

Универзитет у Београду
Медицински факултет

Др Милена С Шћепановић

ИСПИТИВАЊЕ УЛОГЕ Ц РЕАКТИВНОГ
ПРОТЕИНА КАО РАНОГ ПРЕДИКТОРА
ПОПУШТАЊА ШАВНЕ ЛИНИЈЕ У
РАЗЛИЧИТИМ ТИПОВИМА
РЕКОНСТРУКЦИЈЕ У ЕЛЕКТИВНОЈ
АБДОМИНАЛНОЈ ХИРУРГИЈИ

Докторска дисертација

Београд, 2019. година

Univererzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Dr Milena S Šćepanović

ISPITIVANJE ULOGE C REAKTIVNOG
PROTEINA KAO RANOG PREDIKTORA
POPUŠTANJA ŠAVNE LINIJE U
RAZLIČITIM TIPOVIMA REKONSTRUKCIJE
U ELEKTIVNOJ ABDOMINALNOJ
HIRURGIJI

Doktorska disertacija

Beograd, 2019. godina

University of Belgrade
Medical Faculty

Dr Milena S Šćepanović

EXAMINATION THE ROLE OF C
REACTIVE PROTEIN AS AN EARLY
PREDICTOR OF THE WOUND LINE
DEHISCENCE IN VARIOUS TYPES OF
RECONSTRUCTION IN ELECTIVE
ABDOMINAL SURGERY

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

Mentor:

Prof. dr sc. med. Tomislav Ranđelović, opšti hirurg, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor:

Prof. dr sc. med. Bojan Kovačević, opšti hirurg, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. dr sc. med. Aleksandar Karamarković, opšti hirurg, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Prof. dr sc. med. Vladimir Ćuk, opšti hirurg, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet
3. Prof. dr sc. med. Goran Stanojević, opšti hirurg, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Želim najiskrenije da se zahvalim:

Mentoru, prof. dr Tomislavu Ranđeloviću, za nesebičnu stručnu i kolegijalnu pomoć koju mi je pružio od početka mog hiruškog obrazovanja kao i u toku izrade doktorske disertacije,

Prof dr Dragoljubu Bilanoviću, prvom učitelju hirugije koji mi je dao podršku na početku mog hiruškog obrazovanja,

Dr Miljanu Radoičiću koji je bio izuzetan čovek, lekar i hirurg, pored koga sam stekla osnovno znanje iz hirurgije, kao i

Prof dr Vladimiru Ćuku, koji me je oblikovao kao hirurga.

Kolegama i medicinskom osoblju Kinike za hirurgiju, KBC Zvezdara koji su mi pružili veliku pomoć u sprovođenju istraživanja.

Posebnu zahvalnost imam prema svojoj porodici, roditeljima Sretenu i Zagorki, koji su mi dali podršku tokom mog obrazovanja, naučili me radu, strpljenju i humanosti, da danas budem ono što jesam, kao i suprugu Zlatku, koji me je podržao u poslu kojim se bavim, bio strpljiv i pružao mi podršku u svemu.

Rad posvećujem ćerkama Sofiji i Mariji, koje su mi najveće nadahnuće i koje najviše volim.

Ispitivanje uloge C reaktivnog proteina kao ranog prediktora popuštanja šavne linije u različitim tipovima rekonstrukcije u elektivnoj abdominalnoj hirurgiji

Rezime

UVOD: U abdominalnoj hirurgiji, najvažniji i najčešći operativni zahvat predstavlja resekcija obolelog segmenta sa istovremenom anastomozom presečenih krajeva u svrhu uspostavljanja intestinalnog kontinuiteta. Najvažnije za uspeh operativnog lečenja je uspešno zarastanje intestinalne anastomoze. U pokušaju ranog otkrivanja njenog neuspešnog zarastanja ispitivani su različiti biomarkeri među kojima i C reaktivni protein (CRP).

CILJ: Ispitivanje uloge CRP-a u predikciji problematičnog zarastanja šavne linije na digestivnim anastomozama u prvoj nedelji posle operacije.

METOD: Istraživanje je obuhvatilo 100 pacijenata obolelih od benigne i maligne bolesti digestivnog trakta, koji su hirurški lečeni na Klinici za hirurgiju Kliničko Bolničkog Centra Zvezdara, u Beogradu, u periodu od 2014. do 2015.godine. U postoperativnom toku merene su vrednosti CRP-a, leukocita i telesne temperature i njihove vrednosti praćenje u odnosu na razvoj svih postoperativnih komplikacija.

REZULTATI: Pacijenti sa komplikacijama u postoperativnom toku imali su više vrednosti leukocita svakoga dana počevši od trećeg postoperativnog dana u odnosu na pacijente koji nisu imali komplikacije, iako njihova vrednost nije značajno prelazila referentne vrednosti. Beležeći postoperativnu visinu telesne temperature, značajno više prosečne vrednosti imali su pacijenti sa dehiscencijom anastomoze III, V i VI postoperativnog dana u odnosu na pacijente koji nisu imali komplikacije iako srednja vrednost nije značajno prelazila 37C. Vrednosti CRP-a II PO dana skoro 9 puta su veće od preoperativnih kod pacijenata koji nemaju postoperativne komplikacije, a 14 puta veće kod pacijenata koji su ih imali.

ZAKLJUČAK: Određivanje postoperativnih vrednosti CRP-a može da ukaže na problematično zarastanje anastomoze na digestivnom traktu pre pojave kliničkih znakova.

Ključne reči: abdominalna hirurgija, dehiscencija, anastomoza, C reaktivni protein

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Rekonstruktivna hirurgija

UDK broj:

Examination the role of C reactive protein as an early predictor of the wound line dehiscence in various types of reconstruction in elective abdominal surgery

Summary

INTRODUCTION: In abdominal surgery, the most important and most common surgical procedure is the resection of the diseased segment with simultaneous anastomosis of the cut ends for the purpose of establishing intestinal continuity. The most important for the success of operative treatment is successful healing of intestinal anastomosis. In the attempt of early detection of its unsuccessful healing, various biomarkers were studied, among them C reactive protein (CRP).

OBJECTIVE: Testing the role of CRP in the prediction of problematic healing of the wound line on digestive anastomosis in the first week after surgery.

METHOD: The study included 100 patients with benign and malignant digestive tract diseases, who were surgically treated at the Clinic for Surgery at the Clinical Hospital Center Zvezdara in Belgrade in the period from 2014. to 2015. In the postoperative course, the values of CRP, leukocyte and body temperature and their values were measured in relation to the development of all postoperative complications.

RESULTS: Patients with complications in the postoperative course had more leukocyte values every day starting from the third postoperative day compared to patients who did not have complications, although their value did not significantly exceed the reference values. By recording the postoperative height of body temperature, significantly more average values had patients with dehiscence of anastomosis III, V, and VI postoperative days compared to patients who did not have complications, although the mean did not significantly exceed 37C. The values of CRP on the second postoperative day are almost 9 times greater than preoperative in patients who have no postoperative complications and 14 times greater in patients who had them.

CONCLUSION: Determination of postoperative values of CRP can indicate a problematic healing of digestive tract anastomosis before the appearance of clinical signs.

Key words: abdominal surgery, dehiscence, anastomosis, C reactive protein

Scientific area: Medicine

Special topics: Reconstructive Surgery

UDK number:

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Istrorijat.....	1
1.2.	Zarastanje intestinalne anastomoze.....	4
1.3.	Tehnika kreiranja intestinalne anastomoze.....	9
1.4.	Dehiscencija intestinalne anastomoze.....	14
1.5.	Drenaža u intestinalnoj .hirurgiji.....	23
1.6.	Protektivna stoma kod niskih resekcija rektuma.....	26
1.7.	Dijagnostika dehiscencije.....	29
1.8.	Biomarkeri.....	33
1.9.	C Reaktivni Protein.....	39
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	41
3.	METODOLOGIJA.....	42
3.1.	Metodologija naučnog istraživanja.....	42
3.2.	Statistička obrada podataka.....	45
4.	REZULTATI.....	46
4.1.	Karakteristike pacijenata i operativne karakteristike.....	46
4.2.	Komplikacije.....	52
4.3.	Vrednosti CRP i lekocita u serumu i izmerene telesne temperature.....	55
4.4.	Odnos ispitivanih parametara kod pacijenata sa i bez komplikacija.....	63
4.5.	Operativne karakteristike i dehiscencija.....	71
4.6.	Operativne karakteristike i CRP.....	79
4.7.	Dijagnostička tačnost CRP vrednosti izražena ROC krivom.....	88

5.	DISKUSIJA.....	98
6.	ZAKLJUČCI.....	116
7.	LITERATURA.....	118

1. UVOD

Različita oboljenja na gastro-intestinalnom traktu zahtevaju resekciju obolelog segmenta i potom uspostavljenje intestinalnog kontinuiteta kreiranjem anastomoze. U abdominalnoj hirurgiji, najvažniji i najčešći operativni zahvat predstavlja upravo resekcija obolelog segmenta digestivnog trakta sa istovremenom anastomozom presečenih krajeva a u svrhu uspostavljanja intestinalnog kontinuiteta koji će omogućiti nesmetani prolaz gastro-intestinalnog sadržaja. Zarastanje ovakve intestinalne anastomoze jedna je od najvećih briga svakog hirurga. Njeno nezarastanje i dehiscencija, najozbiljnija je komplikacija u digestivnoj hirurgiji i kao takva i danas je razlog visokog postoperativnog mortaliteta koji se kreće od 6-40% u zavisnosti od primarnog oboljenja i lokalizacije dehiscencije [1,2,3,4].

Razumevanje procesa zarastanja intestinalne anastomoze kao i prepoznavanje ranih znakova njene dehiscencije, kliničarima je od neprocenjivog značaja.

1.1. Istrorijat

Od prvih skromnih početaka hirurgije pa do danas, hirurgija, hirurške tehnike i hirurški materijali razvijali su se i usavršavali sve sa ciljem što boljih rezultata.

Prvi poznati hirurški dokumenat u istoriji čovečanstva, pod imenom Edwin Smithov hirurški papirus, otkriven je 1862. godine u Luksoru. Pretpostavlja se da potiče iz perioda vladavine faraona Džosera (2630.-2611. god. pre nove ere). U Vedama, svetim spisima Hindusa, prvi opisi crevnog šava javljaju se oko 1500-te godine pre nove ere. Staroindijski hirurzi su se takođe bavili abdominalnom hirurgijom. Vršili su laparotomije i ekstirpacije tumora. Opširne opise operativnih tehnika nalazimo u spisu *Susruta Samhita* (Susrutaov kompendium) za koji se smatra da je nastao u IV veku pre nove ere a teritorijalno se vezuje za grad Benares na reci Gang. Kraće opise operativnih tehnika nalazimo u spisu *Caraka Samhita* (Carakaov kompendium) koji je nastao u II veku pre nove ere [5].

U to vreme u antičkoj medicini ne nalazimo sigurne podatke da su hirurzi uopšte radili laparotomije. Najpoznatiji lekar svih vremena, Hipokrat (460.-370. god. pre nove ere) napisao je više desetina medicinskih tekstova koji su sabrani u *Corpus Hippocraticum*. Iako nema

dokaza da je sam Hipokrat napisao sve tekstove, njemu se pripisuje tekst o hirurgiji sa opisom šava na crevu. Corpus Hippocraticum prvi put je štampan 1525. godine [6].

Najslavniji lekari Rimskog perioda bili su Celsus i Galen. Celsus (25. god pre nove ere – 50. god. nove ere) je bio hirurg i napisao je 8 knjiga od kojih se dve odnose na samu hirurgiju. Predlagao je šivenje povređenog debelog creva, ali ne i tankog creva. On je zapazio da su povoljniji manje upredeni i jednostruki konci od onih koji su dobijeni upredanjem više vlakana. Galen je, za razliku od njega, koristio laneni konac [5].

U periodu renesanse, Ambroise Pare jedan od najvećih hirurga svih vremena, napisao je knjigu sa oko 1000 stranica. Knjiga „*Dix Livres de Chirurgie*“ (*Deset knjiga iz hirurgije*) štampana je 1564. god. i sadrži opise više hirurških tehnika.

U arapskom svetu, lekar Abu Bakr Muhamed Ibn Zakaria al-Rozi, Rhazes (854.-925.) rođen u gradu Rayu, blizu Teherana, prvi je uveo u upotrebu hirurški konac napravljen od životinjskih creva. Prvu suturu tankog creva nakon povrede opisao je Abul-Kasim u X veku. On je koristio glave velikih mrava stavljajući njihove vilice na otvor creva, slično današnjim klipsevima. Prvu suturu tankog creva, korišćenjem šava od životinjskih creva, izvršio je Guglielmo da Saliceto u XII veku lečeći stranguliranu herniju. Njegov učenik, Lanfranc, je u XIII veku šav creva izvodio preko prirodne endoproteze od guščijeg dušnika, pri čemu se sama traheja izbacivala prirodnim putem nakon tri nedelje. Sam postupak je nazvan „šav četiri magistra“ („sutura quattor magistrorum“).

Zbog čestih dehiscencija anastomoza koje su se javljale sa prvim resekcijama tankog creva, u XVIII veku postojao je stav da se resecirana tanka creva uvek izvedu na laparotomiju u vidu dvostruke enterostome [5].

Tek je 1727. god. Ramdohr izveo prvu uspešnu termino-terminalnu anastomozu creva posle resekcije gangrenozno izmenjenog creva.

Naučno istraživanje tajne šivenja creva počinje objavljivanjem rada Benjamina Traversa 1812. godine „*An Inquiry into Process of Nature in Preparing Injuries of intestines*“ [7].

Ubrzo potom Antoine Lambert 1826. god. uvodi pojedinačni invertujući šav, a Guglielmo di Salicetti uvodi produžni, preokrenuti šav. Nažalost, nijedan Lambertov pacijent nije preživeo operaciju. Prvi koji je uspešno operisao pacijenta koristeći sero-serozni šav bio je nemački hirurg Johann Friedrich Dieffenbach 1836. god. U tim ranim 80-tim godinama XIX veka nemački hirurzi su usavršavali i uvodili nove tehnike šivenja. Kocher je ukazivao

na značaj prolaska linije resekcije kroz zdravo tkivo, Czerny je dodavao unutrašnji sloj pojedinačnih šavova, a Rydygier je koristio produžni šav za svaki sloj. I. S. Goldenberg je dokumentovao istoriju korišćenja materijala za šivenje. Prvi konci napravljeni su od životinjskih creva. „Cat-gut“ se kao šavni materijal koristio sve do 1881. godine kada je Lister uveo hromizaciju konca. Kasnije su uvedeni različiti sintetski materijali [8].

U to vreme konci su se vezivali za igle tokom same operacije. Švajcarac Jacques-Louis Reverdin osmislio je iglu koja je hvatala konac. Atraumatske igle su uvedene u upotrebu 50-tih godina XX veka. U ranim periodima korišćena je prava igla koja je kasnije zamenjena zakrivljenom iglom [5].

U drugoj polovini XIX veka došlo je do značajnog procvata hirurške nauke i uvođenja mnogih hirurških procedura.

Prvu resekciju želuca zbog tumora pilorusa uradio je Jules-Emile Pean 1879. godine u Parizu. Pacijent je umro petog dana posle operacije. Prvu uspešnu resekciju želuca, distalnu gastrektomiju sa gastro-duodenalnom anastomozom korišćenjem svilenog šava, izvršio je pariski hirurg Theodor Billroth 1881. godine. Operacija je danas poznata kao Billroth I operacija. Pacijentkinja je preminula posle četiri meseca zbog difuznih metastaza u jetri i na omentumu [9,10].

Prvu uspešnu resekciju pankreasa zbog periampularnog karcinoma obavio je Halsted u SAD-u 1899. godine. On je opisao resekciju ampule sa reanastomozom pankreasnog i bilijarnog kanala u duodenum. Pacijent je umro 7 meseci kasnije zbog recidiva tumora [11]. Potom je Codivilla načinio prvu resekciju u bloku glave pankreasa i duodenuma zbog periampularnog karcinoma, ali pacijent nije preživeo postoperativni period. 1912. godine Kausch, nemački hirurg iz Berlina, izveo je prvu uspešnu pankreatiko-duodenektomiju u dva akta [12]. 1914. godine Hirschel je objavio prvu uspešnu pankreatiko-duodenektomiju u jednom aktu [13].

Prvu uspešnu resekciju tumora na sigmoidnom kolonu sa anastomozom presečenih krajeva uradio je 1823. godine Jan Francis Reybard iz Liona. Operacija je urađena bez anestezije. U ovom periodu mortalitet je bio visok. Oko 40% pacijenata umiralo je zbog infekcije i popuštanja anastomoze [5].

Iako je prvi mehanički šav na crevu primenjen još u prošlom veku (Murphy-jevo „dugme“, 1892.), začetnikom mehaničkog šava i „stapler“ tehnike smatra se mađarski hirurg,

Humer Hurtle iz Budimpešte. On je 1908. godine konstruisao prvi automatski šivač [14]. Kako je ovaj aparat bio težak i nezgodan za manipulaciju, Aladar von Petz, učenik Hurltera, je 1924. godine konstruisao prvi praktični linerani stapler koji je bio lakši i praktičniji za upotrebu [15]. U Moskvi je 1951. godine osnovan "Institut za eksperimentalne hirurške aparate i instrumente" sa idejom razvoja instrumenata za mehaničko šivenje koji bi imali bolji rezultat od ručnog šivenja. Tamo su 1950. godine Bobrov i Gricman konstruisali aparat koji je omogućio kreiranje mehaničke linearne anastomoze. Prvi mehanički šivači koristili su se u vaskularnoj hirurgiji da bi konstrukcija cirkularnog staplera od strane Kalinina 1964. godine i njegova upotreba u hirurgiji kolorektalnih anastomoza započela eru savremene „stapler“ tehnike [16,17]. Nakon toga konstruisana je usavršena verzija SPTU (model 249) koja je u literaturi poznata kao "Ruska puška" a koju Goligher smatra "efikasnim i relativno bezbednim uređajem" za kreiranje anastomoze na rektumu. Na temelju iskustava iz Sovjetskog Saveza, Mark Ravitch i Felix Steichen u SAD-u, poboljšavaju aparat i uvode zamenjive šaržere. Daljim razvojem tehnike i industrije razvili su se savremeni uređaji koji se delimično ili potpuno menjaju na svakoj operaciji [18,19].

1.2. Zarastanje intestinalne anastomoze

Reč anastomoza je grčkog porekla (*αναστόμωσή*) i originalno ima dva značenja: otvor ili spoj. Zarastanje ovog spoja - intestinalne anastomoze, jedan je od najvažnijih prognostičkih faktora za uspeh hirurškog lečenja. Razumevanje procesa njenog zarastanja omogućava kliničaru da na vreme prepozna znake neadekvatnog zarastanja i njene dehiscencije, kao njene najznačajnije komplikacije.

Morfološke promene koje se događaju na mestu anastomoze odgovaraju procesima zarastanja rane. Intestinalna anastomoza može se posmatrati kao cirkumferentna rana koja je u ovom slučaju hirurška i koja ima svoje specifičnosti koje su uslovljene anatomskim, histološkim i funkcionalnim karakteristikama digestivnog trakta.

Osnovu biohemijskog procesa zarastanja čini razgradnja starog i produkcija mladog kolagena, koji predstavlja osnovnu gradivnu supstancu anastomoze. U području kože izvor novog kolagena predstavljaju isključivo fibroblasti, dok u digestivnom sistemu i glatke mišićne ćelije doprinose sintezi kolagena.

Zid gastrointestinalnog trakta se sastoji od četiri sloja (sa izuzetkom ekstraperitonealnih struktura kao što su jednjak i donja trećina rektuma): mukoza, submukoza, muskularis proprija i seroza.

Nakon lezije mukoze (u ovom slučaju hirurške) dolazi do migracije i hiperplazije epitelnih ćelija, pre svega neutrofila, a nakon 2-3 dana monocita i makrofaga, čime se defekt zatvara i stvara prepreka intraluminalnim bakterijama. Ove ćelije oslobađaju brojne tkivne faktore rasta, što predstavlja osnovu za otpočinjanje procesa zarastanja tj. reparacije tkiva. Na celularnom nivou zarastanje anastomoze prolazi kroz tri faze: 1) faza inflamacije 2) faza proliferacije i 3) faza remodeliranja [20].

Tokom prve **faze inflamacije** koja traje od prvog do 10-og dana, anastomoza se drži samo snagom svojih šavova uz pomoć prirodnog lepka, fibrina, i postojećeg kolagena. U prva tri dana posle operacije, aktivnost proteolitičkih enzima, kolagenaze, je izražena, što dovodi do razgradnje postojećeg kolagena u blizini anastomoze zbog čega se u tom periodu registruje pad njegove koncentracije [21]. Koncentracija kolagenaze je veća ne samo lokalno već kroz ceo gastrointestinalni trakt sugerišući da proces zarastanja nije isključivo pod lokalnom kontrolom [22]. U ovoj fazi, integritet anastomoze zavisi prvenstveno od adekvatno izvedenog hirurškog šava. Iz tog razloga se smatra da je dehiscencija anastomoze nastala u prvih nekoliko dana po operaciji, uzrokovana neadekvatnom hirurškom tehnikom [23].

Proliferativna faza počinje oko četvrtog dana i traje do 21-og dana. U njoj dominiraju fibroblasti i produkcija kolagena. Za razliku od kože, u gastrointestinalnom traktu kolagen stvaraju i fibroblasti i glatke mišićne ćelije. Zarastanje je ovde i mnogo brže uprkos povećanom stresu i prisustvu bakterija [24]. Pod dejstvom različitih faktora rasta, otpočinje zamena provizornog matriksa (nastalog u toku inflamatorne faze) granulacionim tkivom bogatim kolagenom. Granulaciono tkivo u rani koja zarasta sadrži 30-40% kolagena tip III, za razliku od normalnog tkiva koje sadrži 80% kolagena tip I i 20% kolagena tip III. U crevnom zidu kolagen produkuju i glatke mišićne ćelije muscularis proprije [25].

Halsted je 1887. god. otkrio da glavnu čvrstinu u gastrointestinalnom traktu obezbeđuje submukoza i da svaki šav mora da uhvati ovaj sloj. Dijagonalno raspoređena mreža kolagenih vlakana u ovom sloju obezbeđuje biohemijsku čvrstinu kreirane anastomoze. Novosintetizovani kolagen, čija sinteza dostiže svoj maksimum oko 7-og dana od operacije, ugrađuje se u anastomozu i postepeno preuzima ulogu šavnog materijala [26]. Produkcija kolagena od strane fibroblasta zavisi od lokalnog dotoka gradivnih materija i kiseonika zbog

čega je proces neoangiogeneze u ovoj fazi vrlo intenzivan. Primarno se kiseonik doprema difuzijom iz okoline da bi nakon 3-5 dana došlo do urastanja novih krvnih sudova sa značajnim poboljšanjem oksigenacije. Martens i Hendriks su na modelu pacova otkrili da je sinteza kolagena mnogo brža i veća u povređenom ileumu nego u kolonu, iako je bazalna sinteza u kolonu veća nego u ileumu, što donekle može objasniti slabije zarastanje anastomoza na kolonu. Čvrstina anastomoze na tankom crevu približava se čvrstini zdravog tkiva za četiri nedelje, dok kod anastomoza na kolonu i nakon četiri meseca ona je svega 75% od čvrstine zdravog tkiva. Takođe, u zidu kolona je i najveća koncentracija kolagenaze, fermenta koji razgrađuje stari kolagen [27,28]. U ovoj fazi najčešće se dešava klinički manifestna dehiscencija anastomoze.

Poslednja faza zarastanja, **faza remodeliranja**, počinje 21-og dana i traje do godinu dana od operacije. U rani opada broj makrofaga i fibroblasta i smanjuje se procenat kolagena tipa III na 20%. Kolagena vlakna se transformišu u deblja vlakna što dovodi do retrakcije rane [25]. Posle 5-6 nedelja nema značajnog povećanja količine kolagena. Smatra se da su svi procesi definitivnog zarastanja anastomoze završeni do šestog meseca.

Na zarastanje crevne anastomoze utiču brojni sistemski, lokalni i tehnički faktori.

Sistemske faktori koji mogu da utiču na proces zarastanja anastomoze su: nutritivni status, stanje imunodeficijencije, bolesti jetre i bubrega, dijabetes melitus, hemo i radio terapija, kortikosteroidna terapija i dr [24,29].

Tri su osnovna **lokalna faktora** koja utiču na proces zarastanja: dobra prokrvljenost delova digestivnog trakta koji su anagažovani u anastomozi, odsustvo tenzije u visini anastomoze i adekvatna primena neke od standardnih anastomotskih tehnika [30].

Tehnički faktori od značaja za zarastanje crevnih anastomoza su: vrsta operative tehnike, primenjeni šavni materijal kao i veština i iskustvo samog hirurga. Pored dobre hemostaze, ovo su ujedno i jedini faktori na koje hirurg može da utiče tokom operacije.

Prokrvljenost

Dobra oksigenacija anastomoze zavisi od poznavanja vaskularne anatomije i shodno tome prezervaciji vaskularnih arkada tokom hirurške disekcije, vazomotorne kontrole i parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi (pO₂). Adekvatna oksigenacija i dobra perfuzija neophodni su za sintezu novog kolagena i razgradnju starog. Sazrevanje kolagena pada kada pO₂ padne ispod 40 mm Hg, a pO₂ se posle postavljanja šavova smanjuje gotovo

na polovinu početnih vrednosti. Idealno je kada oksimetrija krvi koja ističe iz presečenih crevnih ivica pokazuje parcijalni pritisak kiseonika od najmanje 60 mmHg. Vrednosti ispod 35 mmHg su inkompatibilne sa zarastanjem tkiva. Ispod 10 mm Hg, oštećene su angiogeneza i epitelizacija što može dovesti do neadekvatnog zarastanja anastomoze [31].

Brojne studije su pokazale da slabiji protok u regiji anastomoze doprinosi dehiscenciji šavne linije [32]. Dokle god je perfuzija anastomoze dobra, anemija nema uticaja na zarastanje. Takođe, dokle god je srčani output dobar i nema periferne vazokonstikcije, toleriše se pad hematokrita i do 15% od normalne vrednosti [20]. Anastomoza je u najvećem riziku prva 24h od operacije, kada procenat kiseonika pada na 57%. Oporavak mikrocirkulacije sledi za 96h što popravlja perfuziju anastomoze [33,34].

Saturacija kiseonika manja od 90% u trajanju dužem od 5 minuta kao i hipotenzija; arterijski pritisak < 20% u odnosu na bazično merenje, sistolni pritisak < 85 mmHg, srednji arterijski pritisak < 60 mmHg kao i metabolička acidoza (pH < 7.30), ugrožavaju adekvatno zarastanje anastomoze. Kada pritisak kiseonika padne ispod 30% bazičnog nivoa, tokom 48 sati dolazi do nekroze anastomoze [35,36].

Iz navedenih razloga, izbegavanje hipovolemije i obezbeđivanje adekvatnog minutnog volumena uz odgovarajuću saturaciju tkiva kiseonikom neophodno je u neposrednom postoperativnom toku, dok je tokom samog operativnog lečenja neophodno očuvanje vaskularne arkade.

Tenzija

Značaj tenzije na zarastanje anastomoze je malo ispitivan. Tenzija na anastomozi ugrožava normalan krvotok u zoni anastomoze, onemogućava hermetizaciju, a postoji i mogućnost njene mehaničke disrupcije. Hipotetički, tenzija na anastomozi stvara prazninu između šavova, koja može biti pojačana ishemijom. Da bi se anastomoze tehnički izvela bez tenzije, neophodna je potpuna mobilizacija creva.

Jačina intestinalne anastomoze u prva tri postoperativna dana je u progresivnom slabljenju. U ovom periodu pritisak pucanja je najniži i iznosi oko 50% pritiska kod intaktnog tankog i 35-75% intaktnog debelog creva, dok sedmog dana dostiže normalnu vrednost. Posle 48h, jačina gastrične anastomoze opada za skoro 40%, dok kolonična anastomoza gubi 70% svoje inicijalne snage [24,37]. Anastomoza na tankom crevu dostiže snagu nepovređenog

creva 4 nedelje posle operacije, dok anastomoza na kolonu za 4 meseca dostiže 75% normalne jačine.

Antibiotska profilaksa

Još uvek nije sasvim definisana uloga antibiotske profilakse i mehaničke pripreme creva, ali većina autora praktikuje preoperativnu pripremu pacijenta aplikacijom antibiotika i mehaničkim čišćenjem creva kod operacija na debelom crevu [38,39]. Antibiotska profilaksa u hirurgiji postoji preko 40 godina i od tada se koristi po raznim šemama [40,41].

Prema pojedinim studijama, antibiotska profilaksa dovodi do smanjenja učestalosti infekcija operativnog mesta i smanjenja dehiscencije, dok prema drugima ta povezanost nije potvrđena. Preoperativno davanje antibiotika ima za cilj da smanji količinu bakterija u cevima. Klinička suština antimikrobne profilakse je da obezbedi maksimalnu koncentraciju efikasnih antibiotika u tkivnim tečnostima u vreme same operacije. Idealna profilaksa je 30-60 minuta pre incizije kože. Neki autori preferiraju oralnu antimikrobnu profilaksu dok drugi antibiotike daju parenteralno [42,43].

Parenteralna antimikrobna profilaksa po trajanju može biti [44]:

- 1) jednokratna („one shot“), jedna doza leka daje se pre same operacije
- 2) ultrakratka, jedna doza leka daje se pre same operacije i 1-2 puta posle operacije
- 3) kratkotrajna, jedna doza leka daje se pre same operacije i do 48h posle operacije
- 4) dugotrajna, 12h i 2h pre operacije i više dana posle operacije.

Kolon i rektum nastanjuje preko 400 aerobnih i anaerobnih sojeva bakterija što je razlog češćih postoperativnih infektivnih komplikacija u hirurgiji kolona i rektuma. Među njima dominiraju anaerobni sojevi i to *Bacteroides fragilis*, gram-negativna nesporigena bakterija koja produkuje gas (indol i H₂S). Na kolonu, u tkivu same anastomoze, primećeno je povećanje koncentracije bakterija *Enterococcus* i *Escherichia/Shigella* vrste, 500 i 200 puta [45]. Na modelu pacova, otkriveno je da *Enterococcus faecalis* utiče na pojavu dehiscencije tako što utiče na aktivnost kolagenaze i aktivaciju tkivne matriksne metaloproteinaze-9 (MMP-9). Komplikacija se može sprečiti upotrebom antibiotika i inhibitora MMP-9 [46].

U skorašnje vreme dve velike studije našle su skoro 50% manje dehiscencije kod pacijenata koji su dobijali antibiotike per os i imali mehaničko čišćenje creva preoperativno [47,48,49]. Slični rezultati objavljeni su i u jednoj meta-analizi šest randomizovanih studija,

gde je procenat dehiscencija manji kod pacijenata koji su dobijali oralno i parenteralno antibiotike u odnosu na one koji su ih dobijali samo parenteralno [50].

Priprema creva

Priprema creva za resekciju i anastomozu oduvek je predstavljala obavezni deo preoperativne pripreme. U poslednje vreme to je dovedeno u pitanje. Nekoliko randomizovanih studija i sistematskih revija ukazuje da mehaničko čišćenje creva ne smanjuje rizik od pojave dehiscencije kolorektalne anastomoze [51,52,53,54,55,56,57]. Mehaničko čišćenje creva smanjuje fekalnu masu ali ne utiče na koncentraciju bakterija intraluminalno čime se mogu objasniti navedeni rezultati [58]. Ipak je jedna studija ukazala na smanjenje morbiditeta ali ne i dehiscencije pri izvođenju operacija na rektumu [59]. Kod anastomoza na rektumu ipak, učestalost infektivnih komplikacija i dehiscencije je veća kod obolelih kod kojih nije sprovedena mehanička priprema creva zbog čega pojedini autori predlažu njegovu upotrebu bar u vidu rektalnog čišćenja [60].

Transfuzija krvi

Tokom poslednje dekade dokazan je uticaj transfuzije krvi na imuni sistem. Ona smanjuje ćelijski posredovan imuni odgovor, smanjuje odnos T ćelija i ćelija pomoćnika / supresora, smanjuje aktivnost ćelija natural killer, suzbija limfocitnu blastogenezu i smanjuje predstavljanje makrofagnih antitela. Takođe, utiče na process zarastanja rana. Eksperimentalne i kliničke studije pokazale su da transfuzija krvi nepovoljno utiče na zarastanje crevnih anastomoza. Ovo je posledica alteracija tokom inflamatorne faze zarastanja, usled smanjene migracije i funkcije makrofaga. Povećana je i podložnost septičkim komplikacijama. Prisustvo infekcije poznato je da smanjuje snagu intestinalne anastomoze i povećava rizik njenog neadekvatnog zarastanja [61,62,63,64,65,66,67]. Moguće objašnjenje je da su hipovolemija i smanjena tkivna oksigenacija kao posledica krvarenja štetni za samo zarastanje i da na taj način povećavaju rizik od infekcije i dehiscencije [68,69].

1.3. Tehnika kreiranja intestinalne anastomoze

Tehnike formiranja anastomoza su različite kao i tipovi i vrste njenog kreiranja. Način kreiranja anastomoza menjao se decenijama, od višeslojnog ka jednoslojnom šivenju, od upotrebe klasičnog šivaćeg materijala, preko resorptivnih atraumatskih konaca do bešavne

tehnike i mehaničkog šava - "staplera". Same tehnike kreiranja intestinalnih anastomoza razlikuju se od škole do škole, pa i među hirurzima pojedinačno. Uprkos tome svaka izvedena anastomoza treba da ispuni određene uslove: da obezbedi dobru prokrvljenost ivica creva uključenih u anastomozu, da učini dobru apoziciju ivica creva sa hermetizacijom anastomoze, što omogućuje zarastanje anastomoze per primam intentionem, izbegne značajnu kontaminaciju, tenziju na liniji anastomoze, eliminiše opstrukciju distalno od anastomoze i da obezbedi atraumatski rad.

Integritet svake anastomoze zavisi od kompleksne interakcije između hirurga, pacijenta i osnovne bolesti. Tehnički faktori od značaja za zarastanje crevnih anastomoza su: vrsta operativne tehnike, primenjeni šavni materijal, vrsta i tip mehaničkih šivača koji se primenjuju, kao i veština i iskustvo hirurga [70,71,72,73].

Poslednjih 40 godina u stručnim krugovima i literaturi glavno pitanje abdominalnih hirurga je: da li kreirati ručnu ili staplersku anastomozu? Kod ručne anastomoze spretnost hirurga dolazi do izražaja dok se proces zarastanja malo razlikuje u zavisnosti da li je šivena ručno ili mehaničkim šivačima, već zavisi od poštovanja osnovnih hirurških principa dobre i bezbedne hirurgije.

Manuelni šav

Manuelni šav može biti jednoređan ili dvoređan, pojedinačni ili produžni (kontinuirani), uz upotrebu različitog šavnog materijala. Osnovno pravilo je da šav mora dovoljno dugo i dobro da drži i da izaziva što manju okolnu reakciju tkiva. Šavni materijal predstavlja strano telo pa pored čvrstine, elastičnosti, dugotrajnosti i lakoće rukovanja, treba da bude inertan u odnosu na tkivo. Šavovi se vezuju čvorovima koji mogu biti obični, „hirurški“ i kombinovani. Broj čvorova zavisi od vrste materijala i načina vezivanja [74,75].

Postoje tri osnovne grupe materijala za šivenje:

- 1) prirodni materijali (svila, pamuk, lan i ketgut)
- 2) sintetski materijali (najlon, dakron, polipropilen)
- 3) metalni materijali (monofilamentna ili upredena multifilamentna žica i mehanički šav).

U odnosu na svojstvo resorpcije u tkivu, šavni materijal se deli na:

- 1) resorptivni šav (ketgut, daxon) i

2) neresorptivni šav (svila, lan, pamuk, najlon, žica).

Resorptivni šavovi mogu biti od organskog ili sintetskog materijala. Postoje dve vrste organskog materijala: izrađen od glatke muskulature creva ovaca catgut „plain” ili jednostavan catgut koji se resorbuje za oko 7 dana. S obzirom na njegovu nejednaku debljinu on sa sobom nosi nejednaku jačinu zatezanja. Drugi nedostatak ovog šava je što enzimi koji nastaju u inflamatornoj reakciji učestvuju u digestiji i ovog organskog materijala. Poboļjšani tip catguta je hromirani catgut sa glatkom površinom i nešto sporijom resorpcijom. Pri kraju II svetskog rata prezentiran je sintetski resorptivni materijal, poliglikolična kiselina i njen kopolimer poliglaktin (Vicryl, Dexon). Ovi šavovi stvaraju manje trenje pri prolazu kroz tkiva, sporije se resorbuju, za oko 30 dana i infekcija nema efekat na njihovu resorpciju, što ih čini pogodnim za sve vrste anastomoza.

Neresorptivni šavni materijal takođe može biti organski i sintetski. Organski (svila, lan i pamuk) se lako vezuju i čvor neće skliznuti, ali izazivaju prilično veliku tkivnu reakciju. Iako spadaju u neresorptivne šavove, ipak se u dužem vremenskom periodu dezintegrišu u tkivima. Njihov glavni nedostatak je stvaranje granuloma. Sintetski neresorptivni šavni materijali su izrađeni od poliestera „dakrona” ili najlona. Većina je pokrivena silikonom ili teflonom radi lakšeg prolaza kroz tkivo. Oni se teško vezuju i zahtevaju 6-7 čvorova. Upleteni sintetski materijali („Surgilon”, „Nurolon”) zahtevaju manje čvorova nego monofilamentni šavni materijal („Prolen”), 4-5. Monofilamentna čelična žica ima karakteristike idealnog materijala za šivenje. Njen nedostatak je otežano vezivanje čvorova kao i bol na mestu čvora [44].

Savremeni atraumatski sintetski materijali koji se sporo resorbuju pokazali su se kao odlični za kreiranje intestinalnih anastomoza. Zbog dokazano manjeg broja bakterija koje se zadržavaju na monofilamentnim koncima, oni imaju prednost u odnosu na upredene konce. Svakako da na izbor šivaćeg materijala utiče kvalitet tkiva koje se šije kao i praksa samog hirurga.

Pojedinačni šav se sporije izvodi, može se izvesti na nepotpuno mobilisanom crevu i pogodan je za anastomoze sa disproporcijom lumena creva. Edematozna tečnost u proksimalnom delu creva najvećim delom se nalazi u subseroznom sloju. Rastojanje od seroze do submukoze, koja je najbogatija kolagenom i predstavlja podržnu osnovu crevnog šava, 3-4 puta je veće u odnosu na distalni segment. Stoga pri postavljanju seromuskularnih šavova treba voditi računa da se oni postave na odgovarajuću dubinu kako bi zahvatili i submukozni

kolageni sloj. Ako se šav stavi na normalnu dubinu kod ovako edematoznog creva biće zahvaćena samo seroza i edematozna subseroza. Mogućnost stenoze anastomoze kod pojedinačnog šava je manja. Osnovna zamerka ovom šavu je nejednako stezanje šavova što može dovesti do nekroze ivica creva i shodno tome dehiscenciji anastomoze.

Produžni šav se izvodi brže, pravi dobru hemostazu i ravnomerno raspoređuje tenziju. Nedostatak ovog šava je što do popuštanja celog šava dolazi ako se on i na jednom mestu prekine [76].

Mehanički šav

Mehanička ili staplerska anastomoza formira se specijalno dizajniranim aparatima koji vrše apoziciju ivica creva uključenih u anastomozu sa oslobađanjem metalnih klamfica od nerđajućeg čelika koje funkcionišu po principu heftalice [18].

Postoje dva osnovna tipa mehaničkih šivača: instrumenti za trajnu upotrebu sa šaržerima koji se zamenjuju i instrumenti za jednokratnu upotrebu. U odnosu na vrstu anastomoze, stapleri se dele na linearne, cirkularne i one sa dvostrukom funkcijom. Linearni omogućava izvođenje linearne dvoredne šavne linije. Cirkularni omogućuje kreiranje kružne anastomoze, dok treći tip omogućuje kreiranje linearne šavne linije ali i kreiranje latero-lateralne anastomoze. Linearni i cirkularni stapleri imaju po dva reda klamfica, dok EndoGIA stapler ima tri reda klamfica.

Treba naglasiti da mehanički šivači nisu kompenzacija za lošu hiruršku tehniku. Studije su pokazale nekoliko prednosti staplerske anastomoze. One skraćuju vreme izvođenja anastomoze, samim tim i trajanje operacije, smanjuju traumu tkiva i omogućavaju izvođenje anastomoza koje su teške i nepristupačne za ručni šav (ezofago-intestinalne i niske kolorektalne anastomoze). Primećen je i bolji protok krvi kod staplerskih u odnosu na ručno šivene anastomoze. Automatsko šivenje je skuplje od ručnog, ali u ukupnim troškovima bolničkog lečenja iznosi svega oko 5%. I pored svega navedenog, više radova je dokazalo da nema statistički značajne razlike u pojavi dehiscencija između staplerskih i ručno kreiranih anastomoza [77,78,79,80].

Jedna randomizovana studija koja je uključila 732 pacijenta poredila je ručnu i staplersku kolorektalnu anastomozu i našla statistički značajno više radiološki detektovanih dehiscencija u grupi sa šavnom anastomozom, ali bez značajne razlike u klinički manifestnoj dehiscenciji [81].

Mehanički šav je atraumatski jer su kopče tako raspoređene da ne kompromituju jače cirkulaciju tkiva. Staplerska šavna linija se kreira pod jednakom kompresijom u svim njenim delovima, ali formira greben tkiva pri čemu apozicija mukoze nije idealna, što stvara uslove za zarastanje per secundam intentionem. Mehanički šivači imaju relativno malu mogućnost tolerancije različite debljine tkiva. Ako se pojavi dehiscencija, ona češće ima lošiju prognozu u odnosu na ručno kreiranu anastomozu.

Svakako, upotreba mehaničkih šivača ne garantuje uspeh. Staplerska tehnika može dovesti do komplikacija usled greške pri upotrebi uređaja, neodgovarajućeg izbora širine staplera, neodgovarajuće pripreme ivice creva kao i uključivanje mezenterijuma u anastomozu. Ovakve greške mogu dovesti do neadekvatnog presecanja i loše apozicije kao i krvarenja sa anastomoze. Adekvatna tehnika kao i poznavanje principa rada i primene aparata neophodna je za uspeh kreirane anastomoze.

Sveukupno, obe tehnike su dobre, a izbor je najčešće zasnovan na ličnoj sklonosti [78].

I ručna i mehanička anastomoza se mogu izvesti kao termino-terminalna, latero-lateralna, termino-lateralna i latero-terminalna. Posebne vrste anastomoze su kolonični „pouch“ i „Y-en Roux“ anastomoza.

Jedna meta analiza poredila je različite tehnike rekonstrukcije posle prednje resekcije rektuma i nije pokazala prednost ni jedne od poređenih tehnika, termino-terminalne, latero-terminalne i koloničnog-J-pouch-a [82]. Latero-lateralna anastomoza izgleda tehnički jednostavnija ali kasnije može dovesti do komplikacija u vidu dilatacije distalnog dela aferentne vijuge i formiranja slepog džepa. Vremenom, ovaj džep može dostići znatne dimenzije i izazvati sindrom slepe vijuge. Pri velikoj disproporciji u lumenima creva koje se anastomozira, proširenom proksimalnom i uskom distalnom lumenu creva, sigurnija je termino-lateralna anastomoza. Na terminalnom ileumu nekoliko santimetara uz valvulu Bauchini sigurnija je latero-lateralna anastomoza, a na jejunumu uz ligament Treitz sigurnija je termino-lateralna anastomoza.

Koju anastomozu će hirurk primeniti zavisi od širine lumena creva, kvaliteta crevnog zida, lokalizacije anastomoze, osnovne bolesti kao i afiniteta samog hirurga. I pored „idealnog pacijenta i hirurga“ i dobre hirurške tehnike, ne zarastaju sve anastomoze idealno.

1.4. Dehiscencija intestinalne anastomoze

Dehiscencija je najopasnija komplikacija u digestivnoj hirurgiji i u literaturi njena incidenca varira zavisno od lokalizacije anastomoze duž gastrointestinalnog trakta. Takođe, zabunu prave i različite korišćene definicije.

Definiciju dehiscencije predložila je studijska grupa za hirurške infekcije Velike Britanije 1990. godine. Dehiscencija je definisana kao curenje intraluminalnog sadržaja kroz formiran hirurški spoj između dva šuplja organa. Intraluminalni sadržaj može se pojaviti bilo kroz ranu, na mestu drena ili se može nakupljati pored anastomoze stvarajući absces [83].

Iako je ova definicija predložena pre više od 20 godina, i revidirana posle deset godina od strane Bruce-a, do danas nije široko prihvaćena. Zbog toga danas u literaturi nalazimo 56 različitih pojmova za isti ili sličan entitet: curenje, slom, likidž, insuficijencija anastomoze, dehiscencija, inkompetencija, insuficijencija šava, prekid suturne linije, kontrolisano curenje i druge [84]. Vodič za definiciju dehiscencije u hirurgiji rektuma štampan je 2010. godine. Kasnije je definicija proširena na ceo gastro-intestinalni trakt. Dehiscencija je definisana kao defekt zida creva na mestu anastomoze (uključujući ručnu i staplersku suturu) koji stvara komunikaciju između intra i ekstra luminalnog prostora [85,86].

Većina hirurga, 94,2% izjasnila se za definiciju anastomoze kao ekstravazaciju kontrasta, 91,8% kao prisustvo fekalnog sadržaja na drenu ili rani, 69,2% kao intraabdominalnu sepsu koja zahteva laparotomiju, 51,4% kao radiološki dijagnostikovanu kolekciju koja zahteva perkutanu drenažu a 46,6% kao kolekciju koja zahteva antibiotsku terapiju a verifikovana je radiološki [87]. Ako bi dehiscencija anastomoze bila definisana kao popuštanje hermetizacije šava na anastomozi, onda bi njene posledice zavisile od veličine defekta odnosno količine izlivenog sadržaja. U literaturi se nalazi i na ovakvu podelu dehiscencija: male (defekt <1 cm, zahvata manje od trećine cirkumferencije) i velike (defekt \geq 1 cm, zahvata više od trećine cirkumferencije lumena creva) [88]. Procenat subkliničkih, nemih dehiscencija, veći je ukoliko se njihova dijagnoza postavlja radiološki. Klinička slika zavisi i od mesta izlivanja crevnog sadržaja, što kao posledicu može dati difuzni peritonitis, entero-kutanu fistulu, entero-vaginalnu i entero-uretralnu fistulu. Ukoliko je izliveni sadržaj manji i zadrži se u nivou anastomoze nastaje perianastomotični absces.

U savremenoj kliničkoj praksi razlikujemo tri osnovna oblika popuštanja intestinalnih anastomoza:

1. Latentni, subklinički oblik. Ova dehiscencija klinički je nemanifestna. Pacijenti su afebrilni i bez tegoba. Dijagnostikuje se rutinskim radiografskim metodama. Sanira se spontano i ne zahteva nikakvo lečenje.

2. Lokalizovani oblik sa abscesom ili klinički oblik. Dijagnostikuje se klinički, znacima lokalizovanog peritonitisa, pojavom povišene telesne temperature, tahikardijom, suvim jezikom, gastrointestinalnom atonijom i pojavom intestinalnog sadržaja na drenu. Najčešće se javlja između 4-og i 8-og postoperativnog dana kada su već stvorene adhezije oko anastomoze. Lečenje podrazumeva neoperativne mere (prekid ishrane per os, antibiotsku terapiju i drenažu mesta dehiscencije, ukoliko dren nije pravilno postavljen ili je izvađen). Ukoliko je proces lokalizovan i dren pravilno postavljen ne dolazi do razvoja difuznog peritonitisa.

3. Difuzni septični oblik. Najčešće nastaje rano u postoperativnom toku, između prvog i trećeg dana, i ima fulminantan tok. S obzirom da se javlja rano, kada adhezije još nisu stvorene, brzo se razvija klinička slika difuznog peritonitisa i septičnog šoka. Ovakvi pacijenti zahtevaju intenzivne mere lečenja i hitnu reoperaciju, a prognoza je uglavnom loša.

Vodič za dehiscenciju u hirurgiji rektuma stepenuje dehiscencije i na osnovu ozbiljnosti i uticaja na lečenje:

- 1) A - dehiscencija ne utiče na promenu u lečenju
- 2) B - dehiscencija zahteva aktivno lečenje ali ne zahteva relaparotomiju i
- 3) C - dehiscencija zahteva relaparotomiju.

[54]

Za hirurga su od značaja dehiscencije drugog i trećeg stepena (B i C).

Dehiscencija anastomoze može biti primarna i sekundarna. Primarna dehiscencija nastaje usled popuštanja na mestu šava kao posledica neadekvatne tehnike šivenja ili nekroze zida creva usled slabe prokrvljenosti ili tenzije na anastomozi. Sekundarna dehiscencija nastaje kao posledica formiranja hematoma i abscesa na anastomozi.

Još je jedna podela opisana, na parcijalne i totalne dehiscencije, u zavisnosti od veličine defekta na kreiranoj anastomozi.

Ako je dehiscencija neposredno uz dren ili operativnu ranu, može doći do pojave odgovarajućeg intestinalnog sadržaja, pa zavisno od lokalizacije razlikujemo: ezofagealne, želudačne, duodenalne i dehiscencije tankog i debelog creva. Akumulacija intestinalnog sadržaja, gnoja i krvi, nastalim dehiscencijom, probija kroz najslabiju tačku na trbušnom zidu, što je najčešće uz dren ili mesto drenaže i ređe na operativnu ranu. Ukoliko ovaj sadržaj, gnojni, crevni ili fekalni, probiju na kožu, na mesto drena ili operativnu ranu, nazivamo ih fistulama. Zavisno od lokalizacije i mesta komunikacije nazivamo ih ezofago, gastro, entero i kolo-kutane fistule (sterkoralne fistule) kada komuniciraju sa kožom ili ezofago-respiratorne, gastro-enteralne, bilio-digestivne, entero-vezikalne, rekto-vaginalne, kada je ova komunikacija sa nekim šupljim organom.

Kod više od polovine pacijenata kod kojih nema difuziranja sadržaja u trbuhu, fistula postaje kontrolisana. Leči se konzervativno i do njenog spontanog zatvaranja dolazi u periodu od 4-6 nedelja. Kod ostalih, neophodna je reoperacija [89].

Selekcija bolesnika za operativno lečenje kao i vreme reoperacije zavisi od lokalizacije fistule, količine sekrecije, vremena njene pojave, nutritivnog statusa bolesnika, stepena kontaminacije i prisustva ili odsustva znakova sepse. Hronične posledice dehiscencije mogu dovesti do stenoza na anastomozi kao posledica njenog ožiljnog zarastanja [44]. Relaparotomija se mora načiniti samo u slučajevima kada nije omogućena adekvatna drenaža mesta dehiscencije i kada postoji opasnost od širenja septičnog procesa. Sveukupno, ove komplikacije produžuju postoperativni tok, povećavaju morbiditet i mortalitet a takođe i poskupljuju lečenje [90,91].

Braga i sar. su konstatovali da 60% ekstra troškova lečenja zbog dehiscencije anastomoze dolazi zbog produženog boravka u bolnici, a 40% zbog dijagnostike i lečenja same komplikacije [92].

Dehiscencija anastomoze može nastati praktično od prvog postoperativnog dana do 45-og, ali su opisani i slučajevi kasnijih dehiscencija. Najčešće se manifestuje 4-8-og dana od operacije [93,94,95,96,97,98].

Rana dehiscencija nastaje unutar 48 časova od operacije i uvek je burnijeg kliničkog toka i ozbiljnijih posledica, jer se još nisu formirale priraslice koje bi lokalizovale proces. Kod kasnih dehiscencija klinička slika najčešće je blaža. Na drenu se pojavljuje gnojav ili crevni sadržaj. Za hirurga od značaja su drugi i treći oblik dehiscencije jer ti oblici zahtevaju i aktivno lečenje.

Učestalost dehiscencije anastomoze varira kod različitih autora. Ova različitost uzrokovana je razlikama u samoj definiciji kao i različitim operativnim parametrima koji su poređeni, čineći analizu teškom. U mnogim radovima pomešani su pacijenti sa visokim i niskim anastomozama, sa i bez protektivne kolostome, elektivni i hitni, kao i radiološki i klinički detektovanim dehiscencijama [99]. Pojava dehiscencije u većim centrima gde su pojedine operacije česte, znatno je ređa jer svakodnevne operacije utiču na izbegavanje tehničkih grešaka i znatno brže sticanje potrebnih iskustava. Hirurg treba da obezbedi dobru vaskularizaciju u regiji anastomoze, izbegne tenziju na anastomozi, postigne adekvatnu apoziciju obe mukoze i seroze, primeni češće dvoslojne nego jednoslojne tehnike šava kao i odgovarajući šavni materijal. Što je više tehničkih grešaka u formiranju anastomoze, veća je i učestalost dehiscencije. Pojedini autori su objavili variranje od 0,5-30% i 0-25% u stopi dehiscencije u zavisnosti od veštine hirurga i broja urađenih operacija [71,100,101].

Anastomoze tankog creva spadaju u manje rizične zbog dobre prokrvljenosti tankog creva, dobro razvijenog mišićnog sloja i manje intraluminalne kontaminacije. Dehiscencija anastomoze na tankom crevu je retka i javlja se kod 1-4,5% elektivno operisanih pacijenata. Na osnovu lokalizacije razlikujemo:

- 1) visoke ili proksimalne fistule na duodenumu i jejunumu sa dnevnom sekrecijom preko 1500ml crevnog sadržaja, velikim gubitkom tečnosti i elektrolita i posledičnim teškim poremećajem opšteg stanja ukoliko se ne vrši adekvatna nadoknada
- 2) niske ili distalne fistule lokalizovane na ileumu sa sekrecijom ispod 1000ml dnevno i manjim gubicima tečnosti i elektrolita.

Ukoliko fistule delimo na osnovu samo količine izlučenog sadržaja, bez obzira na lokalizaciju, delimo ih na:

- 1) fistule sa velikom sekrecijom („high output”) sa preko 500ml/24h
- 2) fistule sa umerenom sekrecijom („moderate output”) sa 200-500ml/24h
- 3) fistule sa niskom sekrecijom („low output”) sa ispod 200ml/24h.

[102].

Fistule sa niskom i srednjom sekrecijom u većem procentu mogu se zatvoriti spontano. Spontano se zatvaraju fistule patrljka duodenuma i jejunuma, a teže fistule ileuma i one u

predelu ligamenta Treitzi. Ukoliko opšte stanje to dozvoljava, sa reoperacijom treba sačekati 6-8 nedelja.

Dehiscencija ezofago-jejunalne anastomoze javlja se kod 2,3-15,8% pacijenata. Manja je kod benignih bolesti [103,104,105,106]. Dehiscencija ezofago-gastrične anastomoze kreće se oko 14,3% [107]. Dehiscencija gornjih gastrointestinalnih anastomoza, uključujući one radiografski detektovane, kreće se od 0% do 26% [1,84]. Gastro-duodenalne anastomoze popuštaju u oko 7% (1-9%) pacijenata a gastro-jejunalne u 0,76% do 18,8% (Billroth I 18.8%, Billroth II ili Roux-en-Y 6.9%) [108,109]. Sutura duodenalnog patrljka u sklopu resekcije želuca i direktan šav u anastomozi duodenuma imaju svoje specifičnosti zbog oskudne vaskularizacije posle disekcije, znatne količine digestivnih sekreta i lokalne enzimske aktivnosti. Takođe, posle resekcije želuca po metodi Billroth II, pritisak u slepo zatvorenom patrljku duodenuma se povećava i prema nekim eksperimentima, iznosi 250-300cm vodenog stuba, o čemu treba voditi računa [110]. Popuštanje duodenalnog patrljka posle resekcije želuca predstavlja najvažniju i potencijalno najopasniju komplikaciju. Češće se javlja kod disekcije duodenuma zbog ulkusa nego karcinoma. Ujedno, ona predstavlja i najčešći uzrok smrti posle resekcije želuca. Razlog popuštanja duodenalnog patrljka najčešće je tehničke prirode zbog neadekvatnog zatvaranja i/ili avaskularne nekroze zida duodenuma. Popuštanje duodenalnog patrljka posle totalne gastrektomije kreće se od 1,8% do 7,7% [103,104]. Kasno popuštanje duodenalnog patrljka javlja se u drugoj nedelji od operacije i najčešće ima manje dramatičan tok zbog formiranih adhezija koje ograničavaju mesto fistule od ostatka abdominalne duplje. U multicentričnoj retrospektivnoj studiji u Italiji zbog popuštanja duodenalnog patrljka reoperisano je 40% pacijenata. Autori nisu pokazali statističku značajnost razvoja duodenalne fistule u odnosu na tip rekonstrukcije digestivnog trakta posle totalne gastrektomije (rekostrukcija Roux-en-Y ili omega-loop) ali su zabeležili njenu veću učestalost kod pacijenata sa subtotalnom gastrektomijom i Roux-en-Y rekonstrukcijom u poređenju sa Billroth II rekonstrukcijom [111].

Dehiscencije entero-enteralne anastomoze jako su retke i kreću se oko 0,6% (1-3%) [94,104,112].

Whipple je 1935. godine prvi opisao tri slučaja pankreatiko-duodenektomije izvedene zbog periampularnog karcinoma. Tada je operacija izvedena u dva akta [113]. Potom je procedura modifikovana i prvi put izvedena u jednom aktu od strane Trimbla i saradnika 1941. godine [114]. Radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta koji je u početku bio visok,

tehnika se usavršavala pa su Traverso i Longmire 1978. godine predložili pilorus prezervirajuću resekciju [115]. Od tada pankreatiko-duodenektomija postala je standard za operacije tumora glave pankreasa, ampule, distalnog holedoha i duodenuma. U svojim počecima, pankreasnu fistulu imalo je 18% pacijenata, da bi taj procenat usavršavanjem tehnike padao [116,117,118]. Dehiscencija hepato-pankreatiko-bilijarne anastomoze kreće se od 0%-29% [1,84,119].

Teškoće u poređenju rezultata različitih autora donekle su uzrokovane nepostojanjem univerzalno prihvaćene definicije pankreasne fistule u hirurškoj literaturi. U osnovi, postoje četiri definicije:

- 1) output >10ml/d amilazom bogate tečnosti na dren 5-og ili posle 5-og postoperativnog dana
- 2) output >10ml/d amilazom bogate tečnosti na dren 8-og ili posle 8-og postoperativnog dana
- 3) output između 25ml/d i 100ml/d amilazom bogate tečnosti na dren 8-og ili posle 8-og postoperativnog dana
- 4) output >50ml/d amilazom bogate tečnosti na dren 11-og ili posle 11-og postoperativnog dana

Uglavnom je prihvaćeno da je vrednost amilaze u ovoj tečnosti više nego tri puta veća od normalne visine amilaze u serumu. Kod autora koji ne stavljaju drenove intraoperativno ove definicije se ne mogu primeniti [120].

U literaturi je opisan iznenađujuće visok procenat kolekcija, abscesa, reoperacija kao i mortaliteta posle resekcija pankreasa, a istovremeno nizak procenat pankreasne fistule. Intraabdominalni abscesi nakon operacija najčešće se javljaju nakon anastomotičnih fistula. Pankreasna fistula posle pankreatektomije javlja se kod 5%-40% operisanih pacijenata. Razlike su velike zbog različite definicije pankreasne fistule [121,122,123,124,125,126]. Tokom poslednjih 50 godina da bi se sprečilo curenje pankreasne anastomoze kao jedne od najzahtevnijih i najrizičnijih intestinalnih anastomoza, dizajnirane su različite anastomotske tehnike: pankreato-jejunostomija, pankreatiko-jejunostomija, pankreatiko-gastrostomija, termino-terminalna i termino-lateralna. Nijedna od njih nije smanjila incidencu curenja [126]. Iako procenat reoperacija varira od 7.4% do 93%, u današnje vreme većina pankreasnih dehiscencija može biti konzervativno lečena bez reoperacije [127].

Takođe, ustanovljen je i *Fistula Risk Score* radi predviđanja klinički značajne fistule, a na osnovu tekture žlezde, patologije, dijametra pankreasnog kanala i intraoperativnog gubitka krvi [128]. Izolovana bilijarna fistula posle duodeno-pankreatektomije je jako retka i ne prelazi 1%-3% [124,125,129]. Obično se ispoljava pojavom žuči na drenove ili operativnu ranu. Često je udružena sa manjim ili većim popuštanjem pankreatiko-jejunostomije. Leči se konzervativno ukoliko se fistula dobro drenira i nema retencije. Dehiscencija bilio-enterične fistule javlja se kod 1%-10% pacijenata i uglavnom se leči konzervativno, adekvatnom drenažom [126,130].

Posle egzaktno urađene anastomoze, okolina creva ostaje sterilna prvih 6 sati. Nakon toga, kroz sama mesta šava, prodiru bakterije u okolinu. Na taj način perianastomotična regija postaje kontaminirana nakon 8 sati od operacije na kolonu (brže nego nakon operacije na tankom crevu, 12 sati).

U kolorektalnoj hirurgiji pojava crevnog sadržaja na drenu govori u prilog nastajanja fistule koja skoro uvek upućuje na delimično popuštanje anastomoze. Ukoliko su ove fistule kontrolisane, bez znakova generalizovanog peritonitisa, najčešće se spontano zatvaraju u toku 4-6 nedelja. Ukoliko do toga ne dođe ili dođe do razvoja generalizovanog peritonitisa, neophodna je reoperacija koja umnogome povećava morbiditet i mortalitet. Klinička slika zavisi i od lokalizacije anastomoze (intraperitonealno ili ekstraperitonealno pozicionirana anastomoza). Ekstraperitonealno pozicionirane anastomoze imaju podmukliji tok, bez znakova peritonitisa. Umesto toga, prvi znaci dehiscencije mogu biti neobjašnjivi kardiorespiratorni (supraventrikularna tahikardija, tahipnea, acidoza) ili bubrežni simptomi (oligurija).

Udaljenost anastomoze od anusa je važan faktor nastanka dehiscencije. Trencheva i sar. ustanovili su rizične faktore za popuštanje anastomoza na kolonu i rektumu, *Charlson Comorbidity Index*: anastomoza <10 cm od analne ivice, ligiranje donje mezenterične arterije iznad leve količne arterije, intraoperativne komplikacije i muški pol. Kao razlog, navodi se uža karlica kod muškaraca zbog čega je operacija tehnički zahtevnija [131].

Stopa dehiscencije kod kolorektalnih anastomoza kreće se između 3% i 25% što je veća kod niskih anastomoza rektuma i kreće se i preko 10%, a do 44% kod anastomoza do 2cm od analne ivice [72,132,133,134,135,136,137]. Dehiscencija kolo-količnih anastomoza kreće se od 0% do 2 %, ileo-količnih od 0.2% do 4 %, ileo-rektalnih od 1% do 3,1% a kolorektalnih i kolo-analnih ide do 19% [88]. Minimalno popuštanje dovodi do formiranja

perianastomotskih abscesa koji se najčešće spontano prazne u lumen creva. Ova komplikacija se javlja u približno 1/3 anastomoza na rektumu i nema većeg praktičnog značaja, ali je razlog šarolikih rezultata u literaturi. Najčešće se javlja 5-10-og dana od operacije i sanira spontanom zatvaranjem za dve do tri nedelje, uz mere opšteg lečenja. U zavisnosti od načina dijagnostike, dehiscencija rektalne anastomoze stadijuma A je 16%, stadijuma B 23% i stadijuma C 61% [86]. Rizik popuštanja niskih kolorektalnih anastomoza (ispod 5cm od analne ivice) je 6.5 puta veći u odnosu na proksimalnije izvedene kolo-rektalne anastomoze [138]. Rane dehiscencije se javljaju u toku prvih 48 sati od operacije ako su intraperitonealno lokalizovane i najopasnije su po život pacijenta, jer se u to vreme još nisu formirale intraperitonealne adhezije koje bi onemogućile ili usporile širenje fekalnih masa. Kasne dehiscencije nastaju od 5-10-og dana od operacije i znatno su češće od ranih. Manifestuju se pojavom entero-kutane fistule, pojavom crevnog sadržaja na drenu ili operativnoj rani ili fistulom sa okolnim organima, ređe difuznim peritonitisom. Posledica kasne, subkličičke dehiscencije je perianastomotski sinus koji se dokazuje jedino postoperativnom kontrolom anastomoze. Najčešće je lokalizovan na zadnjem zidu anastomoze i prostire se prema presakralnom prostoru. Češće se javlja kod niskih anastomoza [44]. Dehiscencija niskih kolorektalnih anastomoza kreće se od 1%-39% [1,84,85]. U velikoj multicentričnoj studiji koja je uključila 2726 pacijenata, dehiscenciju je imalo 9.7% pacijenata [139].

U velikoj Holandskoj studiji ukazano je i na značaj vrste izvedene anastomoze. Najveći broj dehiscencija imala je termino-terminalna anastomoza rektuma (15,9%), nešto manje latero-terminalna (12,4%) a najmanje kolonični J-pouch (8,4%) [140]. Nasuprot njemu, Matthiessen nije dobio statistički značajnu razliku u dehiscenciji kod različitih tipova anastomoze, J-pouch-a, latero-terminalne i termino-terminalne anastomoze [93].

Mortalitet

Mortalitet pacijenata sa dehiscencijom je veći u poređenju sa pacijentima koji nemaju dehiscenciju. U zavisnosti od osnovnog oboljenja, lokalizacije anastomoze i visine intestinalne dehiscencije kao i njene veličine, mortalitet se kreće od 8.4% do čak 49%. Veći je kod pacijenata koji se reoperišu između 11-og i 30-og postoperativnog dana, a manji kod onih koji se reoperišu unutar prvih 10 i posle 42 dana [1,141].

Opšti mortalitet fistula tankog creva kreće se oko 20%. Veći je kod jejunalnih nego ilealnih fistula, najverovatnije zbog veće dnevne sekrecije i većih gubitaka [142]. Mortalitet posle popuštanja duodenalnog patrljka je visok i kreće se od 7%-67% [103,111]. Mortalitet

zbog dehiscencije za ezofago-jejuno anastomozi iznosi između 35% i 67%, oko 30% za gastro-duodenalne anastomoze i oko 40%-50% za gastro-jejunalne anastomoze. Mortalitet zbog dehiscencije posle gastrektomije kod japanskih autora je 14,3% dok je kod Holandskih 41,3%, što autori tumače raličitim karakteristikama pacijenata (više gojaznih sa kardio-respiratornim bolestima i dijabetesom u zapadnoj populaciji) [109]. 1935. godine Hunt i Budd su objavili operativni mortalitet od 40% [143]. 1960-tih i 1970-tih mortalitet je pao na 25%.

Mortalitet zbog pankreasne fistule u počecima hirurgije pankreasa iznosio je 12,5% Danas, u mnogim centrima, mortalitet je ispod 5%, mada neki autori objavljuju svoje podatke sa 0% mortaliteta [116,117,123,125,126,129]. Posle resekcije pankreasa pankreatiko-jejunalna fistula je odgovorna za većinu letalnih komplikacija. Rana dijagnoza je ključna za uspeh lečenja [127].

Dehiscencija kolo-rektalne anastomoze povećava 30-dnevni mortalitet čak 20 puta [98,139]. Stopa postoperativnog mortaliteta nakon dehiscencije anastomoze rektuma kreće se i do 22%, što je uzrok smrti skoro jedne trećine bolesnika operisanih zbog kolorektalnog karcinoma [135,144,145].

Prva randomizovana multicentrična studija koja poredi manuelnu i mehaničku ezofago-gastričnu anastomozu cirkularnim staplerom obuhvatila je 152 pacijenta u 14 centara. Pokazala je jednak broj dehiscencija anastomoze u obe ispitivane grupe (16% i 15%) kao i sličan mortalitet (7% i 15%), ali bez statističke značajnosti [146].

MacRea i sar. objavili su meta analizu 13 studija u kojima su poređene ručne i staplerske anastomoze. Studija je pokazala da nema statistički značajne razlike u kliničkim i radiološkim znacima popuštanja anastomoze [147]. Velika Škotska studija (West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group) pokazala je da nema statistički značajne razlike u pojavi dehiscencija, morbiditetu i mortalitetu između staplerskih i ručno kreiranih anastomoza. Vreme potrebno za izvođenje staplerskih anastomoza je znatno kraće nego kod ručnog šivenja, dok je automatsko šivenje skuplje od ručnog, ali u ukupnim troškovima bolničkog lečenja iznosi svega oko 5% [148]. Slične rezultate objavili su i drugi autori [149,150].

Stojakov je u svojoj doktorskoj disertaciji našao statističku značajnost za razvoj dehiscencije ezofago-gastrične anastomoze u vrsti operacije, nivou anastomoze (veći broj dehiscencija kod cervikalne anastomoze u odnosu na torakalnu), anastomotskoj tehnici (veći

broj dehiscencija kod manuelno izvedene anastomoze) i tipu anastomoze (veći broj dehiscencija kod termino-terminalne anastomoze u odnosu na termino-lateralnu) [107].

1.5. Drenaža u intestinalnoj hirurgiji

Ambroise Paré je prvi opisao drenažu abdominalne duplje posle gastro-intestinalnih operacija. Theodor Billroth je bio ubeđen da je profilaktička drenaža trbuha posle gastro-intestinalnih operacija spasila mnogo života [10].

Od tada, drenaža trbuha je bila rutinska za mnoge hirurge. Razlozi za drenažu su bili: rana detekcija dehiscencije, bolje lečenje dehiscencije, izbegavanje reoperacije, kraća hospitalizacija, uklanjanje postoperativnih kolekcija krvi, abscesa, biloma i smanjenje morbideta i mortaliteta [151].

Vremenom, sa usavršavanjem hirurške tehnike i peri-operativnog lečenja, postavilo se pitanje prave koristi rutinske postoperativne drenaže. Mnoge studije koje su se bavile ovim problemom poredile su heterogene grupe pacijenata, operacija i načina drenaže, vrste korišćenih drenova kao i vremena njihovog vađenja, što umnogome otežava donošenje zaključaka. Najkraće držan dren je 24h, a držan je 3, 5 i 7 dana, dok neki autori nisu navodili vreme njegovog vađenja [152,153,154,155].

Ukoliko je dren postavljen u blizini anastomoze praćenje sadržaja na drenu može da ukaže na postojanje komplikacija operativnog lečenja, pre svega dehiscenciju anastomoze. Što je duže držanje drenova, veća je verovatnoća detekcije dehiscencije. Ukoliko je dren pravilno postavljen i evakuše intestinalni sadržaj, a klinička slika diskretna, neće biti potrebe za novom drenažom i reoperacijom [156]. Ovako nastala fekalna fistula predstavlja princip nehirurškog, konzervativnog lečenja dehiscencije, iako nekada može značajno produžiti postoperativni tok [155].

Brojne hirurške dogme, od koji je jedna plasiranje drenova, opstaju. Dreniranje abdomena i karlice nakon kreiranja intestinalnih anastomoza različito je od autora do autora. Dok neki hirurzi rutinski stavljaju dren, drugi to rade samo kod rizičnih pacijenata i rizično izvedenih anastomoza, a treći nikada ne stavljaju dren. Pre 2004. god. nije bilo randomizovanih studija koje su ispitivale značaj drenaže posle gastrektomija [157].

Za razliku od kolo-rektalne hirurgije, u literaturi ima samo jedna randomizovana studija o značaju drenaže posle gastrektomije i pankreatektomije. Obe studije ne predlažu rutinsku upotrebu drena u profilaktičke svrhe [121,158]. Danas nema jasnih dokaza koji podržavaju rutinsku upotrebu drena kod gastrektomija. Iako su dostupne studije teško uporedive zbog različitosti u populaciji pacijenata i operativnoj tehnici, a u nekim studijama i malom broju uključenih pacijenata, većina autora nije našla razliku u postoperativnim komplikacijama, dehiscencijama, reoperacijama i mortalitetu između dreniranih i nedreniranih pacijenata [156,159,160]. Japanski autori navode značaj drenaže posle gastrektomija ne u smislu prevencije anastomotskih dehiscencija već radi drenaže pankreasnog soka zbog visoke incidence pankreasne fistule [109].

Drenaža posle pankreatektomija je do skoro bila uobičajena praksa zbog posebnog rizika koji nosi dehiscencija pankreatiko-jejunalne anastomoze i autolitičkog svojstva pankreasnog soka. Uloga drena je bila da drenira žuč, nakupljenu krv i pankreasni sok posle operacije. Takođe, uloga drena je bila i u ranoj detekciji komplikacija, pre svega dehiscencije. Dren se držao sve dok 24-časna drenaža ne padne na 5ml. Adekvatna drenaža pankreasnog soka može sprečiti ozbiljne komplikacije i reoperaciju pacijenta. U ovim slučajevima sa vađenjem drena ne treba žuriti. Jeekel je još 1992. god. postavio pitanje rutinske upotrebe drena posle resekcije pankreasa [161]. Moderna hirurgija i bolji rezultati donose kontroverze oko plasiranja drenova. Ona se odnosi kako na dreniranje uopšte tako i na dužinu dreniranja. Pankreasna hirurgija donekle se razlikuje od intestinalne iz razloga što je dehiscencija često asimptomatska i pankreasni sok često ne dovodi do dramatične kliničke slike [162]. I pored manjeg broja pankreasnih fistula i sa njima povezanih komplikacija, one i danas predstavljaju značajan problem u pankreasnoj hirurgiji. Najnovije studije ne pokazuju statističku značajnost u morbiditetu i mortalitetu kod dreniranih i ne dreniranih pacijenta [160,163,164].

Iako je malo objavljenih dokaza koji podržavaju drenažu u kolorektalnoj hirurgiji, ona se i dalje široko koristi kod niskih kolo-rektalnih i kolo-analnih anastomoza. U dve meta analize sa 6 i 11 randomizovanih studija sa izvedenim intra i ekstrapéritonealnim kolorektalnim anastomozama (uključeni su različiti vidovi drenaže, aktivna i pasivna, i različiti drenovi, lateks, silikonski, PVC, teflonski) nije pokazala statistički značajnu razliku u pojavi dehiscencije (kliničkoj i radiološkoj), broju reoperisanih pacijenata, infekciji rane i mortalitetu [154,165,166,167].

Cilj drenaže je u sprečavanju nakupljanja tečnosti u trbušnoj duplji i karlici kao i mogućnosti ranog detektovanja postoperativnih komplikacija, dehiscencija pre svega, a na osnovu nakupljanja crvenog sadržaja. U njegovom prisustvu ovaj sadržaj se evakuše van i na taj način smanjuje se ozbiljnost komplikacije. Poslednjih godina javila se i mogućnost analize drenažne tečnosti i različitih biomerkeru u njoj, u svrhu što ranijeg otkrivanja dehiscencije anastomoze [168]. Skorašnja meta - analiza ukazuje na značaj drenaže pelvisa zbog većeg rizika od popuštanja niskih anastomoza rektuma [169]. Takođe, posle totalne mezorektalne ekscizije ostaje veliki presakralni prostor u kome hematoma i serom predstavljaju idealnu podlogu za razvoj bakterija. U jednom gramu fecesa u lumenu kolona i rektuma, nalazi se 1011 živih bakterija, uglavnom anaerobnih. Ukoliko se infekcija razvije, ona se širi i na anastomozu i pogoduje pojavi dehiscencije. Ovde je diskutabilno da li prvo dolazi do dehiscencije zbog koje se razvija infekcija u presakralnom prostoru, ili obrnuto. Pored drenaže presakralnog prostora, niske anastomoze nose veći rizik zbog slabije prokrvljenosti i nedostatka seroze [153,170]

Pored svih prednosti koje imaju, opisane su i komplikacije uzrokovane drenovima. Drenovi istovremeno mogu biti i sami izvor egzogene bakterijske infekcije. U lumenu drenova kao i u dreniranim prostorima abdominalne duplje često su nađene bakterije koje nastanjuju kožu. Drenovi su i strano telo koje narušava odbrambenu ulogu peritoneuma koji može da neutrališe manju količinu uvek prisutnih bakterija u zoni anastomoze na kolonu. Svojom prisustvom dren u zoni anastomoze remeti formiranje priraslica seroze koje su značajne za hermetičnost anastomoze. Takođe, često se zapuše fibrinom ili omentumom pa i ne vrše svoju predviđenu funkciju. Opisane komplikacije drenaže pelvisa su i rana interstinalna opstrukcija, infekcija rane i infekcija oko same anastomoze, intraabdominalni absces, stvaranje kolekcija kao reakcije na prisustvo stranog tela, teškoća sa njegovim vađenjem, krvarenje na mestu prolaska drena kroz trbušni zid, bol na mestu drena, pa čak i ulceracija na tankom crevu koja dovodi do fistulizacije [89,121,154,171].

Dren nema profilaktičko dejstvo i neće sprečiti pojavu dehiscencije, ali ukoliko do nje dođe smanjuje ozbiljnost komplikacije njenim ranim otkrivanjem kao i potrebu za reintervencijom, drenirajući crevni sadržaj van (kontrolisana crevna fistula), pa se može reći da ima kurativni značaj [140]. Najnovija preporuka je da je rutinska upotreba drenova nepotrebna izuzev posle pankreatektomija i niskih anastomoza rektuma [160].

1.6. Protektivna stoma kod niskih resekcija rektuma

Pored antibiotske profilakse, mehaničkog čišćenja creva i drenaže, formiranje derivacione stome tokom operacija na rektumu još je jedan od načina u cilju smanjivanja broja i ozbiljnosti infektivnih komplikacija, skretanjem fekalnih masa od anastomoze. I pored toga što kreiranje protektivne stome poskupljuje lečenje, ona se izvodi u do 73% pacijenata sa niskom prednjom resekcijom rektuma. Najčešći razlozi u prilog izvođenja protektivne stome su preoperativna neoadjuvantna hemoterapija, niska lokalizacija tumora kao i nisko izvedena anastomoza, intraoperativno krvarenje, dugotrajna operacija, nedovoljno pročišćen kolon, mobilizacija leve fleksure kolona i inkompletnost staplerskih „đevreka” [137].

Uloga proksimalne enterostome u zaštiti integriteta anastomoze je kontroverzna. Ona ne sprečava dehiscenciju anastomoze, ali može da ublaži njene posledice i kod izvesnih bolesnika omogući konzervativno lečenje nastale komplikacije.

Kreirana proksimalna fekalna derivacija treba da skrene crevni sadržaj sa mesta anastomoze koja zarasta i tako ublaži posledice eventulanog njenog neadekvatnog zarastanja. Iako se zna da ona ne smanjuje incidencu dehiscencije i nema nikakav značaj u njenoj prevenciji, ipak utiče na blažu klinički sliku, smanjuje broj reoperacija zbog dehiscencije i smanjuje teške posledice peritonitisa kao i mortalitet.

Izvestan broj autora zaključuje da protektivna stoma ne smanjuje procenat dehiscencija ali smanjuje broj reoperacija uzrokovanih dehiscencijom kao i mortalitet [172]. U opservacionoj studiji sa uključenih 258 pacijenata, klinički manifestnu fistulu je imalo 5.3% pacijenata sa derivacionom stomom i 17% pacijenata bez derivacione stome [173]. U Peeters-ovoj studiji 8,2% pacijenata sa stomom imalo je dehiscenciju dok je 16,0% pacijenata bez stome imalo dehiscenciju. Prisustvo derivacione stome uticalo je na manji broj reintervencija ali ne i na mortalitet [140]. Tri randomizovane studije koje su se bavile ovom problematikom, zbog malog broja uključenih pacijenata, 50, 38 i 36, nisu donele čvrst zaključak [174,175,176]. Randomizovana multicentrična studija u Švedskoj, sa 234 uključenih pacijenata, za razliku od većine, pokazala je statistički značajno manje simptomatskih dehiscencija kod pacijenata sa izvedenom protektivnom stomom (97% ileostoma) (OR=3.4; 95% CI, 1.6-6.9; P<0.001) [93]. Neke studije su objavile da protektivna stoma smanjuje broj klinički manifestnih dehiscencija [177,178]. Druge su objavile slične rezultate, sa manjim rizikom razvoja dehiscencije i manjim rizikom od reoperacije [137,179,180].

Preporučeno je da se protektivna, derivaciona stoma (kolostoma ili ileostoma) izvodi kod anastomoza koje su do 5cm od anokutane linije, ali i kod viših kod kojih postoji neki od rizičnih faktora njenog popuštanja. Ona ne smanjuje stopu dehiscencije ali ima za cilj da smanji posledice dehiscencije anastomoze i smanji broj reoperacija [137,175,181,182,183]. Ukoliko se dehiscencija pojavi kod pacijenata bez derivacione kolostome, dolazi do razvoja sterkoralnog peritonitisa koji zahteva hitnu relaparotomiju. Stopa mortaliteta kod ovih pacijenata je svakako visoka [181].

Međutim, formiranje protektivne stome nosi sa sobom potrebu za još jednom operacijom, zatvaranjem stome, sa svim njenim rizicima i povećanjem ukupnih troškova lečenja. Studije su pokazale da komplikacije posle zatvaranja protektivnih stoma nemaju statistički značaj i da je morbiditet povezan sa formiranjem i zatvaranjem protektivne stome zanemarljiv u poređenju sa onim kod reoperacija zbog dehiscencije [184].

Kolostoma vs ileostoma

Dilema oko vrste derivacione entrostome postoji i dalje; bipolarna ileostoma ili bipolarna kolostoma. Na odluku o vrsti protektivne stome utiču operativni i postoperativni faktori, komplikacije vezane za formiranje stome i njeno zatvaranje, kao i faktori vezani za samog bolesnika (pol, starost, gojaznost, opšte stanje bolesnika, prateće bolesti, preoperativna hemo i radio terapija i dr).

Pored potrebe za drugom operacijom u svrhu zatvaranja protektivne stome, njeno izvođenje nosi sa sobom izvesne komplikacije (prolaps, retrakcija, stenoza, nekroza, peristomalni absces, parastomalna hernija, problemi sa kožom) zbog čega treba razmotriti benefit i rizik od komplikacija vezanih za samu stomu uzimajući u obzir njeno formiranje kao i zatvaranje. Komplikacije su češće posle izvedene kolostome nego ileostome i kreću se 5% do 40% (sterkoralna fistula, prolaps, infekcija rane, parastomalna i incizionalna hernija posle njenog zatvaranja). Zatvaranje kolostome je tehnički jednostavnije i svodi se samo na ušivanje defekta prednjeg zida, ukoliko je zadnji zid kolona intaktan [185]. Neki autori daju prednost kolostomi zbog manjeg morbiditeta posle njenog zatvaranja. Za njih je zatvaranje ileostome tehnički zahtevnije i nosi veći rizik od dehiscencije. Gooszen je publikovao i mortalitet od 0,5%. Veći broj komplikacija uzrokovan je činjenicom da je za formiranje ileostome nekada potrebna segmentna resekcija tankog creva kao i činjenica da se dehiscencije posle zatvaranje ileostome kasnije otkrivaju [186,187].

Morbiditet vezan za ileostomu uglavnom se svodi na dehidraciju i gubitak natrijuma zbog velikog output-a. Procenat komplikacija ileostome je manji i kreće se od 7% do 28,4%. One su češće posle zatvaranja ileostome nego posle njenog formiranja, najviše zbog visokog procenta intestinalne opstrukcije. Nizak procenat komplikacija i mortaliteta, koga mnogi autori ne opisuju, razlog je što pojedini autori prioritet daju kolostomi [188,189,190]. Phang je poredio tri tehnike zatvaranja ileostome i pokazao da najmanji procenat opstrukcije ima zatvaranje prostom suturom, nešto veći zatvaranjem staplerom a najveći resekcijom creva sa anastomozom [190].

Rizik od reoperacija zbog komplikacija nastalih otvaranjem ili zatvaranjem protektivnih stoma, dva puta je veći posle kolostoma nego ileostoma. Najčešća komplikacija vezana za kolostomu je infekcija rane i absces, a najređa i najozbiljnija, sterkoralna fistula. Najčešća komplikacija posle izvođenja ileostome je dehidracija i opstrukcija posle njenog zatvaranja uzrokovana adhezijama ili hernijacijom, zbog čega se ona ne preporučuje bolesnicima starije životne dobi [191]. U meta-analizi koja je uključila 1529 pacijenata, pacijenti sa protektivnom ileostomom imaju manji procenat prolapsa, iritacija kože i stenoza u poređenju sa kolostomom, ali više pacijenata sa znacima dehidracije. Nema razlika u nekrozi, infekciji rane, retrakciji, krvarenju i parastomalnoj herniji. Prilikom zatvaranja stome pacijenti sa kolostomom imaju manji procenat okluzija. Nema razlika u pojavi fistula i infekcije rane [192].

Opisana je i tehnika takozvane „duh“ ileostome pri čemu se vijuga ileuma izvede na prednji trbušni zid neotvorena. U slučaju razvoja komplikacija u postoperativnom periodu ona se otvara u lokalnoj anesteziji [193]. Iako su neki autori pokazali pogodnosti ove tehnike, njena uloga tek treba da se ispita [194,195].

Iako većina autora prednost daje ileostomama u literaturi nije postignut konsenzus o superiornosti jedne nad drugom metodom. Većina meta-analiza i randomizovanih studija ne nalazi statistički značajnu razliku u mortalitetu, infekciji rane, dehiscenciji i reoperaciji, iritaciji kože i postoperativnoj opstrukciji creva. Prolaps stome je značajno veći kod kolostome ali nema značaja u pojavi parastomalnih hernija iako njihova pojava zavisi od istih faktora kao i prolaps stome, veličine defekta na fasciji i infekciji koja je najverovatnije inicijalni faktor nastajanja hernija [196,197,198].

Nekada odluka o izvođenju stome zavisi od faktora vezanih za pacijenta. Gojaznost može tehnički otežati izvođenje kolostome. Preoperativna radioterapija može dovesti do radiacionog enteritisa što je dodatni argument u prilogu izvođenja kolostome.

1.7. Dijagnostika dehiscencije

Vreme postavljanja dijagnoze dehiscencije utiče na izbor lečenja. Osnovni cilj lečenja jeste da se ograniči i efikasno reši dehiscencija i posledično septično stanje i time smanji morbiditet i mortalitet. Zbog toga je pravovremeno postavljena dijagnoza od izuzetne važnosti. I pored svih napora i napredaka u medicini, do danas nije ustanovljeno ono što bismo nazvali „najbolji” dijagnostički test [199,200].

Kako većina pacijenata ipak ne razvije dehiscenciju, opšte prihvaćen stav je da rutinska snimanja nisu potrebna. Prepoznavanje popuštanja šava anastomoze najčešće je evidentno u toku prve nedelje po operaciji. Na razvoj dehiscencije anastomoze može ukazivati pogoršanje opšteg stanja pacijenta, pojava febrilnosti, povišene vrednosti CRP-a, leukocitoza, hipotenzija, tahikardija. Tada treba primeniti neku od dijagnostičkih metoda u cilju provere stanja anastomoze. Najčešće korišćene metode su kontrastna radiografija vodenim rastvorom i kompjuterizovana tomografija.

Radiološka dijagnostika

Radiološke metode (kontrastna radiografija i kompjuterizovana tomografija - CT) omogućavaju prikaz same anastomoze i šavne linije, eventualni ekstraluminalni prodor kontrasta u nivou anastomoze i kao i stanje perianastomotskog prostora. Treba imati na umu da radiološko dokazivanje dehiscencije ima izvestan broj lažno negativnih nalaza (oko 50%) kao i lažno pozitivnih nalaza (oko 8%), posebno kada su u pitanju male dehiscencije.

Vrsta kontrastnog sredstva je i dalje predmet spora. Vodotopivi kontrast se u evaluaciji kolorektalnih anastomoza koristi već 30 godina. Gastrografin ima brz tranzit, loše prijanja za mukozu i često (do 50%) može pokazati lažno negativan rezultat kod manjih dehiscencija [201,202]. Akyol-a i sar. publikovali su slabu dijagnostičku senzitivnost vodotopivog kontrasta od 52% i specifičnost od 87% posle resekcije levog kolona i rektuma, zaključujući da test ima malu korisnost u ranom postoperativnom morbiditetu [203].

U poređenju da digito-rektalnim pregledom (DRP) metoda je inferiorna sa 6.4% lažno pozitivnih rezultata u poređenju sa 3.5% kod DRP [204].

Zbog bolje adhezivnosti kontrasta za mukozu, pregled barijumskom suspenzijom sigurnije prikazuje dehiscenciju anastomoze i perianastomotski prostor. Nedostatak barijumske suspenzije je što ona u peritonealnoj duplji uzrokuje razvoj hemijskog peritonitisa.

Radiološka snimanja u hirurgiji gornjeg gastro-intestinalnog trakta imaju veći klinički značaj u odnosu na istu dijagnostiku u kolorektalnoj hirurgiji, zbog čega ga neki autori rutinski primenjuju u ranom postoperativnom toku posle ezofagektomija. U velikoj studiji na 2099 pacijenata publikovana je dijagnostička senzitivnost od 88% i specifičnost od 99% za rutinsko kontrastno snimanje svih pacijenata prvog postoperativnog dana, dok drugi autori ne nalaze ovako visoke vrednosti [1,205,206]. Senzitivnost i specifičnost kontrastnog sredstva u detekciji dehiscencije je 77.5% i 96.6%, a pozitivna i negativna prediktivna vrednost su 61.7% i 98.8% (uključujući i subkliničke dehiscencije) [207]. Kod izvođenja kontrastnog snimanja neophodno je voditi računa o tehnici pregleda. Snimanje treba obaviti u više projekcija, antero-posteriornih i lateralnih, a nekada je neophodna i promena položaja pacijenta (poluležeći, ležeći ili čak i Trandelenburgov položaj).

Ultrazvuk retko otkriva minimalne kolekcije u truhu [208].

Kompjuterizovana tomografija trbuha (CT) je dijagnostička metoda izbora, posebno donjeg intestinalnog trakta. Pored toga što prikazuje samu anastomozu i okolne strukture, ona može prikazati i ekstraluminalni prodor peroralnog kontrasta kroz anastomozu kao i prisustvo tečnih kolekcija, abscesa i hematoma. U upotrebi su različita kontrastna sredstva aplicirana oralno, rektalno ili intravenski. Većina autora CT koristi onda kada postoje klinički znaci suspekti na problematično zarastanje anastomoze, dok je neki i rutinski koriste [209,210,211].

Pozitivna prediktivna vrednost CT-a je veća u odnosu na kontrastna snimanja 89.5% vs. 40%. Senzitivnost i specifičnost CT skeniranja bila su 57% i 100% za popuštanje anastomoze nakon resekcije rektuma. U poređenju sa konvencionalnim snimanjem kontrastom radiografijom gde je senzitivnost bila 60% a specifičnost 100%. Klinička procena imala je 50% senzitivnosti i 89% specifičnosti, ukazujući da su CT i kontrastna radiografija jednako dobri dijagnostički testovi, iako daju izvestan broj lažno negativnih rezultata. U ranom postoperativnom toku pacijenti sa i bez dehiscencije imaju slične CT karakteristike, pa je njena vrednost u ovom periodu diskutabilna. Jedan od glavnih razloga za ove lažno

negativane rezultate su snimanja pre radiološki vidljive anastomotske dehiscencije, zbog čega je važno i samo vreme snimanja [94,145,209].

Iako kompjuterizovana tomografija sa rektalnim kontrastom ima slične nedostake kao i irigografija vodenim kontrastom, CT sken nam daje dodatne informacije o obimu pelvične sepse, ako je ima. Ukupna senzitivnost CT-a za detekciju dehiscencije anastomoze rektuma iznosi 0,92 i 0,68 za resekcije kolona [212]. Doeksen i sar. imali su dehiscenciju kod 52% pacijenata koji su relaparotomisani uprkos negativnom radiološkom pregledu. Oni su imali veću radiološku senzitivnost u odnosu na CT, ali bez statističke značajnosti [213]. Autori kao glavni razlog lažno-negativnih rezultata navode izvođenje pregleda pre nego se dehiscencija razvila što navodi na značaj vremena izvođenja snimanja i upućuje na ponavljanje snimanja što pacijenta izlaže dodatnom zračenju i povećava cenu.

Do danas nema konsenzusa koja je dijagnostička metoda bolja, CT ili kontrastno snimanje. Obe variraju u senzitivnosti i specifičnosti a zavise i od iskustva radiologa, kvaliteta snimka, vremena izvođenja snimanja kao i same definicije dehiscencije [214]. Zbog svega navedenog, rezultate radioloških snimanja treba tumačiti u skladu sa kliničkom slikom.

Endoskopski pregled

Endoskopski pregled omogućava procenu integriteta anastomoze. Dehiscencija se vidi kao prekid šavne linije ili je vidljiv purulentni sadržaj oko same anastomoze. Izgled visoke ili niske intestinalne anastomoze zavisi od perioda kada se pregled vrši i od toga da li je anastomoza izvedena ručno ili staplerski. Manuelna tehnika omogućava idealnu apoziciju mukoze te ona epitelizuje već u ranom postoperativnom toku i nema značajnih fibrinskih naslaga. Staplerska anastomoza ostavlja ranjavu površinu zbog nedostatka idealne apozicije mukoze, zarasta per secundam intentionem i pokrivena je sa manje ili više fibrina. Ovaj pregled ne omogućava uvek sigurnu procenu stanja anastomoze, jer edem tkiva i fibrinske naslage nekada pokrivaju postojeću dehiscenciju. Zato je potrebno ponoviti pregled nakon nekoliko dana kada se nakon demarkacije nekrotičnog tkiva bolje vidi dehiscencija anastomoze.

Endoskopski pregled i visokih i niskih anastomoza rigidnom ili fleksibilnom endoskopijom bezbedan je i u ranom postoperativnom toku i ne nosi rizik od dehiscencije, pod uslovom da se endoskop uvodi pod kontrolom oka i uz minimalnu insuflaciju vazduha [107,215].

Peroralna primena rastvora vitalne boje (metilenskog plavog)

Postavljanje dijagnoze dehiscencije anastomoza na jednjaku, želucu i duodenumu može se vršiti peroralno datim rastvorom metilenskog plavog, kontrastnom radiografijom jednjaka. Ukoliko je postavljena dobra drenaža dijagnoza se postavlja promenom boje ili sadržaja na drenu. Ukoliko drenova nema, brzo će doći do razvoja difuznog peritonitisa sa karakterističnom kliničkom slikom. Radiografskim pregledom sa kontrastom može se utvrditi i promer anastomotske dehiscencije.

Osnovna prednost metilenskog plavog je njegova netoksičnost i bolja dijagnostika manjih dehiscencije. Boja se može pojaviti na drenu ili na rani vrlo brzo po njegovom davanju. Često neće izaći na duodenalni patrljak, a ako i izađe, zbog enzima reduktaze duodenuma koja ga pretvara u leuko oblik, nema karakterističnu plavu boju.

Digito-rektalni pregled (DRP)

Većina niskih anastomoza može se proveriti jednostavnim digito-rektalnim pregledom koji ne zaostaje ni malo u odnosu na kontrastna sredstva u detekciji dehiscencije niskih anastomoza [207].

Senzitivnost digito-rektalnog pregleda u detekciji patološkog zarastanja anastomoze je 98.4%. Prednost ove metode je i mogućnost dreniranja anastomotskih abscesa. Pojedini autori misle da DRP može da naruši integritet kreirane anastomoze [204].

Fistulografija

Fistulografija nema značaja u ranoj fazi nastanka fistule dok kanal fistule još nije formiran. Ima značaja u određivanju visine fistule kod tankog creva.

Irigografija

Irigografija sa hidrosolubilnim jodnim kontrastom, može se koristiti za proveru anastomoza na kolonu. Irigografija vodenim kontrastom je ponekad teška za interpretaciju posebno kod „pouch” anastomoza i prisustva „psećih ušiju” na kolo-analnoj anastomozi pri kreiranju duplom staplerskom tehnikom [204]. Prednost ove metode je i mogućnost dreniranja anastomotskih abscesa.

Opisan je jedan slučaj disrupcije anastomoze i sepse prilikom aplikacije vodenog kontrasta preko katetera plasiranog kroz analni kanal [216]. Ovo je moguće u ranom postoperativnom periodu. Sigurnije je davanje kontrasta kroz protektivnu kolostomu ukoliko ista postoji. Ova tehnika ima 6.4% lažno pozitivnih i 3.5% lažno negativnih rezultata [204].

Dehiscencija niskih, infraperitonealnih anastomoza često je klinički nema, posebno zbog postojanja protektivne enterostome. Uopšteno, neadekvatno zarastanje anastomoza rektuma se kasnije detektuje u odnosu na ostale anastomoze na digestivnom traktu. One se mogu dijagnostikovati proktoskopijom i proktografijom [44].

Postoje neslaganja oko potrebe rutinske provere integriteta anastomoze ukoliko je postoperativni oporavak pacijenta bez komplikacija. Brojni autori smatraju da rutinsko snimanje nakon određenog vremena od operacije nije neophodno jer postoji značajan broj lažno negativnih i pozitivnih rezultata i koriste ga samo kada se klinički posumnja na postojanje dehiscencije, dok ga drugi koriste rutinski [84].

U jednom upitniku većina hirurga se izjasnila da najčešće koristi klinički pregled (uključujući digito-rektalni pregled) za dijagnostiku dehiscencija, 52%. CT sa rektalnim kontrastom za detekciju dehiscencija levog kolona prosečno koristi 42,9% hirurga sa dodatnih 23.2% koji koriste CT jedino sa intravenskim kontrastom i 22.7% sa vodenim kontrastom. Za dehiscencije na desnom kolonu 44.5% izabralo je CT sa oralnim kontrastom i 43.4% CT sa intravenski datim kontrastom [87,93]. Svakako, prilikom donošenja odluke o lečenju uvek treba kombinovati klinički, laboratorijski i radiološki, CT ili drugi nalaz [213].

1.8. Biomarkeri

Imidžing tehnike koje su u upotrebi, koriste se uglavnom za dokazivanje klinički suspektne dehiscencije. Kada se rutinski koriste nemaju većeg kliničkog značaja. Iz tog razloga nastala je potreba za istraživanjem biomarkera koji bi ukazivali na dehiscenciju pre pojave kliničkih znakova.

Termin biomarker je definisan kao objektivno merena karakteristika koja je pokazatelj fiziološkog ili patološkog procesa ili farmakološki odgovor na terapijsku intervenciju [217].

Ovakav biomarker treba da ispunjava određene kriterijume [218]:

- Da se njegova koncentracija značajno menja kod razvoja dehiscencije
- Da je stabilan u peritonealnoj šupljini i drenu
- Nije zavisian od osnovnog oboljenja
- Ima maksimalnu senzitivnost i specifičnost
- Jednostavan, brz i jeftin za određivanje

Potencijalni biomarkeri podeljeni su u tri grupe:

1) markeri ishemije (odnos laktata i piruvata, jetreni i intestinalni masno kiselini vezujući protein – FABP *fatty acid-binding proteins*, matriksne metaloproteinaze 1, 2, 3, 7, 8, 9 i 13, MMP, PH nivo, nivo glukoze, glicerola, lizozima, lipopolisaharid-vezujući protein - LBP i TIMP)

2) markeri inflamacije (imuni markeri, citokini, kao interleukin (IL) - 1, 2, 5, 6, 8 i 10 i faktor nekroze tumora - alfa (TNF- α), granulocit-makrofag kolon-stimulišući faktor, interferon- γ , leukociti, trombociti, albumini, ukupni protein, hemoglobin, C-reaktivni protein, kalprotektin, prokalcitonin, Na⁺, protrombinski fragment 1 i 2, rastvorljiv fibrin, trombin antitrombin kompleks, *membrane attack complex*, *mannin-binding lectin*, *vascular endothelial growth factor*, tkivni plazminogen aktivator, plazminogen aktivator inhibitor 1)

3) mikrobiološki biomarkeri (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas* spp, *Klebsiella* spp).

Ispitivani su sistemski biomarkeri i biomarkeri u peritonealnoj tečnosti dok su pojedine studije ispitivale oba [214,219].

Markeri ishemije

Ishemija je prvi događaj u nastanku dehiscencije. Kada do ishemije dođe, aerobni metabolizam prisutan u zdravom tkivu, prelazi u anaerobni metabolizam. Kao posledica toga povećava se nivo laktata i nagomilava ugljen-dioksid što dovodi do snižavanja pH vrednosti. Smanjen dotok krvi dovodi do smanjenja nivoa glukoze što sveukupno izaziva oštećenje ćelije sa prekidom njene membrane i oslobađanjem membranskih fosfolipida. Oni se potom razlažu na slobodne masne kiseline i glicerol. Ove promene u metabolizmu potvrđene su merenjem glukoze, laktata i glicerola u peritoneumskoj tečnosti [220]. Matthiessen je našao statistički značajno povećanje odnosa laktat/piruvat petog i šestog PO dana a pre kliničkih znakova

dehiscencije [221]. Pedersen i sar. su koristeći lokalno implantiran kateter našli značajno povišene vrednosti laktata i laktat-piruvata kod pacijenata koji su imali dehiscenciju anastomoze [222,223]. Slično su i drugi autori našli značajno smanjenje nivoa glukoze i postoperativno povišenje nivoa laktata kod pacijenata koji su razvili komplikacije u postoperativnom prirodu [224,225]. Komen i sar. ispitivali su uticaj lipopolisaharid-vezujućeg proteina (LBP) u drenažnoj tečnosti. Dobili su značajno veći rizik dobijanja dehiscencije kolorektalne anastomoze kod pacijenata koji su imali povišene vrednosti LBP-a u drenažnoj tečnosti [226]. Testiranje biomarkera u stolici nije dalo uspeha. Indirektno određivanje mikrodijalizom, vršeno je i na pacijentima posle kolorektalnih operacija. Jansson je pokazao da se opisane promene u metabolizmu javljaju nekoliko sati pre pojave kliničkih znakova dehiscencije anastomoze [227].

Svi ovi biomarkeri ishemije koji se mogu odrediti u krvi kao i funkcionalni testovi jetre i metabolička acidoza su nespecifični zbog čega nemaju velikog praktičnog značaja [228]. Direktno merenje lokalne ishemije ima značaja u predikciji dehiscencije ali je merenje teško i nekomforno za pacijenta pa stoga nema praktičnog značaja [229].

Markeri tkivne popravke, matriksne metaloproteinaze (MMP) su endopeptidaze i do sada su kod ljudi otkrivena 23 člana ove proteinske familije. Oni učestvuju u očuvanju homeostaze ekstracelularnog matriksa brojnih tkiva, reprodukciji, morfogenezi, embrionalnom razvoju, remodeliranju kosti, angiogenezi i zarastanju tkiva. Njihova sinteza indukovana je proinflamatornim citokinima, faktorima rasta, hormonima, ultraljubičastim zračenjem, fizičkim stresom, ćelijsko-ćelijskim i interakcijama ćelije i matriksa [230,231,232]. One regulišu integritet i sastav ekstracelularnog matriksa u fiziološkim i patološkim procesima. Sekretuju se u spoljašnju sredinu u neaktivnoj formi i da bi funkcionisali moraju da budu aktivirani. U peritonealnoj tečnosti može se odrediti nivo obe forme. Njihova funkcija je složena i zavisi od odnosa brojnih aktivatora i inhibitora tkivnih matriksnih metaloproteinaza od čijeg balansa zavisi zarastanje rane [218]. Matriksna metaloproteinaza čini deo normalnog fiziološkog odgovora na povredu. Njene povišene vrednosti imaju negativnog uticaja na proces regeneracije i potencijalno mogu dovesti do rane (ili veće) degradacije kolagena [233].

Ima autora koji su određivali MMP u serumu bolesnika sa kolorektalnim karcinomom i ukazali na njegov značaj kao prognostičkog faktora u smislu preživljavanja i ishoda bolesti, koji je čak senzitivniji i od klasičnih tumorskih markera [234]. Pasternak je ispitivao

koncentraciju nekoliko matriksnih metaloproteinaza (MMP-1, 2, 3, 7, 8, 9 i 13) i našao značaj određivanja MMP 8 i 9 u detekciji dehiscencije anastomoze kod bolesnika operisanih zbog karcinoma rektuma [235].

Poslednjih godina pokazala se značajnom analiza drenažne tečnosti u svrhu ranijeg otkrivanja dehiscencije intestinalnih anastomoza. Peritoneumska tečnost po svom sastavu odgovara serumskoj tečnosti, a sam peritoneum predstavlja semipermeabilnu membranu. Inflamatorni process lokalizovan u trbušnoj duplji uzrokovao bi povećano stvaranje i transudaciju peritoneumske tečnosti i na taj način povećanu koncentraciju pojedinih biomarkera. Poznato je da je nivo citokina u peritoneumskoj tečnosti mnogo veći nego u serumu što je iskorišćeno u više studija [236,237]. Baker je našao pozitivnu korelaciju između peritonealne vrednosti endogene i totalne matriksne metaloproteinaze, MMP-2, T-MMP-2 i T-MMP-9 i postoperativnih komplikacija, mada je ispitivana grupa bila heterogena [238]. Petnaest studija ispitivalo je biomarkere u peritonealnoj tečnosti, dok su tri ispitivale i sistemske i peritonealne biomarkere. Kostić u svojoj doktorskoj disertaciji nije našao statistički značajnu razliku u koncentracijama MMP-9 u drenažnoj tečnosti između grupa bolesnika bez komplikacija i onih sa dehiscencijom anastomoze [239,240]. Iako imaju potencijal, zbog malog broja objavljenih studija, malog broja uključenih pacijenata, bez podataka o senzitivnosti i specifičnosti testova i cene, ovi biomarkeri zahtevaju još ispitivanja. Na njihov praktični značaj utiče i položaj drena u truhu, koji treba da bude tik uz anastomozu, mešanje tečnosti sa okolnom peritonealnom tečnošću pomeranjem pacijenta, kašljanjem, kao i osobina pojedinih markera, citokina i MMP-a da su isparljivi, što zahteva da se analiza mora odmah uradi [241].

Drugi autori merili su vrednost pH, pCO₂ i pO₂ u drenažnoj tečnosti kao indirektno markere bakterijske infekcije [242,243]. Yang i sar. je merio pH nivo u peritonealnoj tečnosti pacijenata sa dehiscencijom anastomoze i našao srednje vrednosti značajno niže od trećeg PO₂ dana kod pacijenata sa dehiscencijom, dok je Millan određivao intramukozni pH [243,244]. Millan i sar. su pokazali da je jedini predictor uspešnog zarastanja anastomoze na kolonu odgovarajući pH mukoze. Neadekvatno zarastanje je 22 puta veće kod pacijenata sa pH mukoze manjim od 7.28 (marker anaerobnog metabolizma). Tako merenje intramukoznog pH tonometrom može da predvidi rizično zarastanje anastomoze u ranom postoperativnom period [229].

Kako u praksi nema jasnih indikatora adekvatne perfuzije, procena hirurga ostaje kao jedino važna. Neadekvatna prebojenost mukoze kao i odsustvo krvarenja sa mukoze na mestu transekcije ostaju kao glavni pokazatelji do daljnjeg. Novi metod detekcije dehiscencije koji je ispitivan na modelu pacova je promena električnog otpora oko anastomoze. Autori su prikazali značajni pad u slučaju dehiscencije. Preliminarni rezultati su ohrabrujući posebno jer je test jednostavan [245].

Markeri inflamacije

Tokom prvih sati po operaciji, kao deo inflamatornog odgovora, nivo citokina je značajno povišen u peritonealnoj tečnosti u odnosu na koncentracije u sistemske cirkulaciji. U nekomplikovanom postoperativnom toku njihov nivo opada tokom 24h [246,247,248].

Šest najčešće ispitivanih biomarkera su CRP, prokalcitonin (PCT), leukociti, interleukin (IL) 6, IL-10 i faktor nekroze tumora (TNF- α), pri čemu je TNF prvi citokin koji se povećava nakon sepse ili povrede, ali sa vrlo kratkim poluživotom. Nivo ispitivanih citokina, IL-6, IL-10 i faktora nekroze tumora α (TNF- α), značajno je veći u ranom postoperativnom periodu kod pacijenata koji su razvili anastomotsku dehiscenciju u poređenju sa pacijentima koji je nisu imali [221,237,249,250,251]

Procalcitonin (PCT) je 116 aminokiselinski protein koga stvaraju C-ćelije tireoidee a koji funkcioniše kao prohormon kalcitonina. Kao biološki marker infekcije prvi put se pominje 1933. godine od strane Assicot-a i sar. On je prvi opisao značajno povišenje njegove koncentracije kod pacijenata sa bakterijskom i gljivičnom infekcijom kao i kod onih sa sepsom. Kod bolesnika sa sepsom visok cirkulišući nivo prokalcitonina ne potiče iz tireoidne žlezde, već se glavna količina proizvodi u ekstratireoidnom tkivu, jetri, plućima, intestinumu i makrofagno-monocitnom sistemu [252]. Njegov bazični nivo u krvi je nizak, <0.1 ng/mL, ali raste značajno kod generalizovanih bakterijskih infekcija zbog čega je dosta korišćen u jedinicama intenzivne nege i dijagnostici sepse. Prvog i drugog PO dana posle operacija na digestivnom traktu postoji fiziološki porast vrednosti PCT (kao i CRP-a i leukocita) zbog prolazne bakterijske kontaminacije za vreme preparacije tkiva i kreiranja intestinalne anastomoze. Pokazano je da su promene nivoa PCT u plazmi, u poređenju sa promenama koncentracija CRP, mnogo brže, kako na početku indukcije, tako i u periodu kliničkog poboljšanja. Nakon prekida inflamatornih stimulusa cirkulišući nivoi PCT se, u odnosu na

odgovarajuće koncentracije CRP, brže vraćaju na bazalne vrednosti, što ukazuje da PCT bolje prati klinički tok bolesti.

Ispitivan je od strane mnogih autora. U pet od šest studija prokalcitonin je imao prediktivni značaj za dehiscenciju sa optimalnom cut-off vrednošću za PCT od 0.25 do 680 ng/ml od 3-5-og POD. PCT i CRP imaju sličnu površinu ispod RCC krive, oba veću od leukocita, ali PCT bolju od CRP-a. PCT nivo ima tendenciju pada četvrtog i petog PO dana u nekomplikovanim slučajevima. Većina autora ukazuje da je PCT raniji, osetljiviji i pouzdaniji marker dehiscencije anastomoze od CRP-a. Njegov glavni nedostatak je niska senzitivnost [253,254,255,256,257,258]. Prokalcitonin u odnosu na CRP više zavisi od obima i vrste izvedene operacije zbog čega njegove vrednosti moraju biti kritički tumačene [259]. Prokalcitonin je ispitivan i u drenažnoj tečnosti gde je takođe ukazano na njegov značaj u ranom otkrivanju dehiscencije anastomoze [226].

Od osam studija koje su ispitivale dijagnostički značaj leukocita i neutrofila, jedna i hiponatremije, četiri su potvrdila njihov značaj u dijagnostici dehiscencije. Objavljena senzitivnost za leukocite kreće se od 58 do 74%. Uopšteno, najveći porast vrednosti leukocita je u vreme postavljanja kliničke dijagnoze dehiscencije pa nema praktičnog značaja [97,255,260,261].

IL-6, IL-10 i TNF- α su ispitivani u 12 studija od kojih je samo jedna pokazala prediktivni značaj u detekciji dehiscencije [262].

Mikrobiološki markeri

Tokom resekcije kolona može doći do prosipanja crevnog sadržaja i kontaminacije abdominalne šupljine mikroorganizmima. U normalnim uslovima imuni sistem reaguje i postoperativni tok protiče uredno. U slučaju pojave dehiscencije, bakterije prodiru u abdominalnu duplju. Kvalitativno i kvantitativno merenje ovih intraperitonealnih bakterija tako može biti od pomoći u ranom dijagnostikovanju anastomotske dehiscencije [218]. Dve studije su ispitivale mikrobiološke biomarkere i obe iz peritonealne tečnosti. Fouda i sar. su objavili da kod pacijenata sa dehiscencijom ima značajno više Escherichia coli, Klebsielle i Pseudomonasa prvog, trećeg i petog PO dana. Slično su Komen i sar. izolovali značajan broj Enterococcus faecalis i E. coli prvog i trećeg PO dana kod pacijenata sa dehiscencijom [249,263]. U ovom kontekstu ispitivana je vrednost lipopolisaharida u peritoneumskoj

tečnosti. Lipopolisaharidi čine deo spoljašnjeg omotača gram-negativnih bakterija koje su obilno zastupljene u crevnoj flori [264,265]. Iako na malom uzorku, Junger je našao povišene vrednosti lipopolisaharida kod pacijenata sa dehiscencijom kolorektalne anastomoze u odnosu na one bez nje [266].

1.9. C reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) je protein pentamerne strukture u krvi čoveka. Otkrili su ga Tillett i Francis 1930. godine. CRP je nespecifični medijator inflamacije sa kratkim poluvremenom raspada (19 h) i zbog svoje niske cene najčešće je određivani nespecifični marker inflamacije, infekcije i dehiscencije. Sintetize se isključivo u hepatocitima i oslobađa tokom akutne faze inflamatornog odgovora nakon stimulacije interleukinom 6 (IL-6), faktorom nekroze tumora α (TNF- α) i interleukinom 1 β (IL-1- β) koji vode poreklo sa mesta infekcije [267,268]. Postoperativno, 48-72 sata posle operacije, nivo CRP-a dostiže svoj maksimum posle čega se beleži pad njegovih vrednosti u nekomplikovanom postoperativnom toku. Koncentracija CRP-a u serumu povećava se i pre pojave kliničkih znakova infekcije što ga čini idealnim prediktorom postoperativnih infektivnih komplikacija. Dosta autora ukazalo je da porast njegove koncentracije u serumu korelira sa rizikom pojave infektivnih komplikacija u postoperativnom periodu. Haga i sar. su objavili da pacijenti koji razvijaju septične komplikacije posle operacija na gastro-intestinalnom traktu imaju značajno duže trajanje sistemskog inflamatornog odgovora što je u korelaciji sa vrednostima CRP-a. Drugi pacijenti koji nemaju problematčno zarastanje anastomoze mogu takođe imati prolongiran sistemski inflamatorni odgovor sa visokim vrednostima CRP-a zbog drugih faktora; ozbiljnost hirurške traume, gubitak krvi, trajanje operacije [269].

CRP nije dobar kao pozitivan prediktivni test ali ima značaja u negativnoj predikciji. Klinička vrednost testa stoga je da nizak nivo CRP-a u serumu može da predvidi pacijente koji će sa malom verovatnoćom razviti dehiscenciju [270,271]. Koncentracija CRP-a zajedno sa kliničkom slikom može da predstavlja pokazatelj komplikovanog postoperativnog toka [96,272,273,274,275]. Najjači dokaz pouzdanosti postoperativnog predviđanja zarastanja intestinalnih anastomoza ide u prilog povišenih vrednosti CRP-a. U laboratorijskim nalazima posle operacije registruje se porast broja leukocita, koncentracije C reaktivnog proteina i prokalcitonina u plazmi usled sistemskog inflamatornog odgovora, tj. u ovom slučaju

odgovora organizma na hirurški rad. U literaturi se navodi da su povišene vrednosti CRP-a i prokalcitonina u serumu od trećeg do petog postoperativnog dana značajni rani prediktivni faktori za detekciju značajnih dehiscencija, još uvek klinički nemanifestnih, ali ne i minornih [255]. I pored niske specifičnosti, vrednosti CRP-a iznad 150 mmol/l 3-5-og postoperativnog dana mogu ukazivati na razvoj komplikacija [211,253,276,277].

Postoperativno merenje CRP vrednosti u pankreasnoj hirurgiji, kao i u hirurgiji jednjaka i želuca, ima značaja u ranom otkrivanju komplikacija [278]. Slični rezultati su dobijeni i u kolorektalnoj hirurgiji [279]. Singh je u svojoj meta-analizi koja je uključila 7 studija sa ukupno 2483 pacijenata došao do zaključka da je CRP koristan test u predikciji dehiscencije posle operacija na kolonu [97,270].

Ima autora koji su merili koncentraciju CRP-a u peritoneumskoj tečnosti i pokazali da postoji visok stepen povezanosti između vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti. Peritoneumska tečnost po svom sastavu odgovara serumskoj tečnosti, a sam peritoneum predstavlja semipermeabilnu membranu. Pretpostavka je da bi porast koncentracije CRP-a u peritoneumskoj tečnosti bio značajno viši kod obolelih sa specifičnim komplikacijama u poređenju sa onima koji su razvili neku od opštih infektivnih komplikacija operativnog lečenja. Inflamatorni proces lokalizovan u trbušnoj duplji uzrokovao bi povećano stvaranje i transudaciju peritoneumske tečnosti i na taj način povećanu koncentraciju CRP-a [280].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi našeg istraživanja su:

- 1) utvrditi povezanost porasta vrednosti CRP-a u serumu i dehiscencije kreiranih anastomoza
- 2) uporediti vrednosti koncentracije CRP-a u serumu između grupe bolesnika sa i bez dehiscencije učinjenih anastomoza
- 3) utvrditi da li je progresivni postoperativni porast vrednosti C-reaktivnog proteina u serumu u direktnoj korelaciji sa opštim i/ili specifičnim komplikacijama
- 4) ispitati postojanje direktne povezanosti postoperativnih vrednosti C-reaktivnog proteina kod pacijenata kod kojih je izvedena jedna ili više anastomoza
- 5) utvrditi da li je progresivni porast vrednosti C-reaktivnog proteina u korelaciji sa brojem anastomoza, odnosno simultanim izvođenjem raznovrsnih anastomoza digestivnog trakta
- 6) utvrditi da li na progresivni porast C-reaktivnog proteina utiču hirurški postupak, tip i vrsta rekonstrukcije
- 7) utvrditi da li na pojavu dehiscencije utiče maligna bolest sama po sebi ili ne
- 8) utvrditi da li na pojavu dehiscencije utiču lokalizacija bolesti, hirurški postupak, tip i vrsta izvedene rekonstrukcije

3. METODOLOGIJA

Studija ima karakteristike kliničke retrospektivno-prospektivne studije. Obuhvatila je 100 pacijenata obolelih od benigne i maligne bolesti digestivnog trakta, koji su hirurški lečeni na Klinici za hirurgiju Kliničko Bolničkog Centra Zvezdara, u Beogradu, u periodu od 2014. do 2015. godine, a koji zadovoljavaju sve inkluzione kriterijume.

Uzorak

Kriterijumu za uključivanje u studiju

U studiju su uključeni pacijenti oba pola, starosne dobi iznad 18 godina, operisani od benignih i malignih bolesti digestivnog trakta koji su u svrhu lečenja bili podvrgnuti nekoj od resekcionih operacija digestivnog trakta sa kreiranjem intestinalne anastomoze. Svi uključeni pacijenti bili su operisani u okviru redovnog hirurškog programa.

Kriterijumi za isključivanje iz studije

Iz studije su isključeni oni pacijenti koji su preoperativno primali hemioterapiju ili bili tretirani imunoterapijom. Isključeni su i svi pacijenti koji su preoperativno imali kliničke znake infekcije ili nekog drugog inflamatornog stanja. Isključeni su i pacijenti koji su operisani zbog recidiva osnovne bolesti.

3.1. Metodologija naučnog istraživanja

Kod svih pacijenata dijagnoza bolesti postavljena je standarnim dijagnostičkim pregledima. Odluka o izvođenju operacije donošena je od strane hirurga koji je operisao pacijenta, kao i odluka o hirurškom postupku, tipu i vrsti anastomoze i tehnici i kreiranju protektivne stome. Svi pacijenti su operisani u elektivnom programu, u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Pacijenti sa malignom bolešću operisani su radikalno poštujući važeće hirurške protokole.

U našoj studiji, antibiotska profilaksa data je parenteralno svim pacijentima pri uvođenju u anesteziju. Podrazumevala je administraciju Cefuroksim-a, cefalosporina druge generacije. Lek je ordiniran u dozi od 1.5gr. Kod operacija na kolonu i rektumu ordiniran je i

Metronidazol 500mg. Izbor antibiotika za profilaksu vršen je na osnovu očekivanog uzročnika postoperativne infekcije kao i prema njegovoj osetljivosti odnosno rezistenciji na antibiotike. U slučajevima intraoperativne kontaminacije peritoneuma ili postojanja nekog od rizičnih faktora, antibiotska primena bila je nastavljena i postoperativno.

U našoj studiji, mehaničku preoperativnu pripremu creva vršili smo samo kod pacijenata sa kolorektalnom bolešću. Njima je ordiniran laksativ, makrogol 4000 kao osnovni sastojak - Fortrans® (polietilenglikol-PEG). Dve kesice Fortrans®-a rastvorene su u dva litra vode i popijene tokom pre podneva. Druge dve kesice rastvorene su u druga dva litra vode i ordinirane su tokom po podneva dana pred planiranu operaciju [281].

Dan pre operacije svim pacijentima obustavljena je peroralna ishrana i uvedena infuziona terapija. Veče uoči operacije svi pacijenti dobili su niskomolekularni heparin subkutano radi prevencije tromboembolijskih komplikacija.

Izvođenje derivacione ileo ili transversokolostomije vršeno je kod kolo-rektalnih anastomoza a na osnovu individualne procene hirurga.

Pre zatvaranja laparotomijske incizije trbušna duplja operisanih pacijenata drenirana je sa najmanje jednim rebrastim gumenim ili cevastim drenom postavljenim u predeo Douglas-ovog špaga ili presakralno i/ili u regiji učinjene intestinalne anastomoze, što je rutinska procedura u našoj ustanovi. Postoperativna enteralna ishrana otpočinjala je nakon uspostavljanja crevne peristaltike.

Od podataka uzimani su sledeći podaci:

- a) preoperativno: starost i pol pacijenata, preoperativne vrednosti leukocita, CRP-a i visina telesne temperature, a od pridruženih oboljenja beleženo je postojanje dijabetes melitusa.
- b) intraoperativno: hirurški postupak (subtotalna gastrektomija, totalna gastrektomija, parcijalna resekcija tankog creva, desna hemikolektomija, leva hemikolektomija, subtotalna kolektomija, totalna kolektomija, parcijalna resekcija kolona, prednja resekcija rektuma, cefalična duodeno-pankreatektomija), tip rekonstrukcije (ezofago-jejuno Y Roux anastomoza, ezofago-entero anastomoza, gastro-entero anastomoza, entero-entero anastomoza, ileo-kolo anastomoza, kolo-kolo anastomoza, kolo-rekto anastomoza, kolo-ano anastomoza), broj anastomoza, vrsta i tehnika anastomoze, kreiranje protektivne stome i broj primljenih jedinica krvi. Jedna doza transfuzije eritrocita imala je 210 - 290ml. Manuelna anastomoza izvođena je dvorednim šavom termino-terminalnog tipa, termino-lateralnog, latero-lateralnog ili latero-

terminalnog, a po izboru operatora. Ezofago-entero i niska kolo-rektalna anastomoza vršene su mehaničkim šavom.

c) postoperativno: vrednosti leukocita, CRP-a i visina telesne temperature tokom prvih sedam postoperativnih dana svakodnevno, učestalost komplikacija (pojava crevne fistule, infekcije rane, urinarne infekcije i pneumonije) i intrahospitalni mortalitet.

Hematološke analize rađene su na aparatu Bayer ADVIATM 120. Vrednost leukocita izražena je u jedinicama $10^9/L$ sa referentnim vrednostima $4.8 - 10.8 \times 10^9/L$. Imunoturbidimetrijski test za kvantitativno određivanje vrednosti CRP u serumu rađen je na aparatu Olympus CRP OSR6147 AU680, pri čemu je gornja granica normalnih vrednosti $5mg/L$. Telesna temperature merena je svakoga dana u 17h digitalnim toplomerom, a vrednosti izražene u Celzijusovim stepenima.

U postoperativnom toku beleženi su i svi relevantni parametri koji ukazuju na eventualni razvoj postoperativnih komplikacija. Opšte komplikacije od strane kardiovaskularnog sistema nisu razmatrane u ovom istraživanju. Komplikacije su klasifikovane kao opšte i specifične. U opšte komplikacije, infektivne, neanastomotske svrstali smo: pneumoniju, urinarnu infekciju i infekciju operativne rane. Infekcije operativne rane nismo delili na površne i duboke, već smo i jedne i druge svrstali u jednu kategoriju. Kao kriterijum za postojanje infekcije rane uzimani su klinički parametri: crvenilo, otok i zamućena i gnojna sekrecija na mestu laparotomijske rane. Dijagnostika opštih infektivnih komplikacija podrazumevala je odgovarajuću kliničku sliku uz pozitivan RTG nalaz kod pneumonije i pozitivan nalaz sedimenta urina i urinokulture kod urinarne infekcije.

Specifične komplikacije su anastomotske komplikacije - dehiscencija anastomoze. Pod dehiscencijom podrazumevali smo svaku klinički manifestnu dehiscenciju (oblik dva dehiscencije) sa pojavom crevnog sadržaja na drenu ili mestu drene ukoliko je on već bio izvađen. Rutinska radiografska snimanja kontrastnom radiografijom i CT pregledom kao i endoskopska dijagnostika u svrhu dijagnostikovanja subkliničke dehiscencije anastomoze nisu vršena, obzirom da ovi pacijenti nisu bili od značaja za ovo istraživanje.

3.2. Statistička obrada podataka

Statistička metodologija

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih metoda korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n, %)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- mere disperzije (standardna devijacija, percentili)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike:

- parametarski (t test, ANOVA ponovljenih merenja)
- neparametarski (Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Friedman test, Wilcoxon Signed Ranks test).

Izbor testa za testiranje razlike zavisio je od tipa podataka i raspodele. Zbog malog broja jedinica posmatranja u pojedinim analizama korišćeni su egzaktni testovi.

ROC (receiver operating characteristic) analiza i površina ispod krive korišćene su radi ispitivanja diskriminatorne moći pojedinih parametara, kao i izbora prelomne tačke (*cut-off value*) svakog parametra u predikciji dehiscencije digestivne anastomoze. Površina ispod krive direktna je mera tačnosti testa. 50% površine ispod krive pokazuje sposobnost testa da značajno diskriminiše pozitivne i negativne slučajeve u odnosu na klasifikacionu varijabli, tj. prisustvo ili odsustvo bolesti. Test sa površinom ispod krive 0.80 smatra se da ima visoku dijagnostičku tačnost, što ukazuje da je najmanje 80% stvarno obolelih pacijenata ispravno klasifikovano. Sve p vrednosti < 0.05 smatrane su statistički značajnim.

Rezultati testa prikazani su tabelarno i grafički.

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

4. REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 100 pacijenata operisanih u elektivnim uslovima od benignih i malignih bolesti digestivnog trakta.

4.1. Karakteristike pacijenata i operative karakteristike

Karakteristike pacijenata

U tabeli 1 prikazane su opšte karakteristike ispitivanih pacijenata.

Tabela 1. Karakteristike pacijenata

		N	%
Pol	Muški	59	59.0%
	Ženski	41	41.0%
Starost	<=65	48	48.0%
	66+	52	52.0%
Tumor	Benigni	17	17.0%
	Maligni	83	83.0%
Lokalizacija tumora	Želudac	27	27.0%
	tanko crevo	4	4.0%
	Pankreas	4	4.0%
	desni kolon	21	21.0%
	levi kolon	21	21.0%
	Rektum	23	23.0%
	subtotalna gastrektomija	8	7.0%
	totalna gastrektomija	23	20.0%
Hirurški postupak	resekcija tankog creva	10	8.7%
	resekcija pankreasa	4	3.5%
	resekcija holedoha	4	3.5%
	desna hemikolektomija	16	13.9%
	leva hemikolektomija	17	14.8%
	subtotalna kolektomija	5	4.3%
	totalna kolektomija	1	0.9%
	resekcija rektuma	27	23.5%
Broj anastomoza	1	63	63.0%
	2-3	37	37.0%

Operisana su 59 (59%) muškarca i 41 (41%) žena, (odnos M:Ž=1.4:1). Benigne promene imalo je 17 (17%) pacijenata. Lokalizaciju benigne promene na tankom crevu imala su 4 pacijenta, na kolonu 10 pacijenata i na rektumu 3 pacijenta. Maligne tumore imalo je 83 (83%) pacijenta. Lokalizaciju tumora na želucu imalo je 27 (27.0%) pacijenata, pankreasu 4 (4.0%), desnom kolonu 21 (21.0%), levom kolonu 21 (21.0%) i na rektumu 23 (23.0%) pacijenta. Svi tumori na želucu i pankreasu bili su maligni (Tabela 1).

Prosečna starost obolelih bila je 66 ± 12 . Najmlađi operisani pacijent imao je 27 godina a najstariji 90 godina (Tabela 2).

Tabela 2. Godine starosti

N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
100	66.18	12.291	67.00	27	90

Kod svih pacijenata učinjene su tipične resekcije i anastomoze sa uspostavljanjem gastrointestinalnog kontinuiteta u svrhu radikalnog lečenja osnovne bolesti. Sveukupno, 63 (63%) pacijenta imala su jednu anastomozu, a 37 (37%) pacijenta multiple anastomoze. Urađeno je 8 (7%) subtotalnih gastrektomija kod 8 pacijenata i 23 (20.0%) totalnih gastrektomija kod 23 pacijenta. Kod 10 pacijenata urađeno je 10 (8.7%) resekcija tankog creva, 4 (3.5%) resekcija pankreasa kod 4 pacijenta, 4 (3.5%) resekcija holecista kod 4 pacijenta, 16 (13.9%) desnih hemikolektomija kod 16 pacijenata, 17 levih hemikolektomija kod 17 (14.8%) pacijenata, subtotalnih kolektomija kod 5 (4.3%) pacijenata, totalnih kolektomija kod 1 (0.9%) i resekcija rektuma kod 27 (23.5%) pacijenata (Tabela 1).

Dve anastomoze imala su 32 (32%) pacijenata a tri anastomoze 5 (5%) pacijenata. Ukupan broj kreiranih anastomoza na ispitivanih 100 pacijenata bilo je 142. Jednu resekciju imalo je 89 (89%) pacijenata a multiple resekcije imalo je 11 pacijenata. Dve resekcije imalo je 7 (7%) pacijenata a tri resekcije 4 (4%) pacijenata. Ukupno je urađeno 115 resekcija (Tabela 3).

Resekcija želuca podrazumevala je kreiranje dve anastomoze, ezofago ili gastro-entero kao prvu i entero-entero kao drugu anastomozu. Kod jednog pacijenta koji je imao tumor želuca zbog proširenosti bolesti pored totalne gastrektomije urađena je i subtotalna

kolektomija zbog čega je taj pacijent imao dve resekcije i 3 anastomoze. Sva 4 pacijenta sa tumorom pankreasa imala su tumor lokalizovan u glavi pankreasa pa je urađena klasična duodenopankreatektomija (Whipple-ova operacija) koja podrazumeva 3 resekcije, resekciju glave pankreasa, resekciju distalnog holecista sa uklanjanjem žučne kese i resekcija distalnog želuda sa delom duodenuma. Rekonstrukcija je podrazumevala kreiranje tri anastomoze, pankreatiko-jejuno, hepatiko-jejuno i gastro-jejuno. Kod tri pacijenta sa tumorom kolona i tri sa tumorom rektuma zbog zahvaćenosti tankog creva osnovnom bolešću urađena je resekcija tankog creva kao druga resekcija (Tabela 3).

Tabela 3. Operativne karakteristike I

		N	%
Multiple resekcije	Ne	89	89.0%
	Da	11	11.0%
Druga i treća resekcija	resekcija želuca	4	26.7%
	resekcija tankog creva	6	40.0%
	resekcija holedoha	4	26.7%
	subtotalna kolektomija	1	6.7%
Multiple anastomoze	Ne	63	63.0%
	Da	37	37.0%
Broj anastomoza	1	63	63.0%
	2	32	32.0%
	3	5	5.0%
Tip anastomoze	ezofago - jejunum	23	16.2%
	gastro – entero	8	5.6%
	entero – entero	36	25.4%
	holedoho - jejunum	4	2.8%
	pank – jejunum	4	2.8%
	ileo – kolo	22	15.5%
	ileo – rekto	1	0.7%
	kolo – kolo	3	2.1%
	kolo – rekto	34	23.9%
	kolo – ano	7	4.9%
Vrsta anastomoze	T-T	68	47.9%
	T-L	57	40.1%
	L-T	5	3.5%
	L-L	12	8.5%

Kreirane su 23 (16.2%) ezofago-jejuno anastomoze, 8 (5.6%) gastro-entero anastomoza, 36 (25.4%) entero-entero anastomoza, 4 (2.8%) holedoho-jejuno i 4 (2.8%) pankreatiko-jejuno anastomoze, 22 (15.5%) ileo-količne, jedna (0.7%) ileo-rektalna anastomoza, 3 (2.1%) kolo-kolonične anastomoze, 34 (23.9%) kolo-rektalne anastomoze i 7 (4.9%) kolo-analnih anastomoza. Termino-terminalnih anastomoza bilo je najviše, 68 (47.9%), termino-lateralnih 57 (40.1%), 5 (3.5%) latero-terminalnih i 12 (8.5%) latero-lateralnih anastomoza (Tabela 3).

Kreirane su 66 (66%) ručne šavne anastomoze, a onih učinjenih mehaničkim šivačima bilo je 34 (34%). Izvedeno je 17 (17%) protektivnih stoma kod pacijenta sa učinjenom resekcijom rektuma, od čega samo jedna ileostomija, dok su ostalo bile kolostomije. Transfuziju krvi tokom operacije i u neposrednom postoperativnom toku dobilo je 46 (46%) pacijenata. Nije je dobilo 54 (54%) pacijenata. Jednu dozu krvi dobilo je 23 (50%) pacijenata, dve doze 12 (26.1%), tri doze 7 (15.2%) i četiri doze 4 (8.7%) pacijenata (Tabela 4).

Tabela 4. Operativne karakteristike II

		N	%
Mehanički šav	Ne	66	66.0%
	Da	34	34.0%
Protektivna stoma	Ne	83	83.0%
	Da	17	17.0%
Transfuzije krvi	Ne	54	54.0%
	Da	46	46.0%
Broj jedinica transfuzija krvi	1	23	50.0%
	2	12	26.1%
	3	7	15.2%
	4	4	8.7%

4.2. Komplikacije

Komplikacije u postoperativnom toku imalo je 17 (17%) pacijenata. Opte, infektivne, komplikacije imalo je 8 (8%) pacijenata. Infekciju rane imalo je 5 (5%) pacijenata, urinarnu infekciju imala su dva (2%) pacijenta i pneumoniju 2 (2%) pacijenta. Od toga jedan pacijent imao je dve komplikacije, infekciju rane i urinarnu infekciju. Specifične, anastomotske, komplikacije registrovane su kod 9 (9%) pacijenata (Tabela 5). Sve anastomotske komplikacije bile su dehiscencije anastomoze i sve smo tretirali konzervativno. Ni jedan pacijent nije reoperisan zbog dehiscencije.

Jedan pacijent u kasnom postoperativnom toku razvio je hemoragijski gastritis i jednom je plasiran cistofix zbog jatrogene povrede uretre. Ovi podaci nisu uključeni u analizu jer je procenjeno da nisu od značaja za istraživanje.

U postoperativnom toku dva (2%) pacijenta imala su smrtni ishod. Uzrok smrti oba pacijenta bilo je popuštanje srca. Sveukupno, u 78 (78%) operisanih pacijenata postoperativni tok bio je bez komplikacija (Tabela 5).

Ukupna stopa morbiditeta bila je 17%, a mortaliteta 2%.

Tabela 5. Ukupni broj komplikacija

		N	%
Infekcija rane	ne	95	95.0%
	da	5	5.0%
Urinarna infekcija	ne	98	98.0%
	da	2	2.0%
Pneumonija	ne	98	98.0%
	da	2	2.0%
Dehiscencija	ne	91	91.0%
	da	9	9.0%
Smrtni ishod	ne	98	98.0%
	da	2	2.0%

U Tabeli 6 prikazane su karakteristike pacijenata sa i bez dehiscencije.

Tabela 6. Karakteristike pacijenata sa i bez dehiscencije

		Dehiscencija				p vrednost*
		Ne		da		
		N	%	N	%	
Pol	muški	53	89,8%	6	10,2%	0,733
	ženski	38	92,7%	3	7,3%	
Starost	<=65	41	85,4%	7	14,6%	0,083
	66+	50	96,2%	2	3,8%	
Tumor	benigni	17	100,0%	0	0,0%	0,216
	maligni	74	89,2%	9	10,8%	
Lokalizacija	želudac	24	88,9%	3	11,1%	0,807
	tanko crevo	4	100,0%	0	0,0%	
	pancreas	3	75,0%	1	25,0%	
	kolon	39	92,9%	3	7,1%	
	rektum	21	91,3%	2	8,7%	

*U svim analizama korisceni su egzaktni testovi

Učinjenim analizama nije identifikovana statistička značajnost ni jednog parametra koji se odnosi na karakteristike pacijenata: pol, starost i karakter tumora, u nastansku fistule. U odnosu na pol bolesnika nema statistički značajne razlike ($X^2=0,240$; $p=0,733$). U odnosu na starost bolesnika nema statistički značajne razlike ($t=-0,812$; $p=0,419$). U odnosu na osnovnu prirodu bolesti nema statistički značajne razlike ($X^2=2,026$; $p=0,216$). U odnosu na lokalizaciju bolesti nema statistički značajne razlike ($X^2=2,379$; $p=0,888$). Primećena je veća pojava fistula kod osoba starosti 65 godina i mlađih koja je blizu konvencionalnog nivoa od 0,05.

U Tabeli 7 prikazane su operativne karakteristike pacijenata sa i bez dehiscencije.

Tabela 7. Operativne karakteristike pacijenata sa i bez dehiscencije

		Dehiscencija				p vrednost*
		ne		da		
		N	%	N	%	
Mehanički šav	ne	61	92.4%	5	7.6%	0.714
	da	30	88.2%	4	11.8%	
Multiple anastomoze	ne	58	92.1%	5	7.9%	0.722
	da	33	89.2%	4	10.8%	
Protektivna stoma	ne	6	100.0%	0	0.0%	0.597
	da	15	88.2%	2	11.8%	
Transfuzija krvi	ne	49	90.7%	5	9.3%	1.000
	da	42	91.3%	4	8.7%	
Broj jedinica transfuzija krvi	1	22	95.7%	1	4.3%	0.442
	2	10	83.3%	2	16.7%	
	3	7	100.0%	0	0.0%	
	4	3	75.0%	1	25.0%	

*U svim analizama su korisni egzaktni testovi

Od ukupno 34 anastomoze izvedene mehaničkim šivačem, 4 pacijenata imalo je dehiscenciju. Od ukupno 9 dehiscencija, 4 (44.4%) pacijenata je imalo anastomozu kreiranu mehaničkim šivačem. Primenom statističkih testova potvrđeno je da nema statistički značajne razlike u pogledu pojave dehiscencije između ručno i mehanički kreiranih anastomoza. Multiple anastomoze imala je oko trećina operisanih pacijenata. Nije nađena statistički značajna razlika u pojavi dehiscencije kod pacijenata sa multiplim anastomozama ($X^2=0,235$; $p=0,722$). Ukupno je izvedeno 17 protektivnih stoma, analizirajući samo 23 pacijenta sa bolešću lokalizovanom na rektumu, od kojih su dva pacijenta imala dehiscenciju. Kod 6 pacijenta koji nisu imali protektivnu stomu, nije bila ni jedna detektovana dehiscencija. Od 90.7% pacijenata koji nisu dobili transfuziju krvi, 9.3% je imalo dehiscenciju, a od 91.3% pacijenata koji su dobili transfuziju krvi, 8.7% je imalo dehiscenciju anastomoze. Učinjenim analizama nije

identifikovana statistička značajnost ni jednog operativnog parametra u nastansku dehiscencije.

4.3. Vrednosti CRP i leukocita u serumu i izmerene telesne temperature

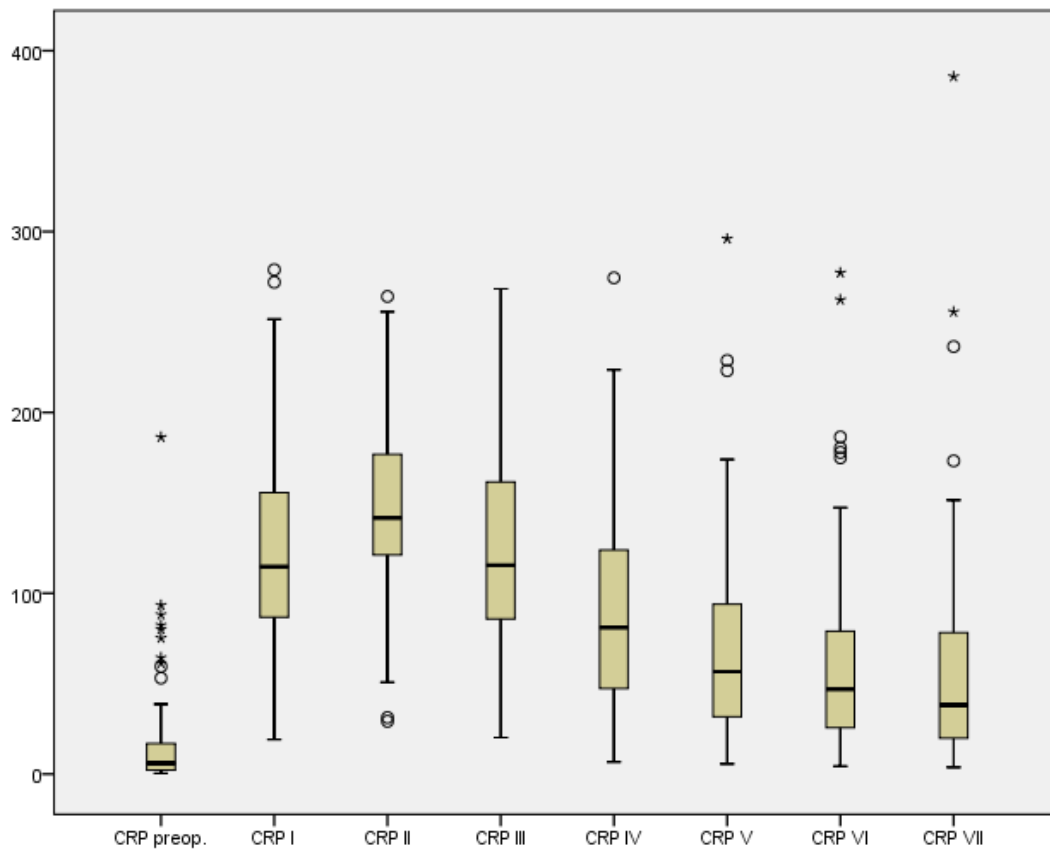
Vrednosti CRP-a u serumu

U tabeli 8 kao i na grafikonima 1 i 2 prikazane su vrednosti koncentracije CRP-a u serumu i odnosi njegovih koncentracija po danima, od preoperativne vrednosti do vrednosti sedmog postoperativnog dana.

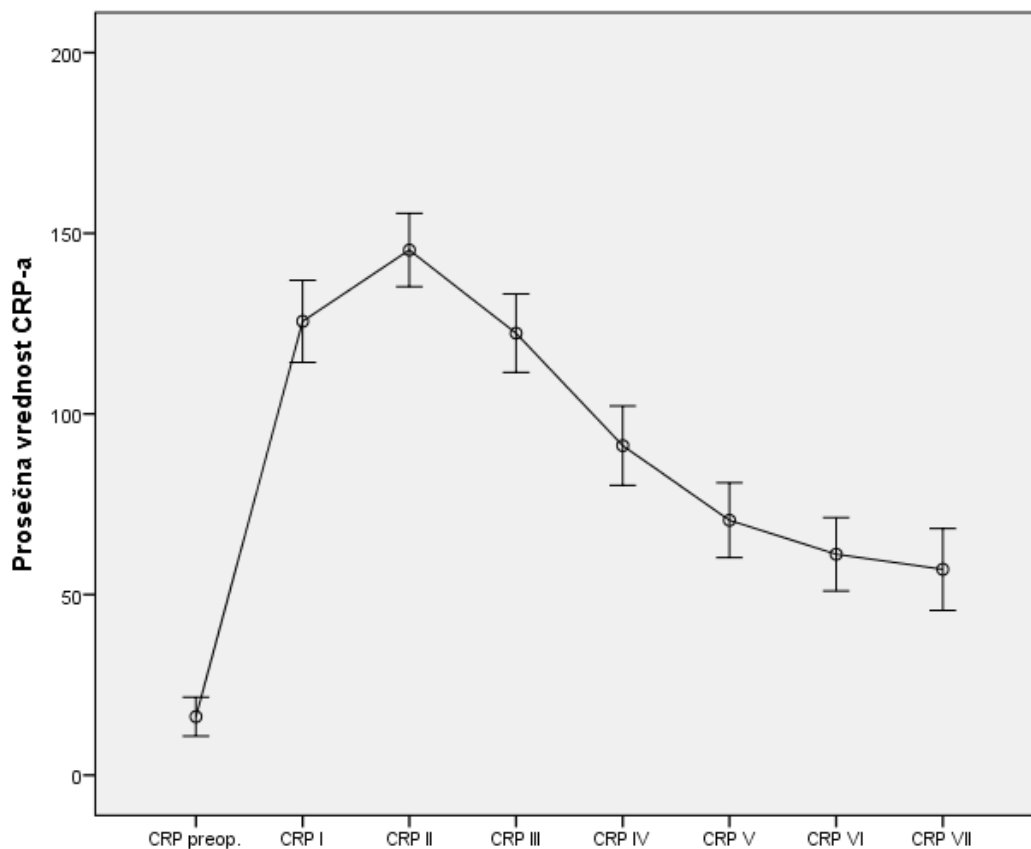
Tabela 8. Vrednosti CRP u serumu

	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
CRP preop.	16.204	27.0417	5.950	0.5	186.3
CRP I	125.644	57.2568	114.700	19.2	278.9
CRP II	145.375	51.1114	141.650	29.2	264.1
CRP III	122.338	54.7859	115.455	20.2	268.3
CRP IV	91.232	55.3100	81.050	6.7	274.4
CRP V	70.573	52.1807	56.650	5.6	296.0
CRP VI	61.157	51.0667	46.985	4.4	277.2
CRP VII	56.981	57.1262	38.150	3.7	385.7

Najmanja izmerena vrednost CRP-a bila je 3.7mg/L, ne uzimajući u obzir preoperativne vrednosti, dok je najveća vrednost bila kod jednog pacijenta VII-og postoperativnog (PO) dana 385.7mg/L. Primećena je najveća vrednost CRP-a drugog dana posle operacije, dok je njegova vrednost I i III postoperativnog dana gotovo ista. Evidentan je porast CRP-a prvog PO dana, sa najvećim vrednostima drugog PO dana i njegov pad trećeg PO dana. Postoji statistički značajna razlika između ovih osam merenja ($X^2=514,287$; $p<0,001$).



Grafikon 1. Grafikon kutija (“boxplot”) minimalna, maksimalna vrednost, kvartile i medijana vrednosti CRP



Grafikon 2. Prosečna vrednost CRP-a za svaki postoperativni dan

Evidentan je porast vrednosti CRP-a prvog i drugog PO dana, kada je njegova vrednost i najveća. Posle drugog PO dana postoji trend opadanja do sedmog PO dana.

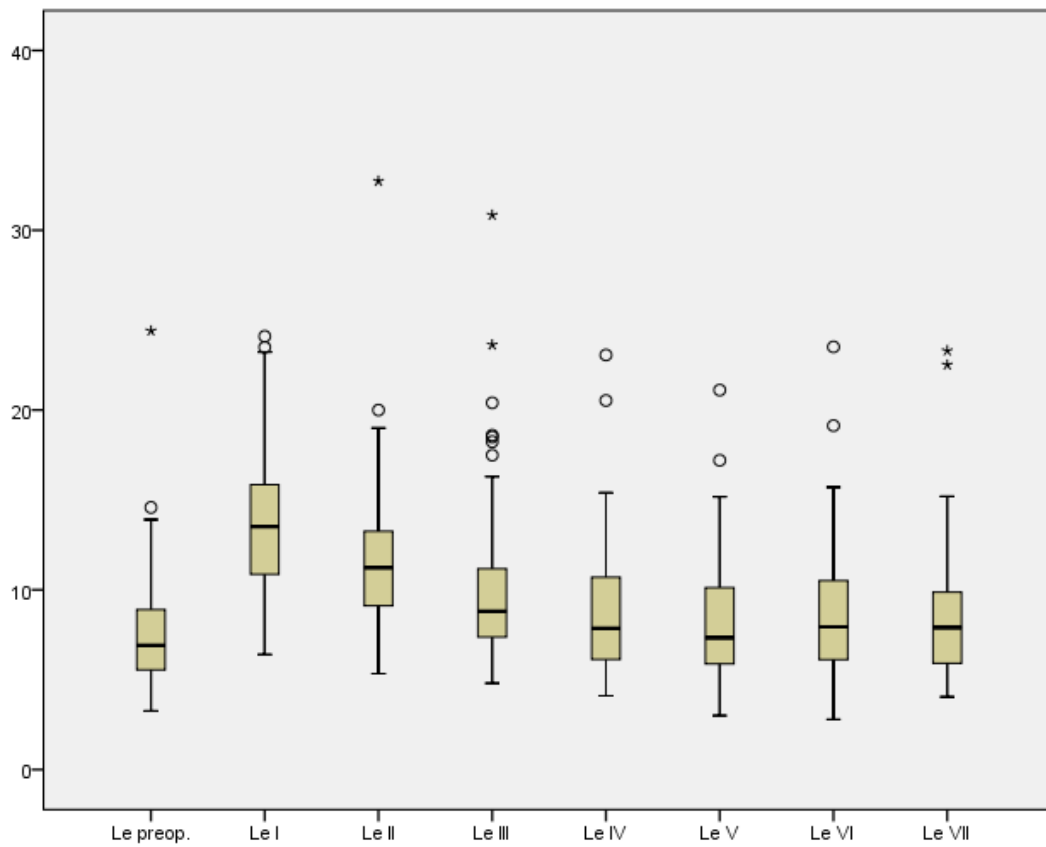
Vrednosti leukocita u serumu

U tabeli 9 kao i na grafikonima 3 i 4 prikazane su vrednosti koncentracije leukocita u serumu i odnosi njegovih koncentracija od preoperativne vrednosti do vrednosti sedmog postoperativnog dana.

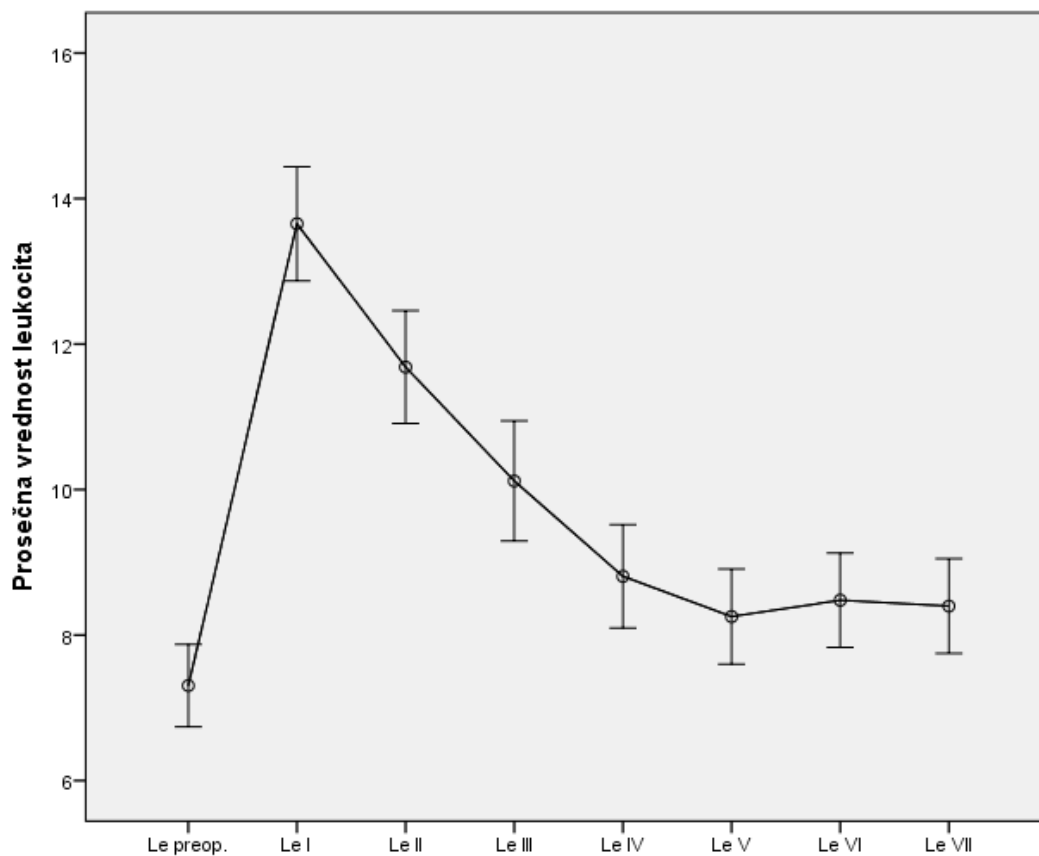
Tabela 9. Vrednosti Le u serumu

	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Le preop.	7.3050	2.85329	6.9050	3.26	24.40
Le I	13.6532	3.95377	13.5150	6.40	24.10
Le II	11.6834	3.90687	11.2250	5.33	32.73
Le III	10.1182	4.15777	8.8000	4.80	30.84
Le IV	8.8078	3.57504	7.8550	4.10	23.06
Le V	8.2543	3.29970	7.3400	3.00	21.11
Le VI	8.4793	3.25957	7.9450	2.79	23.51
Le VII	8.3983	3.28106	7.9100	4.05	23.30

Najmanja izmerena vrednost Le bila je $2.79 \times 10^9/L$, dok je najveća izmerena vrednost bila drugog postoperativnog dana, $32.73 \times 10^9/L$. Evidentan je porast vrednosti leukocita prvog PO dana i potom pad njegovih vrednosti od drugog PO dana. Postoji statistički značajna razlika između ovih osam merenja ($F=87,667$; $p<0,001$, Part $\eta^2=0,470$).



Grafikon 3. Grafikon kutija (“boxplot”) minimalna, maksimalna vrednost, kvartile i medijana vrednosti Le



Grafikon 4. Prosečna vrednost Le za svaki postoperativni dan

Evidentan je porast vrednosti leukocita prvog PO dana, kada je njegova vrednost najveća. Od prvog PO dana postoji trend opadanja do petog PO dana.

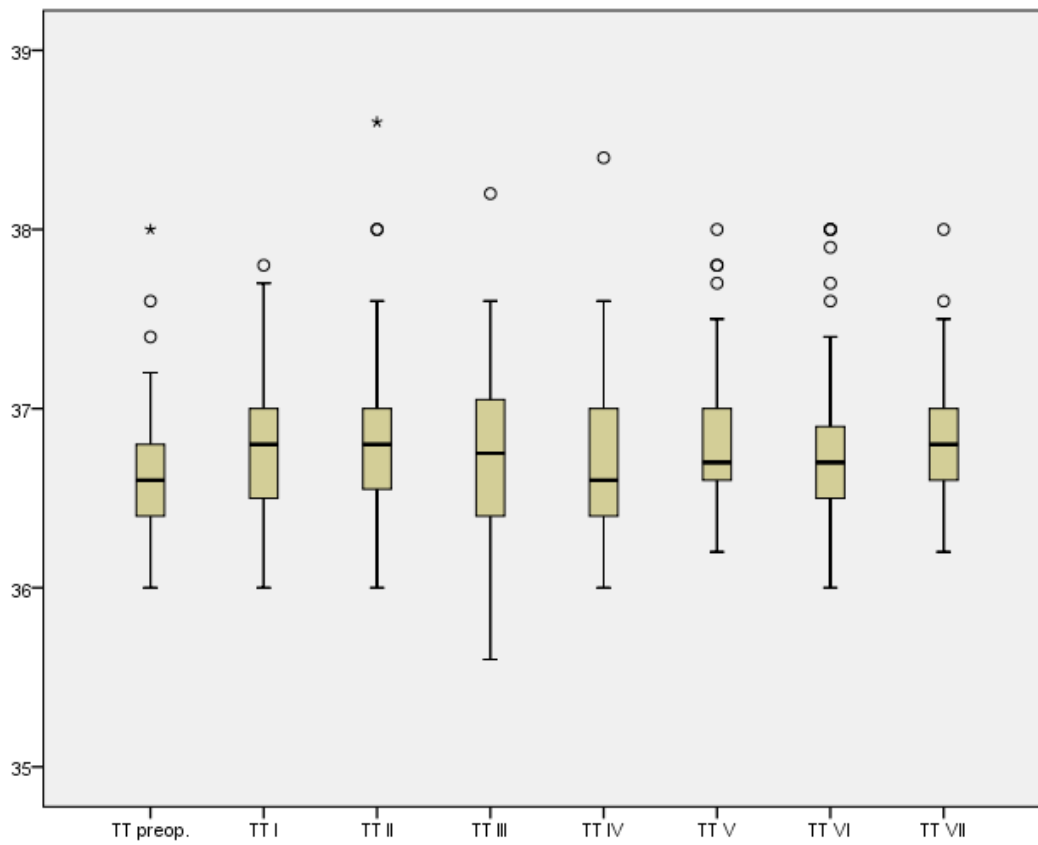
Visina izmerene telesne temperature

U tabeli 10 kao i na grafikonima 5 i 6 prikazane su visine izmerene telesne temperature (TT) i njeni odnosi od preoperativnog do sedmog postoperativnog dana.

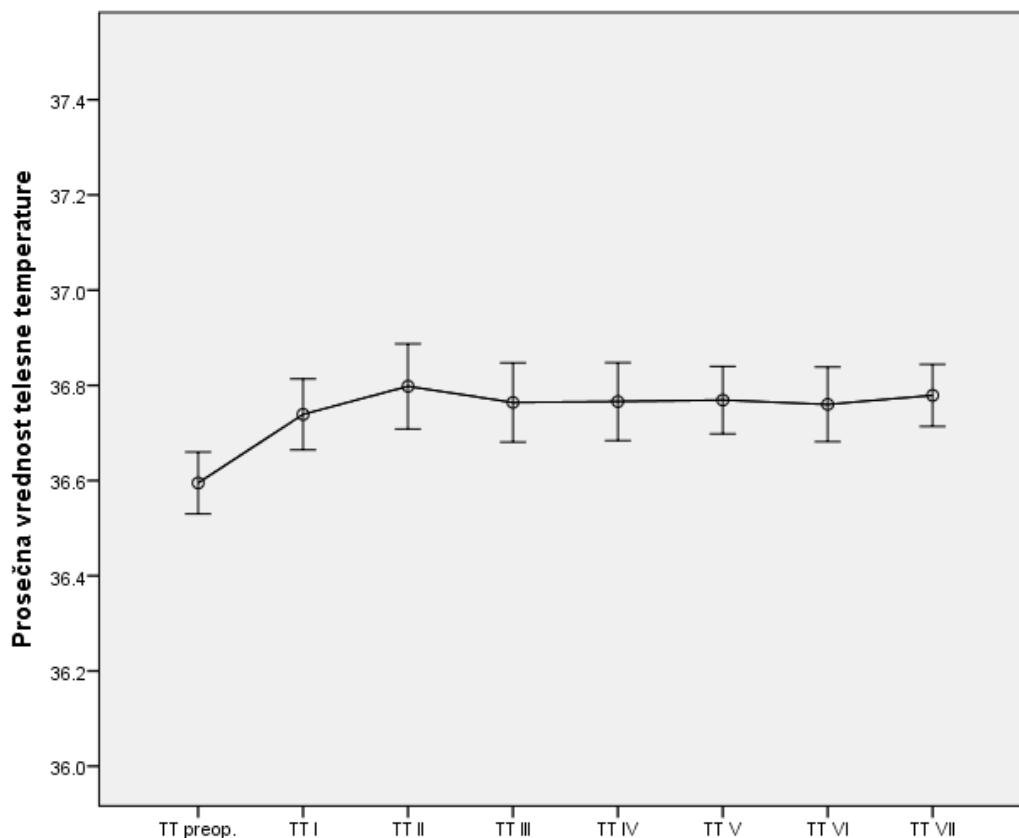
Tabela 10. Visina izmerene TT

	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
TT preop.	36.595	.3286	36.600	36.0	38.0
TT I	36.739	.3758	36.800	36.0	37.8
TT II	36.798	.4508	36.800	36.0	38.6
TT III	36.764	.4189	36.750	35.6	38.2
TT IV	36.766	.4125	36.600	36.0	38.4
TT V	36.769	.3567	36.700	36.2	38.0
TT VI	36.760	.3944	36.700	36.0	38.0
TT VII	36.779	.3285	36.800	36.2	38.0

Najniža izmerena telesna temperature bila je 36.0 C, a najviša 38.6 C. Najviša merena telesna temperature bila je drugog postoperativnog dana. Postoji statistički značajna razlika između ovih osam merenja ($F=3,566$; $p=0,001$, Part $\eta^2=0,035$). Evidentno je da su razlike značajne samo kada je u pitanju preoperativna vrednost u odnosu na ostala merenja.



Grafikon 5. Grafikon kutija (“boxplot”) minimalna, maksimalna vrednost, kvartile i medijana vrednosti TT



Grafikon 6. Prosečna vrednost TT za svaki postoperativni dan

Evidentan je blag porast prosečne vrednosti telesne temperature prvog i drugog PO dana, da bi potom njena vrednost bila stabilna.

4.4. Odnos ispitivanih parametara kod pacijenata sa i bez komplikacija

Odnos vrednosti CRP-a u serumu kod pacijenata sa i bez komplikacija

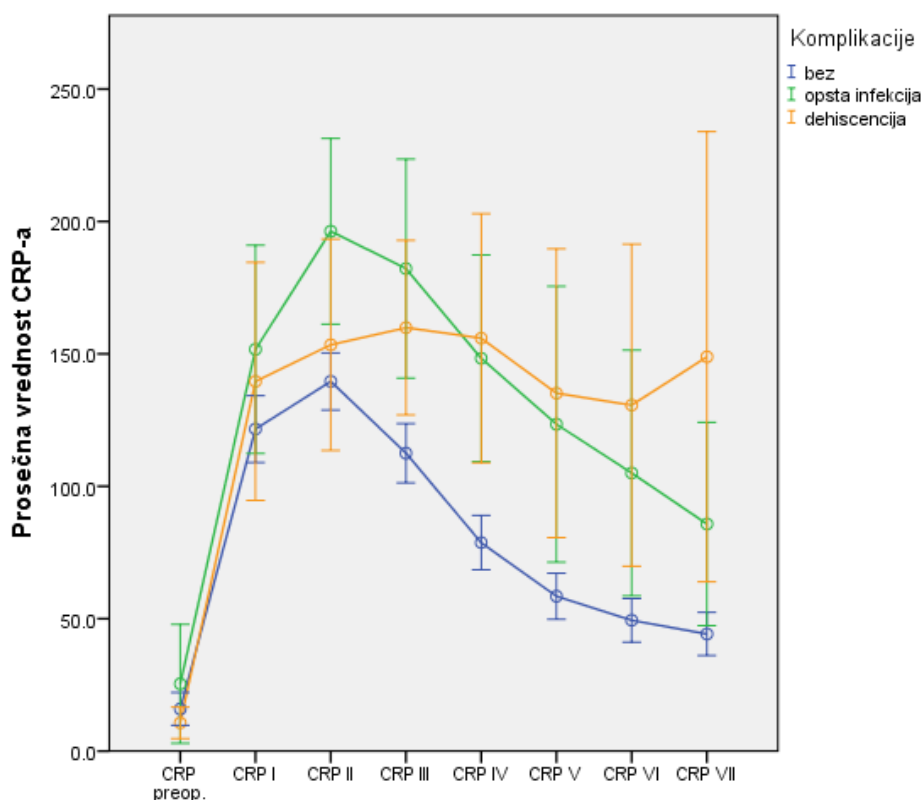
Tabela 11 prikazuje vrednosti koncentracije CRP-a u serumu pacijenta i odnose njegovih koncentracija kod pacijenata bez komplikacija, sa prisutnom opštom infekcijom i specifičnom komplikacijom, dehiscencijom.

Tabela 11. Vrednosti CRP-a u serumu i komplikacije

		Komplikacije					P vrednost*
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
CRP preop.	bez	15.91	28.35	5.60	2.20	15.10	ref
	opšta infekcija	25.43	26.85	19.75	4.05	35.65	0.124
	dehiscencija	10.70	7.76	12.50	2.80	15.80	0.482
CRP I	bez	121.62	57.71	109.40	81.80	152.20	ref
	opšta infekcija	151.73	47.05	132.70	115.80	196.15	0.088
	dehiscencija	139.61	58.50	149.60	106.80	166.60	0.316
CRP II	bez	139.59	49.47	136.80	115.70	171.00	ref
	opšta infekcija	196.30	41.95	196.45	162.25	230.20	0.002
	dehiscencija	153.42	51.91	165.10	105.10	182.10	0.362
CRP III	bez	112.50	51.32	105.90	80.70	149.60	ref
	opšta infekcija	182.19	49.44	185.15	141.15	208.90	0.001
	dehiscencija	159.89	42.84	173.10	133.20	193.20	0.006
CRP IV	bez	78.72	46.98	73.10	41.90	99.40	ref
	opšta infekcija	148.33	46.64	159.00	111.20	180.35	0.001
	dehiscencija	155.91	61.18	156.90	132.10	186.60	<0.001
CRP V	bez	58.48	39.85	48.00	27.20	82.00	ref
	opšta infekcija	123.44	62.26	116.65	73.75	167.25	0.002
	dehiscencija	135.13	70.89	120.70	88.60	157.60	<0.001
CRP VI	bez	49.39	37.65	42.40	22.00	68.20	ref
	opšta infekcija	105.01	55.49	92.80	67.55	151.55	0.002
	dehiscencija	130.64	79.09	138.90	59.40	174.90	0.001
CRP VII	bez	44.24	37.34	33.10	18.20	58.80	ref
	opšta infekcija	85.79	45.93	77.35	54.40	110.20	0.003
	dehiscencija	148.90	110.59	125.10	82.80	151.50	<0.001

*U svim analizama korišćen je Mann-Whitney U test sa egzaktnim verovatnoćama

U prikazanoj tabeli svaka p vrednost predstavlja komparaciju opšta infekcija vs. bez komplikacija i dehiscencija vs. bez komplikacija. Kada se pacijenti podele na tri grupe, pacijenti bez komplikacija, pacijenti sa opštim infektivnim komplikacijama i pacijenti sa specifičnom komplikacijom, dehiscencijom, utvrđeno je da se CRP značajno menja u grupi bez komplikacija ($X^2=453,095$; $p<0,001$), opšta infekcija ($X^2=40,417$; $p<0,001$) i dehiscencija ($X^2=32,852$; $p<0,001$), kao i komplikacije uopšte ($X^2=71,098$; $p<0,001$). Značajne su sve razlike osim preoperativne i CRP vrednosti I dana po operaciji. Evidentno je da postoji promena vrednosti CRP-a u vremenu, kako kod svih zajedno, tako i po ispitivanim grupama (bez komplikacije, opšte komplikacije, dehiscencije, komplikacija zbirno).



Grafikon 7. Prosečna vrednost CRP-a i komplikacije

Najviša vrednost CRP-a beležena je drugog postoperativnog dana, da bi pad vrednosti CRP-a bio primećen trećeg postoperativnog dana kod pacijenata bez komplikacija u postoperativnom toku kao i kod onih koji su imali opšte infektivne komplikacije, dok su pacijenti koji su razvili dehiscenciju imali blag porast vrednosti CRP-a (Grafikon 7).

Vrednosti CRP-a II PO dana skoro 9 puta su veće od preoperativnih vrednosti kod pacijenata koji nemaju postoperativne komplikacije, a 14 puta veće kod pacijenata koji su imali dehiscenciju u postoperativnom toku. Statistička značajnost razlike evidentna je u vrednostima CRP od II pa do CRP VII postoperativnog dana kod pacijenata koji su razvili opštu infekciju i dehiscenciju.

Odnos vrednosti Le u serumu kod pacijenata sa i bez komplikacija

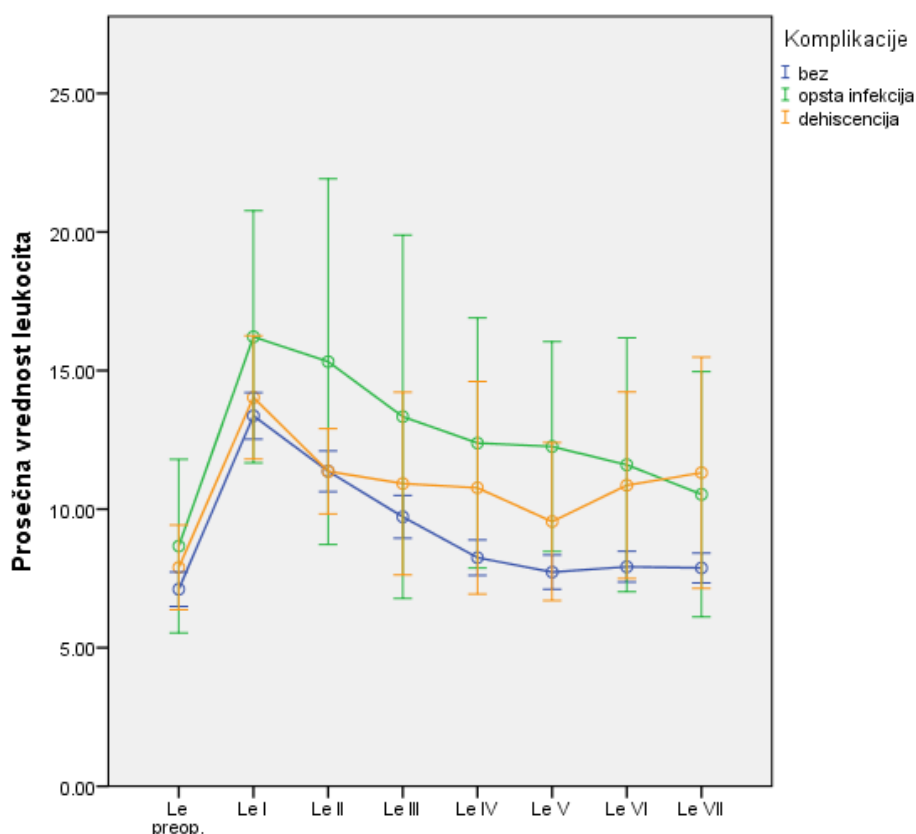
U tabeli 12 prikazane su vrednosti koncentracije Le u serumu pacijenta i odnosi njegovih vrednosti kod pacijenata bez komplikacija, sa prisutnom opštom infekcijom i specifičnom komplikacijom, dehiscencijom.

Tabela 12. Vrednosti Le u serumu i komplikacije

		Komplikacije					P vrednost*
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Le preop.	bez	7.11	2.83	6.86	5.30	8.13	ref
	opšta infekcija	8.67	3.74	7.18	6.03	11.82	0.263
	dehiscencija	7.90	1.99	8.63	6.36	8.87	0.196
Le I	bez	13.37	3.84	13.25	10.80	15.80	ref
	opšta infekcija	16.22	5.44	16.54	10.77	20.74	0.193
	dehiscencija	14.03	2.90	13.54	12.86	15.20	0.612
Le II	bez	11.37	3.36	11.11	8.94	13.20	ref
	opšta infekcija	15.32	7.89	12.83	10.19	17.88	0.150
	dehiscencija	11.36	2.00	11.70	9.90	12.69	0.735
Le III	bez	9.72	3.55	8.55	7.20	10.92	ref
	opšta infekcija	13.34	7.84	10.71	8.18	15.50	0.120
	dehiscencija	10.92	4.29	10.00	9.30	12.10	0.328
Le IV	bez	8.25	2.92	7.38	5.97	10.20	ref
	opšta infekcija	12.39	5.40	11.60	8.32	14.85	0.015
	dehiscencija	10.77	4.99	10.20	7.85	12.57	0.135
Le V	bez	7.73	2.83	7.09	5.66	8.85	ref
	opšta infekcija	12.26	4.53	12.02	8.72	14.19	0.001
	dehiscencija	9.55	3.71	8.90	6.10	13.34	0.150
Le VI	bez	7.92	2.55	7.68	5.80	9.54	ref
	opšta infekcija	11.60	5.48	11.00	8.30	12.70	0.021
	dehiscencija	10.86	4.38	9.33	7.70	13.43	0.041
Le VII	bez	7.88	2.47	7.51	5.84	9.33	ref
	opšta infekcija	10.53	5.29	9.20	7.45	11.49	0.109
	dehiscencija	11.31	5.43	9.23	8.92	14.10	0.036

*U svim analizama korišćen je Mann-Whitney U test sa egzaktnim verovatnoćama

U prikazanim podacima evidentna je razlika u vrednostima leukocita, ali tek od vrednosti Le IV do Le VII postoperativnog dana. Vrednosti leukocita više su kod pacijenata sa infekcijom i dehiscencijom u odnosu na vrednosti kod pacijenata bez komplikacija. Najviše vrednosti Le izmerene su prvog postoperativnog dana, da bi pad vrednosti bio primećen kod svih pacijenata, onih bez komplikacija kao i onih sa komplikacijama, opštim i specifičnim, drugog postoperativnog dana.



Grafikon 8. Prosečna vrednost Le i komplikacije

Najviša prosečna vrednost leukocita beležena je prvog postoperativnog dana, da bi pad njegove vrednosti bio primećen od drugog postoperativnog dana kod svih pacijenata. Pacijenti sa komplikacijama u postoperativnom toku imali su više vrednosti leukocita svakoga dana počevši od trećeg PO dana u odnosu na pacijente koji nisu imali komplikacije u postoperativnom toku (Grafikon 8).

Odnos telesne temperature pacijenata sa i bez komplikacija

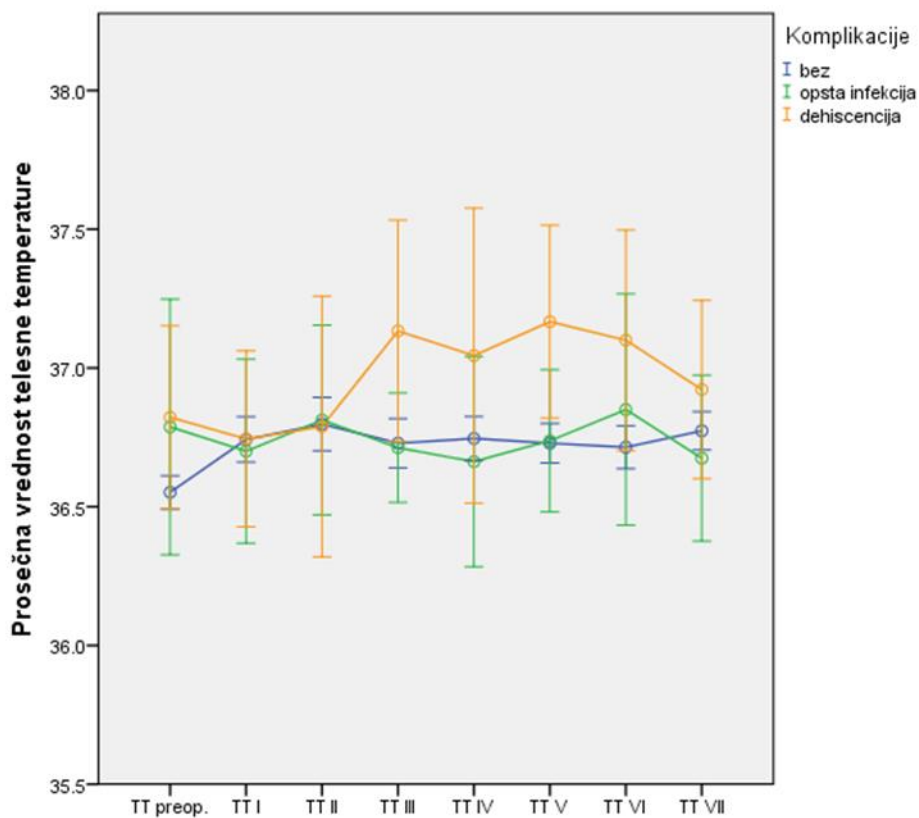
U tabeli 13 prikazane su vrednosti izmerene telesne temperature pacijenta i njeni odnosi kod pacijenata bez komplikacija i sa komplikacijama, opštom infekcijom i specifičnom komplikacijom, dehiscencijom.

Tabela 13. Visina izmerene telesne temperature i komplikacije

		Komplikacije					P vrednost*
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
TT preop.	bez	36.55	.27	36.50	36.40	36.70	ref
	opsta infekcija	36.79	.55	36.70	36.45	36.90	0.210
	dehiscencija	36.82	.43	36.60	36.60	37.00	0.049
TT I	bez	36.74	.37	36.80	36.50	37.00	ref
	opsta infekcija	36.70	.40	36.80	36.40	36.85	0.784
	dehiscencija	36.74	.41	36.60	36.50	37.00	0.993
TT II	bez	36.80	.44	36.80	36.60	37.00	ref
	opsta infekcija	36.81	.41	36.85	36.50	37.20	0.731
	dehiscencija	36.79	.61	36.60	36.40	37.30	0.564
TT III	bez	36.73	.41	36.60	36.40	37.10	ref
	opsta infekcija	36.71	.24	36.80	36.65	36.80	0.860
	dehiscencija	37.13	.52	37.00	36.80	37.20	0.024
TT IV	bez	36.75	.36	36.60	36.40	37.00	ref
	opsta infekcija	36.66	.45	36.55	36.35	36.85	0.386
	dehiscencija	37.04	.69	36.60	36.60	37.40	0.294
TT V	bez	36.73	.33	36.70	36.50	36.90	ref
	opsta infekcija	36.74	.31	36.70	36.60	36.95	0.741
	dehiscencija	37.17	.45	37.00	36.80	37.20	0.001
TT VI	bez	36.71	.35	36.60	36.40	36.90	ref
	opsta infekcija	36.85	.50	36.70	36.60	36.90	0.557
	dehiscencija	37.10	.52	36.80	36.80	37.20	0.016
TT VII	bez	36.77	.31	36.80	36.60	36.90	ref
	opsta infekcija	36.68	.36	36.65	36.40	36.95	0.447
	dehiscencija	36.92	.42	37.00	36.60	37.20	0.201

*U svim analizama korišćen je Mann-Whitney U test sa egzaktnim verovatnoćama

U prikazanim podacima značajne razlike postoje u preoperativnoj visini TT, njenoj visini III, V i VI postoperativnog dana.



Grafikon 9. Prosečna vrednost TT i komplikacije

Pacijenti sa dehiscencijom imali su značajno više prosečne vrednosti telesne temperature III, V i VI postoperativnog dana u odnosu na pacijente koji nisu imali komplikacije u postoperativnom toku (Grafikon 9).

4.5. Operativne karakteristike i dehiscencija

Lokalizacija bolesti i dehiscencija

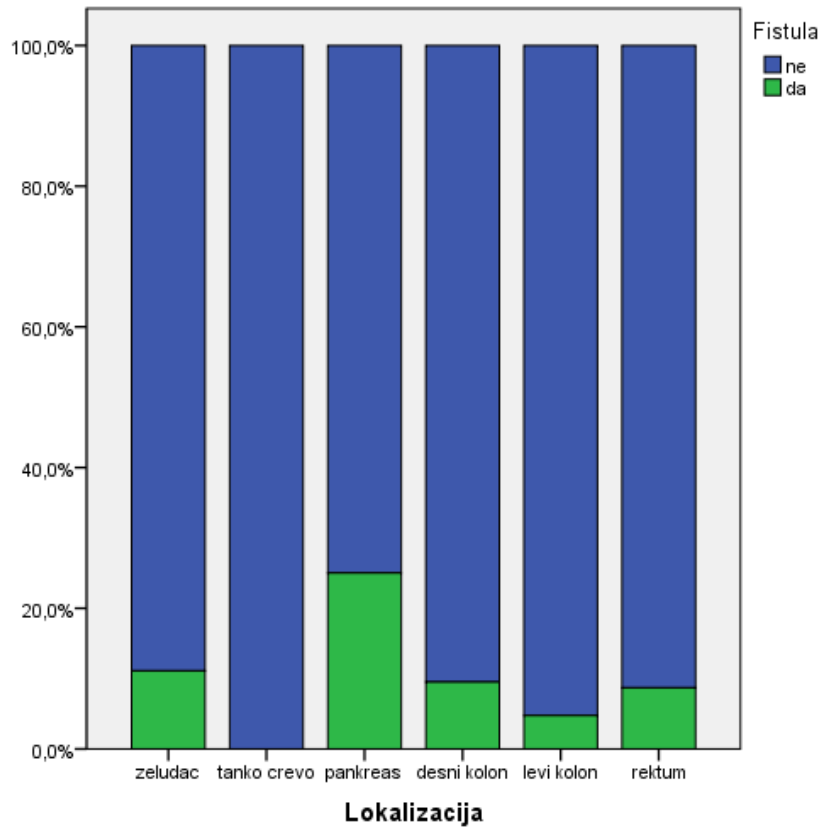
U tabeli 14 prikazan je odnos lokalizacije osnovne bolesti i specifične komplikacije, dehiscencije.

Tabela 14. Lokalizacija bolesti i dehiscencija

Lokalizacija		Dehiscencija		Total
		ne	da	
Želudac	N	24	3	27
	%	88,9%	11,1%	100,0%
Tanko crevo	N	4	0	4
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Pankreas	N	3	1	4
	%	75,0%	25,0%	100,0%
Desni kolon	N	19	2	21
	%	90,5%	9,5%	100,0%
Levi kolon	N	20	1	21
	%	95,2%	4,8%	100,0%
Rektum	N	21	2	23
	%	91,3%	8,7%	100,0%
Total	N	91	9	100
	%	91,0%	9,0%	100,0%

Dehiscenciju su imala 3 pacijenta sa bolešću želuca, 1 sa bolešću pankreasa, 3 pacijenta sa bolešću kolona i 2 sa bolešću rektuma. Pacijenti sa bolešću lokalizovanom na tankom crevu nisu imali dehiscenciju. Između ispitivanih grupa nema statistički značajne razlike ($X^2=2,263$; $p=0,880$).

Rezultati su prikazani i grafički na grafikonu 10. Najveći procenat dehiscencije imali su pacijenti sa bolešću pankreasa, 25,0%.



Grafikon 10. Lokalizacija bolesti i dehiscencija

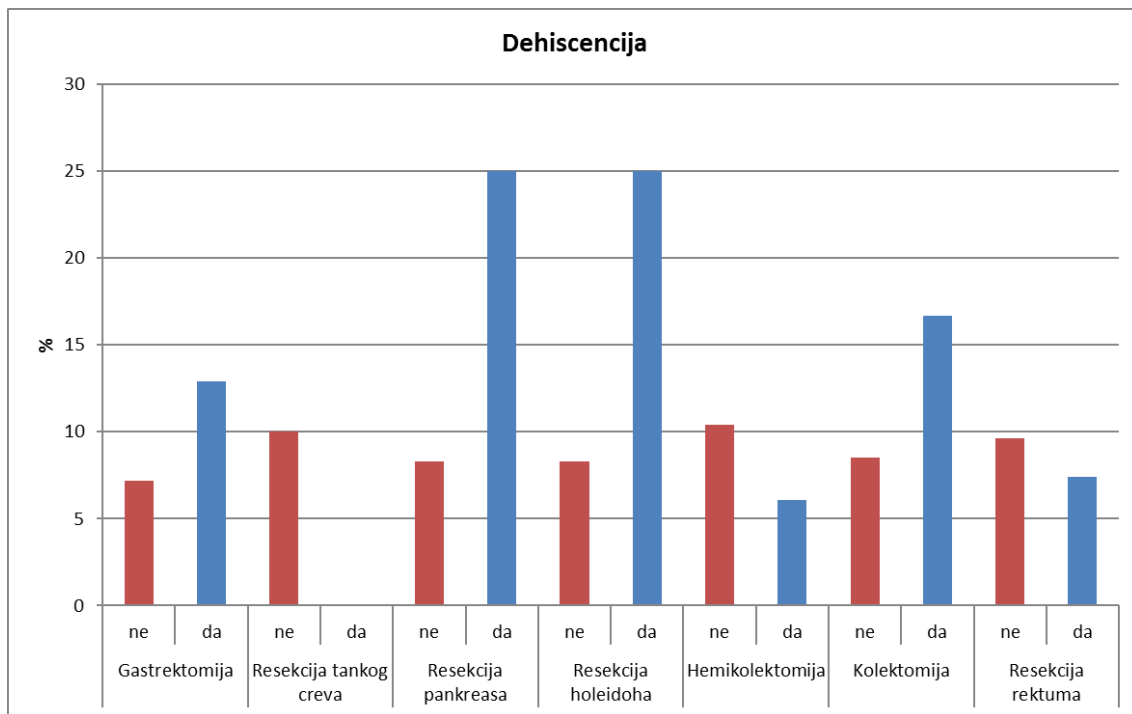
Hirurški postupak i dehiscencija

Tabela 15. Hirurški postupak i dehiscencija

		Dehiscencija				p vrednost
		ne		da		
		N	%	N	%	
Gastrektomija	ne	64	92,8%	5	7,2%	0,453
	da	27	87,1%	4	12,9%	
Resekcija tankog creva	ne	81	90,0%	9	10,0%	0,593
	da	10	100,0%	0	0,0%	
Resekcija pankreasa	ne	88	91,7%	8	8,3%	0,318
	da	3	75,0%	1	25,0%	
Resekcija holedoha	ne	88	91,7%	8	8,3%	0,318
	da	3	75,0%	1	25,0%	
Hemikolektomija	ne	60	89,6%	7	10,4%	0,714
	da	31	93,9%	2	6,1%	
Kolektomija	ne	86	91,5%	8	8,5%	1,000
	da	5	83,3%	1	16,7%	
Resekcija rektuma	ne	66	90,4%	7	9,6%	1,000
	da	25	92,6%	2	7,4%	

Tabela 15 pokazuje odnos pacijenta kod kojih su izvedeni različite hirurške procedure i dehiscencije. Najveći procenat dehiscencija imali su pacijenti sa resekcijom pankreasa i resekcijom holedoha, ali poređenjem svih vrednosti nije dokazana statistička značajnost izvedenog hirurškog postupka i razvoja dehiscencije.

Rezultati su prikazani i grafički na grafikonu 11.



Grafikon 11. Hirurški postupak i dehiscencija

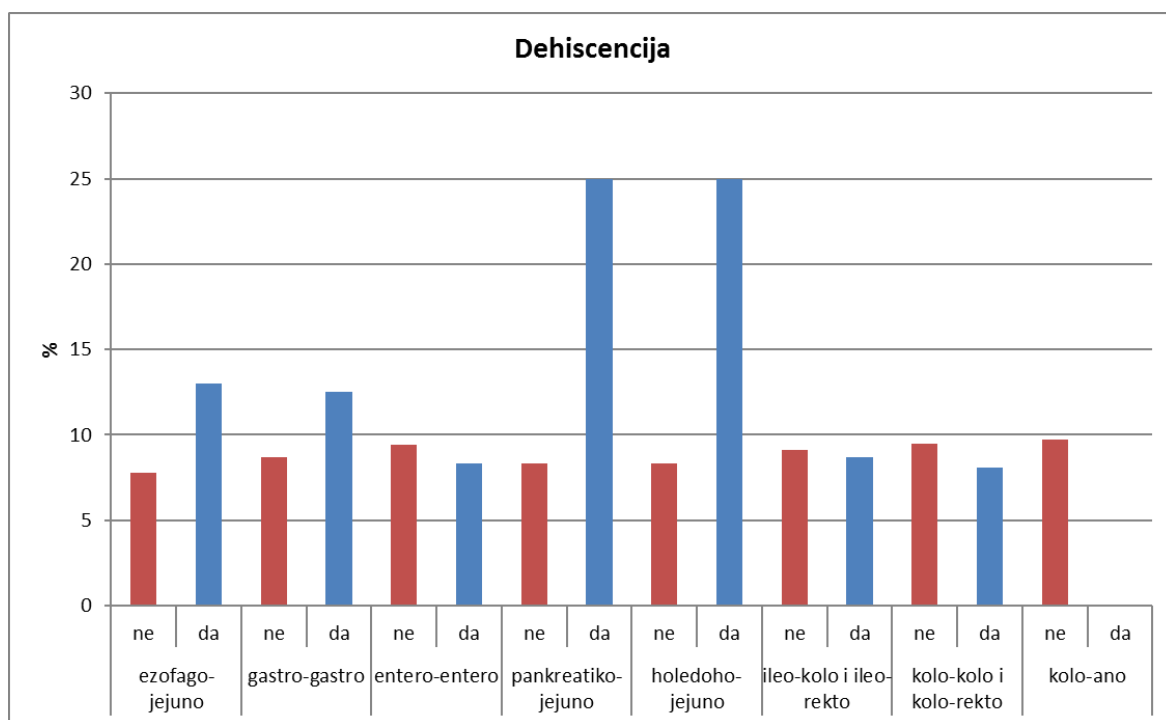
Tip anastomoze i dehiscencija

U Tabeli 16 prikazan je odnos tipa izvedene anastomoze i dehiscencije. Najveći procenat dehiscencija zabeležen je kod pankreatiko-jejuno i holidoho-jejuno anastomoza, iako nema značajnih statističkih razlika između izvedenih anastomoza.

Tabela 16. Tip anastomoze i dehiscencija

		Dehiscencija				p vrednost
		ne		da		
		N	%	N	%	
ezofago-jejuno	ne	71	92,2%	6	7,8%	0,680
	da	20	87,0%	3	13,0%	
gastro-entero	ne	84	91,3%	8	8,7%	1,000
	da	7	87,5%	1	12,5%	
entero-entero	ne	58	90,6%	6	9,4%	1,000
	da	33	91,7%	3	8,3%	
pankreatiko-jejuno	ne	88	91,7%	8	8,3%	0,318
	da	3	75,0%	1	25,0%	
holedoho-jejuno	ne	88	91,7%	8	8,3%	0,318
	da	3	75,0%	1	25,0%	
ileo-kolo i ileo-rekto	ne	70	90,9%	7	9,1%	1,000
	da	21	91,3%	2	8,7%	
kolo-kolo i kolo-rekto	ne	57	90,5%	6	9,5%	1,000
	da	34	91,9%	3	8,1%	
kolo-ano	ne	84	90,3%	9	9,7%	0,625
	da	7	100,0%	0	0,0%	

Rezultati su prikazani i grafički na grafikonu 12.



Grafikon 12. Tip anastomoze i dehiscencija

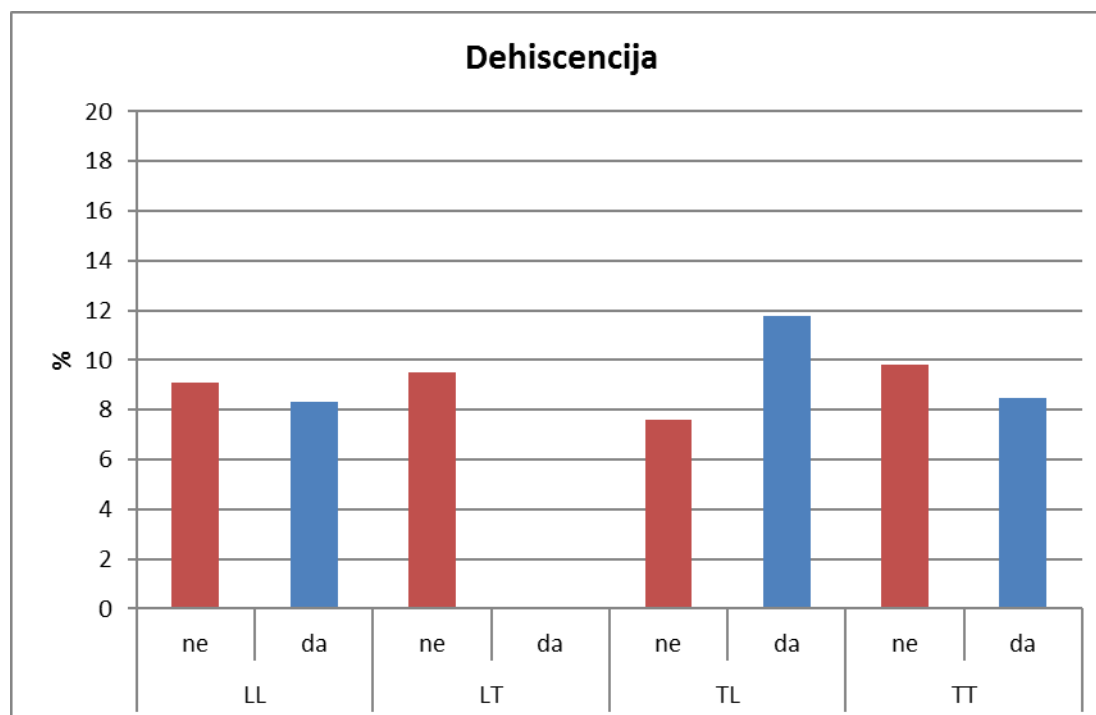
Vrsta anastomoze i dehiscencija

Ukupno su izvedene 142 anastomoze, 12 latero-lateralnih anastomoza, 5 latero-terminalnih, 57 termino-lateralnih i 68 termino-terminalnih anastomoza, među kojima nije primećena statistička značajnost u pojavi dehiscencija (Tabela 17).

Tabela 17. Vrsta anastomoze i dehiscencija

		Dehiscencija				P vrednost
		ne		da		
		N	%	N	%	
LL	ne	117	90%	13	10%	1,000
	da	11	91,7%	1	8,3%	
LT	ne	123	89,8%	14	10,2%	1,000
	da	5	100%	0	0%	
TL	ne	78	91,8%	7	8,2%	0,567
	da	50	87,7%	7	12,3%	
TT	ne	66	89,2%	8	10,8%	0,691
	da	62	91,2%	6	8,8%	

Rezultati su prikazani i grafički (Grafikon 13).



Grafikon 13. Vrsta anastomoze i dehiscencija

4.6. Operativne karakteristike i CRP

Hirurški postupak i vrednost CRP

U tabeli 18 analizirali smo odnos medijane vrednosti CRP-a i izvedenog hirurškog postupka. Tabela prikazuje deskriptivnu statistiku.

Tabela 18. Hirurški postupak i vrednost CRP

		CRP preop.	CRP I	CRP II	CRP III	CRP IV	CRP V	CRP VI	CRP VII
Gastrektomija	ne	4.3	97.7	138.1	106.7	71.5	45.7	41.1	32.5
	da	8.8	163.2	162.0	139.8	98.8	86.9	69.1	52.0
Resekcija tankog creva	ne	6.0	114.7	140.5	115.8	81.1	56.3	46.6	40.1
	da	8.5	111.6	146.4	101.2	84.0	69.3	55.1	21.4
Resekcija pankreas	ne	5.8	113.6	141.7	115.5	81.1	56.7	46.6	37.7
	da	11.6	162.0	149.8	136.8	108.8	82.7	67.0	51.2
Resekcija holeidoha	ne	5.8	113.6	141.7	115.5	81.1	56.7	46.6	37.7
	da	11.6	162.0	149.8	136.8	108.8	82.7	67.0	51.2
Hemi kolektomija	ne	6.0	131.0	144.8	122.5	88.3	67.7	48.7	48.2
	da	5.1	96.3	136.9	100.5	58.7	38.8	31.3	27.0
Kolektomija	ne	5.7	115.2	141.7	115.0	79.0	55.2	46.6	38.2
	da	12.4	103.4	135.8	115.8	122.3	81.8	57.7	35.3
Resekcija rektuma	ne	8.1	122.3	138.1	114.9	82.8	67.7	46.8	38.1
	da	3.2	107.6	153.4	133.2	78.3	48.0	47.4	45.2

Tabela 19. Hirurški postupak i p vrednost CRP

p vrednosti	CRP preop.	CRP I	CRP II	CRP III	CRP IV	CRP V	CRP VI	CRP VII
Gastrektomija	0,045	<0,001	0,107	0,055	0,009	0,001	0,002	0,011
Resekcija tankog creva	0,361	0,954	0,959	0,717	0,886	0,476	0,491	0,573
Resekcija pankreasa	0,310	0,122	0,740	0,897	0,664	0,627	0,523	0,578
Resekcija hloedoha	0,310	0,122	0,740	0,897	0,664	0,627	0,523	0,578
Hemikolektomija	0,711	0,003	0,412	0,203	0,062	0,045	0,040	0,085
Kolektomija	0,089	0,526	0,914	0,526	0,157	0,335	0,892	0,769
Resekcija rektuma	0,004	0,296	0,675	0,686	0,664	0,202	0,644	0,849

U Tabeli 19 prikazane su p vrednosti CRP-a između različitih hirurških postupaka. Poređenjem svih rezultata nije nađena statistička značajnost izvedenog hirurškog postupka i vrednosti CRP-a u serumu.

Tip anastomoze i CRP

U tabeli 20 prikazan je odnos vrednosti CRP-a i tipa izvedene anastomoze.

Tabela 20. Tip anastomoze i vrednost CRP

Tip anastomoze		CRP							
		preop.	CRP I	CRP II	CRP III	CRP IV	CRP V	CRP VI	CRP VII
ezofago-jejuno	ne	5.7	103.0	136.9	104.7	72.4	46.4	42.2	33.1
	da	7.6	163.2	171.0	149.6	114.0	99.3	75.9	54.1
gastro-entero	ne	5.6	108.5	143.4	115.9	81.9	58.3	47.0	38.2
	da	13.0	163.6	133.2	101.9	77.1	48.2	45.4	39.7
entero-entero	ne	4.4	99.7	137.5	110.9	72.3	44.6	37.9	34.5
	da	9.8	150.9	154.0	127.8	96.4	84.7	61.7	51.3
pankreatiko- jejuno	ne	5.8	113.6	141.7	115.5	81.1	56.7	46.6	37.7
	da	11.6	162.0	149.8	136.8	108.8	82.7	67.0	51.2
holedoho- jejuno	ne	5.8	113.6	141.7	115.5	81.1	56.7	46.6	37.7
	da	11.6	162.0	149.8	136.8	108.8	82.7	67.0	51.2
ileo-kolo i	ne	5.5	121.9	144.3	115.1	79.7	55.3	47.2	38.2
ileo-rekto	da	11.4	112.6	136.9	115.8	90.5	65.3	34.6	35.6
kolo-kolo i	ne	8.4	134.7	144.3	116.0	95.6	76.8	52.3	48.2
kolo-rekto	da	3.2	96.3	140.8	104.7	64.1	41.6	34.6	33.1
kolo-ano	ne	6.2	114.6	140.2	114.7	78.3	55.8	46.4	37.3
	da	4.3	150.1	162.3	167.8	120.7	78.6	78.8	94.3

Tabela 21. Tip anastomoze i p vrednost CRP

p vrednosti	CRP preop.	CRP I	CRP II	CRP III	CRP IV	CRP V	CRP VI	CRP VII
ezofago-jejuno	0,302	<0,001	0,020	0,012	0,003	<0,001	0,001	0,006
gastro-entero	0,070	0,007	0,404	0,527	0,835	0,934	0,865	0,928
entero-entero	0,031	<0,001	0,132	0,178	0,022	0,001	0,003	0,077
pankreatiko-jejuno	0,310	0,122	0,740	0,897	0,664	0,627	0,523	0,578
holedoho-jejuno	0,310	0,122	0,740	0,897	0,664	0,627	0,523	0,578
ileo-kolo i ileo-rekto	0,012	0,281	0,958	0,971	0,987	0,756	0,417	0,553
kolo-kolo i kolo-rekto	0,002	0,001	0,296	0,172	0,019	0,007	0,021	0,076
kolo-ano	0,210	0,506	0,163	0,041	0,071	0,379	0,189	0,169

U Tabeli 21 prikazane su p vrednosti CRP-a između različitih tipova anastomoze. Poređenjem svih rezultata nije nađena statistička značajnost između tipa izvedene anastomoze i vrednosti CRP-a u serumu.

Vrsta anastomoze i CRP

U tabeli 22 prikazan je odnos vrednosti CRP-a i vrste izvedene anastomoze.

Tabela 22. Vrsta anastomoze i vrednost CRP

Vrsta anastomoze		CRP preop.	CRP I	CRP II	CRP III	CRP IV	CRP V	CRP VI	CRP VII
LL	ne	5.7	111.0	145.2	117.4	81.9	58.3	47.5	42.3
	da	14.8	144.5	126.9	98.9	72.6	45.5	34.3	27.8
LT	ne	6.0	114.6	140.8	114.9	79.7	55.8	46.4	38.2
	da	1.2	121.9	155.0	133.4	96.6	67.2	48.7	33.4
TL	ne	4.9	98.6	137.5	108.5	72.0	46.6	41.7	32.8
	da	8.2	162.1	160.8	136.5	98.0	83.5	64.7	52.0
TT	ne	6.6	150.1	144.3	124.3	96.6	78.6	54.2	50.6
	da	5.5	99.4	140.8	110.2	72.4	47.4	42.4	36.8

Tabela 23. Vrsta anastomoze i p vrednost CRP

p vrednosti	CRP preop.	CRP I	CRP II	CRP III	CRP IV	CRP V	CRP VI	CRP VII
LL	0,026	0,146	0,229	0,291	0,405	0,426	0,207	0,324
LT	0,078	0,888	0,507	0,677	0,804	0,746	0,950	0,985
TL	0,138	<0,001	0,130	0,112	0,030	0,003	0,005	0,035
TT	0,293	<0,001	0,742	0,394	0,176	0,048	0,111	0,219

U Tabeli 23 prikazane su p vrednosti CRP-a između različitih vrsta anastomoze. Poređenjem svih rezultata nije nađena statistička značajnost između vrste izvedene anastomoze i vrednosti CRP-a u serumu.

Priroda bolesti i CRP

U tabeli 24 prikazan je odnos prirode osnovne bolesti, benigne i maligne, i vrednosti CRP-a u serumu bolesnika.

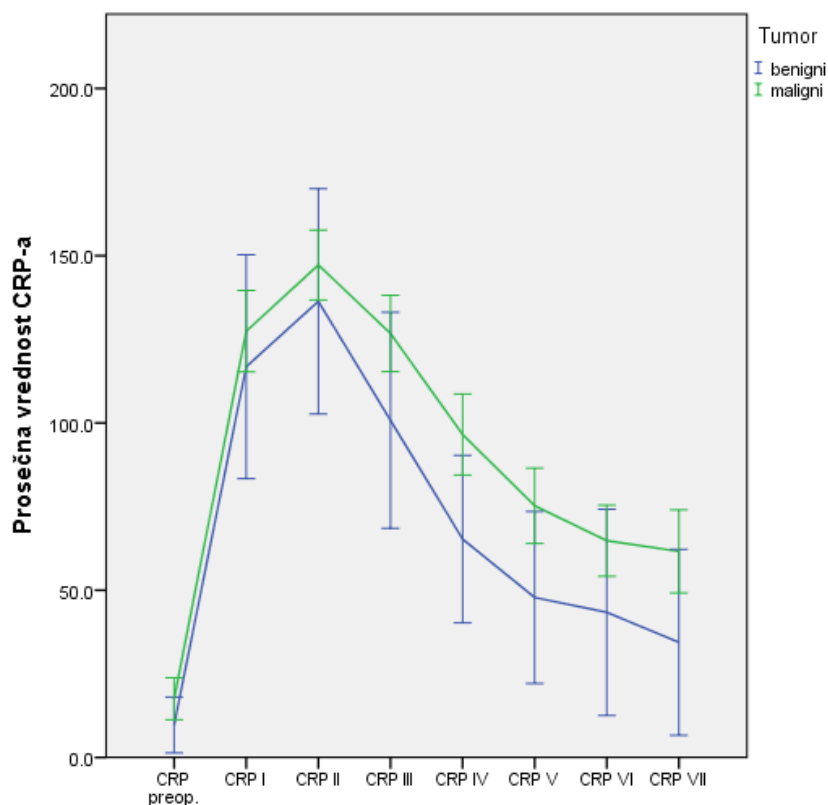
Tabela 24. Priroda bolesti i CRP

		Tumor						P vrednost*
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
CRP preop.	benigni	17	9.70	16.22	1.90	1.30	8.20	0,011
	maligni	83	17.54	28.65	6.30	2.80	18.70	
CRP I	benigni	17	116.82	65.11	94.30	69.97	131.00	0,269
	maligni	83	127.45	55.78	122.30	88.50	161.00	
CRP II	benigni	17	136.34	65.50	130.90	101.20	169.40	0,270
	maligni	83	147.23	47.92	145.60	122.30	180.00	
CRP III	benigni	17	100.79	62.73	92.20	62.40	118.80	0,045
	maligni	83	126.75	52.34	121.80	93.10	163.60	
CRP IV	benigni	17	65.27	48.69	59.30	41.90	72.40	0,014
	maligni	83	96.55	55.34	90.50	54.20	129.10	
CRP V	benigni	17	47.82	50.04	38.80	23.00	48.50	0,008
	maligni	83	75.23	51.67	68.40	36.20	101.70	
CRP VI	benigni	17	43.38	59.92	27.50	18.90	41.10	0,004
	maligni	83	64.80	48.67	52.30	28.60	86.30	
CRP VII	benigni	17	34.40	54.10	18.80	16.00	25.00	0,001
	maligni	83	61.61	56.93	50.60	22.80	83.50	

*U svim analizama korišćen je Mann-Whitney U test sa egzaktnim verovatnoćama

Analizom rezultata dobijene su značajne razlike u preoperativnim vrednostima CRP kod benigne i maligne grupe pacijenata kao i u vrednostima CRP-a III, IV, V, VI, i VII postoperativnog dana (Tabela 24).

Rezultati su prikazani i grafički (Grafikon 14).



Grafikon 14. Priroda bolesti i vrednost CRP po danima

Vrh vrednosti CRP-a u obe grupe bolesnika, benignih i malignih, je drugog postoperativnog dana, a zatim kreće pad u obe grupe. Veće postoperativne vrednosti CRP-a zabeležene su kod pacijenata sa malignom bolešću u svakom danu.

Broj anastomoza i CRP

Tabela 25 pokazuje odnos broja izvedenih anastomoza i vrednosti CRP-a u serumu operisanih pacijenata.

Tabela 25. Broj anastomoza i CRP

		Broj anastomoza					P vrednost*
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
CRP preop.	1	11.35	17.11	4.20	1.90	13.80	0,005
	2-3	24.47	37.35	10.80	5.50	21.60	
CRP I	1	103.59	49.44	96.30	69.97	126.00	<0,001
	2-3	163.19	50.06	161.00	125.30	188.10	
CRP II	1	137.27	53.09	136.80	103.60	163.80	0,018
	2-3	159.17	44.94	165.10	131.80	195.30	
CRP III	1	112.77	54.06	101.30	78.36	148.00	0,010
	2-3	138.63	52.81	144.10	105.90	173.10	
CRP IV	1	78.20	51.41	64.10	41.90	98.40	0,001
	2-3	113.42	55.30	101.10	78.30	159.50	
CRP V	1	58.34	51.51	43.40	23.80	73.40	<0,001
	2-3	91.40	47.01	86.90	55.00	119.40	
CRP VI	1	49.52	49.31	34.60	19.50	61.30	<0,001
	2-3	80.97	48.40	75.90	44.60	104.50	
CRP VII	1	46.94	47.44	29.20	16.10	62.70	0,004
	2-3	74.07	67.99	54.10	24.50	99.80	

*Mann-Whitney U test

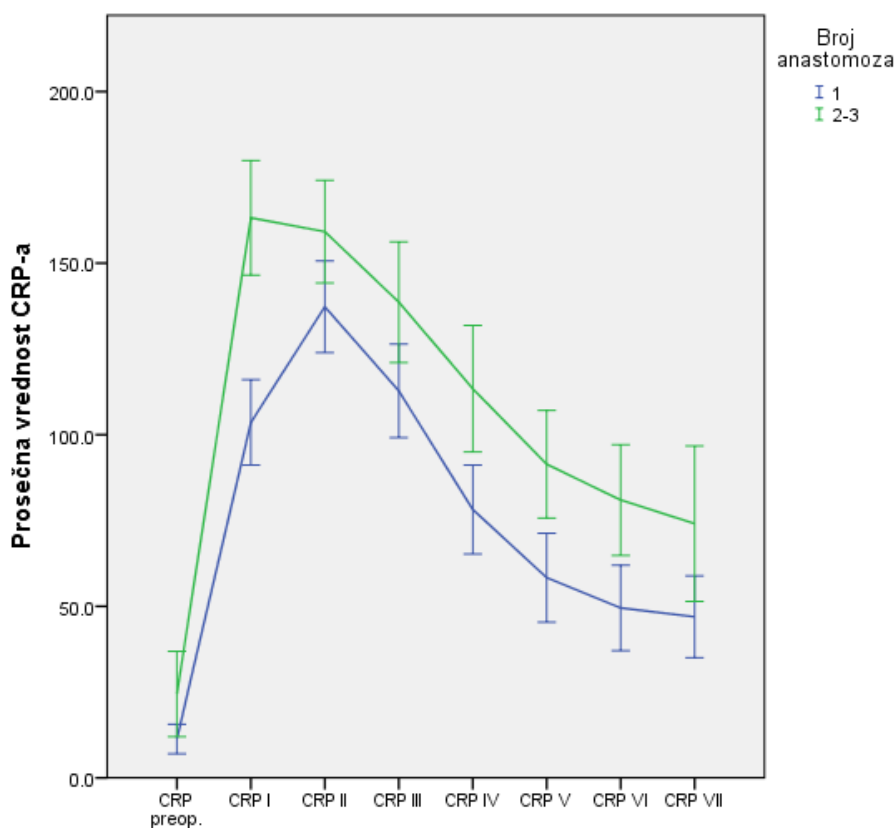
Primećujemo da svi pacijenti koji su imali 2 ili 3 izvedene anastomoze, imaju veće vrednosti CRP-a u odnosu na pacijente sa izvedenom jednom anastomozom. Sve dobijene razlike su statistički značajne (Tabela 25).

Tabela 26. Broj anastomoza i CRP računat kao razlika maksimalnih vrednosti

Broj anastomoza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
1	64	134,211	58,9742	134,050	,0	281,8
2-3	36	166,366	67,7170	165,950	12,5	373,2
Total	100	145,787	63,8360	145,750	,0	373,2

U tabeli 26 maksimalni porast CRP-a računat je kao razlika maksimalne vrednosti CRP-a (bilo kog dana) i preoperativne vrednosti. Dobijena je statistički značajna razlika u promeni CRP-a između pacijenata koji su imali jednu anastomozu u odnosu na pacijente koji su imali 2 ili 3 anastomoze. Evidentno je da je porast veći kod pacijenata sa simultanim izvođenjem 2 ili 3 anastomoze za u proseku 32 (166-134).

Rezultati su prikazani i grafički na grafikonu 15.



Grafikon 15. Broj anastomoza i prosečna vrednost CRP-a po danima

Vrh vrednosti CRP-a kod bolesnika sa jednom anastomozom je drugog postoperativnog dana, a kod bolesnika sa više anastomoza prvog postoperativnog dana. Inicijalni skok veći je kod pacijenata sa više anastomoza. Zatim kreće pad u obe grupe. Veće postoperativne vrednosti CRP-a zabeležene su kod pacijenata sa više anastomoza u svakom danu (Grafikon 15).

4.7. Dijagnostička tačnost CRP vrednosti izražena ROC krivom

Analiza vrednosti CRP-a u predikciji razvoja opštih infektivnih komplikacija primenom ROC krive

U cilju utvrđivanja senzitivnosti, specifičnosti i dijagnostičke tačnosti metode određivanja koncentracije CRP-a u serumu za ranu detekciju komplikacija operativnog lečenja učinjena je analiza rezultata primenom ROC (receiver operating characteristic) krive.

Analizirana je vrednost CRP-a za svaki postoperativni dan, počevši od preoperativne vrednosti do njene vrednosti sedmog postoperativnog dana i procenjena dijagnostička tačnost u odnosu na razvoj opštih infekcija nakon abdominalnih operacija. Preoperativna vrednost CRP-a kao i vrednost prvog dana nemaju statističku značajnost. Sve ostale vrednosti pokazuju statističku značajnost, ali je ona najveća trećeg PO dana. Trećeg postoperativnog dana cut-off vrednost CRP-a od 116mg/L ukazuje na razvoj opšte infekcije u postoperativnom toku, obezbeđujući senzitivnost od 100%, specifičnost od 61.45% i visoku dijagnostičku tačnost od 0.851. Četvrtog postoperativnog dana cut-off vrednost CRP-a je 120.7mg/L sa senzitivnošću 75% i specifičnošću 85.5%. Dijagnostička tačnost testa je 0.849 (Tabela 27 i 28).

Tabela 27. CRP vrednost po danima u serumu obolelih sa opštom infekcijom izraženom površinom ispod ROC krive

Testirana varijabla	p vrednost	Površina ispod		
		krive	95% IP*	IP* za površinu
CRP preop.	.121	.666	.469	.864
CRP I	.087	.684	.537	.830
CRP II	.003	.821	.697	.945
CRP III	.001	.851	.740	.962
CRP IV	.001	.849	.730	.969
CRP V	.003	.821	.681	.961
CRP VI	.003	.821	.669	.972
CRP VII	.005	.803	.672	.934

*IP – interval poverenja

Tabela 28. Senzitivnost, specifičnost i cut-off vrednost CRP-a u serumu obolelih sa opštom infekcijom, po danima

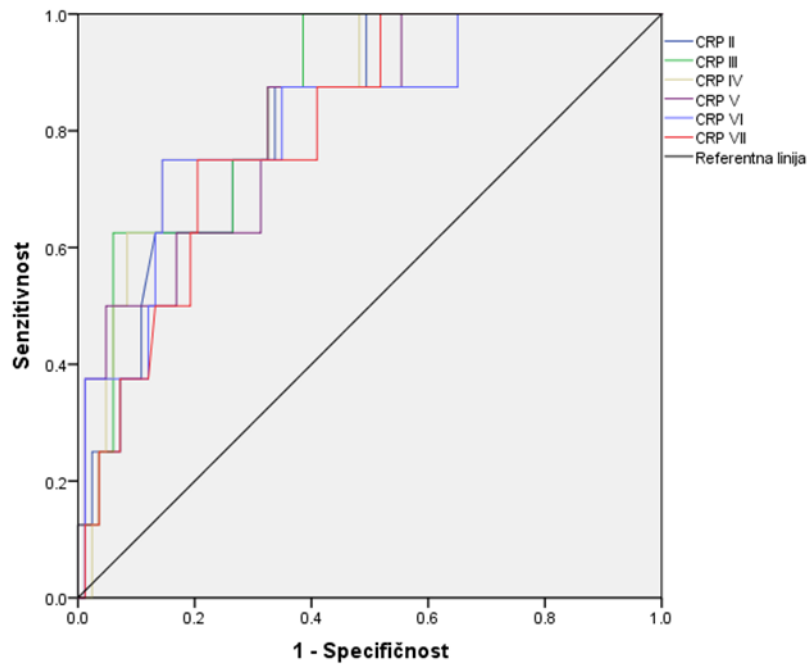
CRP	Sn*	Sp*	Cut-off	PPV	NPV
Preop.	62.5	74.7	14.7		
I	100	43.37	99.4		
II	87.5	66.27	155		
III	100	61.45	116	20.0	100
IV	75	85.5	120.7	33.3	97.3
V	87.5	67.47	69.1		
VI	75	85.54	79.3		
VII	75	79.52	62.7		

*Sn – Senzitivnost, *Sp - Specifičnost

61.5% obolelih sa vrednostima CRP-a u serumu od 116mg/L trećeg postoperativnog dana imaće opštu infekciju kao komplikaciju operativnog lečenja. 38.5% obolelih imaće lažno pozitivne rezultate.

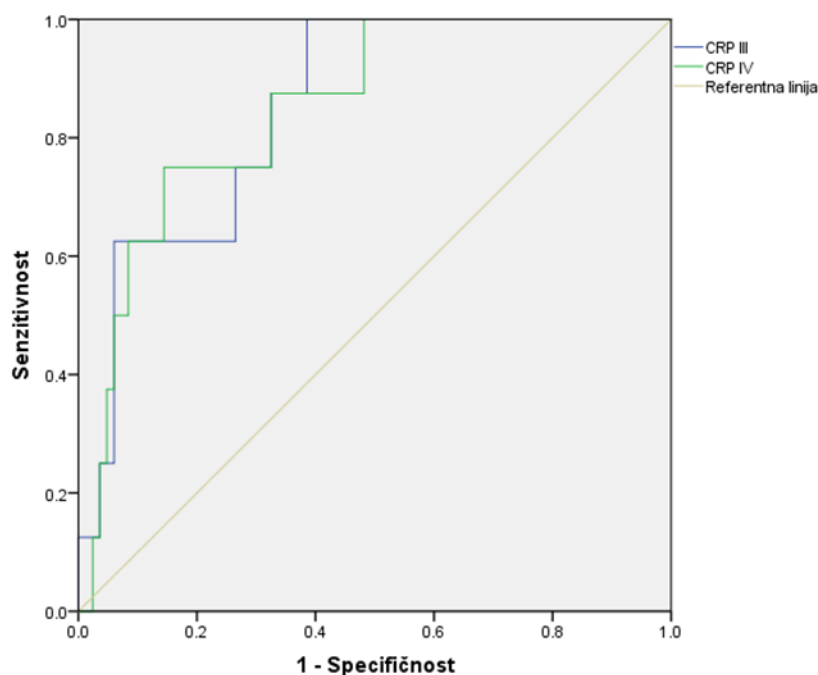
Kako je površina ispod ROC krive najveća za treći i četvrti postoperativni dan, za te vrednosti izračunate su pozitivna i negativna prediktivna vrednost. PPV i NPV za treći postoperativni dan su 20.0 i 100, a za četvrti PO dan 33.3 i 97.3.

Osim preoperativnog CRP-a i njegove vrednosti prvog dana, sve ostale vrednosti su statistički značajne. Iz tog razloga prikazjemo one koje su značajne. Najveća površina ispod krive je III i IV postoperativnog dana (Grafikon 16).



Grafikon 16. Dijagnostička tačnost CRP-a u odnosu na razvoj opšte infekcije prikazana ROC krivom

Pošto su površine ispod krive identične za II, V i VII (nisu istih interval poverenja) prikazujemo samo III i IV postoperativni dan (Grafikon 17).



Grafikon 17. Dijagnostička tačnost CRP-a u odnosu na razvoj opšte infekcije prikazana ROC krivom za II i IV postoperativni dan

Analiza vrednosti CRP-a u predikciji razvoja dehiscencije primenom ROC krive

Analizirana je vrednost CRP-a za svaki postoperativni dan, počevši od preoperativne vrednosti do njene vrednosti sedmog postoperativnog dana i procenjena dijagnostička tačnost u odnosu na razvoj dehiscencije učinjene intestinalne anastomoze.

Najveće površine ispod krive su IV, V, VI i VII postoperativnog dana sa vrednostima 0.847, 0.878, 0.827 i 0.873. Trećeg postoperativnog dana cut-off vrednost CRP-a od 115.1mg/L povezana je sa razvojem dehiscencije, obezbeđujući senzitivnost od 88.89%, specifičnost od 59.04% i dijagnostičku tačnost testa od 0.774 (površina ispod krive). Statističku značajnost nalazimo petog postoperativnog dana sa cut-off vrednošću CRP-a od 59.2mg/L, senzitivnošću od 88.89%, specifičnošću od 61.45% i visokom dijagnostičkom tačnošću testa od 0.878, kao i sedmog postoperativnog dana, cut-off vrednost CRP-a od 111, senzitivnost 66.67%, specifičnost 96.39% i dijagnostička tačnost testa 0.873 (Tabela 29 i 30).

Tabela 29. CRP vrednost po danima u serumu obolelih sa dehiscencijom izražena površinom ispod ROC krive

Testirana varijabla	p vrednost	Površina ispod		
		krive	95% IP* za površinu	
CRP preop.	.474	.573	.398	.747
CRP I	.308	.604	.397	.810
CRP II	.354	.594	.378	.811
CRP III	.007	.774	.616	.932
CRP IV	.001	.847	.719	.976
CRP V	<0.001	.878	.779	.977
CRP VI	.001	.827	.646	1.000
CRP VII	<0.001	.873	.750	.997

*IP – interval poverenja

Tabela 30. Senzitivnost, specifičnost i cut-off vrednost CRP-a u serumu obolelih sa dehiscencijom, po danima

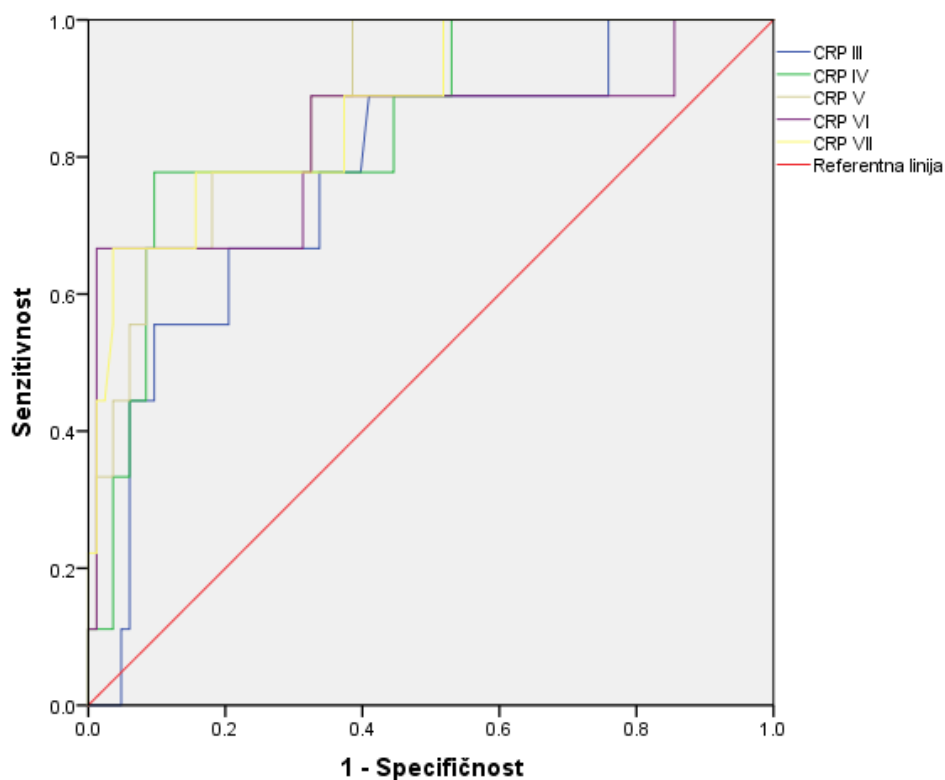
CRP	Sn*	Sp*	Cut-off	PPV	NPV
Preop.	55.56	72.29	11.4		
I	66.67	60.24	122.4		
II	66.67	65.06	153.4		
III	88.89	59.04	115.1		
IV	77.78	90.36	131.2	46.6	97.4
V	88.89	61.45	59.2	21.9	100
VI	66.67	98.8	118.1	85.7	96.5
VII	66.67	96.39	111	66.6	96.4

*Sn – Senzitivnost, *Sp - Specifičnost

Dehiscenciju intestinalne anastomoze imaće 61.5% obolelih sa vrednostima CRP-a u serumu 59.2mg/L petog postoperativnog dana. 38.5% obolelih imaće lažno pozitivne rezultate.

Kako je površina ispod ROC krive najveća od četvrtog do sedmog postoperativnog dana, za te vrednosti izračunate su pozitivna i negativna prediktivna vrednost. PPV za peti postoperativni dan, koji je i prvi dan sa statističkom značajnošću i visokom dijagnostičkom tačnošću testa, je 21.9 a NPV je 100.

Samo statistički značajne vrednosti prikazane su na grafikonu 18.



Grafikon 18. Dijagnostička tačnost CRP-a u odnosu na razvoj dehiscencije prikazana ROC krivom

Najveća površina ispod krive je V i VII postoperativnog dana, 0.878 i 0.873 (95% IP za površinu 0.779 - 0.977 i 0.750 - 0.997; $p < 0.001$).

Analiza vrednosti CRP-a u predikciji razvoja svih komplikacija zajedno primenom ROC krive

Analizirana je vrednost CRP-a za svaki postoperativni dan, počevši od preoperativne vrednosti do njene vrednosti sedmog postoperativnog dana i procenjena dijagnostička tačnost u odnosu na razvoj svih komplikacija zajedno.

Statističku značajnost u predikciji komplikacija nalazimo u vrednostima CRP-a III, IV, V, VI i VII postoperativnog dana. Cut-off vrednost CRP-a od 115.1mg/L trećeg postoperativnog dana ima senzitivnost 94.12%, specifičnost 59.04% i dijagnostičku tačnost 0.810 u predikciji razvoja postoperativnih komplikacija uopšte. Najveća površina ispod krive 0.851 je V postoperativnog dana (95% IP za površinu 0.761 - 0.942; $p < 0.001$) (Tabela 31 i 32).

Tabela 31. CRP vrednost po danima u serumu obolelih sa svim komplikacijama zajedno izražena površinom ispod ROC krive

Testirana varijabla	p vrednost	Površina ispod		
		krive	95% IP* za površinu	
CRP preop.	.130	.617	.476	.757
CRP I	.067	.641	.503	.780
CRP II	.009	.701	.557	.845
CRP III	<0.001	.810	.704	.917
CRP IV	<0.001	.848	.755	.942
CRP V	<0.001	.851	.761	.942
CRP VI	<0.001	.824	.702	.946
CRP VII	<0.001	.841	.745	.937

*IP – interval poverenja

Tabela 32. Senzitivnost, specifičnost i cut-off vrednost CRP-a u serumu obolelih sa svim komplikacijama zajedno, po danima

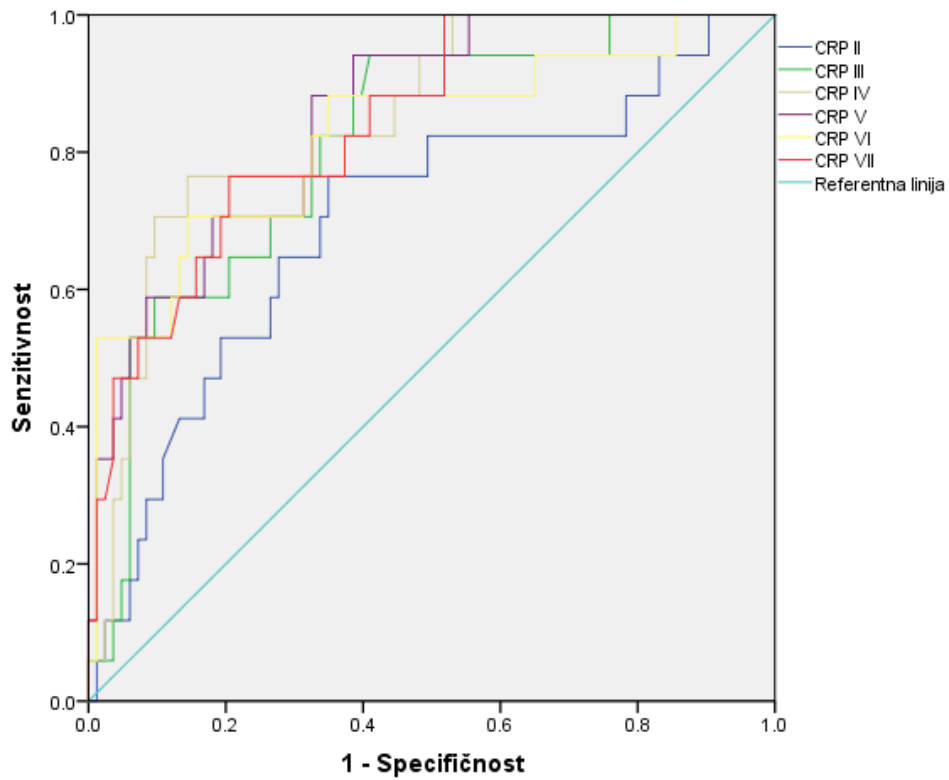
CRP	Sn*	Sp*	Cut-off	PPV	NPV
Preop.	58.82	72.29	11.4		
I	88.24	43.37	99.1		
II	76.47	65.06	153.4		
III	94.12	59.04	115.1		
IV	76.47	85.54	120.7	52	94.6
V	88.24	67.47	69.1	35.7	96.5
VI	70.59	85.54	79.3	50	93.4
VII	76.47	79.52	62.7	43.3	94.3

*Sn – Senzitivnost, *Sp - Specifičnost

Neku od komplikacija operativnog lečenja imaće 67.5% obolelih sa vrednostima CRP-a u serumu 69.1mg/L (cut-off vrednost) petog postoperativnog dana. 32.5% obolelih imaće lažno pozitivne rezultate.

Kako je površina ispod ROC krive najveća za četvrti i peti postoperativni dan i nešto niža na šesti i sedmi dan, za te vrednosti izračunate su pozitivna i negativna prediktivna vrednost. PPV i NPV za četvrti postoperativni dan su 52.0 i 94.6, a za peti PO dan 35.7 i 96.5.

Samo statistički značajne vrednosti prikazane su na grafikonu 19.



Grafikon 19. Dijagnostička tačnost CRP-a u odnosu na razvoj svih komplikacija prikazana ROC krivom

5. DISKUSIJA

Operativno lečenje digestivnih bolesti, pre svega tumora, i danas predstavlja najvažniji vid lečenja obolelih. Rezultati operativnog lečenja procenjuju se kroz učestalost komplikacija i preživljavanje operisanih bolesnika. Dehiscencija intestinalne anastomoze predstavlja najtežu komplikaciju operativnog lečenja zbog čega je njeno rano otkrivanje i lečenje važno.

Uprkos napretka u hirurškoj tehnici i korišćenja savremenih medicinskih i tehnoloških dostignuća, kao i brojnih objavljenih radova koji se odnose na faktore rizika, hiruršku tehniku i način prevencije, incidenca dehiscencije anastomoze je i dalje najznačajnija prepreka uspešnom lečenju obolelih.

Uspešno zarastanje intestinalne anastomoze je najvažnije za uspeh operativnog lečenja. Svako neuspešno zarastanje može da uzrokuje druge komplikacije koje ugrožavaju život pacijenta, a svakako produžavaju bolničko lečenje. Klinički znaci dehiscencije kao što su povišena telesna temperatura, ubrzan puls i bol, obično se javljaju kasno i nisu specifične. Zbog toga je važno i neophodno naći način ranog otkrivanja problematičnog zarastanja intestinalne anastomoze. U današnje vreme, primena tzv. "fast-track" protokola u ezofago-gastričnoj i kolorektalnoj hirurgiji, imaju posebnu potrebu za primenom dijagnostičkog testa koji će pomoći hirurgu u ranoj dijagnozi postoperativnih komplikacija, pre svega dehiscenciji anastomoze kao najozbiljnijoj komplikaciji, koja će omogućiti brz oporavak operisanih i njihovo rano otpuštanje iz bolnice [60,282].

Od svih isptivanih markera u predviđanju postoperativnog toka bez komplikacija, najznačajnijim se pokazao C reaktivni protein. Povišen nivo CRP-a tri dana prethodi kliničkoj pojavi dehiscencije koja je najčešća posle šestog postoperativnog dana. Njegove povišene vrednosti ukazuju na potrebu za dodatnom dijagnostikom, radiološkom ili CT, u svrhu traženja potencijalnog fokusa inflamacije. Obzirom da je CRP nespecifičan marker inflamatornog procesa, potrebno je isključiti druge, opšte infektivne komplikacije operativnog lečenja. Ova činjenica rukovodila nas je u našem istraživanju zbog čega smo zasebno analizirali pacijente sa opštim infektivnim komplikacijama i specifičnim, uzrokovanim dehiscencijom digestivne anastomoze.

Od 100 pacijenata uključenih u studiju, 59% činili su muškarci a 41% žene. Starijih od 66 godina bilo je 52.0%. Prosečna starost bila je 66 ± 12 (SD=12.291) što odgovara prosečnoj starosti obolelih u objavljenim radovima u literaturi. Najmlađi operisani pacijent imao je 27

godina, a najstariji 90 godina. Većina pacijenata imala je malignu bolest dok je 17% pacijenata imalo benignu bolest koja je indikovala određenu resekcionu proceduru. Iako su po svojoj prirodi maligne i benigne bolesti potpuno različite, obe se leče resekcijom obolelog segmenta digestivnog trakta i uspostavljenjem digestivnog kontinuiteta kreiranjem anastomoza. U našem radu analizirali smo obe grupe bolesnika želeći da utvrdimo da li na postoperativne komplikacije, pre svega dehiscenciju, utiče sama po sebi priroda bolesti.

Analizirali smo pacijente sa lokalizacijom bolesti na različitim nivoima digestivnog trakta, zbog čega se naš rad značajno razlikuje od većine objavljenih radova. Većina autora analizirala je zasebno pojedinačne lokalizacije. Polazeći od činjenice da sve anastomoze zarastaju na sličan način i da je hirurška tehnika njihovog kreiranja sa manjim razlikama, a posledice njenog neadekvatnog zarastanja slične, uzimajući u obzir i specifičnosti svakog dela digestivnog trakta, pokušali smo da sagledamo ceo digestivni trakt kao celinu. U našem radu bolest na želucu imalo je 27.0% pacijenta, na tankom crevu 4.0%, pankreasu 4.0%, desnom kolonu 21.0%, levom kolonu 21.0% i rektumu 23.0%. Kod svih pacijenata učinjene su tipične resekcije i anastomoze u zavisnosti od lokalizacije bolesti. Analizirajući hirurški postupak, urađeno je 7% subtotalnih gastrektomija i 20.0% totalnih gastrektomija, 8.7% resekcija tankog creva, 3.5% resekcija pankreasa, 3.5% resekcija hloedoha, 13.9% desnih hemikolektomija, levih hemikolektomija kod 14.8% pacijenata, subtotalnih kolektomija kod 4.3% pacijenata, totalnih kolektomija kod 0.9% i resekcija rektuma kod 23.5% pacijenata. Uzimajući u obzir standardne hirurške tehnike, 37% pacijenta imalo je multiple anastomoze a 11% multiple resekcije (Tabela 1).

Ono što naš rad razlikuje od ostalih u literaturi je sveobuhvatnost lokalizacije bolesti, hirurških resekcija, tipa i vrste resekcije. Imali smo 16.2% ezofago-jejunalnih anastomoza, 5.6% gastro-entero anastomoza, 25.4% entero-entero anastomoza, 2.8% hloedoho-jejuno i 2.8% pankreatiko-jejuno anastomoza, 15.5% ileo-količnih, 0.7% ileo-rekto anastomoza, 2.1% kolo-koloničnih anastomoza, 23.9% kolo-rekto anastomoza i 4.9% kolo-analnih anastomoza. Termino-terminalnih anastomoza bilo je najviše, 47.9%, termino-lateralnih 40.1%, 3.5% latero-terminalnih i 8.5% latero-lateralnih anastomoza (Tabela 3). Nedostatak ovakve analize je prevelik broj jedinica za statističku obradu u odnosu na koji je mali ukupan broj analiziranih podataka.

Od ukupnog broja anastomoza, 66% smo kreirali ručnom šavnom tehnikom, a preostala 34% anastomoza su kreirana mehaničkim šivačima. Kod 17% operisanih sa resekcijom rektuma izveli smo protektivnu stomu. U našoj ustanovi postoji praksa izvođenja kolostoma, pa su tako u našem istraživanju sve izvedene protektivne stome bile kolostome, a samo jedna ileostoma.

Oko polovina operisanih pacijenata, 46.0%, primila je transfuziju krvi intraoperativno i u prva dva postoperativna dana. Jednu dozu krvi dobilo je 50.0%, pacijenata, dve doze 26.1%, tri 15.2% i četiri doze 8.7% operisanih pacijenata (Tabela 4). O uticaju transfuzije krvi na prognozu i postoperativni tok postoje podeljenja mišljenja [61,62,63,64,283]. Iako ovo nije bila tema našeg istraživanja, možemo konstatovati da je broj utrošenih jedinica krvi bio relativno mali i da 54.0% pacijenata nije primilo krv.

Kao što je poznato, postoperativne komplikacije predstavljaju jedan od najvećih problema operativnog lečenja kako za pacijenta tako i za hirurga. One produžavaju vreme hospitalizacije, povećavaju troškove lečenja a njihove posledice utiču na kvalitet života posle operacije. Smatra se da su osnovni faktori koji doprinose smanjenju ovih komplikacija adekvatan hirurški rad sa poštovanjem osnovnih pravila asepsa i antisepsa i sterilnog rada, izbegavanje velike traumatizacije tkiva i rana fizikalna rehabilitacija.

Sve komplikacije operativnog lečenja kod naših bolesnika razmatrali smo kao opšte, infektivne, (pneumonija, urinarna infekcija i infekcija operativne rane) i specifične, dehiscencije izvedene anastomoze. Od 100 pacijenata opštih infekcija imali smo kod 8 (8%) pacijenata. Infekciju rane imalo je 5% pacijenata, urinarnu infekciju 2% pacijenta i pneumoniju 2% pacijenta. Specifičnu komplikaciju, u koju smo svrstali dehiscenciju anastomoze, imali smo kod 9% pacijenata (Tabela 5). Naši rezultati postoperativnog morbiditeta i mortaliteta, iako na malom broju pacijenata, prihvatljivi su. U izveštajima drugih autora sa značajno većim brojem uključenih bolesnika navodi se učestalost opštih i specifičnih komplikacija operativnog lečenja od 29.2% i 8.0% [128].

Dijagnozu dehiscencije postavljali smo klinički, a na osnovu pojave crevnog sadržaja na drenu, uz prisustvo opštih kliničkih znakova kao što su neadekvatna peristaltika creva, bolovi u trbuhu i groznica. Kod pacijenata sa urednim postoperativnim tokom, nismo proveravali integritet anastomoze. Razlog za ovakav stav je nedostupnost dijagnostičkih metoda u svakodnevnom radu kao i činjenica da klinički nemanifestne dehiscencije prolaze nemo i

nemaju značaja u pratkičnom radu. Ima autora koji su ipak ukazali na razvoj po život opasnih komplikacija kod asimptomatskih dehiscencija [284]. Ove komplikacije ozbiljnije su kod gornjih digestivnih anastomoza u odnosu na donje, zbog čega je u tim slučajevima endoskopski i rtg pregled anastomoze opravdan [138].

Kod osoba muškog pola češće dolazi do komplikacija sa zarastanjem kolorektalnih anastomoza za šta su mogući razlozi anatomske, uža i dublja karlica. I u našem istraživanju veći broj dehiscencija imali su muškarci, 10,2% naspram 7,3% žene. Analizom povezanosti pola pacijenta sa nastankom dehiscencija anastomoza nije utvrđena statistički značajna razlika.

U današnje vreme smatra se da starost pacijenta sama po sebi nije kontraindikacija za hirurško lečenje. Svakako da je kod starijih ljudi česta pojava malnutricije, hipoproteinemije, anemije i hipovitaminoze uz češći komorbiditet što češće dovodi do komplikacija u postoperativnom toku. I pored toga, analizirajući uticaj starosti operisanih pacijenata u našem uzorku nismo utvrdili povezanost dehiscencije kreirane anastomoze i godina starosti. Neočekivano, imali smo veći procenat dehiscencija kod mlađih pacijenata, ispod 65 godina, 14,6% naspram 3,8% kod starijih od 65 godina, iako bez statističke značajnosti, ali blizu konvencionalnog nivoa od 0,05.

Kod benignih supstrata nismo imali ni jednu dehiscenciju. Zaključak našeg rada je da priroda bolesti ne utiče na pojavu dehiscencije. S obzirom na mali broj uključenih pacijenata, ove rezultate treba uzeti sa rezervom.

Analizirajući lokalizaciju primarne bolesti, dehiscenciju kod bolesti želuca imali smo kod 11,1% pacijenata, dehiscenciju kod bolesti tankog creva kod 0,0% pacijenata, pankreasa 25,0%, kolona 7,1% i rektuma 8,7%. Najveći procenat dehiscencija imali smo kod operacija na pankreasu, a najmanji kod operacija na tankom crevu, što je očekivano i u saglasnosti sa podacima iz literature. Poznato je da su najrizičnije anastomoze na jednjaku, pankreasu i rektumu. Zajedničko za ove organe je što nijedan ne poseduje serozu, iako se tačno ne zna njena uloga u zarastanju. Između ispitivanih grupa nismo našli statistički značajne razlike ($X^2=2,263$; $p=0,880$). U uvodu smo pomenuli i uticaj prokrvljenosti na zarastanje tkiva čime možemo objasniti dobro zarastanje anastomoza na tankom crevu.

Učinjenim analizama nismo identifikovali statističku značajnost ni jednog parametra koji se odnosi na karakteristike pacijenata: pol, starost, osnovnu prirodu bolesti i njenu lokalizaciju u nastanku fistule (Tabela 6).

Brojne studije ispitivale su uticaj anastomotske tehnike na ishod lečenja i incidencu anastomotskih komplikacija. Primena staplera ubrzala je i olakšala formiranje anastomoza, ali bez statistički značajnih poboljšanja njenog zarastanja. Našom analizom nismo našli statistički značajnu razliku u pogledu pojave dehiscencije između ručno i mehanički kreiranih anastomoza. Kod ručno kreiranih anastomoza imali smo 7.6% dehiscencija a kod staplerski kreiranih anastomoza 11.8% dehiscencija. Od ukupno 9 dehiscencija, 44.4% pacijenata imalo je anastomozu kreiranu mehaničkim šivačem. U literaturi smo našli slične rezultate kod različitih autora. I pored velikog broja studija, još uvek nije potvrđena superiornost jedne tehnike u odnosu na drugu. Većina autora imala je jednak broj dehiscencija anastomoze u obe ispitivane grupe, manualna i mehanička anastomoza. Sem bržeg izvođenja staplerske anastomoze i samim tim kraćeg trajanja operacije, nema značajne razlike u postoperativnim komplikacijama između ovih tehnika [177,179,285]. Autori ističu da je kod 18% staplerskih anastomoza bilo tehničkih problema sa samim mehaničkim šivačem, što treba imati na umu kada se anastomoza kreira na ovaj način. Sliker i sar. analizirali su različite šavne tehnike, ručne i mehaničke tokom poslednjih 40 godina u 3 meta-analize, 26 randomizovanih kontrolisanih studija, 11 nerandomizovanih komparativnih studija, 20 kohortnih studija, i 57 eksperimentalnih studija i našli veliku šarolikost u hirurškim tehnikama obe anastomoze. Ova nestandardizacija u mnogome otežava komparaciju rezultata [109,110,143].

Multiple anastomoze imala je oko trećina operisanih pacijenata. 7.9% pacijenata koji nisu imali multiple anastomoze imalo je dehiscenciju i 10.8% pacijenata koji su imali multiple anastomoze imalo je dehiscenciju. Analizom podataka nismo našli statistički značajnu razliku u pojavi dehiscencije kod pacijenata sa multiplim anastomozama ($\chi^2=0,235$; $p=0,722$).

U našem radu nije identifikovana statistička značajnost protektivne stome u nastansku dehiscencije. Ukupno je izvedeno 17 protektivnih stoma, analizirajući samo 23 pacijenta sa bolešću lokalizovanom na rektumu, od kojih su dva pacijenta imala dehiscenciju, 11.8%. Kod 6 pacijenta koji nisu imali protektivnu stomu, nije bila ni jedna detektovana dehiscencija. U većini objavljenih radova učestalost dehiscencije anastomoze manja je kod pacijenata sa intraoperativno kreiranom derivacionom stomom.

Nedostatak naše studije koji verovatno utiče na pomenuti rezultat je što nismo određivali tačnu udaljenost anastomoze od ano-kutane linije [103,124,168]. Ima autora koji su dehiscenciju anastomoze značajno češće registrovali kod obolelih sa stomom što autori objašnjavaju činjenicom da je ona izvođena u slučajevima tehničkih problema tokom

operacije, što su faktori koji značajno doprinose učestalosti ove komplikacije, a ne u zavisnosti od visine učinjene anastomoze, što je najčešće slučaj [270,274]. Izuzev same lokalizacije bolesti, u odluci kreiranja protektivne stome važna je distanca anastomoze od anokutane linije. Preporučuje se obavezno kreiranje prizidne stome kod anastomoza ispod 5 cm od analnog otvora uzimajući u obzir značajnu razliku u učestalosti klinički manifestne dehiscencije anastomoze u ovoj grupi obolelih sa i bez učinjene stome, 3,8% vs 12,7%. Statistički značajnu razliku u incidenci dehiscencije anastomoze kod obolelih sa anastomozom do 7 cm od anokutane granice, bez i sa derivirajućom stomom, od 28% i 10,3%, nalaze i Mathiessen i saradnici [93]. U prospektivnoj analizi 616 bolesnika kod kojih je učinjena kolorektalna resekcija, sa incidencom dehiscencije od 5,7%, autori ukazuju da su anastomoze kreirane ispod 10cm najvažniji negativni prognostički faktor rizika što je u skladu sa našim rezultatima [162,168].

Poznato je da pacijenti koji su u toku operacije imali veće gubitke krvi i primali su transfuziju krvi imaju veću učestalost dehiscencija anastomoza, što se tumači privremenim smanjenjem cirkulatornog volumena i posledičnom hipoksijom. U našem istraživanju potvrđeno je da intraoperativna transfuzija krvi nije uticala na nastanak dehiscencija anastomoze. Od 90.7% pacijenata koji nisu dobili transfuziju krvi, 9.3% je imalo dehiscenciju, a od 91.3% pacijenata koji su dobili transfuziju krvi, 8.7% je imalo dehiscenciju anastomoze. Učinjenim analizama nije identifikovana statistička značajnost ni jednog operativnog parametra u nastanku dehiscencije (Tabela 7). Na sličnom uzorku, Ortega-Deballon nije našao značajnu povezanost između frekvencije razvoja septičnih komplikacija i dehiscencije i primljene transfuzije krvi, prisustva protektivne stome, operativnog pristupa, tehnike anastomoze, tipa osnovne bolesti (benigne ili maligne) i visine anastomoze, što je u saglasnosti sa našim rezultatima [286].

Analizirajući uticaj izvedenog hirurškog postupka i dehiscencije anastomoze, najveći procenat dehiscencija imali su pacijenti sa resekcijom pankreasa i resekcijom hloedoha, ali poređenjem svih vrednosti nije dokazana statistička značajnost izvedenog hirurškog postupka i razvoja dehiscencije. Dehiscenciju smo imali kod gastrektomija 12,9%, hemikolektomija 6,1%, subtotalnih kolektomija 16,7, resekcije rektuma 7,4% i resekcije pankreasa u Wippleovoj operaciji 25,0% (Tabela 15).

U literaturi procenat popuštanja anastomoza je sličan uzimajući u obzir različitost u grupisanju pacijenata: visoka prednja resekcija rektuma 2.3%, prednja niska resekcija rektuma

3.2%, ultra-niska prednja resekcija rektuma 8%, subtotalna kolektomija 5.7%, totalna kolektomija 1.8%, hemikolektomija 0.4% [143]. U Holandiji, na 739 uključenih pacijenata, incidenca dehiscencije anastomoze kod bolesnika kod kojih je učinjena desna hemikolektomija bila je 6%, leva hemikolektomija 12%, resekcija sigmoidnog kolona 8%, rektosigmoidnog dela kolona 17%, subtotalna kolektomija 13% i rektuma 13% [287]. U velikoj studiji Turrentina, pojava dehiscencije gastrointestinalne anastomoze bila je 4.8%, sa rasponom od 0% za anastomoze na bilijarnom traktu do 13.5% za anastomoze jednjaka. Srednje vreme kada se dehiscencija pojavila bilo je 11-ti dan [1].

Iako na malom broju pacijenata, naša studija uključila je pacijente sa različitim operacijama na digestivnom traktu, počevši od ezofago-gastričnih, do operacija rektuma i sa različitim indikacijama, benignim i malignim. Nedostatak studije je mali broj pacijenata sa izvedenim pojedinim anastomozama, što otežava analizu podataka i tumačenje rezultata. Prednost našeg rada je svakodnevno određivanje ispitivanih parametara kod svih pacijenata.

Analizirajući tip anastomoze i dehiscenciju najveći procenat dehiscencija zabeležen je kod pankreatiko-jejuno i holedoho-jejuno anastomoza, što odgovara analizi hirurškog postupka. Imali smo 13.0% dehiscencija ezofago-jejuno anastomoze, 12.5% gastro-entero anastomoze, 8.3% entero-entero, 25.0% pankreatiko-jejuno i holedoho-jejuno anastomoze, 8.7% ileo-kolo i ileo-rekto, 8.1% kolo-kolo i kolo-rekto i 0.0% kolo-ano anastomoze (Tabela 16). Platell i sar. imali su manji procenat dehiscencija: entero-entero 0.8%, entero-kolo 1.4%, entero-rekto 3.1%, kolo-rekto 2.4% i kolo-distalni rektum (< 10 cm) 7.1% [112].

Naši rezultati se razlikuju od objavljenih iz nekoliko razloga. Sa jedne strane serija uključenih bolesnika je manja, a dijagnoza je postavljana samo klinički. Procenat bi sigurno bio veći da smo analizirali i subkliničke dehiscencije. Takođe, analizirali smo samo pacijente u neposrednom postoperativnom toku, tokom hospitalizacije, za razliku od većine autora koji su analizirali komplikacije tokom 30 postoperativnih dana. Pojedni autori su takođe koristili različite dijagnostičke testove radi postavljanja dijagnoze dehiscencije za razliku od nas koji smo dijagnozu postavljali isključivo klinički.

Analizirajući vrstu anastomoze i dehiscenciju nije primećena statistička značajnost u pojavi dehiscencija. Kod latero-lateralnih anastomoza imali smo 8.3% dehiscencije, latero-terminalnih 0.0%, termino-lateralnih 12.3% i termino-terminalnih 8.8% (Tabela 17).

Hospitalni mortalitet imalo je 2.0% pacijenata. Oba pacijenta umrla su zbog popuštanja srca. U našem radu nismo imali specifičan mortalitet uzrokovan dehiscencijom anastomoze.

Dehiscencija anastomoze povećava mortalitet za 18% ukoliko se ona detektuje posle V-og PO dana, ali je minimalna ako se otkrije i leči pre V-og PO dana [176]. Smanjen mortalitet poslednjih godina posledica je boljeg postoperativnog tretmana pacijenata, brže dijagnostike komplikacija i bržeg otpočinjanja lečenja. Smanjenje stope mortaliteta sa 14.1% na 8.5% nakon poređenja rezultata operativnog lečenja bolesnika sa kolo-rektalnim karcinomom u dva vremenska perioda, između 1974. i 1979. godine i 1991. i 1994. godine, Mc Ardle i sar. pripisuju napretku i boljoj hirurškoj tehnici i postoperativnoj nezi bolesnika [288].

Uprkos napretku u perioperativnom tretmanu i dostupnosti različitih dijagnostičkih metoda i biohemijskih markera, nije postignut značajan napredak u ranoj dijagnostici anastomotskih dehiscencija. 2016. godine održane je sastanak vodećih eksperta kolorektalne hirurgije u pokušaju da se identifikuju načini prevencije i rane dijagnoze dehiscencije anastomoze [289].

Učestalost dehiscencije varira u izveštajima različitih autora i u zavisnosti od lokalizacije kreće se između 0%-25%. Češća je nakon učinjenih visokih i niskih anastomoza na digestivnom traktu. Prisutne razlike posledica su između ostalog i različitih kriterijuma korišćenih za postavljanje dijagnoze dehiscencije kao i različitih definicija dehiscencije.

Rana dijagnoza dehiscencije je od ključnog značaja za uspešno lečenje i smanjenje posledičnog mortaliteta. Pacijenti sa dehiscencijom imaju veći ukupni morbiditet, duži postoperativni boravak u bolnici, veći mortalitet i sledstveno tome veće troškove lečenja. Sa postavljanjem pravovremene dijagnoze dehiscencije i sledstvene rane reoperacije u svrhu njenog lečenja, značajno se poboljšava preživljavanje (0% smrtnost kod pacijenata reoperisanih pre 5-og dana od primarne operacije u poređenju sa 18% smrtnosti kod reoperisanih posle 5-og PO dana) [1,145]. Ukoliko se zakasni sa postavljanjem dijagnoze može doći do razvoja sepse i popuštanja organa pa je smrtnost kod ovih pacijenata veća. Iako se oko 47% dehiscencija dijagnostikuje tokom prvih 7 postoperativnih dana, 13% se dijagnostikuje do 30 dana po operaciji [98,133,274,290]. Najkasnije se dijagnoza dehiscencije postavlja kod procedura na kolnu i rektumu, prosečno 19.5 dana na kolonu do čak 64 dana na rektumu. Kasno postavljena dijagnoza dehiscencije, povezana je sa lošijim ishodom operacije. Iako se većina dehiscencija može lečiti konzervativno, dodatne komplikacije do kojih dovodi dehiscencija, povećavaju rizik reoperacije za >10 puta [1,175]. Stoga je neophodno postaviti visok stepen sumnje u svrhu ranog postavljanja dijagnoze.

Sistematske revije identifikovale su različite biomarkere u serumu i peritonealnoj tečnosti koji su značajno povišeni u prisustvu dehiscencije intestinalne anastomoze iako u različitom periodu vremena, (POD 1-5) i sa značajnom PPV i NPV. Individualno analizirajući, svi oni imaju slab prediktivni značaj. Većina ispitivanih pacijenata bila je operisana klasično, otvorenom hirurškom tehnikom. Postavlja se pitanje rezultata u laparoskopskoj hirurgiji za koju znamo da ima smanjen inflamatorni odgovor u odnosu na otvorenu hirurgiju [291,292,293].

U pokušaju ranog otkrivanja dehiscencije ispitivani su različiti biomarkeri koji ranije ukazuju na problematično zarastanje anastomoze u odnosu na leukocite. CRP je jedan od ispitivanih biomarkera koji zbog svoje nespecifičnosti ima visoku negativnu prediktivnu vrednost (NPV) i specifičnost sa nižom pozitivnom prediktivnom vrednošću (PPV) i senzitivnošću.

Iako izgleda da prokalcitonin ima veću dijagnostičku tačnost nego CRP u ranoj detekciji infektivnih komplikacija, CRP je popularniji i šire korišćen [128,255,271]. Postoperativne vrednosti CRP-a veće su 15x u odnosu na preoperativne i dostižu maksimum za 48h, dok se vrednost prokalcitonina povećava 10x u odnosu na preoperativne vrednosti i maksimum dostiže za 24-48h [296]. Interesantno je istaći da dodavanje PCT CRP-u značajno povećava dijagnozu dehiscencije petog PO dana (AUC 0.901), što sugerise da ne treba birati između ove dve analize, već ih treba koristiti zajedno [256].

Porast vrednosti CRP-a u postoperativnom toku uz odsustvo kliničkih pratametara urednog postoperativnog toka može biti indikacija za neku od dijagnostičkih metoda, npr ranog CT skena, što bi mogao biti dobar postoperativni algoritam. Time bi se smanjio broj lažno negativnih CT nalaza [242,294,295]. Srednje vreme za postavljanje dijagnoze dehiscencije je šesti dan (četvrti do osmi najčešće), što nam ostavlja prozor između početnog porasta nivoa CRP-a i kliničke dijagnoze.

Tokom istraživanja kod svih pacijenata određivali smo vrednosti CRP-a i leukocita svakodnevno i merili telesnu temperaturu, od preoperativnog dana kao inicijalnog parametra, do sedmog postoperativnog dana bez obzira da li su imali ili ne kliničke znake razvoja neke od postoperativnih komplikacija.

Srednja preoperativna vrednost CRP-a u ukupnom uzorku bila je 16.2, krećući se od minimalne vrednosti 0.5 do maksimalne 186.3 (kod jednog pacijenta kod koga nismo našli razlog tako visoke vrednosti). Najveća postoperativna srednja vrednost CRP-a zabeležena je

drugog PO dana 145.4 krećući se u intervalu od min 29.2 do max 264.1. Evidentan je porast vrednosti CRP-a prvog dana, sa najvećim vrednostima drugog PO dana i njegov pad trećeg PO dana koji se postepeno nastavlja do sedmog dana. Evidentna je statistički značajna razlika između svih osam merenja ($X^2=514,287$; $p<0,001$). Naše vrednosti odgovaraju onome što znamo o CRP-u čije vrednosti rastu unutar šest sati od stimulacije a maksimalne vrednosti dostižu nakon 48 časova od stimulacije. Njegove povišene koncentracije posledica su povišene sinteze kao odgovor na jačinu stimulusa. U nekomplikovanom toku stimulus prestaje, pa CRP postepeno pada do normalnih vrednosti. Ova činjenica rukovodila nas je u istraživanju i pokušaju da promene u vrednostima koncentracije CRP-a analiziramo zasebno za obolele, operisane, bez i sa specifičnim i opštim infektivnim komplikacijama.

Radi poređenja, merili smo i vrednosti leukocita od preoperativnih do sedmog PO dana. Srednja preoperativna vrednost leukocita u ukupnom uzorku bila je 7.3, krećući se od minimalne vrednosti 3.3 do maksimalne vrednosti 24.4. Najveća zabeležena postoperativna srednja vrednost leukocita izmerena je prvog PO dana 13.6, krećući se u intervalu od min 6.4 do max 24.1 zabeleženog drugog PO dana. Od prvog PO dana postoji trend opadanja do petog PO dana. Leukociti su nespecifičan marker inflamacije pa nije iznenađujuće što smo dobili slabu dijagnostičku vrednost njegovog određivanja. U ranom postoperativnom periodu, za razliku od vrednosti CRP-a u serumu, leukociti uglavnom imaju normalne vrednosti. Welsch i sar. porast vrednosti leukocita beleželi su kasnije, sedmog PO dana, grubo odražavajući srednji dan kliničke dijagnoze komplikacija [274].

Telesnu temperaturu merili smo svakoga dana od preoperativnog do sedmog postoperativnog dana svakodnevno i u popodnevnim satima. Najniža izmerena telesna temperature bila je 36.0 C, a najviša 38.6 C. Najviša merena telesna temperature bila je prvog i drugog postoperativnog dana 36.8 C. Evidentan je blag porast prosečne vrednosti telesne temperature prvog i drugog PO dana, da bi potom njena vrednost bila stabilna.

Obzirom da je CRP neselektivni marker inflamatornog procesa u organizmu, istraživali smo zasebno pacijente sa specifičnim i opštim komplikacijama. Vrednosti koncentracija CRP-a u serumu kod naših bolesnika bez i sa komplikacijama operativnog lečenja pokazuju trend porasta nakon operativnog lečenja sa maksimalnim vrednostima registrovanim drugog postoperativnog dana. Tog dana srednja vrednost CRP-a kod pacijenata bez komplikacija bila je 139.6mg/L, kod pacijenata sa opštom infekcijom, 196.3mg/L, a kod pacijenata sa dehiscencijom 153.4mg/L. Nakon toga, od drugog postoperativnog dana, kod obolelih bez

komplikacija kao i kod onih koji su imali opšte infektivne komplikacije, postoji trend opadanja dok smo kod pacijenta koji su razvili dehiscenciju beležili blag porast vrednosti CRP-a. Srednje CRP vrednosti kod pacijenata sa dehiscencijom se održavaju povišnim do sedmog PO dana ne vraćajući se na normalne vrednosti tokom observacionog perioda i to drugog 153.4, trećeg 159.9, četvrtog 155.9, petog 135.1, šestog 130.6 i sedmog 148.9mg/L. Poređenja radi, srednje CRP vrednosti kod pacijenata bez komplikacija su u opadanju od vrednosti drugog PO dana 139.6, trećeg 112.5, četvrtog 78.7, petog 58.5, šestog 49.4 i sedmog postoperativnog dana kada padaju na 44.2mg/L (Grafikon 7). Sveukupno, vrednosti CRP-a II PO dana skoro 9 puta su veće od preoperativnih vrednosti kod pacijenata koji nemaju postoperativne komplikacije, a 14 puta veće kod pacijenata koji su ih imali.

Slične rezultate nalazimo i u radovima drugih autora. Welsch i sar. registrovali su infektivne komplikacije kod 383 obolela sa karcinomom rektuma kod kojih je učinjena primarna resekcija i anastomoza. Svakodnevno, tokom dvanaest postoperativnih dana, beležene su vrednosti CRP-a u serumu, broj leukocita, trombocita i telesna temperatura. Upoređene su dve grupe, 48 bolesnika sa komplikacijama i 48 bolesnika sa normalnim postoperativnim tokom. Autori su našli da kod bolesnika bez komplikacija nakon početnog rasta vrednosti CRP-a sa maksimalnom srednjom vrednošću od 140mg/l drugog postoperativnog dana, dolazi do postepenog opadanja vrednosti CRP-a narednih dana. Kod obolelih sa komplikacijama visoke vrednosti CRP-a perzistiraju i nakon drugog postoperativnog dana [274].

Korner i sar. su analizirali rezultate dobijenih vrednosti koncentracija CRP-a u serumu prvog, trećeg, petog i sedmog dana, kod 231 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom podeljenih u tri grupe, bez komplikacija, sa intraabdominalnim i grupe sa ekstraabdominalnim infektivnim komplikacijama. Kod svih bolesnika postojao je porast vrednosti CRP -a u serumu prvog postoperativnog dana. Autori konstatuju da je srednja vrednost koncentracije CRP-a u serumu najviša kod obolelih sa intraabdominalnim komplikacijama, trećeg dana, a da se visoke vrednosti CRP-a u ovoj grupi održavaju i petog i sedmog postoperativnog dana. Kod obolelih bez komplikacija uočljiv je pad vrednosti CRP-a nakon trećeg dana, dok je u grupi bolesnika sa ekstraabdominalnim komplikacijama registrovan i manji porast i umerenije opadanje srednjih vrednosti. Ovakav nalaz je u skladu sa našim rezultatima, jer u grupi obolelih sa opštim komplikacijama, nema statistički značajne razlike u vrednostima CRP-a u serumu između pojedinih dana [261].

Woeste i sar. Za razliku od bolesnika bez komplikacija, kod 26 (7,6%) obolelih sa dehiscencijom anastomoze nije dolazilo do opadanja vrednosti CRP-a nakon maksimalno dostignutih vrednosti trećeg postoperativnog dana [98].

Kostić u svojoj doktorskoj disertaciji beleži maksimalne vrednosti CRP-a trećeg postoperativnog dana kod bolesnika bez i sa ukupnim i specifičnim infektivnim komplikacijama operativnog lečenja. Nakon toga kod obolelih bez komplikacija postoji trend opadanja koji je značajno izraženiji u poređenju sa opadanjem vrednosti CRP-a u serumu kod obolelih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama [239].

Većina autora određivanje vrednosti koncentracije CRP-a između trećeg i petog postoperativnog dana, smatra najznačajnijim za detekciju infektivnih komplikacija. Važno je istaći da su ove visoke vrednosti registrovane pre nego što je dehiscencija postala klinički manifestna.

Analizirajući vrednost leukocita kod naših bolesnika najvišu prosečnu vrednost leukocita beležili smo prvog postoperativnog dana, da bi od drugog postoperativnog dana kod svih pacijenata beležili pad njegove vrednosti. Srednja postoperativna vrednost leukocita prvog dana kod pacijenata bez komplikacija bila je $13.4 \cdot 10^9/L$, kod onih sa opštom infekcijom $16.2 \cdot 10^9/L$ dok je kod pacijenata sa dehiscencijom iznosila $14.0 \cdot 10^9/L$. Pacijenti sa komplikacijama u postoperativnom toku imali su više vrednosti leukocita svakoga dana počevši od trećeg PO dana u odnosu na pacijente koji nisu imali komplikacije u postoperativnom toku, iako njihova vrednost nije značajno prelazila referentne vrednosti (Grafikon 8).

Slične rezultate našim, dobili su Ortega-Deballon i sar. Vrednost leukocita iako značajno veća četvrtog i šestog POD dana kod pacijenata sa infektivnim komplikacijama, nema većeg značaja jer su absolutne vrednosti leukocita normalne [286]. Almeida i sar. poređenjem postoperativnih vrednosti leukocita nisu našli značajne razlike među pacijentima sa i bez dehiscencije do VI-og PO dana. Značajnost razlike dobili su VII-og PO dana kada se dehiscencija najčešće i klinički dijagnostikuje čime merenje postoperativnih vrednosti leukocita gubi na značaju [96]. Woeste i sar. imali su porast leukocita u prva dva postoperative dana i potom normalizaciju vrednosti u obe ispitivane grupe pacijenata, sa i bez anastomotske dehiscencije [98]. Warschkow i sar. statističku značajnost merenja vrednosti leukocita dobili su samo V-og PO dana, i zaključili da određivanje postoperativnih vrednosti leukocita malo doprinosi ranoj dijagnostici postoperativnih komplikacija [97].

Beležeći postoperativnu visinu telesne temperature, značajno više prosečne vrednosti telesne temperature imali su pacijenti sa dehiscencijom anastomoze III, V i VI postoperativnog dana u odnosu na pacijente koji nisu imali komplikacije u postoperativnom toku iako srednja vrednost nije značajno prelazila 37C. Ukoliko dođe do razvoja dehiscencije, povišena telesna temperatura obično se javlja kasnije u postoperativnom toku, najčešće posle šestog POD dana. U radu Ortega-Deballon-a i sar. telesna temperatura bila je veća šestog POD dana kod pacijenata sa komplikacijama [286]. Telesna temperature bila je veća šestog POD kod pacijenata koji su razvili postoperativne infektivne komplikacije, ali je absolutna razlika među pacijentima sa i bez infektivnih komplikacija bila samo 0.3C [296].

Takakura i sar nisu našli statističku značajnost kod pacijenata sa opštim i specifičnim komplikacijama mereći postoperativnu vrednost leukocita i telesne temperature [258]. Iako na malom broju pacijenata Silvestre nije našao statističku značajnost među pacijentima u vrednostima leukocita i telesnoj temperaturi. Iako je broj leukocita nešto viši kod pacijensata sa infektivnim komplikacijama, nije dostigao statističku značajnost. Telesna temperatura je nešto viša VI-og PO dana kod pacijenata koji su razvili neku od infektivnih komplikacijama ali bez statističke značajnosti. Apsolutna razlika između onih sa i bez komplikacija je 0.3°C [296].

Merenja postoperativnih vrednosti leukocita i telesne temperature nisu se pokazala korisnim u predviđanju komplikovanog postoperativnog toka jer na njega ukazuju kasno, kada se već jave i klinički znaci. Superiornost CRP u odnosu na vrednost leukocita u predviđanju postoperativnih komplikacija pokazali su i drugi autori [129,297].

Analizirali smo vrednost CRP u odnosu na izveden hirurški postupak, tip izvedene anastomoze, vrstu izvedene anastomoze, broj izvedenih anastomoza kao i prirodu osnovne bolesti.

Analizirajući vrednost CRP-a između različitih hirurških postupaka nije nađena statistička značajnost izvedenog hirurškog postupka i vrednosti CRP-a u serumu, što govori u prilog poznate činjenice nespecifičnosti CRP markera (Tabela 19).

Daljom analizom rezultata nije nađena statistička značajnost između tipa izvedene anastomoze i vrednosti CRP-a u serumu kao ni između vrste izvedene anastomoze i vrednosti CRP-a u serumu (Tabela 21 i Tabela 23).

Analizirajući uticaj višestrukih anastomoza na CRP primetili smo da svi pacijenti koji su imali 2 ili 3 izvedene anastomoze imaju veće vrednosti CRP-a u odnosu na pacijente sa izvedenom jednom anastomozom i sve dobijene razlike su statistički značajne. Dobijene vrednosti možemo tumačiti većom traumom do koje dovodi veći broj anastomoza. Vrh vrednosti CRP-a kod bolesnika sa jednom anastomozom je drugog postoperativnog dana, a kod bolesnika sa više anastomoza prvog postoperativnog dana. Sveukupno, veće postoperativne vrednosti CRP-a zabeležene su kod pacijenata sa više anastomoza u svakom danu (Grafikon 15).

Analizirajući pacijente sa benignom i malignom bolešću dobili smo značajne razlike u preoperativnim vrednostima CRP kod benigne i maligne grupe pacijenata kao i u vrednostima CRP-a III, IV, V, VI, i VII postoperativnog dana. Vrh vrednosti CRP-a u obe grupe bolesnika je drugog postoperativnog dana, a zatim kreće pad u obe grupe. Veće postoperativne vrednosti CRP-a zabeležene su kod pacijenata sa malignom bolešću u svakom danu što možemo objasniti uticajem same maligne bolesti (Grafikon 14). Naši rezultati odgovaraju rezultatima u literaturi [96].

Dijagnostička tačnost vrednosti koncentracije CRP-a praćene kao neprekidne varijable značajno zavisi od određene granične vrednosti (cut-off value). Za izabranu graničnu (cut-off) vrednost senzitivnost i specifičnost su suprotno povezani [298]. Najprikladnija statistička analiza je pomoću ROC (receiving operating characteristics) krive [299]. Primenom ROC krive izračunali smo sezitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost vrednosti CRP-a svakog postoperativnog dana. Analizirali smo vrednost CRP-a u predikciji razvoja opštih infektivnih komplikacija, dehiscencije kreirane intestinalne anastomoze kao i svih komplikacije zajedno.

U odnosu na razvoj opštih infektivnih komplikacija nakon abdominalnih operacija površina ispod ROC krive najveća je trećeg i četvrtog PO dana; za treći dan iznosi 0.851, a za četvrti 0.849, $p=0.001$. Statistička značajnost najveća je trećeg PO dana. Trećeg postoperativnog dana cut-off vrednost CRP-a od 116mg/L ukazuje na razvoj opšte infekcije u postoperativnom toku, obezbeđujući senzitivnost od 100%, specifičnost od 61.45% i visoku dijagnostičku tačnost od 0.851. Drugim rečima, 61.5% obolelih sa vrednostima CRP-a u serumu od 116mg/L trećeg postoperativnog dana imaće opštu infekciju kao komplikaciju operativnog lečenja. Za taj dan izračunali smo PPV i NPV koje iznose 20.0 i 100. Četvrtog

postoperativnog dana cut-off vrednost CRP-a je 120.7mg/L sa senzitivnošću 75% i specifičnošću 85.5%. Dijagnostička tačnost testa četvrog dana je nešto manja i iznosi 0.849.

Analizirajući vrednosti CRP-a u predikciji razvoja dehiscencije najraniju dijagnostičku tačnost testa nalazimo trećeg PO dana sa površinom ispod ROC krive od 0.774, senzitivnošću 88.89% i specifičnošću 59.04%. Ovako rani pokazatelj je klinički važan radi započinjanja terapije koja je usmerena na poboljšanje postoperativnih rezultata. Najveću statističku značajnost nalazimo petog postoperativnog dana sa cut-off vrednošću CRP-a od 59.2mg/L, senzitivnošću od 88.89%, specifičnošću od 61.45% i visokom dijagnostičkom tačnošću testa od 0.878. Analizirajući dobijene podatke, dehiscenciju intestinalne anastomoze imaće 61.5% obolelih sa vrednostima CRP-a u serumu 59.2mg/L petog postoperativnog dana. PPV i NPV za taj dan su 21.9 i 100.

Analizirajući vrednosti CRP-a u predikciji razvoja svih komplikacije zajedno najveću površinu ispod krive dobili smo V postoperativnog dana. Optimalna cut off vrednost CRP-a za taj dan je 69.1mg/L, senzitivnost i specifičnost 88.24 i 67.47, dok su PPV i NPV 35.7 i 96.5. Drugim rečima, neku od komplikacija operativnog lečenja imaće 67.5% obolelih sa vrednostima CRP-a u serumu 69.1mg/L petog postoperativnog dana.

U našim rezultatima dominiraju visoka senzitivnost i visoka negativna prediktivna vrednost testa što nam govori da velika većina pacijenata sa vrednošću CRP ispod cut-off vrednosti za ispitivani PO dan, nema infektivnu komplikaciju odnosno dehiscenciju anastomoze. Slične rezultate našim nalazimo u radu Ortega-Deballon i sar. Cut-off vrednost od 125mg/L četvrtog PO dana ima senzitivnost 81.8% i negativnu prediktivnu vrednost od 95.8% u detekciji anastomotske dehiscencije [286].

Na problematično zarastanje kolorektalne anastomoze ukazuju Almeida i Welsch sa saradnicima. Welsch je uključio samo pacijente sa resekcijom rektuma od kojih je većina imala protektivnu ileostomu. Almeida sa vrednošću CRP-a preko 140mg/L POD 3, senzitivnošću 78% i specifičnošću 86% i Welsch sa vrednošću CRP-a preko 140mg/L POD 3, senzitivnošću 80%, specifičnošću 81% i PPV od 85.7% [96,274]. Adamina i sar. najveću površinu ispod krive imali su četvrtog PO dana pri čemu su senzitivnost 68.5% i specifičnost 71.6%, PPV 50.4% i NPV 84.3% [277]. Uzimajući u obzir statistički procenjenju „optimalnu” graničnu (cutoff) vrednost CRP-a od 123mg/L četvrtog postoperativnog dana, Warsckow i sar. navode senzitivnost i specifičnost od 66% i 77% u predviđanju infektivnih komplikacija, dok u predviđanju dehiscencije anastomoze optimalna cut-off vrednost CRP-a IV PO dana od

143mg/L, ima senzitivnost 75%, specifičnost 71% površinu ispod krive 0.77. PPV vrednost iznosi 19% a NPV 97% [97].

Analiza Kostića i sar u detekciji ukupnih i specifičnih infektivnih komplikacija operativnog lečenja pokazuje da su vrednosti petog postoperativnog dana od najvećeg značaja. Kod 78% sa ukupnim i 82% bolesnika sa specifičnim infektivnim komplikacijama vrednost koncentracije CRP-a u serumu petog postoperativnog dana bila je veća od 82mg/L, uz specifičnost od 81%. Svi bolesnici sa koncentracijom CRP-a u serumu preko 139mg/L petog POD dana imali su neku od specifičnih infektivnih komplikacija.

Korner i sar. analizirali su rezultate dobijenih vrednosti koncentracija CRP-a u serumu merenih prvog, trećeg, petog i sedmog dana, kod 231 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom. Pacijente su podelili u tri grupe, one bez komplikacija, sa intraabdominalnim komplikacijama i pacijente sa ekstraabdominalnim infektivnim komplikacijama. Kod svih bolesnika postojao je porast vrednosti CRP -a u serumu prvog postoperativnog dana. Autori konstatuju da je srednja vrednost koncentracije CRP-a u serumu najviša kod obolelih sa intraabdominalnim komplikacijama, a da se visoke vrednosti CRP-a u ovoj grupi održavaju i petog i sedmog postoperativnog dana. Kod obolelih bez komplikacija uočljiv je pad vrednosti CRP-a nakon trećeg dana, dok je u grupi bolesnika sa ekstraabdominalnim komplikacijama registrovan i manji porast i umerenije opadanje srednjih vrednosti. Koncentracija CRP-a od 190mg/L trećeg postoperativnog dana granična (cutoff) je vrednost koja ukazuje na pojavu intraabdominalnih infektivnih komplikacija uz senzitivnost i specifičnost od 82% i 73%. Površina ispod ROC krive je bila 0,82 [261].

Adamina i sar. su kao i mi analizirali prediktivnu vrednost CRP-a u ranoj detekciji postoperativnih infektivnih komplikacija kod različitih abdominalnih operacija, jednjak, želudac, pankreas, kolon i rectum. Uključili su 1986 pacijenata i zaključili da je najveća dijagnostička tačnost testa 4 dana po operaciji CRP. Senzitivnost i specifičnost su 68.5% i 71.6%. PPV i NPV su 50.4% i 84.3% [277].

Duta i sar. analizirajući 136 pacijenata operisanih zbog ezofagogastričnog karcinoma prediktivnu vrednost CRP-a u popuštanju izvedene anastomoze dobili su četvrtog PO dana, 180mg/L, sa površinom ispod krive 0.857, senzitivnošću 71% i specifičnošću 83% [297].

U radu Ortega-Deballon i sar. vrednost CRP-a drugog i četvrtog postoperativnog dana imaju najveću prediktivnu vrednost u ranoj detekciji dehiscencije anastomoze (površina ispod ROC za drugi dan je 0.653 a za četvrti dan je 0.716). Zaključuju da se bolesnici sa vrednošću

koncentracije CRP-a iznad 125mg/l četvrtog postoperativnog dana ne mogu otpustiti iz bolnice [286].

Iako je optimalno vreme merenja CRP različito od autora do autora, većina zaključuje da je pik vrednosti drugog postoperativnog dana i da se određivanje vrednosti CRP-a između trećeg i petog postoperativnog dana smatra najznačajnijim za detekciju infektivnih komplikacija, upozoravajući hirurga pre pojave kliničkih znakova neke od komplikacija hirurškog lečenja [300].

Tabela 33. Upoređivanje graničnih vrednosti CRP-a u predviđanju dehiscencije

Studija	Broj pacijenata	POD	CRP mg/L	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)
Kørner i sar. ²³⁰	231	3	190	77	80
Ortega-Deballon i sar. ²⁸⁶	133	4	125	82	64
Almeida i sar. ⁶⁵	173	3	140	78	86
Platt i sar. ³⁰¹	454	3	190	77	80
Welsch i sar. ²⁴³	383	3	140	80	81
Warschkow i sar. ⁶⁶	1187	4	143	75	71
Dutta i sar. ²⁹⁷	136	4	180	71	83
Lalović ³⁰²	100	4	130	82	96
Scepanovic i sar.	100	5	59	89	61

U navedenim studijama, dominira cut-off vrednost CRP-a 3-4 postoperativnog dana sa prosečnom vrednošću CRP-a od 144mg/L. Senzitivnost varira od 71% do 89% u našem radu, a specifičnost od 61% do 96% u predikciji dehiscencije. Većina autora se slaže da je CRP dobar negativni prediktivni test, ali nije dobar pozitivni prediktivni test za intestinalnu

dehiscenciju. Stoga određivanje vrednosti CRP-a ima klinički značaj kao negativan test, tako da niske vrednosti CRP-a POD 3-5 mogu da predvide pacijente koji neće razviti dehiscenciju anastomoze. Mi smo radi da imamo visoku senzitivnost (89%) i visoku negativnu prediktivnu vrednost (100%) i sa većom sigurnošću isključimo postojanje dehiscencije petog dana po operaciji, što je zadovoljavajuće vreme za otpust pacijenta iz bolnice. Dobijena PPV vrednost je niska tako da ne možemo sa visokom sigurnošću da potvrdimo postojanje postoperative komplikacije i/ili dehiscencije anastomoze. Statističku značajnost testa nalazimo nešto kasnije, petog PO dana sa nižom cut-off vrednošću, 59mg/L, u odnosu na druge autore, što se može objasniti činjenicom da je pik vrednosti CRP-a drugog do trećeg postoperativnog dana i da potom opada. Naša cut-off vrednost trećeg PO dana od 115.1mg/L odgovara rezultatima drugih autora i ima zadovoljavajuću površinu ispod krive od 0.774, senzitivnost 88.89% i specifičnost 59.04%.

Poređenje rezultata sa literaturom teško je zbog heterogenosti uključenih pacijenta i samog hirurškog lečenja. Dizajn studija je različit (variraju retrospektivne i prospektivne studije), interval studija varira od nekoliko meseci do nekoliko godina, a interval praćenja od nenaznačenog do 60 dana, analizirani su hitno i elektivno operisani pacijenti, pristup laparoskopski i otvoren, kao i različita lokalizacija bolesti i hirurška tehnika. Većina studija zahtevala je radiološku potvrdu dehiscencije, ali različite definicije dehiscencije dodatno doprinose heterogenosti studija [270].

6. ZAKLJUČCI

Mogućnost predviđanja komplikacija u postoperativnom toku od posebnog je značaja, posebno u eri usvajanja protokola ubranog oporavka operisanih bolesnika (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery). Kako samo kliničkim pregledom najčešće nije moguće postaviti dijagnozu komplikacija u optimalnom vremenu, od suštinskog je značaja pronalaženje selektivnog i specifičnog markera predikcije infektivnih komplikacija.

Ne postoji hirurrg koji se u svojoj hirurškoj praksi nije suočio sa popuštanjem šavne linije zbog čega u literaturi nalazimo mnogo radova koji se bave ovom problematikom. Rano otkrivanje dehiscencije je možda najvažniji parametar neposrednog postoperativnog preživljavanja. Međutim, većina radova bazirana je na heterogenim grupama pacijenata, malom broju uključenih ispitanika, bez analize ROC krive. Sveukupno, mali je broj dobro dizajniranih randomizovanih studija sa velikim brojem uključenih pacijenata. Dodatnu otežavajuću okolnost u tumačenju rezultata predstavlja razika u definiciji same dehiscencije među autorima kao i različita anastomotska tehnika zasnovana više na ličnom iskustvu. Mi smo fokus dali klinički manifestnim dehiscencijama izuzimajući klinički nemanifestne dehiscencije koje obično ne zahtevaju specifičnu terapiju.

Naša studija ima brojne nedostatke od kojih je najznačajniji mali broj ispitanika, zbog čega se ne mogu donositi definitivni zaključci. Takođe, mali procenat komplikacija ograničava statističku analizu. I pored toga, naša studija ukazuje na značaj C reaktivnog proteina u detekciji postoperativnih komplikacija pre pojave kliničkih znakova. Određivanje CRP vrednosti petog postoperativnog dana može doprineti sigurnom otpustu pacijenata iz bolnice posle elektivnih abdominalnih operacija.

Na osnovu rezultata našeg istraživanja, možemo izvesti sledeće zaključke.

- 1) Pol, starost, transfuzija krvi, nisu statistički značajni faktori rizika za nastanak dehiscencije intestinalne anastomoze
- 2) Incidenca dehiscencije intestinalnih anastomoza ista je kod manuelne i staplerske anastomoze
- 4) Određivanje koncentracije C reaktivnog proteina u serumu pouzdan je indikator razvoja dehiscencije intestinalne anastomoze
- 5) Održavanje visokih vrednosti koncentracije CRP-a u serumu trećeg postoperativnog dana u značajnoj je korelaciji sa razvojem dehiscencije intestinalne anastomoze
- 6) Cut-off vrednost CRP-a petog postoperativnog dana od 59.2mg/L, sa senzitivnošću od 89%, specifičnošću od 61% i visokom dijagnostičkom tačnošću testa od 0.878, ukazuje na problematično zarastanje intestinalne anastomoze

Svakako da navedeni zaključci ostaju otvoreni za dalje preispitivanje na većem uzorku i sa boljim odabirom ispitanika. Ipak, želimo da istaknemo našu nadu da smo nakon napornog višegodišnjeg rada došli do nekih saznanja koja će pomoći kliničarima u dijagnostici i lečenju mnogih pacijenata.

7. LITERATURA

1. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, Garwood RA, Guerlain S, Agrawal A, et al. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J Am Coll Surg*. 2015;220:195-206.
2. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:265-270.
3. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S. Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. *Colorectal Dis* 2010;12:e216-e223.
4. Cong ZJ, Hu LH, Xing JJ, Bian ZQ, Fu CG, Yu ED, Li ZS, Zhong M. Incidence and mortality of anastomotic dehiscence requiring reoperation after rectal carcinoma resection. *Int Surg* 2014 Mar-Apr;99:112-119.
5. Simić P, Simić A. Istorija hirurgije. Službeni glasnik 2008.
6. Fischer C. *Corpus Hippocraticum*. Kaplan Publishing 2008.
7. Travers B. *An Inquiry into Process of Nature in Preparing Injuries of intestines*. London 1812.
8. Goldenberg IS. Catgut, silk, and silver--the story of surgical sutures. *Surgery* 1959;46:908-12.
9. S Lerer. *Vitezi medicine*. OOUR Izdavački zavod „Jugoslavija“ i OOUR „Izdavačka delatnost“ Izdavačke radne organizacije „Prosveta“, Beograd, 1981.
10. Billroth T. *Clinical Surgery*. Translated by Dent CT. London: The New Sydenham Society; 1881.
11. Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Boston Med Surg J* 1899;141:645-654.
12. Kausch W. Das carcinom der papilla duodeni und seine radikale Entfeinung. *Beitr Z Clin Chir* 1912;78:439-486.

13. Hirschel G. Die resektion des duodenums mit der papille wegen karzinoims. Munchen Med Wochenschr 1914;61:1728-1730.
14. Hultl H. Zweite Kongress der Gesellschaft fur Chirurgie, Budapest, May 1908. Pester Med-Chir Presse 1909;45:108-110.
15. von Petz A. Zur technik der Magenrektion: Ein neuer Magen-Darm-Niihapparat. Zentralbl Chir 1924;51:179-188.
16. Hardy KJ. Non-suture anastomosis: the historical development. Aust N Z J Surg 1990;60:625-633.
17. Kalinina TV. The use of the apparatuses PKS 25 mm and SK in the Clinic. In mechanical sutures in surgery of the gastrointestinal tract. Moscow, 1964.
18. Ravitch MM, Steichen FM. A stapling instrument for end-to-end inverting anastomoses in the gastrointestinal tract. Ann Surg 1979;189:791-797.
19. M Štulhofer. Kirurgija probavnog sustava. Medicinska naklada, Zagreb, 1999.
20. Robson MC, teed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. Curr Probl Surg 2001;38:71-140.
21. Hendriks Th, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. Dis Colon Rectum 1990;33:891-901.
22. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK, Dunphy JE. Collagenase activity in the gastro-intestinal tract. Br J Surg 1970;57:896-900.
23. Mastboom WJ, Hendriks T, de Boer HH. Intestinal anastomotic healing in the absence of suture material: an experimental study in rats. Int J Colorectal Dis 1991;6:33-37.
24. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 1997;77:549-573.
25. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. Microsurgery 2006;26:131-136.
26. Halsted WS. Circular suture of the intestine - an experimental study. Am J Med Sci 1887;94:436-61.

27. Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut* 1991;32:1482-1487.
28. Young HL, Wheeler MH. Collagenase inhibition in the healing colon. *J R Soc Med* 1983 Jan;76:32-36.
29. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 1998;85:840-844.
30. Everett WG. Sutures, incisions, and anastomoses. *Ann R Coll Surg Engl.* 1974; 55:31-38.
31. Enestvedt CK, Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical Review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part II. *Microsurgery* 2006;26:137-143.
32. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:76-82.
33. Schroder W, Stippel D, Gutschow C, Leers J, Holscher AH. Postoperative recovery of microcirculation after gastric tube formation. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:267-271.
34. Boyle NH, Manifold D, Jordan MH, Mason RC. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:504-10.
35. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M, DeMeester SR, Fleshman JW, Hyman NH et al. Emerging Trends in the Etiology, Prevention, and Treatment of Gastrointestinal Anastomotic Leakage. *Gastrointest Surg* 2016;20:2035-2051.
36. Davis B, Rivadeneira DE. Complications of colorectal anastomoses: leaks, strictures, and bleeding. *Surg Clin North Am.* 2013;93:61-87.
37. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. I. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomosis. *Am J Surg* 1978;136:587-94.
38. Roig JV, García-Fadrique A, García-Armengol J, Bruna M, Redondo C, García-Coret MJ, Albors P. Mechanical bowel preparation and antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: use by and opinions of Spanish surgeons. *Colorectal Dis* 2009;11:44-48.

39. Businger A, Grunder G, Guenin MO, Ackermann C, Peterli R, von Flüe M. Mechanical bowel preparation and antimicrobial prophylaxis in elective colorectal surgery in Switzerland - a survey. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:107-113.
40. Cohn I, Rives JD. Antibiotic protection of colon anastomoses. *Ann Surg* 1955;141:707-717.
41. LeVeen HH, Wapnick S, Falk G, Olivas O, Bhat D, Gaudre M, Patel M. Effects of prophylactic antibiotics on colonic healing. *Am J Surg* 1976;131:47-53.
42. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 9;(5):CD001181.
43. Bellows CF, Mills KT, Kelly TN, Gagliardi G. Combination of oral non-absorbable and intravenous antibiotics versus intravenous antibiotics alone in the prevention of surgical site infections after colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tech Coloproctol* 2011;15:385-395.
44. Gerzić Z i sar. *Komplikacije u digestivnoj hirurgiji*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000.
45. Shogan BD SD, Chritley S, Gilbert JA, Zaborina O, Alverdy JC. Intestinal anastomotic injury alters spatially defined microbiome composition and function. *Microbiome* 2014;2:35.
46. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, et al. Collagen degradation and MMP 9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Science Translational Medicine* 2015;7:286ra68.
47. Kiran RP, Murray ACA, Chiuzan C, Estrada D, Forde K. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg* 2015;262:416-25-discussion 423-5.
48. Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined Mechanical and Oral Antibiotic Bowel Preparation Reduces Incisional Surgical Site Infection and Anastomotic Leak Rates After Elective Colorectal Resection. *Ann Surg* 2015;262:331-337.
49. Moghadamyeghaneh Z, Hanna MH, Carmichael JC, Mills SD, Pigazzi A, Nguyen NT, et al. Nationwide Analysis of Outcomes of Bowel Preparation in Colon Surgery. *J Am Coll Surg* 2015;220:912-920.

50. Roos D, Dijkstra LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2013;100:1579-1588.
51. Ram E, Sherman Y, Weil R, Vishne T, Kravarusic D, Dreznik Z. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg* 2005;140:285-288.
52. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Hershko D, Shabtai M, Krausz MM et al. Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial. *Tech Coloproctol* 2006;10:131-135.
53. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, Contant C, Chipponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg* 2009;249:203-209.
54. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M, Krausz MM, Ayalon A. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2003;237:363-367.
55. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD001544.
56. van't Sant HP, Weidema WF, Hop WC, Lange JF, Contant CM. The influence of mechanical bowel preparation in elective lower colorectal surgery. *Annals of Surgery* 2010;252:575-576.
57. Courtney DE, Kelly ME, Burke JP, Winter DC. Postoperative outcomes following mechanical bowel preparation before proctectomy: a meta-analysis. *Colorectal Disease* 2015;17:862-869.
58. Nichols RL, Condon RE. Preoperative preparation of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132:323-337.
59. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: the French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:863-868.

60. Pittet O, Nocito A, Balke H, Duvoisin C, Clavien PA, Demartines N, et al. Rectal enema is an alternative to full mechanical bowel preparation for primary rectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2015;17:1007-1010.
61. Tartter PI, Quintero S, Barron DM. Perioperative blood transfusions associated with infectious complications after colorectal cancer operations. *Am J Surg* 1986;152:479-482.
62. Tadros T, Wobbes T, Hendriks T. Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1992;215:276-281.
63. Waymack JP, Robb E, Alexander JW. Effect of transfusions on immune function in a traumatized animal model: II. Effect on mortality rate following septic challenge. *Arch Surg* 1987;122:953-959.
64. Wobbes Th, Bemmelmans BLH, Kuijpers JHC, et al. Risk of postoperative septic complication after abdominal treatment in relation to perioperative blood transfusion. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:59-62.
65. Schot JDL, Schuurman RKB. Blood transfusion suppresses cutaneous cell-mediated immunity. *Clin Exp Immunol* 1986;65:336-344.
66. Hesp FLEM, Hendriks T, Lubbers EJC, de Boer HHM. Effects of infection on experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1984;27:462-467.
67. Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J, Lusher J. Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. *Blood* 1984;64:308-310.
68. Esrig BC, Frazee L, Stephenson SF, Polk HC Jr, Fulton RL, Jones CE. The predisposition to infection following hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1977;144:915-917.
69. Hartmann M, Jonsson K, Zederfeldt B. Effect of tissue perfusion and oxygenation on accumulation of collagen in healing wounds. Randomized study in patients after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1992;158:521-526.
70. Smith JA, King PM, Lane RH, Thompson MR. Evidence of the effect of 'specialization' on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003;90:583-592.

71. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991;302:1501-1505.
72. Cong Z, Fu C, Wang H, Liu L, Zhang W, Wang H. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer. *World J Surg* 2009;33:1292-1297.
73. Ortiz H, Biondo S, Codina A, Ciga MÁ, Enríquez-Navascués J, Espin E, Garcia-Granero E, Roig JV. Hospital variation in anastomotic leakage after rectal cancer surgery in the Spanish Association of Surgeons project: The contribution of hospital volume. *Cir Esp* 2016;94:213-20.
74. Mitrović MM. Upotreba šavnog materijala u hirurgiji. 1993. Beogradski izdavačko-grafički zavod.
75. Douglas DM. Tensile strength of sutures. *Lancet* 1949;17:497-499.
76. Popović M, Petrović M, Kerkez M. Hirurgija tankog creva. Klub NT, Beograd, 1999.
77. Suturing or stapling in gastrointestinal surgery: a prospective randomized study. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Br J Surg* 1991;78:337-341.
78. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, da Silva EM, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003144.
79. Slieker JC, Daams F, Mulder IM, Jeekel J, Lange JF. Systematic review of the technique of colorectal anastomosis. *JAMA Surgery* 2013;148:190-201.
80. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9)CD004320.
81. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Ann Surg* 1995;221:176-184.
82. Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, Uhlmann L, Kulu Y, Büchler MW, et al. Metaanalysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2015;102:735-745.

83. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:385-388.
84. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1157-1168.
85. Rahbari NN et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147:339-351.
86. Kulu Y, Ulrich A, Bruckner T, Contin P, Welsch T, Rahbari N, Büchler M, Weitz J. Validation of the International Study Group of Rectal Cancer definition and severity grading of anastomotic leakage. *Surgery* 2013;153:753-761.
87. Adams K, Papagrigroriadis S. Little consensus in either definition or diagnosis of a lower gastro-intestinal anastomotic leak amongst colorectal surgeons. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:967-971.
88. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, Champagne BJ, Heriot AG, Neary P, Senagore AJ, International Anastomotic Leak Study Group. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg* 2008;32:1147-1156.
89. Merad F, Hay JM, Fingerhut A, Yahchouchi E, Laborde Y, Pelissier E, Msika S, Flamant Y. Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. French association for surgical research. *Surgery* 1999;125:529-535.
90. Straatman J, Cuesta MA, de Lange-de Klerk ES, van der Peet DL. Hospital cost-analysis of complications after major abdominal surgery. *Dig Surg* 2015;32:150-156.
91. Koperna T. Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking. *Arch Surg* 2003;138:1334-8; discussion 1339.
92. Braga M, Vignali A, Zuliani W et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Ann Surg* 2005;242:890-895, discussion 895-896.

93. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjudahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer. A randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246:207-214.
94. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007;245:254-258.
95. Fouda E, El Nakeeb A, Magdy A, Hammad E, Othman G, Farid M. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg* 2011;15:137-144.
96. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg* 2012;10:87-91.
97. Warschkow R, Steffen T, Beutner U, Müller SA, Schmied BM, Tarantino I. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1405-1413.
98. Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg* 2010;34:140-146.
99. Whistance RN, Forsythe RO, McNair AG, Brookes ST, Avery KN, Pullyblank AM, Sylvester PA, Jayne DG, Jones JE, Brown J, Coleman MG, Dutton SJ, Hackett R, Huxtable R, Kennedy RH, Morton D, Oliver A, Russell A, Thomas MG, Blazeby JM; Core Outcomes and iNformation SEts iN SURgical Studies - ColoRectal Cancer Working Group. A systematic review of outcome reporting in colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2013;15:e548-560.
100. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980;281:411-414.
101. Archampong D, Borowski D, Wille-Jorgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:Cd005391.
102. Fischer J.E. Enterocutaneous fistulas. in: J.S. Najarian, J.S. Najarian, J.P. Delaney (Eds.) *Progress in Gastrointestinal Surgery*. Year Book Medical Publishers, Chicago; 1989:377-387.

103. Marinceş AM, Prunoiu VM, Cirimbei C, Buzatu R, Corniciuc R, Sersea C, Brătucu E. Digestive Decompression to Prevent Digestive Fistulas After Gastric Neoplasm Resection. *Chirurgia (Bucur)*. 2016 Sept-Oct;111:400-406.
104. Andreollo NA, Lopes LR, Cpelho Neto Joao de Souza. Postoperative complications after total gastrectomy in the gastric cancer. Analysis of 300 patients. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2011;24:126-130.
105. Budisin N, Budisin E, Golubovic A. Early complications following total gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2001;77:35-41.
106. McCahill LE, May M, Morrow JB, Khandavalli S, Shabahang B, Kemmeter P, Pimiento JM. Esophagectomy outcomes at a mid-volume cancer center utilizing prospective multidisciplinary care and a 2-surgeon team approach. *Am J Surg* 2014;207:380-386.
107. Stojakov D. Analiza anastomotskih komplikacija kod različitih vrsta gastroplastike jednjaka. Doktorska disertacija 2011.
108. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449.
109. Sasako M, Katai H, Sano T, Maruyama K. Management of complications after gastrectomy with extended lymphadenectomy. *Surg Oncol* 2000;9:31-34.
110. Cvetkovic AM, Milasinovic DZ, Peulic AS, Mijailovic NV, Filipovic ND, Zdravkovic ND. Numerical and experimental analysis of factors leading to suture dehiscence after Billroth II gastric resection. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;117:71-79.
111. Cozzaglio L, Coladonato M, Biffi R, Coniglio A, Corso V, Dionigi P, et al. Duodenal fistula after elective gastrectomy for malignant disease: an italian retrospective multicenter study. *Gastrointest Surg*. 2010;14:805-811.
112. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;9:71-79.
113. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763-779.

114. Trimble IR, Parsons JW, Sherman CP. A one-stage operation for the cure of carcinoma of the ampulla of Vater and the head of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1941;73:711-722.
115. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus during pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:959-962.
116. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987;206:358-365.
117. Pierce A, Grace, Henry A, Pitt, Ronald K, Tompkins, Lawrence, DenBesten, William P, Longmire Jr. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1986;151:141-149.
118. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA. Assessment of Complications After Pancreatic Surgery A Novel Grading System Applied to 633 Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244:931-939.
119. O'Neil S, Pickleman J, Gerard V, Aranha G. Pancreaticogastrostomy following Pancreaticoduodenectomy: Review of 102 Consecutive Cases. *World J Surg* 2001;25:567-571.
120. Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: the importance of definitions. *Dig Surg* 2004;21:54-59.
121. Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg*. 2001;234:487-494.
122. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 2001;18:453-457; discussion 458.
123. de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, et al. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2005;92:1117-1123.
124. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-260.

125. Beger HG, Gansauge F, Schwab M, Poch B. Pancreatic head resection: the risk for local and systemic complications in 1315 patients - a monoinstitutional experience. *Am J Surg* 2007;194:S16-S19.
126. Kleespies A, Albertsmeier M, Obeidat F, Seeliger H, Jauch KW, Bruns CJ. The challenge of pancreatic anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:459-471.
127. Grobmyer SR, Rivadeneira DE, Goodman CA, Mackrell P, Lieberman MD, Daly JM. Pancreatic anastomotic failure after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2000;180:117-120.
128. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138:8-13.
129. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic Indicators for Survival After Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165:68-73.
130. Zafar SN, Khan MR, Raza R, Khan MN. Early complications after biliary enteric anastomosis for benign diseases: A retrospective analysis. *BMC Surg* 2011;11:19.
131. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, Michelassi F, Charlson ME, Milsom JW. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg*. 2013;257:108-113.
132. Matthiessen P, Hallbook O, Anderson M, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004;6:462-469.
133. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg*. 2009;208:269-278.
134. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S. Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. *Colorectal Dis* 2010;12:e216-e223.
135. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:e661-e667.
136. Brown SR, Seow-Choen F, Eu KW, Heah SM, Tang CL. A prospective randomised study of drains in infra-peritoneal rectal anastomoses. *Tech Coloproctol* 2001;5:89-92.

137. Shiomi A, Ito M, Saito N, Hirai T, Ohue M, Kubo Y, Takii Y, Sudo T, Kotake M and Moriya Y. The indications for a diverting stoma in low anterior resection for rectal cancer: a prospective multicentre study of 222 patients from Japanese cancer centers. *Colorectal Dis* 2011;13:1384-1389.
138. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg*. 1998;85:355-358.
139. den Dulk M, Marijnen CAM, Collette L, Putter H, Pahlman L, Folkesson J et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1066-1075.
140. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211-216.
141. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg*. 2014;101:424-432.
142. Fazio VW, Coutsoftides T, Steiger E. Factors influencing the outcome of treatment of small bowel cutaneous fistula. *World J Surg*. 1983;7:481-488.
143. Hunt VC, Budd JW. Transduodenal resection of the ampulla of Vater for carcinoma of the distal end of the common duct with restoration of continuity of the common and pancreatic ducts with the duodenum. *Surg Gynecol Obstet* 1935;61:651-661.
144. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26:499-502.
145. Alves A, Panis Y, Pocard M et al. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999;189:554-559.
146. Valverde A, Hay JM, Fingerhut A, Elhadad A. French Associations for Surgical Research. Manual versus mechanical esophagogastric anastomosis after resection for carcinoma: a controlled trial. *Surgery* 1996;120:476-483.
147. MacRae HM, McLeod RS. Hand-sewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:180-189.

148. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. Suturing or stapling in gastrointestinal surgery: a prospective randomized study. *Br J Surg* 1991;78:337-341.
149. Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003144.
150. Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, Young JE. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Esoph* 2001;14:212-217.
151. Dougherty S, Simmons RL. The biology and practice of surgical drains, part I. *Curr Probl Surg* 1992;29:567-577.
152. Galandiuk S, Fazio VW. Postoperative irrigation-suction drainage after pelvic colonic surgery. A prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1991;34:223-228.
153. Sagar PM, Couse N, Kerin M, May J, MacFie J. Randomized trial of drainage of colorectal anastomosis. *Br J Surg* 1993;80:769-771.
154. Merad F, Yahchouchi E, Hay JM, et al. Prophylactic abdominal drainage after elective colonic resection and suprapromontory anastomosis: a multicenter study controlled by randomization. French Associations for Surgical Research. *Arch Surg* 1998;133:309-314.
155. Tsujinaka S, Kawamura YJ, Konishi F, Maeda T, Mizokami K. Pelvic drainage for anterior resection revisited: use of drains in anastomotic leaks. *ANZ J Surg* 2008;78:461-465.
156. Tsujinaka S, Konishi F. Drain vs No Drain After Colorectal Surgery. *Indian J Surg Oncol* 2011;2:3-8.
157. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, et al. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg* 2004;240:1074-1084.
158. Kim J, Lee J, Hyung WJ, et al. Gastric cancer surgery without drains: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:727-732.
159. Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:(5):CD008788.

160. Messenger M, Sabbagh C, Denost Q, Regimbeau JM, Laurent C, Rullier E, Sa Cunha A, Mariette C. Is there still a need for prophylactic intra-abdominal drainage in elective major gastro-intestinal surgery? *J Visc Surg* 2015;152:305-313.
161. Jeekel J. No abdominal drainage after Whipple's procedure. *Br J Surg* 1992;79:182.
162. Čečka F, Loveček M, Jon B, Skalický P, Šubrt Z, Neoral Č, Ferko A. Intra-abdominal drainage following pancreatic resection: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015 28;21:11458-11468.
163. van der Wilt AA, Coolsen MM, de Hingh IH, van der Wilt GJ, Groenewoud H, Dejong CH, van Dam RM. To drain or not to drain: a cumulative meta-analysis of the use of routine abdominal drains after pancreatic resection. *HPB* 2013;15:337-344.
164. Witzigmann H, Diener MK, Kienkötter S, Rossion I, Bruckner T, Bärbel Werner, Pridöhl O, Radulova-Mauersberger O, Lauer H, Knebel P, Ulrich A, Strobel O, Hackert T, Büchler MW. No Need for Routine Drainage After Pancreatic Head Resection: The Dual-Center, Randomized, Controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707). *Ann Surg* 2016;264:528-537.
165. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006;8:259-265.
166. Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 1999;229:174-180.
167. Zhang HY, Zhao CL, Xie J, Ye YW, Sun JF, Ding ZH, Xu HN, Ding L. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:951-960.
168. Komen N, de Bruin RW, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. *Colorectal Dis* 2008;10:109-15; discussion 115-7.
169. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, Balzarotti R, Avenia N, Mariani E et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014;16:O35-O42.
170. Moore WE, Cato EP, Holdeman LV. Anaerobic bacteria of the gastrointestinal flora and their occurrence in clinical infections. *J Infect Dis* 1969;119:641-649.

171. Loh A, Jones PA. Evisceration and other complications of abdominal drains. *Postgrad Med J* 1991;67:687-688.
172. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:1137-1142.
173. Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Tiret E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998;85:1114-1117.
174. Graffner H, Fredlund P, Olsson SA, et al. Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument: a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1983;26:87-90.
175. Pakkastie TE, Ovaska JT, Pekkala ES, et al. A randomized study of colostomies in low colorectal anastomoses. *Eur J Surg* 1997;163:929-933.
176. Pimentel JM, Duarte A, Patricio J. The role of a protecting stoma in low anterior resection with TME and colonic J-pouch for rectal cancer; results of a prospective randomized trial. *Colorectal Dis* 2003;5(suppl 2):P83.
177. Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J, et al. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *HepatoGastroenterology* 2008;55:1562-1567.
178. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2009;96:462-472.
179. Ulrich AB, Seiler C, Rahbari N, Weitz J, Buchler MW. Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor. *Dis Colon Rectum* 2009;52:412-418.
180. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H. Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of Defunctioning Stoma in Low Rectal Cancer Surgery. *Ann Surg* 2008;248:52-60.
181. Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991;78:196-198.

182. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannameo F, Abraha I. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD006878.
183. Sheng-Wen Wu, Cong-Chao Ma, Yu Yang. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:18031-18037.
184. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayastha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:711-723.
185. Edwards DP, Leppington-Clarke A, Sexton R, Heald RJ, Moran BJ. Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial. *Br J Surg* 2001;88:360-363.
186. Gooszen AW, Geelkerken RH, Hermans J, Lagaay MB, Gooszen HG. Temporary decompression after colorectal surgery: randomized comparison of loop ileostomy and loop colostomy. *Br J Surg* 1998;85:76-79.
187. Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg* 2002;89:704-708.
188. Khoo REH, Cohen MM, Chapman GM, Jenken DA, Langevin JM. Loop ileostomy for temporary fecal diversion. *Am J Surg* 1994;167:519-522.
189. Senapati A, Nicholls RJ, Ritchie JK, Tibbs CJ, Hawley PR. Temporary loop ileostomy for restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1993;80:628-630.
190. Phang PT, Hain JM, Perez-Ramirez JJ, Madoff RD, Gemlo BT. Techniques and complications of ileostomy takedown. *Am J Surg* 1999;177:463-466.
191. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, Garrelon JL, Parneix M, Saric J. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J Surg* 2001;24:486-490.
192. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L, Bolognese A, Covarelli P, Boselli C, Becattini C, Noya G. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:479-488.

193. Miccini M, Amore Bonapasta S, Gregori M, Barillari P, Tocchi A. Ghost ileostomy: real and potential advantages. *Am J Surg* 2010;200:e55-7.
194. Cerroni M, Ciocchi R, Morelli U, Trastulli S, Desiderio J, Mezzacapo M, et al. Ghost Ileostomy with or without abdominal parietal split. *World Journal of Surgical Oncology* 2011;9:1-5.
195. Mori L, Vita M, Razzetta F, Meinero P, D'Ambrosio G. Ghost Ileostomy in Anterior Resection for Rectal Carcinoma: Is It Worthwhile? *Diseases of the Colon & Rectum* 2013;56:29-34.
196. Güenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. Systematic review and meta-analysis. *Acta Cir Bras* 2008 May-Jun;23:294-303.
197. Chen J, Zhang Y, Jiang C, Yu H, Zhang K, Zhang M, Zhang GQ, Zhou SJ. Temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomosis: evidence from 12 studies. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:556-562.
198. Tilney HS, Sains PS, Lovegrove RE, Reese GE, Heriot AG, Tekkis PP. Comparison of outcomes following ileostomy versus colostomy for defunctioning colorectal anastomoses. *World J Surg* 2007;31:1142-1151.
199. Hyman NH. Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. *Surgeon* 2009;7:31-35.
200. Murrell ZA, Stamos MJ. Reoperation for anastomotic failure. *Clin Colon Rectal Surg* 2006;19:213-216.
201. Swanson JO, Levine MS, Redfern RO, Rubesin SE. Usefulness of high-density barium for detection of leaks after esophagogastrectomy, total gastrectomy, and total laryngectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:415-420.
202. Tanomkiat W, Galassi W. Barium sulfate as contrast medium for evaluation of postoperative anastomotic leaks. *Acta Radiol* 2000;41:482-485.
203. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, George WD. Early postoperative contrast radiology in the assessment of colorectal anastomotic integrity. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:141-143.

204. Tang CL, Seow-Choen F. Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: a cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:262-266.
205. Leslie DB, Dorman RB, Anderson J et al. Routine upper gastrointestinal imaging is superior to clinical signs for detecting gastrojejunal leak after laparoscopic roux-en-y gastric bypass. *J Am Coll Surg* 2012;214:208-213.
206. Cools-Lartigue J, Andalib A, Abo-Alsaud A, Gowing S, Nguyen M, Mulder D, Ferri L. Routine contrast esophagram has minimal impact on the postoperative management of patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2573-2579.
207. Habib K, Gupta A, White D, Mazari FA, Wilson TR. Utility of contrast enema to assess anastomotic integrity and the natural history of radiological leaks after low rectal surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:1007-1014.
208. Lim M, Akhtar S, Sasapu K, Harris K, Burke D, Sagar P et al. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1611-1619.
209. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC et al. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Dis* 2005;7:576-581.
210. DuBrow RA, David CL, Curley SA. Anastomotic leaks after low anterior resection for rectal carcinoma: evaluation with CT and barium enema. *Am J Roentgenol* 1995;165:567-571.
211. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015;102:462-479.
212. Kornmann VN, Treskes N, Hoonhout LH, Bollen TL, van Ramshorst B, Boerma D. Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:437-445.
213. Doeksen A, Tanis PJ, Wüst AFJ et al. Radiological evaluation of colorectal anastomoses. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:863-868.

214. Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2014;16:95-109.
215. Waldmann D, Ruckauer K, Salm R. Early post-operative endoscopy of the operated intestine. *Endoscopy* 1981;13:108-112.
216. Shorthouse AJ, Bartram CI, Eyers AA, Thomson JP. The water soluble contrast enema after rectal anastomosis. *Br J Surg* 1982;69:714-717.
217. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
218. Komen N, De Bruin RWF, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker. A review of the literature. *Colorectal Dis* 2008;10:109-115.
219. BU Su'a, HL Mikaere, JL Rahiri, IB Bissett, AG Hill. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *BJS* 2017;104:503-512.
220. Sommer T, Larsen JF. Intraperitoneal and intraluminal microdialysis in the detection of experimental regional intestinal ischaemia. *Br J Surg* 2004;91:855-861.
221. Matthiessen P, Strand I, Jansson K, Tornquist C, Andersson M, Rutegard J et al. Is early detection of anastomotic leakage possible by intraperitoneal microdialysis and intraperitoneal cytokines after anterior resection of the rectum for cancer? *Dis Colon Rectum* 2007;50:1918-1927.
222. Pedersen ME, Qvist N, Bisgaard C, Kelly U, Bernhard A, Pedersen SM. Peritoneal microdialysis. Early diagnosis of anastomotic leakage after low anterior resection for rectosigmoid cancer. *Scand J Surg* 2009;98:148-154.
223. Pedersen ME, Mortensen MB, Qvist N, Pedersen SM, Beuke A. Mediastinal microdialysis: early diagnosis of anastomotic leakage after resection for esophageal cancer. *Esophagus* 2009;6:63-66.
224. Deeba S, Corcoles E, Hanna B et al. Use of rapid sampling microdialysis for intraoperative monitoring of bowel ischemia. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1408-1413.

225. Li S, Peng K, Liu F, Yu Y, Xu T, Zhang Y. Changes in blood lactate levels after major elective abdominal surgery and the association with outcomes: a prospective observational study. *J Surg Res* 2013;184:1059-1069.
226. Komen N, Sliker J, Willemsen P, Mannaerts G, Pattyn P, Karsten T, de Wilt H, van der Harst E, de Rijke YB, Murawska M, Jeekel J, Lange JF. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. APPEAL Study Group. *Am J Surg* 2014;208:317-323.
227. Jansson K, Ungerstedt J, Jonsson Tet al. Human intraperitoneal microdialysis: increased lactate/ pyruvate ratio suggests early visceral ischaemia. A pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1007-1011.
228. Corke C, Glenister K. Monitoring intestinal ischaemia. *Crit Care Resusc* 2001;3:176-180.
229. Millan M, Garcia-Granero E, Flor B, Garcia-Botello S, Lledo S. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum* 2006;49:595-601.
230. Agren MS, Jorgensen LN, Delaissé MJ. Matrix metalloproteinases and colon anastomosis repair: a new indication for pharmacological inhibition? *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2004;4:769-778.
231. Bedirli A, Kerem M, Karahacioglu E, Ofluoglu E, Yilmaz TU, Pasaoglu H et al. Effects of two conventional preoperative radiation schedules on anastomotic healing in the rat colon. *Eur Surg Res* 2007;39:141-147.
232. Hingh IHJT, De Man BM, Lomme RMLM, Van Gor H, Hendriks T. Colonic anastomotic strength and matrix metalloproteinase activity in an experimental model of bacterial peritonitis. *Br J Surg* 2003;90:981-988.
233. Lundy JB. A primer on wound healing in colorectal surgery in the age of bioprosthetic materials. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2014;27:125-133.
234. Emara M, Cheung PY, Grabowski K, Sawicki K, ozniak M. Serum levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 and conventional tumor markers (CEA and CA 19-9) in patients with colorectal and gastric cancers. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:993-1000.

235. Pasternak B, Matthiessen P, Jansson K, Andersson M, Aspenberg P. Elevated intraperitoneal matrix metalloproteinase-8 and -9 in patients who develop anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a pilot study. *Colorectal Dis* 2010;12:93-98.
236. Jansson K, Redler B, Truedsson L et al. Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *Am J Surg* 2004;187:372-377.
237. Cini C, Wolthuis A, D'Hoore A. Peritoneal fluid cytokines and matrix metalloproteinases as early markers of anastomotic leakage in colorectal anastomosis: a literature review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15:1070-1077.
238. Baker EA, Leaper DJ. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid: relationship to wound healing. *Wound Repair Regen* 2003;11:268-274.
239. Kostić Z. C-reaktivni protein i matriksna metaloproteinaza-9 u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti kao rani pokazatelji postoperativnih komplikacija kod bolesnika operisanih zbog kolorektalnog karcinoma. Doktorska disertacija 2014; Vojnomedicinska akademija, Beograd:59-60.
240. Kostic Z, Panisic M, Milev B, Mijuskovic Z, Slavkovic D, Ignjatovic M. Diagnostic value of serial measurement of C-reactive protein in serum and matrix metalloproteinase-9 in drainage fluid in the detection of infectious complications and anastomotic leakage in patients with colorectal resection. *Vojnosanit Pregl* 2015;72:889-898.
241. Jansson K, Strand I, Redler B, Magnuson A, Ungerstedt U, Norgren L. Results of intraperitoneal microdialysis depend on the location of the catheter. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:63-70.
242. Simmen HP, Battaglia H, Giovanoli P, Blaser J. Analysis of pH, pO₂ and pCO₂ in drainage fluid allows for rapid detection of infectious complications during the follow-up period after abdominal surgery. *Infection* 1994;22:386-389.
243. Gong JP, Yang L, Huang XE, Sun BC, Zhou JN, Yu DS, Zhou X, Li DZ, Guan X, Wang DF. Outcomes based on risk assessment of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:707-712.

244. Yang L, Huang XE, Xu L, Zhou X, Zhou JN, Yu D et al. Acidic pelvic drainage as a predictive factor for anastomotic leakage after surgery for patients with rectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5441-5447.
245. DeArmond DT, Cline AM, Johnson SB. Anastomotic leak detection by electrolyte electrical resistance. *J Invest Surg* 2010;23:197-203.
246. Wiik H, Karttunen R, Haukipuro K, Syrjala H. Maximal local and minimal systemic cytokine response to colorectal surgery: the influence of perioperative filgrastim. *Cytokine* 2001;14:188-192.
247. van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJ, Gouma DJ. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg* 1998;175:311-316.
248. Baker EA, Gaddal SE, Aitken DG, Leaper DJ. Growth factor profiles in intraperitoneal drainage fluid following colorectal surgery: relationship to wound healing and surgery. *Wound Repair Regen* 2003;11:261-267.
249. Fouda E, El Nakeeb A, Magdy A, Hammad E, Othman G, Farid M. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg* 2011;15:137-144.
250. Ugras B, Giris M, Erbil Yet al. Early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery by measuring peritoneal cytokines: prospective study. *Int J Surg* 2008;6:28-35.
251. Herwig R, Glodny B, K€uhle C et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum* 2002;45:514-521.
252. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-518.
253. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg* 2012;149:345-349.
254. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A et al.; IMACORS Study. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery: results from the IMACORS study. *Ann Surg* 2016;263:961-966.

255. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratala A et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum* 2013;56:475-483.
256. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS, Nigri G, Pirozzi F, Casagrande B et al. Procalcitonin reveals early dehiscence in colorectal surgery: the PREDICS study. *Ann Surg* 2016;263:967-972.
257. Giaccaglia V, Salvi PF, Cunsolo GV, Sparagna A, Antonelli MS, Nigri G, Balducci G, Ziparo V. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care* 2014;29:528-532.
258. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, Saito Y, Tanimine N, Miguchi M, Ohdan H. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398:833-839.
259. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-684.
260. Kaser SA, Nitsche U, Maak M, Michalski CW, Spath C, Muller TC et al. Could hyponatremia be a marker of anastomotic leakage after colorectal surgery? A single center analysis of 1106 patients over 5 years. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:783-788.
261. Korner H, Nielsen HJ, Soreide JA, Nedrebo BS, Soreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1599-1606.
262. Sammour T, Singh PP, Zargar-Shoshtari K, Su'a B, Hill AG. Peritoneal cytokine levels can predict anastomotic leak on the first postoperative day. *Dis Colon Rectum* 2016;59:551-556.
263. Komen N, Sliker J, Willemsen P, Mannaerts G, Pattyn P, Karsten T et al. Polymerase chain reaction for *Enterococcus faecalis* in drain fluid: the first screening test for symptomatic colorectal anastomotic leakage. The Appeal-study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:15-21.
264. Beger HG, Gogler H, Kraas E, Bittner R. Endotoxins in bacterial peritonitis. *Chirurg* 1981;52:81-88.

265. Muhammed KO, Ozener Q, Akoglu E. Diagnostic value of effluent endotoxin level in gram-negative peritonitis in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2001;21:154-157.
266. Junger W, Junger WG, Miller K et al. Early detection of anastomotic leaks after colorectal surgery by measuring endotoxin in the drainage fluid. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1523-1529.
267. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
268. Kubo T, Ono S, Ueno H, Shinto E, Yamamoto J, Hase K. Elevated preoperative C-reactive protein levels are a risk factor for the development of postoperative infectious complications following elective colorectal surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:965-971.
269. Haga Y, Beppu T, Doi K, Nozawa F, Mugita N, Ikei S et al. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med* 1997;25: 1994-2000.
270. Singh PP, Zeng IS L, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* 2014;101:339-346.
271. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, Tarantino I. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg* 2012;256:245-250.
272. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812.
273. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:1236-1239.
274. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1499-507.
275. Warschkow R, Ukejini K, Tarantino I, Steffen T, Muller SA, Schmied BM et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative

inflammatory complications after pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:492-500.

276. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Color Dis* 2011;13:583-587.

277. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg* 2015;102:590-598.

278. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, Büchler MW, Schmidt J. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery* 2008;143:20-28.

279. Warschkow R, Tarantino I, Ukegjini K, Beutner U, Müller SA, Schmied BM, Steffen T. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:727-736.

280. Kostić Z, Slavković D, Mijušković Z, Panišić M, Ignjatović M. C-reactive protein in drainage fluid as a predictor of anastomotic leakage after elective colorectal resection. *Vojnosanit Pregl* 2016;73:228-233.

281. Rovera F, Dionigi G, Boni L, Ferrari A, Bianchi V, Diurni M, Carcano G, Dionigi R. Mechanical bowel preparation for colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7 Suppl 2:S61-3.

282. Gianotti L, Nespoli L, Torselli L, Panelli M, Nespoli A. Safety, feasibility, and tolerance of early oral feeding after colorectal resection outside an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:747-753.

283. Fields RC, Meyers BF. The effects of perioperative blood transfusion on morbidity and mortality after esophagectomy. *Thorac Surg Clin* 2006;16:75-86.

284. Anbari MM, Levine MS, Cohen RB, Rubesin SE, Laufer I, Rosato EF. Delayed leaks and fistulae after esophagogastrectomy: Radiologic evaluation. *AJR* 1993;160:1217-1220.

285. Markar SR, Karthikesalingam A, Vyas S, Hashemi M, Winslet M. Hand-sewn versus stapled oesophago-gastric anastomosis: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2011;15:876-884.

286. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* 2010;34:808-814.
287. Komen N, Dijk JW, Lalmahomed Z, Klop K, Hop W, Kleinrensink JG et al. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:789-795.
288. McArdle CS, Hole DJ. Outcome following surgery for colorectal cancer; analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation. *Br J Cancer* 2002;86:331-335.
289. Vallance A, Wexner S, Berho M, Cahill R, Coleman M, Haboubi N, Heald RJ, Kennedy RH7, Moran B, Mortensen N, Motson RW, Novell R, O'Connell PR, Ris F, Rockall T, Senapati A, Windsor A, Jayne DG. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2017;19:O1-O12.
290. Morks AN, Ploeg RJ, Sijbrand Hofker H, Wiggers T, Havenga K. Late anastomotic leakage in colorectal surgery: a significant problem. *Colorectal Dis* 2013;15:e271-275.
291. Sammour T, Kahokehr A, Zargar-Shoshtari K, Hill AG. A prospective case-control study of the local and systemic cytokine response after laparoscopic versus open colonic surgery. *J Surg Res* 2012;173:278-285.
292. Tsimogiannis KE, Telis K, Tselepis A, Pappas-Gogos GK, Tsimoyiannis EC, Basdanis G. Alpha-defensin expression of inflammatory response in open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *World J Surg* 2011;35:1911-1917.
293. Tsamis D, Theodoropoulos G, Stamopoulos P, Siakavellas S, Delistathi T, Michalopoulos NV et al. Systemic inflammatory response after laparoscopic and conventional colectomy for cancer: a matched case-control study. *Surg Endosc* 2012;26:1436-1443.
294. Straatman J, Cuesta MA, Gisbertz SS, Van der Peet DL. Value of a step-up diagnosis plan: CRP and CT-scan to diagnose and manage postoperative complications after major abdominal surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:515-521.
295. Straatman J, Cuesta MA, Schreurs WH, Dwars BJ, Cense HA, Rijna H, Sonneveld DJ, den Boer FC, de Lange-de Klerk ES, van der Peet DL. The PRECious trial PREdiction of Complications, a step-up approach, CRP first followed by CT-scan imaging to ensure quality

control after major abdominal surgery: study protocol for a stepped-wedge trial. *Trials* 2015; 28;16:382.

296. Silvestre J, Rebanda J, Lourenço C, Póvoa P. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in the early detection of infection after elective colorectal surgery - a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014;14:444.

297. Dutta S, Fullarton GM, Forshaw MJ, Horgan PG, McMillan DC. Persistent elevation of C-reactive protein following esophagogastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications. *World J Surg* 2011;35:1017-1025.

298. Robertson EA, Zweig MH. Use of receiver operating characteristic curves to evaluate the clinical performance of analytical systems. *Clin Chem* 1981;27:1569-1574.

299. Soreide K. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research. *J Clin Pathol* 2009;62:1-5.

300. Ramanathan ML, Mackay G, Platt J, Horgan PG, McMillan DC. Impact of day 2 C-reactive protein on day 3 and 4 thresholds associated with infective complications following curative surgery for colorectal cancer. *World J Surg* 2013;37:2705-2710.

301. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4168-4177.

302. N. Lalović. Faktori rizika značajni za nastanak dehiscencije staplerskih anastomoza kod pacijenata operisanih zbog karcinoma rektuma. Doktorska disertacija. Novi Sad, 2016.

BIOGRAFIJA AUTORA

Šćepanović dr Milena rođena je 01.09.1967. godine u Beogradu. Osnovnu i srednju školu završila je u Beogradu kao odličan đak nosilac Vukove diplome. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu kao redovan student, završila je 1992. godine. Specijalizaciju iz opšte hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 1994 god i sa odličnim uspehom završila 2000. godine. Specijalističke akademske studije iz Digestivnog sistema na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu završila je 2010. godine. Naslov završnog rada: “Klinički, terapijski i prognostički aspekti kasno dijagnostikovanih kolorektalnih karcinoma”. Doktorske studije, smer Rekonstruktivna hirurgija, upisala je 2012. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Kao autor i koautor, publikovala je više stručnih radova u naučnim časopisima i učestvovala kao predavač na domaćim i međunarodnim kongresima. Dobitnik je nagrade za najbolji poster na 8-mom Internacionalnom Simpozijumu koloproktologije u Beogradu 2012. godine, poster prezentacija: „Early prediction of anastomotic leakage after open colorectal resections”.

Od 2010. god. član je upravnog odbora Mediteranskog Udruženja Koloproktologa.

Kao nacionalni koordinator za rano otkrivanje raka debelog creva u okviru projekta EU i Ministarstva zdravlja: „Podrška uvođenju Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka u Srbiji” radila je tokom 2012. i 2013. godine.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Milena Šćepanović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

Ispitivanje uloge C reaktivnog proteina kao ranog prediktora popuštanja šavne linije u različitim tipovima rekonstrukcije u elektivnoj abdominalnoj hirurgiji

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 15.06.2018.

Milena Šćepanović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Milena Šćepanović _____

Broj upisa _____

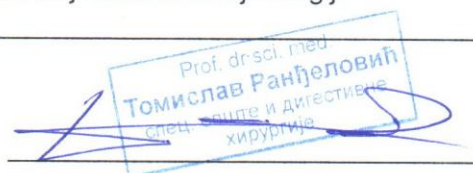
Studijski program: Rekonstruktivna hirurgija _____

Naslov rada:

Ispitivanje uloge C reaktivnog proteina kao ranog prediktora popuštanja šavne linije u različitim tipovima rekonstrukcije u elektivnoj abdominalnoj hirurgiji

Mentor: Prof dr Tomislav Ranđelović

Potpisani



izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 15.06.2018.



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Ispitivanje uloge C reaktivnog proteina kao ranog prediktora popuštanja šavne linije u različitim tipovima rekonstrukcije u elektivnoj abdominalnoj hirurgiji

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, 15.06.2018.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.