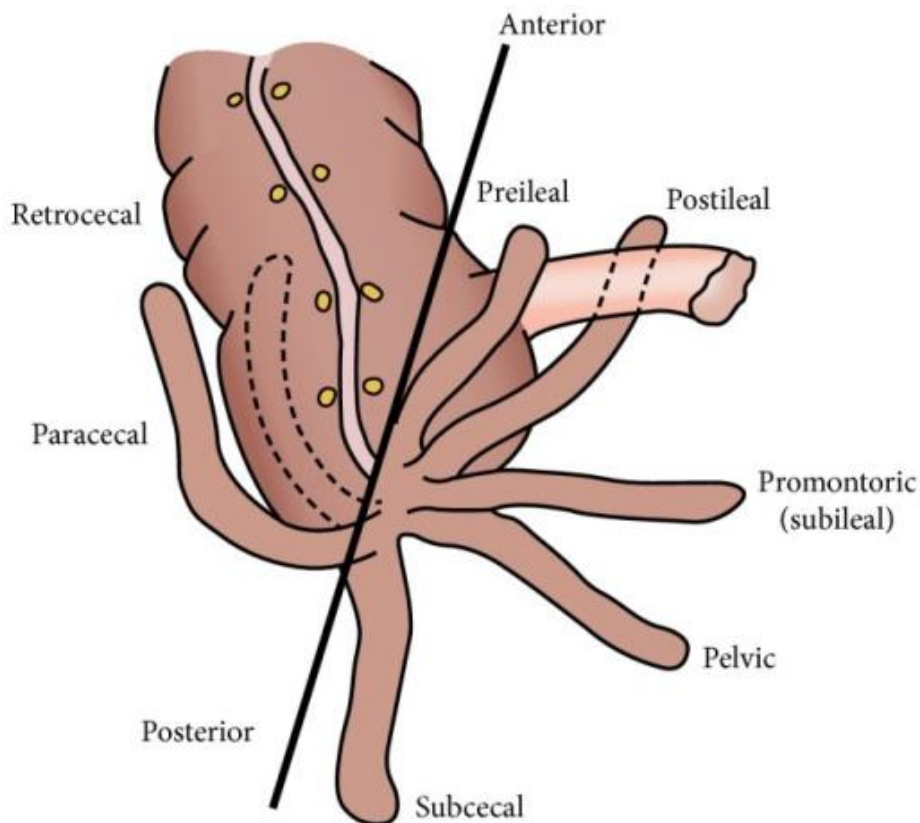


**Slika 1.** Histološki prikaz crvuljka. Legenda: L - lumen; IG - crijevne žlijezde; GCLN - zametno središte limfnog čvorića; LP - lamina propria. Izvor: VMS Histology Atlas - Digestive Tract - Vermiform Appendix (mefst.hr)

### 1.3. Anatomija crvuljka

Crvuljak (lat. *appendix vermiformis*) je divertikulum posteromedijalne stijenke slijepog crijeva čije se ušće nalazi otprilike 25 mm ispod ileocekalne valvule (4). Crvuljak, leži intraperitonealno i ima svoj mezenterij, *mesoappendix* (6). Obično je smješten iza i iznad slijepog crijeva odnosno retrocekalno u 65% slučajeva (uzlazni retrocekalni), u 31% visi preko ruba *linea terminalis* u malu zdjelicu (silazni ili kaudalni), u oko 2% slučajeva je smješten vodoravno iza slijepog crijeva (transverzalni retrocekalni položaj), u 1% ljudi se nalazi ispred tankog crijeva (medijalni ili uzlazni paracekalni položaj), a u oko 0,5% može biti i uzlazno iza ileuma, dakle retroilijakalni položaj (6) (*Slika 2*). U svom najčešćem položaju ušće crvuljka projicira se u McBurneyevoj točki prednje trbušne stjenke (6). Ušće ileuma projicira se u McBurneyevoj točki koja označava desnu trećinu desne spinoumbilikalne linije (Monroova linija), a ušće crvuljka osim već spomenute najčešće projekcije, može se projicirati i u Lanzovoj točki (označava desnu trećinu interspinalne linije) ili u Kummellovoj točki koja se nalazi na desnoj strani i malo ispod pupka (3). Veličina crvuljka varira od osobe do osobe, a dijelom je ovisna i o dobi. Prosječna je

duljina 100 mm dok je raspon od 20 mm do 200 mm, vanjski promjer iznosi od 3 mm do 8 mm (maksimalan promjer je u četvrtoj godini života nakon čega se smanjuje) (4). Lumen je promjera od 1 do 2 mm te mijenja oblike od trokutastog, zvjezdastog do zaobljenog, ovalnog sukladno promjeni i involuciji limfnog tkiva tijekom godina od adolescencije do odrasle dobi.

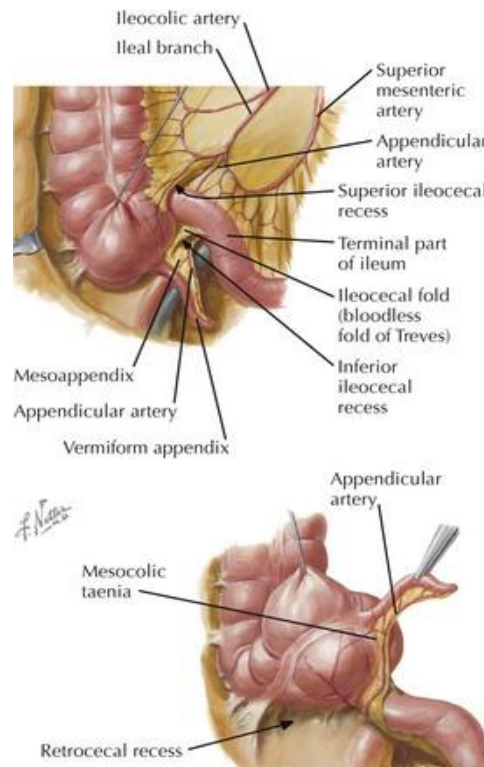


**Slika 2.** Anatomske inačice položaja crvuljka.

Izvor: Abdomen – MistryLand (wordpress.com)

Arterijska opskrba slijepog crijeva dolazi od ileokolične arterije (*a. ileocolica*), a od njenog ogranka arterije apendikularis dolazi opskrba crvuljku (4, 6) (Slika 3). Arterija apendikularis ulazi u *mesoappendix* na maloj udaljenosti od baze crvuljka i prolazi uzduž slobodne granice mezoapendiksa dajući male ogranke koji čine pleksus u submukozi (4). Vensku krv odvodi ileokolična vena, koja se ulijeva u gornju mezenteričku venu i dalje u portalni krvotok. Limfa slijepog crijeva i crvuljka ide u limfne čvorove mezoapendiksa, *nodi lymphoidei appendiculares*, a onda u ileokolične, *nodi lymphoidei ileocolici*, koji dalje idu u gornje mezenterične, *nodi lymphoidei mesenterici superiores* (6). Crvuljak je

inerviran od strane autonomnog živčanog sustava, simpatikusom od gornjeg mezenteričkog plexusa i parasimpatikusom od živca vagusa (4).



**Slika 3.** Anatomski prikaz krvne opskrbe ileocekalne regije.

Izvor: Appendix Diseases | Basicmedical Key

#### 1.4. Fiziologija crvuljka

Gastrointestinalni je trakt podvrgnut kontinuiranoj stimulaciji raznim antigenima kao što su antigeni hrane, mikroorganizmi i njihovi produkti. Tkivo koje odgovara na razne antigene obuhvaća difuzno limfno tkivo lamine proprije, folikuli (limfni čvorići) pa sve do visokoorganiziranog tkiva kao što su Peyerove ploče i crvuljak. Ove strukture i limfne i epitelne stanice koje odgovaraju na antigene zajednički nazivamo crijevno povezano limfoepitelno tkivo odnosno GALT (engl. *Gut-associated lymphoid tissue*) (7). Sve donedavno crvuljak se smatrao rudimentarnim organom, međutim mnoge su studije zadnjih godina pokazale njegovu imunološku vrijednost. Bitan dio imunološke funkcije crvuljka jest njegova interakcija s bakterijama što se pokazalo sačuvanim tijekom njegove evolucije. Smatra se da je crvuljak „sigurna kuća“ za komenzalnu crijevnu floru te se od tuda mogu ponovno uvesti bakterije u crijeva u slučaju bolesti (8). Sloj najbliži lumenu na sluznici debelog crijeva sastoji se upravo od biofilma, odnosno sloja komenzalnih bakterija i mucina, koji se smatra preprekom patogenim bakterijama da prijeđu epitelnu barijeru. Osim stvaranja mehaničke barijere dodatni

mehanizam je i odlijevanje bakterija i na taj način sprječavanje vezanja patogenih klica. Taj proces odlijevanja komenzalnih bakterija zajedno s epitelom puno je jače izražen u bolestima praćenim proljevima. Tako se smatra da rekolonizacija crijeva komenzalnim bakterijama dolazi iz crvuljka koji je zaštićen svojim položajem od odstranjenja sadržaja. Sekretorni IgA i mucin potpomažu stvaranje biofilma na način da IgA pomaže aglutinaciju bakterija, a mucin učvršćuje slojeve. U crvuljku se nalazi znatna količina i mucina i IgA kojeg stvaraju B limfociti što predstavlja promikrobiotski povoljan okoliš (8). U novorođenčadi miševa pronalaskom komenzalnih bakterija, koje potiču imunološku reakciju stimulirajući B stanice u zametnim centrima da proizvode antitijela, osigurava se normalan razvoj imunološkog sustava. Kod ljudi razvoj limfnih folikula slaže se s pojavom bakterija i crijevne flore, oboje se razvije postnatalno u četvrtom tjednu života. Iz ovoga navedenog vidimo važnost crvuljka tijekom razvoja, ali i kasnije za obnovu i očuvanje crijevne flore (8).

## **1.5. Akutni apendicitis**

Akutna upala crvuljka (lat. *appendicitis acuta*) najčešća je intraabdominalna bolest u razvijenim zemljama koja se liječi žurnim operacijskim zahvatom (9).

### **1.5.1. Incidencija i epidemiologija**

Najveća stopa incidencije akutnog apendicitisa javlja se u drugom i trećem desetljeću života. Bolest se može susresti u svim dobnim skupinama iako je relativno rijetka u dubokoj starosti. Jednako su podložni i muškarci i žene, osim u pubertetu i do 25 godine života kada je češće javljanje u žena u odnosu 3:2 (10). Perforacija je češća u djetinjstvu i u starijih osoba kada je stopa smrtnosti najveća. Stopa smrtnosti stalno opada u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama s 8,1 na 100 000 u 1941. godine, na manje od 1 na 100 000 u 1971. godini (10). Studija za procjenu trenda akutnog apendicitisa obuhvatila je izvješća o godišnjoj incidenciji akutne upale crvuljka za najmanje pet godina i uključila je tri točke u vremenu za analizu. Parametar za opisivanje vremenskih trendova bila je godišnja postotna promjena s 95% intervalom pouzdanosti (CI). Tijekom 21. stoljeća objedinjena incidencija bila je (na 100 000 osoba-godina): 100 (95% CI: 91, 100) za Sjevernu Ameriku; 113 (95% CI: 90, 142) za sjevernu Europu, 112 (95% CI: 102, 123) za južnu Europu, 105 (95% CI: 84, 130) za istočnu Europu, 151 (95% CI: 127, 180) za zapadnu Europu. Incidencija u Europi je varijabilna s najvišim vrijednostima u zapadnoj Europi, a najnižim u istočnoj Europi (11). U zapadnim zemljama

učestalost apendicitisa trenutno se stabilizirala i za perforirani i za nepreforirani apendicitis, dok se incidencija apendektomije postupno smanjivala (11).

### **1.5.2. Patogeneza i patofiziologija**

Oduvijek se smatralo da je opstrukcija lumena crvuljka primarno patogenetsko obilježje nastanka akutnog apendicitisa. Opstrukcija se nalazi u 30% do 40%, dok novija saznanja ukazuju da je vrijed sluznice početno događanje akutnog apendicitisa (10). Opstrukciju najčešće mogu izazvati feces, otok limfnih folikula ispod sluznice (najčešće u mladih osoba), koprolit, paraziti, zgusnuti barij, strano tijelo ili tumor. Nakon toga i dalje dolazi do lučenja sekreta što izaziva porast intraluminalnog tlaka. Porast intraluminalnog tlaka izaziva poremećaj limfatičke i venske cirkulacije u stijenci crvuljka. Sluznica postaje hipoksična i idealno mjesto za prodor bakterija. Infekcija i venska staza zajedno dovode do tromboze intramuralnih krvnih žila što dalje dovodi do edema i ishemije stijenke. Ukoliko se upaljeni crvuljak ne odstrani, upalni se proces nastavlja kroz čitavu stijenku crvuljka. Zahvaćanjem seroze stvara se fibrinopurulentni eksudat i upala seroze okolnog crijeva i parijetalnog peritoneuma što nazivamo lokalni ograničeni peritonitis. Daljnjim napredovanjem upale tijekom 24 do 36 sati kompromitirana je i arterijska cirkulacija što dovodi do razvoja nekroza-gangrene stijenke crvuljka i konačno do perforacije. Lokalni obrambeni mehanizmi omogućavaju sljepljivanje okolnog crijeva i omentuma oko upalnog područja te tako sprječavaju daljnje širanje upala, a to je upravo put razvoja periapendikularnog apscesa. Ukoliko lokalni obrambeni mehanizam ne uspije zaustaviti širenje upale, tada dolazi do razlijevanja upalnog eksudata i fekalnog sadržaja po peritoneumu i nastaje opća upala potrbušnice odnosno difuzni peritonitis. Patohistološke promjene mogu biti različite težine. Najraniji je stadij akutni kataralni stadij (9, 10). Za dijagnozu akutnog apendicitisa potrebno je pronaći (na patohistološkom preparatu) infiltraciju mišićnog sloja neutrofilnim granulocitima. Lumen crvuljka može biti ispunjen gnojem. Napredovanjem bolesti žarišta se gnoja pojavljuju unutar cijele stijenke i to se naziva akutni supurativni apendicitis. Daljnjim napredovanjem edem ugrožava cirkulaciju pa se stvaraju zelenkasto-crna žarišta nekroze koja se mogu širiti i do seroze što predstavlja gangrenozni apendicitis (12).

### **1.5.3. Klinička slika**

Najvažnije dijagnostičke značajke upale crvuljka su anamneza i slijed simptoma. Bol je prvi i glavni simptom apendicitisa. Početni simptom je gotovo nepromijenjena trbušna bol visceralnog tipa koja nastaje zbog grčenja crvuljka ili širenja lumena. Obično je slabo ograničena periumbilikalno ili epigatrično, blaga grčevita i rijetko vrlo snažna bol koja traje od 4 do 6 sati (10). Kada se od bolesnika traži da lokalizira bol, obično kružno prelazi rukom preko središnjeg dijela trbuha. Često postoji i potreba za defekacijom ili ispuštanjem plinova međutim bez olakšanja. Nakon što se upalni proces proširi na površinu parijetalnog peritoneuma, nakon 6 – 12 sati, bol postaje somatska, stalna, mnogo izraženija, pojačava se kretanjem, kašljem te je obično ograničena na donji desni kvadrant (9, 10). Anoreksija je tako česta da osjećaj gladi pobuđuje sumnju na dijagnozu akutnog apendicitisa. Mučnina i povraćanje se pojavljuje u oko 50 – 60% slučajeva (10). Izuzetno je rijedak razvoj mučnine i povraćanja prije napada boli. Ukoliko bolesnik navodi povraćanje prije pojave boli, onda je dijagnoza apendicitisa dvojbeno i sumnja se na drugu bolest, osobito virusnu infekciju (9, 10). Blaži ili umjereni porast tjelesne temperature ( $<38^{\circ}\text{C}$ ) javlja se kasnije nakon pojave boli i drugih simptoma. Normalna kao i visoka tjelesna temperatura ne isključuje apendicitis, ali visoka temperatura ukazuje na druge dijagnoze ili komplikacije apendicitisa (perforacija). Osjećaj zatvora (opstipacija) češće se javlja negoli proljev. Bolesnici govore kako imaju osjećaj da će im biti lakše nakon defekacije, međutim nakon defekacije ne dolazi do olakšanja. Manji broj bolesnika može imati proljevaste stolice osobito pri pelvičnoj lokalizaciji crvuljka (9). Redoslijed pojavljivanja simptoma ima veliku diferencijalno dijagnostičku važnost. U više od 95% slučajeva anoreksija je prvi simptom nakon čega se javlja bol u truhu, a potom povraćanje (ako se uopće pojavi). Klasičan slijed simptoma je neodređena bol u truhu, gubitak teka, mučnina i povraćanje, bol u desnom donjem kvadrantu (McBurneyeva točka), porast tjelesne temperature. Svi bolesnici nemaju sve simptome, a ako se ne pojave ovim redoslijedom dijagnoza apendicitisa je upitna (9).

### **1.5.4. Dijagnostička obrada**

Dijagnozu apendicitisa utjelovljuje sir William Oscar koji je izjavio: „Medicina je znanost nesigurnosti i umjetnost vjerojatnosti.“ Klinička slika je često nespecifična, a dijagnoza je teška budući da se simptomi preklapaju s mnogim drugim stanjima te imamo široku diferencijalnu dijagnozu (13).



#### 1.5.4.1. Klinički znakovi

Klasičan klinički znak jest bol na palpaciju u McBurneyjevoj točki. I lagana perkusija u donjem desnom kvadrantu izaziva bol (9). Točna točka maksimalne osjetljivosti ovisi o lokalizaciji crvuljka u odnosu na okolne strukture. Korisna tehnika u djece uključuje kašalj (Dunphyjev znak) ili trešnju kreveta pri čemu se bol pojačava (14). U retrocekalnom, pelvičnom i subhepatičnom apendicitisu tipična lokalizacija bolne osjetljivosti se ne nalazi. Lokalni rigiditet – tvrdoća mišića trbušne stjenke koju nazivamo defans, pronalazimo u desnom donjem kvadrantu u uznapredovaloj upali. Tipičnim kliničkim znakom smatra se i povratna osjetljivost (engl. *rebound tenderness*) kad pritisak u bolnom području s naglim otpuštanjem izazove pojačanje boli. Tu pojavu još nazivamo i Blumbergovim znakom. Važni klinički znakovi su i: Rovsingov znak (palpacijom lijevog dijela trbuha i pritiskom na sigmu dolazi do pomicanja plinova i bolnosti u donjem desnom kvadrantu kao znak lokalnog peritonitisa), Grassmanov znak (perkusija trbuha pojačava bol), Hornov znak (povlačenjem testisa prema dolje pojačava se bol), Krügerov znak (bol se pojačava kada liječnik drži ruku u ileocekalnom području dok bolesiku podiže desnu eksteniranu nogu), znak psoasa (pasivna ekstenzija desne natkoljenice s ispruženim koljenom dok bolesnik leži na lijevom boku, pozitivan je u retrocekalnom položaju crvuljka), znak opturatora (bol na pasivnu unutarnju rotaciju flektirane natkoljenice, pozitivan kod pelvičnog apendicitisa) (9). Povišena tjelesna temperatura je umjerena od 37,3 do 38,5°C, međutim ukoliko dođe do perforacije temperatura iznosi od 40 do 41°C. Digitorektalni pregled je obično uredan, ukoliko postoji bolnost prema desnoj strani, tada se sumnja na pelvični apendicitis (9). Klasični se simptomi i znakovi prezentiraju u manje od 50% djece, a osobito u jako male djece gdje se akutna upala crvuljka prezentira u 80% slučajeva kao perforacija crvuljka (15).

#### 1.5.4.2. Laboratorijska dijagnostika apendicitisa

Biomarkeri poput broja leukocita, C-reaktivnog proteina (CRP), bilirubina, prokalcitonina i drugih novijih laboratorijskih pretraga mogu biti korisni u dijagnostici akutnog apendicitisa. Nadalje, omogućuju razlikovanje jednostavnog oblika akutnog apendicitisa od kompliciranog s perforacijom crvuljka, lakše predviđanje neuspjeha liječenja akutnog apendicitisa samo s antibioticima te predviđanje postoperativnih komplikacija. Niti jedan laboratorijski parametar ili kombinacija laboratorijskih panela ne daje zadovoljavajuću osjetljivost ili specifičnost za dijagnosticiranje akutnog apendicitisa (15).

Umjerenu leukocitozu (od  $11 \times 10^9/L$  do  $18 \times 10^9/L$ ) nalazimo u 80% bolesnika, međutim nespecifičan je nalaz jer se može nalaziti i u mnogim drugim dijagnozama koje se očituju bolovima u donjem desnom kvadrantu (9). Gornja granica za leukocitozu koja iznosi 10 – 12  $\times 10^9/L$  daje raspon osjetljivosti između 65 – 85% i specifičnost između 32 – 82% (13). Stoga imaju malu dijagnostičku vrijednost te se preporuča ponoviti leukocite u rasponu od 4 do 8 sati kako bi se povećala specifičnost. Ukoliko je prisutan apendicitis, doći će do porasta vrijednosti, ali važno je poznavati i mogućnost pada leukocita u slučaju perforacije. Vrlo visoke vrijednosti iznad  $20 \times 10^9/L$  nalaze se u perforaciji ili je riječ o nekoj drugoj bolesti (9). U diferencijalnoj krvnoj slici nalazimo neutrofiliju u 95% bolesnika (9). Apsolutni udio neutrofila također se koristi za identifikaciju akutne upale crvuljka. Mogu biti povišeni u bilo kojem infektivnom stanju i obično ukazuju na bakterijsku infekciju (16). Kabir i sur. pregledali su 10 publikacija u kojima je istražen broj polimorfonuklearnih granulocita i njegova značajnost u dijagnostici akutne upale crvuljka te su zaključili da je osjetljivost pretrage 71 – 89%, a specifičnost 48 – 80% (17).

Iako je poznato da broj leukocita s neutrofilijom dominira u prepoznavanju apendicitisa u posljednje se vrijeme sugerira i srednji volumen trombocita (MPV) vrijednost kao mogući biljeg upale crvuljka. Pojavom upale, dolazi do povećanja proizvodnje trombocita te samim time povećanja nezrelih oblika u serumu. Mješoviti rezultati različitih studija praćenja to nisu potvrdili, prikazujući i povišen i snižen MPV u odnosu na početnu fazu akutnog apendicitisa. Također je potvrđeno da MPV može biti povišen i u sklopu drugih gastrointestinalnih bolesti kao na primjer upalne bolesti crijeva, sukladno tomu uočava se mala vrijednost MPV-a za upalu crvuljka (18).

CRP je reaktant akutne upale, a njegova dijagnostička vrijednost temelji se na njegovim kinetičkim svojstvima te mogućnosti uporabe kao markera za kompliciranu, odnosno uznapredovalu upalu crvuljka. Do porasta razine CRP-a dolazi nakon 8 – 12 sati od početka upalnog procesa, a vrhunac vrijednosti doseže nakon 24 – 48 sati, što je mnogo kasnije nego porast leukocita. Sukladno tome CRP nije dobar dijagnostički pokazatelj rane upale crvuljka. CRP gornje granične vrijednosti  $>10 \text{ mg/L}$  daje raspon osjetljivosti između 65 – 85% i specifičnosti 59 – 73% (13). CRP služi za kao snažni prediktor perforacije crvuljka, međutim prilično je ograničen za otkrivanje ranog stadija upale (13).

Noviji biomarkeri obuhvaćaju: interleukin 6 (IL-6), serumski amiloid A (SAA), riboleukogram, čimbenik stimuliranja granulocita (G-CSF),  $\alpha$ -2-glikoprotein bogat leucinom (LRG) te kalprotektin (17).

IL-6 poznati je citokin koji je važan u aktivaciji neposrednog upalnog odgovora. Kharbanda i sur. pronašli su povećanu razinu IL-6 tijekom ranog stadija akutnog apendicitisa, objavili su da je specifičnost 69%, a osjetljivost 82% (19). Potvrđena je povezanost razine IL-6 i akutnog apendicitisa, ali nije dokazano da je bolji biljeg od ostalih u dijagnostici akutnog apendicitisa (17).

SAA je nespecifični marker upale koji se pokazao kao dobar pokazatelj u dijagnostici ranog stadija apendicitisa u djece sa specifičnosti od 83% i osjetljivosti od 86% (20). Osim toga SAA ima rani i dinamičniji odgovor na upalni proces u odnosu na leukocite i CRP te se smatra da se može koristiti kao biljeg u djece u ranom stadiju apendicitisa, ali su potrebna daljnja istraživanja (17).

Ekspresija gena leukocita, riboleukogrami proteini su koji su pokazali veliku osjetljivost u dijagnosticiranju apendicitisa, ali njihova je upotreba u kliničkoj praksi ograničena zbog troškova i tehničke izvedivosti u stvarnom vremenu (17).

G-CSF djeluje na koštanu srž tako da stimulira proizvodnju i oslobađanje granulocita u perifernu krv. Povezan je s ozbiljnošću upalnog procesa te je dokazano da pomaže ostalim dijagnostičkim biljezima čime istovremeno ukazuje na težinu akutnog apendicitisa. Istraženo je da njegova primjena u akutnom apendicitisu u djece ima osjetljivost od 91% i specifičnost od 51% (17).

LGR se pokazao kao obećavajući marker u dijagnosticiranju akutnog apendicitisa u djece. Utvrđeno je da je LGR bio povišen u mokraći u djece s akutnim apendicitisom dok još nije bilo makroskopske promjene. Može biti povišena vrijednost LGR-a u sklopu pijelonefritisa te nekih drugih upalnih procesa. Studije su pokazale da LGR u urinu praćen preko masene spektrometrije za praćenje iona ima visoku specifičnost i osjetljivost. Međutim LGR-ELISA dostupni testovi ne pokazuju tako visoku točnost, već njihova točnost iznosi 0,80, što je i dalje značajno u odnosu na druge novije biomarkere. Trenutni istraživački naponi su usmjereni na to da se uvidi da li je LGR u mokraći dovoljno osjetljiv u dijagnostici akutnog apendicitisa, te na pitanja na koji način će se pretraga standardizirati da se precizno izmjeri u kliničkom okruženju (17).

Kalprotektin je protein koji veže kalcij te je povezan s upalom specifičnom za gastrointestinalni sustav. Bealer i sur. prvi su dokazali njegovu mogućnost korištenja kao dijagnostičkog biljega za akutni apendicitis s osjetljivošću od 93% i specifičnosti od 54% (21). Ipak u sličnoj studiji je pokazano da je osjetljivost 96% i specifičnost 16% (22). Sukladno tome, kalprotektin se pokazao kao dobar marker za diferencijalnu dijagnozu da je podrijetlo boli u abdomenu iz gastrointestinalnog sustava, ali zbog niske specifičnosti malo je vjerojatno da će se sam koristiti u dijagnosticiranju akutnog apendicitisa (17).

#### **1.5.4.3. Laboratorijska dijagnostika kompliciranog apendicitisa**

Kasna dijagnoza i liječenje često dovodi do povećanog rizika od komplikacija koje obuhvaćaju perforaciju crvuljka ili formiranje apscesa i difuzni peritonitis. Perforacija crvuljka važan je čimbenik morbiditeta bolesnika i posljeoperacijskih komplikacija kao što su ileus, intraabdominalni apsces ili infekcija rane, kao i dulja hospitalizacija (23, 24). Unatoč brojnim novim dijagnostičkim metodama stopa pogrešne dijagnoze kreće se 28 – 57% u djece mlađe od 12 godina, a u djece mlađe od dvije godine stopa je čak do 100% (23). Upravo je zbog toga važno rano procijentiti ozbiljnost rizika za perforirani apendicitis kako bi se moglo što prije započeti liječenje. Na laboratorijske markere ne utječu subjektivni faktori, tako da se mogu koristiti kao pouzdaniji indeks za predviđanje perforacije. Upravo povećanje bijelih krvnih stanica i CRP-a korelira s rizikom perforacije upaljenog crvuljka unutar dječje populacije (23).

Studije su pokazale da porast broja leukocita i njegova osjetljivost raste s vremenom od početka simptoma do postavljanja dijagnoze. CRP korelira s ozbiljnošću upale crvuljka te što su veće vrijednosti CRP-a to je napredniji oblik upale crvuljka. Yang i sur. u svojoj studiji dokazali su da su vrijednosti leukocita i CRP-a bile značajno povišene u djece s perforiranim crvuljkom negoli u onih s neperforiranim (23). Ipak leukociti i CRP moraju se zajedno kombinirati za procjenu rizika od perforacije. Povećani postotak neutrofila također se pokazao kao pretkazatelj uznapređovalosti i perforacije crvuljka, ali potrebno je uzeti u obzir i porast CRP-a. Yung i sur. u svom istraživanju prikazuju da povišeni postotak neutrofila iznad 74% i CRP-a iznad 8mg/dl, predviđa da se rizik od perforacije crvuljka povećava za više od 5 puta (23).

Hiponatrijemija je novi biomarker za predviđanje perforacije upaljenog crvuljka, ali i za predviđanje nastanka posljeoperacijskih komplikacija nakon liječenja gangrenoznog (kompliciranog) crvuljka. Ukoliko postoji hiponatrijemija pri prijemu, kirurzi i liječnici hitne medicine mogu se poslužiti ovim markerom za ranu dijagnozu i ranu primjenu kliničkog

pristupa kompliciranom apendicitisu (24). Pogorelić i sur. u svojoj studiji prikazali su da granična vrijednost hiponatrijemije  $<135$  mmol/L ima visoku osjetljivost (94,7%) i specifičnost (88,5%) s površinom ispod krivulje od 0,983 za perforirani apendicitis (25).

Neutrofilija i limfocitopenija stanični su odgovor na upalni proces. Povećana razlika između broja neutrofila i limfocita odražava ozbiljnost upalnog odgovora. NLR (neutrofilno-limfocitni omjer) je odavno poznat parametar koji se može koristiti u dijagnostici akutnog apendicitisa. Prema rezultatima Sevnica i sur. granična vrijednost NLR iznosi 3,0 (osjetljivost 83%, specifičnost 53%) i 5,5 (osjetljivost 78,4%, specifičnost 41,7%) za dijagnozu akutnog apendicitisa i dijagnozu perforiranog crvuljka (26).

Povezanost hiperbilirubinemije i akutnog apendicitisa proučavana je tijekom posljednjeg desetljeća. Hiperbilirubinemija je prije bila zabilježena kao prediktivni čimbenik za akutni apendicitis (27). Sevinc i sur. potvrdili su da serumska vrijednost bilirubina  $>1$  mg/dl (20,5  $\mu$ mol/L) ima visokospecifičnu povezanost s dijagnozom neperforiranog apendicitisa (92,4% specifičnosti) i perforiranog apendicitisa (81,4% specifičnosti) (26). Međutim, osjetljivost je jako niska (19% za neperforirani apendicitis, 34% za perforirani). U prethodna tri istraživanja prikazane su osjetljivost i specifičnost bilirubina iznad 1 mg/dl za dijagnozu akutnog apendicitisa (27 – 96%, 30 – 88%, 69 – 55%), a za predviđanje perforacije apendicitisa osjetljivost je bila između 38 – 77% i specifičnost između 66 – 87% (26). Bakshi i sur. u svojoj su studiji pratili preoperativne i postoperativne vrijednosti bilirubina u sklopu akutnog apendicitisa. Preoperativno je srednja vrijednost ukupnog bilirubina u slučajevima kompliciranog akutnog apendicitisa iznosila 1,39 mg/dl (dok je u slučaju nekompliciranog iznosila 0,79 mg/dl) te je sedmi dan poslijeoperacijskog praćenja vrijednost pala na 0,69 mg/dl, što je iznosilo jednako kao i u onih koji su imali nekomplicirani apendicitis tijekom istog razdoblja. Zaključeno je da se hiperbilirubinemija pojavila samo zbog kompliciranog apendicitisa (28). Hiperbilirubinemija sama ima nisku ukupnu točnost za predviđanje perforacije, ali u slučajevima s klinički potvrđenim apendicitisom kada se pojavi i hiperbilirubinemija uz druge pozitivne laboratorijske značajke onda je vjerojatnije da će biti dijagnosticiran i komplicirani apendicitis (26).

#### **1.5.4.4. Ocjenske ljestvice u akutnom apendicitisu**

Bodovni sustavi pomažu procijeniti rizik akutnog apendicitisa kombinirajući prediktivnu vrijednost kliničkih simptoma, nalaz fizikalnog pregleda, i laboratorijske podatke

s ciljem povećanja dijagnostičke sigurnosti svakog pojedinačnog nalaza. Godine 1986. Alfredo Alvarado opisao je sustav bodovanja s 10 bodova za akutni apendicitis. Bodovni sustav obuhvaća znakove: osjetljivost donjeg desnog kvadranta (engl. *tenderness*), povišena tjelesna temperatura, rebound fenomen, simptome: anoreksija, migracija boli u donji desni kvadrant, mučnina ili povraćanje i laboratorijske nalaze: leukocitoza i pomak neutrofila u lijevo. Godine 2002. Samuel je opisao PAS (engl. *Pediatric Appendicitis Score*) koji je posebno namijenjen za djecu od 4 do 15 godine. PAS je 10 bodovni sustav koji se sastoji od osam elemenata koji uključuju simptome, fizikalni pregled i leukocite. Alvarado sustav se razlikuje od PAS-a po broju bodova koji se daju za leukocitozu i po procjeni abdominalne boli u fizikalnom pregledu (15, 18).

Alvarado sustav prvi put je temeljen na kohortnom istraživanju od 305 bolesnika u bolnici Nazaret (Philadelphia, SAD) za koje se sumnjalo da su imali akutni apendicitis. Alvarado je predložio da bolesnici sa zbrojem bodova do 5 budu otpušteni kao ne-apendicitis, oni sa zbrojem bodova od 5 do 6 zahtijevaju promatranje, dok bolesnici sa zbrojem bodova 7 i više trebaju biti operirani jer postoji velika vjerojatnost da imaju apendicitis (29). Schneider i sur. promatrali su 588 bolesnika u dobi od 3 do 21 godine i koristeći Alvarado sustav postavili su gornju graničnu vrijednost na zbroj 7 za akutni apendicitis jer su pronašli pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) od 85%, negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) 46%, osjetljivost 72% i specifičnost 81% (30). Pogorelić i sur. koristeći Alvarado sustav dobili su slične rezultate specifičnost 89%, osjetljivost 59%, PPV 92%, NPV 46%. Međutim, ljestvica sama za sebe bez kliničke i laboratorijske korelacije ne može biti isključivi dijagnostički kriterij akutog apendicitisa jer 19 (5,7%) bolesnika sa zbrojem 7 ili više imalo je negativan patohistološki nalaz, dok je 29 (8,8%) imalo manji zbroj od 7, a patohistološki dokazani apendicitis (29).

PAS bodovni sustav dizajniran je na kohortnom istraživanju od 1117 djece u dobi od 4 do 15 godina. Ispitivanjem na istoj populaciji je potvrđena osjetljivost od 100%, specifičnost 92%, PPV 96%, i NPV od 100%. Zaključak Samuelove studije jest da bolesnici sa zbrojem bodova od 5 i manje nemaju apendicitis, dok zbroj od 6 i više ima visoku povezanost sa apendicitisom (31). Schneider i sur. otkrili su da postavljanjem iste gornje granične vrijednosti zbroja 6 ima PPV od 54%, osjetljivost 82%, i specifičnost od 65% (30). Pogorelić i sur. dobili su slične rezultate, koristeći bodovni sustav PAS s postavljenom gornjom graničnom vrijednosti od zbroja 7 i više (za razliku od Samuelove studije gdje je gornja vrijednost iznosila zbroj 6) s osjetljivosti od 86%, specifičnosti 50%, PPV 90,1% i NPV 38% (29).

Ni PAS ni Alvarado bodovni sustav nisu imali dovoljnu prediktivnu vrijednost za postavljanje dijagnoze upale crvuljka u djece. Oba bodovna sustava mogu biti od pomoći pri procjeni akutnog apendicitisa međutim ni jedan nije standard za dijagnozu akutnog apendicitisa, već je konačna odluka i dalje donesena prema mišljenju stručnog dječjeg kirurga (29).

*Appendicitis Inflammatory Response (AIR)* ljestvica relativno je nedavno uveden sustav bodovanja. Ova ljestvica koristi 7 prediktivnih čimbenika uz pomoć kojih dijeli bolesnike u različite rizične skupine. Kliničke se varijable ocjenjuju prema težini simptoma i znakova, a laboratorijske varijable su podijeljene u intervale. Prema „AIR score“ ocjenskoj ljestvici, bolesnici su stratificirani u tri skupine: niskog (0 – 4), srednjeg (5 – 8) i visokog (9 – 12) rizika od akutnog apendicitisa. Bolesnici niskog rizika mogu biti otpušteni kući, dok oni svrstani u kategoriju visokog rizika, zahtijevaju kiruršku intervenciju. Za bolesnike srednjeg rizika preporuča se opservacija te eventualne slikovne pretrage (32). U odnosu na Alvarado i PAS ljestvicu, AIR score kao prediktivni čimbenik koristi CRP, dok subjektivne simptome poput mučnine i anoreksije ne koristi, čime se može objasniti njena bolja prediktivna vrijednost (88%) te specifičnost (97%) (33).

#### **1.5.4.5. Slikovna dijagnostika**

Točna dijagnoza akutnog apendicitisa važna je kako bi se umanjila mogućnost perforacije crvuljka i nepotrebne apendektomije. Mnogi bolesnici koji se jave na hitni prijam nemaju uvjerljivu kliničku sliku i fizikalni pregled, a osobito djeca i trudnice te je za postavljanje točne dijagnoze često potrebna slikovna dijagnostika (35). Ultrasonografija (UZV), abdominalna kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MRI) najčešće se koriste.

UZV ima prednosti kao neinvazivna metoda, izbjegava se ionizirano zračenje te je povezan s osjetljivošću od 71% do 94%, a specifičnost iznosi od 81% do 98% (35). UZV dakle pouzdano potvrđuje prisutnost apendicitisa, dok je nepouzdan kao dijagnostika za isključenje apendicitisa. Vizualizaciju crvuljka može otežati abdominalna osjetljivost prilikom pregleda, retrocekalni položaj, prekrivenost crijevnim vijugama ispunjenim plinom te debljina. Isto tako treba imati na umu da korištenje UZV-a ovisi o iskustvu radiologa te raspoloživosti u nekim bolnicama osobito tijekom noći, vikenda i praznicima (35, 36). Ultrazvučni kriteriji za postavljanje dijagnoze akutnog apendicitisa nalaz su nestlačivog crvuljka promjera >6 mm, prisutnost koprolita, bolnost prilikom pritiska sondom te edem >3 mm (1).

CT ima nekoliko prednosti u odnosu na druge modalitete slikovne dijagnostike, a ono obuhvaća dostupnost u gotovo svim institucijama, neovisnost o operateru, brzo vrijeme dobivanja podataka, te visoku specifičnost i osjetljivost (37). U metaanalizi u kojoj je uključeno 2506 bolesnika i 26 studija, Doria i sur. otkrili su da su ukupna osjetljivost i specifičnost za dijagnostiku akutnog apendicitisa 94% i 95% (38). Unatoč relativno visokoj točnosti ono što zabrinjava je ionizirajuće zračenje (37). Izloženost ionizirajućem zračenju osobito zabrinjava pri primjeni u djece i trudnica. Izvršna alternativa je korištenje četvrtine standardne doze zračenja (*low-dose CT*), a dobije se ista kvaliteta radiološke slike (35). Osim zračenja CT je manje poželjan u djece zbog manje količine masnog tkiva te je crvuljak teško razlikovati od okolnih struktura. Također za razliku od UZV-a puno je skuplji, invazivniji jer zahtjeva primjenu kontrasta bilo oralno, intravenozno ili rektalno, te je za neku djecu potrebna sedacija (37). CT nalazi uključuju zadebljanje crvuljka >6 mm promjera ili periapendikularnu upalu (apsces), te nalaz apendikolita. Kolekcija periapendikularne tekućine, flegmona, apsces, ekstraluminalni plin, adenopatija ili zadebljanje stijenke crijeva također mogu biti uočeni na CT-u (1).

MRI je u posljednjem desetljeću brojnim studijama dokazana korisnom u dijagnostici akutnog apendicitisa. Prednost je što nema ionizirajućeg zračenja, a točnost postavljanja dijagnoze veća je od one korištenjem UZV-a i CT-a. U najvećem objavljenom istraživanju od 510 bolesnika, Kuylaylat i sur. izvijestili su da je osjetljivost bila 96,8% i specifičnost 97,4%, dok je negativna stopa apendekomije iznosila 3,1% (36). MRI je povezana sa značajnim troškovima, a tumačenje slika zahtjeva posebnu edukaciju i iskustvo. Stoga je u današnje vrijeme ova pretraga ipak ograničena na određenu populaciju djece i trudnica (35). MRI nalazi uključuju promjer crvuljka >7 mm, debljinu stijenke >2 mm te T2 hiperintezitet, ukoliko postoji periapendikularna nakupina masti i tekućine (1).

#### **1.5.4.6. Diferencijalna dijagnoza akutnog apendicitisa**

Diferencijalna dijagnoza akutnog apendicitisa spada u diferencijalnu dijagnostiku akutnog abdomena. U novorođenčadi, dojenčadi i starih bolesnika potrebno je imati nizak prag za upućivanje na daljnju procjenu zbog visoke smrtnosti povezane s odgođenom prezentacijom i kasnom dijagnozom (39). Akutna abdominalna bol obuhvaća otprilike 9% svih posjeta pedijatrijske populacije primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Znakovi i simptomi koji povećavaju mogućnost akutnog abdomena i kirurškog uzroka su: povišena tjelesna temperatura,



povraćanje, krvavi proljev, auskultacijski nedostatak peristaltike, rigiditet i povratna osjetljivost (engl. *rebound tenderness*). Dob djeteta može pomoći u fokusiranju diferencijalne dijagnoze (40).

U novorođenčadi i dojenčadi kliničari trebaju uzeti u obzir kongenitalne anomalije, malrotaciju crijeva, hernije, Meckelov divertikul, intususcepciju. U netraumatskom akutnom abdomenu djece mlađe od jedne godine najčešća kirurška etiologija je upravo inkarcerirana ingvinalna hernija (45,1%), a odmah iza nje je intususcepcija (41,9%). U ovoj dobnoj skupini akutni apendicitis je iznimno rijedak (41).

U djece školske dobi najčešći uzrok akutne abdominalne boli su zatvor i infekcije poput gastroenteritisa, kolitisa, respiratornih infekcija i infekcija urinarnog trakta (41).

U adolescentica treba uzeti u obzir i ovulaciju, torziju ciste ovarija, trudnoću i upalnu bolest zdjelice. U skupini adolescenata najčešće kirurške dijagnoze su akutni apendicitis (64%), trauma (16,3%), inkarcerirana hernija (7,5%), invaginacija (6,3%), crijevna opstrukcija (1,3%) i torzija jajnika (1,3%) (41).

### **1.5.5. Liječenje**

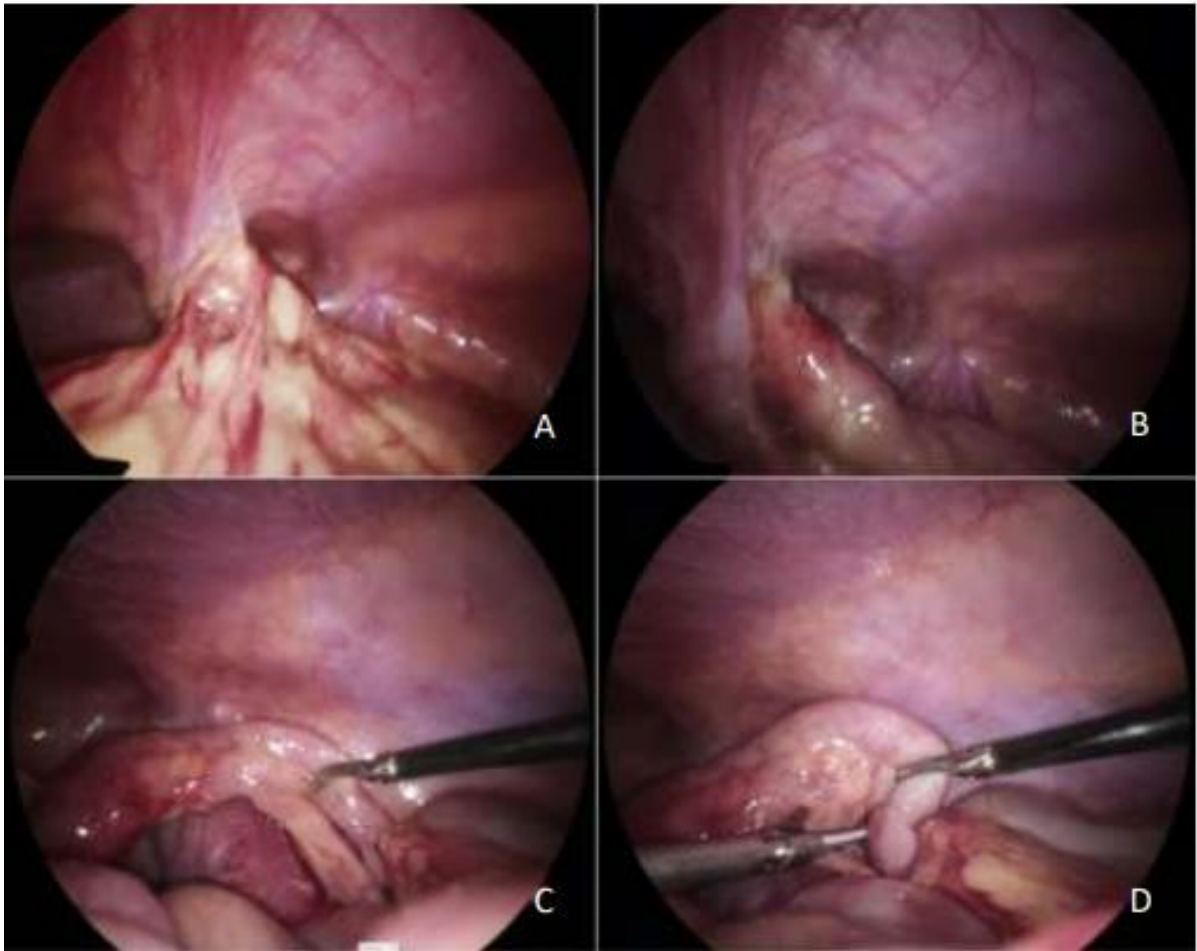
#### **1.5.5.1. Kirurško liječenje**

Otvorena apendektomija danas se sve manje izvodi te često mladi kirurzi završe specijalizaciju, a da nikada nisu izveli takav zahvat. Poznavanje ovakve tehnike ipak je prednost ukoliko se kirurg nađe u situaciji u kojoj je onemogućena laparoscopska apendektomija u ustanovi, da postoji kontraindikacija za laparoskopiju ili ukoliko se pronađu adhezije. Charles McBurney je 1984. godine opisao kosi rez u donjem desnom kvadrantu koji se nastavio koristiti do kraja dvadesetog stoljeća (do tada se koristila medijana laparotomija). Rockey-Davis ili poprečni rez donjeg desnog kvadranta lateralno od rektalnog mišića (u projekciji McBurneyeve točke) smatra se boljim, zato što osim kozmetičkog učinka, omogućava i bolji pristup zdjelici (14). Nakon incizije kože i aponeuroze vanjskog kosog mišića, tri sloja mišićnog zida koja se nalaze bočno od rektalnog mišića tupo se razdvajaju kako bi se došlo do peritonealne šupljine. Nakon ulaska u peritoneum obično se nađe na gnoj ili upalni eksudat. U peritonelanoj se šupljini crvuljak identificira na dnu cekuma, a praćenje tenija coli uzlaznog debelog crijeva nam olakšava pronalazak crvuljka. Crvuljak se pronađe prstom i povuče se u područje incizije, to

nije uvijek lako osobito ako je upala jača i crvuljak pričvršćen ili je u retrocekalnom položaju. Prepozna se apendikularna arterija i podveže, zatim se baza crvuljka prignječi homeostatskom hvataljkom te se crvuljak podveže šavom i ukloni. Slijedi postavljanje obodnog šava na cekum na udaljenosti 1,5 cm od podvezanog bataljka crvuljka. Inverzija bataljka crvuljka u slijepo crijevo nekoć se primjenjivala jer se smatralo da smanjuje nastanak fistule, ali je dokazano da to ipak nema utjecaja te je ovaj postupak odbačen. Peritonealna se šupljina ispere s fiziološkom otopinom, a mišić, fascija se i koža zatvaraju po slojevima (9, 14).

Kurt Semm, njemački ginekolog i začetnik laparoscopske kirurgije, prvi je izveo laparoscopsku apendektomiju 1980. godine, a laparoskopija se prije toga koristila kao dijagnostičko sredstvo u ginekološkoj kirurgiji. Tijekom sljedećih godina promoviranja laparoscopske kirurgije ipak je nastala "laparoscopska revolucija" te se proširila široko u svijetu i to ne samo u apendektomiji već i kolecistektomiji (14).

Laparoskopija se izvodi koristeći tri male incizije od 0,5 do 10 mm na trbuhu kroz koje se uvode kamera i instrumenti. Nakon insuflacije plina u trbušnu šupljinu, slijepo se uvede prvi troakar, kroz kojeg se uvede kamera. Potom se postave još dva radna troakara. Operacijski zahvat započinje inspekcijom trbušne šupljine i identifikacijom crvuljka. Distalni mezenterij crvuljka prihvaća se Maryland ili Babcock hvatalicom te povlači kako bi se prikazala baza crvuljka. Po potrebi se crvuljak može mobilizirati odvajanjem od novostvorenih upalnih priraslica s okolnim strukturama (poput omentuma ili tankog crijeva) dijatermijom ili tupom disekcijom. Pri retrocekalnoj poziciji apendiksa, cekum se mobilizira na isti način. Mezenterij s *a. appendicularis* presijeca se koristeći bipolarnu koagulaciju ili ultrazvučni rezač (42, 43) (Slika 4). Dosada se baza crvuljka zatvarala endoskopskom ligaturom, kvačicama ili staplerom (44). U novije vrijeme opisana je tehnika resekcije crvuljka harmoničnim rezačem bez zatvaranja baze crvuljka. Bataljak se koagulira dok se ne postigne konstriksijski prsten i dok ne nestanu mjehurići na mjestu koagulacije (45). Iznimno je važno izbjeći izlivanje sadržaja iz odstranjenog apendiksa po trbušnoj šupljini. Upaljeni resecirani crvuljak može se ukloniti pomoću endoskopske vrećice ili kroz radni troakar, cilj je izbjeći kontakt rubova incizije i reseciranog dijela. Zatim se kombinacijom sukcije i irigacije ukloni zaostali upalni infiltrat (42).



**Slika 4.** Intraoperacijski nalaz u sedmogodišnjem dječaka s akutnim apendicitisom: **(A)** – Crvuljak usmjeren pelvično, prekriven velikim omentumom; **(B)** – Nakon oslobađanja omentuma vidi se crvuljak čiji je vršak prekriven fibrinom i naljepljen na mokraćni mjehur; **(C)** – Crvuljak nakon oslobađanja od okolnih struktura, vidi se gangrenozno izmijenjen vršak crvuljka; **(D)** – Skeletiranje mezenteriola crvuljka i presijecanje apendikularne arterije harmoničnim rezačem (Lotus). Izvor: Arhiva Klinike za dječju kirurgiju KBC-a Split.

Laparoskopija se danas smatra zlatnim standardnom jer omogućuje kraći boravak u bolnici, nižu stopu komplikacija i infekcije rane, brži oporavak i vraćanje uobičajenim životnim aktivnostima te manji morbiditet i mortalitet. Nadalje, laparoskopija omogućuje eksploraciju i bolji uvid u stanje u trbušnoj šupljini te uviđanje drugih mogućih uzroka akutnog abdomena. Incidencija termičkih ozljeda značajno je veća prilikom laparoscopske kirurgije u odnosu na otvorenu apendektomiju (42). Ostaje sporno treba li se makroskopski uredan crvuljak ukloniti ukoliko se ne pronade alternativna dijagnoza. Téoule i sur. smatraju da bi se apendektomija ipak trebala provesti, budući da se u 18% do 29% slučajeva, unatoč makroskopski urednom nalazu, pronade na patološkoj analizi upala crvuljka ili neka druga patologija kao endometrioza

(0,9%), neoplazija (0,23% do 1,2%) ili opstrukcija fekolitom (2,7% do 6%) ili parazitom (1,2% do 2,5%) (46).

Laparoskopska kirurgija s jednim rezom (*SILS-single incision laparoscopic surgery*) opisana je 1997. godine prilikom kolecistektomije. Ova tehnika koristi jednu inciziju za pristup peritonealnoj šupljini. Višestruke su studije pokazale izvedivost ove metode. Primarni motiv za ovu tehniku su kozmetički razlozi, ali problem je što uzima previše vremena za operativni zahvat te je skuplja metoda liječenja (14).

Transluminalna endoskopska kirurgija (*NOTES- natural orifice transluminalendoscopic surgery*) postupak je kojim se peritonealnoj šupljini pristupa kroz prirodni otvor: transvaginalno kod žena te transgastrično u oba spola. Postupak je prvi put opisan 2007. godine kada je učinjena apendektomija i resekcija kolona na ovaj način. Ipak primjena ove metode je diskutabilna zbog oskudnih podataka boljeg ishoda te skupljeg izvođenja zahvata (14, 47).

### **1.5.5.2. Vrijeme za operaciju**

Vrijeme trajanja simptoma teško je točno odrediti, ali je opće prihvaćeno da postoji povezanost između duljeg trajanja simptoma i perforacije. Osim toga, od prije je zabilježeno da postoji povezanost infekcije kirurške rane i perforacije crvuljka što je dulja odgoda operacijskog zahvata. Ipak, danas je nejasna povezanost između odgađanja operacije (od trenutka dolaska na hitni prijam do operacije) i ishoda. U izvješću iz 2015. godine proučavano je 2510 slučajeva akutnog apendicitisa te je utvrđeno da odgoda operacije koja je kraća od 24 sata nije povezana s apscesom, gangrenom niti s perforacijom (15). Metaanaliza, koja obuhvaća 11 nerandomiziranih studija s ukupnim brojem od 8858 bolesnika, zaključila je da kratkotrajna odgoda stabilnih bolesnika (koji se nalaze u to vrijeme u bolnici) od 12 do 24 sata nije povezana s povećanim rizikom od perforacije. Sukladno tomu, moguća je kratka odgoda tj. dulja opservacija u slučajevima kada su dvosmisleni klinički znakovi s mogućnošću ponovne kliničke procjene te većom dijagnostičkom točnošću, a sve to bez povećanog rizika od perforacije. Odgoda operacije omogućava i izbjegavanje noćnih operacija i omogućava pristup dnevnim tehnološkim resursima. Operacijski zahvat kroz sustav jednodnevne kirurgije (otpuštanje na dan operacije) već se provodi u nekim centrima te je doveo do većeg zadovoljstva bolesnika, a uz to i smanjenjem troškova liječenja (47). U odraslih s nekomplikiranim

apendicitisom, kojima se istovremeno primijene antibiotici, moguće je operaciju odgoditi 12 – 24 sata (od pojave simptoma) dok u djece i adolescenata, odraslih osoba iznad 65 godina te osoba s komorbiditetima operacija se ne bi smjela odgađati dulje od 12 sati (46).

### **1.5.5.3. Poslijeoperacijske komplikacije**

Ukupna stopa poslijeoperacijskih komplikacija iznosi otprilike 10 – 15% koje se mogu kategorizirati u rane i kasne (15).

Od ranih komplikacija najčešće se navode infekcija kirurške rane, krvarenje, apsces trbušnog zida, insuficijencija bataljka i intraabdominalni apsces (46). Infekcija površinske rane pojavljuje se u 1 – 3% djece nakon laparoskopske operacije, dok je nakon otvorene apendektomije taj postotak značajno viši. Isto tako je i s intraabdominalnim apscesom koji se češće pojavljuje u bolesnika nakon otvorene apendektomije (15).

Kasne komplikacije obuhvaćaju herniju na mjestu incizije, intraabdominalne adhezije koje mogu dovesti do opstrukcije crijeva (ileus) i upale u području bataljka. U slučaju sumnje na poslijeoperacijsku komplikaciju nužan je pregled kirurga koji je izveo operaciju, te kompletna obrada s laboratorijskom i slikovnom dijagnostikom (46). Ponovni prijam u bolnicu najčešće je zbog infekcija koje su popraćene ileusom, boli ili malaksalosti, te iznosi 5 – 10%. Manje od 1% zahtjeva ponovnu reoperaciju osim ako je riječ o drenaži apscesa. Mortalitet nakon apendektomije je jako rijedak (0,1% i manje). Komplikacije nakon operacijskog zahvata zbog akutnog apendicitisa najčešći su razloga ponovnog prijama u djece bolnicu (15).

Poslijeoperacijski apsces razvija se u otprilike 15 – 20% djece nakon perforiranog crvuljka, a samo u 1% nakon neperforiranog. Postoji veća povezanost i mogućnost razvoja poslijeoperacijskog apscesa u rizičnoj skupini s višom dobi i tjelesnom masom (15). Bolesnik se prezentira intermitentnom temperaturom obično tjedan dana nakon operacije uz malaksalost i gubitak teka. Dijagnoza se postavlja ultrazvukom ili kompjutoriziranom tomografijom. Liječenje se provodi antibioticima ili perkutanom drenažom pod ultrazvukom ili CT-om (ako je nemoguće, onda se radi reoperacija). Perioperativna primjena antibiotika pokazala je smanjenje pojavnosti apscesa nakon operacije (9, 39).

Fekalna fistula nakon apendektomije izuzetno je rijetka iako se može pojaviti ukoliko je došlo do nekroze baze cekuma izazvane apscesom, drenom ili neodgovarajućim

podvezivanjem bataljka crvuljka. Pojava fecesa na dren i operacijsku ranu spontano prestaje ukoliko nema zaostalog stranog tijela, a u tom slučaju je potrebna reoperacija (9).

#### **1.5.5.4. Konzervativno liječenje (neoperacijsko liječenje)**

Konzervativno liječenje akutnog apendicitisa bazirano je na antibiotskoj terapiji (46). Noviji dokazi sugeriraju da bi se antibiotska terapija mogla upotrebljavati kao jedina terapija akutnog nekompliciranog apendicitisa. Metaanaliza pet randomizirano kontroliranih studija uspoređivala je različito antibiotsko liječenje s apendektomijom. Antibiotsko liječenje je rezultiralo smanjenjem stope komplikacija, manjom učestalošću bolovanja i invaliditeta te manjom potrebom za uzimanjem analgetika (48). Ipak 40% bolesnika koji su liječeni primarno antibiotskom terapijom zahtijevalo je reoperaciju unutar godine dana, usporedno s 8,6% apendektomiranih koji su podvrgnuti sekundarnoj operaciji. Multicentrična randomizirano kontrolirana studija pokazala je rezoluciju u 73% bolesnika (skupina od 18 do 60 godina) koji su primali ertapenem (1g intravenski 3 dana) zatim levofloksacin 7 dana (500 mg per os) u kombinaciji s metronidazolom (3 puta na dan 500 mg) (48). Cefalosporin kombiniran sa metronidazolom najčešće se koristi za liječenje, a zatim slijedi penicilin u kombinaciji s inhibitorom beta laktamaze te kinoloni. Najčešća primjena antibiotika je intravenski tri dana, a zatim slijedi peroralna primjena tijekom 5 do 7 dana. Optimalna duljina liječenja nije definirana, a smatra se da je najbolje liječenje i praćenje do normalizacije upalnih parametara i kliničke slike (46).

Metaanaliza od pet studija u kojoj se uspoređuje primjena antibiotika i apendektomija u djece pokazala je slične rezultate kao i u odraslih. S obzirom na rizik koji je povezan s otvorenom i laparoskopskom apendektomijom, treba imati na umu mogućnost učinkovitosti antibiotske terapije u djece i odraslih budući da postoji visoka rezolucija primjenom intravenskih antibiotika (48).

Antibiotici bi trebali biti primijenjeni i perioperativno kao dio liječenja akutnog apendicitisa. Metaanaliza od 12 randomizirano kontroliranih studija i Cochrane review (47 studija) pokazala je da antibiotici mogu smanjiti pojavu infekcije rane i incidenciju apscesa (46). Preoperativno profilaktično liječenje antibioticima je potrebno započeti 60 minuta prije incizije kože ili čim se zakaže operacija. Metronidazol se u mnogim studijama daje samostalno intravenski ili u kombinaciji. Dobra opcija je i piperacilin ili tazobaktam, a osobito u slučaju

sumnje na perforaciju ili komplicirani apendicitis. Nastavak antibiotske terapije preporuča se i poslijeoperacijski nakon kompliciranog apendicitisa posebno u slučaju apscesa, perforacije i peritonitisa (ovisno o težini bolesti). Rutinska primjena nakon nekompliciranog apendicitisa nije preporučena, a trenutna preporuka je 3 do 5 dana intravenske terapije nakon kompliciranog, perforiranog apendicitisa (47). Kraća primjena antibiotika moguća je ukoliko je bazirana na kliničkim parametrima (temperatura  $<38^{\circ}\text{C}$  unutar 24h, tolerancija dva uzastopna obroka, neovisna kretnja i potreba samo za oralnom analgezijom) te je jednako učinkovita i dokazana u pedijatrijskoj populaciji. Bolesnike treba informirati o kontinuiranom riziku za razvoj postoperativnog apscesa nakon perforiranog apendicitisa (47).

## **1.6. Bilirubin**

Bilirubin je endogeni spoj koji može biti toksičan (osobito u novorođenčadi) iako je u posljednje vrijeme pokazana mogućnost da srednja vrijednost nekonjugiranog bilirubina ima protektivni antioksidativni učinak na kardiovaskularni sustav. Bilirubin nastaje kao razgradni produkt iz hemoglobina te se koristi za dijagnostiku jetrenih ili hematoloških bolesti (49). Normalni metabolizam bilirubina može se sažeti u nekoliko procesa, a to su: proizvodnja bilirubina, parenhimske stanice jetre preuzimaju bilirubin, konjugacija bilirubina s glukuronatom, izlučivanje konjugata bilirubin-glukuronat u žuč i dovođenje žuči u tanko crijevo (50, 51).

### **1.6.1. Metabolizam bilirubina**

Bilirubin nastaje iz hema cijepanjem prstena hema na ugljičnom mostu enzimom hemooksigenaze. Ovaj postupak uz dodatak kisika rezultira oslobađanjem željezovog (III) iona (ferion), stvara se ugljikov monoksid te kao posljedica kidanja tetrapirolnog prstena nastaje i ekvimolarna količina biliverdina. Topljivi enzim biliverdin-reduktaza reducira metinski most između pirola III i pirola IV u metilensku grupu i oblikuje žuti pigment bilirubin. Procjenjuje se da od 1 g hemoglobina nastane 35 mg bilirubina, a dnevna produkcija bilirubina u odraslom čovjeku iznosi 250 – 350 mg od čega je najveći dio podrijetlom od razgradnje hemoglobina (50). Oko 80% bilirubina je proizvedeno na ovaj način iz hemoglobina dok je otprilike 20% bilirubina proizvedeno iz proteina koji sadrže hem kao što su citokrom P40 izoenzime, mioglobin, katalaze, peroksidaze. Kemijska pretvorba hema u bilirubin odvija se pomoću retikuloendotelnog sustava koji obuhvaća monocitne makrofage u slezeni i koštanoj srži te

jetrene Kupfferove stanice. Ovaj nekonjugirani oblik bilirubina (UCB; engl. *unconjugated bilirubin*) slabo je topljiv u vodi te se u plazmi prenosi čvrsto vezan za albumin (49).

Kompleks bilirubin-albumin ulazi u sinusoidnu cirkulaciju jetre gdje postoje tri metaboličke faze bilirubina: unošenje u hepatocit, konjugacija i ekskrecija u žuč (51). U jetri se bilirubin otpušta s albumina i izručuje se sinusoidalnoj površini hepatocita. Prijenos u hepatocite odvija se na dva načina: pasivnim putem i endocitozom posredovanom receptorima. Nakon što bilirubin uđe u hepatocit može se vezati na citosolne proteine (ligandin-član porodice glutation-S-transferaza i protein Y) koji mu omogućuju da bude topljiv prije konjugacije i sprječavaju povratak u krvotok. Konjugacija je od velike važnosti kako bi bilirubin postao topljiv što mu omogućuje prolaz kroz kanalikularni sustav i izlučivanje u žuč. Konjugacija je kemijski proces kataliziran skupinom iz obitelji enzima uridin-difosfoglukuronska glukuronoziltransferaza (UDPGT). Postoje različiti izoformi UDPGT-a dok je fiziološki najvažniji za konjugaciju bilirubina UDPGT1A1 (50, 52). Konjugacija se uglavnom odvija pomoću glukuronske kiseline, ali prisutni su i konjugati glukoze i ksiloze. Jedan ili dva šećera esterskom su vezom spojeni na –COOH na strani propionske kiseline lanca UCB-a, a to rezultira bilirubin-monoglukuronidom ili diglukuronidom (49). U normalnim uvjetima dominantna je sinteza bilirubin-diglukuronida te je omjer monokonjugiranog nasuprot dikonjugiranog 1:4. Ukoliko postoji preopterećenost sustava za konjugaciju, zbog prekomjerne sinteze bilirubina, tada većina bude u obliku bilirubin-monoglukuronida (50). Esterifikacija remeti vodikove intramolekularne veze što otvara molekulu za konjugaciju te je čini topljivom i omogućava ekskreciju bilirubina jetrom i bubrežima (49, 50).

Izlučivanje konjugiranog bilirubina u žuč obavlja se mehanizmom aktivnog transporta, a gradijent koncentracije je visok i može doseći 1:1000. Poznata su najmanje četiri kanalikularna transportera koji sudjeluju u izlučivanju konjugiranog bilirubina ipak najznačajniji je MPR-2 (*multidrug resistance-associated protein 2*) koji se naziva i multispecifični organski anionski prijenosnik (MOAT). On je smješten na staničnoj membrani žučnog kanalića i prenosi određeni broj organskih aniona, a pripadnik je porodice prijenosnika koji vežu ATP - adenzin trifosfat (engl. *Adenosine triphosphate*) (50, 52). Bilirubin je velikim dijelom vezan za miješane micle žuči te uspješno sa žuči prolazi od kanalića do žučnih kanala, interacinarnih žučnih kanala, intrahepatičnih kanala progresivno rastućeg promjera i kroz ekstrahepatalne kanale. Između obroka, žuč i bilirubin većinom se pohranjuju u žučnjak gdje konjugirani bilirubin prolazi djelomičnu hidrolizu (<2%) pri čemu nastaje nekonjugirani bilirubin koji se može apsorbirati. Nakon hranjenja preko vagalnog refleksa potakne se lučenje



kolecistokinina te dolazi do kontrakcije žučnjaka i otpuštanja Odijeva sfinktera i lučenja žuči u tanko crijevo (53).

U tankom crijevu konjugirani bilirubin slabo se apsorbira te mali udio prolazi ograničenu hidrolizu s beta-glukuronidazama (specifičnim bakterijskim enzimima) u nekonjugirani bilirubin. Dospijevanjem u terminalni ileum i debelo crijevo glukuronidi se odstranjuju, također specifičnim bakterijskim enzimima beta-glukuronidazama, dok se pigment naknadno reducira fekalnom florom u skupinu bezbojnih tetrapirolnih spojeva koji se nazivaju urobilinogenima. U stolici dolazi do dehidrogenacija centralnog metilenskog mosta urobilinogena pri čemu nastaje narančasto-žuti urobilin. Mali dio urobilina i nekonjugiranog bilirubina apsorbira se u jetru putem portalne venske krvi. Većina apsorbiranog urobilinoida putem jetre ponovno se izlučuje te na taj način nastaje enterohepatični urobilinogeni ciklus. U abnormalnim uvjetima, pogotovo kada se stvara prekomjerna količina žučne boje ili jetrene bolesti, remeti se ovaj intrahepatični ciklus i urobilinogen se može izlučivati i u mokraći (50, 53). Obično se većina bezbojnih urobilinogena nastalih u debelom crijevu djelovanjem fekalne flore oksidira u urobiline (obojene spojeve) i izlučuje fecesom. Tamnjenje fecesa nastaje stajanjem na zraku kao posljedica oksidacije preostalih urobilinogena u urobiline (50).

### **1.6.2. Određivanje bilirubina**

Mjerenje bilirubina u serumu od velike je kliničke važnosti. Metodu za kvantitativno određivanje bilirubina u serumu prvi je ustanovio Van den Bergh primjenom Erlichova testa za bilirubin u mokraći. Molekula se podvrgne reakciji sa diazo reagensom pri čemu nastaje crvenkasto-purpurni azo-spoj. Dodavanje metanola ubrzava se reakcija te se dobiva ukupna vrijednost bilirubina. Indirektni bilirubin, slobodan (nekonjugirani), nije topljiv u vodi i treba metanol za početak reakcije vezanja s diazo-reagensom. Konjugirani bilirubin, budući da je topljiv u vodi, može reagirati izravno s diazo-reagensom tako da je Van den Berghov direktni bilirubin ustvari konjugirani oblik bilirubina. Odjeljivaje i kvantitativno određivanje nekonjugiranog bilirubina i konjugiranog može se provesti visokotlačnom tekućinskom kromatografijom (50).

### 1.6.3. Klinička važnost bilirubina

Tijekom posljednjih dvadeset godina brojna istraživanja bilirubina i drugih žučnih pigmenata pokazala su njihovu biološku važnost u in vitro i in vivo uvjetima. Iako su studije o antioksidativnom djelovanju bilirubina bile dokazane i prije 60 godina prekretnica je objavljeni članak Stockera i sur. 1987. godine. Nakon toga brojne studije su dokazale veliku potentnost žučnih pigmenata kao antioksidativnih tvari u prirodi. Niske koncentracije UCB-a zaštićuju od visokih koncentracija vodikovih peroksida. Kliničkim zapažanjima je utvrđeno da je razina UCB-a u direktnoj korelaciji s antioksidativnim kapacitetom seruma i plazme. Bilirubin čini otprilike 10% antioksidativnog kapaciteta u odraslih osoba sa normobilirubinemijom, a puno više doprinosi u serumu novorođenčadi (49).

Kada bilirubin u krvi prijeđe vrijednost od 17,1  $\mu\text{mol/L}$  (10 mg/L), dolazi do hiperbilirubinemije. Hiperbilirubinemija može nastati zbog stvaranja viška bilirubina pri čemu je premašen kapacitet jetre ili može biti posljedica nesposobnosti oštećene jetre da izluči normalne količine bilirubina. Također, može nastati i opstruktivna hiperbilirubinemija gdje je jetra normalne funkcije, ali su začepljeni ekstrahepatalni ili intrahepatalni žučni kanalići (50, 51). U svim tim okolnostima dolazi do nakupljanja bilirubina u krvi te kada premaši vrijednost od oko 20 – 25 mg/L (odnosno 34,2 – 42,8  $\mu\text{mol/L}$ ) to stanje nazivamo žuticom jer dolazi do difuzije u tkivo koje pri tome postaje žute boje. Ovisno o tipu bilirubina prisutnog u plazmi, razlikujemo retencijsku hiperbilirubinemiju (nastala zbog prekomjernog stvaranja bilirubina) i regurgitacijsku hiperbilirubinemiju (refluks bilirubina u krvotok zbog opstrukcije žuči). Zbog svoje hidrofobnosti nekonjugirani bilirubin prolazi krvno-moždanu barijeru te kernikterus (encefaopatija uzrokovana hiperbilirubinemijom) uzrokuje prvenstveno retencijska hiperbilirubinemija. S druge strane, samo konjugirani bilirubin može se pojaviti u mokraći zbog svoje topljivosti u vodi. Holurična žutica je ona u kojoj je bilirubin prisutan u mokraći, dakle nalazi se samo u regurgitacijskoj hiperbilirubinemiji, a aholurična žutica je u prisutnosti viška UCB-a (50). Koncentracija bilirubina veća nego normalna može biti zbog različitih uzroka, kao na primjer u sklopu nuspojave na lijekove, upalne bolesti jetre ili žučnih kanala, kao i hemolitičke anemije. U rijetkim slučajevima može biti i mutacije UDPGT mikrosomalnog enzima odgovornog za konjugaciju te se može prezentirati kao Crigler-Najjarov sindrom ili pak Gilbertov sindrom (50, 54). U sklopu Crigler Najjarovog sindroma može biti smanjena ili odsutna ekspresija UDPGTA1 gena što se može prezentirati ekstremno visokim vrijednostima bilirubina i potrebom hitne transplantacije jetre (54). Konjugirana hiperbilirubinemija najčešće

nastaje zbog blokiranja hepatičnog ili zajedničkog žučnog voda (najčešće zbog kamenca ili tumora glave gušterače) (50).

Studije sada otkrivaju da niska razina bilirubina, poznata kao hipobilirubinemija, može biti također patologija kao i ekstremna hiperbilirubinemija koju vidimo kod bolesnika sa žuticom i jetrenim poremećajima. Hipobilirubinemija se najčešće prikazuje u bolesnika s metaboličkim sindromom što može dovesti do kardiovaskularnih komplikacija. Podatci prikazuju da je hipobilirubinemija ključna u patofiziologiji raznih organskih bolesti, metaboličkih poremećaja, vaskularnih nedostataka kao i poremećaja spavanja i raspoloženja (54).

#### **1.6.4. Hiperbilirubinemija u akutnom apendicitisu**

Hiperbilirubinemija pojavljuje se kod raznih sistemnih infekcija, uključujući i sepsu i difuzni peritonitis, a opisani su razni mehanizmi koji dovode do hiperbilirubinemije tijekom sistemnih infekcija (27). Mikrobiološka flora upaljenog crvuljka sadrži veću i raznovrsniju količinu bakterija nego što se pronalazi u slučaju neupaljenog crvuljka, a sadrži 60% anareoba *Fusobacterium necrophoru/nucleatum*, koji je odsutan u slučaju zdravog crvuljka, identificiran je u 62% slučajeva upaljenog crvuljka (28). Pokazalo se da bakterijske infekcije dovode do kolestaze, a *Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis* najčešći su primarni uzročnici akutnog apendicitisa (27). Nekoliko mehanizama dovodi do hiperbilirubinemije u sklopu sistemskih infekcija kao što je hemoliza, povezana s bakterijama, što dovodi do povećanog opterećenja bilirubinom i endotoksemija koja rezultira smanjenim jetrenim unosom i smanjenom kanalikularnom ekskrecijom žuči. Bakterijski endotoksini uzrokuju citokinima posredovanu inhibiciju mehanizma transporta žučnih soli, što dovodi do kolestaze. *Escherichia coli* se povezuje s endotoksinom lipopolisaharidom te je najčešće kultivirana iz intraperitonealne tekućine u sklopu akutnog apendicitisa. Invazija gram negativnih bakterija u mišićni sloj (lat. *tunica muscularis*) crvuljka dovodi do izravne translokacije u portalni venski sustav i u jetreni parenhim gdje dalje ometa izlučivanje bilirubina u kanalikule mehanizmom inhibicije endotoksinima (55). Endotoksini *E. coli* uzrokuju kolestazu, a mogu uzrokovati i hemolizu eritrocita što dovodi do preopterećenja bilirubinom. Teška upala koju nalazimo kod komplicirane upale crvuljka može uzrokovati edem crijeva i crijevni hipomotilitet, što može dovesti do kolestaze. Ovi mehanizmi tako mogu dovesti do hiperbilirubinemije u sklopu akutnog apendicitisa (27).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Akutna upala crvuljka najčešće je stanje koje se prezentira akutnim abdomenom te zahtjeva žurni operacijski zahvat (17). Dijagnoza se temelji na kliničkim znakovima s korištenjem bodovnih ljestvica, a uz tehnološki napredak i slikovne modalitete postavljanje dijagnoze lakše je postići (15, 26). Ipak dostupnost, stručnost, vrijeme i isplativost ovih modela je nepovoljna te je potencijal jednostavnih laboratorijskih parametara za pomoć u dijagnosticiranju akutnog apendicitisa i predviđanju perforacije crvuljka privukao interes kirurga (26). Veliki dijagnostički izazov usmjerava za potragom idealnog biokemijskog parametra visoke osjetljivosti i specifičnosti za dijagnozu akutnog apendicitisa.

### **Cilj istraživanja:**

Cilj ovog prospektivnog kliničkog istraživanja jest ispitati postoji li povezanost hiperbilirubinemije i uznapređalosti akutnog apendicitisa u djece te procijeniti mogućnost upotrebe koncentracije bilirubina u serumu kao pouzdanog prijeoperacijskog laboratorijskog markera za perforirani apendicitis u djece.

### **Hipoteze:**

1. Koncentracija bilirubina u serumu može poslužiti kao pouzdan laboratorijski marker u dijagnostici perforiranog apendicitisa u djece.
2. Povišena razina ukupnog bilirubina u krvi češće se nalazi u djece s perforiranim akutnim apendicitisom.
3. Hiperbilirubinemija se češće nalazi u djece s perforiranim apendicitisom.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su svi bolesnici u dobi od 0 do 17 godina kojima je urađena apendektomija i u kojih je patohistološkom analizom potvrđena dijagnoza akutnog apendicitisa, u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 1. siječnja 2021. godine u Klinici za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.

*Kriteriji uključenja:*

1. Bolesnici u dobi od 0 do 17 godina s patohistološki potvrđenim akutnim apendicitisom.

*Kriteriji isključenja:*

1. Bolesnici stariji od 17 godina
2. Bolesnice u kojih je konstatirana trudnoća
3. Bolesnici s kroničnim, metaboličkim i endokrinološkim bolestima
4. Bolesnici u kojih patohistološki nije potvrđen akutni apendicitis.

### **3.2. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split.

### **3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Provedena je prospektivna kohortna studija. Izvor podataka jest protokol studije koji se popunjava nakon svakog operacijskog zahvata iz anamnestičkih podataka, povijesti bolesti i operacijske liste. Demografski i klinički podatci, operacijski nalaz, poslijeoperacijsko praćenje i rezultati laboratorijskih pretraga, kao i praćenje bolesnika zbog detekcije kasnih komplikacija bilježe se u Protokol studije (*Prilog 1*). Svi uneseni podatci statistički su obrađeni.

#### **3.3.1. Primarne mjere ishoda**

Povezanost hiperbilirubinemije prilikom prijama bolesnika s intraoperacijskim nalazom perforiranog crvujka.

### 3.3.2. Sekundarne mjere ishoda

Otkrivanje ostalih prediktivnih čimbenika kompliciranog apendicitisa u djece (dob, duljina trajanja simptoma, leukocitoza, neutrofilija, povišene vrijednosti CRP-a).

### 3.3.3. Statistička obrada podataka

Za analizu podataka korišten je statistički program SPSS 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Medijan i interkvartilni raspon (IQR) korišteni su za kvantitativne varijable ili ordinalne varijable. Apsolutna i relativna frekvencija korištene su za opis raspodjele kategoričkih varijabli. Značajnost razlike kvantitativnih varijabli između ispitivanih skupina procijenjena je Mann-Whitney U testom. Hi-kvadrat test korišten je za procjenu razlika u raspodjeli kategorijskih podataka. Dvostruki Fisherov egzaktni test korišten je kad je učestalost događaja bila niska. Analiza krivulje karakteristike primatelja-operatora (engl. *receiver-operator characteristic curve*, ROC) provedena je kako bi se procijenila najbolja granična vrijednost (engl. *cut-off*) za predviđanje perforacije akutnog apendicitisa, a vrijednosti površine ispod krivulje (AUC), osjetljivost i specifičnost prikazane su kao srednje vrijednosti (95% CI srednje vrijednosti). Povezanost perforiranog akutnog apendicitisa analizirana je bivarijantnom logističkom regresijom. Svi su testovi bili dvostrani i korištena je razina značajnosti od 0,05.

### 3.3.4. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podatci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-02 (*Prilog 2*). Zakonski zastupnici djece potpisali su dobrovoljni pristanak za sudjelovanjem u studiji.

## 3.4. Opis istraživanja

Svakom ispitaniku koji je uključen u studiju prijeoperacijski su uzeti uzorci krvi za određivanje razine bilirubina, elektrolita i upalnih parametara. Svakom bolesniku učinjena je apendektomija (otvorena ili laparoskopska) te se sukladno intraoperacijskom nalazu odredila



faza upale crvuljka, odnosno bolesnici su ovisno o intraoperacijskom nalazu podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu bolesnika čine bolesnici u kojih je potvrđena perforacija crvuljka, dok drugu skupinu obuhvaćaju oni u kojih nije došlo do perforacije crvuljka. Perforacija crvuljka definira se temeljem: vidljivog mjesta perforacije, i/ili prisutnosti gnojnog sadržaja u trbuhu, i/ili nalazom fekolita u trbušnoj šupljini. Svi odstranjeni crvuljci bili su upućeni na patohistološku analizu kako bi se dijagnoza akutnog apendicitisa potvrdila. Demografski i klinički podatci, intraoperacijski nalaz, poslijeoperacijsko praćenje i rezultati laboratorijskih pretraga, kao i praćenje bolesnika zbog detekcije kasnih komplikacija bilježe se u Protokol studije. Svi uneseni podatci obrađeni su statistički.

## **4. REZULTATI**

U razdoblju od 1. siječnja 2019. do 1. siječnja 2021. u Klinici za dječju kirurgiju učinjene su 294 apendektomije. Od tog broja 10 djece isključeno je iz studije, obzirom na to što su zadovoljili neke od kriterija isključenja. Ukupno je u studiju uključeno 284 djece, od kojih je 64 (22,5%) imalo dijagnozu perforiranog akutnog apendicitisa. Nije pronađena značajna razlika u odnosu na spol, indeks tjelesne mase (ITM), bolove u donjem desnom kvadrantu, povratnu osjetljivost, komplikacije i stopu reoperacije između ispitivanih skupina (Tablica 1).

Pronađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na dob. U skupini djece s neperforiranim apendicitisom medijan dobi iznosi 11,5 godina naspram 10 godina u skupini bolesnika koji su imali perforirani apendicitis ( $P=0,014$ ). Duljina trajanja simptoma također se značajno razlikovala između ispitivanih skupina. U skupini djece s perforiranim apendicitisom medijan duljine trajanja simptoma iznosio je 50 h u odnosu na 24 h u skupini djece s neperforiranim crvuljkom ( $P<0,001$ ). Medijan tjelesne temperature također je bio viši u skupini bolesnika s perforiranim apendicitisom ( $38,1^{\circ}\text{C}$ ) u odnosu na bolesnike iz skupine s neperforiranim apendicitisom ( $37,2^{\circ}\text{C}$ ) ( $P<0,001$ ). Učestalost povraćanja bila je značajno viša u skupini djece s perforiranim apendicitisom gdje je iznosila 73,4% nasuprot 53,6% u skupini djece s neperforiranim apendicitisom ( $P=0,004$ ). Medijan duljine trajanja operacijskog zahvata u skupini djece s perforiranim apendicitisom iznosio je 43 minute u odnosu na djecu iz skupine s neperforiranim apendicitisom, gdje je medijan iznosio 25 minuta ( $P<0,001$ ). Medijan duljine boravka u bolnici u djece s perforiranim apendicitisom iznosio je 6 dana u odnosu na 2 dana u djece s neperforiranim apendicitisom ( $P<0,001$ ). Navedene razlike su očekivane s obzirom na uznapredovalost bolesti.

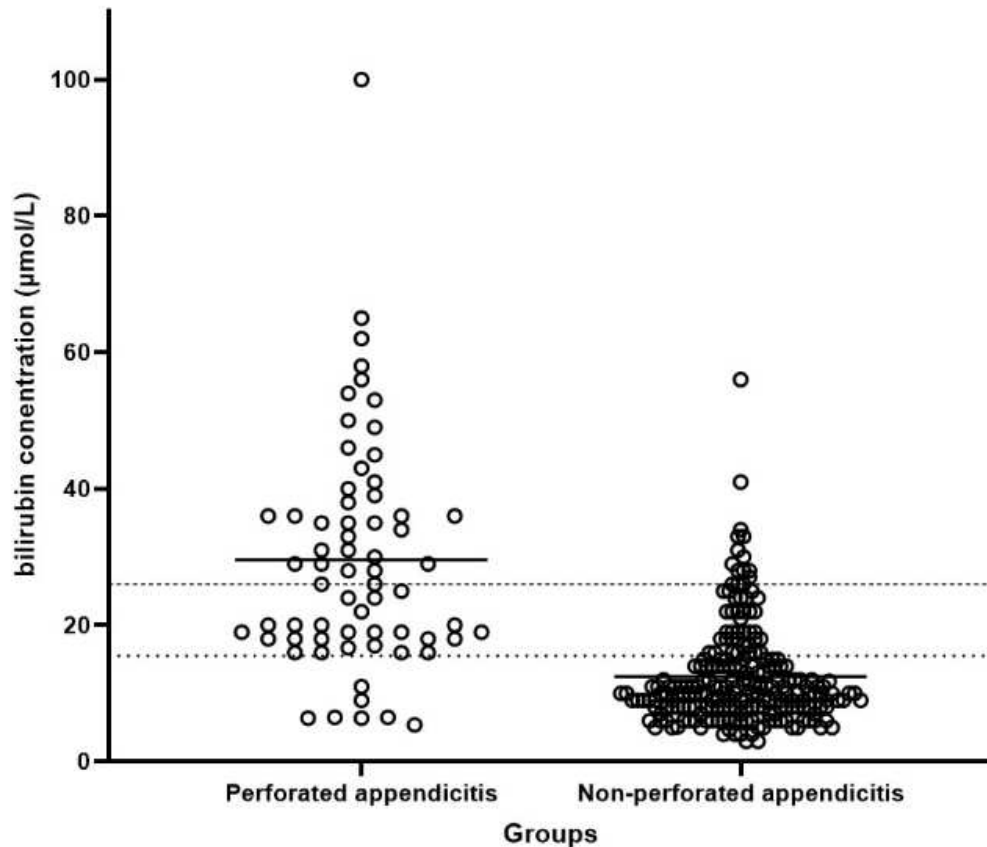
**Tablica 1.** Demografske karakteristike, klinički podatci i ishodi liječenja bolesnika

Parametri	Skupina I Perforirani apendicitis (n=64)	Skupina II Neperforirani apendicitis (n=220)	P
<i>Demografski podatci</i>			
Dob (godine) <i>medijan (IQR)</i>	10 (7; 14)	11.5 (9; 15)	<b>0,014*</b>
Spol, n (%)			
<i>Muško</i>	43 (67,2)	133 (60,4)	0,328 <sup>†</sup>
<i>Žensko</i>	21 (32,8)	87 (39,6)	
ITM (kg/m <sup>2</sup> ) <i>medijan (IQR)</i>	17,5 (16; 22)	19 (17; 21)	0,116*
<i>Klinički podatci</i>			
Duljina trajanja simptoma (h) <i>medijan (IQR)</i>	50 (40; 77)	24 (16; 30)	<b>&lt;0,001*</b>
Tjelesna temperatura (°C) <i>medijan (IQR)</i>	38,1 (37,9; 38,6)	37,2 (37,0; 37,4)	<b>&lt;0,001*</b>
Povraćanje, n (%)	47 (73,4)	118 (53,6)	<b>0,004<sup>†</sup></b>
Bol u DDK, n (%)	64 (100)	220 (100)	>0,999 <sup>†</sup>
Povratna osjetljivost, n (%)	64 (100)	215 (97,7)	>0,591 <sup>†</sup>
<i>Ishodi liječenja</i>			
Komplikacije, n (%)			
Intraoperacijske	0	0	-
Poslijeoperacijske	4 (6,25)	5 (2,3)	0,119 <sup>‡</sup>
Reoperacije, n (%)	2 (3,1)	0	0,06 <sup>‡</sup>
Trajanje operacije (min) <i>medijan (IQR)</i>	43 (30; 59)	25 (20; 35)	<b>&lt;0,001*</b>
Duljina hospitalizacije (dani) <i>medijan (IQR)</i>	6 (5; 8)	2 (2; 3)	<b>&lt;0,001*</b>
Kirurški pristup, n (%)			
Otvorena apendektomija	16 (25)	27 (12,3)	<b>0,017<sup>†</sup></b>
Laparoskopska apendektomija	48 (75)	193 (87,7)	

\*Mann-Whitney U-test; <sup>†</sup>Hi-kvadrat test; <sup>‡</sup>Fisherov egzaktni test

IQR – Interkvartilni raspon; ITM – Indeks tjelesne mase; DDK – Desni donji kvadrant

Od ukupnog broja bolesnika, njih 49 (17,3%) imalo je hiperbilirubinemiju bez obzira na perforaciju. Pronađena je značajno viša vrijednost ukupne razine bilirubina u serumu u bolesnika s perforiranim crvuljkom (27  $\mu\text{mol/L}$ ) u usporedbi s bolesnicima s neperforiranim crvuljkom gdje je medijan iznosio 10  $\mu\text{mol/L}$  ( $P<0,001$ ) (Tablica 2, Slika 5).



**Slika 5.** Bilirubin kao prediktor akutnog apendicitisa. Usporedba prijeoperacijskih vrijednosti ukupne razine bilirubina u serumu u skupini bolesnika s perforiranim apendicitisom u odnosu na skupinu s nepreforiranim apendicitisom.

Analizirajući podskupine s hiperbilirubinemijom prema postavljenom kriteriju vrijednosti bilirubina  $>26 \mu\text{mol/L}$ , u skupini bolesnika s perforiranim crvuljkom, 35 bolesnika (54,7%) imalo je hiperbilirubinemiju, dok je udio bolesnika s hiperbilirubinemijom bio značajno niži u skupini bolesnika s neperforiranim akutnim apendicitisom ( $n=14$ ; 6,4%) ( $P<0,001$ ) (Tablica 2).

Nađen je statistički značajan porast svih ispitivanih upalnih biljega u bolesnika s perforiranim apendicitisom u odnosu na bolesnike s neperforiranim apendicitisom: leukociti ( $16,8 \times 10^9/\text{L}$  naspram  $13,8 \times 10^9/\text{L}$ ;  $P<0,001$ ); C-reaktivni protein (92,2 mg/L naspram 19,4 mg/L;  $P<0,001$ ); apsolutni broj neutrofila (85,6% naspram 81,0%;  $P<0,001$ ); natrij (133 mmol/L naspram 139 mmol/L;  $P<0,001$ ) (Tablica 2).

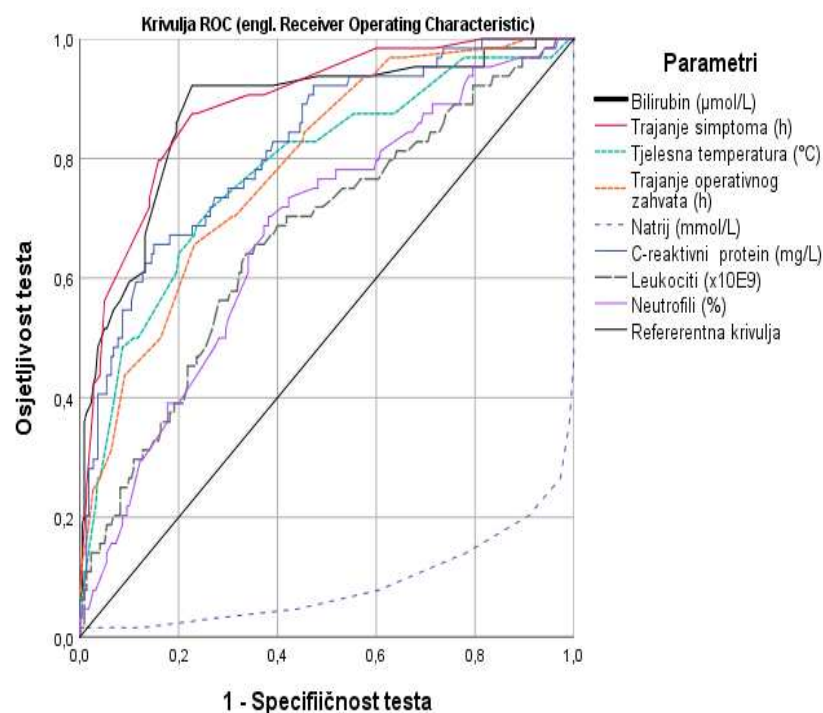
**Tablica 2.** Prijeoperacijski laboratorijski parametri u bolesnika s akutnim apendicitisom

<i>Laboratorijski podatci</i>	Skupina I	Skupina II	<i>P</i>
	Perforirani apendicitis (n=64)	Neperforirani apendicitis (n=220)	
Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ) <i>medijan (IQR)</i>	27 (18; 37)	10 (8; 15)	<b>&lt;0,001*</b>
Hiperbilirubinemija (serum bilirubin >26 $\mu\text{mol/L}$ ), <i>n (%)</i>	35 (54,7)	14 (6,4)	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>
Leukociti ( $\times 10^9/\text{L}$ ) <i>medijan (IQR)</i>	16.8 (13,5; 21)	13.8 (11; 17)	<b>&lt;0,001*</b>
C-reaktivni protein (mg/L) <i>medijan (IQR)</i>	92.2 (37, 144)	19.4 (6; 46)	<b>&lt;0,001*</b>
Neutrofili (%) <i>medijan (IQR)</i>	85.6 (81, 88)	81 (75, 86)	<b>&lt;0,001*</b>
Natrij (mmol/L) <i>medijan (IQR)</i>	133 (132, 136)	139 (138, 141)	<b>&lt;0,001*</b>

\**Mann-Whitney U-test*; <sup>†</sup>*Hi-kvadrat test*;  
IQR – Interkvartilni raspon

ROC analiza ukupne razine bilirubina u serumu u bolesnika kojima je dijagnosticiran perforirani akutni apendicitis pokazala je područje ispod krivulje (AUC) od 0,876 (95% CI, 0,820 – 0,929). Pokazalo se da granična vrijednost (engl. *cut-off*) koncentracije bilirubina od 15,5  $\mu\text{mol/L}$  daje najbolju moguću osjetljivost i specifičnost s vrijednostima od 92% odnosno 77,3% ( $P < 0,001$ ) (Slika 6).

Također, pomoću ROC analize utvrđene su granične vrijednosti za ostale prediktivne čimbenike rizika za komplicirani akutni apendicitis: tjelesna temperatura  $>37,9^\circ\text{C}$  ( $P=0,037$ ), duljina trajanja simptoma  $>34$  h ( $P=0,002$ ) i koncentracija natrija u serumu  $\leq 135,5$  mmol/L ( $P < 0,001$ ). Ostali čimbenici rizika nisu se pokazali statistički značajnima u ovoj studiji (Tablica 3).



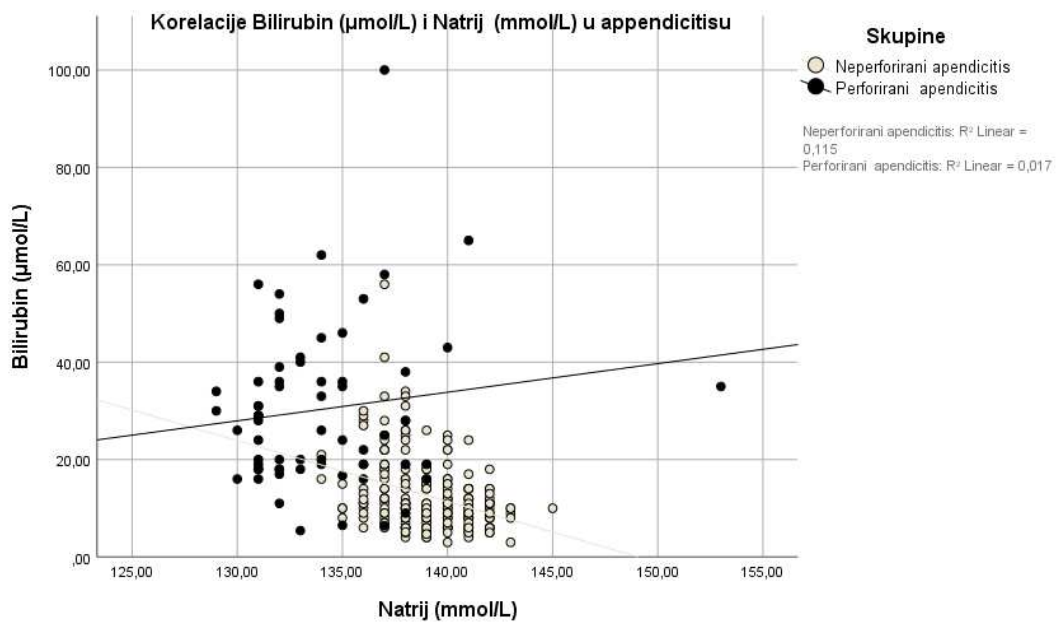
**Slika 6.** ROC analiza krivulje ukupne razine bilirubina u serumu u bolesnika s dijagnozom kompliciranog akutnog apendicitisa.

**Tablica 3.** Prediktori perforacije akutnog apendicitisa određeni bivarijantnom logističnom regresijom (n=284)

<i>Varijable, n (%)</i>	<b>Skupina I</b>		<i>P</i>
	<b>Perforirani apendicitis (n=64)</b>	<b>Neperforirani apendicitis (n=220)</b>	
Bilirubin >15,5 µmol/L	59 (92,2)	57 (25,9)	<b>&lt;0,001</b>
Duljina trajanja simptoma >34 h	54 (84,5)	51 (23,2)	<b>0,002</b>
Tjelesna temperatura >37,9 °C	41 (64,1)	44 (20,0)	<b>0,037</b>
C-reaktivni protein >42 mg/L	46 (71,9)	59 (26,8)	0,600
Broj neutrofila >84,3%	59 (92,2)	57 (25,9)	0,096
Leukociti >15,0x10 <sup>9</sup> /L	43 (67,2)	85 (38,6)	0,708
Natrij <135,5 mmol/L	47 (73,4)	6 (2,7)	<b>&lt;0,001</b>

Modeliranjem prikupljenih podataka bivarijantnom logističkom regresijom utvrđeno je da su koncentracija bilirubina u serumu (OR=1,12; 95% CI 1,07 – 1,18;  $P<0,001$ ), koncentracija natrija u serumu (OR=0,64; 95% CI, 0,51 – 0,81;  $P<0,001$ ), tjelesna temperatura (OR=2,48; 95% CI 1,05 – 0,84;  $P<0,001$ ) i trajanje simptoma (OR=1,06; 95% CI; 1,02 – 1,09;  $P<0,001$ ) prediktivni faktori za komplicirani akutni apendicitis.

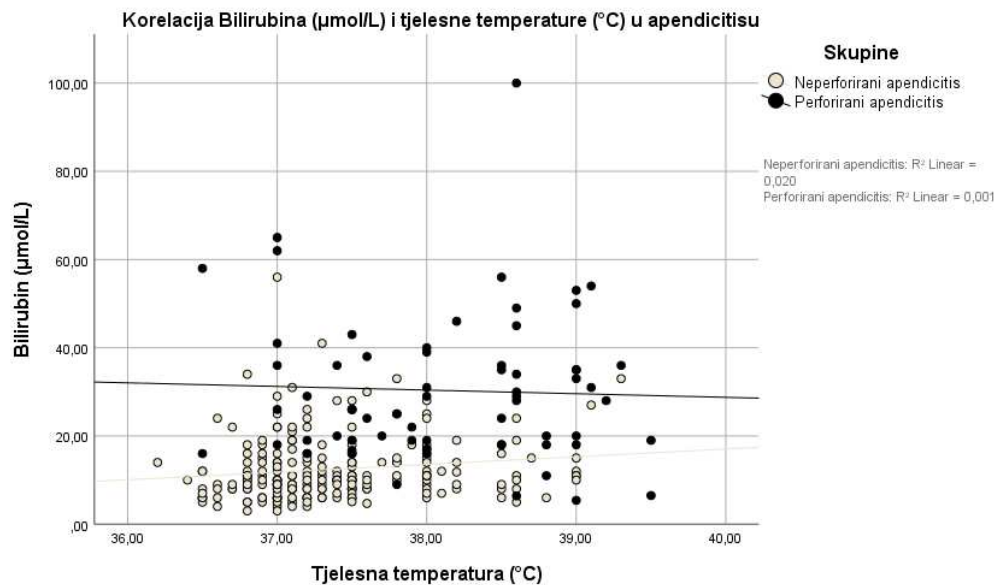
Korištenjem dijagrama raspršenja za grupirane podatke možemo jasno vidjeti da su veće vrijednosti bilirubina uglavnom koncentrirane unutar nižih vrijednosti natrija što stvara dvije diskriminirajuće skupine između kompliciranog i nekompliciranog akutnog apendicitisa (Slika 7A).



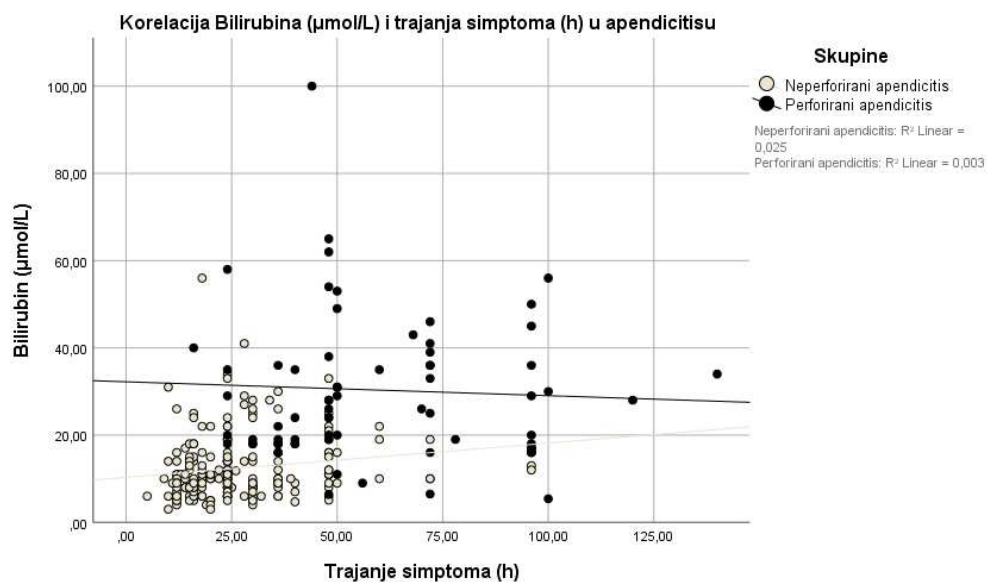
**Slika 7A.** Dijagram raspršenja za grupirane podatke vrijednosti bilirubina u odnosu na vrijednosti natrija u serumu bolesnika s akutnim apendicitisom.



Slično tome, niže vrijednosti bilirubina praćene su nižom tjelesnom temperaturom (slika 7B) i duljinom trajanja simptoma (slika 7C).



**Slika 7B.** Dijagram raspršenja za grupirane podatke vrijednosti bilirubina u odnosu na vrijednosti tjelesne temperature bolesnika s akutnim apendicitisom.



**Slika 7C.** Dijagram raspršenja grupiranih podataka za vrijednosti bilirubina u odnosu na duljinu trajanja simptoma u bolesnika s akutnim apendicitisom.

## **5. RASPRAVA**

Rezultati ove studije pokazali su kako bi hiperbilirubinemija mogla biti identificirana kao prediktivni faktor za komplicirani akutni apendicitis u dječjoj populaciji. Bolesnici s kompliciranim akutnim apendicitisom pri prijemu imali su značajno više vrijednosti ukupnog bilirubina u serumu u odnosu na bolesnike s nekompliranim akutnim apendicitisom. Također, ova je studija pokazala da razina ukupnog bilirubina u serumu  $>15,5 \mu\text{mol/L}$  može biti dobar prediktor perforacije akutnog apendicitisa. Hiperbilirubinemija pri prijemu bila je značajno učestalija u bolesnika s kompliciranim apendicitisom u odnosu na bolesnike s neperforiranim akutnim apendicitisom. Hiperbilirubinemija, zajedno s kliničkim nalazima i ostalim dobro poznatim prediktorima perforacije apendicitisa, može biti korisna dječjim kirurzima u procesu donošenja odluke za najbolji modalitet liječenja (konzervativni ili operacijski) u djece koja se prezentiraju kliničkom slikom akutnog apendicitisa.

Rezultati ove studije također su potvrdili valjanost prethodno zabilježenih i dobro poznatih pretkazatelja perforacije akutnog apendicitisa u djece, kao što je duljina trajanja simptoma  $>24\text{h}$ , povišena tjelesna temperatura i hiponatrijemija (23, 25, 29, 32, 42, 56–58). Prijeoperacijsko predviđanje rizika moguće perforacije apendicitisa u dječjoj populaciji važno je dječjem kirurgu kako bi predvidio strategiju liječenja te pripremio roditelje za procijenjeni tijek liječenja nakon operacije, morbiditet te duljinu hospitalizacije. Perforirani apendicitis je povezan s duljim trajanjem hospitalizacije, a s time i većim troškovima liječenja. U djece s perforiranim apendicitisom u mnogim studijama zabilježena je lošija kvaliteta života i veći postotak poslijeoperacijskih komplikacija (42, 59, 60). Rano prepoznavanje ovog stanja može imati implikacije na liječenje bolesnika osobito u odnosu na vrijeme kirurškog liječenja.

Hipotetski, nekoliko mehanizama može rezultirati povećanjem razine ukupnog bilirubina u serumu u bolesnika s perforiranim apendicitisom. Gram-negativne bakterije najčešće su izolirane iz uzoraka bolesnika s akutnim apendicitisom (27, 55, 59, 61). Bakterijska translokacija iz stjenke crvuljka u portalnu cirkulaciju događa se kroz ulceraciju sluznice. Nakon translokacije u jetru bakterije dospijevaju u jetreni parenhim i interferiraju s jetrenom mikrocirkulacijom. Zbog oštećenja hepatocita, izlučivanje žuči u žučne kanaliće kompromitirano je zbog čega dolazi do kolestaze. S druge strane, intravaskularna hemoliza posljedica je djelovanja cirkulirajućih endotoksina gram-negativnih bakterija. Nadalje, hipomotilitet crijeva uzrokovan je uznapređovalom upalom crvuljka, što u slučaju kompliciranog apendicitisa također doprinosi kolestazi (61).

Povezanost hiperbilirubinemije i perforiranog apendicitisa istraživana je kroz nekoliko studija pokazujući kontroverzne rezultate o vrijednostima bilirubina kao potencijalnog biljega

perforiranog akutnog apendicitisa (27, 28, 62–65). Većina studija provedena je na odrasloj populaciji (27, 28, 55, 61–63, 66–68) dok za dječju populaciju postoji vrlo malo dokaza o vrijednosti ovog potencijalnog markera za perforirani akutni apendicitis (64).

Akturk i sur. u svojoj su studiji na 218 bolesnika prikazali da su ukupni bilirubin kao i vrijednosti indirektnog bilirubina bili značajno viši u bolesnika s perforiranim apendicitisom. Izvijestili su da ukupni bilirubin u serumu ima osjetljivost od 50% i specifičnosti od 80% u predviđanju perforacije akutnog apendicitisa (66). Estrada i sur. u svojoj studiji na 157 bolesnika pronašli su povišene vrijednosti ukupnog bilirubina u 38% bolesnika. Logističkom regresijom također su utvrdili značajnu povezanost između perforiranog apendicitisa i hiperbilirubinemije s omjerom vjerojatnosti u vrijednosti od 2,96 (67). Akai i sur. u svojoj studiji na 318 bolesnika utvrdili su da hiperbilirubinemija može biti korisna u predviđanju uznapređovalosti akutnog apendicitisa s omjerom vjerojatnosti od 1,771. Istaknuli su da hiperbilirubinemija može biti korisniji pretkazatelj za bolesnike dobne skupine <65 godina (27). Bahshi i sur. u svojoj su studiji na 110 bolesnika također potvrdili da su povišene vrijednosti ukupnog bilirubina u serumu dobar pokazatelj perforacije apendicitisa s osjetljivošću od 91,4% i specifičnošću od 97,3% te prevalencijom bolesti od 31,8% (28). Eren i sur. istraživali su hiperbilirubinemiju na 162 bolesnika s akutnim apendicitisom. Izvijestili su da su povišene vrijednosti ukupnog bilirubina povezane s pet puta većim rizikom od perforiranog akutnog apendicitisa (OR=4,70, specifičnost 91,7% i osjetljivost 58,5%), dok su povišene vrijednosti direktnog bilirubina povezane s 36 puta većim rizikom od perforiranog apendicitisa (OR=35,5; specifičnost 66,1% i osjetljivost 97,6%) (55). Saxena D i sur. u studiji na 213 bolesnika s akutnim apendicitisom izvijestili su o vrlo visokoj osjetljivosti (93,7%), specifičnosti (97,1%) i dijagnostičkoj točnosti (96,6%) razine ukupnog bilirubina u serumu  $\geq 4$  mg/dl (ekvivalent  $\geq 68,4$   $\mu\text{mol/L}$ ) u bolesnika s perforiranim akutnim apendicitisom i zaključili su da bolesnici sa serumskim bilirubinom  $\geq 4$  mg/dl (ekvivalent  $\geq 68,4$   $\mu\text{mol/L}$ ) vrlo vjerojatno imaju komplicirani apendicitis (68). Sand i sur. u svojoj su studiji na 538 bolesnika zaključili da bi hiperbilirubinemija trebala biti povezana s većom vjerojatnošću perforacije apendicitisa, u odnosu na bolesnike s normalnim vrijednostima bilirubina, s osjetljivošću od 65% i specifičnosti od 86% (62).

Za razliku od gore navedenih studija, rezultati nekoliko izvještaja nisu pronašli značajnu povezanost između povišenih vrijednosti ukupnog bilirubina u serumu i perforiranog apendicitisa. Gavriilidis i sur. u svojoj metaanalizi zabilježili su osjetljivost od 21%, specifičnosti 27% i OR=0,1 (63). Bondaio i sur. istraživali su djelotvornost razine bilirubina u

razlikovanju jednostavnog od perforiranog apendicitisa u 257 pedijatrijskih bolesnika i zaključili su da je mjerenje vrijednosti bilirubina u serumu djece s akutnim apendicitisom rijetko klinički korisno, čak i u razlikovanju onih s perforiranim apendicitisom. Pronašli su značajno veću učestalost povišenih vrijednosti bilirubina u serumu u bolesnika s perforiranim akutnim apendicitisom iako je u većini slučajeva razina serumskog bilirubina bila u granicama referentnih vrijednosti (64). Giordano i sur. u svojoj su metaanalizi zaključili da hiperbilirubinemija sama ne razlikuje jednostavni od perforiranog akutnog apendicitisa dok razina ukupnog bilirubina u serumu ima vrijednost u prepoznavanju perforiranog apendicitisa (65). Burcharth i sur. u svojoj metaanalizi prikazali su da povišena vrijednost bilirubina u serumu za razlikovanje perforiranog apendicitisa ima malu osjetljivost, ali veliku specifičnost te se prema tome može koristiti kao dodatak u dijagnostičkom procesu u bolesnika koji se procijenjuju za akutni apendicitis (61).

Temeljem ukupne razina bilirubina u serumu ne možemo razlikovati bolesnike koji imaju ili koji nemaju akutni apendicitis, ali nam može pomoći u razlikovanju uznapredovalosti bolesti u onih bolesnika u kojih je apendicitis već dijagnosticiran fizikalnim pregledom, slikovnom dijagnostikom i drugim laboratorijskim pretragama, budući da se početne faze bolesti mogu liječiti konzervativno. Zajedno s prethodno opisanim pretkazateljima perforacije, razina bilirubina u serumu može biti korisna kliničarima i dječjim kirurzima pri odluci hoće li se koristiti konzervativnim ili operacijskim pristupima liječenja.

Ograničenja ove studije su veličina uzorka (iako je veličina uzorka zadovoljavajuća u usporedbi s drugim objavljenim studijama) i što je istraživanje provedeno u jednom centru, ali vrijednost studije poboljšana je njenim prospektivnim uređenjem. Povišena razina bilirubina u serumu može biti povezana sa sistemskom infekcijom koja može nastati iz niza drugih mehanizama, ali kako bismo to spriječili isključili smo sve bolesnike s kroničnim metaboličkim ili endokrinološkim bolestima ili bilo kojom sistemskom infekcijom. Nadalje, naši se rezultati trebaju reproducirati u većim, prospektivnim multicentričnim istraživanjima prije nego budu uključeni u standardizirane protokole za dijagnosticiranje akutnog apendicitisa u djece.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Povišene vrijednosti bilirubina u serumu pouzdan su prediktor perforacije akutnog apendicitisa u djece.
2. Vrijednosti ukupnog bilirubina u serumu  $>15,5 \mu\text{mol/L}$  pokazuju najbolju osjetljivost i specifičnost za perforirani apendicitis u djece.
3. Serumska razina bilirubina je jeftin, jednostavan i dostupan laboratorijski marker i može biti sastavni dio inicijalne dijagnostičke obrade u djece koja se obrađuju zbog sumnje na akutni apendicitis.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Deshmukh S, Verde F, Johnson PT, Fishman EK, Macura KJ. Anatomical variants and pathologies of the vermiform appendix. *Emerg Radiol.* 2014;21:543–52.
2. Kostović-Kraljević Lj, Bradamante Ž, ur. Langmanova medicinska embriologija. 7. izdanje. Sadler T. W. Zagreb: Školska knjiga; 1996. str. 258–61.
3. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and cecum. *Embryology anatomy and surgical applications. Surg Clin North Am.* 2000;80:295–318.
4. Ectors N. Normal appendix: Anatomy, specimen dissection and histology relevant to pathological practice. U: Shepherd NA, Warren BF, Williams GT, Greenson JK, Lauwers GY, Novelli MR, ur. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. 5. izdanje. Chichester, Wiley-Blackwell, 2013. str. 477–80.
5. Durst-Živković B. Praktikum iz histologije, 5. prerađeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1998. str. 126.
6. Fritsch H, Wolfgang K, Priručni anatomski atlas. 10. prerađeno izdanje; drugi svezak unutarnji organi. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 202–3.
7. Bockman DE. Functional histology of appendix, J-Stage. *1983;46:271–92.*
8. 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.
9. Stipančić I. Akutni apendicitis. U: Šoša T, Stulić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. str. 493–501.
10. Silen W. Akutni apendicitis. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovac M, Silobrčić V, Bruketa D, ur. Harrison principi interne medicine. Prvo hrvatsko izdanje. Split. Placebo. 1997. str. 1252–3.
11. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW i sur. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. *Ann Surg.* 2017;266:237–41.
12. Tomić S, Jakuć-Razumović J, Kuzmić-Prusac I, Glavina-Durdov M, Forempoher G. Bolesti probavnog sustava; crvuljak. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija 5. uređeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 460–1.
13. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med.* 2014;15:859–71.
14. Wagner M, Tubre DJ, Asensio JA. Evolution and current trends in the management of acute appendicitis. *Surg Clin North Am.* 2018;98:1005–23.
15. Rentea RM, Peter SDS, Snyder CL. Pediatric appendicitis: state of the art review. *Pediatr Surg Int.* 2017;33:269–83.

16. Keohane D, O'Leary P, Nagle M, Cichelli K, McCormak T. A Correlation of blood panel results and histologically confirmed appendicitis. *Cureus*. 2020;12: e10641.
17. 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.
18. Lawton B, Goldstein H, Davis T, Tagg A. Diagnosis of appendicitis in the paediatric emergency department: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31:312–6.
19. Kharbanda AB, Cosme Y, Liu K, Spitalnik SL, Dayan PS. Discriminative accuracy of novel and traditional biomarkers in children with suspected appendicitis adjusted for duration of abdominal pain. *Acad Emerg Med*. 2011;18:567–74.
20. Lycopoulou L, Mamoulakis C, Hantzi E, Demetriadis D, Antypas S, Giannaki M, i sur. Serum amyloid A protein levels as a possible aid in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:9–53.
21. Bealer JF, Colgin M. S100A8/A9: a potential new diagnostic aid for acute appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2010;17:333–6.
22. Mills AM, Huckins DS, Kwok H, Baumann BM, Ruddy RM, Rothman RE, i sur. Diagnostic characteristics of S100A8/A9 in a multicenter study of patients with acute right lower quadrant abdominal pain. *Acad Emerg Med*. 2012;19:48–55.
23. Yang J, Liu C, He Y, Cai Z. Laboratory markers in the prediction of acute perforated appendicitis in children. *Emerg Med Int*. 2019;4608053.
24. Giannis D, Matenoglou E, Moris D. Hyponatremia as a marker of complicated appendicitis: a systematic review. *Surgeon*. 2020;18:295–304.
25. Pogorelić Z, Lukšić B, Ninčević S, Lukšić B, Polašek O. Hyponatremia as a predictor of perforated acute appendicitis in pediatric population: a prospective study. *J Pediatr Surg*. 2020; doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.09.066.
26. Sevinç MM, Kınacı E, Çakar E, Bayrak S, Özakay A, Aren A, i sur. 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.
27. Akai M, Iwakawa K, Yasui Y, Yoshida Y, Kato T, Kitada K, i sur. Hyperbilirubinemia as a predictor of severity of acute appendicitis. *J Int Med Res*. 2019;47:3663–9.
28. Bakshi S, Mandal N. Evaluation of role of hyperbilirubinemia as a new diagnostic marker of complicated appendicitis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:42.

29. Pogorelić Z, Rak S, Mrklič I, Jurić I. Prospective validation of Alvarado score and Pediatric Appendicitis Score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31:164–8.
30. Schneider C, Kharbanda A, Bachur R. Evaluating appendicitis scoring systems using a prospective pediatric cohort. *Ann Emerg Med*. 2007;49:778–84.
31. Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg*. 2002;37:877–81.
32. Pogorelić Z, Mihanović J, Ninčević S, Lukšić B, Elezović Baloević S, Polašek O. Validity of appendicitis inflammatory response score in distinguishing perforated from non-perforated appendicitis in children. *Children (Basel)*. 2021;8:309.
33. Kollár D, McCartan DP, Bourke M, Cross KS, Dowdall J. Predicting acute appendicitis? A comparison of the Alvarado score, the appendicitis inflammatory response score and clinical assessment. *World J Surg*. 2015;39:104–9.
34. Eng KA, Abadeh A, Ligocki C, Lee YK, Moineddin R, Adams-Webber T, i sur. Acute appendicitis: a meta-analysis of the diagnostic accuracy of US, CT, and MRI as second-line imaging tests after an initial US. *Radiology*. 2018;288:717–27.
35. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M, i sur. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc*. 2016;30:4668–90.
36. Glass CC, Rangel SJ. Overview and diagnosis of acute appendicitis in children. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25:198–203.
37. Wiersma F, Toorenvliet BR, Bloem JL, Allema JH, Holscher HC. US examination of the appendix in children with suspected appendicitis: the additional value of secondary signs. *Eur Radiol*. 2009;19:455–61.
38. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, i sur. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology*. 2006;241:83–94.
39. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ*. 2006;333:530–4.
40. Reust CE, Williams A. Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician*. 2016;93:830–6.
41. Hijaz NM, Friesen CA. Managing acute abdominal pain in pediatric patients: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*. 2017;8:83–91.
42. Pogorelić Z, Buljubasic M, Šušnjar T, Jukić M, Peričić TP, Jurić I. Comparison of open and laparoscopic appendectomy in children: a 5-year single center experience. *Indian Pediatr*. 2019;56:299–303.

43. Pogorelić Z, Katić J, Mrklić I, Jerončić A, Šušnjar T, Jukić M, i sur. Lateral thermal damage of mesoappendix and appendiceal base during laparoscopic appendectomy in children: comparison of the harmonic scalpel (Ultracision), bipolar coagulation (LigaSure), and thermal fusion technology (MiSeal). *J Surg Res.* 2017;212:101–7.
44. Pogorelić Z, Kostovski B, Jerončić A, Šušnjar T, Mrklić I, Jukić M, i sur. A comparison of endoloop ligatures and nonabsorbable polymeric clips for the closure of the appendicular stump during laparoscopic appendectomy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27:645–50.
45. Gupta V, Singh SP, Singh SP, Bansal M, Pandey A. Sutureless appendectomy by using harmonic scalpel: is it possible? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020;30:429–32.
46. Téoule P, Laffolie J, Rolle U, Reissfelder C. Acute appendicitis in childhood and adulthood. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:764–74.
47. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015;386:1278–87.
48. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute appendicitis: efficient diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2018;98:25–33.
49. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int.* 2008;28:592–605.
50. Murray RK. Porfirini i žučne boje. U: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, ur. Harperova ilustrirana biokemija. 28. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 275–83.
51. Pitt HA, Nakeeb A. Bile secretion and pathophysiology of biliary tract obstruction. U: William R. Jarnagin, Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas, 2-volume set. 6. izdanje. Elsevier, 2017, str.123–32.
52. Dosch AR, Imagawa DK, Jutric Z. Bile metabolism and lithogenesis: an update. *Surg Clin North Am.* 2019;99:215–29.
53. Vitek L, Ostrow JD. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects. *Curr Pharm Des.* 2009;15:2869–83.
54. Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320:E191–E207.
55. Eren T, Tombalak E, Ozemir IA, Leblebici M, Ziyade S, Ekinci O, i sur. Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42:471–6.

56. Pogorelić Z, Domjanović J, Jukić M, Poklepović Peričić T. Acute appendicitis in children younger than five years of age: diagnostic challenge for pediatric surgeons. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21:239–45.
57. Chiang JJY, Angus MI, Nah SA, Jacobsen AS, Low Y, Choo CSC, i sur. Time course response of inflammatory markers in pediatric appendicitis. *Pediatr Surg Int*. 2020;36:493–500.
58. Pham XD, Sullins VF, Kim DY, Range B, Kaji AH, de Virgilio CM, i sur. Factors predictive of complicated appendicitis in children. *J Surg Res*. 2016;206:62–6.
59. Pogorelić Z, Silov N, Jukić M, Elezović Baloević S, Poklepović Peričić T, Jerončić A. Ertapenem monotherapy versus gentamicin plus metronidazole for perforated appendicitis in pediatric patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20:625–30.
60. Sippola S, Haijanen J, Viinikainen L, Grönroos J, Paaajanen H, Rautio T, i sur. Quality of life and patient satisfaction at 7-Year follow-up of antibiotic therapy vs appendectomy for uncomplicated acute appendicitis: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2020;155:283–9.
61. 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.
62. 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.
63. Gavriilidis P, de'Angelis N, Evans J, Di Saverio S, Kang P. Hyperbilirubinemia as a predictor of appendiceal perforation: a systematic review and diagnostic test meta-analysis. *J Clin Med Res*. 2019;11:171–8.
64. Bonadio W, Bruno S, Attaway D, Dharmar L, Tam D, Homel P. Lack of utility of measuring serum bilirubin concentration in distinguishing perforation status of pediatric appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2017;35:885–8.
65. Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, Grönroos JM. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis. *Int J Surg*. 2013;11:795–800.

66. Akturk OM, Yıldırım D, Çakır M, Vardar YM. Elevated serum bilirubin levels may predict perforation of the appendix. *Ann Ital Chir.* 2019;90:427–31.
67. Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhart J, Tao M, Sohn H, Towfigh S, i sur. Hyperbilirubinemia in appendicitis: a new predictor of perforation. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:714–8.
68. Saxena D, Tandon M, Shah Y, Gedam BS. Hyperbilirubinemia as a diagnostic tool for the prediction of appendicular perforation: a prospective study. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2015;5:87–9.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je istražiti hiperbilirubinemiju kao pouzdanog laboratorijskog pretkazatelja perforacije akutnog apendicitisa u djece.

**Ispitanici i metode:** U prospektivnu kohortnu studiju uključena su ukupno 284 ispitanika koji su imali patohistološki potvrđen akutni apendicitis. Anamneza, demografski i klinički podatci zabilježeni su u protokolu studije. Prije operacije uzeti su uzorci krvi za određivanje akutnih upalnih parametara i vrijednosti bilirubina. S obzirom na intraoperacijske nalaze bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, perforirani akutni apendicitis (n=64; 22,5%) i neperforirani akutni apendicitis (n=220; 77,5%). Primarni ishod bila je dijagnostička točnost razine bilirubina u razlikovanju jednostavnog od perforiranog akutnog apendicitisa.

**Rezultati:** Medijan bilirubina u bolesnika s perforiranim akutnim apendicitisom bio je značajno viši u odnosu na bolesnike s neperforiranim akutnim apendicitisom (27  $\mu\text{mol/L}$  nasuprot 10  $\mu\text{mol/L}$ ,  $P<0,001$ ). Karakteristična krivulja primatelja-operatora (ROC) ukupne razine bilirubina u serumu bolesnika s perforiranim akutnim apendicitisom pokazala je produčje ispod krivulje (AUC) vrijednosti 0,876 (95% CI, 0,820 – 0,929). Pokazalo se da granična vrijednost ukupnog bilirubina u serumu vrijednosti 15,5  $\mu\text{mol/L}$  daje najbolju moguću osjetljivost i specifičnost od 92% i 77,3%. Hiperbilirubinemija pri prijemu pronađena je u 35 bolesnika (54,7%) koji su imali perforirani akutni apendicitis i u 14 (6,4%) bolesnika s neperforiranim akutnim apendicitisom ( $P<0,001$ ). Modeliranjem prikupljenih podataka bivarijantnom logističkom regresijom utvrđeno je da su koncentracija bilirubina u serumu (OR=1,12; 95% CI 1,07 – 1,18;  $P<0,001$ ), koncentracija natrija u serumu (OR=0,64; 95% CI, 0,51 – 0,81;  $P<0,001$ ), povišena tjelesna temperatura (OR=2,48; 95% CI 1,05 – 0,84;  $P<0,001$ ) i trajanje simptoma (OR=1,06; 95% CI; 1,02 – 1,09;  $P<0,001$ ) pouzdani prediktivni faktori za perforirani akutni apendicitis.

**Zaključak:** Povišena razina ukupnog bilirubina u serumu može biti pouzdan prediktor perforiranog akutnog apendicitisa u djece. Razina ukupnog bilirubina jeftina je, jednostavna i dostupna laboratorijska pretraga i sukladno tomu treba ju preporučiti u početnoj procjeni akutnog apendicitisa u djece.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Serum bilirubin concentration as an association of perforated acute appendicitis in pediatric population: a prospective study

**Objectives:** The aim of this study was to investigate hyperbilirubinemia as a reliable laboratory marker associated with perforated appendicitis in children.

**Patients and methods:** A total number of 284 patients with acute appendicitis confirmed by histopathology were enrolled in a prospective cohort study. Medical history, demographic and clinical data were recorded in the study protocol. Blood samples for acute inflammatory markers and bilirubin were taken prior to surgery. Regarding intraoperative findings, the patients were divided in two groups, perforated appendicitis (n=64; 22.5%) and simple appendicitis (n=220; 77.5%). The primary outcome was the diagnostic accuracy of serum bilirubin levels in discriminating between simple and perforated appendicitis.

**Results:** The median serum bilirubin level in patients with perforated appendicitis was significantly higher compared to the patients with non-perforated appendicitis (27  $\mu\text{mol/L}$  vs. 10  $\mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.001$ ). The receiver operating characteristic curve of total serum bilirubin level in patients who were diagnosed with perforated acute appendicitis showed an area under the curve of 0.876 (95% CI, 0.820 – 0.929). A cut-off-value of total serum bilirubin concentration of 15.5  $\mu\text{mol/L}$  was shown to give the best possible sensitivity and specificity, 92% and 77.3% respectively ( $P < 0.001$ ). Hyperbilirubinemia at admission was found in 35 patients (54.7%) with complicated appendicitis and in 14 patients (6.4%) with non-perforated appendicitis ( $P < 0.001$ ). The modeling of collected data by bivariate logistic regression identified serum bilirubin concentration (OR=1.12; 95% CI 1.07 – 1.18;  $P < 0.001$ ), serum sodium concentration (OR=0.64; 95% CI, 0.51 – 0.81;  $P < 0.001$ ), body temperature (OR=2.48; 95% CI 1.05 – 0.84;  $P < 0.001$ ) and duration of symptoms (OR=1.06; 95% CI; 1.02 – 1.09;  $P < 0.001$ ) as risk factors for complicated appendicitis.

**Conclusion:** Elevated level of total serum bilirubin may be useful association of the perforated appendicitis in children. Serum bilirubin level is cheap, simple and available laboratory test and should therefore be recommended in initial evaluation for acute appendicitis in children.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Ana Marija Lukšić

Datum rođenja: 11. lipnja 1996.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Državljanstvo: Republika Hrvatska

Adresa stanovanja: Dubrovačka 8, Kaštel Stari

Mobitel: +385996755396

E-mail: luksicanamarija2@gmail.com

## **OBRAZOVANJE:**

2003. – 2011. Osnovna škola *Ostrog*, Kaštel Lukšić

2011. – 2015. I. gimnazija, Split

2015. – 2021. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, studij medicina

## **VJEŠTINE:**

Vozačica B kategorije

Aktivno se koristim engleskim i talijanskim jezikom.

Posjedujem organizacijske, administrativne i socijalne vještine.

## **AKTIVNOSTI:**

Demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju za akademske godine 2016./2017. i 2017./2018.

Demonstratorica na Katedri kliničkih vještina akademske godine 2019./2020.

2017. – 2020. član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu

2021. Sudjelovanje u procjeppljivanju za vrijeme COVID-a, u Splitsko-dalmatinskoj županiji

## **11. PRILOZI**

## Prilog 1. Protokol studije

### KLINIČKI I DEMOGRAFSKI PODACI

Datum \_\_\_\_\_ MB \_\_\_\_\_  
Ime i prezime \_\_\_\_\_ Dob \_\_\_\_\_ Spol M Ž  
Duljina trajanja simptoma \_\_\_\_\_ h Tjelesna temperatura \_\_\_\_\_ °C TV \_\_\_\_\_ cm TT \_\_\_\_\_ kg  
Trajanje operacijskog zahvata \_\_\_\_\_ min Duljina hospitalizacije \_\_\_\_\_ dana

### LABORATORIJSKI NALAZI

Leukociti \_\_\_\_\_ CRP \_\_\_\_\_ Neutrofili \_\_\_\_\_  
Na \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_ Cl \_\_\_\_\_ GUK \_\_\_\_\_ bilirubin \_\_\_\_\_

### OPERACIJSKI NALAZ

*Pristup:* a) klasični b) laparoskopski

*Nalaz:* a) kataralni b) flegmonozni c) gangrenozni d) perforirani – lokalizirani peritonitis

e) perforirani – difuzni peritonitis f) bez patološkog supstrata g) ostalo \_\_\_\_\_

**BAZA CRVULJKA:** a) polimerski klip b) endoskopska omča c) harmonic scalpal (Gupta)

ULTRACISION LOTUS

### PATOHISTOLOŠKI NALAZ

a) kataralni b) flegmonozni c) gangrenozni d) bez patološkog supstrata

AIR SCORE		
Povraćanje	1	
Bolnost u desnom donjem kvadrantu	1	
Rebound tenderness <b>1</b> – Umjerena; <b>2</b> – Srednja; <b>3</b> – Jaka	0 - 3	
Povišena tjelesna temperatura > 38.5 °C	1	
Neutrofili: <b>0</b> ≤70%; <b>1</b> 70 – 84%; <b>2</b> ≥85%	0 - 2	
Leukociti: <b>0</b> ≤10; <b>1</b> 10 – 14.9; <b>2</b> ≥15	0 - 2	
CRP: <b>0</b> ≤10; <b>1</b> 10 – 49; <b>2</b> ≥50	0 - 2	
<b>AIR SCORE</b>	12	

### KOMPLIKACIJE

**OPERATER:** \_\_\_\_\_

**Prilog 2.** Rješenje etičkog povjerenstva KBC-a Split

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
ETIČKO POVJERENSTVO**

---

Klasa: 500-03/20-01/85

Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-20-02

Split, 24.08.2020.

**IZVOD  
IZ ZAPISNIKA SA ELEKTRONSKE SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC  
SPLIT - 25.07.2020.**

**5.**

Prof.dr.sc. Zenon Pogorelić iz Klinike za dječju kirurgiju KBC-a Split, uputio je Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

**" SERUMSKA KONCENTRACIJA BILIRUBINA KAO POKAZATELJ  
UZ NAPREDOVALOSTI AKUTNOG APENDICITISA U DJECE: PROSPEKTIVNA  
STUDIJA "**

Istraživanje za potrebe izrade diplomskog rada studentice Ana Marija Lukšić i publikacije rada u međunarodnom časopisu će se provesti u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split .

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

**Z a k l j u č a k**

pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT  
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
Etičko povjerenstvo



Prof. dr. sc. MARIJAN SARAGA  
spec. ped. kir. i nefrol. 080118