

ИЙЛДЭС ДЭХ БИЛИРУБИН ИХСЭХ НЬ МУХАР ОЛГОЙН ҮХЖСЭН/ ЦООРСОН ҮРЭВСЛИЙН ШАЛГУУР БОЛОХ НЬ

Ц.Буянтөгс^{*1}, Ж.Тайванбат², Г.Насанбат¹, Н.Оргил¹, Б.Еркегүл¹,
Б.Одончимэг¹, Б.Баярсайхан¹, Н.Даваадорж², Б.Лхагвабаяр¹.

¹Улаанбаатар Сонгдо эмнэлэг, Бумрунград эрүүл мэндийн сүлжээ

²Эрдэнэт Медикал оношилгоо, эмчилгээний төв

*E-mail: buyantugs@gmail.com

Abstract

HYPERBILIRUBINEMIA MIGHT BE A MARKER OF GANGRENOUS/ PERFORATED APPENDICITIS: A RETROSPECTIVE STUDY

Buyantugs Ts^{*1}, Taivanbat J², Nasanbat G¹, Orgil N¹, Erkegul B¹,
Odonchimeg B¹, Bayarsaikhan B¹, Davaadorj N², Lkhagvabayar B¹

Ulaanbaatar Songdo Hospital¹

"Erdenet Medical" diagnostic and treatment center²

*E-mail: buyantugs@gmail.com

*Corresponding author

Introduction: Delayed or wrong diagnosis in patients with appendicitis can result in perforation and consequently increased morbidity and mortality. Serum total bilirubin may be a useful marker for appendiceal perforation. The aim of this study was to determine and compare pre-operative total bilirubin level and other diagnostic tools (patient age, duration of symptoms, Alvarado score, white blood cell, C-reactive protein, ultrasound and contrast enhanced CT scan) in cases of acute appendicitis in order to improve the clinical decision making.

Materials and methods: We identified 102 patient with acute appendicitis after excluding those with other causes of hyperbilirubinemia among the 180 patients that underwent a laparoscopic or an open appendectomy from June, 2011 to March, 2015 in UB Songdo Private Hospital.

These cases were also subjected to liver function tests and clinical diagnosis was confirmed perioperatively and post-operatively by histopathological examination. According to histological results, these cases were classified two groups: *positive*(acute appendicitis with perforation and/or

gangrene) and *negative*(acute appendicitis without perforation or gangrene). Their clinical and investigative data were compiled and analyzed. Statistical analysis was performed using independent sample t test, Chi square test, and direct logistic regression. The level of significance was set at P< 0.05.

Results: Serum total bilirubin was found to be significantly increased(1,5mg/dL) in case of negative group and much higher (3,6mg/dL) in cases of positive group (P <0.001). The level of total bilirubin was higher than 3 mg/dL in cases of gangrenous/perforated appendicitis while in cases with acute appendicitis it was lower than 3 mg/dL. Also Alvarado score (P <0.01), C-reactive protein (P <0.001) and contrast enhanced CT scan (P <0.05) were statistically significant diagnostic tools for acute appendicitis.

Conclusion: Assessment of preoperative total bilirubin is useful for the differential diagnosis of gangrenous/perforated appendicitis.

Keywords: Acute appendicitis, gangrenous/perforated appendicitis, hyperbilirubinemia

Pp 8. Tables 6 , References 38

Оршил

Мэс заслын зонхилон тохиолддог өвчний нэг бол мухар олгойн цочмог үрэвсэл юм.Эрэгтэйчүүдийн 12%, эмэгтэйчүүдийн 23% нь амьдралынхаа аль нэг мөчлөгтмухар олгойнүрэвслээр өвчилдөгбөгөөд нийт өвчтөнүүдийн 40% нь 10-29 насандаа мухар олгойгоо авахуулдаг [1-2]. Хүүхэд, өндөр настануудад мухар олгойн үрэвсэлүхжиж, цоорсонүедээ оношлогдох нь олонтоо тохиолддог [3-4]. Оношилгоо, эмчилгээг хожимдуулах нь цоорох эрсдэл, мэс заслын дараах хүндрэл, нас баралт, эмнэлгийн ор хоногийг нэмэгдүүлдэг [5]. Өндөр хөгжилтэй орнуудад лабораторийн шинжилгээ, үнэлгээний систем, хэт авиа, компьютерт томограф (КТГ), цөмийн оношзүй, соронзон үелзүүрт томограф (MRI), хэвлийн оношилгооны дуранзэрэг аргуудыг мухар олгойн үрэвслийг оношлоходөдөр тутам ашиглаж байна [6-24].Элгэнд нийлэгжиж, ялгардаг билирубиний солилцоо алдагдах үедийлдэс дэх билирубиний хэмжээ ихэсдэг. Үүнийг гипербилирубинеми гэнэ. Энэ нь элэгний өмнөх буюу цус задралын, элэгний буюу паренхимийн, элэгний дараах буюу цөс зогсонгошлын шалтгаантай байж болно. Сүүлийн жилүүдэд гипербилирубинемиийг мухар олгойн үхжсэн/цоорсон үрэвслийн оношилгоонд хэрэглэх талаар судлах болжээ [25-27]. Иймээс бид мухар олгойн цочмог үрэвслийн үед ийлдэс дэх нийт билирубиний хэмжээг эмнэлзүйн болон бусад шинжилгээний аргуудтай харьцуулан судлах зорилго тавилаа.

Материал, аргазүй

2011 оны 6 сарын 1-ээс 2015 оны 3 сарын 15-ны хооронд Улаанбаатар Сонгдо эмнэлэгт мухар олгойн цочмог үрэвсэл оношлогдон, мэс засал эмчилгээ хийгдсэн102 тохиолдлыг өвчний түүх, эмнэлгийн дотоод сүлжээ (PACS) ашиглан, эргэмж (ретроспектив) судалгааны агшингийн загвараар, эмнэлзүйн болон бусад шинжилгээний аргуудтай харьцуулан судлав. Бүх тохиолдолд эмчийн үзлэг, мэс заслын өмнөх цогц шинжилгээ (цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ,

шээсний ерөнхий шинжилгээ, цусны бүлэг, бүлэгнэлт, элэг, бөөрний үйл ажиллагаа, С-урвалжит уураг, вирүсийн маркер, цээжний рентген зураг, зүрхний цахилгаан бичлэг) хийж, шаарлагатай тохиолдолд нэмэлтээр хэвлийн хэт авиа,тодосгогч бодистой КТГ -ийн шинжилгээ хийгдсэн байлаа. Дээрх хугацаанд тус эмнэлэгт нийт 180 аппендэктоми хийгдснээс 97.8% нь дурангийн,1.1% нь нээлттэй аргаар хийгдэж, дурангийн аргаас нээлттэй хагалгаанд шилжсэн 2 тохиолдол байв. Эдгээрээсархины буюу вирүсийн шалтгаант элэгний үрэвсэл, элэгний хатуурал, хорт хавдар, хэвлийн сүрьеэ өвчинтэй-15,ийлдэс дэх билирубин ихэсч болох цус задралын буюу цөсний замын эмгэгтэй-6, мухар олгойн хоёрдогч үрэвсэлтэй-10, өвчин эхэлснээс хойш долоо буюу түүнээсдээш хонож, мухар олгой орчмын буглаа хэлбэржсэн, бүдүүн гэдэсний баруун талыг тайрах хагалгаа хийгдсэн-8, шимэгч хорхойтой-3, гадны биеттэй-1 (залгигдсан төмөр боолт мухар олгойн хөндийд орж,үрэвсүүлсэн), өвчний түүхийн мэдээлэл хангалтгүй-10, элэгний үйл ажиллагааны үзүүлэлтүүд бүрэн хийгдээгүй-25,нийт-78 тохиолдлыг хасч тооцлоо. Эмнэлзүйн илрэлийг Алварадо шалгуураар, лабораторийн шинжилгээг цусны цагаан эс, нейтрофиль, нийт билирубин, элэгний ферментүүд, С-урвалжит уураг зэрэг үзүүлэлтүүдээр, багажийн шинжилгээг хэт авиа, хэвлийн КТГ-аар төлөөлүүлэн авч, тус эмнэлгийн лабораторийн хэвийн хэмжээг лавлагаа болгон авсан.

Table 1. Reference range of leukocytes, serum bilirubin, liver enzymes and C-reactive protein (UB Songdo Hospital)

Test	Normal range
Leukocytes	4-10*10 ⁶ /l
Neutrophil	40-70%
Serum bilirubin	
Total	0,2-1,2mg/dL
Direct	< 0.4mg/dL
Liver Enzymes	
ALT	8-38 U/L
AST	4-44 U/L
ALP	104-338 U/L
CRP	<0,3mg/dL

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; CRP, C-reactive protein

Table 2: Alvarado scoring system

Features	Score
Symptoms	
Migratory right iliac fossa pain	1
Nausea/Vomiting	1
Anorexia	1
Signs	
Right iliac fossa tenderness	2
Fever > 37.3°C	1
Rebound tenderness in right iliac fossa	1
Laboratory tests	
Leukocytosis > 10*10 ⁶ /L	2
Neutrophilic shift to the left > 75%	1
Total score	10

Тохиолдол бүртмэс заслын дараах онош тохирсон ба мэс заслаар авагдсан мухар олгойг эмгэг судлалын шинжилгээнд 100% хамруулсан байлаа. Эмгэг судлалын шинжилгээнд тулгуурлан нийт тохиолдлуудыг эерэг (мухар олгойн үхжсэн/цоорсон үрэвсэл), сөрөг (мухар олгойн улаймал, баалсан үрэвсэл) гэсэн хоёр бүлэгт ангилж, харьцуулалт хийв.

Статистик боловсруулалтыг SPSS 17 for Windows программ (independent sample t test, Chi square test, and direct logistic regression) ашиглан гүйцэтгэсэн. P утга ≤ 0,05 үед статистикийн үнэн магадлалтай гэж тооцсон.

Үр дүн

Судалгаанд хамрагсдын 53 (52%) эрэгтэй, 49 (48%) эмэгтэй, дундаж нас 33,0 ± 8,9 байлаа. Насны бүлгээр ангилахад 40.3% нь өсвөр, залуу насанд, 86.3% нь ид хөдөлмөрийн насанд, 6.8% нь өндөр насанд аппендэктоми хийгдсэн байлаа. Өвчин үргэлжилсэн хугацаа 1-5 хоног байв.

Table 3. Distribution of cases in different age group (n=102)

Age group	No.(%)	Classified
10-19	13 (12.7%)	Young age 41 (40.3%)
20-29	28 (27.6%)	
30-39	24 (23.4%)	
40-49	23 (22.6%)	Labor-force age 88 (86.3%)
50-59	7 (6.9%)	
60-69	5 (4.9%)	
70-79	2 (1.9%)	Elderly 7 (6.8%)
Total		102(100%)

Эмгэг судлалын шинжилгээгээр мухар олгойн улаймал үрэвсэл 28%, баалсан үрэвсэл 47%, үхжсэн/цоорсон үрэвсэл 25% байв.

Ийлдэс дэх нийт билирубин 63 тохиолдолд хэвийн хэмжээнд, 39 тохиолдолд ихэссэн байлаа.

Table 4. Distribution of the cases according to level of total bilirubin (n=102) and histopathological evaluation

Histopathology	Total bilirubin		Total
	≤ 1,2mg/dL No. (%)	> 1,2mg/dL No. (%)	
Acute appendicitis	23 (22.5%)	6 (5.8%)	29 (28.4%)
Suppurative appendix	30 (29.4%)	18 (17.6%)	48 (47.1%)
Gangrenous/Perforated appendix	10 (9.8%)	15 (14.7%)	25 (24.5%)
Total	63 (61.7%)	39 (38.3%)	102 (100%)

Histopathology	Frequency	%
Negative(acute appendicitis without perforation or gangrene)	77	75.5%
Positive(acute appendicitis with perforation and/or gangrene)	25	24.5.2%
Total	102	100%

Table 5. Distribution of Alvarado score

Alvarado score	No. of cases(%)
10	3 (2.9)
9	9 (8.8)
8	11 (10.7)
7	28 (27.6)
6	23 (22.6)
5	20 (19.6)
4	8 (7.8)

Мухар олгойн үхжсэн/цоорсон үрэвслийн үед нийт билирубин статистикийн үнэн магадлалтай ихэсч байлаа ($P < 0,001$). Сөрөг бүлэгт нийт билирубин дунджаар 1,5 мг/дл, эерэг бүлэгт дунджаар 3,6 мг/дл байв.Элэгний ферментүүдийн өөрчлөлт статистикийн үнэн магадлалгүй байлаа.

Table 6. P-value chart of different parameters

Features, Unit	Negative		Positive		P-value
	Mean±SD	Min-Max	Mean±SD	Min-Max	
Age	31,0 ± 9,3	13-80	38,0 ± 8,8	15-62	0,466
Leukocytes, *10 ⁶ /L	13,0 ± 4,1	6,1-23,3	16,1 ± 4,6	7,6-24,0	0,822
Neutrophil, %	76,7 ± 7,5	56,6-92,3	79,9 ± 9,1	57,0-93,4	0,958
Total bilirubin, mg/dL	1,5 ± 0,6	0,6-3,0	3,6 ± 0,7	3,0-5,0	<0,001
AST, U/L	28,0 ± 15,9	10-90	37,1 ± 28,8	16-102	0,551
ALT, U/L	33,8 ± 17,2	14-83	46,4 ± 18,9	25-72	0,047
ALP, U/L	178,5 ± 137,9	50-847	189,1 ± 164,6	48-584	0,095
CRP, mg/dL	1,1 ± 2,9	0,6-1,8	1,7 ± 3,5	1,5-20	<0,001
Alvarado score	6,2 ± 1,9	4-9	7,1 ± 2,8	5-10	<0,01
Duration, day	1,8 ± 1,2	1-5	2,2 ± 1,5	1-5	0,71
Radiology	Total	Effective(%)	Total	Effective(%)	P-value
Ultrasound	30	9(30%)	25	5(20%)	0,532
Contrast enhanced CT scan	35	28(80%)	21	19(90%)	<0,05

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; CRP, C-reactive protein; CT, computer tomography

2 бүлэгт ангилсны дагуу өвчтний нас, өвчин үргэлжилсэн хугацаа, Алварато шалгуур, цусны цагаан эс, нейтрофиль, С-урвалжит уураг, хэт авиа,хэвлийн тодосгогчтой КТГ-ийн шинжилгээнд харьцуулахад харилцан адилгүй хамаарал ажиглагдаж байлаа. Алварато шалгуур (P<0,01), С-урвалжит уураг (P<0,001), КТГ (P<0,05) нь эмгэг судлалын шинжилгээтэй статистикийн үнэн магадлалтай тохирч байлаа.

Хэлцэмж

Судалгаанд хамрагдсан сөрөг бүлгийн 77 тохиолдлын 31.2%-д, эерэг бүлгийн 25 тохиолдлын 60%-д ийлдэс дэх нийт билирубин ихэссэн байлаа. Ийлдэс дэх билирубин 3мг/дл-ээс нэмэгдсэн бүх тохиолдлууд мухар олгойн үхжсэн/цоорсон үрэвсэлтэй байлаа (P<0,05). Харин 2 бүлэгт элэгний ферментүүд хэвийн буюу яльгүй ихэссэн байв. Эдгээр нь гадны орнуудад хийгдсэн ижил төрлийн судалгаатай ойролцоо байлаа [28-30]. Sisson нарын 1971 онд гаргасан таамаглал орчин үеийн олон талт судалгаагаар батлагдсан. Тэрээр мухар олгойн үрэвслийн эхэн үед салстад шархлаа үүсч, улмаар нян салстын доод болон булчингийн

давхрагад нэвтэрснээр жинхэнэ утгаараа баалсан үрэвсэл үүсдэг. Мухар олгойн хана үрэвсэж хавагнах, хөндийн дотоод даралт ихсэх, цусан хангамж алдагдах зэрэг шат дараалсан өөрчлөлтийн дүнд үхжиж, улмаар цоордог гэжээ [31]. Мухар олгойн үрэвсэл үүсгэгч нян, тэдгээрийн хор үүдэн венээр дамжин элгэнд хүрч элэгний эд, ялангуяа цөсний сувганцруудыг гэмтээдэг байна. Utili нарын харханд хийсэн туршилт судалгаагаар нянгийн эндотоксин тарихад тунгаас хамааран цөс ялгаралт буурч байсан ба ялангуяа Escherichia coli нянгийн эндотоксин нь цөсний сувганцарыг шууд гэмтээж байжээ [32-34]. Элэг нь үүдэн венийн тогтолцоогоор дамжуулан хэвлийн хөндийн эрхтнүүдээс цусан хангамжийнхаа 70 хүртэл хувийг авдаг ба үүдэн венээр ирэх цусанд хоол боловсруулах замаас шимэгдсэн тэжээлийн бодисоос гадна нян, нянгийн хор агуулагдах боломжтой юм. Ховор тохиолдолд эрүүл хүмүүсийн үүдэн венийн цусанд нян илэрч байсан тохиолдол бий [35]. Элэгний торлог-хөхөлжийн тогтолцооны хоргүйжүүлэх үйл ажиллагаа болон дархлааны хариу урвалын дүнд бактеремийн аюулаас хамгаалагдаж байдаг. Гэвч Куперийн эсийн хамгаалах чадвараас давсан, их хэмжээний нянгийн урсгалдэлэгний эс гэмтэж, үйл ажиллагаа

нь алдагддаг [36]. Үүний дүнд ийлдэс дэх нийт билирубин дангаараа буюу элэгний ферментүүдийн хамтаар ихэсдэг байна. Сүүлийн үеийн судалгаагаар энэ үйл явцад интерлейкин-6 (IL-6), хавдар үхжлийн хүчин зүйл (TNF) зэрэг цитокинууд оролцдог болохыг тогтоожээ [37-38].

Дүгнэлт

Ийлдэс дэх нийт билирубин мухар олгойнүрэвсэл баалахүеэснэмэгдэж,үхжсэн/цоорсонүед мэдэгдэхүйц ихэсчбайна. Иймд мэс заслын өмнө нийт билирубинийг шинжлэх нь мухар олгойнүхжсэн/цоорсонүрэвслийг ялган оношилоход эмнэлзүйн ач холбогдолтой байна.

Санал

- Мухар олгойн үрэвслийн оношилгоонд нийт билирубин, С-урвалжит уургийг зайлшгүй үзэж хэвшүүлэх нь мэдээлэл сайтай, өртөг багатай үзүүлэлтүүд юм.
- Шаардалагатай тохиолдолд хэвлийн тодосгогч бодистой КТГ хийх нь Алварато оноо бага үед эрт илрүүлэх, өндөр үед хүндрэлийг тогтооход чухал ач холбогдолтой юм.

Номзүй

1. PorasCh, Ajay K, Neeraj S, Upendra C. Biswal;Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforatedappendicitis: a prospective study. *Annals of Gastroenterology*, 2013, 26:325-331.
2. Mohammad V, Abdolreza P, Zeinab T, Farshid, Maghsoudloo, Mohadeseh P, Shahla Ch;Comparison of pre-operative bilirubin level in simpleappendicitis and perforated appendicitis. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 2013, Vol. 27, No. 3, 109-112.
3. Konan A, Hayran M, Kilic YA et al: Scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *UlusTravmaAcilCerrahiDerg* 2011;17:396-400.
4. Escribó A, Gamell AM, Fernández Y et al: Prospective validation of two systems of classification for the diagnosis of acute appendicitis. *PediatrEmerg Care* 2011;27:165-169.
5. Blab E, Kohlhuber U, Tillawi S, Schweitzer M, Stangl G, Ogris. E, et al. Advancements in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J PediatrSurg* 2004;14:404-9.
6. Oruc MT, Kulah B, Ozozan O, et al. The value of 5-hydroxyl indole acetic acid measurement in spot urine in diagnosis of acute appendicitis. *East African Med J* 2004;81:40-41.
7. Taha AS, Grant V, Kelly RW. Urine analysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases. *Postgrad Med J* 2003;79:159-163.
8. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis - a metanalysis. *Scan J Clin Lab Invest* 1997;57:373-80.
9. Goodwin AT, Swift RI, Bartlett MJ, Fernando BS, Chadwick SJ. Can serum interleukin-6 levels predict the outcome of patients with right iliac fossa pain? *Ann R CollSurgEngl*1997;79:130-133.
10. Vermeulen B, Morabia A, Unger PF. Influence of white cell count on surgical decision making in patients with abdominal pain in the right lower quadrant. *Eur J Surg*1995;161:483-486.
11. Albu E, Miller BM, Choi Y, Lakhanpal S, Murthy RN, Gerst PH. Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:49-51.
12. Christian F, Christian GP. A simple scoring system to reduce the negative appendectomy rate. *Ann R CollSurgEngl*1992;74:281-285.
13. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*1986;15:557-564.
14. Ohmann C, Franke C, Yang Q. Clinical benefit of a diagnostic score for appendicitis: results of a prospective interventional study. *German Study Group of Acute Abdominal Pain. Arch Surg*1999;134:993-996.
15. Zielke A, Sitter H, Rampp T, et al. Can diagnostic scoring systems help decision making in primary care of patients with suspected acute appendicitis? *ZielkeDtsch Med Wochenschr*1999;124:545-550.

16. Douglas CD, Macpherson NE, Davidson PM, Gani JS. Randomised controlled trial of ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score. *BMJ* 2000;321:919-922.
17. Rettenbacher T, Hollerweger A, Gritzmann N, et al. Appendicitis: should diagnostic imaging be performed if the clinical presentation is highly suggestive of the disease? *Gastroenterology* 2002;123:992-998.
18. Walker S, Haun W, Clark J, McMillin K, Zeren F, Gilliland T. The value of limited computed tomography with rectal contrast in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Surg* 2000;180:450-455.
19. Hong JJ, Cohn SM, Ekeh AP, Newman M, Salama M, Leblang SD. A prospective randomized study of clinical assessment versus computed tomography for the diagnosis of acute appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:231-239.
20. Colak T, Gungor F, Ozugur S, et al. The value of 99mTc-HMPAO labelled white blood cell scintigraphy in acute appendicitis patients with an equivocal clinical presentation. *Eur J NuclMed* 2001;28:575-580.
21. Incesu L, Coskun A, Selcuk MB, Akan H, Sozubir S, Bernay F. Acute appendicitis: MR imaging and sonographic correlation. *Am J Roentgenol* 1997;168:316-318.
22. Larsson PG, Henriksson G, Olsson M, et al. Laparoscopy reduces unnecessary appendectomies and improves diagnosis in fertile women. A randomized study. *SurgEndosc* 2001;15:200-202.
23. Lamparelli MJ, Hoque HM, Pogson CJ, Ball AB. A prospective evaluation of the combined use of the modified Alvarado score with selective laparoscopy in adult females in the management of suspected appendicitis. *Ann R CollSurgEngl* 2000;82:192-195.
24. Bruwer F, Coetzer M, Warren BL. Laparoscopic versus open surgical exploration in premenopausal women with suspected acute appendicitis. *Afr J Surg* 2003;41:82-85.
25. Johnson AM. Sepsis and jaundice. *Pediatrics* 1993;91:10-18.
26. Miller DJ, Keeton DJ, Webber BL, Pathol FF, Saunders SJ. Jaundice in severe bacterial infection. *Gastroenterology* 1976;71:94-97.
27. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut* 2001;48:409-413.
28. J. Burcharth, H. C. Pommergaard, J. Rosenberg, I. Guggenur; Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: Systematic review. *Scandinavian Journal of Surgery*, 2013, 102: 55-60
29. N. D'Souza, D. Karim, R. Sunthareswaran. Bilirubin; A diagnostic marker for appendicitis. *International Journal of Surgery*, 2013, 11:1114-1117
30. Ghimire P, Thapa P, Yogi N, Ghimire; Role of serum bilirubin as a marker of acute gangrenous appendicitis. *Nepal Journal of Medical Sciences*. 2012, Vol. 1, No2, 89-92.
31. Sisson RG, Ahlvin RC, Harlow MC. Superficial mucosal ulceration and the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg* 1971;122:378-380.
32. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Cholestatic effects of *Escherichia coli* endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1976;70:248-253.
33. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Studies on the effects of *E coli* endotoxin on canalicular bile formation in the isolated perfused rat liver. *J Lab Clin Med* 1977;89:471-478.
34. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Endotoxin effects on the liver. *Life Sci* 1977;20:553-568.
35. Bennion RS, Wilson SE, Serota AI, Williams RA. The role of gastrointestinal microflora in the pathogenesis of complications of mesenteric ischemia. *Rev Infect Dis* 1984;6:S132-S138.
36. Bennion RS, Wilson SE, Williams RA. Early portal bacteremia in mesenteric ischemia. *Arch Surg* 1984;119:151-155.
37. Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis- revisited. *Ann Surg* 1990;211:165-171.
38. Bennion RS, Thompson JE, Baron EJ, Finegold SM. Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: treatment and bacteriology. *Clin Ther* 1990;12:31-44.