



**TURUN  
YLIOPISTO**

# **Akuutti umpilisäketulehdus Turun yliopistollisessa keskussairaalassa 1.11.2019-31.1.2020**

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Lääketieteellinen tiedekunta

Laatija:  
Risto Rapola

11.1.2023  
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu  
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

**Oppiaine:** Gastroenterologinen kirurgia

**Tekijä(t):** Risto Rapola

**Otsikko:** Akuutti umpilisäketulehdus Turun yliopistollisessa sairaalassa 1.11.2019-31.1.2020

**Ohjaaja(t):** Gastrokirurgian erikoislääkäri Elina Lietzen, Professori Paulina Salminen

**Sivumäärä:** 16 sivua

**Päivämäärä:** 11.1.2023

Lyhennelmä

Akuutti umpilisäketulehdus kattaa suuren osuuden päivystysleikkauksista. Perinteisesti yli vuosisadan ajan tulehduksen vaikeusasteesta riippumatta hoitona on ollut tulehtuneen umpilisäkkeen kirurginen poisto. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan antibioottihoito on tehokas ja turvallinen vaihtoehto leikkaushoidolle akuutin lievemmän umpilisäketulehduksen hoidossa<sup>1</sup>. Lisäksi tutkimukset antibioottien roolista ja täysin oireenmukaisen hoidon mahdollisuudesta ovat kesken<sup>2</sup> Etuina antibioottihoitossa tai muussa ei-leikkauksellisessa hoidossa ovat leikkaushoidon ja siihen liittyvien komplikaatioiden välttäminen sekä hoitokustannusten merkittävä vähentäminen<sup>1,3</sup>. Lievän umpilisäketulehduksen (komplisoitumaton umpilisäketulehdus) ja vaikean (komplisoituneen) umpilisäketulehduksen erottamiseen tarvitaan tarkkaa diagnostiikkaa tietokonetomografiakuvantamisella (TT). Tämän syventävän opinnäytetyön tarkoitus on tarkastella akuutin umpilisäketulehduksen hoitoa Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) 3 kk aikana. Aineisto kerättiin takautuvasti potilastietojärjestelmästä, eikä tutkimus vaikuttanut potilaiden hoitoon. Tutkimus on osa European Society for Trauma and Emergency Surgery (ESTES) Cohort Study Snapshot Audit 2020 - Acute Appendicitis -tutkimusta.

Tutkimusdata kerättiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa kolmen kuukauden aikana hoidetuista TT- tai ultraäänikuvantamisella todetuista akuuteista umpilisäketulehduksista. Potilaita seurattiin 90 vuorokauden ajan, ja komplikaatiot kirjattiin ylös. Potilaat, joilla TT-kuvantamisessa todettiin tuumoriepäily, rajattiin ulos tutkimuksesta.

Tutkimukseen tuli mukaan yhteensä 107 potilasta (16–86-vuotiaita, naisia 46 % ja miehiä 54 %), joista operatiivisesti hoidettiin 93 ja konservatiivisesti 14. Näistä 107 potilaasta oli komplisoitumattomia yhteensä 49, joista 38 leikattiin ja 11 hoidettiin konservatiivisesti. Komplisoitumattomista umpilisäketulehduspotilaista yksikään ei palannut sairaalaan 90 vuorokauden aikana, mutta komplisoituneista leikkauksella hoidetuista umpilisäketulehduspotilaista neljällä todettiin komplikaatio 90 vrk:n seurannassa.

Tutkimuksemme mukaan leikkaushoito on edelleen komplisoitumattoman akuutin umpilisäkkeen tulehduksen pääasiallinen hoitomuoto TYKSissä. Konservatiivinen hoito antibiootein on kuitenkin jo vähäisessä määrin käytössä, ja tätä tukevat tutkimustulokset vaikuttavat lupaavilta. Vertailu konservatiivisen ja operatiivisen hoidon välillä ei kuitenkaan ole yksinkertaista. Lisätutkimuksia vaaditaan niin antibioottihoitoon kuin täysin oireenmukaisen hoidon osalta, jotta uudet hoitokäytännöt akuutin komplisoitumattoman umpilisäketulehduksen voitaisiin vakiinnuttaa.

**Avainsanat:** umpilisäketulehdus, appendisiitti

## **Sisällysluettelo**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Aineisto ja menetelmät</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Tulokset</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>11</b>
	<b>Viitteet</b>	<b>13</b>

# 1 Johdanto

Akuutti umpilisäketulehdus eli appendisiitti on yleisimpiä vatsakivun aiheuttajia länsimaissa, mihin elinikäinen sairastumisriski on n. 7 %<sup>7</sup>. Kirurginen appendektomia (umpilisäkkeen poisto) on ollut akuutin umpilisäketulehduksen ensisijainen hoitomuoto jo yli sadan vuoden ajan. Tulehtuneen umpilisäkkeen poisti laparoskooppisesti ensimmäisenä Kurt Semm vuonna 1980<sup>4</sup>, ja laparoskooppinen umpilisäkkeen poisto on nykyään operatiivisen hoidon kultainen standardi.

Akuutti umpilisäketulehdus jaetaan nykyisin kahteen muotoon taudin vaikeusasteen perusteella, komplisoitumattomaan ja komplisoituneeseen. Suurin osa (n. 70 %) tulehduksista on komplisoitumattomia. Akuutin umpilisäkkeen tulehduksen ajatellaan olevan komplisoitunut, kun tilaan liittyy paise, seinämän puhkeaminen, tuumoriepäily, tai umpilisäkkeen tukkiva ulostekivi eli fekoliitti. Diagnostiikan kulmakivenä pidetään TT-kuvantamista. Aiemmin ajateltiin, että umpilisäketulehduksen luonnollinen taudinkulku johtaa väistämättä aina umpilisäkkeen puhkeamaan ja sen pohjalta hoitona on aiemmin ollut taudin vaikeusasteesta riippumatta kirurginen umpilisäkkeen poisto<sup>5,6</sup>. Nykyään kuitenkin tiedetään, että kyseessä on kliinisesti, epidemiologisesti ja mitä suurimmalla todennäköisyydellä myös patofysiologisesti kaksi eri tautia<sup>7,8,9</sup>.

Nykytutkimusten valossa komplisoitumattoman umpilisäketulehduksen hoito antibiootein on nousemassa kirurgisen poiston rinnalle vaihtoehtoisena turvallisena ja tehokkaana hoitomuotona. Tämä on nykytiedon mukaan vahvistettu jo useissa laajoissa satunnaistetuissa tutkimuksissa, n. 70 % komplisoitumatonta umpilisäketulehdusta sairastavista potilaista voidaan menestyksekkäästi hoitaa antibiooteilla<sup>10,11,12,13</sup>. Vuonna 2015 julkaistussa suomalaisessa APPAC-tutkimuksessa osoitettiin, että 73 % potilaista vuoden seurannassa voitiin hoitaa antibiooteilla<sup>10</sup> ja 5-vuoden pitkäaikaisseurannassa 61% antibioottiryhmän potilaista ei ollut leikattu<sup>1</sup>. Todellinen umpilisäketulehduksen uusiutuminen ja leikkausten määrä oli tutkimuksessa eri, koska tutkimuksen protokollan mukaan kaikki potilaat, joilla epäiltiin uusiutumista, ohjattiin leikkaushoitoon. Todellinen umpilisäketulehduksen uusiutumisriski oli n. 30 %<sup>1</sup>. Vaikka operatiivinen hoito on hyvin siedettyä, liittyy leikkaukseen ja leikkauksen jälkeiseen aikaan hieman kohonnut sairastuvuus. Etuna konservatiivisessa hoidossa operatiiviseen verrattuna on keskimäärin lyhyempi sairaalajakson kesto, mahdollisuus jopa sairaalahoidon välttämiseen, lyhyempi sairausloma sekä kirurgisilta komplikaatioilta välttyminen ja näiden kaikkien pohjalta merkittävät kustannussäästöt.

Tämän syventävän opinnäytetyön tarkoituksena oli tarkastella akuutin umpilisäketulehduksen nykyhoitoa TYKSissä kolmen kuukauden aikavälillä tavoitteena esittää tämänhetkinen todellisen elämän tilanne, koska käynnissä ei ollut mitään muita aiheeseen liittyviä tutkimuksia. Tarkastelun kohteena oli erityisesti komplisoitumattoman umpilisäkkeen tulehduksen hoitomuodon valinta konservatiivisen ja operatiivisen välillä. Aiemmistä tutkimustuloksista<sup>1</sup> huolimatta operatiivinen hoito, eli tulehtuneen umpilisäkkeen kirurginen poisto on edelleen huomattavasti yleisempää kuin konservatiivinen hoito.

## 2 Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineistoon kerättiin Tyksin gastrokirurgian päivystysosastolla 1.11.2019 ja 31.1.2020 välisenä aikana akuutin umpilisäkkeen tulehduksen vuoksi hoidetut potilaat. Tiedot kerättiin takautuvasti potilastietojärjestelmästä. Tutkimukseen saatiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin lupa.

Potilailta kirjattiin sairaalaan tullessa ikä, sukupuoli, paino, lämpö, oireiden kesto, tulehdusarvot (CRP, leukosyytit) antibiootin valinta ja antibioottihoidon kesto, sekä aiemmat vatsan alueen leikkaukset. Akuuttiumpilisäketulehdus varmistettiin ultraääni- tai TT-kuvantamisella.

Potilaat jaettiin kahteen ryhmään; leikkaus- ja antibioottihoidettuihin. Akuutti umpilisäketulehdus määriteltiin komplisoituneeksi, jos kuvantamisessa todettiin periappendikulaarinen abskessi, umpilisäkkeen puhkeama tai umpilisäkkeen fekoliitti. Komplisoituneet hoidettiin ensisijaisesti operatiivisesti lukuun ottamatta potilaita, joilla oli periappendikulaariabskessi. Tuumorisuspektit löydökset rajattiin ulos tutkimuksesta.

90 päivän seurannan jälkeen potilastietojärjestelmästä tarkastettiin, oliko potilas käynyt uudelleen sairaalassa joko ensiavussa tai vuodeosastolla ja komplikaatiot kirjattiin ylös.

### 3 Tulokset

Tutkimusajanjakson aikana osastolla hoidettiin 107 akuuttia umpilisäketulehdusta. Näistä 93 potilaalle tehtiin umpilisäkkeen poistoleikkaus (86.9 %) ja 15 potilasta hoidettiin antibiooteilla (13.1 %) (Taulukko 1). Näistä 107 potilaasta oli komplisoitumattomia yhteensä 49, joista 38 leikattiin ja 11 hoidettiin konservatiivisesti. Tutkimuksessa myös vertailtiin TT- ja ultraäänikuvantamisella varmistettuja akuutteja umpilisäketulehduksia. Ultraäänellä kuvannettiin 19 potilasta, joista 6 varmistettiin TT-kuvauksella eli pelkällä ultraäänitutkimuksella diagnosoituja potilaita oli 13. TT-kuvauksella kuvattiin yhteensä 94 potilasta, joista 93 todettiin akuutti umpilisäkkeen tulehdus (Taulukot 1 ja 2).

Komplisoitumattomia oli 49, joista 38 hoidettiin kirurgisesti ja 11 konservatiivisesti. Komplisoitumattomissa muodoissa yksikään ei palannut sairaalaan 90 vuorokauden aikana (Taulukko 1).

Komplisoituneen umpilisäketulehduksen vuoksi leikatuista potilaista 6 palasi seuranta-ajan sisällä sairaalaan. Kolmella oli tulositynä kipu oikealla alavatsalla, yhdellä potilaalla oksentelu, yhdellä kuumeilu ja yhdellä aaltoileva vatsakipu. Heistä viidellä TT-kuvantamisessa todettiin leikkausalueen märkäpesäke, joista yksi dreneerattiin radiologisesti, kolme hoidettiin pelkästään antibiootein ja yksi uudelleenleikattiin avoimesti tietokonetomografiassa nähdyn tuumorisuspektin muutoksen sekä puhjenneen märkäpaiseen vuoksi (Taulukko 1). Edellä mainitulle potilaalle tehtiin samalla oikeanpuoleinen hemikolektomia syöpäperiaatteiden mukaisesti ja umpisuolesta otetusta PAD-näytteistä löytyi muutama lievästi dysplastinen adenooma, mutta ei siis umpilisäkkeen tai umpisuolen kasvainta.

Sairaalahoidon keston keskiarvo konservatiivisesti hoidetuilla oli keskimäärin 1,4 vuorokautta (Välillä 0–6 vuorokautta, vain yksi potilas oli 6 pvän ajan hoidossa), operatiivisesti hoidetuilla komplisoitumattomilla 1,6 vuorokautta (1-5pvää ja komplisoituneilla 1,8 vuorokautta (välillä 0-12 vuorokautta) (Taulukko 1). Mediaani kaikissa ryhmissä oli 1 vuorokausi.

PAD-näytteiksi saaduissa poistetuissa umpilisäkkeissä (N=90) 87 oli akuuttiin tulehdukseen sopiva muutos. Histologisesti normaaliin umpilisäkkeeseen sopivia näytteitä oli 3 (Taulukko 1) eli negatiivinen appendektomiaosuus oli 3.3 %.

Taulukko 1: Tutkimustulokset

	Kaikki (N=107)	Oper hoito (N=93)	Kons hoito (N=14)
<b>Ikä (vuosia)</b>			
Keskiarvo	42,1	41,4	47,1
Vaihteluväli	16–86	16–85	16–86
<b>Sukupuoli</b>			
Mies	58	50	8
Nainen	49	43	6
<b>Paino (N=102)</b>		N=91	N= 11
Keskiarvo (kg)	83,1	82,6	87
Vaihteluväli	44–140	44–125	55–140
BMI keskiarvo	27,9	28	27,8
<b>ASA-luokka</b>		N=93	N=14
I	55	46	9
II	36	31	5
III	15	15	
IV	1	1	
V			
<b>Aikaisemmat vatsan alueen leikkaukset</b>			
Kyllä	22	20	2
<b>Tulehdusarvot</b>			
Leukosyytit (e <sup>10</sup> /l)	12,85	13,25	10,36
CRP (mg/l)	53,9	57,1	33,1
Kuume ≥38°C	21	18	3
<b>Kuvantaminen</b>			
UÄ	13	13	
TT	85	74	11
UÄ + TT	9	6	3
<b>Akuutti appendisiitti (TT:sta)</b>			
Komplisoitumaton	49	38	11
Perforaatio		10	
Fekoliitti		34	
Abskessi		5	
<b>Oireet</b>			
Oik. alavatskipu	101	89	12
Kivun siirtyminen oikealle alavatsalle	67	60	7
Pahoinvointi	44	41	3



Oksentelu	22	20	2
Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}$	21	18	3
Ripuli	15	14	1
Ummetus	5	4	1
Oireiden kesto			
0–12 h	25	20	5
12–24 h	28	24	4
24–48 h	26	23	3
48–72 h	20	20	0
72–96 h	3	3	0
96 h+	5	3	2
Veriviljelyt otettu	N=36	N=33	N=3
Positiiviset	6	5	1
E. coli	2	2	
Streptokokki	1	1	
Muu	3	2	1
Tehohoidon tarve	0	0	0
Antibioottiprofylaksia		N=93	N=14
Metronidatsoli+Kefuroksiimi		90	13 (10 Komplisoitumatonta)
Metronidatsoli+Kefuroksiimi+Meropeneemi		1	0
Piperasilliini-Tatsobaktaami		2	0
Metronidatsoli + levofloksasiini			1 (Komplisoitumaton)
Post-op antibiootti / Antibiootti		N=43	
Metronidatsoli + Kefuroksiimi		20	
Metronidatsoli + Kefaleksiini		18	
Metronidatsoli + Kefuroksiimi + Meropeneemi		1	
Metronidatsoli + Meropeneemi + Kefaleksiini		1	
Piperasilliini-Tatsobaktaami		2	
Metronidatsoli + Levofloksasiini		1	
Antibioottihoidon kesto (vrk)			
Keskiarvo		7,14	9,5
Vaihteluväli		1–13	1–14
Sairaalahoito kesto (vrk)			
Keskiarvo		Komplisoitumaton 1,6/ Komplisoitunut 1,8	1,4

Vaihteluväli		0–5/0–12	0–6
Mediaani		1	1
PAD	N=90		
Normaali appendix		3	
Akuuttiin tulehdukseen sopiva muutos		87	

Taulukko 2: AAST -luokitus<sup>1</sup>

AAST	Kons (N=14)	Oper komplisoitumaton (N=35)	Oper komplisoitunut N=45)
G1	14	32	26
G2		3	5
G3			9
G4			4
G5			1

---

<sup>1</sup> G1: Komplisoitumaton umpilisäkkeen tulehdus

G2: Gangrenoottinen umpilisäke

G3 Paikallinen puhkeama

G4: Paise/flegmoni

G5: Yleistynyt vatsakalvon tulehdus

G1 ja G2 luokitellaan komplisoitumattomiksi tulehduksiksi

## 4 Pohdinta

Aikaisemmin akuuttia umpilisäketulehdusta on pidetty kirurgisena hätätilanteena, jonka on ajateltu väistämättä johtavan umpilisäkkeen puhkeamiseen. Nykytiedon valossa tiedetään, että tämä patofysiologia ei ole totta komplisoitumattoman umpilisäketulehduksen osalta ja antibioottihoito vaikuttaisi olevan hyvä vaihtoehto umpilisäkkeen kirurgiselle poistolle komplisoitumattomassa muodossa<sup>1</sup>. Umpilisäketulehduksella on osoitettu olevan jopa spontaania paranemistaipumusta<sup>14,15</sup> ja tutkimuksen alla on, että voitaisiinko komplisoitumatonta umpilisäkkeen tulehdusta hoitaa oireenmukaisesti<sup>3</sup>. Komplisoituneen umpilisäketulehduksen hoito on operatiivinen, eli kirurginen umpilisäkkeen poisto. Poikkeus tässä on periappendikulaarinen märkäpesäke, joka pääsääntöisesti leikataan myöhäisvaiheessa tulehduksen rauhoituttua<sup>16,17</sup>.

Pohjana diagnoosille on nykyään vatsan varjoainetehosteinen TT-kuvantaminen. TT-kuvantamisen sensitiivisyys ja spesifisyys umpilisäketulehduksen osoittamisessa on erinomainen<sup>18</sup>, mutta erotusdiagnostiikassa umpilisäketulehduksen osalta TT-kuvantamisessakin on edelleen haasteita<sup>19</sup>. TT-kuvantamisen pääasiallinen haitta on siihen liittyvä säderasitus. Erityisesti lapsilla ja nuorilla säderasituksen vähentäminen on ensiarvoisen tärkeää. On havaittu, että matala-annoksisen TT-kuvantamisen tarkkuus on verrattavissa tavallisen TT-kuvantamisen tarkkuuteen<sup>20,21,22</sup>. Ultraäänikuvantaminen puolestaan on säderasitukseton ja helposti saatavilla oleva tutkimus, mutta samalla se on käyttäjäriippuvainen eikä tarkkuudeltaan TT-kuvantamisen veroinen<sup>23</sup>.

Laajoissa tutkimuksissa on konservatiivinen hoito todettu hyväksi tavaksi hoitaa komplisoimaton akuutti umpilisäkkeen tulehdus<sup>1,10,13,24</sup>, mutta silti valtaosa komplisoitumattomista umpilisäkkeen tulehduksista hoidetaan edelleen operatiivisesti TYKSissä. Yhtenä tekijänä operatiivisen hoidon suosiolle on jo pitkän ajan ollut vakiintunut hoitokäytäntö; vakiintuneiden hoitokäytäntöjen muuttumiseen on arvioitu kuluvan keskimäärin 17 vuotta<sup>25</sup>. Muita vaikuttavia tekijöitä ovat umpilisäketulehduksen mahdollinen uusiutuminen<sup>1</sup>, kirurgisen hoidon vähäiset komplikaatiot<sup>26</sup> ja nonoperatiivisen hoidon optimoinnin keskeneräisyys. Uuden tutkimustiedon siirtyminen käytäntöön tapahtuu kuitenkin todennäköisesti lähivuosina. Vielä tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta optimaalisesta antibiootti- sekä oireenmukaisesta hoidosta; ja vertailu operatiivisen hoidon kanssa on monimutkaista ja haastavaa.

Leikkaushoidon vähentämisellä olisi merkittäviä sekä hoitokustannuksellisia että komplikaatioihin liittyviä etuja<sup>1</sup>. Varsinaisesti sairaalahoidon kestossa ei ole merkittävää eroa konservatiivisen ja operatiivisen hoitomuodon välillä, mutta nonoperatiivista hoitoa voitaisiin toteuttaa turvallisesti myös polikliinisesti<sup>13,24</sup>, mikä tulee olemaan tulevaisuuden tutkimusten tärkeä arvioitava asia. Potilaan kanssa on tärkeää keskustella tämän toiveista ja hoitomuodon valinnasta, sekä informoida häntä eri hoitomuotojen hyödyistä ja haitoista. Leikkaushoitoa pelkäävä valitsee todennäköisemmin konservatiivisen hoidon, kun taas tilan uusiutumista pelkäävä todennäköisesti suosii operatiivista hoitoa. Lisäksi antibioottien mahdollisista haitoista on tärkeää informoida potilasta ja antibioottihoidon roolin selvittäminen ja tarve onkin aivan olennaista tulevissa tutkimuksissa. Kuitenkin päätös hoidosta on viime kädessä leikkaavalla lääkäriellä, jonka on otettava huomioon niin potilaan yksilöllinen tilanne, kuin myös kustannustehokkuus<sup>26</sup>. Parhaimmassa tapauksessa Suomessa voitaisiin välttää yli 2000 umpilisäkkeen poistoleikkausta vuosittain ja samalla pystyttäisiin vähentämään sairaalahoitopäiviä valtakunnallisesti ja toki myös maailmanlaajuisesti merkittävästi<sup>1</sup>.

## Viitteet

1. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Virtanen J, Jartti A, Grönroos JM. Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Sep 25;320(12):1259-1265.
2. Salminen P, Sippola S, Haijanen J, Nordström P, Rantanen T, Rautio T, Sallinen V, Löyttyniemi E, Hurme S, Tammilehto V, Laukkarinen J, Savolainen H, Meriläinen S, Leppäniemi A, Grönroos J. Antibiotics versus placebo in adults with CT-confirmed uncomplicated acute appendicitis (APPAC III): randomized double-blind superiority trial. *Br J Surg*. 2022 Apr 6:znac086.
3. Haijanen J, Sippola S, Tuominen R, Grönroos J, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Salminen P. Cost analysis of antibiotic therapy versus appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: 5-year results of the APPAC randomized clinical trial. *PLoS One*. 2019 Jul 25;14(7)
4. Meljnikov I, Radojčić B, Grebeldinger S, Radojčić N. [History of surgical treatment of appendicitis]. *Med Pregl*. 2009 Sep-Oct;62(9-10):489-92. Serbian.
5. Fitz Fitz, R.H. (1886) Perforating Inflammation of the Vermiform Appendix. *The American Journal of the Medical Sciences*, 92, 321-346.
6. McBurney C. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *N Y Med J* 1889;50:676-84.
7. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg*. 2007 Jun;245(6):886-92.
8. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015 Sep 26;386(10000):1278-1287.
9. Vanhatalo S, Munukka E, Kallonen T, Sippola S, Grönroos J, Haijanen J, Hakanen AJ, Salminen P. Appendiceal microbiome in uncomplicated and complicated acute appendicitis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2022 Oct 14;17(10):e0276007.
10. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Tuominen R, Hurme S, Virtanen J, Mecklin JP, Sand J, Jartti A, Rinta-Kiikka I, Grönroos JM. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute

- Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Jun 16;313(23):2340-8.
11. Sippola S, Grönroos J, Sallinen V, Rautio T, Nordström P, Rantanen T, Hurme S, Leppäniemi A, Meriläinen S, Laukkarinen J, Savolainen H, Virtanen J, Salminen P. A randomised placebo-controlled double-blind multicentre trial comparing antibiotic therapy with placebo in the treatment of uncomplicated acute appendicitis: APPAC III trial study protocol. *BMJ Open*. 2018 Nov 3;8(11):e023623.
  12. Sippola S, Haijanen J, Grönroos J, Rautio T, Nordström P, Rantanen T, Pinta T, Ilves I, Mattila A, Rintala J, Löyttyniemi E, Hurme S, Tammilehto V, Marttila H, Meriläinen S, Laukkarinen J, Sävelä EL, Savolainen H, Sippola T, Aarnio M, Paajanen H, Salminen P. Effect of Oral Moxifloxacin vs Intravenous Ertapenem Plus Oral Levofloxacin for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 26;325(4):353-362.
  13. CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, Sanchez SE, Drake FT, Fischkoff K, Johnson J, Patton JH, Evans H, Cuschieri J, Sabbatini AK, Faine BA, Skeete DA, Liang MK, Sohn V, McGrane K, Kutcher ME, Chung B, Carter DW, Ayoung-Chee P, Chiang W, Rushing A, Steinberg S, Foster CS, Schaetzel SM, Price TP, Mandell KA, Ferrigno L, Salzberg M, DeUgarte DA, Kaji AH, Moran GJ, Saltzman D, Alam HB, Park PK, Kao LS, Thompson CM, Self WH, Yu JT, Wiebusch A, Winchell RJ, Clark S, Krishnadasan A, Fannon E, Lavalley DC, Comstock BA, Bizzell B, Heagerty PJ, Kessler LG, Talan DA. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1907-1919.
  14. Andersson RE. Resolving appendicitis is common: further evidence. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):553; author reply 553.
  15. Lodewijk P. J. Cobben, Alexander Mol de van Otterloo, and Julien B. C. M. Puylaert. Spontaneously Resolving Appendicitis: Frequency and Natural History in 60 Patients. *Radiology* 2000 215:2, 349-352
  16. Mällinen J, Rautio T, Grönroos J, Rantanen T, Nordström P, Savolainen H, Ohtonen P, Hurme S, Salminen P. Risk of Appendiceal Neoplasm in Periappendicular Abscess in Patients Treated With Interval Appendectomy vs Follow-up With Magnetic Resonance Imaging: 1-Year Outcomes of the Peri-Appendicitis Acuta Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2019 Mar 1;154(3):200-207.

17. Lietzén E, Grönroos JM, Mecklin JP, Leppäniemi A, Nordström P, Rautio T, Rantanen T, Sand J, Paaajanen H, Kaljonen A, Salminen P. Appendiceal neoplasm risk associated with complicated acute appendicitis—a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Jan;34(1):39-46.
18. Rud B, Vejborg TS, Rappoport ED, Reitsma JB, Wille-Jørgensen P. Computed tomography for diagnosis of acute appendicitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 19;2019(11):CD009977.
19. Kim HY, Park JH, Lee SS, Jeon JJ, Yoon CJ, Lee KH. Differentiation between complicated and uncomplicated appendicitis: diagnostic model development and validation study. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Mar;46(3):948-959.
20. Kim K, Kim YH, Kim SY, Kim S, Lee YJ, Kim KP, Lee HS, Ahn S, Kim T, Hwang SS, Song KJ, Kang SB, Kim DW, Park SH, Lee KH. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26;366(17):1596-605.
21. Sippola S, Virtanen J, Tammilehto V, Grönroos J, Hurme S, Niiniviita H, Lietzen E, Salminen P. The Accuracy of Low-dose Computed Tomography Protocol in Patients With Suspected Acute Appendicitis: The OPTICAP Study. *Ann Surg*. 2020 Feb;271(2):332-338.
22. Haijanen J, Sippola S, Tammilehto V, Grönroos J, Mäntyoja S, Löyttyniemi E, Niiniviita H, Salminen P. Diagnostic accuracy using low-dose versus standard radiation dose CT in suspected acute appendicitis: prospective cohort study. *Br J Surg*. 2021 Dec 1;108(12):1483-1490.
23. Bom WJ, Bolmers MD, Gans SL, van Rossem CC, van Geloven AAW, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA. Discriminating complicated from uncomplicated appendicitis by ultrasound imaging, computed tomography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *BJS Open*. 2021 Mar 5;5(2):zraa030.
24. Talan DA, Saltzman DJ, Mower WR, Krishnadasan A, Jude CM, Amii R, DeUgarte DA, Wu JX, Pathmarajah K, Morim A, Moran GJ; Olive View–UCLA Appendicitis Study Group. Antibiotics-First Versus Surgery for Appendicitis: A US Pilot Randomized Controlled Trial Allowing Outpatient Antibiotic Management. *Ann Emerg Med*. 2017 Jul;70(1):1-11.e9.
25. Prasad V, Cifu A, Ioannidis JP. Reversals of established medical practices: evidence to abandon ship. *JAMA*. 2012 Jan 4;307(1):37-8.

26. Kotaluoto S, Ukkonen M, Pauniaho SL, Helminen M, Sand J, Rantanen T. Mortality Related to Appendectomy; a Population Based Analysis over Two Decades in Finland. *World J Surg.* 2017 Jan;41(1):64-69