

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA BEOGRAD



Mr sc. med. Zoran Kostić

**C-REAKTIVNI PROTEIN I MATRIKSNA
METALOPROTEINAZA-9 U PERITONEUMSKOJ
DRENAŽNOJ TEČNOSTI KAO RANI POKAZATELJI
POSTOPERATIVNIH KOMPLIKACIJA KOD
BOLESNIKA OPERISANIH ZBOG KOLOREKTALNOG
KARCINOMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2014. godine

SADRŽAJ

I) UVOD	1
II) HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	8
III) METOD RADA I ISPITANICI	10
<i>Statistička obrada podataka</i>	12
IV) REZULTATI	14
<i>Opšti podaci</i>	14
<i>Univarijantna i multivarijantna analiza faktora rizika</i>	16
<i>Vrednosti CRP-a u serumu</i>	20
<i>Vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti</i>	23
<i>Vrednosti MMP-9</i>	26
<i>Korelaciona analiza vrednosti CRP-a u serumu i u drenažnoj tečnosti</i>	27
<i>Korelaciona analiza vrednosti MMP-9</i>	30
<i>Poređenje vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti po danima i grupama bolesnika</i>	31
<i>Poređenje vrednosti MMP-9 između grupe bolesnika bez komplikacija i grupe sa dehiscencijom anastomoze</i>	39
<i>Analiza vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti primenom ROC krive</i>	40
V) DISKUSIJA	48
VI) ZAKLJUČAK	73
VII) LITERATURA	75

I) UVOD

*What you can do for a patient is infinitely more important than what you can do to a patient.
The art of surgery is to discover the difference.*

Robert J. Flemma

Procenjuje se da godišnje u svetu od kolorektalnog karcinoma (KRK) oboli oko 1,2 miliona ljudi. Oko 9,8% svih obolelih od zloćudnih tumora tokom jedne godine čine osobe oba pola sa malignim tumorima kolona i rektuma. Najveći broj obolelih (oko 4/5) je u Aziji (225.688 žena i 283.596 muškaraca) i Evropi (203.185 žena i 229.229 muškaraca), a najmanji u Okeaniji (8.086 žena i 9.733 muškaraca) i Africi (15.822 žena i 19.049 muškaraca). U SAD-u jedna trećina obolelih od KRK čine oboleli od karcinoma rektuma¹. Na globalnom nivou, KRK je treći vodeći maligni tumor u muškoj, a drugi u ženskoj populaciji. U svetu, prema standardizovanim stopama incidencije, KRK sa stopom od 17,3 na 100.000 je treći vodeći uzrok obolevanja i to iza raka pluća (23,0 na 100.000) i raka dojke (20,1 na 100.000). U razvijenim zemljama sveta stopa incidencije za KRK (30,1 na 100.000) je za oko tri puta veća u odnosu na nerazvijene zemlje gde se registruje stopa od 10,7 na 100.000. Muškarci u odnosu na žene češće obolevaju i to za 1,1–1,6 puta^{1,2}.

Kolorektalni karcinom se po učestalosti nalazi na drugom mestu uzroka smrti od malignih bolesti u Zapadnoj Evropi³. U Srbiji, KRK je drugi vodeći uzrok umiranja (iza raka pluća) u muškoj, a treći (iza raka dojke i raka grlića materice) u ženskoj populaciji. Standardizovana stopa mortaliteta za KRK u Srbiji je 15,6 na 100.000 za celokupnu populaciju, 20,8 na 100.000 za muškarce i 11,5 na 100.000 za žene. Kod oba pola stope mortaliteta za KRK rastu sa godinama starosti i najviše su kod osoba sa 75 i više godina⁴.

Uprkos napretku u hirurškoj tehnici, perioperativnoj nezi bolesnika i primeni adjuvantne hemoradioterapije, ukupno preživljavanje je i dalje nezadovoljavajuće i svega oko 50% obolelih živi pet godina nakon potencijalno kurativne resekcije³.

Operativno lečenje predstavlja najvažniju kariku u terapijskom pristupu obolelima. Rezultati operativnog lečenja se procenjuju kroz učestalost komplikacija i preživljavanje operisanih bolesnika. Komplikacije operativnog lečenja mogu da se razvrstaju na opšte i specifične, uzrokovane samim operativnim lečenjem (*surgical site infection*), rane i kasne. Specifične komplikacije se dalje dele na infekcije u predelu operativne rane (*incisional wound infection*) i infekcije prisutne u samoj trbušnoj duplji, uzrokovane dehiscencijom anastomoze i/ili prisustvom apscesnih kolekcija (*organ/space infection*)⁵. Komplikacije operativnog lečenja ne samo da utiču na neposredni postoperativni morbiditet i mortalitet, već produžavaju trajanje hospitalizacije i uvećavaju troškove lečenja i pored stadijuma tumorske bolesti predstavljaju negativni prognostički znak ukupnog preživljavanja obolelih⁶.

Brojne retrospektivne studije potvrđuju povezanost pojedinih faktora i učestalosti komplikacija operativnog lečenja: pol bolesnika, godine starosti, gojaznost, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, pušenje, preterana upotreba alkohola, imunosupresivna i radioterapija, dužina trajanja operacije, transfuzije krvi tokom operacije i iskustvo hirurga^{5,7,8}. Poslednjih godina ukazano je na značaj udruženosti povišenog sistemskog inflamatornog odgovora i slabijeg preživljavanja (*cancer specific survival*) bolesnika sa kolorektalnim karcinomom, bez obzira na stadijum tumorske bolesti⁹. Koncentracije C reaktivnog proteina (CRP) u serumu uzete su kao osnova u određivanju intenziteta sistemskog inflamatornog odgovora. CRP se sintetiše u hepatocitima i oslobađa tokom akutne faze inflamatornog odgovora nakon stimulacije interleukinom 6 (IL-6), faktorom nekroze tumora α (TNF- α) i interleukinom 1 β (IL-1- β) koji vode poreklo sa mesta infekcije¹⁰. Koncentracije CRP-a i drugih markera inflamatornog procesa zajedno sa kliničkom slikom mogu da predstavljaju pokazatelj postoperativnog toka uključujući operativne i neoperativne komplikacije lečenja¹¹. Stoga pojedini autori, određivanje koncentracije CRP-a, kao prediktora infektivnih komplikacija, kod bolesnika sa operacijama na rektumu, smatraju značajnim¹². Obzirom da se radi o neselektivnom markeru inflamatornog procesa, pre traganja za specifičnim, potrebno je isključiti opšte infektivne komplikacije operativnog lečenja¹³. Moyes i sar.¹¹ nalaze značajno povišen rizik od nastanka infektivnih komplikacija kod bolesnika operisanih zbog kolorektalnog karcinoma, sa preoperativno povišenim vrednostima modifikovanog *Glasgow prognostičkog skora* (mGPS), definisanim kombinacijom koncentracije

CRP-a i albumina u serumu. Studijom su infektivne komplikacije analizirane sveukupno, bez posebnog razmatranja operativnih (specifičnih) i neoperativnih (opštih) infektivnih komplikacija¹³.

Dehiscencija anastomoze je jedna od najtežih komplikacija u kolorektalnoj hirurgiji koja direktno ugrožava život bolesnika. Definiše se kao prekid kontinuiteta zida creva na mestu učinjene kolokolonične ili kolorektalne anastomoze koja dovodi do uspostavljanja komunikacije između intra i ekstraluminalne sredine. Međunarodna studijska grupa za karcinom rektuma (*International Study Group of Rectal Cancer - ISGRC*) predlaže stepenovanje težine ove komplikacije prema uticaju i posledicama koje ima na dalje lečenje obolelih¹⁴. Stepen A označava dehiscenciju koja ne zahteva nikakve dodatne terapijske mere, stepen B označava dehiscenciju čije lečenje podrazumeva neoperativne mere (prekid ishrane *per os*, antibiotska terapija i drenaža mesta dehiscencije) i stepen C je dehiscencija kod koje je neophodna relaparotomija. U praktičnom smislu dehiscencije anastomoze stepena A su najčešće klinički nemanifestne, dok su one stepena B i C za hirurga mnogo značajnije, jer su klinički manifestne i zahtevaju preduzimanje odgovarajućih terapijskih mera. Pojava gnojavog i fekalnog sadržaja na mestu drena, prisustvo perianastomotičnog apscesa, gnojne sekrecije kroz rektum uz pogoršanje opšteg stanja, prisustvo bolova u truhu i febrilnosti su jasni pokazatelji klinički manifestne dehiscencije anastomoze¹⁵. Kompjuterizovana tomografija abdomena i male karlice i rentgenski pregled sa kontrastom rastvorljivim u vodi su najčešće metode koje se u postoperativnom toku koriste za potvrdu dehiscencije anastomoze¹⁶. Često je nalaze nakon kontrastnog snimanja teško interpretirati, pogotovo kod kolorektalnih anastomoza sa kreiranim koloničnim *pouch*-em ili onih učinjenih *double stapler* tehnikom. Stoga pojedini autori prednost daju digitorektalnom pregledu kod niskih kolo-rektalnih anastomoza, koji izveden od strane iskusnog hirurga, je pouzdaniji u proveru integriteta anastomoze od kontrastnog snimanja¹⁷. Intraoperativna provera integriteta kolorektalnih anastomoza endoskopskim pregledom, izvođenje vazdušne probe (*air leaking test*) i provera kompletnosti prstenova kod anastomoza kreiranih mehaničkim šivačima je od značaja u prevenciji postoperativnih komplikacija¹⁸.

Učestalost dehiscencije anastomoze varira u serijama bolesnika različitih autora, niža je nakon elektivnih operacija karcinoma kolona, između 3% i 7%^{19,20}, u poređenju sa operacijama karcinoma rektuma sa totalnom mezorektalnom

ekscizijom, gde je najčešće iznad 10%²¹⁻²³. Stopa postoperativnog mortaliteta nakon dehiscencije anastomoze je i do 22%, što je uzrok smrti i do jedne trećine umrlih bolesnika operisanih zbog kolorektalnog karcinoma^{19,21}. Operacije obolelih sa karcinomom rektuma prati i značajan morbiditet, veći i od 30%^{24,25}. Bolesnici sa klinički manifestnom dehiscencijom anastomoze, nakon operativnog lečenja karcinoma rektuma, imaju značajno lošije rezultate lečenja uzimajući u obzir kapacitet neorektuma, probleme sa evakuacijom, urgencijom pri defekaciji i inkontinencijom²⁶. O uticaju dehiscencije anastomoze na dužinu preživljavanja operisanih bolesnika ne postoji saglasnost u literaturi^{24,27-30}.

Proces zarastanja kako operativne tako i neoperativne rane sastoji se iz tri faze: inflamatorne, sinteze matriksa i faze remodeliranja³¹. Klinički manifestna dehiscencija anastomoze najčešće se dešava između petog i sedmog postoperativnog dana, koji predstavljaju početak reparativne faze zarastanja sa maturacijom kolagena kao vodećim procesom³². Eksperimentalna istraživanja na životinjama su pokazala da biohemijska čvrstina kreirane anastomoze u ranom postoperativnom periodu direktno zavisi od dijagonalno raspoređene mreže kolagenih vlakana u submukozi debelog creva³³. Smanjenje čvrstine anastomoze u neposrednom postoperativnom toku posledica je značajnog gubitka kolagena u regiji anastomoze. Razgradnja kolagena najintenzivnija je prva tri do četiri dana, da bi se nakon toga, sinteza kolagena, značajno povećavala³⁴. Ekstracelularni matriks, posebno metabolizam kolagena i mogući njegovi poremećaji, danas se smatraju najvažnijim za proces zarastanja anastomoze³².

Matriksne metaloproteinaze (MMP) su najvažnija karika u očuvanju homeostaze ekstracelularnog matriksa brojnih tkiva i učestvuju u brojnim procesima kao što su reprodukcija, morfogeneza, embrionalni razvoj, remodeliranje kosti, angiogeneza i zarastanje tkiva³⁵. To su endopeptidaze i do sada su kod ljudi otkrivena 23 člana ove proteinske familije. Na transkripcionom nivou njihova sinteza indukovana je proinflamatornim citokinima, faktorima rasta, hormonima, ultraljubičastim zračenjem, fizičkim stresom, ćelijsko-ćelijskim i interakcijama ćelije i matriksa^{32,35}. Sekretuju se u spoljašnju sredinu u neaktivnoj formi, kao zimogeni ili promatriksne metaloproteinaze, izuzev neutrofila, makrofaga i Panneth-ovih ćelija gde se nalaze skladištene u granulama³⁵. Njihova funkcija je složena i zavisi od

odnosa brojnih aktivatora i inhibitora tkivnih matriksnih metaloproteinaza (TIMMP)³².

Pokazano je da je za povišenu kolagenaznu aktivnost u regiji intestinalne anastomoze odgovorna matriksna metaloproteinaza 9 (MMP-9)³⁶. Povišena koncentracija aktivne forme ovog enzima dovodi do lokalizovane degradacije matriksa i prolaznog smanjenja čvrstine anastomoze³². U uslovima kompromitovanog zarastanja aktivnost MMP-a je intenzivnija i nije lokalizovana što doprinosi dehiscenciji učinjene anastomoze³². Neki autori ukazuju na značaj određivanja MMP-a u serumu bolesnika sa kolorektalnim karcinomom kao važnog prognostičkog faktora u smislu preživljavanja i ishoda bolesti, koji je čak senzitivniji i od klasičnih tumorskih markera³⁷. Veliki broj hirurga i danas rutinski postavlja dren u trbušnu duplju nakon kreiranja intestinalnih anastomoza, iako njihova vrednost u prevenciji anastomotskih i drugih komplikacija nije dokazana³⁸. Cilj drenaže je u sprečavanju akumulacije tečnosti u karličnoj i trbušnoj duplji i mogućnosti ranog otkrivanja dehiscencije anastomoze na osnovu fekalnog ili gnojnog sadržaja drenažne tečnosti. Poslednjih nekoliko godina još jedna mogućnost se pokazala značajnom kod obolelih sa učinjenom drenažom tokom operativnog lečenja, a odnosi se na mogućnost analize drenažne tečnosti u svrhu što ranijeg otkrivanja dehiscencije anastomoze³⁹. Određivanje proinflammatoryh citokina i faktora rasta u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti može da bude od koristi u ranoj detekciji dehiscencije intestinalnih anastomoza^{18,40}. U nama dostupnoj literaturi, samo je jedan rad, izveden kao pilot studija, u kome se ukazuje na značaj određivanja aktivnosti MMP 8 i 9 u detekciji dehiscencije anastomoze kod bolesnika operisanih zbog karcinoma rektuma⁴¹.

Komplikacije operativnog lečenja obolelih sa kolorektalnim karcinomom značajno doprinose povećanom postoperativnom morbiditetu i mortalitetu bolesnika. Produžavaju trajanje dužine hospitalizacije i uvećavaju troškove lečenja, a predstavljaju i negativni prognostički faktor u smislu dužine preživljavanja operisanih bolesnika. Specifične komplikacije sa svoje strane značajno menjaju i kvalitet života. Iznalaženje načina za ranim otkrivanjem rizika od pojave specifičnih komplikacija operativnog lečenja, bez ispoljenih jasnih kliničkih manifestacija, omogućilo bi i ranije preduzimanje odgovarajućih terapijskih mera u cilju smanjenja ili eliminisanja negativnih efekata.

Određivanje CRP-a u serumu bolesnika sa kolorektalnim karcinomom, kao parametra sistemskog inflamatornog odgovora, pokazao se korisnim prognostičkim faktorom dužine preživljavanja bolesnika. Poslednjih godina ukazano je da porast koncentracije CRP-a korelira i sa rizikom pojave infektivnih komplikacija nakon operativnog lečenja. Određivan je u serumu kao nespecifični marker inflamacije i do sada, u nama dostupnoj literaturi, ne postoje jasni zaključci o vrednosti određivanja CRP-a u serumu u detekciji specifičnih komplikacija operativnog lečenja. Dalje, ne postoje nikakvi podaci o određivanju koncentracije CRP-a u peritoneumskoj tečnosti. Peritoneumska tečnost po svom sastavu odgovara serumskoj tečnosti, a sam peritoneum predstavlja semipermeabilnu membranu. I dok sama operativna trauma, infektivni fokus bilo koje lokalizacije, dovodi do porasta vrednosti koncentracije CRP-a u serumu, naša je pretpostavka da bi porast koncentracije CRP-a u peritoneumskoj tečnosti bio značajno viši kod obolelih sa specifičnim u poređenju sa opštim infektivnim komplikacijama operativnog lečenja. Inflamatorni proces lokalizovan u trbušnoj duplji uzrokovao bi povećano stvaranje i transudaciju peritoneumske tečnosti i na taj način povećanu koncentraciju CRP-a.

Dehiscencija intestinalnih anastomoza je potencijalno najopasnija komplikacija operativnog lečenja bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Poznato je da kreiranje prizidne ileo ili transverzokolostomije, u svrhu derivacije crevnog sadržaja, tokom operativnog lečenja obolelih sa karcinomom rektuma, ne sprečava dehiscenciju anastomoze, ali značajno umanjuje septične efekte ove komplikacije. Izvođenje derivacione stome tokom operativnog lečenja zavisi isključivo od individualne procene i odluke samog hirurga. Ako porast koncentracije CRP-a i MMP-9 u peritoneumskoj tečnosti predstavljaju predznak i značajno su povezani sa klinički manifestnom dehiscencijom anastomoze, ovo ispitivanje bi moglo da bude od značaja hirurzima u odluci o potrebi hirurške reintervencije.

II) HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

*Knowing is not enough; we must apply
Willing is not enough; we must do*

Johann von Goethe

HIPOTEZA

I Porast vrednosti koncentracije CRP-a i MMP-9 u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti u značajnoj je korelaciji sa učestalošću specifičnih komplikacija operativnog lečenja bolesnika sa kolorektalnim karcinomom

II Određivanje vrednosti koncentracije CRP-a u drenažnoj peritoneumskoj tečnosti predstavlja osetljiviju metodu za detekciju specifičnih komplikacija operativnog lečenja bolesnika sa kolorektalnim karcinomom u poređenju sa određivanjem vrednosti CRP-a u serumu

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Utvrditi povezanost porasta koncentracije CRP-a i MMP-9 u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti u detekciji dehiscencije učinjenih anastomoza
- Uporediti koncentracije MMP-9 u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti između grupa bolesnika sa i bez dehiscencije učinjenih anastomoza
-
- Uporediti porast koncentracije CRP-a u serumu i u peritoneumskoj tečnosti u grupi obolelih sa specifičnim komplikacijama
- Uporediti vrednosti koncentracije CRP-a u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti između grupa obolelih sa i bez specifičnih komplikacija operativnog lečenja
- Uporediti vrednosti koncentracija CRP-a u peritoneumskoj tečnosti između grupa bolesnika sa i bez opštih infektivnih komplikacija
- Analizirati povezanost vrednosti mGPS-a i učestalosti specifičnih i opštih infektivnih komplikacija operativnog lečenja
- Multivarijatnom analizom varijanse utvrditi značajnost pojedinih kliničkih i nekliničkih parametara u nastanku specifičnih komplikacija operativnog lečenja

III) METOD RADA I ISPITANICI

*Do what you can, with what you have,
where you are*

Theodor Roosevelt

DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je obavljeno kao prospektivna klinička studija kojom je obuhvaćeno 150 bolesnika sa karcinomom levog kolona i rektuma

ISPITANICI

- Kod svih obolelih preoperativno su bila učinjena odgovarajuća ispitivanja u cilju postavljanja dijagnoze i utvrđivanja proširenosti bolesti (klinički pregled, endoskopski pregled sa biopsijom promene i patohistološkom analizom, ultrazvuk abdomena (UZ), rentgenski pregled srca i pluća (RTG p/s)). Dodatna ispitivanja kao kompjuterizovana tomografija (MSCT) abdomena i/ili grudnog koša kod obolelih sa karcinomom kolona bila su učinjena samo kod bolesnika kod kojih je osnovnim ispitivanjima (UZ, RTG p/s) postavljena sumnja na diseminaciju osnovne bolesti. Kod obolelih sa karcinomima distalne i srednje trećine rektuma MSCT pregled male karlice učinjen je u svrhu utvrđivanja lokalne uznapređovalosti karcinomskog procesa i potrebe za preoperativnom adjuvantnom terapijom.
- Kod svih bolesnika registrovani su preoperativni parametri od značaja za ishod operativnog lečenja: godine starosti obolelih, pol, prisustvo sekundarne anemije, udruženih bolesti (šećerna bolest, hronična opstruktivna bolest pluća, arterijska hipertenzija), indeks telesne mase (BMI – *body mass index*).

- Preoperativno je kod svih obolelih određivana vrednost modifikovanog *Glasgow* prognostičkog skora (mGPS) shodno zadatim kriterijumima (koncentracija albumina i CRP-a u serumu)¹¹.
- Iz istraživanja su isključeni oni bolesnici kod kojih su preoperativno već postojali klinički znaci infekcije ili nekog drugog inflamatornog stanja.
- Sve operacije su izvedene u Klinici za opštu hirurgiju Vojnomedicinske akademije od strane hirurga sa najmanje 30 ovakvih hirurških intervencija godišnje
- Mehanička preoperativna priprema debelog creva je učinjena samo kod obolelih sa karcinomom rektuma
- Analizom su obuhvaćeni samo bolesnici kod kojih je učinjena klasična *otvorena*, elektivna, radikalna ili palijativna hirurška intervencija sa učinjenom kolokoloničnom ili kolorektalnom anastomozom, šavnom tehnikom ili uz pomoć mehaničkih šivača. Iz studije su isključeni bolesnici operisani zbog recidiva tumora. Izvođenje derivacione ileo ili transverzokolostomije zavisilo je od individualne procene operatora. Pre zatvaranja laparotomijske incizije trbušna duplja operisanih bolesnika je drenirana sa najmanje jednim rebrastim gumenim ili cevastim drenom postavljenim u predeo *Douglas*-ovog špaga ili presakralno, u regiji učinjene kolo-rektalne anastomoze.
- Intraoperativno su registrovani lokalizacija tumora (levi kolon, rektum), postojanje intraabdominalne diseminacije bolesti (karcinoza peritoneuma, metastaze u jetri), lokalne uznapređovalosti bolesti (makroskopski prisutna infiltracija seroze i/ili peritoneuma i okolnih organa), prisustvo drugih patoloških stanja u trbušnoj duplji (holelitijaza, ciste ovarijuma itd) i eventualnih sinhronih tumora debelog creva.
- U neposrednom postoperativnom toku registrovana je pojava svih opštih (pneumonija, urinarna infekcija, infekcija uzrokovana centralnim venskim kateterom) i specifičnih (infekcija predela operativne rane, dehiscencija anastomoze, pojava intraabdominalnih apscesnih kolekcija) infektivnih komplikacija. Crvenilo, otok i gnojna sekrecija na mestu laparotomijske rane bili su klinički kriterijumi za postojanje infekcije u predelu operativne incizije¹¹. Klinički parametri dehiscencije anastomoze bili su definisani pojavom gnojnog ili fekalnog sadržaja na mestu drena, pelvičnog apscesa,

peritonitisa, rektovaginalne fistule ili pojavom gnojavog sadržaja iz rektuma (*per recti*)¹⁵. Rutinska radiografska kontrola kontrastnim snimanjem anastomoze nije primenjivana, obzirom da bolesnici sa asimptomatskim, klinički nemanifestnim dehiscencijama, nisu bili od značaja za ovo istraživanje. Kod obolelih sa niskim kolorektalnim anastomozama digitorektalni pregled činio je sastavni deo pregleda u detekciji eventualne dehiscencije anastomoze. Postojanje intraabdominalnih apscesa određeno je gnojom sekrecijom nakon hirurške ili perkutane drenaže ovih kolekcija pod kontrolom ultrazvuka¹¹. Odgovarajuća klinička slika uz pozitivan RTG nalaz kod pneumonije, nalaz sedimenta urina i urinokulture kod urinarne infekcije i pozitivne hemokulture kod infekcije uzrokovane centralnim venskim kateterom definisali su postojanje pojedinih opštih infektivnih komplikacija.

- Prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana određivane su koncentracije CRP-a u serumu i peritoneumskoj drenažnoj tečnosti imunonefelometrijskom metodom na autoanalizatoru SIEMENS (*DADE Behring BN II*), a aktivnost MMP-9 u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) metodom komercijalnim testovima (*eBioscience*). Ovi laboratorijski parametri su određivani u Institutu za medicinsku biohemiju Vojnomedicinske akademije.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Pored uobičajenih parametara deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, raspon, 95% granice poverenja i frekvencije pojave nekih obeležja), korišćeni su i drugi testovi iz domena analitičke statistike.

U zavisnosti od normalnosti raspodele praćenih parametara i broja grupa između kojih je tražena statistička značajnost, od parametarskih testova je korišćen *Studentov t* test za nezavisna obeležja, a od neparametarskih testova *Wilcoxon-ov* test, *Mann-Whitney U* test, *Friedman-ova* analiza varijanse za ponovljena merenja i *Kruskal-Wallis* test za nezavisna obeležja.

Postojanje statistički značajne razlike između distribucija frekvencija pojedinih grupa proveravana je primenom *hi* (χ^2) kvadrat testa.

Smer i intenzitet korelacije pojedinih parametara analizirani su primenom *Pearson*-ove korelacione analize.

Primenom binarne logističke regresije procenjivan je značaj brojnih faktora rizika na ciljni ishod operativnog lečenja.

Senzitivnost i specifičnost bitnih biohemijskih markera analizirani su primenom tzv. ROC (*receiver operating characteristic*) krive.

Minimalna statistička značajnost utvrđena je na nivou **p <0,05**.

Za statističku analizu korišćen je komercijalni statistički softver SPSS, verzija 17 (SAD).

IV) REZULTATI

Scientific truth, which I formerly thought of as fixed, as though it could be weighted and measured, is changeable. Add a fact, change the outlook, and you have a new truth.

William J. Mayo

Prospektivnom analizom je obuhvaćeno 150 bolesnika sa kolorektalnim karcinomom koji su operisani u Klinici za opštu hirurgiju VMA u periodu od aprila 2011. godine do novembra 2012. godine. Svi analizirani bolesnici su ispunjavali zadate kriterijume za izbor ispitanika.

Opšti podaci

U Tabeli 1. prikazane su određene karakteristike ispitanika.

Tabela 1. Karakteristike operisanih bolesnika

		Ukupno (N=150)
Pol	M	94 (66,7%)
	Ž	56 (33,3%)
Godine starosti	X±SD	65±11
	Raspon	33 - 87
	Mediana	65
BMI	X±SD	25,80±4,14
	Mediana	25,18
Udružene bolesti	DA	85 (56,7%)
	NE	65 (43,3%)
Lokalizacija tumora	Lijenalna fleksura	12 (8%)
	Descendentni kolon	2 (1,3%)
	Sigmoidni kolon	33 (22%)
	Rektosigmoidni prelaz	38 (25,3%)
	Rektum – proksimalni (10-15cm)	9 (6%)
	Rektum – središnji deo (5-10cm)	36 (24%)
Rektum – distalni (<5cm)	20 (13,3%)	
Stadijum bolesti	T1	11 (7,3%)
	T2	14 (9,3%)
	T3	122 (81,3%)
	T4	3 (2%)
	N0	91 (60,7%)

	N1 (1-3)	41 (27,3%)
	N2 (4-6)	16 (10,7%)
	N3 (>6)	2 (1,3%)
	M0	136 (90,7%)
	M1	14 (9,3%)
Astler-Coller	A	10 (6,7%)
	B1	12 (8%)
	B2	66 (44%)
	C1	2 (1,3%)
	C2	46 (30,7%)
	D	14 (9,3%)
Anastomoza	Kolo-kolo	47 (31,3%)
	Kolo-rekto	103 (68,7%)
	Šavna	63 (42%)
	Mehanička	87 (58%)
Preoperativno zračenje	DA	28 (18,7%)
	NE	122 (81,3%)
Derivaciona stoma	Transverzokolostoma	45 (30%)
	Ileostoma	4 (2,7%)
	NE	101 (67,3%)
mGPS	0	92 (61,3%)
	1, 2	58 (38,7%)
Morbiditet	Ukupne komplikacije	51/150 (34%)
	Specifične komplikacije	41/150 (27,3%)
	Opšte komplikacije	10/150 (6,7%)
Mortalitet		6/150 (4%)

Operisana su 94 (66,7%) muškarca i 56 žena (33,3%), (odnos M:Ž = 1,7:1). Najmlađi operisani bolesnik je imao 33, a najstariji 87 godina. Prosečna starost obolelih je bila 65±11 godina. Udružene bolesti je imalo 85 (56,7%) bolesnika. Karcinomi levog kolona su bili prisutni kod 85 (56,7%), a rektuma kod 65 (43,3%) obolelih. Bolesnika sa T3 tumorima je bilo 122 (81,3%), metastatski izmenjene limfne čvorove je imalo 59 (39,3%), a metastatsku bolest 14 (9,3%) obolelih. Učinjeno je 20 (13,3%) kolo-koloničnih i 130 (86,7%) kolo-rektalnih anastomoza. Kod četiri bolesnika je učinjena atipična segmentna resekcija jetre sa metastatskim promenama, kod dva tipična resekcija jetre i kod osam samo biopsija metastatskih promena. Kreirane su 63 (42%) šavne anastomoze, a onih učinjenih mehaničkim šivačima je bilo 87 (58%). Preoperativna zračna terapija je sprovedena kod 28 bolesnika, odnosno kod 50% obolelih sa karcinomima srednje i distalne trećine rektuma.

Ukupna stopa morbiditeta operativnog lečenja je bila **34%**, a mortaliteta **4%**. Specifične komplikacije operativnog lečenja su registrovane kod 41 (27,3%), a opšte kod 10 (6,7%) obolelih. U 99 operisanih bolesnika postoperativni tok je bio bez komplikacija.

Univarijantna i multivarijantna analiza faktora rizika

U Tabeli 2. prikazani su rezultati univarijantne i multivarijantne analize faktora rizika za nastanak ukupnih komplikacija (N=51) operativnog lečenja.

Tabela 2. Ukupne komplikacije (N=51) univarijantna i multivarijantna analiza

Varijabla		Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza			p
		Komplikacije	p	RR	95% granice poverenja Donja Gornja		
Godine starosti	X±SD	66±11 (N=51) 65±11 (N=150)	t = 0.561; p = 0.576	1,01	0,98	1,04	ns
	≤65 god. >65 god.	26/77 (33,8%) 25/73 (34,2%)	χ ² =0.012; p = 0.912	1,02	0,52	2,00	ns
Pol	M	43/94 (45,7%)	χ ² =14.107 p<0.001	5,06	2,16	11,85	p<0,001
	Ž	8/56 (14,3%)					
BMI	X±SD	26,44±4,61 (N=51) 25,80±4,14 (N=150)	t = 0.926; p = 0.355	1,01	0,98	1,15	ns
Lokalizacija TU	Levi kolon Rektum	11/47 (23,4%) 40/103 (38,8%)	χ ² = 2.771; p = 0.096	2,27	1,04	4,94	p<0,05
Udružene bolesti	DA	33/51 (64,7%)	χ ² = 1.568; p = 0.211	1,09	0,54	2,21	ns
	NE	52/99 (52,5%)					
Stadijum bolesti	T1, T2 T3, T4	8/25 (32%) 43/125 (34,4%)	χ ² = 0.000; p = 1.000	1,11	0,44	2,79	ns
	N0 N+	31/91 (34,1%) 20/59 (33,9%)					
Anastomoza	Šavna Mehanička	18/63 (28,6%) 33/87 (37,9%)	χ ² = 1.040; p = 0.308	1,53	0,76	3,01	ns
mGPS	0 1, 2	28/92 (30,4%) 23/58 (39,7%)	χ ² = 0.968; p= 0.325	1,50	0,76	2,99	ns

t – Studentov t test, χ² – „chi” kvadrat test, RR – relativni rizik

Pol bolesnika predstavlja visoko statistički značajan ($p<0,001$) faktor rizika za pojavu ukupnih komplikacija operativnog lečenja i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi. U multivarijantnoj analizi bolesnici sa karcinomom rektuma imali su dva puta veći rizik za nastanak komplikacija.

U Tabeli 3. prikazani su rezultati univarijantne i multivarijantne analize faktora rizika za nastanak specifičnih (N=41) komplikacija operativnog lečenja.

Tabela 3. Specifične komplikacije (N=41) univarijantna i multivarijantna analiza

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza			
		Komplikacije	p	RR	95% granice poverenja Donja Gornja		p
Godine starosti	X±SD	67±11 (N=41) 65±11 (N=150)	$t=1,032$ $p=0,304$	1,02	0,98	1,05	<i>ns</i>
	≤65 god. >65 god.	19/77 (24,7%) 22/73 (30,1%)	$\chi^2=0,321$ $p=0,571$	1,31	0,64	2,70	<i>ns</i>
Pol	M Ž	35/94 (37,2%) 6/56 (10,7%)	$\chi^2=11,127$ $p<0,001$	4,94	1,92	12,71	$p<0,001$
BMI	X±SD	26,37±4,95 (N=41) 25,80±4,14 (N=150)	$t=0,748$ $p=0,455$	1,05	0,96	1,14	<i>ns</i>
Lokalizacija TU	Levi kolon Rektum	9/47 (19,1%) 32/103 (31,1%)	$\chi^2=1,747$ $p=0,186$	2,06	0,89	4,76	<i>ns</i>
Udružene bolesti	DA NE	29/41 (70,7%) 56/109 (51,4%)	$\chi^2=3,791$ $p=0,052$	1,57	0,73	3,42	<i>ns</i>
Stadijum bolesti	T1, T2 T3, T4	5/25 (20%) 36/125 (28,8%)	$\chi^2=0,430$ $p=0,512$	1,62	0,56	4,64	<i>ns</i>
	N0 N+	25/91 (27,5%) 16/59 (27,1)	$\chi^2=0,020$ $p=0,889$	1,02	0,49	2,12	<i>ns</i>
Anastomoza	Šavna Mehanička	14/63 (22,2%) 27/87 (31%)	$\chi^2=1,019$ $p=0,313$	1,58	0,75	3,33	<i>ns</i>
mGPS	0 1, 2	20/92 (21,7%) 21/58 (36,2%)	$\chi^2=3,056$ $p=0,080$	2,04	0,99	4,24	<i>ns</i>

t – Studentov *t* test, χ^2 – „chi“ kvadrat test, RR – relativni rizik

I u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi pol obolelih je visoko statistički značajan ($p<0,001$) faktor rizika za pojavu specifičnih komplikacija operativnog

lečenja. Udružene bolesti se pojavljuju u univarijantnoj analizi kao mogući faktor rizika na granici statističke značajnosti ($p=0,052$).

U Tabeli 4. prikazana je univarijantna i multivarijantna analiza faktora rizika za pojavu dehiscencije anastomoze (N=15).

Tabela 4. Dehiscencija anastomoze (N=15) univarijantna i multivarijantna analiza

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza			
	Komplikacije	p	RR	95% granice poverenja		p	
				Donja	Gornja		
Godine starosti	X±SD	68±14 (N=15) 65±11 (N=150)	$t=0,953$ $p=0,342$	1,02	0,98	1,08	<i>ns</i>
	≤65 god. >65 god.	5/77 (6,5%) 10/73 (13,7%)	$\chi^2=1,435$ $p=0,231$	2,29	0,74	7,04	<i>ns</i>
Pol	M Ž	14/94 (14,9%) 1/56 (1,6%)	$\chi^2=5,322$ $p<0,05$	9,62	1,23	75,34	$p<0,05$
BMI	X±SD	25,35±3,85 (N=15) 25,80±4,14 (N=150)	$t=0,404$ $p=0,687$	0,97	0,84	1,11	<i>ns</i>
Lokalizacija							
TU	Levi kolon Rektum	2/47 (4,2%) 13/103 (12,6%)	$\chi^2=3,525$ $p=0,060$	7,72	0,99	60,55	$p=0,052$
Anastomoza	>10cm ≤10cm	2/85 (2,3%) 13/65 (20%)	$\chi^2=10,86$ $p<0,001$	10,3 7	2,25	47,84	$p<0,01$
Udružene bolesti	DA NE	10/85 (11,7%) 5/65 (7,7%)	$\chi^2=0,302$ $p=0,583$	1,17	0,39	3,48	<i>ns</i>
Stadijum bolesti	T1, T2 T3, T4	3/25 (12%) 12/125 (9,6%)	$\chi^2=0,000$ $p=1,000$	1,28	0,33	4,93	<i>ns</i>
	N0 N+	8/91 (8,8%) 7/59 (11,9%)	$\chi^2=0,112$ $p=0,738$	1,40	0,48	4,08	<i>ns</i>
Anastomoza	Šavna Mehan.	3/63 (4,8%) 12/87 (13,8%)	$\chi^2=2,384$ $p=0,123$	3,20	0,86	11,86	<i>ns</i>
mGPS	0 1, 2	12/92 (13%) 3/58 (5,2%)	$\chi^2=1,652$ $p=0,199$	1,29	0,42	3,99	<i>ns</i>
Preoperativno zračenje	DA NE	8/28 (28,6%) 7/122 (5,7%)	$\chi^2=10,778$ $p=0,001$	153, 14	16,74	1400,7 4	$p<0,001$
Prizidna stoma	DA	10/49 (20,4%)	$\chi^2=7,126$ $p<0,05$	268, 00	28,50	2520,2 0	$p<0,001$
	NE	5/101 (5%)					

t – Studentov *t* test, χ^2 – „chi” kvadrat test, RR – relativni rizik

Muškarci, bolesnici sa tumorima srednje i distalne trećine rektuma ($\leq 10\text{cm}$), kod kojih je sprovedena preoperativna zračna terapija i oni sa kreiranom derivacionom stomom tokom operativnog lečenja imali su najveći rizik od dehiscencije anastomoze.

U Tabeli 5. prikazana je univarijantna i multivarijantna analiza faktora rizika za nastanak opštih komplikacija operativnog lečenja (N=10).

Tabela 5. Opšte komplikacije (N=10) univarijantna i multivarijantna analiza

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza			
	Komplikacije		<i>p</i>	RR	95% granice poverenja Donja Gornja		<i>p</i>
Godine starosti	X±SD	62±12 (N=10) 65±11 (N=150)	t=0,831 p=0,407	0,97	0,92	1,02	ns
	≤65 god. >65 god.	7/77 (9,1%) 3/73 (4,1%)	$\chi^2=0,801$ p=0,371	2,33	0,58	9,39	ns
Pol	M Ž	8/94 (8,5%) 2/56 (3,6%)	$\chi^2=0,697$ p=0,404	2,51	0,51	12,27	ns
	X±SD	26,70±3,01 (N=10) 25,80±4,14 (N=150)	t=0,675 p=0,501	1,05	0,91	1,21	ns
Lokalizacija TU	Levi kolon Rektum	2/47 (4,3%) 8/103 (7,8%)	$\chi^2=0,200$ p=0,655	2,02	0,41	9,90	ns
Udružene bolesti	DA NE	4/10 (40%) 81/140 (57,9%)	$\chi^2=0,594$ p=0,441	2,79	0,75	10,34	ns
Stadijum bolesti	T1, T2 T3, T4	3/25 (12%) 7/125 (5,6%)	$\chi^2=0,536$ p=0,464	2,30	0,55	9,58	ns
	N0 N+	6/91 (6,6%) 4/59 (6,8%)	$\chi^2=0,084$ p=0,772	1,03	0,28	3,82	ns
Anastomoza	Šavna Mehanička	4/63 (6,3%) 6/87 (6,9%)	$\chi^2=0,040$ p=0,882	1,09	0,30	4,04	ns
mGPS	0	8/92 (8,7%)	$\chi^2=0,844$	2,67	0,55	13,02	ns
	1, 2	2/58 (3,4%)	p=0,358				

t – Studentov t test, χ^2 – „chi” kvadrat test, RR – relativni rizik

Učinjenim analizama nije identifikovan niti jedan značajan faktor rizika za nastanak opštih komplikacija operativnog lečenja.

Vrednosti CRP-a u serumu

U narednim tabelama prikazane su prosečne vrednosti koncentracije CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti i odnosi koncentracija, prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana, u grupama bolesnika bez i sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama operativnog lečenja.

Tabela 6. Vrednosti CRP-a u serumu kod bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
S-BEZ-1	99	95,15	87,57	102,72	10,44	220,57	37,97
S-BEZ-3	99	113,47	105,35	121,59	28,36	255,51	40,72
S-BEZ-5	99	57,10	51,49	62,72	10,74	137,03	28,15
S-BEZ-7	99	49,71	43,74	55,68	9,27	155,62	29,95

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, $p < 0,001$, S – serum

Tabela 7. Kretanje prosečnih vrednosti CRP-a u serumu kod bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
S-BEZ-1 vs S-BEZ-3	99	3,361149	
S-BEZ-1 vs S-BEZ-5	99	6,535568	
S-BEZ-1 vs S-BEZ-7	99	6,994541	
S-BEZ-3 vs S-BEZ-5	99	8,408108	$p < 0,001$
S-BEZ-3 vs S-BEZ-7	99	8,035061	
S-BEZ-5 vs S-BEZ-7	99	3,804416	

*Wilcoxon test, S – serum

Postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u vrednostima CRP-a u serumu po danima kod obolelih bez komplikacija.

Tabela 8. Vrednosti CRP-a u serumu kod bolesnika sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
S-UK-1	51	111,79	99,23	124,34	36,68	238,00	44,63
S-UK-3	51	189,72	170,12	209,32	68,08	331,26	69,69
S-UK-5	50	144,65	124,90	164,40	44,92	318,43	69,49
S-UK-7	49	116,25	95,57	136,94	28,78	304,75	72,01

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **$p < 0,001$** , S – serum, UK – ukupne

Tabela 9. Kretanje prosečnih vrednosti CRP-a u serumu kod bolesnika sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
S-UK-1 vs S-UK-3	51	5,6522	$p < 0,001$
S-UK-1 vs S-UK-5	50	2,2830	$p < 0,05$
S-UK-1 vs S-UK-7	49	0,2437	ns
S-UK-3 vs S-UK-5	50	3,2676	$p < 0,05$
S-UK-3 vs S-UK-7	49	4,2226	$p < 0,001$
S-UK-5 vs S-UK-7	49	3,2876	$p < 0,05$

*Wilcoxon test, S – serum, UK – ukupne

Postoji statistički značajna razlika u koncentracijama CRP-a u serumu po danima u grupi obolelih sa ukupnim komplikacijama. Izuzetak čini jedino odnos koncentracija CRP-a u serumu između prvog i sedmog postoperativnog dana.

Tabela 10. Vrednosti CRP-a u serumu kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
S-SPEC-1	41	109,39	94,29	124,48	36,68	238,00	47,81
S-SPEC-3	41	200,58	178,65	222,50	68,08	331,26	69,46
S-SPEC-5	40	154,84	132,47	177,21	51,52	318,43	69,96
S-SPEC-7	39	119,86	96,33	143,39	38,70	304,75	72,59

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **$p < 0,001$** , S – serum, SPEC – specifične

Tabela 11. Kretanje prosečnih vrednosti CRP-a u serumu kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
S-SPEC-1 vs S-SPEC-3	41	5,5008	p<0,001
S-SPEC-1 vs S-SPEC-5	40	2,7958	p<0,05
S-SPEC-1 vs S-SPEC-7	39	0,7675	ns
S-SPEC-3 vs S-SPEC-5	40	2,9033	p<0,05
S-SPEC-3 vs S-SPEC-7	39	3,9911	p<0,001
S-SPEC-5 vs S-SPEC-7	39	3,3632	p<0,001

*Wilcoxon test, S – serum, SPEC – specifične

Statistički značajna razlika ne postoji samo između prosečnih vrednosti CRP-a u serumu kod obolelih sa specifičnim komplikacijama između prvog i sedmog postoperativnog dana.

Tabela 12. Vrednosti CRP-a u serumu kod bolesnika sa opštim komplikacijama po danima(1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
S-OPŠ-1	10	121,63	101,75	141,50	62,91	156,84	27,78
S-OPŠ-3	10	145,20	107,36	183,03	74,13	235,92	52,90
S-OPŠ-5	10	103,91	66,21	141,61	44,92	217,79	52,70
S-OPŠ-7	10	102,17	50,91	153,43	28,78	275,56	71,66

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **ns**, S – serum, OPŠ – opšte

Nema statistički značajne razlike u vrednostima CRP-a u serumu po danima kod bolesnika sa opštim komplikacijama.

Vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti

Tabela 13. Vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
D-BEZ-1	99	21,49	18,38	24,60	4,05	79,7	15,61
D-BEZ-3	99	58,56	54,99	62,13	19,93	100,0	17,89
D-BEZ-5	99	41,87	38,64	45,10	10,50	106,0	16,20
D-BEZ-7	98	31,07	27,98	34,17	1,35	96,2	15,42

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **$p < 0,001$** , D – drenažna tečnost

Tabela 14. Kretanje prosečnih vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
D-BEZ-1 vs D-BEZ-3	99	8,4709	$p < 0,001$
D-BEZ-1 vs D-BEZ-5	99	7,1289	
D-BEZ-1 vs D-BEZ-7	98	4,2895	
D-BEZ-3 vs D-BEZ-5	99	7,3785	
D-BEZ-3 vs D-BEZ-7	98	7,8543	
D-BEZ-5 vs D-BEZ-7	98	6,1357	

*Wilcoxon test, D – drenažna tečnost

Postoji visoko statistički značajna razlika (**$p < 0,001$**) u vrednostima koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti po danima kod obolelih bez komplikacija.

Tabela 15. Vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
D-UK-1	50	32,19	24,86	39,53	6,95	135,83	25,81
D-UK-3	51	82,44	75,10	89,78	34,90	169,28	26,09
D-UK-5	50	81,67	72,24	91,10	10,47	180,57	33,19
D-UK-7	49	64,26	53,31	75,21	14,88	216,94	38,12

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **$p < 0,001$** , D – drenažna tečnost, UK – ukupne

Tabela 16. Kretanje prosečnih vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
D-UK-1 vs D-UK-3	50	5,623035	p<0,001
D-UK-1 vs D-UK-5	49	5,515775	p<0,001
D-UK-1 vs D-UK-7	48	4,348775	p<0,001
D-UK-3 vs D-UK-5	50	0,342691	ns
D-UK-3 vs D-UK-7	49	2,929478	p<0,05
D-UK-5 vs D-UK-7	49	4,003786	p<0,001

*Wilcoxon test, D – drenažna tečnost, UK – ukupne

Bez statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa ukupnim komplikacijama samo između trećeg i petog postoperativnog dana.

Tabela 17. Vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
D-SPEC-1	40	32,67	23,77	41,56	6,95	135,83	27,82
D-SPEC-3	41	83,00	74,29	91,70	34,90	169,28	27,58
D-SPEC-5	40	87,58	76,58	98,58	10,47	180,57	34,41
D-SPEC-7	39	68,10	54,82	81,37	14,88	216,94	40,95

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **p<0,001**, D – drenažna tečnost, SPEC – specifične

Tabela 18. Kretanje prosečnih vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
D-SPEC-1 vs D-SPEC-3	40	4,8926	p<0,001
D-SPEC-1 vs D-SPEC-5	39	4,8145	p<0,001
D-SPEC-1 vs D-SPEC-7	38	3,8939	p<0,001
D-SPEC-3 vs D-SPEC-5	40	1,5861	ns
D-SPEC-3 vs D-SPEC-7	39	2,1351	p<0,05
D-SPEC-5 vs D-SPEC-7	39	3,7678	p<0,001

*Wilcoxon test, D – drenažna tečnost, SPEC – specifične

Statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama ne postoji samo između trećeg i petog postoperativnog dana.

Tabela 19. Vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa opštim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
D-OPŠ-1	10	30,30	18,61	41,99	17,90	61,54	16,34
D-OPŠ-3	10	80,16	65,97	94,34	48,90	124,65	19,83
D-OPŠ-5	10	58,03	51,15	64,91	33,20	66,84	9,62
D-OPŠ-7	10	49,30	35,78	62,81	31,79	86,05	18,90

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **$p < 0,001$** , D – drenažna tečnost, OPŠ – opšte

Tabela 20. Kretanje prosečnih vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa opštim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
D-OPŠ-1 vs D-OPŠ-3	10	2,803	$p < 0,05$
D-OPŠ-1 vs D-OPŠ-5	10	2,803	$p < 0,05$
D-OPŠ-1 vs D-OPŠ-7	10	1,682	ns
D-OPŠ-3 vs D-OPŠ-5	10	2,803	$p < 0,05$
D-OPŠ-3 vs D-OPŠ-7	10	2,191	$p < 0,05$
D-OPŠ-5 vs D-OPŠ-7	10	1,376	ns

*Wilcoxon test, D – drenažna tečnost, OPŠ – opšte

Bez statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima CRP-a u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa opštim komplikacijama između prvog i sedmog i između petog i sedmog postoperativnog dana.

Vrednosti MMP-9

U narednim tabelama su prikazane prosečne vrednosti MMP-9 u drenažnoj tečnosti i odnosi koncentracija, prvog, trećeg, petog u sedmog postoperativnog dana, u grupama bolesnika bez komplikacija operativnog lečenja i sa dehiscencijom anastomoze.

Tabela 21. Koncentracije MMP-9 u drenažnoj tečnosti kod bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
<i>D-BEZ-1</i>	96	1239,09	1113,83	1364,35	107,70	3870,30	618,22
<i>D-BEZ-3</i>	93	1151,31	950,39	1352,23	199,80	9065,20	975,58
<i>D-BEZ-5</i>	96	1147,17	1033,78	1260,56	142,30	3386,40	559,64
<i>D-BEZ-7</i>	95	1086,55	991,53	1181,58	132,10	2963,30	466,47

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **$p < 0,001$** , D – drenažna tečnost

Tabela 22. Kretanje prosečnih vrednosti koncentracija MMP-9 u drenažnoj tečnosti kod bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
<i>D-BEZ-1 vs D-BEZ-3</i>	93	3,3410	$p < 0,001$
<i>D-BEZ-1 vs D-BEZ-5</i>	96	0,2942	ns
<i>D-BEZ-1 vs D-BEZ-7</i>	95	0,8574	ns
<i>D-BEZ-3 vs D-BEZ-5</i>	93	2,5308	$p < 0,05$
<i>D-BEZ-3 vs D-BEZ-7</i>	92	2,6245	$p < 0,05$
<i>D-BEZ-5 vs D-BEZ-7</i>	95	1,5423	ns

*Wilcoxon test, D – drenažna tečnost

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima koncentracija MMP-9 u drenažnoj tečnosti, kod obolelih bez komplikacija, između prvog i trećeg, trećeg i petog i trećeg i sedmog postoperativnog dana.

Tabela 23. Vrednosti MMP-9 u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa dehiscencijom anastomoze po danima (1,3,5,7)

	N	X	95% granice poverenja		Min	Max	SD
			Donja	Gornja			
D-DEH-1	15	1296,10	915,26	1676,94	850,40	3090,60	687,71
D-DEH-3	15	1114,79	733,28	1496,29	90,70	3242,20	715,96
D-DEH-5	13	1166,43	804,13	1528,73	14,90	2547,90	599,55
D-DEH-7	13	948,16	710,38	1185,94	1,40	1614,20	393,48

*Friedman-ANOVA, χ^2 test, **ns**, D – drenažna tečnost, DEH – dehiscencija anastomoze

Obzirom da ne postoji opšta statistička značajnost, analiza u cilju utvrđivanja odnosa u koncentracijama MMP-9 između pojedinih dana nije ni učinjena.

Korelaciona analiza vrednosti CRP-a u serumu i u drenažnoj tečnosti

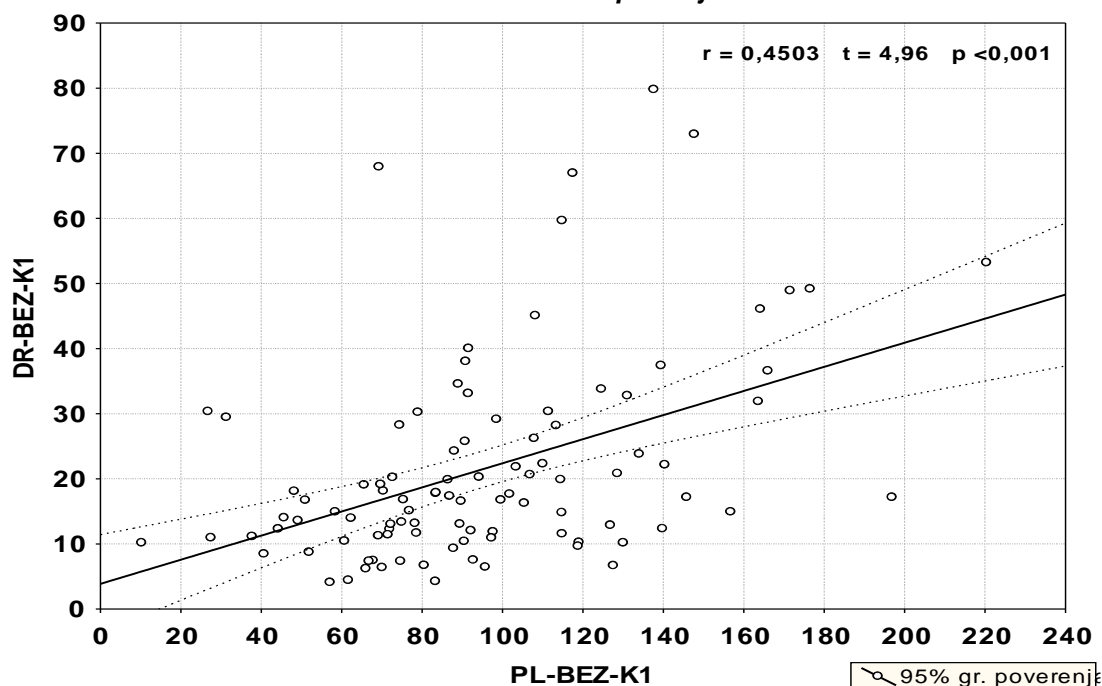
Narednim tabelama i grafikonima prikazana je usklađenost vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenu po grupama bolesnika odgovarajućih dana.

Tabela 24. Korelacija vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti u grupi bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	D-BEZ-1	D-BEZ-3	D-BEZ-5	D-BEZ-7
S-BEZ-1	r=0,4504 N=99 p<0,001			
S-BEZ-3		r=0,7275 N=99 p<0,001		
S-BEZ-5			r=0,7199 N=99 p<0,001	
S-BEZ-7				r=0,6808 N=98 p<0,001

*Pearson-ova korelaciona analiza, r – koeficijent korelacije. S – serum, D – drenažna tečnost

Grafikon 1. Korelacija vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti u grupi bolesnika bez komplikacija



Najveći stepen korelacije između vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti u grupi bolesnika bez komplikacija registrovan je trećeg postoperativnog dana – najveća vrednost koeficijenta korelacije.

Tabela 25. Korelacija vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti u grupi bolesnika sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	D-UK-1	D-UK-3	D-UK-5	D-UK-7
S-UK-1	r=0,1595 N=50 ns			
S-UK-3		r=0,2537 N=51 ns		
S-UK-5			r=0,5423 N=50 p<0,001	
S-UK-7				r=0,7079 N=49 p<0,001

*Pearson-ova korelaciona analiza, r – koeficijent korelacije, S – serum, D – drenažna tečnost, UK – ukupne

Visoko statistički značajna (**p<0,001**) povezanost vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod obolelih sa ukupnim komplikacijama, prisutna je petog i sedmog postoperativnog dana.

Tabela 26. Korelacija vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti u grupi bolesnika sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	D-SPEC-1	D-SPEC-3	D-SPEC-5	D-SPEC-7
S-SPEC-1	r=0,1537 N=40 ns			
S-SPEC-3		r=0,2913 N=41 ns		
S-SPEC-5			r=0,5314 N=40 p<0,001	
S-SPEC-7				r=0,7139 N=39 p<0,001

*Pearson-ova korelaciona analiza, r – koeficijent korelacije, S – serum, D – drenažna tečnost, SPEC – specifične

Visoko statistički značajna ($p<0,001$) povezanost vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti, u grupi bolesnika sa specifičnim komplikacijama, prisutna je petog i sedmog postoperativnog dana.

Tabela 27. Korelacija vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti u grupi bolesnika sa opštim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	D-OPŠ-1	D-OPŠ-3	D-OPŠ-5	D-OPŠ-7
S-OPŠ-1	r=0,3080 N=10 ns			
S-OPŠ-3		r=-0,0555 N=10 ns		
S-OPŠ-5			r=-0,1387 N=10 ns	
S-OPŠ-7				r=0,8202 N=10 p<0,05

*Pearson-ova korelaciona analiza, r – koeficijent korelacije, S – serum, D – drenažna tečnost, OPŠ – opšte

Statistički značajna povezanost vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod obolelih sa opštim komplikacijama registrovana je sedmog postoperativnog dana.

Vrednosti koncentracije CRP-a u serumu i drenu kod bolesnika bez komplikacija su u korelaciji svih dana, dok je značajna povezanost kod obolelih sa različitim vrstama komplikacija registrovana petog i sedmog postoperativnog dana.

Korelaciona analiza vrednosti koncentracija MMP-9 učinjena je samo unutar odgovarajućih grupa bolesnika.

Korelaciona analiza vrednosti MMP-9

Tabela 28. Korelacija prosečnih vrednosti MMP-9 u drenažnoj tečnosti kod bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	N	r	p
<i>D-BEZ-1 vs D-BEZ-3</i>	93	0,2754	<i>p<0,05</i>
<i>D-BEZ-1 vs D-BEZ-5</i>	96	0,5402	<i>p<0,001</i>
<i>D-BEZ-1 vs D-BEZ-7</i>	95	0,3752	<i>p<0,001</i>
<i>D-BEZ-3 vs D-BEZ-5</i>	93	0,3188	<i>p<0,05</i>
<i>D-BEZ-3 vs D-BEZ-7</i>	92	0,2325	<i>p<0,05</i>
<i>D-BEZ-5 vs D-BEZ-7</i>	95	0,4468	<i>p<0,001</i>

**Pearson-ova korelaciona analiza, r – koeficijent korelacije, D – drenažna tečnost*

Porast vrednosti koncentracije MMP-9 u drenažnoj tečnosti kod bolesnika bez komplikacija odgovara porastu vrednosti MMP-9 trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana.

Tabela 29. Korelacija prosečnih vrednosti MMP-9 u drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa dehiscencijom anastomoze po danima (1,3,5,7)

	N	r	p
<i>D-DEH-1 vs D-DEH-3</i>	15	0,6988	<i>p<0,05</i>
<i>D-DEH-1 vs D-DEH-5</i>	12	0,5137	<i>ns</i>
<i>D-DEH-1 vs D-DEH-7</i>	12	0,1910	<i>ns</i>
<i>D-DEH-3 vs D-DEH-5</i>	13	0,9017	<i>p<0,001</i>
<i>D-DEH-3 vs D-DEH-7</i>	13	0,3903	<i>ns</i>
<i>D-DEH-5 vs D-DEH-7</i>	12	0,6551	<i>p<0,05</i>

**Pearson-ova korelaciona analiza, r – koeficijent korelacije, D – drenažna tečnost, DEH – dehiscencija anastomoze*

Kod obolelih sa dehiscencijom anastomoze vrednosti koncentracija MMP-9 u drenažnoj tečnosti su u korelaciji između susednih dana.

Narednim tabelama i grafikonima prikazani su rezultati poređenja vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti po danima.

Poređenje vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti po danima i grupama bolesnika

Tabela 30. Odnos prosečnih vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod bolesnika bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
S-BEZ-1 vs D-BEZ-1	99	8,624506	p<0,001
S-BEZ-3 vs D-BEZ-3	99	8,638467	
S-BEZ-5 vs D-BEZ-5	99	6,704847	
S-BEZ-7 vs D-BEZ-7	98	7,691225	

*Wilcoxon test, S- serum, D – drenažna tečnost

Grafikon 2. Odnos vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod obolelih bez komplikacija po danima (1,3,5,7)

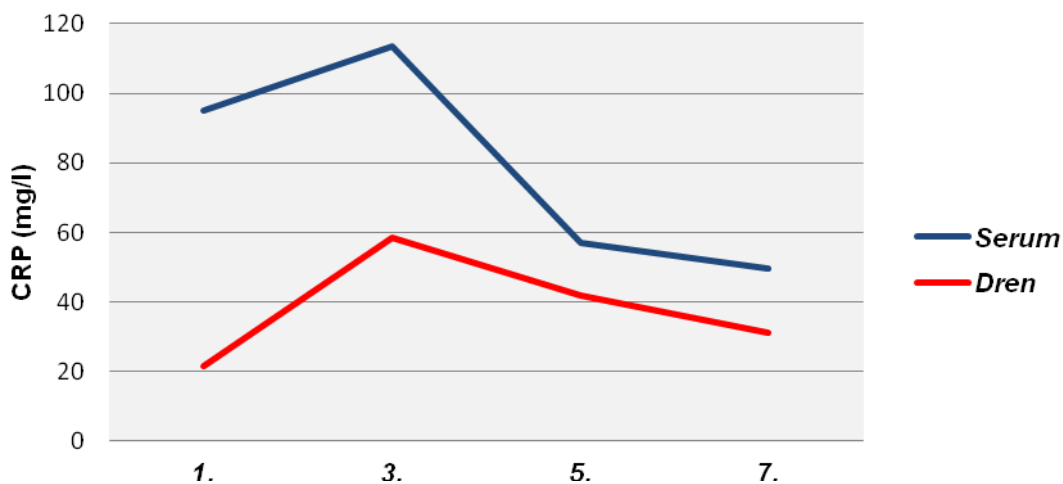


Tabela 31. Odnos prosečnih vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
S-UK-1 vs D-UK-1	50	6,009166	p<0,001
S-UK-3 vs D-UK-3	51	5,914658	
S-UK-5 vs D-UK-5	50	5,690608	
S-UK-7 vs D-UK-7	49	5,575459	

*Wilcoxon test, S- serum, D – drenažna tečnost, UK – ukupne

Grafikon 3. Odnos vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod obolelih sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

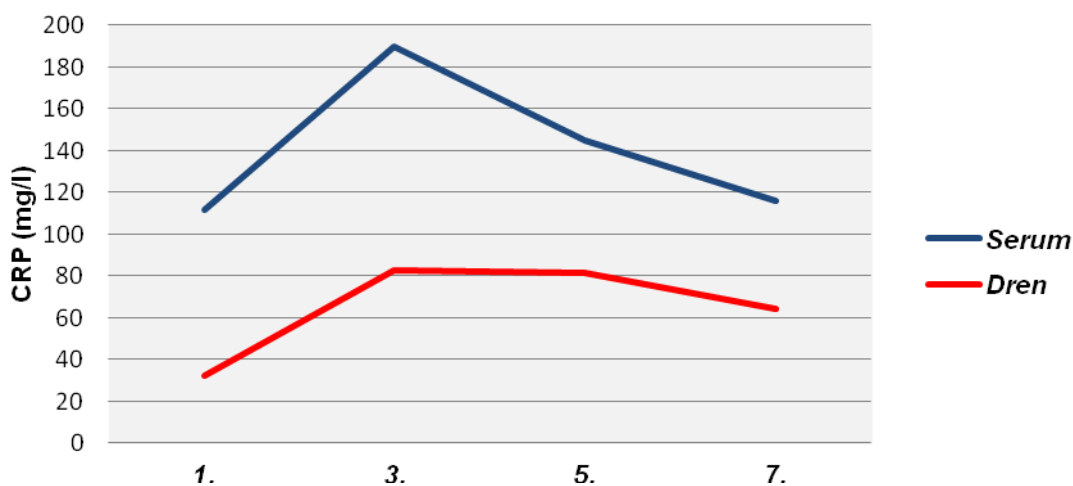


Tabela 32. Odnos prosečnih vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
S-SPEC-1 vs D-SPEC-1	40	5,309312	p<0,001
S-SPEC-3 vs D-SPEC-3	41	5,371240	
S-SPEC-5 vs D-SPEC-5	40	5,148017	
S-SPEC-7 vs D-SPEC-7	39	4,926114	

*Wilcoxon test, S – serum, D – drenažna tečnost, SPEC – specifične

Grafikon 4. Odnos vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod obolelih sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

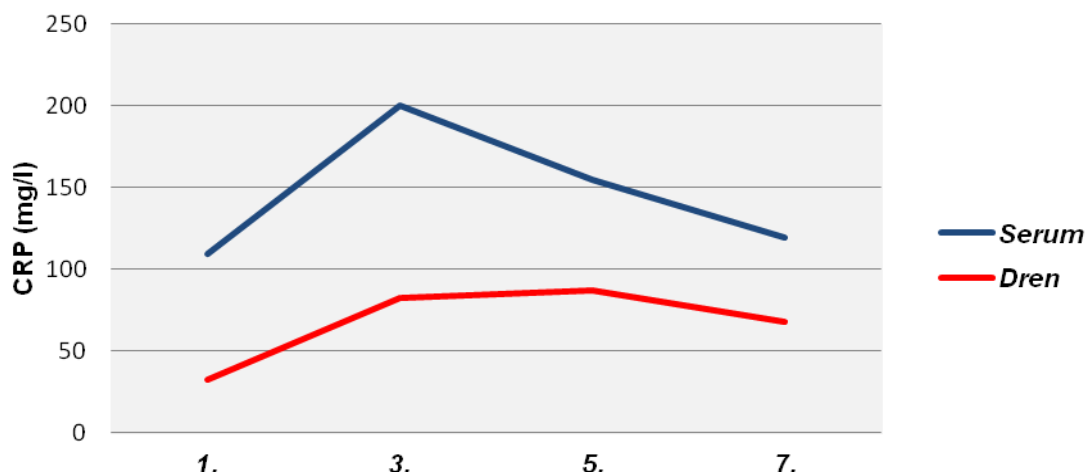
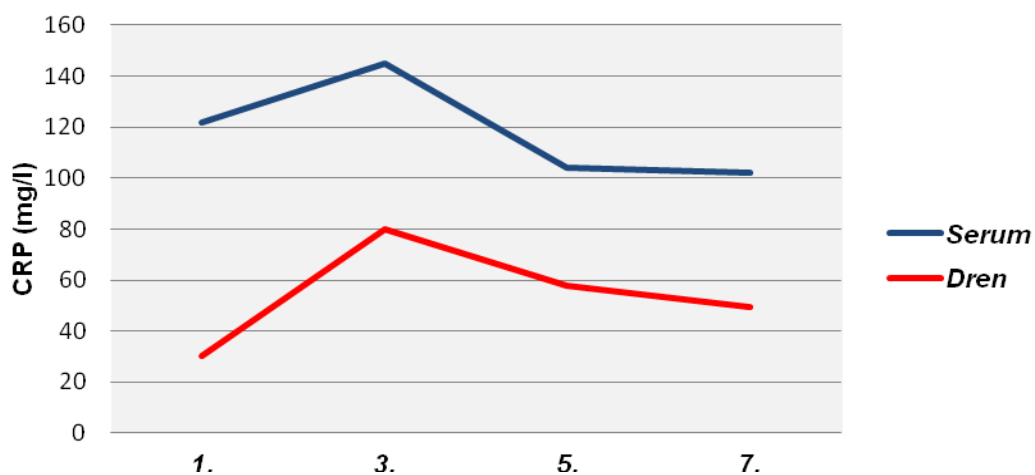


Tabela 33. Odnos prosečnih vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod bolesnika sa opštim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

	N	Z	p
S-OPŠ-1 vs D-OPŠ-1	10	2,803060	p<0,05
S-OPŠ-3 vs D-OPŠ-3	10	2,395342	
S-OPŠ-5 vs D-OPŠ-5	10	2,293412	
S-OPŠ-7 vs D-OPŠ-7	10	2,599201	

*Wilcoxon test, S – serum, D – drenažna tečnost, OPŠ – opšte

Grafikon 5. Odnos vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod obolelih sa opštim komplikacijama po danima



U narednim tabelama prikazani su rezultati poređenja vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti grupa bolesnika sa i bez ukupnih komplikacija odgovarajućih dana.

Tabela 34. Odnos vrednosti CRP-a u serumu između obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama prvog postoperativnog dana

	S-BEZ-1	S-UK-1	S-SPEC-1	S-OPŠ-1
	X:89,939	X:111,74	X:105,91	X:135,60
S-BEZ-1		0,178255	0,835161	0,107971
S-UK-1	0,178255		1,000000	1,000000
S-SPEC-1	0,835161	1,000000		0,887395
S-OPŠ-1	0,107971	1,000000	0,887395	

*Kruskal-Wallis test, $H=9,147924$, $p<0,05$, S – serum, UK – ukupne, SPEC – specifične, OPŠ – opšte

Iako postoji ukupna statistička značajnost ($p<0,05$), ona se gubi poređenjem učinjenim između grupa bolesnika za vrednosti koncentracija CRP-a u serumu prvog postoperativnog dana.

Tabela 35. Odnos vrednosti CRP-a u serumu između obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama trećeg postoperativnog dana

	S-BEZ-3	S-UK-3	S-SPEC-3	S-OPŠ-3
	X:68,404	X:132,64	X:140,60	X:100,00
S-BEZ-3		$p<0,001$	$p<0,001$	0,609763
S-UK-3	$p<0,001$		1,000000	0,628341
S-SPEC-3	$p<0,001$	1,000000		0,286964
S-OPŠ-3	0,609763	0,628341	0,286964	

*Kruskal-Wallis test, $H=65,18077$, $p<0,001$, S – serum, UK – ukupne, SPEC – specifične, OPŠ – opšte

Visoko statistički značajna razlika ($p<0,001$) prisutna je između vrednosti koncentracija CRP-a u serumu trećeg postoperativnog dana između grupe bolesnika bez komplikacija i onih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama.

Tabela 36. Odnos vrednosti CRP-a u serumu između obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama petog postoperativnog dana

	S-BEZ-5	S-UK-5	S-SPEC-5	S-OPŠ-5
	X:59,475	X:140,12	X:146,60	X:114,20
S-BEZ-5		$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,05$
S-UK-5	$p<0,001$		1,000000	1,000000
S-SPEC-5	$p<0,001$	1,000000		0,669317
S-OPŠ-5	$p<0,05$	1,000000	0,669317	

*Kruskal-Wallis test, $H=100,0890$, $p<0,001$, S – serum, UK – ukupne, SPEC – specifične, OPŠ – opšte

Petog postoperativnog dana statistički značajna razlika ($p<0,001$) u vrednostima koncentracija CRP-a u serumu registrovana je između grupe bolesnika bez komplikacija i onih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama. Statistički značajna razlika ($p<0,05$) postoji između grupe obolelih bez i onih sa opštim komplikacijama.

Tabela 37. Odnos vrednosti CRP-a u serumu između obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama sedmog postoperativnog dana

	S-BEZ-7	S-UK-7	S-SPEC-7	S-OPŠ-7
	X:65,596	X:132,74	X:135,73	X:121,10
S-BEZ-7		$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,05$
S-UK-7	$p<0,001$		1,000000	1,000000
S-SPEC-7	$p<0,001$	1,000000		1,000000
S-OPŠ-7	$p<0,05$	1,000000	1,000000	

*Kruskal-Wallis test, $H=68,84297$, $p<0,001$, S – serum, UK – ukupne, SPEC – specifične, OPŠ – opšte

Na **Grafikonu 6.** prikazane su vrednosti koncentracija CRP-a u serumu kod različitih grupa obolelih po danima.

Grafikon 6. Vrednosti CRP-a u serumu kod obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama po danima (1,3,5,7)

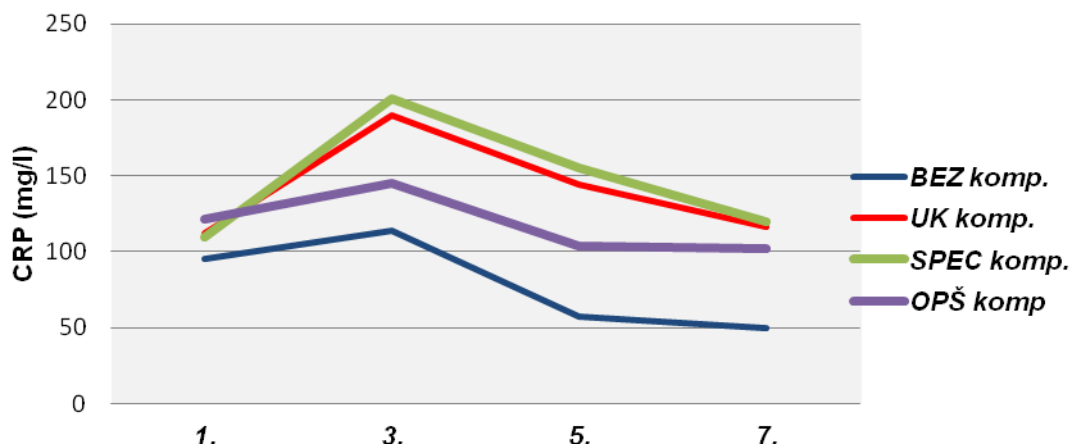


Tabela 38. Odnos vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti između obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama prvog postoperativnog dana

	D-BEZ-1	D-UK-1	D-SPEC-1	D-OPŠ-1
	X:84,394	X:115,45	X:112,69	X:126,50
D-BEZ-1		<i>p</i> <0,05	0,052408	0,165389
D-UK-1	<i>p</i> <0,05		1,000000	1,000000
D-SPEC-1	0,052408	1,000000		1,000000
D-OPŠ-1	0,165389	1,000000	1,000000	

*Kruskal-Wallis test, $H=14,92764$, $p<0,05$, D – drenažna tečnost, UK – ukupne, SPEC – specifične, OPŠ – opšte

Statistički značajna razlika ($p<0,05$) prvog postoperativnog dana registrovana je u vrednostima koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti između grupe obolelih bez i grupe sa ukupnim komplikacijama

Tabela 39. Odnos vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti između obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama trećeg postoperativnog dana

	<i>D-BEZ-3</i>	<i>D-UK-3</i>	<i>D-SPEC-3</i>	<i>D-OPŠ-3</i>
	X:72,434	X:128,73	X:128,76	X:128,60
<i>D-BEZ-3</i>		<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,05
<i>D-UK-3</i>	<i>p</i> <0,001		1,000000	1,000000
<i>D-SPEC-3</i>	<i>p</i> <0,001	1,000000		1,000000
<i>D-OPŠ-3</i>	<i>p</i> <0,05	1,000000	1,000000	

*Kruskal-Wallis test, $H=47,05129$, $p<0,001$, *D* – drenažna tečnost, *UK* – ukupne, *SPEC* – specifične, *OPŠ* – opšte

Trećeg postoperativnog dana visoko statistički značajna razlika ($p<0,001$) u vrednostima koncentracije CRP-a u drenažnoj tečnosti registrovana je između grupe bolesnika bez komplikacija i onih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama. Statistički značajna razlika ($p<0,05$) postoji između grupe obolelih bez i onih sa opštim komplikacijama.

Tabela 40. Odnos vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti između obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama petog postoperativnog dana

	<i>D-BEZ-5</i>	<i>D-UK-5</i>	<i>D-SPEC-5</i>	<i>D-OPŠ-5</i>
	X:61,636	X:137,98	X:146,18	X:105,20
<i>D-BEZ-5</i>		<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	0,135753
<i>D-UK-5</i>	<i>p</i> <0,001		1,000000	0,602157
<i>D-SPEC-5</i>	<i>p</i> <0,001	1,000000		0,265070
<i>D-OPŠ-5</i>	0,135753	0,602157	0,265070	

*Kruskal-Wallis test, $H=91,47634$, $p<0,001$, *D* – drenažna tečnost, *UK* – ukupne, *SPEC* – specifične, *OPŠ* – opšte

Petog postoperativnog dana postoji visoko statistički značajna razlika ($p<0,001$) u vrednostima koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti između grupe obolelih bez i grupe obolelih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama.

Tabela 41. Odnos vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti između obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama sedmog postoperativnog dana

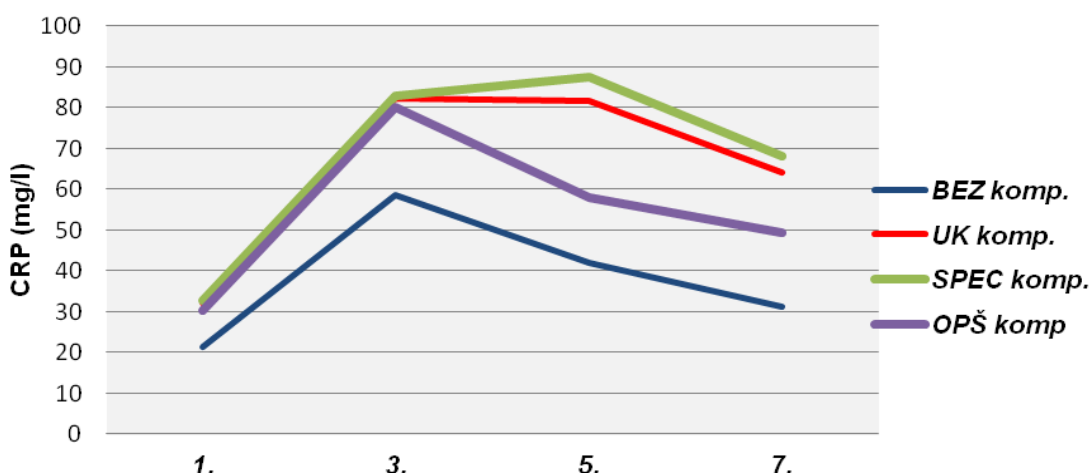
	<i>D-BEZ-7</i>	<i>D-UK-7</i>	<i>D-SPEC-7</i>	<i>D-OPŠ-7</i>
	X:65,571	X:131,43	X:134,87	X:118,00
<i>D-BEZ-7</i>		$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,05$
<i>D-UK-7</i>	$p<0,001$		1,000000	1,000000
<i>D-SPEC-7</i>	$p<0,001$	1,000000		1,000000
<i>D-OPŠ-7</i>	$p<0,05$	1,000000	1,000000	

*Kruskal-Wallis test, $H=66,75506$, $p<0,001$, *D* – drenažna tečnost, *UK* – ukupne, *SPEC* – specifične, *OPŠ* – opšte

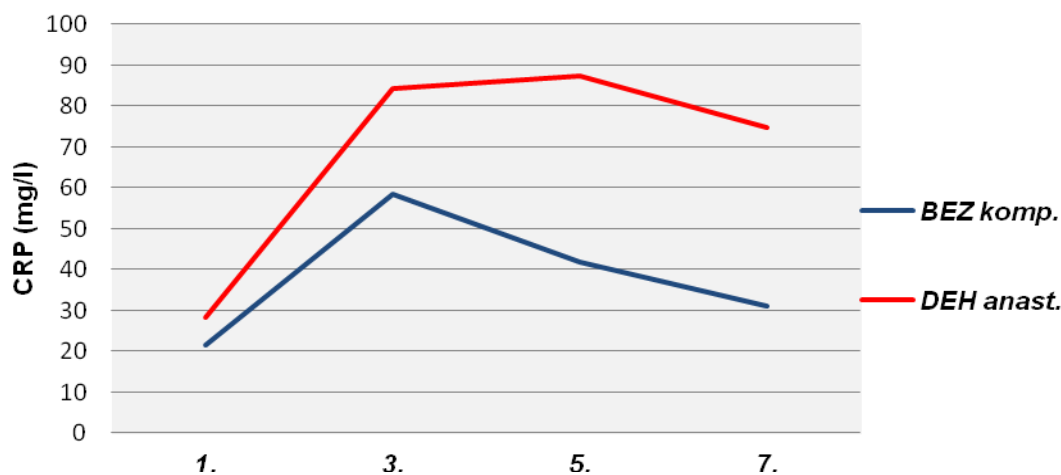
Sedmog postoperativnog dana postoji visoko statistički značajna razlika ($p<0,001$) u vrednostima koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti između grupe obolelih bez i grupe obolelih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama, i statistički značajna razlika ($p<0,05$) između bolesnika bez i sa opštim komplikacijama.

Na *Grafikonu 7. i 8.* prikazane su vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti kod različitih grupa obolelih po danima.

Grafikon 7. Koncentracije CRP-a u drenažnoj tečnosti kod obolelih bez, sa ukupnim, specifičnim i opštim komplikacijama po danima (1,3,5,7)



Grafikon 8. Koncentracije CRP-a u drenažnoj tečnosti kod obolelih bez komplikacija i dehiscencijom anastomoze po danima (1,3,5,7)



U Tabeli 42. je prikazan odnos vrednosti koncentracija MMP-9 u drenažnoj tečnosti po danima između grupe obolelih bez komplikacija i grupe bolesnika sa dehiscencijom anastomoze.

Poređenje vrednosti MMP-9 između grupe bolesnika bez komplikacija i grupe sa dehiscencijom anastomoze

Tabela 42. Odnos vrednosti koncentracija MMP-9 u drenažnoj tečnosti između bolesnika bez komplikacija i obolelih sa dehiscencijom anastomoze

Dani	BEZ kompl. (N)	DEH anast. (N)	Z adjusted	p
1.	96	15	0,112136	ns
3.	93	16	0,479493	
5.	96	13	0,799385	
7.	95	13	0,608981	

*Mann-Whitney test, **ns**, DEH – dehiscencija anastomoze

Nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima koncentracija MMP-9 u drenažnoj tečnosti, po danima, između grupe bolesnika bez komplikacija i obolelih sa dehiscencijom anastomoze.

U cilju utvrđivanja senzitivnosti i specifičnosti metode određivanja koncentracija CRP-a u serumu i drenu za detekciju komplikacija operativnog lečenja učinjena je analiza rezultata primenom *ROC (receiver operating characteristic)* krive.

Analiza vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti primenom ROC krive

Grafikon 9. Odnos vrednosti koncentracija CRP-a u serumu po danima (1,3,5,7) između grupe bolesnika bez i sa ukupnim komplikacijama operativnog lečenja prikazan ROC krivom

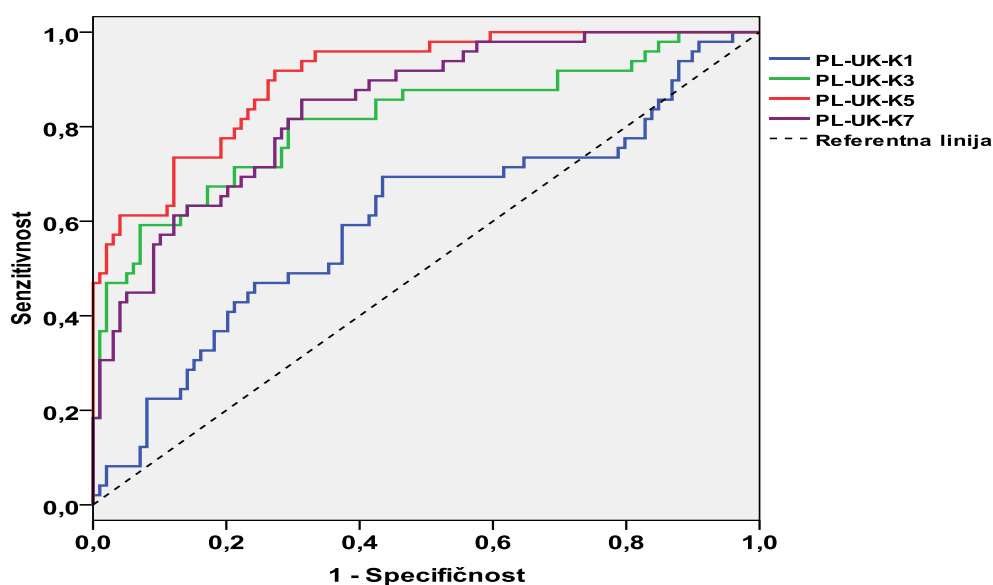


Tabela 43. Senzitivnost i specifičnost koncentracije CRP-a u serumu kod obolelih sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7) izraženi površinom ispod ROC krive

	95% Granice poverenja		Površina ispod krive	p
	Donja	Gornja		
S-UK-1	0,500	0,703	0,602	<i>p</i> < 0,05
S-UK-3	0,734	0,893	0,813	<i>p</i> < 0,001
S-UK-5	0,855	0,952	0,903	<i>p</i> < 0,001
S-UK-7	0,776	0,905	0,841	<i>p</i> < 0,001

*S – serum, UK – ukupne

Iako je statistička značajnost prisutna za vrednosti koncentracija CRP-a u serumu za sve analizirane dane, najznačajnije vrednosti su registrovane petog postoperativnog dana (najveća površina ispod *ROC* krive).

Tabela 44. Prikaz senzitivnosti i specifičnosti za deo vrednosti koncentracija CRP-a u serumu za određene dane kod obolelih sa ukupnim komplikacijama

	Vrednost	Senzitivnost	1-Specifičnost
S-UK-3
	146,8800	0,673	0,192
	147,6850	0,673	0,182
	149,7700	0,673	0,172
	153,6400	0,653	0,172
	157,6100	0,633	0,172

S-UK-5
	81,2150	0,776	0,212
	81,5750	0,776	0,202
	82,1100	0,776	0,192
	83,0200	0,755	0,192
	84,1950	0,735	0,192

	139,3350	0,469	0,000
S-UK-7
	70,4000	0,673	0,202
	71,4850	0,653	0,202
	72,8250	0,653	0,192
	74,0750	0,633	0,192
	74,6550	0,633	0,182

*S – serum, UK – ukupne

Kod 78% bolesnika sa vrednostima CRP-a u serumu od 82mg/l petog postoperativnog dana se registruju komplikacije operativnog lečenja, uz specifičnost metode od 81%, jer se kod oko 19% obolelih radi o lažno pozitivnim rezultatima. Neku od komplikacija operativnog lečenja će imati svi bolesnici sa vrednostima CRP-a u serumu 139mg/l (*cutoff value*) petog postoperativnog dana.

Grafikon 10. Odnos vrednosti koncentracija CRP-a u serumu po danima (1,3,5,7) između grupe bolesnika bez i sa specifičnim komplikacijama operativnog lečenja prikazan ROC krivom

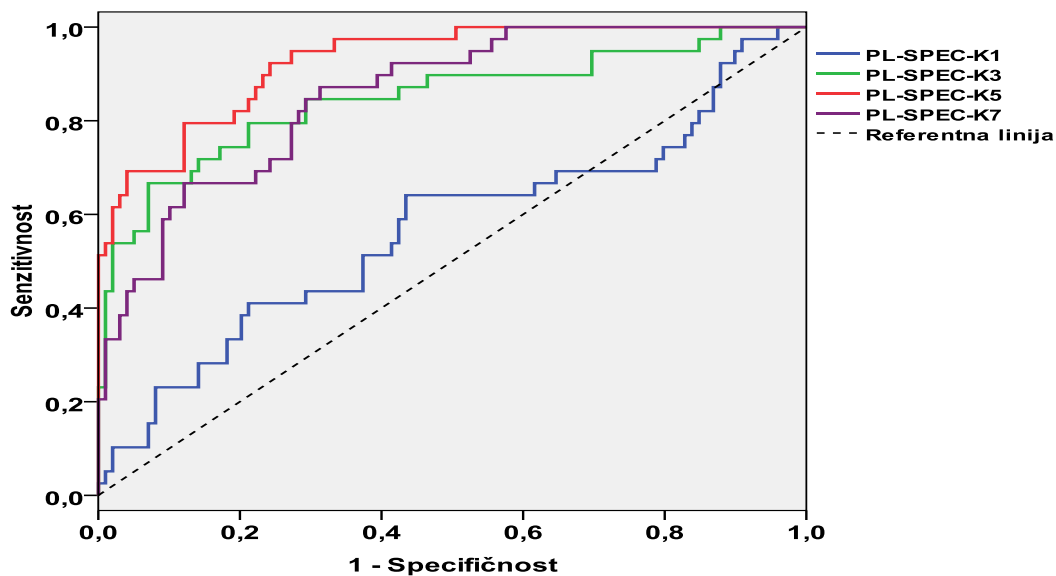


Tabela 45. Senzitivnost i specifičnost koncentracije CRP-a u serumu kod obolelih sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7) izraženi površinom ispod ROC krive

	95% Granice poverenja		Površina ispod krive	p
	Donja	Gornja		
S-SPEC-1	0,454	0,681	0,567	ns
S-SPEC-3	0,766	0,928	0,847	$p < 0,001$
S-SPEC-5	0,882	0,970	0,926	$p < 0,001$
S-SPEC-7	0,789	0,920	0,854	$p < 0,001$

*S – serum, SPEC – specifične

Visoka statistička značajnost ($p < 0,001$) registrovana je za vrednosti CRP-a trećeg, petog i sedmog dana kod obolelih sa specifičnim komplikacijama.

Tabela 46. Prikaz senzitivnosti i specifičnosti za deo vrednosti koncentracija CRP-a u serumu za određene dane kod obolelih sa specifičnim komplikacijama

	Vrednost	Senzitivnost	1-Specifičnost
S-SPEC-3
	146,8800	0,744	0,192
	147,6850	0,744	0,182
	149,7700	0,744	0,172
	155,3200	0,718	0,172
	159,9850	0,718	0,162

S-SPEC-5
	81,2150	0,821	0,212
	81,5750	0,821	0,202
	82,1100	0,821	0,192
	83,5750	0,795	0,192
	84,8450	0,795	0,182

	139,3350	0,513	0,000
S-SPEC-7
	78,1600	0,667	0,141
	81,1600	0,667	0,131
	82,3550	0,667	0,121
	83,6050	0,641	0,121
	84,5300	0,615	0,121
.....	

*S – serum, SPEC – specifične

82% obolelih sa vrednostima CRP-a u serumu 82mg/l petog postoperativnog dana će imati specifične komplikacije operativnog lečenja, uz specifičnost metode od 81%, a svi bolesnici sa vrednošću CRP-a u serumu od 139mg/l će imati neku od specifičnih komplikacija operativnog lečenja.

Grafikon 11. Odnos vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti po danima između grupe bolesnika bez i sa ukupnim komplikacijama operativnog lečenja prikazan ROC krivom

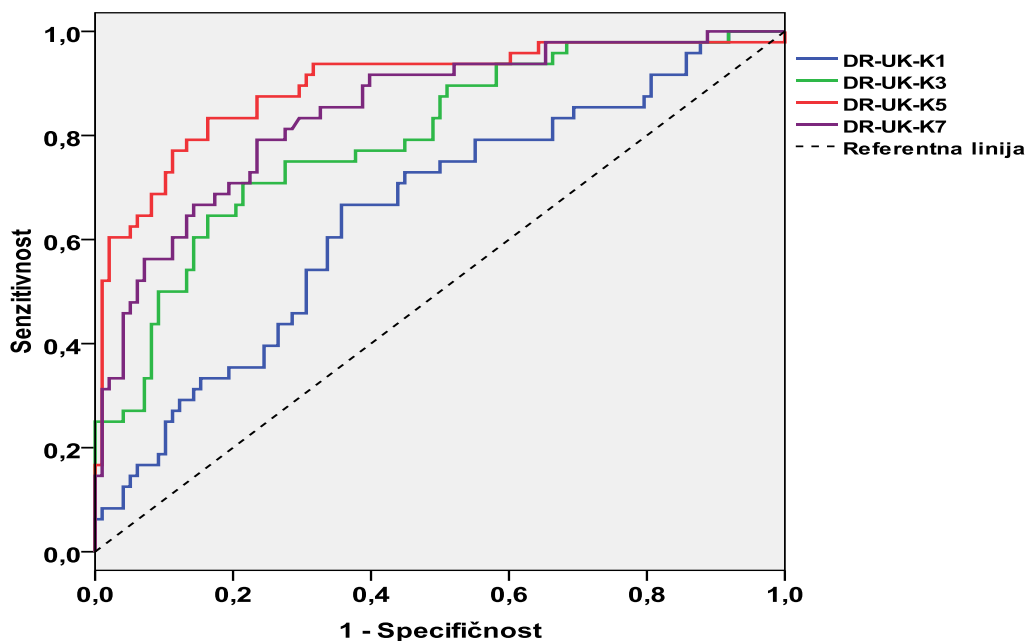


Tabela 47. Senzitivnost i specifičnost koncentracije CRP-a u drenažnoj tečnosti kod obolelih sa ukupnim komplikacijama po danima (1,3,5,7) izraženi površinom ispod ROC krive

	95% Granice poverenja		Površina ispod krive	p
	Donja	Gornja		
D-UK-1	0,555	0,744	0,650	<i>p</i> < 0,05
D-UK-3	0,717	0,871	0,794	<i>p</i> < 0,001
D-UK-5	0,834	0,955	0,895	<i>p</i> < 0,001
D-UK-7	0,779	0,914	0,846	<i>p</i> < 0,001

*D – drenažna tečnost, UK – ukupne

Statistička značajnost je prisutna za sve dane ali je najveća petog postoperativnog dana za vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti kod obolelih sa ukupnim komplikacijama (najveća površina ispod krive).

Tabela 48. Prikaz senzitivnosti i specifičnosti za deo vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti za određene dane kod obolelih sa ukupnim komplikacijama

	Vrednost	Senzitivnost	1-Specifičnost
<i>D-UK-3</i>
	69,0350	0,708	0,235
	69,3700	0,708	0,224
	69,9150	0,708	0,214
	70,7000	0,688	0,214
	71,1200	0,667	0,214

<i>D-UK-5</i>
	56,3750	0,833	0,184
	56,7950	0,833	0,173
	57,0600	0,833	0,163
	57,3000	0,813	0,163
	57,4200	0,792	0,163

	77,1200	0,521	0,010
<i>D-UK-7</i>
	41,8050	0,688	0,194
	41,9700	0,688	0,184
	42,1300	0,688	0,173
	42,5800	0,667	0,173
	43,0050	0,667	0,163

*D – drenažna tečnost, UK – ukupne

Kod 83% bolesnika sa vrednostima CRP-a u drenažnoj tečnosti od 57 mg/l petog postoperativnog dana se registruju komplikacije operativnog lečenja, uz specifičnost metode od 84%, Neku od komplikacija operativnog lečenja će imati 99% obolelih sa vrednostima CRP-a u drenažnoj tečnosti 77mg/l petog postoperativnog dana.

Grafikon 12. Odnos vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti po danima između grupe bolesnika bez i sa specifičnim komplikacijama operativnog lečenja prikazan ROC krivom

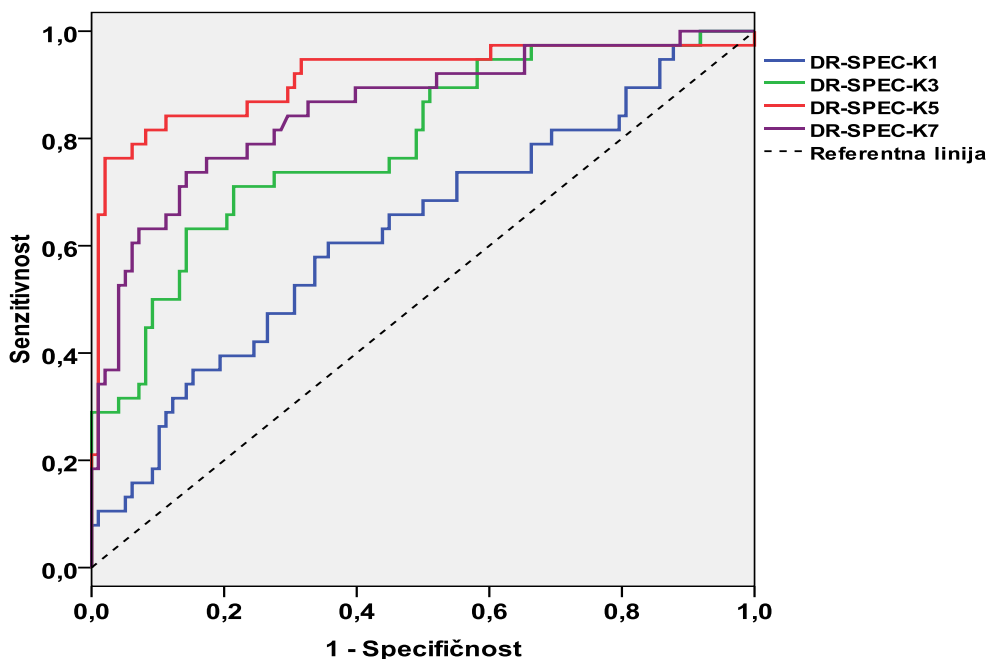


Tabela 49. Senzitivnost i specifičnost koncentracije CRP-a u drenažnoj tečnosti kod obolelih sa specifičnim komplikacijama po danima (1,3,5,7) izraženi površinom ispod ROC krive

	95% Granice poverenja		Površina ispod krive	p
	Donja	Gornja		
D-SPEC-1	0,522	0,736	0,629	<i>p</i> <0,05
D-SPEC-3	0,706	0,878	0,792	<i>p</i> <0,001
D-SPEC-5	0,849	0,979	0,914	<i>p</i> <0,001
D-SPEC-7	0,780	0,930	0,855	<i>p</i> <0,001

*D – drenažna tečnost, SPEC – specifične

Najznačajnija statistička vrednost, za koncentracije CRP-a u drenažnoj tečnosti kod obolelih sa specifičnim komplikacijama je registrovana petog postoperativnog dana – površina ispod krive je 91%.

Tabela 50. Prikaz senzitivnosti i specifičnosti za deo vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti za određene dane kod obolelih sa specifičnim komplikacijama

	Vrednost	Senzitivnost	1-Specifičnost
<i>D-SPEC-3</i>
	69,0350	0,711	0,235
	69,3700	0,711	0,224
	69,9150	0,711	0,214
	70,7000	0,684	0,214
	71,1200	0,658	0,214
	69,0350	0,711	0,235
<i>D-SPEC-5</i>			
	60,2300	0,842	0,133
	60,8750	0,842	0,122
	61,1250	0,842	0,112
	61,7300	0,816	0,112
	62,7100	0,816	0,102
	77,1200	0,658	0,010
<i>D-SPEC-7</i>			
	44,4700	0,711	0,143
	44,8300	0,711	0,133
	46,4700	0,684	0,133
	48,0900	0,658	0,133
	48,5300	0,658	0,122

*D – drenažna tečnost, SPEC – specifične

Kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama operativnog lečenja, 84% obolelih će imati vrednost CRP-a u drenažnoj tečnosti petog postoperativnog dana 61mg/l uz specifičnost metode od 89%. Kod 99% obolelih su registrovane specifične komplikacije operativnog lečenja sa vrednostima CRP-a u drenažnoj tečnosti od 96mg/l trećeg, 77mg/l petog i sedmog postoperativnog dana.

V) DISKUSIJA

The important thing in science is not so much to obtain new facts, as to discover new ways of thinking about them

Sir William Bragg

Brzo i uspešno zarastanje hirurške rane je najvažniji cilj za svakog hirurga. Svako neuspešno zarastanje može da uzrokuje pojavu teških komplikacija koje ugrožavaju život bolesnika, potrebu za dodatnim hirurškim intervencijama, produžava dužinu i troškove bolničkog lečenja, a kao posledicu može imati i dugotrajnu nesposobnost za normalan život operisanih bolesnika. Uprkos napretku u hirurškoj tehnici i veštini i korišćenju najsavremenijih tehnoloških dostignuća, kod određenog broja naših bolesnika i dalje dolazi do pojave komplikacija usled neodgovarajućeg zarastanja kao što su dehiscencija i striktura anastomoze. Značaj problema postaje jasniji kada se u obzir uzmu rizik od dehiscencije anastomoze nakon kolorektalnih resekcija i broj učinjenih operacija na godišnjem nivou.

Svaka rana predstavlja prekid kontinuiteta i funkcije tkiva izazvan dejstvom određene nokse. Zarastanje sa druge strane je niz pažljivo regulisanih koraka sa ciljem ponovnog uspostavljanja imunske barijere i popravke oštećenog tkiva. Reparacija oštećenog tkiva započinje neposredno nakon nastanka povrede i prolazi kroz predvidljiv proces. Faze zarastanja rane najviše su izučavane kod povreda kože i sastoje se iz faze inflamacije, proliferacije i regeneracije³¹. Tokom inflamacije prvo dolazi do stvaranja fibrinskog ugruška uz pomoć trombocita i na taj način se ostvaruje primarna hemostaza. Povećana permeabilnost kapilara u neposrednoj okolini rane omogućava prolazak i nakupljanje inflamatornih ćelija u i oko mesta povrede. U početku dominiraju neutrofilne ćelije sa zadatkom uklanjanja prisutnih mikroba. Nakon dva do tri dana monocitne ćelije i tkivni makrofagi preovladavaju. Oni sintetišu i oslobađaju niz tkivnih faktora rasta, bez kojih nema uspešne reparacije tkiva. Proliferativna faza započinje pojavom fibroblasta u regiji rane. Prisustvo fibroblasta je najizraženije četvrtog dana i njihova pojava je regulisana brojnim faktorima rasta kao što su trombocitni faktor rasta (PDGF), faktor transformacije rasta beta (TGFβ) i osnovni faktor rasta fibroblasta (bFGF). Fibroblasti zamenjuju

privremeni matriks formiran tokom inflamatorne faze sa granulacionim tkivom bogatim kolagenom. Normalno vezivno tkivo sadrži oko 80% kolagena tipa I i 20% kolagena tipa III. U granulacijama stvorenim tokom zarastanja rane nalazi se oko 30-40% kolagena tipa III. Za sintezu kolagena neophodna je hidroksilacija lizinskih i prolinskih ostataka. Kao kofaktori u ovom procesu učestvuju gvožđe, molekularni kiseonik, alfa-ketoglutarat i vitamin C. Uporedo započinje i proces angiogeneze koji omogućava snabdevanje novostvorenog matriksa kiseonikom i nutritivnim sastojcima. Vremenom dolazi do remodeliranja novostvorenog granulacionog tkiva sa smanjenjem broja makrofaga i fibroblasta. Tanka kolagena vlakna transformišu se u deblje snopove kolagena sa smanjenjem kolagena tipa III na oko 20%.

Proces zarastanja organa gastrointestinalnog trakta (GIT) određen je njihovom građom. Reparacija mukoznih oštećenja ostvaruje se migracijom i hiperplazijom epitelijalnih ćelija. Na ovaj način se pokriva defekt i obnavlja luminalna barijera prema infektivnom sadržaju creva. Direktna apozicija mukoze omogućava zarastanje unutar tri dana. Halsted je još je 1887. godine označio submukozu kao najznačajniji sloj koji najviše doprinosi čvrstoći gastrointestinalnog trakta⁴². U ovom sloju preovladava kolagen tipa I (oko 68%), nakon čega slede kolagen tipa III (20%) i tipa V (12%)^{42,43}. Mišićni sloj je sastavljen od glatkih mišićnih ćelija izmešanih sa mrežom kolagenih vlakana. Količina kolagenih vlakana se u ovom sloju značajno povećava u stanjima hronične opstrukcije⁴³. Seroza je tanak sloj vezivnog tkiva koji pokriva mišićni sloj i pravilna apozicija ovog sloja tokom kreiranja anastomoze je od suštinskog značaja za uspešno zarastanje⁴².

Zarastanje gastrointestinalne anastomoze prolazi kroz već opisane faze. Za čvrstinu učinjene anastomoze odgovorna je mreža kolagenih vlakana u submukozi. Prvih nekoliko dana preovladava razgradnja kolagena kao posledica povišene kolagenozne aktivnosti u regiji anastomoze. U tom periodu njena čvrstina zavisi isključivo od čvrstine učinjenih šavova. Pokazano je da se nakon 48 časova čvrstina učinjene anastomoze na jednjaku smanjuje za 40%, a na kolonu i do 70% u odnosu na vrednosti neposredno nakon kreiranja⁴². Nakon toga započinje sinteza veće količine kolagena od strane glatkih mišićnih ćelija i fibroblasta. Sintaza kolagena razlikuje se između pojedinih delova GIT-a i veća je u ileumu u poređenju sa kolonom⁴⁴. Ovo je posledica manje razgradnje i kolagenozne aktivnosti u tankom crevu tokom procesa zarastanja. Čvrstina anastomoze učinjene na tankom crevu

približava se čvrstini zdravog tkiva unutar četiri nedelje, dok kod anastomoza na kolonu i nakon četiri meseca ona je svega 75% čvrstine zdravog tkiva^{43,44}. Završni proces u zarastanju je maturacija novoformirane anastomoze. Ona je praćena smanjenjem gustine prisutnih makrofaga i fibroblasta i povećanom transformacijom novostvorenog kolagena u deblje snopove i kontraktilne jedinice^{42,44}.

Iako prolazi kroz sve tri klasične faze, zarastanje rana gastrointestinalnog trakta se po nekim osobinama razlikuje od zarastanja rana kože. Dok izvor novostvorenog kolagena u koži predstavljaju isključivo fibroblasti, glatke mišićne ćelije GIT-a imaju sposobnost i doprinose sintezi kolagena. I sredina u kojoj se odvija proces zarastanja je različita. Prisustvo crevnog sadržaja, peristaltika i infektivna sredina sa aerobnim i anaerobnim bakterijama imaju uticaj na proces zarastanja u GIT-u. Na neodgovarajući proces zarastanja u GIT-u, usled nastalih ishemičnih uslova, može da bude odgovorna i preraspodela vaskularne perfuzije kod hipovolemičnog bolesnika^{42,43}. Tkivna oksigenacija zavisi od vaskularne anatomije, vazomotorne kontrole i parcijalnog arterijskog pritiska kiseonika. Obezbeđivanje dobre lokalne perfuzije je najvažnije za zarastanje anastomoze. U neposrednom postoperativnom toku neophodno je izbegavati hipovolemiju i obezbediti adekvatan srčani minutni volumen uz odgovarajuću saturaciju tkiva kiseonikom. Tokom samog operativnog lečenja, očuvanjem vaskularne arkade i kreiranjem anastomoze bez tenzije, mogu se prevenirati lokalni uzroci koji dovode do smanjene perfuzije tkiva. Adekvatna saturacija tkiva kiseonikom je od presudnog značaja za sintezu kolagena. Do formiranja zrelog kolagena ne dolazi u uslovima kada je parcijalni pritisak kiseonika u tkivima manji od 40 mm Hg stuba. 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. Interesantno je da anemija sama po sebi, uz očuvanu perfuziju tkiva, ne dovodi do poremećaja procesa zarastanja rana. Vrednost hematokrita niža do 15% od normalnih vrednosti uz očuvan minutni volume srca i bez periferne vazokonstrukcije je bez uticaja na učestalost dehiscencije anastomoze^{31,45,46}.

Brojni drugi faktori utiču na zarastanje rana. Pothranjenost predstavlja faktor rizika odloženog i neadekvatnog zarastanja prvenstveno kod obolelih sa manjkom određenih vitamina i minerala. Vitamini A, C i B6, cink i bakar neophodni su za sintezu kolagena i unakrsno povezivanje kolagenih vlakana^{31,47}. Nedostatak cinka

i/ili gvožđa kao kofaktora brojnih reakcija tokom ćelijske proliferacije, dovode do smanjene proliferacije fibroblasta tokom zarastanja i na taj način do smanjenog stvaranja kolagena³¹. Manjak gvožđa ima i indirektan uticaj na zarastanje jer uzrokuje smanjen transport kiseonika tkivima. Transfuzije krvi su se u eksperimentalnim istraživanjima pokazale da nepovoljno utiču na zarastanje crevnih anastomoza^{42,45}. Ovo je posledica alteracija tokom inflamatorne faze zarastanja, usled smanjene migracije i funkcije makrofaga. Zarastanje u uslovima već lokalno prisutne infekcije je takođe poremećeno usled produženja inflamatorne faze što za posledicu ima indukciju i povišenu ekspresiju tkivnih proteaza. Povišena aktivnost proteaza povećava razgradnju tkivnih faktora rasta i odlaže i usporava proces epitelizacije i stvaranje kolagenskih depozita³¹. I dok eksperimentalna istraživanja ne nalaze vezu između preoperativne radioterapije i učestalosti dehiscencije crevnih anastomoza^{42,48}, veliki broj kliničkih studija ukazuje na suprotno^{21,23,49}. Objašnjenja eksperimentalnih rezultata polaze od pretpostavke da zračna terapija primenjena pre pojave makrofaga u regiji rane ne menja kaskadu zarastanja. Slična neslaganja možemo da nađemo i kada je u pitanju uticaj godina starosti i primena kortikosteroida na zarastanje anastomoza. Eksperimenti na životinjama ne nalaze da starost menja količinu kolagena i čvrstinu crevnih anastomoza⁵⁰. Međutim u brojnim kliničkim radovima, godine starosti su značajan faktor rizika za dehiscenciju anastomoze^{51,52}. Klinički rezultati pokazuju da preoperativna kortikosteroidna terapija povećava učestalost dehiscencije anastomoza⁷, dok eksperimenti na životinjama nisu pokazali da davanje kortikosteroida smanjuje količinu kolagena i čvrstinu učinjene anastomoze⁵³. Interesantni su i rezultati koji ukazuju na značajno višu učestalost dehiscencije kolorektalnih anastomoza kod obolelih koji su u neposrednom postoperativnom toku primali neselektivne nesteroidne antiinflamatorne lekove⁵⁴. Jedna od hirurških dogmi koja je u poslednje vreme dovedena u pitanje jeste potreba za preoperativnom mehaničkom pripremom creva. Zagovornici ovog pristupa polaze od pretpostavke da se mehaničkom pripremom smanjuje količina infektivnog sadržaja u crevima i omogućava bolje zarastanje i smanjuje rizik od dehiscencije anastomoze. Rezultati pojedinih meta analiza ne nalaze značajnu razliku u procentu dehiscencije anastomoze učinjene na kolonu kod bolesnika sa i bez mehaničke pripreme creva⁵⁵. To međutim nije slučaj kod bolesnika sa anastomozama učinjenim na rektumu, gde je učestalost infektivnih komplikacija

operativnog lečenja, uključujući i dehiscenciju anastomoze, značajno viša kod obolelih kod kojih nije sprovedena mehanička priprema creva⁵⁶.

Neuspešno 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 podrazumevaju merenje koncentracije hidroksiprolina i određivanje stope stvaranja kolagenskih depozita (*collagen deposition rate*). Dvema engleskim kovanicama (*bursting pressure* i *breaking strength*) označene su metode koje se koriste za merenje čvrstine učinjene anastomoze. Maksimalna vrednost intrakoloničnog pritiska, dobijena insuflacijom vazduha u regiji anastomoze, potrebna da dovede do njenog „pucanja” predstavlja *bursting pressure*. Ima svoju vrednost samo prvih nekoliko dana nakon operacije i označava najslabije mesto anastomoze, dok je nakon sedmog dana mesto „pucanja” najčešće van suturne linije. Termin *breaking strength* označava vrednost 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 deo svoje čvrstine intestinalne anastomoze gube tokom prva dva do tri postoperativna dana. Pritisak „pucanja” je stoga najniži u ovom periodu i iznosi 50% pritiska kod intaktnog tankog i 35-75% intaktnog debelog creva, dok sedmog dana dostiže normalnu vrednost⁵⁷. Vrednost sile potrebne da se prekine kontinuitet anastomoze se daleko sporije vraća na normalne vrednosti i desetog postoperativnog dana, *breaking strength* je svega 50% vrednosti intaktnog kolona⁵⁸.

Kolorektalni karcinom (KRK) predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih problema širom sveta. Na trećem je mestu po učestalosti obolevanja od karcinoma i četvrtom kao uzrok smrti od malignih bolesti sa oko 600 000 umrlih godišnje⁵⁹. U Zapadnoj Evropi se po učestalosti nalazi na drugom mestu uzroka smrti od malignih bolesti³. Prema podacima „Globocan”-a, kolorektalni karcinom je drugi vodeći uzrok obolevanja u ženskoj (iza raka dojke) i muškoj populaciji (iza raka pluća) Srbije². Prema poslednjim podacima u Republici Srbiji je obolelo 3.900 osoba oba pola, 2.290 muškaraca i 1.610 žena. U Srbiji standardizovana stopa incidencije za rak kolorektuma iznosila je 26,6 na 100.000 za celokupnu populaciju, 34,5 na 100.000 za

muškarce i 20,3 na 100.000 za žene⁴. Po stopi mortaliteta Srbija spada u zemlje sa visokim mortalitetom⁶⁰.

Incidenca obolevanja i stopa mortaliteta od KRK su značajno viši kod muškaraca nego kod žena u većini zemalja⁶¹. Naš uzorak ispitivanih bolesnika potvrđuje taj odnos jer su operisana 94 (66,7%) muškarca i 56 žena (33,3%), (odnos M:Ž = 1,7:1). Izveštaji pojedinih autora ukazuju na bolje rezultate operativnog lečenja u smislu preživljavanja kod žena⁶², dok drugi autori takvu razliku ne nalaze⁶³. Manja učestalost obolevanja kod žena može da se objasni protektivnom ulogom koju najverovatnije imaju estrogene hormoni tokom reproduktivnog perioda, tako da je prosečna starost u trenutku postavljanja dijagnoze veća kod žena⁶³.

Prosečna starost obolelih u našoj seriji bolesnika bila je 65±11 (33-87) godina i odgovara prosečnoj starosti obolelih u objavljenim radovima sa značajno većim brojem bolesnika²⁴. Bolesnika starijih od 65 godina je bilo 49%, a poznata je činjenica da je KRK na drugom mestu uzroka smrti od malignih bolesti u Zapadnoj Evropi kod osoba starijih od 70 godina⁶⁴. U Srbiji, kod oba pola, najviše stope incidencije za rak kolorektuma registrovane su od 65 godine starosti⁴.

Sa godinama starosti dolazi do progresivnog smanjenja funkcione rezerve različitih organa i organskih sistema uz povećanje učestalosti udruženih bolesti. Udružene bolesti je imalo 57% naših bolesnika. I dok jedni ukazuju na uticaj koji komorbiditet ima na rezultate operativnog lečenja i preživljavanje operisanih bolesnika^{65,66}, drugi autori izveštavaju da razlika u rezultatima lečenja nema⁶⁷.

Preživljavanje operisanih bolesnika sa kolorektalnim karcinomom zavisi od stadijuma bolesti. U trenutku postavljanja dijagnoze većina obolelih ima lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest i ukupno petogodišnje preživljavanje je oko 50%³. Andreoni i sar.²⁴ analizirajući rezultate nakon operativnog lečenja 902 obolela sa primarnim kolorektalnim karcinomom, izveštavaju o ukupnom petogodišnjem preživljavanju od 97% za TNM stadijum I, 87% za stadijum II, 73% za stadijum III i 22% za stadijum IV bolesti po UICC-u (*Union International Contre le Cancer*). Zabrinjavajuća je činjenica da je 81% obolelih sa kolorektalnim karcinomom u našoj seriji bolesnika u trenutku operativnog lečenja imalo T3 tumore, N1 39%, a oko 9% bolesnika M1 stadijum bolesti. Kod jedne trećine bolesnika patohistološki pregled operativnog resektata pokazao je da se radi o C stadijumu bolesti po *Dukes-u*.

Ukupna stopa morbiditeta operativnog lečenja kod naših bolesnika je bila 34%, a mortaliteta 4%. Jullumstro i sar.⁶⁷ navode postoperativne komplikacije kod 44% operisanih bolesnika sa *diabetes mellitus*-om i kod 41% obolelih bez, kao i stopu mortaliteta od 6% i 5% kod obolelih sa i bez šećerne bolesti. Analizirajući rezultate operativnog lečenja 84 524 bolesnika sa KRK u Francuskoj, u trogodišnjem periodu (2006-2008 god), Panis i sar.⁶⁸ izveštavaju o stopi mortaliteta od 2% i 6%, nakon operacija učinjenih laparoskopski i na klasičan način. Laparoskopske operacije su bile učinjene kod 26% operisanih bolesnika. Izdvajaju sedam nezavisnih značajnih prognostičkih faktora koji utiču na postoperativni mortalitet: starost bolesnika preko 70 godina, prisustvo udruženih bolesti respiratornog i kardiovaskularnog sistema, neurološka obolenja, sinhrona metastatska bolest jetre, urgentno operativno lečenje i izražena pothranjenost obolelih. Da su godine starosti važan faktor rizika ukazuju i Ugolini i sar.⁶⁶ sa postoperativnom stopom morbiditeta od 42,7% i mortalitetom od 10,3% kod 177 bolesnika sa KRK starijih od 70 godina. Smanjenje stope mortaliteta sa 14,1% na 8,5% i povećanje ukupnog i tumor specifičnog petogodišnjeg preživljavanja, nakon poređenja rezultata operativnog lečenja bolesnika sa KRK u dva vremenska perioda, između 1974. i 1979. godine i 1991. i 1994. godine, Mc Ardle i sar.³ pripisuju napretku i boljoj hirurškoj tehnici i postoperativnoj nezi obolelih. Uniforman pristup u lečenju obolelih sa KRK uz kontrolu kvaliteta operativnog lečenja prema Andreoni-u i sar.²⁴ najznačajniji je doprinoseći činilac boljih rezultata lečenja i stoga je postoperativni morbiditet i mortalitet u njihovoj seriji bolesnika 38% i 0,8%. Jedan od najvažnijih faktora koji poboljšava rezultate operativnog lečenja i smanjuje postoperativni mortalitet predstavlja iskustvo i umešnost hirurga. Kovanica na engleskom jeziku *failure to rescue* (nemogućnost da se spase), iskorišćena je za uvođenje stope neuspešnih hirurških reintervencija kao merila kvaliteta lečenja postoperativnih komplikacija obolelih sa KRK. Almoudaris i sar.⁶⁹ analizirajući bazu podataka o operisanim bolesnicima sa KRK u Engleskoj, kod kojih je učinjena primarna resekcija, u periodu između 2000. i 2008. godine, uz približno isti procenat reoperacija kod bolesnika sa postoperativnim komplikacijama od oko 4,8%, ukazuju na značajnu razliku u stopi neuspeha učinjenih procedura između pojedinih bolnica, koja se kretala između 11,1% i 16,8%. Samim tim i stopa mortaliteta je bila značajno različita, između 5,4% i 9,3%.

Gojaznost ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), pušenje i konzumiranje više od 60 g alkohola dnevno su značajni faktori rizika za nastanak ukupnih i specifičnih komplikacija operativnog lečenja i povećanje mortaliteta⁷⁰.

Analiza šest umrlih bolesnika nakon operativnog lečenja u našoj seriji, pokazuje da su dva umrla bila starija od 75, a tri od 80 godina, da je kod pet bio izražen komorbiditet sa prisustvom dve i više udruženih bolesti, a da je kod svih bolesnika učinjena radikalna, potencijalno kurativna operacija. Uzrok smrti kod dva umrla je bila dehiscencija anastomoze, kod tri izražena srčana slabost i infarkt miokarda i kod jednog bolesnika starog 57 godina, bez udruženih bolesti, sa indeksom telesne mase preko 30 kg/m^2 , kod koga je učinjena niska prednja resekcija rektuma sa prizidnom kolostomom, gangrena preostalog dela kolona i ishemija tankog creva, nastala u neposrednom postoperativnom toku i verifikovana tokom hirurške reintervencije drugog postoperativnog dana. Sve ovo nameće potrebu pažljivijeg izbora vrste operativne procedure kod obolelih preko 75 godina sa izraženim komorbiditetom. Rezultati postoperativnog morbiditeta i mortaliteta u našoj seriji bolesnika sa KRK (Tabela 1) su u potpunosti prihvatljivi, posebno ako se uzme u obzir činjenica da se radi samo o obolelima sa karcinomima levog kolona i rektuma.

Komplikacije operativnog lečenja mogu da se razvrstaju na opšte i specifične, koje su uzrokovane samim operativnim lečenjem (*surgical site infection*), rane i kasne. Specifične komplikacije se dalje dele na infekcije u predelu operativne rane (*incisional wound infection*) i infekcije prisutne u samoj trbušnoj duplji, uzrokovane dehiscencijom anastomoze ili prisustvom gnojnih kolekcija (*organ/space infection*)^{5,71}. Bolesnici sa operacijama na kolonu i rektumu imaju znajno višu stopu postoperativnih infektivnih komplikacija u poređenju sa drugim elektivnih hirurškim zahvatima zbog rizika od bakterijske kontaminacije tokom operativnog lečenja⁷². Postoperativne infektivne komplikacije predstavljaju jedan od najvećih problema operativnog lečenja obolelih sa KRK i prisutne su kod i do 40% operisanih bolesnika, dok su samo infekcije operativne rane prisutne kod 3-26% bolesnika nakon elektivnog lečenja obolelih sa KRK⁸.

Sve komplikacije operativnog lečenja kod naših bolesnika razmatrali smo kao ukupne, specifične i opšte infektivne komplikacije. Od 51 bolesnika sa

komplikacijama nakon operativnog lečenja specifične komplikacije su registrovane kod 41 (27,3%), a opšte kod 10 (6,7%) obolelih (*Tabela 1*). U izveštajima drugih autora sa značajno većim brojem uključenih bolesnika navodi se učestalost specifičnih i opštih komplikacija operativnog lečenja od 28% i 10%²⁴, 26% i 7%⁷⁰, 26% i 21% kod bolesnika sa karcinomom kolona i 30% i 19% kod obolelih sa karcinomom rektuma⁷³, 25% i 19% i 25% i 16% kod bolesnika sa i bez *diabetes mellitus-a*⁶⁷. Niži procenat obolelih sa opštim komplikacijama u našoj seriji bolesnika za razliku od drugih autora može da se objasni činjenicom da smo mi u svrhu istraživanja bolesnike sa prisutnim i specifičnim i opštim komplikacijama operativnog lečenja prikazali kao obolele sa specifičnim komplikacijama.

Brojni faktori rizika za nastanak specifičnih komplikacija operativnog lečenja su identifikovani: godine starosti bolesnika⁶⁶, pol^{5,7}, gojaznost⁷⁴, pothranjenost⁷⁵, životne navike⁷⁰, tip operativne procedure (laparoskopska vs klasična operacija)^{68,76}, hipotenzija⁷⁷ i transfuzije krvi tokom hirurškog zahvata^{8,25}, lokalizacija tumora (rektum vs colon)⁷³, hronična ospruktivna bolest pluća i duboka venska tromboza⁷³, preoperativna hemioterapija i dužina trajanja operacije^{7,78} i steroidna terapija⁷.

Pol obolelih se pokazao i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi u našoj seriji bolesnika kao statistički najvažniji faktor rizika ($p < 0,001$) za pojavu ukupnih i specifičnih komplikacija operativnog lečenja (*Tabele 2 i 3*). U multivarijantnoj analizi bolesnici sa karcinomom rektuma imaju dva puta veći rizik za nastanak postoperativnih komplikacija ($p < 0,05$) (*Tabela 2*). Udružene bolesti se u univarijantnoj analizi pojavljuju na granici statističke značajnosti za prisustvo specifičnih komplikacija operativnog lečenja ($p = 0,052$) (*Tabela 3*), što može ukazati i na uzrok različitih rezultata u dostupnoj literaturi^{65,66,67}. Postoperativne komplikacije rezultat su složene interakcije niza faktora koje određuju bolesnik (pol, godine starosti, telesna težina, životne navike, udružene bolesti, stadijum i lokalizacija tumorske bolesti), hirurg (umešnost, iskustvo, broj učinjenih operacija, subspecijalizacija) i anesteziolog (iskustvo, izbegavanje hipotenzije, adekvatna glikoregulacija tokom operacije i nadoknada tečnosti). Ne samo da ovi faktori utiču na neposredni postoperativni morbiditet i mortalitet, oni produžavaju trajanje hospitalizacije i uvećavaju troškove lečenja i pored stadijuma tumorske bolesti, predstavljaju negativni prognostički znak ukupnog preživljavanja obolelih^{6,73}. Stoga je jasna potreba za iznalaženjem različitih načina za smanjenje incidence specifičnih

komplikacija operativnog lečenja čiji ciljevi polaze od edukacije hirurga i anesteziologa, individualnog pristupa bolesnicima do primene određenih profilaktičkih mera⁷⁹⁻⁸².

Dehiscencija učinjene anastomoze tokom operativnog lečenja obolelih sa KRK predstavlja najtežu komplikaciju operativnog lečenja i pred hirurga postavlja brojne dileme po pitanju sprečavanja nastanka, ranog otkrivanja i odgovarajućeg daljeg lečenja. Ne samo da značajno utiče na postoperativni morbiditet i mortalitet^{83,84}, kvalitet života²⁶, produžava dužinu hospitalizacije i uvećava troškove lečenja^{83,85}, već je prema većini autora i značajno povezana sa stopom lokalnog recidiva i dužinom tumor specifičnog preživljavanja operisanih bolesnika²⁷⁻²⁹. Učestalost ove komplikacije varira u izveštajima različitih autora i kreće se između 3% i 19%^{22,23,83,84,86,87}. Češća je nakon učinjenih operacija na rektumu, između 8% i 14%^{21,22,84,86,88}, u poređenju sa kolonom, između 3% i 7%^{19,20}. Uprkos brojnih radova objavljenih unazad trideset godina koji se odnose na faktore rizika, hiruršku tehniku i način prevencije, incidenca dehiscencije anastomoze je i dalje najznačajnija prepreka uspešnom lečenju obolelih sa KRK⁵². Prisutne razlike posledica su između ostalog i različitih kriterijuma korišćenih za postavljanje dijagnoze dehiscencije. U cilju boljeg definisanja i stepenovanja težine uveden je poseban sistem od strane ISGRC-a (*International Study Group of Rectal Cancer*)¹⁴.

U analizi naših bolesnika korišćeni su isključivo klinički kriterijumi za utvrđivanje dehiscencije anastomoze⁴⁹ i registrovana je kod 15 bolesnika, kod dva obolela (4,2%) sa operacijama karcinoma levog kolona i 13 bolesnika (12,6%) sa karcinomom rektuma (*Tabela 4*). Dehiscencija anastomoze je vodeći uzrok postoperativnog mortaliteta obolelih sa KRK, između 6% i 22%⁵² i neposredni je uzrok smrtnog ishoda kod jedne trećine umrlih nakon operativnog lečenja^{19,21}. Rickert i sar.¹⁹ analizirajući rezultate lečenja 1731 bolesnika kod kojih je učinjena resekcija kolona izveštavaju o stopi dehiscencije od 3,5% i mortaliteta od 25% kod obolelih sa ovom komplikacijom. Kod 807 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom Buchs i sar.⁸³ navode stopu dehiscencije od 3,6% i mortaliteta obolelih 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 rezultatima lečenja 739 bolesnika kod kojih je učinjena kolorektalna resekcija u desetogodišnjem periodu (1997-2007), u ustanovi tercijernog tipa u

Holandiji, Komen i sar.⁸⁶, navode da je dehiscencija anastomoze registrovana kod 64 (8,7%) obolelih, od kojih je devet umrlo (14,1%). Incidenca dehiscencije anastomoze kod bolesnika kod kojih je učinjena leva hemikolektomija bila je 12%, resekcija sigmoidnog 8%, rektosigmoidnog dela kolona 17% i rektuma 13%.

Postoperativni mortalitet dehiscencije anastomoze kod naših bolesnika bio je 13%, a od šest umrlih kod dva je dehiscencija bila neposredni uzrok smrtnog ishoda. Brojni faktori rizika su značajni za nastanak dehiscencije anastomoze. To su: godine starosti^{51,52}, pol obolelih^{20,23,84}, pušenje²¹, gojaznost^{51,83,86}, pothranjenost^{51,75}, ASA (*American Society of Anesthesiologists*) skor^{23,83}, laparoskopski pristup²⁰, dužina trajanja operacije^{7,83,86}, intraoperativne transfuzije krvi²⁰, visina učinjene anastomoze^{21,23,84}, lokalizacija karcinoma na rektumu⁸³, preoperativna steroidna⁷ i radioterapija²³, derivaciona stoma^{22,23,87,88} i profilaktička intraoperativna drenaža trbuha^{21,22,86}.

U univarijantnoj i multivarijantnoj analizi naših bolesnika kao značajni faktori rizika za nastanak dehiscencije anastomoze pokazali su se muški pol, kreirana anastomoza ispod 10 cm od analnog otvora, preoperativna radioterapija i derivaciona stoma. Godine starosti, indeks telesne mase, komorbiditet, veličina tumora, limfonodusni status, tip učinjene anastomoze (šavna ili mehanička) i preoperativni sistemski inflamatorni odgovor izražen modifikovanim GPS skorom nisu imali uticaja na učestalost dehiscencije (*Tabela 4*). Najverovatnije da bi se lokalizacija tumora (kolon vs rektum) prikazala kao značajan faktor rizika da su u istraživanje uključeni oboleli sa karcinomima desnog kolona obzirom na nižu incidencu dehiscencije anastomoza kod resekcija desnog u poređenju sa levim kolonom²⁰. Za razliku od radova drugih autora gde je učestalost dehiscencije anastomoze manja kod obolelih sa intraoperativno kreiranom derivacionom stomom^{15,87,88}, mi smo dehiscenciju anastomoze značajno češće registrovali kod obolelih sa stomom. Objašnjenje za ovu razliku može se naći u kriterijumima za izbor ispitanika. U radovima drugih autora stoma je kreirana najčešće u zavisnosti od visine učinjene anastomoze, a bolesnici sa komplikacijama tokom operativnog lečenja su isključivani iz analize. Derivaciona stoma ne sprečava nastanak, već samo umanjuje negativne septične posledice dehiscencije^{23,87} i kod naših bolesnika kreiranje prizidne transverzo ili ileostome zavisilo je isključivo od odluke hirurga i najčešće je izvođena kod obolelih sa problemima tokom operacije kao što su dugotrajne

operacije, intraoperativna hipotenzija, krvarenje i potreba za transfuzijama krvi, teškoće u kreiranju anastomoze, nekompletni prstenovi kod anastomoze kreirane mehaničkim šivačima i slično, a to su faktori koji značajno doprinose učestalosti ove komplikacije²³.

Što je učinjena anastomoza bliža anokutanoj granici rizik za dehiscenciju je veći. Trencheva i sar.⁸⁴ u prospektivnoj analizi 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 rizika što je u skladu sa našim rezultatima. Shiomi sar.⁸⁸ 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 obolelih sa i bez učinjene stome, 3,8% vs 12,7%. Statistički značajnu razliku u incidenci dehiscencije anastomoze kod obolelih, sa anastomozom do 7 cm od anokutane granice, bez i sa derivirajućom stomom, od 28% i 10,3%, nalaze i Mathiessen i saradnici⁸⁷.

I dok jedni zagovaraju²², a drugi ne nalaze opravdanje za drenažu trbuha nakon učinjene kolorektalne resekcije³⁸, rutinski pristup u lečenju obolelih sa KRK u našoj ustanovi podrazumeva obaveznu drenažu trbušne duplje intraoperativnim postavljanjem najmanje jednog drena koji se izvodi kroz posebnu inciziju na koži. Ideja postavljanja drena zasniva se na verovanju da nakupljanje tečnosti i/ili krvi može voditi formiranju apscesa, posebno u ekstraperitonealnom delu gde usled nedostatka peritoneuma nema mogućnosti resorpcije ovih kolekcija. Postavljanjem drena postiže se evakuacija nakupljenog i potencijalno kontaminiranog sadržaja i ostvaruje profilaktički efekat umanjenja eventualnih posledica. Drugo, dren može da ukaže na postojanje intraabdominalnog krvarenja u ranom postoperativnom periodu. Treće, ukoliko je dren postavljen u blizini anastomoze praćenje sadržaja drenažne tečnosti može da ukaže na postojanje komplikacija operativnog lečenja (dehiscencija anastomoze). Različita senzitivnost u detekciji dehiscencije anastomoze prisutna u literaturi posledica je razlika u vremenu do trenutka odstranjivanja drena, jer što je dren duže prisutan, detekcija učestalosti dehiscencije anastomoze je veća³⁹. Četvrto, sama drenaža mesta anastomoze u uslovima već nastale dehiscencije ima i terapijski efekat, smanjujući potrebu za hirurškom reoperacijom kod velikog broja bolesnika sa ovom potencijalno smrtonosnom komplikacijom²². Protivnici rutinskog postavljanja

drena nakon kolorektalnih resekcija smatraju da sam dren doprinosi povećanju incidence dehiscencije uzrokujući infekciju u regiji anastomoze, da može uzrokovati „dren specifične komplikacije” (hematom trbušnog zida, intestinalna opstrukcija) i da zbog doprinosećeg bola povećava stopu drugih infektivnih komplikacija kao što je pneumonija^{38,49}. Većina autora, danas, smatra da ne postoji profilaktički efekat drenaže na učestalost dehiscencije anastomoze, da nakon resekcije kolona i nije neophodna, a da je postavljanje drena značajno kod obolelih sa resekcijom rektuma i totalnom mezorektalnom ekscizijom zbog ekstraperitonealno pozicionirane anastomoze⁴⁹. Unazad nekoliko godina još jedna mogućnost se pokazala interesantnom, kod obolelih sa učinjenom drenažom tokom operativnog lečenja, a odnosi se na mogućnost analize drenažne tečnosti u svrhu što ranijeg otkrivanja dehiscencije anastomoze³⁹. Analizu sadržaja drenažne tečnosti u svrhu rane detekcije specifičnih komplikacija operativnog lečenja smo i mi iskoristili u našem istraživanju.

Komplikacije su neizbežan pratilac operativnog lečenja i mogućnost njihove prevencije i/ili što ranijeg otkrivanja u cilju preduzimanja odgovarajućih terapijskih mera preduslov su poboljšanja rezultata lečenja. U neposrednom postoperativnom periodu često je nemoguće razlikovati septično stanje od normalnog sistemskog inflamatornog odgovora na operativnu traumu. 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 primenu odgovarajućih mera za poboljšanje ishoda lečenja^{12,89}. Mogućnost da se predvidi postoperativni tok bez komplikacija u eri usvajanja protokola ubrzanog oporavka operisanih bolesnika (*ERAS – Enhanced Recovery After Surgery*)⁹⁰, od značaja je za raniji otpust obolelih i skraćanje dužine bolničkog lečenja^{91,92}. Istraživana je udruženost sistemskog inflamatornog odgovora i brojnih faktora: C reaktivnog proteina (CRP)^{11,91}, interleukina 6 (IL6)⁹³, faktora nekroze tumora α (TNF α)⁹⁴, broja leukocita^{95,96} i prokalcitonina⁹⁷. Ukazano je i na povezanost povišenog sistemskog inflamatornog odgovora sa rizikom od nastanka karcinoma pluća i dojke⁹⁸ i kraćom dužinom preživljavanja (*cancer specific survival*) bolesnika sa kolorektalnim karcinomom, bez obzira na stadijum maligne bolesti^{9,99,100}.

CRP je protein akutne faze inflamacije i najčešće je određivani nespecifični marker sistemskog inflamatornog odgovora. 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. Pentamerne je strukture sa različitim molekulskim funkcijama uključujući opsonizaciju i aktivaciju sistema komplementa¹⁰¹. Unutar šest sati od stimulacije registruje se porast koncentracije iznad normalnih vrednosti sa maksimalnim vrednostima nakon 48 časova. Vreme 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 merilo akutnog inflamatornog odgovora¹⁰². Ono što je još važnije, koncentracija CRP-a u serumu se povećava i pre pojave kliničkih znakova infekcije kao što su povišena telesna temperatura, ubrzan puls i bol¹². Ove osobine čine CRP idealnim prediktorom postoperativnih infektivnih komplikacija. Obzirom da se radi o neselektivnom markeru inflamatornog procesa, pre traganja za specifičnim, potrebno je isključiti opšte infektivne komplikacije operativnog lečenja¹². Ova činjenica nas je rukovodila ka ideji istraživanja i pokušaju da promene u vrednostima koncentracije CRP-a analiziramo zasebno za obolele, operisane zbog KRK, bez i sa specifičnim i opštim infektivnim komplikacijama. Vrednosti CRP-a određivali smo prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana ne samo u serumu, već i u sadržaju drenažne tečnosti operisanih bolesnika i do sada u dostupnoj literaturi nismo našli podatke o sličnim istraživanjima. Peritoneumska tečnost po svom sastavu odgovara serumskoj tečnosti (predstavlja filtrat plazme), a sam peritoneum predstavlja semipermeabilnu membranu. I dok sama operativna trauma, infektivni fokus bilo koje lokalizacije, dovodi do porasta vrednosti koncentracije CRP-a u serumu, nepoznato je da li su i na koji način ove promene u koncentracijama CRP-a u serumu povezane sa vrednostima u peritoneumskoj tečnosti. Pošli smo od pretpostavke da bi inflamatorni proces lokalizovan u trbušnoj duplji uzrokovao vazodilataciju i povećanu transudaciju i pojačano stvaranje peritoneumske tečnosti i da bi to bio uzrok značajno viših koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti kod obolelih sa specifičnim u poređenju sa opštim infektivnim komplikacijama.

Sve komplikacije smo prema zadatim kriterijumima razvrstali na specifične, opšte i ukupne (specifične + opšte) infektivne komplikacije. Vrednosti koncentracija

CRP-a u serumu kod naših bolesnika bez i sa ukupnim i specifičnim infektivnim komplikacijama operativnog lečenja pokazuju trend porasta nakon operativnog lečenja sa maksimalnim vrednostima registrovanim trećeg postoperativnog dana. Nakon toga kod obolelih bez komplikacija postoji trend opadanja koji je značajno izraženiji u poređenju sa opadanjem vrednosti CRP-a u serumu kod obolelih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama (*Tabele 6,8 i 10*). I dok postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u registrovanim srednjim vrednostima CRP-a između pojedinih dana kod bolesnika bez komplikacija (*Tabela 7*), kod obolelih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama nema statistički značajne razlike u vrednostima CRP-a između trećeg i petog dana (*Tabele 9 i 11*).

Ovi rezultati najbolje pokazuju da se kod bolesnika sa ukupnim i specifičnim komplikacijama nakon dostignutih maksimalnih vrednosti trećeg postoperativnog dana i na dalje održavaju visoke vrednosti CRP-a. Slične rezultate nalazimo i u radovima drugih autora^{12,103,104}. Welsch i sar.¹² su registrovali infektivne komplikacije kod 383 obolela sa karcinomom rektuma kod kojih je učinjena primarna resekcija i anastomoza. Svakodnevno tokom dvanaest postoperativnih dana, registrovane su vrednosti CRP-a u serumu, broj leukocita, trombocita i telesna temperatura. Upoređene su dve grupe, 48 bolesnika sa komplikacijama i 48 obolelih sa normalnim postoperativnim tokom. Nalaze da kod bolesnika bez komplikacija nakon početnog rasta vrednosti CRP-a sa maksimalnom srednjom vrednošću od 140mg/l, drugog postoperativnog dana, dolazi do postepenog opadanja vrednosti CRP-a narednih dana. Kod obolelih sa komplikacijama visoke vrednosti CRP-a perzistiraju i nakon drugog postoperativnog dana. Korner i sar.¹⁰³ su analizirali rezultate dobijenih vrednosti koncentracija CRP-a u serumu određenih prvog, trećeg, petog i sedmog dana, kod 231 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom podeljenih u tri grupe, bez komplikacija, sa intraabdominalnim i grupe sa ekstraabdominalnim infektivnim komplikacijama. Kod svih bolesnika je postojao porast vrednosti CRP-a u serumu prvog postoperativnog dana. Konstatuju da je srednja vrednost koncentracije CRP-a u serumu najviša kod obolelih sa intraabdominalnim komplikacijama, a da se visoke vrednosti CRP-a u ovoj grupi održavaju i petog i sedmog postoperativnog dana. Kod obolelih bez komplikacija uočljiv je pad vrednosti CRP-a nakon trećeg dana, dok je u grupi bolesnika sa ekstraabdominalnim komplikacijama registrovan i manji porast i umerenije opadanje srednjih vrednosti.

Ovakav nalaz je u skladu i sa našim rezultatima, jer u grupi obolelih sa opštim komplikacijama, nema statistički značajne razlike u vrednostima CRP-a u serumu između pojedinih dana (*Tabela 12 i Grafikon 6*).

Rezultati jedne prospektivne studije iz Francuske kod 133 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom, ukazuju na značaj određivanja vrednosti CRP-a drugog i četvrtog postoperativnog dana u cilju rane detekcije bolesnika sa dehiscencijom anastomoze. Incidenca dehiscencije anastomoze u ovoj seriji bolesnika je bila 15,5%⁹¹. Odnos dehiscencije anastomoze i vrednosti koncentracija CRP-a u serumu kod 342 bolesnika sa kolorektalnom resekcijom analizirali su Woeste i sar.¹⁰⁴. Za razliku od bolesnika bez komplikacija, kod 26 (7,6%) obolelih sa dehiscencijom anastomoze nije dolazilo do opadanja vrednosti CRP-a nakon maksimalno dostignutih vrednosti trećeg postoperativnog dana. Ono što je najvažnije je to da su ove visoke vrednosti registrovane pre nego što je dehiscencija postala klinički manifestna. MacKay i sar.⁸⁹ su infektivne komplikacije operativnog lečenja 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 obzirom na uočenu razliku, najznačajnije određivanje vrednosti CRP-a četvrtog postoperativnog dana. Naši rezultati (*Tabela 34*) takođe pokazuju da nema razlike u vrednostima koncentracije CRP-a u serumu prvog postoperativnog dana između grupa bolesnika sa i bez komplikacija. Već trećeg postoperativnog dana (*Tabela 35*) postoji visoko statistički značajna razlika između bolesnika bez i onih sa ukupnim i specifičnim infektivnim komplikacijama, dok takva razlika nije uočena u poređenju sa obolelima sa opštim komplikacijama. Petog i sedmog postoperativnog dana (*Tabele 36 i 37*) statistički značajna razlika u vrednostima koncentracija CRP-a u serumu postoji između bolesnika bez i svih grupa obolelih sa infektivnim komplikacijama.

Obzirom da u dostupnoj literaturi nismo našli podatke o tome da je neko određivao vrednost koncentracije CRP-a u sadržaju drenažne tečnosti, u cilju provere dobijenih rezultata kod naših bolesnika, uporedili smo ih sa vrednostima CRP-a u serumu shodno zadatim grupama bez i sa infektivnim komplikacijama. Prosečne vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti su niže u poređenju sa vrednostima dobijenim u serumu (*Tabele 13, 15, 17 i 19*), uz sličan trend rasta sa

maksimalnim vrednostima trećeg postoperativnog dana. Nakon toga dolazi do izraženijeg pada vrednosti CRP-a kod obolelih bez komplikacija, za razliku od bolesnika sa infektivnim komplikacijama gde se visoke vrednosti kod obolelih sa specifičnim komplikacijama i dehiscencijom anastomoze održavaju i petog i sedmog postoperativnog dana (*Grafikoni 7 i 8*). Ovo smo i potvrdili poređenjem vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti između pojedinih dana unutar grupa bolesnika – iste grupe, različiti dani (*Tabele 14, 16, 18 i 20*). Za razliku od bolesnika bez komplikacija, kod obolelih sa ukupnim i specifičnim komplikacijama nema statistički značajne razlike u registrovanim vrednostima CRP-a između trećeg i petog postoperativnog dana, već se u ovim grupama, visoke vrednosti CRP-a u drenažnoj tečnosti održavaju i posle trećeg dana (*Tabele 16 i 18*). Srednje vrednosti koncentracije CRP-a u drenažnoj tečnosti kod obolelih sa opštim infektivnim komplikacijama, između prvog i sedmog postoperativnog dana, su bez značajne razlike, što ukazuje da se nakon početnog rasta, vrednosti CRP-a, u ovoj grupi, vraćaju na prvobitne do sedmog dana (*Tabela 20*).

Da li promene vrednosti koncentracije CRP-a u serumu prate i odgovarajuće promene u drenažnoj tečnosti proverili smo korelacionom analizom po grupama bolesnika (*Tabele 24-27*). Postoji visok stepen povezanosti ($p < 0,001$) između vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti za sve dane u grupi obolelih bez komplikacija. Kod bolesnika sa ukupnim i specifičnim infektivnim komplikacijama visok stepen korelacije ($p < 0,001$) prisutan je petog i sedmog postoperativnog dana, dok je u grupi obolelih sa opštim komplikacijama značajna korelacija ($p < 0,05$) postojala samo za vrednosti registrovane sedmog postoperativnog dana.

Statistički značajna razlika ($p < 0,001$ i $p < 0,05$) u vrednostima koncentracija CRP-a postoji između registrovanih vrednosti u serumu i drenažnoj tečnosti za sve praćene dane i za sve grupe bolesnika (*Tabele 30-33*). Ovaj odnos je još lakše uočljiv na grafičkim prikazima (*Grafikoni 2-5*). I dok postoji simetrija kriva vrednosti koje prikazuju promene trenda vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti kod bolesnika bez i sa opštim infektivnim komplikacijama, ova simetrija se gubi kod obolelih sa ukupnim i specifičnim infektivnim komplikacijama, naročito između trećeg i petog postoperativnog dana (*Grafikoni 3 i 4*). Onda i ne čudi činjenica što većina autora danas, određivanje vrednosti koncentracije CRP-a između

trećeg i petog postoperativnog dana, smatra najznačajnijim za detekciju infektivnih komplikacija^{12,89,91,95,96,103}.

Kao i za vrednosti u serumu, uporedili smo dobijene rezultate vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti između grupa bolesnika po danima – isti dani, različite grupe (*Tabele 38-41*). Rezultati se mogu uporediti sa dobijenim nalazima u serumu, jer visoko statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u vrednostima CRP-a u drenažnoj tečnosti registrovanim trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana postoji između grupa bolesnika bez i sa ukupnim i specifičnim infektivnim komplikacijama.

Vrednosti CRP-a u serumu značajno variraju tokom postoperativnog perioda kako kod obolelih sa, tako i kod bolesnika bez komplikacija¹². Iz tog razloga je neophodno pratiti promene vrednosti koncentracija CRP-a u neposrednom postoperativnom toku serijskim merenjima. Dijagnostička preciznost vrednosti koncentracije CRP-a praćene kao neprekidna varijabla značajno zavisi od određene granične vrednosti (*cutoff value*)¹⁰⁵. Za ovu svrhu statistička analiza pomoću ROC (*receiving operating characteristics*) krive smatra se najprikladnijom¹⁰⁶. Za izvođenje kliničkih pretpostavki na osnovu vrednosti CRP-a bitno je znati da su senzitivnost i specifičnost suprotno povezani za izabranu graničnu (*cutoff*) vrednost.

U *Tabeli 51* prikazani su rezultati graničnih vrednosti koncentracija CRP-a kod postoperativnih infektivnih komplikacija u radovima različitih autora.

Tabela 51. Granične (*cutoff value*) vrednosti koncentracija CRP-a u serumu kod postoperativnih infektivnih komplikacija

Postoperativni dan (POD)	Autor	Granična vrednost CRP-a (mg/l)
POD 1	<i>Korner i sar.</i> ¹⁰³	89
	<i>MacKay i sar.</i> ⁸⁹	82
	<i>Warschkow i sar.</i> ⁹⁵	123
POD 2	<i>Welsch i sar.</i> ¹²	140
	<i>MacKay i sar.</i> ⁸⁹	164

	<i>Warschkow i sar.</i> ⁹⁵	173
POD 3	<i>Welsch i sar.</i> ¹²	140
	<i>Korner i sar.</i> ¹⁰³	190
	<i>MacKay i sar.</i> ⁸⁹	195
	<i>Warschkow i sar.</i> ⁹⁵	185
POD 4	<i>Welsch i sar.</i> ¹²	140
	<i>MacKay i sar.</i> ⁸⁹	145
	<i>Ortega-Deballon i sar.</i> ⁹¹	125
	<i>Warschkow i sar.</i> ⁹⁵	123
POD 5	<i>Korner i sar.</i> ¹⁰³	154
	<i>MacKay i sar.</i> ⁸⁹	135
	<i>Warschkow i sar.</i> ⁹⁵	83

Uzimajući u obzir statistički procenjenu „optimalnu” graničnu (*cutoff*) vrednost od 123 mg/l četvrtog postoperativnog dana, Warsckow i sar.⁹⁵ navode senzitivnost i specifičnost od 66% i 77% u predviđanju infektivnih komplikacija. Obzirom da ne predstavlja u potpunosti pouzdan dijagnostički pokazatelj infekcije, zaključuju da vrednosti koncentracija CRP-a treba razmatrati samo u sklopu celokupne kliničke slike. Prema Welsch-u i sar.¹² vrednost koncentracije CRP-a u serumu trećeg i četvrtog postoperativnog dana od 140 mg/l je granična (*cutoff*) vrednost za obolele sa infektivnim komplikacijama uz senzitivnost od 80% i 54,3% i specifičnost metode od 81% i 92,3%. Za ovu vrednost CRP-a trećeg i četvrtog dana pozitivna prediktivna vrednost za postoperativni tok sa komplikacijama bila je 80,7% i 90,5%. Korner i sar.¹⁰³ nalaze da je koncentracija CRP-a od 190 mg/l trećeg postoperativnog dana granična (*cutoff*) vrednost koja ukazuje na pojavu intraabdominalnih infektivnih komplikacija uz senzitivnost i specifičnost od 82% i 73%. Površina ispod *ROC* krive je bila 0,82. Istovetna dijagnostička preciznost nađena je i za vrednosti 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.⁹¹ ima najveću dijagnostičku preciznost. Vrednosti drugog i četvrtog postoperativnog dana imaju najveću prediktivnu vrednost u ranoj detekciji dehiscencije anastomoze (površina ispod ROC krive 0,715 i 0,845), kao i drugih postoperativnih septičnih komplikacija (površina ispod ROC krive 0,804 i 0,787). Zaključuju da se bolesnici sa vrednošću koncentracije CRP-a iznad 125 mg/l četvrtog postoperativnog dana ne mogu otpustiti iz bolnice. Pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost od 61% i 96% u detekciji infektivnih komplikacija, uz visoku senzitivnost i specifičnost, MacKay i sar.⁸⁹ nalaze za vrednost koncentracije CRP-a veću od 125 mg/l četvrtog postoperativnog dana.

Analiza rezultata kod naših bolesnika primenom *ROC* krive za vrednosti koncentracija CRP-a u serumu u detekciji ukupnih i specifičnih infektivnih komplikacija operativnog lečenja pokazuje da su vrednosti petog postoperativnog dana od najvećeg značaja. Površina ispod krive petog postoperativnog dana za obolele sa ukupnim i specifičnim infektivnim komplikacijama bila je 0,903 i 0,926 (*Tabele 43 i 45, Grafikoni 9 i 10*). Kod 78% sa ukupnim i 82% bolesnika sa specifičnim infektivnim komplikacijama vrednost koncentracije CRP-a u serumu petog postoperativnog dana bila je veća od 82 mg/l, uz specifičnost od 81% (*Tabele 44 i 46*). Svi bolesnici sa koncentracijom CRP-a u serumu preko 139 mg/l petog postoperativnog dana imali su neku od specifičnih infektivnih komplikacija. Oboleli sa vrednostima CRP-a u serumu trećeg i sedmog postoperativnog dana od 150 mg/l i 82 mg/l imaju najveći rizik za pojavu specifičnih infektivnih komplikacija uz senzitivnost i specifičnost od 73% i 84% za treći i 67% i 88% za sedmi postoperativni dan.

Rezultati vrednosti koncentracija CRP-a u drenažnoj tečnosti petog postoperativnog dana su takođe od najvećeg značaja za detekciju infektivnih komplikacija operativnog lečenja (površine ispod *ROC* krive 0,895 i 0,914) (*Tabele 47 i 49 i Grafikoni 11 i 12*). 83% bolesnika sa vrednošću CRP-a u drenažnoj tečnosti većom od 57 mg/l petog postoperativnog dana imali su neku od infektivnim komplikacija, dok smo kod 84% obolelih sa vrednostima CRP-a preko 61 mg/l detektovali neku od specifičnih infektivnih komplikacija, uz specifičnost nalaza od 89%.

Kod bolesnika sa specifičnim infektivnim komplikacijama vrednost CRP-a petog postoperativnog dana ima veću senzitivnost (84% vs 82%) i specifičnost (89% vs 81%) u drenažnoj tečnosti u poređenju sa plazmom. 99% operisanih bolesnika sa vrednošću CRP-a preko 77 mg/l petog postoperativnog dana imaju neku od specifičnih infektivnih komplikacija. Oboleli sa vrednostima CRP-a u drenažnoj tečnosti trećeg i sedmog postoperativnog dana od 70 mg/l i 46 mg/l imaju najveći rizik za pojavu specifičnih infektivnih komplikacija, uz senzitivnost i specifičnost od 71% i 78% za treći i 68% i 87% za sedmi postoperativni dan (*Tabela 50*).

Poznato je da su hipoalbuminemija¹⁰⁷ i preoperativno povišene vrednosti CRP-a negativni prognostički faktor preživljavanja obolelih sa KRK^{9,99,100}. Međutim, Moyes i sar.¹¹ nalaze značajno povišen rizik od nastanka infektivnih komplikacija kod bolesnika operisanih zbog kolorektalnog karcinoma, sa preoperativno povišenim vrednostima modifikovanog *Glasgow prognostičkog skora* (mGPS), definisanim kombinacijom koncentracije CRP-a i albumina u serumu. Analizirane su sveukupno infektivne komplikacije kod 455 bolesnika, bez posebnog razmatranja operativnih (specifičnih) i neoperativnih (opštih) infektivnih komplikacija¹³. Modifikovani GPS skor se u našoj seriji bolesnika nije pokazao kao statistički značajan faktor rizika za nastanak infektivnih komplikacija operativnog lečenja ni u univarijantnoj ni u multivarijantnoj analizi (*Tabele 2-5*).

Biomehanička čvrstina učinjene anastomoze zavisi prvenstveno od integriteta kolagenom bogatog submukoznog sloja³³. Eksperimentalni modeli pokazuju da u neposrednom postoperativnom toku dominira razgradnja naspram sinteze kolagena, što učinjenu anastomozu čini najvulnerabilnijom prvih tri do pet dana³⁴. Rezultati istraživanja na eksperimentalnim životinjama povećanu razgradnju kolagena dovode u vezu sa povišenom aktivnošću matriksnih metaloproteinaza (MMP)^{36,108}. Uopšte uzevši, zarastanje predstavlja složen proces ravnoteže komponenti ekstracelularnog matriksa koji učestvuju u njegovoj sintezi i razgradnji¹⁰⁹. Stumpf i sar.¹¹⁰ su u prospektivno dizajniranom istraživanju uporedili grupu od 15 bolesnika sa i 104 obolela bez dehiscencije anastomoze. Odnos kolagena tipa I prema tipu III je bio značajno niži u grupi bolesnika sa dehiscencijom anastomoze. U grupi sa dehiscencijom tkivni nivoi MMP 1,2 i 9 bili su značajno viši, tako da je analiza biopsijskih uzoraka normalnog zida kolona u ovoj grupi pokazala povišenu tkivnu ekspresiju MMP 1 i 2 u mukozi, a MMP 2 i 9 u submukozi.

Drenažna tečnost je složena mešavina različitih bioloških supstanci koja uključuje različite MMP-e, i to kako latentne i aktivne forme enzima tako i tkivne inhibitore MMP-a (TIMP) i njihove komplekse. Očuvanje strukture ekstracelularnog matriksa zavisi od odnosa aktivnosti MMP-a i njihovih endogenih inhibitora, a povišena aktivnost MMP-8 i MMP-9 u neposrednoj okolini učinjene anastomoze, u eksperimentalnim istraživanjima¹⁰, podstakla je ideju da bi povišena aktivnost MMP-a u neposrednom postoperativnom toku mogla biti odgovorna za dehiscenciju anastomoze. U drenažnoj tečnosti mogu se određivati koncentracije i aktivnih formi i ukupne (aktivna + letantna) MMP-e¹¹¹.

U dostupnoj literaturi su objavljena svega dva klinička rada koja razmatraju povezanost MMP-a i dehiscencije anastomoze kod bolesnika sa kolorektalnom resekcijom^{41,112}. Pasternak i sar.⁴¹ su analizirali uzorke drenažne tečnosti kod 29 od 30 bolesnika kod kojih je zbog karcinoma učinjena niska prednja resekcija rektuma. Ukupni morbiditet je bio 41%, a simptomatska dehiscencija anastomoze registrovana je kod 10 (34%) bolesnika. Visoku stopu dehiscencije autori objašnjavaju malim uzorkom analiziranih bolesnika. Uzorak drenažne tečnosti uziman je samo jedanput, neposredno nakon operativnog lečenja (2-6 sati), a nivoi MMP-a određivani su floucitometrijskom (*multiplex flow cytometry*) metodom. Nivoi MMP-8 i MMP-9 su bili statistički značajno viši u grupi bolesnika sa dehiscencijom anastomoze. Srednja vrednost razlike je bila 259 ng/ml za MMP-8 ($p=0,02$) i 1180 ng/ml za MMP-9 ($p=0,03$). Registrovane vrednosti drugih MMP (1, 2, 3, 7 i 13) su bile bez značajne razlike između ispitivanih grupa bolesnika. Kao nedostatke istraživanja autori navode mali broj bolesnika, nedostatak višestrukog testiranja i multivarijantne analize rezultata. Obzirom na snažnu povezanost nivoa MMP-8 i MMP-9 sa dehiscencijom anastomoze operisanih bolesnika zalažu se za dalja istraživanja u ovom pravcu u cilju što ranije detekcije dehiscencije anastomoze i preduzimanja odgovarajućih terapijskih mera. Međutim, ne treba smetnuti sa uma, dok je određivanje MMP-8 u pojedinim ustanovama rutinska (*bed-side test*) procedura¹¹³, za MMP-9 to nije slučaj, a floucitometrija, iako visoko senzitivna, je skupa metoda koja zahteva visoko obučeni kadar.

Rad Baker-a i sar.¹¹² se odnosi na određivanje nivoa MMP-a i TIMP-a kod 58 bolesnika sa različitim vrstama učinjenih hirurških procedura, od desne hemikolektomije do niske prednje resekcije rektuma. Uzorci peritoneumske drenažne

tečnosti su uzimani svakodnevno u postoperativnom toku, a određivanje nivoa MMP-a i TIMP-a je učinjeno ELISA metodom. Analiza rezultata je pokazala značajnu pozitivnu povezanost nivoa MMP-2 (treći dan), ukupne MMP-2 (šesti dan) i ukupne MMP-9 (šesti i sedmi dan) i komplikacija operativnog lečenja dok je negativna korelacija postojala sa TIMP-1 (sedmi dan) i TIMP-2 (drugi i treći dan). Najviše vrednosti aktivne i ukupne MMP-9 registrovane su prvog, da bi postepeno opadale do sedmog postoperativnog dana. Visoke vrednosti MMP-9 neposredno nakon operacije posledica su njenog povećanog oslobađanja iz neutrofilnih i monocitnih ćelija koje dovodi i do povećane razgradnje komponenti strome i bazalne membrane i na taj način olakšava infiltraciju ovih ćelija u regiju rane. Nedostaci u ovom radu su heterogena grupa ispitanika i podaci o vrsti postoperativnih komplikacija.

Kod naših bolesnika vrednosti MMP-9 određivali smo ELISA metodom, u uzorcima drenažne tečnosti uzimane prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana. Za razliku od Pasternak-a i sar.⁴¹, kod naših operisanih bolesnika, nismo našli statistički značajnu razliku između prosečnih srednjih vrednosti nivoa MMP-9 obolelih bez komplikacija operativnog lečenja i onih sa dehiscencijom anastomoze za ispitivane dane (*Tabela 42*). Kod bolesnika sa dehiscencijom anastomoze nema značajne razlike u srednjim vrednostima MMP-9 između pojedinih dana (*Tabela 23*), dok je statistički značajna razlika kod obolelih bez komplikacija bila prisutna između pojedinih dana (*Tabela 22*). Korelaciona analiza (*Tabele 28 i 29*) ukazuje da promena vrednosti koncentracije MMP-9 u drenažnoj tečnosti odgovara promeni vrednosti za sve ispitivane dane kod bolesnika bez komplikacija operativnog lečenja, dok je kod obolelih sa dehiscencijom anastomoze, korelacija vrednosti MMP-9 prisutna samo između susednih dana. Opadajući trend u prosečnim vrednostima MMP-9 registrovan je i kod obe grupe naših bolesnika što je u skladu sa rezultatima Baker-a i sar.¹¹². Moguće objašnjenje za razlike u rezultatima dobijenim u našem istraživanju u poređenju sa navedenim radovima, možda može da se nađe u načinu i vremenu učinjene analize. Testovi za određivanje MMP-9, koje smo mi koristili, su fabrički prilagođeni za ispitivanje većeg broja uzoraka, tako da analiza nije činjena odmah, već su uzorci drenažne tečnosti bolesnika čuvani zamrznuti na -70°C dok se ne skupi dovoljan broj uzoraka. Takav način čuvanja uzoraka mogao je da utiče na

sastav i odnose različitih bioloških materija u složenoj smeši kao što je drenažna tečnost.

Na kraju potrebno je istaći nekoliko činjenica proisteklih iz ovog istraživanja

- Serijsko merenje vrednosti koncentracija CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti od pomoći je u ranom otkrivanju specifičnih infektivnih komplikacija operativnog lečenja obolelih sa kolorektalnim karcinomom.
- Kod obolelih bez i sa opštim infektivnim komplikacijama nakon maksimalno dostignutih vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti trećeg postoperativnog dana, dolazi do izraženog pada vrednosti narednih dana, tako da sedmog postoperativnog dana vrednosti CRP-a odgovaraju vrednostima prvog postoperativnog dana kod bolesnika sa opštim infektivnim komplikacijama. Visoke vrednosti CRP-a u serumu i drenažnoj tečnosti se održavaju i nakon trećeg postoperativnog dana kod obolelih sa specifičnim komplikacijama i dehiscencijom anastomoze.
- Određivanje koncentracije CRP-a u drenažnoj tečnosti pouzdan je indikator prisustva specifičnih infektivnih komplikacija operativnog lečenja i najznačajnije vrednosti registrovane su petog postoperativnog dana uz veću senzitivnost (84% vs 82%) i specifičnost (89% vs 81%) u drenažnoj tečnosti (61mg/l) u poređenju sa plazmom (82mg/l).
- Svi oboleli sa vrednostima CRP-a preko 139mg/l u serumu i 99% bolesnika sa vrednostima preko 77mg/l u drenažnoj tečnosti imaće neku od specifičnih komplikacija operativnog lečenja. Korelacija vrednosti CRP-a sa kliničkim tokom bolesnika u neposrednom postoperativnom toku omogućava rano otkrivanje specifičnih komplikacija operativnog lečenja i ranije preduzimanje odgovarajućih terapijskih mera sa jedne i raniji otpust bolesnika sa normalnim postoperativnim tokom sa druge strane, uz smanjenje dužine i troškova bolničkog lečenja. Određivanje koncentracije drugih biomarkera u drenažnoj tečnosti (imunih, tkivnih, mikrobioloških i parametara ishemije) u kombinaciji sa CRP-om predstavljaju interesantnu mogućnost za dalja istraživanja u budućnosti.

- Određivanje koncentracije MMP-9 u drenažnoj tečnosti nije se pokazalo značajnim u ranom otkrivanju bolesnika sa dehiscencijom anastomoze kao potencijalno najopasnijom komplikacijom operativnog lečenja. Ostaje otvoreno pitanje da li bi određivanje koncentracije MMP-9 u drenažnoj tečnosti neposredno nakon uzorkovanja, sa određivanjem koncentracija drugih enzima iz ove grupe proteinaza kao i njihovih tkivnih inhibitora opravdalo očekivanja. O potrebi daljeg istraživanja u ovom pravcu ukazuju eksperimentalni rezultati o značaju metaloproteinaza i njihovih endogenih inhibitora u očuvanju i remodeliranju ekstracelularnog matriksa koji je od suštinskog značaja za zarastanje anastomoze.
- Vrednost modifikovanog Glazgov prognostičkog skora (mGPS) je bez statistički značajne povezanosti sa učestalošću specifičnih i opštih infektivnih komplikacija operativnog lečenja obolelih sa kolorektalnim karcinomom.
- Muški pol, kreirana anastomoza udaljena do 10 cm od anokutane granice i preoperativna radioterapija su najznačajniji faktori rizika za nastanak dehiscencije anastomoze. Postoperativni mortalitet dehiscencije anastomoze kod naših bolesnika bio je 13%, a od šest umrlih kod dva je dehiscencija bila neposredni uzrok smrtnog ishoda. Od šest umrlih bolesnika nakon operativnog lečenja pet je bilo starije od 75 godina. Svi navedeni faktori su od značaja za izbor pristupa u lečenju obolelih sa kolorektalnim karcinomom koji treba da bude individualno usmeren prema bolesniku i vešto izbalansiran između potrebe za što radikalnijim i agresivnijim pristupom u cilju poboljšanja preživljavanja i rizika od mogućih komplikacija. Trebalo bi uvek imati na umu da kreiranje prizidne transverzo ili ileostomije nakon resekcija karcinoma srednje i distalne trećine rektuma kod starijih bolesnika muškog pola, sa preoperativno sprovedenom radioterapijom, doprinosi poboljšanju rezultata lečenja i smanjenju učestalosti komplikacija.

VI) ZAKLJUČAK

*The reward of a thing well done
is to have done it*

Ralph Waldo Emerson

- Vrednosti koncentracije CRP-a u drenažnoj peritoneumskoj tečnosti petog i sedmog postoperativnog dana su u značajnoj korelaciji sa učestalošću specifičnih komplikacija operativnog lečenja. Nema statistički značajne razlike u koncentracijama MMP-9 u drenažnoj tečnosti između grupa bolesnika bez komplikacija i obolelih sa dehiscencijom anastomoze.
- Najznačajnije vrednosti koncentracije CRP-a registrovane su petog postoperativnog dana kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama operativnog lečenja, uz veću senzitivnost (84% vs 82%) i specifičnost (89% vs 81%) za vrednost od 61mg/l u peritoneumskoj drenažnoj tečnosti u poređenju sa koncentracijom od 82mg/l u serumu.
- Svi oboleli sa vrednostima CRP-a preko 139mg/l u serumu i 99% bolesnika sa vrednostima preko 77mg/l u drenažnoj tečnosti, petog

postoperativnog dana, imali su neku od specifičnih komplikacija operativnog lečenja.

- **Kod bolesnika sa specifičnim komplikacijama operativnog lečenja nakon dostignutih maksimalnih vrednosti trećeg postoperativnog dana, visoke koncentracije CRP-a se održavaju i u serumu i u drenažnoj peritoneumskoj tečnosti. Kod obolelih bez i sa opštim infektivnim komplikacijama dolazi do izraženog pada vrednosti CRP-a nakon trećeg postoperativnog dana.**
- **Vrednost modifikovanog Glazgov prognostičkog skora (mGPS) je bila bez statistički značajne povezanosti sa učestalošću specifičnih i opštih infektivnih komplikacija operativnog lečenja u našoj seriji bolesnika i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi.**
- **Univarijantna i multivarijantna analiza su pokazale da su muški pol, kreirana anastomoza sa distancom manjom od 10 cm od anokutane granice i preoperativna radioterapija najznačajniji faktori rizika za nastanak dehiscencije anastomoze.**

VII) LITERATURA

In the middle of difficulty lies opportunity

Albert Einstein

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman, D. **Global Cancer Statistics**. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray. F. GLOBOCAN 2012 v1.0, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
3. McArdle CS, Hole DJ. **Outcome following surgery for colorectal cancer; analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation**. Br J Cancer 2002;86:331-5.
4. Registar za rak centralne Srbije. **Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 1999-2011**. Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 1999-2009. <http://www.batut.org.rs>
5. 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.
6. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. **Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer**. Br J Surg 2005;92:1150-4.
7. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. **Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resections**. Arch Surg 2008;143(9):907-12.
8. Smith RL, Bohl JK, Mcelearney ST. **Wound infection after elective colorectal resection**. Ann Surg 2004;239:599-607.
9. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JEM, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG et al. **Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer**. Br J Cancer 2007;(97):1266-70.
10. Gabay C, Kushner I. **Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation**. N Engl J Med 1999;340:448-54.
11. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. **Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer**. Br J Cancer 2009;100:1236-9.
12. 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.
13. Miki C, Mohri Y, Toiyama Y, Araki T, Tanaka K, Inoue Y et al. **Glasgow prognostic score as a predictive factor differentiating surgical site infection and remote infection following colorectal cancer surgery?** Br J Cancer 2009;101:1648-9.

14. *Rahbari NN, Wetz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B.* **Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer.** *Surgery* 2010;147:339-51.
15. *Cong Z, Fu Ch, Wang H, Liu L, Zhang W, Wang H.* **Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer.** *World J Surg* 2009;33:1292-7.
16. *Lim M, Akhtar S, Sasapu K, Harris K, Burke D, Sagar P et al.* **Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study.** *Dis Colon Rectum* 2006;49(10):1611-19.
17. *Tang CL, Choen FS.* **Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: a cohort study.** *Int J Colorect Dis* 2005;20:262-6.
18. *Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG.* **Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery.** *Colorectal Dis* 2014;16(2):95-109.
19. *Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S.* **Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery.** *Colorectal Dis* 2010;12:e216-e223.
20. *Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H.* **A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery.** *Colorectal Dis* 2012;14:e661-e667.
21. *Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ.* **Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection.** *Colorectal Dis* 2003;5:478-82.
22. *Peeters KCMJ, Tollenaar RAEM, Marijnen CAM, Kranenburg EK, Steup WH, Wiggers T et al.* **Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer.** *Br J Surg* 2005;92:211-6.
23. *Jestin P, Pahlman L, Gunnarsson U.* **Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study.** *Colorectal Dis* 2008;10:715-21.
24. *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. Available from <http://www.wjso.com/content/5/1/73>.
25. *Bennis M, Park Y, Lefevre JH, Chafai N, Attal E, Tiret E.* **Morbidity risk factors after low anterior resection with total mesorectal excision and coloanal anastomosis.** *Ann Surg* 2012;255(3):504-10.
26. *Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC.* **Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer.** *Br J Surg* 2001;88:404-8.
27. *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.
28. *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.
29. *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.
30. *Smith JD, Paty PB, Guillem JG, Temple LK, Weiser MR, Nash GM.* **Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer.** *Ann Surg* 2012;256(6):1034-8.

31. *Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories.* *Curr Probl Surg* 2001;38:71–140.
32. *Bedirli A, Kerem M, Karahacioglu E, Ofluoglu E, Yilmaz TU, Pasaoglu H et al. Effects of two conventional preoperative radiation schedules on anastomotic healing in the rat colon.* *Eur Surg Res* 2007;39:141-7.
33. *Savage FJ, Lacombe LP, Hembry RM, Bolulos PB. Effect of colonic obstruction on the distribution of matrix metalloproteinases during anastomotic healing.* *Br J Surg* 1998;85:72-5.
34. *Hingh IHJT, De Man BM, Lomme RMLM, Van Gor H, Hendriks T. Colonic anastomotic strength and matrix metalloproteinase activity in an experimental model of bacterial peritonitis.* *Br J Surg* 2003;90:981-8.
35. *Agren MS, Jorgensen LN, Delaissé MJ. Matrix metalloproteinases and colon anastomosis repair: a new indication for pharmacological inhibition? Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2004;4:769-78.
36. *Hingh IHJT, Lomme RMLM, Van Goor H, Bleichrodt RP, Hendriks T. Changes in gelatinase activity in the gastrointestinal tract after anastomotic construction in the ileum or colon.* *Dis Colon Rectum* 2005;48:2133-41.
37. *Emara M, Cheung PY, Grabowski K, Sawicki K, Wozniak M. Serum levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 and conventional tumor markers (CEA and CA 19-9) in patients with colorectal and gastric cancers.* *Clin Chem Lab Med* 2009;47:993–1000.
38. *Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis.* *Colorectal Dis* 2006;8:259-65.
39. *Tsujinaka S, Konishi F. Drain vs No Drain After Colorectal Surgery.* *Indian J Surg Oncol* 2011;2(1):3–8.
40. *Matthiessen P, Strand I, Jansson K, Törnquist C, Andersson M, Rutegard J et al. Is early detection of anastomotic leakage possible by intraperitoneal microdialysis and intraperitoneal cytokines after anterior resection of the rectum for cancer? Dis Colon rectum* 2007;50:1918-27.
41. *Pasternak B, Matthiessen P, Jansson K, Andersson M, Aspenberg P. Elevated intraperitoneal matrix metalloproteinase – 8 and – 9 in patients who develop anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a pilot study.* *Colorectal Dis* 2010;12:93-8.
42. *Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract.* *Surg Clin North Am* 1997;77:549-73.
43. *Mast BA. Healing in other tissues.* *Surg Clin North Am* 1997;77:529–547.
44. *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.
45. *Tadros T, Wobbes T, Hendriks T. Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses.* *Ann Surg* 1992;215:276–281.
46. *Carlson MA. Acute wound failure.* *Surg Clin North Am* 1997;77:607–636.
47. *Dubay DA, Franz MG. Acute wound healing: the biology of acute wound failure.* *Surg Clin North Am* 2003;83:463–481.
48. *Biert J, Seifert W, de Man B, Wobbes T, Hoogenhout J, Hendriks T. Combined preoperative irradiation and local hyperthermia delays early healing of experimental colonic anastomoses.* *Arch Surg* 1996;131:1037–1042.
49. *Kingham TP, Pachter PL. Colonic anastomotic leak.* *J Am Coll Surg* 2009;208(2):268-78.

50. *Stoop MJ, Dirksen R, Hendriks T. Advanced age does not suppress anastomotic healing in the intestine.* *Surgery* 1996;119:15–19.
51. *Asteria CR, Gagliardi G, Pucciarelli S, Romano G, Infantino A, La Torre F et al. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian Society of Colorectal Surgery.* *Tech Coloproctol* (2008) 12:103–10.
52. *Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: Aspects of prevention, detection and treatment.* *World J Gastroenterol* 2013;19(15):2293-7.
53. *Mastboom WJ, Hendriks T, de Man BM, de Boer HH. Influence of methylprednisolone on the healing of intestinal anastomoses in rats.* *Br J Surg* 1991;78:54–56.
54. *Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijis MG, Sosef MN, Hulsewe KWE et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery.* *British Journal of Surgery* 2012;99:721–7.
55. *Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, Caroline Contant C, Chipponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery.* *Ann Surg* 2009;249(2):2039.
56. *Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet Ph, Berdah S, Dousset B et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation.* *Ann Surg* 2010;252:8638.
57. *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.
58. *Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. II. Breaking strength of the colon after left colon resection and anastomosis.* *Am J Surg* 1978;136:595–9.
59. *Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008.* *GLOBOCAN 2008. Int J Cancer* 127:2893–2917.
60. *Vlajinac H., Šipetić–Grujičić S, Janković S. Burden of cancer in Serbia.* *CMJ* 2006; 47:134–71.
61. *Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening.* *Br J Cancer* 2007;96:828–31.
62. *Paulson EC, Wirtalla C, Armstrong K, Mahmoud NN. Gender influences treatment and survival in colorectal cancer surgery.* *Dis Colon Rectum* 2009;52:1982–1991.
63. *Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer.* *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25: 33–42.
64. *Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer.* *BMJ* 2000;321: 805–8.
65. *Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Verheijl CDGW, Houterman 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.
66. *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.
67. *Jullumstro E, Kollind M, Lydersen S, Edna TH. Diabetes mellitus and outcomes of colorectal cancer.* *Acta Oncologica* 2009;48:361-7.
68. *Panis Y, Maggiori L, Caranhac G, Bretagnol F, Vicaut E. Mortality after colorectal cancer surgery.* *Ann Surg* 2011;254:738–44.

69. Almoudaris AM, E. Burns EM, Mamidanna R, Bottle A, Aylin P, Vincent C et al. **Value of failure to rescue as a marker of the standard of care following reoperation for complications after colorectal resection.** *British Journal of Surgery* 2011;98:1775–83.
70. *Nickelsen TN, Jorgensen T, Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer.* *Acta Oncologica* 2005;44:218-23.
71. *Miki Ch, Inoue Y, Mohri Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Site-specific patterns of surgical site infections and their early indicators after elective colorectal cancer surgery.* *Dis Colon Rectum* 2006;49(10):S45-S52.
72. *Wick EC, Gibbs L, Indorf LA, Varma MG, Garcia-Aguilar J. Implementation of quality measures to reduce surgical site infection in colorectal patients.* *Dis Colon Rectum* 2008;51:1004-9.
73. Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Verheij KDGW, Martijn H, Van de Poll-Franse L et al. **Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer?** *World J Surg* 2007;31: 192–9.
74. *Geiger TM, Muldoon R. Complications following colon rectal surgery in the obese patient.* *Clin Colon Rectal Surg* 2011;24(4):274-82.
75. *Schwegler I, Von Holzen A, Gutzwiller J.-P, Schlumpfl R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer.* *British Journal of Surgery* 2010; 97: 92–7.
76. *Nakamura T, Mitomi H, Ihara A, Onozato W, Takeo S, Ozawa H et al. Risk factors for wound infection after surgery for colorectal cancer.* *World J Surg* 2008;32:1138–41.
77. *Post IL, Verheijen PM, Pronk A, Siccama I, Houweling PL. Intraoperative blood pressure changes as a risk factor for anastomotic leakage in colorectal surgery.* *Int J Colorectal Dis* 2012;27:765–72.
78. *Anaya DA, MD, Cormier JN, MD, Xing Y, Koller P, Gaido L, Hadfield D et al. Development and validation of a novel stratification tool for identifying cancer patients at increased risk of surgical site infection.* *Ann Surg* 2012;255:134–9.
79. *Edwards JP, Ho AL, Tee MC, Dixon E, Bal CGL. Wound Protectors Reduce Surgical Site Infection: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Ann Surg* 2012;256:53–9.
80. *Gheorghe A, Calvert M., Pinkney TD, Fletcher BR, Bartlett DC, Hawkins WJ et al. Systematic review of the clinical effectiveness of wound-edge protection devices in reducing surgical site infection in patients undergoing open abdominal surgery.* *Ann Surg* 2012;255:1017–29.
81. *Tschudin-Sutte S, Frei R, Egli-Gany D, Eckstein F, Valderrabano V, Dangel M et al. No risk of surgical site infections from residual bacteria after disinfection with povidone-iodine-alcohol in 1014 cases.* *Ann Surg* 2012;255:565–9.
82. *Kao LS, Millas SG, Pedroza C, Tyson JE, Lally KP. Should perioperative supplemental oxygen be routinely recommended for surgery patients?* *Ann Surg* 2012;256: 894–901.
83. *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.
84. *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.

85. *Koperna T.* **Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking.** *Arch Surg.* 2003;138:1334–8.
86. *Komen N, Dijk JW, Lalmahomed Z, Klop K, Hop W, Kleinrensink JG et al.* **After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage.** *Int J Colorectal Dis* 2009;24:789–95.
87. *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.
88. *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.
89. *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.
90. *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.
91. *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.
92. *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.
93. *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.
94. *Richards CH, Roxburgh CSD, Anderson JH, McKee 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.
95. *Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T.* **Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients.** *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1405–13.
96. *Scepanovic MS, Kovacevic B, Cijan V, Antic A, Petrovic Z, Asceric R et al.* **C-reactive protein as an early predictor for anastomotic leakage in elective abdominal surgery.** *Tech Coloproctol* 2013;17:541–47.
97. *Reith HB, Mittelkotter U, Debus ESL.* **Procalcitonin in early detection of postoperative complications.** *Dig Surg.* 1998;15:260–5.
98. *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.
99. *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.
100. *Crozier JEM, McKee 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.

101. *Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.* N Engl J Med 1999;340:448–54.
102. *Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease.* J Clin Invest 1993;91:1351–7.
103. *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.
104. *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.
105. *Robertson EA, Zweig MH. Use of receiver operating characteristic curves to evaluate the clinical performance of analytical systems.* Clin Chem 1981;27:1569–74.
106. *Søreide K. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research.* J Clin Pathol 2009;62:1–5.
107. *Lai CC, You JF, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Wang JY et al. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome.* Int J Colorectal Dis 2011;26:473–81.
108. *Ågren MS, Andersen TL, Mirastschijski U, Syk I, MD, Schiødt ChB, Surve V et al. Action of matrix metalloproteinases at restricted sites in colon anastomosis repair: an immunohistochemical and biochemical study.* Surgery 2006;140:72–82.
109. *Onodera H, Ikeuchi D, Nagayama S, Imamura M. Weakness of anastomotic site in diabetic rats is caused by changes in the integrity of newly formed collagen.* Dig Surg 2004;21:146–51.
110. *Stumpf M, Klinge U, Wilms A, Zabrocki R, Rosch R, Junge K et al. Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery.* Surgery 2005;137:229–34.
111. *Komen N, De Bruin RWF, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker: a review of the literature.* Colorectal Dis 2008;10:109–17.
112. *Baker EA, Leaper DJ. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid: relationship to wound healing.* Wound Rep Reg 2003;11:268–74.
113. *Kim KW, Romero R, Park HS, Park CW, Shim SS, Jun JK et al. A rapid matrix metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes.* Am J Obstet Gynecol 2007;197:1–5.