



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Милица Д. Несторовић

**ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК
ПОСТОПЕРАТИВНОГ ИЛЕУСА КОД
ЕЛЕКТИВНИХ РЕСЕКЦИЈА ДЕБЕЛОГ
ЦРЕВА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2017.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Milica D. Nestorović

**RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE
ILEUS AFTER ELECTIVE LARGE BOWEL
RESECTIONS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2017.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор: Проф. др Горан Станојевић, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Нишу

Наслов: Фактори ризика за настанак постоперативног илеуса код елективних ресекција дебелог црева

Резиме:

Појава постоперативног илеуса (ПОИ) је неизбежна након операције и његова етиологија је мултифакторијална. Ако траје дуже од очекиваног може негативно да утиче на постоперативни опоравак. Циљ овог проспективног истраживања био је идентификовање фактора који доприносе развоју ПОИ у хомогеној кохорти болесника са малигним туморима дебелог црева који су лечени стандардизованим протоколом од стране истог хируршког тима. Анализирана је и улога инфламаторног одговора на хируршку трауму у развоју ПОИ. У истраживање је укључено 103 болесника код којих је изведена планирана отворена ресекција колоне или ректума због малигног тумора, у одсуству метастатске болести. ПОИ је унапред строго дефинисан. У циљу идентификације потенцијалних фактора ризика осим карактеристика болесника праћени су различити параметри пре, интра- и постоперативно. Инфламаторни одговор праћен је мерењем нивоа: *PCT*-а, *CRP*-а, *IL-6*, седиментације, албумина, фибриногена, трансферина, феритина и *CRP*-а у перитонеалној течности. Ови параметри су корелирани са следећим интраоперативним варијаблама: дужина инцизије, трајање операције, трајање експозиције црева, адхезиолиза, контаминација оперативног поља и губитак крви. Постоперативне компликације су градиране према класификацији *Clavien*-а и *Dindo*-а. Веза између ПОИ и праћених варијабли анализирана је униваријантном и мултиваријантном регресијом. Стопа ПОИ износила је 11,3%. Ниједан од преоперативних параметара није имао утицај на развој ПОИ. Од интраоперативних параметара у униваријантној анализи извојили су се: дужина инцизије ($OR=1,200$; $p=0,017$), запремина кристалоида ($OR=1,001$; $p=0,025$) и укупна доза опиоида ($OR=1,095$; $p=0,008$). Постоперативне варијабле које су се показале као статистички значајне су: седиментација првог дана ($OR=1,051$; $p=0,012$) концентрација натријума првог дана ($OR=0,815$, $p=0,032$). Дужина инцизије ($OR=1,408$; $p=0,025$) и вредност натријума ($OR=0,701$; $p=0,016$) су једини независни фактори за настанак ПОИ према мултиваријантној анализи. Мада истраживања приказују инфламацију као један од главних механизма у развоју ПОИ, осим седиментације ниједан од инфламаторних параметара се није показао као поуздан маркер ПОИ. Идентификација болесника са повећаним ризиком од ПОИ омогућила би клиничарима корекцију фактора ризика који су подложни модификацији и развијање стратегија за убрзани опоравак код ове групе. Према резултатима овог истраживања

болесници који развију ПОИ имају већи ризик за реоперацију и дужу хоспитализацију.

Научна област:

Медицина

Научна
дисциплина:

Хирургија

Кључне речи:

Карцином дебелог црева, паралитички илеус, постоперативне компликације

УДК:

616.34-009.1:616-089.168

CERIF
класификација:

В 600 Хирургија, ортопедија, трауматологија

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof. Dr Goran Stanojević, University of Nis, Medical Faculty

Title:

Risk factors for postoperative ileus after elective large bowel resections

Abstract:

Postoperative ileus is an inevitable postoperative event, multifactorial in origin. If it extends longer than expected it can seriously interfere with recovery. The aim of this prospective study was to identify risk factors for development of postoperative ileus (POI) in homogenous cohort of patients with cancer of the large bowel treated with standardized protocol by the same surgical team. The role of inflammation as response to surgical trauma in relation to POI was also analyzed. Study included 103 patients scheduled for open colorectal resection for cancer without evidence of metastatic disease. Primary outcome measure was POI according to strict definition. To identify potential risk factors for POI apart from patients' characteristics, various parameters were recorded in the pre-, intra- and postoperative period. Inflammatory response was measured with: PCT, CRP, IL-6, SE, albumin, fibrinogen, transferin, ferritin, and CRP in peritoneal fluid. These parameters were correlated with intraoperative variables such as: incision length, duration of surgery, duration of bowel exposition, adhesiolysis, intraoperative contamination and estimated blood loss. Postoperative complications were graded according to Clavien and Dindo. The association between POI and recorded variables were studied using univariate and multivariate analyses.

The rate of POI was 11.3%. None of the preoperatively recorded parameters had influence on development of POI. Among intraoperative parameters in univariate regression analysis: incision length (OR=1.200; p=0.017), volume of crystalloids (OR=1.001; p=0.025) and total opiate dose (OR=1.095; p=0.008) were associated with POI. Postoperative variables that showed statistical significance were: SE on day 1 (OR=1.051; p=0.012) and sodium on day 1 (OR= 0.815, p=0.032). Length of incision (OR=1.408; p=0.025) and sodium (OR=0.701; p=0.016) were the only independent risk factors for the development of POI according to multivariate analysis. Although studies show that inflammation is one of the main mechanisms for development of POI, apart from sedimentation rate none of the inflammatory parameters showed as reliable marker for this complication.

Identification of patients at risk for development of POI could allow clinicians to influence on modifiable risk factors and to develop strategies to enhance recovery in this group of patients. According to results obtained in this study patients who develop POI have increased risk for reoperation, and longer hospital stay.

Scientific Field: Medicine
Scientific Discipline: Surgery

Key Words: Colorectal cancer, paralytic ileus, postoperative complications

UDC: 616.34-009.1:616-089.168

CERIF Classification: B 600 Surgery, ortopedics, traumatology

Creative Commons License Type: **CC BY-NC-ND**

Садржај

1. Увод.....	1
2. Теоријска разматрања	3
2.1. Колоректални карцином.....	3
2.1.1. Епидемиолошке карактеристике колоректалног карцинома	3
2.1.2. Фактори у вези са развојем колоректалног карцинома	3
2.1.3. Скрининг и дијагностика колоректалног карцинома.....	5
2.1.4. Хирурушко лечење колоректалног карцинома	7
2.1.5. Компликације хируршког лечења.....	10
2.2. Појам постоперативног илеуса и дефиниција.....	12
2.2.1. Појам постоперативног илеуса	12
2.2.2. Дефиниција постоперативног илеуса	13
2.3. Учесталост постоперативног илеуса.....	14
2.3.1. Учесталост ПОИ у екстраабдоминалној хирургији	14
2.3.2. Учесталост ПОИ у абдоминалној хирургији	15
2.4. Клиничка слика и дијагноза постоперативног илеуса	16
2.4.1. Симптоми постоперативног илеуса	16
2.4.2. Дијагностичке процедуре код ПОИ.....	16
2.4.3. Диференцијално дијагностичке дилеме у вези са постоперативним илеусом	18
2.4.4. Патофизиолошка основа постоперативног илеуса.....	19
2.4.5. Додатни фактори одговорни за настанак ПОИ	26
2.5. Стратегије убрзавања постоперативног опоравка гастроинтестиналног тракта	27
2.6. Утицај постоперативног илеуса на исход хируршког лечења	31
3. Научна хипотеза	33
4. Циљеви истраживања.....	34
5. Испитаници и методе	35
5.1. Испитаници	35
5.2. Методе.....	36
5.2.1. Одређивање преоперативних параметара	37
5.2.2. Одређивање интраоперативних параметара	37
5.2.3. Одређивање постоперативних параметара	38
5.2.4. Постоперативно праћење.....	38
5.3. Статистичка обрада података	39

6. Резултати	40
6.1. Карактеристике испитаника.....	40
6.1.1. Интраоперативни подаци.....	45
6.1.2. Постоперативни подаци.....	46
6.2. Компарације у односу на ПОИ.....	53
6.3. Регресионе анализе	62
6.4. Корелациона анализа.....	69
6.5. ПОИ као фактор ризика за поједине варијабле	71
7. Дискусија	73
7.1. Карактеристике испитаника и исход хируршког лечења	74
7.2. Инциденца постоперативног илеуса код отворених елективних ресекција колона и ректума	75
7.3. Опертивна траума, инфламаторни одговор и постоперативни илеус	76
7.3.1. Оперативна траума и инфламаторни одговор	76
7.3.2. Параметри инфламације и постоперативни илеус	80
7.4. Фактори ризика за настанак постоперативног илеуса	83
7.5. Утицај ПОИ на исход хируршког лечења	89
8. Закључак.....	92
9. Литература	94
10. Прилози	109
СКРАЋЕНИЦЕ.....	111
БИОГРАФИЈА	112

1. Увод

Постоперативни илеус (ПОИ) се први пут помиње од стране *Cannon*-а и *Murphy*-а 1906. године и описује као дисмотилитет дигестивног тракта који је пролазног карактера. Дуго посматран као саставни део постоперативног тока у последње време привлачи пажњу стручне јавности због значајног утицаја који има на постоперативни опоравак и трајање хоспитализације [1]. *Olchner* и *Gage* 1933. године у свом раду на тему постоперативног дисмотилитета дигестивног тракта, наглашавају разлику између, како га називају адинамичког илеуса и механичке опструкције танког црева. У првом случају не постоји механичка препрека у пасажи, већ инхибиција цревних покрета настаје због поремећаја у инервацији или промена у самом зиду црева. Као најчешћи узрок адинамичког илеуса наводи се траума и излагање интестиналног тракта ваздуху током лапаротомије. Заправо код сваког болесника се постоперативно, у различитом временском трајању (од 6 до 24 сата), јавља функционална неактивност гастроинтестиналног тракта која се може назвати и физиолошким илеусом [2]. Слична запажања износе *Dodd* и *Lpool* 1940. описујући клинички ток постоперативног периода што је дословно пренешено: ...“После сваке абдоминалне операције јавља се след догађаја који се претерано не уважава. *Lowrence Abel* ми је скренуо пажњу на њих. Уклапају се у хипотезу о локалној инфламацији, трансудацији течности, и резолуцију истих. Током 36-48 сати након било какве лапаротомије алиментарни тракт је инхибисан, са минималним или без проласка гасова, без цревне или желудачне активности, уз напетост мишића трбуха. Ако се започне са уносом течности или хране, често долази до повраћања. Ова етапа мировања праћена је сличним периодом током којег алиментарни тракт враћа своју функцију, али на нерегуларан начин, у спазмима, узрокујући болове. Како се ове фазе јављају у регуларном ритму попут сата, разјашњење болесницима и медицинском особљу пружа растерећеност и психичко олакшање. Фазе одговарају локалној парализи оперативне регије и околној локализованој трансудацији течности током секундарног шока. Како наступа опоравак, циркулација се враћа, конгестија се повлачи и функција се успоставља.“ [3]

Постоперативни дисмотилитет дигестивног тракта траје различито у односу на сегменте, те за танко црево износи 0-24 сата, 24-48 сати за желудац и 48-72 сата за колон. Клинички се карактерише мучнином и повраћањем, болом у трбуху, дистензијом, изостанком столице и гасова и нетолеранцијом пероралног уноса. Одлагање уноса течности и хране даље компромитује нутрициони статус оперисаног болесника и уводи га у још већи катаболизам, чинећи га подложнијим инфекцији, омета процес зарастања и повећава потребу за парентералном исхраном [4]. Овакво стање погоршава субјективне тегобе болесника, онемогућава активацију, потенцира осећај незадовољства и страха од хируршког исхода, продужава хоспитализацију и повећава трошкове лечења.

Осим клиничког значаја у савременој медицини наглашен је социо-економски аспект ПОИ. Ретроспективном анализом базе података мреже болница у САД-у анализиран је утицај постоперативног илеуса на трошкове лечења код пацијената који су подрвгнути колектомији отвореним или лапароскопским приступом. Анализом 17876 примарних процедура ПОИ је регистрован код 3115 (17,4%). Средња вредност трајања хоспитализације у случају појаве ПОИ износила је 10 дана, док је код некомплицованих трајала 6 дана. Трошкови хоспитализације су такође били статистички значајно већи код болесника са ПОИ (25.089 према 16.907 америчких долара). У мултиваријантном регресионом моделу ПОИ је повезан са повећањем трошкова лечења за 15,5%. Болесници са постоперативним илеусом ималју мању вероватноћу да након лечења буду отпуштени кући у односу на оне без илеуса (67,2% : 77, 4%, $p < 0.001$), а са већом вероватноћом да буду премештени у другу здравствену установу (7,7% : 4.9%, $p < 0.001$) или на даље лечење од стране кућне неге (21.7% : 15.0%, $p < 0.001$) [5]. Да ПОИ удвостручује цену лечења потврђују и други аутори [6,7]. Лечење не поскупљује само продужена хоспитализација већ и трошкови терапијских мера које се предузимају у циљу решавања ове компликације [7].

2. Теоријска разматрања

2.1. Колоректални карцином

2.1.1. Епидемиолошке карактеристике колоректалног карцинома

Колоректални карцином (КРК) представља један од три најчешћа малигнитета са инциденцом од 1 360 000 оболелих широм света. Највећа инциденца код оба пола забележена је у Аустралији, Западној Европи и Северној Америци [8]. Налази се на трећем месту по учесталости код мушкараца, после тумора плућа и простате, и на другом месту код жена, после тумора дојке [9]. У појединим земљама Европе и Азије, као што су Словачка и Чешка, Сингапур и Јапан, примећен је пораст инциденце, што се доводи у везу са променом стила живота и начина исхране [10].

Ризик обољевања од КРК-а расте са годинама и увећава се 15 пута после 40-те године са пиком између 75-те и 80-те године. Просечна старост болесника у моменту постављања дијагнозе износи око 68,5 година. Ретко се јавља код млађих од 40 година (2-6%). Ризик обољевања од КРК-а износи 4% (1 особа од 25 оболи од КРК) [11]. Према епидемиолошким истраживањима КРК је учесталији је код особа мушког пола [12].

Колоректални карцином заузима четврто место као узрок смрти услед малигне болести, после тумора плућа, јетре и желуца [13]. У Србији стопа смртности услед КРК-а износи 17,3% на 100.000 становника, што је троструко мање него за карцином плућа. Налази се на трећем месту као узрок смрти услед малигне болести код жена, а на другом код мушкараца [14].

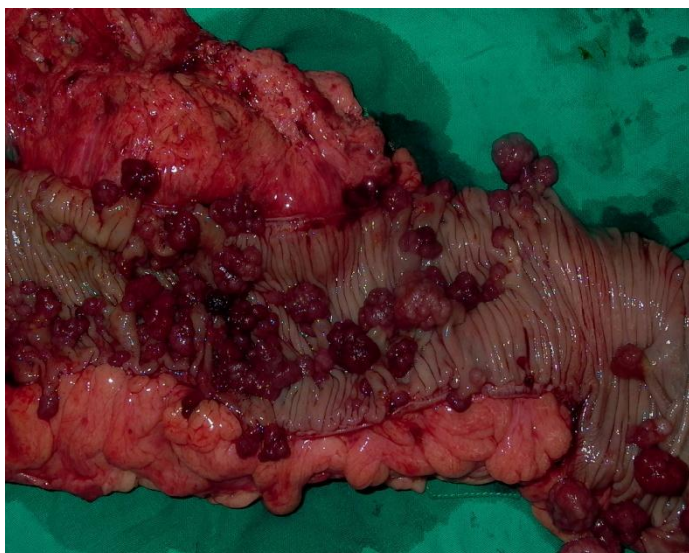
2.1.2. Фактори у вези са развојем колоректалног карцинома

Већина колоректалних карцинома се развија на терену аденоматозног полипа који полази са glandуларног епитела зида црева [15]. Стварање аденома иницира соматска мутација тумор супресорског гена (*APC adenomatosis polyposis coli*) [16]. У процес раста који траје годинама укључене су и друге генетске алтерације онкогена и

туморсупресорских гена. У намери да се идентификују сви гени који су у вези са настанком колоректалног карцинома креирају се базе као што је *CoReCG* (*A comprehensive database of genes associated with colon-rectal cancer*) у коју је до сада уврштено 2056 гена [17]. Колоректални карцином се може развити и на терену неполипоидне лезије или промене испод нивоа мукозе. Мада су ове промене мање учестале у односу на полипоидни аденом, знатно су агресивније и брже расту, а теже их је дијагностиковати [18].

Колоректални карцином може настати и на терену инфламаторне болести црева као што су улцерозни колитис и Кророва болест. Са трајањем болести расте и ризик од настанка КРК-а. Ризик је повезан и са тежином инфламације. Оболели од улцерозног колитиса имају 2,75 пута, а са Кроровом болешћу 2,5 пута већи ризик оболевања од КРК-а у односу на општу популацију [19]. Међутим према последњој мета-анализи из 2016. године инциденца малигних болести као што су КРК, леукемија и лимфоми код оболелих од инфламаторних болести црева је слична као и у општој популацији, те су неопходна даља испитивања којим би се идентификовале посебне карактеристике оболелих и сам ефекат терапије који евентуелно модификују ризик од настанка КРК-а у овој групи [20].

Процењује се да у 20% случајева КРК-а има наследну компоненту, те првостепени сродници оболелих имају 2-3 пута већи ризик од оболевања, уз повећање ризика на 3-6 пута ако је код првостепеног сродника тумор дијагностикован у младости. Постоји више наследних синдрома који су у вези са настанком КРК-а, од којих су најчешћи фамилијарна аденоматозна полипоза (*FAP*) и наследни неполипозни колоректални карцином (*HNPCC*) познатији као Линчов синдром. Сматра се да је Линчов синдром одговоран за настанак 3% КРК-а. Карактерише се раним оболевањем (просечна старост 45 година), синхроним и метахроним туморима, преминацијом десностраних тумора, и повећаним ризиком од настанка екстраколоничних неоплазми. Ризик током живота за развој КРК-а код особа са Линчовим синдромом износи 66% за мушкарце и 43% за жене. Фамилијарна аденоматозна полипоза се карактерише развојем стотина и хиљада полипа у колону и ректуму и одговорна је за настанак 1% КРК-а. Скоро 100% нелечених случајева развиће карцином након 40-50 године живота (слика 1). Такође је карактеришу екстраколоничне манифестације [21].



Слика 1. Изглед колоне код фамилијарне аденоматозне полипозе

Као и друга комплексна обољења, КРК настаје као последица садејства генетских фактора и фактора средине. Колики је значај ових других јасно је већ прегледом епидемиолошких карактеристика КРК-а кроз повећање инциденце у економски развијеним регијама и прихватањем западних стилова живљења. Фактори ризика за настанак колоректалног карцинома који се често наводе у литератури су гојазност, употреба црвеног и прерађеног меса, алкохол и пушење, док су конзумирање поврћа и физичка активност представљени као протективни фактори [21,22]. Међутим овакве тврдње су према подацима новијих мета-анализа доведене у питање [23,24].

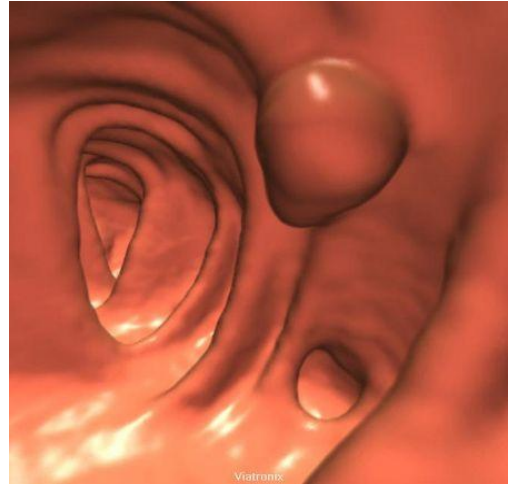
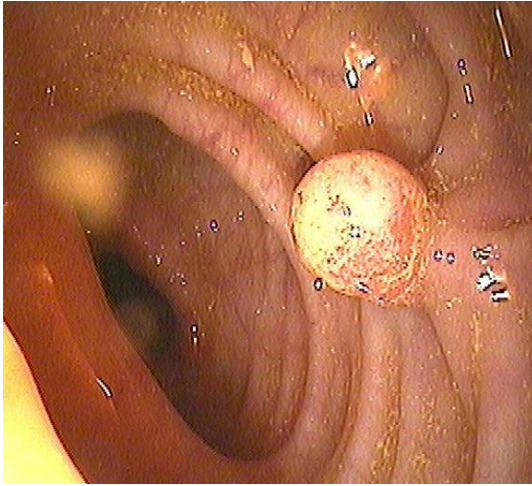
2.1.3. Скрининг и дијагностика колоректалног карцинома

Скрининг колоректалног карцинома се спроводи у све већем броју земаља због своје доказане ефикасности у смањењу инциденце и смањивању смртности услед ове малигне болести. Модалитети скрининга укључују тестове столице (фекални ДНК тест, *gFOBT* и др), као и радиолошке и ендоскопске методе (колоноскопија, ректосигмоидоскопија, *CT* колонографија, иригографија са дуплим контрастом, ендоскопска капсула и др). Опције скрининга зависе од инфраструктуре здравственог система и доступности ендоскопских процедура [25]. Према подацима велике кохортне студије која је обухватала преко 2000 испитаника у једној немачкој регији, показано је да оболели од карцинома који је детектован скрининг колоноскопијом или тестом на окултно крварење имају боље укупно преживљавање, нарочито преживљавање у вези са малигнитетом, у поређењу са оболелима чије је постављање дијагнозе иницирано симптоматологијом. Статистичка значајност се одржава и након корекције према *T* и *N*

стадијуму, и степену образовања. Аутори студије наговештавају да и сам начин постављања дијагнозе (скринингом или преко симптоматологије) може бити прогностички маркер [26].

Без обзира на несумњив бенефит скрининга истраживања показују да учешће популације још увек није адекватно [27]. Према резултатима пилот студије из Србије у којој је учествовало 50 центара примаране здравствене заштите за популацију између 50 и 74 године старости скринингу се одазвало чак 67,8%, а код 3,4% тест је био позитиван. Од оних са позитивним тестом 69,7% је пристало на колоноскопију. Позитивна предиктивна вредност теста према овој студији на 50 894 учесника износила је 27,1% за аденоме и 14,6% за карциноме. Испитивањем је приказана добра сарадњу између испитаника и лекара у примарној здравственој заштити, који заправо имају кључну улогу у повећању учешћа у скринингу [28]. Они су есенцијална карика у ланцу превенције, јер имају улогу подизања свести о болести код оних са ризиком, и у подстицању на скрининг оних који могу имати бенефит од раног откривања [29,30]. Скрининг КРК-а високог квалитета смањује смртност за 43% [31], те је очигледно да у скринингу лежи огроман потенцијал који је у великој мери неискоришћен [32].

У постављању **дијагнозе** колоректалног карцинома осим анамнезе, клиничке слике и прегледа користе се различите дијагностичке процедуре. Ендоскопска дијагностика са биопсијом представља златни стандард. Могу је заменити друге процедуре као на пример иригографија или *СТ* колонографија са виртуелном колоноскопијом, али наведене пружају информацију само о локализацији промене док биопсија изостаје [4] (слика 2). Код болесника са откривеном неопструктивном лезијом индикована је тотална колоноскопија како би се искључило постојање синхроних тумора који се јављају у 4-5% [33]. По постављању дијагнозе КРК-а спроводе се даље дијагностичке процедуре као што су компјутеризована томографија грудног коша, абдомена, карлице, магнетна резонанца мале карлице и ендоректални ултразвук, док је у случајевима неконклузивног налаза индикована и позитрона емисиона томографија-компјутеризована томографија, али само за промене веће од 1 цм [34]. Стадирање је неопходно ради даљег одређивања стратегије лечења.



Слика 2. Налаз полипа током колоноскопије (а) полип виђен виртуелном колоноскопијом (б)

2.1.4. Хирурушко лечење колоректалног карцинома

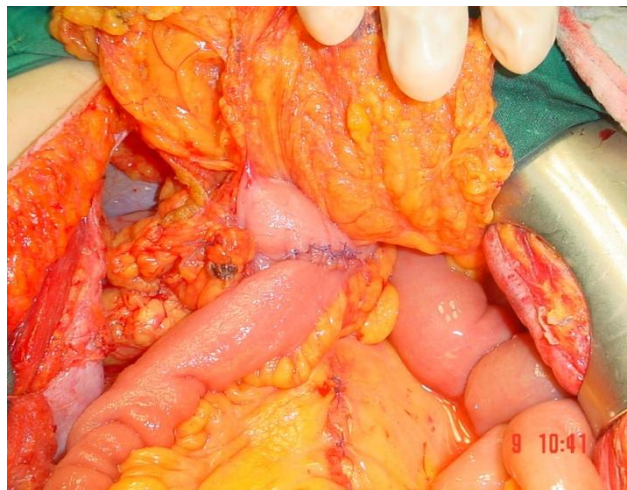
Хирургија представља примарни третман ресектабилног карцинома колона и подразумева колектомију са *en block* ресекцијом свих припадајућих лимфних нодуса и околним захваћеним структурама. Обим ресекције мора да обухвати лимфоваскуралну дренажу карцинома. Негативна маргина мора да износи најмање 5цм са обе стране тумора, а минималан број лимфних нодуса за адекватано *N* стадирање износи 12. У случају постојања инфилтрације ресектабилног органа неопходно је остранити промену у блоку. И у случају постојања перитуморских адхезија, које могу бити и запаљењске, такође је препоручено одстрањивање у блоку, јер је доказано да се у 40% оваквих промена могу наћи туморске ћелије [34].

Хирурушко лечење тумора десног колона Код тумора десног колона индикована је десна хемиколектомија која у односу на дужину сегмента који се одстрањује може бити стандардна и проширена. Стандардна десна хемиколектомија подразумева одстрањивање 15цм илеума па све до проксималне трећине трансверзума, уз подвезивање илеоколичне, десне количне и десне гране средње количне артерије. Индикована је код тумора цекума и асцедентног колона (слика 3). Проширена десна хемиколектомија подразумева ресецирање 15-20цм терминалног илеума, читав десни и попречни колон са припадајућим гастроколичним лигаментом и великим оментумом. Осим наведених крвних судова који се подвезују у случају десне хемиколектомије подвезује се главно стабло средње количне артерије, према неким ауторима што ближе исходишту [35]. Проширена десна хемиколектомија индикована је код малигнух тумора хепатичне флексура и трансверзалног колона. Након ресекције, анастомоза

између илеума и колона може се креирати као термино-терминална, термино-латерална или латеро-латерална [4] (слика 4).



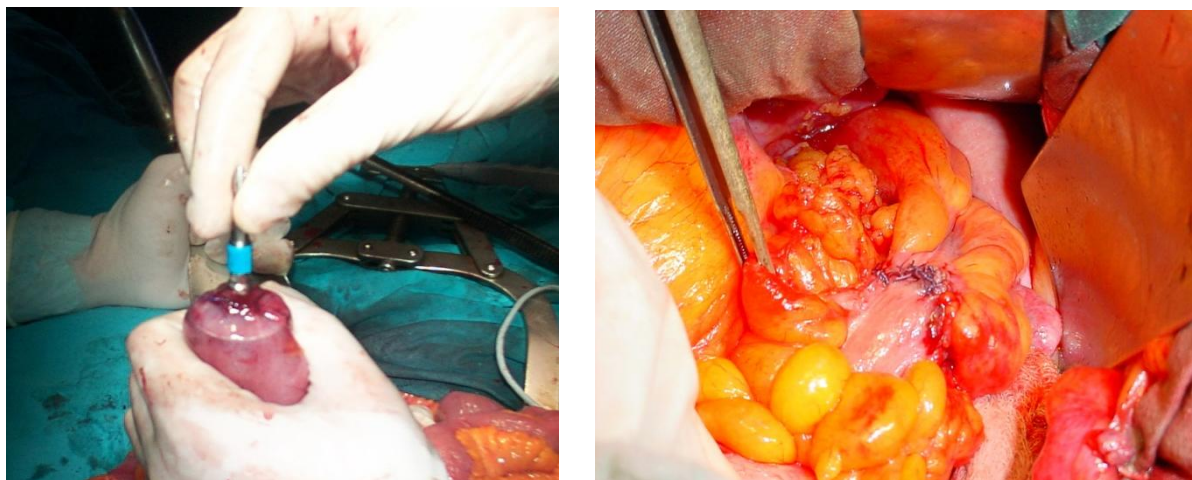
Слика 3. Изглед препарата након стандардне десне хемиколектомије



Слика 4. Креирана термино-латерална анастомоза између илеума и трансверзалног колона

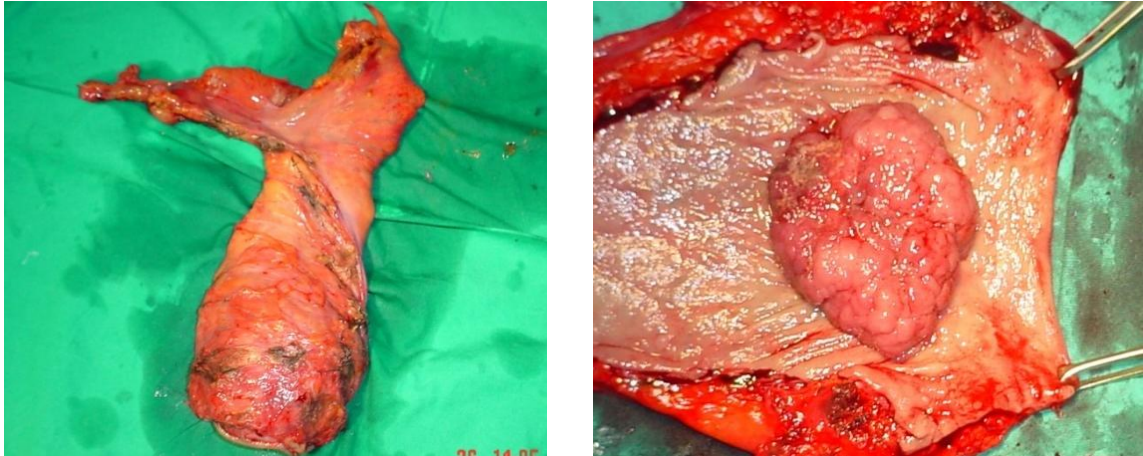
Хируршко лечење карцинома левог колона Код тумора локализованих дисталније од лиеналне флексури па све до ректосигмоидног прелаза индикована је лева хемиколектомија. Лева хемиколектомија подразумева уклањање дисталне трећине трансверзума, лиеналне флексури, десцендентног и сигмоидног колона. У случају леве хемиколектомије подвезује се доња мезентерична артерија на свом исходишту и одстрањују се сва 4 нивоа лимфних нодуса (епиколични, параколични, интермедијерни и централни). Након ресекције у елективним условима најчешће се креира коло-

ректална термино-терминална анастомоза стаплерском или мануелном техником [4] (слика 5).

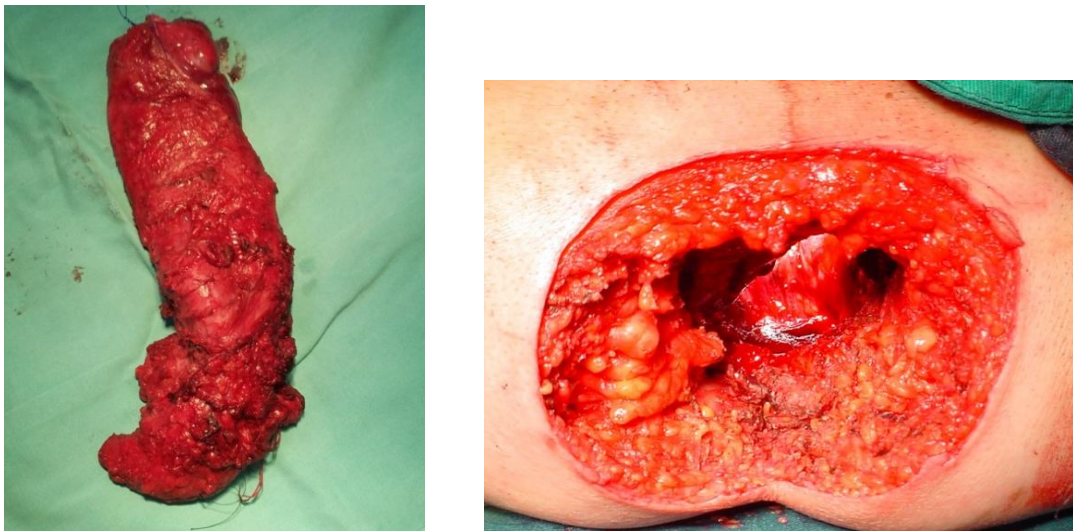


Слика 5. Пласирање главе стаплера у терминални део колоне (а), мануелно креирана терамино- терминална анастомоза (б)

Хируршко лечења карцинома ректума Као и код тумора колоне хируршко лечење може се вршити отвореним или лапароскопским приступом на три начина: предњом ресекцијом, абдоминално перинеалном ресекцијом или Хартмановом процедуром. Тотална мезоректална ексцизија (ТМЕ) представља златни стандард у лечењу карцинома ректума и подразумева уклањање целокупног периректалног масног ткива са припадајућим лимфним нодусима као и систематично препознавање и очување карличних вегетативних нерава [36]. Принцип ТМЕ увео је *Bill Heald* 1982. године, а правилно изведена ТМЕ је фактор добре прогнозе [37] (слика 6). Код карцинома ректума такође се подвезује доња мезентерична артерија, али место њеног подвезивања је и даље предмет дискусије (високо или ниско подвезивање). Лиенална флексура се ослобађа ако се планира креирање анастомозе, а није обавезно у случају извођења Хартманове процедуре или код абдоминоперинеалне ресекција због ризика од повреда слезине [38]. Код ниско постављених тумора је често индикована абдоминоперинеална ресекција која је подељена у два акта. Абдоминални акт ове ресекције завршава се на нивоу леватора како би се избегао ефекат пешчаног сата. Даља операција наставља се перинеалним поступком у циљу извођења цилиндричне ексцизије [34] (слика 7).



Слика 6. Препарат мезоректума након ТМЕ; тумор на 7цм од анокутаног прелаза



Слика 7. Цилиндричан изглед препарата након правилно изведене абдомино-перинеалне ампултације и перинеални дефект након ампултације ректума

2.1.5. Компликације хируршког лечења

Прецизно дефинисање компликација хируршког лечења је сложено. Набројано је барем пет различитих дефиниција у којима се наводе различити елементи хируршких компликација: (а) настају као последица хируршке процедуре, (б) представљају девијацију идеалног тока и ометају или одлажу опоравак, (в) изискују промене у терапији болесника (нове дијагностичке и терапијске мере), (г) доводе до морбидитета тј негативно утичу на болесника, или саме по себи или преко нових дијагностичких и терапијских мера, (д) јављају се у периоду опоравка (тј у време када се код некомплицованих процедура већ очекује потпун опоравак).

Приликом стратификације компликације према тежини води се рачуна о следећим критеријумима: да ли би компликација угрозила живот у случају да се не лечи; да ли интервенције које се предузимају у циљу лечења компликације носе са собом значајни ризик; и да ли је резидуална сметња или смртни исход последице саме компликације [39]. Након вишегодишњег истраживања, а на основу класификације из 1992. године, данас је у најширој употреби класификација *Clavien*-а и *Dindo*-а [40-42]. Ова класификација је базирана заправо на терапијским мерама које се предузимају у циљу лечења компликација. Овакав приступ омогућава идентификацију скоро свих постоперативних догађаја и спречава смањивање регистровања броја негативних исхода, што је нарочито важно за ретроспективна истраживања. Аутори једноставно дефинишу постоперативне компликације као девијације нормалног постоперативног тока. Према овој класификацији компликације се градирају од првог до петог степена са појединим подгрупима. Тако на пример, компликација првог степена представља било какву појаву која ремети нормалан постоперативни ток, а која не захтева фармаколошки, хируршки, ендоскопски или интервентни третман, изузев медикамената као што су: антиеметици, антипиретици, аналгетици, диуретици, надокнада електролита или физикална терапија. Компликације трећег степена су оне које захтевају хируршки, ендоскопски или интервентни третман, док пети степен подразумева смртни исход [43].

Хируршке процедуре на колону и ректуму праћене су много већим бројем компликација у односу на операције других органа. Најчешће се прате као морбидитет или морталитет током првих 30 постоперативних дана. Према подацима добијеним на великим серијама оперисаних болесника, колоректална хирургија скопчана је са ризиком од постоперативног морталитета од око 5% и стопом компликација од 20-40% [44]. Најчешће компликације су инфекцијске природе, а манифестују се у виду дубоке или површне инфекције ране или интраабдоминалних локализованих (апсцес) односно дифузних (стеркореални перитонитис) инфекцијских компликација [45]. Инфекцијске компликације могу бити и удаљене од места хируршког рада као што је случај са пнеумонијом, септикемијом или уринарном инфекцијом. У постоперативне компликације неинфекцијске природе убрајају се на пример сером ране, дехисценција ране, али и знатно озбиљнија стања као што су кардиолошке компликације (нпр. инфаркт миокарда), васкуларне компликације (нпр. тромбоза дубоких вена), ренална инсуфицијенција или компликације на самом дигестивном тракту (нпр. паралитички илеус) [45,46] .

Новија истраживања показују да постоперативне компликације нису важне само са аспекта раног постоперативног морталитета и морбидитета. Наиме, врста и тежина постоперативних компликација имају утицај и на дугорочни исход, нарочито у вези са малигном болешћу. Механизми који доводе у везу компликације хируршког лечења и дугорочни онколошки резултат и преживљавање нису у овом тренутку још увек у потпуности разјашњени [46].

2.2. Појам постоперативног илеуса и дефиниција

2.2.1. Појам постоперативног илеуса

Постоперативни илеус представља очекиван дисмотилитет или хипомотилитет дигестивног тракта који се јавља као последица хируршке интервенције. Назив “илеус” потиче од грчког глагола “*eileos*” што дословно значи увртање или стезање. У случају постоперативног илеуса овај термин је неправилан, јер се у основи патолошког процеса ради о хипомотилитету. У последњем веку термин илеус се често користи као синоним за интестиналну опструкцију. У литератури се срећу различити термини који се односе на исти појам. У ранијим публикацијама често је коришћен назив постоперативни паралитички илеус. Деведесетих година у номенклатуру се уводи само постоперативни илеус. У новијим публикацијама у употреби су оба термина [47,48].

И географски посматрано номенклатура се разликује. *Kehlet* са сар. је истражујући разумевање ПОИ као и његов значај као клинички релевантног проблема спровео мултинационалну анкету. Учествовало је 230 хирурга из различитих европских земаља (Француска, Немачка, Италија, Шпанија и Велика Британија). Анкета је показала да се термин постоперативни илеус често користи у Француској, Италији и Шпанији (код више од 60%), али овај назив је у нешто ређој употреби међу хирурзима Велике Британије, а најређе се среће у Немачкој. Немачки хирурзи пак употребљавају термин интестинална атонија, и то њих 23%, што је изузетна реткост у номенклатури осталих земаља. Израз паралитички илеус најчешће користе Шпанци. Исто истраживање приказује разлике у методама превенције и терапије ПОИ. Показало се такође да постоји приметна варијација у ставовима европских хирурга које се тичу смањења ризика за развој ПОИ, као и разлике у терапији, а које аутори тумаче као последицу недовољног разумевања фактора ризика и механизма настанка ПОИ. Аутори истраживања закључују да постоји потреба за јединственом терминологијом и дефиницијом одложеног опоравка гастроинтестиналне функције после операције којом

ће се олакшати постављање дијагнозе, спровођење адекватне терапије и објављивање резултата на ову тему [49].

У студији *Vater*-а и сарадника из 2013. године такође је испитивана терминологија постоперативног илеуса међу хирурзима у циљу доношења јединствене дефиниције. Назив пролонгирани постоперативни илеус користило је 47% испитаника, 21% постоперативни илеус, 15% паралитички постоперативни илеус, 6% патолошки постоперативни илеус, мање од 3% користило је друге називе као нпр. тежак постоперативни илеус, адинамички илеус, пролонгирана гастроинтестинална дисфункција или пролонгирани постоперативни дисмотилитет [47].

2.2.2. Дефиниција постоперативног илеуса

Постоперативни илеус се јавља у интервалу који почиње после хируршке интервенције и траје све док не буду задовољени следећи критеријуми током периода од 24 сата:

- а. евакуација гаса или столице
- б. толеранција пероралног уноса [47].

Vather пимећује да и поред овог јасног консензуса донешеног 2006. од стране *Delayen*-а и сар., у публикацијама које су уследиле и даље постоји хетерогеност дефиниција ПОИ, где мање од 20% радова (6/31) дефинише ПОИ према консенсузу [47,50].

Осим недоследности у дефиницији често се различитим интервалима проглашава моменат када илеус из очекиваног, нормалног дисмотилитета после хируршке интервенције постаје клинички и патолошки проблем. На пример у студији *Lee*-а и сар. [51] која испитује ризик за каснији развој опструкције танких црева након ПОИ и ране опструкције после колектомије, ПОИ се дефинише као одсуство флатуса или дефекације више од 5 дана или одлагање оралног уноса 7 и више дана услед абдоминалне дистензије, мучнине и повраћања. У испитивању ПОИ након тзв. дибалкинг хирургије због малигнух тумора гениталних органа ПОИ је дефинисан као постојање једног од наведеног у року од 30 дана од иницијалне операције и то: илеус проглашен од стране хирурга, обустава пероралног уноса због гастроинтестиналне дисфункције након претходно успостављеног уноса и/или пласирање назогастричне сонде због гастроинтестиналне дисфункције [52]. У истраживању фактора ризика за настанак постоперативног илеуса након лапароскопских ресекција колона, илеус се

дефинише као одсуство адекватне цревне функције петог постоперативног дана или потреба за назогастричном сондом због дистензије, мучнине, повраћања, а које се јавља након узимања хране у одсуству механичке опструкције [53].

У складу са ставовима *Delayen*-а и сар. [50] пролонгирани постоперативни илеус се према *Vather*-у и сар. проглашава ако су присутна 2 или више критеријума након четвртог постоперативног дана:

- а. мучнина и повраћање
- б. нетолеранција пероралног уноса током последња 24 сата
- ц. одсуство гасова последња 24 сата
- д. абдоминална дистензија
- е. радиолошка потврда [47]

У објављеним студијама у којима се испитује ПОИ постоји хетерогеност дефиниција или се користе сурогати у циљу одређивања његове појаве или резолуције. Највећи недостатак који произилази из непостојања стандардизоване дефиниције је одсуство адекватног компарирања терапијских протокола, јер није могуће објективно сагледавање у случају када постоје суптилне разлике у дефиницији крајњих циљева истраживања. Према *Vather*-у дошло је до стварања такозваног феномена генеричког груписања који последично доводи до тешкоћа у праћењу инциденце, фактора ризика и другог у фези са ПОИ [47].

2.3. Учесталост постоперативног илеуса

2.3.1. Учесталост ПОИ у екстраабдоминалној хирургији

Учесталост постоперативног илеуса према објављеним студијама креће се у великом распону. Драстична разлика у учесталости је последица варијација у дефиницији ПОИ [47]. Постоперативни прекид пасаже је неизбежан део абдоминалне хирургије, нарочито на гастроинтестиналном тракту, међутим ПОИ се може развити и након екстраабдоминалних операција као што је случај са ортопедским или кардиохируршким процедурама. Према подацима из литературе стопа ПОИ после операција на доњим екстремитетима креће се од 0,3%-4%, са чак већом инциденцом (5,6%) након ревизије артропластике кука [54]. *Parvizi* и сар. су кроз проспективну студију испитивали појаву ПОИ након тоталне артропластике. Од 4567 оперисаних болесника 0,7% је развило ПОИ. Студија је такође показала да се уз примену

адекватних конзервативних мера ова компликација најчешће успешно решава, без потребе за оперативним лечењем. Ипак, срећом код малог броја болесника, може да доведе до смртног исхода [54].

Илеус је честа компликација спиналне хирургије са инциденцом од 5-12%. Већа инциденца се бележи у случају трансперитонеалног приступа. Иако бенигног тока, код оваквих болесника паралитички илеус такође може имати озбиљне последице. Важно је рано препознавање ове компликације ради благовременог спровођења терапије у циљу смањења морбидитета [55].

2.3.2. Учесталост ПОИ у абдоминалној хирургији

Инциденца ПОИ након абдоминалних операција креће се од 4 до чак 75% (5). ПОИ је честа компликација уролошких интервенција, нарочито радикалних цистектомија. У публикованим серијама новијег датума инциденца се креће од 10%-40%, где ПОИ чини 50%-70% укупног броја свих компликација [56]. Објављена стопа ПОИ након робот-асистираних радикалних простатектомија износи 2,6%. У овим случајевима се чек бележи раст инциденце увођењем минимално-инвазивних процедура, што се тумачи нарушавањем интегритета перитонеума инсуфлацијом угљен диоксида трансперитонеалним приступом и Тренделенбурговим положајем [57]. ПОИ је честа компликација гинеколошких операција, нарочито у случају циторедуктивне хирургије, са стопом од 7,6%-30% [52].

Према последњој мета-анализи из 2016. године која је обрадила податке из 54 публикације са укупно 18983 болесника, стопа ПОИ након колоректалне хирургије износи 10,3%. У анализу је укључено 17 рандомизираних, 4 контролисане, 9 проспективних и 24 ретроспективне студије. Стопа ПОИ варира у односу на тип ресекције, те је за сегментну колектомију 6,6%, за процедуре истовремено на колону и ректуму 14,2%, и 30,9% за ресекције ректума. Нешто нижа стопа илеуса бележи се након лапароскопских колоректалних ресекција (6,4% према 10%). У анализираним студијама коришћено је пет различитих дефиниција постоперативног илеуса, те аутори још једном наглашавају неопходност јасног дефинисања ове компликације [58].

2.4. Клиничка слика и дијагноза постоперативног илеуса

2.4.1. Симптоми постоперативног илеуса

Постоперативни илеус се манифестује у виду већ поменутих клиничких симптома и знакова као што су: мучнина и повраћање, абдоминална дистензија, одуство гасова и дефекације. У хируршким серијама мучнина се у првих 24 сата јавља у 8-73%, док се повраћање јавља 7,5%-47,5% случајева. Многи болесници повраћају мању количину садржаја у неколико наврата што упућује пре на гастропарезу него на илеус. У клиничкој пракси повраћање доводи до прекида пероралног уноса, пласирања назогастричне сонде и поновног враћања на постепено увођење течности и хране [4]. Постоперативно повраћање је за болесника некада стресније од самог постоперативног бола, а може изазвати и дехисценцију ране, продужену хоспитализацију, електролитни дисбаланс, крварење, некад чак и руптуру езофагуса и респираторне компликацијама. Ипак, свако ко повраћа нема илеус нити свако ко има илеус има повраћање као симптом.

2.4.2. Дијагностичке процедуре код ПОИ

Постоперативни илеус се најчешће дијагностикује на основу наведених клиничких симптома и знакова које често прати одсуство перисталтике аускултацијом. Аускултација представља неизоставну компоненту клиничког прегледа, али њена права вредност када је у питању абдомен је углавном мање испитана и често субјективна [59]. Вредност аускултације у дијагностици је према неким ауторима прецењена. Још 1964. *Wells* са сар. испитује значај ове методе у контексту постоперативног илеуса. Њихово истраживање показује да након операције аускултаторни налаз над абдоменом ни у ком случају није нечујан. Заправо после операције само се фреквенца покрета смањује, те је аускултаторни налаз у вези са сегментним покретима. По ауторима ово је знак да се после операције, супротно ранијим веровањима, тонус и активност одржава уз дискретно слабљење. Након добијених резултата аутори чак доводе у питање постојање физиолошког илеуса како га називају, а који је у вези са операцијом. У наведеном истраживању стетоскоп је коришћен континуирано, јер се током краћих периода аускултације стиче погрешан утисак одсуства интестиналне активности [60]. Студија *Gu*-а и сар. показује другачије резултате. У близу 70% случајева аускултацијом је могуће тачно разликовати болеснике са нормалним налазом, од оних са опструкцијом танког црева и илеусом.

Њихови резултати на 43 испитаника показују да је аускултација абдомена корисна, нарочито у детекцији илеуса [61]. Према студији из 2014. године која испитује могућност дијагностиковања механичке опструкције и постоперативног илеуса аускултацијом на основу карактеристика аускултаторног налаза, сензитивност ове методе је ниска, тек 22%, те према закључку аутора аускултација интестиналне активности није корисна у клиничкој пракси [59].

Радиолошка потврда илеуса се може користити као додатак клиничкој слици, али се чешће користи за искључивања друге патологије. Нативне графиције трбуха су према неким ауторима неконклузивне, и чак се различито тумаче од стране радиолога [48] (слика 8).



Слика 8. Нативна графиција трбуха у стојећем ставу- дистензија вијуга

Zer са сар. [62] предлажу употребу гастрографина који у 68,3% случајева решава диференцијално дијагностичку дилему. *Fragar* је са сарадницима упоређивао вредност компјутеризоване томографије са клиничким налазом и нативном графицијом у циљу диференцирања ПОИ од комплетне или парцијале опструкције танког црева на 36 болесника. Према добијеним подацима сензитивност и специфичност компјутеризоване томографије износи 100% [63]. Други аутори потврђују да дилему најбоље разрешава употреба компјутеризоване томографије са контрастом [64].



Слика 9. а) компјутеризована томографија у случају опструкције танког црева-стрелицом обележено транзиционо место између дилатираних цревних вијуга проксимално од места опструкције и колабираних вијуга дистално; б) компјутеризована томографија у случају ПОИ приказује испуњене вијуге течним садржјем и гасом без транзиционе тачке.

2.4.3. Диференцијално дијагностичке дилеме у вези са постоперативним илеусом

Значајан клинички проблем представља диференцијална дијагноза ПОИ. Слични симптоми као и код ПОИ се јављају врло често и у случају постоперативне опструкције танких црева или у склопу тежих хируршких компликација као што су унутрашња хернијација, присуство адхезија, дехисценција анастомозе, интраперитонеално крварење. Многе од ових компликација захтевају хитну интервенцију, јер у супротном непосредно негативно утичу на морбидитет и морталитет [48]. Разликовање ПОИ од дехисценције анастомозе и интраабдоминалне сепсе је од кардиналног значаја, јер неретко заправо сам ПОИ предстаља део њихове клиничке слике. Постоперативна фебрилност, тахикардија, хипотензија, повишени маркери инфламације сугеришу на могућу сепсу и изискују темељну дијагностику у циљу искључивања интраабдоминалне инфекције [65]. Некомпликовани илеус у највећем броју случајева захтева супортивну терапију, те у складу са тим благовремена и тачна дијагноза ПОИ тј. разликовање илеуса од осталих компликација представља кључни моменат пре предузимања било каквих терапијских поступака.

Реоперација код ових болесника представља велики изазов. Абдоминална дупља у раном постоперативном периоду предстаља непријатељски терен у којем су могуће интестиналне повреде. Чак и у случају када се региструју на време, овакве повреде повећавају шансу за развој интраабдоминалне сепсе, појаву интестиналних фистула и гастроинтестиналне инсуфицијенције [66].

Иако ПОИ сам по себи не представља стање опасно по живот, болесници са овом компликацијом имају значајне тегобе. Абдоминална дистензија која се јавља као последица илеуса повећава ризик од настанка хернија и дехисценције ране, док мучнина и повраћање одлажу ентерални унос, што даље води у малнутрицију са последичним поремећајем зарастања. Потреба за назогастричном сондом у циљу декомпресије и пролонгирана парентерална терапија одлажу и ремете активацију болесника што повећава стопу респираторних и тромбоемболијских компликација [67].

2.4.4. Патофизиолошка основа постоперативног илеуса

Физиолошки одговор на хируршку трауму подразумева кратак период интестиналне парализе, а затим и повратак гастроинтестиналне функције који се одвија у етапама. Тако се танко црево опоравља у року од 0-24 сата, желудац између 24-48 сати док је за колон потребно од 48-72 сата [68]. Сматра се да дуоденални мотилитет не престаје или се обуставља врло кратко након операције, као и да се гастрични мотилитет брзо успоставља. Имплантирањем електрода на зид колона доказано је присуство некоординисаних покрета са све дужим трајањем и померањем ка аборалном смеру како одмиче постоперативни период. У моменту када се јави координисана активност долази до пасаже гасова и столице, што се дешава најчешће након 3-4 дана после операције [69]. У погледу разлике у функцији, структури и ембриолошком развоју и нормалној динамици предњег, средњег и задњег црева, очекивана је и разлика у одговору на оперативну трауму [70]. Механизам настанка постоперативног илеуса је комплексан. Студије којима се истражују механизми на физиолошком нивоу фокусиране су углавном на посебне делове гастроинтестиналног тракта. Ипак, важно је имати на уму да се илеус истовремено региструје у свом деловима дигестивног тубуса од желуца до колона. Иако се карактер дисмотилитета разликује, не треба их посматрати као одвојене ентитете [71].

Како је етиологија ПОИ вишеструка, описују се четири главна механизма која су одговорна за његов настанак (шема 1). Први је неурогени, путем стимулације инхибиторних неуралних рефлекса. Стимулација се дешава у моменту инцизије коже и касније се наставља током манипулације. Други механизам је инфламаторни, изазван манипулацијом црева и активацијом макрофага уз ослобађање медијатора запаљења и проинфламаторних цитокина. Следећи је хормонски изазван, преко кортикотропин релизинг фактора, и додатно преко различитих неуротрансмитера, поново као последица хируршке трауме. Четврти механизам је фармаколошки, везивањем

егзогенних опиоида за μ -рецепторе гастроинтестиналног тракта придодате на већ претходну активацију ових рецептора инхибициом ацетилхолинестеразе [72]. Наведени механизми се међусобно преплићу и чине такозвани одговор на оперативну трауму, али ће у даљем тексту из дидактичких разлога бити посебно наведени [73].



Шема 1. Главни механизми одговорни за настанак ПОИ, адаптирано [72]

Неурогени механизам. Мотилитет гастроинтестиналног тракта регулише аутономни нервни систем преко симпатикуса, парасимпатикуса и интринзичког система. Парасимпатикус делује стимулативно, док симпатикус инхибише цревну функцију. Интринзички систем је структурално другачији у колону него у танком цреву, те глатко мишићне ћелије колоне не функционишу као периситалтички синџијум, као што је то случај са танким цревом. Из тог разлога контракција и мотилитет колоне зависе углавном од екстринзичке регулације. Чак и током гладовања у танком цреву постоји активност миграторног моторног комплекса (ММК), што није случај са колоном, већ његова активност зависи од присуства садржаја и стимулације нервног система [74]. Стварањем такозване „соматске ране“ која настаје инцизијом, ноцицептивни стимулуси се преносе путем сензорних неурона до синапси у кичменој мождини. Ослобађање ексцитаторног неуротрансмитера глутамата долази до перципирања бола и локализације истог што подстиче локални аутономни одговор. Даљом манипулацијом активирају се такозвани „неми ноцицептори“ који се налазе унутар екстринзичке сензорне инервације у зиду црева. Ови рецептори су неактивни у одсуству инфламације и трауме. Сензорне информације се преносе углавном путем вагуса за који је хистолошки доказано да је на нивоу испод диафрагме у 80% случајева аферентан. Аферентним влакнима сигнал путује у *nucleus tractus solitarius* (NTS) који

се сматра главним релејним центром неуро-имуно-хуморалног одговора на трауму. Парасимпатичка еферентна влакна полазе из неуралних мрежа које повезују *NTC* са моторним језгром вагуса и *nucleus ambiguus*-ом. Постганглијски неурони ослобађају ацетилхолин који повећава екситабилност глатких мишића као и контрактилност путем М2 и М3 мускаринских рецептора. Еферентна симпатичка влакна полазе са латералних рогова кичмене мождине. Њихова активација настаје као последица рефлексног адренергичног одговора на болни наддражај као и преко супраспиналне екситације (шема 2). Ослобађање катехоламина у цревима води до активације алфа 2 адренорецептора који делују на нивоу пресинаптичких холинергичких нерава и инхибишу ослобађање ацетилхолина, истовремено делујући на миоците да стимулишу продукцију азот оксида. Постоје докази да се и не-адренергичним и не-холинергичким путевима који су у вези са вагалном инервацијом ремети мотилитет ослобађањем азот оксида локално као и вазоактивног интестиналног пептида (*VIP*) [71].



Шема 2. Неурални путеви у вези са развојем ПОИ. Након оперативне трауме екстринзичка спинална и вагална влакна се активирају што доводи до инхибиције интестиналног мотилитета и развоја ПОИ; преузето и адаптирано [75]

Сматра се да се неурални путеви углавном активирају у акутној постоперативној фази. Механизам дејства је компликован уз бројне факторе које имају утицај, међу којима је свакако и интензитет стимулуса. Укратко, инцизија коже током лапаротомије активира адренергичке инхибиторне путеве, док сама манипулација гастроинтестиналним трактом стимулише супраспиналне путеве који активирају осовину хипоталамус-хипофиза-надбубрег и ослобађање кортикотропин рилизинг фактора. На то се надовезује и инхибиторно дејство не-адренергичких и не-холинергичких путева преко неуротрансмитера који су лоцирани у ентеричком нервном систему [76].

Хормонални одговор. Хармонални путеви, слично неуралним, су део раног одговора на оперативну трауму. Кортикотропин рилизинг фактор стимулише ослобађање адренкортикотропног хормона као одговор на различите стресоре. Овај механизам је описан још 1950. године [77]. Оперативна траума као и обустава пероралног уноса утиче на ниво гастроинтестиналних хормона и неуропептида. Међу њима су свакако најзначајнији мотилин, супстанца *P* и *VIP*. Мотилин представља хормон чији се ниво везује за активност миграторног моторног комплекса. Доказан је пад његове концентрације после операције, док је повратак на нормалне вредности у вези са активацијом ММК [78]. Супстанца *P* учествује у ексцитаторној неуротрансмисији аферентних влакана са висцералних органа и посредује током неуроимуно-хуморалног одговора на ткивну трауму [79]. Вазоактивни интестинални пептид на неколико различитих начина утиче на мотилитет мада до сада још увек нису разјашњени прецизни механизми. Један од могућих механизма је релаксантно дејство овог пептида на глатке мишиће [71]. У овој раној фази учествује и неколико неуропептида као што су: грелин, недфатин-1, соматостатин, тиреотропин рилизинг хормон и *CGRP* (*calcitonine gene-related peptide*) [73].

Инфламаторни одговор. Оперативна траума узрокује промене у хемодинамском, метаболичком и имуном одговору у којима углавном посредују ендогени медијатори-цитокини. За разлику од хормонских медијатора које продукују специјализована ткива, цитокини су полипептиди или гликопептиди које производе различити типови ћелија на месту повреде као и системске ћелије које су одговорне за имунитет. Ови медијатори такође имају улогу у регулацији продукције и активности осталих цитокина што за последицу има или анитиинфламатони или проинфламаторни утицај на имуни одговор. Претерана продукција проинфламаторних цитокина на месту повреде може да резултује системском хемодинамском нестабилношћу. Присуство антиинфламаторних

цитокина управо служи да умањи овај одговор уз ризик да доведе до компромитовања имуног система, чинећи организам подложнијим инфекцији и другим морбидитетима. Каскадна активација цитокина у одговору на трауму састоји се од комплексних биохемијских дешавања која имају различит утицај на организам. Међу медијаторима који се најраније јављају у одговору на трауму или инфекцију је тумор некрозис фактор- α ($TNF-\alpha$). Примарни извори $TNF-\alpha$ синтезе су моноцити/макрофаги и T ћелије којих има у изобиљу у спланхничној циркулацији и перитонеуму. Купферове ћелије представљају другу по реду највећу популацију макрофагног система, тако да повреда висцералних органа, хируршка или трауматска, несумњиво има значајан утицај на продукцију медијатора запаљења. Иако је полуживот $TNF-\alpha$ краћи од 20 минута то је довољно да даље активира цитокину каскаду [80]. У светлу значаја инфламаторног одговора на трауму у новијим истраживањима патогенезе настанка ПОИ највише је пажње усмерено управо ка инфламацији. Студије *Kalff*-а и сарадника су прво на анималним моделима, а касније и код људи приказале директну улогу инфламаторних ћелија у патогенези илеуса. Узорковањем пуне дебљина зида танког црева током отворених хируршких интервениција у раној фази операције (унутар 30–60 минута од инцизије и након више од 3 сата) мерен је запаљењски одговор. У поређењу са оним из раног периода операције, у узорцима узетим након више од 3 сата регистрована је активација макрофага, а у мускуларном слоју измерене су повећане вредности $IL-6$ (интерлеукина 6), $COX-2$ (циклооксигеназе 2) и NOS (азот оксид синтетазе) [81]. Да је $IL-6$ један од најзначајних фактора доказано је и кроз истраживање *Wehner*-а и сарадника у којем је приказано да манипулација танког црева доводи до индукције, трансације, ослобађања и функционалне активности $IL-6$ унутар мускуларног слоја, док се у мукози не региструје [82]. Ови медијатори представљају главне путеве којима се активирају леукоцити и акутни и хронични инфламаторни одговор. Наведеним истраживањима сугерише се на постојање јаке везу између хируршке манипулације и активирања запаљења, појачаног метаболичког одговора и ПОИ [81]. Инфилтрација леукоцитима као последица хируршке трауме почиње након 3-4 сата, али се одржава и након неколико дана те се сматра да је, за разлику од неуралних преноса сигнала у раној фази који се обично завршавају са крајем операције, ова касна имунолошка фаза заправо заслужна за одржавање клинички релевантног дисмотилитета дигестивног тракта. Минимална траума, као на пример само додиривање танког црева, активира инфламаторне процесе унутар мишићног слоја зида црева. Када се активирају макрофаги фосфорилацијом транскриптивних фактора долази до ослобађања хемокина,

азот оксида и простагландина [83]. Да манипулација не доводи до инфилтрације само локално показао је *Schwarz* са сар. Према њиховом истраживању селективна манипулација јејунума доводи до инфламаторног одговора и у удаљеним деловима дигестивног тракта. Инфламација се огледа у инфилтрацији циркулишућим моноцитима и полиморфонуклеарима мускуларног слоја зида црева на удаљеним местима. Једном индукована локална инфламација се шири од поља којим се манипулише до удаљених делова која нису ни предмет трауме. Овај феномен *Schwarz* назива англосаксонски „*gastrointestinal field effect*” или „ефекат гастроинтестиналног поља“ [84]. Како се врши пренос ове инфламације показали су *Koscielny* и сарадници на анималном моделу. Доказано је да дендитичне ћелије које се налазе у спољном мишићном слоју зида црева као одговор на хируршку манипулацију ослобађају *IL 12* (интерлеукин 12) који активира специјализовану групу *T helper 1* меморијских ћелија. Ове ћелије даље активирају макрофаге преко γ -интерферона. Истовремено се овако активирани ћелије путем крви дисеминују од места трауме преко порталне циркулације и лимфног система и поново враћају у гастроинтестинални тракт преко рецептора *CCR9* и доводе до такозване паненетеричне инфламације [85,86].

У свим студијама до истраживања *Hong*-а и сарадника 2013. године инфламаторни одговор је испитиван на зиду танког црева. Ови аутори су коришћењем семиквантитативног скорa и експресије калпротектина (који се региструје у макрофагима само у акутној инфламацији) показали да се и у зиду желуца јавља инфламација и калпротектин позитивне ћелије 3 сата након почетка операције [83].

Перитонеум је метаболички активно ткиво и његова „повреда“, то јест стварање такозване висцералне ране, изазива каскаду инфламаторних и имунолошких реакција. Састав овакве средине је релативно добро познат (хистамин, простагноиди, *IL-6* and *IL-8*) али су саме ћелије које су окидачи овог инфламаторног одговора недовољно прецизно дефинисане [71]. Све је више доказа да мастоцити, који се могу наћи у перитонеуму, мускуларис проприи (2-3% свих ћелија), а незнатно и у субмукози (1%), имају улогу у инфламаторној каскади. У експерименталним моделима ПОИ животиње које су третиране стабилизаторима мастоцита (кетотифен) показале су смањење нивоа инфламаторног одговора (мању инфилтрацију мишићног слоја) на манипулацију и брже гастрично пражњење. Мастоцити се налазе близу крвних судова и аферентних нервних влакана што индикује да ослобађање медијатора који су у вези са мастоцитима има ефекта на неурални пренос и васкуларну перфузију као и на прелазак ових медијатора у циркулацију [87,88]. Дакле, класични имуноцити као што су макрофаги,

дентритичне ћелије и мастоцити су од кључне важности за развој ПОИ. Последњих година говори се и о доприносу неklasичних имуноцита који се налазе у мишићном слоју црева. У експериментима је доказано да глатко-мишићне ћелије, ентеричне нервне ћелије као и Кајалове интерстицијалне ћелије додатно, осим свог учешћа у регуларној хомеостази, имунорегулаторно реагују и током хируршке стимулације. Из тог разлога се називају једним именом неklasични имуноцити.

Инфламација као одговор на трауму је комплексан процес са аспекта истраживача. У последњих десетак година идентификовано је мноштво учесника у овом процесу почев од наведених имуноцитних и неимуноцитних ћелија, до различитих медијатора. Осим поменутих цитокина међу медијаторима значај имају адхезивни молекули и хемоатрактанти (на пример: *ICAM-1*, *P-selectin*, *LFA-1*, *Mac-1*, и *MCP-1*), који су како се сматра одговорни за привлачење и екстравазацију циркулишућих имуноцита у мишићни слој зида црева којим се манипулише [89].

Осим горе поменутих интерлеукина, *IL-6* и *IL-12*, *Stoffels* и сарадници истраживали су ефекат *IL-10* на експерименталном моделу и доказали да утиче на трајање ПОИ и на вредности осталих медијатора као што су *IL-6*, *IL-1 α* , *TNF- α* , *IL-1*, и *IFN- γ* . У комплексан инфламатронни одговор на интестиналну манипулацију укључени су и кинетички активни ефекторни молекули (азот оксид, простааноиди, *COX-2*), уз факторе транскрипције и остале медијаторе [90].

Механизам којим инфламација зида утиче на дисмотилитет је тројак. Прво директно преко самих молекула који учествују у инфламатроној каскади као што су *COX-2* зависни простагландин Е2 и азот оксид који делују вазодилаторно. Други механизам је едем цревног зида који постојећи дисмотилитет додатно погоршава механичким ометањем ефикасности тоничне контракције. Сматра се да осим инфламаторног одговора на едем делује и надокнада течности током операције. Последњи од механизма је, како прелиминарни резултати показују, релативна интестинална исхемија која се јавља или као успутни продукт инфламаторног стања или директном редукцијом артеријског дотока. Ово је показано и у клиничким студијама по којима хипербарична кисеоника терапија има корисна дејства у случају ПОИ [71].

Фармаколошки механизам. Инхибиторни ефекат морфина на гастроинтестинални тракт је познат од давнина, ипак опиоиди су неизбежни у контроли бола током, а често и након интестиналне хирургије [91]. Рецептори (μ -опиоидни) су лоцирани у централном нервном систему (утичу на аналгезију), али их такође има и на

периферији тј у гастроинтестиналном тракту. Постоје 3 главна типа опиоидних рецептора у гастроинтестиналном тракту: μ , κ , и δ . Већина опиоида су агонисти μ рецептора. Везивањем за ове рецепторе опиои смањују неуралну активност, смањују секрецију ацетилхолина и ремете гастроинтестинални мотилитет. Веза између опиоида и гастроинтестиналне пасаже је јасно описана, и кроз неколико студија је доказано да укупна доза опиоида носи значајан ризик за развој ПОИ. У једном од истраживања морфин је показао дозно зависни ефекат на миоелетричну активност колона, мењајући образац колонишног мотилитета. Друге студије показале су супресију ацетилхолина и супстанце-*P* везану за деловање морфина. Показано је и да опиоиди инхибишу активност интестиналних секретомоторних неурона и последично смањују интестиналну секрецију. Заједничким директним деловањем ових механизма последично настаје дезорганизована и непропулзивна активност интестиналног тракта која се клинички презентује као ПОИ [92].

Истраживања су показала да опиоиди и индиректно делују на гастроинтестинални мотилитет. *Torci* са сарадницима је показао да инфламација доводи до сензитизације опиоидних рецептора миентеричног и субмукозног плексуса, као и централно и периферно, потенцирајући ефекте егзогено датих опиоида. Познато је да интестинална инфламација повећава фармаколошке ефекте опиоида за 1,9 пута. Трамадол, синтетски аналог кодеина је централно делујући аналгетик који има низак афинитет ка μ -опиоидним рецепторима. Међутим студије су показале да чак и овај синтетски опиоид узрокује дозно зависни продужетак времена проласка кроз колон (*colonic transit time*), мада је овај ефекат мањи у поређењу са другим опиоидима [93].

Утицај опиоида је заправо јатроген, јер су опиоиди неизбежни у контроли бола током хируршке интервенције. Из наведеног разлога управо се овај механизам експлоатише у циљу фармаколошке терапије постоперативног илеуса [94].

2.4.5. Додатни фактори одговорни за настанак ПОИ

Опште је познато да се ПОИ јавља након абдоминалне хирургије. Међутим ПОИ се бележи и код процедура код којих не постоји отварање перитонеума. Пример су ортопедске операције код којих се инциденца ПОИ креће од 5-12%. Ициденца након артропластике доњих екстермитета је мења, негде испод 1%. Патогенеза ПОИ код ове групе болесника је недовољно расветљена, али се претпоставља да је у вези са опиоидном аналгезијом, али и са поремећајем електролита, дисбаланса у надокнади течности и одговору на хируршки стрес [47]. Додатни параметри су идентификовани

као могући фактори ризика који су одговорни за настанак ПОИ међу којима се најчешће помињу старост, мушки пол, употреба опиоида, претходне операције, хитне хируршке процедуре, губитак крви током интервенције, трајање операције, процедуре које захтевају стому [95]. Најчешће испитивани фактори ризика за настанак ПОИ и механизми њиховог деловања приказани су у табели 1.

Оно што отежава идентификацију фактора ризика је свакако употреба различитих дефиниција ПОИ, различит дизајн студија, разлике у протоколима лечења пре и током постоперативног опоравка, и чињеница да је овај постоперативни догађај мултифакторијалне природе.

Табела 1. Описани фактори ризика за настанак ПОИ; преузето и адаптирано [95]

Фактори ризика	Механизам дејства
Старост	Смањен капацитет организма за опоравак од хируршког инzulта
Мушки пол	Повећан инфламаторни одговор на оперативну трауму Снижен праг бола који резултује ослобађањем катехоламина
Ниска вредност албумина преоперативно	Повећан едем и истезање црева
Акутна и хронична употреба опиоида	Стимулација рецептора који успоравају перисталтику
Претходне абдоминалне операције	Повећана адхезиолиза и манипулација црева
Респираторна и васкуларна обољења	Смањена физиолошка резерва
Трајање операције	Продужена манипулација и употреба опиоида
Хитне хируршке интервенције	Повећан инфламаторни и катехоламински одговор
Губитак крви и потреба за надокнадом	Повећана употреба кристалоида који доводе до едема
Процедуре које захтевају извођење стоме	Едем зида црева унутар трбушног зида

2.5. Стратегије убрзавања постоперативног опоравка гастроинтестиналног тракта

Иако није могуће потпуно искоренити постоперативни илеус испитиване су стратегије којим се може скратити његово трајање. Те стратегије су усмерене ка познатим факторима који учествују у настанку ПОИ, а који су подложни модификацији пре, током и после хируршке интервенције. Најчешће експлоатисани су минимално инвазивни приступ, ентерална исхрана, рана мобилизација, ограничена употреба опиоида, епидурална анестезија. Како су у питању различити аспекти лечења неопходно је ангажовање читавог тима, почев од хирурга, преко анестезиолога и свог медицинског особља.

Традиционално у раном постоперативном периоду препоручује се обустава пероралног уноса до појаве флатуса и столице, што се дешава најчешће око четвртог постоперативног дана. У случају лапароскопских интервенција овај период би требао

да буде краћи имајући у обзир мању оперативну трауму. Одлагањем пероралног уноса продужава се хоспитализација која је обично износила 6-12 дана након операција на колону и ректуму. Веровало се да рано увођење пероралне исхране може да изазове абдоминалну дистензију, мучнину и повраћање. Међутим ове тврдње датирају 100 година уназад и у вези су са анестетикима који су раније коришћени, а који потенцирају постоперативно повраћање [69, 96].

Управо рана исхрана представља један од модалитета скраћивања периода постоперативне дисфункције, уз претпоставку да смањује ризик од развоја фистула, појаву мучнине и повраћања, да доводи до повећања протока крви и перисталтике што индиректно утиче на стимулацију интестиналног мотилитета. Резултати рандомизоване пилот студије показују да рани орални унос после колоректалне ресекције самостално може позитивно да допринесе исходу лечења. Овај позитиван ефекат током истраживања постигнут је упркос чињеници да је у групи болесника са раним оралним уносом било више потхрањених (53%) него у групи са традиционалним увођењем пероралног уноса (14%). Бољи постоперативни опоравак код болесника са раним увођењем ихране пер ос огледао се кроз краћу хоспитализацију, мању стопу постоперативне диареје и сличну стопу постоперативних компликација. Диареја се 1,86 пута чешће јављала код болесника код којих је уведен перорални унос тек након пасаже гасова. Према ауторима истраживања гладовање је одговорно за интестинални застој и доприноси бактеријском расту и дисбалансу интестиналних микробиота [97]. Међутим према другој рандомизованој студији рана исхрана самостално не утиче на скраћивање периода ПОИ. Рандомизовани су болесници који се подвргавају колоректалној или васкуларној процедури у абдомену, њих укупно 128 преко 18 година старости, у две групе. Прва група подразумевала је слободан перорални унос, а друга група имала је конвенционални унос по посебном режиму (први дан 25 мл воде на сат, другог дана 150 мл воде на сат, трећег дана течна дијета, четвртог дана- лако сварљива храна и петог дана нормална исхрана). Опоравак функције гастроинтестиналног тракта мерен је преко времена до првог аускултаторног перисталтичког таласа, проласка гасова и прве дефекације. У целој кохорти заправо је само епидурална анестезија повезана са скраћивањем периода до појаве флатуса или столице у поређењу са општом анестезијом ((средња вредност 3 дана према 2 дана, $p < 0,001$) и 4 према 3 дана ($p = 0,143$)). Режим исхране сам по себи није утицао на период гастроинтестиналног опоравка те аутори предлажу испитивање ефеката мултимодалног третмана [98].

Рана постоперативна исхрана самостално или у садејству са другим модалитетима стимулише гастроинтестинални мотилитет преко гастрокочичног рефлекса и стимулацијом секереције гастроинтестиналних хормона, али оно што је свакако још важније је да није доказан бенефит од постоперативне рестрикције оралног уноса. Још ригорзнија мера која се раније примењивала у постоперативном периоду након абдоминалних интервенција је употреба назогастричне сонде. У мета-анализи *Nelson-a* и сарадника 33 студије са укупно 5240 болесника доказано је да постоперативна употреба назогастричне сонде, изузев што нарушава комфор болесника, не доприноси бржем успостављању перисталтике те је њена рутинска употреба неоправдана. Иста анализа је показала да болесници без назогастричне декомпресије раније успостављају повратак цревне функције и имају значајно мање респираторних компликација као и статистички значајно краћу хоспитализацију у односу на болеснике код којих је пласирана назогастрична сонда [99]. Истовремено неопходно је нагласити да селективна употреба назогастричне сонде у циљу декомпресије код болесника са постоперативном мучнином и повраћањем није до сада истраживана. Претпоставка је да би пласирање назогастричне сонде у оваквим случајевима довело до симптоматског побољшања уз певенирање могуће аспирације [65].

Активацијом цефаличко-вагалног одговора током акта жвакања долази до повећања нивоа гастрина, супстанце *P* и панкреасног полипептида. Базирано на овој хипотези испитивано је корисно дејство употребе жвакаће гуме постоперативно и њеног утицаја на мотилитет гастроинтестиналног тракта. У неколико студија добијени су опречни резултати, али с обзиром на ниску цену, једноставну примену и занемарљив морбидитет, коришћење жвакаће гуме постоперативно се показало безбедно уз могући бенефит [100]. У систематском прегледу из 2007. године приказано је корисно дејство употребе жвакаће гуме, које се огледа кроз краћи период до првог проласка флатуса, прве столице и кроз краћу хоспитализацију [101]. И у најновијој мета-анализи из 2016. године добијени су слични резултати. Обухваћено је 26 рандомизованих контролисаних студија са 2214 болесника. Резултати су показали да скоро сви испитаници добро толеришу коришћење жвакаће гуме. Такође они који су рандомизовани у ову групу у поређењу са групом са стандардним постоперативним протоколом су имали краћи период до појаве првог флатуса ($p < 0,001$), прве столице ($p < 0,001$), и краћу хоспитализацију ($p < 0,001$). Истовремено, ови болесници имају мањи ризик од развоја ПОИ (RR 0,61 (0,44-0,73); $p = 0,002$). Неопходне су даља истраживања

која ће се бавити оптималним квантитетом, фреквенцом и трајањем овог вида терапије постоперативно [102]

Имајући у виду већ познати ефекат опиоида на гастроинтестинални мотилитет ординирањем нестероидних антиинфламаторних лекова покушано је смањење дозе опиоида. Код 14 болесника са имплантираним електродама на колону, код 8 који нису користили опиоиде у случају пробој бола, просечно трајање илеуса износило је 2,3 дана. У 6 болесника који су користили опиоиде електрични одговор колоне јавио се у просеку за 4,2 дана [103]. И у рандомизованој контролисаној студији чији је циљ упоређивање Кеторолака са интравенским и интрамускуларним морфином показано је да у групи у којој је бол контролисан Кеторолаком трајање илеуса статистички значајно краће (3 дана), док у групи са опиоидима износи 4 дана. Међутим, за 18% болесника из групе са Кеторолаком овакав протокол аналгезије није био довољан за контролу бола. Истовремено не треба заборавити на нежељене ефекте Кеторолака као представника нестероидних антиинфламаторних лекова, од којих је свакако најзначајније гастроинтестинално крварење [104]. Рандомизована студија *Chen*-а и сарадника на 102 болесника са елективном колоректалном ресекцијом показала је да додавање Кеторолака уз стандарну аналгезију морфином смањује потребу за опиоидима и убрзава успостављање перисталтике [105].

Из анестезиолошке перспективе било која стратегија која подразумева редукацију у употреби опиоида као што је на пример додавање локалних анестетика у место инцизије или употреба епидураних катетера, долази у обзир, нарочито код отворених процедура. Епидурална анестезија не само да смањује дозу системских опиоида у постоперативном периоду већ и директно утиче на опоравак гастроинтестиналне функције [106]. Епидурани катетер позициониран у торакалном нивоу блокира аферентне путеве и тиме умањује деловање катаболичког хормона кортизола, глукагона и катехоламина чије лучење провоцира хируршка траума [107]. Према неким истраживањима епидурална анестезија умањује периоперативну експресију цитокина [108].

Ако се узме у обзир да опиоиди доказано делују на мотилитет гастроинтестиналног тракта, опиоидни рецептори су фармакотерапијска мета у смислу смањивања инциденце ПОИ. Тренутна препорука је употреба Алвимопана као периферног антагонисте опиоидних рецептора. Испитивања овог лека су показала да болесници који узимају овај лек пре и након интервенције имају бржи опоравак гастроинтестиналног тракта у поређењу са групом са плацебом. Инфаркт миокарда се

бележи чешће у групи болесника са Алвимопаном, али у наведеном истраживању у овој групи је и било више испитаника са повећаним ризиком од кардиоваскуларних догађаја [109].

Једна од предложених мера убрзавања гастринтестиналног опоравка је према појединим хирурзима рутинска употреба полиетилен гликола. Потенцијална предност полиетилен гликола је његова цена (1 долар дневно) и ретке нуспојаве. Полиетилен гликол се добро толерише и једноставан је за употребу. Ретроспективном студијом *Sindell*-а и сарадника из 2012. године испитивна је његова ефикасност на 247 болесника који су подвргнутим парцијалним колектомијама. Истраживано је опоравак гастроинтестиналне функције преко времена до појаве флатуса или дефекације. Скоро половина болесника (48%) употребљавала је полиетилен гликол (17–34 грама) постоперативно, што је довело до скраћивања периода опоравка гастроинтестиналне функције, уз скраћивање хоспитализације за приближно 11 сати, мада без статистичке значајности. Аутори овог истраживања наглашавају драстичну разлику у цени Алвимопана (око 1000 долара), као и чињеницу да исти мора да се ординира већ у преоперативној фази. Међутим код Алвимопана постигнута је статистички значајно краћа хоспитализација за 20 сати [110].

Протоколи убрзаног опоравка највише доприносе скраћивању периода опоравка постоперативне интестиналне дисфункције. Протокол убрзаног опоравка најчешће подразумева следеће поступке: без назогастичне сонде, аналгезија се постиже морфином контролисана од стране болесника уз додатак Кеторолака, активација и перорални унос течности првог постоперативног дана, а чврста храна другог постоперативног дана. Спровођење оваквог режима скраћује хоспитализацију на 5 дана у просеку, а уз додатак Алвимопана боравак у болници је за 12 сати краћи [111].

Према *Holte*- у и *Kehlet*-у трајање ПОИ након хирургије колоне се може смањити за 1-2 дана спровођењем мултимодалног третмана опоравка [112]. Ипак и поред увођења ових протокола инциденца ПОИ након ресекције црева износи око 15%, што говори да постоји потреба за даљим унапређивањем стратегија скраћивања периода постоперативне дисфункције [113].

2.6. Утицај постоперативног илеуса на исход хируршког лечења

О финансијском аспекту ПОИ већ је раније било речи. За самог болесника и хируршки тим је свакако важнији утицај ПОИ на успех лечења.

Ретроспективна студија на преко 32000 испитаника показала је да болесници са ПОИ имају већу вероватноћу да развију још неку компликацију. Према истим подацима код 50% болесника са ПОИ регистрована је додатна компликација, док је у групи без ПОИ стопа компликација износила 21%. Према истом истраживању болесници код којих се развио ПОИ имали су више шанси да буду реоперисани за разлику од оних без ове компликације (15 vs 3 %) [114]. Постоперативни илеус се често наводи и као разлог поновне хоспитализације унутар 30 дана од операције [5, 114].

На озбиљност ПОИ као компликације указују подаци према којима болесници са ПОИ имају статистички значајно већу смртност [115]. Срећом сматра се да ПОИ директно самостално не утиче на повећање морталитета, већ је неопходно постојање још једне компликације истовремено [114]. Према истим ауторима од значаја је и тип додатне компликације, те се највећи пораст у стопи смртности уочава код истовременог развоја ПОИ и респираторне компликације, док комбинација ПОИ и инфекције хируршког места нема утицаја на повећање смртности.

Дакле, ПОИ је разлог за забринутост хирурга и у ери савремене хирургије. Осим што представља економски терет, има несумљив утицај на остале нежељене исходе лечења као што су компликације, реоперације, а према појединим истраживањима повећава стопу постоперативне смртности. Иако не спада у групу компликација која непосредно угрожава живот болесника неретко је његов значај потцењен, без обзира што утиче на постоперативни опоравак, продужава хоспитализацију и посредно има негативан утицај на исход хируршког лечења.

3. Научна хипотеза

Имајући у виду утицај постоперативног илеуса на исход лечења болесника, у смислу продужене хоспитализације и повећаног морбидитета, истраживање је усмерено ка идентификовању могућих фактора ризика за његов настанак. На основу клиничког искуства и узимајући у обзир различите литературне податке о могућим факторима ризика и патофизиолошким механизмима његовог настанка, идеја је да се у свакој фази хируршког лечења детектују фактори ризика за развој постоперативног илеуса.

Постављена је следећа хипотеза:

- Постоји веза између инфламаторног одговора и развоја постоперативног илеуса
- Могуће је дефинисати факторе ризика за развој постоперативног илеуса у различитим фазама хируршког лечења
- Преоперативни фактори који доприносе развоју постоперативног илеуса су: старост, БМИ, мушки пол, коморбидитети и претходне операције у абдомену
- Интраоперативни фактори који доприносе развоју постоперативног илеуса су: трајање операције, трајање изложености црева ваздуху, прекомерна надокнада волумена кристалоида, прекомерни губитак и надокнада крви и дужина ресеката. Наведени фактори утичу на степен инфламаторног одговора тј постоји њихова позитивна корелација са испитиваним параметрима у оквиру инфламаторног одговора.
- Постоперативни фактори који доприносе развоју постоперативног илеуса су електролитини дисбаланс и инфективне компликације

4. Циљеви истраживања

Постављени су следећи циљеви истраживања:

1. Утврдити учесталост постоперативног илеуса код елективних ресекција дебелог црева
2. Утврдити утицај инфламаторног одговора на развој постоперативног илеуса-праћењем нивоа интерлеукина 6, појединих протеина акутуне фазе (Ц-реактивног протеина, фибриногена, феритина, албумина и трансферина), прокалцитонина, седиментације пре и непосредно постоперативно.
3. Утврдити који фактори у преоперативној фази доприносе развоју постоперативног илеуса
4. Утврдити који од фактора у интраоперативној фази лечења доприносе развоју постоперативног илеуса
5. Утврдити факторе који у постоперативном периоду доприносе развоју постоперативног илеуса
6. Утврдити факторе који могу имати утицај на степен инфламаторног одговора одређивањем корелације интерлеукина 6, прокалцитонина и наведених протеина акутне фазе с једне стране и дужине инцизије, трајања операције, трајања изложености црева ваздуху, интраоперативног губитка крви, контаминације оперативног поља и адхезиолизе с друге стране.

5. Испитаници и методе

Истраживање представља проспективну студију реализовану на Клиници за општу хирургију Клиничког центра у Нишу у периоду од 15. 06. 2015. до 15. 02. 2016 године. Анализа узорака вршена је у Центру за медицинску биохемију Клиничког центра у Нишу као и на Одељењу за клиничку биохемију Војне болнице у Нишу.

Испитаници укључени у истраживање су претходно детаљно информисани о циљевима и врсти истраживања од стране хируршког тима, упознати су са врстом операције, могућим компликације и очекиваном опоравку. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Медицинског факултета у Нишу.

5.1. Испитаници

У истраживању је учествовало 103 болесника, старости 18-85 година код којих је преоперативно дијагностикован тумор дебелог црева и којима је извршена елективна ресекција дебелог црева због наведене индикације. Операције су вршене искључиво са куративном намером. Пре оперативног лечења испитаници нису били ни на каквој другој врсти терапије која се тиче малигне болести (претходна хемио или радиотерапија). Код свих пацијената укључених у истраживање патохистолошким прегледом оперативног ресеката потврђена је дијагноза аденокарцинома колоне или ректума.

Критеријуми за искључивање:

- болесници код којих су интраоперативно установљене удаљене метастазе (промене на јетри, висцералном или париеталном перитонеуму)
- болесници са рецидивом тумора колоне или ректума
- болесници са резидуом малигног процеса потврђеном патохистолошким прегледом (Р1 ресекција)
- болесници код којих није могуће адекватна активација и мобилизација у постоперативном периоду

- преоперативна употреба опиоидних аналгетика или опиата
- други патохистолошки типови тумора колона и ректума
- мултивисцералне ресекције
- синхроне операције због интраоперативно регистрованих ресектабилних промена на јетри
- запаљењска болест црева
- трудноћа
- психијатријски поремећаји
- контрола бола епидуралним катетером

5.2. Методе

Све операције су изведене од стране истог тима хирурга Одељења за колоректалну хирургију Клиничког центра Ниш, према унапред утврђеном протоколу, уз поштовање свих онколошких принципа радикалне ресекције тумора колона и ректума описаних у уводном делу. Код свих болесника је спроведена механичка припрема црева раствором горке соли уз ограничавање пероралног уноса на бистру течност дан пре планиране хируршке интервенције. Вече пре операције, због превенирања тромбоемболијских компликација, ординирају се нискомолекуларни фракционисани хепарин у дози одређеној од стране анестезиолога. Преоперативна антибиотска профилакса спроведена је комбинацијом цефалоспорина и метронидазола или само ертапенемом 60-90 минута пре инцизије и најкасније до 48 сати постоперативно у зависности од степена контаминације оперативног поља и од интраоперативног губитка крви. По интубацији пласиран је уринарни катетер. Изведене су ресекционе процедуре колона и то: десна или лева хемиколектомија, висока или ниска ресекција ректума и абдоминоперинеална ампутација ректума. Одлука о креирању анастомозе и/или извођењу стоме доношена је у складу са интраоперативним налазом. Начин креирања анастомоза (стаплерски или ручном техником) је одређиван интраоперативно и према преференцији хирурга. У случају ручног креирања анастомозе коришћена је иста техника појединачним шавовима спороресорптивним упреденим концем величине 3-0. Код свих испитаника дренирана је трбушна дупља. У случају пласирања назогастричног тубуса током операције, исти је уклоњен по завршетку анестезије. Антиеметици нису ординирани током анестезије као ни постоперативно. Постоперативна контрола бола спроведена је искључиво неопиодним

аналгетицима. Опиоидни аналгетици укључивани су само у случају немогућности контроле бола стандардним аналгетицима, што је нотирано. Код свих болесника спроведен је исти протокол постоперативног опоравка у погледу: контроле бола, трајања профилаксе тромбоемболијских компликација, дренаже трбушне дупље, катетеризације мокраћне бешике, увођења пероралног уноса и активације.

У различитим фазама лечења одређивани су следећи параметри:

5.2.1. Одређивање преоперативних параметара

Од преоперативних параметара праћени су:

- демографски подаци (старост и пол)
- лична анамнеза (пратеће болести, претходне операције на абдомену, пушачки статус)
- БМИ (индекс телесне масе). БМИ је израчунаван као однос телесне тежине у килограмима и квадрата висине мерене у метрима према формули: $\text{БМИ} = \text{кг}/\text{м}^2$: Пацијенти су у односу на БМИ подељени у 4 групе (додатак 1) [116].
- лабораторијски параметри

Јутро уочи операције из прекубиталне вене узоркована је крв за биохемијски преглед, параметре крвне слике, седиментацију, фибриноген која је анализирана по узорковању у Центру за медицинску биохемију Клиничког центра у Нишу. Наведене варијабле су одређиване на аутоаналајзерима и то: биохемијски параметри на апарату *Olympus AU680*, параметри крвне слике на хематолошком аутоаналајзеру *Abbott Ruby*, а прокалцитонин на апарату *Cobas e 411* фирме *Roche*.

Од биохемијских параметара из серума праћене су вредности: креатинина, албумина, *CRP*-а (Це реактивни протеин), феритина, трансферина, натријума, магнезијума, калцијума. Бележени су следећи параметри крвне слике: леукоцити, хемоглобин, хематокрит.

Један узорак серума је издвојен и центрифугиран 15 минута на 5000 обртаја и 10 мл издвојеног серума је замрзавано за потребе одређивања *IL-6* (интерлеукина 6). Вредност *IL-6* одређивана је методом хемилуминисценције на апарату *Cobas e 411* фирме *Roche* на Одељењу за клиничку биохемију, Војне болнице у Нишу.

5.2.2. Одређивање интраоперативних параметара

Током операција бележени су:

- ASA скор (American Society of Anesthesiologists) - додаток 2 [117]
- Трајање хируршке интервенције (време од почетка реза до последњег шаву у минутима)
- Трајање експозиције црева (од момента отварања до затварања перитонеума у минутима)
- Процењени губитак крви и надокнада крви
- Контаминација оперативног поља
- Адхезиолиза
- Врста ресекције
- Мобилизација лиеналне флексури
- Креирање анастомозе и/или стоме
- Дужина инцизије и дужина ресеката
- Запремина кристалоида ординирана током трајања анестезије
- Употреба опиоида током трајања анестезије (представљена као укупна доза еквивалентна морфијуму)

5.2.3. Одређивање постоперативних параметара

Унутар 16 сати након хируршке интервенције на исти начин мерени су сви лабораторијски параметри из преоперативног периода уз додаток вредности *CRP*-а из перитонеалне течности добијене преко дрена пласираног интраабдоминално, као и *PCT*-а (прокалцитонина).

Трећег и петог постоперативног дана праћени су идентични параметри као првог постоперативног дана изузев *IL-6*.

5.2.4. Постоперативно праћење

Од првог постоперативног дана код испитаника се кроз јутарње и поподневне визите прати време успостављање перисталтике (први флатус или прва столица), толерисање пероралног уноса, мучнина, повраћање, клинички налаз на трбуху, налаз над оперативном раном.

Бележи се трајање лечења у јединици интензивног неге, трајање хоспитализације, рехоспитализација као и појава хируршких и нехируршких компликација до 30- тог постоперативног дана које се класификују према степену по *Clavien*-у и *Dindo*-у (додатак 3) [43].

Постоперативни илеус (ПОИ) је дефинисан као стање са постојањем 2 или више критеријума која су присутна од четвртог постоперативног дана и то:

- мучнина/повраћање
- немогућност толеранције оралног уноса током 24 сата
- без флатуса током 24 сата
- абдоминална дистензија
- радиолошка потврда илеуса [47].

Престанак постоперативног илеуса се дефинише одсуством симптома мучнине и повраћања, абдоминалне дистензије, толерисањем чврсте или получврсте хране, појавом флатуса или столице.

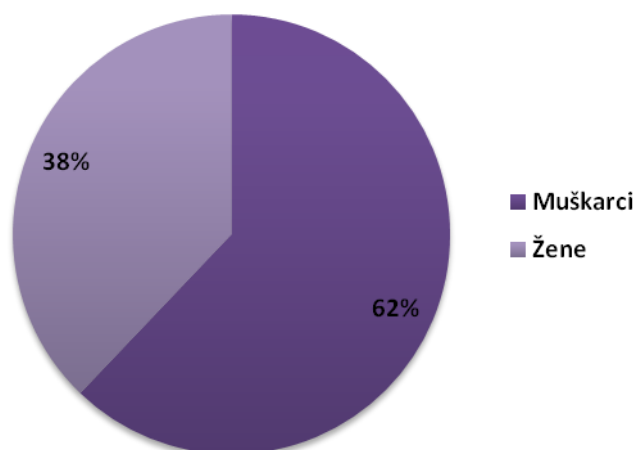
5.3. Статистичка обрада података

Унос, табеларно и графичко приказивање података обављено је коришћењем *MS Office Excel* програма. Резултати статистичке анализе приказани су табеларно и графички. Статистички прорачуни су вршени програмом *SPSS* верзија 20. Добијени резултати су приказани табеларно и графички уз текстуални коментар. Од основних дескриптивних статистичких параметара коришћене су стандардне статистичке методе за квалитативну и квантитативну процену добијених резултата: апсолутни бројеви, релативни бројеви (%), аритметичка средина (\bar{x}), стандардна девијација (*SD*), медијана и интервал варијације. Нормалност дистрибуције индивидуалних вредности испитивана је Коломогоров Смирнов тестом. Упоређивање аритметичких средина два узорка вршено је *t*-тестом док је у случајевима неправилне дистрибуције података коришћен непараметријски *Mann-Whitney U* тест. За тестирање статистичке значајности разлика апсолутних фреквенција међу узорцима коришћен је χ^2 тест. *Friedman*-ов тест је коришћен за поређење поновљених мерења. Корелација између појединих параметара одређивана је израчунавањем Пирсоновог (*Paerson*) и Спирман (*Spearman*) коефицијента корелације. Ради утврђивања предиктора постоперативног леуса коришћена је униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа, као и вишеструка регресија и мултиноминална регресиона анализа у случају када зависна варијабла има више од две категорије. Статистичка хипотеза тестирана је на нивоу сигнификантности за ризик од $\alpha = 0,05$, тј. разлика међу узорцима сматра се значајном ако је $p < 0,05$.

6. Резултати

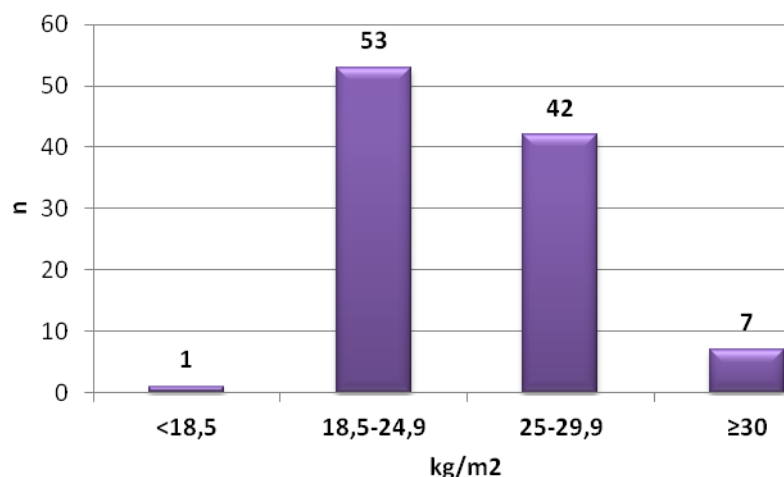
6.1. Карактеристике испитаника

Истраживањем је обухваћено 103 испитаника са дијагностикованим малигним туморима дебелог црева, међу којима је било 64 (37,9%) мушкараца и 39 (62,1%) жена (графикон 1). Просечна старост свих испитаника је износила $66,00 \pm 10,06$ година, од којих је најмлађи испитаник имао 29, а најстарији 85 година. Просечна старост жена ($65,23 \pm 12,07$ година) у односу на мушкарце ($66,48 \pm 8,69$ година) се није статистички значајно разликовала ($p=0,542$).



Графикон 1. Дистрибуција испитаника према полу

Випе од половине испитаника, 53 (51,5%), било је нормалне ухрањености, 42 (40,8%) испитаника је било прекомерно ухрањено, 7 (6,8%) су били гојазни, док је само један испитаник (1,0%) био неухрањен (графикон 2).



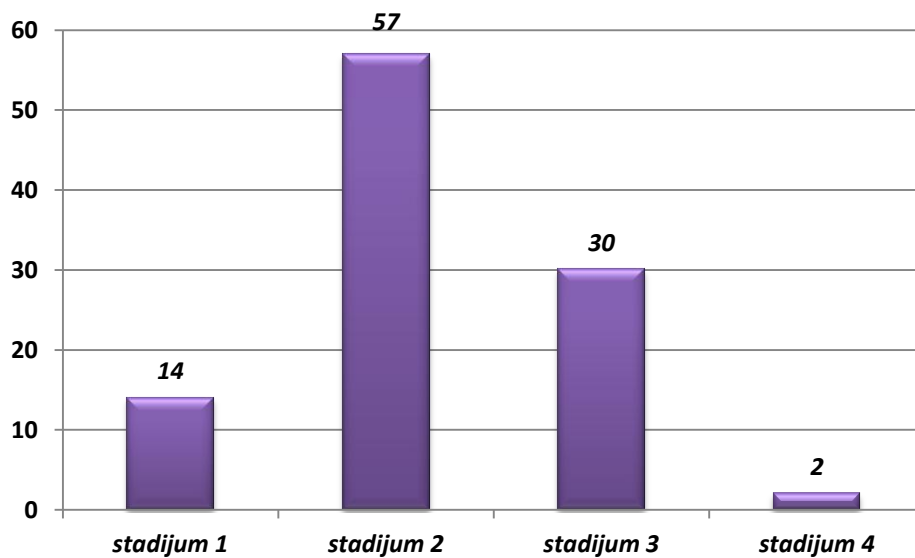
Графикон 2. *BMI* испитаника

Табела 1. Дистрибуција коморбидитета, претходних операција и *ASA* класификације

Варијабла		n(%)
Коморбидитети	Не	25(24,3)
	Да	78(75,7)
Број коморбидитета	0	25(24,3)
	1	52(50,5)
	≥2	26(25,2)
Хипертензија	Не	39(37,9)
	Да	64(62,1)
ДМ	Не	86(83,5)
	Да	17(16,5)
Поремећај срчаног ритма	Не	88(85,4)
	Да	15(14,6)
ЦВИ	Не	101(98,1)
	Да	2(1,9)
АП	Не	96(93,2)
	Да	7(6,8)
ХБИ	Не	99(96,1)
	Да	4(3,9)
ХОБП	Не	99(96,1)
	Да	4(3,9)
Пушач	Не	83(80,6)
	Да	20(19,4)
Претходне операције	Не	79(76,7)
	Да	24(23,3)
<i>ASA</i>	I и II	71(68,9)
	III и IV	32(31,1)

У табели 1 је приказана дистрибуција броја и врста коморбидитета, присуство предходних операција, пушачки статус и *ASA* класификација. У испитиваној популацији чак две трећине испитаника има коморбидитет, од којег је најчешћа хипертензија 64 (62,1%), док дијабетес мелитус и поремећај срчаног ритма имају учесталост од око 15%. Двадесет (19,4%) испитаника су пушачи. Скоро четвртина испитаника, 24 (23,3%), је претходно имала операције на абдомену.

Према *ASA* скору, 71 (68,9%) испитаник је имао низак, док је трећина испитаника, 32 (31,1%), имала повећан оперативни ризик. Ближа дистрибуција испитаника према према *ASA* скору је приказана на графикону 3. Око половине болесника припадало је другој категорији, а само 2 испитаника су имала системску болест која је претња по живот.



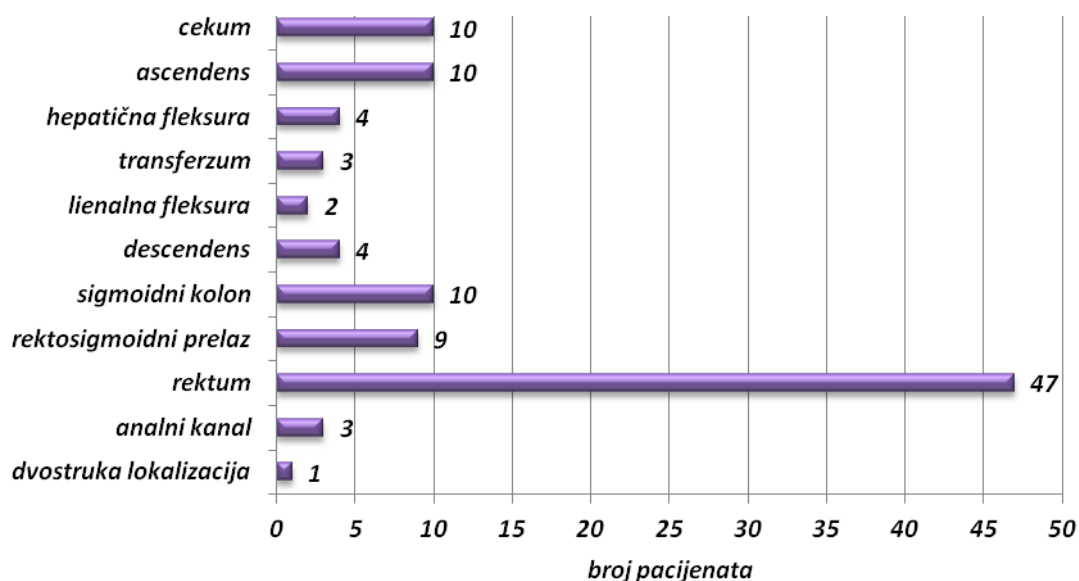
Графикон 3. *ASA* класификација

Табела 2. Локализација и стадијум малигнух тумора

		Број (%)
Локализација	Десни	27(26,2)
	Леви	25(24,3)
	Ректум	50(48,5)
	Двострука локализација	1(1,0)
Стадијум	I	20(19,4)
	IIA	35(32,1)
	IIB	3(2,9)
	IIC	3(2,9)
	III	2(1,9)
	IIIA	5(4,9)
	IIIB	25(24,3)
	IIIC	10(9,7)
T стадијум	1	9(8,7)
	2	17(16,5)
	3	69(67,0)
	4	2(1,9)
	4a	3(2,9)
	4b	3(2,9)
N стадијум	0	58(56,3)
	1a	12(11,7)
	1b	9(8,7)
	1c	4(3,9)
	2a	11(10,7)
	2b	9(8,7)

У табели 2 приказана је локализација малигнух тумора и стадијум болести након патохистолошке верификације. Код највећег броја болесника 50 (48,5%) малигни процес је био локализован на ректуму, док су остали тумори скоро идентично дистрибуирани на десни и леви колон. Ближа локализација тумора приказана је на графикону 4.

Приближно исти број болесника оперисан је у другом (39,8%) или трећем стадијуму болести (40,8%), а T стадијум 3 је био најчесталији (67,0%). На основу патохистолошких извештаја чак у 58(56,3%) ресеката нису идентификовани позитивни лимфни чворови (N статус 0).



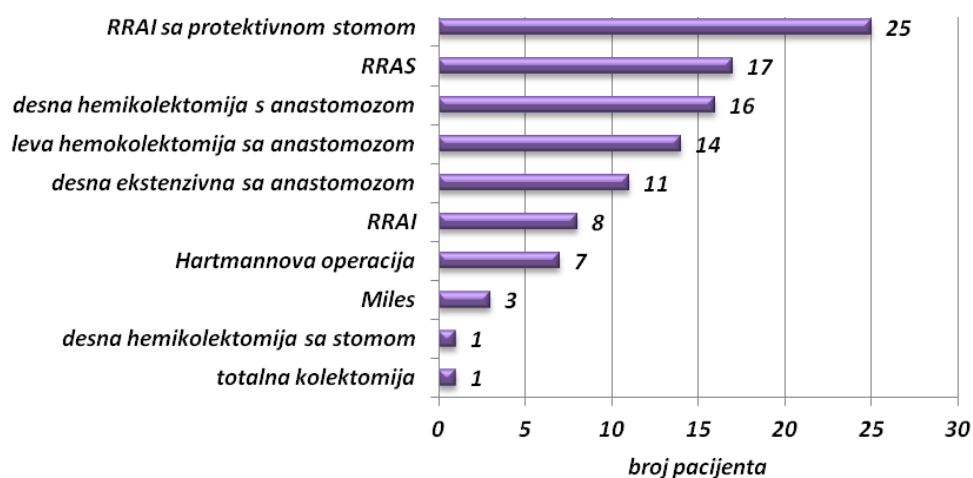
Графикон 4. Дистрибуција локализације тумора

Табела 3. Преоперативне вредности крвне слике, биохемијских параметара и маркера инфламације

Преоп		\bar{x}	SD
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT (%)	0,37	0,05
	HGB (g/l)	121,88	21,67
	WBC	7,29	2,64
	Mg (mmol/l)	0,86	0,08
	Na (mmol/l)	137,90	3,36
	Ca (mmol/l)	2,27	0,27
	K (mmol/l)	4,46	0,55
	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	84,39	19,56
Маркери Инфламације	Albumini (g/l)	37,33	5,26
	IL-6	8,21	6,49
	CRP (mg/ L)	18,67	34,57
	Feritin ($\mu\text{g/l}$)	76,41	60,89
	Transferin (g/l)	2,29	0,52
	SE (mm/h)	23,48	15,97
	Fibrinogen (g/l)	5,24	1,67

У табели 3 су приказане вредности крвне слике, биохемијских параметара као и параметара инфламације мерени пре операције.

6.1.1. Интраоперативни подаци



Графикон 4. Врсте оперативних процедура

На графикону 4, приказана је дистрибуција изведених оперативних захвата. Код скоро петине испитаника, 25 (24,3%) је урађена ниска ресекција ректума са протективном стомом. Следећа по заступљености је висока ресекција ректума 17 (16,5%), затим десна хемиколектомија са анастомозом 16 (15,5%), лева хемиколектомија са анастомозом 14 (13,6%), десна екстензивна хемиколектомија са анастомозом 11 (10,7%), ниска ресекција ректума 8 (7,8%), ресекција ректума по Хартману 7 (6,8%), абдоминоперинеална ампутација по Мајлсу 3 (2,9%), и по 1 тотална колектомија и десна хемиколектомија са униполарном стомом. Подаци о врсти анастомоза, врстама стома и мобилизацији лиеналне флекуре приказани су у табели 4.

Табела 4. Креирање анастомоза и стома и мобилизација лиеналне флекуре

		n (%)
Мобилизација фл.	Не	87(84,5)
	Да	16(15,5)
Анастомоза	Не	11(10,7)
	Да	92(89,3)
Врста анастомозе	илео-коло	26(28,6)
	коло-коло	14(15,4)
	коло-ректо	50(54,9)
	илео-ректо	1(1,1)
Стома	Не	70(68,0)
	Да	33(32,0)
Врста стоме	Колостома	23(69,7)
	Илеостома	10(30,3)

Табела 5. Интраоперативни параметри

		$\bar{x} \pm SD; n(\%)$
Трајање операције (мин)		124,90±39,72
Трајање операције (мин)	<120	49(47,6)
	≥120	54(52,4)
Трајање експозиције црева (мин)		99,97±35,22
Дужина инцизије (цм)		22,39±4,22
Дужина ресеката (цм)		33,73±15,37
Волумен кристалоида (мл)		1484,47±587,74
Периоперативна надокнада крви	Не	97(94,2)
	Да	6(5,8)
Губитак крви (мл)	<100	54(52,4)
	101-500	47(45,9)
	≥500	2(1,9)
Губитак крви (мл)		100,85±79,36
Контаминација оперативног поља	Без	61(59,2)
	серозна течност	35(34,0)
	локални пус	4(3,9)
	цревни садржај, пус и крв	3(2,9)
Адхезиолоза	Не	84(81,6)
	Да	19(18,4)
Доза опиоида		31,94±8,43

Интраоперативни параметри везани за трајање операције, губитак и надокнаду крви, дужину инцизије и ресеката, неопходност адхезиолизе, контаминације оперативног поља као и употребу кристалоида и опиоида приказани су у табели 5.

6.1.2. Постоперативни подаци

Постоперативни параметри крвне слике и биохемијских анализа првог, трећег и петог постоперативног дана приказани су у табелама 6, 7 и 8.

Табела 6. Параметри крвне слике и биохемијских анализа првог постоперативног дана

ПОД 1		\bar{x}	SD
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT (l)	0,35	0,05
	HGB (g/l)	118,24	19,26
	WBC	13,95	3,68
	Mg (mmol/l)	0,75	0,09
	Na (mmol/l)	135,19	3,39
	Ca (mmol/l)	2,07	0,10
	K (mmol/l)	4,31	0,65
	Креатинин (μmol/l)	98,80	35,98
	Albumini (g/l)	31,88	4,11

Маркери инфламације	IL- 6	243,63	17,49
	CRP (mg/L)	109,46	38,69
	Feritin (µg/l)	132,43	104,294
	Transferin (g/l)	1,94	0,46
	SE (mm/h)	24,54	15,82
	Fibrinogen (g/l)	5,97	1,60
	PCT (ng/ml)	3,70	5,05
Перитонеална течност	CRP (mg/l)	14,23	22,90

Табела 7. Параметри крвне слике и биохемијских анализа трећег постоперативног дана

ПОДЗ		\bar{x}	SD
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT l/l	0,31	0,05
	HGB (g/l)	101,29	24,48
	WBC	10,27	3,76
	Mg (mmol/l)	0,78	0,08
	Na (mmol/l)	139,14	3,72
	Ca (mmol/l)	2,04	0,09
	K (mmol/l)	3,87	0,46
	Kreatinin (µmol/l)	95,49	36,12
	Albumini (g/l)	28,27	3,49
	IL-6	/	/
Маркери инфламације	CRP (mg/l)	159,95	71,49
	Feritin (µg/l)	196,01	126,92
	Transferin (g/l)	1,57	0,39
	SE (mm/h)	57,33	23,19
	Fibrinogen (g/l)	8,18	2,62
	PCT (ng/ml)	1,88	3,29
	Перитонеална течност	CRP (mg/l)	55,74

Табела 8. Параметри крвне слике, биохемијских анализа петог постоперативног дана

ПОД5		\bar{x}	SD
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT l/l	0,30	0,04
	HGB (g/l)	103,34	16,92
	WBC	8,34	3,04
	Mg (mmol/l)	0,73	0,08
	Na (mmol/l)	139,56	3,59
	Ca (mmol/l)	2,02	0,13
	K (mmol/l)	3,75	0,47
	Kreatinin (µmol/l)	90,02	37,19
	Albumini (g/l)	28,06	3,62
	IL 6	/	/

Маркери инфламације	CRP (mg/l)	100,42	76,57
	Feritin (µg/l)	209,86	134,23
	Transferin (g/l)	1,57	0,40
	SE (mm/h)	56,56	23,30
	Fibrinogen (g/l)	7,33	2,24
	PCT(ng/ml)	2,34	11,45
Перитонеална течност	CRP (mg/l)	56,70	30,16

Friedman-овим тестом поновљених мерења праћене су промене вредности крвне слике, биохемијских параметара и маркера инфламације мерених пре операције, првог, трећег и петог постоперативног дана (табела 9). Скоро све вредности су показале статистички високо значајну промену. Вредности хематокрита ($p < 0,001$), хемоглобина ($p < 0,001$), урее ($p < 0,001$) и креатинина ($p < 0,001$) су значајно расле током поновљених мерења, док су вредности леукоцита ($p < 0,001$), магнезијума ($p < 0,001$), натријума ($p < 0,001$), калијума ($p < 0,001$), калцијума ($p < 0,001$), укупних протеина ($p < 0,001$) и албумина значајно падале приликом сваког наредног мерења. Сви маркери инфламације изузев фибриногена ($p = 0,070$) су имали значајне промене у поновљеним мерењима. Интерлеукин 6 бележи значајни скок након операције ($p < 0,001$). Пораст приликом сваког од поновљених мерења су показале и вредности *CRP*-а ($p < 0,001$), феритина ($p < 0,001$) и седиментације ($p < 0,001$), док је значајан пад вредности трансферина ($p < 0,001$) и прокалцитонина ($p < 0,001$) регистрован приликом поновљених мерења. Вредности *CRP*-а у перитонеалној течности су значајно расле до трећег дана ($p < 0,001$), да би потом стагнирале.

Табела 9. Промене вредности крвне слике, биохемијских маркера и маркера инфламације кроз испитиване периоде

	Преоп.	ПОД 1	ПОД 3	ПОД 5	χ^2^*	p
HCT l/l	0,37±0,05	0,35±0,05	0,31±0,05	0,30±0,04	111,1	<0,001
HGB(g/l)	121,88±21,67	118,24±19,26	101,29±24,48	103,34±16,92	117,5	<0,001
WBC	7,29±2,64	13,95±3,68	10,27±3,76	8,34±3,04	176,1	<0,001
Mg(mmol/l)	0,86±0,08	0,75±0,09	0,78±0,08	0,73±0,08	84,1	<0,001
Na(mmol/l)	137,90±3,36	135,19±3,39	139,14±3,72	139,56±3,59	104,8	<0,001
Ca(mmol/l)	2,27±0,27	2,07±0,10	2,04±0,09	2,02±0,13	136,1	<0,001
K(mmol/l)	4,46±0,55	4,31±0,65	3,87±0,46	3,75±0,47	118,7	<0,001
Urea(mmol/l)	4,80±1,72	5,25±2,38	6,12±3,15	5,24±3,47	19,9	<0,001
Kreatinin(µmol/l)	84,39±19,56	98,80±35,98	95,49±36,12	90,02±37,19	26,2	<0,001
Ukupni proteini(g/l)	64,87±6,62	55,59±5,19	52,08±5,31	52,40±4,99	188,6	<0,001
Albumini(g/l)	37,33±5,26	31,88±4,11	28,27±3,49	28,06±3,62	210,0	<0,001

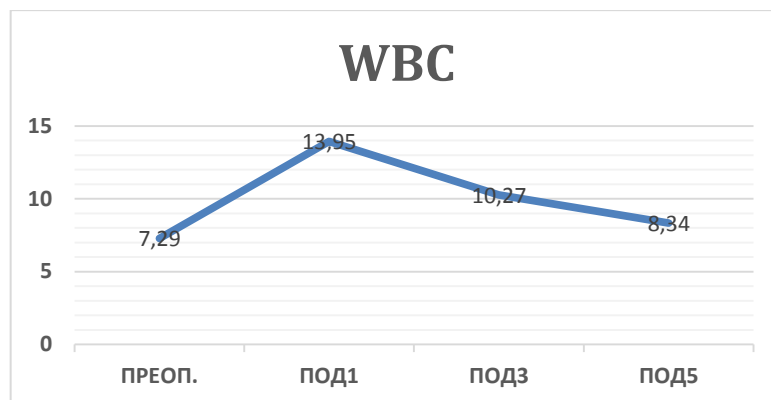
IL 6	8,21±6,49	243,63±17,49	/	/	99,90	<0,001
CRP (mg/ L)	18,67±34,57	109,46±38,69	159,95±71,49	100,42±76,57	202,4	<0,001
Feritin(µg/l)	76,41±60,89	132,43±104,4	196,01±126,9	209,86±134,2	178,9	<0,001
Transferin(g/l)	2,29±0,52	1,94±0,46	1,57±0,39	1,57±0,40	143,7	<0,001
SE(mm/h)	23,48±15,97	24,54±15,82	57,33±23,19	56,56±23,30	140,1	<0,001
Fibrinogen(g/l)	5,24±1,67	5,97±1,60	8,18±2,62	7,33±2,24	7,0	0,070
Prolactonin(ng/ml)	/	3,70±5,05	1,88±3,29	2,34±11,45	133,9	<0,001
CRP peritoneum	/	14,23±22,90	55,74±40,664	56,70±30,16	202,4	<0,001

*Friedman Test

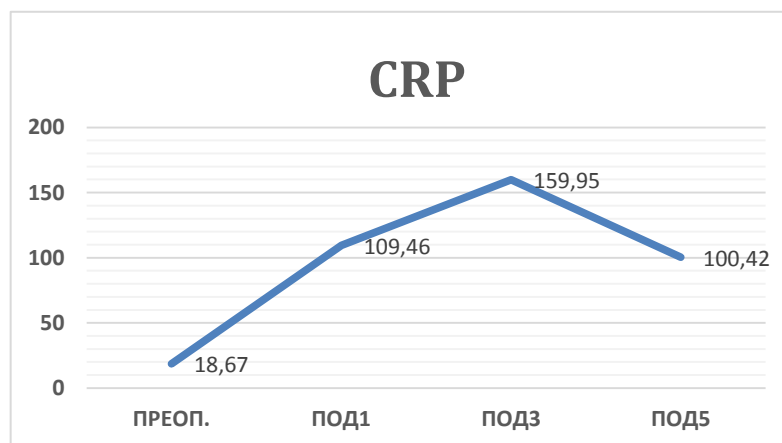
Табела 10. Промене вредности крвне слике, биохемијских параметара и маркера инфламације

		$\bar{x} \pm SD$
Крвна слика и биохемијски параметри	Пад Hgb (%)	15,04±14,60
	Пад Na (%)	1,79±2,53
	Пад K (%)	16,09±10,85
	Пад Ca (%)	10,43±6,75
	Пад Mg (%)	14,14±11,96
	Пад албумина (%)	23,65±11,79
Маркери инфламације	пораст IL 6	264,06±344,95
	пораст WBC (%)	113,64±79,23
	пораст CRP	145,09±77,24

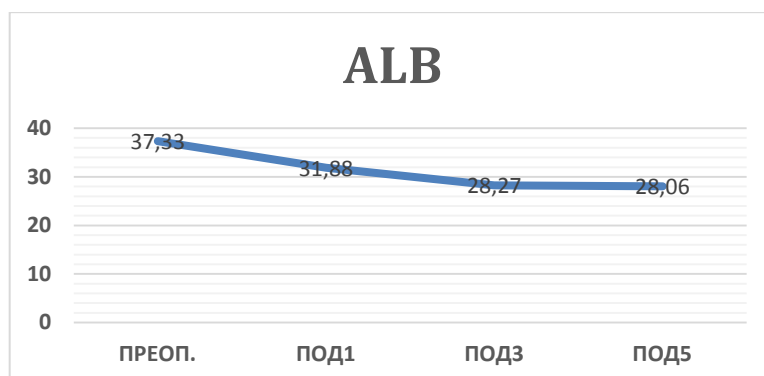
У табели 10 су приказани резултати промена (максимални пад и пораст) хематолошких и биохемијских параметара у односу на преоперативне вредности. Вредности појединих параметара (хемоглобина, натријума, калијума, калцијума, магнезијума и албумина) су приказани у виду просечног процентуалног пада у односу на вредности параметара мерених пре операције. Пораст вредности интерлеукина је рачунат првог дана у односу на вредности измерене пре операције. Пораст белих крвних зрнаца представљен у процентима, а *CRP*-а у мерним јединицама је рачунат у односу на преоперативне вредности. Промене појединих параметара инфламације током хируршког лечења приказане су и графички (графикони 5,6,7 и 8).



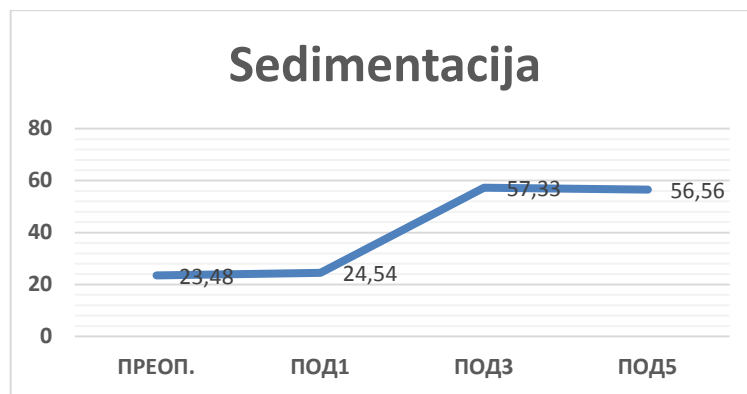
Графикон 5. Графички приказ промена вредности леукоцита током хирушког лечења



Графикон 6. Графички приказ промена вредности *CRP*-а током хирушког лечења

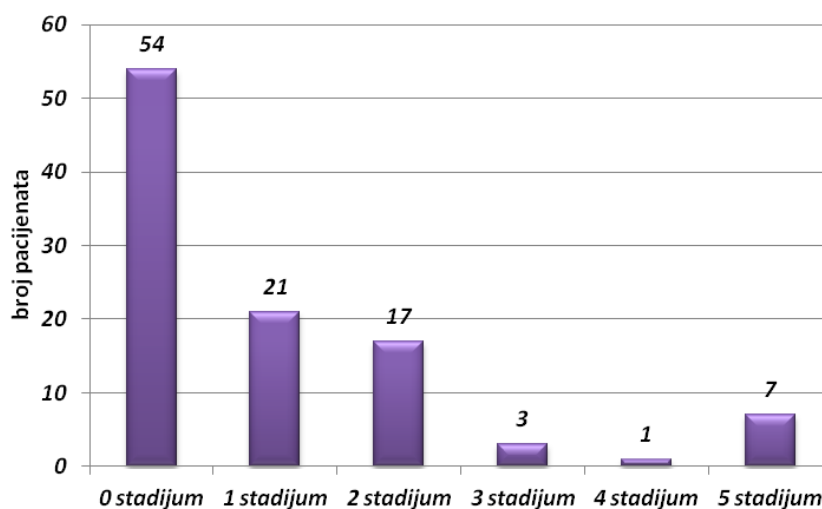


Графикон 7. Графички приказ промена вредности албумина током хирушког лечења



Графикон 8. Графички приказ промена вредности седиментације током хирушког лечења

Степен компликације према класификацији *Clavien*-а и *Dindo*-а приказан је на графикону 9.

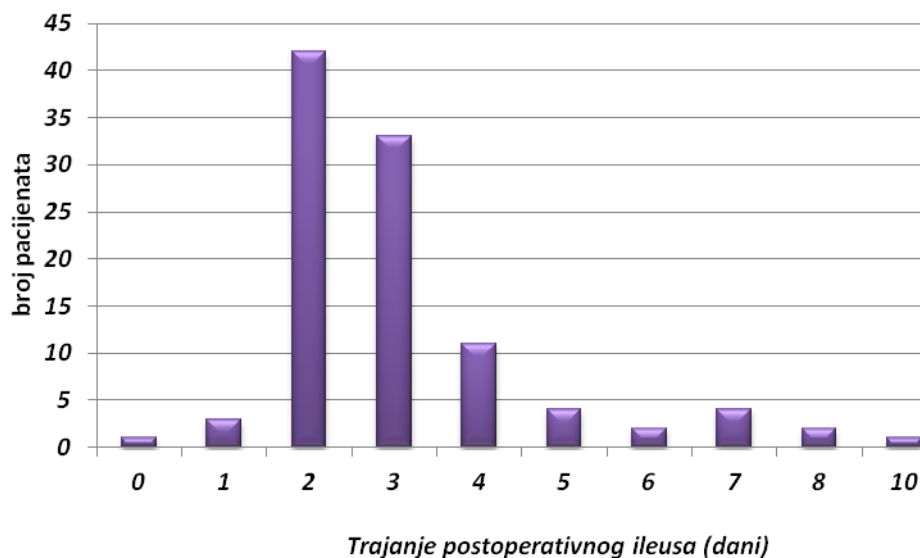


Графикон 9. Компликације по класификацији *Clavien*-а и *Dindo*-а

Један од облика инфекције на месту оперативног рада јавио се код нешто више од четвртине болесника тј у 26,2%, а најчешће се радило о површној инфекцији коже (12,6%). Скоро половина испитаника 48,5% имала је неку врсту постоперативне компликације, а њих 33(32,0%) хируршку компликацију. Ако се изузме ПОИ од укупног броја, код укупно 39(37,9%) болесника је регистрована компликација. Постоперативни илеус је забележен код 12(11,3%) болесника. Дехисценција анастомозе се јавила код 5(5,4%) болесника, док је 10(9,7%) реоперисано. Цревна перисталтика успостављена је просечно 3 дана након операције ($2,99 \pm 1,48$), најраније на дан операције, а најкасније осмог постоперативног дана (графикон 10).

Табела 11. Постоперативне компликације

		n(%)
<i>SSI</i>	Без	76(73,8)
	Површна инфекција коже	13(12,6)
	Дубока инфекција на месту инцизије	5(4,9)
	Инфекција органа и простора	9(8,7)
Компликације	Не	54(52,4)
	Да	49(47,6)
Компликације изузев ПОИ	Не	64(62,1)
	Да	39(37,9)
ПОИ	Не	91(88,7)
	Да	12(11,3)
Компликације по <i>Clavien</i> и <i>Dindo</i> кл.	0	54(52,4)
	I	21(20,4)
	II	17(16,5)
	III	3(2,9)
	IV	1(1,0)
	V	7(6,8)
Дехисценција анастомозе	Не	87(94,6)
	Да	5(5,4)
Реоперација	Не	93(90,3)
	Да	10(9,7)



Графикон 10. Дистрибуција трајања постоперативног илеуса

У табели 12. приказани су параметри болничког лечења. Просечна хоспитализација свих испитаника износила је $12,60 \pm 6,65$ дана, од тога просечно $9,39 \pm 6,07$ дана постоперативног лечења. За преоперативну припрему је просечно

требало $3,07 \pm 2,25$ дана (минимално 1, а максимално 14 дана). У интензивној нези су пацијенти боравили $1,62 \pm 1,43$ дана (максимум 10).

Табела 12. Параметри болничког лечења

Број дана	$\bar{x} \pm SD$	min-max
Хоспитализација	$12,60 \pm 6,65$	7-49
Преоперативна припрема	$3,07 \pm 2,25$	1-14
Интензивна нега	$1,62 \pm 1,43$	0-10
Постоперативно лечење	$9,39 \pm 6,07$	1-46

6.2. Компарације у односу на ПОИ

У испитиваној популацији код 12(11,3%) болесника се јавио постоперативни илеус.

Табела 13. Поређење демографских карактеристика у односу на ПОИ

	Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	t/ χ^2	p	
Старост	$\bar{x} \pm SD$	$66,02 \pm 10,28$	$65,92 \pm 8,77$	0,034	0,937
Пол	Мушки n(%)	33(36,3)	6(50,0)	0,850	0,356
	Женски n(%)	58(63,7)	6(50,0)		
BMIcont		$24,85 \pm 3,20$	$26,49 \pm 4,66$	1,569	0,120
BMI	<18,5 n(%)	0(0,0)	1(8,3)	10,400	0,015*
	18,5-24,9 n(%)	49(53,8)	4(33,3)		
	25-29,9 n(%)	37(40,7)	5(41,7)		
	≥ 30 n(%)	5(5,5)	2(16,7)		

Поређењем болесника код којих се јавио постоперативни илеус са онима без ове компликације, утврђено је да се ради о хомогеним групама сличне старосне доби ($t=0,034$; $p=0,937$) и без статистички значајне разлика у односу на пол ($\chi^2=0,850$; $p=0,356$). Поређењем средњих вредности *BMI* у испитиваним групама није уочено постојање статистички значајне разлике ($t=1,569$; $p=0,120$). Упоредјујући класе *BMI* уочено је значајно разликовање међу групама ($\chi^2=10,400$; $p=0,015$). Даље је утврђено да је међу испитаницима који су развили постоперативни илеус било значајно више неухрањених особа ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) ($\chi^2=7,66$; $p=0,005$).

Табела 14. Поређење коморбидитета, претходних операција и ASA класификације у односу на ПОИ

Варијабла		Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	χ^2	p
Коморбидитети	Не	21(23,1)	4(33,3)	0,607	0,436
	Да	70(76,9)	8(66,7)		
Број коморбидитета	0	21(23,1)	4(33,3)	0,856	0,652
	1	46(50,5)	6(50,0)		
	≥2	24(26,4)	2(16,7)		
Хипертензија	Не	33(36,3)	6(50,0)	0,850	0,356
	Да	58(63,7)	6(50,0)		
ДМ	Не	75(82,4)	9(75,0)	0,658	0,417
	Да	16(17,6)	3(25,0)		
Поремећаји срчаног ритма	Не	78(85,7)	10(83,3)	0,048	0,826
	Да	13(14,3)	2(16,7)		
ЦВИ	Не	89(98,8)	12(100,0)	0,296	0,604
	Да	2(2,2)	0(0,0)		
АП	Не	85(93,4)	11(91,7)	0,051	0,822
	Да	6(6,6)	1(8,3)		
ХБИ	Не	87(95,6)	12(100,0)	0,549	0,495
	Да	4(4,4)	0(0,0)		
ХОБП	Не	87(95,6)	12(100,0)	0,549	0,495
	Да	4(4,4)	0(0,0)		
Пушење	Не	73(80,2)	10(83,3)	0,168	0,919
	Да	18(19,8)	2(16,7)		
Претходне операције	Не	69(85,8)	10(83,3)	0,035	0,563
	Да	22(24,2)	2(16,7)		
ASA	I и II	62(68,1)	9(75,0)	0,234	0,629
	III и IV	29(31,9)	3(25,0)		

Ниједна од испитиваних варијабли (коморбидитети, број коморбидитета, поједине врсте коморбидитета, пушење, претходне операције и ASA класификација) није показала статистичку значајност у двама испитиваним групама (табела 14).

Табела 15. Карактеристике тумора испитиваних група у односу на ПОИ

Варијабла		Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	χ^2	<i>p</i>
Локализација	Десни колон	23(25,3)	4(33,3)	0,724	0,686
	Леви колон	23(25,3)	2(16,7)		
	Ректум	44(48,4)	6(50,0)		
	Двострука лок.	1(1,1)	0(0,0)		
Стадијум	I	17(19,1)	2(16,7)	2,618	0,918
	IIA	30(33,7)	5(41,6)		
	IIB	3(3,4)	0(0,0)		
	IIC	3(3,4)	0(0,0)		
	III	2(2,2)	0(0,0)		
	IIIA	5(5,6)	0(0,0)		
	IIIB	21(23,6)	3(25,0)		
	IIIC	8(9,0)	2(16,7)		
T стадијум	1	9(9,9)	0(0,0)	2,784	0,733
	2	15(16,5)	2(16,7)		
	3	59(64,8)	10(83,3)		
	4	2(2,2)	0(0,0)		
	4a	3(3,3)	0(0,0)		
	4b	3(3,3)	0(0,0)		
	N стадијум	0	51(56,0)		
1a		11(12,1)	1(8,3)		
1b		9(9,9)	0(0,0)		
1c		3(3,3)	1(8,3)		
2a		10(11,0)	1(8,3)		
2b		7(7,7)	2(16,7)		

Упоређујући групе испитаника који су развили илеус са онима који нису у односу на локализацију и стадијум тумора, као и стадијуме *T* и *N* није утврђена статистички сигнификантна разлика (табела 15).

Табела 16. Преоперативне вредности крвне слике, биохемијских параметара и маркера инфламације у односу на ПОИ

		Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	t/Z*	P
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT I/l	0,37±0,06	0,38±0,06	0,490	0,625
	HGB (g/l)	122,80±21,67	125,80±20,20	0,523	0,602
	WBC	7,25±2,72	7,55±2,04	1,070*	0,285
	Mg (mmol/l)	0,86±0,08	0,86±0,07	0,039	0,969
	Na (mmol/l)	137,98±3,45	137,36±2,69	0,790*	0,429
	Ca (mmol/l)	2,24±0,15	2,47±0,67	0,785*	0,433
	K (mmol/l)	4,45±0,58	4,48±0,34	0,250*	0,803
	Kreatinin (μmol/l)	84,03±20,14	88,32±20,45	0,691	0,491
	Albumini (g/l)	37,11±5,49	38,91±2,88	1,377*	0,196
Маркери инфламације	IL 6	8,27±6,81	8,00±3,55	0,301*	0,193
	CRP (mg/l)	18,41±35,67	20,56±26,26	0,420*	0,807
	Feritin (μg/l)	74,57±60,34	89,96±66,25	1,034*	0,301
	Transferin (g/l)	2,27±0,49	2,43±0,71	0,689*	0,491
	SE (mm/h)	22,41±15,56	31,36±17,51	1,612*	0,107
	Fibrinogen (g/l)	5,22±1,71	5,38±1,55	0,377*	0,706

*Mann-Whitney U test

У табели 16 су приказани резултати преоперативних вредности крвне слике, биохемијских маркера и маркера инфламације међу групама испитаника који су имали постоперативни илеус и оних без илеуса. Ниједан од маркера инфламације се није издвојио као статистички значајан.

Табела 17. Врсте оперативних процедура у односу на ПОИ

Врсте операције	Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	χ^2	P
Десна хемиколектомија са анстомозом	14(15,4)	2(16,7)		
Десна екстензивна хемиколектомија са анастомозом	9(9,9)	2(16,7)		
Десна хемиколектомија са стомом	1(1,1)	0(0,0)		
Лева хемиколектомија са анастомозом	12(13,2)	2(16,7)		
Висока ресекција ректума	17(18,7)	0(0,0)		
Ниска ресекција ректума	8(8,8)	0(0,0)		
Ниска ресекција ректума са протективном сомом	21(23,1)	4(33,3)		
Тотална колектомија	1(1,1)	0(0,0)		
Хартманова операција	6(6,6)	1(8,3)		
Мајлсова операција	2(2,2)	1(8,3)	5,999	0,740

Упоредјујући врсте оперативних захвата код болесника који су развили постоперативни илеус са болесницима који га нису развили није утврђено постојање статистички значајне разлике ($p=0,740$) (табела 17).

Табела 18. Карактеристике оперативних процеура у групи са и без ПОИ

		Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	χ^2	P
Моб. лиен. флекс.	Не	77(84,6)	10(83,3)	0,013	1,000
	Да	14(15,4)	2(16,7)		
Анастомоза	Не	9(9,9)	2(16,7)	0,510	0,475
	Да	82(90,1)	10(83,3)		
Врста анастомозе	Илео-коло	21(25,9)	5(50,0)	2,597	0,458
	Коло-коло	13(16,0)	1(10,0)		
	Коло-ректо	46(56,8)	4(40,0)		
	Илео-ректо	1(1,2)	0(0,0)		
Стома	Не	64(70,3)	6(50,0)	2,012	0,156
	Да	27(29,7)	6(50,0)		
Врста стоме	Колостома	20(74,1)	3(50,0)	1,347	0,246
	Илеостома	7(25,9)	3(50,0)		

Посматрајући врсту анастомозе, присуство стоме, врсту стоме и саму мобилизацију лиеналне флекуре нису утврђене статистички значајне разлика међу двама испитиваним групама (табела 18).

Табела 19. Поређење оперативних карактеристика према групама

		Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	Z^*/χ^2	p
Трајање операције (мин)		122,02±35,38	146,75±61,48	1,004	0,042
Трајање операције (мин)	<120	45(49,5)	4(33,3)	1,104	0,293
	≥120	46(50,5)	8(76,7)		
Експозиција црева (мин)		97,36±32,00	117,17±52,40	1,069*	0,285
Експозиција црева (мин)	<90	38(41,8)	3(25,0)	1,243	0,265
	≥90	53(58,2)	9(75,0)		
Дужина инцизије (цм)		22,01±4,11	25,25±4,05		0,015
Дужина инцизије (цм)		32,93±15,56	39,75±12,94	2,437*	0,056
Надокнада течности током операције (мл)		1435,16±546,98	1858,33±763,32	1,069	0,018
Периоперативна надокнада крви (мл)	Не	85(93,4)	12(100,0)	0,840	0,359
	Да	6(6,6)	0(0,0)		
Постоперативна надокнада крви	Не	75(82,4)	9(75,0)	0,388	0,533
	Да	16(17,6)	3(25,0)		

Губитак крви (мл)	<100	48(52,7)	6(50,0)		
	101-500	41(45,1)	6(50,0)		
	≥500	2(2,2)	0(0,0)	0,336	0,845
Губитак крви (мл)		100,00±79,93	104,17±78,21	0,088*	0,930
Контаминација оперативног поља	Без	54(59,3)	7(58,3)		
	серозна течност	31(34,1)	4(33,3)		
	локални пус	4(4,4)	0(0,0)		
	цревни садржај, пус и крв	2(2,2)	1(8,3)	1,901	0,593
Адхезиолиза	Не	74(81,3)	10(83,3)		
	Да	17(18,7)	2(16,7)	0,029	1,000
Доза опиоида		31,04±7,05	38,75±14,00	2,548	0,011

*Mann-Whitney U test

У табели 19 су приказани резултати мерених варијабли током операције код група болесника који су развили постоперативни илеус и оних који нису. Операција је значајно дуже трајала код испитаника који су развили постоперативни илеус (146,75±61,48 vs 122,02±35,38; p=0,042). Утврђено је да су пацијенти који су развили ПОИ имали значајно дужу инцизију у поређењу са онима који нису развили илеус (25,25±4,05 vs 22,01±4,11; p=0,015). Значајно више течности је надокнађивано током операције код оних пацијената који су након операције развили илеус (1858,33±763,32 vs 1435,16±546,98; p=0,018). Значајно веће дозе опиоида су примили пацијенти који су након операције имали илеус (38,75±14,00 vs 31,04±7,05; p=0,011).

Поређењем параметара крвне слике и биохемијских анализа мерених унутар 24 часа од операције у групама болесника који су развили ПОИ и оних без, утврђено је да су вредности натријума биле статистички значајно ниже код пацијената са овом компликацијом (133,42±3,02 vs 135,64±3,21; p=0,014). Што се тиче маркера инфламације седиментација је била значајно виша у групи болесника са ПОИ (37,20±17,71 vs 23,04±14,15; p=0,003) (табела 20).

Табела 20. Вредности крвне слике, биохемијских параметара и маркера инфламације првог постоперативног дана

		Без ПОИ	ПОИ	t/Z*	p
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT (l)	0,35±0,05	0,34±0,04	0,758	0,450
	HGB (g/l)	118,27±19,02	117,73±19,38	0,092	0,927
	WBC	14,18±4,54	13,84±3,25	0,153*	0,958
	Mg (mmol/l)	0,76±0,09	0,76±0,08	0,735*	0,462
	Na (mmol/l)	135,64±3,21	133,42±3,02	2,459*	0,014
	Ca (mmol/l)	22,06±0,11	2,07±0,08	0,412	0,681
	K (mmol/l)	4,30±0,62	4,15±0,57	0,983*	0,326
	Kreat (μmol/l)	98,67±34,45	90,47±20,45	0,205*	0,838
	Albumini (g/l)	31,74±4,04	31,50±3,45	0,423	0,672
Маркери инфламације	IL 6	280,75±365,72	273,92±120,74	1,388*	0,165
	CRP (mg/l)	106,36±45,33	123,19±27,69	1,252	0,214
	Feritin (μg/l)	142,70±130,74	145,06±96,52	0,511*	0,609
	Transferin (g/l)	1,94±0,45	20,03±0,59	0,625	0,533
	SE (mm/h)	23,04±14,15	37,20±17,71	2,931*	0,003
	Fibrinogen (g/l)	5,98±0,50	5,87±2,30	0,053*	0,958
	PCT(ng/ml)	4,19±6,01	2,47±1,93	0,092*	0,927
Перитонеална течност	CRP (mg/l)	14,09±22,24	11,28±12,63	0,307*	0,759

*Mann-Whitney U test

Вршећи поређење параметара крвне слике и биохемијских анализа мерених трећег дана од операције у групама пацијената са развијеним ПОИ и оних без илеуса, утврђено је да су вредности седиментације (72,40±26,81 vs 53,90±21,59; p=0,015), као и вредности фибриногена (9,66±2,62 vs 7,83±2,52; p=0,037) биле значајно више у групи пацијената са илеусом (табела 21).

Табела 21. Вредности крвне слике, биохемијских параметара и маркера инфламације трећег постоперативног дана

		Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	t/Z*	p
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT (l)	0,31±0,05	0,32±0,06	0,762	0,448
	HGB (g/l)	101,31±20,17	106,07±19,08	0,772	0,442
	WBC	10,48±4,12	11,61±3,02	1,400*	0,161
	Mg (mmol/l)	0,77±0,07	0,78±0,10	0,271*	0,786
	Na (mmol/l)	139,19±3,53	138,92±2,85	0,021*	0,984
	Ca (mmol/l)	2,03±0,09	2,06±0,09	1,064	0,290
	K (mmol/l)	3,81±0,46	3,90±0,53	0,613	0,541
	Kreatinin (μmol/l)	96,55±33,92	87,68±36,34	0,105*	0,915
	Albumini (g/l)	28,05±3,36	29,41±3,15	1,184*	0,237

Маркери	IL6	/	/		
Инфламације	CRP (mg/ L)	155,55±77,21	164,93±63,02	0,649*	0,517
	Feritin (µg/l)	193,09±122,42	197,74±155,35	0,269*	0,788
	Transferin (g/l)	1,56±0,36	1,70±0,52	0,805*	0,421
	SE (mm/h)	53,90±21,59	72,40±26,81	2,481	0,015
	Fibrinogen (g/l)	7,83±2,52	9,66±2,62	2,090*	0,037
	PCT (ng/ml)	2,00±3,31	1,08±0,76	0,131*	0,895
Перитон. Течност	CRP (mg/l)	56,25±40,35	53,79±30,14	0,089*	0,929

*Mann-Whitney U test

Табела 22. Вредности крвне слике, биохемијских параметара и маркера инфламације петог постоперативног дана

		Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	t/Z*	P
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT l/l	0,30±0,04	0,31±0,05	0,258	0,797
	HGB (g/l)	102,08±15,80	105,07±29,21	0,588	0,558
	WBC	8,43±3,00	8,12±3,22	0,273*	0,785
	Mg (mmol/l)	0,73±0,08	0,73±0,07	0,141	0,888
	Na (mmol/l)	139,77±3,43	138,58±2,67	1,224*	0,221
	Ca (mmol/l)	2,02±1,13	2,01±0,11	0,425*	0,671
	K (mmol/l)	3,75±0,42	3,54±0,60	1,649*	0,099
	Kreatinin (µmol/l)	88,59±28,30	103,68±65,48	0,332*	0,748
Albumini (g/l)	27,96±3,64	28,33±2,70	0,037*	0,971	
Маркери инфламације	IL	/	/		
	CRP (mg/l)	95,70±60,58	123,35±131,24	0,446*	0,656
	Feritin (µg/l)	206,49±131,29	203,46±156,19	0,411*	0,681
	Transferin (g/l)	1,54±0,37	1,68±0,52	2,040	0,301
	SE (mm/h)	53,18±20,88	71,90±29,21	2,660	0,009
	Fibrinogen (g/l)	7,25±2,08	7,17±2,37	0,124*	0,902
Перитон. Течност	PCT (ng/ml)	1,11±3,21	9,22±28,60	1,752*	0,080
	CRP (mg/l)	55,09±28,62	59,89±37,37	0,241*	0,810

*Mann-Whitney U test

Вршећи поређење биохемијских параметара мерених петог дана од операције у групама пацијената са развијеним ПОИ и оних без илеуса, утврђено је само да су вредности седиментације (71,90±29,21 vs 53,18±20,88; p=0,009) биле значајно више у групи пацијената са илеусом (табела 22).

Табела 23. Поређење промена вредности крвне слике, биохемијских параметара и маркера инфламације у испитиваним групама

		Без ПОИ	ПОИ	t/Z*	P
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$		
Промене у параметрима крвне слике и биохемијских анализа	Пад Hgb (%)	14,31±14,18	20,35±17,67	1,342	0,183
	Пад Na (%)	1,70±2,54	2,46±2,43	1,024	0,306
	Пад K (%)	16,335±10,91	14,21±10,65	0,637	0,526
	Пад Ca (%)	9,95±5,52	14,07±12,53	0,812	0,417
	Пад Mg (%)	14,19±12,04	13,73±11,84	0,037	0,971
	Пад албумина (%)	23,31±12,19	26,25±7,95	0,807	0,420
Промене у параметрима инфламације	Пораст IL6	264,91±365,74	257,92±119,34	1,340	0,180
	Пораст WBC (%)	115,00±80,97	103,43±66,82	0,021	0,983
	Пораст CRP	145,15±78,40	144,64±71,09	0,177	0,860

Поређењем промена вредности биохемијских параметара и маркера инфламације у односу на испитиване групе, није утврђена статистички значајна разлика ни у једном од испитиваних параметара (табела 23).

Табела 24. Компликације у односу на ПОИ

		Без ПОИ	ПОИ	χ^2	P
		n=91	n=12		
SSI (инфекција на месту оперативног рада)	Нема	69(75,8)	7(58,3)	1,932	0,587
	Површна инф. Коже	11(12,1)	2(16,7)		
	Дубока инф. на месту инцизије	4(4,4)	1(8,3)		
	Инфекција органа	7(7,7)	2(16,7)		
Компликације изузев ПОИ	Не	57(62,6)	7(58,3)	0,083	0,773
	Да	34(37,4)	5(41,7)		
Компликације Clavien и Dindo	0	54(59,3)	0(0,0)	34,966	<0,001
	1	16(17,6)	5(41,7)		
	2	15(16,5)	2(16,7)		
	3	0(0,0)	3(25,0)		
	4	1(1,1)	0(0,0)		
	5	5(5,5)	2(16,7)		
Дехисценција	Не	78(95,1)	9(90,0)	0,455	0,500
Анастомозе	Да	4(4,9)	1(10,0)		
Реоперација	Не	86(94,5)	7(58,3)	15,724	<0,001
	Да	5(5,5)	5(41,7)		

У табели 24 су приказани резултати компликација у односу на испитиване групе.

Постоји статистички значајна разлика у компликацијама ($\chi^2=27,703$; $p<0,001$).

Уочава се статистичка значајност у компликацијама по *Clavien* и *Dindo* класификацији ($\chi^2=34,966$; $p<0,001$). Трећи степен компликација чешћи је у групи болесника са илеусом ($\chi^2=23,43$; $p<0,001$). Реоперација је било значајно више у групи болесника са ПОИ ($\chi^2=15,724$; $p<0,001$).

Табела 25. Карактеристике везане за дужину лечења у односу на ПОИ

	Без ПОИ n=91	ПОИ n=12	Z*	P
Хоспитализација (дани)	12,39±6,91	14,17±3,99	2,377	0,017
Преоперативна припрема (дани)	3,11±2,34	2,75±1,35	0,105	0,916
Интензивна нега (дани)	1,55±1,41	2,17±1,52	1,662	0,096
Постоперативно лечење (дани)	9,24±6,24	10,58±4,60	2,291	0,022

Утврђено је да су особе код којих је настао постоперативни илеус биле значајно дуже хоспитализоване ($Z=2,377$ $p=0,015$), а на рачун постоперативног лечења које је такође трајало статистички значајно дуже ($Z=2,291$ $p=0,022$). Преоперативна припрема и дужина лечења у интензивној нези се нису издвојиле као статистички значајне (табела 25).

6.3. Регресионе анализе

Директном логистичком регресијом анализиране су демографске карактеристике испитаника као фатора ризика за појаву постоперативног илеуса. Утврђено је да пол, старост и *BMI* не представљају статистички значајне факторе ризика за развој ПОИ (табела 26).

Табела 26. Униваријантна логистичка регресија демографских карактеристика испитиване популације у односу на ПОИ

Варијабла	OR	95%CI	P
Пол	0,361	0,170-1,907	0,361
Старост	0,999	0,941-1,061	0,973
<i>BMI</i> (continuous)	1,138	0,965-1,342	0,125

Испитујући присуство и број коморбидитета, значај појединачних коморбидитета, претходних операције и *ASA* класификацију као факторе ризика за настанак постоперативног илеуса ниједан од наведених се није показао као статистички значајан регресионој анализи (табела 27).

Табела 27. Униваријантна логистичка регресија утицај апојединих варијабли на ПОИ

Варијабла	OR	95%CI	P
Коморбидитети	0,600	0,164-2.192	0,440
Број коморбидитета	0,359	0,278-1.590	0,665
Хипертензија	0,569	0,170-1.907	0,361
ДМ	0,426	0,051-3,540	0,430
Поремећаји ритма	1,200	0,236-6,111	0,826
ЦВИ	0,000	0,000-0,000	0,999
АП	1.288	0,142-11,719	0,822
ХБИ	0,000	0,000-0,000	0,999
ХОБП	0,000	0,000-0,000	0,999
Пушење	0,811	0,163-4,032	0,798
Претходне операције	0,627	0,128-3,083	0,566
ASA			
	[1]	/	/
	2	0,840	0,155-4.566
	3	0,667	0,098-4,520
	4	0,588	0,036-6,658

[] референтна вредност

Табела 28. Карактеристике тумора као фактора ризика за појаву ПОИ

		OR	95%CI	p
Локализација	[Десни колон]	/	/	/
	Леви колон	0,500	0,083-3,004	0,449
	Пектум	0,784	0,201-3,061	0,726
	Двострука лок.	0,000	0,000	1,000
Стадијум	[I]	/	/	/
	IIA	1,500	0,236-8,553	0,648
	IIB	0,000	0,000	0,999
	IIC	0,000	0,000	0,999
	III	0,000	0,000	0,999
	IIIA	0,000	0,000	0,999
	IIIB	1,227	0,185-8,161	0,832
	IIIC	2,250	0,267-18,925	0,455
T стадијум	[1]	/	/	/
	2	0,000	0,000	0,999
	3	0,000	0,000	0,999
	4	0,000	0,000	0,999
	4a	0,000	0,000	0,999
	4b	/	/	/
	N стадијум	[0]	/	/
1a		0,480	0,083-2,789	0,414
1b		0,318	0,024-4,202	0,384
1c		0,000	0,000	0,999
2a		1,167	0,074-18,3346	0,913
2b		0,350	0,026-4,654	0,426

[] референтна вредност

Директном логистичком регресијом анализирани су појединачно ближе карактеристике тумора као што су: локализација, стадијум тумора, посебно *T* или *N* стадијум, као фактора ризика за појаву ПОИ. Ниједна од наведених карактеристика не представља независан фактор ризика за појаву ПОИ (табела 28).

Табела 29. Преоперативне вредности биохемијских параметара и маркера инфламације као фактори ризика за појаву ПОИ

		OR	95%CI	P
Биохемијски Параметри	Na (mmol/l)	0,948	0,799-1,124	0,536
	Ca (mmol/l)	9,003	0,424-191,044	0,159
	K (mmol/l)	1,066	0,347-3,276	0,911
	Albumini (g/l)	1,126	0,969-1,309	0,122
Маркери	IL 6	1,007	0,919-1,104	0,847
Инфламације	CRP (mg/l)	1,001	0,985-1,019	0,873

Од биохемијских параметара логистичком регресионом анализом испитиван је појединачни утицај натријума, калцијума, калијума и албумина мерених пре операције као независних фактора ризика за настанак ПОИ. Ниједна варијабла се није се издвојила као статистички значајана. Такође ни преоперативне вредности маркера инфламације *IL-6* и *CRP* нису показали статистичку значајност за развој ПОИ (табела 29).

Табела 30. Преоперативна припрема и оперативне варијабле као фактори ризика за настанак ПОИ

	OR	95%CI	P
Преоперативна припрема (дани)	0,992	0,978-1,253	0,602
Трајање операције (мин)	1,013	1,000-1,027	0,051
Трајање експозиције црева (мин)	1,014	0,999-1,029	0,075
Дужина инцизије (цм)	1,200	1,034-1,394	0,017
Дужина ресеката (цм)	1,025	0,995-1,061	0,158
Надокнада кристалоида (мл)	1,001	1,000-1,002	0,025
Периоперативна надокнада крви	0,000	0,000	0,999
Постоперативна надокнада крви	1,562	0,380-6,424	0,563
Губитак крви (мл)	1,001	0,993-1,008	0,864
Адхезиолиза	0,861	0,175-4,343	0,866
Доза опиоида	1,095	1,024-1,172	0,008

Анализирајући утицај трајања преоперативне припреме и оперативних параметара за настанак ПОИ утврђено је да дужина инцизије представља директан фактор ризика за појаву илеуса (OR=1,200; p=0,017). Свако повећање инцизије за јединицу дужине повећава ризик од 20% за појаву илеуса. Надокнада кристалоида током операције се

такође издвојила као независни фактор ризика (OR= 1,001; p=0,025). Дозе опиоида коришћене током операције представљају независан фактор ризика за појаву постоперативног илеуса. Свако повећање дозе за јединицу мере увећава ризик за 9,5% за настанак ПОИ (OR=1,095; p=0,008) (табела 30).

У табели 31 су приказани резултати униваријантне логистичке регресионе анализе, којом су испитивани независни утицаји постојања анастомоза, посебне врсте анастомозе, креирање стомеи посебне врсте стоме, као и саме мобилизације лиеналне флексури као фактора ризика за настанак илеуса. Ниједна од испитиваних варијабли се није издвојила као статистички значајна.

Табела 31. Мобилизација лиеналне флексури, анастомоза и стома као фактори ризика за ПОИ

		OR	95%CI	p
Мобилизација лиен.флексури		1,100	0,217-5,567	0,908
Анастомоза		0,549	0,104-2,906	0,480
Врста анастомозе	[без анастомозе]	/	/	/
	илео-колична	0,952	0,149-6,099	0,959
	коло-колична	0,769	0,092-6,449	0,809
	коло-ректална	0,435	0,070-2,710	0,372
	илео-ректална	0,000	0,000-0,000	1,000
Стома		2,370	0,701-8,010	0,165
Врста стоме	[без стоме]	/	/	/
	колостома	1,600	0,366-6,987	0,532
	илеостома	4,571	0,932-22,427	0,061

□ референтна вредност

У табели 32 су приказани резултати логистичке регресије параметара крвне слике, биохемијских анализа и маркера инфламације мерених из крви и перитонеалне течности унутар 24 часа од операције за процену ризика за настанак постоперативног илеуса. Од биохемијских маркера натријум се издвојио као независан фактор ризика за појаву илеуса (OR=0,815; p=0,032). Количник вероватноће за натријум износи 0,815, мањи је од 1, што значи да свака додатна јединица натријума значи да испитаници 0,815 пута имају мању вероватноћу да развију илеус. Од маркера инфламације се показало да повећање седиментације за јединицу мере повећава ризик од 5,1% вероватноће за настанак ПОИ (OR=1,051; p=0,012).

Табела 32. Биохемијских параметари и маркери инфламације првог постоперативног дана као фактори ризика за настанак ПОИ

		OR	95%CI	p
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT (l)	0,008	0,003-2182,14	0,447
	HGB (g/l)	0,998	0,967-1,031	0,926
	WBC	0,981	0,849-1,135	0,800
	Mg (mmol/l)	0,813	0,002-2128,36	0,813
	Na (mmol/l)	0,815	0,676-0,983	0,032
	Ca (mmol/l)	3,508	0,009-1303,86	0,679
	K (mmol/l)	0,649	0,228-1,847	0,418
	Kreatinin (μmol/l)	0,991	0,970-1,013	0,421
	Albumini (g/l)	0,979	0,844-1,135	0,775
Маркери инфламације	IL6	1,000	0,998-1,002	0,949
	CRP (mg/l)	1,008	0,995-1,022	0,215
	Feritin (μg/l)	1,000	0,995-1,005	0,954
	Transferin (g/l)	1,525	0,410-5,671	0,529
	SE (mm/h)	1,051	1,011-1,092	0,012
	Fibrinogen (g/l)	0,956	0,610-1,498	0,843
	PCT (ng/ml)	0,920	0,768-1,101	0,362
Перитонеална течност	CRP (mg/l)	0,992	0,958-1,028	0,670

У табели 33 су приказани резултати логистичке регресије биохемијских параметара и маркера инфламације мерених из крви и перитонеалне течности после 3 дана од операције за процену ризика за настанак постоперативног илеуса. Ниједан од биохемијских маркера није се издвојио као статистички значајан.

Од маркера инфламације се показало да повећање седиментације за јединицу мере повећава ризик за 3,5% вероватноће за настанак постоперативног илеуса (OR=1,035; p=0,021), док повећање фибриногена за јединицу мере увећава ризик за илеус за 31,8 % вероватноће (OR=1,318; p=0,042).

Табела 33. Биохемијских параметари и маркери инфламације трећег постоперативног дана као фактори ризика за настанак ПОИ

		OR	95%CI	P
Крвна слика и биохемијски параметри	HCT (l)	121,28	0,001-2666522,29	0,445
	HGB (g/l)	1,013	0,981-1,046	0,434
	WBC	1,066	0,929-1,223	0,634
	Mg (mmol/l)	5,513	0,003-8703,31	0,650
	Na (mmol/l)	0798	0,827-1,157	0,796
	Ca (mmol/l)	41782	0,043-41050,24	0,288
	K (mmol/l)	1,507	0,410-5,538	0,537
	Kreatinin (μ mol/l)	0,991	0,972-1,011	0,397
	Albumini (g/l)	10152	0,934-1,420	0,186
Маркери инфламације	IL6	/	/	/
	CRP (mg/l)	1,002	0,994-1,009	0,685
	Feritin (μ g/l)	1,000	0,995-1,005	0,912
	Transferin (g/l)	2,475	0,519-11,798	0,255
	SE (mm/h)	1,035	1,005-1,066	0,021
	Fibrinogen (g/l)	1,318	1,010-1,721	0,042
	PCT (ng/ml)	0,285	0,456-1,260	0,285
Перитонеална течност	CRP (mg/l)	0,998	0,982-1,015	0,844

Промене вредности (максимални пад и скок) биохемијских параметара и маркера инфламације у постоперативном току су испитивани логистичком регресионом анализом као фактори ризика за настанак илеуса. Ниједана варијабла се није показала статистички значајном (табела 34).

Табела 34. Промене појединих параметара у постоперативном току као фактори ризика за настанк ПОИ

		OR	95%CI	p
Крвна слика и биохемијски параметри	Пад Hgb (%)	1,029	0,987-1,073	0,183
	Пад Na (%)	1,143	0,976-1,491	0,326
	Пад K (%)	0,982	0,929-1,038	0,522
	Пад Ca (%)	1,071	0,991-1,158	0,084
	Пад Mg (%)	0,997	0,948-1,048	0,899
	Пад албумина (%)	1,024	0,967-1,084	0,414
Маркери инфламације	Скок IL-6	1,000	0,998-1,002	0,948
	Скок WBC (%)	1,002	0,994-1,010	0,633
	Скок CRP	1,000	0,992-1,008	0,953

Табела 35. Постоперативне компликације као фактори ризика за настанак ПОИ

		OR	95%CI	p
Компликације изузев ПОИ		1,197	0,352-4,071	0,773
Компликације по Clavien и Dindo класификацији	[0]	/	/	/
	1	0,000	0,000	0,997
	2	0,000	0,000	0,997
	3	0,000	0,000	0,999
	4	0,000	0,000	1,000
	5	0,000	0,000	0,997

□ референтна вредност

У табели 35. су приказани резултати униваријантне логистичке регресионе анализе којом су испитивани независни утицаји постоперативних компликација као фактора ризика за настанак илеуса. Ни постојање компликације, нити посебан степен компликације по *Clavien* и *Dindo* класификацији нису показали статистичку значајност.

Сprovedена је директна логистичка регресија како би се оценио утицај више фактора на вероватноћу за појаву постоперативног илеуса. У мултиваријантни модел су ушле све варијабле које су се издвојиле као појединачни статистички значајни независни фактори ризика за појаву постоперативног илеуса (дужина инцизије, надокнада течности током операције, доза опиоида, натријум и седиментација након 24 часа, седиментација и фибриноген након 3 дана) као и трајање операције, трајање експозиције црева, укупни протеини након 3 дана и илеостома, а чија је грешка процене као независних фактора мања од 0,10. Цео модел, са свим предикторима је био статистички значајан χ^2 (10, N=103)=29,905, p=0,005, што показује да модел разликује испитанике који су развили постоперативни илеус од оних који нису. Модел у целини објашњава између 26,3% (R на квадрат *Koksa* и *Snela*) и 54,5% (R на квадрат *Naagelkerkea*) варијансе постоперативног илеуса и тачно класификује 89,8% случајева. Јединствен статистички значајан допринос појави постоперативног илеуса је дала дужина инцизије (OR=1,439; p=0,021) и концентрација натријума мерена након 24h од операције (OR=0,709; p=0,019) (табела 36).

Табела 36. Мултиваријантни модел варијабли за појаву ПОИ

Варијабле	OR	95%CI	<i>p</i>
Трајање операције (мин)	0,881	0,714-1,088	0,239
Трајање експозиције црева (мин)	1,111	0,908-1,359	0,307
Дужина инцизије (цм)	1,439	1,057-1,959	0,021
Надокнада кристалоида (мл)	1,000	0,998-1,002	0,928
Доза опиоида	1,209	0,982-1,490	0,074
Na ПОД1	0,709	0,532-0,945	0,019
SE ПОД1	1,097	0,996-1,208	0,060
SE ПОД3	0,972	0,919-1,028	0,325
Фибриноген ПОД3	1,541	0,840-2,828	0,163
Илеостома	3,838	0,774-1,292	0,463

6.4. Корелациона анализа

Табела 37. Корелациона анализа испитиваних маркера инфламације и степена контаминације оперативног поља и адхезиолизе

	Интраоперативна контаминација <i>r</i> / <i>p</i>	Адхезиолиза <i>r</i> / <i>p</i>
IL6 ПОД1	.260** / 0.009	0.024 / 0.815
RCT ПОД1	.210* / 0.040	0.193 / 0.059
WBC ПОД1	.214* / 0.031	0.171 / 0.088
Алб. ПОД3	-.248* / 0.013	-.237* / 0.018
CRP ПОД3	0.107 / 0.294	0.074 / 0.464
SE ПОД3	0.188 / 0.076	0.109 / 0.306
CRP перитон. ПОД3	0.060 / 0.567	.280** / 0.007
Трансфер. ПОД3	-0.145 / 0.180	-0.116 / 0.283
Пораст CRP	-0.044 / 0.665	0.138 / 0.170
Пораст SE	0.069 / 0.526	0.075 / 0.490
Феритин ПОД5	0.098 / 0.369	0.019 / 0.862

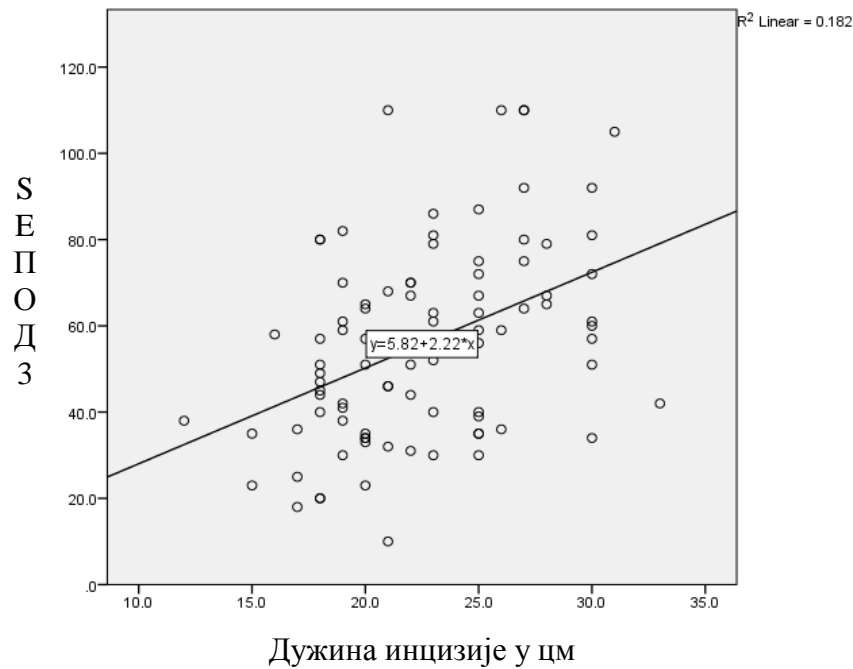
***p*<0,05, **p*<0,01

Корелација између појединих параметара инфламаторног одговора са једне стране и оперативне трауме изражене преко: дужине инцизије, трајања операције, трајања изложености црева ваздуху, интраоперативног губитка крви, адхезиолизе и контаминације оперативног поља с друге стране, одређивана је израчунавањем Пирсоновог (*Paerson*) и Спирмановог (*Spearman*) коефицијента корелације (табела 37, 38). Значајна позитивна корелација постојала је између дужине инцизије и седиментације трећег постоперативног дана ($r=0.426$, $p<0,01$) (графикон 10).

Табела 38. Корелациона анализа инфламаторних фактора интраоперативних параметара

	Трајање експозиц.	Дужина нцизије у цм	Дужина ресеката у цм	Губитак крви у мл	IL6 ПОД1	PCT ПОД1	WBC ПОД1	Аљ ПОД3	CRP ПОД3	SE ПОД3	CRP перитон. ПОД3	Transferin ПОД3	Пораст CRP	Пораст SE	Feritin ПОД5
Трајање операције	r 0.981**	.194*	0.055	.238*	.237*	0.126	0.122	-.237*	.271**	.254*	0.117	-0.196	.297**	0.080	-0.196
	p 0.00	0.05	0.58	0.02	0.02	0.22	0.22	0.02	0.01	0.02	0.26	0.07	0.00	0.46	0.07
Трајање експозиције	r 1	0.154	0.103	.230*	.244*	0.114	0.095	-.261**	.268**	.249*	0.104	-.234*	.285**	0.059	-0.162
	p	0.120	0.300	0.019	0.015	0.268	0.343	0.009	0.007	0.018	0.320	0.029	0.004	0.588	0.133
Дужина нцизије	r 1	1	-0.040	0.024	0.163	0.195	0.099	-0.003	.351**	.426**	0.150	-0.126	.264**	.335**	0.048
	p		0.691	0.811	0.106	0.057	0.325	0.980	0.000	0.000	0.152	0.244	0.008	0.002	0.661
Дужина ресеката	r 1		1	0.058	-0.144	-0.121	-0.049	-.210*	-0.189	0.096	0.099	-0.029	-0.140	-0.144	0.055
	p			0.559	0.154	0.240	0.629	0.036	0.060	0.370	0.347	0.786	0.164	0.184	0.613
Губитак крви интраоперат.	r 1			1	-0.051	0.072	.331**	-.257**	.204*	0.181	0.152	-0.055	.240*	0.130	0.032
	p				0.617	0.486	0.001	0.010	0.043	0.088	0.146	0.612	0.016	0.229	0.769
IL6 ПОД1	r 1				1	.582**	0.093	-0.132	.353**	.258*	0.157	-0.048	.229*	.254*	0.132
	p					0.000	0.363	0.197	0.000	0.015	0.137	0.659	0.023	0.017	0.233
PCT ПОД1	r 1					1	0.194	-0.156	.393**	.341**	0.154	-0.191	.302**	.288**	.218*
	p						0.058	0.129	0.000	0.001	0.144	0.078	0.003	0.007	0.049
POD1WBC	r 1						1	-0.049	.261**	.247*	.236*	-0.061	0.103	0.180	-0.095
	p							0.626	0.009	0.019	0.023	0.575	0.304	0.096	0.389
Аљ ПОД3	r 1							1	-0.051	0.018	-0.152	.372**	0.137	0.204	-0.056
	p								0.621	0.866	0.147	0.000	0.176	0.058	0.608
CRP ПОД3	r 1								1	.381**	0.096	-.284**	.383**	.335**	0.157
	p									0.000	0.362	0.008	0.000	0.002	0.153
SE ПОД3	r 1									1	0.151	-0.064	.340**	.749**	0.175
	p										0.158	0.559	0.001	0.000	0.123
CRP перитон. ПОД3	r 1										1	-0.001	0.075	0.110	0.149
	p											0.994	0.473	0.313	0.184
Transferin ПОД3	r 1											1	-0.088	-0.060	-0.215
	p												0.417	0.594	0.063
Пораст CRP	r 1												1	.434**	0.033
	p													0.000	0.766
Пораст SE	r 1													1	0.119
	p														0.306

**r<0.01, *p<0.05



Графикон 10. Корелација дужине инцизије у центиметрима и вредности седиментације трећег постоперативног дана

6.5. ПОИ као фактор ризика за поједине варијабле

Табела 39. ПОИ као фактор ризика за настанак инфекције на месту оперативног рада

		OR	95%CI	p
SSI (инфекција на месту оп. рада)	[Нема]	/	/	/
	Површна инфекција	0,558	0,102-3,040	0,500
	Дубока на месту инцизије	0,406	0,040-4,151	0,447
	Инфекција органа и простора	0,355	0,062-2,050	0,247

Мултиноминална логистичка регресиона анализа је спроведена како би се оценила предиктивна вредност ПОИ за развој инфекција на месту оперативног рада. Илеус не представља фактор ризика ни за један од облика инфекције: површна инфекција коже (OR=0,558; p=0,500), дубока инфекција на месту инцизије (OR=0,406; p=0,447) и инфекција органа (OR=0,355; p=0,247).

Униваријантном логистичком анализом је испитиван утицај постоперативног илеуса на појаву дехисценције анастомозе, појаву компликација и морталитета где је показано да је без статистичке значајности за наведене параметре (табеле 40, 41 и 42).

Табела 40. ПОИ као фактор ризика за појаву дехисценције анастомозе

	OR	95%CI	P
ПОИ	2,167	0,218-21,554	0,509

Табела 41. ПОИ као фактор ризика за појаву компликација

	OR	95%CI	P
ПОИ	1,197	0,352-4,071	0,773

Табела 42. ПОИ као фактор ризика исход

	OR	95%CI	p
ПОИ	0,291	0,050-1,699	0,170

Униваријантном логистичком анализом је испитан утицај постоперативног илеуса на појаву реоперација и утврђено је да особе које развију илеус имају чак 12 пута већу шансу за поновне операције (OR=12,286; p=0,001) (табела 43)

Табела 43. ПОИ као фактор ризика за реоперације

	OR	95%CI	p
ПОИ	12,286	2,855-52,873	0,001

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитивана је предиктивна вредност постоперативног илеуса на трајање хоспитализације (табела 42). Илеус се није издвојило као статистички значајан предиктивни фактор (бета=0,866; p=0,388). ПОИ се такође није показао као фактор ризика за продужено постоперативно лечење (табела 43).

Табела 44. ПОИ као фактор ризика за трајање хоспитализације

	Beta	95%CI	p
ПОИ	0,866	-2,285-5,827	0,388

Табела ПОИ 45. као фактор ризика за трајање постоперативног лечења

	Beta	95%CI	p
ПОИ	0,086	-2,364-5,047	0,474

7. Дискусија

Постоперативна дисфункција дигестивног тракта је неизбежна непосредно након оперативних процедура на абдоминалним органима. У случају да траје дуже од очекиваног може додатно да компликује постоперативни опоравак. Мада не спада у компликације које су непосредно опасне по живот, ПОИ има значајан утицај на исход, продужава хоспитализацију и повећава трошкове лечења [63]. Од важности је не умањивати значај ове компликације, идентификовати факторе који утичу на њен настанак, правовремено је препознати и правилно третирати. Иницијалан корак у истраживању је идентификација одговарајуће популације испитаника за изучавање ПОИ. Као адекватна предлаже се група болесника који се подвргавају планираним колоректалним ресекцијама у оквиру једне установе, јер се на овај начин обезбеђује хомогена кохорта у којој се проспективно прате потенцијални релевантни фактора пре, током и после хируршке интервенције. Од резултата добијених оваквим истраживањем било би могуће креирати предиктивни систем који би се стратификовали фактори ризика пре хируршког лечења [118]. Управо ово истраживање је дизајнирано према наведеним препорукама, јер се ради о групи болесника који се у елективним условима подвргавају елективним ресекцијама колона и ректума, сви због исте индикације, карцинома, у одсуству метастатске болести, а без претходне хемио или радио терапија. У циљу елиминације фактора који могу имати евентуални утицај на гастроинтестинални мотилитет у постоперативном периоду, истраживање је подразумевало придржавање унапред одређеног протокола који се тиче преоперативне припреме, антибиотске профилаксе, превенције тромбоемболијских компликација, употребе назогастричне сонде, контроле бола и увођења пероралног уноса постоперативно [119]. Испитаници су оперисани од стране једне исте групе хирурга поштујући онколошке принципе хируршког лечења карцинома колона и ректума.

7.1. Карактеристике испитаника и исход хируршког лечења

Проспективном студијом која је трајала од јуна 2015. године до фебруара 2016. обухваћена су 103 болесника са примарним, неметастатским колоректалним карциномом од којих су две трећине чинили мушкарци, што је у складу са публикованим серијама. Поједини аутори ређе оболевање жена објашњавају протективним деловањем естрогена. У моменту постављања дијагнозе просечна старост жена је већа [120]. На нашем узорку просечна старост болесника износила је $66,00 \pm 10,06$ година, али није забележена статистички значајна разлика у годинама међу половима ($p=0,542$). Према новијим истраживањима инциденца и петогодишње преживљавање у популацији преко 65 година је већа управо код особа женског пола, а разлика је нарочито драстична за оне старије од 70 година, што показује да колоректални карцином постаје главни здравствени проблем старијих жена [121]. Срећом, резултати на великим серијама показују тренд опадања инциденце колоректалног карцинома, што се приписује скринингу [122].

У испитиваној популацији болесника доминирају они са другим и трећим стадијумом, што је у складу са подацима из литературе [123]. С обзиром да је просечна старост испитаника преко 65 година очекиван је одређени проценат болесника са коморбидитетима (чак две трећине испитаника има коморбидитет), од којих је најчешћа хипертензија 64(62,1%), мада је овај проценат већи у односу на публиковане резултате. У студији аутора из Аустралије на преко 3500 малигних тумора колоне и ректума тек сваки четврти болесник има неки коморбидитет [124]. Већи број болесника са коморбидитетима може бити разлог за већи проценат компликација (47,6%) и већи морталитет (6,8%) у нашој серији у односу на до сада објављене резултате [124,125].

Данска национална студија након десетогодишњег истраживања на преко 35000 болесника пријављује стопу морталитета 30 дана након елективне операције колоректалног карцинома од 5.5%. У наведеној студији стопа морталитета значајно варира током десетогодишњег периода истраживања, са трендом опадања почев од 7,3% у 2002. години на 2,8% 2011. године. Аутори примећују евидентан напредак нарочито од 2007. године, који се јавља паралелно са повећањем процента лапароскопских операција. Осим лапароскопског присуца, још један од фактора за који се сматра да позитивно доприноси постоперативном исходу је имплементација протокола убрзаног опоравка (енг. *ERAS- enhanced recovery after surgery*), а који уведен постепено током трајања студије [126].

С тим у вези, важно је нагласити да су сви испитаници у нашем истраживању оперисани отвореним присупом, а да протокол убрзаног опоравка није примењиван. Свакако није према свим истраживањима лапароскопски приступ повезан са нижим постоперативним морталитетом и компликацијама. Кохранова анализа ранодмизираних студија публикованих до 2004. године, показала је да не постоји статистички значајна разлика у морталитету, мада постоји разлика у компликацијама, између лапароскопских и отворених операција [127]. Са друге стране, студија из Холандије слично као и национална студија Данске показује мањи ризик од ране постоперативне смртности код болесника оперисаних лапароскопском техником [126,128]. У већини истраживања не негира се чињеница да се врши одабир болесника за лапароскопску процедуру, чиме се могу објаснити овакви резултати [126].

7.2. Инциденца постоперативног илеуса код отворених елективних ресекција колоне и ректума

Примарни циљ овог истраживања је био ПОИ као једна од компликација која може да прати операције на колону и ректуму. Према добијеним резултатима након отворене елективне хирургије колоректалног карцинома инциденца ПОИ, а који је унапред дефинисан према предлогу *Vater*-а и сарадника [47], износи 11,3%. Сличне резултате, са стопом од 12,7% објавио је *Moghamadamyeghaneh* са сарадницима 2016. год. [129] мада је упоређивање резултата тешко, имајући у виду разлику у дизајну истраживања и дефиниција ПОИ. Наведени аутори су ПОИ, који називају у својој студији паралитичким илеусом, дефинисали у случају када не долази до опоравка гастроинтестиналне активности 7 дана након операције. У ретроспективном истраживању *Juarez-Parra* и сарадника [130] ПОИ је дефинисан на исти начин као и у нашој студији, уз стопу која је скоро два пута већа (22.3%). Оваква инциденца ПОИ је неочекивана с обзиром да су неки болесници у овој студији оперисани лапароскопским приступом. Наиме, сматра се да бржи опоравак гастроинтестиналне функције представља једну од предности лапароскопије, што се аргументује мањом оперативном траумом, смањеним ослобађањем хормона стреса, мањим постоперативним болом који истовремено редукује употребу опиоидних аналгетика. *Chen* је са сарадницима потврдио статистички значајно нижу стопу постоперативног повраћања након лапароскопских колектомија у поређењу са отвореним процедурама и статистички значајну разлику у времену до толерисања пероралног уноса (2,1 према 3,2 дана), трајању постоперативне дисфункције (3,5 према 5,3 дана), и трајању хоспитализације

(6,6 према 8,1 дана). Међутим у овој студију, за разлику од нашег истраживања, карцином је индикација за операцију само у 13% болесника [131] што свакако има утицај на обим ресекције, а тиме посредно и на ниво оперативне трауме. У великој ретроспективној анализи из 2015. године на 32392 колектомије ПОИ се јавио код 14% оперисаних. И ова студија укључује осим карцинома и друге индикације као што су на пример дивертикулоза колоне или волвулус. Резултати овог истраживања такође потврђују да постоји разлика у стопи ПОИ након отворених и лапароскопских операција, те да је за сваки тип операције учињене отвореним приступом везана већа стопа ПОИ у односу на лапароскопски приступ [114]. У нашој студији сви испитаници подвргнути су отвореној ресекцији тако да хируршки приступ у вези са развојем ПОИ није анализиран.

Према последњој мета-анализи, која је обрадила 54 публикације са укупно 18983 болесника, стопа ПОИ после колоректалних операција износи 10%, што је у складу са нашим резултатима. Поново је потврђена нижа инциденца код лапароскопских ресекција. Још једном се наглашава велика хетерогеност студија с обзиром на неуниформност дефиниција ПОИ. Конкретно, забележено је 5 различитих дефиниција од којих четири користе трајање гастроинтестиналне дисфункције у данима за дефинисање илеуса (од 3-7 дана). Аутори ове мета-анализе предлажу реинсерцију назогастричне сонде као најрелевантнији параметар за проглашавање постоперативног илеуса у колоректалној хирургији, јер је уједно овај поступак директно терапијско средство, а и лако се може нотирати у постоперативним протоколима ради праћења. Додатно, у ери *fast-track* хирургије постоперативно изостављање назогастричне сонде сматра се стандардом, јер је у неким истраживањима доказано да је њено пласирање непотребно и повезано са већим ризиком од пнеумоније и одлагања опоравка гастроинтестиналне функције [58].

7.3. Опертивна траума, инфламаторни одговор и постоперативни илеус

7.3.1. Оперативна траума и инфламаторни одговор

Реактанти акутне фазе су хетерогена група маркера чије вредности расту или опадају као одговор на инфламаторни стимулус као што су инфекција, траума, акутни артритис, системске аутоимуне болести и тумори. Већина реактаната акутне фазе се продукује у јетри, мада и поједине ћелије имају способност њихове синтезе. Међу

важнијима убрајају се седиментација, *CRP*, прокалцитонин, серум амилоид А, фибриноген, феритин, алфа-1 антитрипсин, хаптоглобин и др. Ниво одговора варира међу реактантима, те тако *CRP* и серум амилоид А могу да порасту више стотина пута, церулоплазмин и комплементи за 25% до 50%, а ниво фибриногена расте до неколико пута. Албумин, трансферин, транстиретин, и ретинол везујући протеин имају тренд опадања током инфламаторног одговора те се називају негативним протеинима акутне фазе [132]. Резултати овог истраживања показали су у поновљеним мерењима након оперативне трауме статистички високо значајну промену ($p < 0,001$) свих праћених параметара инфламације, изузев фибриногена ($p = 0,070$), у односу на њихове вредности пре операције.

Сматра се да је инфламаторни одговор пропорционалан тежини стимулуса, а медијатори овог процеса су инфламаторни цитокини [132]. Као реакција на трауму долази до активације каскаде цитокина преко комплексних биохемијских дешавања са најразличитијим деловањем на организам. *TNF- α* и *IL-1* су потентни у индукцији продукције *IL-6* у скоро свим ћелијама и ткивима, укључујући и црева. Након трауме *IL-6* се детектује у циркулацији унутар 60 мин са пиком након 6 сати, а може да перзистира у циркулацији и до 10 дана. Чини се да је ниво *IL-6* у циркулацији пропорционалан степену трауме ткива, пре него трајању саме хируршке процедуре [80]. Према резултатима нашег истраживања ниво *IL-6* првог постоперативног дана имао је слабу, али статистички значајну, позитивну корелацију са трајањем операције, трајањем експозиције црева и контаминацијом оперативног поља ($r = 0,237$, $p = 0,002$; $r = 0,244$, $p = 0,015$; $r = 0,26$, $p = 0,009$). Истовремено вредност *IL-6* није показала статистички значајну корелацију са другим праћеним параметрима хируршке трауме као што су дужина инцизије, дужина ресеката, интраоперативни губитак крви и адхезиолиза). У овом истраживању наведени су изабрани као параметри којима се може евентуално квантификовати степен оперативне трауме. Међутим, реално гледано објективизација обима оперативне трауме је компликована, највише услед варијација током саме хируршке манипулације. У експерименталним студијама демонстрирана је нужност стандардизација степена трауме приликом хируршке манипулације, јер различит ниво трауме (на пример различит степен компресије црева или случајне повреде крвних судова мезентеријума или самог зида црева) није могуће прецизно измерити. Овакве разлике су у односу на степен трауме и интер- и интра-индивидуалне. У експерименталној студији је доказано да је контролисан ниво притиска на зид црева у директној пропорцији са нивоом инфламаторних цитокина након

операције. У случају интестиналне манипулације која је конвенционална и неконтролисана, вредности ових медијатора показује варијације [133].

Да степен оперативне трауме има директан утицај на ниво интерлеукина 6 говори и податак о разлици у максималним концентрацијама цитокина код отвореног и лапароскопског приступа. Таком отворене хирургије абдоминални органи су изложени сувом ваздуху, светлости, топлоти, већим концентрацијама кисеоника што додатно потенцира инфламаторни одговор, а који се огледа кроз повећане концентрације цитокина [134]. Још увек није јасно које је прецизно место иницирања инфламаторног одговора приликом излагања перитонеума ваздуху и остаје питање да ли је инфламација у вези са трајањем експозиције. Резултати овог истраживања показују статистички значајну слабу позитивну корелацију између вредности појединих праћених параметра инфламације након операције и дужине трајања експозиције црева ваздуху [135].

Интерлеукин-6 даље индукује производњу *CRP*-а у јетри. У клиничкој пракси је управо овај маркер у најширој употреби у циљу праћења постоперативног системског инфламаторног одговора. Сматра се да је његова концентрација такође у тесној вези са обимом хируршке трауме [136]. У нашем истраживању максималну вредности *CRP* достиже трећег постоперативног дана. Очекивано и у складу са објављеним резултатима, ове вредности су више од неколико пута веће у односу на ниво пре операције ($18,67 \pm 34,57 \text{ mg/l}$; $159,95 \pm 71,49 \text{ mg/l}$) [137]. Вредност *CRP* трећег постоперативног дана има статистички значајну позитивну корелацију са дужином инцизије, трајањем операције, трајањем експозиције црева и интраоперативним губитком крви. Свакако да концентрације *CRP* не зависе само од оперативне трауме, већ су његове вредности детерминисане генетским, клиничким и демографским карактеристикама као што су пол, пушачки статус и *BMI*. Промене вредности *CRP* након хируршке трауме има нешто другачију динамику код старијих особа, што је важно узети у обзир како би се избегло погрешно тумачење резултата [138].

Због синтезе протеина акутне фазе као што су *CRP*, фибриноген и макроглобулин у јетри, нагло се прекида синтеза албумина. Непосредно постоперативно базална потрошња расте за 5–60%; а до 20% телесних протеина се троши у ову сврху у прве три постоперативне недеље (већином у првих 10 дана) ради гликонеогенезе [136]. Осим смањене синтезе, паду албумина додатно доприноси и повећана капиларна пермеабилност и излазак албумина у екстраваскуларни простор [139]. Очекивано, албумин као негативни реактант акутне фазе, чија се синтеза обуставља на рачун

продукције других реактаната, према нашим истраживањима бележи константан пад, почев од првог постоперативног дана, а исти тренд показује и трансферин. Истовремено концентрација албумина у серуму показала је статистички значајну негативну корелацију са свим праћеним параметрима оперативне трауме изузев са дужином инцизије.

Вредности прокалцитонина у плазми такође показују пораст након хируршке трауме нарочито у случају опсежних операција. Разлике у вредностима су статистички значајне између мањих и асептичних операција и опсежнијих абдоминалних операција ($p < 0,05$) [140]. Прокалцитонин је, први пут описан као биохемијски маркер инфекције 1993. године, који показује бржу кинетику у односу на *CRP*. Потентни стимулатори синтезе прокалцитонина су бактеријски токсини. У случају хируршке трауме највећи скок прокалцитонина се бележи након опсежних гастроинтестиналних процедура са пиком 8-24 сата постоперативно. Резултати нашег истраживања такође показују највише вредности првог постоперативног дана ($3,70 \pm 5,05 \text{ ng/ml}$). Овај феномен се објашњава пролазном бактеријском контаминацијом односно ослобађањем и транслокацијом бактеријских ендотоксина током поремећене цревне перфузије [137]. Према добијеним резултатима вредност *PCT*-а непосредно након операције има статистички значајну мада слабу позитивну корелацију са контаминацијом оперативног поља ($r=0,21$, $p=0.04$).

Седиментација је непротеински реактант акутне фазе чије се вредности мењају у односу на ниво фибриногена у плазми и у односу на вискозитет плазме, те стога представља индиректни протеин акутне фазе. Свако стање које утиче на еритроците или ниво фибриногена мења вредност седиментације. Неинфламаторна стања као што су старост, анемија, трудноћа, одређени лекови, гојазност, могу да узрокују пораст седиментације. Седиментација расте унутар 24–48 сати од почетка инфламације, а опада постепено [132]. Највеће вредности седиментације измерене су трећег постоперативног дана. Интересантна је позитивна корелација појединих параметра степена хируршке трауме и вредности седиментације постоперативно, нарочито дужине инцизије. Слични подаци у доступној литератури нису нађени, али указују на потенцијални значај седиментације као једноставног маркера за праћења степена инфламаторног одговора.

У клиничкој пракси, након некомплицованих операција најчешће се као маркери који рефлектују инфламаторни одговор користе *CRP*, *IL-6*, леукоцити, уз додатак коритизола. Препознавање *физиолошких* промена ових маркера и њихове динамике је

од изузетног значаја због адекватног постоперативног праћења болесника. Ово је нарочито важно са аспекта предикције постоперативних компликација, јер се поједини маркери истовремено користе и у ове сврхе [137,141,142].

У прегледном раду *Watt*-а и сарадника приказани су подаци 164 студије, на укупно 14362 болесника, које су анализирале инфламаторни одговор на хируршку трауму. Праћен је ниво наведених маркера у односу на степен оперативне трауме. Интервенције су градиране у три категорије: мање, средње и тешке, а подела је извршена у односу на ниво постоперативне интензивне терапије. У мање на пример спадају операција жучне кесе или киле, док се колоректалне ресекције, било лапароскопским било отвореним приступом, убрајају у интервенције са оперативном траумом средњег степена. Према подацима добијеним на 2064 оперативне процедуре са различитим степеном хируршке трауме највише вредности леукоцита јављају се првог постоперативног дана, што показују и резултати нашег истраживања. Скок леукоцита не показује значајне варијације у односу на процедуре према степену оперативне трауме, што се потврђује и нашим истраживањем. Промене нивоа *IL-6* анализирани су у 103 студије на 4192 болесника. Пик у одговору овог маркера јавља се 12-24 сата након операције у свим категоријама оперативних процедура. У случају колоректалних ресекција ова вредност се разликује код лапароскопских и отворених операција (140 *pg/ml* према 393 *pg/ml*), што је у складу са нашим резултатима (243,63±17,49 *pg/ml*). Такође се и максималне вредности *CRP*-а након хируршке интервенције разликују према категоријама оперативних процедура. Разлике у пику су присутне и у зависности од самог оперативног приступа (лапароскопски или отворени), и то 97 *mg/l* за лапароскопске и 133 *mg/l* за отворене колоректалне ресекције. У складу са динамиком инфламаторног одговора највише вредности *CRP*-а бележе се 24-72 сата после операције. И на нашем материјалу највише вредности овог маркера забележене су трећег постоперативног дана. Аутори закључују да су вредности *CRP*-а и *IL-6*, за разлику од леукоцита, сразмерне степену оперативне трауме, те могу бити корисни маркери степена системског инфламаторног одговора [143].

7.3.2. Параметри инфламације и постоперативни илеус

Рана неурална фаза поремећаја мотилитета дигестивног тракта започиње активацијом аферентних влакана током хируршке трауме и у поређењу са инфламаторном фазом кратког је трајања. Сама инфламација у вези са илеусом почиње касније и траје неколико дана. Управо овај процес и његови окидачи интересантни су за

истраживање, често и у сврху развијања нових терапијских стратегија [144]. Према новијим публикацијама инфламаторни одговор на оперативну трауму представља главни патофизиолошки механизам ПОИ.

Експерименталне судије су показале да је тежина ПОИ у вези са нивоом инфламаторних цитокина као што су *TNF- α* , *IL-1*, и *IL-6* [48]. У покушају детекције предиктивног биомаркера за ПОИ *Vilz* и сарадници су спровели *ViPOI* студију. Њихов циљ била је анализа циркулишућег нивоа специјализованих имуноцита, полиморфонуклеара, моноцита и цитокина (*IL-12*) током раног постоперативног периода код абдоминалних и екстраабдоминалних процедура. Међутим ниједан од анализираних параметара није показао статистички значај у односу на постоперативну цревну дисфункцију, што је у супротности са резултатима експерименталне студије истих аутора [145].

У нашем истраживању инфламација у вези са ПОИ мерена је праћењем нивоа интерлеукина 6, појединих протеина акутне фазе (Ц-реактивног протеина, фибриногена, феритина, албумина и трансферина), прокалцитонина и седиментације пре и постоперативно, као и максималних промена ових параметара током постоперативног периода. Упоређујући групу болесника без и групу са ПОИ једино је вредност седиментације првог постоперативног дана била статистички значајно виша у групи са илеусом ($23,4 \pm 14,5$ према $37,2 \pm 17,71$; $p=0,003$). Оваква разлика одржава се и приликом наредних мерења, уз додатак фибриногена трећег постоперативног дана ($7,83 \pm 2,52\text{g/l}$ према $9,66 \pm 2,62\text{g/l}$; $p=0,037$). Исти резултати су потврђени и у регресионој анализи, док се у мултиваријантној анализи статистички значај седиментације губи. Према доступној литератури до сада није испитивана веза између седиментације и илеуса. Мада неспецифичан параметар, али лако доступан и јефтин, према добијени резултатима може бити искоришћен као потенцијални маркер ПОИ.

У циљу праћења вредности појединих параметара инфламације и њиховог дијагностичког значаја у различитим типовима илеуса *Maruna* и сар. су спровели проспективну студију у коју су укључили 54 болесника, од којих 10 са паралитичким илеусом. Према добијеним резултатима ниво прокалцитонина није био у корелацији са нивоом тестираних цитокина (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α*). Највеће концентрације прокалцитонина регистроване су код болесника са васкуларним илеусом. Концентрација *TNF- α* су достизале највеће вредности у случају опструктивног илеуса. За разлику од ових типова илеуса, ниједан од мерених маркера није био статистички значајно повећан код паралитичког илеуса. Према овим ауторима прокалцитонин и

CRP су корисни за диференцирање васкуларног од паралитичког илеуса ($p < 0.01$), мада ваља напоменути да паралитички илеус у конкретном истраживању није био постоперативни, већ примарни. Аутори примећују да је у случају постоперативног илеуса ситуација знатно разликује, јер се скок прокалцитонина након интервенције јавља као последица системског инфламаторног одговора на хируршки стрес [146]. С друге стране ни резултати нашег истраживања нису показали статистичку значајност између мерених маркера инфламације у серуму и перитонеалној течности (изузев седиметнације) и ПОИ. До сличних закључака дошао је и *Fujii* са сар. у истраживању, мада се *CRP* у њиховој студији издвојио у униваријантој анализи, док је у мултиваријантној изгубио статистички значај као предиктор ПОИ [147]. Објашњење за овакве резултате могуће лежи у теорији да се максималан одговор цитокина одвија директно у локалном миљеу, а да је системска активација мањег степена. Са друге стране интестинална продукција медијатора запаљења може стимулисати синтезу прокалцитонина путем порталног система [146, 148].

Jansson и сарадници започели своје истраживање са овом хипотезом. Код 19 болесника који су подрвгнати абдоминалној интервенцији мерен је перитонеални и системски ниво цитокина. Праћени су: *CRP*, *TNF- α* , *IL-6* и *IL-10*. Нађене су статистички значајно веће вредности свих интерлеукина интраперитонеално у односу на вредности узорковане из венске крви, док је са друге стране ниво перитонеалног *CRP-a* био нижи, али са тенденцијом раста у даљем периоду, за разлику од цитокина који су у паду. Наши резултати су у складу са претходним истраживањем, конкретно у случају вредности системског и перитонеалног *CRP*. Нажалост, нисмо били у могућности да пратимо вредности цитокина у перитонеалној течности. Према *Jansson*-у управо перитонеални цитокини екстензивно реагују на оперативну трауму, што може указивати да су управо они осетљивији метод у одређивању постоперативне инфламаторне реакције [148].

Вођени овом хипотезом, након успешног експерименталниг истраживања *Zhu* и сарадници су испитивали везу између ПОИ и нивоа инфламаторних цитокина и маркера инфламације у абдоминалном ексудату. У студију су укључили 100 болесника са туморима сигмоидног колона и ректума који су подрвгнати колоректалним ресекцијама. Првог, трећег и петог дана након ресекције мерене су вредности *CRP-a*, *PCT-a*, *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6* из ексудата добијеног из абдоминалног дрена. Осам болесника је развило ПОИ, који је дефинисан као одсуство функције дигестивног тракта дуже од 6 дана од операције. У овој групи ниво *CRP-a* и *TNF- α* у сва три мерења

није показао статистички значајну разлику у односу на оне без илеуса. Са друге стране, ниво *PCT*-а, *IL-1 β* , *IL-6* петог постоперативног дана био је значајно виши код болесника који су развили ПОИ. Према добијеним резултатима закључују да повећане вредности наведених параметара представљају предиктор развоја ПОИ [149,150].

7.4. Фактори ризика за настанак постоперативног илеуса

Развој илеуса у постоперативном току ремети даљи опоравак болесника и услед субјективних сметњи и продужене хоспитализације изазива незадовољство. Један од бенефита испитивања фактора који могу да утичу на појаву ове компликације је благовремено препознавање болесника са повишеним ризиком. Нарочито је значајна идентификација оних фактора који су подложни модификацији у свим фазама лечења ради њихове евентуалне корекције [151].

Препознати су различити фактори ризика у неколико студија које су углавном ретропективне природе. Поређење резултата и њихова интерпретација представљају својеврстан изазов имајући у виду различите дефиниције ПОИ које се користе или пак различит дизајн студија, а у погледу оперативног приступа (отворена или лапароскопска), инклузионих критеријума (бенигна или малигна обољења), спровођења и врсте протокола убрзаног опоравака, постоперативне терапије бола, употребе назогастричне сонде итд. Већина студија је ретроспективна, добијена обрађивањем база података из различитих центара који примењују различите хируршке протоколе лечења. Подаци о овој компликацији добијају се углавном кодирањем. На основу овако добијених резултата није могуће утврдити узрочно последични однос појединих параметара [129,152]. Предност нашег истраживања је свакако у његовој проспекцији, јасно дефинисаном циљу и релативно хомогеној групи испитаника. Од значаја је и податак да су сви оперисани од стране исте групе хирурга који су специјализовани за колоректалне ресекција. Наиме, према истраживању *Gervaz*-а и сарадника, код болесника који су оперисани од стране колоректалних хирурга постоперативна цревна дисфункција траје скоро дан краће у односу на оне које су оперисали општи хирурзи. Овакву разлику приписују потенцијално мањој хируршкој трауми, мањој манипулацији танким цревом, скраћивању времена операције, анатомској дисекцији, уз смањење крварења и потребе за постоперативним трансфузијама. Наведени аутори предлажу да поседовање тренинга из области колоректалне хирургије треба узети као параметар у будућим испитивањима ПОИ [153].

Главни циљ овог истраживања је идентификација фактора ризика за настанак ПОИ код пре, током и после операције.

Према подацима најновијих студија један од **преоперативних фактора**, а подложен корекцији, у вези са ПОИ је механичка припрема црева и употреба оралних антибиотика преоперативно који показују позитивне ефекте у односу на ПОИ. У овом истраживању преоперативна припрема црева је стандардизована и у погледу механичке припреме и употребе антибиотика те наведени параметри нису узети у обзир [154].

Наши резултати нису показали везу између испитиваних преоперативних варијабли и појаве ПОИ. Ниједан фактор се у регресионим анализама није издвојио као статистички значајан. Према ретроспективној студији из САД-а на 27,560 елективних колектомија, у којој је ПОИ дефинисан као неуспостављање мотилитета црева 7 дана од операције, особе старије од 60 година имају статистички значајно већу стопу ПОИ у односу на млађе од 50 година. У ову студију, за разлику од наше су укључени и болесници са бенигним обољењима колоне, као и они са дисеминацијом малигне болести, а искључене ресекције ректума [129]. Старост се као фактор ризика издвојила и у студији *Kronberg*-а и сарадника. Ради се о ретроспективној анализи проспективно прикупљених података искључиво парцијалних ресекција колоне из различитих индикација и то лапароскопским приступом. Истовремено су из студије искључени болесници код којих је рађена већа хируршка интервенција у абдомену, због очекивано отежане дисекције и дужих операција у случају адхезиолизе. Према њиховим резултатима старост преко 60 година је независни фактор ризика и носи 1 поен у предложеном скоринг систему у којем се осим старости налазе још 2 варијабле, хронична употреба опиоида и претходне операције у абдомену [53]. Утицај старости на ПОИ се уопштено образлаже смањеном функционалном резервом и капацитетом за опоравак од хируршког инzulта [95]. Опште је позната чињеница да је повећана инциденца поремећаја гастроинтестиналног мотилитета као што су дисфагија, успорени транзит или инконтиненција у старијој популацији. Нека испитивања су показала да између „здравих“ старих и млађе популације заправо не постоји разлика у очуваности цревне функције, што указује да се сметње у пасажу не могу приписати само годинама, већ су пре у вези са различитим коморбидитетима у старости. Ипак током година долази до финих промена у зиду интестиналног тракта које га уводе у проинфламаторни статус, а да поремећај мотилитета није евидентан. У оваквој ситуацији довољан и минимални инzulт резултира интензивнијим инфламаторним одговором него код млађих индивидуа [155,156].

Студија *Murphy*-а и сарадника на 9734 ресекције колона је такође за разлику од наших резултата, идентификовала старост преко 73 године као фактор ризика за ПОИ. Поред старости статистичку значајност на нивоу $p < 0,001$ од преоперативних варијабли имају и мушки пол, $BMI > 25$, преоперативна хемиотерапија и изостављање оралних антибиотика [157]. Ретроспективна анализа *Millan* и сарадника на 773 болесника након мултиваријантне анализе такође препознаје мушки пол као фактор ризика. У наведеној студији ПОИ је дефинисан као непостојање флатуса или интолеранција оралног уноса до шестог постоперативног дана [158]. Мушки пол као независни фактор ризика издвојио и у опсервационој студији *Chapius*-а спроведеној на 2400 болесника из болничког регистра [159]. У обе наведене студије болесници који пате од хроничне опструктивне болести плућа имају већи ризик од ПОИ [158,159]. У студији *Murphy*-а и сарадника мултипли коморбидитети и $ASA \geq 3$ представљају факторе ризика. У нашем истраживању ни постојање коморбидитета, ни број коморбидита нити посебне врсте коморбидитета нису у вези са развјем ПОИ. Статистички је без значаја и анестезиолошки скор болесника пре операције [157].

Резултати наше студије нису идентификовали ниједан од биохемијских или хематолошких параметара пре операције који би могли да утичу на појаву илеуса. Према *Kronberg*-у хронична употреба опиоида и хипоалбуминемија су препознати као фактор. Веза између ПОИ и хроничне употребе опиоидних аналгетика је логична, с обзиром на познати ефекат опиоида на гастроинтестинални тракт [53]. С друге стране хипоалбуминемија као могући фактор ризика се објашњава едемом зида црева који ремети преношење импулса [53,95]. Преоперативна хипоалбуминемија је и саставни део, тзв *I-Score*, како су га назвали *Vather* и сарадници, а који је уведен ради стратификације ризика за развој ПОИ код елективних колоректалних операција. У циљу развијања скоринг система тестиране су 92 варијабле, а хипоалбуминемија се издвојила као значајна [160]. Овај систем бодовања, изузимајући мушки пол и анемију, ослања се углавном на интраоперативне параметре и то: отворена техника или конверзија (OR, 6.37 [према лапароскопском приступу]), повећење дужине инцизије (OR, 1.09 [по цм]), процењена компликованост операције (OR, 1.28 [по јединици скале]), процењена опсежност манипулације цревима (OR, 1.38 [по јединици скале]), и повећан број трансфудованих јединица еритроцита (OR, 1.84 [по јединици]). У наведеном проспективном истраживању на 327 болесника коришћена је идентична дефиниција ПОИ као у нашој студији. До сада није учињена екстерна валидација *I-Score*-а, нити је тестиран проспективним истраживањем на великом броју испитаника

[160]. И према нашој анализи од свих анализираних интраоперативних параметера дужина инцизије је идентификована као фактор ризика у униваријантном и мултиваријантном моделу (OR, 1.43), док периоперативна трансфузија није показала статистичку значајност. Остале варијабле није могуће компарирати, јер дизајном истраживања нису обухваћене. Један од недостатка нашег истраживања је изостанак лапароскопског приступа који се често испитује и наводи као фактор ризика. Лапароскопски приступ смањује вероватноћу развоја ПОИ јер је повезан са мултиплим факторима који се помињу у патогенези, као што су хируршка манипулација и траума, употреба опиоидних аналгетика, бржа активација и перорални унос [129,160]. Периоперативна надокнада крви као могући фактор ризика за развој ПОИ се тумачи преко интраоперативног губитка крви који пак доводи до релативне исхемије зида црева и ремети функцију мишићних ћелија. И према *Chapius*-у периоперативна трансфузија представља независни фактор ризика (OR: 1,9), али према тумачењу овог аутора више у вези са преоперативном анемијом, него са крварењем, те сматра да узрочну везу треба тражити пре у разлозима за неопходност трансфузије, а не у трансфузији *per se* [159]. Доказано је да на пример након циторедуктивне хирургије значано расте ризик од ПОИ са бројем трансфундованих јединица. Овим се сугерише да је неопходна ригорозна контрола индикација за трансфузију [52].

За разлику од наведених студија, *Kronberg* и сарадници у свом истраживању нису идентификовали ниједну интраоперативну варијаблу као релевантну за ПОИ. Могућ разлог су ригорозни критеријуми за укључивање као што су: лапароскопски приступ, парцијалне ресекције колоне, без ресекција ректума. Како се ради искључиво о лапароскопским операцијама са минималном дужином реза те ова варијабла није узета у анализу. Неочекивано у њиховом истраживању, мада обавезни по дизајну студије за контролу аналгезије, ни укупна количина опиоида интраоперативно, нити интравенски ординирани опиоиди постоперативно нису показали статистички значајност. Значај опиоида за настанак ПОИ је већ раније наглашен [53]. Према нашим резултатима укупна доза опиоида у униваријантној анализи представља фактор ризика за настанак ПОИ, мада се значајност у мултиваријантној регресији губи. Према дизајну студије ради се искључиво о интраоперативно административним опиоидима. Мултиваријантном анализом још једне студије на нешто мањем броју болесника интраоперативни губитак крви и укупна доза опиоида издвојили су се као статистички значајни [161]. Сличне резултате налазимо у ретроспективној студији *Barlett*-а и сар. која је мултиваријантном анализом показали да максимална дневна доза хидроморфина

од 2мг и више (OR 9.9; 95% CI 1.2-82.2; $p = 0.034$), отворена операција (OR 3.1; 95% CI 1 - 9.6; $p = 0.045$), и трајање терапије наркотицима у данима (OR 1.5; 95% CI 1.2 - 2; $p=0.003$) представљају независне предиктивне факторе за развој ПОИ. С тим у вези, верује се да би се коришћењем протокола са смањеним режимом опиоида убрзао период постоперативног опоравка гастроинтестиналне функције. Студија је такође показала да максимална дневна доза опиоида важнија од кумулативне дозе, те доза која прелази 2мг хидроморфина дневно у је вези са развојем ПОИ. Кроз пример се наводи болесник који прими 3 мг хидроморфина дневно првог постоперативног дана, а 0,5 мг у постоперативном периоду од другог до петог дана, има већи ризик од настанка ПОИ у поређењу са болесником коме је ординирано 1,5 мг од првог до петог дана [162].

У нашем истраживању упоређујући типове анастомоза и настанак ПОИ није доведена у везу врста анастомозе са овом компликацијом. Према *Moghadamyeghaneh*-а и сар. илео-колична анастомоза повећава ризик од ПОИ [129]. Илео-колична анастомоза као фактор издвојила се и у другим истраживањима и повезује се са десном хемиколектомијом која подразумева манипулисање дуоденумом, мада се наглашава неопходност студија којима би се овакве тврдње доказале и подробније елаборирале. У истом истраживању креирање илеостомије представља независан фактор ризика за ПОИ [158]. Исте резултате налазимо и у студији *Chapius*-а и сар. (OR: 1,4) где креирање стоме представља фактор ризика за ПОИ [159]. У нашем истраживању нити креирање стоме нити одређена врста стоме имају утицај на ПОИ. Студија *Barkley*-а и сар. има чак потпуно опречан закључак, по којој болесници са илеостомијом нешто раније успостављају перисталтику, мерено временом до првог флатуса. У њиховом истраживању се постоперативна мучнина и повраћање користе као сурогат за проглашавање ПОИ [163].

Већина хирурга има традиционално веровање да је трајање постоперативне дисфункције директно пропорционално трајању хируршке процедуре. Неколико студија заиста и потврђује да трајање операције повезано са развојем илеуса, што се наравно тумачи пролонгираним деловањем хируршке трауме [129,159,164]. Дуготрајне операције су пре одраз опсежности ресекције и сложености саме интервенције [165]. Наше истраживање у униваријантој и мултиваријантној регресији ову варијаблу искључује, мада се у компарацији група са и без илеуса издвојила као статистички значајна. Дуже трајање операције као фактор ризика може се тумачити и повећаном надокнадом волумена кристалоида или пак већом укупном дозом опиоида током анестезије.

Укупна запремина кристалоида ординирана током интервенције је према униваријантој анализи фактор ризика за настанак ПОИ. Према *Vather*-у и сар., запремина кристалоида, али ординирана постоперативно представља независтан фактор ризика. Према наведеној студији укупан волумен кристалоида је издвојен као главни фактор ризика за ПОИ, где са сваким ординираним литром шанса за развој ПОИ расте 1,5 пута [160]. Овакви резултати нису изненађујући, јер је деценију уназад препознат негативни ефекат кристалоида на исход лечења у абдоминалној хирургији. Ординирање више од 3 литра кристалоида или 12 мл/кг/сат током абдоминалних операција пролонгира опоравак гастроинтестиналне функције. Из тог разлога се чак предлаже рестриктивно давање кристалоида уз дозвољену хиповолемију и очекивану постоперативну олигурију [166]. Превелика количина кристалоида ординирана интраоперативно је у вези са поремећајем гастроинтестиналне функције преко два механизма, настанком едема црева услед васкуларне пермеабилности узроковане хиперволемијом и преко локалног поремећаја електролита [167]. Резултати нашег истраживања иду у прилог оваквој тези јер се у мултиваријантној анализи вредност натријума постоперативно издвојила као статистички значајна. Остали електролити нису показали статистички значај, чак ни онда када су анализирани њихове максималне промене током хируршког лечења. Сматра се да су ниске вредности магнезијума постоперативно у вези са поремећајем гастроинтестиналне функције. Према једном истраживању заправо су ниске вредности калцијума у корелацији са ПОИ док су болесници са ПОИ показивали тенденцију ка вишим вредностима магнезијума због познатог антагонистичког ефекта калцијума који промовише мишићну контракцију и магнезијума који је познат као стабилизатор мембране и који смањује електричну ексцитацију. Истовремено аутори сматрају да овакви поремећаји могу настати и као последица самог илеуса. Улога калијума је мање јасна, мада се показало да је најнижа вредност калијума у првих 72 сата у вези са ПОИ, али се овај ефекат губи ако се посматра средња вредност калијума [53]. Један од разлога непрепознавања електролитног дисбаланса у нашој серији тумачимо чињеницом да су се за потреба студије перманентно пратиле вредности електролита што у рутинској клиничкој пракси није случај, те је приликом уочавања било каквих одступања исти коригован. И према препорукама за третман ПОИ из 2013. те године неопходно је праћење нивоа: натријума, калијума, магнезијума и калцијума с обзиром да је њихов поремећај један од кардиналних за патогенезу ПОИ [65]. Наравно не сме се заборавити да је оно што

узрокује флукуације у концентрацији електролита заправо прерасподела течности у организму.

У **постоперативном току** у нашем истраживању једини хематолошки параметар који се издвојио као фактор ризика за настанак постоперативног илеуса је седиментација, али се у мултиваријаној анализи њена статистичка значајност губи. До сада ниједна студија није користила седиментацију као варијаблу у вези са ПОИ. Према *Kronberg*-у и сарадницима [53] међу болесницима са ПОИ и онима без ове компликације постоји разлика у нивоу хемоглобина постоперативно, (9,7 према 10,4; $p=0,021$; OR, 0,80), али приликом анализе разлике и пре и постоперативно није нађена статистичка значајност (3.42 према 3.10 мг/дл; $p = 0,19$). Пад хемоглобина може указивати на интестиналну исхемију као етиолошки фактор ПОИ, али се може довести у везу и са прекомерном надокнадом кристалоида у случају већег губитка крви током операције.

Појава постоперативних компликација према нашој анализи није доведена у везу са ПОИ, мада је већ наглашена важност диференцијалне дијагностике. Најзначајније је направити разлику између илеуса као основне компликације и момента када је илеус само један од симптома на пример дехисценције анастомозе или интраабдоминалне инфекције.

Већина студија на тему ПОИ које су прилично различите у дизајну завршавају се сличним закључком. Тешко је изоловати појединачне факторе ризика, а оно што свакако отежава истраживање је мултифакторијалност његове патогенезе.

7.5. Утицај ПОИ на исход хируршког лечења

Резултати наше студије показују да болесници који развију ПОИ имају статистички значајну разлику у степену постоперативних компликација, нарочито трећег степена (компликације које захтевају хируршку, радиолошку или ендоскопску интервенцију). Петоро од дванаест болесника који су развили ПОИ имали су додатну компликацију. Ретроспективна студија на 32000 колектомија такође је показала да болесници са ПОИ имају више шансе да развију још једну постоперативну компликацију у поређењу са болесницима без илеуса (50 према 21%) [114]. Статистичком анализом нисмо пронашли значајну разлику између стопе инфекције оперативног места и дехисценције анастомозе између група болесника са и без ПОИ. Према појединим ауторима ПОИ је статистички значајно повезан са интраабдоминалним

инфекцијама и ($p=0.01$) дехисценцијом анастомозе ($p=0.01$) [129, 168]. Разлог за овакве резултате може бити у различитим дефиницијама ПОИ. У студији *Moghadamyeghaneh* и сарадника ПОИ се дефинише као дисфункција дигестивног тракта 7 дана од операције. Тачан временски оквир је важан јер ПОИ може настати и као последица неке друге компликације и друга могућа стања морају се искључити. Од кардиналног је значаја диференцирати ПОИ од дехисценције анастомозе или интраабдоминалне сепсе, јер ПОИ може представљати само један од клиничких знакова. Од 5 болесника реоперисаних у нашој студији, један је имао непрепознату дехисценцију анастомозе. Постоперативна фебрилност праћена тахикардијом, хипотензијом и повишеним инфламаторним маркерима може сугерисати на постојање сепсе, и индикује даље дијагностичке претраге у циљу искључивања интра-абдоминалне инфекције [65]. Ретроспективна студија која је обухватала болеснике подвргнуте лапароскопским колектомијама показала је да не постоји статистички значајна разлика у случају постоперативне абдоминалне сепсе код болесника са или без ПОИ (1.6% према 2.4% $p=0.53$). У истом истраживању тромбоза дубоких вена постоперативно се чешће виђа код болесника са илеусом (7.1% према 1.1%; $p=0.026$) што аутори овог истраживања имају проблема у интерпретацији [53].

Наши резултати показују да болесник који развије илеус има 12 пута више шанси да буде поново оперисан ($OR=12,286$; $p=0,001$), што је много више него у раније публикованим серијама [114, 129]. Претпостављамо да разлог за ово лежи у страху од основне компликације која може бити у позадини, јер код троје реоперисана болесника из групе са ПОИ није нађен ниједан патолошки супстрат. Од кључног је значаја разликовати ПОИ од других компликација јер многе иду са сличном симптоматологијом као на пример механичка опструкција црева, дехисценција анастомозе или интраперитонеално крварење. Много од ових компликација захтавају хитно хируршко решавање јер могу непосредно угрозити живот [48].

Током тридесетодневног периода праћења ниједан болесник није поново хоспитализован због ПОИ мада се илеус често наводи као разлог поновљене хоспитализације [5,114,129]. Резултати наше студије такође нису препознали илеус као фактор ризика за смртни исход ($OR=0,291$; $p=0,170$). Према већини студија болесници са ПОИ имају статистички значајно већу стопу морталитета [108, 139, 169]. Према подацима велике студије *Tavis*-а и сарадника [114], само постојање илеуса не доводи до повећања морталитета, али са сваком додатном компликацијом стопа морталитета расте драматично и достиже вредност од чак 28%, као у случајевима са 7 различитих

компликација. На пример илеус праћен инфекциом оперативног места нема утицај на морталитет, док се највећа стопа морталитета бележи приликом истовременог постопања илеуса и респираторне компликације, чиме стопа смртности расте са 2%h на 22% ($p < 0.001$) [114].

Дуже трајање хоспитализације у случају ПОИ је још једном потврђено нашим резултатима [5,65,129,128,159,170]. Према подацима велике студије из САД-а на 17.876 колектомија [5] болесници који развију илеус не само да имају продужену хоспитализацију већ имају мању вероватноћу да буду отпуштени кући након операције (67,2% према 77,4%; $p < 0,001$), а већу вероватноћу да буду упућени у неку другу институцију (7,7% према 4,9%; $p < 0.001$) или на даље лечење од стране кућне неге (21,7% према 15,0%; $p < 0.001$). Пролонгирањем болничког лечења болесници су изложени ризику од интрахоспиталих инфекција [53].

Дакле, ПОИ осим економског ефекта има утицај на друге нежењене догађаје током лечења, као што су компликације и реоперације, а према неким ауторима повећава вероватноћу за смртни исход. У сваком појединачном случају ПОИ важно је искључити другу компликацију која може бити у основи.

Постоперативни илеус не спада у групу компликација које су опасне по живот, и честосе често занемарује и потцењује, а доказано утиче на ток опоравка након операције, продужава хоспитализацију и може да допринесе лошем хирурпком исходу.

8. Закључак

1. Учесталост постоперативног илеуса након отворених елективних ресекција дебелог црева због карцинома према резултатима истраживања износи 11,3%.
2. Маркери инфламације који су праћени током хируршког лечења (IL-6, леукоцити, CRP, феритин, прокалцитонин седиментација, фибриноген, CRP у перитонеалној течности, албумин и трансферин) су показали статистички значајну промену приликом поновљених мерења ($p < 0,001$), изузев фибриногена ($p = 0,070$). Промене вредности параметара инфламације пре и после хируршке трауме указују на развој значајног инфламаторног одговора након колоректалних ресекција.
3. У погледу демографских карактеристика, коморбидитета и претходних операције, хематолошких и биохемијских параметара пре операције, није било статистички значајне разлике међу групама болесника са или без постоперативног илеуса.
4. Ниједан од параметра регистрованих пре хируршке интервенције (демографске карактеристике, коморбидитети и претходне операције, пушачки статус, вредности крвне слике и биохемијских анализа) није идентификован као фактор ризика за настанак постоперативног илеуса.
5. Код болесника који су развили постоперативни илеус операција је трајала дуже ($p = 0,042$). Ова група имала је и дужу инцизију ($p = 0,015$), примила више кристалоидног раствора током операције ($p = 0,018$) и веће дозе опиоида ($p = 0,011$) у односу на болеснике који нису развили постоперативни илеус.
6. Утврђено је да се сваким повећањем инцизије за јединицу дужине повећава ризик за појаву постоперативног илеуса за 20% ($OR = 1,200$; $p = 0,017$). Као независан интраоперативни фактор ризика издвојила се и надокнада кристалоида ($OR = 1,001$; $p = 0,025$), док свако повећање дозе опиоида током трајања анестезије за јединицу мере увећава ризик од постоперативног илеуса за 9,5% ($OR = 1,095$; $p = 0,008$).

7. Првог постоперативног дана вредност натријума је статистички значајно нижа код болесника са постоперативним илеусом ($p=0,014$), док је вредност седиментације значајно виша ($p=0,003$). Статистички значајна разлика у вредности седиментације се одржава и у поновљеним мерењима. Постоперативне компликације трећег степена се чешће виђају код болесника са постоперативним илеусом ($p<0,001$). Истовремено
8. Од свих анализираних хематолошких и биохемијских параметара током постоперативног тока, као и присуства компликација, једино се натријум првог постоперативног дана издвојио као независан фактор ризика за појаву илеуса ($OR=0,815$; $p=0,032$).
9. Анализирајући посебно утицај инфламације на развој постоперативног илеуса једино се показало да повећање седиментације првог постоперативног дана за јединицу мере повећава ризик за настанак ове компликације за 5,1% ($OR=1,051$; $p=0,012$), а трећег дана за 3,5% ($OR=1,035$; $p=0,021$). Истовремено повећање фибриногена за јединицу мере трећег постоперативног дана увећава ризик за илеус за 31,8 % ($OR=1,318$; $p=0,042$).
10. Мултиваријантна анализа потенцијалних фактора ризика за развој постоперативног илеуса регистрованих пре, током и после оперативног захвата, издвојила је дужину инцизије ($OR=1,439$; $p=0,021$) и вредност натријума првог постоперативног дана ($OR=0,709$; $p=0,019$) као статистички значајне.
11. Постоперативни илеус не повећава ризик од смртог исхода, нити од дехисценција анастомозе и инфекције на месту оперативног рада. Болесник који развије постоперативни илеус има већи ризик да буде поново оперисан ($OR=12,286$; $p=0,001$).

9. Литература

1. Carroll J, Alavi K. Pathogenesis and management of postoperative ileus. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(1):47-50.
2. Ochsner A, Gage IM Adynamic ileus. *Am J Surg* 1933; 20(2):378-404. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(33\)90738-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(33)90738-2)
3. Dodd H, Lpool ChM. Postoperative distension of the abdomen. *Lancet* 1940; July 27:97-100.
4. Barclay KL, Zhu YY, Tacey MA Nausea, vomiting and return of bowel function after colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2015; 85(11):823-28.
5. Iyer S, Saunders WB, Stemkowski S. Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(6):485-94.
6. Sarawate CA, Lin S-J, Walton SM, Crawford SY, Goldstein JL. Economic burden of postoperative ileus (POI) in abdominal surgical procedures (abstract). *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl1): A828.
7. Asgeirsson T, El-Badawi KI, Mahmood A, Barletta J, Luchtefeld M, Senagore AJ. Postoperative ileus: it costs more than you expect. *J Am Coll Surg* 2010; 210(2):228-31.
8. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
9. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014; 383:549-557.
10. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 366-78.
11. Stanojević G, Kontić M, Stojanović M, Jeremić M. Hirurgija kolona. U: Jeremić M (ur.). *Abdominalna hirurgija II*, Niš: Medicinski fakultet; 2008. pp 691-770.

12. Tarraga López PJ, Albero JS, Rodríguez-Montes JA. Primary and secondary prevention of colorectal cancer. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2014; 7:33-46.
13. Stracci F, Zorzi M, Grazzini G. Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives. *Front Public Health* 2014; 2:210
14. Markovic Denic Lj, Cirkovic A, Zivkovic S, Sanic D, Skodric-Trifunovic V. Cancer mortality in central Serbia. *JBUON* 2014; 19(1):273-77.
15. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-30.
16. Lamlum H, Papadopoulou A, Ilyas M, Rowan A, Gillet C, Hanby A, Talbot I, Bodmer W, Tomlinson I. APC mutations are sufficient for the growth of early colorectal adenomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2225-8.
17. Agarwal R, Kumar B, Jayadev M, Raghav D, Singh A. CoReCG: a comprehensive database of genes associated with colon-rectal cancer. *Database* 2016: article ID bv059.
18. Kudo Se, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:S3-47.
19. Fornaro R, Caratto M, Caratto E, Caristo G, Fornaro F, Giovinazzo D, Sticchi C, Casaccia M, Andorno E. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the need for a real surveillance program. *Clin Colorectal Cancer*. 2016; pii: S1533-0028(16)30014-7 (in press)
20. Wheat CL, Clark-Snustad Kindra, Devine, David Grembowski, Thornton TA, Ko CW. Worldwide Incidence of colorectal cancer, leukemia, and lymphoma in inflammatory bowel disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology Research and Practice* 2016; Article ID 1632439
21. Esteban-Jurado C, Garre P, Vila M, Lozano JJ, Pristoupilova A, Beltrán S, Abulí A, Muñoz J, Balaguer F, Ocaña T, Castells A, Piqué JM, Carracedo A, Ruiz-Ponte C, Bessa X, Andreu M, Bujanda L, Caldés T, Castellví-Bel S. New genes emerging for colorectal cancer predisposition. *World J Gastroenterol* 2014; 20(8):1961-71.

22. Valle I, Tramalloni D, Bragazzi NL. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *Prev Med Hyg* 2015; 56:e21-e27.
23. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013; 24:1207–22.
24. Kashino I, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S; Research Group for Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Vegetable consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45(10):973-9.
25. El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal screening. *World J Gastrointestinal Endosc* 2016; 8(5):252-8.
26. Brenner H, Jansen L, Ulrich A, Chang-Claude J, Hoffmeister M. Survival of patients with symptom- and screening- detected colorectal cancer. *Oncotarget* 2016 May 17. (in press).
27. Subramanian S, Klosterman M, Amonkar MM, et al. Adherence with colorectal cancer screening guidelines: a review. *Prev Med* 2004; 38:536-50.
28. Scepanovic M, Jovanovic O, Keber D, Jovanovic I, Miljus D, Nikolic G, Kovacevci B, Pavlovic Am Dugalic P, Nagorni A, Grgov S, Kneyevic S, Milenkovic P, Perisic N, Faivre J. Faecal occult blood screening for colorectal cancer in Serbia: a pilot study. *Eur J Cancer Prev* 2016 Apr 14. (in press).
29. Schneider TR, Feufel MA, Berkel HJ. Promoting colorectal cancer screening in public health outreach campaigns. *HumFactors* 2011; 53:637-46.
30. Altobelli E, D Aloisio F, Angeletti PM. Colorectal cancer screening in countries of European Council outside of the EU-28. *World J Gastroenterol* 2016; 22(20):4946-57.
31. Tárraga López PJ, Albero JS, Rodríguez-Montes JA. Primary and secondary prevention of colorectal cancer. *Clin Med In-sights Gastroenterol* 2014; 7:33-46.
32. Brenner H, Stock K, Hoffmeister M. Colorectal cancer screening: the time to act now. *BMC Medicine* 2015; 13:262.
33. Nagorni A. Kolonoskopija u dijagnostici karcinoma rektuma i potencijalnom tretmanu lezija. U: Krivokapić Z. (ur.). *Karcinom rektuma*, Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. pp 111-20.

34. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.
35. Stanojevic G, Nestorovic M, Brankovic B, Mihajlovic D, Pecic V, Petrovic D. Complete mesocolic excision and right hemicolectomy. *Acta Medica Medianae* 2015; 54(1):107-14.
36. Heald RJ. Sphincter and nerve preserving total mesorectal excision. *Acta Chir Jugosl* 2002; 49(20):7-8.
37. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69(10):613-6.
38. Krivokapić Z. Totalna mezorektalna ekscizija. U: Krivokapić Z. (ur.). *Karcinom rektuma*, Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. pp 175-96.
39. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy *Surgery* 1992; 111: 518-26.
40. Schneider MA, Eshmuminov D, Lehmann K. Major postoperative complications are a risk factor for impaired survival after CRS/HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2017 Mar 6. doi: 10.1245/s10434-017-5821-7. [in press]
41. D'Hondt M, Lucidi V, Vermeiren K, Van Den Bossche B, Donckier V, Sergeant G. The interval approach: an adaptation of the liver-first approach to treat synchronous liver metastases from rectal cancer. *World J Surg Oncol* 2017 Mar 2;15(1): 54. (in press)
42. Abdelfatah E, Page A, Sacks J, Pierorazio P, Bivalacqua T, Efron J, Terezakis S, Gearhart S, Fang S, Safar B, Pawlik TM, Armour E, Hacker-Prietz A, Herman J, Ahuja N. Postoperative complications following intraoperative radiotherapy in abdominopelvic malignancy: A single institution analysis of 113 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2017 Mar 2. doi: 10.1002/jso.24597. [in press]
43. Dindo D, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg* 2004; 240:205-13.
44. Gooiker GA, Dekker JW, Bastiaannet E, van der Geest LG, Merkus JW, van de Velde CJ, Tollenaar RA, Liefers GJ. Risk factors for excess mortality in the first year after curative surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(8):2428-34.

45. Stevović D. Komplikacije u hirurgiji debelog creva. U: Gerzić Z. (ur.). Komplikacije u digestivnoj hirurgiji, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. pp 540-62.
46. McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The impact of type and severity of postoperative complications on long term outcomes following surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97: 168-77.
47. Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative Ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg* 2013; 17:962–72.
48. Wu Z, Boersema GS, Dereci A, Menon AG, Jeekel J, Lange JF. Clinical endpoint, early detection, and differential diagnosis of postoperative ileus: a systematic review of the literature. *Eur Surg Res* 2015; 54(3-4):127-38. doi: 10.1159/000369529. PMID: 25503902
49. Kehlet V, Williamson R, Buechler MW, and Beart RW. A survey of perceptions and attitudes among European surgeons towards the clinical impact and management of postoperative ileus. *Colorectal Dis* 2005; 7:245–55.
50. Delaney C, Kehlet H, Senagore A, Bauer A, Beart R, Billingham R, et al. Clinical Consensus Update® in General Surgery, postoperative ileus: profiles, risk factors, and definitions-a framework for optimizing surgical outcomes in patients undergoing major abdominal and colorectal surgery. *Clinical Consensus Update in General Surgery [Consensus statement]*. 2006.
51. Lee SY, Park KJ, Ryoo SB, Oh HK, Choe EK, Heo SC. Early postoperative small bowel obstruction is an independent risk factor for subsequent adhesive small bowel obstruction in patients undergoing open colectomy. *World J Surg* 2014; 38(11):3007-14.
52. Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Martin JR, Lemens MA, Weaver AL, Allensworth S, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Podratz KC. Incidence of and risk factors for postoperative ileus in women undergoing primary staging and debulking for epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; 125(3):614-20.
53. Kronberg U, Kiran RP, Soliman MS, Hammel JP, Galway U, Coffey JC, Fazio VW. A characterization of factors determining postoperative ileus after laparoscopic colectomy enables the generation of a novel predictive score. *Ann Surg* 2011; 253(1):78-81.

54. Parvizi J, Han SB, Tarity TD, Pulido L, Weinstein M, Rothman RH. Postoperative ileus after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008; 23(3):360-5.
55. Oh CH, Ji GY, Yoon SH, Hyun D, Park HC, Kim YJ. Paralytic ileus and prophylactic gastrointestinal motility medication after spinal operation. *Yonsei Med J* 2015; 56(6):1627-31.
56. Svatek RS, Fisher MB, Williams MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, Nogueras-González GM, Urbauer DL, Dinney CP. Age and body mass index are independent risk factors for the development of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy. *Urology* 2010; 76(6):1419-24.
57. Ozdemir AT, Altinova S, Koyuncu H, Serefoglu EC, Cimen IH, Balbay DM. The incidence of postoperative ileus in patients who underwent robotic assisted radical prostatectomy. *Cent European J Urol* 2014; 67(1):19-24.
58. Wolthuis AM, Bislenghi G, Fieuw S, de Buck van Overstraeten A, Boeckxstaens G, D'Hoore A. Incidence of prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis *Colorectal Dis* 2016; 18(1):O1-9.
59. Felder S, Margel D, Murrell Z, Fleshner PJ. Usefulness of bowel sound auscultation: a prospective evaluation. *Surg Educ* 2014; 71(5):768-73.
60. Wells C, Tinckler L, Rawlison K, Jones H, Saunders J. Postoperative gastrointestinal motility. *Lancet*. 1964 Jan 4;1(7323):4-10. PMID:14072907
61. Gu Y, Lim HJ, Moser MA. How useful are bowel sounds in assessing the abdomen? *Dig Surg* 2010; 27(5):422-6. doi: 10.1159/000319372.
62. Zer M, Kaznelson D, Feigenberg Z, Dintsman M: The value of gastrografin in the differential diagnosis of paralytic ileus versus mechanical intestinal obstruction: a critical review and report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1977; 20: 573–9.
63. Frager DH, Baer JW, Rothpearl A, Bossart PA: Distinction between postoperative ileus and mechanical smallbowel obstruction: value of CT compared with clinical and other radiographic findings. *Am J Roentgenol* 1995; 164:891–4.
64. Sandrasegaran K, Maglinte DD. Imaging of small bowel-related complications following major abdominal surgery. *Eur J Radiol* 2005; 53:374–86.
65. Vather R, Bissett I. Management of prolonged post-operative ileus: evidence-based recommendations. *ANZ J Surg* 2013; 83(5): 319-24.
66. Carlson GL, Dark P. Acute intestinal failure. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(4): 347-52.

67. Senagore AJ. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3:87-9.
68. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000; 87: 1480e93.
69. Delaney CP. Clinical perspective on postoperative ileus and the effect of opiates. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 2:61-6.
70. Tincler LF. Early postoperative gastrointestinal motility, letter to the editor. *Lancet* sept 28 1963; 688.
71. Vather R, O'Grady G, Bissett IP, Dinning PG. Postoperative ileus mechanisms and future directions for research. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014; 41(5):358-70.
72. Augestad KM, Delaney CP Postoperative ileus: impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways. *World J Gastroenterol* 2010; 16(17):2067-4.
73. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. Surgical stress response. *Injury* 2006; 37(Suppl. 5): S3–9.
74. Baig MK, Wexner SD. Postoperative ileus: a review. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(4):516-26.
75. Mueller M, Karpitschka M, Gao Z, Mittler S, Kasperek M, Renz B, Sibaev A, Jörg Glatzle J, Li Y, Kreis M. Vagal innervation and early postoperative ileus in mice. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 891–901.
76. Park SJ, Choi EJ, Yoon YH, Park H. The effects of prucalopride on postoperative ileus in guinea pigs. *Yonsei Med J* 2013; 54(4):845-53.
77. Stengel A, Tache Y. Brain peptides and the modulation of postoperative gastric ileus. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 1931-7.
78. Stewart D, Waxman K. Management of postoperative ileus. *Dis Mon* 2010; 56(4):204-14.
79. Holzer P, Holzer-Petsche U. Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 173–217.
80. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery *Surgery* 2000; 127:117-26.

81. Kalff JC, Turler A, Schwartz NT, et al. Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann Surg* 2003; 237: 301–15.
82. Wehner S, Schwarz NT, Hundsdoerfer R, Hierholzer C, Tweardy DJ, Billiar TR, Bauer AJ, Kalff JC Induction of IL-6 within the rodent intestinal muscularis after intestinal surgical stress. *Surgery* 2005; 137(4):436-46.
83. Choi HK, Young Ho Lee, Jong Pil Park, Kevin Min, Hyojin Park. Inflammatory responses in the muscle coat of stomach and small bowel in the postoperative ileus model of guinea pig. *Yonsei Med J* 2013; 54(6):1336-41. doi: 10.3349/ymj.2013.54.6.1336. PMID: 24142636
84. Schwarz NT, Kalff JC, Turler A, et al., Selective jejunal manipulation causes postoperative panenteric inflammation and dysmotility, *Gastroenterology* 2004; 126:159–69.
85. Koscielny A, Boerner T, Wehner S, et al. The role of dendritic cells in the gastrointestinal field effect. *Transplant Proc* 2006; 38(6): 1815-7.
86. Engel DR, Koscielny A, Wehner S, et al. T helper type 1 memory cells disseminate postoperative ileus over the entire intestinal tract. *Nat Med* 2010; 16(12):1407–13.
87. de Jonge WJ, The FO, van der Coelen D, Bennink RJ, Reitsma PH, van Deventer SJ, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Mast cell degranulation during abdominal surgery initiates postoperative ileus in mice. *Gastroenterology* 2004; 127(2):535-45.
88. Vilz TO, Roessel L, Chang J, Pantelis D, Schwandt T, Koscielny A, Wehner S. Establishing a biomarker for postoperative ileus in humans - Results of the BiPOI trial. *Life Sci* 2015; 14358-64.
89. Wehner S, Vilz TO, Stoffels B, Kalff JC. Immune mediators of postoperative ileus. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(4):591-601.
90. Stoffels B, Schmidt J, Nakao A, Nazir A, Chanthaphavong RS, Bauer AJ. Role of interleukin 10 in murine postoperative ileus. *Gut* 2009; 58(5):648-60.
91. Williams EM, Streeten DH. Relief of postoperative pain and intestinal motility. *Lancet*. 1950; 2(6623):213-4.
92. Barletta JF, Asgeirsson T, Senagore AJ. Influence of intravenous opioid dose on postoperative ileus. *Ann Pharmacother*. 2011; 45(7-8):916-23.

93. Topcu I, Ekici NZ, Isik R, Sakarya M. The effects of tramadol and fentanyl on gastrointestinal motility in septic rats. *Anesth Analg* 2006; 102:876-81.
94. Sindell S, Causey MW, Bradley T, Poss M, Moonka R, Thirlby R. Expediting return of bowel function after colorectal surgery. *Am J Surg* 2012; 203:644-8.
95. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus. Recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr* 2015; 34(3):367-76.
96. Correia MI, da Silva RG. The impact of early nutrition on metabolic response and postoperative ileus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(5):577-83.
97. Lobato Dias Consoli M, Maciel Fonseca L, Gomes da Silva R, Toulson Davisson Correia MI. Early postoperative oral feeding impacts positively in patients undergoing colonic resection: results of a pilot study. *Nutr Hosp* 2010; 25(5):806-9.
98. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, Lim A, Brouwer KJ, Jeekel J. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery *Br J Surg* 2007;94(5):555-61.
99. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3):CD004929.
100. Vergara-Fernandez O, Gonzalez-Vargas AP, Castellanos-Juarez JC, Salgado-Nesme N, Sanchez-Garcia Ramos E. Usefulness of gum chewing to decrease postoperative ileus in colorectal surgery with primary anastomosis: a randomized controlled trial. *Rev Invest Clin* 2016; 68(6):314-18.
101. Chan MK, Law WL. Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:2149-57.
102. Song GM, Deng YH, Jin YH, Zhou JG, Tian X. Meta-analysis comparing chewing gum versus standard postoperative care after colorectal resection. *Oncotarget* 2016; 7(43):70066-79.
103. Ferraz AA, Cowles VE, Condon RE, Carilli S, Ezberci F, Frantzides CT, Schulte WJ. Nonopioid analgesics shorten the duration of postoperative ileus. *Am Surg* 1995; 61(12):1079-83.
104. Nitschke LF, Schlösser CT, Berg RL, Selthafner JV, Wengert TJ, Avecilla CS. Does patient-controlled analgesia achieve better control of pain and fewer adverse effects than intramuscular analgesia? A prospective randomized trial. *Arch Surg* 1996; 131(4):417-23.

105. Chen JY, Ko TL, Wen YR, Wu SC, Chou YH, Yien HW, Kuo CD. Opioid-sparing effects of ketorolac and its correlation with the recovery of postoperative bowel function in colorectal surgery patients: a prospective randomized double-blinded study. *Clin J Pain* 2009; 25(6):485-9.
106. Sanfilippo F, Spoletini G. Perspectives on the importance of postoperative ileus. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(4):675-6.
107. Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia - effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21:199e206.
108. Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, Sottile A, Suita L, Debernardi F. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2722e31.
109. Wolff BG, Michelassi F, Gerkin TM, et al. Alvimopan, a novel, peripherally acting, opioid antagonist: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of major abdominal surgery and postoperative Ileus. *Ann Surg*. 2004; 240:728-35.
110. Sindell S, Causey MW, Bradley T, Poss M, Moonka R, Thirlby R. Expediting return of bowel function after colorectal surgery. *Am J of Surg* 2012; 203:644–8. doi:10.1016/j.amjsurg.2011.12.007
111. Delaney CP, Wolff BG, Viscusi ER, et al. 2007. Alvimopan for postoperative ileus following bowel resection: a pooled analysis of phase III studies. *Ann Surg* 2007; 245:355–63.
112. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: progress towards effective management. *Drugs* 2002; 62:2603–15.
113. Wallström A, Frisman GH. Facilitating early recovery of bowel motility after colorectal surgery: a systematic review. *J Clin Nurs* 2014; 23(1-2):24-44. doi: 10.1111/jocn.12258. PMID: 23786567
114. Tevis SE, Carchman EH, Foley EF, Harms BA, Heise CP, Kennedy GD. Postoperative Ileus-More than just prolonged length of stay. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(9): 1684-90.
115. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 83-91.

116. http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/
117. Meyer Saklad. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941; 2:281-5.
118. Vather R, Bissett J. Risk factors for the development of prolonged post-operative ileus following elective colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:1385–91.
119. Ganon RH. Current strategies for preventing or ameliorating postoperative ileus: A multimodal approach. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64(Suppl13): S8-12
120. Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:33–42.
121. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(17):5167-75.
122. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Cantor SB, Chang GJ. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2015; 150: 17-22.
123. Hansdotter Andersson P, Wille-Jørgensen P, Horváth-Puhó E, Petersen SH, Martling A, Sørensen HT, Syk I. The COLOFOL trial: study design and comparison of the study population with the source cancer population. *Clin Epidemiol* 2016; 8:15-21.
124. Beckmann K, Moore J, Wattchow D, Young G, Roder D. Short-term outcomes after surgical resection for colorectal cancer in South Australia. *J Eval Clin Pract*. 2016 Aug 2. doi: 10.1111/jep.12612. [in press]
125. Hechenbleikner EM, Zheng C, Lawrence S, Hong Y, Shara NM, Johnson LB, Al-Refaie WB. Do hospital factors impact readmissions and mortality after colorectal resections at minority-serving hospitals? *Surgery* 2016. pii: S0039-6060(16)30475-5. doi: 10.1016/j.surg.2016.08.041. [in press]
126. Iversen LH, Ingeholm P, Gögenur I, Laurberg S. Major reduction in 30-day mortality after elective colorectal cancer surgery: a nationwide population-based study in Denmark 2001-2011. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(7):2267-73.
127. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003145
128. Kolfshoten NE, van Leersum NJ, Gooiker GA, et al. Successful and safe introduction of laparoscopic colorectal cancer surgery in dutch hospitals. *Ann Surg* 2013;257:916–21.

129. Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH, Phelan M, Carmichael JC, Mills S, et al. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surg Endosc* 2016; 30(2): 603-9.
130. Juárez-Parra MA, Carmona-Cantú J, González-Cano JR, Arana-Garza S, Trevino-Frutos RJ. Risk factors associated with prolonged postoperative ileus after elective colon resection. *Rev Gastroenterol Mex* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2015.08.002> (in press)
131. Chen HH, Wexner SD, Iroatulam AJN, Pikarsky AJ, Alabaz O, Nogueras JJ, et al. Laparoscopic colectomy compares favorably with colectomy by laparotomy for reduction of postoperative ileus. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 61-5.
132. Markanday A. Acute phase reactants in infections: Evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(3):ofv098.
133. van Bree SH, Nemethova A, van Bovenkamp FS, Gomez-Pinilla P, Elbers L, Di Giovangiulio M, Matteoli G, van Vliet J, Cailotto C, Tanck MW, Boeckxstaens GE. Novel method for studying postoperative ileus in mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2012; 4(4):219-27.
134. Gomez-Pinilla PJ, Binda MM, Lissens A, Di Giovangiulio M, van Bree SH, Nemethova A, Stakenborg N, Farro G, Bosmans G, Matteoli G, Deprest J, Boeckxstaens GE. Absence of intestinal inflammation and postoperative ileus in a mouse model of laparoscopic surgery. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26(9):1238-47.
135. Bao J, Tan S, Yu W, Lin Z, Dong Y, Chen Q, Shi J, Duan K, Bai X, Xu L, Li J, Li N. The effect of peritoneal air exposure on intestinal mucosal barrier. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014:674875.
136. Mantziari S, Hübner M, Coti-Bertrand P, Pralong F, Demartines N, Schäfer M. A Novel Approach to major Surgery: tracking its pathophysiologic footprints. *World J Surg* 2015; 39(11):2641-51.
137. Oberhofer D, Juras J, Pavčić AM, Rancić Zurić I, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J* 2012; 53(6):612-9.
138. Pinato DJ, Bains J, Irkulla S, Pomroy J, Ujam B, Gaze D, Mendall MA. Advanced age influences the dynamic changes in circulating C-reactive protein following injury. *J Clin Pathol* 2013; 66(8):695-9.

139. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85(4):599-610.
140. Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist* 2003; 52(3):210-7.
141. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer *Ann Surg Oncol* 2012; 19(13):4168-77.
142. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26(11):1405-13.
143. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery* 2015; 157(2):362-80.
144. Stakenborg N, Gomez-Pinilla PJ, Boeckxstaens GE. Postoperative Ileus: Pathophysiology, Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2016 Dec 21. doi: 10.1007/164_2016_108. (in press)
145. Vilz TO, Roessel L, Chang J, Pantelis D, Schwandt T, Koscielny A, Wehner S. Establishing a biomarker for postoperative ileus in humans - Results of the BiPOI trial *Life Sci* 2015; 14358-64.
146. Maruna P, Frasko R, Gurlich R. Plasma Procalcitonin in Patients with Ileus. Relations to Other Inflammatory Parameters. *Physiol Res* 2008; 57:481-6.
147. Fujii T, Sutoh T, Kigure W, Morita H, Katoh T, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H C-reactive protein level as a possible predictor for early postoperative ileus following elective surgery for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2015; 62(138): 283-5.
148. Jansson K, Redler B, Truedsson L, Magnuson A, Matthiessen P, Andersson M, Norgren L. Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *Am J Surg* 2004;187(3): 372-7.

149. Zhu P, Liang Z, Fu J, Chen W, Wang Z, Jiang H, Cui L. Procalcitonin in abdominal exudate to predict prolonged postoperative ileus following colorectal carcinoma surgery. *Int J Biol Markers* 2013; 28(2):187-91.
150. Zhu P, Jiang H, Fu J, Chen W, Wang Z, Cui L. Cytokine levels in abdominal exudate predict prolonged postoperative ileus following surgery for colorectal carcinoma *Oncol Lett* 2013; 6(3):835-9.
151. Nikolian VC, Byrn JC. Identifying modifiable factors associated with postoperative ileus. *J Surg Res.* 2016; 201(2):A9-A10.
152. Murphy MM, Tevis SE, Kennedy GD. Independent risk factors for prolonged postoperative ileus development. *J Surg Res* 2016; 201(2):279-85.
153. Gervaz P, Bucher P, Scheiwiller A, Mugnier-Konrad B, Morel P. The duration of postoperative ileus after elective colectomy is correlated to surgical specialization. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(6):542-6.
154. Nikolian VC, Byrn JC. Identifying modifiable factors associated with postoperative ileus. *J Surg Res* 2016;201(2):A9-A10.
155. Moore BA, Albers KM, Davis BM, Grandis JR, Tögel S, Bauer AJ. Altered inflammatory gene expression underlies increased susceptibility to murine postoperative ileus with advancing age. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(6):G1650-9.
156. Becker L, Nguyen L, Gill J, Kulkarni S, Pasricha PJ, Habtezion A. Age-dependent shift in macrophage polarisation causes inflammation-mediated degeneration of enteric nervous system. *Gut.* 2017 Feb 21. pii: gutjnl-2016-312940. [in press]
157. Murphy MM, Tevis SE, Kennedy GD. Independent risk factors for prolonged postoperative ileus development. 2016; 201(2):279-85.
158. Millan M, Biondo S, Fracalvieri D, Frago R, Golda T, Kreisler E. Risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal cancer surgery. *World J Surg* 2012; 36(1):179-85.
159. Chapuis PH, Bokey L, Keshava A, Rickard MJ, Stewart P, Young CJ, Dent OF. Risk factors for prolonged ileus after resection of colorectal cancer: an observational study of 2400 consecutive patients. *Ann Surg* 2013; 257(5): 909-15.
160. Vather R, Josephson R, Jaung R, Robertson J, Bissett I. Surgery. Development of a risk stratification system for the occurrence of prolonged postoperative ileus after colorectal surgery a prospective risk factor analysis. *Surgery* 2015; 157:764-73.

161. Artinyan A, Nunoo-Mensah JW, Balasubramaniam S, Gauderman J, Essani R, Gonzalez-Ruiz C, Kaiser AM, Beart RW. Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and predictors after surgery. *World J Surg* 2008; 32:1495–500.
162. Barletta JF, Asgeirsson T, Senagore AJ. Influence of intravenous opioid dose on postoperative ileus. *Ann Pharmacother* 2011; 45(7-8):916-23.
163. Barclay KL, Zhu YY, Tacey MA Nausea, vomiting and return of bowel function after colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2015; 85(11):823-8.
164. Ay AA, Kutun S, Ulucanlar H, Tarcan O, Demir A, Cetin A. *J Korean Surg Soc.* Risk factors for postoperative ileus. 2011; 81(4)242-9.
165. Fesharakizadeh M, Taheri D, Dolatkahh S, Wexner SD. Postoperative ileus in colorectal surgery is there any difference between laparoscopic and open surgery? *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013;1 (2):138-43.
166. Li Y, He R, Ying X, Hahn RG. Ringer's lactate, but not hydroxyethyl starch, prolongs the food intolerance time after major abdominal surgery; an open-labelled clinical trial. *BMC Anesthesiol* 2015;15:72.
167. Gupta R, Gan TJ. Peri-operative fluid management to enhance recovery. *Anaesthesia.* 2016; 71 Suppl 1:40-5.
168. Peters EG, Dekkers M, van Leeuwen-Hilbers FW, Daams F, Hulsewé KW, de Jonge WJ, Buurman WA, Luyer MD. Relation between postoperative ileus and anastomotic leakage after colorectal resection: a post hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2016 Dec 10. doi: 10.1111/codi.13582. [in press]
169. Ganon RH. Current strategies for preventing or ameliorating postoperative ileus: A multimodal approach. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64 (Suppl13): S8-12.
170. Delaney CP, Marcello PW, Sonoda T, Wise P, Bauer J, Techner L. Gastrointestinal recovery after laparoscopic colectomy: results of a prospective, observational, multicenter study. *Surg Endosc* 2010; 24: 653–61.

10. Прилози

Прилог 1. БМИ – *BMI (Body Mass Index)*

<i>BMI kg/m²</i>	Статус
Испод 18.5	Потхрањен
18.5 – 24.9	Нормална тежина
25.0 – 29.9	Прекомерна тежина
30.0 и више	Гојазност

Прилог 2. ASA класификација

ASA	Дефиниција
1	Здрава особа
2	Болесник са системским обољењем лакшег степена
3	Болесник са тежим системским обољењем
4	Болесник са тежим системским обољењем које је стална претња по живот
5	Морибудно стање, не очекује се преживљавање у наредна 24 сата без интервенције

Прилог 3. Класификација постоперативних компликација по Clavien-у и Dindo-у (43)

Степен компликације	Дефиниција
I	Свако одступање од нормалног постоперативног тока које не захтева медикаментозну терапију нити хируршку, ендоскопску или радиолошку интервенцију. Дозвољени терапијски режими су: антиеметици, антипиретици, аналгетици, диуретици, електролити и физиотерапија. Овај степен посдрозумева и инфекције оперативне ране које се отварају у болесничком кревету
II	Компликације које захтевају медикаментозни третман лековима који нису наведени у претходном степену компликације као и трансфузије крви или тотална парентерална исхрана
III	Компликације које захтевају хируршку, ендоскопску или радиолошку интервенцију
IIIa	Интервенције које не захтевају општу анестезију
IIIb	Интервенције у општој анестезији
IV	Компликација која угрожава живот (укључујући ЦНС компликације) које захтевају лечење у јединици интензивне неге
IVa	Дисфункција једног органског система (укључујући и дијализу)
IVb	Мултиорганска дисфункција
V	Смртни исход
Суфикс “d”	Ако је код пацијента присутна компликација у време отпуста додаје су суфикс <i>d</i> (<i>disability</i>)

СКРАЋЕНИЦЕ

- ПОИ - постоперативни илеус
КРК - колоректални карцином
FAP - фамилијарна аденоматозна полипоза
HNPCC - наследни неполипозни колоректални карцином
gFOBТ - гвајак тест на окултно крварење
TME - тотална мезоректална ексцизија
VIP - вазоактивн интестинални пептид
ММК - миграторни моторни комплекс
TNF - тумор некрозис фактор
IL-6 - интерлеукина 6
COX - 2 - циклооксигеназа 2
NOS - азот оксид синтетаза
БМИ - ВМІ- индекс телесне масе
ХБИ - хронична бубрежна инсуфицијенција
ДМ - дијабетес мелитус
АП - ангина пекторис
ХОБП - хронична опструктивна болест плућа
PCT - прокалцитонин
CRP - це реактивни протеин
SE - седиментација

БИОГРАФИЈА

Мр сци. мед. Милица Несторовић рођена је у Нишу 13. 01. 1977. године. Основно образовање, нижу музичку школу и гимназију „Стеван Сремац“ завршила је са одличним успехом. Медицински факултет у Нишу уписала 1995./1996. године, а дипломирала 19. јула 2002. године са просечном оценом 8,73. Исте године уписала постдипломске студије. Звање магистра медицинских наука стиче 3. јула 2009. одбранивши магистарску тезу под називом „Ране постоперативне компликације елективних операција малигних тумора дигестивног тракта код старијих од 65 година“. Специјализацију из опште хирургије уписала школске 2005/2006. године, а 29. децембра 2010. полаже специјалистички испит. У периоду од 2 школске године почев од 01.10.2012 до 01.10.2014. учествовала у извођењу практичне наставе из опште хирургије као клинички асистент на Медицинском факултету у Нишу. Ужу специјализацију из онкологије започела 24.02.2015.

Током специјалистичког стажа боравила је месец дана на Институту за онкологију Војводине у Сремској Каменици на Одељењу за оперативну онкологију. У два наврата похађала једнонедељне семинаре Ургентне хирургије и трауматологије у Салзбургу (*Weill Cornell Seminar*) и добила признање за академски успех. Звршила курсеве из: ехосонографије абдомена и карлице, курс из ендоректалног ултразвука, напредни курс из хирургије карцинома ректума, базични курс из лапароскопије и курс из трансаналне ендоскопске хирургије у Бечу. У три наврата одлазила на дуже стручно усавршавање у иностранство као стипендиста иностраних удружења и то:

- 2012. из области колоректалне хирургије- Имperiал Колеџ и Сент Маркс у Лондону,
- 2014. из области лапароскопске хирургије, болница у Гинзбургу, Немачка,
- 2016. из области абдоминалне хирургије, Донаушпитал, Беч.

Члан је Хируршке секције СЛД-а, Удружења колопроктолога Југославије, Европског удружења колопроктологије и Европског удружења за ендоскопску хирургију.

Аутор је или коаутор преко 100 радова, од којих је 30 штампано у целости, а 16 на СЦИ листи.

Говори енглески и немачки језик

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ПОСТОПЕРАТИВНОГ ИЛЕУСА КОД ЕЛЕКТИВНИХ РЕСЕКЦИЈА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Милица Д. Несторовић

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов дисертације:

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ПОСТОПЕРАТИВНОГ ИЛЕУСА КОД ЕЛЕКТИВНИХ РЕСЕКЦИЈА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Милица Д. Несторовић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ПОСТОПЕРАТИВНОГ ИЛЕУСА КОД ЕЛЕКТИВНИХ РЕСЕКЦИЈА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Милица Д. Несторовић