

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vladimir R. Resanovi**

**Analiza hirurških metoda rešavanja crevne  
opstrukcije uzrokovane zlo udnim  
tumorima rektosigmoidnog dela debelog  
creva**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2015.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**MEDICAL FACULTY**

**Vladimir R. Resanovi**

**Analysis of surgical procedures in the  
treatment of obstructive rectosigmoid  
cancer**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2015**

Mentor: dr sc. med Slobodan N. Krsti , docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za urgentnu hirurgiju, Klini ki centar Srbije

#### lanovi Komisije

1. dr sc. med Aleksandar R. Karamarkovi , profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za urgentnu hirurgiju, Klini ki centar Srbije
2. dr sc. med Ana Šija ki, profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klini ki centar Srbije
3. dr sc. med Mihajlo M. Mitrovi , redovni profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

**Naslov doktorske disertacije:** Analiza hirurških metoda rešavanja crevne opstrukcije uzrokovane zlo udnim tumorima rektosigmoidnog dela debelog creva

**Cilj rada:** Odrediti adekvatnu metodu (Hartmann-ova procedura vs. bipolarna kolostomija) za rešavanje crevne opstrukcije koja je prouzrokovana zlo udnim tumorima rektosigmoidnog segmenta debelog creva. Pratiti pojavu hirurških i nehirurških komplikacija, kao i potrebu za transfuzijom krvi i ishod le enja.

**Metoda rada:** Studijom je obuhva eno ukupno 120 ispitanika, koji su operisani dvema razli itim tehnikama, metodom bipolarne kolostomije i Hartmann-ovom procedurom. Svi ispitanici su randomizovani u etiri odgovaraju e grupe, shodno godinama života i ASA skor. Odre ivana je incidenca hirurških i nehirurških komplikacija, kao i potreba za transfuzijom krvi i njena koli ina. Tako e, opserviran je i ishod le enja, odnosno pra en je intrahospitalni mortalitet (preživljavanje).

**Rezultati:** Ispitivanjem nije dobijena statisti ki zna ajna razlika u pojavi hirurških i nehirurških komplikacija kod pacijenata operisanih dvema tehnikama. Tako e, nije registrovana statisti ki zna ajna razlika u preživljavanju u funkciji primenjene hirurške strategije. U pogledu ishoda le enja, konstatovano je da uticaj na mortalitet ima pojava nehirurških komplikacija, kao i visoke vrednosti ASA skora. Hirurške komplikacije tako e imaju uticaj na preživljavanje (intrahospitalni mortalitet). zaklju ak koji se name e je da su obe ove procedure dovoljno sigurne, sa gotovo jednakim rezultatima le enja i stopom komplikacija. Nijedna od ove dve metode se u tom smislu ne name e kao superiorna u odnosu na onu drugu. Me utim, u slu aju zna ajne distenzije creva tehni ki je primerenija metoda bipolarne kolostome. Bipolarna kolostomija u odnosu na Hartmann-ovu proceduru ima prednost u injenici da je nakon kreiranja bipolarne kolostome rešen problem crevne distenzije i da se na drugoj definitivnoj hirurškoj proceduri može imati bolji onkološki pristup. Mana je svakako što je neophodna druga hirurška intervencija, za koju ne mogu biti pripremljeni svi pacijenti u tako kratkom vremenskom roku, pa se kod takvih primena Hartmann-ove procedure sa uklanjanjem tumora ini kao onkološki prihvatljivije rešenje.

**Ključne reči:** Hartmann-ova procedura, bipolarna kolostomija, crevna opstrukcija, tumori rektosigmoidnog kolona

**Nau na oblast:** Urgentna hirurgija

**Title of doctoral dissertation:** The analysis of surgical methods for treating obstructive rectosigmoid cancer

**Objective:** To determine the appropriate method (Hartmann's procedure vs. bipolar colostomy) for the solution of bowel obstruction caused by malignant tumors of rectosigmoid colon. Monitor the occurrence of surgical and nonsurgical complications, and the need for blood transfusion and outcome.

**Method of work:** The study included 120 patients, who were operated on two different techniques, using bipolar colostomy and Hartmann's procedure. All subjects were randomized into four corresponding groups, according to age and ASA score. We examined the incidence of surgical and nonsurgical complications, and the need for blood transfusion and its quantity. Also, the outcome of treatment was monitored, as well as intrahospital mortality ( the rate of cumulative survival).

**Results:** The study showed that there was no statistically significant difference in the occurrence of surgical and nonsurgical complications in patients operated by two techniques. Also, it didn't find statistically significant differences in survival as a function of applied surgical strategy. In terms of outcome, it was concluded that there is impact on mortality from emerging nonsurgical complications, as well as the high value of the ASA score. Surgical complications also have an impact on survival (hospital mortality). The conclusion that emerges is that both of these procedures are safe enough, with almost equal treatment outcomes and complication rate. Neither of these two methods is superior to the other. However, in the case of significant bowel distension bipolar colostomy is technically more appropriate method. Bipolar colostomy compared to Hartmann's procedure has the advantage in the fact that creation of bipolar colostomy solved the problem of intestinal distension and on the second definitive surgical procedure surgeon can have better access to oncology. The downside is that second surgical procedure is necessary, and some patients can not be ready for next procedure in such a short period of time. In cases like this, the application of Hartmann's procedure with removal of the tumor seems like better solution.

**Keywords:** Hartmann's procedure, bipolar colostomy, intestinal obstruction, tumors of rectosigmoid cancer

**Scientific area:** Emergency Surgery

## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
1.1. Istorijat kolorektalne hirurgije .....	1
1.2. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma .....	4
1.3. Elijski i molekularni mehanizmi geneze kolorektalnog kancera ....	9
1.4. Dijagnostika kolorektalnog karcinoma .....	14
1.5. Akutna crevna opstrukcija .....	19
1.6. Bipolarna kolostoma vs. Hartmann-ova procedura .....	23
2. Ciljevi rada.....	27
3. Metod rada .....	27
3.1. Statisti ka analiza .....	28
4. Statistika .....	31
4.1. Prva randomizaciona grupa .....	31
4.2. Druga randomizaciona grupa .....	41
4.3. Tre a randomizaciona grupa .....	50
4.4. etvrta randomizaciona grupa .....	60
4.5. Zbirna statistika .....	69
5. Diskusija .....	96
6. Zaklju ci .....	124
7. Literatura .....	126

# 1. UVOD

## 1.1 Istorijat kolorektalne hirurgije

Priča o istoriji hirurgije svakako predstavlja jednu od najfascinantijih priča na svetu, o evoluciji kroz vekove jednog od najplemenitijih zanimanja. Hirurgija se može definisati kao grana medicine u kojoj se koriste najmodernije i najinvasivnije procedure bolesnicima. Otvaranje telesnih duplji i šupljina svakako predstavlja "brutalan" proces, koji je kroz vekove postao manje nasilan, pri čemu su rezultati takvog lečenja drastično bolji. Prvi opis simptoma bolesti vezane za tumor kolorektuma dao je John Arderne, početkom XIV veka. Zajednički imenitelj svih hirurga tog vremena je bio da su izbegavali da operišu pacijente sa crevnom opstrukcijom i peritonitisom, jer su rezultati u to vreme bili izuzetno loši. Sve je to doprinosilo lošem ugledu hirurga, tako da su izbegavali i primenu skromnih hirurških metoda u to vreme hirurzi primenjivali živu, kao teški metal, sa idejom da će ona biti u stanju da savlada crevnu prepreku. Podaci o stomama, kao načinu rešavanja akutne crevne okluzije, su relativno nesigurni. Smatra se da su se one prvi put pomenule od strane Praksagore, koji je na grčkom ostrvu Kos izvodio dekompresivne stome oko 340 godina p.n.e. Istorija kolostome počinje u 18. veku i vezuje se za ime francuskog hirurga Aleksisa Litrea. Nakon obdukcije odojčeta sa neperforiranim anusom, Litre je došao do zaključka da je jedini način lečenja akutne crevne opstrukcije kreiranje kolostome, odnosno izvođenje dva kraja creva na prednji trbušni zid. Na taj način omogućeno je crevno pražnjenje do kraja života bolesnika. Ipak, ove prve kolostome bile su praćene visokim stopama mortaliteta i morbiditeta. Kako to obično biva kada je uvođenje novih metoda u hirurgiju u pitanju, sve u nestaliji ratovi uvrstili su koncept kreiranja stoma. U literaturi se navodi slučaj vojnika Džorž Depa koji je nakon ranjavanja živio punih 14 godina sa traumatskog bipolarnom kolostomom prednjeg trbušnog zida. Prvu planiranu kolostomu izveo je francuski hirurg Anri Pilon 1776. godine. On je operisao pacijenta sa crevnom opstrukcijom koja je trajala mesec dana. I pored primene tada svih poznatih konzervativnih metoda, kao što su dilatacija anusa, peroralno uzimanje dve funte žive i purgativa, ne dolazi do uspostavljanja crevne peristaltike. Bolesniku je zbog karcinoma rektuma izvedena cekostoma. Nažalost, bolesnik je umro 28 dana kasnije, a obdukcija je pokazala da je uzrok smrti gangrena

tankog creva nastala zbog uzimanja žive. Neperforirani anusi su esto u istoriji rešavani upravo kreiranjem kolostoma. Pariski hirurg Dibo je de aku starom tri dana izveo ilijanu kolostomu, me utim dete je umrlo zbog insuficijentne hirurške tehnike i postoperativnih komplikacija. Sli nu proceduru izveo je i Duret, tako e francuski hirurg, koji je operisao dete staro jedan dan, tako e zbog neperforiranog anusa. Bolesnik je živeo do svoje 45 godine.

Pjer Fine je 1797. godine izveo uspešnu transverzostomu kod pacijentkinje sa karcinomom rektuma. Pacijentkinja je živila 3.5 meseca nakon operacije, a na obdukciji je pokazano da je u pitanju transverzostoma, a ne stoma tankih creva kako je operator mislio, tako da je on prvi autor na svetu koji je izveo opisanu hiruršku intervenciju.

Ovakvi, može se slobodno re i, pozitivni rezultati i pored skromnih znanja i još skromnije primenjene tehnologije, ohrabрили su ve i broj hirurga da krenu stopama Litrea i Pilora. Ipak, za jedno od najzna ajnijih otkri a smatra se rad francuskog hirurga Dagesana koji je 1795. godine napravio “stomalnu torbicu” ime je višestruko unapredio komfor življenja pacijenata sa kreiranim stomama.

Slede i, XIX vek je doneo dosta unapre enja u kolorektalnu hirurgiju. Napredak nauke i tehnologije doveli su do izvo enja sve složenijih operacija, ali i do boljeg razumevanja i shvatanja patofizioloških proceda u ljudskom organizmu. Sve do tridesetih godina XIX veka operacija u trbuhu su smatrane za izuzetno teške i opasne. To nije spre ilo još jednog francuskog hirurga, Žan Rejbara, da se uhvati u koštac sa izazovima hirurgije kolorektalnog kancera. On je 1827. godine objavio prve eksperimentalne rezultate intestinalnih resekcija i sutura. Poznato je da je on prvu resekciju kolona sa primarnom anastomozom koriš enjem cirkularnog šava uradio 1833 godine kod bolesnika sa tumorom sigmoidnog kolona. Zabeleženo je da se recidiv tumora javio šest meseci kasnije, dok je pacijent umro 12 meseci nakon operacije zbog metastatske bolesti.

Žan Žulem Amis je 1839. godine konstatovao da izvo enje ekstraperitonealne kolostome u levoj lumbalnoj regiji mora biti standardna, redovna procedura kod opstrukcije crevne pasaže izazvane tumorima rektosigmoidnog kolona. Ova metoda je bila popularna sve dok nije uvedeno izvo enje prednjih transperitonealnih kolostoma. Džems Luk je izveo prvu, kako se smatra, modernu kolostomu. Naime, iz straha od kontaminacije, hirurzi su stome izvodili naj eš e u ingvinalnim regijama. Me utim, Džems Luk je sigmoidostomu izveo kroz m.rektus abdominis.



Nema ki hirurzi su dali tako e zna ajan doprinos razvoju kolorektalne hirurgije. Treba pomenuti Karla Tirša, koji je dao preporuke za kreiranje transversostome koriste i bogato iskustvo iz ratova. Albert Šincinger je opisao formiranje terminalne sigmoidostome, sa slepoim zatvaranjem distalnog patrljka, što se smatra prete om Hartmanove procedure.

Savremenu hiruršku tehniku formiranja bipolarne (loop) kolostome dao je Karl Maydl. On je kreirao bipolarnu kolostomu provla e i jaha kroz mezokolon, koriste i gumeno crevo ili guš ije pero. Ova hirurška tehnika je i dan danas u primeni, suštinski gotovo neizmenjena.

Nakon ovih dešavanja u XIX veku može se re i da je hirurgija kolorektuma stagnirala. Pokušaji Žana Rejbara da uradi prvu resekciju kolona sa primarnom anastomozom ili Žaka Lisfranka da ekscizionim procedurama odstrani tumore rektuma su bili izolovani pokušaji definitivnog rešavanja malignih oboljenja kolorektuma.

Interesantno je da je u XIX veku došlo di uve anja u estalosti karcinoma kolona, a naro ito rektuma. Uspeh u le enju ovih pacijenata nije bio ni na vidiku, jer su svi pokušaji le enja bili pra eni visokim stopama recidiva i velikom smrtnoš u. Istorijski zna aj ima izvo enje prve ileostome 1879. godine od strane nema kog hirurga Bauma. On je kod pacijenta sa opstruktivnim tumorom ascedentnog kolona kreirao ileostomu, pri emu je pacijent umro nakon druge hirurške procedure u kojoj je pokušano kreiranje ileo-kolo anastomoze.

Tek je prošli vek doneo zna ajniji napredak u le enju kolorektalnih oboljenja, posebno tumora. Kada su u pitanju tumorske promene rektuma, na prvom mestu moraju se pomenuti bra a Mejo, koji su uveli abdominoperinealnu amputaciju kao zlatni standard za karcinome distalnog rektuma. Eduard Keni i Ernest Majls prou avaju limfogeno širenje karcinoma rektuma. Upravo je XX vek, zahvaljuju i razvoju nauke, omogu io bolje razumevanje na ina propagacije malignih oboljenja i time omogu io lakšu borbu sa njima, koja i danas traje.

Francuski hirurg Anri Hartman je prvi put izveo 1921. godine istoimenu proceduru resekcije rektuma, koja se i danas esto koristi, posebno u slu ajevima urgentnog rešavanja crevne opstrukcije izazvane tumorima rektosigmoidnog kolona.

Posebno mesto u razvoju kolorektalne hirurgije ima svakako i razvoj tehnika kreiranja ileostoma. Džon Braun je bio poznat po kreiranju protruzivnih ielostoma. Lester Dragsted je istureni segment ileuma prekrivao kožnim transplantatima, dok se istinski

napredak vezuje za događaj u siječnju 1944. godine. Naime, te godine se pacijent obratio Alfredu i Zigfridu Štrausu za korekciju ranije kreirane ileostome zbog ulceroznog kolitisa. Na njihovu sugestiju on je dizajnirao kesu koja pokriva ileostomu i ne dozvoljava sekretu da dođe u kontakt sa kožom (Koenig – Rutzenova kesa). Brajan Bruk je predstavio svoju tehniku kreiranja terminalnih ileostoma, gde je evertirao kraj ileuma i fiksirao ga za kožu. Na taj način on je višemesečnim praćenjem ustanovio da se ileostoma nije retrahovala, niti je pak došlo do njenog prolapsa. Takođe, nije došlo ni do fistulizacije, kao niti jedne druge poznate komplikacije (stenoza, npr.).

Napredak tehnike i tehnologije u XX veku nije zaobišao ni medicinu, pa ni kolorektalnu hirurgiju. On je omogućio ranije otkrivanje bolesti, prevenciju, kao i bolje rezultate lečenja u smislu manjeg broja komplikacija i dužeg preživljavanja kod pacijenata sa malignim oboljenjima. Ipak, značajan napredak omogućili su mehanički šivači, stapleri. Prvi put se pominju u literaturi krajem XIX veka, kada je belgijski hirurg Henroz patentirao aparat koji se sastoji iz dva prstena koji približavaju dva kraja creva sa uvrtnjem ivica put unutra. Džon Marfi je krajem XIX veka razvio prsten koji je bio namenjen kreiranju holecistoduodenalne anastomoze bez šivenja. Osnovne principe mehaničkog šava u hirurgiji postavio je Himer Hiltl, hirurg iz Budimpešte koji je 1908. godine konstruisao svoj aparat. Hiltlov učenik Aladar Pec je predstavio svoj, modifikovani instrument za mehanički šav koji je imao dva reda srebrnih kopčica, između kojih se želudac mogao preseći bez izlivanja njegovog sadržaja. Nakon toga je usledio dramatičan razvoj mehaničkih šava, u kome su učestvovali velika imena poput Marka Ravića, Leona Hirša, kao i brojnih sovjetskih naučnika.

Upotreba moderne tehnike u kolorektalnoj hirurgiji je dovela i do primene minimalno invazivne hirurgije. Početak endoskopske hirurgije se vezuje za Italijana Filipe Bozinija koji je 1805. godine konstruisao prvi cevasti endoskop. Ključni doprinos razvoju endoskopske, odnosno laparoskopske optike dao je Harold Hopkins. On je razvio sistem “rod lens” i tako omogućio laparoskopske operacije. Dalji razvoj tehnike doveo je do upotrebe robota u hirurškim intervencijama, koji su omogućili brži postoperativni oporavak, manji bol i svakako, manju stopu komplikacija.

## **1.2 Epidemiologija kolorektalnog karcinoma**

Kolorektalni karcinom je izuzetno značajan medicinski problem. Godišnje se detektuje gotovo milion novih slučajeva, dok 500.000 ljudi u istom periodu umre od

navedenog oboljenja. Skorija istraživanja pokazuju da je ovaj tumor najčešće maligno oboljenje kod osoba starijih od 75 godina. Imajući u vidu da se najveći broj karcinoma javlja kod starije populacije, koja je sve brojnija, ovo zapažanje nalaže poseban razvoj strategije lečenja. Skrining, preporuke i njihova implementacija su očigledni prioritet u navedenoj populaciji.

Ne tako daleke 2000 godine procenjeno je da je širom zemljine kugle bilo 944 717 novih slučajeva: 498 754 muškarca i 445 963 žene<sup>1</sup>. Stopa kolorektalnog karcinoma, koja nije njegova incidenca je veća kod muškaraca nego kod žena (19.1 i 14.4 na 100000 stanovnika)<sup>1</sup>. Preko trećine ovih slučajeva kolorektalnog karcinoma detektuje se u nerazvijenom svetu, tako da treba odbaciti shvatanje da je to bolest savremenog industrijskog društva. U SAD kolorektalni karcinom je najčešći tip karcinoma kod osoba starijih od 75 godina<sup>2</sup>. Broj novodijagnostikovanih karcinoma kolorektuma povećati dodatno povećanom populacijom koja stari i u neindustrijalizovanim zemljama. U sredinama gde postoji više ljudskih rasa, zapaženo je da postoji razlika u incidencama između različitih rasnih, ali i etničkih grupacija. Etničke i rasne razlike u incidencama ukazuju da pored genetskih faktora, značaj doprinos ima i sredina, odnosno njeni faktori. U populaciji Izraela kod Jevreja muškog pola rođenih u Evropi ili SAD veći je rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma nego kod pripadnika iste etničke grupe rođene u Africi ili Aziji. Tako je primećeno da postoji porast incidence kod potomaka Japanaca koji su migrirali u SAD (Haenszel i Kurihara<sup>3</sup>). Zanimljivo je da se njihova incidenca približava incidencama bele populacije na teritoriji SAD-a, ili je čak u određenim trenucima i prevazilazi.

Stopa mortaliteta je u opadanju na teritoriji SAD-a. Ranije otkrivanje bolesti, primena efikasnijih metoda lečenja su doveli do njenog smanjenja. Godišnja prosečna stopa mortaliteta od karcinoma kolorektuma kod crnaca u SAD prikazuje više stope (oba pola, 27.2 i 19.5) u odnosu na belce (20.1 i 13.7)<sup>4</sup>. U drugima delovima sveta dolazi do smanjenja ovih stopa, kao što su na primer Engleska i Vels, dok u nordijskim zemljama suprotno očekivanjima dolazi do njihovog porasta. Ono što takođe treba imati u vidu je činjenica da dolazi do porasta mortaliteta i morbiditeta u zemljama koje su ranije smatrane da imaju izuzetno nizak rizik. U Japanu je došlo do petostrukog povećanja njihovih vrednosti u odnosu na 1950. godinu, dok je u Koreji u odnosu na 1983. godinu povećanje čak etvorostruko.

Kolorektalni karcinom ne podrazumeva uvek jednaku stopu smrtnosti. Između ostalog, ona zavisi i od stepena bolesti. Kod uznapredovalog kolorektalnog

karcinoma kod koga je moguća resekciona procedura, petogodišnje preživljavanje je 45% u Dukes B stadijumu u odnosu na 30% kod Dukes C stadijuma<sup>5</sup>. Petogodišnje preživljavanje u Dukes A stadijumu je 80%, dok kod intramuralnih lezija ono praktično iznosi 100%.

Procena je da na godišnjem nivou postoji gotovo pola miliona smrtnih slučajeva zbog kolorektalnog karcinoma.

Iz ovih podataka sasvim je jasno da je kolorektalni karcinom jedan od značajnijih problema sa kojim se susreće moderna medicina. Populacija koja stari i prenošenje uvećane incidence i na zemlje u razvoju nameću na polje medicine i posebno hirurgije jedan sasvim novi teret.

U Srbiji maligni tumori predstavljaju drugi vodeći uzrok oboljevanja, odmah iza oboljenja kardiovaskularnog sistema. Rak debelog creva je drugi vodeći uzrok oboljevanja u ženskoj populaciji (iza raka dojke) i takođe drugi u muškoj (iza raka pluća). Standardizovana stopa incidence za rak kolorektuma je 27.0 na 100.000 stanovnika<sup>6</sup>. U muškoj populaciji njena vrednost je 33.5/100 000 stanovnika, dok je u ženskoj ona niža i iznosi 21.6/100 000 stanovnika. Najveća incidenca malignih oboljenja kolorektuma je u populaciji starijoj od 70 godina (muški pol), odnosno 75 godina (ženski). U mlađoj populaciji karcinom kolorektuma se sporadično javlja, ali je ipak uočljivo da je on sve češći i kod mladih osoba.

Kada je u pitanju mortalitet, u Srbiji drugi najčešći uzrok umiranja u muškoj populaciji, iza raka pluća, je karcinom kolorektuma<sup>7</sup>. U ženskoj populaciji on je na trećem mestu, iza raka dojke i grlića materice. Standardizovana stopa mortaliteta je 16.6 na 100 000 stanovnika. Kod oba pola stope mortaliteta za rak kolorektuma rastu sa godinama starosti i najviše su kod osoba sa 75 i više godina<sup>8</sup>

Po podacima iz literature između 60 i 70% svih tumora kolorektuma se javlja na kolonu u užem smislu, a preostali deo na rektumu. Distribucija po lokalitetu tumora na kolorektumu je od ranije bila predmet velikih studija. Na osnovu njih može se reći da cekum, ascendentni kolon, kao i hepaticka fleksura predstavljaju mesto lokaliteta karcinoma kolona u 48% slučajeva. Transverzalni kolon je zastupljen sa 10 %, dok je takođe 10% svih tumora lokalizovano na descendentnom kolonu. Sigmoidni kolon je u 32% slučajeva mesto lokacije karcinoma kolona. Zanimljiva je, i za sada neobjašnjiva činjenica da postoji uvećanje incidence tumora desnog kolona, posebno na račun tumora rektuma. Ova neobjašnjiva progresija sa leve na desnu stranu ukazuje na to da

je potrebno skrining preglede kolorektuma proširiti na debelo crevo u celini, a ne samo na njegovih završnih 25 cm.

Polipi su faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma, posebno ukoliko su adenomatozni. Blizanci i roditelji pacijenata sa adenomatoznim kolorektalnim polipima imaju 1.78 puta veći i relativni rizik za nastanak kolorektalnog kancera. Godine života pacijenta u trenutku postavljanja dijagnoze polipa su značajan prognostički faktor za nastanak karcinoma<sup>9</sup>. Blizanci pacijenta sa adenomatoznim polipima dijagnostikovanim pre 60 godina života imaju 2.59 puta veći i relativni rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma. Veličina polipa i histologija su direktno povezani sa rizikom kolorektalnog karcinoma, pri čemu polipi veći od 2 cm imaju 50% veću verovatnoću da sadrže maligno izmenjene ćelije u odnosu na manje ili nevilozne polipe.

Postoji i mišljenje da mali distalni kolorektalni polipi, bilo adenomatozni ili hiperplastični, predstavlja marker neoplazme. U studiji na 366 pacijenata bez anamneze kolorektalnog kancera ili polipa, Pennazio i sar<sup>10</sup> su pokazali da 34% pacijenata sa distalnim malim kolorektalnim polipima ima takođe i proksimalne polipe uočenim na kolonoskopskom pregledu. Ove proksimalne lezije bi mogle biti zanemarene i nedijagnostikovane da kolonoskopija nije izvedena.

Porodica ademoska polipoza (Familijarna adenomska polipoza – FAP) je autosomno dominantno prenosiva bolest, sa incidencijom javljanja od 1:7 000 do 1:10 000 stanovnika<sup>11</sup>. Celo debelo crevo je prekriveno polipima. Od 50 do 75% ovih pacijenata razvije kolorektalni karcinom do 35 godine života ukoliko se ne učini kolektomija<sup>11</sup>. Dijagnozu je moguće postaviti genetskim testiranjem članova porodice. Način ishrane takođe u određenoj meri doprinosi etiopatogenezi kolorektalnog kancera. Masti usporavaju rad creva i uvećavaju vreme tranzita crevnog sadržaja kroz debelo crevo. Na taj način dolazi do uvećanja koncentracije fekalnih žučnih kiselina, kao što su hola i deoksiholna kiselina. One se smatraju potencijalnim karcinogenima mukoze kolona. Nasuprot mastima, vlaknasta hrana ubrzava crevnu peristaltiku i umanjuje ekspoziciju mukoze debelog creva navedenim patogenima<sup>12, 13</sup>.

Pretpostavka je da umanjene koncentracije holne i deoksiholne kiseline može dovesti do manje incidence kolorektalnog kancera. Studija koja je obuhvatila 61 463 žene u Švedskoj je pokazala da su žene sa malim unosom voća i povrća imale veći rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma<sup>14</sup>. Ishrana bogata karbohidratima, voćem kao i vlaknima može ispoljiti snažan protektivni efekat od razvoja adenoma, dok unos

masne hrane uvećava rizik nastanka kolorektalnog kancera gotovo dvostruko. Unos alkohola takođe može pridoneti razvoju kolorektalnog karcinoma, jer je pokazano da muškarci koji konzumiraju alkohol, uz manji unos folata imaju 3.3 puta veći i relativni rizik za razvoj karcinoma debelog creva u odnosu na one muškarce koji piju manje od dva alkoholna pića dnevno i imaju balansirani unos hrane<sup>15</sup>.

Faktori životne sredine takođe imaju značajno mesto u nastanku karcinoma debelog creva. Visoko razvijene zemlje su sa relativno visokim rizikom u odnosu na zemlje u razvoju ili one pak gde postoji tradicionalno bogata ishrana vlaknima, sa malo masti. Ova tvrdnja je pojačana činjenicom da nakon migracije iz zemalja niskog rizika u SAD, recimo, kod doseljenika raste incidenca, pri čemu dostiže tipične vrednosti za stanovništvo SAD-a<sup>3</sup>. Ovo uvećanje incidence malignih oboljenja najverovatnije nastaje kao posledica promene režima ishrane.

Pušenje i alkohol dovode do uvećanja relativnog rizika za nastanak adenoma kolona i kolorektalnog karcinoma. Relativni rizik za nastanak manjih adenoma je 3.6 puta veći kod osoba koje su pušile jednu paklicu cigara poslednjih 20 godina. Konzumiranje alkohola uvećava rizik nastanka kolorektalnog karcinoma dvostruko, ili čak i trostruko<sup>15</sup>.

Mada često zanemarivana, pozitivna porodična anamneza je integralna komponenta detekcije uvećanog rizika nastanka kolorektalnog kancera. Ukoliko pacijent sa dokazanim kolorektalnim karcinomom ima rođaka prvog kolena, njegov rođak ima dva do četiri puta veću verovatnoću dobijanja kolorektalnog karcinoma.

Zapaljenske bolesti creva, Kronova bolest i ulcerozni kolitis, takođe imaju značajnu ulogu u nastanku kolorektalnog karcinoma<sup>16</sup>. Rizik za nastanak malignog oboljenja je obrnuto proporcionalan godinama života pacijenta u kojima je postojao kolitis, ali je direktno proporcionalan obimu zahvaćenosti kolona. Nakon 25 godina trajanja ulceroznog kolitisa čak 25% ovih bolesnika razvije karcinom kolorektuma. Kronova bolest je takođe povezana sa nastankom kolorektalnog karcinoma, ali u manjem stepenu nego što je to slučaj sa ulceroznim kolitisom. Pacijenti sa Kronovom bolešću imaju 4 do 20 puta veći rizik razvoja kolorektalnog karcinoma u odnosu na opštu populaciju, ali ova povezanost je manje jasna nego što je to kod povezanosti ulceroznog kolitisa i kolorektalnog kancera<sup>17</sup>.

### 1.3 elijski i molekularni mehanizmi geneze kolorektalnog kancera

Naučnici sa različitih strana zemaljske kugle pokušavaju da dođu do saznanja o mehanizmima geneze kolorektalnog kancera. U svim istraživanjima polaznu tačku predstavlja mišljenje da je u osnovi svega poremećaj regulacije kritičnih biohemijskih puteva koji kontrolišu proliferaciju, elijski ciklus, apoptozu, angiogenezu, kao i sposobnost metastaziranja, ali i invazivnost.

Proces prenosa signala kroz elije ostvaruje se zahvaljujući visokospecijalizovanim sistemima elije, koji integrišu, prenose i amplifikuju van elijske informacije sadržane u hemijskim signalima. Signalni molekuli su najčešće prirodni produkti elije (endokrini hormoni, neurotransmiteri, parakrini i autokrini hormoni) ili sintetski produkti. Identifikacija molekularnih signala, regulacija njihovog prenošenja i amplifikacija efekata ostvaruje se kroz sadejstvo i interakciju različitih membranskih i citosolskih proteina. Svi signalni putevi na pojedinim nivoima prenosa informacije koriste nekovalentnu protein-protein interakciju ili kovalentnu modifikaciju proteina (fosforilaciju). Otuda se posttranslaciona modifikacija proteina može smatrati ključnim događajem u elijskoj signalizaciji. Proces prenosa signala kroz eliju podrazumeva sledeće faze:

- sintezu signalnog molekula,
- oslobađanje biološki aktivnog molekula iz elija,
- transport do mesta delovanja,
- detekciju signalnog molekula od strane specifičnih receptora,
- odgovor unutar elije,
- terminaciju signala.

Signalni molekuli formiraju specifičan kompleks sa receptorima tako da ova interakcija

ligandna i receptora podseća na enzim-supstrat interakciju. Nakon vezivanja signalnog molekula za aktivno mesto receptora, prenos informacije se obavlja kroz regulatornu kaskadu koju čine različiti membranski i intracelularni proteini. Sekvencionalnom interakcijom ovih proteina dobijena informacija se prevodi na jezik sekundarnog glasnika

koji najčešće inicira kaskadnu fosforilaciju citozomskih proteina od kojih mnogi predstavljaju faktore transkripcije odgovorne za regulaciju ekspresije gena.

Intracelularni putevi signalizacije funkcionišu kao dobro uigrana ekipa gde svaki

u esnik po ta no utvr enom redosledu predaje signal slede em, sve do kona nog krajnjeg "target" u esnika u kaskadnom nizu, koji pokre e odgovor na dati signal. Target efektori mogu biti: odgovaraju i enzim, naj eš e regulatorni enzim nekog metaboli kog puta,

transkripcioni faktori ili jonski kanali. Dosadašnja saznanja o prenošenju signala koncipirana su na dobro poznatoj strukturi receptora, kao i funkciji sekundarnih glasnika i manje poznatim efektorima, koji u interakciji sa sekundarnim glasnicima pokre u odgovor elije na dati signal. Najve i broj signalnih molekula zbog svoje hidrofilne prirode (proteinski hormoni, faktori rasta, neurotransmiteri, medijatori elijskog proinflatarnog i imunog odgovora) ne prolazi elijsku membranu, ve vezuju i se za receptore na njenoj površini indirektno regulišu aktivnost itracelularnih proteina. Manji broj signalnih molekula, zbog svoje rastvorljivosti u lipidima, (steroidni hormoni, NO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), lako prolazi kroz elijsku membranu i direktno reaguje sa target proteinima u citosolu tj. jedru. Na elijske receptore otpada manje od 0,01 % ukupne mase proteina elije. Prema funkciji tj. na inu prenosa signala receptorni proteini se mogu svrstati u tri klase:

- receptori vezani za jonske kanale
- receptori vezani za enzime i
- receptori vezani za G- protein

U elijama eukariota postoji najmanje 5 klasa razli itih receptor-enzimskih kompleksa, gde enzimi mogu biti strukturne komponente receptora ili receptori asociraju sa enzimima<sup>18, 19</sup>:

- receptor guanil ciklaze - u interakciji sa ligandima dovodi do porasta cGMP u citosolu
- receptor tirozin kinaza - vrši fosforilaciju specifi nih tirozinskih rezidua intracelularnih signalnih proteina
- receptor udružene tirozin kinaze - asocira sa proteinima koji imaju tirozin kinaznu aktivnost
- receptor tirozin fosfataza i
- receptor serin/treonin kinaze - fosforiliše specifi ne serinske ili treoninske rezidue intracelularnih proteina.

Mnogi faktori rasta, citokini i drugi fiziološki agonisti, vezuju i se za receptore elijske



membrane, pokreću sintezu sekundarnih glasnika koji iniciraju kaskadnu fosforilaciju target proteina (najčešće faktora transkripcije) u procesu fiziološke regulacije ekspresije gena. Produkti c-Fos i c-Jun gena (aktiviraju i protein-1 - AP-1) u formi hetero-ili homodimera (3,4), nakon vezivanja za AP-1 vezuju se na mesto u regulatornom regionu DNA, iniciraju aktivaciju transkripcije kaskadnih gena odgovornih za ulazak u S fazu ćelijskog ciklusa. Drugi faktori rasta kao što su epidermalni faktor rasta (EGF) i insulin sličan faktor rasta (IGF), slično receptom insulina poseduju deo na receptom koji funkcioniše kao tirozin kinaza. Vezivanjem ovih faktora rasta za receptore, obradom i prenosom signala indukuje se dimerizacija i autofosforilacija tirozinskih rezidua u citozolarnom delu receptorskog kompleksa<sup>20</sup>. Fosforilisane tirozinske rezidue receptorskih kompleksa se prepoznaju od strane intracelularnih signalnih proteina, jedna je zajednička karakteristika da sadrže dva homologna nekatalitička regiona nazvana SH2 i SH3 (po Src proteinu gde su prvi put opisani). Aktiviraju i protein GTP-azne aktivnosti Ras proteina, fosfolipaza C-g 1 i Src-protein kinaza sadrže tirozinske residue<sup>21</sup>. Za aktivirane tirozinske receptore vezuju se i drugi intracelularni proteini adapteri koji takođe sadrže SH2 tj, SH3 regione.

Ras protein ostvaruje ključnu vezu u intracelularnoj signalnoj kaskadi aktivisanoj receptorom tirozin kinaze. Ras familija predstavlja monomerene intracelularne proteine koji poseduju GTP-aznu aktivnost. Za aktivirane fosfotirozinske ostatke receptorskog kompleksa se najpre vezuje jedan molekul -adapter (GRB2), koji za sebe vezuje Sos protein a ovaj se dalje kompleksira sa p21 ras proteinom. Sos protein stimuliše zamenu GDP-a sa GTP-om na guanozin nukleotid vezujućem mestu Ras proteina, čime se pokreće enzimska kinazna kaskada reakcija. Aktivacija Ras proteina stimulirana receptorom tirozin kinazom na citosmolarnoj strani receptorskih kompleksa je signal koji kratko traje. Defosforilacija tirozinskih rezidua se vrši pod dejstvom specifičnih fosfataza, a aktivirani Ras inaktivira sebe samog hidrolizom GTP u GDP. Za regulaciju dugoročnih procesa kao što su rast i diferencijacija potrebno je da se kratkoživi signali prevedu u dugotrajnije, koji dalje posreduju u prenosu signala u jedro. Aktivirani Ras protein vezuje za sebe Raf protein koji poseduje serin/treonin tiroznu aktivnost<sup>19, 20</sup>. Raf zatim vezuje i fosforiliše druge kinaze nazvane MEK, koje mogu fosforilisati ili serinske ili tirozinske ostatke. MEK kinaze aktiviraju MAP kinaze (za mikrotubule asocirane proteine ili mitogeno-aktivirane proteine). MAP kinaze predstavlja grupu specifičnih kinaza za koje je

potpunu aktivaciju potrebna fosforilacija i treoninskih i tirozinskih ostataka u enzimu. Unutar ove grupe enzima izdvajaju se : 1) ERK kinaze (ekstracelularnim signalima regulisane kinaze); 2) JNK kinaze (c-Jun N-terminalne kinaze) i p38 kinaze. JNK kinaze obuhvataju i nekoliko

formi stres-aktiviraju ih protein kinaza (SAPK). Faktor tumorske nekroze (TNF) indukuje SAPK aktivacijom kaskadnog sistema kinaza koji je sličan MAPK kaskadi. Međutim, za razliku od MAPK kaskade, TNF-inducibilna SAPK kaskada ne zahteva aktivaciju Ras-a ili Raf-a. ERK kinaze se smatraju odgovornim za signalizaciju koju ostvaruju faktori rasta<sup>22</sup>. Aktivacija ERK kinaza čini zadnju kariku MAP kinaznog kaskadnog sistema, odgovornog za fosforilaciju različitih citosolarnih i nuklearnih proteina, koji najčešće predstavljaju faktore transkripcije ili proteine koji su sa njima asocirani. Produkti Ras gena su odgovorni za kontrolu i modulaciju puteva prenosa signala u procesu ćelijskog rasta, diferencijacije i maligne transformacije. Ras gen koduje familiju proteina molekulske mase oko 21kDa . Protein - produkt Ras gena (p21 ras) poseduje region koji je homologan sa sekvencom  $\alpha$ -subjedinice G proteina, slično  $\alpha$ -subjedinici vezuje guanin nukleotide i poseduje GTP-aznu aktivnost čime učestvuje u kontroli kratkoročnih i dugoročnih odgovora ćelije u fiziološkim uslovima. Hemijski kancerogeni agensi, kao i onkogeni virusi često dovode do mutacije ovog protoonkogen<sup>23</sup>. Najčešće je alterisan Ras gen na 12-om kodonu, zbog čega ras-onkogen protein ne poseduje GTP-aznu aktivnost, što za posledicu ima produženo trajanje signalizacije i dalje "pobuđivanje" kaskadne fosforilacije u prenosu signala sa membrane ćelije u jedro.

Najnoviji podaci<sup>24, 25, 26</sup> ukazuju da je hiperekspresija i aktivacija određenog dela puta prenosa signala kroz ćeliju, generalno prihvaćena teorija kancerogeneze nezavisno da li su primarno delovali genotoksični ili negenotoksični agensi. Vrednost ovih studija leži u činjenici da one predstavljaju osnovu mnogih laboratorijskih istraživanja, koja ispituju molekularne mehanizme kancerogeneze na osnovu kojih je moguće odrediti dobru strategiju i ustanoviti nove terapijske mogućnosti u lečenju kancera.

Kancerogeneza predstavlja kompleksan proces u kome delovanjem genotoksičnih i negenotoksičnih agenasa dolazi do poremećaja u kontroli normalnog ćelijskog rasta, diferencijacije i deobe ćelija sa tendencijom rasta karakterističnih klonova prekancerogenih i kancerogenih ćelija. Ove ćelije izgubivši kontrolu prijema, obrade i

prenosa signala predstavljaju genetski nestabilne klonove u kojima neefikasno funkcionišu faktori koji determinišu specifičnu i nespecifičnu antitumorsku aktivnost. Kancerogene ćelije beskonačnom deobom postaju autonomne, što se često označava kao njihovo "asocijalno ponašanje". U maligno alterisanim ćelijama, najčešće dolazi do disfunkcije normalnih morfogenih karakteristika, kao što su: gubitak kontaktne inhibicije u toku reprodukcije, kompetencija proliferativnog rasta, promene adhezione interakcije i pokretljivosti. Stimulacija neovaskularizacije omogućava snabdevanje malignih ćelija hranljivim materijama i njihovo preživljavanje.

Na osnovu mehanizma delovanja svi agensi - prediktori kancerogeneze mogu biti svrstani u genotoksične i negenotoksične. Genotoksični efekti nastaju direktnim delovanjem neke supstance ili njenog metabolita nad genom, tj. DNK ćelije. Oni izazivaju mutacije DNK lanca. Iz toga proizilazi široko zastupljen stav da je najveći broj mutagena kancerogen. Klasa negenotoksičnih kancerogena podrazumeva materije koje ne reaguju sa DNK već su stimulatori proliferacije, a poznati su kao mutageni (stimulišu proliferaciju ćelija koje su u mirovanju), kao i grupu supstanci poznatu kao citotoksini, koji izazivaju regenerativnu ili reparativnu proliferaciju ćelije. No ova podela ipak nije rigidna, budući da mutageni u većim dozama ispoljavaju i proliferativne efekte, dok su citotoksični efekti neretko praćeni lezijama genoma, tj. mutacijama<sup>20,23</sup>. Celijska proliferacija je integralni deo karcinogeneze jer daje veću mogućnost prenosa "pogrešnog" genetskog materijala.

Brojni eksperimentalni i klinički podaci<sup>27,28,29</sup> podržavaju hipotezu Berenium-a da se većina tumora razvija u više faza: inicijacija, promocija i progresija. Indukcija mutacija i klonalni rast premalignih ili malignih ćelija predstavlja kritičan događaj u pomenutim fazama.

Inicijacija predstavlja inicijalni, tj. rani događaj u karcinogenezi koji predisponira ćeliju na malignu alteraciju. Ona najčešće podrazumeva kovalentnu modifikaciju DNK usled delovanja kancerogena koja dovodi do izmene genetski kontrolisanog programa proliferacije. Ukoliko nije došlo do reparacije, u procesu replikacije nastaju ireverzibilne promene. Maligna transformacija rezultat je višestrukog nakupljanja mutacija specifičnih gena. Rak se razvija kada se u ćelijama, tokom niza godina, nakupi većina i broj mutacija.

Dve vrste gena, koje čine samo mali deo ukupnog genoma čoveka, imaju ključnu ulogu u nastanku raka. Oni kontrolišu deobu i diferencijaciju ćelija. Genetske aberacije uslovljene fizičkim, hemijskim i biološkim agensima u kumulativnom

dejstvu dovode do oštećenja - mutacija u protoonkogenima ili supresor genima koji kontrolišu funkciju protoonkogenata i deluju kao balanseri u procesu mutacije protoonkogenata u onkogen. Aktivirani onkogeni u diferencijalnoj ćeliji mogu izazvati malignu transformaciju. Poznato je da onkogeni nastaju konverzijom normalnih ćelijskih gena protoonkogenata, koji su uključeni u procese regulacije ćelijskog ciklusa. Tumorsupresorni geni predstavljaju antionkogene, tj. ćelijske gene čija inaktivacija povećava verovatnoću formiranja tumora. Često se nazivaju i recesivni tumorski geni, s obzirom da njihova aktivacija zaustavlja tumorski rast<sup>30,31</sup>. Do sad je otkriveno oko stotinu potencijalnih onkogenata (ćelijskih i virusnih), kao i dvanaest tumor-supresornih gena. Najpotentniji supresorni regulatorni gen je p53, koji se aktivira u uslovima oštećenja DNK, hipoksije, kao i permanentne mitogene stimulacije<sup>32</sup>. Smanjena funkcija p53 supresora odgovorna je za većinu verovatnoća proliferacije, spontane genetske abnormalnosti (promene broja, prekida i rekombinacija hromozoma), kao i amplifikacije gena<sup>32</sup>. Gen p53 naziva se stoga čuvarom genoma. Najčešće je mutacija p53 antionkogenata izazvana transverzijom G:C-T:A. Ova supstitucija može biti izazvana 8- hidroksi guaninom (8oxoG) čije stvaranje indukuje hidroksilni radikal<sup>33</sup>. Neke od mutacija protoonkogenata ili tumor-supresornih gena mogu biti odgovorne za narušavanje balansa između ćelijskog rasta i programirane ćelijske smrti (apoptoze), što predstavlja dodatni faktor strukturne i funkcionalne destabilizacije ćelijske homeostaze<sup>34</sup>. U normalnim uslovima p53 gen stimuliše ekspresiju specifičnog PIG gena, čiji produkti intenziviraju ćeliji oksidativni stres, izazivaju promene na membrani mitohondrija i jedra, što rezultira aktivacijom kaspaza, i inicijacijom apoptoze. Disregulacija aktivnosti ovog tumor-supresor gena dovodi do gubitka pozitivne regulacije apoptoze, što ćeliju uvodi u kontinuiranu proliferaciju.

#### **1.4 Dijagnostika kolorektalnog karcinoma**

Kod karcinoma kolona anamneza dobijena od pacijenta ne mora biti od pomoći. Rana dijagnoza može zavisiti od skrininga, putem koga se mogu otkriti grupi visokog rizika, zatim upotrebom skrining testova, kao i ispitivanju pacijenata sa pozitivnim rezultatima skrininga. Potrebno je reći da je test stolice na okultno krvarenje i fiberoptička sigmoidoskopija minimum dijagnostičkih procedura koje je potrebno učiniti<sup>35</sup>. Kolonoskopija ipak predstavlja idealno dijagnostičku metodu za detekciju kolorektalnih karcinoma. Atipični simptomi, poput dispepsije, recimo, moraju biti

ispitani obzirom da karcinom debelog creva može biti uzrok lošijeg opšteg stanja (malaksalost, slabost) i anemije. Naravno da ukoliko postoje simptomi koji jasno sugerišu postojanje bolesti moraju biti ispitani na odgovarajuće načine. Diferencijalno dijagnostički u obzir mogu da dođu i inflamatorne bolesti creva, bilo nespecifične (Kronova bolest, ulcerozni kolitis) ili pak one specifične, kao što su amebijaza, aktinomikoza ili tuberkuloza. Pacijenti sa simptomima suženja lumena debelog creva mogu imati i ishemičke strikture. Akutni abdomen može biti pomešan sa stanjima kao što su divertikulitis ili apendicitis sa apscesom, Kronova bolest, perforacija zida creva stranim telom itd. Ukoliko je krvarenje iz analnog otvora vodeći simptom, diferencijalno dijagnostički u obzir mogu doći i vaskularne abnormalnosti, divertikuloza, ili akutna ishemija. Ekstraluminalni pritisak na creva može biti takođe od velikog značaja, bilo da je u pitanju endometriozna, metastatski tumori ili čak pankreatitis i ovakva stanja takođe mogu predstavljati diferencijalno dijagnostički problem.

Test stolice na pojavu okultne krvi ima vrednost samo kao skrining test i to na početku procesa skrininga. Međutim, kod pacijenata koji imaju simptome koji ukazuju na oboljenje debelog creva, test na okultno krvarenje se smatra neadekvatnim<sup>35</sup>. Pacijenti koji imaju jasnih anamnestičkih podataka o pojavi krvarenja na rektum ne moraju se upuštivati na test okultnog krvarenja.

Upotreba anoskopa u cilju otkrivanja prisustva unutrašnjih hemoroida ima klinički značaj, naročito kod pacijenata koji se javljaju lekaru zbog pojave svetlo crvene krvi na anus. Sigmoidoskopija je neizebežno dijagnostičko sredstvo u proceni rektalnog karcinoma<sup>36</sup>. Pojava, ta nije simptomatologija rektalnog karcinoma je sama po sebi jasna. Prilikom sigmoidoskopije može se uočiti masa koja protrudira u lumen, ali se ne vidi i čvrsta bedemasti zid, sa centralnom, često nekrotičnom bazom. Rastojanje od donje ivice lezije do analnog otvora se mora precizno odrediti obzirom da je ono od izuzetnog značaja za određivanje vrste hirurške intervencije. Značajno je uočiti na kom zidu se nalazi lezija i da li je promena anularna. Potrebno je odrediti i veličinu lezije, njenu mobilnost i uzeti biopsiju promene.

Fleksibilna fiberoptička sigmoidoskopija je zavrnila značajnu ulogu u dijagnozi bolesti kolona. Zbog veće dužine i fleksibilnosti u odnosu na rigidni, fleksibilni sigmoidoskop omogućava otkrivanje većeg broja neoplastičnih lezija. U većini centara fleksibilni sigmoidoskop je istisnuo rigidni, ali ipak ima jednu manu, a to je da je znatno teže proceniti tačnu udaljenost tumorske lezije.

Značaj kolonoskopije u postavljanju dijagnoze kolorektalnih karcinoma je u poslednje vreme drastično uvećan. Od posebnog značaja je činjenica da kolonoskopija ima veliku ulogu u skrining procedura kolorektalnih karcinoma, posebno kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj ovih bolesti. Kolonoskopija je takođe značajna i u otkrivanju prisustva sinhronih neoplazmi, polipa ili karcinoma. Prema podacima iz literature sinhroni karcinomi postoje u 2 do 7% svih slučajeva<sup>37,38,39</sup>. Takođe je pokazano da preoperativna kolonoskopija menja operativnu taktiku kod jedne trećine pacijenata<sup>40</sup>.

Deo hirurga, smatraju i da postoji potencijalni rizik implantacije malignih ćelija ekfolijacijom tokom preoperative kolonoskopije, odlučuje se na intraoperativnu palpaciju kao metod detekcije sinhronih karcinoma i postoperativnu kolonoskopiju za uklanjanje polipa na debelom crevu<sup>41</sup>.

Dijagnostički metod kojim se postavlja najveći broj dijagnoza kolorektalnog karcinoma je kontrastna radiografska metoda barijumom. Ovom dijagnostičkom procedurom može se prikazati otisak prstena, što se često vidi i kod levog kolona. Od spazma ga razlikuje iregularna linija i destrukcija mukoze sa tipičnim izgledom „ogriska jabuke“. Veliki defekt u punjenju predstavlja prominentnu neoplazmu koja se projektuje u lumen desnog kolona. Ponekada se može videti i polipoidna lezija na peteljci koja može biti u potpunosti maligna. Kod 557 ispitanika sa barijumskim klizmama sa karcinomima, maligna lezija je uočena u 85% pacijenata<sup>42</sup>.

Metod ispitivanja dvojnim kontrastom (vazduh i barijum) se smatra boljim za detekciju malih polipa. Za otkrivanje velikih konstriktivnih lezija, barijumska klizma je metod izbora. U slučaju negativnog nalaza na barijumskom kontrastnom pregledu, dalji tretman će zavistiti od kliničke procene. Ukoliko postoji jaka sumnja na karcinom, potrebno je uraditi kolonoskopski pregled. Ukoliko pak ne postoji sumnja na kolorektalni karcinom, a pregled barijumom je učinjen zbog manjih simptoma konstipacije, smatra se da nije potrebna dalja dijagnostika. Ukoliko je rektalno krvarenje glavni simptom, pri čemu su detektovani prominentni unutrašnji hemoroidi, prvo treba njih lečiti kako bi se eliminisala konfuzija sa krvarenjem poreklom iz debelog creva. Ako se krvarenje nastavi i nakon tretmana hemoroida, tada je indikovano kolonoskopsko ispitivanje.

Ultrazvučna evaluacija kolorektalnog karcinoma može biti izvedena transkutanim ili intrakorporalnim pristupom. Transkutani pristup evaluira jetru u cilju detekcije

metastaza i otkriva ascit, limfadenopatiju i omentalne naslage. Intrakorporalni pristup može biti izveden endoluminalno, intraoperativno ili laparoskopski.

Preoperativna procena jetre ultrazvukom može pružiti značajne informacije u razmatranju adekvatnog menadžmenta pacijenata sa kolorektalnim karcinom. Grace i sar<sup>43</sup> su pokazali u studiji na 195 pacijenata postojanje lažno negativne stope od 7.2%. Eho-endoskopija se najviše koristi kod karcinoma rektuma, i to u cilju preoperativnog kolonoskopa.

Intraoperativna ultrasonografija jetre se trenutno smatra najpreciznijim postupkom u detekciji kolorektalnih metastaza. Jetra se na ovaj način može ispitati za 5-10 minuta, pri čemu se ovaj metod može smatrati dopunom metoda inspekcije i palpacije jetre. I mada se periferne metastatske lezije mogu lako uočiti i palpirati, problem predstavljaju dublje lezije koje mogu biti previđene metodama palpacije.

Kada postoji sumnja na ultrazvučnom pregledu za postojanje jetrinih metastaza, ili postoji sumnja da je primarna maligna promena metastazirala na okolne organe, i/ili prednji i zadnji abdominalni zid, CT pregled može pomoći u otkrivanju obima bolesti. Ovaj postupak može pomoći u preoperativnom planiranju obima i vrsti operacije. CT pregled abdomena je koristan u preoperativnom ispitivanju pacijenata kako bi se otkrile okultne metastaze. Kerner i sar<sup>44</sup> upotrebili su CT abdomena i male karlice da poboljšaju preoperativnu procenu 158 pacijenata sa primarnim kolorektalnim karcinomom. Kod 88 pacijenata nalazi prisutni na CT su bili do tada nepoznati. 35% ovih nalaza su imali klinički značaj i naveli su hirurga da promeni tip operacije ili su pak dodali nove podatke značajne za preoperativno razmatranje. Nalazi su uključivali metastaze jetre (26), atrofični bubreg (3) ili invaziju zida abdomena ili okolnog organa (11). Dodatno su otkrivena i dva solidna tumora. Autori su zaključili da CT eliminiše potrebu za preoperativnim intravenskom pijelografijom, unapređuje preoperativni staging metastatske bolesti i daje osnovu za upoređivanje tokom postoperativnog praćenja ukoliko se sumnja na recidiv ili se planira adjuvantna terapija.

CT ima malu važnost u otkrivanju ranih stadijuma primarnog kolorektalnog karcinoma, ali je koristan u ispitivanju pacijenata sa suspektnim raširenim oboljenjem ili rekurentnim oboljenjem (recidivom). Mauchley i sar<sup>45</sup> su procenili klinički značaj rutinskog preoperativnog CR pregleda i odredili odnos cena-efekat kod 130 pacijenata sa karcinomom kolona. CT nalaz je obezbedio korisnu informaciju koja je upotrebljena u lečenju 33% pacijenata, dok je definitivno izmenila strategiju lečenja

kod 16% pacijenata. Rutinska upotreba preoperativnog CT pregleda je donela uštedu ustanovi. Zaključak studije je da CT pregled definitivno menja tretman kod manjeg broja slučajeva i ima povoljan odnos cena-efekat.

Magnetna rezonanca je tehnika koja evaluira tkivne karakteristike na osnovu apsorpcije ili emisije elektromagnetne energije u prisustvu stabilnog magnetnog polja. Ima veću kontrastnu rezoluciju tkiva u odnosu na CT, multiplanarna je i ne podrazumeva zračenje. Mane su to što je duže vreme pregleda, slabija je specijalna rezolucija u odnosu na CT, kalcifikacije i detalji na kostima nisu tako uočljivi, a i sam pregled je skuplji. Pojedini pacijenti takođe ne mogu biti podvrgnuti ovom ispitivanju, među njima i oni sa srčanim pejsmejkerima, implantima, metalnim klipsevima vaskularnih aneurizmi, kao i stranim telima.

Inicijalno magnetna rezonanca je smatrana superiornijom u odnosu na CT u diferencijalnoj dijagnozi fibroze i recidiva, ali ovo najverovatnije nije tačno. MR takođe može biti korišćen u cilju evaluacije metastatskih lezija jetre, dok je za plućne metastatske promene metoda izbora CT. Za metastaze u koštanom sistemu, posebno kičmenom stubu ili centralnom nervnom sistemu, MR se smatra metodom izbora. Imajuć i sve napred rešenje u vidu, jasno je zašto se kod nas MR ne koristi u većem obimu u detekciji i preoperativnoj proceni kolorektalnih karcinoma.

Pozitron emisiona tomografija spada u red novijih, savremenih dijagnostičkih procedura koja ima određenu, ograničenu praktičnu primenu u našoj zemlji. Ovaj metod koristi izotope koje emituju pozitrone, pri čemu su pomenuti izotopi inkorporirani u biohemijske procese koje se odvijaju u tkivima. Anatomske i morfološke karakteristike ne koreliraju u tako jasnoj meri kao na CT ili MR pregledu, ali PET snimci pružaju korisne podatke o prirodi i fiziologiji fizioloških funkcija tkiva i koriste se u proceni neoplazmi, uključujući i kolorektalne karcinome. Pregled se zasniva na premisi da postoji povećana stopa nakupljanja glukoze u malignim tkivima. PET sken je precizniji u odnosu na CT u otkrivanju maligniteta. Ovo je posebno izraženo u slučaju postoperativnog praćenja i razlikovanju recidiva od fibrozirajućih procesa.

Radioimunodetekcija kao metod nuklearne medicine se koristi izuzetno retko u našim uslovima, ali ipak završuje pažnju i iziskuje da se pomeni u ovom radu. U studijama prijavljena je senzitivnost ove metode koja se kreće od 60, pa sve do 90%<sup>46</sup>. Posebno je korisna u detektovanju metastaza, mada su u nekim serijama prijavljeni lažno pozitivni rezultati u čak 13% slučajeva.



Citologija kao metoda dijagnostike se može primenjivati uz neku drugu komplementarnu metodu, poput kolonoskopije. Pokazano je da “brush” citologija u sklopu kolonoskopije ima preciznost od 86% u postavljanju dijagnoze, dakle u procentu koji je identičan rezultatima dobijenim sa biopsije. Ova metoda ima poseban značaj kod stenozantnih lezija kolona, gde nije moguće uraditi adekvatnu biopsiju. Serija<sup>47</sup> je pokazala da je senzitivnost 93%, dok nije bilo lažno pozitivnih nalaza u kontrolnoj grupi.

Neke biohemijske analize mogu poslužiti kao markeri kolorektalnog karcinoma. Testovi funkcije jetre mogu da ukažu na postojanje metastaza u jetri, a njihove normalne vrednosti ne isključuju njihovo postojanje.

Inicijalni izveštaj o tumor specifičnom antigenu kod kolorektalnih karcinoma dat od strane Golda i Fridman<sup>48</sup> započeo je novu eru procene stanja pacijenata sa navedenim tumorima. Međutim, CEA tumor marker nije ispunio očekivanja jednostavnog testa krvi koji bi omogućio ranu dijagnozu kolorektalnog karcinoma.

CEA molekul se smatra humanim markerom neoplazmi koji se inicijalno nalazi u adenokarcinomima digestivnog sistema. Familija CEA gena nalazi se na hromozomu 19 i sadrži 29 gen sekvenci. Poznato je da kolorektalni karcinom uvek nastaje u tkivima koja su već prošla kroz više faza genetskih promena. CEA se dokazano javlja u morfološki normalnoj mukozi koja je “nalegla” na adenokarcinom. Uloga CEA markera u kliničkoj medicini je postala bitna onog trenutka kada je razvijena imunoesej proba za cirkulišući CEA. Prva serija podataka je davala entuzijazam istraživačima, ali većine studije su pokazali postojanje lažno-pozitivnih rezultata kod pacijenata sa ne-digestivnim tumorima i lažno-negativnih rezultata, pogotovo u ranim stadijuma kolorektalnih karcinoma. Tokom godina, sugestije za upotrebu CEA su uključile detekciju, dijagnozu, praćenje, staging i klasifikaciju, kao i patologiju, lokalizaciju i terapiju kolorektalnih karcinoma.

### **1.5. Akutna crevna opstrukcija**

Opstrukcija pasaže debelog creva izazvana malignim oboljenjima ima različitu učestalost. Kod žena sa dijagnostikovanim ovarijalnim karcinomom<sup>49</sup> do opstrukcije dolazi do 5-51%, dok kod osobe sa dokazanim gastrointestinalnim tumorom razviti u 10-28% slučajeva znake crevne opstrukcije<sup>50-53</sup>.

Opstrukcija creva može biti mehani ka ili funkcionalna, delimi na ili kompletna, i može se javiti na jednom, ali i na više mesta. Tumori mogu narušiti crevnu funkciju na nekoliko na ina<sup>54-56</sup>: intraluminalni tumori mogu zatvoriti lumen ili delovati kao po etna ta ka intususcepcije; intramuralni tumori se mogu prostirati do mukoze, tako da opstruiraju lumen ili naruše peristaltiku; mezenterijalne ili omentalne mase ili pak maligne athezije mogu angulirati crevo i na taj na in proizvesti ekstramuralnu opstrukciju i tumori najzad mogu infiltrisati mezenzerijum, muskulaturu creva ili enteri ni, odnosno celija ni plexus i tako dovesti do otežane crevne peristaltike. U manjem broju slu ajeva, intestinalna opstrukcija nije povezana sa tumorskim procesima, pri emu nastaje kao posledica priraslica od prethodnih operacija, radijacione terapije (koja izaziva enteritise i strikture), dezmozplasti nim reakcija na intraperitonealnu hemoterapiju, torzijom creva ili unutrašnjim hernijama<sup>57-59</sup>. Izuzetno, pacijent može razviti crevnu pseudopstrukciju zbog paraneoplasti ne destrukcije crevnih neurona, zbog upotrebe antiholinergičnih, odnosno simpatikomimetskih lekova, što se može videti kod akune pseudoopstrukcije kolona (Ogilvie Sy.)<sup>60</sup>.

Maligna crevna opstrukcija stimuliše gastri nu, bilijarnu, pankreasnu i intestinalnu sekreciju, smanjuje resorpciju intraluminalnog natrijuma i vode<sup>54, 61</sup>. Kao odgovor na opstrkciju, peristaltika se poja ava, pri emu se osloba aju prostaglandin, vazoaktivni intestinalni peptid, kao i razni drugi medijatori bola. Vazoaktivni intestinalni polipeptid pokre e ciklus sekrecije, distenzije i kontrakcije koja vodi do intestinalne hiperemije, otoka creva, kao i nakupljanju te nosti u lumenu creva<sup>56, 58, 61</sup>. Kao rezultat neadekvatne sekrecije i resorpcije u gastrointestinalnom traktu, postoji gubitak te nosti i elektrolita, pri emu volumen sekrecije raste nakon crevne distenzije i konsekventnog pove anja intestinalne površine, stvaraju i tako za arani krug sekrecija – distenzija – sekrecija. Mehani ka opstrukcija debelog creva dovodi do njegove dilatacije iznad mesta opstrukije, što zauzvrat, izaziva edem sluzokože i ugrožava venski i arterijski dotok krvi u crevo. Edem creva i ishemija potom dovode do uve ane propustljivosti mukoze creva, što može omogu iti bakterijsku translokaciju, ispoljavanje sistemske toksi nosti, dehidrataciju i elektrolitno disbalans. Ishemija creva može dovesti do perforacije i konsekutivnog sterkoralnog peritonitisa. Mesto opstrukcije odre uje znake i simptome koje e pacijent imati<sup>60</sup>. Visoka intestinalna opstrukcija je povezana sa izraženijim simptomima, ali i sa manje kliničkih znakova u odnosu na opstrukciju kolona. Pacijenti sa proksimalno

opstrukcijom tankog creva imaju izraženiju mučninu i više ičestih povraćaja, pri čemu je nativni snimak trbuha relativno normalan, jer nema karakteristične hidroaerije nivoa koji se često vidi kod distalne opstrukcije debelog creva<sup>49</sup>. Najveći broj malignih opstrukcija intestinalnog trakta započinje parcijalnim okludiranjem lumena, koji je praćen rastućom abdominalnom distenzijom, napredujućom mučninom, povraćanjem i bolom u trbuhu, kao i opstipacijom koja traje preko sedam dana sasvim jasno ukazuje na razvoj potpune opstrukcije kolona<sup>49</sup>. Dijagnoza crevne opstrukcije se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike i dijagnostike, u prvom redu, nativnog snimka abdomena. Izuzetno je bitno naglasiti da ukoliko na nativnoj radiografiji nema jasno formiranih hidroaerijskih nivoa, kao ni znakova distenzije creva, to još uvek ne znači da ne postoji maligna crevna opstrukcija. Kontrastna radiografija se može koristiti samo onda kada se sumnja na izmenjeni motilitet, ta nije usporenu peristaltiku, a bez dokazane maligne crevne opstrukcije. Mora se voditi računa da ova metoda iziskuje sposobnost pacijenta da proguta kontrastno sredstvo, kao i da konsektivno dovode do pojačanih mučnina i povraćanja<sup>63, 64</sup>.

CT je osnovna imidžing metoda za pacijenta sa opstruktivnim simptomima i anamnezom o abdominalnom malignitetu ili palpabilnoj abdominalnoj masi<sup>64, 67, 69, 70</sup>. Ova metoda ima specifičnost 100% i senzitivnost od 94%, pri čemu ima ključnu ulogu u odlučivanju o pravcu i strategiji daljeg lečenja, u smislu hirurgije, daljih endoskopskih dijagnostičkih metoda ili paliјativnih intervencija, obzirom da lokalizuje i identifikuje benigne od malignih uzroka opstrukcije sa zadovoljavajućim stepenom preciznosti<sup>69</sup>. CT nalazi u slučaju maligne opstrukcije creva mogu da budu videni kao masa na mestu opstrukcije, limfadenopatije, kao i smanjenje dijametra creva ili zadebljanje crevnog zida na mestu opstrukcije<sup>55</sup>.

Hirurgija maligne opstrukcije debelog creva je teren na kome je lako doneti pogrešnu odluku. U slučaju postojanja uznapredovalog karcinoma sa palpabilnim intrabdominalnim masama ili se tumorska promena proširila van trbušne duplje, potrebno je uobzir uzeti i nutritivni status pacijenta, kao i cilj lečenja. Sasvim je jasno da je obaveza hirurga da u ovim akutnim stanjima uradi dezopstrukciju i uspostavi crevnu peristaltiku, ali je metod na koji će to uraditi dugo bio, a donekle i još uvek jeste, predmet brojnih sporenja i sueljavanja različitih stavova.

Uloga abdominalne hirurgije (deblokiranje, resekcija ili bypass procedure) kod uznapredovalog tumora je još uvek nedovoljno jasna i kontroverzna<sup>71</sup>. Od 42% do

80% pacijenata navodi da je došlo do poboljšanja simptomatologije, ali se ponovna opstrukcija javlja kod 10 do 50% pacijenata<sup>58</sup>. Iako i kod pacijenata dobrog nutritivnog statusa i sa tumorskom promenom skromnijih dimenzija, stopa mortaliteta u prvih trideset dana se kreće od 5 do čak 40%, dok se stopa komplikacija kreće od 9% do 90%<sup>51, 52, 54, 55, 58, 62</sup>. Ishod operacije zavisi od pacijenta, ali i od iskustva i spretnosti hirurga. Pacijenti sa uznapredovalim kancerom koji su u više navrata bili podvrgavani hirurškim procedurama, kao i oni čiji tumor nije reagovao na hemoterapiju ili zračenje predstavljaju najveći izazov za hirurga.

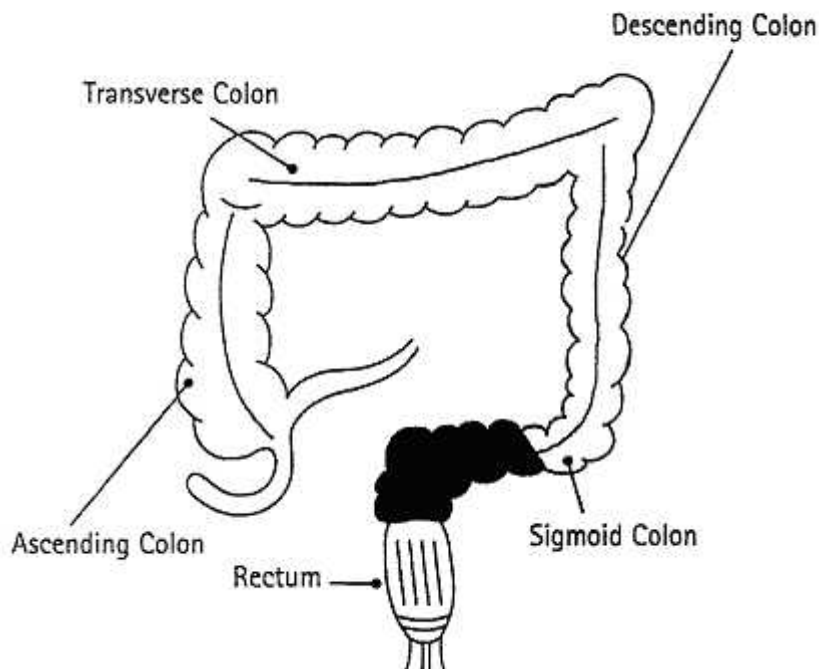
Na ovom mestu sasvim otkrivano se postavlja pitanje koja je korist od hirurgije, osim pružanja mogućnosti crevima da uklanjanjem uzroka opstrukcije povrate svoju peristaltiku. Radovi i istraživanja na temu palijativne hirurgije<sup>71-73</sup> su obuhvatili informacije o stopi dvomesečnog postoperativnog preživljavanja. Međutim, kvalitet, odnosno benefit palijativne hirurgije se ne može posmatrati samo kroz prizmu navedenog preživljavanja, već je potrebno obratiti pažnju i na kvalitet života pacijenta, odnosno, kako se simptomatologija menjala u funkciji vremena, prisutnim komplikacijama i najzad, dužini hospitalizacije<sup>62</sup>. Kao primer može poslužiti kohortna studija u kojoj su praćene pacijentkinje sa uznapredovalim tumorom jajnika i opstrukcijom creva, gde je pokazano da hirurgija nije omogućila kvalitetan život svim podgrupama, obzirom da je većina pacijenata umrla u bolnici<sup>54</sup>. Rizik hirurgije maligne crevne opstrukcije je sasvim otkrivano viši nego mortalitet od drugih hirurških abdominalnih procedura, što je sasvim otkrivano uzevši u obzir da su neki od ovih pacijenata bili podvrgnuti hemoterapiji, dok je većina sa izraženom malnutricijom<sup>70</sup>. Ishodi hirurških intervencija su najbolji kod pacijenata sa benignim uzrocima opstrukcije, dok je minimalna korist uočena u slučaju operisanih sa peritonealnom diseminacijom, odnosno karcinomom<sup>60</sup>. Ipak, hirurgija je danas neizbežna u našim uslovima u cilju rešavanja akutne crevne opstrukcije. Za pacijente u dobrom opštem stanju, sa tumorom koji se sporije razvija, kao i otkrivanom dužinom života preko šest meseci, hirurška intervencija predstavlja način rešavanja, bilo da je u pitanju resekcija izmenjenog segmenta, ili pak samo bypass procedura.

## **1.6. Bipolarna kolostoma (kao deo višestepene procedure) vs. Hartmann-ova procedura**

U najvećem broju slučajeva akutna opstrukcija kolona nastaje kao posledica kolorektalnog karcinoma. Procene kažu da se opstrukcija javlja kod 20% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom<sup>74-77</sup>. Urgentna hirurgija zbrinjavanja akutne crevne opstrukcije je povezana sa visokom stopom morbiditeta, komplikacija i mortaliteta, kao i kreiranjem stoma<sup>74,75,78,79</sup>. Dok su se stavovi oko rešavanja opstrukcije desnog kolona usaglasili, pri čemu se ona rešava istovremenom resekcijom i primarnom anastomozom<sup>74</sup>, hirurška strategija rešavanja opstruktivnog karcinoma levog kolona i dalje izaziva značajne kontroverze. U sadašnjoj hirurškoj praksi postoji nekoliko načina rešavanja te opstrukcije:

1. bipolarna kolostoma, odnosno bipolarna ileostoma i naknadna resekcija (rešavanje u dva, odnosno tri akta);
2. primarna resekcija sa terminalnom kolostomom: Hartmann-ova procedura;
3. primarna resekcija sa anastomozom, pri čemu se resekcione procedure mogu podeliti na totalnu/subtotalnu kolektomiju, odnosno selektivnu kolektomiju;
4. endoskopsko plasiranje stentova (self – expanding) u cilju palijacije, odnosno ostavljanja mogućnosti za hiruršku intervenciju.

Upravo ovim problemom bavila se i Konsenzus konferencija Svetskog udruženja urgentne hirurgije (WSES) i Peritoneum i Hirurgija udruženja (PnS)<sup>84</sup> koja je održana u julu 2010. godine i čiji se rezultati još uvek smatraju najaktuelnijim. Na ovoj Konferenciji učinjen je osvrt na kompletnu literaturu, tako da su pokušani da budu doneti određeni zaključci i preporuke, za koje se ipak navodi da ih se ne treba slepo držati, već prednost treba dati kliničkoj proceni svakog pacijenta. Od interesa za našu studiju bile bi prva dva načina rešavanja akutne crevne opstrukcije izazvane malignim oboljenjima rektosigmoidnog dela debelog creva.

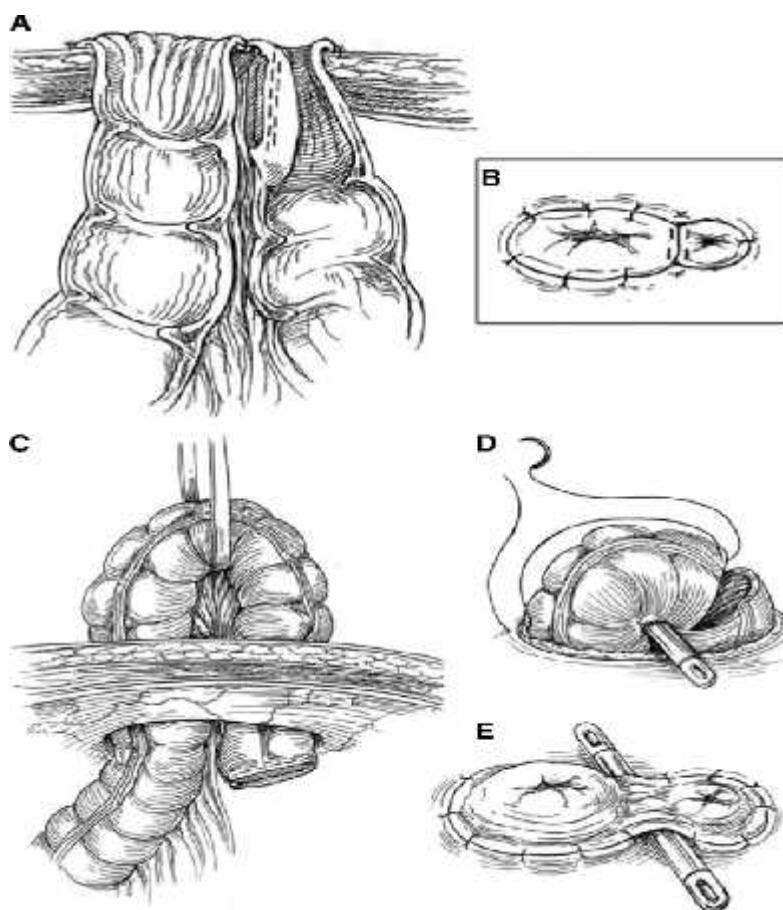


Slika 1. Princip izvo enja Hartmann-ove procedure (Gordon's Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. Gordon PH. Informa healthcare USA. 2007.)

Bipolarna kolostoma je najstariji metod hirurškog zbrinjavanja akutne crevne opstrukcije nastale usled malignog oboljenja rektosigmoidnog dela debelog creva. Tokom prve faze, opstrukcija se zbrinjava bipolarnom kolostomom. U drugoj fazi, koja se odvija nekoliko nedelja posle, resekuje se tumor, pri emu se kolostoma zatvara (dvostepena procedura), ili alternativno, kolostoma može biti zatvorena u tre oj fazi. Postoji samo jedna randomizovana studija, koju je predstavio Kromborg<sup>81</sup> sa saradnicima 1995. godine, u kojoj se upore uje urgentna kolostoma sa trostepenom procedurom (58 pacijenata) sa Hartmann-ovom procedurom (63 pacijenta). Autori su pokazali da nema razlike u mortalitetu (8/58 i 8/63) i morbiditetu, stopi recidiva, kao i kancer specifi nom preživljavanju; ukupna dužina hospitalizacije je bila kra a u grupi sa resekcijom creva<sup>82</sup>. Ipak, ova randomizovana studija ima odre ena zna ajna ograni enja zbog pojedinih metodoloških manjkavosti, kao što su neodre ivanje veli ine uzorka na njenom po etku, hirurške intervencije je izvodilo 36 lekara, što specijalista, što lekara na specijalizaciji, pri emu se navodi i da postoji heterogena

patologija ( oko 14% pacijenata je imalo suženja benigne prirode), kao i neadekvatno pra enje pacijenata.

Prethodno su Fielding i sar 1979 objavili prospektivnu nerandomizovanu studiju koja je pokazala istovetan mortalitet u obe grupe<sup>83</sup>; Ova studija se nažalost ne može smatrati relevantnom, obzirom da postoji neadekvatan izbor pacijenata i njihova alokacija u jednu od dve grupe. Salvo je sa saradnicima 2008 objavio sistematski pregled Cochrane baze, u kome je upore ivaao dve procedure, dokazavši postojanje sli nog moraliteta u ove grupe<sup>82</sup>. Teorijski, može postojati nekoliko prednosti bipolarne kolostome: ona obezbe uje dekompresiju kolona, umanjuje hiruršku traumu, umanjuje rizik kontaminacije iz nepripremljenog creva i najzad omogu ava multidisciplinardni pristup i evaluaciju pre definitivnog hirurškog tretmana.



Slika br.2 Princip kreiranja bipolarne kolostome (Gordon's Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. Gordon PH. Informa healthcare USA. 2007.)

Deans, Krukowski i Irwin<sup>86</sup> su pokazali da izme u 70 i 80% pacijenata kod kojih je ura ena bipolarna kolostoma bude podvrgnuto resekciji karcinoma u drugoj operaciji, a unutar prve hospitalizacije, sa dužinom bolni kog boravka od 30 do 55 dana. Po

njihovim podacima 25% pacijenata ne bude podvrgnuto zatvaranju kolostome, bilo iz razloga konkomitantnih oboljenja koja onemogućavaju novu operaciju uz prihvatljivi rizik, bilo da pacijenti ne žele ponovo da budu operisani. Ukupni mortalitet kretao se od 2 do 15%, najviše oko 10 %, dok je morbiditet bio u rasponu od 20 do 37%., sa posebnim osvrtom na komplikacije od stoma u rasponu od 6 do 14%. Sjodahl, Franzen i Nystrom<sup>85</sup> su pokazali umeren porast petogodišnje stope preživljavanja (38%) u grupi sa resekcijom na prvoj operaciji u odnosu na 29% kod grupe sa bipolarnom kolostomom i višestepenim zbrinjavanjem.

Hartmann-ova procedura naizgled, kako je rečeno, ima prednost jer se na prvoj operaciji uklanja karcinom, što omogućava brži oporavak i kraći boravak u bolnici. Ukoliko se ispostavi da je naknadna operacija uspostavljanja kontinuiteta digestivnog tubusa nemoguća, olakšavajućim činjenica je da je tumorska promena odstranjena. Ukupni operativni mortalitet se kreće od 6 do 12%, najviše oko 10%<sup>86</sup>, dok je dužina hospitalizacije od 17 do 30 dana. Preko 60% terminalnih kolostoma se zatvori, pri čemu se uspostavlja kontinuitet digestivnog tubusa.

Po podacima iz literature koji su prezentovani na Konsenzus konferenciji 2010. godine<sup>84</sup> pokazano je da bipolarna kolostoma ne obezbeđuje ni kratkotrajni, a ni dugotrajni dobitak u odnosu na Hartmann-ovu proceduru, jer su višestruke operacije koje su neophodne u slučaju bipolarnih kolostomije povezane sa dužom hospitalizacijom: 49 dana u grupi sa bipolarnom kolostomijom u odnosu na 35 dana kod pacijenata sa Hartmann-ovom procedurom ( $p = 0.01$ ). I najzad, višefazni pristup karakterističan za bipolarnu kolostomiju pokazuje nesigurnu tendenciju izlaganja pacijenta višoj stopi kumulativnog morbiditeta, što je direktna posledica više operacija u kratkom vremenskom roku<sup>82</sup>. Preporuka Konsenzus konferencije je da Hartmann-ova procedura ima prednost u odnosu na bipolarnu kolostomu, za koju se tvrdi da je povezana sa dužom hospitalizacijom i potrebom za višekratnim operacijama (stepen preporuke IIb). Shodno stavu postignutom na Konsenzus konferenciji, bipolarna kolostoma ima svoje mesto u slučaju postojanja neresektabilnog tumora, zatim ukoliko hirurški želi da primeni ovu proceduru u smislu „damage control“ hirurgije, ili pak, ukoliko smatra da će biti potreban neoadjuvantni multimodalni pristup, kao na primer u slučaju karcinoma rektuma i oboje ekvivalentne „sendvič“ terapije. Asocijacija koloproktoloških hirurga Velike Britanije i Irske je ustanovila da postoje četiri bitna prediktora ishoda: godine, ASA skor, potreba za urgentnom hirurgijom i Dukes stadijum.<sup>78</sup>



U jednoj anketi koje je sproveo Ameri ko udruženje gastrointestinalnih hirurga 2001. godine, 67% hirurga se opredelilo za Hartmann-ovu proceduru kod visoko rizi nih pacijenata, a njih 26% za bipolarnu kolostomu<sup>83</sup>.

Iz svega navedenog jasno je da je polje interesovanja ovog rada nedovoljno istraženo. U svetskoj literaturi za sada postoji samo jedna randomizovana studija, koja je sa prethodno izraženim brojnim manjkavostima. I pored odluka i stavova Konsenzus konferencije 2010 godine datih u Bolonji, i dalje se daje dosta mesta i slobode odluci hirurga u izboru jedne od dve navedene hirurške intervencije, a u cilju rešavanja akutne crevne opstrukcije izazvane malignim oboljenjima rektosigmoidnog dela debelog creva.

## **2. CILJEVI RADA**

1. Utvrditi uticaj izabrane hirurške metode na pojavu hirurških i nehirurških komplikacija.
2. Uporediti potrebu za transfuzijom krvi u zavisnosti od primenjene hirurške metode.
3. Uporediti dužinu hospitalizacije kod ispitanika operisanih razli itim metodama.
4. Odrediti intrahospitalni mortalitet u zavisnosti od primenjene hirurške metode.

## **3. METODE RADA**

Rad predstavlja prospektivnu randomizovanu studiju koja je sprovedena u Urgentnom Centru Klini kog Centra Srbije, u centralnoj jedinici intenzivne nege i intenzivnim negama hirurških odeljenja. Period izvo enja je bio 24 meseca, od momenta odobravanja izrade teme. Randomizacija je izvedena po tipu stratifikovane blok randomizacije, pri emu su parametri iste bili godine života i ASA skor ispitanika. Ispitanici su podeljeni u stratume na osnovu godina života (do 60 i preko), kao i na osnovu vrednosti ASA skora (do dva i preko dva). Na osnovu njihove vrednosti kreirana su ukupno 4 bloka te je na osnovu toga biti izvršena alokacija ispitanika. U analizu su uklju eni pacijenti koji su operisani jednom od dve metode zbrinjavanja akutne intestinalne opstrukcije nastale na terenu stenozaantnog tumora rektosigmoidnog kolona (bipolarna kolostoma i Hartmann-ova procedura). Broj ispitanika obuhva enih studijom je 120.

Kriterijumi koji su bolesnici morali da ispune su slede i:

1. Da su operisani zbog akutne intestinalne opstrukcije izazvane stenozijskim tumorom rektosigmoidnog kolona (bipolarna kolostoma vs. Hartmann-ova procedura)
2. Pacijenti stariji od 25 godina

Postojanje peritonealne diseminacije (karcinoma peritoneuma) bi e isklju ni kriterijum.

Kod svih pacijenata su odredene standardne biohemijske analize, uz analize krvi. Preoperativne su komplikacije, broj transfundovanih jedinica krvi, kao i dužina hospitalizacije.

Period praenja pacijenta iznosi e 30 dana, i u tom vremenskom periodu bi e praena pojava hirurških i nehirurških komplikacija, kao i intrahospitalni mortalitet, odnosno preživljavanje.

ASA skor je predstavljen pre nešto više od 50 godina, ta nije 1963. godine. Te godine je Ameri ko udruženje anesteziologa (ASA) usvojilo jedinstven sistem nomenklature zdravstvenog stanja ispitanika. Inicijalno sistem je imao pet nivoa, dok je kasnije dodat i šesti:

1. Zdrava osoba;
2. Blaža sistemska bolest;
3. Teža sistemska oboljenja;
4. Teško sistemsko oboljenje koje je konstantna pretnja životu;
5. Moribundna osoba za koju se ne može očekivati da preživi operaciju i
6. Moždano mrtav pacijent iji se organi uzimaju za transplantaciju.

### **3.1 STATISTI KA ANALIZA**

Koristi e se odgovaraju e metode deskriptivne i diferencijalne statistike.

Baza podataka e biti formirana u programu Microsoft Excel.

Ona e biti obraena odgovaraju im komercijalno dostupnim programom statisti ke analize (SPSS v20).

Razlike izmedju grupa e biti analizirane multivarijantnom logisti kom regresijom.

Tako e e se koristiti Fišerov egzaktni test, t-test za analizu razlike numeriki obeležja i  $\chi^2$  test za demografske podatke, kao i rane komplikacije. Bi e koriš ena i

Kaplan-Meier kriva u cilju analize intrahospitalnog mortaliteta, odnosno pratećeg preživljavanja po tipu kumulativne stope preživljavanja.

Nivo statističke značajnosti je bitno definisan kao  $p < 0.05$ , dok je visoko statistički značajna granica bitna na granicama od 0.01.

Rezultati dobijeni ovom studijom omogućiti da se detektuje vrsta hirurške metode koja je pratećeg najmanjom stopom postoperativnih komplikacija i mortalitetom.

## **REZULTATI**

#### 4.1. Prva randomizaciona grupa

U prvoj randomizacionoj grupi (pacijenti stariji od 60 godina i sa ASA skorom veći ili jednakim tri) nalazi se ukupno 50 pacijenata. Prosečna starost u ovoj ispitivanoj grupi je 77.20 godina, uz standardnu devijaciju od 8.053. U ovoj grupi tehnikom bipolarne kolostome operisano je ukupno 19 pacijenata prosečne starosti 79.11 godina (SD 9.632), dok je 31 pacijent operisan korišćenjem Hartmann-ove procedure prosečne starosti 76.03 godina (SD 6.824). Upotrebom t-testa za procenu značajnosti razlike konstatujemo da ona nije statistički značajna ( $t=0.193$ ,  $DF=48$ ).

Najmlađi pacijent kod koga je izvedena bipolarna kolostoma u prvoj randomizacionoj grupi imao je 62, a najstariji 99 godina. U drugoj podgrupi pacijenata kod kojih je urađena procedura po Hartmann-u najmlađi pacijent je imao 61, a najstariji 89 godina. U Tabeli 1 nalazi se distribucija pacijenata prema polu i tipu operacije.

**Tabela br 1. Distribucija pacijenata prema tipu operacije i polu**

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Pol	muški	Broj pacijenata	7	14	21
		Distribucija po polu	33.3%	66.7%	100.0%
		Distribucija po tipu oper	36.8%	45.2%	42.0%
		Ukupno	14.0%	28.0%	42.0%
	ženski	Broj pacijenata	12	17	29
		Distribucija po polu	41.4%	58.6%	100.0%
		Distribucija po tipu oper	63.2%	54.8%	58.0%
		Ukupno	24.0%	34.0%	58.0%
Ukupno		Broj	19	31	50
		Distribucija po polu	38.0%	62.0%	100.0%
		Distribucija po tipu oper	100.0%	100.0%	100.0%
		Ukupno	38.0%	62.0%	100.0%

Upoređujući i dobijene uestalosti korišćenjem Pearson  $\chi^2$  testa, konstatujemo da između posmatranih grupa nema statistički značajne razlike ( $p=0.335$ ,  $p>0.05$ ,  $DF=1$ ). U tabeli broj dva nalazi se prikaz raspodela prema tipu operacije i broju pacijenata prema vrednosti ASA skora.

Tabela broj 2. Distribucija pacijenata prema tipu operacije i vrednosti ASA skora

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
ASA skor 3	Broj		10	11	21
	Distribucija po ASA skoru		47.6%	52.4%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		52.6%	35.5%	42.0%
	Ukupno		20.0%	22.0%	42.0%
4	Broj		9	20	29
	Distribucija po ASA skoru		31.0%	69.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		47.4%	64.5%	58.0%
	Ukupno		18.0%	40.0%	58.0%
Ukupno	Broj		19	31	50
	Distribucija po ASA skoru		38.0%	62.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		100.0%	100.0%	100.0%
	Ukupno		38.0%	62.0%	100.0%

U cilju provere statističke razlike unutar prve randomizacione grupe, korišten je <sup>2</sup> test koji je pokazao da nema statistički značajne razlike u pogledu tipa operacije i opserviranog ASA skora ( $p = 1.422$   $p > 0.05$ ,  $DF = 1$ ).

Tabela broj 3. Distribucija pacijenata prema tipu operacije i prisustvu arterijske hipertenzije (HTA)

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
HTA da	Broj		17	28	45
	Pacijenti sa HTA		37.8%	62.2%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		89.5%	90.3%	90.0%
	Ukupno		34.0%	56.0%	90.0%
ne	Broj		2	3	5
	Pacijenti sa HTA		40.0%	60.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		10.5%	9.7%	10.0%
	Ukupno		4.0%	6.0%	10.0%
Ukupno	Broj		19	31	50
	Pacijenti sa HTA		38.0%	62.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		100.0%	100.0%	100.0%
	Ukupno		38.0%	62.0%	100.0%

I ovde je upotrebljen  $\chi^2$  test u cilju provere značajnosti razlike, odnosno distribucije pacijenata. Pokazano je da nema statistički značajne razlike, pri čemu je  $p=0.009$  ( $p>0.05$ ,  $DF=1$ ).

Tabela br 4. Distribucija pacijenata prema tipu operacije i prisustvu angine pektoris

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Angina pectoris da	Broj		12	23	35
	Pacijenti sa Ang pektoris		34.3%	65.7%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		63.2%	74.2%	70.0%
	Ukupno		24.0%	46.0%	70.0%
ne	Broj		7	8	15
	Pacijenti sa Ang pektoris		46.7%	53.3%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		36.8%	25.8%	30.0%
	Ukupno		14.0%	16.0%	30.0%
Ukupno	Broj		19	31	50
	Pacijenti sa Ang pektoris		38.0%	62.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper		100.0%	100.0%	100.0%
	Ukupno		38.0%	62.0%	100.0%

I u ovom slučaju nema statistički značajne razlike ( $\chi^2$  test,  $p=0.683$   $p>0.05$ ,  $DF=1$ ).

Tabela br 5. Distribucija pacijenata prema tipu operacije i prisustvu dijabetesa

		Tip operacije		Ukupno
		bipolarna	Hartmann	
Diabetes mellitus da	Broj	4	5	9
	Pacijenti sa dijabetom	44.4%	55.6%	100.0%
	Distribucija po tipu oper	21.1%	16.1%	18.0%
	Ukupno	8.0%	10.0%	18.0%
ne	Broj	15	26	41
	Pacijenti sa dijabetom	36.6%	63.4%	100.0%
	Distribucija po tipu oper	78.9%	83.9%	82.0%
	Ukupno	30.0%	52.0%	82.0%
Total	Broj	19	31	50
	Pacijenti sa dijabetom	38.0%	62.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper	100.0%	100.0%	100.0%
	Ukupno	38.0%	62.0%	100.0%

I ovde je <sup>2</sup> test pokazao da nema značajnosti razlike unutar prve randomizacione grupe ukoliko posmatramo tip operacije i prisustvo dijabetesa kao komorbiditeta, odnosno da je distribucija unutar grupe normalna ( $p=0.193$   $p>0.05$ ,  $DF=1$ ).

Tabela br 6. Distribucija pacijenata prema tipu operacije i prisustvu bubrežne insuficijencije

		Tip operacije		Ukupno
		bipolarna	Hartmann	
Renal insuff da	Broj	2	2	4
	Pacijenti sa renal insuff	50.0%	50.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper	10.5%	6.5%	8.0%
	Ukupno	4.0%	4.0%	8.0%
ne	Broj	17	29	46
	Pacijenti sa renal insuff	37.0%	63.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper	89.5%	93.5%	92.0%
	Ukupno	34.0%	58.0%	92.0%
Ukupno	Broj	19	31	50
	Pacijenti sa renal insuff	38.0%	62.0%	100.0%
	Distribucija po tipu oper	100.0%	100.0%	100.0%
	Ukupno	38.0%	62.0%	100.0%

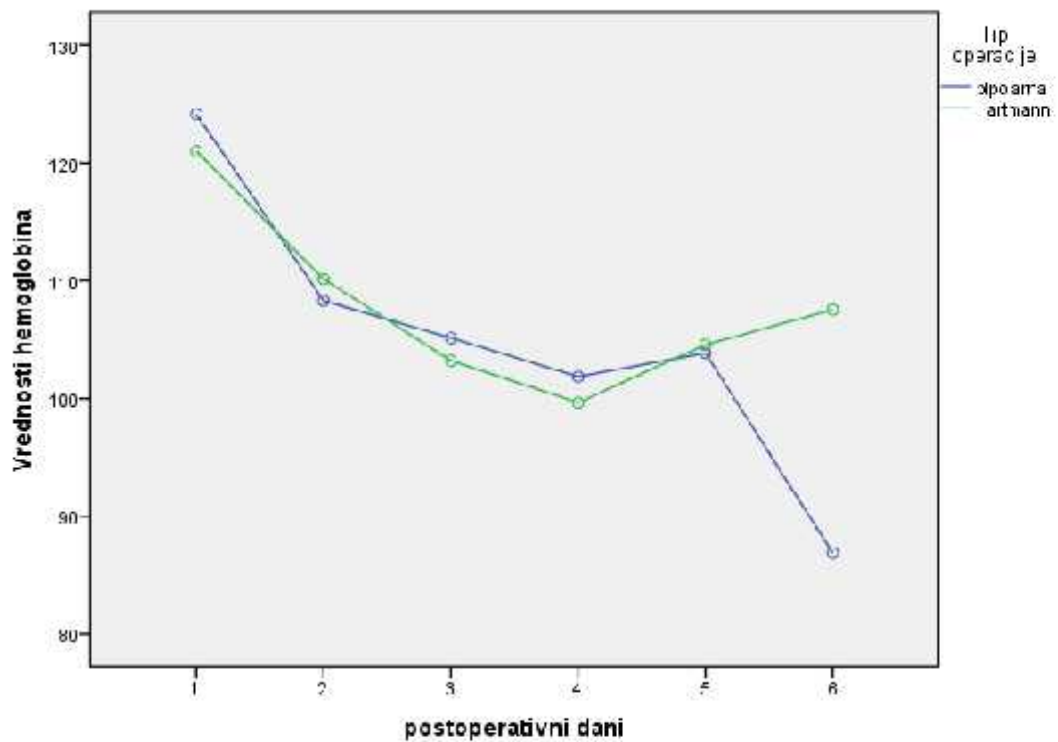


Pearson-ov  $\chi^2$  test je pokazao da i ovde postoji normalna distribucija ( $p=0.266$   $p>0.05$ ,  $DF=1$ ).

Tabela br.7 Vrednosti krvne slike prema tipu operacije i postoperativnom danu

Tip operacije		Srednja vrednost	Standardna devijacija	N
Krvna slika prijem	bipolarna	124.14	10.383	7
	Hartmann	121.00	16.337	23
	Total	121.73	15.054	30
Krvna slika 1dan	bipolarna	108.29	14.186	7
	Hartmann	110.13	13.623	23
	Total	109.70	13.529	30
Krvna slika 2dan	bipolarna	105.14	10.189	7
	Hartmann	103.22	19.114	23
	Total	103.67	17.301	30
Krvna slika 3dan	bipolarna	101.86	12.442	7
	Hartmann	99.65	11.404	23
	Total	100.17	11.471	30
Krvna slika 5dan	bipolarna	103.86	7.081	7
	Hartmann	104.57	11.127	23
	Total	104.40	10.217	30
Krvna slika 7dan	bipolarna	86.86	39.393	7
	Hartmann	107.52	13.156	23
	Total	102.70	23.052	30

Grafikon 1. Vrednosti krvne slike u funkciji tipa operacije i postoperativnog dana



Analizom vrednosti hemoglobina u funkciji postoperativnog dana konstatuje se da nema statistički značajne razlike, izuzev sedmog postoperativnog dana.

Distribucija ispitanika po potrebi za transfuzijom krvi u funkciji tipa operacije nalazi se u tabeli 8.

Tabela 8. Distribucija ispitanika po potrebi za transfuzijom krvi u funkciji tipa operacije

			Tip operacije		Total
			bipolarna	Hartmann	
Transfuzija krvi da	Broj	3	12	15	
	% within Transfuzija krvi	20.0%	80.0%	100.0%	
	% within Tip operacije	16.7%	38.7%	30.6%	
	% of Total	6.1%	24.5%	30.6%	
ne	Broj	15	19	34	
	% within Transfuzija krvi	44.1%	55.9%	100.0%	
	% within Tip operacije	83.3%	61.3%	69.4%	
	% of Total	30.6%	38.8%	69.4%	
Total	Broj	18	31	49	
	% within Transfuzija krvi	36.7%	63.3%	100.0%	
	% within Tip operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	36.7%	63.3%	100.0%	

Upotrebom Pearsonovog  $\chi^2$  testa, konstatuje se da nema statistički značajne razlike u potrebi za transfuzijom krvi između dve operirane grupe, a u funkciji tipa operacije ( $\chi^2=2.605$ ,  $p>0.05$ ).

Prosječna količina transfundovane krvi kod pacijenata u prvoj randomizacionoj grupi operisanih metodom bipolarne kolostomije je 475 mL (tri ispitanika), dok je u grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom ona 575 mL (dvanaest ispitanika). T-test je pokazao da nema statistički značajne razlike ( $t=0.494$ ,  $DF=13$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 9. Hirurške komplikacije u funkciji tipa operacije

			Tip operacije		Total
			bipolarna	Hartmann	
Hirurške komplikacije	da	Broj	2	3	5
		% within	40.0%	60.0%	100.0%
		Hirurske_komplikacije			
		% within Tip_operacije	10.5%	9.7%	10.0%
		% of Total	4.0%	6.0%	10.0%
	ne	Broj	17	28	45
		% within	37.8%	62.2%	100.0%
		Hirurske_komplikacije			
		% within Tip_operacije	89.5%	90.3%	90.0%
		% of Total	34.0%	56.0%	90.0%
Total	Count	19	31	50	
	% within	38.0%	62.0%	100.0%	
	Hirurske_komplikacije				
	% within Tip_operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	38.0%	62.0%	100.0%	

Za analizu značajnosti razlike između u dve opservirane grupe upotrebljen je neparametarski Pearsonov  $\chi^2$  test. Testiranjem značajnosti razlike konstatovano je da ona nije statistički značajna ( $\chi^2=0.009$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

Tabela 10. Nehirurške komplikacije u funkciji tipa operacije

			Tip operacije		Total
			bipolarna	Hartmann	
Nehirurške komplikacije	da	Broj	4	10	14
		% within Nehirurske_komplikacije	28.6%	71.4%	100.0%
	ne	% within Tip_operacije	21.1%	32.3%	28.0%
		% of Total	8.0%	20.0%	28.0%
		Broj	15	21	36
Total	da	% within Nehirurske_komplikacije	41.7%	58.3%	100.0%
		% within Tip_operacije	78.9%	67.7%	72.0%
	ne	% of Total	30.0%	42.0%	72.0%
		Count	19	31	50
Total	da	% within Nehirurske_komplikacije	38.0%	62.0%	100.0%
		% within Tip_operacije	100.0%	100.0%	100.0%
	ne	% of Total	38.0%	62.0%	100.0%

Za analizu značajnosti razlike između u dve opservirane grupe upotrebljen je neparametarski Pearsonov  $\chi^2$  test. Testiranjem značajnosti razlike konstatovano je da ona nije statistički značajna ( $\chi^2=0.734$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

U pogledu dužine hospitalizacije, situacija je sledeća. U prvoj randomizacionoj grupi kod pacijenata operisanih metodom kreiranja bipolarne kolostome, prosečna dužina hospitalizacije je 7.68, uz SD od 5.508. U slučaju primene Hartmanove procedure, prosečna dužina trajanja hospitalizacije je bila nešto veća i iznosila je 9.90, uz vrednost SD od 5.941. Testirajući ove podatke t-testom, dobija se da ne postoji statistički značajna razlika ( $t=-1.317$ ,  $DF=48$ ,  $p>0.05$ ).

U pogledu odnosa ishoda i tipa operacije, on se nalazi prikazan u tabeli broj 11.

**Tabela br 11. Prikaz ishoda i njenja u funkciji tipa operacije**

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Ishod	preziveo	Broj	11	21	32
		% u okviru Ishoda	34.4%	65.6%	100.0%
		% u okviru Tip operacije	57.9%	67.7%	64.0%
		% ukupnog broja	22.0%	42.0%	64.0%
exitus		Broj	8	10	18
		% u okviru Ishoda	44.4%	55.6%	100.0%
		% u okviru Tip operacije	42.1%	32.3%	36.0%
		% ukupnog broja	16.0%	20.0%	36.0%
Ukupno		Count	19	31	50
		% u okviru Ishoda	38.0%	62.0%	100.0%
		% u okviru Tip operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% ukupnog broja	38.0%	62.0%	100.0%

Uvidom u odgovarajući statistički model, konstatuje se da razlika nije statistički značajna ( $\chi^2=0.496$ ,  $p=0.481$ ).

#### 4.2. Druga randomizacijska grupa

U drugoj randomizacijskoj grupi (pacijenti stariji od 60 godina i sa ASA skorom manjim od 3) nalazi se ukupno 34 pacijenta. Prosečna starost je 69.59 godina, uz standardnu devijaciju od 6.819. U ovoj randomizacijskoj grupi operisano je 9 pacijenata metodom bipolarne kolostomije, a 25 Hartmanovom procedurom. Prosečna starost kod pacijenata operisanih bipolarnom kolostomijom je 67.78 godina (SD=3.492), dok ona u grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom je 70.24, uz SD=7.628. U prvoj grupi najmlađi i najstariji pacijent je imao 62, a najstariji 73 godine. U grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom najmlađi pacijent je imao 60, a najstariji 86 godina.

Testiraju li značajnost razlike u pogledu godina između dve podgrupe u okviru druge randomizacijske grupe konstatujemo da nema statistički značajne razlike ( $t=0.927$ ,  $SD=32$ ,  $p>0.05$ ).

U tabeli broj 12 prikazana je distribucija prema polu pacijenta i tipu operacije.

**Tabela br 12. Distribucija ispitanika prema polu i tipu operacije u okviru druge randomizacijske grupe**

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Pol	muški	Broj	7	16	23
		% u okviru pola	30.4%	69.6%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	77.8%	64.0%	67.6%
		% od ukupnog broja	20.6%	47.1%	67.6%
	ženski	Broj	2	9	11
		% u okviru pola	18.2%	81.8%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	22.2%	36.0%	32.4%
		% od ukupnog broja	5.9%	26.5%	32.4%
Ukupno		Broj	9	25	34
		% u okviru pola	26.5%	73.5%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%

Testiraju li značajnost razlike, konstatujemo upotrebom  $\chi^2$  testa da nema statistički značajne razlike ( $\chi^2=0.574$ ,  $DF=1$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela br 13. Distribucija po tipu operacije i ASA skoru

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
ASA skor	2	Broj	8	23	31
		Distribucija po ASA skoru	25.8%	74.2%	100.0%
		Distribucija po operaciji	88.9%	92.0%	91.2%
		% od ukupnog broja	23.5%	67.6%	91.2%
	1	Broj	1	2	3
		Distribucija po ASA skoru	33.3%	66.7%	100.0%
		Distribucija po operaciji	11.1%	8.0%	8.8%
		% od ukupnog broja	2.9%	5.9%	8.8%
Ukupno		Broj	9	25	34
		Distribucija po ASA skoru	26.5%	73.5%	100.0%
		Distribucija po operaciji	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%

Upotrebom  $\chi^2$  testa dobijeno je da je  $\chi^2=0.08$  za DF=1, dok je  $p>0.05$ . Drugim reima, nema statistički značajne razlike u vrsti operacije u funkciji ASA skora.

Tabela br 14. Distribucija po prisustvu HTA i tipu operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
HTA	da	Broj	5	12	17
		% u okviru HTA	29.4%	70.6%	100.0%
		Distribucija po operaciji	55.6%	48.0%	50.0%
		% ukupnog zbira	14.7%	35.3%	50.0%
	ne	Broj	4	13	17
		% u okviru HTA	23.5%	76.5%	100.0%
		Distribucija po operaciji	44.4%	52.0%	50.0%
		% ukupnog zbira	11.8%	38.2%	50.0%
Total		Broj	9	25	34
		u okviru HTS	26.5%	73.5%	100.0%
		Distribucija po operaciji	100.0%	100.0%	100.0%
		% ukupnog zbira	26.5%	73.5%	100.0%

Testirajući značajnost razlike  $\chi^2$  testa, konstatuje se da nema statistički značajne razlike unutar druge randomizacijske grupe u funkciji prisustva HTA i tipa operacije ( $\chi^2=0.151$ , DF=1,  $p>0.05$ ).



Tabela br 15. Distribucija ispitanika prema prisustvu angine pektoris i vrsti operacije

			Tip operacije		Total
			bipolarna	Hartmann	
Angina_pectoris	da	Broj	0	2	2
		% sa Anginom pectoris	.0%	100.0%	100.0%
		% po tipu operacije	.0%	8.0%	5.9%
		% od ukupnog broja	.0%	5.9%	5.9%
	ne	Broj	9	23	32
		% sa Anginom pectoris	28.1%	71.9%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	92.0%	94.1%
		% od ukupnog broja	26.5%	67.6%	94.1%
Ukupno	Broj	9	25	34	
	% sa Anginom pectoris	26.5%	73.5%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%	

Obzirom na prirodu opserviranih varijabli, korišćen je  $\chi^2$  test za procenu značajnosti razlike. U okviru druge randomizacione grupe u slučaju opserviranih varijabli prisustva/odsustva angine pektoris i tipa uinjene hirurške intervencije, konstatuje se da nema statistički značajne razlike ( $\chi^2=0.765$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

Tabela br 16. Distribucija ispitanika prema operaciji i prisustva dijabetesa

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Diabetes mell	da	Broj	0	1	1
		% u okviru D.mellitusa	.0%	100.0%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	.0%	4.0%	2.9%
		% of Total	.0%	2.9%	2.9%
	ne	Broj	9	24	33
		% u okviru D.mellitusa	27.3%	72.7%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	100.0%	96.0%	97.1%
		% of Total	26.5%	70.6%	97.1%
Ukupno		Broj	9	25	34
		% u okviru D.mellitusa	26.5%	73.5%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%

Ne postoji statistički značajna razlika između u dve opservirane grupe ( $\chi^2=0.371$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

Tabela br 17. Distribucija ispitanika prema operaciji i prisustvu bubrežne insuficijencije

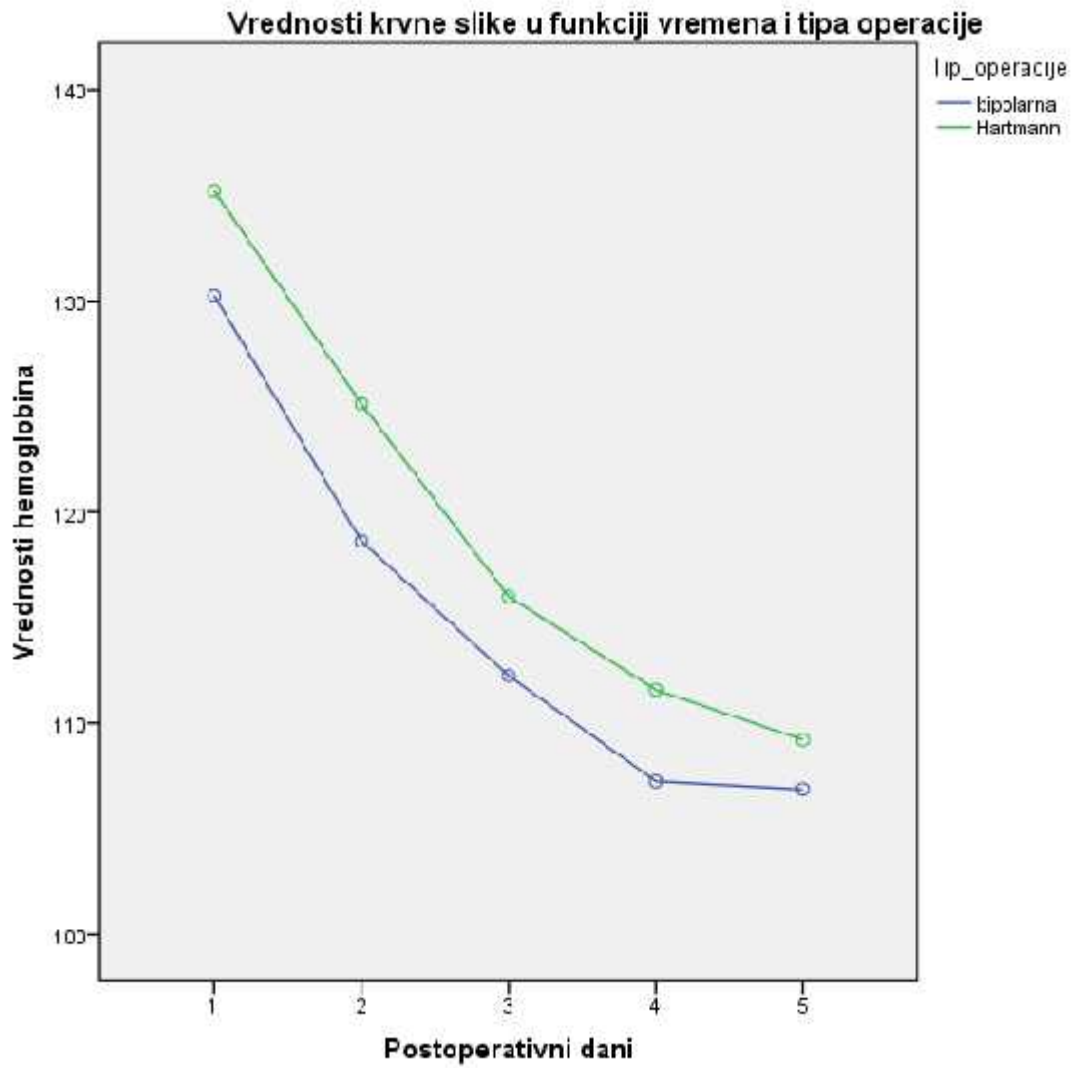
			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Renal insuff	da	Broj	0	1	1
		% u okviru renal insuff	.0%	100.0%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	.0%	4.0%	2.9%
		% of Total	.0%	2.9%	2.9%
	ne	Broj	9	24	33
		% u okviru renal insuff	27.3%	72.7%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	100.0%	96.0%	97.1%
		% of Total	26.5%	70.6%	97.1%
Ukupno		Broj	9	25	34
		% u okviru renal insuff	26.5%	73.5%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%

Obzirom na vrstu statističkih parametara, za testiranje značajnosti razlike upotrebljen je  $\chi^2$  test. Dobijeni rezultati ( $\chi^2=0.371$ , DF=1,  $p>0.05$ ) ukazuju da ne postoji statistički

zna ajna razlika unutar druge randomizacione grupe kod pacijenata operisanih dvema razli itim tehnikama u funkciji prisustva bubrežne insuficijencije.

Tabela br 18. Vrednosti krvne slike u funkciji tipa operacije i vremena

	Tip operacije	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Broj
Krvna slika prijem	bipolarna	130.25	22.952	8
	Hartmann	135.21	17.423	24
	Total	133.97	18.680	32
Krvna slika 1dan	bipolarna	118.63	9.425	8
	Hartmann	125.13	15.768	24
	Total	123.50	14.585	32
Krvna slika 2dan	bipolarna	112.25	10.593	8
	Hartmann	116.00	16.076	24
	Total	115.06	14.826	32
Krvna slika 3dan	bipolarna	107.25	12.624	8
	Hartmann	111.58	12.251	24
	Total	110.50	12.287	32
Krvna slika 5dan	bipolarna	106.88	15.679	8
	Hartmann	109.21	13.181	24
	Total	108.63	13.619	32



Analizom vrednosti hemoglobina u funkciji postoperativnog dana konstatuje se da nema statistički značajne razlike.

Tabela br 19. Distribucija pacijenata prema transfuziji i tipu operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Transfuzija krvi	da	Count	3	6	9
		% pacijenata sa t.s	33.3%	66.7%	100.0%
		% po tipu operacije	33.3%	24.0%	26.5%
		% od ukupnog broja	8.8%	17.6%	26.5%
	ne	Count	6	19	25
		% pacijenata sa ts	24.0%	76.0%	100.0%
		% po tipu operacije	66.7%	76.0%	73.5%
		% od ukupnog broja	17.6%	55.9%	73.5%
Ukupno		Count	9	25	34
		% pacijenata sa ts	26.5%	73.5%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%

<sup>2</sup> testom pokazano je da nema statistički značajne razlike između u dve grupe pacijenata u funkciji potrebe za transfuzijom krvi ( $\chi^2=0.296$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

Prosečna količina transfundovane krvi kod pacijenata u drugoj randomizacionoj grupi operisanih metodom bipolarne kolostomije je 593.33 mL (SD=58.595), dok je ona kod pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom 547.50 (SD=248.209). Testiranjem značajnosti razlike t-testom, konstatuje se da ona nije statistički značajna ( $t=0.306$ , DF=7,  $p>0.05$ ).

Tabela broj 20. Distribucija pacijenata po tipu hirurške intervencije i hirurškim komplikacijama

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Hirurške komplikacije	ne	Broj	9	25	34
		% hirurških komplikacija	26.5%	73.5%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%
Total		Broj	9	25	34
		% hirurških komplikacija	26.5%	73.5%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%

Obzirom da nije bilo nijedne hirurške komplikacije, nije postojala potreba ni mogućnost za daljom statističkom obradom

Tabela broj 21. Distribucija pacijenata po tipu hirurške intervencije i nehirurškim komplikacijama

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Nehirurške komplikacije	da	Broj	1	3	4
		% u okviru nehirurških komplikacija	25.0%	75.0%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	11.1%	12.0%	11.8%
		% od ukupnog broja	2.9%	8.8%	11.8%
	ne	Broj	8	22	30
		% u okviru nehirurških komplikacija	26.7%	73.3%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	88.9%	88.0%	88.2%
		% od ukupnog broja	23.5%	64.7%	88.2%
Ukupno		Broj	9	25	34
		% u okviru nehirurških komplikacija	26.5%	73.5%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	26.5%	73.5%	100.0%

Testirajući značajnost razlike  $\chi^2$  testom, konstatujemo da ona nije statistički značajna ( $\chi^2=0.05$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

U pogledu dužine hospitalizacije, situacija je sledeća. Prosečna dužina hospitalizacije kod pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome je 12 dana, uz SD=8.746. U grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom prosečna dužina

hospitalizacije iznosi 9.52 dana, dok je SD=4.593. Konstatuje se da postoji statistički značajna razlika, zbog rekonstrukcije.

Tabela br 22. Prikaz ishoda leenja u funkciji tipa operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Ishod preživeo	Broj		9	23	32
	% u okviru ishoda varijable		28.1%	71.9%	100.0%
	% u okviru tipa operacije		100.0%	92.0%	94.1%
	% od ukupnog broja		26.5%	67.6%	94.1%
exitus	Broj		0	2	2
	% u okviru ishoda varijable		.0%	100.0%	100.0%
	% u okviru tipa operacije		.0%	8.0%	5.9%
	% od ukupnog broja		.0%	5.9%	5.9%
Ukupno	Broj		9	25	34
	% u okviru ishoda varijable		26.5%	73.5%	100.0%
	% u okviru tipa operacije		100.0%	100.0%	100.0%
	% od ukupnog broja		26.5%	73.5%	100.0%

Testiranjem značajnosti razlike konstatuje se da ona ne postoji ( $\chi^2=0.765$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

#### 4.3. Treća randomizacijska grupa

U tre ojoj randomizacionoj grupi (pacijenti mla i od 60 godina i sa ASA skorom ve im od 3) nalazi se ukupno 10 pacijenta. Prose na starost je 53.80 godina, uz standardnu devijaciju od 9.402. U ovoj randomizacionoj grupi operisana su 4 pacijenta metodom bipolarne kolostomije, a 6 Hartmanovom procedurom. Prose na starost kod pacijenata operisanih bipolarnom kolostomom je 49.50 godina (SD=14.457), dok ona u grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom je 56.67, uz SD=3.011. Testiraju i zna ajnost razlike u pogledu godina izme u dve podgrupe u okviru tre e randomozacione grupe konstatujemo da nema statisti ki zna ajne rezlike ( $t=1.211$ ,  $SD=8$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela br 23. Distribucija ispitanika prema polu i tipu operacije u okviru tre e randomizacione grupe

			Tip operacije		Total
			bipolarna	Hartmann	
Pol muški	Broj pacijenata	2	1	3	
	% po polu	66.7%	33.3%	100.0%	
	% po tipu operacije	50.0%	16.7%	30.0%	
	% od ukupnog broja	20.0%	10.0%	30.0%	
Pol ženski	Broj pacijenata	2	5	7	
	% po polu	28.6%	71.4%	100.0%	
	% po tipu operacije	50.0%	83.3%	70.0%	
	% od ukupnog broja	20.0%	50.0%	70.0%	
Total	Ukupan broj	4	6	10	
	% po polu	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	

Testiraju i zna ajnost razlike, konstatujemo upotrebom  $\chi^2$  testa da nema statisti ki zna ajne razlike ( $\chi^2=1.270$ ,  $DF=1$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela br 24. Distribucija pacijenata po tipu operacije i ASA skoru



			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
ASA skor 3	Broj pacijenata	4	6	10	
	% po ASA skoru	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	
Total	Broj pacijenata	4	6	10	
	% po ASA skoru	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	

Upotrebom  $\chi^2$  testa dobijeno je da je  $\chi^2=0.741$  za  $DF=1$ , dok je  $p>0.05$ . Drugim rečima, nema statistički značajne razlike u vrsti operacije u funkciji ASA skora.

Tabela br 25. Distribucija po prisustvu HTA i tipu operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
HTA da	Broj pacijenata	4	5	9	
	% u okviru gr "HTA"	44.4%	55.6%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	83.3%	90.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	50.0%	90.0%	
ne	Broj pacijenata	0	1	1	
	% u okviru gr "HTA"	.0%	100.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	.0%	16.7%	10.0%	
	% od ukupnog broja	.0%	10.0%	10.0%	
Ukupno	Broj pacijenata	4	6	10	
	% u okviru gr "HTA"	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	

$\chi^2=0.741$ ,  $DF=1$ ,  $p>0.05$ , tako da nema statistički značajne razlike.

Tabela br 26. Distribucija po prisustvu Angine pectoris i tipu operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Angina pectoris	da	Broj	2	3	5
		% po prisustvu AP	40.0%	60.0%	100.0%
		% po tipu operacije	50.0%	50.0%	50.0%
		% od ukupnog broja	20.0%	30.0%	50.0%
	ne	Broj	2	3	5
		% Po prisustvu AP	40.0%	60.0%	100.0%
		% po tipu operacije	50.0%	50.0%	50.0%
		% od ukupnog broja	20.0%	30.0%	50.0%
Total		Ukupno	4	6	10
		% po prisustvu AP	40.0%	60.0%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% svih pacijenata	40.0%	60.0%	100.0%

Obzirom na prirodu opserviranih varijabli, korišten je  $\chi^2$  test za procenu značajnosti razlike. U okviru treće randomizacijske grupe u slučaju opserviranih varijabli prisustva/odsustva angine pectoris i tipa ukinjene hirurške intervencije, konstatuje se da nema statistički značajne razlike.

Tabela br 27. Distribucija ispitanika prema operaciji i prisustva dijabetesa

		Tip operacije		Ukupno
		bipolarna	Hartmann	
Diabetes mellitus da	Broj pacijenata	2	1	3
	% po prisustvu DM	66.7%	33.3%	100.0%
	% po tipu operacije	50.0%	16.7%	30.0%
	% od ukupnog broja	20.0%	10.0%	30.0%
ne	Broj pacijenata	2	5	7
	% po prisustvu DM	28.6%	71.4%	100.0%
	% po tipu operacije	50.0%	83.3%	70.0%
	% od ukupnog broja	20.0%	50.0%	70.0%
Total	Ukupno	4	6	10
	% po prisustvu DM	40.0%	60.0%	100.0%
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%

Testiraju li značajnost razlike između u dve opservirane grupe, konstatujemo da nema statistički značajne razlike u navedenim varijablama ( $\chi^2 = 1.270$ , DF=1,  $p > 0.05$ ).

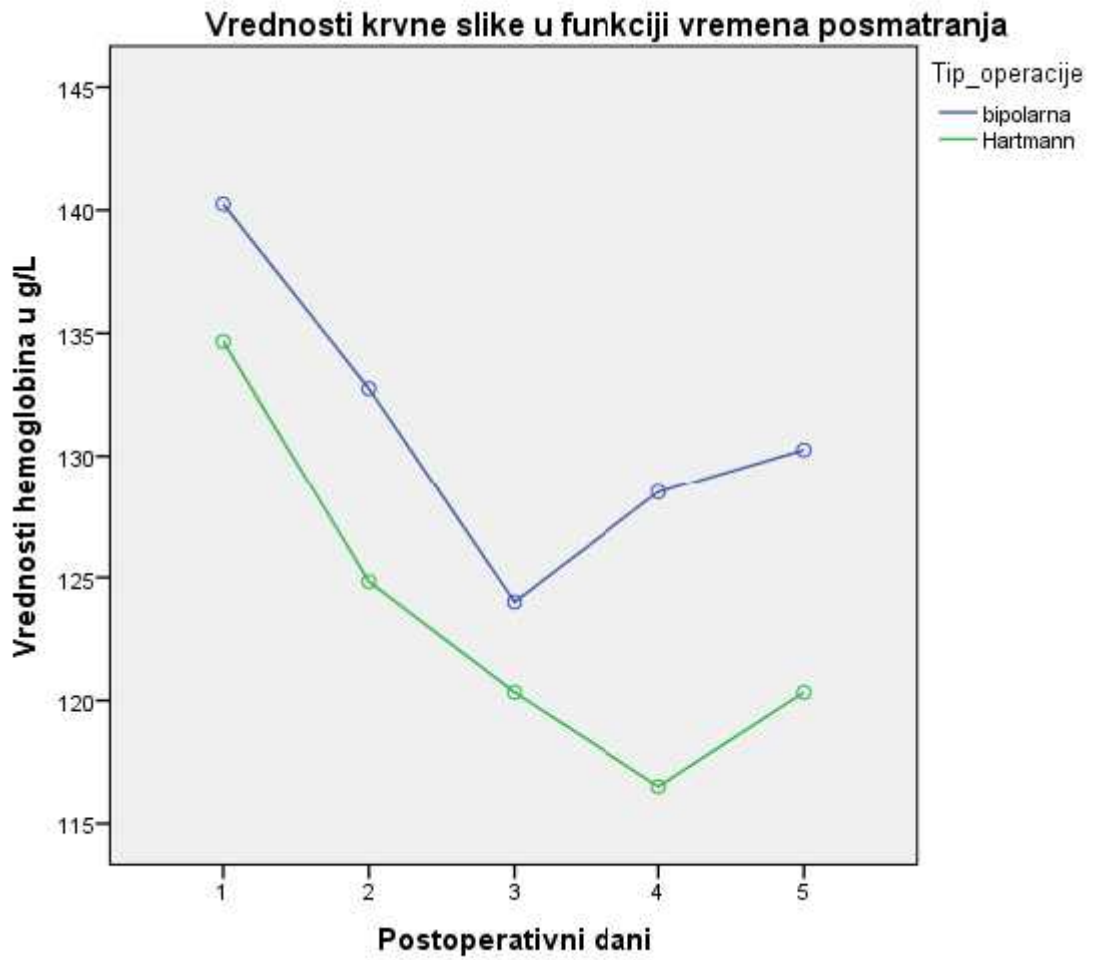
Tabela br 28. Distribucija ispitanika prema operaciji i prisustva renalne insuficijencije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Renal insuff	da	Broj pacijenata	1	0	1
		% po prisustvu R.I.	100.0%	.0%	100.0%
		% po tipu operacije	25.0%	.0%	10.0%
		% od ukupnog broja	10.0%	.0%	10.0%
	ne	Broj pacijenata	3	6	9
		% po prisustvu R.I.	33.3%	66.7%	100.0%
		% po tipu operacije	75.0%	100.0%	90.0%
		% od ukupnog broja	30.0%	60.0%	90.0%
Total		Ukupno	4	6	10
		% po prisustvu R.I.	40.0%	60.0%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%

Obzirom na vrstu statističkih parametara, za testiranje značajnosti razlike upotrebljen je  $\chi^2$  test. Dobijeni rezultati ( $\chi^2=1.667$ ,  $DF=1$ ,  $p>0.05$ ) ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika unutar druge randomizacijske grupe kod pacijenata operisanih dvema različitim tehnikama u funkciji prisustva bubrežne insuficijencije.

Tabela br 29. Vrednosti krvne slike u funkciji tipa operacije i vremena

Tip operacije		Prosek	Standardna Devijacija	Broj ispitanika
Krvna slika prijem	bipolarna	140.25	34.306	4
	Hartmann	134.67	26.074	6
	Total	136.90	27.898	10
Krvna slika 1.dan	bipolarna	132.75	28.570	4
	Hartmann	124.83	15.968	6
	Total	128.00	20.747	10
Krvna slika 2.dan	bipolarna	124.00	31.337	4
	Hartmann	120.33	14.624	6
	Total	121.80	21.207	10
Krvna slika 3.dan	bipolarna	128.50	21.856	4
	Hartmann	116.50	13.780	6
	Total	121.30	17.410	10
Krvna slika 5.dan	bipolarna	130.25	19.619	4
	Hartmann	120.33	9.223	6
	Total	124.30	14.205	10



Analizom vrednosti hemoglobina u funkciji trenutka posmatranja (vrednosti na prijemu i postoperativnim danima) konstatuje se da nema statisti ki zna ajne razlike.

Tabela br 30. Distribucija pacijenata prema transfuziji i tipu operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Transfuzija krvi da	Broj pacijenata	2	3	5	
	% po potrebi za T.S.	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	50.0%	50.0%	50.0%	
	% od ukupnog broja	20.0%	30.0%	50.0%	
ne	Broj pacijenata	2	3	5	
	% po potrebi za T.S.	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	50.0%	50.0%	50.0%	
	% od ukupnog broja	20.0%	30.0%	50.0%	
Ukupno	Broj pacijenata	4	6	10	
	% po potrebi za T.S.	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	

<sup>2</sup> testom pokazano je da nema statistički značajne razlike između u dve grupe pacijenata u funkciji potrebe za transfuzijom krvi.

Prosečna količina transfundovane krvi kod pacijenata u trećoj randomizacionoj grupi operisanih metodom bipolarne kolostomije je 522.50 mL (SD=3.536), dok je ona kod pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom 466.67 (SD=101.036). Testiranjem značajnosti razlike t-testom, konstatuje se da ona nije statistički značajna ( $t=0.741$ ,  $DF=3$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela broj 31. Distribucija pacijenata po tipu hirurške intervencije i hirurškim komplikacijama

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Hirurške komplikacije	da	Broj	0	2	2
		% u okviru hirur. kompl	.0%	100.0%	100.0%
		% po tipu operacije	.0%	33.3%	20.0%
		% od ukupnog broja	.0%	20.0%	20.0%
	ne	Broj	4	4	8
		% u okviru hirur. kompl.	50.0%	50.0%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	66.7%	80.0%
		% od ukupnog broja	40.0%	40.0%	80.0%
Ukupno	Broj	4	6	10	
	% u okviru hirur. kompl.	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	

Testiraju li značajnost razlike, konstatujemo da nema statistički značajne razlike ( $\chi^2=1.667$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

Tabela broj 32. Distribucija pacijenata po tipu hirurške intervencije i nehirurškim komplikacijama

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Nehirurške komplikacije	ne	Broj pacijenata	4	6	10
		% u okviru nehir kompl	40.0%	60.0%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%
Ukupno	Broj pacijenata	4	6	10	
	% u okviru nehir. kompl	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	

Obzirom da nije bilo nehirurških komplikacija, konstatuje se da nije bilo ni potrebe za daljom statističkom obradom.

U pogledu dužine hospitalizacije, situacija je sledeća. Prosečna dužina hospitalizacije kod pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome je 15.75 dana, uz



SD=11.266. U grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom prose na dužina hospitalizacije iznosi 10.33 dana, dok je SD=3.011. Testiraju li značajnost razlike t-testom, konstatujemo da ona nije statistički značajna ( $t=4.979$ ,  $DF=8$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela br 33. Prikaz ishoda lečenja u funkciji tipa operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Ishod preživeo	Broj	4	6	10	
	% u okviru gr ishod	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	
Ukupno	Broj	4	6	10	
	% u okviru gr ishod	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	40.0%	60.0%	100.0%	

Obzirom da su svi ispitanici u trećoj randomizacionoj grupi preživeli, dalja statistička obrada po ovom kriterijumu se ne radi.

#### 4.4. etvrta randomizaciona grupa

U etvrtoj randomizacionoj grupi (pacijenti mlađi od 60 godina i sa ASA skorom manjim od 3) nalazi se ukupno 26 pacijenata. Prosečna starost je 52.50 godina, uz standardnu devijaciju od 10.215. U ovoj randomizacionoj grupi operisano je 12 pacijenata metodom bipolarne kolostomije, a 14 Hartmanovom procedurom. Prosečna starost kod pacijenata operisanih bipolarnom kolostomom je 52.58 godina (SD=8.618), dok ona u grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom je 52.43, uz SD=9.739..

Testirajući značajnost razlike u pogledu godina između dve podgrupe u okviru etvrte randomizacione grupe konstatujemo da nema statistički značajne razlike.

Tabela br.34 Distribucija ispitanika prema polu i tipu operacije u okviru etvrte randomizacione grupe

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Pol	muški	Broj	5	4	9
		% u grupi "Pol"	55.6%	44.4%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	41.7%	28.6%	34.6%
		% od ukupnog broja	19.2%	15.4%	34.6%
	ženski	Broj	7	10	17
		% u grupi "Pol"	41.2%	58.8%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	58.3%	71.4%	65.4%
		% od ukupnog broja	26.9%	38.5%	65.4%
Ukupno		Count	12	14	26
		% u grupi "Pol"	46.2%	53.8%	100.0%
		% u okviru tipa operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%

Testirajući značajnost razlike, konstatujemo upotrebom  $\chi^2$  testa da nema statistički značajne razlike ( $\chi^2=0.490$ , DF=1,  $p>0.05$ ).

Tabela br 35. Distribucija po tipu operacije i ASA skoru

		Tip operacije		Ukupno
		bipolarna	Hartmann	
ASA skor 1	Broj pacijenata	9	6	15
	% u okviru gr. ASA skor	60.0%	40%	100.0%
	% po tipu operacije	75.0%	42.9%	57.7%
	% od ukupnog broja	34.6%	23.1%	57.7%
2	Broj pacijenata	3	8	11
	% u okviru gr. ASA skor	27.3%	72.7%	100.0%
	% po tipu operacije	25.0%	57.1%	42.3%
	% od ukupnog broja	11.5%	30.8%	42.3%
Ukupno	Broj pacijenata	12	14	26
	% u okviru gr. ASA skor	46.2%	53.8%	100.0%
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%

Upotrebom  $\chi^2$  testa dobijeno je da je  $\chi^2 = 3.808$  za DF=2, dok je  $p > 0.05$ . Drugim rečima, nema statistički značajne razlike u vrsti operacije u funkciji ASA skora.

Tabela br 36. Distribucija po prisustvu HTA i tipu operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
HTA da	Broj pacijenata	3	6	9	
	% u okviru gr. HTA	33.3%	66.7%	100.0%	
	% po tipu operacije	25.0%	42.9%	34.6%	
	% od ukupnog broja	11.5%	23.1%	34.6%	
ne	Broj pacijenata	9	8	17	
	% u okviru gr. HTA	52.9%	47.1%	100.0%	
	% po tipu operacije	75.0%	57.1%	65.4%	
	% od ukupnog broja	34.6%	30.8%	65.4%	
Ukupno	Broj pacijenata	12	14	26	
	% u okviru gr. HTA	46.2%	53.8%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%	

Upotrebom  $\chi^2$  testa dobijeno je da je  $\chi^2 = 0.910$  za DF=1, dok je  $p > 0.05$ . Drugim reima, nema statistički značajne razlike u vrsti operacije u funkciji HTA.

Tabela br 37. Distribucija po prisustvu Angine pectoris i tipu operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Angina pectoris da	Broj pacijenata	1	1	2	
	% u okviru gr Ang pectoris	50.0%	50.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	8.3%	7.1%	7.7%	
	% od ukupnog broja	3.8%	3.8%	7.7%	
ne	Broj pacijenata	11	13	24	
	% u okviru gr Ang pectoris	45.8%	54.2%	100.0%	
	% po tipu operacije	91.7%	92.9%	92.3%	
	% od ukupnog broja	42.3%	50.0%	92.3%	
Ukupno	Broj pacijenata	12	14	26	
	% u okviru gr Ang pectoris	46.2%	53.8%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%	

Upotrebom  $\chi^2$  testa dobijeno je da je  $\chi^2 = 0.013$  za DF=1, dok je  $p > 0.05$ . Drugim reima, nema statistički značajne razlike u vrsti operacije u funkciji angine pectoris.

Tabela br 38. Distribucija po prisustvu Diabetes mellitusa i tipu operacije

		Tip operacije		Ukupno
		bipolarna	Hartmann	
Diabetes mellitus da	Broj pacijenata	0	1	1
	% u okviru gr DM	.0%	100.0%	100.0%
	% po tipu operacije	.0%	7.1%	3.8%
	% od ukupnog broja	.0%	3.8%	3.8%
ne	Broj pacijenata	12	13	25
	% u okviru gr DM	48.0%	52.0%	100.0%
	% po tipu operacije	100.0%	92.9%	96.2%
	% od ukupnog broja	46.2%	50.0%	96.2%
Ukupno	Broj pacijenata	12	14	26
	% u okviru gr DM	46.2%	53.8%	100.0%
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%

Upotrebom  $\chi^2$  testa dobijeno je da je  $\chi^2=0.891$  za  $DF=1$ , dok je  $p>0.05$ . Drugim rečima, nema statistički značajne razlike u vrsti operacije u funkciji prisustva Diabetes mellitusa.

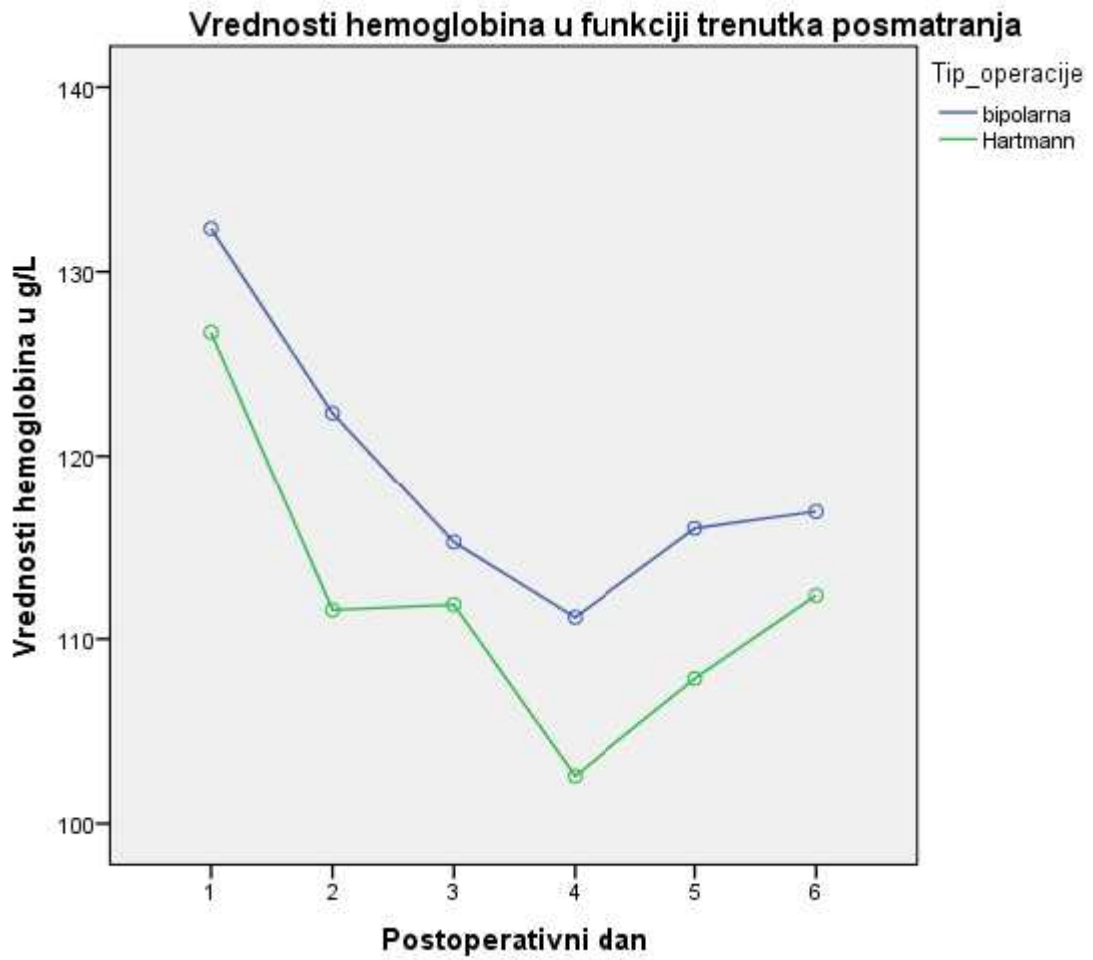
Tabela broj 39. Distribucija ispitanika prema operaciji i prisustva renalne insuficijencije

			Tip noperacije		Total
			bipolarna	Hartmann	
Renal insuff ne	Broj pacijenata	12	14	26	
	% u okviru gr Ren ins	46.2%	53.8%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%	
Ukupno	Broj pacijenata	12	14	26	
	% u okviru gr Renal ins	46.2%	53.8%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%	

Obzirom da nije bilo pacijenata u četvrtoj randomizacionoj grupi sa prisutnom bubrežnom insuficijencijom, dalja statistika nije ra ena.

Tabela br 40. Vrednosti krvne slike u funkciji tipa operacije i vremena

Tip operacije		Prosek	SD	Broj
Krvna slika prijem	bipolarna	132.33	18.999	12
	Hartmann	126.71	20.185	14
	Total	129.31	19.464	26
Krvna slika 1.dan	bipolarna	122.33	15.517	12
	Hartmann	111.57	14.340	14
	Total	116.54	15.583	26
Krvna slika 2.dan	bipolarna	115.25	8.792	12
	Hartmann	111.86	15.639	14
	Total	113.42	12.813	26
Krvna slika 3.dan	bipolarna	111.17	16.878	12
	Hartmann	102.57	16.996	14
	Total	106.54	17.166	26
Krvna slika 5.dan	bipolarna	116.00	10.045	12
	Hartmann	107.86	9.412	14
	Total	111.62	10.373	26
Krvna slika 7.dan	bipolarna	116.92	11.889	12
	Hartmann	112.36	11.633	14
	Total	114.46	11.745	26



Analizom vrednosti hemoglobina u funkciji trenutka posmatranja (vrednosti na prijemu i postoperativnim danima) konstatuje se da nema statistički značajne razlike ni u jednom trenutku posmatranja.

Tabela br 41. Distribucija ispitanika po potrebi za transfuzijom krvi u funkciji tipa operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Transfuzija krvi da	Broj pacijenata	4	6	10	
	% u okviru T.S.	40.0%	60.0%	100.0%	
	% po tipu operacije	33.3%	42.9%	38.5%	
	% od ukupnog broja	15.4%	23.1%	38.5%	
ne	Broj pacijenata	8	8	16	
	% u okviru T.S.	50.0%	50.0%	100.0%	
	% within Tip_operacije	66.7%	57.1%	61.5%	
	% od ukupnog broja	30.8%	30.8%	61.5%	
Ukupno	Broj pacijenata	12	14	26	
	% u okviru T.S.	46.2%	53.8%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%	

Upotrebom  $\chi^2$  testa dobijeno je da je  $\chi^2 = 0.248$  za  $DF=1$ , dok je  $p > 0.05$ . Samim tim, može se konstatovati da ne postoji statistički značajna razlika između u dve grupe pacijenata operisanih dvema tehnikama u pogledu potrebe za transfuzijom krvi. Prosečna količina transfundovane krvi kod pacijenata u četvrtoj randomizacionoj grupi operisanih metodom bipolarne kolostomije je 503.75 mL (SD=88.259), dok je ona kod pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom 485.83 (SD=126.705). Testiranjem značajnosti razlike t-testom, konstatuje se da ona nije statistički značajna ( $t=0.244$ ,  $DF=8$ ,  $p > 0.05$ ).



Tabela br 42. Distribucija pacijenata po tipu hirurške intervencije i hirurškim komplikacijama

**Crosstab**

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Hirurške komplikacije	ne	Broj pacijenata	12	14	26
		% okviru gr Hirur komplik	46.2%	53.8%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%
Ukupno		Count	12	14	26
		% u okviru gr Hirur komplik	46.2%	53.8%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%

Kako nije bilo hirurških komplikacija u ovoj grupi, ne postoji potreba za daljim izra unavanjem statisti kih vrednosti.

Tabela br 43. Distribucija pacijenata po tipu hirurške intervencije i nehirurškim komplikacijama

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Nehirurške komplikacije	ne	Broj pacijenata	12	14	26
		% u okviru gr Nehir komplik	46.2%	53.8%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%
Ukupno		Broj pacijenata	12	14	26
		% u okviru gr Nehir komplik	46.2%	53.8%	100.0%
		% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%

Obzirom da nije bilo ni nehirurških komplikacija, dalja statistika nije uzimana u obzir.

U pogledu dužine hospitalizacije, situacija je slede a. Prose na dužina hospitalizacije kod pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome je 18.50 dana, uz SD=9.100.

U grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom prose na dužina hospitalizacije iznosi 8.93 dana, dok je SD=2.495. Testiraju i značajnost razlike testom sume rangova, konstatujemo da je ona visoko statistički značajna ( $Z=-3.165$ ,  $p<0.01$ ).

Tabela br 44. Prikaz ishoda lečenja u funkciji tipa operacije

			Tip operacije		Ukupno
			bipolarna	Hartmann	
Ishod preživeo	Broj pacijenata	12	14	26	
	% u okviru gr "Ishod"	46.2%	53.8%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%	
Ukupno	Broj pacijenata	12	14	26	
	% u okviru gr "Ishod"	46.2%	53.8%	100.0%	
	% po tipu operacije	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	46.2%	53.8%	100.0%	

Kako ni ovde nije bilo negativnog ishoda lečenja, dalja statistika nije uzimana u obzir.

#### 4.5. Zbirna statistika

Ispitivanje je obihvatilo ukupno 120 ispitanika, pri čemu je njih 100 preživelo (83.3%). Prosečna starost u ispitivanom uzorku je iznosila 67.74 godina, uz SD od 13.185 godina. Testiraju se i distribuciju ispitanika u skladu sa godinama, konstatuje se da je ona normalna.

Prikaz preživljavanja u funkciji pola se nalazi u sledećoj tabeli.

Tabela br 45. Prikaz preživljavanja u funkciji pola

			Ishod		Ukupno
			preživeo	exitus	
Pol	muški	Broj	50	6	56
		% u okviru pola	89.3%	10.7%	100.0%
		% u okviru ishod	50.0%	30.0%	46.7%
		% od ukupnog	41.7%	5.0%	46.7%
	ženski	Broj	50	14	64
		% u okviru pola	78.1%	21.9%	100.0%
		% u okviru ishod	50.0%	70.0%	53.3%
		% od ukupnog	41.7%	11.7%	53.3%
Total		Broj	100	20	120
		% u okviru pola	83.3%	16.7%	100.0%
		% u okviru ishod	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog	83.3%	16.7%	100.0%

Testiraju se i značajnost razlike konstatujemo da upotrebom Pearson-ovog  $\chi^2$  testa da je njegova vrednost 2.679, uz DF=1. Uvidom u odgovarajuće tablice, dobija se da je  $p > 0.05$ , što znači da se odbacuje radna i prihvata nulta hipoteza. Drugim rečima, obzirom da razlika nije statistički značajna, konstatujemo da pol ispitanika nema uticaja na ishod lečenja.

Posmatraju se i godine starosti u okviru celokupne populacije ispitanika, konstatujemo da je prosečna starost u populaciji preživelih 65.26 godina, uz SD= 12.409. Kod 20 ispitanika koji nisu preživeli, prosečna starost je 80.15 godina, uz SD=9.593. U populaciji preživelih najmlađi ispitanik je imao 27, a najstariji 91 godinu. U populaciji pacijenata koji su preminuli, najmlađi ispitanik je bio star 61, a najstariji 99 godina.

Testiraju li značajnost razlike konstatujemo da je ona visoko statistički značajna ( $p < 0.01$ ).

Tabelarni prikaz vrednosti ASA skora i ishoda lečenja je dat u sledećoj tabeli.

Tabela br 46. Distribucija ispitanika po vrednosti ASA skora i ishodu lečenja

			Ishod		Total
			preživeo	exitus	
ASA skor	1	Broj ispitanika	12	0	12
		% u okviru ASA skor	100.0%	.0%	100.0%
		% u okviru ishod le	12.0%	.0%	10.0%
		% od ukupnog broja	10.0%	.0%	10.0%
	2	Broj ispitanika	40	2	42
		% u okviru ASA skor	95.2%	4.8%	100.0%
		% u okviru ishod le	40.0%	10.0%	35.0%
		% od ukupnog broja	33.3%	1.7%	35.0%
	3	Broj ispitanika	34	3	37
		% u okviru ASA skor	91.9%	8.1%	100.0%
		% u okviru ishod le	34.0%	15.0%	30.8%
		% od ukupnog broja	28.3%	2.5%	30.8%
	4	Broj ispitanika	14	15	29
		% u okviru ASA skor	48.3%	51.7%	100.0%
		% u okviru ishod le	14.0%	75.0%	24.2%
		% od ukupnog broja	11.7%	12.5%	24.2%
Total	Broj ispitanika	100	20	120	
	% u okviru ASA skor	83.3%	16.7%	100.0%	
	% u okviru ishod le	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	83.3%	16.7%	100.0%	

Testiraju li značajnost razlike upotrebom Pearson-ovog  $\chi^2$  testa konstatujemo da je njegova vrednost 34.299, uz  $DF=1$ . Razlika je visoko statistički značajna ( $p < 0.01$ ), tako da se prihvata radna hipoteza da vrednost ASA skora ima uticaj na preživljavanje.

Tabela br 47. Distribucija ispitanika po tipu operacije i ishodu

			Ishod		Total
			preživio	exitus	
Tip operacije	bipolarna	Broj ispitanika	36	8	44
		% u okviru tip operacije	81.8%	18.2%	100.0%
		% u okviru ishoda	36.0%	40.0%	36.7%
		% od ukupnog broja	30.0%	6.7%	36.7%
	Hartmann	Broj ispitanika	64	12	76
		% u okviru tip operacije	84.2%	15.8%	100.0%
		% u okviru ishoda	64.0%	60.0%	63.3%
		% od ukupnog broja	53.3%	10.0%	63.3%
Total		Broj ispitanika	100	20	120
		% u okviru tip operacije	83.3%	16.7%	100.0%
		% u okviru ishoda	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	83.3%	16.7%	100.0%

I ovde je za procenu značajnosti razlike upotrebljen neparametarski Pearson-ov <sup>2</sup> test. Empirijska vrednost testa je 0.115, što uz broj stepeni slobode DF=1 daje zaključak da je  $p=0.735$ . Drugim rečima,  $p>0.05$ , što znači da razlika nije statistički značajna.

Samim tim, dobijeni zaključak je da se radna hipoteza može odbaciti i da prihvatamo nultu hipotezu koja kaže da vrsta preduzete operacije nema uticaj na ishodu.

Tabela br 48. Distribucija ispitanika po prisustvu HTA i ishodu le enja

			Ishod		Ukupno
			preživeo	exitus	
HTA da	Broj ispitanika	63	17	80	
	% u okviru HTA	78.8%	21.3%	100.0%	
	% u okviru ishod	63.0%	85.0%	66.7%	
	% od ukupnog	52.5%	14.2%	66.7%	
ne	Broj ispitanika	37	3	40	
	% u okviru HTA	92.5%	7.5%	100.0%	
	% u okviru ishod	37.0%	15.0%	33.3%	
	% od ukupnog	30.8%	2.5%	33.3%	
Svega	Broj ispitanika	100	20	120	
	% u okviru HTA	83.3%	16.7%	100.0%	
	% u okviru ishod	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog	83.3%	16.7%	100.0%	

U tabeli br 48 prikazana je distribucija ispitanika prema ishodu le enja i prisustvu povišenog krvnog pritiska. Od ukupno 120 pacijenata, kao što je ranije konstatovano, le enje nije preživelo njih 20. Od tih 20 pacijenata, kod 17 je registrovano prisustvo povišenog krvnog pritiska, dok je u grupi preživelih (njih 100), povišen krvni pritisak registrovan kod 63 ispitanika.

Za testiranje zna ajnosti razlike i ovde je upotrebljen Pearson-ov <sup>2</sup> test. Empirijska vrednost testa je 3.630, što uz DF=1 daje nivo zna ajnosti od p=0.057. Drugim re ima, razlika nije statisti ki zna ajna (p>0.05), pa se prihvata nulta hipoteza koja konstatuje da prisustvo povišenog krvnog pritiska nema uticaja na ishod le enja.

Tabela br 49. Distribucija ispitanika po prisustvu angine pektoris i ishoda le enja

			Ishod		Ukupno
			preživio	exitus	
Angina pectoris	da	Broj ispitanika	27	17	44
		% u okviru grupe sa AP	61.4%	38.6%	100.0%
		% u okviru grupe ishoda le enja	27.0%	85.0%	36.7%
		% od ukupnog broja	22.5%	14.2%	36.7%
ne		Broj ispitanika	73	3	76
		% u okviru grupe sa AP	96.1%	3.9%	100.0%
		% u okviru grupe ishoda le enja	73.0%	15.0%	63.3%
		% od ukupnog broja	60.8%	2.5%	63.3%
Svega		Broj ispitanika	100	20	120
		% u okviru grupe sa AP	83.3%	16.7%	100.0%
		% u okviru grupe ishoda le enja	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	83.3%	16.7%	100.0%

U tabeli broj 49 nalazi se prikaz distribucije pacijenata po prisustvu angine pektoris i ishoda le enja. Od ukupnog broja ispitanika, njih 44 je imalo anginu pektoris. Od tog broja, neželjeni ishod le enja je nastupio u 38.6% ispitanika (17).

Za testiranje značajnosti razlike i ovde je upotrebljen Pearson-ov  $\chi^2$  test. Empirijska vrednost testa je 24.144. Uz DF=1, konstatuje se da je razlika visoko statistički značajna ( $p < 0.01$ ).

Drugim rečima, prihvatamo radnu hipotezu i odbacujemo nultu, konstatujući da prisustvo angine pektoris kod ispitanika ima uticaj na ishod le enja.

U tabeli broj 50 biće prikazana distribucija ispitanika prema prisustvu dijabetesa i ishodu le enja na nivou celokupne populacije.

Tabela br 50. Distribucija ispitanika prema prisustvu dijabetesa i ishodu le enja

		Ishod		ukupno
		preživio	exitus	
Diabetes mellitus da	Broj ispitanika	12	2	14
	% u okviru grupe sa DM	85.7%	14.3%	100.0%
	% u okviru grupe ishod le	12.0%	10.0%	11.7%
	% od ukupnog broja	10.0%	1.7%	11.7%
ne	Broj ispitanika	88	18	106
	% u okviru grupe sa DM	83.0%	17.0%	100.0%
	% u okviru grupe ishod le	88.0%	90.0%	88.3%
	% od ukupnog broja	73.3%	15.0%	88.3%
Svega	Broj ispitanika	100	20	120
	% u okviru grupe sa DM	83.3%	16.7%	100.0%
	% u okviru grupe ishod le	100.0%	100.0%	100.0%
	% od ukupnog broja	83.3%	16.7%	100.0%

U pogledu distribucije ispitanika po prisustvu dijabetesa i ishodu le enja, situacija je slede a. Od 120 ispitanika, prisustva dijabetesa je registrovano kod ukupno 14 ispitanika, Od tog broja, kod 2 ispitanika je nastupio neželjeni ishod le enja, dok u celokupnoj populaciji kod preostalih 18 pacijenata kod kojih je nastupio exitus nije registrovano prisustvo dijabetesa.

Kako bi se testirala zna ajnost razlike, i ovde je upotrebljen Pearson-ov <sup>2</sup> test. Empirijska vrednost testa je 0.065, uz DF=1. Stoga se može konstatovati da je  $p > 0.05$  ( $p=0.795$ ).

Obzirom na dobijene vrednosti, odbacuje se radna i prihvata nulta hipoteza kojom konstatujemo da prisustvo dijabetesa kod ispitanika nema uticaja na ishod le enja.

Kod ispitanika je pra ena još jedna varijabla, a to je prisustvo bubrežne insuficijencije.

Distribucija ispitanika prema prisustvu navedene varijable i ishodu le enja je dato u tabeli broj 51.



Tabela br 51. Distribucija ispitanika prema prisustvu bubrežne insuficijencije i ishodu le enja

			Ishod		Ukupno
			preživeo	exitus	
Renal insuff	da	Broj ispitanika	6	0	6
		% u okviru R.I.	100.0%	.0%	100.0%
		% u okviru gr ishod le	6.0%	.0%	5.0%
		% od ukupnog broja	5.0%	.0%	5.0%
ne		Broj ispitanika	94	20	114
		% u okviru R.I.	82.5%	17.5%	100.0%
		% u okviru gr ishod le	94.0%	100.0%	95.0%
		% od ukupnog broja	78.3%	16.7%	95.0%
Svega		Broj ispitanika	100	20	120
		% u okviru R.I.	83.3%	16.7%	100.0%
		% u okviru gr ishod le	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	83.3%	16.7%	100.0%

Ukoliko se posmatraju slede a obeležja posmatranja, bubrežna insuficijencija i ishod le enja, distribucija pacijenata je slede a. Ukupno je registrovano 6 ispitanika sa prisustvom bubrežne insuficijencije. Od tih 6 ispitanika, svi su imali pozitivan ishod le enja.

Primenom Pearson-ovog  $\chi^2$  testa, konstatujemo da je njegova empirijska vrednost 1.263. Uz DF=1, vrednost p je 0.261 ( $p > 0.05$ ).

Drugim re ima, prihvata se nulta hipoteza kojom se konstatuje da prisustvo bubrežne insuficijencije nema uticaj na ishod le enja.

Uticaj vrednosti krvne slike na ishod le enja je slede a varijabla od interesa. Za procenu tipa distribucije ispitanika, upotrebljen je Kolmogorov-Smirnov test, kojim je pokazano da je distribucija po normalnom tipu.

U tabeli br 52. prikazane su prose ne vrednosti krvne slike za ispitanike po varijabli ishod le enja.

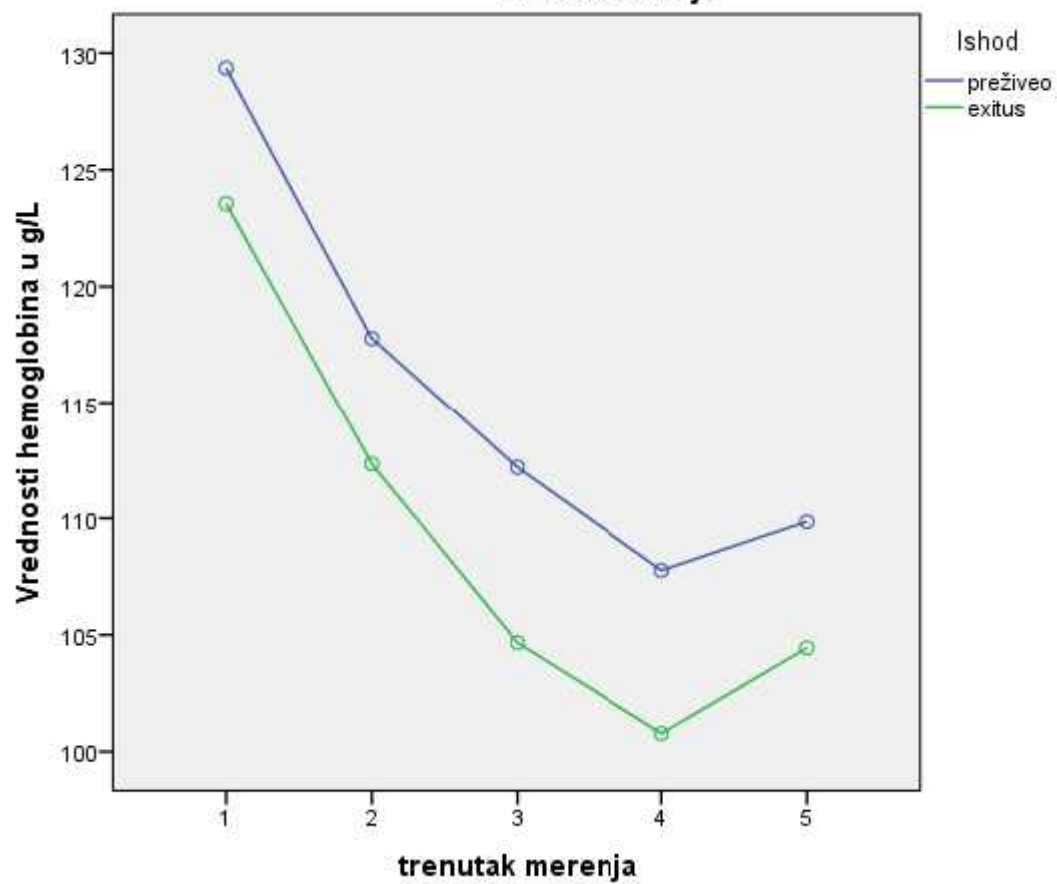
Tabela br 52. Prose ne vrednosti krvne slike (Hgb) izražene u g/L po trenutku posmatranja i ishodu le enja

	Ishod	Prose no	Std. Deviation	Broj ispitanika
Krvna slika prijem	preživeo	129.35	20.086	96
	exitus	123.56	18.796	9
	ukupno	128.86	19.959	105
Krvna slika 1. dan	preživeo	117.77	16.394	96
	exitus	112.33	19.609	9
	ukupno	117.30	16.656	105
Krvna slika 2. dan	preživeo	112.19	16.528	96
	exitus	104.67	17.706	9
	ukupno	111.54	16.677	105
Krvna slika 3. dan	preživeo	107.76	15.109	96
	exitus	100.78	17.319	9
	ukupno	107.16	15.344	105
Krvna slika 5. dan	preživeo	109.85	13.092	96
	exitus	104.44	13.875	9
	Ukupno	109.39	13.180	105

Za dalju analizu bi e upotrebljena analiza varijanse, uz primenu multivarijantih testova. Koriš enjem analize varijanse dobija se da je empirijska vrednost testa  $F=0.068$ , što daje da je  $p=0.991$ , uz pretpostavku o ispunjenom zahtevu sferi nosti. Drugim re ima,  $p>0.05$ , te odbacujemo radnu hipotezu i konstatujemo da prose ne vrednosti hemoglobina izražene u g/L ni u jednom trenutku nema uticaja na ishod le enja.

U slede em grafikonu je mogu e pratiti vrednosti hemoglobina po trenutku posmatranja i ishodu le enja.

Grafikon br 5. Prikaz vrednosti hemoglobina u krvi u funkciji trenutka merenja i ishoda lečenja



Distribucija ispitanika po potrebi za transfuzijom krvi i ishodom le enja je prikazan u slede oj tabeli.

Tabela br 53. Distribucija ispitanika po potrebi za transfuzijom krvi i ishodom le enja

			Ishod		Ukupno
			preživio	exitus	
Transfuzija krvi	da	Broj ispitanika	32	7	39
		% u okviru gr TS	82.1%	17.9%	100.0%
		% u okviru grupe ishod le .	32.3%	35.0%	32.8%
		% od ukupnog broja	26.9%	5.9%	32.8%
	ne	Broj ispitanika	68	13	81
		% u okviru gr TS	83.9%	16.1%	100.0%
		% u okviru grupe ishod le .	68.0%	65.0%	67.2%
		% od ukupnog broja	56.7%	10.8%	67.2%
Svega		Broj ispitanika	100	20	120
		% u okviru gr TS	83.3%	16.7%	100.0%
		% u okviru grupe ishod le .	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	83.3%	16.7%	100.0%

U okviru ispitivane populacije konstatovano je da je potreba za transfuzijom krvi postojala kod ukupno 39 pacijenata. Od tog broja, 7 ispitanika je imalo neželjeni ishod le enja, dok je on nastupio kod 13 pacijenata kod kojih nije bilo potrebe za transfuzijom krvi u postoperativnom toku.

Testiranje zna ajnosti razlike je izvedeno pomo u Pearson-ovog  $\chi^2$  testa.

Dobijena empirijska vrednost testa je  $\chi^2=0.054$ , dok je broj stepeni slobode (DF) jednak 1. Uvidom u odgovaraju e tablice konstatuje se da je  $p=0.816$ .

Stoga,  $p>0.05$  i zaklju ak je da se prihvata nulta hipoteza i odbacuje radna.

Drugim re ima, konstatovano je da ne postoji statisti ki zna ajan uticaj potrebe za transfuzijom krvi na ishod le enja, odnosno preživljavanje ispitanika.

Tabela br 54. Distribucija ispitanika po prisustvu hirurških komplikacija i ishodu le enja

		Ishod		Ukupno	
		prežive o	exitus		
Hirurške komplikacije	da	Broj ispitanika	4	3	7
		% u okviru grupe "Hirurške komplikacije"	57.1%	42.9%	100.0%
		% u okviru gr "Ishod le enja"	4.0%	15.0%	5.8%
		% od ukupnog broja	3.3%	2.5%	5.8%
	ne	Broj ispitanika	96	17	113
		% u okviru grupe "Hirurške komplikacije"	85.0%	15.0%	100.0%
		% u okviru gr "Ishod le enja"	96.0%	85.0%	94.2%
		% od ukupnog broja	80.0%	14.2%	94.2%
Svega		Broj ispitanika	100	20	120
		% u okviru grupe "Hirurške komplikacije"	83.3%	16.7%	100.0%
		% u okviru gr "Ishod le enja"	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	83.3%	16.7%	100.0%

Posmatraju i ispitivanu populaciju, konstatovano je da je je ukupno registrovano 7 hirurških komplikacija. Od tog broja, u tri slu aja je nastupio neželjeni ishod le enja. Ukupno 113 ispitanika nije imalo registrovane hirurške komplikacije, pri emu je kod njih 17-oro nastupio letalni ishod.

Za testiranje zna ajnosti razlike koriš en je Pearson-ov <sup>2</sup> test.

Empirijska vrednost testa je 3.671, dok je DF= 1. Uvidom u odgovaraju e tablice, konstatuje se da je p=0.055.

Zaklju ak je da pojava hirurških komplikacija nema statisti ki zna ajn uticaj na preživljavanje ispitanika (p>0.05).

Ukoliko se posmatra distribucija ispitanika prema prisustvu nehirurških komplikacija i ishoda le enja, situacija je slede a.

Tabela br 55. Distribucija ispitanika prema prisustvu nehirurških komplikacija i ishodu le enja

			Ishod le enja		Ukupno
			preživio	exitus	
Nehirurške komplikacije	da	Broj ispitanika	4	14	18
		% u okviru grupe	22.2%	77.8%	100.0%
		“Nehirurške komplikacije”			
		% u okviru gr Ishod le enja	4.0%	70.0%	15.0%
		% od ukupnog broja	3.3%	11.7%	15.0%
	ne	Broj ispitanika	96	6	102
		% u okviru grupe	94.1%	5.9%	100.0%
		“Nehirurške komplikacije”			
% u okviru gr ishod le enja		96.0%	30.0%	85.0%	
	% od ukupnog broja	80.0%	5.0%	85.0%	
Svega		Broj ispitanika	100	20	120
		% u okviru grupe	83.3%	16.7%	100.0%
		“Nehirurške komplikacije”			
		% u okviru gr ishod le enja	100.0%	100.0%	100.0%
		% od ukupnog broja	83.3%	16.7%	100.0%

Za testiranje značajnosti razlike upotrebljen je neparametarski  $\chi^2$  test. Za broj stepeni slobode DF=1 dobijena empirijska vrednost od  $\chi^2=56.941$  ukazuje da je razlika visoko statistički značajna.

Drugim rečima, odbacujemo nultu hipotezu i prihvatamo radnu, te konstatujemo da postoji visoko statistički značajna pojava nehirurških komplikacija na ishod le enja.

Od 120 pacijenata, njih osam je imalo potrebu za intraoperativnom transfuzijom krvi. U sledećoj tabeli je dat prikaz distribucije ispitanika prema potrebi za intraoperativnom transfuzijom, brojem transfundovanih doza, kao i ishodom le enja.

Tabela br 56. Prikaz distribucije ispitanika prema broju transfundovanih doza i ishodu le enja

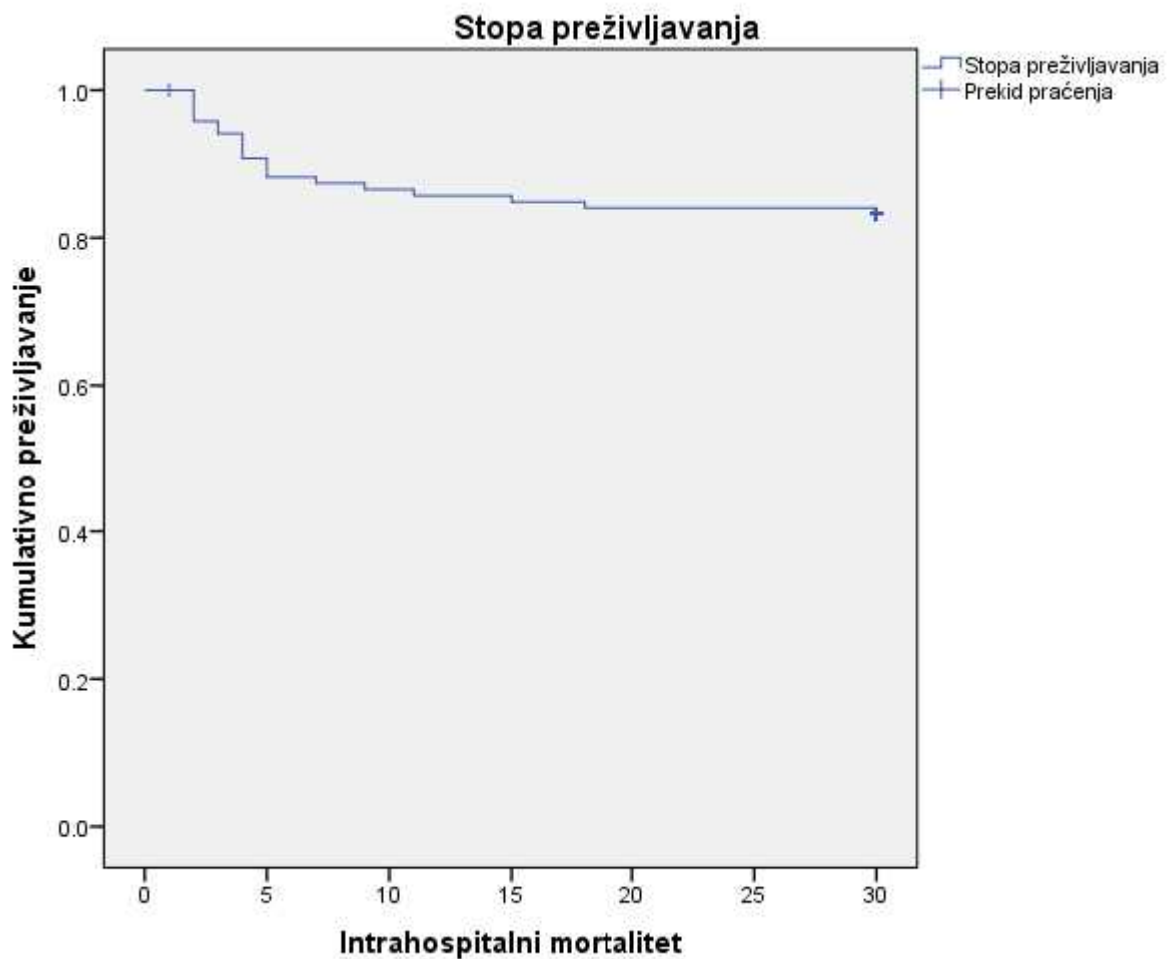
			Ishod le enja		Ukupno
			preživio	exitus	
Intraoperativna transfuzija broj doza	1	Broj ispitanika	5	1	6
		% u okviru gr Intraoperativna transfuzija	83.3%	16.7%	100.0%
		% u okviru gr ishod le enja	71.4%	100.0%	75.0%
		% od ukupnog broja	62.5%	12.5%	75.0%
	2	Broj ispitanika	1	0	1
		% u okviru gr Intraoperativna transfuzija	100.0%	.0%	100.0%
		% u okviru gr ishod le enja	14.3%	.0%	12.5%
		% od ukupnog broja	12.5%	.0%	12.5%
	6	Broj ispitanika	1	0	1
		% u okviru gr Intraoperativna transfuzija	100.0%	.0%	100.0%
		% u okviru gr ishod le enja	14.3%	.0%	12.5%
		% od ukupnog broja	12.5%	.0%	12.5%
Svega	Broj ispitanika	7	1	8	
	% u okviru grupe Intraoperativna transfuzija	87.5%	12.5%	100.0%	
	% u okviru gr ishod le enja	100.0%	100.0%	100.0%	
	% od ukupnog broja	87.5%	12.5%	100.0%	

Od ukupno osam pacijenata koji su primili intraoperativno transfuziju krvi, kod samo jednog pacijenta nije zabeležen pozitivan ishod le enja. Testiraju i zna ajnost razlike pomo u  $\chi^2$  testa konstatuje se da je, uz broj stepeni slobode DF=2, njegova empirijska vrednost  $\chi^2=0.381$ .

Uvidom u odgovaraju e tablice kontigencije dobija se da je  $p=0.827$ , odnosno  $p>0.05$ . Na ovaj na in, prihvata se nulta, a odbacuje radna hipoteza, te se može tvrditi da potreba za intraoperativnom transfuzijom, kao i broj transfundovanih doza krvi nemaju uticaja na ishod le enja.

Ranije je re eno da je od ukupnog broja ispitanika njih 100 preživelo, odnosno 83.33%. Ishod le enja u funkciji trenutka posmatranja, ta nije intrahospitalni mortalitet, su prikazani slede im grafikonom uz koriš enje Kaplan-Meier grafikona.

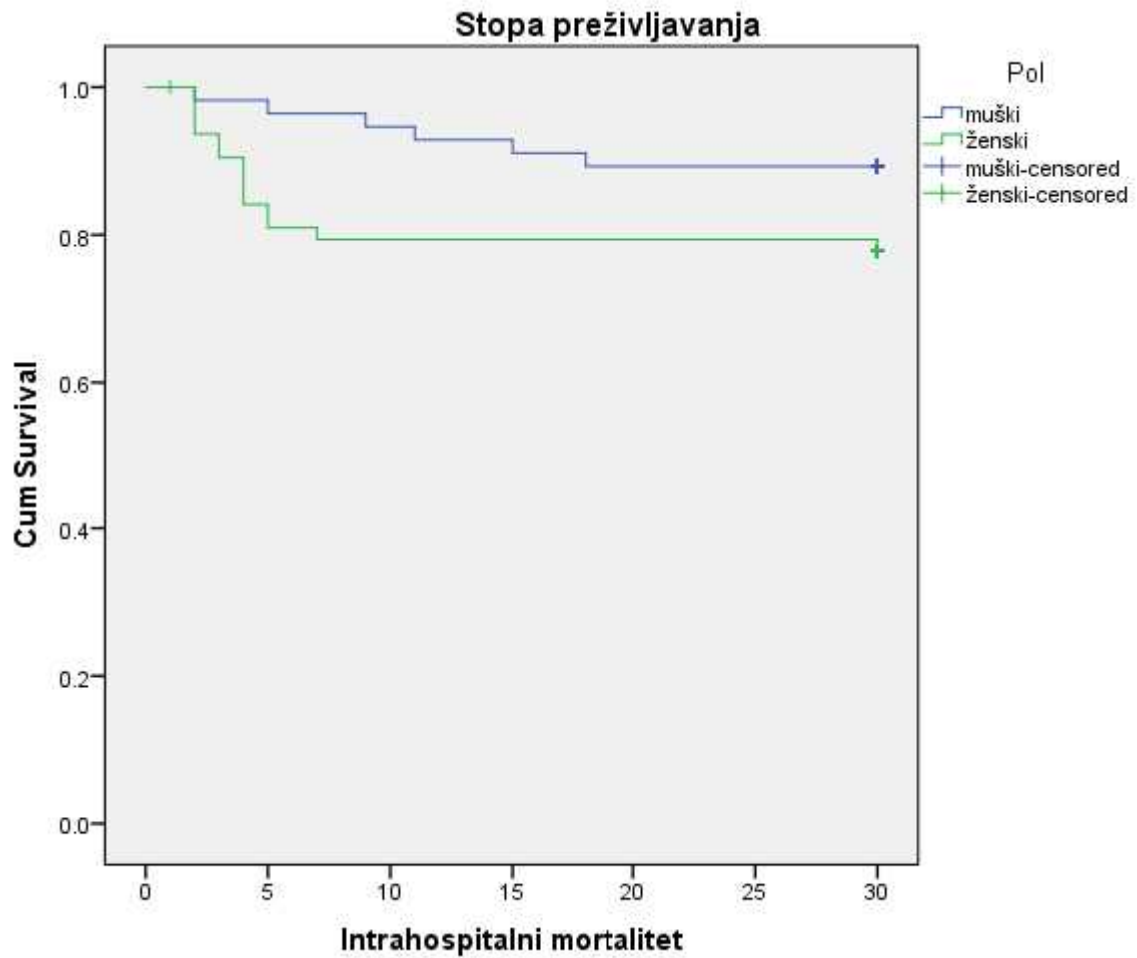
Grafikon br 6. Stopa preživljavanja u funkciji vremena posmatranja





Distribucija ispitanika prema ishodu lečenja i polu je prikazana takođe pomoću Kaplan-Meier krive.

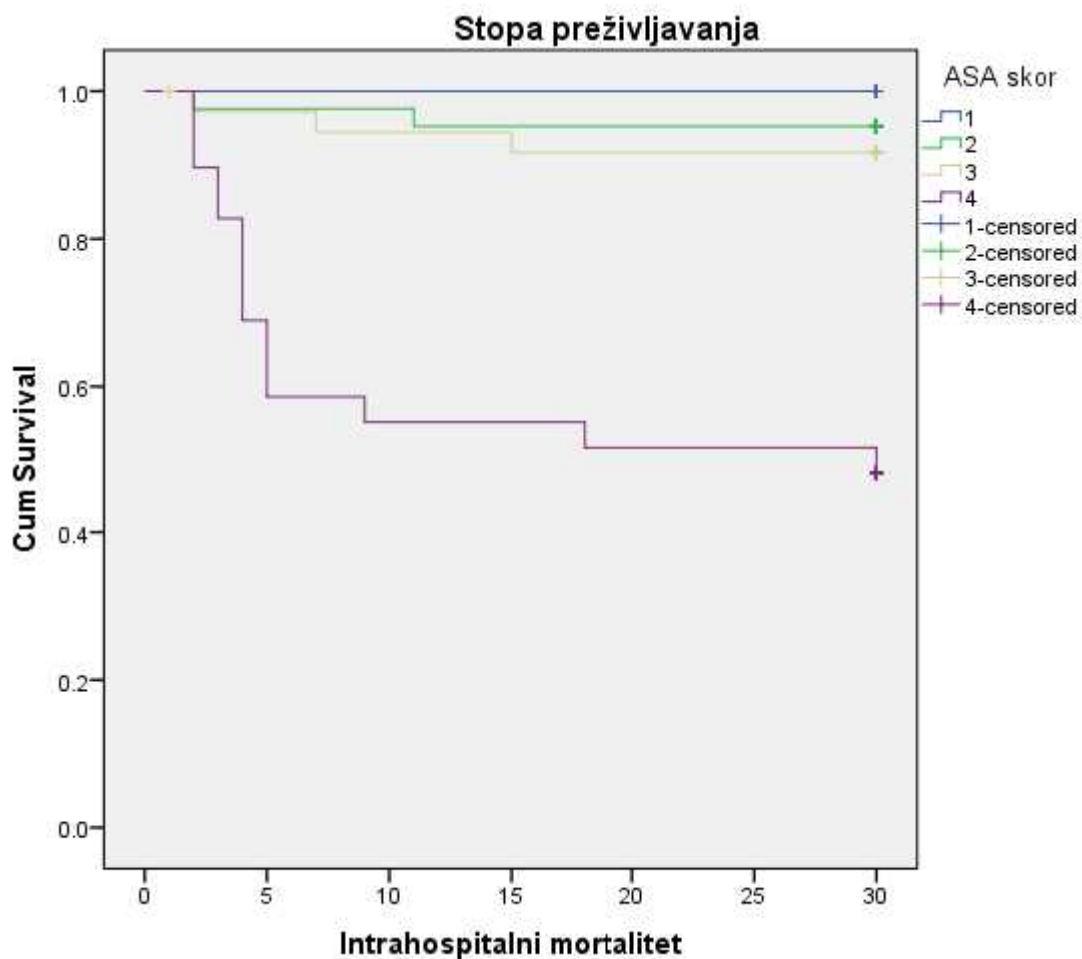
Grafikon br 7. Intrahospitalni mortalitet prema polu – Kaplan-Meierova kriva



Koristeći statističku obradu ovih podataka (pomoću Mantel-Cox testa), konstatuje se da je  $p > 0.05$  i da nema statistički značajne razlike u stopi preživljavanja između polova u opserviranom uzorku.

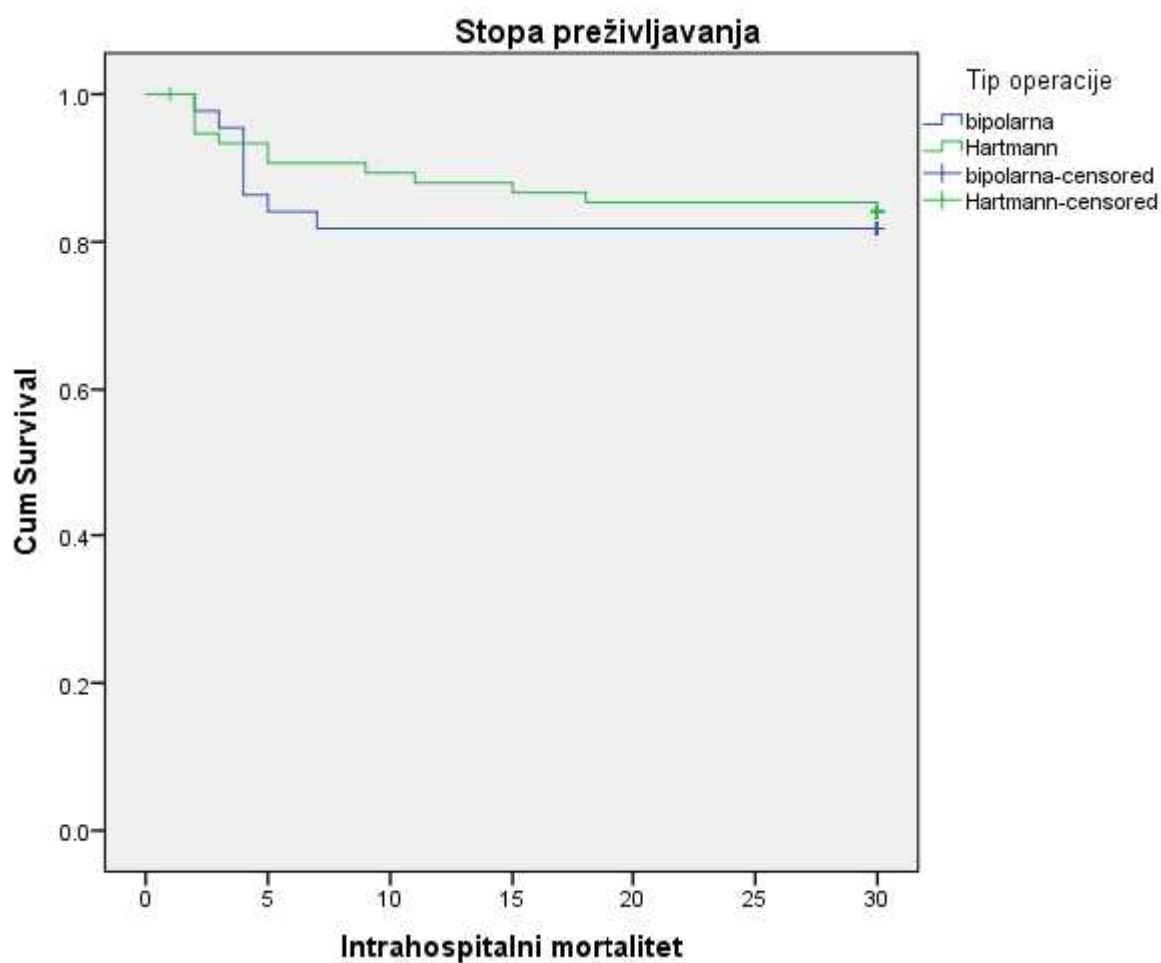
Kaplan-Meier kriva je tako e upotrebljena i za prikazivanje stope preživljavanja ispitanika (intrahospitalni mortalitet) u funkciji vrednosti ASA skora (od 1 do 4). Grafi ki prikaz se nalazi u slede em grafikonu.

Grafikom br 8. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na vrednost ASA skora



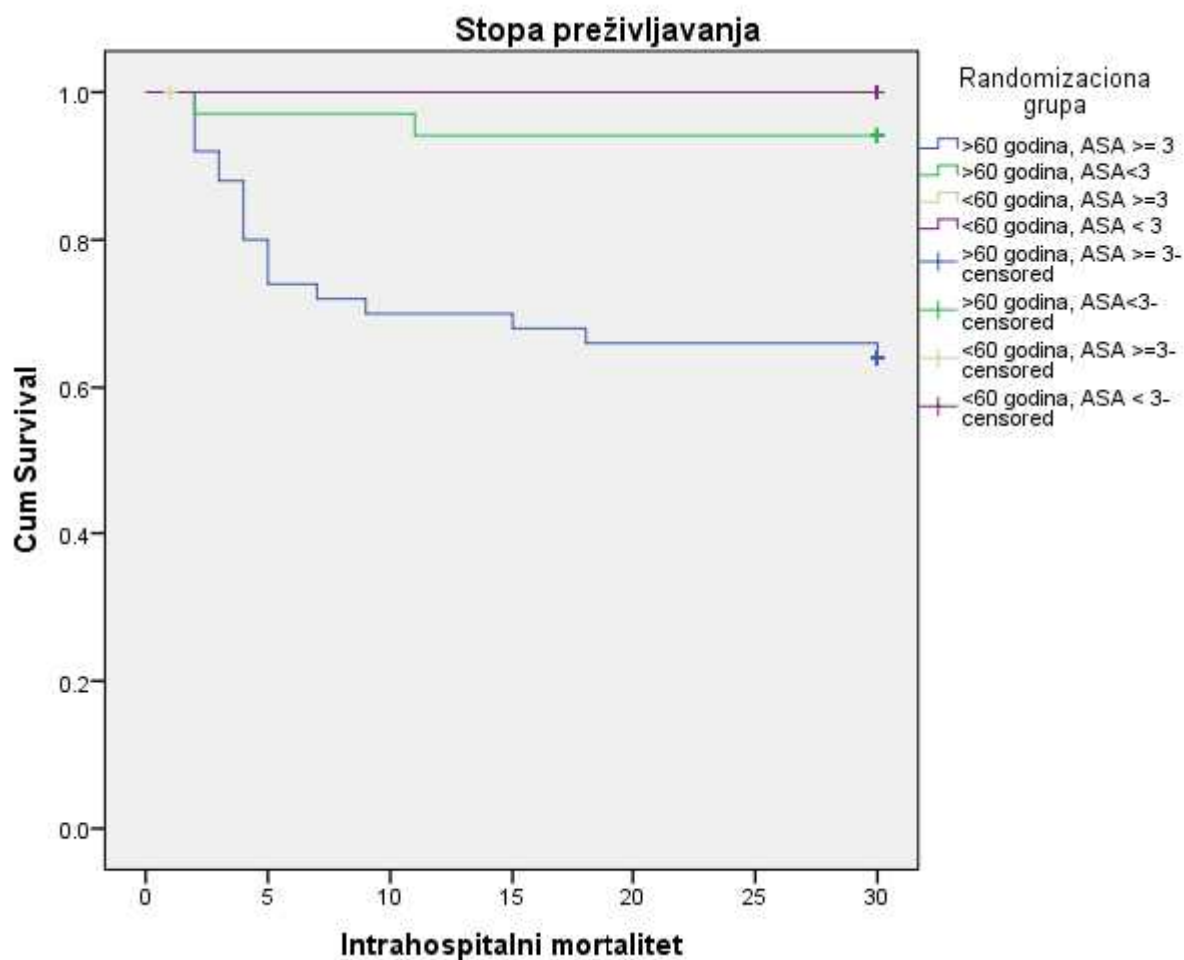
Mantel-Cox analiza je pokazala da postoji zna ajnost razlike u komparaciji grupe sa ASA skorom=4 u pore enju sa svim ostalim grupama. Ta razlika je u sva tri slu aja visoko statisti ki zna ajna ( $p < 0.01$ ), tako da se odbacuje nulta i prihvata radna hipoteza – ASA skor 4 ima visoko statisti ki zna aj na intrahospitalni mortalitet.

Grafikon br 9. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na vrstu hirurške intervencije



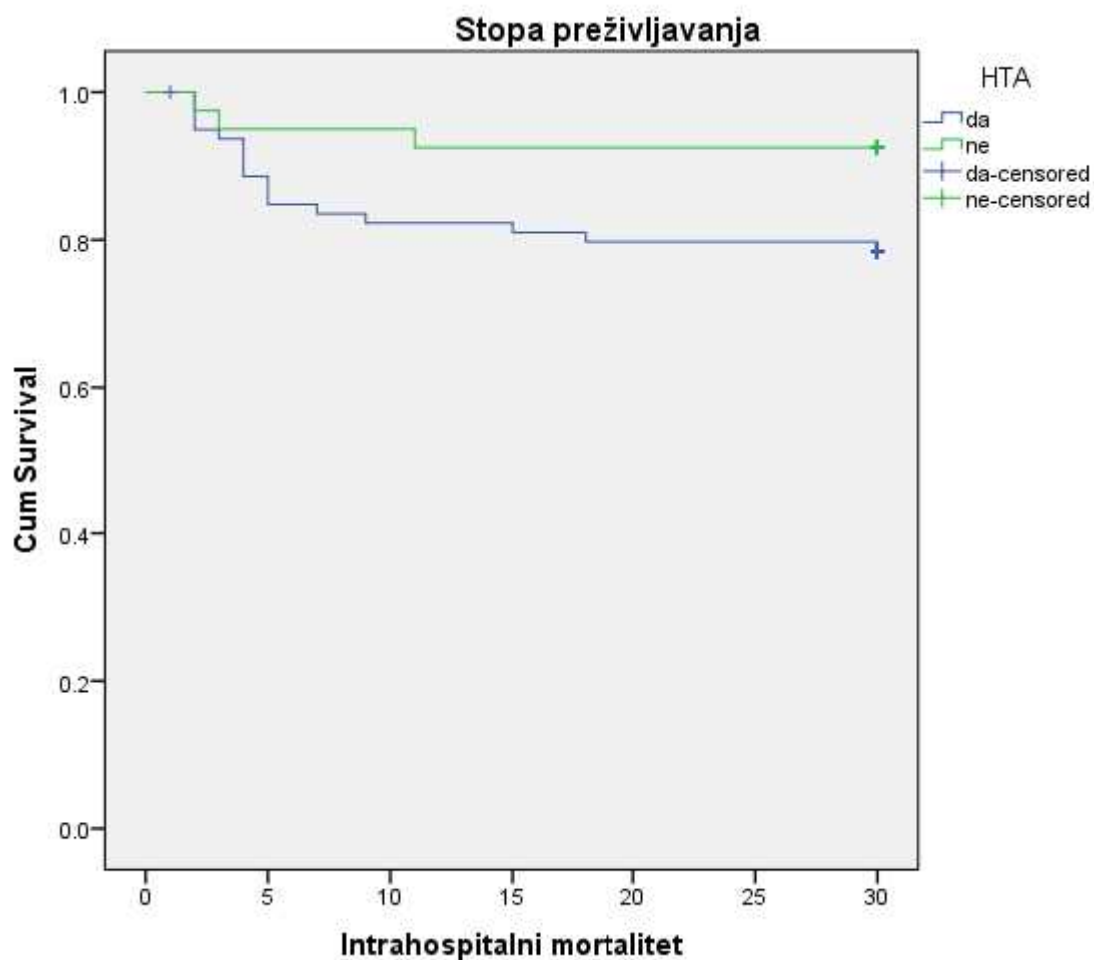
Primenom Mantel-Cox testa dobijeno je da razlika u ishodu le enja izme u dve grupe ispitanika operisanih razli itim metodama nije statisti ki zna ajna ( $p=0.734$ ,  $p>0.05$ ).

Grafikon br 10. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na randomizacione grupe



Mantel-Cox test je pokazao da postoji visoko statistički značajna razlika u intrahospitalnom mortalitetu između grupe ispitanika starijih od 60 godina i sa ASA  $\geq 3$  u odnosu na grupu ispitanika starijih od 60 godina i sa ASA skorom  $< 3$  ( $p=0.002$ ) i u odnosu na grupu ispitanika mlađih od 60 godina i sa ASA skorom  $< 3$  ( $p=0.001$ ). Razlika u odnosu na grupu pacijenata mlađih od 60 godina i sa ASA skorom  $\geq 3$  je statistički značajna ( $p=0.045$ ).

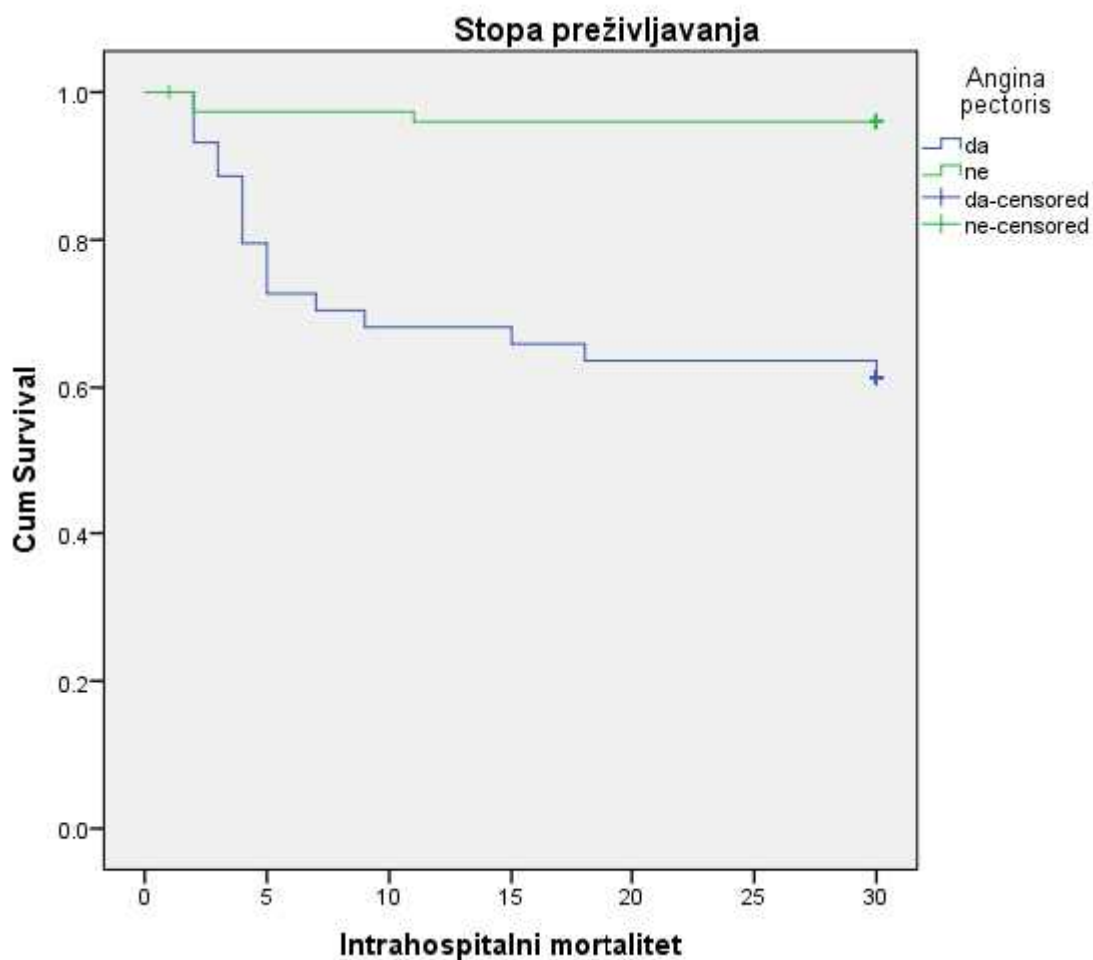
Grafikon br 11. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na prisustvo HTA



Mantel-Cox test je ovde pokazao da nema statistički značajne razlike ( $p=0.06$ ), tako da se prihvata nulta hipoteza kojom se konstatuje da arterijska hipertenzija nema statistički značajan uticaj na intrahospitalni mortalitet.

Kada je u pitanju prisustvu srčano-sudovne bolesti (angine pektoris), ona je ukupno zabeležena kod 44 ispitanika, od kojih je 17 imalo neželjeni ishod lečenja. Preostala tri pacijenta sa neželjenim ishodom lečenja nisu imala registrovanu koronarnu bolest.

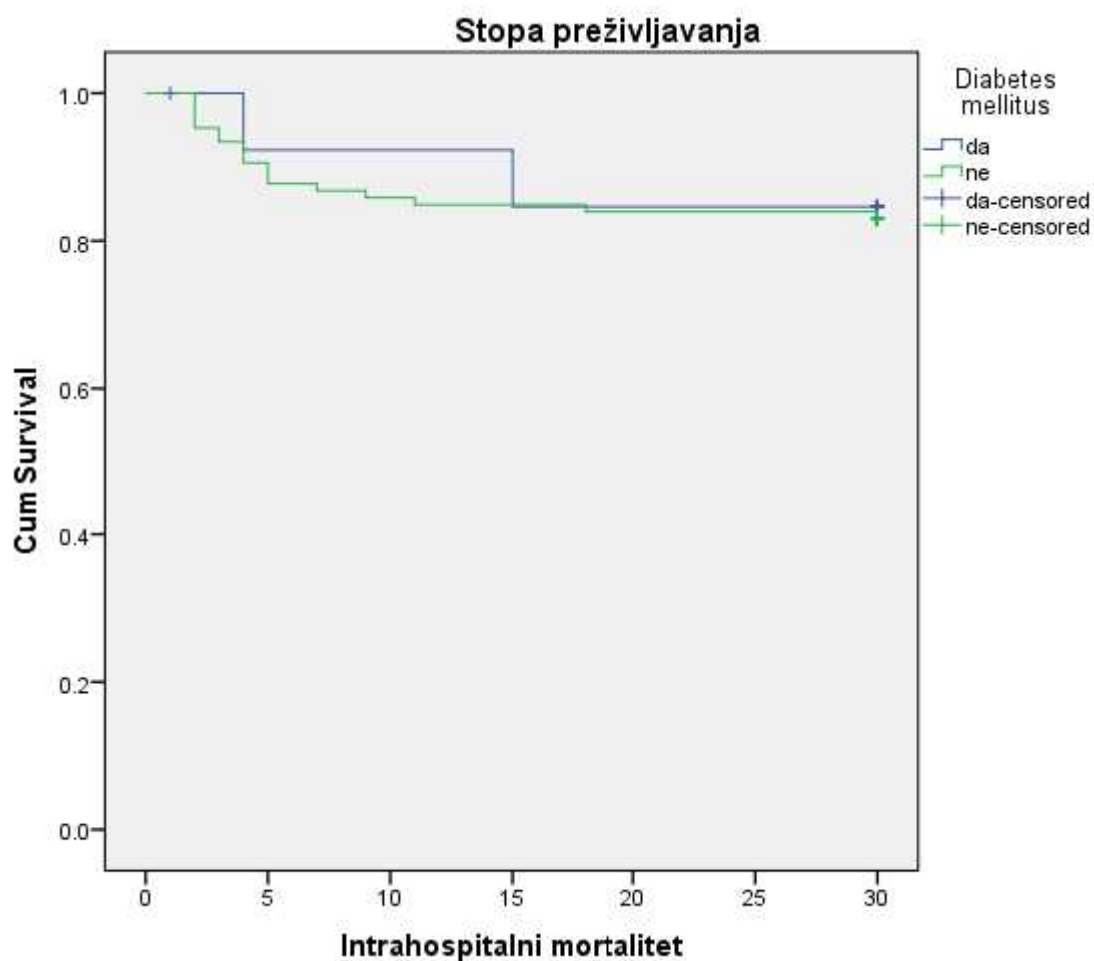
Grafikon br 12. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na prisustvo koronarne bolesti



I ovde je primenjena Mantel-Cox analiza. Njome je konstatovano da postoji visoko statistički značajna razlika u intrahospitalnom mortalitetu u slučaju prisustva koronarne bolesti. Samim tim, odbacuje se nulta i prihvata radna hipoteza kojom se tvrdi da postoji visoko statistički značajan uticaj na intrahospitalni mortalitet u slučaju postojanja angine pektoris.

Posmatrajući prisustvo šećerne bolesti i njen ishod na intrahospitalni mortalitet kroz Kaplan-Meier krivu, situacija je sledeća. Registrovano je ukupno 14 ispitanika sa šećernom bolesti, a od tog broja je nastupio neželjeni ishod lečenja u samo dva slučaja.

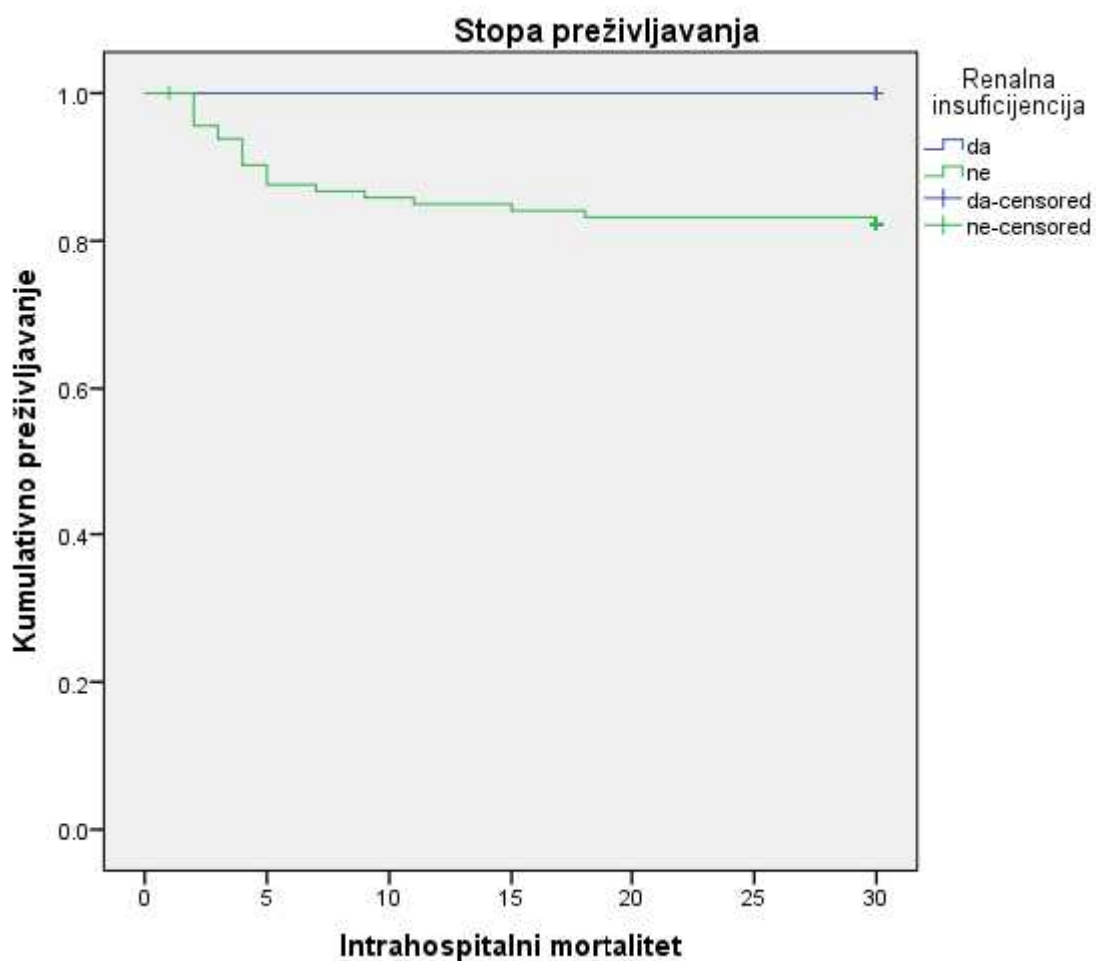
Grafikon br 13. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na prisustvo poremećaja glikoregulacije (Diabetes mellitus) – Kaplan-Meier kriva



Testiranjem značajnosti razlike u intrahospitalnom mortalitetu konstatuje se da je  $p=0.856$ . Drugim rečima, prihvata se nulta hipoteza kojom se tvrdi da je nema statistički značajnog uticaja na intrahospitalni mortalitet.

Bubrežna insuficijencija je registrovana kod 6 ispitanika, pri čemu je svih 6 ispitanika imalo pozitivan ishod lečenja.

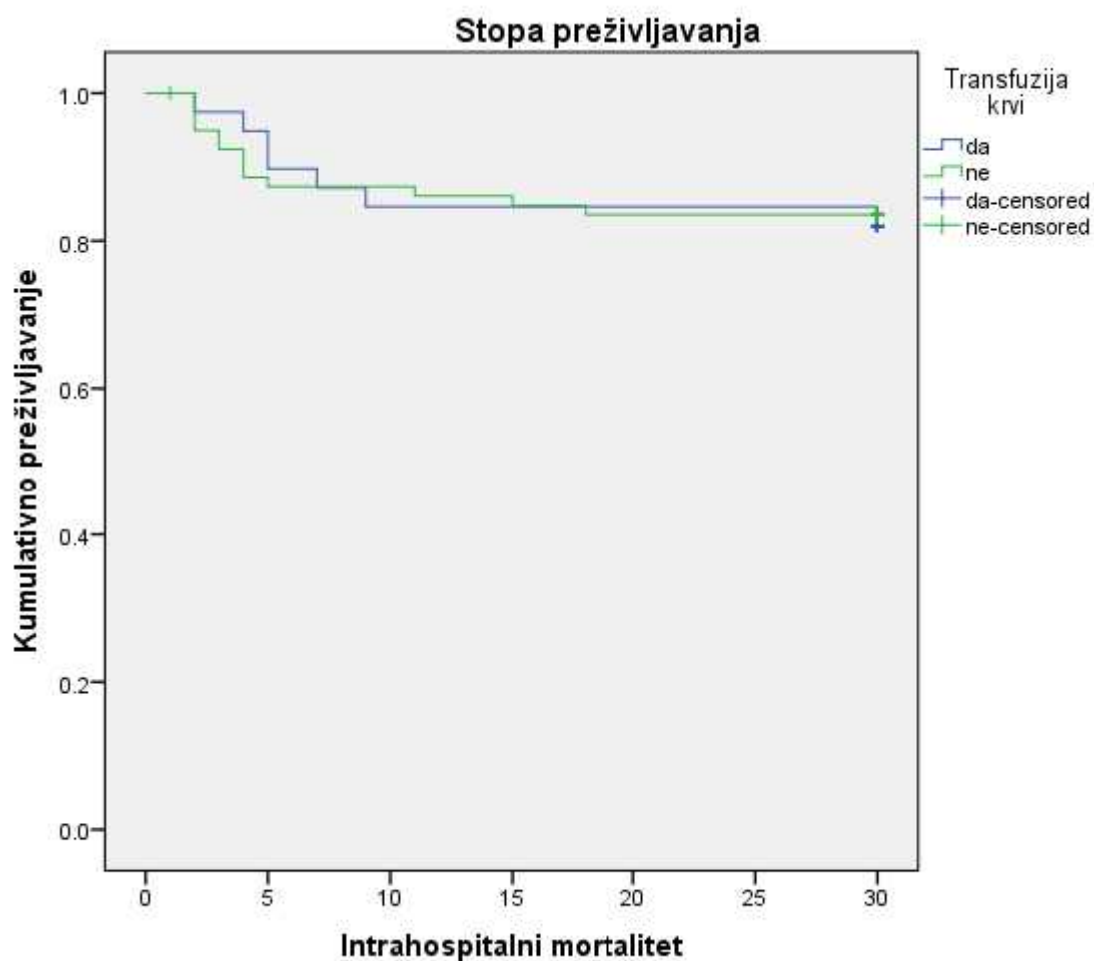
Grafikon br 14. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na prisustvo bubrežne insuficijencije (kumulativno preživljavanje Kaplan-Meier kriva)



Testiranjem značajnosti razlike Mantel-Cox testom konstatuje se da nema statistički značajne razlike ( $p=0.279$ ), što znači da se prihvata nulta hipoteza kojom se tvrdi da prisustvo bubrežne insuficijencije nema uticaja na intrahospitalni mortalitet (kumulativno preživljavanje).



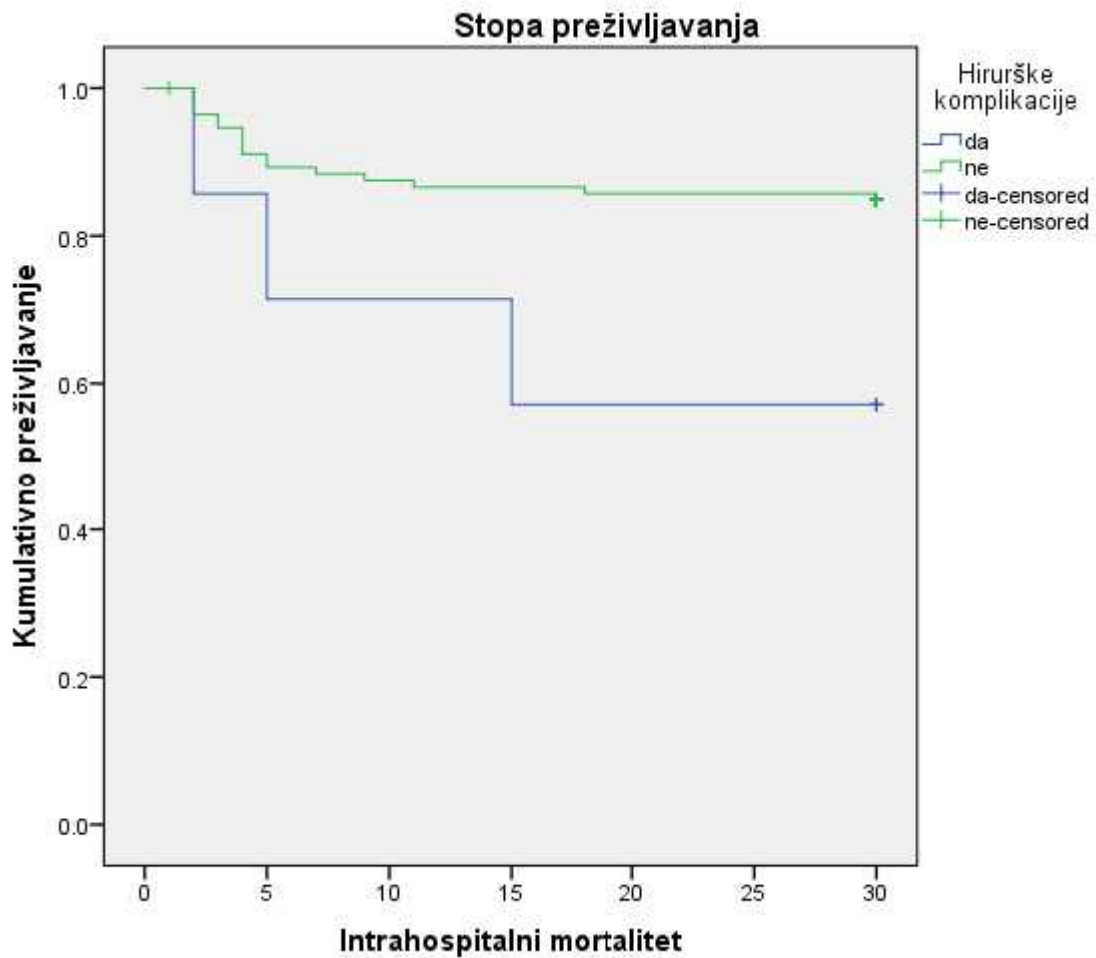
Grafikon br 15. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na prisustvo potrebe za transfuzijom krvi



Mantel – Cox testom dobija se da je  $p=0.891$ , odnosno  $p>0.05$ . Samim tim, prihvata se nulta hipoteza kojom se tvrdi da potreba za transfuzijom krvi nema uticaja na intrahospitalni mortalitet.

Od ukupnog broja ispitanika (120) kod njih sedmero je registrovano prisustvo hirurških komplikacija. Od tog broja, kod tri ispitanika je registrovan neželjeni ishod le enja.

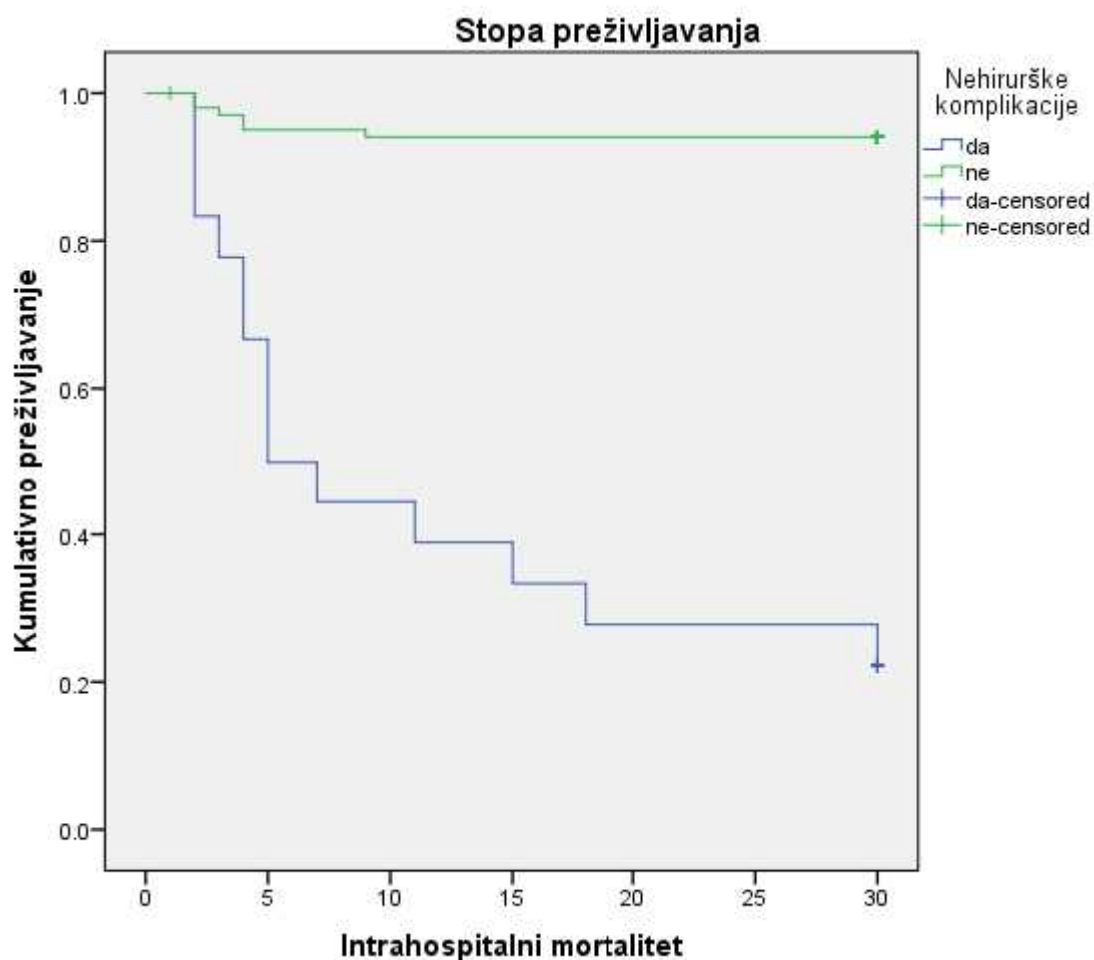
Grafikon br 16. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na prisustvo hirurških komplikacija



Mantel – Cox test je pokazao da je razlika statistički značajna,  $p = 0.049$ . Drugim rečima, postoji razlika u intrahospitalnom mortalitetu (kumulativno preživljavanje) u slučaju pojave hirurških komplikacija.

U slučaju posmatranja intrahospitalnog mortaliteta (kumulativno preživljavanje) prilikom praćenja nehirurških komplikacija, situacija je sledeća. Ukupno je registrovano 18 pacijenata sa nehirurškim komplikacijama, od kojih je 14 imalo neželjeni ishod lečenja.

Grafikon br 17. Intrahospitalni mortalitet u odnosu na prisustvo nehirurških komplikacija



Mantel – Cox test je pokazao da je razlika u okviru ispitivane grupe po prisustvu nehirurških komplikacija visoko statistički značajna. Dakle, odbacuje se nulta hipoteza i prihvata se radna koja tvrdi da pojava nehirurških komplikacija ima visoko statistički značajan uticaj na intrahospitalni mortalitet i stopu kumulativnog preživljavanja.

Tabela br 57. Prikaz vrednosti COX regresije

Varijable								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Godine	.022	.095	.055	1	.815	1.022	.849	1.232
ASA skor	-.720	1.180	.373	1	.541	.487	.048	4.913
Angina pectoris	-2.344	2.030	1.333	1	.248	.096	.002	5.130
Krvna slika 7dan	-.029	.018	2.573	1	.109	.971	.937	1.006
Nehirurške komplikacije	-3.578	1.712	4.369	1	.037	.028	.001	.800
Hospitalizacija	-.015	.082	.035	1	.851	.985	.839	1.156

Detaljnou analizou podataka konstatujemo da na preživljavanje uti u one promenljive za koje je Sig<0.05, a to je u konkretnom sluaju varijabla nehirurške komplikacije.

## 5. DISKUSIJA

## 5. DISKUSIJA

Kolorektalni karcinom je jedan od najčešćih malignih tumora gastrointestinalnog trakta, čije prisustvo može dovesti do intestinalne opstrukcije, koja predstavlja akutno hiruško stanje. Ovaj karcinom je treći i po učestalosti u SAD, sa sličnom incidencijom kod oba pola. Pri tome se nalazi na drugom mestu malignih oboljenja po smrtnosti. Takođe, za studiju je vrlo značajan podatak da se čak 53% svih malignih oboljenja debelog creva nalaze na sigmoidnom kolonu i rektumu. Skorašnje studije su pokazale i da postoji porast incidence rektosigmoidnih karcinoma kod osoba mlađih od 40 godina.

Poznato je da intestinalnu opstrukciju u oko 60% slučajeva izazivaju kolorektalni tumori, u 20% slučajeva divertikuloza, a u oko 5% volvulus kolona. I pored značajnog napretka koji je ostvaren na polju dijagnostike malignih oboljenja, čak 20% tumorskih lezija kolona bude dijagnostikovano tek prilikom hiruške intervencije koja se preduzima na terenu intestinalne opstrukcije. Imajući to sve u vidu, jasnije se može sagledati značaj potrebe proučavanja hiruških metoda rešavanja opisane intestinalne opstrukcije.

Studija je obuhvatila ispitanike kod kojih je maligna lezija rektosigmoidnog dela debelog creva otkrivena na hitnoj hiruškoj intervenciji koja je preduzimana zbog intestinalne okluzije. Kako je već rečeno u metodologiji rada, sve ispitanike smo podelili u četiri randomizacione grupe, pri čemu su kriterijumi randomizacije bili godine života i vrednost ASA skora.

U prvoj randomizacionoj grupi koju čine ispitanici stariji od 60 godina i sa ASA skorom većim/jednakim tri bilo je ukupno 50 pacijenata. Prosečna starost je bila 77.20 godina, pri čemu je metodom bipolarne kolostome operisano 19 pacijenata prosečne starosti 79.11 godina (SD 9.632), dok je 31 pacijent operisan korišćenjem Hartmann-ove procedure prosečne starosti 76.03 godina (SD 6.824). Upotrebom t-testa za procenu značajnosti razlike konstatujemo da ona nije statistički značajna. Samim tim, distribucija ispitanika u ovoj grupi je po tipu normalne raspodele. Najmlađi pacijent kod koga je izvedena bipolarna kolostoma u prvoj randomizacionoj grupi imao je 62, a najstariji 99 godina. U drugoj podgrupi pacijenata kod kojih je urađena procedura po Hartmann-u najmlađi pacijent je imao 61, a najstariji 89 godina. Praćena je i distribucija po polu, koja je pokazala da je u prvoj randomizacionoj grupi nema statistički značajne razlike u zastupljenosti polova, odnosno da je i ovde distribucija normalna.

Tako e, ispitivana je i zna ajnost razlike, odnosno distribucije po tipu operacije u odnosu na vrednost ASA skora. I ovde je pokazano da ne postoji statisti ka razlika izme u pacijenata operisanim dvema razli itim tehnikama u vrednostima ASA skora. Posmatraju i prisustvo koronarne bolesti srca i arterijske hipertenzije, tako e se konstatuje da nema statisti ki zna ajne razlike izme u pacijenata operisanim razli itim tehnikama u okviru prve randomizacione grupe.

Sli ni rezultati su dobijeni i za distribuciju prisustva dijabeta, bubrežne insuficijencije, kao i vrednosti krvne slike u zavisnosti od trenutka posmatranja. Ipak, postojala je statisti ki zna ajna razlika u vrednostima hemoglobina sedmog postoperativnog dana izme u grupe pacijenata operisanih Hartmann-ovom procedurom i bipolarnom kolostomom, u okviru prve randomizacione grupe. Dakle, može se konstatovati da u okviru prve randomizacione grupe tip hirurške intervencije nije imao uticaja na gubitak krvi, odnosno vrednosti hemoglobina.

Posmatraju i potrebu za transfuzijom krvi, konstatuje se da je 12 pacijenata (od 31) kod kojih je u injena Hartmannova procedura imalo indikaciju za transfuzijom krvi. Od 18 pacijenata opeisanih po tipu bipolarne kolostome, kod njih troje je registrovana potreba da se sprovede transfuzija krvi. Upotrebom odgovaraju eg statisti kog testa konstatuje se da razlika nije statisti ki zna ajna, što zna i da vrsta hirurške intervencije u prvoj randomizacionoj grupi ne uti e na potrebu za transfuzijom krvi. Ukoliko se analiza dalje produbi, prose na koli ina transfundovane krvi kod pacijenata operisanih bipolarnom kolostomijom iznosi 475 mL, dok je ona u slu aju Hartmann-ove procedure 575 mL. I ovde se može konstatovati da razlika nije statisti ki zna ajna, odnosno da vrsta hirurške intervencije ne uti e na koli inu transfundovane krvi.

Tokom studije pra ene su i hirurške komplikacije. Me u naj eš e spadaju svakako nekroza kolostome, kao i njena „retrakcija“, dok je za Hartmann-ovu proceduru karakteristi na i dehiscencija šavne linije distalnog patrljka. Kod obe metode su mogu e i sve ostale nespecifi ne hirurške komplikacije, po ev od infekcije rane, pa sve do njene dehiscencije i infekcija. Tokom izvo enja studije zabeleženo je ukupno 5 komplikacija u prvoj randomizacionoj grupi. Od tog broja, konstatovane su dve komplikacije kod pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome i tri kod onih operisanih Hartmann-ovom procedurom. Testiranjem zna ajnosti uo ene razlike dobijeno je da ona nije statisti ki zna ajna, odnosno da vrsta hirurške intervencije

nema uticaja na stopu pojavljivanja hirurških komplikacija u okviru prve randomizacione grupe.

Nehirurške komplikacije su se iskristalisale kao izuzetno značajna kategorija. Ovaj pojam je sam po sebi širok i tu se smeštaju sve one komplikacije poput pneumonije, akutnog infarkta miokarda, moždanog udara, srčane dekompenzacije itd. Testiranjem značajnosti razlike konstatovano je da ona nije statistički značajna. Samim tim, može se konstatovati da vrsta hirurške intervencije u okviru prve randomizacione grupe nema statistički značajan uticaj na pojavu nehirurških komplikacija.

Dužina hospitalizacije je bio sledeći faktor od interesa. U grupi pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome prosečna dužina hospitalizacije je iznosila 7.68 dana, dok je njena dužina kod pacijenata operisanih Hartmann-ovom procedurom ona iznosila 9.90. Testirajući značajnost razlike pomoću t-testa, konstatuje se da ova razlika nije statistički značajna, što znači da vrsta hirurške intervencije nema uticaja na dužinu hospitalizacije u okviru prve randomizacione grupe. Ukoliko se pak posmatra ishod lečenja, u funkciji tipa operacije, takođe u okviru prve randomizacione grupe, može se konstatovati da razlika koja je detektovana u vrednostima navedene varijable posmatranja nije statistički značajna – što znači da tip operacije u okviru prve randomizacione grupe nema uticaja na preživljavanje pacijenata, odnosno ishod lečenja.

U drugoj randomizacionoj grupi (pacijenti stariji od 60 godina i sa ASA skorom manjim od 3) nalazi se ukupno 34 pacijenta. Prosečna starost je 69.59 godina. U ovoj randomizacionoj grupi operisano je 9 pacijenata metodom bipolarne kolostomije, a 25 Hartmanovom procedurom. Prosečna starost kod pacijenata operisanih bipolarnom kolostomom je 67.78 godina ( $SD=3.492$ ), dok ona u grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom je 70.24, uz  $SD=7.628$ . Ukoliko se testira značajnost razlike u prosečnim godinama života u okviru druge randomizacione grupe, može se konstatovati da ona ne postoji između dve grupe ispitanika operisanih dvema hirurškim tehnikama. U pogledu pola, takođe se konstatuje da je raspodela po tipu normalne, odnosno da nema statistički značajne razlike između dve opservirane podgrupe u okviru druge randomizacione grupe. Takođe, ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata operisanih dvema tehnikama u okviru druge randomizacione grupe po vrednostima ASA skora, prisustva arterijske hipertenzije, koronarne bolesti, prisustvu dijabetesa, bubrežne insuficijencije, kao i u vrednostima hemoglobina.



Ukoliko se posmatra broj pacijenata kod kojih je uinjena transfuzija krvi, može se konstatovati da je ukupno tri pacijenta (od 9) operisanih bipolarnom kolostomom primilo transfuziju krvi. Kod 25 pacijenata operisanih Hartmann-ovom procedurom, njih 6 je primilo krv. Testiraju i značajnost razlike, konstatuje se da nema statistički značajne razlike u opserviranoj varijabli između dve podgrupe pacijenata. Na ovaj način je dokazano da i u okviru druge randomizacione grupe vrsta preduzete hirurške intervencije nema uticaja na potrebu za transfuzijom krvi, odnosno indirektno da nema uticaja ni na gubitak krvi. To takođe potvrđuje i prosečna vrednost količine transfundovane krvi kod pacijenata operisanih bipolarnom kolostomom (593.33 mL). Paradoksalno, prosečna količina transfundovane krvi je manja u grupi pacijenata sa Hartmann-ovom resekcijom (odgovarajući je gubitak krvi jer se radi o resekcionoj proceduri) iznosi 547.50 mL. Testiraju i značajnost razlike može se konstatovati da ona nije statistički značajna, odnosno da vrsta hirurške intervencije nema uticaja na količinu transfundovane krvi ni u okviru druge randomizacione grupe.

Jedna od zanimljivijih kategorija ili varijabli je svakako i pojava hirurških komplikacija. U drugoj randomizacionoj grupi konstatuje se da nije bila zabeležena ni jedna hirurška komplikacija u okviru druge randomizacione grupe, tako da je svakako dalje poređenje suštinski bespredmetno,

Nehirurške komplikacije su zabeležene kod ukupno 4 pacijenta, i to kod jednog ispitanika operisanog metodom bipolarne kolostome, odnosno kod tri ispitanika operisanih Hartmann-ovom procedurom. Analiziraju i značajnost razlike, konstatujemo da ona nije statistički značajna, te samim tim može se konstatovati da tip hirurške intervencije nema uticaja na pojavu nehirurških komplikacija u okviru druge randomizacione grupe.

U drugoj randomizacionoj grupi kod pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome prosečna dužina hospitalizacije je 12 dana. Kod pacijenata operisanih Hartmann-ovom procedurom prosečna dužina hospitalizacije iznosi 9.52 dana. Razlika je statistički značajna, a obrazloženje ove razlike leži u činjenici da je u prvoj podgrupi u okviru iste hospitalizacije rađena i definitivna hirurška intervencija, koja podrazumeva adekvatnu hiruršku intervenciju (levu hemikolektomiju ili resekciju rektuma i anastomozu).

U pogledu ishoda leenja situacija je sledeća. U podgrupi pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostomije nije bilo neželjenog ishoda leenja, dok su u grupi pacijenata operisanih Hartmann-ovom procedurom registrovana dva letalna ishoda.

Testiranjem značajnosti razlike dobija se rezultat da ona nije statistički značajna. Drugim rečima, i ovde se može konstatovati da u okviru druge randomizacione grupe vrsta hirurške intervencije ne utiče na ishod lečenja.

U trećoj randomizacionoj grupi (pacijenti mlađi od 60 godina i sa ASA skorom veći ili jednakim 3) nalazi se ukupno 10 pacijenata. Prosečna starost je 53.80 godina, uz standardnu devijaciju od 9.402. U ovoj randomizacionoj grupi operisana su 4 pacijenta metodom bipolarne kolostomije, a 6 Hartmanovom procedurom. Prosečna starost kod pacijenata operisanih bipolarnom kolostomom je 49.50 godina (SD=14.457), dok ona u grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom je 56.67, uz SD=3.011. Testirajući značajnost razlike u pogledu godina između dve podgrupe u okviru treće randomizacione grupe konstatujemo da nema statistički značajne razlike ( $t=1.211$ ,  $SD=8$ ,  $p>0.05$ ). Na ovaj način je pokazano da je distribucija pacijenata operisanih dvema različitim tehnikama normalna, odnosno da je moguće dalje upoređivanje.

Ukoliko posmatramo distribuciju ispitanika prema polu, možemo da konstatujemo sledeće. Od 10 ispitanika koji pripadaju trećoj randomizacionoj grupi, bilo je ukupno tri ispitanika muškog pola. Od tog broja, dvojica su operisana metodom bipolarne kolostome, a jedan Hartmann-ovom procedurom. Od sedam ispitanika ženskog pola kod dve osobe je primenjena metoda bipolarne kolostome, a kod njih pet Hartmann-ova procedura. Testirajući značajnost razlike konstatovano je da ona nije statistički značajna, odnosno da je postojala normalna distribucija ispitanika po polu i vrsti operacije.

Vrednost ASA skora je sledeća varijabla koja je posmatrana. Kriterijum za svrstavanje ispitanika u ovu grupu je bila njegova vrednost jednaka ili veća od tri, uz godine života manje od 60. Svi ispitanici u ovoj grupi (njih 10) su imali vrednost navedenog skora od 3. Posmatrajući distribuciju ispitanika po tipu preduzete hirurške intervencije i vrednostima ASA skora, konstatuje se da nema statistički značajne razlike posmatrajući po vrsti hirurške intervencije. Na ovaj način je pokazano da je distribucija homogena, odnosno da je distribucija po tipu normalne.

Takođe, proučena je distribucija i prema prisustvu arterijske hipertenzije. Od ukupno deset pacijenata, arterijska hipertenzija je registrovana kod devet ispitanika. Od ovog broja, četiri ispitanika su operisani metodom bipolarne kolostome, a njih pet Hartmann-ovom procedurom. Samo jedan ispitanik nije imao povišene vrednosti arterijskog krvnog pritiska i on je bio operisan Hartmann-ovom procedurom.

Primenom odgovarajućeg testa konstatovano je da nema statistički značajne razlike i da je distribucija i ovde homogena.

Angina pectoris je bila sledeća varijabla koja je proučavana. Koronarna bolest je konstatovana kod ukupno pet ispitanika, dok nije zabeležena kod takođe pet ispitanika. Distribucija po tipu operacije u ove dve podgrupe je bila potpuno jednaka. Naime, u svakoj od dve pomenute grupe (prisustvo/odsustvo koronarne bolesti) po dva ispitanika su operisana metodom bipolarne kolostome, dok su po tri bolesnika operisana metodom Hartmann-ove procedure. Uvidom u rezultate odgovarajućeg statističkog modela za procenu značajnosti razlike konstatuje se da ona (sasvim ekvivalentno) ne postoji, odnosno da je dobijen homogeni skup adekvatan za dalju statističku obradu (normalni tip distribucije pacijenata).

Dijabet je sledeća varijabla koja je proučavana. U pogledu prisustva/odsustva ovog obeležja posmatranja, konstatuje se da je od deset pacijenata u trećoj randomizacionoj grupi njih troje imalo šećernu bolest. Od tog broja, metodom bipolarne kolostome je operisano njih dvoje, dok je jedan ispitanik operisan korišćenjem Hartmann-ove procedure. Od pacijenata kod kojih nije registrovano prisustvo šećerne bolesti, njih dvoje je operisano metodom bipolarne kolostome, dok je petoro ispitanika operisano Hartmann-ovom procedurom. Nakon korišćenja adekvatnog statističkog testa kojim se procenjuje značajnost razlike između dve grupe pacijenata, tj. njihove distribucije od zavisnosti od prisustva/odsustva šećerne bolesti i tipa preduzete hirurške intervencije, konstatuje se da nema statistički značajne razlike. Drugim rečima, i ovde je verifikovana normalna distribucija ispitanika, ta nije homogena distribucija ispitanika i po ovom kriterijumu.

Bubrežna insuficijencija je bio sledeći parametar od interesa za statističku obradu. U trećoj randomizacionoj grupi konstatovano je da je jedan ispitanik imao bubrežnu insuficijenciju. Taj ispitanik je operisan bipolarnom kolostomijom. Preostalih devet ispitanika nije imalo znake ni akutne, ni hronične bubrežne insuficijencije. Od njih devet, troje je operisano metodom bipolarne kolostome, dok je kod šestoro primenjena Hartmann-ova procedura. Testirajući značajnost razlike korišćenjem odgovarajućeg statističkog modela, pokazano je da razlika između dve operisane podgrupe ne postoji, odnosno da nije statistički značajna. Drugim rečima, distribucija ispitanika je po tipu normalne distribucije, tj. ona je homogena.

Tokom hospitalizacije kod pacijenata su proučavane i vrednosti krvne slike sa ciljem uočavanja uticaja vrste preduzete hirurške intervencije na njene vrednosti. Krvna

slika (ta nije, vrednosti hemoglobina) su određivane na prijemu, prvog, drugog, trećeg i petog postoperativnog dana. Situacija po danima (trenutku opservacije) je bila sledeća. Na prijemu prosečna vrednost hemoglobina je bila 140.25 g/L u grupi pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome, dok je u grupi pacijenata operisanih Hartmann-ovom procedurom ona iznosila 134.67. Prvog postoperativnog dana sasvim otkrivano zabeležen je pad u prosečnim vrednostima, koje su iznosile respektivno 132.75 i 124.83 g/L. Drugog postoperativnog dana takođe je zabeležen manji pad u vrednostima, sa prosekom koji je iznosio 124.00 za ispitanike sa bipolarnom kolostomom, dok je u grupi pacijenata operisanih Hartmann-ovom procedurom njegova vrednost iznosila 120.33. Trećeg dana zaustavljen je trend opadanja navedenih vrednosti, tako da je prosečna vrednost kod ispitanika sa bipolarnom kolostomom iznosila 128.50, a sa Hartmann-ovom procedurom 116.50 g/L. Najzad, petog postoperativnog dana njene vrednosti su iznosile 130.25 i 120.33 g/L respektivno. Testirajući značajnost razlike dobija se da ona nije statistički značajna. Samim tim, dokazano je da u mladoj populaciji, sa ASA skorom većim od 3, vrsta hirurške intervencije (bipolarna kolostoma vs. Hartmann-ova procedura) nema uticaja na vrednosti krvne slike, odnosno, drugim rečima, nijedna od dve metode ne izaziva uvećani gubitak krvi, mada bi se on mogao uočiti kod pacijenata sa Hartmann-ovom procedurom jer ona suštinski spada u resekcione procedure, gde je taj gubitak sasvim otkrivan. On se i može primetiti kao manji pad u prosečnim vrednostima drugog i trećeg postoperativnog dana, mada taj pad nema suštinski statistički značaj.

Praćenje gubitka krvi je vršeno i putem opservacije varijable u kojoj je konstatovana potreba za transfuzijom krvi. Od deset ispitanika, njih pet je primilo transfuziju krvi, od čega su dva ispitanika operisana metodom bipolarne kolostome, a njih troje Hartmann-ovom procedurom. Identična situacija (odnosno distribucija) je zabeležena i u slučaju pacijenata koji nisu zahtevali transfuziju krvi. Testirajući značajnost razlike konstatuje se da ona ne postoji, što drugim rečima znači da tip hirurške intervencije nema uticaja (kao determinanta ili faktor rizika) za transfuziju krvi, u okviru treće randomizacione grupe.

Takođe, praćena je i količina transfundovane krvi (u mL), kako bi se dobila što preciznija determinanta. Prosečna količina transfundovane krvi kod pacijenata u trećoj randomizacionoj grupi operisanih metodom bipolarne kolostomije je 522.50 mL (SD=3.536), dok je ona kod pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom 466.67

(SD=101.036). Testiranjem značajnosti razlike t-testom, konstatuje se da ona nije statistički značajna ( $t=0.741$ ,  $DF=3$ ,  $p>0.05$ ). Na ovaj način indirektno je pokazano da izabrana metoda hirurške intervencije nema uticaja na količinu izgubljene krvi.

U pogledu pojave hirurških komplikacija, od deset ispitanika koji pripadaju trećoj randomizacionoj grupi konstatovano je da su se one pojavile kod dva ispitanika i to oba operisana Hartmann-ovom procedurom (popuštanje distalnog patrijka). Kod preostalih osam ispitanika (početno operisana bipolarnom kolostomom i Hartmann-ovom procedurom) nije bilo zabeleženih hirurških komplikacija. Testirajući značajnost razlike adekvatnim statističkim modelom, konstatovano je da ona ne postoji, što drugim rečima znači da vrsta preduzete hirurške intervencije nemaju uticaja na pojavu hirurških komplikacija u trećoj randomizacionoj grupi.

Sledeća varijabla koja je bila od značaja i koja je proučavana je pojava nehirurških komplikacija. Od 10 ispitanika, ni kod jednog nije zabeleženo prisustvo nehirurških komplikacija. Samim tim, konstatuje se da tip hirurške intervencije nema uticaja na pojavu nehirurških komplikacija.

U pogledu dužine hospitalizacije, situacija je sledeća. Prosečna dužina hospitalizacije kod pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome je 15.75 dana, uz  $SD=11.266$ . U grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom prosečna dužina hospitalizacije iznosi 10.33 dana, dok je  $SD=3.011$ . Testirajući značajnost razlike t-testom, konstatujemo da ona nije statistički značajna. Međutim, dobijena vrednost  $p=0.056$  ukazuje da je ona na samoj granici i da bi vrsta hirurške intervencije mogla da ima uticaj na dužinu hospitalizaciju. Odgovor na ovu razliku bi svakako moglo da da korisnije veće uzorka, ali činjenica da je kod grupe pacijenata mlađih od 60 godina u istoj hospitalizaciji rađena i rekonstrukcija, što je neminovno produžilo hospitalizaciju.

Posmatrajući varijablu ishod lečenja u funkciji tipa preduzete hirurške intervencije, konstatuje se da je od 10 ispitanika pozitivan ishod lečenja bio zastupljen kod svih, odnosno da nije zabeležen nijedan smrtni ishod. Obzirom na dobijene vrednosti, zaključuje se da u trećoj randomizacionoj grupi vrsta hirurške intervencije ne utiče na preživljavanje.

U četvrtoj randomizacionoj grupi (pacijenti mlađi od 60 godina i sa ASA skorom manjim od 3) nalazi se ukupno 26 pacijenata. Prosečna starost je 52.50 godina, uz standardnu devijaciju od 10.215. U ovoj randomizacionoj grupi operisano je 12 pacijenata metodom bipolarne kolostomije, a 14 Hartmanovom procedurom. Prosečna

starost kod pacijenata operisanih bipolarnom kolostomom je 52.58 godina (SD=8.618), dok ona u grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom je 52.43, uz SD=9.739..

Testiraju li značajnost razlike u pogledu godina između u dve podgrupe u okviru četvrte randomizacione grupe konstatuje se da nema statistički značajne razlike. Drugim rečima, postoji normalna raspodela ispitanika u okviru četvrte randomizacione grupe. Od 26 ispitanika, 17 je bilo ženskog pola, a 9 muškog. Od devet muškaraca, pet je operisano tehnikom bipolarne kolostome, a četvorica Hartmann-ovom procedurom. Od osoba ženskog pola, njih sedam je operisano kreiranjem bipolarne kolostome inicijalno, a 10 Hartmann-ovom procedurom. Korišćenjem adekvatnog statističkog modela, konstatujemo da u okviru četvrte randomizacione grupe u distribuciji ispitanika po tipu operacije i polu nema statistički značajne razlike. Drugim rečima, postoji normalna raspodela ispitanika.

U okviru četvrte randomizacione grupe bilo je ukupno 26 pacijenata sa ASA skorom manjim od 3. Testiraju li značajnost razlike dobijeno je da nema statistički značajne razlike u distribuciji ispitanika prema ASA skor i vrsti hirurške intervencije.

Od 26 ispitanika, kod njih 17 nije registrovano prisustvo povišene arterijske tenzije. Od ovog broja, osmoro je operisano metodom bipolarne kolostome, a njih devet Hartmann-ovom procedurom. Kod devet ispitanika konstatovano je prisustvo arterijske hipertenzije, pri čemu je od ovog broja troje operisano bipolarnom kolostomom, a šestoro Hartmann-ovom procedurom. Testiraju li značajnost razlike konstatujemo da nema statistički značajne razlike, što znači da je zastupljena normalna distribucija i da prisustvo arterijske hipertenzije nije uticalo na vrstu hirurške intervencije.

Koronarna bolest je bila sledeća opservirana varijabla od interesa. Zabeležena su samo dva ispitanika kod kojih je registrovano prisustvo koronarne bolesti. Od ova dva pacijenta, jedan je operisan metodom bipolarne kolostome, a drugi Hartmann-ovom procedurom. Kod 24 ispitanika kod kojih nije registrovano prisustvo koronarne bolesti, jedanaest je operisano bipolarnom kolostomijom, dok je njih trinaestoro operisano drugom metodom. Testiraju li značajnost razlike upotrebom odgovarajućeg statističkog modela, konstatuje se da nema statistički značajne razlike između u dve podgrupe na osnovu kriterijuma tipa hirurške intervencije, ali i prisustva, odnosno odsustva koronarne bolesti. Drugim rečima, to znači da je distribucija ispitanika po

tipu normalne distribucije, odnosno da prisustvo/odsustvo koronarne bolesti nije imalo uticaja na hiruršku intervenciju.

Zatim je proučeno i prisustvo šećerne bolesti. Od 26 ispitanika, dijabet je registrovan kod samo jednog ispitanika i on je bio operisan Hartmann-ovom procedurom. Od 25 ispitanika kod kojih dijabet nije registrovan, njih dvanaest je operisano bipolarnom kolostomom, a trinaest Hartmann-ovom procedurom. Upotrebom adekvatnog statističkog modela dobija se da postoje značajne razlike koje značajna, što znači da je distribucija po tipu normalne raspodele i da prisustvo dijabetesa nema uticaja na izbor hirurške procedure.

Renalna insuficijencija, kao sekundarni parametar i varijabla od interesa, nije zabeležena ni kod jednog ispitanika iz četvrte randomizacione grupe, tako da dalja statistika nije ni izvođena.

Krvna slika, tj njena vrednost je proučena kao vrednost hemoglobina (Hgb, izražena kao g/L). Ona je proučena u funkciji trenutka opservacije, odnosno na prijemu i određenim postoperativnim danima. Na prijemu prosečna vrednost hemoglobina u podgrupi ispitanika operisanih bipolarnom kolostomom ona je iznosila 132.33, dok je u podgrupi pacijenata operisanih Hartmann-ovom procedurom iznosila 126.71 g/L. Posmatrajući po postoperativnim danima (1, 2, 3, 5 i 7 postoperativni dan) ona je iznosila 122.33, 115.25, 111.17, 116.00 i 116.92 g/L za podgrupu sa bipolarnom kolostomom, odnosno 111.57, 111.86, 102.57, 107.86 i 112.46 g/L respektivno za ispitanike operisane Hartmann-ovom procedurom. Testirajući značajnost razlike konstatuje se da ne postoji značajna razlika, odnosno da vrsta preduzete hirurške intervencije ni u jednom trenutku opservacije nema statistički značajan uticaj na njene vrednosti.

Potreba za transfuzijom krvi je bila jedan od indirektnih pokazatelja gubitka krvi na operaciji, odnosno, uz njenu pomoć je procenjivana adekvatnost vrste preduzete hirurške intervencije. Od 26 ispitanika četvrte randomizacione grupe, njih ukupno 10 je imalo potrebu za transfuzijom krvi tokom hospitalizacije. Od tog broja, četiri ispitanika su operisana metodom bipolarne kolostome, a njih šest metodom Hartmann-ove procedure. Od preostalih 16 ispitanika koji nisu primali transfuzije krvi, po osam pacijenata je operisano jednom od dve posmatrane hirurške metode. Primenom adekvatnog statističkog modela konstatuje se da nema statistički značajne razlike između dve grupe, tako da se može konstatovati da vrsta preduzete hirurške intervencije ne utiče na pojavu potrebe za transfuzijom krvi. Drugim rečima, nijedna

od dve opservirane hirurške tehnike ne povlači za sobom po definiciji veći gubitak krvi.

Da bi se dodatno procenio gubitak krvi i da bi ta procena bila što adekvatnija i ta nije, praćen je parametar količine transfundovane krvi. Prosečna količina transfundovane krvi kod pacijenata u četvrtoj randomizacionoj grupi operisanih metodom bipolarne kolostomije je 503.75 mL (SD=88.259), dok je ona kod pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom 485.83 (SD=126.705). Testiranjem značajnosti razlike t-testom, konstatuje se da ona nije statistički značajna. Samim tim, i pomoću ovog parametra da se zaključiti da nijedna od dve hirurške intervencije ne povlači za sobom veći gubitak krvi u odnosu na onu drugu, tako da se može konstatovati da su po pitanju gubitka krvi i potrebe za transfuzijom praktično izjednačene.

U okviru četvrte randomizacione grupe nije zabeležen nijedan slučaj hirurških komplikacija, tako da po ovom pitanju dalja statistika nije određivana. Samim tim je zaključak da na osnovu ovog skupa nijedna metoda nije superiorna po pitanju pojave hirurških komplikacija.

Nehirurške komplikacije, iako relativno brojne u ispitivanom uzorku, takođe nisu konstatovane u okvirima četvrte randomizacione grupe, najviše zahvaljujući činjenici da se radi o mladoj populaciji, koja je suštinski zdrava i sa manjim brojem pratećih oboljenja, što nameće po sebi i manju stopu nehirurških komplikacija.

U pogledu dužine hospitalizacije, situacija je sledeća. Prosečna dužina hospitalizacije kod pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome je 18.50 dana, uz SD=9.100. U grupi pacijenata operisanih Hartmanovom procedurom prosečna dužina hospitalizacije iznosi 8.93 dana, dok je SD=2.495. Testirajući značajnost razlike, konstatujemo da je ona visoko statistički značajna. Razlika koja se pojavila da se lako objasniti činjenicom da se radi o mlađoj populaciji ispitanika, koja je radno aktivna i koja je u okviru iste hospitalizacije podvrgnuta dodatnoj, definitivnoj hirurškoj intervenciji uklanjanja tumorske lezije (a nakon derivacije crevnog sadržaja kroz bipolarnu kolostomu) čime je obezbeđen znatno veći komfor života.

U okviru četvrte randomizacione grupe nije zabeležen nijedan neželjeni ishod lečenja, tako da dalja statistika nije ni određivana.

Ukoliko se posmatra ispitivani uzorak u celosti, konstatuje se da njega sačinjava 120 ispitanika. Prosečna starost na nivou uzorka je 67.74 godina, uz SD=13.185 godina. Distribucija ispitanika u skladu sa godinama života je po tipu normalne distribucije.



Ukupno je preživelo 100 ispitanika (83.33%). Posmatraju i distribuciju ispitanika po polu, konstatuje se da ispitivani uzrak i ni 56 ispitanika muškog i 64 ispitanika ženskog pola. Kod muškaraca zabeleženo je šest neželjenih ishoda le enja, dok je kod žena taj broj nešto ve i u apsolutnom iznosu – 14. Primenom adekvatnog statisti kog modela konstatovano je da razlika nije statisti ki zna ajna, što zna i da pol ispitanika nema uticaja na ishod le enja, odnosno na preživljavanje.

Posmatraju i godine starosti u okviru celokupne populacije ispitanika, konstatujemo da je prose na starost u populaciji preživelih 65.26 godina, uz SD= 12.409. Kod 20 ispitanika koji nisu preživeli, prose na starost je 80.15 godina, uz SD=9.593. U populaciji preživelih najmla i ispitanik je imao 27, a najstariji 91 godinu. U populaciji pacijenata koji su preminuli, najmla i ispitanik je bio star 61, a najstariji 99 godina. Testiraju i zna ajnost razlike konstatujemo da je ona visoko statisti ki zna ajna. Sasvim je jasno da su se godine života izdvojile kao jedan od prediktora lošeg ishoda, odnosno kao faktor rizika neželjenog ishoda le enja. To se može objasniti injenicom da starija populacija ima više konkomitantnih oboljenja koji komplikuju postoperativni tok i otežavaju le enje pacijenta, pojavom nehirurških komplikacija u prvom redu.

Determinisanje vrednosti ASA skora tako e može da da odgovor na pitanje o uticaju na ishod le enja, odnosno pojavu neželjenog ishoda le enja. Ranije je navedeno da je ASA faktor jedan od faktora rizika u populaciji pacijenata sa malignim oboljenjem debelog creva. Posmatraju i celokupni uzorak, dobijeno je da je 12 ispitanika imalo ASA skor jednak jedinici i u ovoj podgrupi nije zabeležen nijedan neželjeni ishod le enja. U podgrupi ispitanika sa vrednostima ASA skora od 2 zabeleženo su dva smrtna ishoda le enja kod ukupno 42 ispitanika. ASA skor od 3 imalo je ukupno 37 ispitanika, pri emu je od ovog broja kod njih troje nastupio letalni ishod. I najzad, ASA skor od 4 je zabeležen kod 29 ispitanika, od ega je 15 imalo neželjeni ishod le enja. Primenom adekvatnog statisti kog modela konstatuje se da postoji visoko statisti ki zna ajna razlika i samim tim se može konstatovati da je visok ASA skor faktor rizika neželjenog ishoda le enja. Ovakav zaklju ak se definitivno može objasniti injenicom da je kod ispitanika sa visokim vrednostima ASA skora prisutan ve i broj komorbiditeta, u prvom redu od strane kardiovaskularnog aparata, koji neminovno mogu dati ve i broj nehirurških komplikacija i rezultovati neželjenim ishodom le enja.

Od 120 ispitanika, 44 je operisano bipolarnom kolostomom, a 76 Hartmann-ovom procedurom. Neželjeni ishod le enja je nastupio kod 8 ispitanika operisanih prvom i 12 ispitanika operisanih drugom metodom. Uz primenu adekvatnog statističkog modela na nivou celokupne ispitivane grupe konstatuje se da nema statistički značajne razlike u ishodu le enja kod ispitanika operisanih dvema različitim tehnikama. To drugim rečima znači da vrsta, odnosno tip preduzete hirurške intervencije nemaju uticaja na preživljavanje ispitanika.

Od ukupno 120 ispitanika kod njih 80 je registrovano prisustvo arterijske hipertenzije. Od ovog broja, preživelo je njih 63, dok je neželjeni ishod le enja nastupio u 17 slučajeva. Od 40 ispitanika kod kojih nije registrovana arterijska hipertenzija, neželjeni ishod le enja se javio u tri slučaja, dok je pozitivan ishod zabeležen kod 37 ispitanika. Primenom odgovarajućeg statističkog modela, konstatujemo da između operisanih grupa nema statistički značajne razlike. Dakle, zaključak je da je arterijska hipertenzija kao izolovana varijabla ne može biti smatrana za faktor rizika neželjenog ishoda.

Sledeća varijabla od značaja je koronarna bolest. Ovo oboljenje je registrovano kod 44 ispitanika, od kojih je kod 17 nastupio neželjeni ishod le enja. Kod preostalih 76 ispitanika ovo oboljenje nije registrovano, pri čemu je neželjeni ishod le enja nastupio kod tri ispitanika. Testirajući značajnost razlike konstatuje se da je ona visoko statistički značajna. Samim tim, može se doneti zaključak da je pojava, odnosno prisustvo koronarne bolesti jedan od faktora (prediktora) lošeg ishoda.

Dijabet je registrovan kod 14 ispitanika, pri čemu je negativni ishod le enja nastupio kod njih dvoje, dok je kod 12 ispitanika zabeležen pozitivan ishod le enja. Kod 106 ispitanika nije registrovano prisustvo dijabetesa, pri čemu je od ovog broja kod njih 18 nastupio neželjeni ishod le enja. Korišćenjem adekvatnog statističkog modela konstatuje se da razlika nije statistički značajna i da se prisustvo dijabetesa ne može smatrati kao faktor rizika neželjenog ishoda le enja.

U pogledu prisustva bubrežne insuficijencije na nivou celokupne ispitivane grupe, situacija je sledeća. Ukupno je registrovano šest ispitanika sa bubrežnom insuficijencijom, pri čemu neželjeni ishod le enja nije zabeležen ni kod jednog ispitanika. U grupi od 114 ispitanika bez registrovane bubrežne insuficijencije, registrovano je dvadeset smrtnih ishoda le enja. Korišćenjem adekvatnog statističkog modela, konstatuje se da nema statistički značajne razlike u neželjenom ishodu le enja u slučaju prisustva/odsustva bubrežne insuficijencije. Samim tim, može se

konstatovati da ni bubrežna insuficijencija ne predstavlja faktor rizika neželjenog ishoda le enja.

Uticaj vrednosti krvne slike na ishod le enja je slede a varijabla od interesa. Za procenu tipa distribucije ispitanika, upotrebljen je Kolmogorov-Smirnov test, kojim je pokazano da je distribucija po normalnom tipu. U tabeli br 52 prikazane su prose ne vrednosti krvne slike po danima (trenutku merenja) i tipu/vrsti hirurške intervencije. Za dalju analizu je upotrebljena analiza varijanse, uz primenu multivarijantnih testova. Koriš enjem analize varijanse dobija se da je empirijska vrednost testa  $F=0.068$ , što daje da je  $p=0.991$ , uz pretpostavku o ispunjenom zahtevu sferi nosti. Samim tim, može se konstatovati da ne postoji uticaj tipa/vrste hirurške intervencije na vrednosti krvne slike, odnosno hemoglobina u neposrednom postoperativnom toku.

Posmatraju i celokupni ispitivani uzorak, konstatuje se da je ukupno 39 ispitanika imalo potrebu za transfuzijom krvi. Od ovog broja, kod njih sedam je nastupio neželjeni ishod le enja. Od 81 ispitanika koji nije primio transfuziju, neželjeni ishod le enja je nastupio u 13 slu ajeva. Testiraju i zna ajnost razlike odgovaraju im statisti kim modelom, može se konstatovati da ne postoji statisti ki zna ajna razlika izme u grupa po kriterijumu potrebe za transfuzijom krvi i ishoda le enja. Zaklju ak je dakle da se potreba za transfuzijom krvi ne može smatrati faktorom rizika neželjenog ishoda le enja.

Posmatrana je i varijabla introperativne transfuzije krvi. Uvidom u tabelu broj 56 konstatuje se da je ukupno 8 ispitanika imalo potrebu za intraoperativnom transfuzijom krvi, odnosno krvnih derivata. Daljom analizom dostupnih podataka može se konstatovati da je ukupno šest ispitanika primilo intraoperativno jednu dozu krvi, a od ovog broja kod jednog ispitanika je nastupio neželjeni ishod le enja. Dve doze intraoperativno primio je jedan ispitanik, kod koga je zabeležen pozitivan ishod le enja. ak šest doza intraoperativno primio je tako e jedan ispitanik, koji je preživeo. Detaljnom statisti kom analizom (t-test) može se konstatovati da ne postoji statisti ki zna ajna razlika izme u navedenih grupa ispitanika po kriterijumu ishoda le enja i broja intraoperativno transfundovanih jedinica krvi. To drugim re ima zna i da intraoperativna transfuzija krvi, kao ni broj transfundovanih doza ne predstavljaju faktor rizika neželjenog ishoda le enja.

Hirurške postoperativne komplikacije svakako spadaju u neželjene doga aje. Ipak, i pored injenice da dve opisivane i upore ivane metode spadaju u jednostavnije metode, one su itekako mogu e. Pored onih opštih, kao što su dehiscencija operativne

rane, evisceracija creva, kao i infekcija same rane i razna krvarenja (iz operativne rane i intrabdominalna), svakako treba pomenuti i neka specifična za jednu ili pak obe hirurške metode. Tu svakako treba pomenuti sve one komplikacije usko vezane sa samu kolostomu, kao i moguće leziju slezine prilikom mobilizacije levog dela debelog creva. Kod Hartmann-ove procedure treba istaknuti i mogućnost dehiscencije šavne linije patrljka rektuma. U ispitivanoj populaciji zabeleženo je ukupno sedam hirurških komplikacija, odnosno sedam ispitanika sa hirurškim komplikacijama. Od ovog broja, neželjeni ishod leenja je zabeležen tri ispitanika. Kod preostalih 113 ispitanika bez hirurških komplikacija, neželjeni ishod leenja je zabeležen kod 17 ispitanika. Primenom odgovarajućih statističkih modela konstatuje se da nema statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika sa i bez hirurških komplikacija u odnosu na ishod leenja. Drugim rečima, može se reći da pojave hirurških komplikacija ne utiče na ishod leenja. Međutim, ipak se mora napomenuti da je vrednost  $p=0.055$ . Ovakva vrednost, iako je  $p>0.05$  naglašava mogućnost postojanja povezanosti. Za dalje dokazivanje, odnosno opovrgavanje ove povezanosti bilo bi potrebno povećati uzorak, pri čemu bi bilo realno očekivati da ipak postoji statistički značajna povezanost, odnosno uticaj pojave hirurških komplikacija na ishod leenja. On bi se sasvim jasno mogao objasniti svim komplikacijama infekcije, npr. U uzorku je zabeležena i pojava ukupno 18 ispitanika sa nehirurškim komplikacijama. Od ovog broja, kod njih 14 je nastupio neželjeni ishod leenja. Kod 102 ispitanika bez zabeleženih nehirurških komplikacija konstatovano je ukupno šest neželjenih ishoda leenja. Primenom odgovarajućeg statističkog modela može se konstatovati da je razlika između grupe ispitanika sa/bez hirurških komplikacija po ishodu leenja visoko statistički značajna. Drugim rečima to znači da se prisustvo nehirurških komplikacija može smatrati prediktorom, odnosno faktorom rizika neželjenog ishoda leenja.

Iz grafikona broj 6 se može videti da je najveći ishod neželjenog ishoda u prvih pet dana, što se svakako može objasniti činjenicom da je tada zapravo i najveća stopa pojave postoperativnih komplikacija, i to u prvom redu onih nehirurških, koje su, kao što je i pokazano, faktor rizika neželjenog ishoda. Tu su na prvom mestu oboljenja kardiovaskularnog aparata i to srčano sudovna bolest i manje arterijska hipertenzija. Takođe, posle dvadesetog postoperativnog dana postoji minimalni pad u stopi preživljavanja, što se takođe može objasniti na identičan način. Vrednost kumulativne stope preživljavanja iznosi 0.833

U sledećem grafikonu broj 7 prikazana je Kaplan Meier kriva preživljavanja u skladu sa polom ispitanika. Tako je praćen interval od 30 dana (intrahospitalni mortalitet), pri čemu se može uočiti da postoji razlika u krivama preživljavanja. Kod ispitanika muškog pola, konstatuje se da je taj pad blaži i da je recimo on najveći tokom prvih deset postoperativnih dana (vrednost stope kumulativnog preživljavanja je 0.893). Kod osoba ženskog pola, „najstrmiji“ pad je prvih pet postoperativnih dana (vrednost stope kumulativnog preživljavanja je 0.781). Kako bi se ispitala značajnost razlike, upotrebljen je statistički model Mantel Cox log rank testa. Njime je pokazano da konstatovana razlika u stopi intrahospitalnog mortaliteta nije statistički značajna, odnosno da pol drugima nije statistički značajan za stopu intrahospitalnog mortaliteta.

ASA skor je označen kao jedan od faktora rizika za neželjeni ishod lečenja. U studiji su praćeni ispitanici koji su randomizovani prema vrednostima navedenog skora. Tako je, intrahospitalni mortalitet je praćen i analiziran prema Kaplan-Meirovoj krivi, koja je prikazana u grafikonu broj 8. U datom grafikonu konstatuje se da je intrahospitalni mortalitet (30 dana) najvećo ekvivano u grupi ispitanika sa ASA skorom veći od 4. Vrednost kumulativnog preživljavanja je neznatno ispod 0.5 za navedeni vremenski okvir. Vrednosti stope kumulativnog preživljavanja su 1 za ispitanike sa vrednostima ASA skora od jedan; za ispitanike čija je vrednost ASA skora dva, kumulativna stopa preživljavanja je 0.952; kod ispitanika sa vrednostima ASA skora od tri, kumulativna stopa preživljavanja iznosi 0.919; i najzad, za ispitanike sa najvećim vrednostima ASA skora u studiji (četiri), kumulativna stopa preživljavanja je 0.483. U poređenju sa vrednostima kumulativne stope preživljavanja preostalih grupa ispitanika (ASA=4 vs ostali), konstatuje se da je opservirana razlika visoko statistički značajna. To drugima znači da vrednosti ASA skora jednake četiri imaju statistički visoko značajan uticaj na kumulativnu stopu preživljavanja, odnosno intrahospitalni mortalitet u periodu od 30 dana. Na ovaj način potvrđena je tvrdnja Asocijacije koloproktoloških hirurga Velike Britanije i Irske da je ASA skor, odnosno njegova vrednost jedan od prediktora ishoda lečenja pacijenata sa malignom opstrukcijom rektosigmoidnog dela kolona.

Sličnu analizu kumulativne stope preživljavanja je kada su u pitanju i dva ispitivana tipa hirurške intervencije. Pregledom prikazanog grafikona broj 9 uočava se da postoji razlika između dve navedene podgrupe i da je kumulativna stopa preživljavanja neznatno veća kod ispitanika operisanih Hartmann-ovom procedurom (0.842 nasuprot

0.818). Testiraju li značajnost razlike pomoću Mantel – Cox testa loga rankova, konstatuje se da uočena razlika nije statistički značajna. Samim tim, može se reći da tip, odnosno vrsta hirurške intervencije nemaju statistički značajan uticaj na intrahospitalni mortalitet, odnosno na kumulativnu stopu preživljavanja. Nešto manje vrednosti kumulativne stope preživljavanja kod pacijenata operisanih metodom bipolarne kolostome može se pripisati činjenici da je nešto više pacijenata sa višim vrednostima ASA skora, starijeg životnog doba i generalno lošije prognoze bilo operisano navedenom metodom, a u cilju minimiziranja gubitka krvi i skraćivanja vremena trajanja hirurške intervencije. Navedena činjenica je u potpunosti u skladu sa stavovima koji su izrečeni na Konsenzus konferenciji i nivou preporuke IIB<sup>84</sup>. Stopa kumulativnog preživljavanja u zavisnosti od pripadnosti određenoj randomizacionoj grupi je prikazana u grafikonu broj 10. Analizom navedenog grafikona može se konstatovati da postoji razlika između opserviranih grupa. Kumulativna stopa preživljavanja za period od 30 dana je jednaka jedinici u kod mlađih od 60 godina, nevezano za vrednost ASA skora. Kod starijih od 60 godina, sa vrednostima ASA skora manjim od 3, kumulativna stopa preživljavanja je blizu vrednosti od jedan (0.941), dok kod randomizacione grupe starijih od 60 godina sa ASA skorom većim ili jednakim 3 ta stopa je neznatno veća od 0.6 (0.640). Testiraju li značajnost razlike Mantel-Cox testom, konstatuje se da postoji visoko statistički značajna razlika u kumulativnoj stopi preživljavanja između grupe ispitanika starijih od 60 godina i sa ASA  $\geq 3$  u odnosu na grupu ispitanika starijih od 60 godina i sa ASA skorom  $< 3$  ( $p=0.002$ ) i u odnosu na grupu ispitanika mlađih od 60 godina i sa ASA skorom  $< 3$  ( $p=0.001$ ). Razlika u odnosu na grupu pacijenata mlađih od 60 godina i sa ASA skorom  $\geq 3$  je statistički značajna ( $p=0.045$ ). Na ovaj način je potvrđeno da pored ASA skora, na preživljavanje uticaj ima svakako i starost ispitanika.

Daljom analizom dolazi se do prisustva arterijske hipertenzije i njenog mogućeg uticaja na stopu kumulativnog preživljavanja. I u ovom slučaju je praćen mortalitet tokom 30 dana i konstatovano je da je stopa kumulativnog preživljavanja u slučaju odsustva arterijske hipertenzije 0.925, a u slučaju njenog prisustva 0.788. Grafički prikaz je dat u grafikonu broj 11. Mantel-Cox test je pokazao da nema statistički značajne razlike ( $p=0.06$ ), tako da se prihvata nulta hipoteza kojom se konstatuje da arterijska hipertenzija nema statistički značajan uticaj na kumulativnu stopu preživljavanja, odnosno na intrahospitalni mortalitet (preživljavanje) u roku od 30

dana. Dakle, prisustvo arterijske hipertenzije se ne može smatrati faktorom rizika neželjenog ishoda le enja.

Kada je u pitanju prisustvu sr anosudovne bolesti (angine pektoris), ona je ukupno zabeležena kod 44 ispitanika, od kojih je 17 imalo neželjeni ishod le enja. Preostala tri pacijenta sa neželjenim ishodom le enja nisu imala registrovanu koronarnu bolest. Grafi ki prikaz kumulativne stope preživljavanja po Kaplan-Meier krivi se nalazi u grafikonu broj 12. Njegovom analizom konstatujemo da je kumulativna stopa preživljavanja u grupi ispitanika kod kojih nije registrovana sr anosudovna bolest 0.961, dok je njena vrednost kod ispitanika sa prisutnom boleš u 0.614. Primenom odgovaraju eg statisti kog modela – Mantel-Cox log rank testa konstatuje se da postoji razlika koja je visoko statisti ki zna ajna. Drugim re ima, može se odbaciti nulta hipoteza i prihvatiti radna kojom se tvrdi da koronarna sudovna bolest ima visoko statisti ki zna ajan uticaj na kumulativnu stopu preživljavanja, odnosno na intrahospitalni mortalitet. Ovaj podatak je u apsolutnom podudaranju sa do sada dobijenim vrednostima kada je ovaj parametar u pitanju, a poklapa se i sa zaklju kom koji je iznela i Asocijacija koloproktoloških hirurga Velike Britanije i Irske. Ova varijabla se definitivno može smatrati i svojevrtnim “markerom” neželjenog ishoda le enja, jer je sama sr ano sudovna bolest povezana sa u estalom pojavom akutnog infarkta miokarda.

Posmatraju i prisustvo še erne bolesti i njen ishod na intrahospitalni mortalitet kroz Kaplan-Meier krivu, situacija je slede a. Registrovano je ukupno 14 ispitanika sa še ernom bolesti, a od tog broja je nastupio neželjeni ishod le enja u samo dva slu aja. Kaplan-Meier kriva je prikazana u grafikonu broj 13. Kumulativna stopa preživljavanja kod ispitanika kod kojih nije registrovano prisustvo dijabeta iznosi 0.830. dok kod ispitanika sa registrovanim dijabetom ova vrednost iznosi 0.857. Dakle, paradoksalno, kumulativna stopa preživljavanja je ve a kod ispitanika kod kojih je registrovano ovo konkomitantno oboljenje. Daljom analizom pomenutog grafikona može se uo iti da je pad krive kumulativnog preživljavanja nešto oštiji kod ispitanika bez registrovanog oboljenja, da bi se kasnije do kraja perioda pra enja ove dve vrednosti gotovo približile. Upotrebom statisti kog modela – Mantel-Cox log rank testa, zaklju uje se da je  $p=0.856$ . Drugim re ima, prihvata se nulta hipoteza kojom se tvrdi da nema statisti ki zna ajnog uticaja na intrahospitalni mortalitet. Bubrežna insuficijencija je registrovana kod 6 ispitanika, pri emu je svih 6 ispitanika imalo pozitivan ishod le enja. Grafi ki prikaz koji je dat pomo u Kaplan-Meier krive

se nalazi u grafikonu broj 14. Ukoliko se posmatraju vrednosti kumulativne stope preživljavanja, može se konstatovati da je ona jednaka jedinici u slučaju prisustva bubrežne insuficijencije (svi ispitanici sa navedenim konkomitantnim oboljenjem su preživeli). U grupi ispitanika kod kojih nije bila registrovana bubrežna insuficijencija vrednost kumulativne stope preživljavanja iznosi 0.825. Korišćenjem odgovarajućeg statističkog modela – Mantel-Cox log rank testa, konstatuje se da nema statistički značajne razlike ( $p=0.279$ ), što se reči da se prihvata nulta hipoteza kojom se tvrdi da prisustvo bubrežne insuficijencije nema uticaja na intrahospitalni mortalitet (stopu kumulativnog preživljavanja).

Potreba za transfuzijom krvi u odnosu na kumulativnu stopu preživljavanja je sledeći parametar koji je bio od interesa za istraživanje. Kreiranjem odgovarajućih podataka dobijena je Kaplan-Meier kriva pri čemu se konstatuje da je kumulativna stopa preživljavanja kod ispitanika kod kojih nije bilo indikacija za transfuzijom krvi 0.838, dok je u grupi ispitanika sa postavljenom indikacijom za transfuzijom krvi ona iznosila 0.821. Analizom postojećeg grafikona može se konstatovati da postoji manja razlika u padu navedene stope – pad je u početku nešto veći kod ispitanika kod kojih nije bilo postavljene indikacija za transfuzijom krvi. Međutim, nakon desetog postoperativnog dana dolazi gotovo do izjednačenja navedenih vrednosti. Primenom odgovarajućeg statističkog Mantel-Cox log rank testa dobijaju se vrednosti kojima se konstatuje da je  $p=0.891$ , odnosno  $p>0.05$ . Dakle, ne postoji statistički značajna razlika u kumulativnoj stopi preživljavanja. Samim tim, prihvata se nulta hipoteza kojom se tvrdi da potreba za transfuzijom krvi nema uticaja na intrahospitalni mortalitet.

Od ukupnog broja ispitanika (120) kod njih sedmoro je registrovano prisustvo hirurških komplikacija. Od tog broja, kod tri ispitanika je registrovan neželjeni ishod lečenja. Statističkom obradom podataka kreira se Kaplan-Meier kriva koja je prikazana u grafikonu broj 16. Vrednost kumulativne stope preživljavanja kod pacijenata kod kojih nije registrovano prisustvo hirurških komplikacija iznosi 0.850. U slučaju ispitanika kod kojih su registrovane neke od hirurških komplikacija, dobijena vrednost kumulativne stope preživljavanja iznosi 0.571. Daljom analizom i primenom Mantel-Cox log rank testa u cilju detekcije statističkog nivoa značajnosti razlike, konstatuje se da je razlika statistički značajna,  $p=0.049$ . Samim tim, može se reći da je potrebno odbaciti nultu hipotezu i prihvatiti radnu kojom se tvrdi da pojava hirurških komplikacija ima statistički značajan uticaj na kumulativnu stopu



preživljavanja, odnosno na intrahospitalni mortalitet. Ovaj podatak stoji u blagoj diskrepanci sa uporedivanjem mortaliteta u slučaju pojave hirurških komplikacija na nivou celokupne populacije. Tada je ustanovljeno da razlika nije statistički značajna razlika, ali da je vrednost  $p$  bilo u domenu graničnih vrednosti i da je potrebno uvesti statistički uzorak kako bi se dokazalo da ipak postoji povezanost pojave hirurških komplikacija sa neželjenim ishodom lečenja. Podsećanja radi, hirurške komplikacije se mogu podeliti na opšte i specifične za hiruršku intervenciju. U opšte spadaju razna krvarenja, dehiscencija operativne rane, kao i razne infekcije. U specifične za proceduru spadaju sve one vezane za komplikaciju same stome, ali i dehiscencije distalnog crijeva kod Hartmann-ove procedure koja se smatra vrlo ozbiljnom i teškom komplikacijom, koja je potencijalno fatalna. Primenom ispitivanja kumulativne stope preživljavanja može se tvrditi da je pojava ovih komplikacija ipak značajna za mortalitet i neželjeni ishod lečenja. Svakako, kako bi se dobila veća snaga zaključivanja, poželjno bi bilo da je statistički uzorak nešto veći, te bi eventualno dalje istraživanje trebalo usmeriti u tom pravcu.

Nehirurške komplikacije su vezane za, u prvom redu, konkomitantna oboljenja, ali se one mogu javiti i kod pacijenata koji su pre same hirurške intervencije, odnosno pre pojave intestinalne opstrukcije bili zdravi. U prvom redu, tu treba očekivati komplikacije od strane kardiovaskularnog aparata, ali i respiratornog sistema. Takođe, moguće su i komplikacije poput cerebrovaskularnog insulta. U slučaju posmatranja intrahospitalnog mortaliteta (kumulativno preživljavanje) prilikom praćenja nehirurških komplikacija, situacija je sledeća. Ukupno je registrovano 18 pacijenata sa nehirurškim komplikacijama, od kojih je 14 imalo neželjeni ishod lečenja. Vrednosti kumulativne stope preživljavanja kod ispitanika kod kojih nisu registrovane nehirurške komplikacije iznose 0.941, dok njena vrednost kod ispitanika sa registrovanim navedenim komplikacijama iznosi 0.222. Ukoliko posmatramo Kaplan-Meier krivu koja je data u grafikonu broj 17 konstatuje se da je najveći pad do šestog postoperativnog dana na vrednost od 0.667, da bi do 17-og dana on bio smanjen na 0.333. Sasvim očekivano, primenom Mantel-Cox log rank testa konstatuje se da je postojela razlika u okviru ispitivane grupe po prisustvu nehirurških komplikacija visoko statistički značajna. Dakle, odbacuje se nulta hipoteza i prihvata se radna koja tvrdi da pojava nehirurških komplikacija ima visoko statistički značajan uticaj na intrahospitalni mortalitet i stopu kumulativnog preživljavanja. Nehirurške komplikacije, odnosno njihova pojava se dakle može smatrati i markerom, odnosno

faktorom rizika neželjenog ishoda. Naravno, ove komplikacije se sasvim očekivano mogu javiti kod pacijenata koji su i ranije imali registrovana konkomitantna oboljenja, ali se isto tako mogu i javiti kod ispitanika koji su ranije bili zdravi. Samim tim, ASA skor ne prati uvek pojavu nehirurških komplikacija, ali su nehirurške komplikacije češće kod pacijenata sa visokim vrednostima ASA skora. Jedno od konkomitantnih oboljenja koje je povezano sa neželjenim ishodom lečenja i za koje se pokazalo da ima uticaj na preživljavanje je prisustvo srčane (koronarne) bolesti, koja je i jedini faktor rizika od prethodnih konkomitantnih oboljenja.

Posmatrajući i prvu randomizacionu grupu, konstatuje se da u opserviranim parametrima nema statistički značajne razlike. Kao što je pokazano, tip operacije nema uticaja na pojavu hirurških i nehirurških komplikacija. Takođe, tip operacije nema uticaja na gubitak krvi, posmatran kroz prizmu potrebe za transfuzijom krvi i količinom transfundovane krvi. Jedina varijabla gde je konstatovano postojanje statistički značajne razlike je vrednost krvne slike sedmog postoperativnog dana. Takođe, analizom mogućeg uticaja vrste hirurške intervencije (Hartmann i bipolarna kolostomija) konstatovano je da zabeležena razlika nije statistički značajna, te samim tim navedena varijabla nema uticaja na ishod lečenja.

U drugoj randomizacionoj grupi takođe nema razlike u opserviranim parametrima. Konstatovano je postojanje statistički značajne razlike u pogledu dužine hospitalizacije, koju je moguće objasniti vršenjem rekonstrukcije digestivnog trakta u okviru iste hospitalizacije, a koja je moguća obzirom da su pacijenti bili stabilni, sa ASA skorom manjim od tri. U okviru druge randomizacione grupe nisu zabeležene hirurške komplikacije, što je takođe bio još jedan opredeljujući faktor u donošenju odluke za izvođenje rekonstruktivne procedure u istoj hospitalizaciji. Takođe, pokazano je da tip operacije nema uticaja na pojavu neželjenog ishoda lečenja, što ukazuje da su obe hirurške procedure po tom pitanju gotovo u potpunosti izjednačene. U okviru treće randomizacione grupe nalaze se pacijenti starosti manje od 60 godina, od kojih je ASA skor veći ili jednak tri. Detaljnom statističkom analizom opserviranih varijabli konstatuje se da nema statistički značajne razlike ni u jednoj opserviranoj varijabli, pri čemu nije registrovano prisustvo nijedne nehirurške komplikacije. I u okviru ove randomizacione grupe je pokazano da vrsta hirurške intervencije nemaju uticaj na ishod lečenja.

Kriterijum za svrstavanje u četvrtu randomizacionu grupu je bio ASA skor manji od 3 i manje od 60 godina života. Dakle, radi se o mlađoj populaciji, koja je radno aktivna

i zdrava. Detaljnom analizom opserviranih varijabli i ovde je konstatovano da vrsta, odnosno tip preduzete hirurške intervencije nemaju uticaja na vrednosti krvne slike, potrebu za transfuzijom krvi, kao i količinu transfundovane krvi kod ispitanika kod kojih je transfuzija bila indikovana. Takođe, u okviru ove grupe, nisu registrovane ni hirurške, ali ni nehirurške komplikacije. Stoga je bilo moguće u okviru iste hospitalizacije ispitanike podvrgnuti definitivnoj hirurškoj proceduri uklanjanja tumorske lezije i uspostavljanja kontinuiteta digestivnog tubusa, a nakon bipolarne kolostome. Upravo iz toga razloga nastaje visoko statistički značajna razlika u dužini same hospitalizacije.

Da bi se dobili adekvatni podaci o preživljavanju ispitanika i uticaju raznih varijabli na ishod lečenja, posmatran je kompletan uzorak kao jedinstvena celina. Kako je već napred rečeno, na ishod lečenja utiču godine života, vrednost ASA skora i prisustvo koronarne bolesti srca. Takođe, i pojava nehirurških komplikacija ima uticaj na ishod lečenja, dok je kod pojave hirurških komplikacija situacija znatno kompleksnija. Dobijene empirijske vrednosti testa su na samoj granici i ukazuju na moguću povezanost, za koje bi dokazivanje svakako bio potreban veći uzorak iz populacije. Pol, tip operacije, prisustvo arterijske hipertenzije, dijabetesa, bubrežne insuficijencije, kao i vrednosti krvne slike, potreba za transfuzijom krvi i intraoperativna transfuzija krvi nemaju uticaja na ishod lečenja.

Na osnovu dobijenih statističkih vrednosti, kao faktori rizika neželjenog ishoda lečenja svakako se ističu odmakle godine života, vrednosti ASA skora jednake ili veće od tri, kao i srčano-sudovna bolest i pojava nehirurških komplikacija. Da bi se dodatno potvrdila ova pretpostavka, vršena je i analiza intrahospitalnog mortaliteta (30 dana). Navedeni vremenski interval je korišćen kako bi se što bolje pratile neposredne komplikacije i kako bi se lakše doneo zaključak koja je metoda prilagođenija pacijentima u različitim situacijama. Na osnovu dobijenih Kaplan-Meier kriva, konstatovano je da su registrovane statistički značajne razlike u smislu kumulativne stope preživljavanja u slučaju praćenja varijabli ASA skora, prisustva srčano-sudovne bolesti, ali i nehirurških komplikacija. Praćenjem ispitanika u postoperativnom toku u vanbolničkim uslovima (30 dana), konstatovano je da je pojava hirurških komplikacija ipak bila prediktor neželjenog ishoda lečenja. Dakle, kao prediktor neželjenog ishoda lečenja može se smatrati i pojava nehirurških komplikacija.

Kako je pokazano, kod obe hirurške metode, bipolarne kolostome i Hartmann-ove procedure, nema značajne razlike u pojavi postproceduralnih hirurških i nehirurških komplikacija, dužini hospitalizacije, gubitku krvi, kao ni potrebi za transfuzijom krvi, kao i njenom količinom. Takođe, značajna razlika nije konstatovana ni u ishodu operacije. Dakle, zaključak koji se nameće je da su obe ove procedure dovoljno sigurne, sa gotovo jednakim rezultatima operacije i stopom komplikacija. Nijedna od ove dve metode se u tom smislu ne nameće kao superiorna u odnosu na onu drugu, tako da je zaključak da bi se obe metode mogle primeniti prema ličnim afinitetima hirurga. Međutim, u slučaju značajne distenzije creva tehnikom je primerenija metoda bipolarne kolostome. Bipolarna kolostomija u odnosu na Hartmann-ovu proceduru ima prednost u činjenici da je nakon kreiranja bipolarne kolostome rešeno problem crevne distenzije i da se na drugoj definitivnoj hirurškoj proceduri može imati bolji onkološki pristup, opet iz tehničkih razloga jer nema distendiranog kolona. Mana je svakako što je neophodna druga hirurška intervencija, za koju ne mogu biti pripremljeni svi pacijenti u tako kratkom vremenskom roku, odnosno neke je nemoguće pripremiti za elektivnu hiruršku intervenciju, pa se kod takvih primena Hartmann-ove procedure sa uklanjanjem tumora čini kao onkološki prihvatljivije rešenje. Elektivno uklanjanje tumora je verovatno efikasnije u cilju postizanja što adekvatnijeg onkološkog pristupa, jer kako je već rečeno, na drugoj operaciji creva neće biti distendirana. Broj uklonjenih limfnih žlezdi je bio veći nakon pristupa koji je kombinovao bipolarnu kolostomu i definitivnu hiruršku proceduru u drugom aktu u odnosu na „single stage“ proceduru Hartmann-ove operacije. Obzirom na značaj uklanjanja limfnih nodusa (broj limfnih žlezda) i njihovu pretpostavljenu ulogu prediktora preživljavanja<sup>97</sup> dvostepena resekcija tumora (bipolarna kolostomija i definitivna operacija) bi mogla biti povezana sa efektivnijom limfadenektomijom. Kreiranje bipolarne kolostome, koja je praćena definitivnom onkološkom resekcijom tumora je pristup koji preporučuje Francuska konzensus konferencija<sup>98</sup>. Skorašnja preporuka Svetskog udruženja urgentne hirurgije<sup>84</sup> idu u pravcu sugestije da Hartmann-ovoj proceduri treba dati prednost u odnosu na bipolarnu kolostomu zbog činjenice da je ona povezana sa kraćom hospitalizacijom, što nije pokazano u ovoj studiji. Po izvesnim autorima ove preporuke su bazirane na nekim starijim studijama i ne uzimaju u obzir aktuelno rešenje akutne intestinalne opstrukcije leve polovine debelog creva. U studiji navedenog autora, dužina hospitalizacije je bila značajno duža nakon Hartmann-ove procedure u odnosu na bipolarnu kolostomu nakon koje je

sledila definitivna hirurška intervencija. Mortalitet i morbiditet su tako e bili ve i nakon Hartmann-ove provedure, bez obzira na injenicu da nije bilo razlike u vrednostima ASA skora. Po navodima autora, oni koriste Hartmann-ovu proceduru za palijaciju i za pacijente kod kojih je procenjeno da ne e mo i da budu pripremljeni za drugu, definitivnu hiruršku intervenciju. Glavni nedostatak Hartmann-ove procedure po ovom autoru leži u injenici da postoji potreba za zatvaranjem kolostome i uspostavljanjem kontinuiteta digestivnog tubusa, što se po podacima iz literature dešava u samo 36% <sup>97</sup>. Sa druge strane, pristup koji kombinuje bipolarnu kolostomu sa naknadnom resekcijom i primarnom anastomozom je povezan sa niskom stopom dugotrajnih kolostoma. Tako e, po ovim autorima na ovaj na in se izbegavaju i komplikacije same Hartmann-ove procedure, ali komplikacije njenog zatvaranja i uspostavljanja kontinuiteta digestivnog tubusa, obi no nakon šest meseci od primarne operacije. Samim tim, i kvalitet života pacijenata sa kolostomom je zna ajno niži u odnosu na one koji kolostomu (bipolarnu) imaju do dve nedelje.

U radu koji je objavila Chereau<sup>87</sup>, konstatovano je da je bipolarnu kolostomu prae nu definitivnom hirurškom intevencijom – resekcijom sa anastomozom bilo mogu e izvesti kod tri etvrtine pacijenata koji su imali opstrukciju leve polovine debelog creva izazvane malignim tumorom. Druga faza (resekcija sa anastomozom) je sprovedena u istoj hospitalizaciji kada i bipolarna kolostomija. Ovaj pristup omogu ava oporavak od akutne opstrukcije debelog creva i bolju pripremu za sada gotovo elektivnu hiruršku intervenciju. On rezultuje manjim morbiditetom i mortalitetom i zadovoljavaju im onkološkim ishodom zahvaljuju i ekstenzivnijoj limfadenktomiji u odnosu na onu kod Hartmann-ove procedure<sup>87</sup>.

Rezultati ove studije su pokazali, kao što je ve re eno, da ne postoji razlika u hirurškom tretmanu u opstrukciji debelog creva izazvanog rektosigmoidnim tumorom. Obe metode, bipolarna kolostoma i Hartmann-ova procedura imaju sli an efekat na mortalitet i dužinu hospitalizacije. Njih prati i sli an gubitak krvi, ukoliko se posmatraju varijable poput potrebe za transfuzijom krvi i njenom koli inom u mL. Pored ove dve metode, postoji i tre i hirurški metod kojim se rešava akutna intestinalna opstrukcija izazvana rektosigmoidnim tumorom. U multicentri noj studiji koju je objavio Kube sa saradnicima<sup>88</sup>, a koja je sprovedena u Nema koj, analizirana su 743 pacijenta koji su podvrgnuti urgentnoj hirurškoj intervenciji zbog opstruktivnog rektosigmoidnog karcinoma, a kod kojih je u injena radikalna resekcija. Prema dobijenim rezultatima, resekcija sa primarnom anastomozom je

izvedena u 57.9% pacijenata, resekcija sa anastomozom i protektivnom stomom u 11.7%, dok je Hartmann-ova procedura primenjena kod 30.4% slučajeva. Pacijenti operisani poslednjom tehnikom bili su sa većim brojem konkomitantnih oboljenja, gojazni i muškog pola. Prema rezultatima ove studije, nije registrovana značajna razlika između ovih pacijenata u pogledu morbiditeta i intrahospitalnog mortaliteta. Dalje, protektivna stoma, odnosno njeno kreiranje nije umanjilo stopu dehiscencije anastomoze. Rezultati ove studije ulazuju da Hartmann-ovu proceduru treba primenjivati kod visoko-riziknih pacijenata, kod kojih je opstrukcija intestinalnog trakta uznapredovala. Meyer<sup>89</sup> je u svojoj studiji zaključio da Hartmann-ova procedura ostaje relevantna kod visoko-riziknih pacijenata operisanih tokom noći i preko vikenda, onda kada najiskusniji hirurzi nisu uvek dostupni.

Jung<sup>90</sup> je u svojoj studiji pokazao da je kod pacijenata starijih od 75 godina najverovatnije da budu podvrgnuti Hartmann-ovoj proceduri čak i u slučaju tumora rektosigmoida i bez opstrukcije kolona.

Prema rezultatima koji su dobijeni u ovoj studiji, može se reći da je Hartmann-ova procedura preporučena kod starijih, visokoriziknih pacijenata (ASA skor jednak ili veći od tri), sa uznapredovalim i zanemarenim opstruktivnim tumorima rektosigmoida i značajnom distenzijom proksimalnog kolona, ali bez narušavanja njegovog vitaliteta. U studiji je preko 70% ispitanika bilo starije od 60 godina, pri čemu se većina njih javljala u urgentnu hiruršku službu sa zanemarenim tumorima rektosigmoidnog dela kolona, koji su bili praćeni sa distenzijom creva i ugroženim (ali ne i narušenim) vitalitetom creva. Ovi pacijenti nisu mogli biti podvrgnuti resekciji tumora i primarnoj anastomozi, obzirom na navedene komorbiditete, kao i lokalni nalaz koji je bio kontraindikacija za navedeni hirurški pristup. Stoga, ovi pacijenti su operisani metodom Hartmann-ove procedure, uz visoko ligiranje limfo-vaskularnog pedikla.

U poslednje vreme, u najrazvijenijim zemljama, pojavljuju se nove metode koje imaju za cilj rešavanje maligne opstrukcije leve polovine kolona, odnosno njegovog rektosigmoidnog dela. Do sada se urgentna hirurgija smatrala tradicionalnim i jedinim načinom lečenja opstrukcije navedenog segmenta kolona. Međutim, stopa komplikacija i mortaliteta se i pored primene najsavremenijih dostignuća u medicini ostaje još uvek u relativno neizmenjenim okvirima. Semielektivna radikalna hirurgija nakon plasiranja samoširećeg stenta (SEMS) je inicijalno pružila obećavajući start u lečenju opstrukcija debelog creva. U teoriji, plasiranje SEMS-a bi trebalo da obezbedi

hirurgu više vremena za poboljšanje njegovog stanja, pripremu creva, ali i preoperativnu procenu tumora, koja bi mogla da unapredi hiruršku intervenciju uvećavajući i stopu primarnih anastomoza, što sasvim logično umanjuje stopu kolostoma. Ovakav pristup bi mogao da uveća kvalitet života izbegavajući i psihičke i fizičke tegobe izazvane postojanjem kolostome. Zatim, ovakav pristup bi mogao da umanjiti mortalitet i stopu komplikacija zbog preoperativnog poboljšanja stanja pacijenta (preoperativna priprema) i povećava broj resekcija sa primarnom anastomozom.

Prema skorašnjim istraživanjima, kombinacija endoskopije i laparoskopije se čini adekvatnom terapijskom strategijom. Plasiranje preoperativnog SEMS-a omogućava pokrete creva (adekvatnu crevnu peristaltiku i funkciju), što u drugoj fazi može biti preduženo i laparoskopskom resekcijom kolona, sa primarnom anastomozom. Prema rezultatima pojedinih studija, preoperativno plasiranje samoširećih metalnih stentova ne utiče negativno na onkološki rezultat i ishod lečenja<sup>91</sup>. Ovaj pristup obezbeđuje minimalnu invazivnost, bez narušavanja efikasnosti lečenja. Watt i sar<sup>92</sup> su uporedili stopu komplikacija nakon plasiranja stenta i urgentne hirurgije na terenu opstruktivnog tumora levog kolona, dok je Zhang sa saradnicima<sup>93</sup> analizirao šest retrospektivnih studija i dve randomizovane studije koje su poredile kombinovano endoskopsko-hirurški pristup sa isključivo hirurškim pristupom. Prema rezultatima koje su oni dobili, nije bilo statistički značajne razlike u stopi kolostoma, kao i postoperativnom mortalitetu (30-dnevno praćenje), mada su ove dve stope bile nešto niže u grupi pacijenata kod kojih je plasiran samošireći stent putem endoskopije. Zhao sa saradnicima<sup>94</sup> vrši analizu pet randomizovanih studija koje proučavaju semielektivnu hirurgiju nakon endoskopskog plasiranja samoširećeg metalnog stenta sa jedne i urgentne hirurgije sa druge strane. Oni su pokazali da je prva strategija umanjila stopu postoperativnih komplikacija, infekcija mesta hirurškog rada (SSI) i uvećala stopu primarnih anastomoza, što je sasvim logično umanjilo broj kolostoma. Oni nisu detektovali statistički značajnu razliku u smislu postojanja dehiscenija anastomoze, stope primarnih anastomoza i postoperativnom mortalitetu (praćenje na nivou od 30 dana).

Prema ovim istraživanjima, moglo bi se zaključiti da endoskopsko plasiranje metalnog samoširećeg stenta predstavlja veoma obećavajuću metodu, koja olakšava hirurgiju i obezbeđuje bolje onkološke rezultate. Liu i saradnici<sup>95</sup> su izveli meta analizu komplikacija nakon stentovanja debelog creva i uporedili je sa urgentnom

hirurgijom, a na terenu maligne opstrukcije leve polovine debelog creva. Analizirajući i Medline, Embase i Cochrane bazu podataka, nisu našli značajnu razliku u hospitalnom mortalitetu i stopi komplikacija između ove dve strategije lečenja. Međutim, postoje rezultati koji ukazuju i na mogućnost donošenja sasvim drugačijeg zaključka. Dve skorašnje multicentrične randomizovane studije<sup>99, 100</sup> su razmatrale mogućnosti komplikacija i konstatovale su da postoji mogućnost perforacije u opsegu od 10-18% nakon plasiranja stenta i dilatacije suženja. Takođe, treba imati u vidu i da još uvek nije poznata incidenca klinički asimptomatskih mikroperforacija sa mogućom implantacijom tumorskih celija<sup>101</sup>. Stentovanje bi u datim okolnostima moglo da potencijalno izbeći tumor prevede u stanje neizlečivosti. Takođe, postoje i dokazi da preživljavanje može biti kraće nakon stentovanja<sup>101, 102</sup>.

Obzirom na visoku cenu navedene procedure, u našim okolnostima urgentna hirurgija se ipak nameće kao (za sada) najbolje, ali i jedino rešenje. Shodno rezultatima studije, nijedna od dve metode nema prednost u smislu hirurške tehnike, odnosno nijedna se ne nameće kao superiorna u odnosu na onu drugu po parametrima stope hirurških i nehirurških komplikacija, gubitka krvi ili ishoda lečenja. Stoga obe metode mogu biti preporučene kao dobar izbor sa stanovišta hirurgije, što i ne treba da čudi obzirom da su one prisutne u hirurškoj praksi decenijama. Ipak, analizom podataka mogao bi se iskristalisati zaključak da je Hartmann-ova procedura prilagođenija starijim pacijentima, sa većim vrednostima ASA skora (jednako ili više od tri). Ovom procedurom (uz visoko ligiranje limfovaskularnog pedikla) postiže se efekat uklanjanja tumora na prvoj hirurškoj intervenciji, što je dobro ukoliko pacijent ne bi mogao biti pripremljen u kratkom vremenskom intervalu za novu hiruršku intervenciju, što zahteva dvostepenu hiruršku strategiju. Kod ovih pacijenata rekonsstrukcija se može preduzeti onda kada oni budu dovoljno pripremljeni za novu hiruršku intervenciju – rekonstruktivni akt, što je po podacima iz literature oko 37% slučajeva.

Sa druge strane, bipolarna kolostoma predstavlja definitivnom hirurškom intervencijom nakon maksimalno dve nedelje se nameće kao procedura koja je prihvatljiva za mlađe, zdrave pacijente, koji mogu biti spremni za novu hiruršku intervenciju u kraćem vremenskom intervalu. Primenom ovog, dvostepenog pristupa, hirurg nedvosmisleno ima bolji komfor u radu i adekvatniji pristup segmentnim limfovaskularnim strukturama, što omogućava i bolji onkološki efekat. Takođe, bipolarna kolostoma ima i svoje mesto kod pacijenata koji su izuzetno nestabilni, sa



visokim vrednostima ASA skora, pri čemu se ovom tehnikom rešava akutno nastala intestinalna opstrukcija i uspostavlja funkcionalnost digestivnog tubusa.

## 6. ZAKLJU CI

1. Tip hirurške intervencije nije imao uticaja na gubitak krvi u prvoj randomizacionoj grupi, kao ni na potrebu za transfuzijom krvi/krvnih derivata.
2. Vrsta hirurške intervencije nema uticaja na pojavu hirurških komplikacija u prvoj randomizacionoj grupi.
3. Hirurška intervencija nema uticaja na pojavu nehirurških komplikacija u prvoj randomizacionoj grupi.
4. Tip operacije nije imao uticaj na dužinu hospitalizacije, kao ni na preživljavanje u prvoj randomizacionoj grupi.
5. U okviru druge randomizacione grupe vrsta hirurške intervencije nije imala uticaj na gubitak krvi, kao ni na potrebu za transfuzijom krvi/krvnih derivata.
6. Tip hirurške intervencije nema uticaja na pojavu hirurških komplikacija u drugoj randomizacionoj grupi.
7. Na pojavu nehirurških komplikacija vrsta hirurške intervencije tako e nema uticaja.
8. U okviru druge randomizacione grupe postoji statisti ki zna ajna razlika u smislu dužine hospitalizacije, što se može objasniti izvo enjem rekonstruktivne procedure u okviru iste hospitalizacije.
9. Tip operacije u okviru druge randomizacione grupe nije uticao na preživljavanje.
10. U tre oj randomizacionoj grupi vrsta hirurške intervencije nema uticaj na gubitak krvi, kao ni na potrebu za transfuzijom.
11. Vrsta hirurške intervencije u tre oj randomizacionoj grupi nema uticaja na pojavu hirurških komplikacija.
12. U okviru tre e randomizacione grupe nema registrovanog uticaja vrste hirurške intervencije na pojavu nehirurških komplikacija.
13. U navedenoj grupi vrsta hirurške intervencije nema uticaja na dužinu hospitalizacije, kao ni na preživljavanje.
14. Vrsta hirurške intervencije nema uticaja na gubitak krvi, kao ni na potrebu za transfuzijom u okviru etvrte randomizacione grupe.
15. U okviru etvrte randomizacione grupe vrsta hirurške intervencije nema uticaja na pojavu ni hirurških, ni nehirurških komplikacija.

16. Postoji visoko statistički značajna razlika u pogledu dužine hospitalizacije u zavisnosti od vrste hirurške intervencije u četvrtoj randomizacionoj grupi. Hospitalizacija je duža u grupi ispitanika operisanih metodom bipolarne kolostomije, usled izvornog rekonstruktivne intervencije u okviru iste hospitalizacije.
17. Tip hirurške intervencije nema uticaj na ishod lečenja u okviru četvrte randomizacione grupe.
18. Pol ispitanika nema uticaj na ishod lečenja.
19. Prediktorom lošeg ishoda se smatraju odmakle godine života, koronarna bolest i visoke vrednosti ASA skora.
20. Tip hirurške intervencije nema uticaja na ishod lečenja.
21. Arterijska hipertenzija, dijabet i bubrežna insuficijencija nemaju uticaj na ishod lečenja.
22. Pojava nehirurških komplikacija ima uticaj na ishod lečenja.
23. U radu nije ispitivan uticaj radioterapije na lečenje zloćudnih tumora rektosigmoidnog dela debelog creva, obzirom da se radilo o pacijentima sa znacima crevne opstrukcije.

## 7. LITERATURA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC, 2001
2. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002; 94: 2766–92
3. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40: 43–68
4. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 824–42
5. Morson BC. *Gastrointestinal Pathology*. Oxford: Blackwell, 1979.
6. Institut za javno zdravlje Srbije “Jovan Jovanovi Batut”. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 1999. Beograd: Institut za javno zdravlje, 2002.
7. Institut za javno zdravlje Srbije “Jovan Jovanovi Batut”. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 2009. Beograd: Institut za javno zdravlje, 2011.
8. Institut za javno zdravlje Srbije “Jovan Jovanovi Batut”. *Zdravlje stanovništva Srbije, analiti ka studija 1997-2007*. Beograd: Alta Nova, 2008.
9. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*, 1987;93:1009-1014
10. Pennazio M, Arrigoni A, Risio M, Spandre M, Rossini FP. Small rectosigmoid polyps as markers of proximal neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 1993 Dec;36(12):1121-5.
11. American Cancer Society. *Colorectal cancer facts & figures 2008-2010*. Atlanta: American Cancer Society, 2008.
12. Kuriki K, Tajima K. The increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:495-501
13. Goodland RA. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *Gut* 2001;48:587-589.

14. Terry P, Giovannucci E, Michels K.B, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A, 2001. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst*, 93(7):525-533.
15. Ferrari P, Jenab M, Norat T et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007;121:2065-72.
16. Rizzo A, Pallone F, Monteleone G, Fantini MC. Intestinal inflammation and colorectal cancer: A double edged sword? *World J Gastroenterology* 2011;17:3092-3110.
17. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
18. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M, Roberts K., Watson J.D. U: *Molecular Biology of the cell*, Garland Publishing, Inc. New York & London, 1994, 721-786.
19. Iki D., Paveli K., Spaventi R. *Onkogeni i faktori rasta*. Zagreb: Gloous/JAZU; 1989.
20. Paveli K., Spaventi R. *Molekularnaonkologija*. Zagreb: Globus/HAZU; 1992.
21. Bernstein KE., Ali MS., Saveski PP., Semeniuk D., Marrero MB. New insights into the cellular signaling of seven transmembrane receptors: the role of tyrosine phosphorylation. *Lab Invest* 1998; 78:3-7.
22. Diehl AM., Rai RM. Regulation of signal transduction during liver regeneration. *FASEP J* 1996; 10; 215-227.
23. Lander HM., Ogiste JS., Teng KK. Novogrod-sky A. p21 as a common signaling target of reactive free radicals and cellular redox stress. *J. Biol. Chem.* 1995; 270:21195-21198.
24. Sivaraman VS., Wang H., Nuovo GJ., Malbon CC. Hyperexpression of mitogen-activated protein kinase in human breast cancer. *J. Clin. Invest.* 1997; 99; 1478-1483.
25. Yu C, Krystal G., Varticovski L., McKinstry R., Rahmani M., Dent P., Grant S. Pharmacologic mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase/mitogen-activated protein kinase inhibitors interact synergistically with STI571 to induce apoptosis in Bcr/Abl-expressing human leukemia cells. *Cancer Res* 2002; 62(1):188-199.
26. Arbabi S., Maier RV. Mitogen-activated protein kinases. *Crit Care Med* 2002; 30(1 Suppl):S74-S79.

27. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med.* 1990; 8:583-599.
28. Borek C. Free radical processes in multistage carcinogenesis. *Free Radical Res Commun* 1991; 12: 745-750.
29. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens, oxygen radicals and degenerative diseases. *Sciences* 1983; 221: 1256-1264.
30. Kopnin BP. Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of cancerogenesis. *Biochemistry* 2000; 65: 2-27.
31. Hollstein M. p 53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-52.
32. Levine AJ. P53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323-31.
33. Cheeseman KH., Beavis A., Esterbauer H. Hydroxyl-radical-induced iron-catalysed degradation of 2-deoxyribose. *Biochem J* 1988; 252: 649-653.
34. Buttke TM., Sandstrom PA. Oxidative stress as mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15: 1-4.
35. Poleski MH, Gordon PH. Screening for carcinoma of the colon: pitfalls of the hemocult test. In: Nelson RL, ed. *Problems in Current Surgery. Controversies in Colon Cancer.* Philadelphia: JB Lippincott, 1987:1-10.
36. Nivatvongs S, Fryd DS. How far does the proctosigmoidoscope reach? *N Engl J Med* 1980; 303:380-382.
37. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel: a prospective study. *Am J Surg* 1984; 147:330-333.
38. Finan PJ, Ritchie JK, Hawley PR. Synchronous and early metachronous carcinomas of the colon and rectum. *Br J Surg* 1987; 74:945-947.
39. Reilly JC, Rusin LC, Theuerkauf FJ Jr. Colonoscopy: its role in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:532-538.
40. Isler JT, Brown PC, Lewis FG, et al. The role of preoperative colonoscopy in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:435-439.
41. Sollenberger LL, Eisenstat TE, Rubin RJ, et al. Is preoperative colonoscopy necessary in carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg* 1988; 54: 113-115.
42. Thomas RD, Fairhurst JJ, Frost RA. Wessex regional radiology audit: barium enema in colorectal carcinoma. *Clin Radiol* 1995; 50:647-650.

43. Grace RH, Hale M, Mackie G, et al. Role of ultrasound in the diagnosis of liver metastases before surgery for large bowel cancer. *Br J Surg* 1987; 74:480–481.
44. Kerner BA, Oliver GC, Eisenstat TE, et al. Is preoperative computerized tomography useful in assessing patients with colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36:1050–1053.
45. Mauchley DC, Lyng DC, Langdale LA, Stelzner MG, Mock CN, Billingsley KG. Clinical utility and cost-effectiveness of routine preoperative computed tomography scanning in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2005; 189(5):512–517.
46. Tempero M, Brand R, Holderman K, et al. New imaging techniques in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1995; 22:448–471.
47. Rosman AS, Federman O, Feinman L. Diagnosis of colonic cancer by lavage cytology with an orally administered balanced electrolyte solution. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:51–56.
48. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121:439–462.
49. Mercadante S. Intestinal dysfunction and obstruction. In: Walsh D, editor. *Palliative Medicine*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009:1267–1275.
50. Pasanisi F, Orban A, Scalfi L, et al. Predictors of survival in terminal-cancer patients with irreversible bowel obstruction receiving home parenteral nutrition. *Nutrition* 2001; 17:581–584.
51. Pameijer CR, Mahvi DM, Stewart JA, Weber SM. Bowel obstruction in patients with metastatic cancer: does intervention influence outcome? *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35:127–133.
52. Bais JMJ, Schilthuis MS, Ansink AC. Palliative management of intestinal obstruction in patients with advanced gynaecological cancer. *J Gynecol Oncol* 2002; 7:299–305.
53. Laval G, Arvieux C, Stefani L, Villard ML, Mestrallet JP, Cardin N. Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: a prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospital Center. *J Pain Symptom Manage*

2006; 31:502–512.

54.. Jatoi A, Podratz KC, Gill P, Hartmann LC. Pathophysiology and palliation of inoperable bowel obstruction in patients with ovarian cancer. *J Support Oncol* 2004; 2:323–334.

55. Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction.

*Eur J Cancer* 2008; 44:1105–1115.

56. Røeland E, von Gunten CF. Current concepts in malignant bowel obstruction management. *Curr Oncol Rep* 2009; 11:298–303.

57. Feuer DJ, Broadley KE, Shepherd JH, Barton DP. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002764.

58. Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001219.

59. Woolfson RG, Jennings K, Whalen GF. Management of bowel obstruction in patients with abdominal cancer. *Arch Surg* 1997; 132:1093–1097.

60. Saunders MD, Kimmey MB. Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction.

*Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:917–925.

61. Ripamonti C, Bruera E. Palliative management of malignant bowel obstruction. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:135–143.

62. Nellgård P, Bojö L, Cassuto J. Importance of vasoactive intestinal peptide and somatostatin for fluid losses in small-bowel obstruction. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:464–469.

63. Böhner H, Yang Q, Franke C, Verreet PR, Ohmann C. Simple data from history and physical examination help to exclude bowel obstruction and to avoid radiographic studies in patients with acute abdominal pain. *Eur J Surg* 1998; 164:777–784.

64. Maglinte DD, Kelvin FM, Sandrasegaran K, et al. Radiology of small bowel obstruction: contemporary approach and controversies. *Abdom Imaging* 2005; 30:160–178.

65. Maglinte DD, Howard TJ, Lillemoe KD, Sandrasegaran K, Rex DK. Small-bowel obstruction: state-of-the-art imaging and its role in clinical management. *Clin*



- Gastroenterol Hepatol 2008; 6:130–139.
66. Silva AC, Pimenta M, Guimarães LS. Small bowel obstruction: what to look for. *Radiographics* 2009; 29:423–439.
67. Finan PJ, Campbell S, Verma R, et al. The management of malignant large bowel obstruction: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 2007; 9(suppl 4):1–17.
68. Kohli MD, Maglinte DD. CT enteroclysis in incomplete small bowel obstruction. *Abdom Imaging* 2009; 34:321–327.
69. Ha HK, Shin BS, Lee SI, et al. Usefulness of CT in patients with intestinal obstruction who have undergone abdominal surgery for malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1587–1593.
70. DeBernardo R. Surgical management of malignant bowel obstruction: strategies toward palliation of patients with advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2009; 11:287–292.
71. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al; Working Group of the European Association for Palliative Care. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9:223–233.
72. Mangili G, Aletti G, Frigerio L, et al. Palliative care for intestinal obstruction in recurrent ovarian cancer: a multivariate analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:830–835.
73. Turner J, Cummin T, Bennett A, Swift G, Green J. Stents and stentability: treatment for malignant bowel obstruction. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69:676–680.
74. Phillips RK, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP: Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985, 72:296-302.
75. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJC: Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg* 1997, 84:1731-1736.
76. Serpell JW, McDermott FT, Katrivessis H, Hughes ESR: Obstructing carcinomas of the colon. *Br J Surg* 1989, 76:965-969.
77. Umpleby HC, Williamson RCN: Survival in acute obstructing colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984, 27:299-304.

78. Tekkis PP, Kinsman R, Thompson MR, Stamatakis JD: The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. *Ann Surg* 2004, 204:76-81.
79. Meyer F, Marusch F, Coch A, Meyer L, Fuhrer S, Köckerling F, Lippert H, Gastinger I, the German Study Group 'Colorectal Carcinoma (Primary Tumor): Emergency operation in carcinomas of the left colon: value of Hartmann's procedure. *Tech Coloproctol* 2004, 8(Suppl 1):S226-S229.
80. Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, Muffak K, Mansilla A, Garrote D, et al: Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction. *Surg Today* 2005, 35:275-281.
81. Kronborg O: Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomised trial of emergency colostomy versus resection. *Int J Colorectal Dis* 1995, 10:1-5.
82. De Salvo GL, Gava C, Lise M, Pucciarelli S: Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: Primary or staged resection? *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 2:CD002101.
83. Goyal A, Schein M: Current practices in left-sided colonic emergencies. A survey of US gastrointestinal surgeons. *Dig Surg* 2001, 18:399-402.
84. Ansaloni L AR, Bazzoli F, Catena F, et al. Guidelines in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery society. *World Journal of Emergency surgery* 2010; 5:29
85. Sjodahl R, Franzen T, Nystrom PO. Primary versus staged resection for acute obstructing colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79:685-688.
86. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994; 81:1270-1276
87. Chéreau N, Lefevre JH, Lefrancois M, Chafai N, Parc Y, Tiret E. Management of malignant left colonic obstruction: is an initial temporary colostomy followed by surgical resection a better option? *Colorectal Dis.* 2013 Nov;15(11):e646-53. doi: 10.1111/codi.12335.
88. Kube R, Granowski D, Stübs P, Mroczkowski P, Ptok H, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, Study group Qualitätssicherung Kolon/Rektum-Karzinome: Surgical practices for malignant left colonic obstruction in Germany. *Eur J Surg Oncol* 2010, 36(1):65-71.

doi:10.1016/j.ejso.2009.08.005.

89. Meyer F, Grundmann RT: Hartmann's procedure for perforated diverticulitis and malignant left-sided colorectal obstruction and perforation. *Zentralbl Chir* 2011, 136(1):25-33. doi:10.1055/s-0030-1262753.

90. Jung B, Pålman L, Johansson R, Nilsson E: Rectal cancer treatment and outcome in the elderly: an audit based on the Swedish Rectal Cancer Registry 1995-2004. *BMC Cancer* 2009, 26(9):68. doi:10.1186/1471-2407-9-68.

91. Tung KL, Cheung HY, Ng LW, Chung CC, Li MK: Endo-laparoscopic approach versus conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: long-term follow-up of a randomized trial. *Asian J Endosc Surg* 2013, 6(2):78-81.

92. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ: Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007, 246(1):24-30.

93. Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX: Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2012, 26(1):110-119.

94. Zhao X, Liu B, Zhao E, Wang J, Cai M, Xia Z, Xia Q, Shuai X, Tao K, Wang G, Cai K: The safety and efficiency of surgery with colonic stents in left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2014.

95. Liu Z, Kang L, Li C, Huang M, Zhang X, Wang J: Meta-analysis of complications of colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014, 24(1):73-79.

96. Krstic S, Resanovic V, Alempijevic T, Resanovic A, Sijacki A, Djukic V, Loncar Z, Karamarkovic A. Hartmann's procedure vs loop colostomy in the treatment of obstructive rectosigmoid cancer. *World J Emerg Surg.* 2014 Oct 4;9(1):52. doi: 10.1186/1749-7922-9-52.

97. A. Laforest, J. -H. Lefèvre, Cancer colique gauche en occlusion: en faveur d'une chirurgie première, *Côlon & Rectum*, 2014(8), 54-60.

98. Turet E. Quelle est la conduite à tenir en situation d'urgence devant un cancer du côlon? Conférence de Consensus: Prévention, Dépistage et Prise en charge des cancers du côlon. Janvier 1998. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22 (3bis):102-107

99. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, et al. Pooled analysis of the

- efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2051-7.
100. Khot UP, Lang AW, Murali K, et al. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002;89:1096-102.
101. Ye G-Y, Cui Z, Chen L, Zhong M. Colonic stenting vs emergent surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2012;18(39):5608-5615. doi:10.3748/wjg.v18.i39.5608.
102. Pessione S, Petruzzelli L, Gentili S, Mioli P. Treatment of neoplastic stenosis of the left colon: presurgical expandable metal stent vs emergency surgery. Comparison of results and survival rates. *Chir Ital.* 2007;59:661–669.
103. Piccinni G, Angrisano A, Testini M, Bonomo G. Definitive palliation for neoplastic colonic obstruction using enteral stents: personal case-series with literature review. *World J Gastroenterol.* 2004;10(5):758–764.
104. Fischer A, Schrag H, Goos M, Obermaier R, Hopt U, Baier P. Transanal endoscopic tube decompression of acute colonic obstruction: experience with 51 cases. *Surg Endosc.* 2007;22(3):683–688.
105. Pirlet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2010;25(6):1814–1821.
106. Beck DE. Endoscopic colonic stents and dilatation. *Colon Rectal Surg.* 2010;23(1):37–41.
107. Dohmoto M. New method-endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endosc Dig.* 1991;3:1507–1512.
108. Morino M, Bertello A, Garbarini A, Rozzio G, Repici A. Malignant colonic obstruction managed by endoscopic stent decompression followed by laparoscopic resections. *Surg Endosc.* 2002;16(10):1483–1487.
109. Balagué C, Targarona EM, Sainz S, et al. Minimally invasive treatment for obstructive tumors of the left colon: endoluminal self-expanding metal stent and laparoscopic colectomy. *Dig Surg.* 2004;21:282–286.
110. Ziakas G, Haas EM. How to use stents for colorectal obstruction. *Contemp Surg.* 2007;63(10):492–497.

111. Stipa F, Pigazzi A, Bascone B, et al. Management of obstructive colorectal cancer with endoscopic stenting followed by single-stage surgery: open or laparoscopic resection? *Surg Endosc*. 2008;22(6):1477–1481.
111. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg*. 2002;89(9):1096–1102.
113. Faragher IG, Chaitowitz IM, Stupart DA. Long-term results of palliative stenting or surgery for incurable obstructing colon cancer. *Colorectal Dis*. 2008;10(7):668–672.
114. Karoui M, Charachon A, Delbaldo C, et al. Stents for palliation of obstructive metastatic colon cancer: impact on management and chemotherapy administration. *Arch Surg*. 2007;142:619–623.
115. Law WI, Choi HK, Lee YM, Chu KW. Palliation for advanced malignant colorectal obstruction by self-expanding metallic stents: prospective evaluation of outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:39–43.
116. Meisner S, Hensler M, Knop FK, West F, Wille-Jorgensen P. Self-expanding metal stents for colonic obstruction: experiences from 104 procedures in a single center. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:444–450.
117. Yoshihisa S, Toshiyuki E, Kazuhiro T, et al. Outcome of 141 cases of self-expandable metallic stent placements for malignant and benign colorectal strictures in a single center. *Surg Endosc*. 2011;25:1748–1752.
118. Vitale MA, Villotti G, d'Alba L, Frontespezi S, Iacopini F, Iacopini G. Preoperative colonoscopy after self-expandable metallic stent placement in patients with acute neoplastic colon obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:814–819.
119. Law WL, Choi HK, Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left-sided colorectal cancer. *Br J Surg*. 2003;91:1429–1433.
120. Keymling M. Colorectal stenting. *Endoscopy*. 2003;35:234–238,
121. De Gregorio M, Mainar A, Rodriguez J, et al. Colon stenting: a review. *Semin Intervent Radiol*. 2004;21(3):205–316
122. Dronamraju SS, Ramamurthy S, Kelly SB, Hayat M. Role of self-expanding metallic stents in the management of malignant obstruction of the proximal colon. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(9):1657–1661.
123. Soriano A, Davis M. Malignant bowel obstruction: individualized treatment near the end of life. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(3):197–206.

124. Patel S, Patwardhan R, Levey J. Endoscopic stenting: an overview of potential complications. *Pract Gastroenterol*. 2003;27:44–54.
125. Trovato C, Fiori G, Ravizza D, et al. Delayed colonic perforation after metal stent placement for malignant colorectal obstruction. *Endoscopy*. 2006;2(Suppl 2):E96.
126. Cho YK, Kim SW, Lee B, et al. Clinical outcome of self-expandable metal stent placement in the management of malignant proximal colon obstruction. *Gut Liver*. 2011;2:165–170.
127. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction. *Ann Surg*. 2007;246:24–30.
128. Song HY, Kim JH, Shin JH, et al. A dual-design expandable colorectal stent for malignant colorectal obstruction: results of a multicenter study. *Endoscopy*. 2007;39:448–454.
129. Alcantara M, Serra X, Bombardó J, et al. Colorectal stenting as an effective therapy for preoperative and palliative treatment of large bowel obstruction: 9 years' experience. *Tech Coloproctol*. 2007;11:316–322.
130. Moon C, Kim T, Lee M, et al. Comparison of a newly designed double-layered combination covered stent and D-weave uncovered stent for decompression of obstructive colorectal cancer: a prospective multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1190–1196.
131. Iversen LH, Kratmann M, Boje M, Laurberg S. Self-expanding metallic stents as a bridge to surgery in obstructing colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010;98:281–286.
132. Dulucq JL, Wintringer P, Beyssac R, Barberis C, Talbi P, Mahajna A. One-stage laparoscopic colorectal resection after placement of self-expanding metallic stents for colorectal obstruction: a prospective study. *Dig Dis Sci*. 2006;51(12):2365–2371.



## **SKRA ENICE**

1. DNA – dezoksiribonukleinska kiselina
2. EGF – epidermalni faktor rasta
3. IGF – insulinu sličan faktor rasta
4. SAPK – stres aktivirajuće protein kinaze
5. TNF – tumor nekroza faktor
6. CT – kompjuterizovana tomografija
7. PET – pozitron emisijska tomografija
8. MR – magnetna rezonanca
9. CEA – karcino embrijski antigen
10. ASA – American Society of Anesthesiologists
11. SEMS – Self Expanding Metallic Stent



## Biografija autora

Vladimir Resanović je rođen 18.03.1975. godine u Beogradu, gde je 1994. godine završio 13. Beogradsku gimnaziju. Iste godine upisuje Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, koji i završava 02.06.2000. godine sa prosečnom ocenom 9.74. Opšti lekarski staž završava u septembru 2001. godine, kada i polaže opšti državni ispit. Specijalizaciju iz opšte hirurgije zapolinje u oktobru 2001. godine. Specijalistički ispit je položio u junu 2007. godine sa odličnom ocenom. Autor je i koautor više radova objavljenih u stranim i domaćim naučnim časopisima. Magistarski rad pod nazivom „Uticaj faktora rizika na pojavu ponovnog krvarenja kod peptičkih ulkusnih oboljenja“ je odbranio 2006. godine, a u decembru 2012. godine u je odobrena izrada doktorske disertacije pod nazivom „Analiza hirurških metoda rešavanja crevne opstrukcije uzrokovane zloćudnim tumorima rektosigmoidnog dela debelog creva“. Za mentora je određen doc dr Slobodan Krstić.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani Vladimir Resanović  
broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

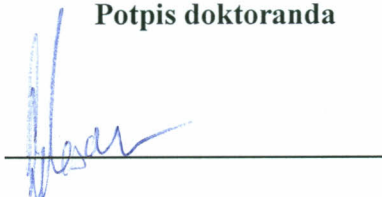
da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Analiza hirurških metoda rešavanja crevne opstrukcije uzrokovane zloćudnim tumorima rektosigmoidnog dela debelog creva“**

- 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.

U Beogradu, 20.03.2015.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_Vladimir Resanović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada „**Analiza hirurških metoda rešavanja crevne opstrukcije uzrokovane zloćudnim tumorima rektosigmoidnog dela debelog creva**“

Mentor Doc. dr Slobodan Krstić

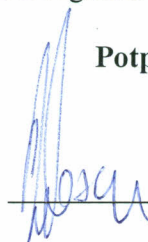
Potpisani \_\_\_\_\_

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.

U Beogradu, 20.03.2015

Potpis doktoranda



### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

**„Analiza hirurških metoda rešavanja crevne opstrukcije uzrokovane zloćudnim tumorima rektosigmoidnog dela debelog creva“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao 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 poledini lista).

U Beogradu, 20.03.2015.

Potpis doktoranda

