

คะแนนพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันโดยใช้อาการทางคลินิก

ปรียาภรณ์ เสนะวัต*, กิจจา เจียรวัฒนกก

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : สร้างระบบคะแนนใช้พยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันโดยใช้อาการทางคลินิก

วิธีดำเนินการวิจัย : การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงพยากรณ์การวินิจฉัย(Diagnostic Prediction Research) โดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบอายุ >15 ปี ได้ผ่าตัด และมีผลพยาธิวิทยาของไส้ติ่ง เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2561 เก็บรวบรวมข้อมูลเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงแล้วนำมาวิเคราะห์สร้างเป็นระบบคะแนนใช้พยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน

ผลการวิจัย : ผู้ป่วยรับการผ่าตัด และมีผลพยาธิวิทยาทั้งหมดมี 499 คน นำมาวิเคราะห์เพื่อพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตก พบปัจจัยเสี่ยง 5 ปัจจัยที่มีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ เพศชาย(adjusted OR=8.42, $P<0.001$), อายุระหว่าง >20-60 ปี (adjusted OR=2.56, $P=0.005$) และอายุ >60 ปี(adjusted OR=3.67, $P=0.001$), ระยะเวลาตั้งแต่ปวดท้องจนถึงโรงพยาบาล >24 ชั่วโมง(adjusted OR=1.96, $P=0.005$), อัตราการเต้นของหัวใจ ≥ 130 ครั้งต่อนาที(adjusted OR=8.58, $P=0.005$) และการตรวจท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง (adjusted OR=1.51, $P=0.092$) ทำเป็นระบบคะแนน มีคะแนนรวม 0-16 คะแนนนำมาแบ่งความเสี่ยงในการพยากรณ์การแตกของไส้ติ่งแบ่งได้ 3 กลุ่ม คือกลุ่มเสี่ยงมาก (คะแนน ≥ 11) มีโอกาสเกิดไส้ติ่งแตกสูง(LR+=12.15, $P<0.001$), กลุ่มเสี่ยงปานกลาง(คะแนน 6-10) มีโอกาสเกิดไส้ติ่งแตกปานกลาง(LR+=1.70, $P<0.001$) และกลุ่มเสี่ยงน้อย(คะแนน ≤ 5) มีโอกาสไส้ติ่งแตกต่ำ(LR+=0.22, $P<0.001$) ระบบคะแนนพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันนี้มีประสิทธิภาพในการพยากรณ์ได้เท่ากับ 77.98%(area under the ROC, (95% CI=1.38-1.67))

สรุปผลงานวิจัย : ระบบคะแนนนี้อาจนำมาใช้พยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันได้ สามารถนำไปใช้ได้ทั้งโรงพยาบาลระดับชุมชน และระดับจังหวัด เพื่อเป็นแนวทางในการตัดสินใจในการส่งตัวผู้ป่วยมารักษาต่อ, ตัดสินในการรักษา และการให้ข้อมูลคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติได้

คำสำคัญ : ระบบคะแนน, ปัจจัยเสี่ยง, ไส้ติ่งแตก, ไส้ติ่งอักเสบ

Abstract: Clinical prediction scores for ruptured appendicitis in acute appendicitis patients

Preeyapon Senavat, Kijja Jearwattananok*

Department of Surgery, Nakornping Hospital Chiang Mai, Thailand

Objective: The aim of this study was to develop a scoring system for predicting the ruptured appendicitis in acute appendicitis patients using various determinants.

Patients and methods: The study was a diagnostic prediction study. We included all age >15 years patients who had a confirm diagnosis of acute appendicitis, got appendectomy surgery and had pathology result at Nakornping Hospital during January to December 2018. We collected data, comparison of risk factors between ruptured appendicitis and non-ruptured appendicitis. All risk factors were analyzed and transformed into item scores. All item scores were added together for a total score. The total scores were used as a predictor for ruptured appendicitis in acute appendicitis patients.

Results: A total of 499 patients with acute appendicitis were included in the study and used for identifying risk factors of ruptured appendicitis in acute appendicitis patients in the final analysis model. Five factors were identified and used for developing the clinical prediction scores, and the factors were as follow: male(adjusted OR=8.42, $P<0.001$), age >20-60 years (adjusted OR=2.56, $P=0.005$) and age >60 years (adjusted OR=3.67, $P=0.001$), duration of onset abdominal pain to hospital >24hr.(adjusted OR=1.96, $P=0.005$), heart rate ≥ 130 beats/min(adjusted OR=8.58, $P=0.005$) and localized rebound tenderness right lower quadrant(adjusted OR =1.51, $P=0.092$). Prediction scores ranged from 0 to 16 and divided in to 3 groups. A high-risk group (score ≥ 11) predicted a high possibility of ruptured appendicitis (LR+=12.15, $P<0.001$). An intermediate-risk group (score 6-10) predicted a moderate possibility of ruptured appendicitis (LR+=1.70, $P<0.001$). A low-risk group (score ≤ 5) predicted a low possibility of ruptured appendicitis (LR+=0.22, $P<0.001$). The performance of the scoring model was 77.98% (area under the ROC, (95% CI=1.38-1.67)).

Conclusion: It is possible to predict the risk of ruptured appendicitis in acute appendicitis patients with this score. The score can be used as a guideline for decision making in referring patient to appropriate medical center, appropriate treatment and informing the patient and their families.

Keywords: clinical prediction scores, acute appendicitis, ruptured appendicitis, risk factors

บทนำ

ไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน (acute appendicitis) เป็นโรคทางศัลยกรรมเร่งด่วนที่พบได้บ่อยในท้องฉุกเฉิน มีอุบัติการณ์ทั่วโลกอยู่ที่ 100 ต่อ 100,000 คนของประชากร¹ แม้ในปัจจุบันจะมีการพัฒนาระบบการวินิจฉัยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน ก็ยังพบภาวะไส้ติ่งแตก (ruptured appendicitis) อยู่ โดยอุบัติการณ์อยู่ที่ 2 ต่อ 10,000 คนของประชากร² อัตราส่วนของการพบภาวะไส้ติ่งแตกต่อภาวะไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันทั้งหมดประมาณ 25%² ปัจจุบันการวินิจฉัยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันอาศัยข้อมูลจากประวัติ ปวดท้องบริเวณสะดือแล้วย้ายมาปวดขาล่าง (sensitivity 81%, specificity 53%)² นำมาก่อนแล้วตามมาด้วยอาการทางระบบทางเดินอาหาร (sensitivity 68%, specificity 36%)², ตรวจร่างกายกดเจ็บบริเวณ McBurney, ผลเลือดพบเม็ดเลือดขาวขึ้น และมักจะพบเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเด่น การวินิจฉัยที่ขึ้นอยู่กับประวัติ และการตรวจร่างกายเป็นหลักนั้น อาจส่งผลให้การวินิจฉัยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันล่าช้าออกไปทำให้โรครุนแรงขึ้น และเกิดผลแทรกซ้อนตามมาได้ เช่น ภาวะไส้ติ่งแตก, ฝีไส้ติ่ง เป็นต้น ซึ่งส่งผลให้ต้องมีการใช้ยาปฏิชีวนะ เพิ่มจำนวนวันนอนโรงพยาบาล และก่อให้เกิดอันตรายจนเสียชีวิตได้ จึงมีการคิดค้นระบบคะแนนเพื่อใช้ในการช่วยวินิจฉัยโรคไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันได้แม่นยำยิ่งขึ้น ได้แก่ Alvarado score³, Modified Alvarado Scoring System (MASS), RIPASA score⁴ เป็นต้น ซึ่งระบบคะแนนข้างต้นใช้ประเมินโอกาสเกิดภาวะไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน แต่ไม่สามารถบอกถึงโอกาสการเกิดภาวะไส้ติ่งแตกได้ การทราบว่ามีภาวะไส้ติ่งแตกหรือไม่ส่งผลต่อการเลือกวิธีในการรักษา (non-operative

หรือ operative management) ระยะเวลาในการนำผู้ป่วยไปผ่าตัด การเลือกวิธีการผ่าตัด และทำให้ความตระหนักถึงอันตรายที่จะตามมาหากมีความล่าช้าในการรักษา

การรักษาไส้ติ่งอักเสบไม่แตก (non-ruptured appendicitis) ในปัจจุบันมีทางเลือกในการรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ (non-operative management)² ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่ยังไม่เหมาะสมในการผ่าตัดได้ผลการรักษาดีพอควร แต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัด (operative management)^{2,5} ยังคงเป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบไม่แตก หรือในรายที่รักษาแบบให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำแล้วไม่สำเร็จ ระยะเวลาในการผ่าตัดพบว่าผ่าตัดภายใน 12 ชั่วโมงเทียบกับ 24 ชั่วโมงหลังจากผู้ป่วยมีอาการ มีผลการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องของการกลายเป็น complicated appendicitis, ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล, การเกิดแผลผ่าตัดติดเชื้อ และเกิดฝีในช่องท้องหลังจากการผ่าตัด แต่หากผู้ป่วยมีไส้ติ่งแตกแล้ว (ruptured appendicitis) การรักษาที่มีประสิทธิภาพที่สุด คือการผ่าตัดไส้ติ่งแบบฉุกเฉิน (appendectomy) เพื่อกำจัดสาเหตุของการติดเชื้อ ช่วยลดการแพร่กระจายของอุจจาระในช่องท้อง, ลดการติดเชื้อในกระแสเลือด และลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพ

จากข้อมูลสถิติจากองค์การอนามัยโลก (health problems in the world) พบว่าคนไทยเสียชีวิตจากไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันสูงเป็นอันดับที่ 5 จาก 198 ประเทศทั่วโลก⁷ จากข้อมูลของโรงพยาบาลนครพิงค์พบว่าอัตราการเกิดไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันมากขึ้นเพิ่มทุกปี โดยปี 2559 จำนวน 589 คน, ปี 2560 จำนวน 755 คน และปี 2561 จำนวน 1,317

คน พบอัตราส่วนของภาวะไส้ติ่งแตกต่อภาวะไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันทั้งหมด 28.86% นับว่ายิ่งสูงกว่าค่ามาตรฐานอยู่ การจะลดอัตราส่วนของการเกิดภาวะไส้ติ่งแตก คือต้องสามารถวินิจฉัยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน และส่งตัวมายังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการรักษาได้อย่างรวดเร็ว และรักษาผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันได้อย่างเหมาะสม

ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้เห็นความสำคัญของการวินิจฉัยภาวะไส้ติ่งแตก และสามารถบอกถึงโอกาสของการพบภาวะไส้ติ่งแตกได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน จึงทำการศึกษาวินิจฉัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างระบบคะแนน(clinical prediction scores) ที่ใช้พยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันโดยใช้อาการทางคลินิก เพื่อนำไปประกอบการตัดสินใจในการรักษาในโรงพยาบาลระดับชุมชน และจังหวัด สามารถส่งตัวผู้ป่วยมายังระดับของโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการผ่าตัดได้เหมาะสม, สามารถบอกความเร่งด่วนในการส่งตัวมายังโรงพยาบาลจังหวัดที่มีศัลยแพทย์ที่ผ่าตัดได้, จัดลำดับความสำคัญของเคสผ่าตัดที่รอคอยผ่าตัด, ลดระยะเวลาการรอคอยผ่าตัด และการให้ข้อมูลคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติ เพื่อลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไส้ติ่งแตก ลดอัตราการเสียชีวิต และทุพพลภาพ รวมถึงลดอัตราการฟ้องร้องต่อโรงพยาบาลได้

วิธีการวิจัย (Patients and Methods)

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในรูปแบบของงานวิจัยเชิงพยากรณ์การวินิจฉัย (Diagnostic Prediction Research) ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง โดยการเก็บรวบรวมเวชระเบียน และข้อมูลจากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ทั้งผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัด

เชียงใหม่ระหว่างในช่วง 1 มกราคม 2561 – 31 ธันวาคม 2561 ผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษานี้มีเกณฑ์คัดเข้างานในการศึกษา(inclusion criteria) ดังนี้ 1) ผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี (เนื่องจากผู้ป่วยเด็กมีแนวโน้มว่าจะได้รับการรักษาในแผนกกุมารเวชกรรมมาก่อน) 2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันในฐานข้อมูลโรงพยาบาลนครพิงค์ 3) ได้รับการผ่าตัดไส้ติ่งที่โรงพยาบาลนครพิงค์ 4) มีผลพยาธิวิทยาในระบบของโรงพยาบาลนครพิงค์ และมีเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา(exclusion criteria) ดังนี้ ผู้ป่วยมีข้อมูลที่เป็นไม่ครบถ้วน(ไม่มีใบสรุปจำหน่าย(summary discharge) และผลพยาธิวิทยา(pathologic report)) และผู้ป่วยที่มีเยื่อช่องท้องอักเสบทั่วท้อง(generalized peritonitis) โดยที่มียาจะเก็บข้อมูลทั้ง เพศ, อายุ(ปี), น้ำหนัก(กิโลกรัม), ส่วนสูง(เซนติเมตร), โรคประจำตัว, ตรวจวัดสัญญาณชีพ ได้แก่ อุณหภูมิร่างกาย(องศาเซลเซียส), ความดันโลหิต(มิลลิเมตรปรอท), อัตราการเต้นของหัวใจ(ครั้งต่อนาที), อัตราการหายใจ(ครั้งต่อนาที) และความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด(เปอร์เซ็นต์), ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้องจนถึงโรงพยาบาล(ชั่วโมง), อาการเบื่ออาหาร, คลื่นไส้อาเจียน อาการปวดย้ายตำแหน่ง, ตรวจร่างกายพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดูจำนวนเม็ดเลือดขาว, จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล และผลตรวจไส้ติ่งทางพยาธิวิทยา

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ แล้ว

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ(Statistical analysis)

ใช้สถิติเชิงพรรณนา(descriptive statistic) ในการนำเสนอข้อมูล โดยข้อมูลที่ไม่ต่อเนื่องนำเสนอด้วยจำนวน และร้อยละ และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ fisher's exact test ส่วนข้อมูลต่อเนื่องนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในข้อมูลที่มีการกระจายปกติ นำเสนอด้วยค่ามัธยฐาน และพิสัยควอไทล์ในข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ t-test หรือ rank sum test ขึ้นอยู่กับการกระจายของข้อมูลตามความเหมาะสม และใช้สถิติเชิงวิเคราะห์(analytic statistic) ในการวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะไส้ติ่งแตกด้วยการวิเคราะห์แบบ univariable และ multivariable logistic regression นำเสนอด้วยค่า adjusted odds ratio(adjusted OR), 95% confidence interval (CI) และ p-value กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่น้อยกว่า 0.05 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA 15.1

สำหรับปัจจัยเสี่ยง 5 ปัจจัย ใช้วิเคราะห์เพื่อพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน(prediction model analysis) โดยปัจจัยเสี่ยงที่อยู่ในรูปของจำนวน เช่น อายุ, อัตราการเต้นของหัวใจ และระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้องจนถึงโรงพยาบาล ได้มีการกำหนดจุดตัดเพื่อให้มีค่าสัมประสิทธิ์ถดถอย(regression coefficients) ให้มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่าพื้นที่ใต้กราฟ(area under the receiver operating characteristic(ROC)) สูงที่สุดโดยใช้ logistic regression model โดยกำหนดจุดตัด(cutoff point) 3 จุดตัดสำหรับอายุ และ 2 จุดตัด

สำหรับอัตราการเต้นของหัวใจ และระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้องจนถึงโรงพยาบาล แล้วนำค่าสัมประสิทธิ์ถดถอยของแต่ละปัจจัยเสี่ยงมาแปลงทำเป็นคะแนน แล้วรวมคะแนนทั้งหมดเข้าด้วยกัน(total scores) เพื่อนำมาพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตก(predictor for ruptured appendicitis) แล้วนำคะแนนทั้งหมดมากำหนดจุดตัดตาม likelihood ratio of positive แบ่งเป็นตามความเสี่ยง 3 ระดับ เป็นกลุ่มความเสี่ยงน้อยในการเกิดภาวะไส้ติ่งแตก(low-risk group), กลุ่มความเสี่ยงปานกลางในการเกิดภาวะไส้ติ่งแตก(intermediate-risk group), และกลุ่มความเสี่ยงมากในการเกิดภาวะไส้ติ่งแตก(high-risk group) โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value น้อยกว่า 0.05

ผลการวิจัย(Results)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันเข้ารับการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบ และมีผลพยาธิวิทยา มีทั้งหมด 499 คน เป็นกลุ่มไส้ติ่งแตก (ruptured appendicitis) ทั้งหมด 144 คน(28.8 %) และกลุ่มที่ไส้ติ่งอักเสบไม่แตก(non-ruptured appendicitis) 355 คน(71.0 %) มีผู้ป่วยมีข้อมูลที่เป็นไม่ครบถ้วนจนต้องเอาออกจากการศึกษานี้ 638 คน และผู้ป่วยที่มีเยื่อช่องท้องอักเสบทั่วท้อง 17 คน จึงเหลือผู้ป่วยทั้งหมด 499 คน นำมาวิเคราะห์เพื่อพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตก(prediction model analysis)

ในการศึกษานี้มีค่าส่วนกลางของอายุ (median age) 35 ปี(อายุมากที่สุดคือ 97 ปี) มีเพศชาย 258 คน(51.50%) และมีเพศหญิง 242 คน(48.50%) ลักษณะของผู้ป่วยที่เป็นไส้ติ่งอักเสบแสดงในตารางที่ 1 พบว่าเพศชายมากกว่าในกลุ่มที่มีไส้ติ่งแตกอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ(117 คน(81.25%) ในกลุ่มที่มีไส้ติ่งแตกเทียบกับ 140 คน(39.44%) ในกลุ่มไส้ติ่งอักเสบไม่แตก, $P<0.001$) ผู้ป่วยมีอายุนานกว่าในกลุ่มที่มีไส้ติ่งแตกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (median 43(38.50) ปีในกลุ่มที่มีไส้ติ่งแตกเทียบกับ 33(33.00) ปีในกลุ่มไส้ติ่งอักเสบไม่แตก, $P=0.001$) และระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้องจนถึงโรงพยาบาลมากกว่าในกลุ่มที่มีไส้ติ่งแตกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(median 24(36.00) ชั่วโมงในกลุ่มที่มีไส้ติ่งแตกเทียบกับ 19.30(14.00) ชั่วโมงในกลุ่มไส้ติ่งอักเสบไม่แตก, $P=0.006$) สำหรับอัตราการเต้นของหัวใจ และการตรวจหน้าท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่างไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม

จากการศึกษานี้นำมาวิเคราะห์แบบ multivariable โดย logistic regression พบว่าลักษณะปัจจัยพยากรณ์(prognostic factor) ภาวะไส้ติ่งแตกมี 5 ปัจจัยที่สำคัญที่มีความสำคัญทางคลินิก และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มไส้ติ่งแตก และกลุ่มไส้ติ่งอักเสบไม่แตก ได้แก่ เพศชาย, อายุ, ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้องจนถึงโรงพยาบาลมากกว่า 24 ชั่วโมง, อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 130 ครั้งต่อนาที และการตรวจหน้าท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่างดังที่แสดงในตารางที่ 2 แล้วนำมาคิดคะแนนความเสี่ยง(risk scoring) หาความน่าจะเป็นภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันโดยการนำค่าสัมประสิทธิ์ถดถอย(regression coefficients) มาแปลงเป็น transformed coefficients โดยนำเอาค่าสัมประสิทธิ์ถดถอยของตัวปัจจัยพยากรณ์

ต่างๆหารด้วยค่าที่น้อยที่สุดของสัมประสิทธิ์ถดถอย ซึ่งในการศึกษานี้เท่ากับ 0.41 แล้วนำมาทำเป็น assigned scores โดยการนำ transformed coefficients มาทำเป็นจำนวนเต็ม ดังที่แสดงในตารางที่ 3 คะแนนทั้งหมด(total scores) มีตั้งแต่ 0-16 คะแนน

ใช้ลักษณะปัจจัยพยากรณ์ 5 ปัจจัยมาทำเป็นคะแนนเพื่อพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตก แล้ววิเคราะห์หาพื้นที่ใต้กราฟ (area under the ROC) ได้เท่ากับ 77.98%(95% confidence interval= 1.38-1.67) แสดงในกราฟที่ 1 แล้วนำคะแนนมาแบ่งเป็นกลุ่มเพื่อจำแนกความเสี่ยงในการพยากรณ์การแตกของไส้ติ่งแบ่งได้ 3 กลุ่ม คือกลุ่มความเสี่ยงน้อย (score ≤ 5), กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (score 6-10) และกลุ่มความเสี่ยงมาก(score ≥ 11) แสดงในตารางที่ 4 พบว่าในกลุ่มความเสี่ยงมากมีโอกาสเกิดไส้ติ่งแตกสูง(81.82%) โดยในผู้ป่วยที่มาด้วยไส้ติ่งอักเสบหากพบว่าอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงมากมีโอกาสไส้ติ่งแตก 12.15 เท่า ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางมีโอกาสเกิดไส้ติ่งแตกปานกลาง(38.63%) โดยในผู้ป่วยที่มาด้วยไส้ติ่งอักเสบหากพบว่าอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางมีโอกาสไส้ติ่งแตก 1.70 เท่า และในกลุ่มความเสี่ยงน้อยมีโอกาสไส้ติ่งแตกต่ำ(9.31%) โดยในผู้ป่วยที่มาด้วยไส้ติ่งอักเสบหากพบว่าอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงน้อยมีโอกาสไส้ติ่งแตก 0.22 เท่า จากการศึกษานี้พบว่าคะแนนสูงแสดงถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะไส้ติ่งแตกมาก ซึ่งสัมพันธ์กับสัดส่วนการพบภาวะไส้ติ่งแตกมากตามการคาดคะเนความเสี่ยงที่ได้จาก logistic regression แสดงจากกราฟที่ 2

ตารางที่ 1 ตารางแสดงลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน
เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มไส้ติ่งแตก และกลุ่มไส้ติ่งอักเสบไม่แตก

Characteristics	Ruptured appendicitis (n=144) (%)	Non-ruptured appendicitis (n=355) (%)	P-value
ลักษณะโดยทั่วไป			
เพศ			<0.001
ชาย	117(81.25)	140(39.44)	
หญิง	27(18.75)	215(60.56)	
อายุ(ปี)*	43(38.50)	33(33.00)	0.001
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี	18(12.50)	84(23.66)	
>20-60 ปี	86(59.72)	200(56.34)	
มากกว่า 60 ปี	40(27.78)	71(20.00)	
อาการและอาการแสดง			
ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้อง จนถึงโรงพยาบาล(ชั่วโมง)*	24(36.00)	19.30(14.00)	0.006
น้อยกว่า 24 ชั่วโมง	50(37.88)	179(52.03)	
มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมง	82(62.12)	165(47.97)	
อัตราการเต้นของหัวใจ(ครั้งต่อ นาที)*	88(17.00)	88(20.00)	0.130
น้อยกว่า 130 ครั้งต่อนาที	133(96.38)	340(98.55)	
มากกว่าหรือเท่ากับ 130 ครั้ง ต่อนาที	5(3.62)	5(1.45)	
การตรวจหน้าท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณ ขวาล่าง	94(66.67)	207(59.83)	0.181

หมายเหตุ *Median(interquartile range)

คะแนนพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันโดยใช้อาการทางคลินิก

ตารางที่ 2 ค่าความสัมพันธ์(adjusted odds ratio และ 95% CI ของปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน

Risk indicator	Adjusted OR	95% CI	P-value
เพศชาย	8.42	4.92-14.45	<0.001
อายุ			
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี			
>20-60 ปี	2.56	1.32-4.96	0.005
มากกว่า 60 ปี	3.67	1.72-7.82	0.001
ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้องจนถึง	1.96	1.22-3.14	0.005
โรงพยาบาลมากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมง			
อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 130	8.58	1.90-38.65	0.005
ครั้งต่อนาที			
การตรวจหน้าท้องพบ localized rebound	1.51	0.93-2.44	0.092
tenderness บริเวณขวาล่าง			

หมายเหตุ OR ย่อมาจาก odds ratio

ตารางที่ 3 แสดงการแปลงคะแนนจากค่าสัมประสิทธิ์ถดถอย(regression coefficients)ของปัจจัยเสี่ยงเพื่อนำมาพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตก

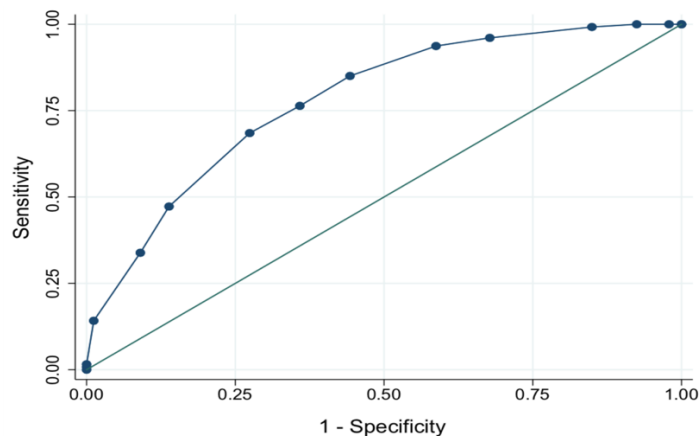
Risk indicator	Coefficients	Transformed Coefficients	Assigned scores
เพศ			
ชาย	2.13	5.19	5
หญิง	-	-	0
อายุ			
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี	-	-	0
>20-60 ปี	0.94	2.29	2
มากกว่า 60 ปี	1.30	3.17	3
ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้องจนถึงโรงพยาบาล			
น้อยกว่า 24 ชั่วโมง	-	-	0
มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมง	0.67	1.63	2
อัตราการเต้นของหัวใจ			
น้อยกว่า 130 ครั้งต่อนาที	-	-	0
มากกว่าหรือเท่ากับ 130 ครั้งต่อนาที	2.14	5.22	5
การตรวจหน้าท้อง			
ไม่พบ localized rebound tenderness	-	-	0
พบ localized rebound tenderness	0.41	1	1
บริเวณขวาล่าง			
พบ localized rebound tenderness			
บริเวณขวาล่าง			

ตารางที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของการทำนายความเสี่ยงภาวะไส้ติ่งแตก (distribution of risk) ในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน

Risk level	Ruptured appendicitis n (%)	Non-ruptured appendicitis n (%)	LR+	95% CI of LR+	P-value
Low risk (score ≤ 5)	19(9.31)	185(90.69)	0.22	0.13-0.36	<0.001
Intermediate risk (score 6-10)	90(38.63)	143(61.37)	1.70	1.44-2.00	<0.001
High risk (score ≥ 11)	18(81.82)	4(18.18)	12.15	4.19-35.18	<0.001

หมายเหตุ LR+ ย่อมาจาก likelihood ratio of positive

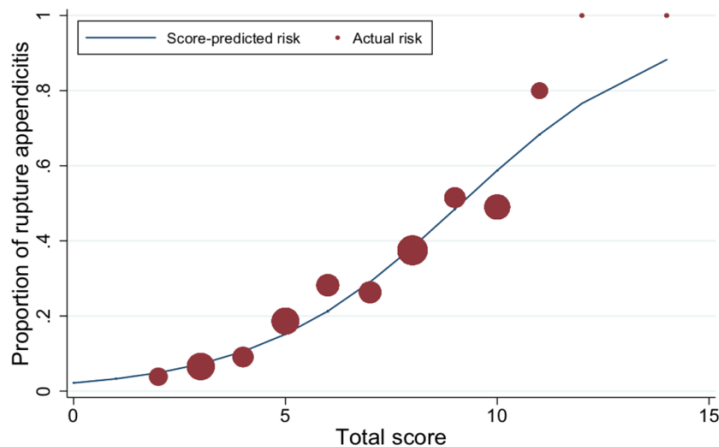
กราฟที่ 1 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ(ROC curve) ในการพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันโดยใช้คะแนนรวม(total scores)



ค่า area under the ROC curve=0.7798; 95% confidence interval= 1.376121-1.668309

หมายเหตุ ROC ย่อมาจาก receiver operating characteristic

กราฟที่ 2 แสดง score-predicted risk(เส้น) และactual risk(วงกลม) ของภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันในแต่ละคะแนนรวมทั้งหมด(total scores)



อภิปรายผลการวิจัย

การวินิจฉัยแยกระหว่างไส้ติ่งอักเสบไม่แตก และภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยที่มาด้วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลัน มีความสำคัญในการเลือกวิธีการรักษา ระยะเวลาในการนำไปผ่าตัด เนื่องจากหากผู้ป่วยเป็นไส้ติ่งอักเสบไม่แตก สามารถมีทางเลือกให้การรักษาแบบให้ยาปฏิชีวนะ ทางหลอดเลือดดำได้ (non-operative management)² ในผู้ป่วยที่ยังไม่เหมาะสมในการผ่าตัด แต่หากตัดสินใจผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง^{2,5} หลังจากผู้ป่วยมีอาการ ถ้าผู้ป่วยมีภาวะไส้ติ่งแตกควรนำผู้ป่วยไปรักษาด้วยการผ่าตัดโดยเร็ว⁶

การศึกษานี้เห็นความสำคัญของการวินิจฉัยภาวะไส้ติ่งแตก และสามารถบอกโอกาสของการเกิดภาวะไส้ติ่งแตกได้ โดยการนำอาการทางคลินิกของคนไข้เบื้องต้น 5 ปัจจัย ได้แก่ เพศ, อายุ, ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการปวดท้องจนถึงโรงพยาบาล, อัตราการเต้นของหัวใจ และการตรวจหน้าท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณ

ขวาล่าง นำมาวิเคราะห์แบบ univariable และ multivariable logistic regression แล้วนำมาสร้างเป็นคะแนนรวมแล้วแยกเป็นกลุ่มต่างๆ ได้ 3 กลุ่ม ตาม likelihood ratio of positive เพื่อพยากรณ์โอกาสการพบไส้ติ่งแตกในแต่ละกลุ่ม

ผลของการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มารักษภาวะไส้ติ่งอักเสบ เพศชาย⁸⁻¹⁰ มีโอกาสมีภาวะไส้ติ่งแตกมากกว่าเพศหญิง เนื่องจากผู้ป่วยชายมีอุบัติการณ์การเกิดไส้ติ่งอักเสบมากกว่าในเพศหญิง^{3,11,12} เพศชายมีความอดทนต่อการเจ็บปวดมากกว่าผู้หญิง และเพศชายมักมาโรงพยาบาลช้าเมื่อมีอาการเจ็บป่วย^{13,14} จึงทำให้วินิจฉัยโรคได้ล่าช้า เมื่ออายุมากขึ้นมีโอกาสเกิดไส้ติ่งแตกมากขึ้น โดยปกติภาวะไส้ติ่งแตกสามารถพบได้อุบัติการณ์ทั้งหมด 20-30%¹⁵ หากอายุมากกว่า 60 ปี อุบัติการณ์การเกิดไส้ติ่งแตกเพิ่มได้มากถึง 32-72%¹⁵ เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุมักมาพบแพทย์ช้า, มีอาการและอาการแสดงไม่ตรงไปตรงมา (atypical presentation) และมีโรคประจำตัว (comorbid disease) ทำให้สามารถวินิจฉัย

และผ่าตัดได้ช้า^{3,15-23} หากระยะเวลาตั้งแต่มี อาการปวดท้องจนถึงโรงพยาบาลมากกว่า 24 ชั่วโมง^{13,24} มีโอกาสพบภาวะไส้ติ่งแตกมากขึ้น เนื่องจากการดำเนินโรคของไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันนั้นยังคงไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่า เกิดจากการดำเนินโรคต่อเนื่องจากไส้ติ่งอักเสบ(acute focal appendicitis) กลายเป็นไส้ติ่งเป็นหนอง(acute suppurative appendicitis) กลายเป็นไส้ติ่งเน่า(acute gangrenous appendicitis) และกลายเป็นไส้ติ่งแตก(rupture appendicitis)²⁵ ดังนั้นเมื่อ ระยะเวลาผ่านไปนานขึ้นจึงมีโอกาสดังกล่าวไส้ติ่งแตกได้มากขึ้น

สำหรับการตรวจร่างกายพบอัตราการเต้นของหัวใจที่เร็ว²⁴ แสดงถึงการอักเสบในร่างกายทั้งแบบเฉพาะที่ และทั้งร่างกาย (local and systemic inflammatory response) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เร็วขึ้นสัมพันธ์กับการพบภาวะไส้ติ่งแตก²⁶ ใน การศึกษาที่พบว่าหากอัตราการเต้นของหัวใจที่ มากกว่า 130 ครั้งต่อนาที สัมพันธ์กับภาวะไส้ติ่งแตกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการแปลผลอัตราการเต้นของหัวใจจะต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นนั้นมีหลายปัจจัย²⁷ เช่น ไข้, ความเจ็บปวด, ภาวะขาดน้ำในร่างกาย, โรคประจำตัว เช่น หัวใจ และหลอดเลือดของผู้ป่วย(cardiovascular disease), ความฟิตของผู้ป่วย (physical fitness) และยาที่ผู้ป่วยทานเป็นประจำ เป็นต้น

การตรวจท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง คือ การตรวจร่างกายกดลงไปบริเวณท้องแล้วปล่อยผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บเฉพาะบริเวณขาล่าง แสดงถึงการอักเสบของเยื่อช่องท้อง

บริเวณนั้น(localized peritonitis) ในช่วยพยากรณ์การเกิดภาวะไส้ติ่งแตกได้ เหมือนงานวิจัยของ Yashwant R. Lamture et al.²⁸ ได้กล่าวถึงกลุ่มผู้ป่วยที่พบไส้ติ่งแตกทุกคนตรวจร่างกายพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง(sensitivity 92% และ specificity 43%)แต่การตรวจร่างกายพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง สามารถพบได้ในโรคอื่นๆที่มีอักเสบเยื่อช่องท้องได้ เช่น ulcerative colitis, diverticulitis เป็นต้น จึงควรใช้ อาการและอาการแสดงอื่นๆร่วมด้วยในการแปลผล

ในการศึกษานี้มีการวิเคราะห์แบบ univariate พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจที่มากกว่า 130 ครั้งต่อนาที และการตรวจท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง ระหว่างกลุ่มที่ไส้ติ่งแตก และกลุ่มที่ไส้ติ่งอักเสบไม่แตกไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในการวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่าการตรวจท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง เพียงแค่ปัจจัยเดียวที่ไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจาก localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง สามารถพบได้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีไส้ติ่งอักเสบ²⁸ที่มีการอักเสบลุกลามจนถึงเยื่อช่องท้องจนทำให้มีการอักเสบถึงเยื่อช่องท้อง(peritoneum) ตรงตำแหน่งไส้ติ่งอยู่ จึงทำให้ตรวจท้องพบ localized rebound tenderness บริเวณขาล่าง และพบได้ในกลุ่มที่ไส้ติ่งแตกแสดงถึงการมีเยื่อช่องท้องอักเสบบริเวณไส้ติ่งแตก²⁸

การศึกษาที่ผ่านมาเป็นเพียงแค่การ ทำระบบคะแนนเพื่อดูโอกาสของการเป็นไส้ติ่งอักเสบ ได้แก่ Alvarado score, Modified

Alvarado Scoring System (MASS), RIPASA score เป็นต้น แต่ไม่ได้บอกโอกาสของการเกิดไส้ติ่งแตก งานวิจัยนี้จึงศึกษาโอกาสการเกิดภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบโดยใช้อาการทางคลินิกเบื้องต้น แล้วนำมาวิเคราะห์ logistic regression model ทำเป็นคะแนนนำมาพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกตาม likelihood ratio of positive แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มความเสี่ยงน้อย, กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง และกลุ่มความเสี่ยงมากในการเกิดภาวะไส้ติ่งแตก

จุดเด่นในการศึกษานี้ คือปัจจัยที่ใช้ในการพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกใช้อาการทางคลินิกเบื้องต้น 5 ปัจจัย ที่เป็นการซักประวัติและตรวจร่างกาย จึงทำให้การแปลผลได้อย่างรวดเร็ว สามารถใช้ในการพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกตั้งแต่โรงพยาบาลชุมชน ทำให้สามารถส่งตัวผู้ป่วยมายังระดับของโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการผ่าตัดได้เหมาะสม สามารถบอกความเร่งด่วนในการส่งตัวมายังโรงพยาบาลจังหวัดที่มีศัลยแพทย์ที่ผ่าตัดได้ และในโรงพยาบาลประจำจังหวัดที่มีศัลยแพทย์อยู่สามารถใช้ในการจัดลำดับความสำคัญของเคสผ่าตัดที่รอคอยผ่าตัด และการให้ข้อมูลคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติได้ เพื่อลดอุบัติเหตุของการเกิดภาวะไส้ติ่งแตกลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพ รวมถึงลดอัตราการฟ้องร้องต่อโรงพยาบาลได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจาก การศึกษานี้ประชากรที่นำมาศึกษายังน้อย จึงยังไม่ได้นำผลทางห้องปฏิบัติการเข้ามาเป็นหนึ่งในปัจจัยในการพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกได้แก่ อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (neutrophil to lymphocyte ratio), ค่าบิลิรูบิน(bilirubin), C- reactive protein³ และผลตรวจทางรังสีวิทยา²⁹ ได้แก่ อัลตราซาวด์ (ultrasound) และเอกเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง(CT abdomen) ซึ่งสามารถส่งตรวจได้ในโรงพยาบาลประจำจังหวัด อาจจะทำให้การพยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกแม่นยำยิ่งขึ้น และการวัดประสิทธิภาพของระบบคะแนนนี้ (validation score) จะแสดงผลในงานวิจัยหน้า

สรุปผลการวิจัย

ระบบคะแนนนี้อาจนำมาใช้พยากรณ์ภาวะไส้ติ่งแตกในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันได้ สามารถนำไปใช้ได้ทั้งโรงพยาบาลระดับชุมชนและระดับจังหวัด เพื่อสามารถส่งตัวผู้ป่วยมายังระดับของโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการผ่าตัดได้เหมาะสม สามารถบอกความเร่งด่วนในการส่งตัวมายังโรงพยาบาลจังหวัดที่มีศัลยแพทย์ที่ผ่าตัดได้ สามารถใช้ในการจัดลำดับความสำคัญของเคสผ่าตัดที่รอคอยผ่าตัด และการให้ข้อมูลคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, et al. The Global Incidence of Appendicitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Ann Surg.* 2017 Aug;266(2):237-241.
2. Brunicki FC, Andersen KD, Billiar TR, Dunn LD, Hunter GJ, Matthews BF, et al. *Schwartz's principles of surgery.* 10th edition. OH, United States: McGraw-Hill Education; 2015
3. Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76(6):418-9.
4. Shuaib A, Shuaib A, Fakhra Z, Marafi B, Alsharaf K, Behbehani A. Evaluation of modified Alvarado scoring system and RIPASA scoring system as diagnostic tools of acute appendicitis. *World J Emerg Med.* 2017;8(4):276-80.
5. Bickell NA, Aufses AH, Jr., Rojas M, Bodian C. How Time Affects the Risk of Rupture in Appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):401-6.
6. MMR Eddama, KC Fragkos, S Renshaw. Logistic regression model to predict acute uncomplicated and complicated appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2018; 00: 1–12
7. World HPIT. Statistics of appendicitis, Thai people killed in the hospital. *Hfocus.* 2561.
8. Sirikurnpiboon S, Amornpornchareon S. Factors Associated with Perforated Appendicitis in Elderly Patients in a Tertiary Care Hospital. *Surg Res Pract.* 2015;2015: 681-847.
9. Paidipelly KK, Sangamitra. Risk factors of acute and perforated appendicitis in a semi-rural population: a retrospective study. *Int Surg J* 2018; 5 (7) : 2432-2436. DO - 1018203/2349-2902isj20182488. 2018.
10. Ahmad T, Ali Z, Ali A, Anjum S. Perforated appendix: Contributing factors. *JUMDC.* 2010 1(2):11-6.
11. SCOAP Collaborative, Cuschieri J, Florence M, Flum DR, Jurkovich GJ, Lin P, et al. Negative appendectomy and imaging accuracy in the Washington State Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg* 2008; 248(4): 557–563.
12. Stein GY, Rath-Wolfson L, Zeidman A, Atar E, Marcus O, Joubran S, et al. Sex differences in the epidemiology, seasonal variation, and trends in the management of patients with acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Oct;397(7):1087-92.

13. Atiksawedparit P, SittichanbunchaPongsakorn Y, Factor associated with non-perforated appendicitis and perforated appendicitis at ER Ramathibodi hospital. *Thammasat Medical Journal*. 2013;13(1):36-42.
14. Sheu BF, Chiu TF, Chen JC, Tung MS, Chang MW, Young YR. Risk factors associated with perforated appendicitis in elderly patients presenting with signs and symptoms of acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2007 Aug;77(8):662-6.
15. Omari AH, Khammash RM, Qasaimeh RG, Shammari KA, Bani Yaseen KM, Hammori KS. Acute appendicitis in the elderly: risk factors for perforation. *World J Emerg Surg*. 2014; 9: 6.
16. Horattas M, Guyton D, Diane W. A reappraisal of appendicitis in the elderly. *Am J Surg*. 1990; 160:291–293.
17. Smithy WB, Wexner SD, Daily TH. The diagnosis and treatment of acute appendicitis in the aged. *Dis Colon Rectum*. 1986; 29:170–173.
18. Franz MG, Norman J, Fabri PJ. Increased morbidity of appendicitis with advancing age. *Am Surg*. 1995; 61:40–44.
19. Storm-Dickerson TL, Horattas MC. What we have learned over the past 20 years about appendicitis in the elderly? *Am J Surg*. 2003; 185:198–201.
20. Lunca S, Bouras G, Romedea NS. Acute appendicitis in the elderly patient: diagnostic problems, prognostic factors and out-comes. *Rom J Gastroenterol*. 2004; 13:299–303.
21. Lee JF, Leow CK, Lau WY: Appendicitis in the elderly. *ANZ J Surg*. 2000; 70:593–596.
22. Sherlock DJ: Acute appendicitis in the over-sixty age group. *Br J Surg*. 1985; 72:245–246.
23. Lau WY, Fan ST, Yiu TF, Chu KW, Lee JM: Acute appendicitis in the elderly. *Surg Gynecol Obstet*. 1985 ;161(2):157-60.
24. Tantarattanapong S, Arwae N. Risk factors associated with perforated acute appendicitis in geriatric emergency patients. *Open Access Emerg Med*. 2018 Oct 4;10:129-134.
25. Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults: a prospective study. *Ann Surg*. 1995; 221(3): 278–281.
26. Marcelo A. Beltrán. The Systemic Inflammatory Response in Patients with Appendicitis: a Progressive Phenomenon. *Indian J Surg*. December 2015;77(Suppl 3): S1050–S1056.
27. Seamus P W,Venkata N, Michael J B et al. Association between resting heart rate and inflammatory biomarkers. *Am J Cardiol*. 2014 February 15; 113(4): 644-649.

28. Yashwant R L, Varsha P G. The role of rebound tenderness in acute appendicitis and appendicular perforation. *Int Surg J.* 2017 Feb;4(2):725-727.
29. Ghag GS, Shukla SK, Shukla DB, Bhalerao DU. A comparative study of perforated and non-perforated appendicitis with respect to clinical findings, radiological findings and post-operative management. *Asian Pac. J. Health Sci.* 2016; 3(4S):5-13.