



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

Nenad Lalović

FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA
NASTANAK DEHISCENCIJE
STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD
PACIJENATA OPERISANIH ZBOG
KARCINOMA REKTUMA

-Doktorska disertacija –

Novi Sad, 2016.

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Nenad Lalović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Dejan Ivanov, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Faktori rizika značajni za nastanak dehiscencije staplerskih anastomoza kod pacijenata operisanih zbog karcinoma rektuma
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija

Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(8 poglavlja / 128 stranice / 5 slika / 19 grafikona/ 30 tabela / 187 referenci / 2 priloga)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	kolorektalna hirurgija, onkološka hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Rektalne neoplazme; dehiscencija hirurške rane; faktori rizika; kolorektalna hirurgija; hirurška anastomoza; C-reaktivni protein; kalcitonin; rana dijagnoza
UDK	616.351-006.6-089.85-06
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	UVOD: Kolorektalna anastomoza koja se formira u dubini karlice radi uspostavljanja kontinuiteta gastrointestinalnog trakta nakon resekcije dijela crijeva ima svoje specifičnosti u toku formiranja, zarastanja, kao i kada se jave komplikacije.

Na sam proces zarastanja kolorektalnih anastomoza utiču sistemski, lokalni i tehnički faktori. Bilo kakav kompromis po pitanju ovih principa nosi povećan rizik od komplikacija! Najteža komplikacija na anastomozi je dehiscencija. „Samo neučinjena anastomoza neće dehiscirati“. Ova stara hirurška poslovice je važeća i danas, a što je anastomoza distalnija, mogućnost dehiscencije je veća, posebno kod niskih subperitonealnih anastomoza sa rektumom ili anusom. Učestalost dehiscencija ovih anastomoza u literaturi varira od 0,5 - 69 %, što može ukazivati na kvalitet hirurškog rada, korišćenje definicije dehiscencije, način dijagnostike, itd. Međunarodna grupa za karcinom rektuma definisala je dehiscenciju anastomoze kao defekt crijevnog zida, uključujući šavnu ili staplersku liniju neorektalnog rezervoara, što dovodi do komunikacije između intra i ekstra luminalnog prostora.

CILJEVI: Osnovni cilj ove studije je bio da se utvrde preoperativni i perioperativni faktori rizika značajni za nastanak dehiscencija kolorektalnih anastomoza, kao i značaj prokalcitonina i C-reaktivnog proteina u detekciji dehiscencija kolorektalnih anastomoza u subkliničkoj fazi bolesti

MATERIJAL I METODOLOGIJA: Istraživanjem je obuhvaćeno 100 pacijenata operisanih u elektivnom programu, kod kojih je urađena radikalna operacija karcinoma rektuma uz kreiranje dvostruke staplerske kolorektalne anastomoze. Svi pacijenti uključeni u istraživanje, odabrani metodom slučajnog izbora, bili su podijeljeni u dvije grupe.

Grupa A: pacijenti kod kojih je urađena radikalna operacija karcinoma rektuma i kreirana primarna staplerska kolorektalna anastomoza.

Grupa B: pacijenti kod kojih je urađena radikalna operacija karcinoma rektuma Hartmanovom procedurom u prvom aktu, a rekonstrukcija kontinuiteta gastrointestinalnog trakta uspostavljena u drugom aktu kreiranjem sekundarne staplerske kolorektalne anastomoze. Primjenom statističkih testova analizirani su preoperativni (pol, godine života, komorbiditeti, ASA skor, indeks tjelesne mase preoperativna primjena hemoradioterapije, laboratorijske analize) i perioperativni (vrijeme trajanja operacije, udaljenost anastomoze od anokutane linije, veličina tumora u cm, intraoperativna primjena krvi) faktori rizika za nastanak dehiscencije anastomoze kod obje grupe. Kod svih pacijenata drugog i četvrtog postoperativnog dana kontrolisane su vrijednosti C reaktivnog proteina i prokalcitonina u serumu, bez obzira da li su postojali ili ne klinički manifestni znaci dehiscencije anastomoze.

	<p>Takođe, primjenom ROC krive analizirana je senzitivnost, specifičnost i dijagnostička tačnost C reaktivnog proteina i prokalcitonina drugog i četvrtog postoperativnog dana u detekciji dehiscencije kolorektalne anastomoze.</p> <p>REZULTATI: Nema statistički značajne razlike u pojavi dehiscencije anastomoze između primarnih i sekundarnih dvostrukih staplerskih anastomoza. Incidencija dehiscencija anastomoza je bila 11% u ukupnom uzorku. Osmam pacijenata je reoperisano, dok su tri pacijenta tretirana konzervativno. Kod tri pacijenta, kod kojih je nastala dehiscencija i koji su reoperisani, zbog posljedice sepse i septičnog šoka nastupio je smrtni ishod. Pol, godine života, komorbiditeti, stadijum bolesti, dužina trajanja operacije, intraoperativna primjena krvi, nisu statistički značajni faktori rizika ($p > 0,05$) za nastanak dehiscencije primarnih i sekundarnih dvostrukih staplerskih kolorektalnih anastomoza. Udaljenost anastomoze od anokutane linije ($< 7\text{cm}$), veličina tumora preko 5 cm su statistički značajni faktori rizika za nastanak dehiscencije anastomoze. Postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0,001$) vrijednosti CRP-a i PCT-a četvrtog postoperativnog dana kod bolesnika sa i bez prisutne dehiscencije kolorektalne anastomoze. Na osnovu ROC analize CRP-a za četvrti postoperativni dan, za graničnu vrijednost od 130 mg/l senzitivnost iznosi 82%, specifičnost 96% i dijagnostička tačnost 94%. Za graničnu vrijednost PCT-a od 0,78 ng/ml za četvrti postoperativni dan primjenom ROC krive utvrđena je senzitivnost 91%, specifičnost 92%, dok je dijagnostička tačnost bila 86%. Četvrti postoperativni dan CRP ima veću dijagnostičku tačnost i specifičnost u detekciji dehiscencije kolorektalne anastomoze u odnosu na PCT.</p> <p>ZAKLJUČAK: I pored velikog tehnološkog napretka, usavršavanja hirurških tehnika, boljeg razumijevanja prirode maligne bolesti, unapređivanja intraoperativnog i postoperativnog kontinuiranog praćenja bolesnika, uvođenja novih antimikrobnih lijekova, problem u liječenju i pojava dehiscencija kolorektalnih anastomoza su i dalje značajno prisutni. Otkrivanjem dehiscencija kolorektalnih anastomoza u subkliničkoj fazi, identifikovanje preoperativnih i perioperativnih faktora rizika značajnih za nastanak dehiscencija, omogućilo bi da se dehiscencija ranije uoči i efikasnije riješi.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane Senata:</p> <p>DP</p>	<p>27. 12. 2013.</p>

Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. thesis
Author: AU	Nenad Lalović, MD, MSc
Mentor: MN	Prof. Dejan Ivanov, MD, PhD.
Title: TI	RISK FACTORS SIGNIFICANT FOR DEVELOPMENT OF DEHISCENCE OF STAPLER ANASTOMOSIS IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER REMOVED
Language of text: LT	Serbian (roman)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication:	Serbia

CP	
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 NoviSad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	(8 chapters/ 128 pages/ 5 pictures/ 19 graphics/ 30 tables/ 187references/ 2 annex)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Colorectal surgery, surgical oncology
Subject, Key words SKW	Rectal Neoplasms; Surgical Wound Dehiscence; Risk Factors; Colorectal Surgery; Anastomosis; Surgical; C-Reactive Protein; Calcitonin; Early Diagnosis
UC	616.351-006.6-089.85-06
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia
Note: N	

Abstract:

AB

INTRODUCTION: Colorectal anastomosis, which is formed deep in the pelvis because of establishment of continuity of gastrointestinal tract after resection of the part of intestines, has got its specificities during forming and healing process and when complications occur. Systemic, local and technical factors influence the healing process of anastomosis itself. Any kind of compromise in terms of these principles causes higher risk of complications! The most serious complication of anastomosis is dehiscence. "Only anastomosis which is not carried out will not dehiscence." This old surgical saying is still true, and the more distal anastomosis is, the possibility of development of dehiscence is higher, especially in lower subperitoneal anastomosis with rectum and anus. Incidence of dehiscence of these anastomosis in literature varies from 0,5 to 69 %, which may indicate the quality of surgical work, use of definition of dehiscence, kind of diagnostics etc. International group for rectal cancer defined dehiscence of anastomosis as a defect of intestinal wall, including suturing or stapler line of neorectal reservoir, which leads to communication between intra and extra luminal space.

AIMS: Basic aim of this study was to determine preoperative and postoperative risk factors significant for the development of dehiscence of colorectal anastomosis, as well as significance of procalcitonin and C-reactive protein in detection of dehiscence of colorectal anastomosis at the subclinical stage of the disease.

MATERIAL AND METHODOLOGY: The study included 100 patients operated on in the elective programme, on which radical operation of the rectal cancer was carried out with creation of double stapler colorectal anastomosis. All patients included in the study were randomly chosen and divided into two groups. Group A: the patients on which radical operation of the rectal cancer was carried out and primary stapler colorectal anastomosis created. Group B: the patients on which radical operation of the rectal cancer was carried out using Hartman's procedure in the first act, and reconstruction of the continuity of gastrointestinal tract was established in the second act by creation of secondary stapler colorectal anastomosis. By application of statistical tests preoperative (sex, age, comorbidities, ASA score, body mass index, preoperative application of haemoradiotherapy, laboratory analyses) and perioperative (duration of operation, distance of anastomosis from anocutaneous line, size of tumor in cm, intraoperative application of blood) risk factors for development of dehiscence of anastomosis in both groups were analysed. In all patients on the second and fourth postoperative day values of C-reactive protein and procalcitonin in the serum were analysed, regardless of the existence of clinically or non-clinically manifested signs of dehiscence of anastomosis.

Also, sensitivity, specificity and diagnostically accurate C-reactive protein and procalcitonin on the second and fourth postoperative day in detection of dehiscence of colorectal anastomosis were analysed by application of ROC curve.

RESULTS: There is no statistically significant difference in the development of dehiscence of anastomosis between primary and secondary double stapler anastomosis. Incidence of dehiscence of anastomosis was 11% in all samples. Eight patients were reoperated on, whereas three patients were treated conservatively. In three patients who developed dehiscence and were reoperated on, the death occurred due to sepsis and septic shock. Sex, age, comorbidities, stage of the disease, duration of operation, intraoperative application of blood were not statistically significant risk factors ($p > 0,05$) for the development of dehiscence of primary and secondary double stapler colorectal anastomosis.

Distance of anastomosis from anocutaneous line ($< 7\text{cm}$), size of tumor over 5 cm were statistically significant risk factors for the development of dehiscence of anastomosis. There is highly statistically significant difference ($p < 0,001$) values of CRP and PCT on the fourth postoperative day in patients with and without dehiscence of colorectal anastomosis. On the basis of ROC analysis of CRP for the fourth postoperative day, for the bordering value of 130 mg/l sensitivity is 82%, specificity 96% and diagnostic accuracy 94%. For bordering value of PCT of 0,78 ng/ml for the fourth postoperative day, by application of ROC curve, the following values were determined: sensitivity 91%, specificity 92% and diagnostic accuracy 86%. CRP for the fourth postoperative day has got higher diagnostic accuracy and specificity in detection of dehiscence of colorectal anastomosis in relation to PCT.

CONCLUSION: In spite of huge technological advance, improvement of surgical techniques, better understanding of the nature of malignant diseases, improvement of intraoperative and postoperative continuous follow up of the patient, introduction of new antimicrobial medicines, the problem in treating and development of dehiscence of colorectal anastomosis is still significantly present. Detection of dehiscence of colorectal anastomosis at the subclinical stage, identification of preoperative and perioperative risk factors significant for the development of dehiscence would help in early detection of dehiscence and contribute to more effective operations.

Accepted on

27.12.2013.

Senate on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

Izuzetna mi je čast da se najiskrenije zahvalim:

Mojoj porodici ,

koji su uložili strpljenja i odricanja koliko i ja truda.

Učitelju i prijatelju prof. dr Radovanu Cvijanoviću, za nesebičnu stručnu pomoć i prijateljsku podršku, bez čije pomoći bi realizacija ovoga rada bila nemoguća.

Mentoru i prijatelju, prof. dr Dejanu Ivanovu, za nesebičnu stručnu pomoć koju mi je pružio u toku izrade ovoga rada.

Kolegama i medicinskom osoblju Kinike za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju, Novi Sad koji su mi pružili veliku pomoć u sprovođenju istraživanja.

Autor

Sadržaj

1.UVOD	6
1.1 Epidemiološke karakteristike raka rektuma	6
1.1.1.Epidemiološke karakteristike raka rektuma u svijetu	6
1.1.2.Trend kretanja obolijevanja i umiranja od raka kolorektuma u svijetu	10
1.1.3.Epidemiološke karakteristike raka kolorektuma u Srbiji.....	11
1.2 Etiologija karcinoma rektuma	12
1.3. Hirurgija karcinoma rektuma.....	15
1.3.1 Istorijat hirurgije rektuma	15
1.4. Anastomoza debelog crijeva.....	17
1.4.1. Faktori rizika zarastanja kolorektalne anastomoze	19
1.5. Tipovi kolorektalnih anastomoza	20
1.5.1. Istorijat primjene automatskih šivača u kolorektalnoj hirurgiji	21
1.5.2. Jednostaplerska kolorektalna anastomoza	22
1.5.3. Dvostruka staplerska anastomoza	22
1.5.4. Latero terminalna anastomoza poslije prednje resekcije rektuma	23
1.5.5. Termino lateralna kolorektalna anastomoza	23
1.6. Anastomotske komplikacije	24
1.6.1. Krvarenje sa anastomoze	24
1.6.2. Dehiscencija anastomoze	25
1.6.3. Posljedice dehiscencije kolorektalne anastomoze	28
1.6.4. Stenoza anastomoze	29
1.6.5. Funkcionalni poremećaji zbog anastomotskih komplikacija	30
1.7. Staplerske naspram ručno šivenih kolorektalnih anastomoza	31
1.8. Recidiv karcinoma rektuma nakon staplerskih i ručno šivenih anastomoza	32
1.9. Intraoperativna provjera staplerske kolorektalne anastomoze.....	34

1.9.1. Probe za provjeru cjelovitosti šavne linije staplerskih anastomoza	35
1.10. Protektivna stoma kod niskih resekcija rektuma	37
2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE	43
2.1.Ciljevi istraživanja.....	43
2.2.Hipoteze.....	43
3.Materijal i metodologija naučnog istraživanja	45
3.1.Uzorak	45
3.2.Metodologija naučnog istraživanja.....	46
3.2.Statistička obrada podataka	50
4.REZULTATI	52
4.1. Starosna i polna struktura pacijenata uključenih u istraživanje.....	53
4.1.1.Starosna struktura ispitanika	53
4.1.2.Polna struktura pacijenata	54
4.2. ANALIZA REZULTATA PACIJENATA U SKLOPU PREOPERATIVNE DIJAGNOSTIKE.....	55
4.2.1. Indeks tjelesne mase (BMI – body mass index)	55
4.2.2. ASA klasifikacija	57
4.2.3. Preoperativna primjena hemioterapije i radioterapije.....	58
4.2.4. Komorbiditet	61
4.2.5. Preoperativne laboratorijske analize – hemoglobin, eritrociti, albumini i ukupni protein	62
4.2.6. Udaljenost donjeg pola tumora od anokutane linije.....	64
4.3. ANALIZA INTRAOPERATIVNIH REZULTATA.....	65
4.3.1. Dužina trajanja operacije	65
4.3.2. Veličina tumora.....	66
4.3.3. Udaljenost kolorektalne anastomoze od AKL	67
4.3.4. Intraoperativna primjena krvi.....	68
4.3.5. Intraoperativna provjera anastomoze	69

4.3.6. Intraoperativne komplikacije	70
4.4. ANALIZA POSTOPERATIVNIH REZULTATA	71
4.4.1. Uspostavljanje crijevne peristaltike i započinjanje peroralne ishrane	71
4.4.2. Dehiscencija anastomoze	72
4.4.3. Vrijednosti CRP- a drugog i četvrtog postoperativnog dana	74
4.4.4. Vrijednosti PCT-a dugog i četvrtog postoperativnog dana.....	77
4.4.5. ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZNAČAJNIH ZA NASTANAK DEHISCENCIJE ANASTOMOZE	80
4.4.6. Patohistološka analiza operativnog preparata	85
5.DISKUSIJA.....	88
6.ZAKLJUČCI.....	106
7.LITERATURA	108
8.PRILOZI.....	127

1

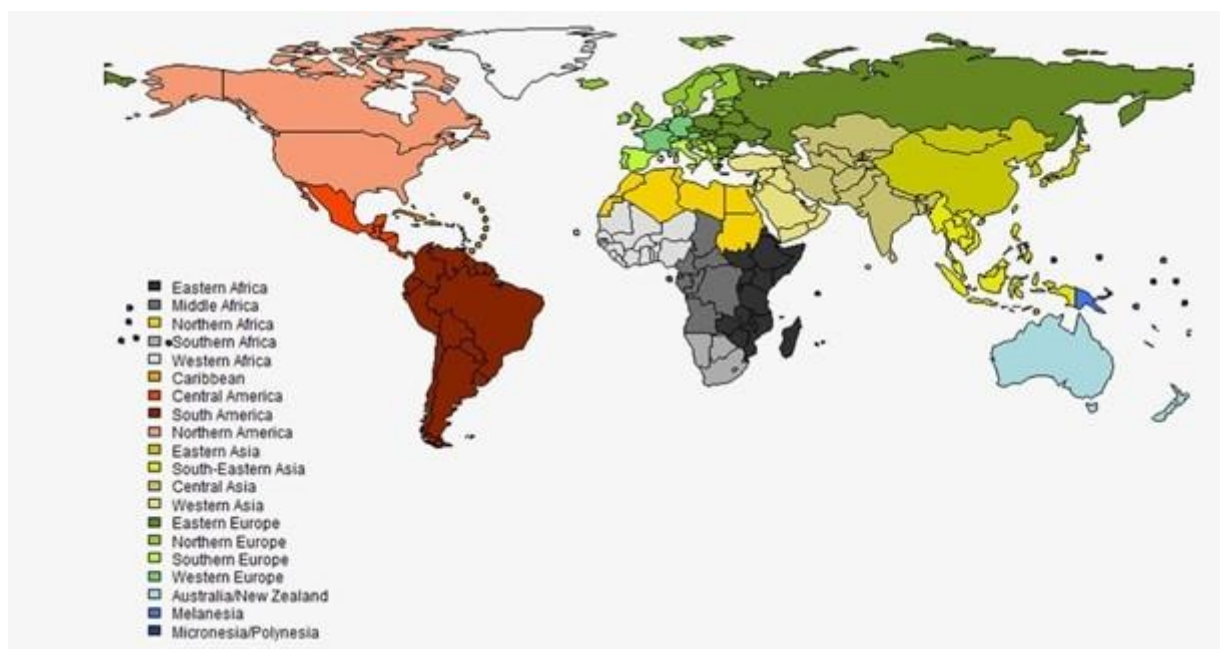
Uvod

1. UVOD

1.1 Epidemiološke karakteristike raka rektuma

1.1.1. Epidemiološke karakteristike raka rektuma u svijetu

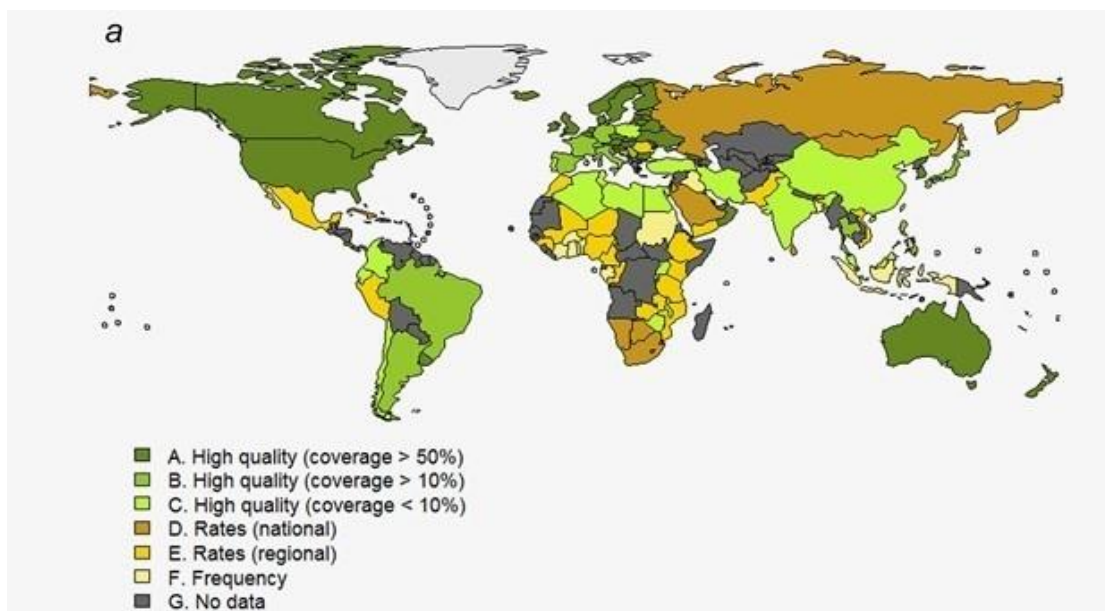
Prema standardizovanim stopama incidencije, rak kolorektuma (17,3/100.000) je treći vodeći uzrok obolijevanja u svijetu, i to iza raka pluća (23/100.000) i raka dojke (20,1/100.000)¹. [Slika br.1]



Slika br.1. Incidencija karcinoma kolona i rektuma u svijetu (Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBACAN 2012. International Journal of Cancer 2015; 136(5):E359-86)

Procjenjuje se da godišnje od raka kolorektuma oboli oko 1,2 miliona ljudi (9,8% svih oboljelih od malignih bolesti)². U SAD 1/3 oboljelih od raka kolorektuma čini rak rektuma³. U 2008. godini, standardizovana stopa incidencije (na 100000 stanovnika) za rak kolorektuma je iznosila 17,3 za svijet, 30,1 za razvijene i 10,7 za nerazvijene zemlje svijeta.

U Centralnoj i Istočnoj Evropi (25,5/100.000) standardizovane stope incidencije za rak kolorektuma su manje od stopa zabilježenih u Zapadnoj (33,1/100.000), Južnoj (31,1/100.000) i Sjevernoj Evropi (30,5/100.000). [Slika br. 2]



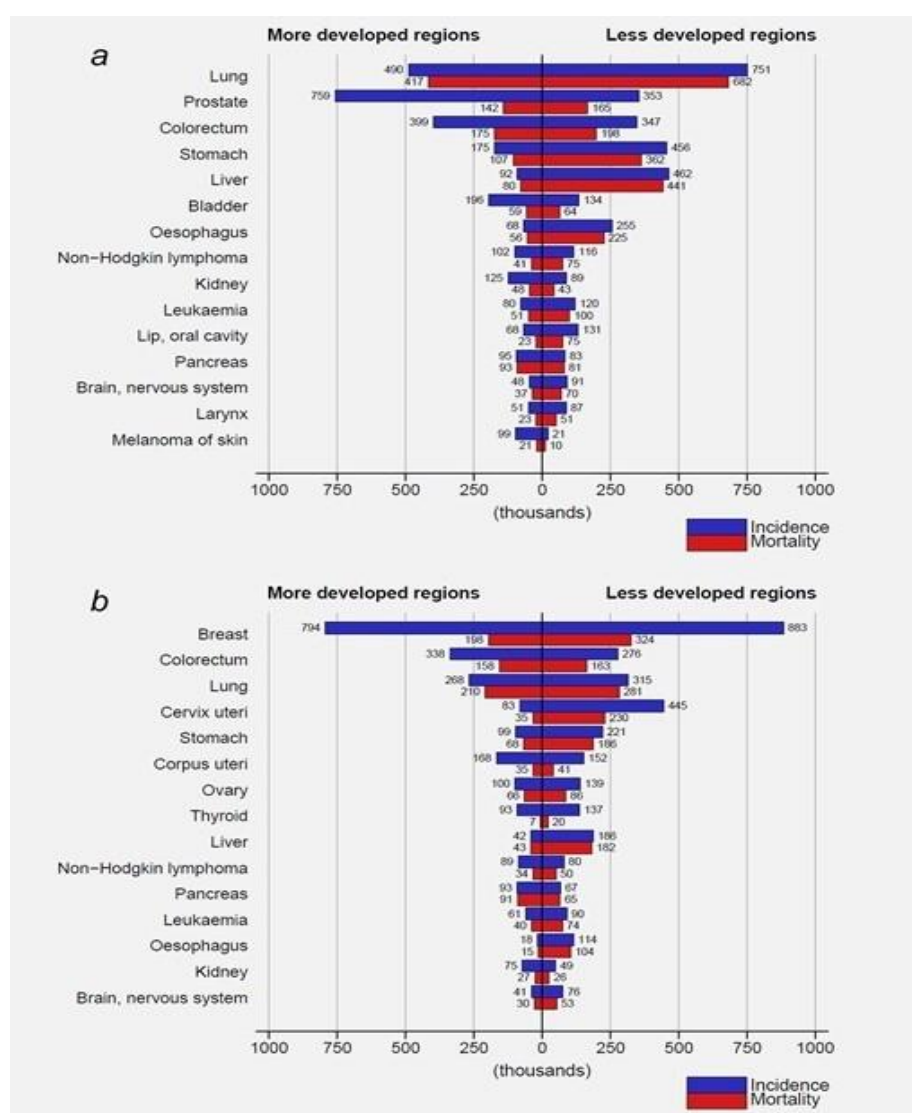
Slika br. 2. Grafički prikaz distribucije incidencije kolorektalnog karcinoma za razvijene i nerazvijene zemlje svijeta (Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBACAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015; 136(5):E359-86.)

Analizom obolijevanja po polovima pokazuje da je u svijetu rak rektuma treći vodeći maligni tumor u muškoj, a drugi u ženskoj populaciji⁴.

Procjenjuje se da godišnje od raka kolorektuma oboli oko 664 hiljade muškaraca i 571 hiljada žena, oko 4/5 oboljelih u Aziji (225.185 žena i 283.596 muškaraca) i Evropi (203.185 žena i 229.229 muškaraca). Najmanji broj oboljelih zabilježen je u Okeaniji (8086 žena i 9.733 muškaraca) i Africi (15.882 žena i 19.049 muškaraca).

FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA NASTANAK DEHISCENCIJE STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG KARCINOMA REKTUMA

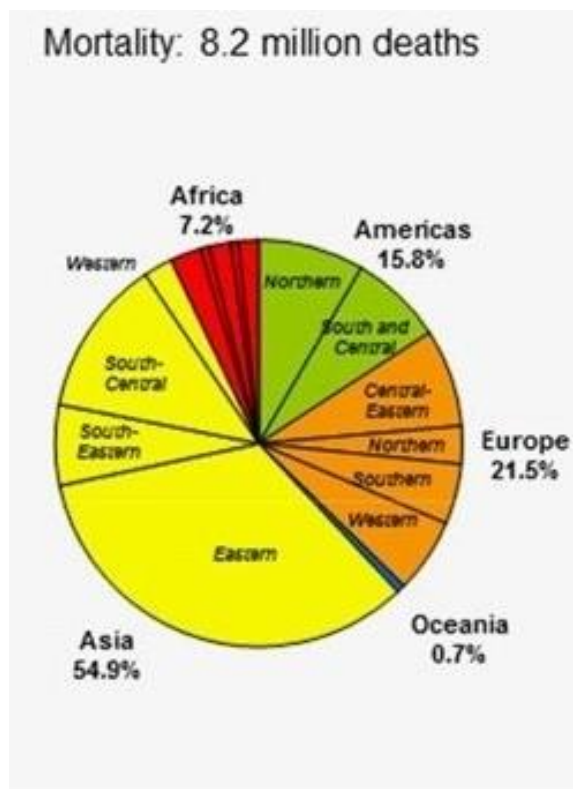
Kod oba pola, najviše standardizovane stope incidencije za rak kolorektuma su u Australiji/Novom Zelandu (žene – 33,0; muškarci – 45,7) i Zapadnoj Evropi (žene – 26,3; muškarci – 41,3), a najniže u Sjevernoj Africi (žene – 5,8; muškarci – 7,0), Centralnoj Americi (žene – 6,4; muškarci – 7,2) i Maleziji (žene – 10,7; muškarci - 3,7). [Slika br.2 i 3] Muškarci u odnosu na žene češće obolijevaju od raka kolorektuma i to za 1,1-1,2 puta u Centralnoj Americi i Južnoj Africi, i za 1,4 puta u Sjevernoj Americi, Zapadnoj Evropi i Jugoistočnoj Aziji i za 1,6 puta u Australiji, Novom Zelandu i Zapadnoj Evropi¹. (Slika br. 3)



Slika br.3. Distribucija stope incidencije i mortaliteta od karcinoma po navedenim organskim sistemima i polu u odnosu na stepen razvijenosti zemalja (GLOBACAN 2012).

Godišnje u svijetu, od raka kolorektuma umre oko 609 000 osoba, što je 8% svih umrlih od malignih neoplazmi.

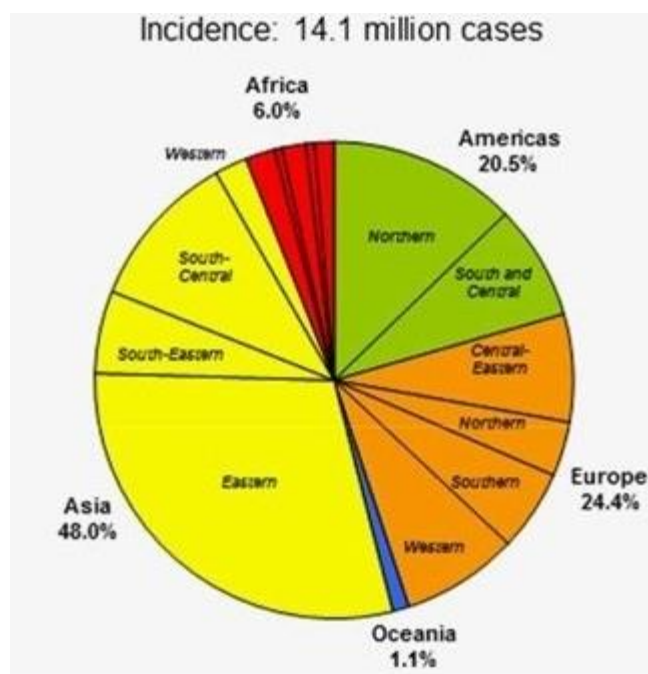
Zbog toga je kolorektalni karcinom četvrti najčešći uzrok smrti od karcinoma u svijetu (poslije karcinoma pluća, želuca i jetre; posmatrano za oba pola zajedno)¹. Slika br. 4



Slika br. 4. Grafički prikaz mortaliteta kolorektalnog karcinoma u svijetu (GLOBOCAN 2012)

1.1.2. Trend kretanja obolijevanja i umiranja od raka kolorektuma u svijetu

Incidencija raka kolorektuma raste u nekim zemljama gdje je historijski bila niska, kao u Japanu i to prvenstveno usled uvođenja zapadnjačkog načina ishrane, koja je bogata mlijekom, mesom, jajima i mastima⁵. U nekim visokorazvijenim zemljama, kao što su Finska i Norveška, incidencija za rak kolorektuma i dalje raste, dok se u Francuskoj i Australiji održava stabilnom, a u SAD opada. Najveći je porast stope incidencije u Aziji (Japan, Kuvajt i Izrael) i Istočnoj Evropi (Češka Republika, Slovačka i Slovenija). Slika br 5.



Slika br. 5. Grafički prikaz distribucije incidencije kolorektalnog karcinoma u svijetu (GLOBACAN 2012)

U velikom broju zemalja širom svijeta dolazi do opadanja umiranja od raka kolorektuma kao rezultat ranog otkrivanja bolesti i/ili poboljšanja terapije.

Međutim, u zemljama sa ograničenim resursima, kao što su Meksiko i Brazil u Južnoj Americi, i Rumunija i Rusija u Istočnoj Evropi, stope mortaliteta i dalje rastu⁵.

1.1.3. Epidemiološke karakteristike raka kolorektuma u Srbiji

Maligni tumori u Srbiji predstavljaju drugi vodeći uzrok obolijevanja i to odmah poslije kardiovaskularnih bolesti⁶. Rak kolorektuma je, na osnovu standardizovane stope incidencije drugi vodeći uzrok obolijevanja u ženskoj (iza raka dojke) i muškoj populaciji (iza raka pluća) Srbije.

U Srbiji prema podacima baze Globocan (Globokan) standardizovana stopa incidencije (na 100000 stanovnika) za kolorektalni karcinom je 33,6 za muškarce i 20,9 za žene. Mortalitet kod muškaraca (na 100000 stanovnika) je 20,1, a kod žena 12,2, što predstavlja prosječno 27, 0 na 100 000 stanovnika. Po incidenciji obolijevanja od karcinoma rektuma Srbija se nalazi na 22 mjestu, ali po mortalitetu na 6 mjestu u Evropi što je poražavajući podatak¹. Tabela br.1.

Tabela br 1. Broj umrlih od raka godišnje

BROJ UMRLIH OD RAKA GODIŠNJE

	Ukupno u svetu	Na 100.000 u svetu	Ukupno u Srbiji	Na 100.000 u Srbiji
1. Pluća i bronhije	1.300.000	20	4829	64
2. Kolon i rektum	639.000	9	2403	32
3. Dojka	519.000	8	1610	21
4. Grlić materice*	253.500	3	481	6
5. Želudac	803.000	12	1067	14
IZVOR	WHO		RZSTAT Batut	

BROJ STANOVNIKA: Svet: 6.453.628.000, Srbija: 7.498.001

1.2. Etiologija karcinoma rektuma

Karcinom rektuma nastaje kao posljedica interakcije genskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Može da se javi u nekoliko oblika:

1. Sporadična bolest

Sporadično javljanje kolorektalnog karcinoma najčešće nastaje kod osoba starijih od 50 godina života, i čini 70% svih slučajeva oboljelih od kolorektalnog karcinoma.

2. Nasljedna bolest

Javlja se kod manje od 10% svih pacijenata oboljelih od kolorektalnog karcinoma. Ovi pacijenti dijele se u dvije velike grupe:

- **Grupa nepolipoznih sindroma:**
- Hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) – Lynch sindrom I. Uzrok nastanka bolesti je mutacija jednog od MMR gena, najčešće hMLH ili hMSH 2.
- Familijarni kancer sindrom – Lynch sindrom II.
- **Grupa sindroma polipoze:**
- Familijarna adenomatozna polipoza (FAP), koja nastaje kao posljedica mutacije APC tumor supresornog gena.
- Hamartomatozni polipozni sindrom (Peutz-Jeghers sindrom), koji nastaje mutacijom STK11 tumor supresornog gena.

3. Familijarna bolest

Familijarni kolorektalni karcinom javlja se u porodicama, ali za razliku od hereditarnih tipova, kod ovog tipa bolesti nema otkrivene genetske predispozicije. Oko 20-25% slučajeva spada u ovu grupu.

Kod nastanka kolorektalnog karcinoma važne su sljedeće činjenice:

1. Bolest nastaje kao posljedica mutacija na genima i aktivacije onkogena, i inaktivacije tumor supresornih gena.
2. Za malignu transformaciju neophodna je somatska mutacija na najmanje 4 do 5 gena.
3. Biološko ponašanje tumora znatno više zavisi od multiplih genskih mutacija nego od sekvence mutacija.
4. Posebno mjesto u genezi kolorektalnog karcinoma pripada djelovanju slobodnih radikala u svakoj fazi kancerogeneze. U relaciji oksidativni stres-kancerogeneza, prisutna je dilema: da li je abnormalnost u prooksidantnom i antioksidantnom potencijalu ćelije jedan od uzroka kancerogeneze ili su promjene posljedica ovog procesa. Mnoga saznanja idu u prilog pretpostavci da je oksidativni stres jedan od uzroka kancerogeneze⁷.

Disbalans između slobodnih radikala i sistema antioksidativne zaštite koji prouzrokuje oštećenje ćelijskih struktura predstavlja oksidativni stres.

Pod dejstvom slobodnih radikala dolazi do oštećenja na nivou DNA, oksidacije polinezasićenih masnih kiselina i oksidacije aminokiselina u proteinima.

Najvažniji faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma mogu se podijeliti uopšteno u dvije grupe: nepromjenljivi faktori rizika i faktori rizika podložni prevenciji.

- Nepromjenljivi faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma su:
 - ✓ starost preko 50 godina;
 - ✓ lična anamneza za polipozu;
 - ✓ lična anamneza za rak kolorektuma;
 - ✓ lična anamneza za inflamatorne bolesti crijeva (ulcerozni colitis i Kronova bolest);
 - ✓ porodična anamneza za rak kolorektuma;
 - ✓ porodična adenomatozna polipoza;
 - ✓ nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom.

➤ Faktori rizika podložni prevenciji:

- ✓ neadekvatna ishrana;
- ✓ gojaznost;
- ✓ dijabetes;
- ✓ pušenje;
- ✓ alkohol.

S druge strane, postoje faktori koji djeluju protektivno, odnosno smanjuju rizik od pojave kolorektalnog karcinoma. Ovdje se prije svega ističe značaj pravilne ishrane i fizička aktivnost⁸. Brojna istraživanja su pokazala da samo prirodna vlakna iz voća (jabuka, kruška, šljiva) i neleguminozno povrće (kupus, brokoli) imaju protektivnu ulogu. Biljna vlakna iz žitarica i mekinje u ishrani nemaju protektivnu ulogu.

Uočeno je da aspirin i drugi nesteroidni lijekovi imaju antikancerogeno dejstvo i da smanjuju rizik od raka kolorektuma zbog svog antiinflamatornog dejstva^{9,10}. Oni imaju i antioksidativni efekat, jer eliminišu slobodne radikale koji nastaju prilikom metaboličkih procesa.

Žene koje koriste hormone u menopauzi imaju manji rizik od nastanka karcinoma kolorektuma od onih koje ih ne uzimaju¹¹.

Dokazano je da folati smanjuju hipometilaciju DNA, koja je inicijalni korak u kancerogenezi raka debelog crijeva, te se preporučuje njihov unos.

Identifikacija faktora rizika omogućava primarnu prevenciju i skrining pacijenata sa povišenim rizikom, te tako dobro osmišljena zdravstvena politika dovodi do otkrivanja bolesti u ranom stadijumu i smanjenje stope mortaliteta.

Osnovne preporuke za primarnu prevenciju karcinoma kolorektuma su:

- promjena načina života;
- primjena nesteroidnih antiinflamatornih lijekova i salicilata (aspirin, ibuprofen, indometacin is l.);
- supstitucija estrogena u trudnoći;
- fizička aktivnost;
- unos mikronutritivnih supstanci (folati, flavonini, vitamin C, vitamin D, vitamin E, kalcijum, selen i dr.).

1.2. Hirurgija karcinoma rektuma

Osnovni i najvažniji vid liječenja karcinoma rektuma predstavlja operativno liječenje, jer se samo operacijom može obezbijediti dugotrajno preživljavanje i kvalitetan život pacijenta. Međutim, savremeni pristup terapije karcinoma rektuma podrazumijeva liječenje pacijenta prema određenom stadijumu bolesti. Pod ovim se podrazumijeva dobra dijagnostika i tačno određivanje stadijuma bolesti, a potom multidisciplinarni pristup u rješavanju navedene problematike. Multidisciplinarni tim čine hirurg-onkolog, radioterapeut, internista-onkolog koji zajedno definišu terapijski protokol individualno za svakog pacijenta. Kombinovana primjena hirurgije, radioterapije i hemioterapije danas predstavlja „zlatni standard“ u liječenju pacijenata oboljelih od karcinoma rektuma¹².

1.3.1 Istorijat hirurgije rektuma

Početak devetnaestog vijeka se može smatrati i početkom hirurgije rektuma, jer do tada nisu rađene operacije karcinoma rektuma, a kolostoma je smatrana jedinim rješenjem za ove pacijente.

Francuski hirurg Žak Lisfrank (Jacques Lisfranc, 1790-1826) 1826. god., uradio je prvu operaciju karcinoma distalnog rektuma perinealnom ekscizijom¹³. Aristid Vernej (Aristide Auguste Verneuli, 1823-1895), 1883, Lisfrankov operativni zahvat proširio je ekscizijom kokcigealne kosti. Švajcarski hirurg Emil Teodor Koher (Emil Theodor Kocher, 1841-1917), 1874.god. uradio je prvu sakralnu eksciziju karcinoma rektuma. Teodor Koher je jedini među hirurzima koji je 1909. dobio Nobelovu nagradu. Njemački hirurg Paul Kraskea (Paul Kraske, 1851-1930), 1885, presakralnim putem uradio je amputaciju rektuma i formiranje sakralnog anusa, ili se operacija završavala uspostavljenjem kontinuiteta digestivnog trakta formiranjem termino-terminalne anastomoze. Ove operacije pratila je velika perioperativna smrtnost uglavnom zbog razvoja peritonitisa, a kasnije i veliki broj lokalnih recidiva¹⁴.

Principi antiseptice koje je formulisao i uveo u praksu Lister predstavljali su prekretnicu za dalji razvoj cjelokupne hirurgije, pa i hirurgije rektuma. Godine 1879., Karl Gusenbauer (Carl Gussenbauer) prvi je uradio resekciju rektuma transabdominalnim putem uz slijepo zatvaranje distalnog patrljka.

Ova operacija je naročito bila promovisana od strane francuskog hirurga Anri Hartmana (Henri Albert Hartmann, 1860-1952) koji je ovaj tip operacije koristio za tumore gornje i srednje trećine rektuma. Takozvana Hartmanova operacija i danas se primjenjuje u urgentnoj ili palijativnoj hirurgiji.

Amerikanci, braća Čarls Mejo (Charles Horace Mayo, 1865-1939) i Vilijam Mejo (William James Mayo, 1861-1939), 1906. uvode abdominoperinealnu amputaciju kao zlatni standard za karcinome distalnog rektuma. Nezavisno od njih, Eduard Keni (Edouard Alfred Quenu, 1852-1933) u Francuskoj 1901. godine i Ernest Majls (William Ernest Miles, 1864-1947), 1908. godine u Engleskoj, rade na proučavanju limfogenog širenja karcinoma rektuma. Oni predlažu da se kod karcinoma rektuma podvezuje gornja rektalna arterija, da se amputira rektosigma sa anusom uz odstranjenje perikoličnog masnog tkiva i dijela levatornih mišića. Tako početkom dvadesetog vijeka Majlsova operacija postaje zlatni standard u hiruškome liječenju karcinoma rektuma. Uporedno sa razvojem amputacionih operacija, dolazi do razvoja i operacija sa prezervacijom sfinktera pedesetih godina prošlog vijeka za što je najviše zaslužan Klod Dikson (Claude Dixon, 1893-1968), pa je ovaj vid operacije po njemu i dobio ime. On je 1948. objavio svoje rezultate, sprovedene na 400 pacijenata, sa mortalitetom od 2,6% i petogodišnjem preživljavanjem od 64%, čime je stručnu javnost uvjerio u onkološku radikalnost sfinkter prezervirajućih operacija.

Pravu revoluciju u hirurgiju rektuma donio je engleski hirurg, Bill Heald, koji je 1982. godine objavio svoje prve rezultate hiruškog liječenja karcinoma srednje i distalne trećine rektuma tehnikom totalne mezorektalne ekscizije (TME). Primjenom TME, korišćenjem automatskih šivača (staplera) i preoperativnom radioterapijom značajno je smanjen procenat lokalnih recidiva, a sa druge strane još više povećan procenat sfinkter prezervirajućih operacija.

Prvu nisku resekciju rektuma sa totalnom mezorektalnom ekscizijom laparoskopiskim pristupom uradio je M. Jacobs 1991. godine. Posebno mjesto u razvoju kolorektalne hirurgije zauzima transanalna endoskopska mikrohirurgija (TEM), koju je uveo 1985. godine njemački hirurg Gerhard Bues (Gerhard Buess)^{15,16}.

1.4. Anastomoza debelog crijeva

Jedan od osnovnih postupaka u digestivnoj hirurgiji je formiranje anastomoze, koja u svojoj suštini predstavlja kružnu, hirurški načinjenu i ušivenu ranu na crijevu.

Riječ anastomoza je grčkog porijekla (*αναστόμωσή*) i originalno ima dva značenja: otvor ili spoj. Kolorektalna anastomoza koja se formira u dubini karlice radi uspostavljanja kontinuiteta gastrointestinalnog trakta nakon resekcije dijela crijeva ima svoje specifičnosti u toku formiranja, zarastanja kao i kada se jave komplikacije. Način kreiranja kolorektalne anastomoze mijenjao se decenijama, od višeslojnog ka jednoslojnom šivenju, od klasičnog šivaćeg materijala do resorptivnih atraumatskih konaca, mehaničkog šava - "staplera" ili bešavne tehnike tzv. kompresivna anastomoza¹⁷. Zarastanje anastomoze je složen proces koji u sebi sadrži međusobno povezane biohemijske, histomorfološke i biomehaničke procese¹⁷. Osnovu biohemijskog procesa čini razgradnja starog i produkcija mladog kolagena, koji predstavlja osnovnu gradivnu supstancu anastomoze. Fibroblasti koji su lokalizovani u submukozi crijeva produkuju kolagen, koji je osnovni sastojak vezivnog tkiva. Produkcija kolagena od strane fibroblasta zavisi od lokalnog dotoka gradivnih materija i kiseonika. Primarno se kiseonik doprema difuzijom iz okoline da bi nakon 3-5 dana došlo do urastanja novih krvnih sudova sa značajnim poboljšanjem oksigenacije. U toku prva tri do četiri dana u zoni anastomoze nastaje razgradnja kolagena pod uticajem proteolitičkih enzima kolagenaze, zbog čega se u tom periodu registruje pad njegove koncentracije, da bi se sedmog postoperativnog dana koncentracija vratila na preoperativni nivo ili čak i viši. Za integritet anastomoze u tom periodu neophodni su hirurški šavovi, fibrinske naslage, kao i adhezije sa okolnim tkivnim strukturama peritoneuma ili omentuma. Novosintetisani kolagen se u toku procesa zarastanja ugrađuje u anastomozu preuzimajući postepeno ulogu šavnog materijala¹⁸.

Tehnički faktori su veoma bitni, čak presudni za zarastanje crijevene anastomoze. Iako se operativne tehnike razlikuju od škole do škole, pa i kod hirurga pojedinačno svaka operativna tehnika anastomoziranja crijeva mora ispoštovati osnovne uslove, a to su: obezbijediti dobru prokrvljenost ivica crijeva uključenih u anastomozu, učiniti dobru apoziciju ivica crijeva sa hermetizacijom anastomoze, izbjeći značajnu kontaminaciju, izbjeći tenziju na liniji anastomoze, eliminisati opstrukciju distalno od anastomoze i atraumatski rad¹⁹.

Smanjenje perfuzije crijeva za 50% izazvaće tek početne ishemijske promjene na mukozu crijeva, a poremećaji mikrocirkulacije će se odraziti na sintezu kolagena, a time i na proces zarastanja anastomoze. Hipovolemija i hipoksija, kao i prisustvo velike ranjive površine u abdomenu dovodi do smanjenja koncentracije kolagena i otežanog zarastanja anastomoze²⁰.

Za vaskularizaciju anastomoze odgovorni su magistralni krvni sudovi koji snabdjevaju terminalne mezenterične arterije da bi se dobila dobra irigacija u veoma bogatoj mreži intramuralnih krvnih sudova na ivici resekcije crijeva. Prilikom presijecanja mezenterijuma mora se vidjeti pulsirajuće krvarenje, a ako ga nema neophodno je proširiti resekciju sve dok se taj uslov ne ispuni. Neophodno je odstraniti masno tkivo na 5-6 mm od ivice resekcije da bi seroza ostala čista na liniji anastomoze. Ivice crijeva koje ulaze u anastomozu moraju biti zdrave i normalnog zida, bez edema, zapaljenja, zadebljanja izazvanih primjenom radioterapije. Dobra prokrvljenost ivica crijeva, dobra apozicija ivica, je najvažniji faktor za uspješno zarastanje anastomoze²¹.

Aplikacija tkivnog ljepka u cilju poboljšanja hermetizacije i zarastanja anastomoze, nisu dali revolucionarne rezultate²².

Tenzija na anastomozi se mora izbjeći, jer ona ugrožava normalan krvotok u zoni anastomoze, onemogućava se hermetizacija, a postoji i mogućnost njene mehaničke disrupcije. Da bi se mogla učiniti kolorektalna anastomoza u dnu karlice bez tenzije, neophodno je potpuno mobilizirati kolon i njegov mezenterijum. To se postiže kompletnim odvajanjem bočnih pripoja poprečnog i silaznog kolona uz mobilizaciju lijenalne fleksure, visokim podvezivanjem donje mezenterične arterije, odvajanje omentuma od poprečnog kolona i mezenterijuma, kao i podvezivanje donje mezenterične vene uz donju ivicu pankreasa²³. Ukoliko je neophodno anastomoza se može napraviti između hepatične fleksure ili ascedentnog kolona i rektuma. Takođe, i pretjerana mobilizacija crijeva, može biti opasna, jer može dovesti do torzije ili presavijanja crijeva sa posljedičnim ileusom, a presavijanje mezenterijuma može ugroziti vaskularizaciju crijeva i dovesti do ishemije. Prilikom kreiranja kolo-rektalne anastomoze treba izbjegavati sigmoidni dio kolona, zbog loše vaskularizacije usljed nedovoljno razvijene marginalne arterije, kao i zbog njegovog uskog lumena što dovodi do disproporcije na anastomozama²⁴.

Prisustvo peritoneuma na crijevu u zoni anastomoze je poželjno, jer čini oslonac hirurškom šavu, anastomozu brani fagocitozom usljed odlične prokrvljenosti, hermetizuje je prvo zbog izraženih sila adhezije i stvaranjem priraslica²⁵.

1.4.1. Faktori rizika zarastanja kolorektalne anastomoze

Na sam proces zarastanja kolorektalnih anastomoza utiču sistemski, lokalni i tehnički faktori.

Sistemski faktori su: uzrast bolesnika, postojanje metaboličkih poremećaja, prisutnost anemije, ishrana bolesnika, prisutna gojaznost, postojanje hroničnih inflamatornih bolesti crijeva, ranija izloženost bolesnika radioaktivnom zračenju, dugotrajna primjena kortikosteroidne i imunosupresivne terapije, sepsa kao i prisutna maligna bolest.

Lokalni faktori od uticaja na zarastanje crijevne anastomoze su hipoksija i hipoksemija, hipovolemija, operativna trauma, prisustvo lokalizovane infekcije, prisutna crijevna obstrukcija i ranija izoženost radioaktivnom zračenju.

Tehnički faktori od značaja za zarastanje crijevnih anastomoza su: vrsta operativne tehnike, primijenjeni šavni materijal, vrsta i tip mehaničkih šivača koji se primjenjuju. Hirug takođe predstavlja značajan faktor za ishod operacije²⁶.

Bilo kakav kompromis po pitanju ovih principa nosi povećan rizik od komplikacija!

1.5. Tipovi kolorektalnih anastomoza

Prema načinu šivenja crijevne anastomoze se dijele u dvije grupe:

- ručno šivene crijevene anastomoze i
- anastomoze kreirane pomoću automatskih šivača - staplera (jednostaplerske, dvostrukostaplerske i trostrukostaplerske anastomoze)¹².

U zavisnosti od toga da li je kolorektalna anastomoza kreirana u istom aktu nakon resekcije dijela crijeva zahvaćenog tumorskim tkivom ili je kontinuitet gastrointestinalnog trakta uspostavljen nakon resekcije rektuma Hartmanovom procedurom, kolorektalne anastomoze dijele se na primarne i sekundarne^{19,27}.

U odnosu na način kreiranja crijevne anastomoze se dijele na:

1. termino-terminalne
2. latero-lateralne
3. latero-terminalne
4. termino-lateralne

1.5.1. Istorijat primjene automatskih šivača u kolorektalnoj hirurgiji

Ideja o upotrebi automatskih šivača, koji bi olakšali kreiranje crijevne anastomoze, stara je koliko i sama hirurgija. Napori su prvobitno bili usmjereni prema intraluminalnim uređajima, kao što su Denan-ov prsten iz 1826. i Murphy-jevo anastomotičko dugme iz 1892. godine^{28,29}.

Antoine Lembert, 1826. predložio je ušivanje seroze za serozu crijeva, kao osnovu za formiranje uspješne crijevne anastomoze, i danas mnogi automatski šivači (stapleri) koriste ovaj princip. Koncept i tehnika mehaničkog, odnosno automatskog šivenja razvijeni su tek u XX vijeku, i njihov razvoj možemo podeliti u tri faze.

Ove tri faze obuhvataju Hultl-ov rad na izradi prvog automatskog šivača početkom dvadesetog vijeka, upornost Rusa u daljem usavršavanju tehnike automatskog šivenja, i sljedstvena adaptacija staplera od strane Amerikanaca, kako bi se obezbijedila pouzdana oprema za jednokratnu upotrebu i omogućila njena široka dostupnost.

Mađarski hirurg, Humer Hultl 1908. u Budimpešti konstruisao je prvi sofisticirani stapler koji je korišten za resekcije želuca³⁰. Osnovne principe staplerske tehnike koje je objavio Hultl, uključujući upotrebu metalnih klanfica, postavljanje dvostrukog reda klanfica sa obje strane anastomoze i zatvaranje klanfica u „B” konfiguraciji, primjenjuju se i danas. Međutim, Hultl-ov stapler bio je težak 3,6 kg, glomazan i veom komplikovan za upotrebu. Potom su uslijedile brojne modifikacije konstruisanja novih staplera, od kojih je najvažnija Aladar von Petz-a, koji je 1924. konstruisao prvi praktični linerani stapler, lak za upotrebu i punjenje, te daleko lakši od Hultlovog instrumenta^{31,32}. Dalji razvoj ovih instrumenata u Mađarskoj spriječio je II svjetski rat.

Nakon mađarske ere, slijedi ruska era u razvoju staplera. U Moskvi, 1951. osnovan je “Institut za eksperimentalne hirurške aparate i instrumente”, i započet je program razvoja instrumenata za mehaničko šivenje u hirurgiji. Osnovna zamisao je bila da takav instrument treba da postigne bolji biološki rezultat od ručnog šivenja, da bude nezavisan od umješnosti hirurga i da izaziva manje oštećenje tkiva nego ručna tehnika šivenja³³. Gudov 1950, a kasnije i Androsov, konstruisali su prve automatske šivače koji su se koristili u vaskularnoj hirurgiji³⁴. Kalinina i sardanici 1964. objavljuju razvoj cirkularnog stapler KT-25, koji je našao primjenu i kod kreiranja niskih kolorektalnih anastomoza³⁵.

Nakon toga slijedi njegova usavršena verzija SPTU (model 249) koji se u literaturi nazivao “Ruska puška” (the Russian gun) koju Goligher smatra “efikasnim i relativno bezbjednim uređajem” za kreiranje anastomoze rektuma.

Amerikanci Mark Ravitch i Felix Steichen posjetili su Rusiju i upoznali se sa cirkularnim staplerima. Time započinje američka faza u razvoju staplera. 1964. osnovana je kompanija Autosuture za proizvodnju staplera koju je kasnije, 1998. kupio Tyco Healthcare. Ravitch i saradnici 1979. objavili su EEA (end to end anastomosis) cirkularni stapler koji je bio prototip za današnje moderne stapler³⁶.

1.5.2. Jednostaplerska kolorektalna anastomoza

Nakon resekcije dijela crijeva sa tumorom na bataljak rektuma i kolona postavljaju se obodni šavovi. Transanalno se provlači stapler, a kapa stapler postavlja se u bataljak kolona. Obodni šavovi se stegnu, a glava i kapa se spoje vodeći računa da kolon nije uvrnut i previše zategnut. Potom se vrši zatvaranje instrumenta, te nakon toga aktiviranje. Nakon izvlačenja instrumenta provjeri se cjelovitost staplerskih prstenova.

1.5.3. Dvostruka staplerska anastomoza

Knight i Griffen su 1980. opisali dvostruku staplersku tehniku kod koje je rektum zatvoren i presječen linearnim staplerom prije uvođenja kružnog staplera kroz analni kanal³⁷. Potom se plasira cirkularni stapler bez glave kroz analni kanal, i zid rektuma se probija šiljkom neposredno ispred ili iza šavne linije linearnog staplera, a nikako kroz nju. Dalji postupak je identičan kao kod jednostaplerske tehnike. Nakon kreiranja anastomoze, šavne linije se ukrštaju, a bočno na rektumu zaostaju „dog ear“. U literaturi je objavljen veći broj radova koji su se bavili ispitivanjem da li je „dog ear“ locus minoris resistentiae kod ovih anastomoza za pojavu dehiscencije. Eksperimentalni rad koji su na psima izveli Julian i Ravitch³⁸, ukazao je na neopravdanost bojazni od lošeg izvođenja staplerske anastomoze zbog toga što klanfice kružnog staplera prelaze preko klanfica linearnog staplera.

Od tada je urađeno više studija kojima je potvrđeno da je dvostruka staplerska tehnika lako izvodljiva i sigurna metoda.

Prospektivna, uzorkovana studija, koju su sproveli Moritz i saradnici, upoređivala je jednostruku sa dvostrukom kružnom staplerskom tehnikom izvođenja anastomoza³⁹. Metodom slučajnog izbora 70 pacijenata je svrstano u grupu gdje je izvođena jednostruka i dvostruka staplerska anastomoza. Iako nije bilo statistički značajne razlike u stopi dehiscencija, postojao je trend smanjenja broja dehiscencija poslije dvostruke staplerske tehnike (jedna od 35 kliničkih i dvije od 35 radioloških dehiscencija kod dvostruke staplerske tehnike naspram tri od 35 kliničkih i pet od 35 radioloških dehiscencija kod jednostruke staplerske tehnike).

1.5.4. Latero terminalna anastomoza poslije prednje resekcije rektuma

Latero - terminalna koloanalna anastomoza danas se sve više koristi kod niskih i ultraniskih resekcija rektuma. Kreira se na taj način što se kroz otvoreni kraj kolona u lumen crijeva plasira kapa staplera, a potom se šiljkom kape prolazi kroz antimezenterični zid crijav na oko 5 cm od ivice presječenog dijela kolona. Potom se kroz bataljak rektum uvodi stapler i kreira se kolo-analna L-T anastomoza. Anastomoza se može pregledati kroz otvoreni kraj proksimalnog kolona prije nego što se on zatvori linearnim staplerom ili ručnim šivenjem.

1.5.5. Termino lateralna kolorektalna anastomoza

Griffen i Knight u svom radu iz 1984. opisali originalnu tehniku izvođenja termino-lateralne kolorektalne anastomoze kod sekundarnih rektalnih anastomoza (posle Hartmann-ove operacije). Kada imamo dugačak, izvijugan bataljak rektuma, fiksiran priraslicama, a disekcija u karlici je otežana, izvođenje termino-lateralne staplerske anastomoze ima svoje očigledne prednosti. Izvodi se na taj način što se na prednjem zidu bataljka rektuma, na oko 2 cm od mjesta ranije suturne linije, prođe šiljkom staplera. U proksimalni kraj crijeva postavi se kapa staplera, a potom se kapa spoji sa staplerom i kreira termino – lateralna anastomoza. Ova vrsta anastomoze ne preporučuje se kod primarnih koloanalnih anastomoza.

1.6. Anastomotske komplikacije

Najteže komplikacije u kolorektalnoj hirurgiji su anastomotske komplikacije jer ugrožavaju život pacijenta, a veoma često zahtjevaju i hitnu reoperaciju, što je sve praćeno produženim i skupim liječenjem. Ako se bolesnik oporavi od akutnih komplikacija, hronične posljedice mogu se manifestovati u vidu stenoza na anastomozi kao posljedica ožiljnog zarastanja, što će zahtjevati revizionu hiruršku intervenciju ili čak i definitivnu stomu.

Najčešće anastomotske komplikacije su: krvarenje sa anastomoze, dehiscencija i stenoza.

1.6.1. Krvarenje sa anastomoze

Krvarenje sa kolorektalne anastomoze nije rijetko, a kod bolesnika sa poremećenom hemostazom može da bude veoma ozbiljno. Najčešće je minimalno i manifestuje se pojavom sukruvice u stolici a potom prestaje. Rjeđe je aktivno krvarenje koje zahtijeva transfuziju i aktivno liječenje. Može da se javi kod šavnih, kao i kod staplerskih anastomoza, mada je kod staplerskih češće, i javlja se u oko 5% slučajeva⁴⁰. Uvijek je potrebno napraviti dobru hemostazu na ivici resekcije kolona koji učestvuje u anastomozi. Mjesto krvarenja kod staplerskih anastomoza uvijek treba proširiti resorptivnim šavom. Termokoagulaciju treba izbjegavati zbog moguće kasnije nekroze koja može biti uzrok dehiscencije. Kod latero-terminalne anastomoze ili ako se formira kolonični pauč, uvijek treba koristiti antimezenterični zid crijeva da bi se izbjegla povreda mezenteričnih krvnih sudova iz kojih je krvarenje uvijek intenzivnije i teže je za zaustavljanje. Krvarenje manjeg intenziteta često prati i pojavu dehiscencije anastomoze. Dijagnoza se može postaviti endoskopskim pregledom kada se evakušu hematoma iz rektuma i vizualizuje mjesto krvarenja. Terapijski postupak podrazumijeva mjere reanimacije, i korekciju poremećaja hemostaze, ukoliko postoji. Zatim se kroz rektalnu cijev u lumen crijeva ubacuje rastvor adrenalina, 1:100 000, a potom se rektalna cijev klemuje u trajanju od 15 min. Ukoliko krvarenje nije stalo, postupak se može ponoviti. Na ovaj konzervativni vid terapije u 80% slučajeva krvarenje prestaje. Ukoliko je krvarenje i dalje prisutno, uz izraženu hemodinamsku nestabilnost pacijenta, mora se učiniti endoskopska inspekcija ili revizija anastomoze.

1.6.2. Dehiscencija anastomoze

Najteža komplikacija na anastomozi je dehiscencija. „Samo neučinjena anastomoza neće dehiscirati“. Ova stara hirurška poslovice je važeća i danas, a što je anastomoza distalnija, mogućnost dehiscencije je veća, posebno kod niskih subperitonealnih anastomoza sa rektumom ili anusom. Učestalost dehiscencija ovih anastomoza u literaturi varira od 0,5-69 %, što može ukazivati na kvalitet hirurškog rada, korišćenje definicije dehiscencije, način dijagnostike, itd.

U nekoliko velikih multicentričnih studija sprovedenih u Danskoj, Norveškoj i Holandiji na više hiljada operisanih bolesnika dehiscencija kolorektalnih anastomoza se danas kreće od 10-12 % bolesnika⁴¹.

Definicija dehiscencije anastomoze varira od autora do autora, u zavisnosti od toga da li su korišćeni klinički, radiološki ili neki drugi kriterijumi. Da bi se uveo standard u praćenju i obradi bolesnika i tako ujednačila metodologija pisanja u internacionalnim časopisima, grupa autora „International study group of Rectal Cancer“ (Međunarodna grupa za karcinom rektuma) predložila je sljedeću definiciju:

Dehiscencija anastomoze je defekt crijevnog zida, uključujući šavnu ili staplersku liniju neorektalnog rezervoara, što dovodi do komunikacije između intra i ekstraluminalnog prostora⁴².

Težina i ozbiljnost dehiscencije po njima, stepenuje se na:

- Step A dehiscencije koji ne zahtijeva izmjenu liječenja bolesnika.
- Step B dehiscencije gdje je potreban aktivan terapijski pristup ali se problem rješava bez laparotomije.
- Step C dehiscencije čije liječenje se ne može uspješno riješiti bez laparotomije.

Dehiscencija anastomoze može biti primarna koja nastaje usled popuštanja na mjestu šava kao posledica neadekvatne tehnike šivenja, nekroze zida crijeva usled slabe prokrvljenosti ili tenzije na anastomozi. Sekundarna dehiscencija je posljedica formiranja hematoma iza anastomoze i apscesa koji se nije evakuisao putem drena već kasnije dovodi do dehiscencije anastomoze sa intraluminalnim pražnjenjem apscesa.

Dehiscencija anastomoze može nastati od trećeg do 45 dana poslije operacije, mada se obično manifestuje 4-7 dana. Ranu dehiscenciju anastomoze treba razlikovati od u startu tehnički nekompetentne anastomoze.

Rana dehiscencija nastaje unutar 48 časova poslije operacije i uvijek je burnijeg kliničkog toka i ozbiljnih posljedica, jer se nisu formirale priraslice koje bi lokalizovale process, te je difuzni peritonitis čest epilog. Rane dehiscencije su češće kompletne kao posljedica nekroze proksimalnog kolona i velike tenzije na anastomozi.

Kod ranog nastanka dehiscencije klinička slika odgovara septičnom stanju sa povišenom temperaturom, leukocitozom, lokalizovanim, a sa napredovanjem infekcije difuznim peritonitisom, paralitičkim ileusom, tahikardijom i na kraju septičkim šokom⁴³. Klinički znaci ranog nastanka dehiscencije mogu biti prikriveni usljed sve češće upotrebe epiduralne anestezije postoperativno. Kod kasnih dehiscencija septično stanje je blaže, a u drenu ili na rani se pojavljuje gnojiv ili fekalan sadržaj.

Sama dehiscencija, bilo primarna ili sekundarna, parcijalna ili totalna, rana ili kasna, može se manifestovati na više načina: subklinička i klinički evidentna dehiscencija.

Subklinička dehiscencija anastomoze je mala i klinički nemanifestna, a dijagnostikuje se jedino radiološkim kontrastnim metodama, javlja se u oko 8-52% slučajeva, prolazi nezapaženo, spontano se sanira i ne utiče bitno na postoperativni tok⁴².

Klinički evidentna dehiscencija, kreće se u interval od 2,2 – 25 % i može se manifestovati na više načina: pelvična sepsa, lokalizovani i difuzni peritonitis, sterkoralna fistula, rektovaginalna fistula i hronični presakralni apsces i sinus⁴⁴.

Pelvična sepsa, nastaje nakon parcijalne dehiscencije anastomoze i manifestuje se pogoršanjem opšteg stanja, ali bez znakova peritonitisa. Sanira se spontano ili na produženu antibiotsku terapiju⁴⁵.

Lokalizovani peritonitis je posljedica nesmirivanja pelvične sepse, sa daljim pogoršanjem opšteg stanja i ograničenom peritonealnom reakcijom⁴⁵.

Sterkoralna fistula je posljedica probijanja gnojnog i fekalnog sadržaja na kožu na mjestu drena, operativnu ranu ili vaginu, ili formiranja hroničnog presakralnog sinusa. Fistula se javlja u oko 5% slučajeva u fazi smirivanja lokalizovanog peritonitisa⁴⁵. Karakteriše se održavanjem dobrog opšteg stanja bolesnikai spontanog zarastanja ako je očuvana prolaznost anastomoze i distalnog dijela rektuma.

Rektovaginalna fistula je najčešće posljedica uvlačenja zida vagine u staplersku anatomozu kada on nije dovoljno odvojen od rektuma⁴⁶.

Hronični presakralni apsces i sinus nastaju usljed dehiscencije zadnjeg zida anastomoze, kada se fistulozni kanal zadrži u presakralnom prostoru, i nakon pražnjenja apscesa ostaje sinus. Presakralni sinus se javlja mnogo češće nakon uvođenja totalne mezorektalne ekscizije poslije koje zaostaje velika presakralna šupljina⁴⁷.

Ukoliko je anastomoza rasterećena tegobe su minimalne, a u suprotnom uz septično stanje javlja se i sindrom prednje niske resekcije.

Difuzni peritonitis je posljedica rane totalne dehiscencije i manifestuje se razvojem septičnog šoka, što zahtijeva intenzivne mjere reanimacije i hitnu relaparotomiju.

Dijagnoza dehiscencije postavlja se na osnovu digitorektalnog pregleda kod niskih anastomoza, endoskopski, CT ili MRI pregledom abdomena i male karlice. Kada je u pitanju radiološko dokazivanje dehiscencije, svakako treba imati na umu i dosta lažno negativnih nalaza (50%) kao i lažno pozitivnih nalaza (8%), posebno kada su u pitanju male dehiscencije. Zato je prilikom donošenja odluke o liječenju uvijek neophodno kombinovati klinički, laboratorijski nalaz sa radiološkim nalazom⁴⁸.

U laboratorijskim nalazima se poslije operacije uvijek registruje porast broja leukocita i koncentracije C reaktivnog proteina (CRP), prokalcitonina u plazmi usljed sistemskog inflamatornog odgovora, tj. odgovora organizma na hirurški rad. U literaturi se navodi da su povišene vrijednosti CRP-a i prokalcitonina u serumu od drugog do petog postoperativnog dana značajni rani prediktivni faktori za detekciju dehiscencije kolorektalnih anastomoza, kod kojih još uvijek dehiscencija nije klinički manifestna⁴⁹. Osnovni cilj liječenja je da se ograniči i efikasno riješi dehiscencija, kao i posljedično septično stanje, i time smanji morbiditet i mortalitet. U zavisnosti od stepena dehiscencije planira se i adekvatna terapija. Bolesniku se prekida peroralna ishrana, uz uvođenje parenteralne terapije. Dalja procjena ide u pravcu perkutane drenaže lokalizovane kolekcije ultrazvukom ili CT-om, ili eventualnom transanalnom drenažom, ukoliko postojeća drenaža nije funkcionalna ili je ranije odstranjena⁵⁰.

Rektovaginalne fistule se teško saniraju spontano, te je obično potrebno napraviti derivantnu stomu i sačekati 2-3 mjeseca, a ako se ni tada spontano ne zatvori, neophodan je hirurški pristup od lokalnih mukozalnih režnjeva do reoperacije sa formiranjem nove anastomoze⁵¹.

Hronični presakralni sinus liječi se konzervativno održavanjem defekta na anastomozi sve dok se šupljina ne popuni ožiljnim vezivnim tkivom.

Na tom mjestu moguće je formiranje pseudodivertikuluma koji obično ne pravi problem bolesniku ako je širokog otvora, te se proksimalna stoma može slobodno zatvoriti. Ponekad je potrebno u anesteziji presijeći krov sinusa da bi se omogućilo njegovo pražnjenje. Ukoliko simptomi perzistiraju, a zarastanje je produženo, danas postoji mogućnost endoskopskog ubacivanja sunđera ("Endo-Sponge") u šupljinu presakralno sinusa sa sistemom za vakum drenažu. Sistem se zamjenjuje na tri dana, i neki autori su na taj način bitno ubrzali zarastanje anastomoze⁵².

U slučaju kada se javi difuzni peritonitis indikovana je hitna relaparotomija, jer će pretjerano odlaganje dovesti do porasta mortaliteta i do 22%. Poslije obimne toaleta trbušne duplje, u slučaju manje dehiscencije učini se derivantna ileostomija ili kolostomija, ako već ranije nije učinjena, uz dobru redrenažu. Pojedini autori smatraju da svaka klinički jasna dehiscencija sa peritonealnim nadražajem zahtijeva urgentnu relaparotomiju i da ne treba gubiti vrijeme dijagnostikom, koja može zavarati i samo odložiti odluku o reoperaciji⁵³.

Ako je dehiscencija anastomoze posljedica ishemijske nekroze, te je dehisciralo preko polovine cirkumferencije, mora se primjeniti Hartmanova procedura⁵⁴.

1.6.3. Posljedice dehiscencije kolorektalne anastomoze

Primarno zarastanje anastomoze dvostruko skraćuje hospitalizaciju i tako smanjuje troškove liječenja, a istovremeno se poboljšavaju funkcionalni rezultati sa odličnim ishodom i do 80% slučajeva⁵⁵. Neposredni uticaj dehiscencije anastomoze na rani postoperativni tok ogleda se u povećanju morbiditeta i mortaliteta uz produženje hospitalizacije, dužem boravku bolesnika u jedinici intenzivne njege, porasta troškova zbog dodatne dijagnostike, skupe terapije i novih operacija⁵⁶.

Dugoročni negativni efekti dehiscencije anastomoze na liječenje ogledaju se u pogoršanju funkcionalnih rezultata i kvaliteta života operisanih pacijenata, povećanom riziku od lokalnog recidiva tumora i pogoršanju rezultata ukupnog i petogodišnjeg preživljavanja⁵⁷.

Pogoršanje funkcionalnih rezultata i kvaliteta života se ogleda u povećanom broju stolica tokom dana i noći, postojanju urgencije, fragmentacije stolica, otežanom pražnjenju, nerazlikovanju stolice od vjetrova, različitim stepenima inkontinencije, itd.⁵⁸. Kod pacijenata operisanih zbog karcinoma postoje vitalne maligne ćelije u lumenu crijeva, okolini anastomoze i perifernom krvotoku.

Njihovu implantaciju i dalji rast sprječavaju odbrambeni mehanizmi organizma koji mogu biti narušeni sistemskim inflamatornim odgovorom kada nastane dehiscencija anastomoze i posljedična sepsa⁵⁹.

Oslobađanje proinflatornih citokina slabi odbranu organizma i pomaže rast rezidualnih ili implantiranih tumorskih ćelija⁶⁰.

1.6.4. Stenoza anastomoze

Stenoza kolorektalne anastomoze se definiše kao nemogućnost prolaska endoskopa kalibra 15-20 mm kroz anastomotski prsten bez forsiranja, što je ekvivalent kalibru kažiprsta odraslog čovjeka. Stenoza je posljedica izrazitog ožiljavanja u visini anastomoze i to najčešće u fazi zarastanja dehiscencije ili kao posljedica ishemije ili zračenja. Gotovo je nemoguće izbjeći stenozu kada dehiscencija zahvata preko 30-50% cirkumferencije anastomoze. Stenoze su češće u anastomozama koje su kreirane staplerom, posebno malog kalibra, i to u 2-21% slučajeva sa prosjekom oko 9% u velikim kliničkim serijama⁶¹. Pojedini autori navode veću učestalost stenoza kod termino-terminalnih kolorektalnih anastomoza, u odnosu na latero-terminalne ili pauč-rektal anastomoze⁶². Procenat pojave stenoza je češći kod niskih resekcija rektuma, posebno u ranom postoperativnom periodu, kao i kod kolorektalnih anastomoza kod kojih je kreirana derivacijona stoma usljed smanjenja intraluminalnog pritiska⁶³.

Najveći broj ranih stenoza kolorektalnih anastomoza su asimptomatske i spontano se dilatiraju. Ako su simptomatski, obično se manifestuju u toku prve godine nakon operacije sa pogoršanjem opstipacije i otežanim pražnjenjem stolice koja je uskog kalibra. Stenoze se otkrivaju digitorektalnim pregledom, endoskopski ili radiološkim kontrastnim snimanjem. U slučaju postojanja bilo kakvih izraštaja na anastomozi ili u neposrednoj blizini, obavezno treba uraditi biopsiju. Što je anastomoza distalnija, teže je za kreiranje, ali je lakša za dilataciju. Neke stenoze su tanke ili membranozne, te se lako dilatiraju ponovljenim dilatacijama prstom, plastičnim dilatatorima ili balon dilatacijom, a dilatacija je uspješnija ako je započeta neposredno po nastanku stenoze. Takvi pacijenti zahtijevaju digito-rektalni pregled i dilataciju na 4-6 nedjelja. U slučaju postojanja rigidnih i dugih stenoza procedura se obavlja u anesteziji Hegarovim dilatatorima ili hirurški kada se učini transanalno strikturoplastika klasičnim putem ili laserskim nožem^{64,65}. Kod jednog manjeg broja bolesnika neuspješne dilatacije ili njihove komplikacije zahtijevaju revizione hirurške procedure, koje su veoma teške, praćene brojnim komplikacijama, a ponekad i definitivnom stomom.

1.6.5. Funkcionalni poremećaji zbog anastomotskih komplikacija

“Sindrom prednje resekcije rektuma” opisali su brojni autori, analizirajući funkciju nakon sfinkter prezervirajućih operacija. Čine ga učestalo pražnjenje stolice, nemogućnost odlaganja pražnjenja stolice i različiti stepeni inkontinencije za stolicu. Opšte je prihvaćeno mišljenje da će se ovi poremećaji postepeno poboljšavati poslije operacije i da će nakon jedne do dvije godine crijevna funkcija postati relativno normalna. Rezultati određenog broja autora nisu potvrdili ovo mišljenje⁶⁶.

Poslije prednje niske resekcije, analni pritisak se smanjuje kao posljedica oštećenja inervacije sfinktera u toku disekcije rektuma, kao i usljed dilatacije i transanalne manipulacije instrumentima. Zapremina neorektuma je znatno manja u odnosu na stanje prije operacije, ali se ona tokom prve godine vraća na preoperativno stanje. Poslije prednje niske resekcije rektuma osjetljivost unutra analnog kanala i rektoanalni inhibitorni refleksi su skoro u cjelosti očuvani. Zbog svega navedenog kod većeg broja operisanih pacijenata, oko 6% može se očekivati pojava anorektalne disfunkcije različitog stepena. Broj stolica u toku dana je povećan, i 16% bolesnika ima ih više od četiri. Nemogućnost odlaganja pražnjenja u početku je prisutna kod četvrtine bolesnika, da bi poslije godinu dana taj problem bio prisutan u oko 6% operisanih. Neposredno nakon operacije polovina bolesnika ne može razlikovati rektalni sadržaj, a krajem prve godine 5-10% bolesnika. Kod 15% operisanih, godinu dana nakon operacije prisutna je inkontinencija za tečnu stolicu i vjetrove, zbog čega moraju nositi zaštitne uloške⁶⁷. Kod pacijenata sa vrlo niskim anastomozama veći je procenat loših funkcionalnih rezultata, kao i kod pacijenata starije životne dobi, kod pacijenata koji su preoperativno dobijali radioterapiju, kod kojih je postoperativno došlo do pojave dehiscencije i pelvične sepse. Uticaj formiranja rezervoara odkolona na anorektalnu funkciju, još nije definitivno određen i kreće se od boljih funkcionalnih rezultata u ranom postoperativnom periodu, do jednakih poslije godinu dana⁶⁸.

Poremećaji mokrenja prisutni su kod 26% bolesnika nakon resekcije rektuma, češće kod muškaraca nego kod žena i manifestuju se problemima učestalog mokrenja i kontinencije. Ovi poremećaji nastaju kao posljedica oštećenja nervnih pleksusa tokom operacije ili njihovog oštećenja pelvičnom sepsom nakon dehiscencije⁶⁹.

Seksualne disfunkcije su posebno izražene kod muškaraca, u oko 40% sa klasičnom resekcijom i u oko 75% sa proširenom resekcijom i limfadenektomijom, i posljedica su oštećenja aferentnih pudendalnih ili pelvičnih simpatičkih živaca.

Osim svjesnog žrtvovanja živaca radi postizanja radikalnosti operacije do njihovog oštećenja i disfunkcije mogu dovesti i septičke komplikacije u karlici, kao i loša operativna tehnika⁷⁰. Na osnovu brojnih pokazatelja može se zaključiti da je 80% pacijenata nakon prednje niske resekcije rektuma zadovoljno ukupnim funkcionalnim rezultatima i kvalitetom života⁷¹.

1.7. Staplerske naspram ručno šivenih kolorektalnih anastomoza

Staplersko kreiranje anastomoze danas predstavlja standardnu procedure u kolorektalnoj hirurgiji. Staplerske anastomoze rektuma imaju nekoliko prednosti, od kojih su najvažnije:

1. brže kreiranje anastomoze;
2. mogućnost kreiranja ultraniskih anastomoza u maloj karlici gdje je ručno šivenje veoma teško ili nemoguće;
3. protok krvi je bolji kod staplerskih u odnosu na ručno šivene anastomoze.

Što se tiče sigurnosti anastomoze, MacRea i sar., uradili su meta analizu 13 studija u kojima su poređene ručno šivene i staplerske anastomoze i pokazali su da nema statistički značajnih razlika u kliničkim i radiološkim znacima popuštanja anastomoze, mortaliteta i pojave loklanih recidiva.

Međutim, razlika je statistički značajna kada su u pitanju stenoze na anastomozama, koje su češće kod staplerskih anastomoza, naročito onih koje su kreirane manjim staplerom⁷². Do sada najveća objavljena studija koja je poredila ručne i staplerske kolorektalne anastomoze je Škotska studija (West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group) koja je obuhvatila 1004 pacijenta radomiziranih u dvije grupe. Analizom dobijenih rezultata navedenog istraživanja dokazano je da nema statistički značajne razlike u pojavi procenta dehiscencija između staplerskih i ručno kreiranih anastomoza. Vrijeme potrebno za izvođenje staplerskih anastomoza je znatno kraće (14,3 min prema 28,1 min kod ručnog šivenja); automatsko šivenje je skuplje od ručnog, ali u ukupnim troškovima bolničkog liječenja iznosi svega oko 5%⁷³.

1.8. Recidiv karcinoma rektuma nakon staplerskih i ručno šivenih anastomoza

Jedan od najvažnijih problema u hirurgiji rektuma predstavlja pojava lokalnih recidiva.

Pojavila se bojazan povodom mogućnosti povećanja stope lokalnog recidiva kod pacijenata kod kojih je crijevni kontinuitet uspostavljen staplerima. Anderber i saradnici uočili su da je upotreba staplera omogućila izvođenje nižih kolorektalnih anastomoza, ugrožavajući time bezbednu granicu resekcije tumora⁷⁴.

Predloženi su i drugi mehanizmi kojima stapleri mogu uticati na povećanje stope recidiva, kao, na primjer, struganje tumorskih ćelija tokom uvođenja automatskog šivača u lumen rektuma i njihovo nanošenje na mesto anastomoze⁷⁵. U ovom kontekstu, zanimljivo je primijetiti da se najviša stopa recidiva od 32% javila u seriji autora koji navode da poslije presijecanja rektuma nisu ispirali rektalni bataljak, a prije uvođenja kružnog staplera kroz analni kanal⁷⁶. Međutim, ostali autori nisu uspjeli da uoče vezu između staplerski izvedenih anastomoza i porasta broja lokalnih recidiva tumora^{77,78}. Jedna od najnižih stopa recidiva, koju je objavio Heald i saradnici, javila se nakon izvođenja anastomoza isključivo kružnim staplerima⁷⁹. Revijalni članak objavljen u *British Journal of Surgery* iz 1994. godine, zaključuje da nema značajne povezanosti između upotrebe staplera i stope lokalnog recidiva tumora⁸⁰. Najvažniji faktor u smanjenju stope lokalnog recidiva izgleda da je hirurška tehnika, sa totalnom mezorektalnom ekscizijom kao standardom u liječenju karcinoma srednje i donje trećine rektuma.

Postavljena je hipoteza da i vrsta materijala korišćenog u izvođenju anastomoze kolona može uticati na stopu lokalnog recidiva tumora. Phillips i Cook zaključuju da upotreba čelične žice dovodi do povećanja stope recidiva na anastomozi, u poređenju sa silkom, u slučaju eksperimentalno izazvanih tumora kolona kod pacova⁸¹. McGregor sa saradnicima u eksperimentima na pacovima ispituje ljepljivost tumorskih ćelija kolona za različite šivaće materijale, uključujući monofilamentni polipropilen (polypropylene), monofilamentnu čeličnu žicu, upređenu poliglikolnu kiselinu (polyglycolic acid) i upređeni poliamid (polyamide).

Oni su takođe ispitivali mogućnost prelaska malignih ćelija iz lumena u kanal šava. Zaključili su da je ljepljivost i prelazak malignih ćelija manji kod monofilamentnih šavova (a najmanji kod čeličnih šavova), u poređenju sa upređenim šavovima.

Mc Gregor sa saradnicima uočio je da je nerđajući čelik (upotrebljen u formi klanfice) povezan sa najnižom stopom lokalnog recidiva karcinoma⁸².

U prilog ovome, Uff sa saradnicima u svome radu pokazao je da slobodne maligne ćelije imaju najveću sposobnost prijanjanja za multifilamentne materijale na proteinskoj osnovi, a najslabije se lijepe za monofilamentni čelik⁸³. Rezultati ovih studija potvrdili su da metalne klanfice ne povećavaju, već izgleda i smanjuju, stopu lokalnog recidiva tumora. Bez obzira na to koji se metod izvođenja anastomoze primjenjuje, lumen rektalnog bataljka treba dobro isprati citocidnim sredstvom prije nego što se uspostavi kontinuitet creva.

Zanimljivi su rezultati kontrolisane uzorkovane studije grupe istraživača iz Zapadne Škotske koji su ispitivali stopu javljanja recidiva kolorektalnog tumora poslije ručno šivenih i staplerski izvedenih anastomoza. Metodom slučajnog izbora, 294 pacijenta kod kojih je izvedena potencijalno kurativna resekcija zbog karcinoma kolona i rektuma, svrstani su u grupu gde je izvedena staplerska (n=152) ili ručno šivena anastomoza (n=142). Nakon 24 mjeseca praćenja, prosječna stopa pojave recidiva bila je 19,1% kod staplerskih i 29,4% kod ručno šivenih anastomoza. Autori su zaključili da rezultati ukazuju da bi upotreba staplera u izvođenju anastomoza u kolorektalnoj hirurgiji mogla dovesti do smanjenja pojave recidiva i mortaliteta i do 50%⁸⁴.

1.9. Intraoperativna provjera staplerske kolorektalne anastomoze

Ispravnost staplerskih kolorektalnih anastomoza tokom operacije može se provjeriti na dva načina: provjerom cjelovitosti tkivnih staplerskih prstenova i izvođenjem različitih proba na anastomozi. Automatski šivači danas su tehnički veoma usavršeni i tek u malom procentu neispravnost aparata dovodi do lošeg kreiranja anastomoze. Glavni razlozi su ljudski faktor, kvalitet tkiva i lokalni nalaz abdomena i karlice (gojaznost pacijenta, uska karlica, poremećena anatomija zbog ranijih operacija i dr.).

Kvalitet hirurškog rada je svakako najvažniji faktor prilikom kreiranja kolorektalnih anastomoza. Prilikom kreiranja anastomoze potrebno je korsititi stapler koji odgovara lumenu crijeva, postaviti „šav duvankese“ tako da po njegovom vezivanju nema velikog nabiranja tkiva, niti viška tkiva oko šiljka staplera, obezbjediti da se poslije vezivanja „šava duvankese“ tkivo može spustiti do baze šiljka; ojačati „šav duvankese“ ako postoje manji defekti.

Prilikom uvođenja automatskog šivača transanalno neophodna je pažljiva manipulacija kako se ne bi oštetilo crijevo distalno ispod planirane anastomoze, a takođe neophodno je adekvatno zatvaranje, aktiviranje i otvaranje instrumenta.

Najčešće intraoperativne komplikacije staplerskih anastomoza su:

- rascjep proksimalnog dijela anastomoze (kolona)
- nemogućnost vađenja aparata iz anusa
- rascjep distalnog okrajka (rektuma)
- nedovoljna hermetičnost anastomoze (velika debljina zida debelog crijeva)
- neadekvatni odsječci staplerskih prstenova (đevreci).

Sve intraoperativne komplikacije na staplerskoj anastomozi rješavamo ili ručnim prešivanjem anastomoze ili kreiranjem nove anastomoze, uz izdašnu drenažu karlice i kreiranjem protektivne stome.

Nakon kreiranja staplerske anastomoze, suficijentnost iste može se provjeriti na dva načina:

- ✓ provjerom cjelovitosti staplerskih prstenova (đevreci)
- ✓ provjerom cjelovitosti šavne linije.

Provjera tkivnih staplerskih prstenova se vrši nakon njihovog uklanjanja iz instrumenta.

Ukoliko se identifikuje nepotpun staplerski prsten, anastomozu treba prešiti transabdominalno ili transanalno, uz drenažu karlice. Izvođenje protektivne stome zavisi od same procjene hirurga.

1.9.1. Probe za provjeru cjelovitosti šavne linije staplerskih anastomoza

1. Proba vodom pod pritiskom

Knight i Griffen u svom radu o dvostrukoj staplerskoj tehnici preporučuju intraoperativno proveravanje anastomoze, a kao tehniku izbora navode probu vodom pod pritiskom⁸⁵.

Vodena proba pod pritiskom izvodi se na taj način što se transanalno plasira Foley-ev kateter, balon naduva sa 30 ml fiziološkog rastvora, a zatim kateter povuče tako da balon zatvori ulaz u analni kanal. Kateter se spoji sa izvorom vode i manometrom, a nulta vrijednost je u visini anusa. Proksimalno od mjesta anastomoze debelo crijevo se klemuje crijevnom klemom, a potom pušta voda u rektum dok se predio anastomoze ne proširi. Curenje vode na mjestu anastomoze znači pozitivnu probu. U literaturi su objavljene preporuke da širenje anastomoze treba vršiti do 25cm vodenog stuba

2. Proba povidon-jodom

Izvodi se na taj način što se transanalno uvede Foley-ev kateter, naduva balon fiziološkim rastvorom, a zatim kroz kateter ubrizgava povidon-jod sve dok se ne uoči proširenje proksimalnog kolona. Prethodno se ekstraluminalno na mjestu anastomoze postavi čista gaza. Pojava joda na mjestu aplikovane gaze ili vidljivo curenje na anastomozi predstavlja pozitivan test. Nedostatak probe povidon-jodom je nedovoljna kontrola brzine ubacivanja tečnosti i pritiska koji se ostvaruje u rektumu.

3. Vodena proba

Ova metoda predstavlja najjednostavniji, najrasprostranjeniji a veoma efikasan način za provjeru cjelovitosti šavne linije staplerske anastomze. Izvodi se na taj način što se debelo crijevo klemuje proksimalno od mjesta anastomoze, a mala karlica ispuni fiziološkim rastvorom. Umjesto fiziološkog rastvora može da se koristi destilovana voda ili neki drugi rastvor sa citocidnim dejstvom, radi uklanjanja zaostalih malignih ćelija. Zatim operator rukom manipuliše organima u maloj karlici kako bi se eliminisao eventualno zaostali vazduh. Kroz analni kanal se uvodi kateter ili sigmoidoskop i ubacuje se vazduh u rektum. Davies sa saradnicima iznosi da je obično dovoljna količina 50-100 ml da se proširi rektum.

Ukoliko se pojave mjehurići u maloj karlici vodena proba je pozitivna odnosno postoji defekt na anastomozi⁸⁶. Kada je proba pozitivna, otkriva se nedostatak na anastomozi i on se uklanja pojedinačnim šavovima. Anastomoza se obavezno ponovo provjerava. Na osnovu rezultata vodene probe donosi se i odluka o izvođenju protektivne kolostome ili ileostome. Ako je anastomoza izvedena nisko, njena popravka se može pokušati i transanalno, postavljanjem pojedinačnih šavova. Ali ako popravka nije moguća, potrebno je ponovo izvesti anastomozu automatskim šivačem ili napraviti kolo-analnu anastomozu. Važno je napomenuti da su donošenje intraoperativne odluke na osnovu rezultata probe i postupak popravke anastomoze sastavni dijelovi vodene probe, i samo u tom smislu se mogu procjenjivati.

1.10. Protektivna stoma kod niskih resekcija rektuma

Dehiscencija anastomoze jedna je od najčešćih komplikacija poslije sfinkter prezervirajućih operacija rektuma, koja zahtijeva produženo bolničko liječenje i, nekada, dodatne operacije koje mogu imati i smrtni ishod. Učestalost dehiscencije anastomoze poslije resekcije rektuma varira u intervalu od 3-25%. Visoki procenat dehiscencija anastomoze bio je i osnovni razlog za razmišljanje o njenoj prevenciji i mogućnosti da njene posljedice budu kontrolisane i da ne ugrožavaju život bolesnika. U prevenciji teških posljedica dehiscencije niske kolorektalne anastomoze danas se u hirurškoj praksi izvodi proksimalna fekalna derivacija, odnosno protektivna stoma. Smatra se da protektivnu derivacionu stomu treba izvesti kod svih anastomoza koje su do 5 cm od anokutane linije, kao i kod viših kod kojih postoji rizik. Po pitanju kreiranja protektivne stome hirurzi se dijele u dvije grupe: jedni koji protektivnu stomu smatraju obaveznim dijelom prednje niske resekcije rektuma, dok drugi imaju selektivniji pristup. Među hirurzima duže vremena postojalo je vjerovanje da se izvođenjem derivacione stome prevenira dehiscencija odnosno curenje na anastomozi. Novija istraživanja ukazuju na to da izvođenje protektivne stome nema nikakv značaj u prevenciji dehiscencije, ali fekalna diverzija utiče na blažu kliničku sliku ili čak odsustvo bilo kakvih kliničkih simptoma dehiscencije^{87,88}.

Poon i saradnici u svome istraživanju sprovedenom na 148 pacijenata kod kojih je kreirana staplerska kolorektalna anastomoza, verificovali su kliničku dehiscenciju anastomoze kod 3,3% pacijenata sa stomom, i 12,6% pacijenata bez stome⁸⁹.

Veoma je značajno randomizirano multicentrično istraživanje na ovu temu koje je sproveo norveški Rectodes, koje je pokazalo da protektivna stoma značajno smanjuje učestalost simptomatskih dehiscencija anastomoze⁹⁰.

Međutim, zatvaranje stome izlaže pacijenta još jednoj operaciji sa svim svojim rizicima morbiditeta i mortaliteta, a ukupni troškovi liječnje su veći. Međutim, dalje postoji dilema oko vrste stome: bipolarna ileostoma ili bipolarna transverzostoma. Kod određenog broja bolesnika zbog pojave nekih od ozbiljnih komplikacija u postoperativnom toku, inicijalno privremene stome postaju trajne. Osim faktora koji su vezani za samog bolesnika (pol, starost, gojaznost, opšte stanje bolesnika, prateće bolesti, preoperativna hemoradioterapija i dr.), faktori koji takođe utiču na odluku o vrsti protektivne stome su: operativni i postoperativni faktori, komplikacije vezane za formiranje stome i komplikacije vezane za zatvaranje stome.

Komplikacije se obično javljaju kao posljedica greške u operativnoj tehnici, i one mogu biti rane i kasne.

Rane komplikacije su krvarenje, retrakcija, nekroza stome, peristomalni apscesi, flegmone i fistule. Kasne komplikacije su prolaps stome, stenoza i parastomalna hernija. Ne može se reći da bilo koja stoma ima prednosti ili mane koje bi nas mogle definitivno opredijeliti za jednu od njih.

Kod "loop" ileostome je manji rizik od nastanka komplikacija u vezi sa formiranjem stome, ali i veća mogućnost dehidracije i nešto veći rizik od okluzije poslije njenog zatvaranja⁹¹.

Kod protektivne kolostome češće su infekcije rane, parastomalne hernije, stenoza, prolaps, retrakcija, kao i nekroza. Takođe, komplikacije kod zatvaranja kolostome su češće, iako se smatra da je njeno zatvaranje tehnički lakše izvodljivo⁹².

Komplikacije poslije zatvaranja protektivnih stoma nemaju i statistički značaj, ali je ustanovljeno da je dehiscencija češća kod ileostome, kao i postoperativne okluzivne tegobe.

Primjena neoadjuvantne hemoradioterapije za posledicu može imati postiradijacioni enteritis, pogotovo u donjim partijama ileuma što dovodi do dileme o vrsti protektivne stome kod ovih bolesnika⁹³. Poslije preoperativne radioterapije često je segment terminalnog ileuma izmijenjen toliko da su prilikom zatvaranja takve ileostome moguće brojne komplikacije. Zbog toga kod bolesnika koji su primali neoadjuvantnu hemoradioterapiju treba razmišljati o kreiranju protektivne kolostome, zbog toga što se postiradijacione komplikacije češće manifestuju na tankom crijevu. Takođe, i kod bolesnika starije životne dobi preporučuje se izvođenje protektivne kolostome zbog povećanja resorptivne funkcije crijeva, uključenjem u digestivnu funkciju i dijela kolona do nivoa stome.

1.11. Rekonstrukcija kontinuiteta digestivnog trakta nakon Hartmann-ove procedure

Francuski hirurg, Henri Albert Hartmann, 1921, u hirurgiju je uveo način liječenja karcinoma lijevog kolona bez formiranja anastomoze, zbog velikog morbiditeta i mortaliteta koji je pratio operativno liječenje tumora lijeve polovine debelog crijeva u to vrijeme. Navedena operacija dobila je naziv po autoru, Hartmanova procedura⁹⁴. Danas se Hartmann-ova procedura najčešće koristi u urgentnoj hirurgiji, mada nisu rijetke indikacije ni u elektivnoj hirurgiji. U Velikoj Britaniji se 1/3 Hartmanovih operacija uradi kao elektivna procedura, najčešće u liječenju karcinoma debelog crijeva⁹⁵.

Originalni opis Hartmanove procedure podrazumijevao je sigmoidektomiju sa zatvaranjem patrljka rektuma i kreiranjem terminalne kolostome. Danas se pod Hartmanovom procedurom podrazumijeva operacije u kojima se reseca sigmoidni kolon ili rektum, pri čemu se distalni kraj slijepo zatvori, a proksimalni dio izvede kao terminalna kolostoma. Još uvijek nije poznato da li je Hartman predvidio rekonstrukciju digestivnog trakta poslije ove operacije. Danas oko 30-90% bolesnika iz određenih razloga ne doživi rekonstruktivni zahvat⁹⁶.

U većini serija se procenat rekonstrukcija nakon Hartmanove procedure kreće oko 60%, što znači da veliki procenat bolesnika živi sa trajnom kolostomom. Jedan od razloga za relativno mali broj rekonstrukcija je to što je ona tehnički izazovan i komplikovan zahvat. Drugi važniji razlog leži u činjenici da su komplikacije nakon rekonstrukcije vrlo česte (30-40%), uključujući dehiscencije anastomoze (15%)^{97,98}.

Donošenje odluke o rekonstrukciji gastrointestinalnog trakta nakon Hartmanove procedure podrazumijeva analizu nekoliko bitnih faktora.

Jedan od najvažnijih faktora u donošenju odluke o rekonstruktivnom zahvatu je opšte stanje bolesnika. Visoka starosna dob i brojne udružene bolesti su najvažniji razlog malog procenta rekonstrukcija u većini serija^{95,97}.

Pitanje optimalnog vremena za rekonstrukciju još uvijek nije jasno definisano. U većini radova vremenski period od Hartmanove operacije do rekonstrukcije digestivnog trakta je od 7 do 8 mjeseci^{97,99,100}.

S obzirom da nema opšteg stava oko optimalnog vremenskog perioda za rekonstrukciju, potrebno je u svakom slučaju analizirati bitne faktore kao što su opšte stanje bolesnika, indikacija za Hartmanovu operaciju, operativni nalaz, postoperativni oporavak, postoperativne komplikacije (popuštanje patrljka rektuma), te na osnovu toga donijeti odluku o vremenu rekonstrukcije¹⁰¹.

Postoperativne komplikacije mogu direktno uticati na odluku o eventualnoj rekonstrukciji i na vrijeme rekonstrukcije. Najvažnije komplikacije nakon Hartmanove operacije su dehiscencija patrljka rektuma i komplikacije vezane za kolostomu. Dehiscencija patrljka rektuma dovodi do stvaranja pelvičnog apscesa koji se može dalje komplikovati stvaranjem purulentnog peritonitisa. U većini slučajeva apsces se može drenirati transanalnim putem, ali nakon toga ostaju obime priraslice u karlici što drastično može otežati kasniju rekonstrukciju. Izražena fibroza dovodi do prirastanja patrljka rektuma za vijuge tankog crijeva, mokraćnu bešiku, uretere i okolna tkiva što može otežati ili čak onemogućiti rekonstrukciju.

Postoji negativna korelacija između dužine patrljka rektuma i složenosti operativnog zahvata, tj. što je patrljak rektuma kraći rekonstrukcija je teža. Stoga u hirurškoj tehnici postoje razlike kod „visoke“, „srednje“ i „niske“ rekonstrukcije u zavisnosti od dužine bataljka rektuma.

Visoka rekonstrukcija je najčešća rekonstruktivna procedura, i predstavlja 80% svih rekonstrukcija digestivnog trakta nakon Hartmanove operacije. Indikovana je kada je veći dio rektuma očuvan na prvoj operaciji i kada je patrljak rektuma zatvoren u visini promontorijuma. Dužina patrljka rektuma mjerena rigidnim rektoskopom iznosi više od 10 cm od anokutane linije.

Visoka rekonstrukcija je tehnički najjednostavnija. Intraoperativna rektoskopija ili upotreba Hegarovih dilatatora olakšava identifikaciju patrljka i kreiranje anastomoze termino-lateralnog tipa na prednjem zidu rektuma. U takvim slučajevima anastomoza mora biti udaljena najmanje 2 cm od mjesta ranije suture rektuma. Ovaj način rekonstrukcije preporučuje se u svim slučajevima kada je to moguće izvesti, jer ne zahtijeva mobilizaciju rektuma, koja može biti teška i praćena komplikacijama. U slučaju kada je Hartmanova procedura rađena zbog karcinoma i kada postoji sumnja na postojanje recidiva na patrljku rektuma, treba uraditi mobilizaciju, resekciju proksimalnog dijela patrljka rektuma i termino-terminalnu anastomozu.

Srednja rekonstrukcija je indikovana kada je prilikom prve operacije urađena transsekcija mezorektuma i kada je patrljak rektuma zatvoren duboko u maloj karlici. Dužina patrljka rektuma mjerena rigidnim rektoskopom iznosi od 5 do 10 cm od anokutane linije. U većini slučajeva nema dovoljno slobodnog prostora na prednjem zidu rektuma, te je nemoguće kreirati anastomozu bez njegove prethodne mobilizacije. S obzirom da je disekcija prednjeg zida rektuma teška i rizična, treba je izbjegavati tako da se u ovim slučajevima savjetuje kreiranje termino-terminalne anastomoze.

Niska rekonstrukcija je indikovana kada je na prvoj operaciji urađena totalna mezorektalna ekscizija i kada je rektum zatvoren u nivou ili nešto manje iznad pelvične dijafragme. Dužina patrljka rektuma mjerena rigidnim rektoskopom iznosi do 5 cm od anokutane linije. Svi tehnički problemi sa kojima se hirurg susreće prilikom visoke i srednje rekonstrukcije su prisutni i kod ovog tipa rekonstrukcije, ali u mnogo težem obimu. Nakon potpune adheziolize i uklanjanja tankih crijeva iz male karlice, disekciju patrljka rektuma treba početi u nivou zadnjeg zida. Ako nakon ograničene disekcije ima dovoljno mjesta na zidu rektuma za kreiranje anastomoze, savjetuje se terminalno-terminalni tip rekonstrukcije. Ukoliko to nije moguće, treba odustati od dalje disekcije patrljka i uraditi mukozektomiju uz kreiranje transanalne koloanalne anastomoze ručno.

Prije donošenja odluke o rekonstrukciji nakon Hartmanove procedure, potrebno je detaljno utvrditi prvobitno stanje funkcije kontinencije, odnosno predvidjeti da li će bolesnik nakon rekonstrukcije moći da kontroliše stolicu i gasove. Pored ispitivanja funkcije kontinencije, bitan dio preoperativne pripreme za rekonstrukciju je i ispitivanje patrljka rektuma. Kontrastno i endoskopsko ispitivanje patrljka rektuma mogu pružiti podatke o dužini patrljka, prisustvu striktura, sinusa, apscesnih kolekcija, proktitisa, recidiva tumora i atrofije patrljka rektuma.

2

Ciljevi istraživanja i hipoteze

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Ispitati učestalost nastanka dehiscencije primarnih i sekundarni staplerskih anastomoza nakon resekcije rektuma izvedene zbog karcinoma.
2. Identifikovati intraoperativne faktore rizika značajnih za nastanak dehiscencije primarnih i sekundarnih staplerskih anastomoza nakon resekcije rektuma izvedene zbog karcinoma.
3. Ispitati senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost, određivanjem C reaktivnog proteina i prokalcitonina u otkrivanju dehiscencija u subkliničkoj fazi primarnih i sekundarnih staplerskih anastomoza nakon resekcije rektuma izvedene zbog karcinoma.

2.2. Hipoteze

1. Stopa dehiscencija anastomoza će biti značajno veća u grupi sekundarnih staplerskih anastomoza nakon resekcije rektuma izvedene zbog karcinoma.
2. Intraoperativna primjena krvi više od 200 ml, dužina trajanja operacije preko tri sata, udaljenost anastomoze od anokutane linije manje od 7 cm i veličina tumora preko 5 cm su intraoperativni faktori rizika značajni za pojavu dehiscencija primarnih i sekundarnih staplerskih anastomoza nakon resekcije rektuma izvedene zbog karcinoma.
3. Vrijednosti C reaktivnog proteina biće veće od 50 mg/l i prokalcitonina veće od 3 ng/ml drugog i četvrtog postoperativnog dana kod pacijenata u subkliničkoj fazi dehiscencije primarnih i sekundarnih staplerskih anastomoza nakon resekcije rektuma izvedene zbog karcinoma, i pokazuju senzitivnost veću od 90%, specifičnost preko 80% i dijagnostičku tačnost preko 95%.

3

Materijal i metodologija naučnog istraživanja

3. Materijal i metodologija naučnog istraživanja

3.1. Uzorak

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija kliničkog tipa. Istraživanjem je obuhvaćeno 100 pacijenata operisanih u elektivnom programu, kod kojih je urađena radikalna operacija karcinoma rektuma uz kreiranje staplerske kolorektalne anastomoze. Svi pacijenti uključeni u istraživanje, odabrani metodom slučajnog izbora, bili su podijeljeni u dvije grupe.

Grupa A: pacijenti kod kojih je urađena radikalna operacija karcinoma rektuma i kreirana primarna staplerska kolorektalna anastomoza

Grupa B: pacijenti kod kojih je urađena radikalna operacija karcinoma rektuma Hartmanovom procedurom u prvom aktu, a rekonstrukcija kontinuiteta gastrointestinalnog trakta uspostavljena u drugom aktu kreiranjem sekundarne staplerske kolorektalne anastomoze.

Kriterijumi za uključivanje u studiju za obje navedene grupe bili su sljedeći:

Bolesnici sa patohistološki dokazanim karcinomom rektuma, starosne dobi iznad 18 godina oba pola, potpisan pristanak bolesnika za uključivanje u studiju, ASA skor 1-3, BMI < 40 kg/m², bolesnici kod kojih je izvedena radikalna operacija karcinoma rektuma sa kreiranjem staplerske anastomoze, bolesnici kod kojih je operacija karcinoma rektuma Hartmanovom procedurom urađena najmanje tri mjeseca i najviše dvije godine prije rekonstrukcije gastrointestinalnog trakta.

Kriterijumi za isključivanje iz studije za obje grupe:

Sinhroni maligni tumori bilo koje lokalizacije, pacijenti kod kojih se intraoperativno ustanovi nemogućnost izvođenja radikalne operacije (metastaze, karcinoza peritonuema, infiltracija susjednih organa), pacijenti sa dijagnostikovanim IV stadijumom bolesti, pacijenti kod kojih je urađena radikalna operacija karcinoma rektuma uz izvođenje amputacije ampule, pacijenti kod kojih je anastomoza kreirana ručno, pacijenti sa smrtnim ishodom tokom liječenja i pacijenti koji su odbili da učestvuju u istraživanju.

3.2. Metodologija naučnog istraživanja

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna klinička studija. Za dijagnostiku karcinoma rektuma kod svih pacijenata preoperativno je urađena kolonoskopija sa biopsijom i patohistološkim pregledom bioptiranog uzorka, laboratorijski i biohemijski nalazi, CT abdomena i MSCT ili MRI karlice za određivanje stadijuma bolesti.

Kod svih pacijenata preoperativno je urađen rentgen snimak pluća radi isključivanja metastatskih promjena u plućima. Svi pacijenti sa potvrđenim karcinomom rektuma preoperativno su prezentovani onkološkom konzilijumu za maligne bolesti digestivnog sistema, gdje je donesena odluka o daljem načinu liječenja. Svi pacijenti preoperativno su pregledani od strane anesteziologa radi dobijanja saglasnosti za izvođenje operativnog zahvata i procjene stanja pacijenta prema ASA klasifikaciji (American Society of Anesthesiologists) (Američko udruženje anesteziologa).

Kod svih pacijenata dan uoči operacije je sprovedena mehanička priprema crijeva primjenom laksativa makrogol 4000 - Fortrans®-a. Dan prije operacije svim pacijentima je obosutavljena peroralna ishrana uz uvođenje infuzione terapije. Veće uoči operacije svi pacijenti su dobiti niskomolekularni heparin - fraxiparin® subkutano radi prevencije tromboembolijskih komplikacija. Cefuroksim – cefalosporin druge generacije ordiniran je u dozi od 1.5 g parenteralno pri uvođenju u anesteziju, kao antibiotska profilaksa. U slučajevima intraoperativne kontaminacije peritoneuma, primjena cefuroksima je bila nastavljena parenteralno sedam dana poslije operacije, uz uključivanje parenteralno i metronidazola u dozi od 500 mg na osam sati sedam dana.

Svi pacijenti su operisani u elektivnom programu, u opštoj endotrahealnoj anesteziji.

Pacijent je postavljen u položaj supinacije uz Trendelenburg sa raširenim nogama blago savijenim u kukovima i koljenima (Lloyd-Davies položaj).

Nakon incizije prednjeg trbušnog zida slijedila je pažljiva eksploracija abdominalnih organa i eventualno evidentiranje metastaza u jetri, omentumu i peritoneumu. Takođe pažljivo se pregleda debelo crijevo radi otkrivanja prisustva sinhronih tumora. Kako bi se obezbijedio adekvatan prostor za rad u maloj karlici tanka crijeva se potisnu u gornji abdomen ili se uradi eksteriorizacija tankih crijeva iz trbušne duplje na desnu stranu abdominalne incizije i ista se uviju zaštitnom vlažnom kompresom.

Nakon detaljne eksploracije trbušne duplje, slijedila je mobilizacija sigmoidnog kolona, prateći odgovarajući anatomski plan, vodeći računa o ureteru i gonadalnim krvnim sudovima sa lijeve strane. Nakon kompletne mobilizacije sigme, incidira se peritoneum sa desne strane i tako napravi prostor između aorte i mezoa lijevog kolona. Disekcija se zatim nastavlja proksimalno, preparisanjem i ligiranjem donjih mezenteričnih krvnih sudova. Donja mezenterična vena se podvezuje visoko, ispod donje ivice pankreasa u području duodeno jejunale jame, dok se arterija podvezuje 1 cm ispod njenog ishodišta iz aorte. Ovako visoko podvezivanje mezenteričnih krvnih sudova omogućavaju dobru mobilizaciju lijevog kolona i uslove za formiranje vrlo niske kolorektalne anastomoze bez tenzije. Nakon ligiranja donjih mezenteričnih krvnih sudova slijedila je mobilizacija lijenalne fleksure.

Kada se podvežu krvni sudovi i mobiliše lijevi kolon, sigmoidni kolon se presiječe i slijedi pelvična faza totalne mezorektalne ekscizije kod tumora srednje i distalne trećine rektuma. Kod tumora rektosigmoidnog prelaza i proksimalne trećine rektuma rađena je transekcija mezorektuma.

Presječeni sigmoidni kolon se zategne i povuče naviše “prema plafonu” kako kaže Hild, pri čemu se otkriva glatka, sjajna zadnja površina mezorektalne fascije. Na ovaj način započinje se zadnja disekcija mezorektuma i oštro odvajanje endorektalne fascije od presakralne fascije. Disekcija se nastavlja u avaskularnom sloju koji omogućuje zadnju disekciju bez krvarenja koja se završava presijecanjem Waldeyer-ove fascije u nivou trećeg sakralnog pršljenja i prikazivanjem mišića pelvičnog dna.

Potom slijedi lateralna faza disekcije mezorektuma koja se nastavlja na zadnju vodeći računa o ureterima i pelvičnim nervima koji se spajaju sa hipogastaričnim nervima. Oštećenje ovih nerava dovodi do seksualne disfunkcije i disfunkcije mokraćne bešike. Sa obje strane mezorektuma postoji vezivno tkivo koje odvaja mezorektalnu fasciju od donjeg hipogastričnog spleta. Ranije se smatralo da je to lateralni ligament, ali je histološki dokazano da je to samo vezivno tkivo koje fiksira rektum za bočni zid karlice. Kroz ovaj prostor nekada prolazi srednja rektalna aretrija u oko 15% slučajeva, koja je malog kalibra, tako da se krvarenje iz nje može zbrinuti termokauterom.

Zatim slijedi prednja disekcija mezorektuma koja je najteži dio operacije. Kod žena, disekcija se izvodi od bočnog ka prednjem planu, identifikujući zadnji forniks vagine. Peritoneum se isijeca tako da rektovaginalni septum ostane na preparatu. Prilikom disekcije se prati tanka Denonvillier-ova fascija, oslobađajući rektum od vagine. Kod muškaraca disekcija ide ispod sjemenih kesica ne oštećujući mezorektalnu fasciju. Douglasov špag takođe ostaje na preparatu.

Pošto vizualizujemo ovaj prostor, disekcija se nastavlja do prostate, a ispred Denonvillier-ove fascije. Odvojena od sjemenih kesica ova fascija se presijeca tek kada postane adherentna za prostatu u donjoj trećini. Pošto je urađena totalan mezorektalna ekscizija ili transekcija mezorektuma, u zavisnosti od lokalizacije tumora, na oko 1-2 cm od distalne ivice tumora na rektum se postavi "G" klema. Zatim se uradi irigacija distalnog patrljka rektuma citocidnim rastvorom kako bi se odstranile moguće vitalne tumorske ćelije koje su otpale sa tumorske mase prilikom manipulacije, što može dovesti do pojave lokalnog recidiva na anastomozi.

Zatim se ispod "G" kleme crijevo presiječe linearnim staplerom Contur Curved Cutter Stapler® (Ethicon Endo Surgery) a potom se kreira termino-terminalna kolorektalna anastomoza cirkularnim staplerom Premium Plus CEEA® (Tyco Healthcare-Autosuture).

Nakon kreiranja anastomoze ista je bila i provjerena. Provjeravani su staplerski resekcioni rubovi kolona i rektuma "đevreci". Suficijentnost anastomoze bila je provjerena vodenom probom.

Kolon je klemovan mekom klemom proksimalno od anastomoze. Mala karlica je ispunjena sterilnim fiziološkim rastvorom u količini dovoljnoj da se anastomoza nalazi pod vodom. Aspiratorom su uklonjene čestice tkiva koje su mogle da otežaju uočavanje mehurića prilikom izvođenja probe. Anoskop je uveden kroz analni kanal i u rektum insufliran vazduh pomoću šprica sa širokim nastavkom (50-100 ml). Insuflacija se vršila dok se rektum nije proširio. Pojava mjehurića na mjestu anastomoze predstavljala je pozitivnu probu. Ako mjehurića nije bilo, proba je smatrana negativnom. U slučajevima kada je proba bila pozitivna, nedostatak na anastomozi je uklanjan pojedinačnim ekstramukoznim šavovima. Potom je rekonstruisana anastomoza ponovo provjerena vodenom probom.

Kod druge grupe pacijenata uključenih u istraživanje kod kojih je urađena Hartamova procedura u prvom aktu, nakon učinjene relaparotomije urađena je detaljna ekploracija trbušne duplje, a potom mobilizacije kolostome i proksimalnog kraja crijeva. Nakon toga se mobiliše bataljak rektuma i na prednjem zidu na oko 2 cm od ranije kreirane šavne linije kreira termino-lateralna staplerska anastomoza. U slučaju gdje se sumnjalo na recidiv na bataljku, učinjena je resekcija i kreirana je termino-terminalna dvostruka staplerska anastomza. Ostali dio operativnog postupka identičan je kao i kod pacijenata kod kojih je kreirana primarna dvostruka staplerska anastomoza.

Po završetku operacije, pacijenti su premješteni u Kliniku za abdominalnu hirurgiju. Pacijenti su primali infuzionu terapiju do uspostavljanja peristaltike crijeva, kada su prevedeni na peroralnu ishranu, ukoliko nije došlo do pojave kliničkih i/ili radioloških znakova dehiscencije anastomoze.

Za dijagnostiku dehiscencije anastomoze korišćeni su klinički parametri, laboratorijske i biohemijske analize, endoskopija i radiografske metode. Klinički parametri koji su praćeni postoperativno i korišćeni za dijagnostiku dehiscencije anastomoze su: usporena ili odsutna crijevna peristaltika, bolovi u trbuhu, povišena tjelesna temperatura iznad 38°C, ubrzana srčana frekvenca, pojava zamućenog, gnojavog ili fekalnog sadržaja na abdominalni dren, pojava crijevnog sadržaja na operativnoj rani ili vagini. Laboratorijske i biohemijske analize koje su korišćene za dijagnostiku dehiscencije kolorektalnih anastomoza su: vrijednosti leukocita u krvi, C reaktivnog proteina i prokalcitonina u serumu. Od radiološkim metoda za postavljanje dijagnoze dehiscencije anastomoza koristili smo US abdomena i karlice (za dijagnostiku apscesa) i CT abdomena i karlice (za dijagnostiku apscesa i defekta anastomoze).

Kod svih pacijenata drugog i četvrtog postoperativnog dana biće kontrolisane vrijednosti C reaktivnog proteina i prokalcitonina u serumu, bez obzira da li postoje ili ne klinički manifestni znaci dehiscencije anastomoze.

- Za potrebe ove kliničke studije napravljen je protokol istraživanja, a koji je sadržavao:

1. Pol, životna dob, tjelesna masa, indeks tjelesne mase (BMI), komorbiditeti (šećerna bolest, povišen krvni pritisak, hronična opstruktivna bolest pluća, bubrežne i neurološke bolesti), anesteziološka procjena stanja pacijenta prema ASA klasifikaciji, da li je sprovedena neoadjuvantna hemo-radioterapija, udaljenost tumora u cm od anokutane linije (endoskopski nalaz), preoperativne vrijednosti KKS i ukupnih proteina u sreumu.

2. Intraoperativni nalaz: dužina trajanja operacije, veličina tumora u cm, udaljenost anastomoze od anokutane linije u cm, intraoperativna transfuzija krvi i intraoperativna provjera anastomoze.

3. Karakteristike postoperativnog toka bolesti: praćenje vitalnih parametara (krvni pritisak, srčana frekvenca), diureza, drenaža, standarni laboratorijski i biohemijski nalazi, lokalni nalaz na mjestu operativne rane, uspostavljanje crijevne peristaltike, momenat započinjanja peroralne ishrane, dužina hospitalizacije, vrijednosti C reaktivnog proteina i prokalcitonina u serumu drugog i četvrtog postopeartivnog dana.

4. Patohistološka analiza operativnog preparata.
5. Preporuke Međunarodne grupe za karcinom rektuma (International Study of Rectal cancer) koje su korišćene za dijagnostiku popuštanja anastomoze i određivanja stepena dehiscencije.*

* **Simptomatologija, dijagnostika, liječenje popuštanja anastomoze, preporuke “International Study of Rectal cancer “- vidjeti Prilog 1.**

3.2. Statistička obrada podataka

Od podataka prikupljenih kliničkim istraživanjem formirana je datoteka u statističkom programu SPSS 20, uz pomoć kog su podaci analizirani. Korišćeni su deskriptivni i analitički statistički metodi. Od deksriptivnih statističkih metoda korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi, mjere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mjere disperzije (SD, interval). Od analitičkih metoda korišćeni su parametarski i neparametarski testovi razlike. Parametarski test korišćen u ovoj studiji je Studentov t-test za dva nezavisna uzorka. Neparametarski test koji su korišćeni je Hi-kvadrat test. Senzitivnost, specifičnost i tačnost dijagnostičkih testova je određena na osnovu ROC analize-krive (*Receiver Operating Characteristic Curve*), odnosno sposobnost testa da razdvoji oboljele slučajeve od normalnih slučajeva je procijenjena korišćenjem ROC krive. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Sve p vrijednosti manje od 0.05 su smatrane statistički značajnim.

4

Rezultati

4. REZULTATI

Na Klinici za abdominalnu, endokrinu, i transplantacionu hirurgiju, Kliničkog centra Vojvodine, od oktobra 2013. do januara 2016. obavljena je prospektivna randomizirana studija kliničkog tipa, koja je obuhvatila 100 pacijenata koji su operisani zbog karcinoma rektuma. Kod svih pacijenata je urađen radikalni operativni zahvat i kreirana je primarna ili sekundarna dvostruka staplerska anastomoza. Svi pacijenti su operisani u sklopu elektivnog operativnog programa i podijeljeni su u dvije grupe. U grupi A su pacijenti kod kojih je urađena radikalna operacija karcinoma rektuma i kreirana je primarna dvostruka staplerska anastomoza. U grupi B su pacijenti kod kojih je u prvom aktu urađena operacija karcinoma rektuma po metodi Hartman, a u drugom aktu kreirana je sekundarna staplerska kolorektalna anastomoza.

4.1. Starosna i polna struktura pacijenata uključenih u istraživanje

4.1.1. Starosna struktura ispitanika

Prosječna starost pacijenata u ukupnom uzorku iznosila je 65 godina (SD=9,98), i kretala se u intervalu od 40 do 87 godina života. U grupi A (51 ispitanik) prosječna starost iznosila je 65 godina (min=40, max=81, medijana=65, SD=9,871) dok je u grupi B (49 ispitanika) prosječna starost iznosila 64 godine (min=43; max=87; medijana=63, SD=10,148).
Tabela br. 2.

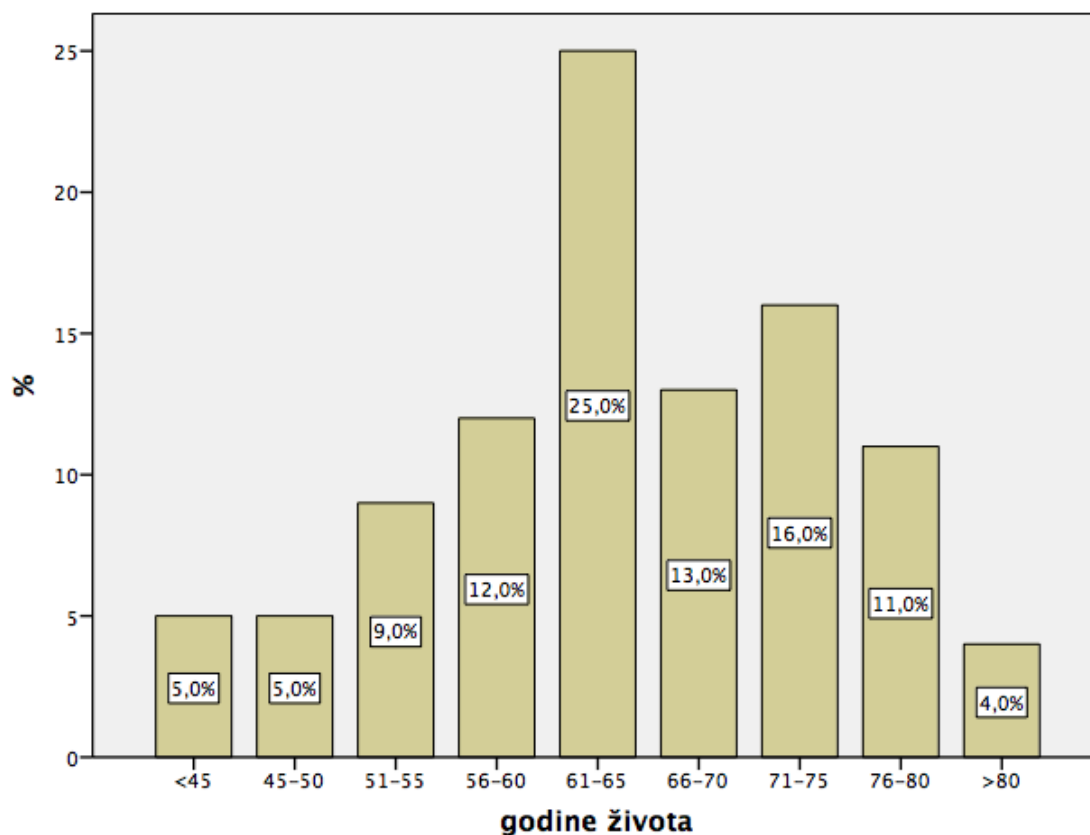
Primjenom Studentovog t-testa pokazano je da razlika nije statistički značana po starosti između ispitivanih grupa.

Tabela br. 2. Vrijednosti deskriptivne statistike za godine života u odnosu na grupe ispitanika

	Grupa A	Grupa B
N	51	49
Prosjek	65.20	63.82
Med	65.00	63.00
Mod	63	72
SD	9.871	10.148
Min	40	43
Max	81	87

Najveći broj pacijenata pripadao je starosnoj grupi od 61 do 65 god., a većina pacijenata nalazilo se u rasponu od 61 do 75 godina. Grafikon br.1.

Grafikon br. 1. Starosna struktura pacijenata za ukupni uzorak



4.1.2. Polna struktura pacijenata

U tabeli br. 3. prikazana je polna struktura pacijenata podijeljenih po grupama koji su obuhvaćeni navedenim istraživanjem. U grupi A bilo je 24 (47,1%) muškaraca i 27 (52,9%) žena, dok je u grupi B bilo 39 (79,6%) muškaraca i 10 (20,4) pacijenata ženskog pola. U ukupnom uzorku dominiraju pacijenti muškog pola 63 (63%), s obzirom da je karcinom rektuma znatno češći kod muškaraca u odnosu na žene. Postoji visoko statistički značajna razlika između grupa A i B u odnosu na pol ($X^2=11.347$, $p=0,001$)

Tabela br. 3. Polna distribucija pacijenata po grupama

			Grupe	
			A	B
Pol	muški	N	24	39
		%	47,1	79,6
	ženski	N	27	10
		%	52,9	20,4
Ukupno		N	51	49

4.2. ANALIZA REZULTATA PACIJENATA U SKLOPU PREOPERATIVNE DIJAGNOSTIKE

4.2.1. Indeks tjelesne mase (BMI – body mass index)

BMI je najšire rasprostranjen metod za procjenu uhranjenosti osoba. Gojaznost danas predstavlja veliki zdravstveni problem, a prisutna je kod osoba sa BMI>30 kg/m². U grupi primarnih staplerskih anastomoza bilo je 9 (17,6%), a u grupi sekundarnih staplerskih anastomoza 7 (12,2%) gojaznih pacijenata. Tabela br. 4.

Svi pacijenti sa ekstremnom gojaznosti (BMI>40 kg/m²) isključeni su iz navedenog istraživanja.

Tabela br.4. Indeks tjelesne mase po grupama

Grupa		N	%
A	normalna težina	21	41.2
	povišena težina	21	41.2
	gojaznost	9	17.6
	Ukupno	51	100.0
B	normalna težina	13	26.5
	povišena težina	29	59.2
	gojaznost	7	14.2
	Ukupno	49	100

Iako je u grupi A bilo tri pacijenta više sa BMI preko 30 kg/m², primjenom X²-testa pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u pogledu gojaznih pacijenata između ispitivanih grupa.(p=0.193)

U sljedećim tabelama prikazani su rezultati antropometrijskih mjerenja obavljenih u sklopu preoperativne pripreme.Na tabeli br. 5 prikazane su tjelesne težine kod pacijenata iz obje grupe. Iz prikazane tabele proizilazi homogenost ispitivanih grupa u pogledu tjelesne težine. Statističkom obradom pomenutih rezultata nema značajnije statističke razlike. U obje grupe dominiraju normalno uhranjeni pacijenti.

Tabela br. 5. Antropometrijsko mjerenje /tjelesna težina/ kod pacijenata iz obje grupe

Tjelesna težina		Grupa		Ukupno
		A	B	
50-59	N	3	1	4
	%	5.9%	2.0%	4.0%
60-69	N	11	3	14
	%	21.6%	6.1%	14.0%
70-79	N	12	9	21
	%	23.5%	18.4%	21.0%
80-89	N	13	18	31
	%	25.5%	36.7%	31.0%
90-100	N	7	10	17
	%	13.7%	20.4%	17.0%
>100	N	5	8	13
	%	9.8%	16.3%	13.0%
Ukupno	N	51	49	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

U tabeli br. 6 prikazani su rezultati antropometrijskog mjerenja /tjelesna visina/ kod pacijenata iz obje grupe.

Tabela. br. 6. Tjelesna visina kod pacijenata iz obje grupe

Tjelesna visina		Grupa		Ukupno
		A	B	
150-159	N	4	1	5
	%	7.8%	2.0%	5.0%
160-169	N	15	11	26
	%	29.4%	22.4%	26.0%
170-179	N	14	15	29
	%	27.5%	30.6%	29.0%
180-189	N	15	18	33
	%	29.4%	36.7%	33.0%
190-199	N	2	4	6
	%	3.9%	8.2%	6.0%
>200	N	1	0	1
	%	2.0%	0.0%	1.0%
Ukupno	N	51	49	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

4.2.2. ASA klasifikacija

U našem istraživanju svi pacijenti su bili klasifikovani u grupe od jedan do tri, pri čemu je 46% pacijenata bilo svrstano u ASA III grupu (Tabela br.7.)

Tabela br. 7. ASA klasifikacija pacijenata

ASA skor		Grupa		Ukupno
		A	B	
ASA skor 1	N	8	8	16
	%	15.7%	16.3%	16.0%
ASA skor 2	N	18	20	38
	%	35.3%	40.8%	38.0%
ASA skor 3	N	25	21	46
	%	49.0%	42.9%	46.0%
Ukupno	N	51	49	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Nije bilo statistički značajnih razlika u anesteziološkoj preoperativnoj procjeni rizika ($X^2=0.413$, $p=0.813$) između ispitivanih grupa.

4.2.3. Preoperativna primjena hemioterapije i radioterapije

Kod svih pacijenata preoperativno je urađeno lokalno određivanje stadijuma bolesti primjenom MR ili MSCT male karlice, na osnovu čega je donesena odluka o daljem liječenju.

48 pacijenata, kod kojih je kreirana sekundarna staplerska anastomoza, preoperativno su dobili adjuvantnu hemioterapiju, samo jedan bolesnik nije primio hemioterapiju. U grupi primarnih staplerskih anastomoza neoadjuvantnu hemioterapiju nije dobio niti jedan pacijent, samo kod jednog pacijenta primijenjena je neoadjuvantna radioterapija (Tabela br.8. i br.9)

Tabela br.8. Primjena neoadjuvantne hemioterapije kod obje grupe

Primjena neoadjuvantne hemioterapije		Grupa		Ukupno
		A	B	
da	N	0	48	48
	%	0.0%	98.0%	48.0%
ne	N	51	1	52
	%	100.0%	2.0%	52.0%
Ukupno	N	51	49	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela br. 9. Primjena neoadjuvantne radioterapije

Primjena neoadjuvantne RT		Grupa		Ukupno
		A	B	
da	N	0	1	1
	%	0.0%	2.0%	1.0%
ne	N	51	48	99
	%	100.0%	98.0%	99.0%
Ukupno	N	51	49	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

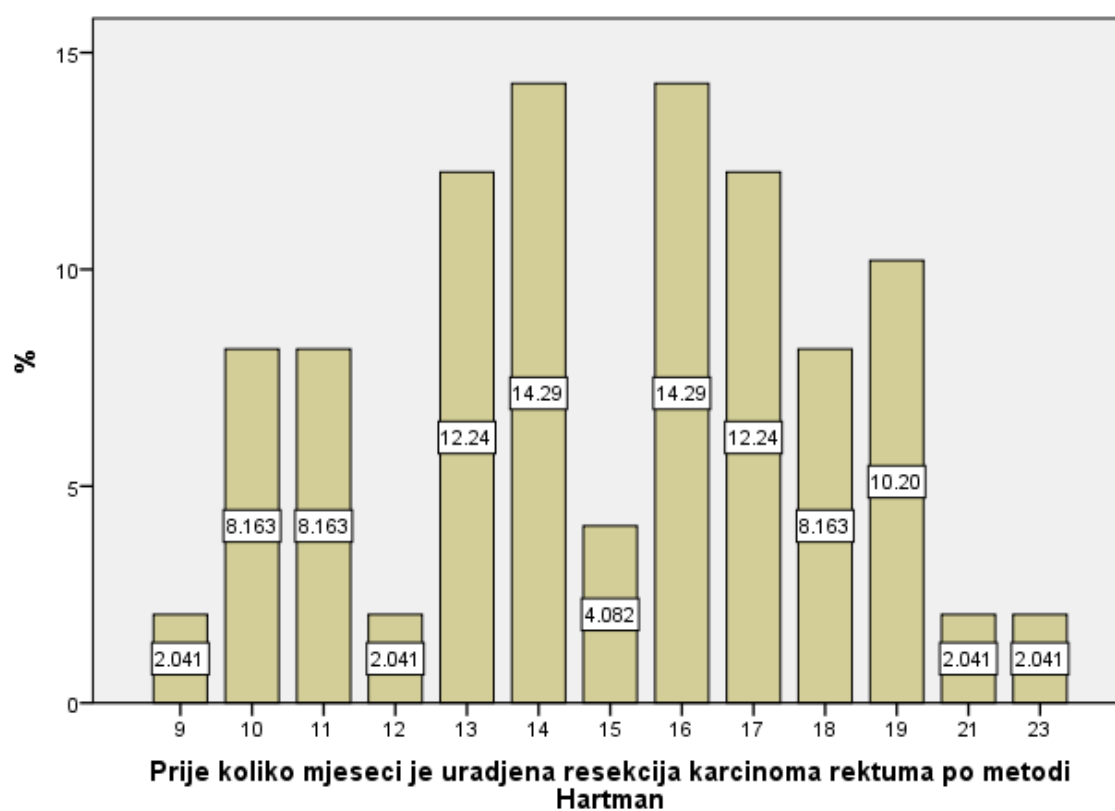
Od ukupno 49 pacijenata koji su dobili hemioterapiju, u najvećem broju slučajeva bila je primijenjena adjuvantna hemioterapija po protokolu 5 FU/LV. Tabela br.10.

Tabela br. 10. Protokoli ordinirane hemioterapije

Protokoli ordinirane hemioterapije		Grupa	
		B	A
5FU/LV	N	22	0
	%	45.8%	
Xelox	N	2	0
	%	4.2%	
Folfox	N	5	0
	%	10.4%	
Xeloda	N	19	0
	%	39.6%	
Ukupno	N	48	0
	%	100.0%	

Kod pacijenata kod kojih je kreirana sekundarna staplerska kolorektalna anastomoza, u prosjeku prošlo je 15 mjeseci (min=9,max=23, SD=3,185) od izvođenja Hartmanove operacije do zatvaranja kolostomije i ponovnog uspostavljanja kontinuiteta gastrointestinalnog sistema. Grafikon br. 2.

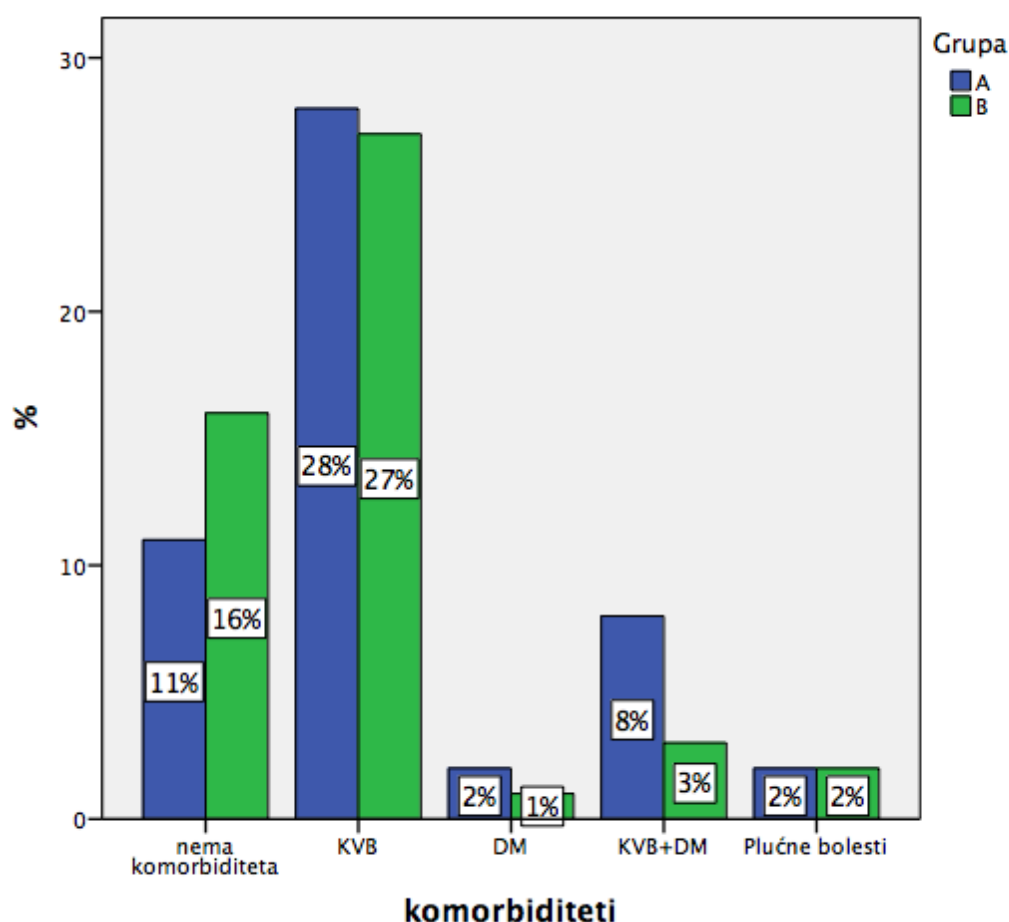
Grafikon br. 2. Rekonstrukcija gastrointestinalnog sistema nakon Hartmanove operacije



4.2.4. Komorbiditet

Od ukupnog broja pacijenata uključenih u studiju, njih 66% imalo je jednu ili više pratećih bolesti, najčešće kardiovaskularne bolesti (55%) i šećerna bolest (3%). Posmatrano po grupama, zastupljenost pacijenata sa komorbiditetima je bila veoma slična. Dominiraju kardiovaskularne bolesti, zatim dijabetes, dok su ostala oboljanja zastupljenja znatno rjeđe. Grafikon br.3.

Grafikon br. 3. Pridružene bolesti



Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u zastupljenosti pacijenata sa komorbiditetima $p=0.476$

4.2.5. Preoperativne laboratorijske analize – hemoglobin, eritrociti, albumini i ukupni protein

Vrijednosti eritrocita, hemoglobin, albumina i ukupnih proteina su određivane preoperativno radi utvrđivanja eventualne povezanosti vrijednosti navedenih parametara i pojave komplikacija (Tabela br.11, 12)

Tabela br. 11. Preoperativne vrijednosti Er i Hgb po grupama

Preoperativna vrijednost Hgb			Preoperativna vrijednost Er		
	Grupa A	Grupa B		Grupa A	Grupa B
N	51	49	N	51	49
Prosjek	126.686	131.122	Prosjek	4.4800	4.2518
Med	128.000	132.000	Med	4.5500	4.2500
Mod	123.0	135.0	Mod	4.00	4.28
SD	17.0276	12.4493	SD	.51635	.34569
Min	96.0	108.0	Min	3.18	3.27
Max	158.0	160.0	Max	5.52	5.61

Prosječna vrijednost eritrocita u obje grupe bila je $4,37 \pm 0,517$ i kretala se u intervalu od min=3,18 do max=5,61. Primjenom Studentovog t - testa pokazano je da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u pogledu vrijednosti eritrocita ($p=0,011$).

Srednja vrijednost Hgb u ukupnom uzorku je bila $128,9 \pm 0,567$ i kretala se u intervalu od min=96 do max=160. U grupi B srednja vrijednost Hgb je bila nešto veća od prosječne vrijednosti za cijeli uzorak, ali primjenom statističkih testova nije potvrđena značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0.141$)

Vrijednost ukupnih proteina u prosjeku za obje grupe je bila $65,4 \pm 0,767$, dok je vrijednost albumina bila $40,52 \pm 0,987$. Tabela br. 12.

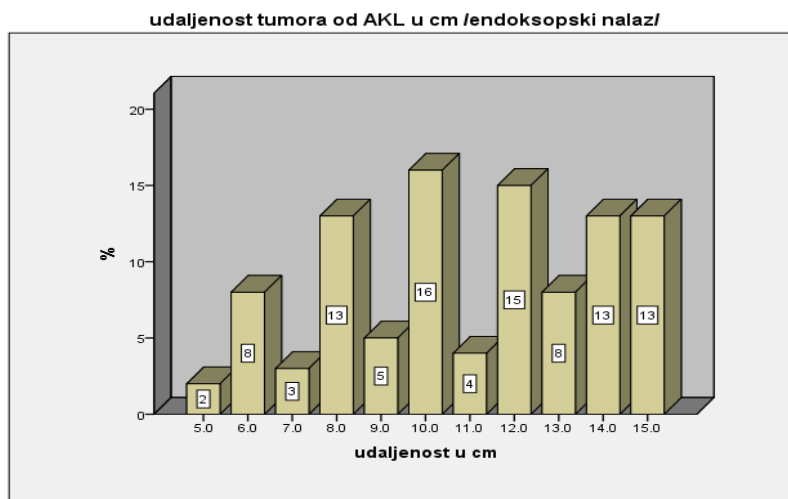
Tabela br. 12. Preoperativne vrijednosti ukupnih proteina i albumina po grupama

Preoperativna vrijednost proteina		
	Grupa A	Grupa B
N	51	49
Prosjek	64.529	66.245
Med	65.000	67.000
Mod	65.0	67.0
SD	7.3222	4.5071
Min	43.0	55.0
Max	80.0	80.0
Preoperativna vrijednost albumina		
	Grupa A	Grupa B
N	51	49
Prosjek	40.882	40.143
Med	40.000	40.000
Mod	39.0	39.0
SD	3.9530	3.2081
Min	34.0	32.0
Max	50.0	51.0

4.2.6. Udaljenost donjeg pola tumora od anokutane linije

Udaljenost donjeg pola tumora od anokutane linije određena endoskopskim pregledom preoperativno korišćena je kao relevantna vrijednost u toku istraživanja. Statističke vrijednosti za cijeli uzorak prikazane su na grafikonu br. 4.

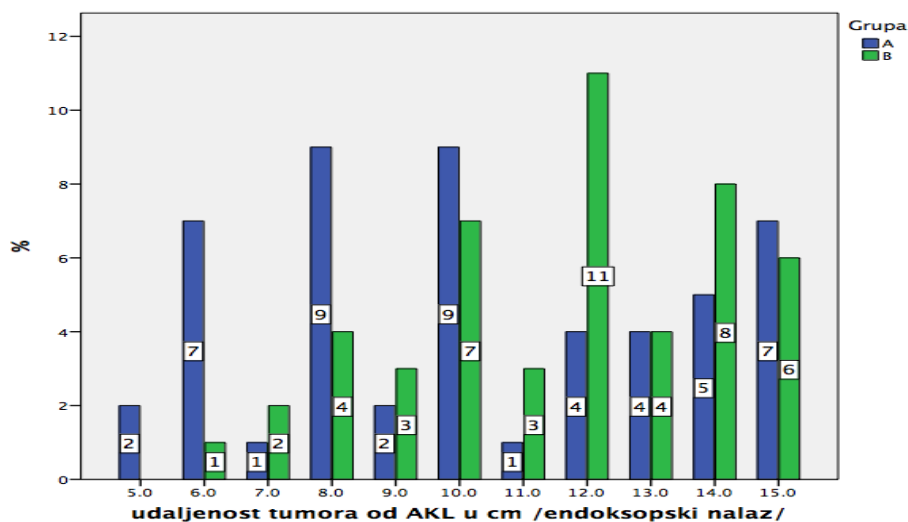
Grafikon br. 4. Udaljenost donjeg pola tumora od AKL za cijeli uzorak



Prosječna udaljenost donjeg pola tumora u ukupnom uzorku iznosila je $10,93 \pm 2,90$, kretala se u intervalu od min=5 do max=15 cm. Prosječna udaljenost tumora od AKL je bila nešto manja u grupi primarnih staplerskih anastomoza $10,29 \pm 3,20$. Grafikon br.5.

Studentovim T-testom pokazano je da postoji statistički značajna razlike između ispitivanih grupa ($p=0.026$).

Grafikon br. 5. Distribucija udaljenosti donjeg pola tumora od AKL po grupama



4.3. ANALIZA INTRAOPERATIVNIH REZULTATA

Tokom intraoperativnog rada i hirurške eksploracije kod svakog pacijenta u sklopu operativnog protokola su bilježeni sljedeći parametri: dužina trajanja operacije, veličina tumora u cm, udaljenost anastomoze u cm od AKL, intraoperativna primjena krvi, intraoperativna provjera anastomoze, dodatni šavovi na anastomozi, protektivna stoma i intraoperativne komplikacije.

4.3.1. Dužina trajanja operacije

Prosječna dužina trajanja operacije za cijeli uzorak iznosila je 134,38 minuta; u grupi A 140,30 min, u grupi B 128,22 min.

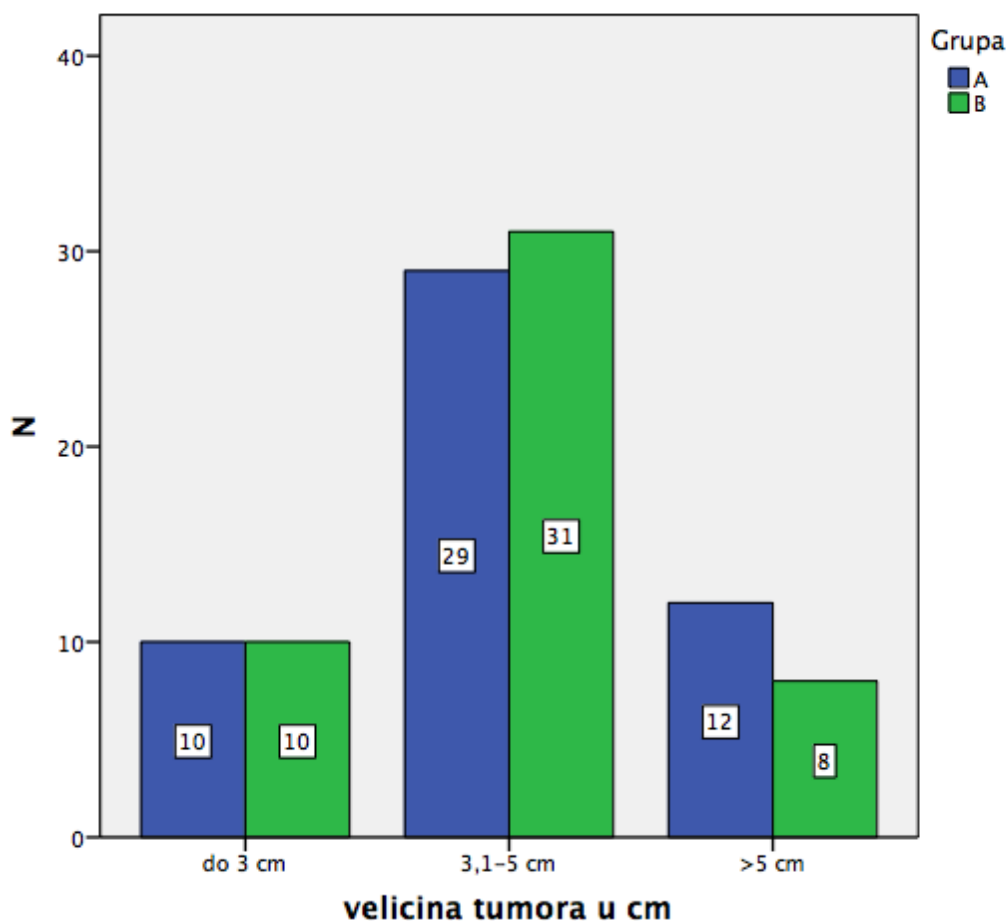
Tabela br. 13. Dužina trajanja operacije

Dužina trajanja operacije		
	Grupa A	Grupa B
N	51	49
Prosjek	140.294	128.224
Med	130.000	115.000
Mod	120.0	100.0
SD	48.5738	37.3147
Min	80.0	85.0
Max	360.0	240.0

4.3.2. Veličina tumora

Kod svih pacijenata obuhvaćenih istraživanjem urađeno je mjerenje transverzalnog prečnika tumorskog tkiva, koji je smatran relevantnim parametrom za navedeno istraživanje. Veličina tumora kod svih ispitanika podijeljena je u tri grupe: do 3cm; od 3,1 do 5cm, preko 5 cm. U obje ispitivane grupe najveći broj pacijenata imao je prečnik tumora od 3,1 do 5cm. Svi parametri za veličinu tumora prikazani su na grafikonu br. 6.

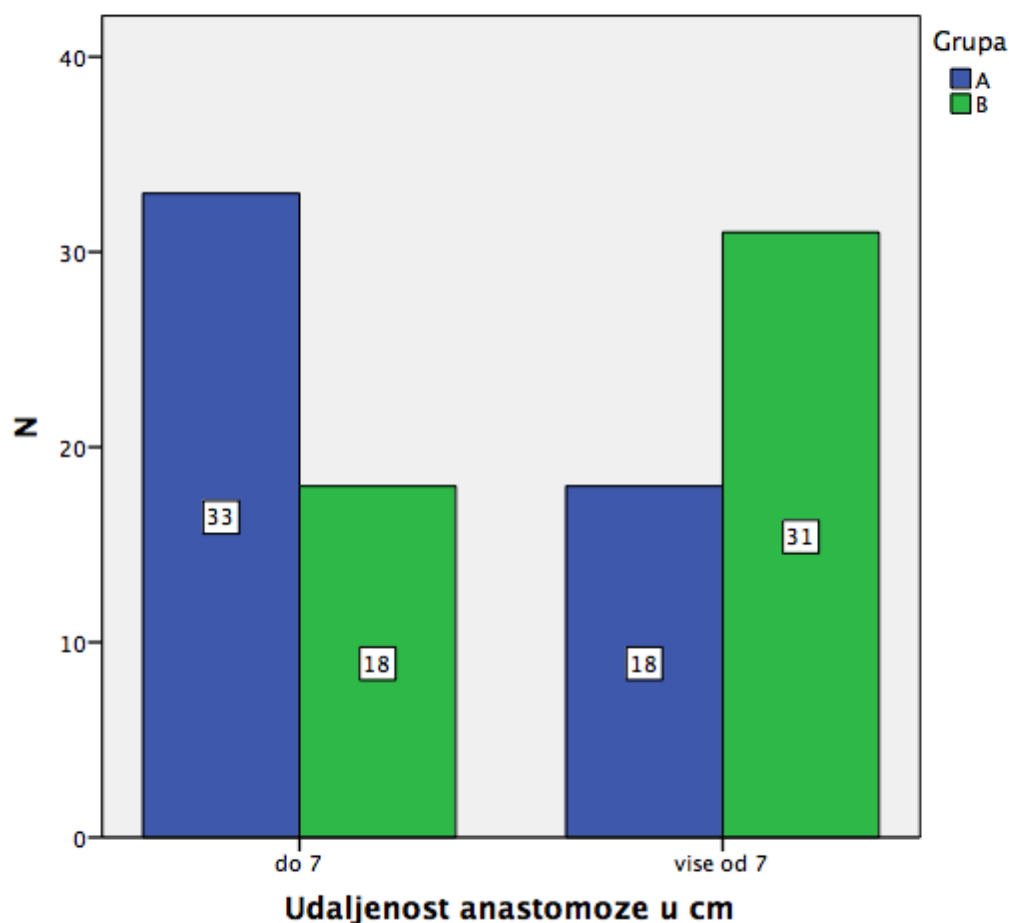
Grafikon br. 6. Veličina tumora u cm



4.3.3. Udaljenost kolorektalne anastomoze od AKL

Udaljenost anastomoze od AKL se smatra kao značajnim faktorom rizika za nastanak dehiscencije kolorektalne anastomoze. Kod svih pacijenata nakon kreiranja anastomoze, endoskopski izmjerena je njena udaljenost od AKL. Podaci vezani za udaljenost kolorektalne anastomoze od AKL za obje grupe prikazani su na grafikonu br. 7.

Grafikon br. 7. Udaljenost anastomoze od AKL za obje ispitivane grupe

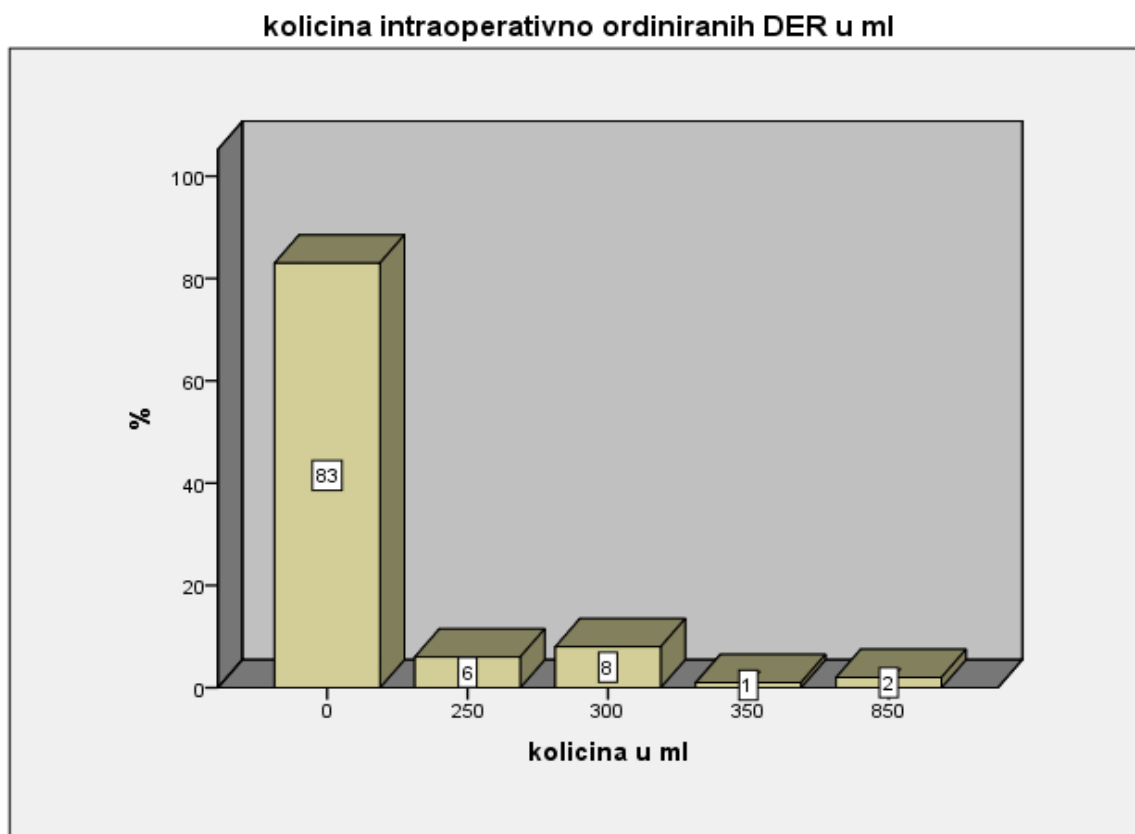


U grupi A 64,7% pacijenata imalo je udaljenost anastomoze manju od 7cm od AKL, dok u grupi B 36,7% pacijenata.

4.3.4. Intraoperativna primjena krvi

Od ukupnog broja ispitanika iz obje grupe 83 pacijenta nije primilo krv tokom izvođenja operativnog zahvata. Od 22 pacijenta kod kojih je ordinirana transfuzija krvi, njih 8 primilo je po 300ml. Grafikon br. 8.

Grafikon br. 8. Intraoperativna primjena krvi u ml



4.3.5. Intraoperativna provjera anastomose

Nakon kreiranja anastomoze najprije je provjeravana cjelovitost tkivnih staplerskih prstenova (“đevreka”) a potom je sama anastomoza tesetirana vodenom probom.

U grupi primarnih staplerskih anastomoza kod dva pacijenta nisu bili očuvani staplerski prstenovi u cjelosti, dok je vodeni test bio pozitivan kod 6 pacijenata. U grupi sekundarnih staplerskih anastomoza deficit staplerskih prstnova bio je prisutan kod tri pacijenta, a vodeni test je bio pozitivan kod 5 pacijenata. Tabela br. 14 i 15.

Tabela br. 14. Očuvanost kontinuiteta staplerskih prstenova

Očuvanost kontinuiteta staplerskih prstenova		N	%
Grupa A	da	49	96.1
	ne	2	3.9
	Ukupno	51	100.0
Grupa B	da	46	93.9
	ne	3	6.1
	Ukupno	49	100.0

Tabela br. 15. Intraoperativna provjera hermetičnosti anastomoze vodenim testom

Provjera anastomoze vodenim testom		N	%
Grupa A	pozitivan	6	11.8
	negativan	45	88.2
	Ukupno	51	100.0
Grupa B	pozitivan	5	10.2
	negativan	44	89.8
	Ukupno	49	100.0

Kod svih 11 pacijenata kod koji je bio pozitivan vodeni test iz obje navedene grupe, urađeno je dodatno prešivanje anastomoze pojedinačnim šavovima. Samo kod tri pacijenta kreirana je protektivna ileostomija, s obzirom da na Klinici za abdominalnu hirurgiju KC Novi Sad kreiranje protektivne kolo ili ileostomije nije standardna procedura prilikom operativnog liječenja karcinoma srednje i distalne trećine rektuma.

4.3.6. Intraoperativne komplikacije

Najčešća intraoperativna komplikacija koja se javljala prilikom izvođenja operativnog zahvata bila je krvarenje, oko 14% kod obje ispitivane grupe. Rezultati intraoperativnih komplikacija prik

Tabela br. 16. Intraoperativne komplikacije

Intraoperativne komplikacije		%	Kumulativni %
Grupa A	bez	84.3	84.3
	Krvarenje	13.7	98.0
	Lezija slezine	2.0	100.0
	Ukupno	100.0	
Grupa B	bez	85.7	85.7
	Krvarenje	14.3	100.0
	Ukupno	100.0	

4.4. ANALIZA POSTOPERATIVNIH REZULTATA

4.4.1. Uspostavljanje crijevne peristaltike i započinjanje peroralne ishrane

Uspostavljanje crijevne peristaltike određivano je auskultatorno jednom dnevno, ujutro. Nakon uspostavljanja peristaltike crijeva, pacijenti su prevođeni na peroralni unos tečnosti i hrane. Prosječno, u obje ispitivane grupe, peristaltika crijeva uspostavljena je treći postoperativni dan, kada je i započeta peroralna ishrana. Tabela br. 17.

Tabela br.17. Uspostavljanje crijevne peristaltike i započinjanje peroralne ishrane

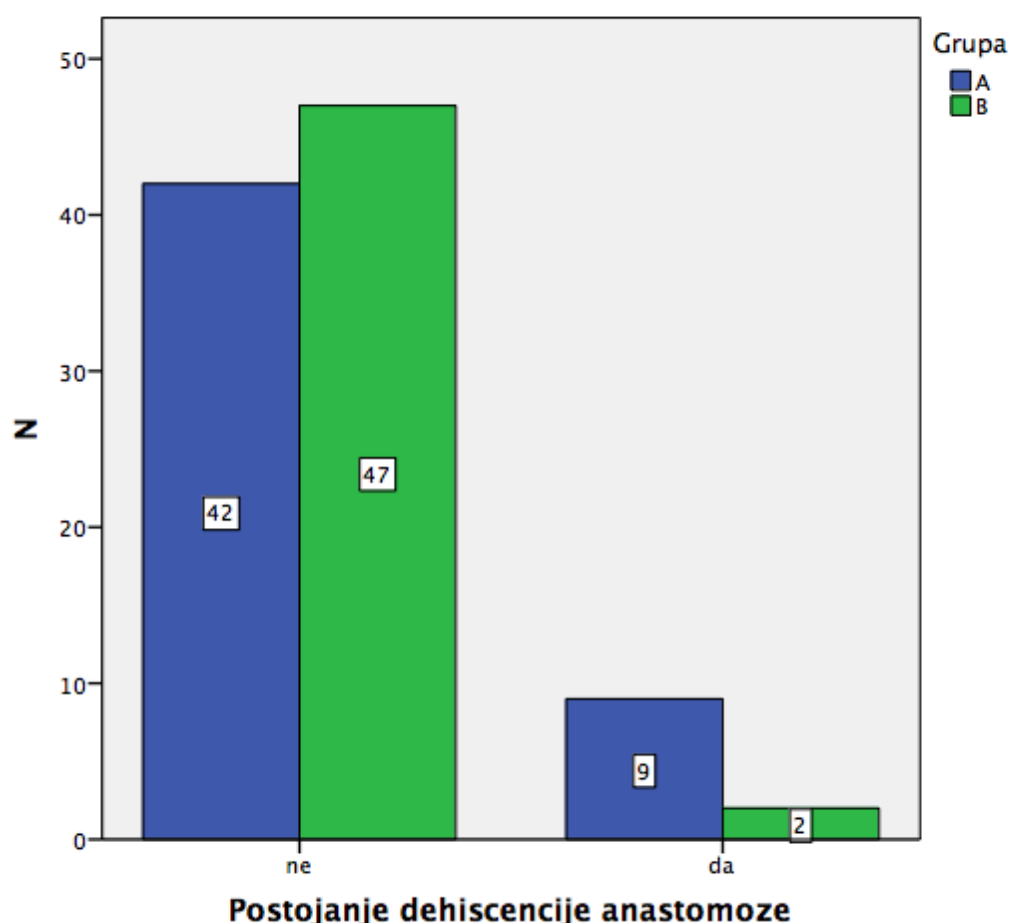
Peristaltika crijeva (dani)		
	Grupa A	Grupa B
N	51	49
Prosjek	2.84	3.00
Med	3.00	3.00
Mod	2	3
SD	1.173	1.369
Min	0	1
Max	7	9
Peroralni unos (dani)		
	Grupa A	Grupa B
N	51	49
Prosjek	3.14	3.65
Med	3.00	3.00
Mod	2	3
SD	1.386	1.451
Min	0	2
Max	7	10

4.4.2. Dehiscencija anastomoze

U metodologiji naučnog istraživanja navedeni su kriterijumu za definisanje dehiscencije kolorektalne anastomoze po preporukama “Međunarodne grupe za karcinom rektuma”.

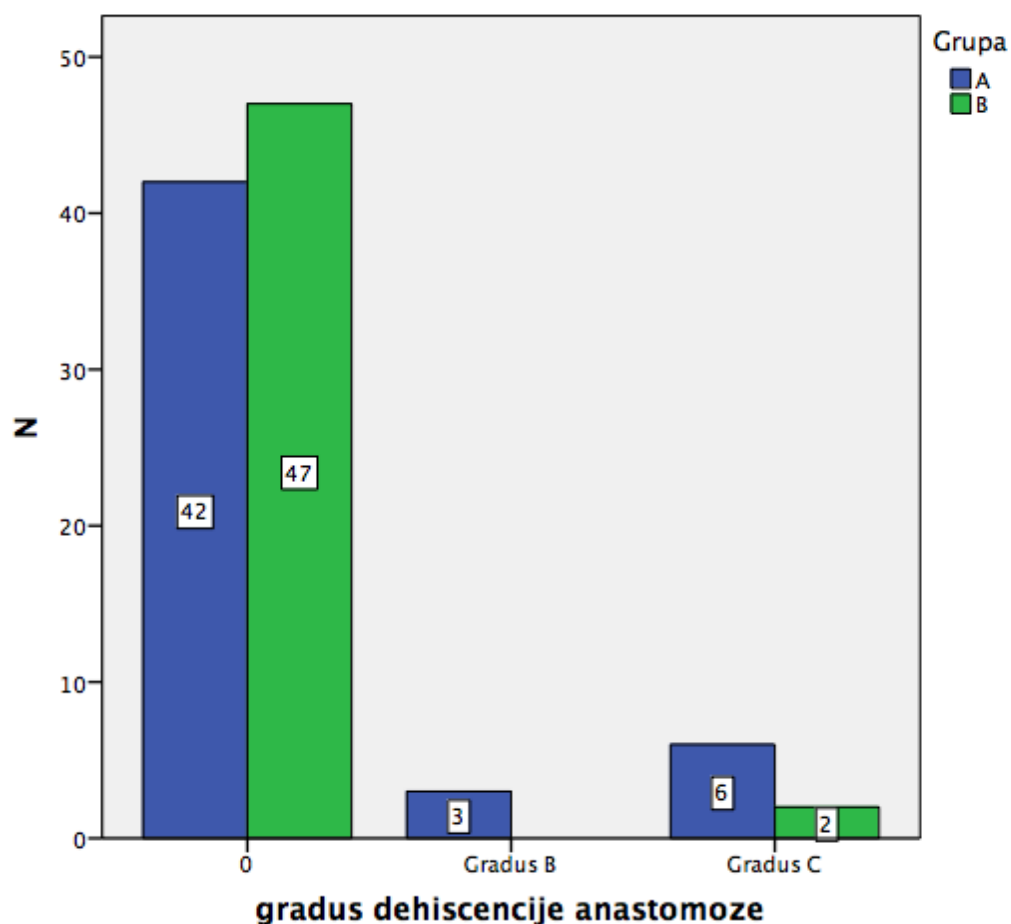
U našem istraživanju procenat dehiscencija bio je 11 %. Kod primarnih staplerskih anastomoza procenat dehiscencija je bio 9%, dok u grupi sekundarnih anastomoza dehiscencija se javila kod dva pacijenta (grafikon br.9). Primjenom statističkih testova potvrđeno je da nema statistički značajne razlike u pogledu pojave dehiscencije anastomoza između

Grafikon br.9. Dehiscencija anastomoze po grupama



Od ukupno 11 pacijenata kod kojih je nastala dehiscencija anastomoze, njih 8 je reoperisano i kreirana je terminalan kolostomija. Samo tri pacijenta tretirana su konzervativno, kod kojih je konstatovana dehiscencija anastomoze gradusa B (Grafikon br.10).

Grafikon br. 10. Gradus dehiscencije kolorektalne anastomoze



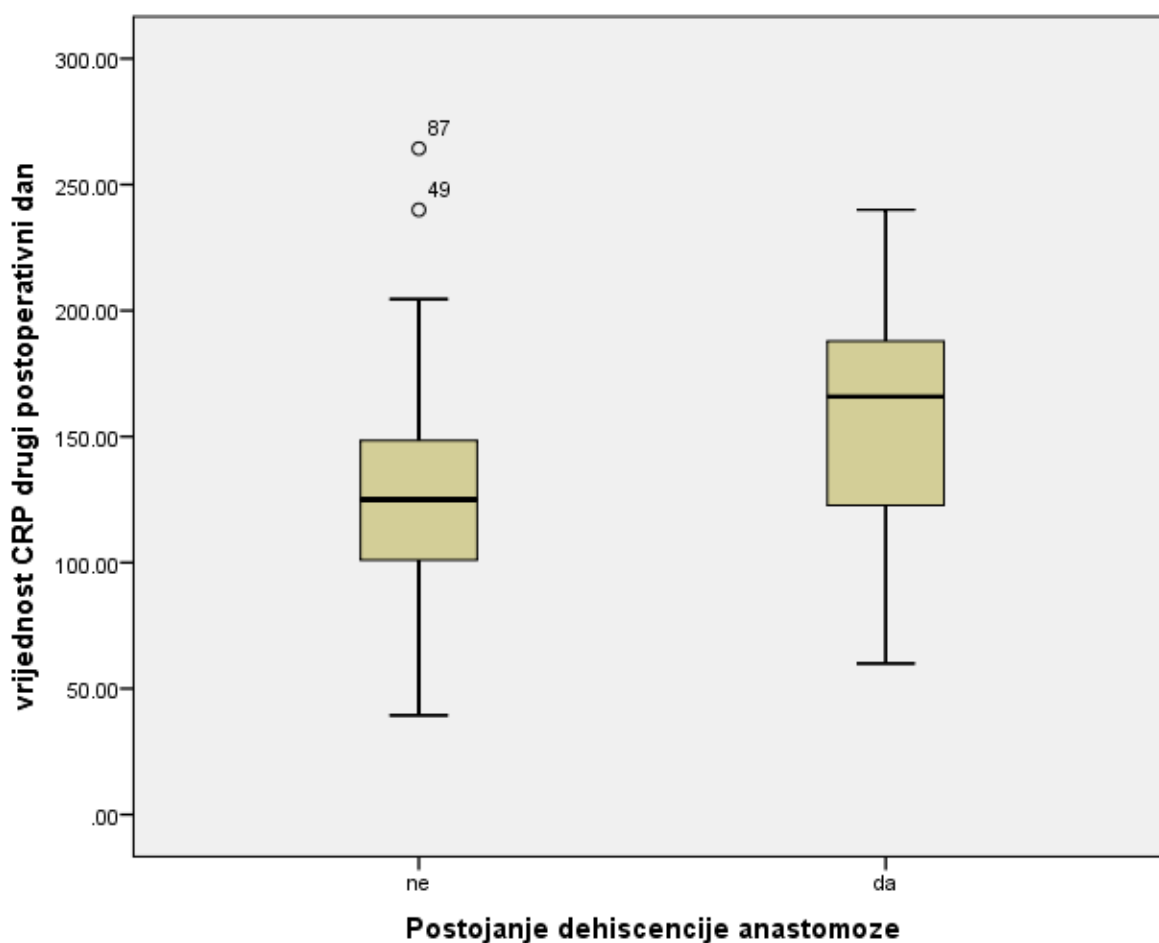
Kod tri pacijenta kod kojih je nastala dehiscencija i koji su reoperisani, zbog posljedica sepse i septičnog šoka nastupio je smrtni ishod.

4.4.3. Vrijednosti CRP- a drugog i četvrtog postoperativnog dana

Tokom istraživanja kod svih pacijenata drugog i četvrtog postoperativnog dana određivane su vrijednosti CRP i PCT iz serumu bez obzira da li su imali ili ne kliničke znake dehiscencije kolorektalne anastomoze. CRP i PCT su nespecifični parametri zapaljenja iznačajni su za otkrivanje dehiscencije kolorektalne anastomoze u subkličkoj fazi.

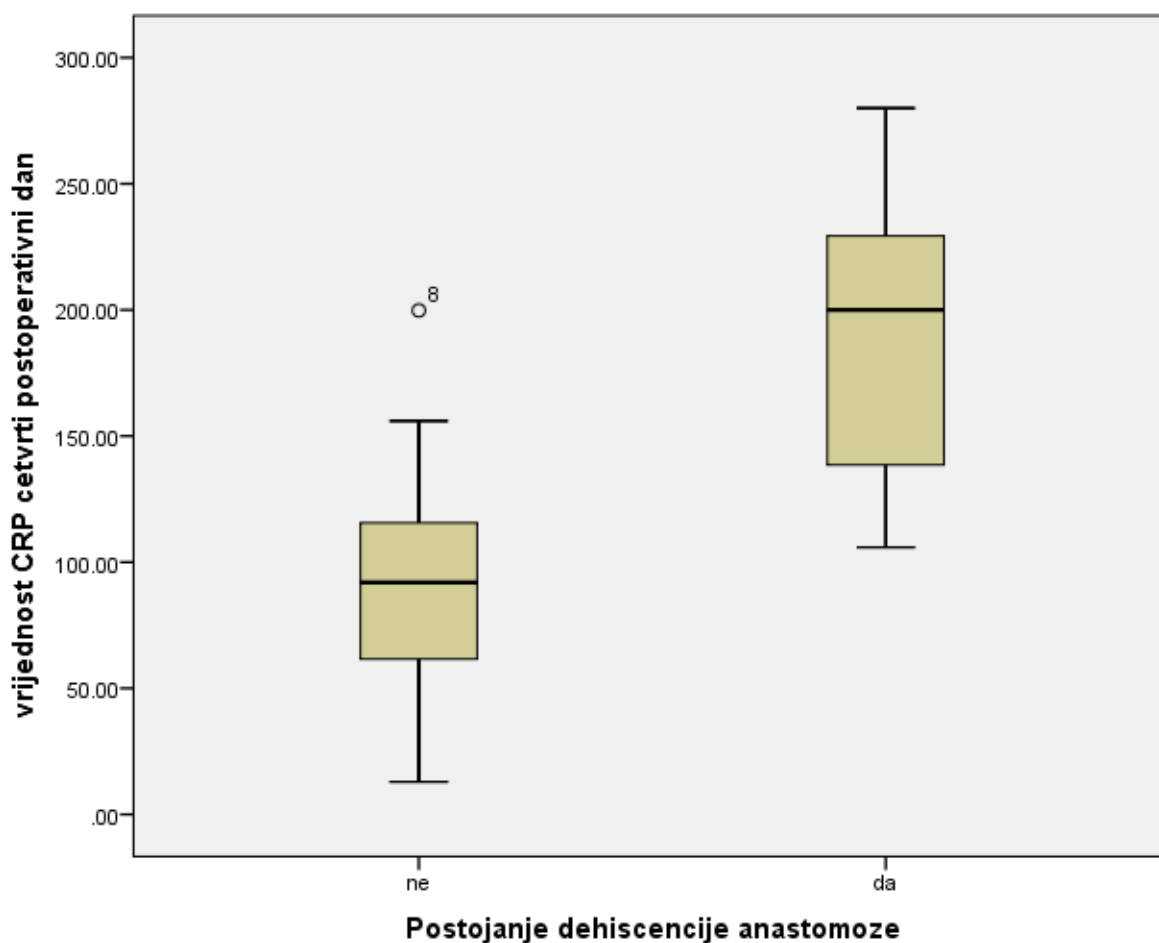
Srednja vrijednost CRP drugog postoperativnog dana u ukupnom uzorku kod pacijenata bez znakova dehiscencije anastomoze bila je $128,23 \pm 41,24$ i kretala se u intervalu od $\min=39,40$ do $\max=264,30$, do kod pacijenata kod kojih jedijagnostikovana dehiscencija srednja vrijednost CRP bila je $152,69 \pm 57,29$ od $\min=60,00$ do $\max=240,00$. Studentovim t-testom ($t=2,475$; $p=0.119$) nije potvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima CRP dugog postoperativnog kod pacijenata sa i bez dehiscencije anastomoze. Grafikon br. 11.

Grafikon br. 11. Vrijednosti CRP-a drugog postoperativnog dana



Srednja vrijednost CRP-a četvrtog postoperativnog dana iznosila je $87,37 \pm 34,00$ (min=12,90;max=199,80) kod pacijenata bez dehiscencije kolorektalne anastomoze, dok kod pacijenata sa prisutnom dehiscencijom anastomoze srednja vrijednost CRP-a iznosila je $191,60 \pm 61,89$ (min=105,90; max=280,00). Studentovim t- testom ($t=13,42$; $p<0,001$) potvrđeno je da postoji visokostatistički značajna razlika vrijednosti CRP-a četvrtog postoperativnog dana kod bolesnika sa i bez prisutne dehiscencije kolorektalne anastomoze. Grafikon br. 12.

Grafikon br. 12.Vrijednosti CRP-a četvrtog postoperativnog dana



Primjenom ROC krive izračunali smo senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost vrijednosti CRP-a drugog i četvrtog postoperativnog dana u ranom otkrivanju dehiscencije kolorektalne anastomoze. Površina ispod ROC krive za CRP za drugi dan iznosi 0.66, $p=0.073$ i nije statistički značajna, dok za četvrti dan iznosi 0.94; $p<0.001$ i visoko je statistički značajna što je prikazano na grafikonu. Senzitivnost, specifičnost i dijagnostička tačnost je određena na osnovu ROC analize CRP –a za četvrti postoperativni dan.

FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA NASTANAK DEHISCENCIJE STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG KARCINOMA REKTUMA

Za graničnu vrijednost od 130 mg/l senzitivnost iznosi 82%, specifičnost 96%, dijagnostička tačnost 94%. Grafikon br. 13. i tabela br. 18.

Grafikon br.13. Sezitivnost, specifičnost, dijagnostička tačnost CRP-a

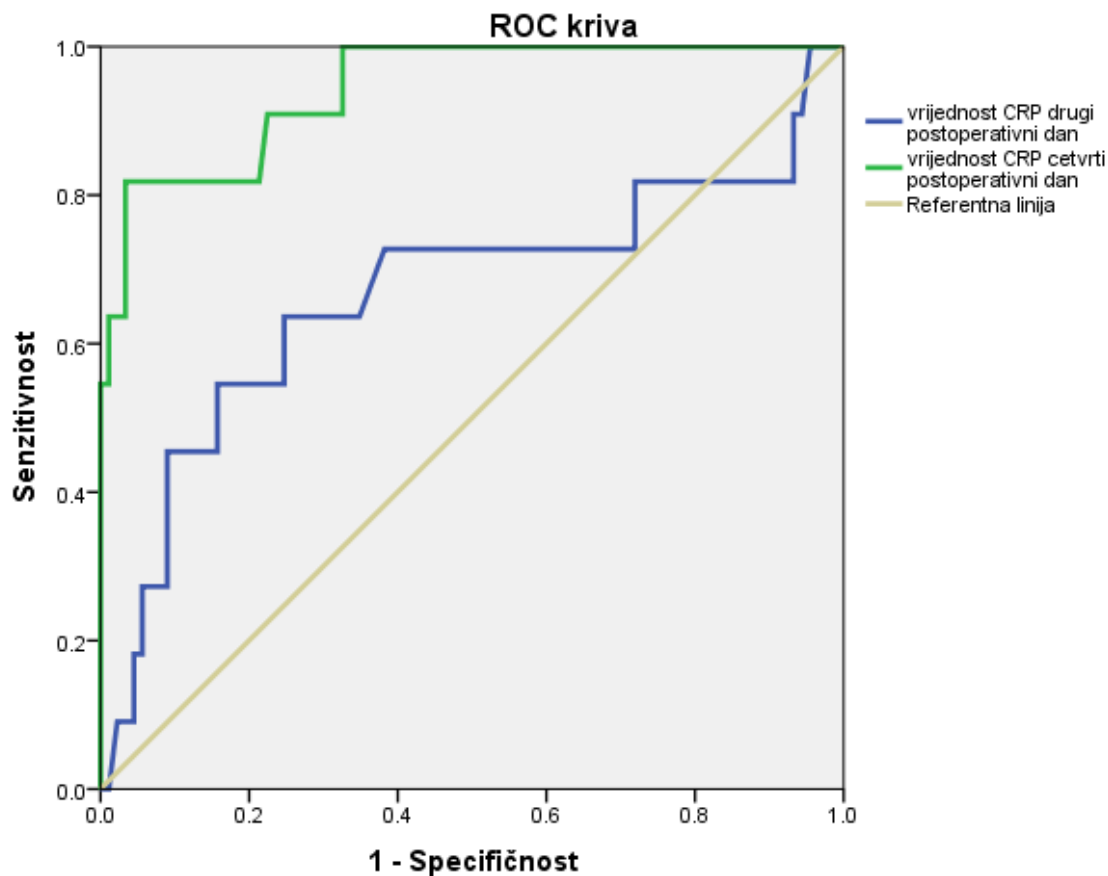


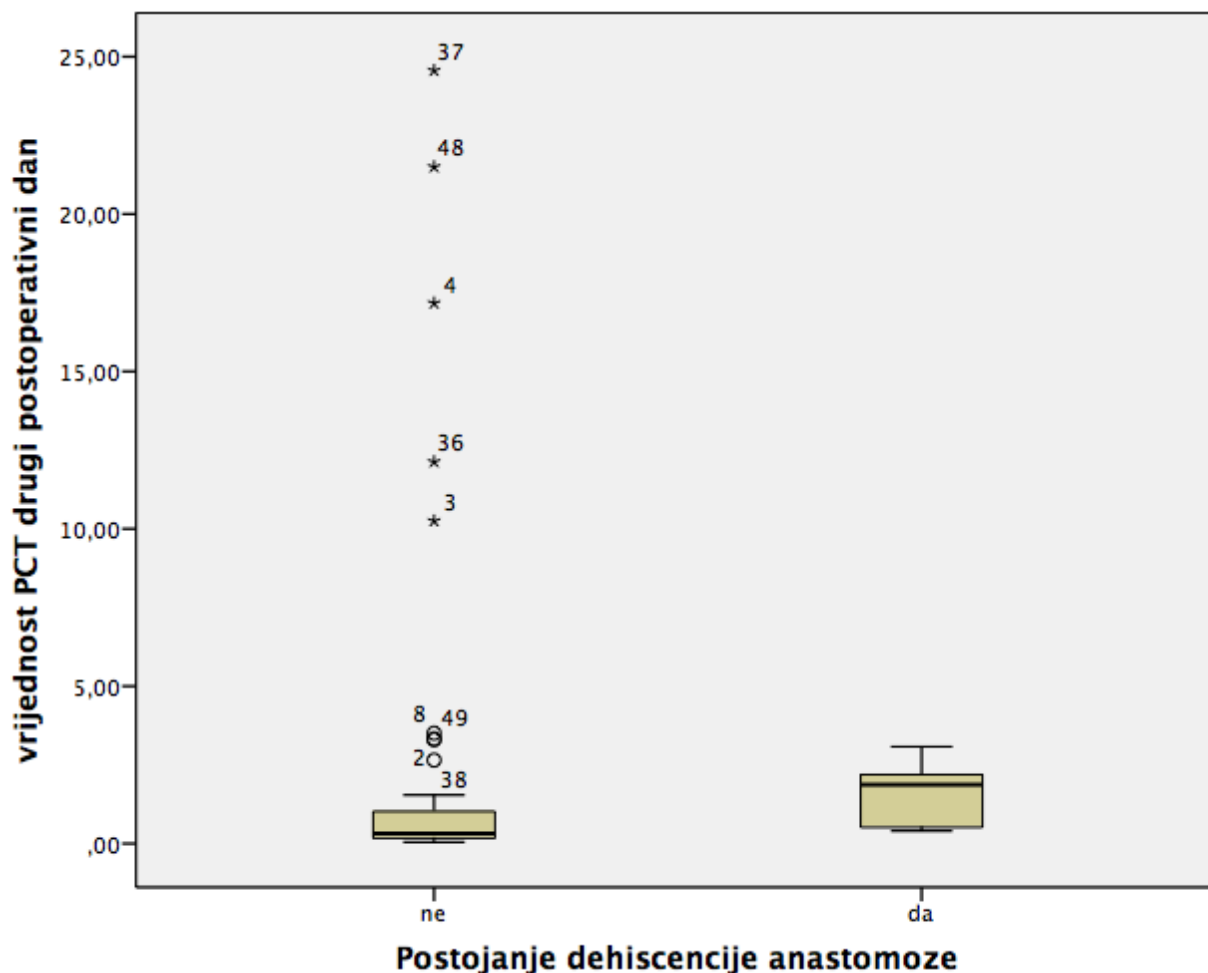
Tabela br. 18. Površina ispod ROC krive

Varijable	Površina	SE	p	Interval povjerenja 95%	
				Donja granica	Gornja granica
vrijednost CRP drugi postoperativni dan	0.666	.106	.073	.458	.875
vrijednost CRP četvrti postoperativni dan	0.943	.034	.000	.877	1.000

4.4.4. Vrijednosti PCT-a dugog i četvrtog postoperativnog dana

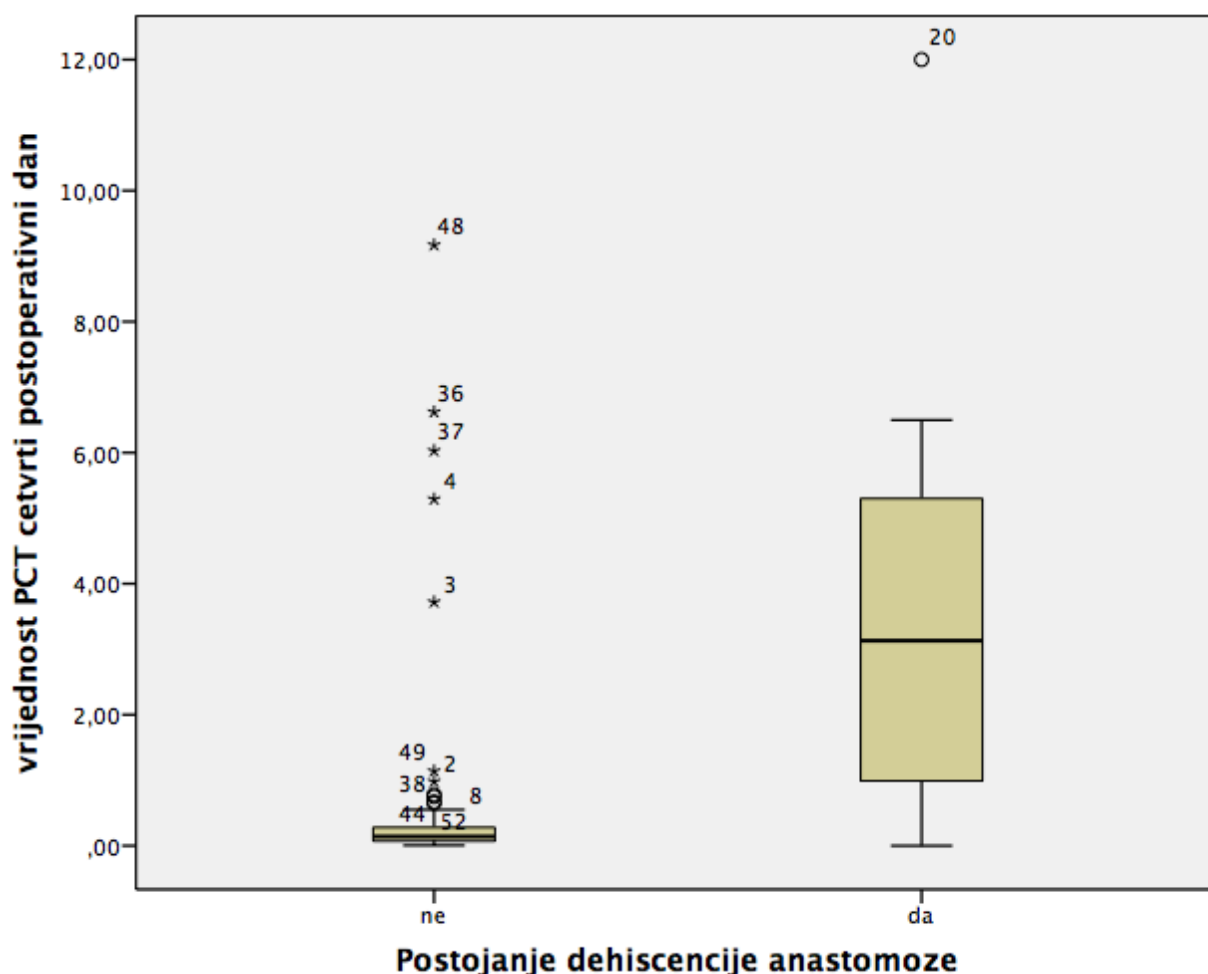
Srednja vrijednost PCT-a drugog postoperativnog dana u ukupnom uzorku kod pacijenata bez znakova dehiscencije anastomoze iznosila je $1,51 \pm 4,10$ i kretala se u intervalu od $\min=0,65$ do $\max=2,38$, a kod pacijenata kod kojih jedijagnostikovana dehiscencija srednja vrijednost PCT bila je $1,56 \pm 1,038$ od $\min=0,86$ do $\max=2,25$. Studentovim t-testom ($t=-0,34$, $DF=98$, $p=0,973$) potvrđena je da nema značajne razlike u vrijednostima PCT-a drugog postoperativnog dana kod pacijenata sa i bez dehiscencije anastomoze (grafikon br.14).

Grafikon br. 14. Vrijednosti PCT-a drugog postoperativnog dana



Srednja vrijednost PCT-a četvrtog postoperativog dana iznosila je $0,54 \pm 1,45$ (min=0,24;max=0,86) kod pacijenata bez dehiscencije kolorektalne anastomoze, dok kod pacijenata sa prisutnom dehiscencijom anastomoze srednja vrijednost PCT-a iznosila je 3,58(min=1,19; max=5,96). Studentovim t- testom ($t=-5.305$, $DF=98$; $p<0,001$) potvrđeno je da postoji visokostatistički značajna razlika vrijednosti PCT-a četvrtog postoperativnog dana kod bolesnika sa i bez prisutne dehiscencije kolorektalne anastomoze (grafikon br.15).

Grafikon br. 15. Vrijednosti PCT-a četvrtog postoperativnog dana



Primjenom ROC krive izračunali smo senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost vrijednosti PCT-a drugog i četvrtog postoperativnog dana u ranom otkrivanju dehiscencije kolorektalne anastomoze. Površina ispod ROC krive za PCT za drugi dan iznosi 0.789, $p<0.001$ i visoko statistički je značajna, dok za četvrti dan iznosi 0.864, $p<0.001$ i visoko je statistički značajna što je prikazano na grafikonu br. 16. Senzitivnost i specifičnost je određena na osnovu ROC analize za drugi dan i iznosi 100% i 57,3% (za graničnu vrijednost 0.39 ng/ml), dok je dijagnostička tačnost 79%.

FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA NASTANAK DEHISCENCIJE STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG KARCINOMA REKTUMA

Za četvrti postoperativni dan senzitivnost i specifičnost iznose 91% i 92% (za graničnu vrijednost 0.78 ng/ml), dok je dijagnostička tačnost 86% (tabela br.19).

Grafikon br. 16. Senzitivnost, specifičnost, dijagnostička tačnost PCT-a

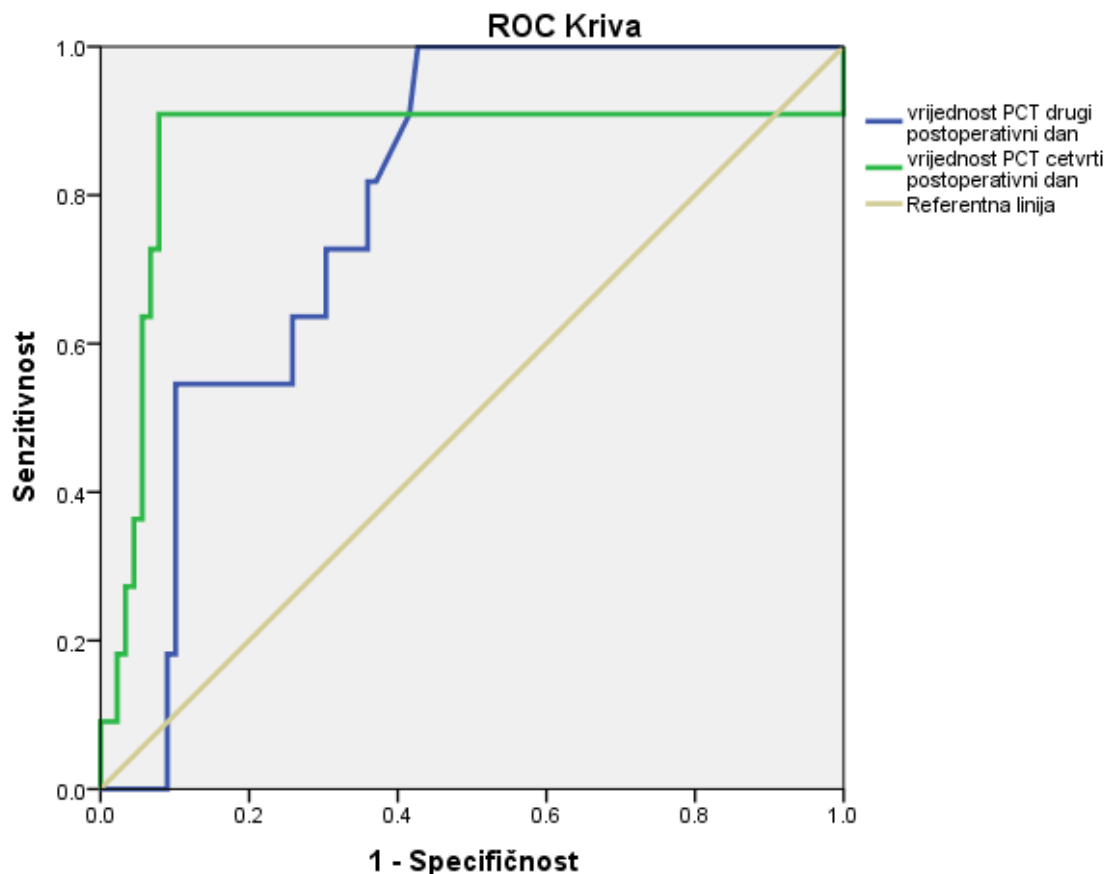


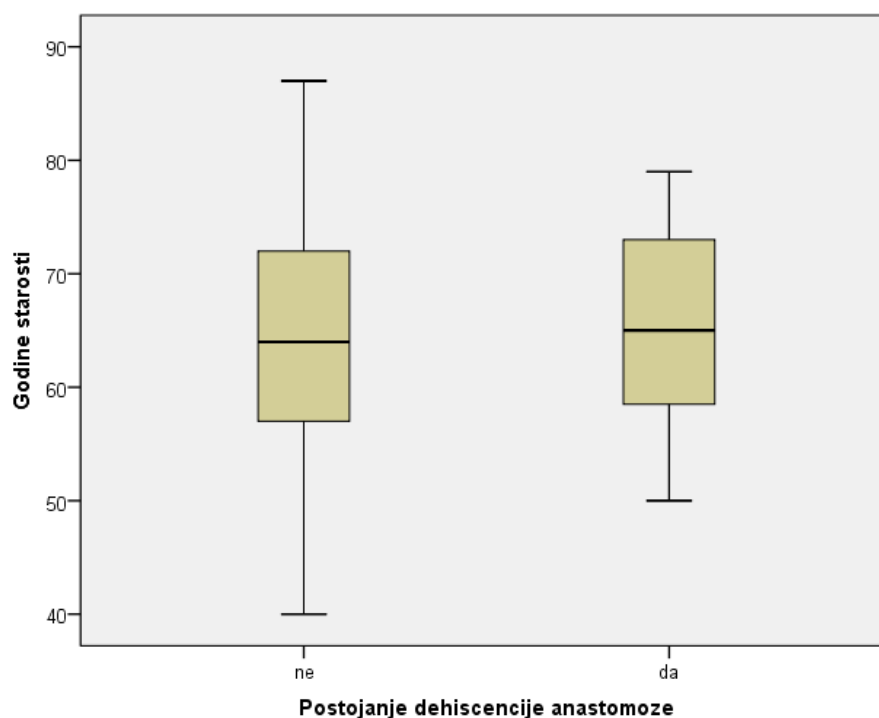
Tabela br. 19. Površina ispod ROC krive

Varijable	Povrsina	SE	p	Interval poverenja 95%	
				Donja granica	Gornja granica
vrijednost PCT drugi postoperativni dan	0.789	0.0530	.000	0.696	0.864
vrijednost PCT četvrti postoperativni dan	0.864	0.0885	.000	0.781	0.924

4.4.5. ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZNAČAJNIH ZA NASTANAK DEHISCENCIJE ANASTOMOZE

Primjenom Studentovog t-testa ($t=0,296$; $p=0.768$) u našem uzorku nismo utvrdili povezanost dehiscencije anastomoze i godina starosti (grafikon br. 17).

Grafikon br. 17. Uticaj životne dobi na pojavu dehiscencija anastomoza



Analizom povezanosti pola sa nastankom dehiscencija anastomoza Pirsonovim X^2 -testom ($X^2=0,002$; $p=0,963$) nije utvrđena statistički značajna razlika. Tabela br. 20.

Tabela br. 20. Uticaj pola na pojavu dehiscencija anastomoza

			Postojanje dehiscencije anastomoze		Ukupno
			ne	da	
Pol	muski	N	56	7	63
		%	88.9%	11.1%	100.0%
	zenski	N	33	4	37
		%	89.2%	10.8%	100.0%
Ukupno		N	89	11	100
		%	89.0%	11.0%	100.0%

FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA NASTANAK DEHISCENCIJE STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG KARCINOMA REKTUMA

U literaturi se navodi da su gojaznost i šećerna bolest značajni faktori rizika za pojavu dehiscencija anastomoza. Primjenom statističkih testova u našem istraživanju nije uočena statistički značajna povezanost gojaznosti i djabetesa sa nastankom dehiscencija. Tabela br. 21. i 22.

Tabela br. 21. Povezanost gojaznosti i nastanka dehiscencije anastomoza

				Postojanje dehiscencije anastomoze		Ukupno	
				ne	da		
Grupa A	BMI	normalna tezina	N	16	5	21	
			%	76.2%	23.8%	100.0%	
		povisena tezina	N	20	1	21	
			%	95.2%	4.8%	100.0%	
		gojaznost	N	6	3	9	
			%	66.7%	33.3%	100.0%	
	Ukupno			N	42	9	51
				%	82.4%	17.6%	100.0%
Grupa B	BMI	normalna tezina	N	13	0	13	
			%	100.0%	0.0%	100.0%	
		povisena tezina	N	29	0	29	
			%	100.0%	0.0%	100.0%	
		gojaznost	N	4	2	6	
			%	66.7%	33.3%	100.0%	
	ekstremna gojaznost	N	1	0	1		
		%	100.0%	0.0%	100.0%		
	Ukupno			N	47	2	49
				%	95.9%	4.1%	100.0%
Ukupno	BMI	normalna tezina	N	29	5	34	
			%	85.3%	14.7%	100.0%	
		povisena tezina	N	49	1	50	
			%	98.0%	2.0%	100.0%	
		gojaznost	N	10	5	15	
			%	66.7%	33.3%	100.0%	
	ekstremna gojaznost	N	1	0	1		
		%	100.0%	0.0%	100.0%		
	Ukupno			N	89	11	100
				%	89.0%	11.0%	100.0%

t=0,839; p=0,963

FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA NASTANAK DEHISCENCIJE STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG KARCINOMA REKTUMA

Tabela br. 22. Povezanost dijabetesa i nastanka dehiscencija kolorektalnih anastomoza

				Postojanje dehiscencije anastomoze		Ukupno	
				ne	da		
Grupa A	Dijabetes	ne	N	40	9	49	
			%	81.6%	18.4%	100.0%	
	da	N	2	0	2		
		%	100.0%	0.0%	100.0%		
	Ukupno			N	42	9	51
				%	82.4%	17.6%	100.0%
Grupa B	Dijabetes	ne	N	46	2	48	
			%	95.8%	4.2%	100.0%	
	da	N	1	0	1		
		%	100.0%	0.0%	100.0%		
	Ukupno			N	47	2	49
				%	95.9%	4.1%	100.0%
Ukupno	Dijabetes	ne	N	86	11	97	
			%	88.7%	11.3%	100.0%	
	da	N	3	0	3		
		%	100.0%	0.0%	100.0%		
	Ukupno			N	89	11	100
				%	89.0%	11.0%	100.0%

$X^2=0,38$; $p=0.536$

Kod svih pacijenata obuhvaćenim istraživanjem u oba uzorka statističkom analizom nije uočena povezanost ASA skora i pojave dehiscencija ($X^2=1,579$; $p=0,454$). Tabela br. 23.

Tabela br. 23. Povezanost ASA skora i nastanka dehiscencija kolorektalnih anastomoza

ASA skor			Postojanje dehiscencije anastomoze		Ukupno
			ne	da	
1	ASA skor	N	15	1	16
		%	93.8%	6.2%	100.0%
2	ASA skor	N	35	3	38
		%	92.1%	7.9%	100.0%
3	ASA skor	N	39	7	46
		%	84.8%	15.2%	100.0%
Ukupno		N	89	11	100
		%	89.0%	11.0%	100.0%

Primjenom X^2 – testa nije potvrđen značaj vodene probe u prevenciji nastanka dehiscencija kolorektalnih anastomoza ($X^2=0,652$; $p=0,42$). Tabela br. 24.

FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA NASTANAK DEHISCENCIJE STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG KARCINOMA REKTUMA

Tabela br. 24. Značaj vodenog testa u prevenciji dehiscencija anastomoza

Intraoperativna provjera anastomoze vodenim testom		Postojanje dehiscencije anastomoze		Ukupno	
		ne	da		
pozitivan	N	9	2	11	
	%	81.8%	18.2%	100.0%	
negativan	N	80	9	89	
	%	89.9%	10.1%	100.0%	
Ukupno		N	89	11	100
		%	89.0%	11.0%	100.0%

Intraoperativna primjena krvi preko 200 ml i dužina trajanja operacije preko 3 h, nisu statistički značajni faktori rizika za nastanak dehiscencija kolorektalnih anastomoza. Tabela br. 25. i 26.

Tabela br. 25. Intraoperativna primjena krvi i nastanak dehiscencija anastomoza

Grupa		%	Kumulativni %
A	do 200 ml	84.3	84.3
	preko 200 ml	15.7	100.0
	Ukupno	100.0	
B	do 200 ml	81.6	81.6
	preko 200 ml	18.4	100.0
	Ukupno	100.0	

$$X^2=0,924; p=0,336$$

Tabela br. 26. Dužina trajanja operacije

Grupa		N	%
A	do 3 sata	44	86.3
	duže od 3 sata	7	13.7
	Ukupno	51	100
B	do 3 sata	45	91.8
	duže od 3 sata	4	8.2
	Ukupno	49	100

$$X^2=0,651; p=0,420.$$

FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA NASTANAK DEHISCENCIJE STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG KARCINOMA REKTUMA

Veličina tumora je značajan faktor rizika za pojavu nastanka dehiscencija anastomoza. Kod pacijenata sa poprečnim prečnikom tumora preko 5cm, procenat dehiscencija je statistički značajno veći nego u grupi bolesnika sa prečnikom tumora ispod 5 cm ($X^2=14,709$; $p<0,001$). Tabela br. 27.

Tabela br. 27. Veličina tumora u cm

			Postojanje dehiscencije anastomoze	
			ne	da
velicina tumora u cm	do 3 cm	N	19	1
		%	95.0%	5.0%
	3,1-5 cm	N	57	3
		%	95.0%	5.0%
	>5 cm	N	13	7
		%	65.0%	35.0%
Ukupno		N	89	11
		%	89.0%	11.0%

Udaljenost anastomoze od anokutane linije je značajan faktor rizika za nastanak dehiscencije anastomoze. Učestalost dehiscencije je skoro tri puta češća u grupi pacijenata kod kojih je anastomoza udaljena manje od 7 cm od anokutane linije. Tabela br 28.

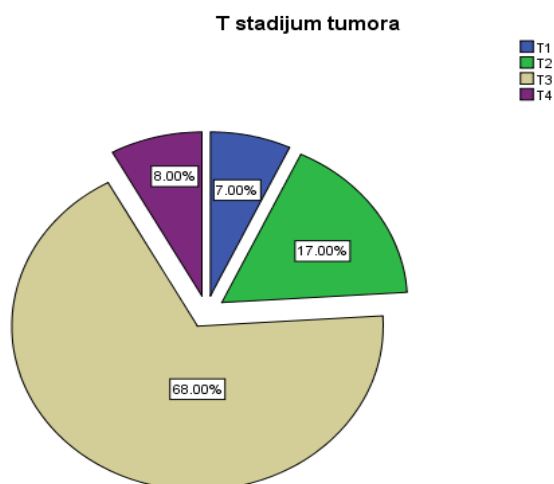
Tabela br. 28. Udaljenost anastomoze od AKL

		Postojanje dehiscencije anastomoze		
		ne	da	
Udaljenost anastomoze	do 7cm	N	43	8
		%	84.3%	15.7%
	>7cm	N	46	3
		%	93.9%	6.1%
Ukupno		N	89	11
		%	89.0%	11.0%

4.4.6. Patohistološka analiza operativnog preparata

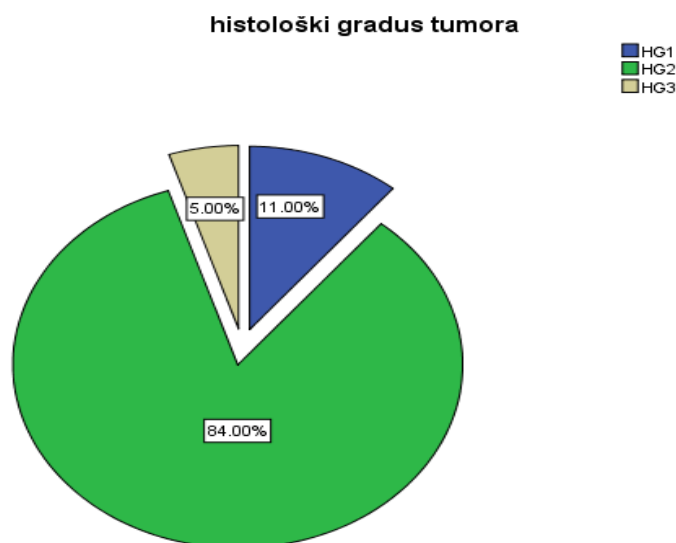
U ukupnom uzorku najveći broj operisanih pacijenata imo je T3 stadijum bolesti. Rezultati za T stadijum bolesti prikazani su u grafikonu br. 18.

Grafikon br. 18. T stadijum bolesti



Najveći broj ispitanika obuhvaćen navedenim istraživanjem imao je srednje diferentovan tip tumora. Grafikon br. 19.

Grafikon br. 19. Histološki gradus tumora



FAKTORI RIZIKA ZNAČAJNI ZA NASTANAK DEHISCENCIJE STAPLERSKIH ANASTOMOZA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG KARCINOMA REKTUMA

Prema Astler-Coller klasifikaciji najveći broj pacijenata u obje ispitivane grupe imao je C2 stadijum bolesti, u grupi A 35,3%, a u grupi B 46,9% pacijenata. Tabela br. 29.

Tabela br. 29. Stadijum tumora po Astler-Coller klasifikaciji

Grupa		N	%
A	B1	12	23.5
	B2	16	31.4
	C1	4	7.8
	C2	18	35.3
	D	1	2.0
	Ukupno	51	100
B	B1	4	8.2
	B2	10	20.4
	C1	10	20.4
	C2	23	46.9
	D	2	4.1
	Ukupno	49	100

Primjenom X^2 - testa u našem istraživanju nije dokazana povezanost T stadijuma bolesti i nastanka dehiscencija anastomoza ($X^2=7,649$; $p=0,53$). Tabela br. 30.

Tabela br. 30. Povezanost T-stadijuma bolesti i nastanka dehiscencija anastomoza

		Postojanje dehiscencije anastomoze		Ukupno
		ne	da	
T stadijum tumora	T1	7	0	7
	T2	12	5	17
	T3	63	5	68
	T4	7	1	8
Ukupno		89	11	100



Diskusija

5. DISKUSIJA

Uprkos napretku hirurgije karcinoma rektuma, perioperativnoj njezi bolesnika i primjeni adjuvantne hemoradioterapije, ukupno preživljavanje i dalje je nezadovoljavajuće i svega oko 50% oboljelih živi pet godina nakon potencijalno kurativne resekcije¹.

Operativno liječenje predstavlja najvažniji vid liječenja oboljelih od karcinoma rektuma. Rezultati operativnog liječenja procjenjuju se kroz učestalost komplikacija i preživljavanje operisanih bolesnika. Komplikacije operativnog liječenja mogu se podijeliti na opšte i specifične, uzrokovane samim operativnim liječenjem (surgical site infection), rane i kasne.

Specifične komplikacije se dalje dijele na infekcije u predjelu operativne rane (incisional wound infection) i infekcije prisutne u samoj trbušnoj duplji, uzrokovane dehiscencijom anastomoze i/ili prisustvom apscesnih kolekcija (organ/space infection)¹⁰².

Komplikacije operativnog liječenja utiču na postoperativni mortalitet i morbiditet, produžavaju trajanje hospitalizacije i povećavaju troškove liječenja.

Zahvaljujući napretku hirurške tehnike i primjeni radioterapije došlo je do porasta sfinkter prezervirajućih operacija kod karcinoma rektuma, ali i do porasta učestalosti dehiscencije kolorektalnih anastomoza.

Brzo i uspješno zarastanje hirurške rane je najvažniji cilj za svakog hirurga, jer neuspješno zarastanje može da uzrokuje pojavu teških komplikacija koje ugrožavaju život pacijenta, potrebu za dodatnim hirurškim intervencijama, a kao posljedicu može imati dugotrajnu nesposobnost operisanih pacijenata za normalan život.

Rana predstavlja prekid kontinuiteta tkiva izazvan dejstvom određene nokse. Sa druge strane, zarastanje je niz pažljivo regulisanih koraka sa ciljem ponovnog uspostavljanja imunske barijere i popravke oštećenog tkiva. Zarastanje rane je složen proces koji prolazi kroz tri faze: faza inflamacije, proliferacije i regeneracije¹⁰³.

Uz pomoć trombocita u inflamatornoj fazi dolazi do stvaranja fibrinskog ugruška, pri čemu se ostvaruje primarna hemostaza. U okolini rane dolazi do povećane permeabilnosti kapilara, što omogućava prolazak i nakupljanje inflamatornih ćelija. U početku dominiraju neutrofilne ćelije koje uklanjaju mikrobakterije, da bi nakon dva do tri dana preovladavale monocitne ćelije i tkivni makrofagi, koji sintetišu i oslobađaju niz tkivnih faktora rasta, koji su značajni za reparaciju tkiva.

Sa pojavom fibroblasta u predjelu rane započinje proliferativna faza, i njihova pojava regulisana je brojnim faktorima rasta kao što su trombocitni faktor rasta (PDGF), faktor transformacije rasta beta (TGF β) i osnovni faktor rasta fibroblasta (bFGF). Fibroblasti zamjenjuju privremeni matriks formiran tokom inflamatorne faze sa granulacionim tkivom bogatim kolagenom. Normalno, vezivno tkivo sadrži oko 80% kolagena tip I i 20% kolagena tipa III. U granulacijama stvorenim tokom zarastanja rane postoji oko 30-40% kolagena tip III. Za sintezu kolagena neophodna je hidroksilacija lizinskih i prolinskih ostataka, a kao kofaktori u ovom procesu učestvuju gvožđe, molekularni kiseonik i vitamin C. Uporedo započinje i proces angiogeneze koji omogućava snadbijevanje novostvorenog matriksa kiseonikom i nutritivnim sastojcima. U toku daljeg procesa zarastanja dolazi do remodeliranja novostvorenog granulacionog tkiva sa smanjenjem broja makrofaga i fibroblasta, pri čemu se tanka kolagena vlakna transformišu u deblje snopove kolagena sa smanjenjem kolagena tipa III na oko 20%.

Proces zarastanja organa gastrointestinalnog trakta određen je njihovom građom. Oštećeni dijelovi mukoze reparišu se migracijom i hiperplazijom epitelnih ćelija, pri čemu se pokriva defekt i obnavlja luminalna barijera prema infektivnom crijevnom sadržaju. Direktna apozicija mukoze omogućava zarastanje unutra tri dana. Submukoza je najznačajniji sloj koji najviše doprinosi čvrstoći gastrointestinalnog trakta¹⁰⁴.

U ovom sloju preovladava kolagen tipa I (oko 68%), nakon čega slijede kolagen tipa III (20%) i tipa V (12%). Mišićni sloj je sastavljen od glatkih mišićnih ćelija i kolagenih vlakana, čija se količina značajno povećava u stanjima hronične opstrukcije. Mišićni sloj je pokriven tankim slojem seroze, i pravilna apozicija seroznog sloja tokom kreiranja anastomoze je od suštinskog značaja za uspješno zarastanje kolorektalne anastomoze¹⁰⁴.

Za čvrstinu kreirane kolorektalne anastomoze odgovorna je mreža kolagenih vlakana u submukozi. Prvih nekoliko dana preovladava razgradnja kolagena, kao posljedica porasta aktivnosti kolagenaza u području anastomoze, i u tom periodu čvrstina anastomoze zavisi isključivo od čvrstine učinjenih šavova. Nakon toga započinje sinteza veće količine kolagena od strane glatkih mišićnih ćelija i fibroblasta, pri čemu čvrstina i integritet anastomoze zavise od količine vezivnog tkiva. Produkcija kolagena različita je u pojedinim dijelovima gastrointestinalnog trakta, i veća je u ileumu u poređenju sa kolonom¹⁰⁵.

Ovo je posljedica manje razgradnje i kolagenozne aktivnosti u tankom crijevu tokom procesa zarastanja. Čvrstina anastomoze učinjena na tankom crijevu približava se čvrstini zdravog tkiva unutar četiri nedjelje, dok kod anastomoza na kolonu i nakon četiri mjeseca ona je svega 75% čvrstine zdravog tkiva.

Završni proces tokom zarastanja anastomoze je maturacija novoformirane anastomoze, koja je praćena transformacijom novostvorenog kolagena u deblje snopove i kontraktilne jedinice¹⁰⁵.

Proces zarastanja rana u gastrointestinalnom sistemu prolazi kroz sve tri faze, ali se po nekim osobinama razlikuje od zarastanja kože. U području kože izvor novog kolagena predstavljaju isključivo fibroblasti, dok u digestivnom sistemu glatke mišićne ćelije imaju sposobnost i doprinose sintezi kolagena.

Prisustvo crijevnog sadržaja, peristaltika, infektivna sredina sa aerobnim i anaerobnim bakterijama imaju uticaj na proces zarastanja u GIT-u. Na proces zarastanja u digestivnom sistemu utiče i smanjena oksigenacija tkiva usljed smanjene perfuzije tkiva.

U ranom postoperativnom toku neophodno je izbjegavati hipovolemiju i obezbijediti adekvatan srčani minutni volumen uz odgovarajuću saturaciju tkiva kiseonikom. Adekvatna saturacija tkiva kiseonikom je od presudnog značaja za sintezu kolagena, jer, kada je parcijalni pritisak kiseonika u tkivima manji od 40 mm Hg stuba, ne dolazi do formiranja zrelog kolagena.

Pri parcijalnom pritisku manjem od 10 mm Hg stuba u potpunosti se prekidaju sinteza faktora rasta i procesi angiogeneze i epitelizacije, i dehiscencija anastomoze u ovakvim uslovima je neminovna. Anemija sama po sebi, uz očuvanu perfuziju tkiva, ne dovodi do poremećaja zarastanja rana. Vrijednost hematokrita manja od 15% od normalnih vrijednosti uz očuvani minutni volumen srca i bez periferne vazokonstrikcije je bez uticaja na pojavu dehiscencije anastomoze^{105,106}.

Neuspješno zarastanje intestinalne anastomoze nastaje u trenutku kada radijalne sile nadvladaju sile koje im se suprotstavljaju. Sile otpora rezultat su čvrstine postavljenih šavova i čvrstine ranog ožiljka. Metode kojima se određuje količina kolagena podrazumijevaju mjerenje koncentracije hidroksiprolina i određivanja stope stvaranja kolagenskih depozita. Dvema engleskim kovanicama (bursting pressure i breaking strength) označene su metode koje se koriste za mjerenje čvrstine učinjene anastomoze. Maksimalna vrijednost intrakoloničnog pritiska, dobijena insuflacijom vazduha u regiji anastomoze, potrebna da dovede do njenog "pucanja" predstavlja bursting pressure. Ima svoju vrijednost samo prvih nekoliko dana nakon operacije i označava najslabije mjesto anastomoze, dok je nakon sedmoga dana mjesto "pucanja" najčešće van suturne linije. Termin breaking strength označava vrijednost sile potrebne da dovede do prekida kontinuiteta anastomoze, odražava kvalitet čitave suturne linije i u neposrednom postoperativnom toku zavisi od čvrstine postavljenih šavova.

Nakon četvrtog postoperativnog dana u direktnoj je korelaciji sa sintezom kolagena. Najveći dio svoje čvrstine intestinalne anastomoze gube u toku prva dva do tri postoperativna dana, i stoga je u ovom periodu pritisak pucanja najniži i iznosi oko 50% pritiska kod intaktnog tankog i 35-75% intaktnog debelog crijeva, dok sedmog dana dostiže normalnu vrijednost¹⁰⁷.

Vrijednost sile potrebne da se prekine kontinuitet anastomoze se daleko sporije vraća na normalne vrijednosti i desetog postoperativnog dana, breaking strength je svega 50% vrijednosti intaktnog kolona¹⁰⁷.

Brojni faktori utiču na zarastanje intestinalne anastomoze, i svi se mogu podijeliti u tri grupe: sistemski, lokalni i tehnički faktori.

Sistemski faktori su: uzrast bolesnika, postojanje metaboličkih poremećaja, prisutnost anemije, ishrana bolesnika, prisutna gojaznost, postojanje hroničnih inflamatornih bolesti crijeva, ranija izloženost bolesnika radioaktivnom zračenju, dugotrajna primjena kortikosteroidne i imunosupresivne terapije, sepsa kao i prisutna maligna bolest.

Lokalni faktori od uticaja na zarastanje crijevnih anastomoza su hipoksija i hipoksemija, hipovolemija, operativna trauma, prisustvo lokalizovane infekcije, prisutna crijevna opstrukcija i ranija izoženost radioaktivnom zračenju.

Tehnički faktori od značaja za zarastanje crijevnih anastomoza su: vrsta operativne tehnike, primijenjeni šavni materijal, vrsta i tip mehaničkih šivača koji se primjenjuju. Hirug takođe predstavlja značajan faktor za ishod operacije¹⁰⁸.

Prosječna starost pacijenata u našem istraživanju bila je 65 godina (SD=9,98), i kretala se u intervalu od 40 do 87 godina života, što odgovara prosječnoj starosti oboljelih u objavljenim radovima u literaturi¹⁰⁹.

Životno doba poslije 70 godina praćeno je involutivnim promjenama u organizmu, a u procesu zarastanja presudan može biti uticaj odmakle ateroskleroze.

Kod starijih ljudi česta je pojava malnutricije, hipoproteinemije (ukupni proteini u serumu < 65 g/l), anemije (Hgb < 80 g/l) i hipovitaminoze vitamina C. Sve ovo u starijoj populaciji dovodi do češće pojave dehiscencije anastomoze, sa teškim kliničkim tokom i većim morbiditetom i mortalitetom⁵. U našem istraživanju nije potvrđena povezanost između godina života pacijenata i nastanka dehiscencije anastomoze.

Udružene bolesti imalo je 66% naših pacijenata. Dok jedni autori ukazuju na uticaj koji komorbiditet ima na rezultate operativnog liječenja i preživljavanje operisanih pacijenata^{110, 111}, drugi autori navode da razlika u rezultatima nema¹¹².

Gojaznost i smanjenje fizičke aktivnosti, navode se u literaturi kao jedan od mogućih razloga povećanja incidence karcinoma rektuma¹¹³. Gojaznost danas predstavlja veliki zdravstveni problem, a prisutna je kod osoba sa BMI>30 kg/m², što se sreće u više od trećine bolesnika sa karcinomom rektuma. Kod gojaznih bolesnika dolazi do uvećanja masne mase tijela, koje je slabo prokrvljeno, a abdominalna šupljina je ispunjena masnim tkivom što otežava rad hirurgu i produžava trajanje operacije i anestezije, što utiče na nastanak dehiscencije kolorektalnih anastomoza¹¹⁴. Našim istraživanjem nije potvrđena povezanost gojaznosti i nastanka dehiscencije anastomoza, za razliku od rezultata radova objavljenih u literaturi^{114, 115}.

Kod osoba muškog pola češće dolazi do komplikacija sa zarastanjem kolorektalnih anastomoza. Mogući razlozi su teži uslovi rada u anatomski užoj i dubljoj karlici^{116,117}. Našim istraživanjem nije potvrđena povezanost pola i nastanka dehiscencije anastomoze. Poremećaji metabolizma koji su naročito izraženi kod šećerne bolesti, uremije, insuficijencije jetre, mogu imati negativan efekat na zarastanje anastomoze jednako kao i izražena anemija. Rezultati našeg istraživanja ne ukazuju na statistički značajnu povezanost gojaznosti i nastanka dehiscencije^{118,119}.

Hipoproteinemija i hipovitaminoza vitamina C imaju direktan uticaj na zarastanje anastomoze preko poremećaja sinteze kolagena¹²⁰. Vitamin A, C i B6, cink, bakar neophodni su za sintezu kolagena i unakrsno povezivanje kolagenih vlakana.

Nedostatak cinka i/ili gvožđa kao kofaktora brojnih reakcija tokom ćelijske proliferacije, dovode do smanjenja proliferacije fibroblasta tokom zarastanja i na taj način do smanjenog stvaranja kolagena. Manjak gvožđa ima i indirektan uticaj na zarastanje, jer uzrokuje smanjen transport kiseonika tkivima¹²¹. Hronična primjena kortikosteroidnih lijekova, statina, imunosupresiva, antihipertenziva, u literaturi se navode kao faktori rizika za komplikacije na crijevnim anastomozama¹²².

Bolesnici sa ASA skorom ≥ 3 , imaju veoma povećan komorbiditet pa samim tim i povećan rizik za dehiscenciju anastomoze. Sa svakim stepenom povećanja ASA skora, 2,5 puta se povećava učestalost dehiscencije kolorektalne anastomoze¹²³. 46% pacijenata obuhvaćenih našim istraživanjem imalo je ASA skor tri. Primjenom statističkih testova nije potvrđena povezanost između ASA skora i pojave dehiscencije anastomoza u našem istraživanju.

Priprema crijeva za resekciju oduvijek je predstavljala obavezni dio preoperativne pripreme. Međutim, novija istraživanja ukazuju na činjenicu da je učestalost dehiscencija dvostruko češća nakon mehaničkog čišćenja crijeva¹²⁴.

Sa dosta pouzdanosti je dokazano da ova priprema nije bitna za resekciju kolona, dok je u slučaju resekcije rektuma poželjna. Kontaminacija peritonealne duplje je neizbježna, ali minuciozna hirurška tehnika neophodna je kako bi se kontaminacija smanjila i vremenski skratila¹²⁵.

Kontaminacija peritoneuma i operativne rane crijevnim bakterijama može biti pogubna, te je treba izbjeći kada god je moguće. Pažljiv i pedantan rad hirurga smanjiće mogućnost kontaminacije, naročito ako je crijevo u opstrukciji i prepunjeno crijevnim sadržajem. Ukoliko je crijevo bilo u opstrukciji i nije se moglo prije operacije očistiti, potrebno je intraoperativno preduzeti postupke pražnjenja i lavaže crijeva, i na taj način omogućiti sigurniju primarnu anastomozu. Ugroženo zarastanje anastomoze na crijevu koje je bilo u ileusu posljedica je ishemije distendiranog i edematoznog crijevnog zida, uz povećan intraluminalni pritisak usled nagomilanih fekalnih masa, izmijenjene bakterijske flore i puno raspadnih gasova¹²⁶.

Međutim, nije samo bolesnik faktor rizika u hitnim stanjima i dežurstvima, nego i premoreni hirurg koji neće biti u stanju da anastomozu učini na najbolji mogući način kao kada je odmoran¹²⁷.

Visina anastomoze u odnosu na analni sfinkter je odavno prepoznata kao nezavisan prognostički faktor za pojavu dehiscencije. Vignali (Vignali) i saradnici u svome radu analizirali su 1014 staplerskih kolorektalnih anastomoza. Na osnovu njihove analize dehiscencija anastomoze se javlja kod 7,7% pacijenata kada je anastomoza kreirana na visini do 7 cm od analnog sfinktera. Ukoliko je anastomoza kreirana iznad 7 cm od analnog sfinktera učestalost dehiscencija iznosila je 1,0%¹²⁸. Kod tumora srednje i distalne trećine rektuma totalna mezorektalna ekscizija (TME) je danas prihvaćena kao obavezni uslov radikalnosti¹²⁹. Ovo je dovelo do češćeg formiranja veoma niskih anastomoza koje su praćene sa više dehiscencija. Razlog slabijeg zarastanja niskih kolorektalnih anastomoza je posljedica uticaja više faktora, kao što su: suboptimalna vaskularizacija zbog odstranjenja mezorektuma, otežan pristup i rad u dubini tjesne karlice, kontrahovan sfinkter neposredno ispod anastomoze i prisustvo hemoragičnog sadržaja u neposrednoj okolini podložnog infekciji. Zbog toga je učestalost dehiscencija značajno veća kada je učinjena TME u odnosu na parcijalnu mezorektalnu eksciziju (PME), 8,1:1,3%¹³⁰. Kod prednje visoke resekcije rektuma ispod anastomoze ostaje dovoljno crijeva koje se može distendirati i tako prilagoditi na nadolazeći fekalni bolus. Istovremeno, još postoji i normalan rektoanalni refleks koji će omogućiti relaksaciju sfinktera i evakuaciju fecesa.

Kod niske suprasfinkterične resekcije rektuma sa TME sve to ne postoji, te se nadolazeći feces pod pritiskom peristaltičkog talasa nađe pred zatvorenim sfinkterom koji se ne relaksira, te se anastomoza nađe izložena povećanom pritisku. Ovaj pritisak može dovesti do dehiscencije anastomoze.

U našem istraživanju procenat dehiscencija je bio 11%, 8% kod pacijenata sa anastomozom koja je bila udaljena manje od 7 cm i 3% kod pacijenata sa anastomozom koja je bila udaljena više od 7 cm od anokutane linije. Rezultati našeg istraživanja poklapaju se sa podacima objavljenim u nama dostupnoj literaturi.

Decenijama se vodi diskusija o uticaju primijenjenog šavnog materijala i vrste šava na proces zarastanja anastomoze¹³¹. Bez razlike da li se koristi prirodni, sintetski, resorptivni ili neresorptivni konci, pojedinačni ili produžni, jednoslojni ili dvoslojni šav, presudan uticaj na zarastanje anastomoze će imati iskustvo hirurga i hirurška tehnika¹³². Primjena staplera je ubrzala i olakšala formiranje kolorektalnih anastomoza, ali bez statistički značajnih poboljšanja njenog zarastanja. Ova se konstatacija odnosi i na bezšavne kompresivne anastomoze. Da li će neke nove tehnologije, kao radiofrekventna energija koja omogućava spajanje tkiva, dati bolje rezultate, pokazaće vrijeme^{133,134}.

U literature se navodi da se procenat rekonstrukcija gastrointestinalnog trakta nakon Hartmanove procedure kreće oko 60%, što znači da veliki procenat bolesnika živi sa trajnom kolostomom. Jedan od razloga za relativno mali broj rekonstrukcija je to što je ona tehnički izazovan i komplikovan zahvat. Drugi, važniji razlog leži u činjenici da su komplikacije nakon rekonstrukcije vrlo česte (30-40%), uključujući dehiscencije anastomoze (15%)¹⁰¹.

Našim istraživanjem potvrđeno je da nema statistički značajne razlike u pojavi dehiscencija između primarnih i sekundarnih staplerskih kolorektalnih anastomoza. Istraživanje slično našim nismo našli u nama dostupnoj literaturi. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da Hartmann-ova procedura i danas ima važno mjesto u liječenju kolorektalnog karcinoma, i to posebno u urgentnoj hirurgiji.

Kod bolesnika koji su u toku operacije imali veće gubitke krvi (preko 200 ml) i primali transfuziju krvi registrovana je veća učestalost dehiscencija anastomoza, što se tumači privremenim smanjenjem cirkulatornog volumena i posledičnom hipoksijom. Dugo trajanje operacije je takođe faktor rizika za zarastanje anastomoze. Brojna istraživanja su pokazala da trajanje operacije preko tri sata nosi statistički značajan rizik za nastanak dehiscencije kolorektalne anastomoze¹³⁵.

Našim istraživanjem potvrđeno je da intraoperativna transfuzija krvi preko 200 ml i dužina trajanja operacije preko 3h, nije uticala na pojavu nastanka dehiscencije anastomoza. Teorijsko opravdanje za postavljanje abdominalnog drena postoji ako se očekuje nakupljanje tečnosti u trbuhu, kao što su krv, urin ili limfa. Koliko je za anastomozu opasna okolna gnojna infekcija, jednako mogu biti opasni negativni utisci prisustva drenova uz samu anastomozu. Strano tijelo onemogućava taloženja fibrina i prirastanje okolnih tkiva kojima se hermetizuje anastomozu. Danas je opšteprihvaćen stav da intraperitonealne anastomoze ne treba denirati rutinski, dok su za subperitonealne anastomoze stavovi podijeljeni¹³⁶.

Kombinacije drenaže presakralnog prostora, uz plasiranje omentuma u malu karlicu oko anastomoze, koji odvaja dren od anastomoze ostaviće eventualnu dehiscenciju ekstraperitonealno smanjujući tako opasnost od difuznog peritonitisa¹³⁷. Ne treba zaboraviti ni dijagnostičku ulogu drena za pojavu dehiscencije anastomoze, jer će kod preko 70% bolesnika kvalitet dreniranog sadržaja ukazati na pojavu dehiscencije. U oko 50% bolesnika sa dehiscencijom samo prisustvo drena uz konzervativne mjere omogućiće zarastanje anastomoze bez dodatnih invazivnih terapijskih procedura¹³⁸.

Atraumatski hirurški rad, utreniranost i iskustvo hirurga je veoma važan prognostički faktor i od njegovog rada zavise postoperativne komplikacije, morbiditet, mortalitet i ukupno dugotrajno preživljavanje¹³⁹. Brojne serije pokazuju velike razlike u rezultatima liječenja karcinoma kolona i rektuma među hirurzima pojedinačno unutar jedne ustanove, kao i ustanova međusobno¹⁴⁰. Procenat radikalno operisanih pacijenata kreće se od 40-76%, mortalitet od 8-30%, dehiscencija anastomoze od 0-25% i lokalni recidiv od 0-21%. Kada se upoređuju bolnice u kojima su specijalizovani centri koji često obavljaju kolorektalne operacije u odnosu na one opšteg tipa, očigledna je i statistički značajna razlika u korist prvih, kada se uporede odnosi učinjenih kolostomija, postoperativni mortalitet i dvogodišnje preživljavanje¹⁴¹.

Lokalizacija tumora diktira visinu anastomoze u odnosu na analni sfinkter, što je poznati nezavisni prognostički faktor za pojavu dehiscencije. Tumori koji su bliže analnom sfinkteru imaju veću učestalost dehiscencije anastomoze¹⁴². U brojnim serijama je potvrđeno da kako se tumor udaljava od analnog otvora, tako opada i učestalost dehiscencija, distalna trećina 14,1%, srednja trećina 8,7% i proksimalna trećina 2,6%¹²².

Slična je situacija i kod bolesnika sa većim tumorom i višim stadijumom maligne bolesti, a posebnog kod onih pacijenata kod kojih postoji urastanje tumora u okolne organe, kada je potvrđena i češća pojava dehiscencija anastomoze.

Ovo je povezano sa negativnim uticajem opšteg propadanja bolesnika u uznapređevaloj fazi maligne bolesti, neophodnošću proširene resekcije.

U literaturi se navodi da je veličina tumora značajan faktor rizika za pojavu dehiscencije¹⁴³. U našem istraživanju je potvrđeno da veličina tumora preko 5 cm je statistički značajna faktor rizika za nastanak dehiscencije, što se poklapa sa podacima iz literature.

Septično stanje u abdomenu, osim sistemskih, ima i lokalni uticaj na zarastanje anastomoze, jer kada je i ona izložena gnojnoj infekciji iz okoline, oslobađaju se sve veće količine kolagenaze, što usporava i otežava njeno zarastanje. Perianastomotična infekcija može arodirati anastomozu i dovesti do sekundarne dehiscencije i transrektalnog pražnjenja abscesne kolekcije¹⁴⁴. Radi prevencije septičkih komplikacija, primjenjuje se antibiotska profilaksa u jednoj preoperativnoj dozi sa kombinacijom antibiotika širokog spektra koji djeluje i na anaerobne i aerobne infekcije. Kod pacijenata sa malignim tumorima rektuma, danas se kod određenog stadijuma bolesti primjenjuje adjuvantna hemo-radio terapija u cilju smanjenja tumora i njegovog stadijuma, kako bi se smanjila učestalost lokalnih recidiva i povećao procenat prezervirajućih operacija. Nepovoljan uticaj radioaktivnog zračenja na zarastanje anastomoze rezultat je mikroangiopatije, zbog čega je vremensko usklađivanje zračenja u odnosu na operaciju od velikog značaja¹⁴⁵. Međutim, na proces zarastanja kolorektalne anastomoze nije uočen bitan negativan uticaj kratkotrajnog preoperativnog zračenja i citostatske terapije¹⁴⁶. Inflammatorne bolesti crijeva i divertikulitis takođe predstavljaju nepovoljan faktor za zarastanje kolorektalne anastomoze, zbog oštećenja zida kolona koji treba da učestvuje u anastomozi^{147,148}.

Većina hirurga pored provjere staplerskih prstenova izvodi i vodeno-vazdušnu probu ili neki drugi vid testiranja cjelovitosti anastomoze nakon njenog kreiranja.

Pregledom nama dostupne literature, u radovima nekoliko autora potvrđeno je da vodena proba doprinosi smanjenju stope popuštanja anastomoze u poređenju sa grupama gdje vodena proba nije rađena¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Nasuprot njima, njemačka studija Schmidt-a i saradnika koja je obuhvatila 788 pacijenata nije pokazala značaj vodene probe u smanjenju stope dehiscencija¹⁵². Našim istraživanjem potvrđeno je da vodeno-vazdušna proba nema značaja u smanjenju dehiscencija, što se poklapa sa rezultatima pojedinih autora objavljenim u literaturi.

Dehiscencija učinjene anastomoze tokom operativnog liječenja kolorektalnog karcinoma predstavlja najtežu komplikaciju operativnog liječenja.

Ne samo da značajno utiče na postoperativni morbiditet i mortalitet^{153,154}, kvalitet života, produžava dužinu hospitalizacije i uvećava troškove liječenja^{153,155}, već je prema većini autora i značajno povezana sa povećanom stopom lokalnog recidiva i dužinom tumor specifičnog preživljavanja operisanih bolesnika¹⁵⁷⁻¹⁵⁸. Učestalost dehiscencija anastomoza u literaturi kreće se između 3% i 19%^{152,154-156}. Učestalost dehiscencija anastomoza je veća nakon urađenih operacija na rektumu, između 8% i 14%^{153,155,156}, u poređenju sa kolonom, između 3% i 7%^{159,160}. Uprkos brojnim radovima koji su objavljeni u literaturi koji se odnose na faktore rizika, hiruršku tehniku, incidence dehiscencije anastomoze i dalje je velika prepreka uspješnom liječenju carcinoma rektuma. Razlike u procentu dehiscencija u radovima objavljenim u literaturi posledica su različitih kriterijuma koji su korišteni za dijagnostiku dehiscencije. Radi boljeg definisanja i stepenovanja težine dehiscencije, uveden je poseban sistem od Međunarodne grupe za karcinom rektum⁷⁴.

U našem istraživanju procenat dehiscencija je bio 11%. Kod 3 pacijenta registrovana je dehiosencija gradusa B i oni su tretirani konzervativno, dok je kod 8 pacijenata dijagnostikovana dehiscencija gradusa C i oni su reoperisani i kreirana je terminalna kolostomija. Rezultati našeg istraživanja koji ukazuju na pojavu dehiscencije anastomoza u skladu su sa rezultatima radova objavljenih u nama dostupnoj literature.

Dehiscencija anastomoze je vodeći uzrok postoperativnog mortaliteta kod pacijenata operisanih u elektivnom programu zbog karcinoma rektuma, između 6% i 22%¹⁹³ i neposredni je uzrok smrtnog ishoda kod jedne trećine umrlih nakon operativnog liječenja¹⁵⁹.

Rickert i sar.¹⁵⁹, analizirajući rezultate liječenja 1731 bolesnika kod kojih je učinjena resekcija kolona izveštavaju o stopi dehiscencije od 3,5% i mortaliteta od 25% kod obolelih sa ovom komplikacijom.

Buchs i sar.¹⁵³ navode stopu dehiscencije od 3,6% i mortaliteta oboljelih sa dehiscencijom anastomoze od 13%. Polovina bolesnika je operisana zbog KRK, a incidenca dehiscencije anastomoze kod operacija učinjenih na rektumu je bila 13%.

Izveštavajući o desetogodišnjim rezultatima liječenja kod 739 bolesnika kod kojih je učinjena kolorektalna resekcija u ustanovi tercijernog tipa u Holandiji, Komen i sar.¹²⁷, navode da je dehiscencija anastomoze registrovana kod 64 (8,7%) pacijenta, od kojih je devet umrlo (14,1%).

Incidenca dehiscencije anastomoze kod bolesnika kod kojih je učinjena lijeva hemikolektomija bila je 12%, resekcija sigmoidnog 8%, rektosigmoidnog dela kolona 17% i rektuma 13%.

Postoperativni mortalitet dehiscencije anastomoze kod naših bolesnika bio je 27%. Od ukupno 11 pacijenata sa dehiscencijom, smrtni ishod nastupio je kod tri pacijenta zbog posljedica sepse. Nešto veći procenat mortaliteta u našem istraživanju objašnjava se činjenicom da je od ukupno 100 pacijenata operisanih zbog karcinoma rektuma, samo kod dva bolesnika kreirana protektivna ileostomija.

Protektivna stoma ne sprečava nastanak, već samo umanjuje negativne septične posljedice dehiscencije^{153,156,161}.

Što je anastomoza kreirana bliže anokutanoj liniji, rizik za dehiscenciju je veći.

Trencheva i sar.¹⁵⁴ u prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 616 bolesnika kod kojih je učinjena kolorektalna resekcija, sa incidencom dehiscencije od 5,7%, ukazuju da su anastomoze kreirane ispod 10 cm najvažniji negativni prognostički faktor.

Shiomi sar.¹⁶² preporučuju obavezno kreiranje prizidne stome kod anastomoza ispod 5 cm od analnog otvora uzimajući u obzir značajnu razliku u učestalosti klinički manifestne dehiscencije anastomoze u ovoj grupi oboljelih sa i bez učinjene stome, 3,8%:12,7%. Statistički značajnu razliku u incidenci dehiscencije anastomoze kod oboljelih, sa anastomozom do 7 cm od anokutane granice, bez i sa derivirajućom stomom, od 28% i 10,3%, nalaze i Mathiessen i sar.¹⁶³, što se poklapa sa rezultatima našeg istraživanja. Na osnovu rezultata dobijenih našim istraživanjem, može se zaključiti da je kreiranje protektivne ileostomije ili kolostomije neophodno kod svih pacijenata kod kojih je kolorektalna anastomoza kreirana na udaljenosti koja je manja od 7 cm od ano-kutane linije.

Komplikacije su neizbježan pratilac operativnog liječenja i mogućnost njihove prevencije i/ili što ranijeg otkrivanja u cilju preduzimanja odgovarajućih terapijskih mjera preduslov su poboljšanja rezultata liječenja. U neposrednom postoperativnom periodu često je nemoguće razlikovati septično stanje od normalnog sistemskog inflamatornog odgovora na operativnu traumu.

S obzirom da je samo kliničkim pregledom najčešće nemoguće postaviti dijagnozu, od suštinskog je značaja potreba za selektivnim i specifičnim markerima infektivnih komplikacija koji bi omogućili njihovu ranu detekciju i primjenu odgovarajućih mjera za poboljšanje ishoda liječenja¹⁶⁴.

Mogućnost da se predvidi postoperativni tok bez komplikacija u eri usvajanja protokola ubrzanog oporavka operisanih bolesnika (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery)¹⁶⁵, od značaja je za raniji otpust oboljelih i skraćenje dužine bolničkog liječenja^{166,167}.

Istraživana je udruženost sistemskog inflamatornog odgovora i brojnih faktora: C reaktivnog proteina (CRP)¹⁶⁶, interleukina 6 (IL6)¹⁶⁸, faktora nekroze tumora α (TNF α)¹⁶⁹, broja leukocita i prokalcitonina¹⁷⁰. Ukazano je i na povezanost povišenog sistemskog inflamatornog odgovora sa rizikom od nastanka karcinoma pluća i dojke¹⁷¹ i kraćom dužinom preživljavanja (cancer specific survival) bolesnika sa kolorektalnim karcinomom, bez obzira na stadijum maligne bolesti^{172,173}.

CRP je protein akutne faze inflamacije i najčešće je određivani nespecifični marker sistemskog inflamatornog odgovora. C-reaktivni protein, je protein u krvi čovjeka, pentamerne strukture. Otkrili su ga Tillett i Francis 1930.g. Sintetiše se isključivo u jetri i njegova koncentracija u serumu se povećava nakon stimulacije interleukinom 6 (IL6) i faktorom nekroze tumora α (TNF α), nastalim na mestu infekcije. C-reaktivni protein ima različite molekulske funkcije uključujući opsonizaciju i aktivaciju sistema komplementa. Unutar šest sati od stimulacije registruje se porast koncentracije iznad normalnih vrednosti sa maksimalnim vrednostima nakon 48 časova. Vrijeme poluživota CRP-a u serumu je konstantno i iznosi 19 časova, i njegove povišene koncentracije su posledica povišene sinteze kao odgovor na jačinu stimulusa, tako da predstavlja mjerilo akutnog inflamatornog odgovora. Ono što je još važnije, koncentracija CRP-a u serumu se povećava i prije pojave kliničkih znakova infekcije kao što su povišena tjelesna temperatura, ubrzan puls i bol¹⁷⁴. Ove osobine čine CRP idealnim prediktorom postoperativnih infektivnih komplikacija. S obzirom da se radi o neselektivnom markeru inflamatornog procesa, prije traganja za specifičnim, potrebno je isključiti opšte infektivne komplikacije operativnog liječenja¹⁷⁴.

Welsch i sar.¹⁷⁴ su registrovali infektivne komplikacije kod 383 oboljela sa karcinomom rektuma kod kojih je učinjena primarna resekcija i anastomoza. Svakodnevno tokom dvanaest postoperativnih dana, registrovane su vrijednosti CRP-a u serumu, broj leukocita, trombocita i tjelesna temperatura. Upoređene su dvije grupe, 48 bolesnika sa komplikacijama i 48 oboljelih sa normalnim postoperativnim tokom. Kod bolesnika bez komplikacija nakon početnog rasta vrijednosti CRP-a sa maksimalnom srednjom vrednošću od 140mg/l, drugog postoperativnog dana, dolazi do postepenog opadanja vrijednosti CRP-a narednih dana. Kod oboljelih sa komplikacijama visoke vrijednosti CRP-a perzistiraju i nakon drugog postoperativnog dana.

Korner i sar.¹⁷⁵ su analizirali rezultate dobijenih vrijednosti koncentracija CRP-a u serumu određenih prvog, trećeg, petog i sedmog dana, kod 231 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom podijeljenih u tri grupe, bez komplikacija, sa intraabdominalnim i grupe sa ekstraabdominalnim infektivnim komplikacijama.

Kod svih bolesnika je postojao porast vrednosti CRP –a u serumu prvog postoperativnog dana. Konstatuju da je srednja vrijednost koncentracije CRP-a u serumu najviša kod oboljelih sa intraabdominalnim komplikacijama, a da se visoke vrijednosti CRP-a u ovoj grupi održavaju i petog i sedmog postoperativnog dana. Kod oboljelih bez komplikacija uočljiv je pad vrednosti CRP-a nakon trećeg dana, dok je u grupi bolesnika sa ekstraabdominalnim komplikacijama registrovan i manji porast i umjerenije opadanje srednjih vrednosti.

Rezultati jedne prospektivne studije iz Francuske kod 133 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom, ukazuju na značaj određivanja vrijednosti CRP-a drugog i četvrtog postoperativnog dana u cilju rane detekcije bolesnika sa dehiscencijom anastomoze. Incidencija dehiscencije anastomoze u ovoj seriji bolesnika je bila 15,5%¹⁶⁶. Odnos dehiscencije anastomoze i vrijednosti koncentracija CRP -a u serumu kod 342 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom analizirali su Woeste i sar.¹⁷⁶. Za razliku od bolesnika bez komplikacija, kod 26 (7,6%) oboljelih sa dehiscencijom anastomoze nije dolazilo do opadanja vrijednosti CRP-a nakon maksimalno dostignutih vrijednosti trećeg postoperativnog dana. Ono što je najvažnije, je to da su ove visoke vrijednosti registrovane prije nego što je dehiscencija postala klinički manifestna.

MacKay i sar.¹⁷⁷ su infektivne komplikacije operativnog liječenja 176 bolesnika sa KRK razmatrali sveukupno bez obzira na vrstu komplikacija. Zaključuju da postoji statistički značajna razlika u koncentracijama CRP-a u serumu između bolesnika sa i bez infektivnih komplikacija počev od drugog postoperativnog dana, a da je s obzirom na uočenu razliku, najznačajnije određivanje vrijednosti CRP-a četvrtog postoperativnog dana.

Naši rezultati takođe pokazuju da nema statistički značajne razlike u vrijednostima koncentracije CRP-a u serumu drugog postoperativnog dana između grupe bolesnika sa i bez dehiscencije anastomoze. Srednja vrijednost CRP-a četvrtog postoperativnog dana iznosila je $87,37 \pm 34,00$ kod pacijenata bez dehiscencije kolorektalne anastomoze, dok kod pacijenata sa prisutnom dehiscencijom anastomoze srednja vrijednost CRP-a iznosila je $191,60 \pm 61,89$. Studentovim t- testom ($t=13,42$; $p<0,001$) potvrđeno je da postoji visokostatistički značajna razlika vrijednosti CRP-a četvrtog postoperativnog dana kod bolesnika sa i bez prisutne dehiscencije kolorektalne anastomoze.

Vrijednosti CRP-a u serumu značajno variraju tokom postoperativnog perioda kod pacijenata sa i bez dehiscencije kolorektalne anastomoze¹⁷⁴. Zbog toga je neophodno pratiti promjene vrijednosti koncentracije CRP-a postoperativno u serumu serijskim mjerenjima.

Dijagnostička tačnost vrijednosti koncentracije CRP-a praćena kao neprekidna varijabla značajno zavisi od određene granične vrijednosti (cutoff value)¹⁷⁸. Za ovu svrhu statistička analiza pomoću ROC (receiving operating characteristics) krive smatra se najprikladnijom¹⁷⁹. Za izvođenje kliničkih pretpostavki na osnovu vrijednosti CRP-a važno je znati da su senzitivnost i specifičnost suprotno povezani za izabranu graničnu vrijednost.

Korner i sar.¹⁷⁵ nalaze da je koncentracija CRP-a od 190 mg/l trećeg postoperativnog dana granična (cutoff) vrijednost koja ukazuje na pojavu intraabdominalnih infektivnih komplikacija uz senzitivnost i specifičnost od 82% i 73%. Površina ispod ROC krive je bila 0,82. Istovjetna dijagnostička preciznost nađena je i za vrijednosti CRP-a određene petog i sedmog dana. Od svih kliničkih i laboratorijskih podataka određivanje koncentracija CRP-a u serumu prema Ortega- Deballon-u i sar.¹⁶⁶ ima najveću dijagnostičku preciznost. Vrijednosti drugog i četvrtog postoperativnog dana imaju najveću prediktivnu vrijednost u ranoj detekciji dehiscencije anastomoze (površina ispod ROC krive 0,715 i 0,845). Zaključuju da se bolesnici sa vrijednošću koncentracije CRP-a iznad 125 mg/l četvrtog postoperativnog dana ne mogu otpustiti iz bolnice. Pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost od 61% i 96% u detekciji infektivnih komplikacija, uz visoku senzitivnost i specifičnost, MacKay i sar.¹⁷⁷ nalaze za vrijednost koncentracije CRP-a veću od 125 mg/l četvrtog postoperativnog dana.

Analizom rezultata naših bolesnika primjenom ROC krive za vrijednosti koncentracija CRP-a u serumu, pokazuje da su vrijednosti četvrtog postoperativnog dana od velikog značaja u ranoj detekciji dehiscencije kolorektalne anastomoze. Za graničnu vrijednost od 130 mg/l senzitivnost iznosi 82%, specifičnost 96%, dijagnostička tačnost 94%.

Drugi značajan biomarker krvi koji se koristi u ranoj detekciji dehiscencije kolorektalne anastomoze je prokalcitonin.

Prokalcitonin je prohormon kalcitonina, koji se u normalnim metaboličkim stanjima produkuje samo u C-ćelijama štitaste žlijezde. Nakon njegove specifične proteolitičke razgradnje u krv se sekretuje uglavnom hormonski aktivan kalcitonin, zbog čega je kod zdravih osoba nivo PCT u plazmi veoma nizak ili nemjerljiv¹⁸⁰. Nasuprot, kod bolesnika sa bakterijskom infekcijom i sepsom u krvi se registruju visoke vrijednosti intaktnog PCT¹⁸¹⁻¹⁸³.

Prema savremenim shvatanjima visoki cirkulišući nivo PTC, ponekad i više stotina ng/ml, koji se registruju kod bolesnika sa sepsom ne potiču iz tireoidne žlijezde, već se glavna količina produkuje u ekstratireoidnom tkivu. Glavno mjesto sinteze PCT kod sepse su jetra, pluća, intestinum i makrofagno-monocitni sistem.

Još uvijek se ne zna da li kod bolesnika sa sepsom količine PCT oslobođene iz ovih ćelija odgovaraju njegovim koncentracijama zabilježenim u plazmi.

Pored PCT, u plazmi ovih bolesnika nađene su i druge komponente prohormona kalcitonina, ali PCT je glavni produkt. Sinteza PCT je kompleksna i počinje sa translacijom 141 aminokiselinskog prekursora peptida-preprokalcitonina. Specifičnom intraćelijskom proteolitičkom razgradnjom preprokalcitonina oslobađa se propeptid PCT, a potom i hormonski aktivan 32 aminokiselinski peptid kalcitonin i drugi peptidi. Infekcijom indukovani PCT oslobođeni u cirkulaciju, za razliku od prokalcitonina koji se oslobađa u normalnim uslovima iz C-ćelija štitaste žlijezde nije glukolizovan, odnosno ne dolazi do proteolitičkog cijepanja njegovih molekula, pa se zbog toga u plazmi registruje intaktni molekul PCT. Proteolitičko cijepanje koje se odigrava u Golgijevom aparatu, u ovim uslovima je suprimirano preko djelovanja bakterijskih toksina i citokina. Prisustvo visokih koncentracija PCT u serumu kod sepse u skladu je sa pomenutim indukcionim mehanizmima produkcije i stabilnošću molekule PCT. Za razliku od kratkog poluživota kalcitonina od 10 min, PCT ima u serumu poluživot oko 24 h. CALC-1 gen iz familije kalcitonin gena, koja ima četiri člana, odgovoran je za produkciju kalcitonina i njegovog prekursora-PCT. Smatra se da ovaj gen može biti odgovoran i za stvaranje inflamacijom indukovanih PCT, pri čemu se u toku bakterijske infekcije i sepse u krvi nalaze mnogo veće količine PCT.

Indukcija sinteze i produkcije PCT kod zdravih osoba može biti stimulirana injekcijom male količine lipopolisaharida. Nakon latentnog perioda od samo dva sata, PCT se detektuje u plazmi, neposredno poslije porasta nivoa TNF α i IL-6. Pik koncentracije dostiže u period između 6 i 12 h, da bi se u formi platoa održavao do 48 h od primjene LPS. Poslije ovog perioda, kada se inflamatorni stimulus naglo prekine, kada je primijenjena adekvatna antibiotska terapija kod bolesnika sa sepsom, koncentracija PCT-a se smanjuje i to poslije IL-6, ali prije C-reaktivnog proteina. Pored LPS i TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6 i fitohemaglutinin imaju važan stimulatorni efekat na ekspresiju mRNA PCT u humanim mononukleusnim leukocitima, dok antiinflamatorni IL-10 nema efekat. Dužina sinteze PCT i tip indukcije ukazuju da je njegova produkcija udružena sa indukcijom proinflamatornih citokina.

Ovo objašnjava njihovu značajnu korelaciju sa aktivacijom inflamacije i razlog zašto se PCT smatra veoma dobrim dijagnostičkim markerom sepse.

Za razliku od zdravih ljudi, u toku sistemske inflamacije pokrenute bakterijskim, parazitnim i gljivičnim infekcijama zabilježene su povišene cirkulišuće koncentracije stabilnog PCT.

Makrofagno-monocitni sistem u toku sepse predstavlja važan izvor PCT, pri čemu bakterijski toksini i pojedini proinflamatorni citokini vrše indukciju njegove sinteze i oslobađanja iz ovih ćelija.

Lipopolisaharid i infekcija izazvana gram pozitivnim bakterijama su najvažniji stimulatori oslobađanja prokalcitonina. Kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom inicijalno se registruje porast nivoa cirkulišućeg PCT, nakon čega zavisno od balansa između poluživota u plazmi i nove produkcije PCT, dolazi do smanjenja ili održavanja njegovih vrijednosti. Kod bolesnika koji su se oporavili od septičnog šoka poslije približno 60 časova registruje se smanjenje plazmatskih vrijednosti PCT za 50%, u odnosu na inicijalnu koncentraciju, dok se kod umrlih njegovi povišeni nivoi održavaju do 28 dana. Smanjenje koncentracije PCT kod septičkih bolesnika za preko 30% 24 časa od početka terapije, u odnosu na vrijednost od prethodnog dana, u korelaciji je sa kliničkim oporavkom. Pokazano je da su promjene nivoa PCT u plazmi, u poređenju sa promjenama koncentracija CRP, mnogo brže, kako na početku indukcije, tako i u period od poboljšanja kliničkog stanja bolesnika do klinički jasnog smanjenja ovih koncentracija. Nakon prekida inflamatornih stimulusa cirkulišući nivoi PCT se, u odnosu na odgovarajuće koncentracije CRP, brže vraćaju na bazalne vrijednosti, što ukazuje da bolje prati klinički tok bolesti. PCT posjeduje imunomodulatorni efekat, ali njegova prava uloga u patofiziologiji sepse još uvijek nije najjasnija. PCT ne djeluje kao pokretač inflamatorne kaskade u sepsi, kao što je slučaj sa $TNF\beta$ i $IL-1\beta$, već predstavlja medijator koji podržava i povećava inflamatornu reakciju, slično $IL-6$ ili $IL-8$.

Lagoutte i sar.¹⁸⁴, u studiji od 100 pacijenata pokazali su da vrijednosti CRP-a trećeg i četvrtog postoperativnog dana imaju veću senzitivnost i specifičnost u otkrivanju dehiscencije kolorektalne anastomoze u poređenju sa vrijednostima PCT (87% vs 75%).

Oberhofer i sar.¹⁸⁵, u prospektivnoj studiji kliničkog tipa koja je obuhvatila 79 pacijenata nakon elektivne kolorektalne hirurgije pokazali su da vrijednosti CRP (99 mg/l) i PCT (1,34 ng/ml) trećeg postoperativnog dana imaju slične prediktivne vrijednosti u detekciji infektivnih komplikacija.

Garcia Granero i sar.¹⁸⁶, u studiji koja je obuhvatila 205 pacijenata koji su operisani u elektivnom programu zbog kolorektalnog karcinoma, pokazali su da PCT trećeg i petog postoperativnog dana ima veću senzitivnost i specifičnost u detekciji dehiscencije anastomoze u odnosu na CRP.

Za graničnu vrijednost PCT petog postoperativnog dana od 0,31 ng/ml, pokazan je senzitivnost 100%, specifičnost 72%; negativna prognostička vrijednost 100% i 17% pozitivna prognostička vrijednost.

Giacaglia i sar.¹⁸⁷ u svojoj studiji pokazali su da PCT u odnosu na CRP i leukocite, ima najveću dijagnostičku tačnost u detekciji dehiscencije kolorektalne anastomoze.

Za vrijednosti PCT trećeg postoperativnog dana manje od 5 ng/ml pomoću ROC krive pokazano je da ima senzitivnost 96,7% i specifičnost 95,7% u detekciji dehiscencije anastomoze. PCT petog postoperativnog dana za graničnu vrijednost manju od 2 ng/ml ima senzitivnost 96,7% i specifičnost 94,6%.

U našem istraživanju pokazano je da je vrijednost PCT drugog postoperativnog dana kod pacijenata bez znakova dehiscencije anastomoze iznosila 1,51 ng/ml i kretala se u intervalu od min=0,65ng/ml do max=2,38ng/ml, a kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovana dehiscencija srednja vrijednost PCT bila je 1,56 ng/ml.

Srednja vrijednost PCT-a u našoj studiji četvrtog postoperativnog dana iznosila je $0,54 \pm 1,45$ ng/ml (min=0,24;max=0,86) kod pacijenata bez dehiscencije kolorektalne anastomoze, dok kod pacijenata sa prisutnom dehiscencijom anastomoze srednja vrijednost PCT-a iznosila je 3,58 ng/ml (min=1,19; max=5,96).

Primjenom ROC krive izračunali smo senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost vrijednosti PCT-a drugog i četvrtog postoperativnog dana u ranom otkrivanju dehiscencije kolorektalne anastomoze.

Površina ispod ROC krive za PCT za drugi dan iznosi 0.789, $p < 0.001$ i visoko statistiki je značajna, dok za četvrti dan iznosi 0.864, $p < 0.001$ i visoko je statistički značajna. Senzitivnost i specifičnost je određena na osnovu ROC analize za drugi dan i iznosi 100% i 57,3% (za graničnu vrijednost 0.39 ng/ml), dok jedijagnostička tačnost 79%. Za četvrti postoperativni dan senzitivnost i specifičnost iznose 91% i 92% (za graničnu vrijednost 0.78 ng/ml), dok je dijagnostička tačnost 86%. U našoj studiji senzitivnost i specifičnost PCT u ranoj detekciji dehiscencija kolorektalnih anastomoza je manja u odnosu na rezultate studija objavljenih u literaturi¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

Našim istraživanjem dokazano je da PCT četvrti postoperativni dan ima manju specifičnost i senzitivnost u odnosu na CRP u detekciji dehiscencije kolorektalne anastomoze u subkliničkoj fazi bolesti.

6

Zaključci

6. ZAKLJUČCI

1. Nema statistički značajne razlike u pojavi dehiscencije primarnih i sekundarnih dvostrukih staplerskih anastomoza kod pacijenata operisanih zbog karcinoma rektuma.
2. Pol, godine života, šećerna bolest, gojaznost, stadijum bolesti, dužina trajanja operacije preko 3 časa, intraoperativna transfuzija krvi preko 200 ml, nisu statistički značajni faktori rizika za nastanak dehiscencije primarnih i sekundarnih dvostrukih staplerskih kolorektalnih anastomoza.
3. Udaljenost anastomoze manja od 7 cm od anokutane linije, veličina tumora preko 5 cm, su statistički značajni faktori rizika za nastanak dehiscencije primarnih i sekundarnih dvostrukih staplerskih kolorektalnih anastomoza.
4. Postoji visoko statistički značajna razlika vrijednosti C – reaktivnog proteina i prokalcitonina četvrtog postoperativnog dana kod pacijenata sa i bez prisutne dehiscencije kolorektalne anastomoze.
5. Na osnovu ROC analize pokazano je da C-reaktivni protein četvrti postoperativni dan ima veću senzitivnost i specifičnost u odnosu na prokalcitonin u detekciji dehiscencije kolorektalne anastomoze u subkliničkoj fazi bolesti.



Literatura

7. LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBACAN 2012*. *International Journal of Cancer* 2015; 136(5):E359-86.
2. Benson AB. *Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectum cancer*. *JMCP* 2007; 13: 5-18.
3. Jemal A, Siegal R, Ward E et al. *Cancer statistics 2008*. *CA cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
4. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures 2nd edition*. Atlanta: American Cancer Society, 2011.
5. Center MM, Jemal A, Ward E. *International trends in colorectal cancer incidence rates*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1688-94.
6. Vlajinac H, Marinković J, Kocev N et al. *Mortality trend in Serbia, excluding the provinces, 1973-94*. *Srp Arh Celok Lek* 2000; 128:309-15.
7. Palmieri B, Sblendorio V. *Oxidative stress detection: what for? Part II*, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2007; 11:27-54.
8. Correa Lima MP, Gomes-da-Silva MHG. *Colorectal cancer: lifestyle and dietary factors*. *Nutr Hosp* 2005; 20(4): 235-241.
9. Flossmann E, Rothwell PM. *Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies*. *Lancet* 2007; 369:1603-1613.
10. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. *Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials*. *Lancet* 2010; 376:1741-1750.
11. Chan AT, Giovannucci EL. *Primary prevention of colorectal cancer*. *Gastroenterology* 2010; 138: 2029-2043.

12. Radovanović Z. *Značaj staplerskih tehnika na pojavu ranih hirurških komplikacija kod pacijenata operisanih od karcinoma rektuma*. Doktorska teza. Univerzitet u Novom Sadu; 2011; 25-40.
13. Lisfranc J. *Memoire sur l excision de la partie inferieure du rectum devenue carcinomateuse*. Mem Acad R Chir 1833; 3:291-302.
14. Kraske P. *Zur extirpation hochsitzender mastdarm krebse*. Verh Dtsch Ges Chir 1885; 14: 464-474.
15. Simić P, Simić A. *Istorija hirurgije*. Službeni glasnik 2008; 395.
16. Vekić B. *Istorija kolorektalne hirurgije*. Kolorpres 2011; 480.
17. Witte MB, Barbul A. *Repair of full-thickness bowel injury*. Crit Care Med 2003;31(8 Suppl): 538-46.
18. Sanagore A, Milsom JW, Walshaw RK et al. *Direct comparison between Czerny-Lembert and circular-stapled anastomotic techniques in colorectal anastomosis: A similar pattern of healing for both*. Dis Colon Rectum 1992; 35: 862-869.
19. Stevović D. *Anastomoze debelog crijeva*. Beograd: Medicinska knjiga, 1983.
20. Dubay DA, Franz MG. *Acute wound healing: the biology of acute wound failure*. Surg Clin North Am 2003; 83:3:463-81.
21. Vignali A, Gianotti L, Braga M, et al. *Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak*. Dis Colon Rectum 2000; 43:1:76-82.
22. Giuratrabocchetta S, Rinaldi M, Cuccia F, et al. *Protection of intestinal anastomosis with biological glues: an experimental randomized controlled trial*. Tech Coloproctol 2011; 15:2:153-8.
23. Lange JF, Komen N, Akkerman G, et al. *Riolan`s arch: confusing, misnomer and obsolete. Aliterature survey of the connection(s) between the superior and inferior mesenteric arteries*. Am J Surg 2007; 193:742-48.
24. Hall NR, Finan PJ, Stephenson BM, at all. *High tie of the inferior mesenteric artery in distal colorectal resections – a safe vascular procedure*. Int J Colorectal Dis 1995; 10:1:29-32.
25. Shomaf M. *Histopathology of human intestinal anastomosis*. East Mediterr Health J 2003; 9:3: 413-21.

26. Lassen K, Soop M, Nygren J at all. *Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery*. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group Recommendations. Arch Surg 2009; 144 (10) :961-9.
27. Krivokapić Z. *Karcinom rektuma*. Beograd: Zavod za udžbenike, 2012.
28. Hardy KJ. *Non-suture anastomosis: the historical development*. Aust N Z J Surg 1990; 60:625-33.
29. Robicsek F. *Development of the surgical stapling device*. Thorac Cardiovasc Surg 1993; 41:207-15.
30. Hultl H. *Zweite Kongress der Gesellschaft fur Chirurgie*, Budapest, May 1908. Pester Med-Chir Presse 1909; 45:108-10.
31. von Petz A. *Zur technik der Magenrektion: Ein neuer Magen-Darm-Niihapparat*. Zentralbl Chir 1924; 51:179-88.
32. von Petz A. *Aseptic technic of stomach resections*. Ann Surg 1927; 86:388-92.
33. Hardy KJ. *Non-suture anastomosis: the historical development*. Aust N Z J Surg 1990; 60:625-33.
34. Androsov PI. *New method of surgical treatment of blood vessel lesions*. Arch Surg 1956; 73:902-10.
35. Kalinina TV. *The use of the apparatuses PKS 25 mm and SK in the Clinic. In mechanical sutures in surgery of the gastrointestinal tract*. Moscow, 1964.
36. Ravitch MM, Steichen FM. *A stapling instrument for end-to-end inverting anastomoses in the gastrointestinal tract*. Ann Surg 1979; 189:791-7.
37. Knight CD, Griffen FD. *An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler*. Surgery 1980; 88:710-14.
38. Julian IB, Ravitch MM. *Evaluation of the safety of end-to-end (EEA) stapling anastomoses across linear stapled closures*. Surg Clin North Am 1984; 64:567-77.

39. Moritz E, Achleitner D, Holbling N, Miller K, Speil T, Weber F. *Single vs double stapling technique in colorectal surgery. A prospective randomized trial.* Dis Colon Rectum 1991; 34:495-7.
40. Zhu QL, Feng B, Lu AG, et al. *Laparsocopic low anterior resection for rectal carcinoma: Complications and management in 132 consecutive patients.* World J Gastroenterol 2010; 16:36:4605-10.
41. Matthiessen P, Hallbook O, Anderson M, et al. *Risk factors for anastomotic leakage after anastomotic leakage after anterior resection of the rectum.* Colorectal Dis 2004;6:462-9.
42. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. *Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the international study group of Rectal Cancer.* Surgery 2010; 147 (3):339-51.
43. Moran BJ. *Predicting the risk and diminishing the consequences of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer.* Act Chir Jugosl 2010; 57:3:47-50.
44. Detry RJ, Kartheuser A, Delriviere L, et al. *Use of the circular stapler in 1000 consecutive colorectal anastomoses: experience of one surgical team.* Surgery 1995;117:140-5.
45. Graf W, Glimelius B, Bergstrom R, Pahlman L. *Complications after double and single stapling in rectal surgery.* Eur J Surg 1991; 157:543-47.
46. Rex JC Jr, Khubchandani IT. *Rectovaginal fistula: complication of low anterior resection.* Dis Colon Rectum 1992, 35:4:354-6.
47. Arumainayagam N, Chadwick M, Roe A. *The fate of anastomotic sinuses after total mesorectal excision for rectal cancer.* Colorectal Dis 2009; 11:3:288-90.
48. Doeksen A, Tanis PJ, Wust AFJ, et al. *Radiological evaluation of colorectal anastomoses.* Int J Colorectal Dis 2008; 23:9:863-8.

49. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, Garcia-Granero E. *Procalcitonin and C – reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study*. Dis Colon Rectum 2013; 56(4):475-83.
50. Van Koperen PJ, Van Berge Henegouwen MI, Slors JFM, Bemelman WA. *Endo-sponge treatment of anastomotic leakage after ileo-anal pouch anastomosis: report of two cases*. Colorectal Dis 2009; 10:9:943-4.
51. Kosugi C, Saito N, Kimata Y, et al. *Rectovaginal fistulas after rectal cancer surgery: incidence and operative repair by gluteal-fold flap repair*. Surgery 2005; 137:3:329-36.
52. Van Koperen PJ, Van Berge Henegouwen MI, Rosman C, et al. *The dutch multicenter experience of the Endo-Sponge treatment for anatomotic leakage after colorectal surgery*. Surg Endosc 2009; 23:6:1379-83.
53. Taggarshe D, Bakston D, Jacobs M, et al. *Management of eneterocutaneous fistulae: a 10 years experience*. World J Gastrointest Surg 2010;2:7:242-6.
54. Kingham TP, Pachter HL. *Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis and treatment*. J Am Coll Surg 2009; 208:2:269-78.
55. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. *Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer*. Br J Surg 2001; 88:12:1517-622.
56. Frye J, Bokey EL, Chapuis PH, et al. *Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources*. Colorectal Dis 2009;11:9:17-20.
57. den Dulk M, Marijnen CAM, Collette L, et al. *Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery*. Br J Surg 2009;96:9:1066-75.
58. Bretagnol F, Troubart H, Laurent C, et al. *Long-term functional results after sphincter-saving resection for rectal cancer*. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28:2:155-9.
59. Law WL, Choi HK, Lee YM, et al. *Anatomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy*. J Gastrointest Surg 2007;11:1:8-15.

60. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. *Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer*. Br J Surg 2003; 90:2:215-9.
61. Kumar A, Daga R, Vijayaragavan P, et al. *Anterior resection for rectal carcinoma-risk factors for anastomotic leakas and strictures*. World J Gastroenterol 2011;17:11:1475-9.
62. Machado M, Nygren J, Goldman S, Ljungqvist O. *Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectalcancer. A prospective randomized trial*. Ann Surg 2003;238:214-20.
63. Graffner H, Fredlund P, Olsson SA, et al. *Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument: a randomized study*. Dis Colon Rectum 1983;28:9:921-5.
64. Suchan KL, Mulder A, Manegold BC. *Endoscopic treatment of postoperative colorectal anastomotic strictures*. Surg Endosc 2003; 17:7:1110-13.
65. Lin SC, Sy E, Lin BW, Lee JC. *Menagement of colorectal anastomotic strictures using multidiameter balloon dilatation*. J Soc Colon Rectal Surgeon 2009;20:62-8.
66. Lewis WG, Martin IG, Williamson MER, et al. *Why do some patients experience poor functional results after anterior resection of the rectum for carcinoma?* Dis Colon Rectum 1995;38:259-63.
67. Clemente G, Furgiuele S, Rinallo et al. *Anorectal function following sphincter-saving resection for carcinoma: a comparison between stapled and sutured anastomoses*. Colo-proctology 1991;13:82-4.
68. Heriot AG, Tekkis PP, Constantinides V, Paraskevas P, Nicholls RJ, Darzi A, Fazio VW. *Meta –analysis of colonic reservoirs versus straight coloanal anastomosis after anterior resection*. Br J Surg 2006;93:19-32.
69. Lange MM, Maas CP, Marijnen CAM. *Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery*. Br J Surg 2008;95:8:1020-28.
70. Lange MM, Marijnen CAM, Mass CP, et al. *Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment*. Eur J Cancer 2009;45:9:1578-88.

71. Barišić G, Marković V, Popović M, et al. *Function after intersphincteric resection for low rectal cancer and its influence on quality of life*. *Colorectal Dis* 2011;13:6:638-43.
72. MacRae HM, McLeod RS. *Hand-sewn vs.stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis*. *Dis Colon Rectum* 1998;41:180-89.
73. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Suturing or stapling in gastrointestinal surgery: a prospective randomized study*. *Br J Surg* 1991;78:337-41.
74. Anderberg B, Enblad P, Sjodahl R, Wetterfors J. *Recurrent rectal carcinoma after anterior resection and rectal stapling*. *Br J Surg* 1984;71:98-100.
75. Rosen CB, Beart RW Jr, Ilstrup OM. *Local recurrence of rectal carcinoma after hand-sewn and stapled anastomoses*. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:305-9.
76. Hurst PA, Prout WG, Kelly JM, Bannister JJ, Walker RT. *Local recurrence after low anterior resection using the staple gun*. *Br J Surg* 1992; 69:275-6.
77. Kennedy HL, Langevin JM, Goldberg SM et al. *Recurrence following stapled coloproctostomy for carcinomas of the mid portion of the rectum*. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160:513-16.
78. Wolmark N, Gordon PH, Fisher B et al. *A comparison of stapled and handsewn anastomoses in patients undergoing resection for Dukes' B and C colorectal cancer. An analysis of disease-free survival and survival from the NSABP prospective clinical trials*. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:344-50.
79. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. *Mesorectal excision for rectal cancer*. *Lancet* 1993; 341:457-60.
80. Abulafi AM, Williams NS. *Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy*. *Br J Surg* 1994; 81:7-19.
81. Phillips RKS, Cook HT. *Effect of steel wire sutures on the incidence of chemically induced rodent colonic tumours*. *Br J Surg* 1986; 73:671-4.

82. McGregor JR, Galloway DJ, Mc Culloch P, George WD. *Anastomotic suture materials and implantation metastasis: an experimental study*. Br J Surg 1989; 76:331-4.
83. Uff CR, Yiu CY, Boulos PB, Phillips RKS. *Influence of suture physicochemical and surface topographic structure on tumor cell adherence*. Dis Colon Rectum 1993; 36:850-4.
84. Akyol AM, Mc Gregor JR, Galloway DJ, Murray G, George WD. *Recurrence of colorectal cancer after sutured and stapled large bowel anastomoses*. Br J Surg 1991; 78:1297-300.
85. Knight CD, Griffen FD. *An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler*. Surgery 1980; 88:710-14.
86. Davies AH, Bartolo DCC, Richards AEM, Johnson CD, Mortensen NJMcC. *Intra-operative air testing: an audit on rectal anastomosis*. Ann R Coll Surg Engl 1988; 70:345-7.
87. Mealy K, Burke P, Hyland J. *Anterior resection without a defunctioning colostomy: questions of safety*. Br J Surg 1992;79:305-7.
88. Wong NY, Eu KW. *A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study*. Dis Colon Rectum 2005;48:2076-9.
89. Poon RT, Chu KW, Ho JW, Chan CW, Law WL, Wong J. *Prospective evaluation of selective defunctioning stoma for low anterior resection with total mesorectal excision*. World J Surg 1999; 23:463-7.
90. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simer G, Sjodahl R. *Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer a randomized multicenter trial*. Ann Surg 2007; 246:207-14.
91. Tilney HS, Sains PS, Reese GE, Tekkis PP et al. *Comparison of outcomes following ileostomy versus colostomy for defunctioning colorectal anastomoses*. World J surg 2007;31:1142-51.

92. Law WL, Chu KW, Choi HK. *Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for fecal diversion following total mesorectal excision*. British Journal of Surgery 2002; 89:704-8.
93. Buie WD, MacLean AR, Attard JA, Brasher PM, Chan AK. *Neoadjuvant chemoradiation increases the risk of pelvic sepsis after radical excision of rectal cancer*. Dis Colon Rectum 2005;48(10):1868-74.
94. Hartmann H. *Note sur un procede nouveau d`extirpation des cancers de la partie du colon*. Bull Mem Soc Chir Paris 1923; 49:1474-77.
95. GG David, S Willmott, D Cade, DJ Corless, P Slavin. *Use of Hartmann`s procedure in England*. Colorectal Dis 2009; 11:308-12.
96. Oomen JL, Engel AF. *Reversal of Hartmann`s procedure after surgery for complications of diverticular disease of the sigmoid colon is safe and possible in most patients*. Dig Surg 2005; 22:419-25.
97. Bannerjee S LA, Rennie JA, et al. *Feasibility and morbidity of reversal of Hartmann`s*. Colorectal Dis 2005; 7:454-59.
98. Pearce NW, Karran SJ. *Timing and method of reversal of Hartmann`s procedure*. Br J Surg 1992;79:8:839-41.
99. Khosraviani K, Parks TG, Irwin ST. *Hartmann procedure revisited*. Eur J Surg 2000; 166:878-81.
100. Bielecki K, KP. *Hartmann procedure: place in surgery and what after?* Int J Colorectal Dis 1995;10:49-52.
101. Tokode AM, Coker O. *Factors affecting reversal following Hartmann`s procedure: experience from two district general hospitals in the UK* Surg Today. 2011;41:79-83.

102. Watanabe A, Kohnoe S, Shimabukuro R, Yamanaka T, Iso Y, Baba H et al. *Risk factors associated with surgical site infection in upper and lower gastrointestinal surgery*. Surg Today 2008;38:404-12.

103. Robson MC, Steed DL, Franz MG. *Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories*. Curr Probl Surg 2001;38:71–140.

104. Thornton FJ, Barbul A. *Healing in the gastrointestinal tract*. Surg Clin North Am 1997;77:549-73.

105. Martens MF, Hendriks T. *Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel*. Gut 1991;32:1482–1487.

106. Tadros T, Wobbes T, Hendriks T. *Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses*. Ann Surg 1992;215:276–281.

107. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. *Healing of experimental colonic anastomoses. I. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomosis*. Am J Surg 1978;136:587–94.

108. Lassen K, Soop M, Nygren J et al. *Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group Recommendations*. Arch Surg 2009; 144 (10) :961-9.

109. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino MG et al. *Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients*. World J Surg Oncol 2007;5:73.

110. Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Verheij1 CDGW, Housterman S, Repelaer van Driel OJ, Coebergh JWW. *Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer*. British Journal of Surgery 2005;92: 615–23.

111. Ugolini G, Rosati G, Montroni I, Zanotti S, Manaresi A, Giampaolo L et al. *Can elderly patients with colorectal cancer tolerate planned surgical treatment? A practical approach to a common dilemma*, *Colorectal Dis* 2009;11:750-5.
112. Jullumstro E, Kollind M, Lydersen S, Edna TH. *Diabetes mellitus and outcomes of colorectal cancer*. *Acta Oncologica* 2009;48:361-7.
113. Suding P, Jensen E, Abramson MA et al. *Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection*. *Arch Surg* 2008; 143 (9):907-12
114. Benoist S, Panis Y, Alves A, Valleur P. *Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resection*. *Am J Surg* 2008; 179 (4):275-81.
115. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, et al. *Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using stapling technique*. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012, 22, 239-43.
116. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H. *Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors*. *Colorectal Dis* 2010; 12 (1):37-43.
117. Kumar A, Daga R, Vijayaragavan P, et al . *Anterior resection for rectal carcinoma - risk factors for anastomotic leaks and strictures*. *World J Gastroenterol* 2011; 21: 1475-9.
118. Ekmektzoglou KA, Zografos GC. *A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in wound healinh*. *World J Gastroenterolo* 2006; 12(17):2721-9.
119. Lee WS, Yun SH, Roh YN, et al. *Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer*. *World J Surg* 2008; 32: 1124-9.
120. Kruschewski M, Rieger H, Prohlen U et al. *Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer*. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(8):919-27.
121. Dubay DA, Franz MG. *Acute wound healing: the biology of acute wound failure*. *Surg Clin North Am* 2003;83:463–481.
122. Kingham TP, Pachter HL. *Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis and treatment*. *J Am Coll Surg* 2009; 208 (2):269-78.

123. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, et al. *Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study*. Int J Colorectal Dis 2008; 23:265-70.
124. Ram E, Sherman Y, Weil R, et al. *Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study*. Arch Surg 2005; 140:3:285-88.
125. Wille-Jorgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA. *Preoperative mechanical bowel cleansing or not? An updated meta-analysis*. Colorectal Dis 2005; 7:4:304-10.
126. Krivokapić Z, Stevović D, Dugalić D, et al. *Endoluminal prothesis in protective high-risk colonic anastomosis: an experimental study*. Int J Colorectal Dis 1991; 6:4:197-201.
127. Komen N, Djik JW, Lalmahomed Z, et al. *After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage*. Int J Colorectal Dis 2009; 24:7:789-95.
128. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC et al. *Factors associated with the occurrence in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients*. J Am Coll Surg 1997; 185(2): 105-1.
129. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. *The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence?* Br J Surg 1982; 69:613-16.
130. Law WL, Chu KW. *Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision – a prospective evaluation of 622 patients*. Ann Surg 2004; 240:260-68.
131. Ho YH, Ashour MAT. *Techniques for colorectal anastomosis*. World J Gastroenterol 2010; 16:13:1610-21.
132. Alves A, Panis Y, Trancart D, et al. *Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients*. World J Surg 2002; 26:4:499-502.
133. Buchberg BS, Masoomi H, Bergman H, et al. *The use of a compression device as an alternative to hand-sewn and stapled colorectal anastomoses: is three a crowd?* J Gastrointest Surg 2011;15:2:304-10.
134. Smulders JF, de Hingh IHJT, Stavast J, Jackimowicz JJ. *Exploring new technologies to facilitate laparoscopic surgery: creating intestinal anastomoses without sutures or staples; using a radio-frequency-energy-driven bipolar fusion device*. Surg Endosc 2007; 21:11:2105-109.

135. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. *Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance*. J Am Coll Surg 2006; 202 (3):439-44.
136. Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, et al. *Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients*. Ann Surg 2005; 241:1:9-13.
137. Eckmann C, Kujath P, Schiedeck THK, et al. *Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach*. Int J Colorectal Dis 2004; 19:2:128-33.
138. Tsujinaka S, Kawamura YJ, Konishi F, et al. *Pelvic drainage for anterior resection revisited: use of drains in anastomotic leaks*. ANZ J Surg 2008; 78:6:461-65.
139. Reinbach DH, Mc Gregor JR, Murray GD, et al. *Effect of the surgeon's specialty interest on the type of resection performed for colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 1994; 37: 1020-23.
140. McArdle CS, Hole D. *Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival*. BMJ 1991; 302:6791:1501-5.
141. Hodgson DC, Zhang W, Zaslavsky AM, et al. *Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer*. J Natl Cancer Inst 2003; 95:10:708-16.
142. Piecuch J, Wiewiora M, Jopek J, Szrot M, Mazur I, Zurawinski W, Sosada K. *Mortality and anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer*. Hepato Gastroenterol 2012; 115(59); 721-23.
143. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, et al. *Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients*. Colorectal Dis 2005;7:1: 51-7.
144. Ravo B, Metwally N, Castera P, et al. *The importance of intraluminal anastomotic fecal contact and peritonitis in colonic anastomotic leakages. An experimental study*. Dis Colon Rectum 1988; 31: 868-71.
145. Lim YK, Law WL, Liu R, et al. *Impact of neoadjuvant treatment on total mesorectal excision for ultra-low rectal cancers*. World J Surg Oncol 2010; 8:23.
146. Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Baixauli J, et al. *Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradiotherapy*. Annals of surgical oncology 2007; 14:5:1744-51.

147. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, et al. *Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery. A case-control study.* Arch Surg 2010; 145:4:371-6.
148. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. *The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery.* Colorectal Dis 2007; 9: 71-9.
149. Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD, Lioyd D, Everson NM. *Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial.* Br J Surg. 1990; 77:1095-7.
150. Yalin R, Aktan O, Yegen C, Dosluoglu H, Okboy N. *Importance of testing stapled rectal anastomoses with air.* Eur J Surg. 1993; 159:49-51.
151. Ivanov D, Cvijanović R, Gvozdrenović Lj. *Intraoperativna vodena proba kolorektalnih anastomoza .Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2011; 139: 333-338.
152. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. *Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing.* Eur J Surg Oncol. 2003; 29:239-243.
153. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. *Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study.* Int J Colorectal Dis 2008;23:265–70.
154. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T et al. *Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients.* Ann Surg 2013;257: 108–13.
155. Koperna T. *Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking.* Arch Surg. 2003;138:1334–8.
156. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH et al. *Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer.* Ann Surg 2004;240:255-9.

157. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H. (Study Group Colon/Rectal Carcinoma). *Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection*. Br J Surg 2007;94:1548-54.
158. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. *Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: a systematic review and meta-analysis*. Ann Surg 2011;253(5):890-9.
159. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S. *Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery*. Colorectal Dis 2010;12:e216-e223.
160. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H. *A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery*. Colorectal Dis 2012;14:e661-e667.
161. Daams F, Luyer M, Lange JF. *Colorectal anastomotic leakage: Aspects of prevention, detection and treatment*. World J Gastroenterol 2013;19(15):2293-7.
162. Shiomi A, Ito M, Saito N, Hirai T, Ohue M, Kubo Y et al. *The indications for a diverting stoma in low anterior resection for rectal cancer: a prospective multicentre study of 222 patients from Japanese cancer centers*. Colorectal Dis 2011;13:1384-9.
163. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård R, Simetr G, Sjødahl R. *Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial*. Ann Surg 2007;246: 207–14.
164. Kostić Z. *C-reaktivni protein i matriksna metaloproteinaza-9 u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti kao rani pokazatelji postoperativnih komplikacija kod bolesnika operisanih zbog kolorektalnog karcinoma*. Doktorska disertacija 2014; Vojnomedicinska akademija, Beograd:59-60.

165. Gianotti L, Nespoli L, Torselli L, Panelli M, Nespoli A. *Safety, feasibility, and tolerance of early oral feeding after colorectal resection outside an enhanced recovery after surgery (ERAS) program.* Int J Colorectal Dis 2011;26:747–53.
166. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, D'Athis Ph, Masson D, Charles PE et al. *C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery.* World J Surg 2010;34:808–14.
167. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U et al. *Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients.* Ann Surg 2012;256:245–50.
168. Catena F, Ansaloni L, Avanzolini A, Di Saverio S, D'Alessandro L, Casadesi MM et al. *Systemic cytokine response after emergency and elective surgery for colorectal carcinoma.* Int J Colorectal Dis 2009;24:803-8.
169. Richards CH, Roxburgh CSD, Anderson JH, McKee1 RF, Foulis AK, Horgan et al. *Prognostic value of tumour necrosis and host inflammatory responses in colorectal cancer.* British Journal of Surgery 2012;99:287–94.
170. Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES1. *Procalcitonin in early detection of postoperative complications.* Dig Surg. 1998;15:260–5.
171. Heikkilä K, Harris R, Lowe G, Rumley A, Yarnell J, Gallacher J et al. *Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis.* Cancer Causes Control 2009;20:15–26.
172. McMillan DC, K. Canna K, McArdle CS. *Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer.* British Journal of Surgery 2003;90:215–9.
173. Crozier JEM, McKee1 RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG et al. *The presence of a systemic inflammatory response predicts poorer survival in patients receiving adjuvant 5-FU chemotherapy following potentially curative resection for colorectal cancer.* British Journal of Cancer 2006;94(12):1833–6.

174. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P et al. *C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery.* Int J Colorectal Dis 2007;22:1499-507.
175. Kørner H, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. *Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections.* J Gastrointest Surg 2009;13:1599–1606.
176. Woeste G, Müller Ch, Bechstein WO, Wullstein CH. *Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery.* World J Surg 2010;34:140–6.
177. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. *C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection.* Colorectal Dis 2011;13:583-7.
178. Robertson EA, Zweig MH. *Use of receiver operating characteristic curves to evaluate the clinical performance of analytical systems.* Clin Chem 1981;27:1569–74.
179. Soreide K. *Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research.* J Clin Pathol 2009;62:1–5.
180. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. *Molecular aspect and natural source of procalcitonin.* Clin Chem Lab Med 1999; 37(8):789-97.
181. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Callati H, et al. *Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia.* Crit Care Med 1997; 25(4):607-13.
182. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Gninen A, Beger HG. *The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis.* Gut 1997; 41(6):832-40.
183. Beaune G, Bienvenu F, Pondarre C, Mnnneret G, Bienvenu J, Souillet G. *Serum procalcitonin rise in only slight in two cases of disseminated aspergillosis.* Infection 1998; 26 (3): 168-9.
184. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. *C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients.* J Visc Surg 2012;149:e345–9.

185. Oberhofer D, Juras J, PavičićAM, Rancic Zuric I, Rumenjak V. *Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery*. Croat Med J 2012;53:612–9.

186. GarciaGraneroA, FrassonM, Flor-LorenteB, BlancoF, GarciaGraneroE. *Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study*. Dis Colon Rectum 2013;56:475–83.

187. Giaccaglia V, Salvi PF, Cunsolo GV, Sparagna A, Antonelli MS, Nigri G, Balducci G, Ziparo V. *Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery*. Journal of Critical Care 2014.

8

Prilozi

8. PRILOZI

PRILOG 1. Simptomatologija, dijagnostika, liječenje popuštanja anastomoze, preporuke Međunarodne grupe za karcinom rektuma (“International Study of Rectal cancer “)

DEHISCENCIJA ANASTOMOZE			
	Gradus A	Gradus B	Gradus C
Opšte stanje pacijenta	Dobro	Pacijent se loše osjeća	Teško opšte stanje
Klinički simptomi	Ne	Da Abdominalni bol Povišena TT Gnojna sekrecija na rektum ili vaginu Štucanje	Da Peritonitis Septično stanje
Sadržaj abdominalnog drena	Serozan (može biti lako zamućen)	Zamućen/gnojan	Gnojan/fekalan
Laboratorija	Normalni nalazi	Leukocitoza Povišen CRP	Leukocitoza, ali moguća i leukopenija u sklopu sepse; Povišen CRP
Radiološko dijagnostika	Malo, Ograničeno popuštanje anastomoze	Popuštanje anastomoze (uz moguć apsces male karlice)	Popuštanje anastomoze (uz moguć izlazak kontrasta van male karlice)
Liječenje	Ne	Da Drenaža, Antibiotici	Da Relaparotomija

PRILOG 2. LISTA SKRAĆENICA

KRK- Kolorektalni karcinom

HNPCC - Hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom

FAP - Familijarna adenomatozna polipoza

DNA- Dezoksiribonukleinska kiselina

TME - Totalna mezorektalna ekscizija

CT – Kompjuterizovana tomografija

MR – Magnetna rezonanca

CRP- C- reaktivni protein

PCT- Prokalcitonin

ASA – Američko udruženje anesteziologa

BMI – Indeks tjelesne mase

AKL – Anokutana linija

PDGF - Trombocitni faktor rasta

TGF β - Faktor transformacije rasta beta

FGFb - Faktor rasta fibroblasta

GIT – Gastrointestinalni trakt

TNF α – Tumor nekrosis faktor α

LPS- Lipopolisaharis

IL –Interleukin