

# Utjecaj prijeoperacijske nutritivne pripreme bolesnika s rakom debeloga crijeva na učestalost dehiscencija crijevnih anastomoza

---

Mužina Mišić, Dubravka

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:036115>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dubravka Mužina Mišić**

**Utjecaj prijeoperacijske nutritivne pripreme  
bolesnika s rakom debelog crijeva na  
učestalost dehiscencija crijevnih  
anastomoza**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dubravka Mužina Mišić**

**Utjecaj prijeoperacijske nutritivne pripreme  
bolesnika s rakom debeloga crijeva na  
učestalost dehiscencija crijevnih  
anastomoza**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2021.**

Disertacija je izrađena na Klinici za kirurgiju, na Odjelu za onkološku kirurgiju, Klinički Bolnički Centar Sestre Milosrdnice, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Mario Zovak

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc.Mario Zovak na stručnom vodstvu prilikom ovog istraživanja.

Zahvaljujem komisiji u sastavu prof. dr. sc. Leonardo Patrlj, prof. dr. sc. Željko Krznarić, doc.dr. sc. Goran Augustin na konstruktivnim savjetima.

Zahvaljujem mojoj obitelji na potpori i strpljenju te im posvećujem ovaj rad.

## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD I SVRHA RADA .....</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Kirurško liječenje raka debelog crijeva i dehiscencija anastomoze.....	2
1.3. Rizični čimbenici za razvoj dehiscencije anastomoze.....	4
1.3.a Čimbenici rizika vezani za bolesnika.....	4
1.3.b Čimbenici rizika vezani uz kirurški zahvat.....	7
1.4. Kirurški stres.....	11
1.4.a Endokrinološki odgovor.....	11
1.4.b Metabolički odgovor.....	12
1.4.c. Citokini i odgovor akutne faze.....	14
1.5. Cijeljenje anastomoze.....	15
1.6. Nutritivni status bolesnika s rakom debelog crijeva.....	16
1.6.a Nutritivni probir .....	19
1.7. CRP i citokini u ranoj dijagnostici dehiscencije anastomoze.....	20
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>22</b>
<b>3. CILJEVI RADA.....</b>	<b>23</b>
3.1. Opći cilj.....	23
3.2. Specifični ciljevi.....	23

<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>24</b>
4.1. Ispitanici.....	24
4.2. Metode.....	24
4.3. Statistička analiza podataka.....	27
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>29</b>
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>66</b>
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>78</b>
<b>8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU</b> .....	<b>79</b>
<b>9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLESKOM JEZIKU</b> .....	<b>81</b>
<b>10. POPIS LITERATURE</b> .....	<b>83</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>108</b>

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

ASR (Engl. age standardised rate)- dobno standardizirana stopa

MSCT (Engl. Multi-sliced computed tomography)- višeslojna kompjuterizirana tomografija

CRP C- reaktivni protein

ASA American Society of Anaesthesiologists

TME (Engl. Total mesorectal excision)- totalna mezorektalna ekscizija

ACTH adrenokortikotropni hormon

ERAS (Engl. Enhanced Recovery After Surgery)- ubrzani oporavak nakon kirurgije

TNF-alpha tumor nekrotizirajući faktor- alpha

IL interleukin

CD8 (Engl. Cluster of differentiation8)- klaster diferencijacije8

NK stanice (Engl. Natural killer cells) -prirodnoubojičke stanice

CD4 (Engl. Cluster of differentiation4)- klaster diferencijacije4

ITM indeks tjelesne mase (Engl. Body Mass Indeks- BMI)

ESPEN European Society for Parenteral and Enteral Nutrition

NRS-2002 (Engl. Nutritional Risk Screening)- probir nutritivnog rizika

MUST (Engl. Malnutrition Universal Screening Tool)- univerzalni probir za pothranjenost

NF-kB (Engl.nuclear factor-kB) -nuklearni faktor kappa B

STAT3 (Engl.signal transducer and activator of transcription 3)- transduktor signala i aktivator transkripcije 3

IGF-1 (Engl. Insulin-like growth factor-1)- inzulinu sličan čimbenik rasta-1

mTOR (Engl. Mechanistic target of rapamycin)

Akt (Engl. Ak strains transforming)- protein kinaza B

GLUT4 (Engl. Glucose transporter type-4) transporter glukoze tip 4

ASER American Society for Enhancer Recovery

FFMI (Engl. Free Fat Mass Index)- indeks mase slobodne masti

IU (Engl. International Unit)- međunarodna jedinica



## **1.UVOD I SVRHA RADA**

### **1.1. Epidemiologija**

U Hrvatskoj je rak debelog crijeva značajan javnozdravstveni problem s oko 3500 novootkrivenih slučajeva godišnje, uz kontinuirani porast incidencije(1). Kod muškaraca, rak debeloga crijeva (uključujući debelo crijevo, rektum i anus) je na trećem mjestu prema incidenciji ( nakon raka prostate te raka pluća i bronha), dok je kod žena na drugom mjestu, nakon raka dojke. U ukupnoj incidenciji zloćudnih bolesti u Hrvatskoj, rak debelog crijeva, rektuma i anusa sudjeluju s 15% kod muškaraca i 13% kod žena. S više od 2000 umrlih oboljelih godišnje, rak debelog crijeva je na drugom mjestu po smrtnosti od zloćudnih bolesti u Hrvatskoj, iza raka broha i pluća (1). Prema podacima GLOBOCANa za 2020. godinu, a u odnosu na druge zemlje Europske unije, Hrvatska zauzima 10. mjesto po incidenciji ( dobno standardizirana stopa (ASR) 36.3/100.000 osoba) i 3.mjesto po smrtnosti (ASR 19.6/100.000 osoba). Više stope smrtnosti zabilježene su samo u Slovačkoj i Mađarskoj. U muškoj populaciji u Hrvatskoj ASR je 50.8/100.000 ( prosjek za Europu je 37.9/100.000), a u ženskoj populaciji u Hrvatskoj ASR je 24.9/100.000 ( prosjek za Europu je 24.6/100.000). Navedeni podaci su u skladu s trendovima porasta incidencije raka debelog crijeva u južnoistočnoj Europi, koji raste s starenjem europske populacije, dok je trend porasta i smrtnosti u skladu s porastom smrtnosti od raka debelog crijeva u istočnoeuropskim zemljama.(2)

## 1.2. Kirurško liječenje raka debelog crijeva i dehiscencija anastomoze

Temelj liječenja raka debelog crijeva u stadijima I-III ( koji uključuju lokalnu bolest, lokalno proširenu bolest i zahvaćene regionalne limfne čvorove) je kirurška resekcija, uz postoperativnu kemoterapiju kod stadija III. (3-5). Uz ograničenu, operabilnu metastatsku bolest u jetri i plućima, kirurška resekcija primarnog tumora i metastaza također donosi potencijalnu dobrobit u smislu boljeg preživljenja, uz preoperativno ili postoperativno kemoterapijsko liječenje(6-8). Kod raka rektuma, zračenje i preoperativna kemoterapija također donosi dobrobit u smislu smanjene pojavnosti lokalnog recidiva i boljeg preživljenja ( 9,10).

Realnost kirurgije debeloga crijeva je rizik nastanka dehiscencije crijevne anastomoze (popuštanja spoja između dva kraja crijeva nakon odstranjenja dijela debelog crijeva). Usprkos proučavanju čimbenika rizika i poboljšanju kirurške tehnike, učestalost dehiscencija nije se značajno smanjivala zadnjih 30-tak godina. Ne postoji jedinstvena definicija dehiscencije anastomoze nakon operativnih zahvata na probavnim organima, te iako je više definicija predloženo posljednjih godina, nijedna nije općeprihvaćena. The United Kingdom Surgical Infection Study Group predlaže da se dehiscencijom smatra curenje sadržaja kroz kirurški spoj između dva šuplja organa(11).The International Study Group of Rectal Cancer definira dehiscenciju kao defekt integriteta crijevne stijenke na mjestu kolorektalne ili koloanalne anastomoze koji dovodi do komunikacije između intra- i ekstraluminalnog prostora(12). Ta klasifikacija dijeli dehiscenciju u tri stupnja: stupanj A označava dehiscenciju anastomoze koja ne zahtijeva nikakvo dodatno liječenje, kod stupnja B potrebna je intervencija, ali ne i kirurški zahvat, dok je kod stupnja C potreban ponovni kirurški

zahvat. Najčešće se ipak dehiscencija anastomoze dijagnosticira na temelju kliničkih znakova ( pogoršanje općeg stanja pacijenta, znakovi peritonitisa, crijevni ili gnojni sadržaj na dren, povišena tjelesna temperatura), uz povišenje upalnih parametara( porast leukocita, C-reaktivnog proteina(CRP) i prokalcitonina u serumu). Kod hemodinamski stabilnih pacijenata, radiološka dijagnostička metoda izbora je MSCT ( multi-sliced computed tomography) abdomena i zdjelice s peroralnim i intravenskim kontrastom. Nalaz MSCTa abdomena i zdjelice koji prikazuje curenje kontrasta iz lumena crijeva, prisustvo zraka i gnojne kolekcije uz anastomozu ukazuje na dehiscenciju, uz napomenu da osjetljivost MSCT prikaza varira od 60-100%, te negativan nalaz MSCT-a abdomena i zdjelice ne isključuje dehiscenciju anastomoze(13,14).

Brojna istraživanja su provedena s ciljem definiranja učestalosti dehiscencija anastomoze i određivanja rizičnih čimbenika. Obzirom na nedostatak jedinstvene definicije dehiscencije, dobiveni podatci iz tih istraživanja dosta variraju. Učestalost dehiscencija tako varira od 2 do 26 %, što najviše ovisi o mjestu anastomoze (15-18). Ileokolične anastomoze imaju najmanji postotak dehiscencija, od 1 do 3% ( 19,20), dok niske koloanalne anastomoze imaju najviši postotak, od 10-26 % (21). Ukupno gledano, većina dehiscencija ( 75%) dešava se na kolorektalnim anastomozama(32).

Popuštanje crijevne anastomoze povezana je s većom stopom smrtnosti i morbiditeta, većim brojem ponovnih operativnih zahvata, većim brojem radioloških intervencija, većim postotkom trajne stome, produljenjem vremena provedenog u bolnici, višim troškovima liječenja, te većim postotkom lokalnog povrata bolesti i kraćim sveukupnim preživljenjem kod onkoloških bolesnika (12,18-21). Dehiscencija anastomoze je glavni uzrok smrti nakon operacija debelog crijeva, uz smrtnost od 6-22% (24-26) radi septičkih komplikacija.

Vrijeme nastanka dehiscencije anastomoze važno je zbog izraženosti kliničkih simptoma i liječenja. Općenito, rana dehiscencija( do mjesec dana nakon kirurškog zahvata) je povezana s jakim peritonitisom i zahtijeva hitan kirurški zahvat, te izrazito povećava smrtnost bolesnika(27,28). S druge strane, kasnu dehiscenciju karakterizira dugotrajna gnojna kolekcija u zdjelici(15, 29-31). Prema toj definiciji, kasna dehiscencija sačinjava samo 4 % od svih dehiscencija anastomoze. Većina dehiscencija, prema nekoliko velikih studija, dijagnosticira se 5.-8. postoperativni dan (32-34).

### **1.3. Rizični čimbenici za razvoj dehiscencije anastomoze**

Brojna istraživanja su provedena s ciljem definiranja rizičnih čimbenika za razvoj dehiscencije anastomoze. Preoperativna identifikacija bolesnika s povišenim rizikom za dehiscenciju anastomoze je ključna za optimalnu preoperativnu pripremu bolesnika te definiranje plana kirurškog zahvata( pitanje primarne crijevne anastomoze, protektivne ileostome). U skladu s time, istraženi su brojni čimbenici koji se mogu podijeliti u dvije kategorije: čimbenici vezani uz bolesnika i čimbenici vezani uz kirurški zahvat.

#### **1.3.a. Čimbenici rizika vezani uz bolesnika**

Kod čimbenika vezanih uz karakteristike bolesnika prije kirurškog zahvata, većina istraživanja navodi da muški spol, debljina, pušenje, konzumacija alkoholnih pića,

prijeoperacijsko uzimanje steroida, procjena rizika anestezije ASA i nutritivni status bolesnika povećavaju rizik od razvoja dehiscencije(35-38).

Muški spol i debljina povećavaju rizik od dehiscencije posebice kod niskih crijevnih anastomoza ( kolorektalnih i koloanalnih anastomoza), vjerojatno zato jer anatomske razlike između spolova otežavaju operativni pristup i formiranje dobro prokrvljene anastomoze , bez napetosti , u uskoj muškoj zdjelici(39,40). Debljina kod bolesnika također otežava formiranje anastomoze u zdjelici kod niskih anastomoza, uz povećanu napetost i ishemiju radi kratkog, zadebljanog mezenterija debelog crijeva(36,41).

Pušenje negativno utječe na cijeljenje anastomoze zbog mikrovaskularne bolesti uzrokovane pušenjem koja može dovesti do ishemije anastomoze (42). Dugotrajna pretjerana konzumacija alkoholnih pića ( više od 35 pića tjedno) koja dovodi do lošijeg nutritivnog statusa bolesnika s posljedičnom hipoproteinemijom također se smatra značajnim rizičnim čimbenikom(42).

Iako zbog malog broja istraživanja povezanost upotrebe steroida i dehiscencije anastomoze nije apsolutno dokazana, smatra se da dugotrajno uzimanje steroida prije operativnog zahvata, te u ranom postoperativnom periodu negativno utječe na cijeljenje, te samim time povećava rizik za razvoj dehiscencije(43,44).

ASA status koriste anesteziolozi kako bi preoperativno klasificirali tjelesno stanje kirurškog bolesnika. Status se rangira od 1( koji označava zdravog bolesnika) do 5 ( bolesnik za kojeg se ne očekuje da će preživjeti dulje od 24 sata). ASA status od 3 i više povezan je s višim postotkom dehiscencija, pogotovo kod lijevostranih crijevnih anastomoza .Komorbiditeti koji povećavaju ASA status, kao što su šećerna bolest, hipertenzija i srčane bolesti imaju utjecaj i na mikrocirkulaciju koja je potrebna za dobro cijeljenje anastomoze(45,46). Također i

prijeoperacijski nutritivni status, malnutricija ili pothranjenost, hipoalbuminemija (vrijednosti serumskog albumin niže od 35g/L) kao i anemija (vrijednosti serumskog hemoglobina niže od 94 g/L) povećavaju rizik za razvoj dehiscencije(46-48).

Rizik od dehiscencije nakon preoperative (neoadjuvantne) kemoterapije i zračenja kod raka rektuma predmet je brojnih istraživanja. Iako su pojedina istraživanja pokazala veći rizik od dehiscencije nakon preoperativne kemoterapije i zračenja(49,50), većina istraživanja nije dokazala tu povezanost. Istraživanje Garlippa i suradnika na preko 2000 pacijenata nije dokazalo povezanost preoperativne radiokemoterapije kod raka rektuma s povećanim rizikom od dehiscencije(51). Studija Dutch total mesorectal excision (TME) pokazala je da nema razlike u stopi dehiscencije između pacijenata koji su primili preoperativno zračenje, kao ni među pacijentima koji su primili i kemoterapiju i zračenje prije kirurškog zbrinjavanja raka rektuma(52). Meta-analiza Quina i suradnika, koja je uključila 7 randomiziranih studija s više od 3000 pacijenata također nije našla veću stopu dehiscencija kod pacijenata nakon radiokemoterapije kod raka rektuma(53). Noviji čimbenik za kojeg se smatra da utječe na rizik dehiscencije je monoklonalno antitijelo bevacizumab, koji se veže na receptor za vaskularni endotelijalni faktor rasta(VEGF). Svojom djelovanjem on dovodi do inhibicije angiogeneze, sprječava stvaranje nove mikrovaskularizacije u anastomozi te dovodi i do mikroembolija, što u konačnici dovodi do ishemije(54,55). Sadašnje preporuke za korištenje inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta uključuju prestanak uzimanja lijeka 28 dana prije i nakon kirurškog zahvata na crijevu(56).

### **1.3.b. Čimbenici rizika vezani uz kirurški zahvat**

Hitni kirurški zahvat, produljeno vrijeme zahvata (dulje od 3 sata), gubitak krvi veći od 200 ml tijekom kirurškog zahvata, te potreba za transfuzijom krvi tijekom operacije su poznati rizični čimbenici dehiscencije vezani uz sam kirurški zahvat (38,57-59). Zadnja tri navedena čimbenika su vjerojatno odraz otežanog kirurškog pristupa i otežanog formiranja crijevne anastomoze koji produljuje trajanje operativnog zahvata, dovodi do povećanog krvarenja tijekom zahvata i samim tim do povećane potrebe za transfuzijom krvi. Osim što je odraz jačeg gubitka krvi tijekom kirurškog zahvata, sve više istraživanja navode da transfuzija krvi tijekom zahvata, sa svojim imunosupresivnim djelovanjem, povisuje rizik od dehiscencije anastomoze (59-61).

Dugotrajna hipotenzija tijekom kirurškog zahvata, s padom dijastoličkog krvnog tlaka više od 40% također je jedan od čimbenika rizika. Način na koji se liječi intraoperativna hipotenzija također je jako važan. Naime, upotreba vazopresora povećava rizik dehiscencije 3-4 puta, a rizik je proporcionalno veći što je duža njihova upotreba tijekom kirurškog zahvata (62-64).

Dodatne čimbenike rizika koje možemo podvesti pod rizike vezane uz kirurški zahvat su preoperativno čišćenje crijeva, preoperativna upotreba antibiotika, lokalizacija tumora, ishemija i napetost anastomoze te iskustvo kirurga. Preoperativno mehaničko čišćenje crijeva oralnim preparatima te klizmom je dugo bio standard, ali unazad 10-tak godina ta dogma je dovedena u pitanje. Brojne studije nisu pokazale da mehaničko čišćenje crijeva smanjuje broj dehiscencija, ali zato smanjuje zadovoljstvo bolesnika i povećava rizik od elektrolitskog disbalansa (65,66). Iako postoje istraživanja koja su pokazala povećanu učestalost

*Clostridium difficile* infekcije kod bolesnika nakon kirurškog zahvata s preoperativnim mehaničkim čišćenjem i uzimanjem oralnih antibiotika(67), dvije velike kohortne studije nisu potvrdile tu poveznost (68,69). Dapače, kohortna studija koja je uključila više od 30,000 bolesnika pokazala je da preoperativna primjena oralnih antibiotika, s ili bez mehaničkog čišćenja, smanjuje broj infekcija s *Clostridium difficile* (69). Također, dekontaminacija probavnog sustava oralnim antibioticima dan prije kirurškog zahvata smanjuje rizik od dehiscencije(70). Sve je više dokaza koji ukazuju da sastav i brojnost određenih bakterija može doprinijeti razvoju dehiscencije(71), tako da postoji logično objašnjenje zašto bi preoperativno smanjenje broja bakterija u crijevu imalo utjecaj na smanjenje rizika od dehiscencije. Posljednjih godina pojavljuje se sve više istraživanja koji proučavaju povezanost mikrobioma i dehiscencije. Više studija je pokazalo da smanjena raznolikost mikrobima, kompozicija mikrobioma koja se sastoji od bakterija *Lachnospiracea* i *Bacteroidacea* u postotku većem od 60% i obilje *Enterococcus faecalis* značajno doprinosi nastanku dehiscencije, najvjerojatnije stvaranjem kolagenaza i aktivacijom metaloproteinaza domaćina(71,72). Studija NSQIP ( National Surgical Quality Improvement Program) Američkog kirurškog udruženja iz 2015.godine je našla manji broj dehiscencija kod bolesnika kod kojih se prije kirurškog zahvata primijenila i oralna antibiotska terapija uz mehaničko čišćenje crijeva(73), što je potvrdila i multicentrična prospektivna studija Europskog društva za koloproktologiju(74).

Lokalizacija tumora, odnosno mjesto formiranja anastomoze bitno je u procjeni rizika od dehiscencije zbog evidentnih razlika u stopi dehiscencije ovisno o mjestu anastomoze, odnosno udaljenosti anastomoze od analnog ruba. Dugi niz godina ileokolične anastomoze, nakon desne hemikolektomije smatrale su se sigurnima, sa stopom dehiscencija od oko 3%(15,20). Posljednjih godina objavljeno je više multicentričnih retrospektivnih i



prospektivnih studija po kojima je stopa dehiscencije nakon desne hemikolektomije značajno viša. Tako u prospektivnoj studiji od Frassona i suradnika, koja je uključila 1102 bolesnika, stopa dehiscencije bila je 8,4 % (75). Espin i suradnici prikazali su rezultate nakon desne hemikolektomije kod 961 bolesnika, uz stopu dehiscencije od 12% (76). U većini tih studija staplerske anastomoze imaju veću statistički značajno višu stopu dehiscencije naspram ručno šivanih ileokoličnih anastomoza.

U većini studija dehiscencija anastomoze nakon lijeve hemikolektomije pojavljuje se u 5-10% bolesnika (17,20,73,77-79). Kod niske kolorektalne anastomoze, nakon prednjih resekcija rektuma, stopa dehiscencija među objavljenim studijama prilično varira, od 5 do 20%. Kod većine studija koje su proučavale dehiscencije kod niskih anastomoza, jedan od važnih rizičnih čimbenika bila je udaljenost anastomoze od analnog ruba. Anastomoze udaljene manje od 5-7 cm od analnog ruba smatraju se najrizičnijima, s objavljenim postotkom dehiscencija čak i do 20% (17, 80-84). Kod takvih anastomoza, većina istraživača preporuča formiranje protektivne ileostome. Protektivna ileostoma ne sprječava dehiscenciju anastomoze, ali, u slučaju dehiscencije, crijevni sadržaj ne dolazi do anastomoze, čime se smanjuje kontaminacija područja anastomoze i peritonealne šupljine crijevnim sadržajem i omogućava se anastomozi da sama zacijeli.

Da bi anastomoza između dva kraja crijeva mogla dobro zacijeliti, dva osnovna preduvjeta su dobra prokrvljenost i stvaranje anastomoze bez napetosti. Loša prokrvljenost anastomoze dovodi do dehiscencije ili strikture anastomoze. Tradicionalno se prokrvljenost ocjenjuje vizualno, provjerom boje sluznice i krvarenja s oba kraja crijeva koja će se spojiti uz palpabilne pulzacije marginalne arterije. Osim vizualno, prokrvljenost se može provjeriti i Dopplerom (85), laserskom Doppler flowmetrijom (86) i spektroskopijom s kisikom (87). Te metode nisu široko korištene radi skupe aparature i poteškoća u interpretiranju i ponavljanju

rezultata(88). Dvije meta-analize koje su analizirale intraoperativno korištenje fluorescentne angiografije s zelenim (ICG-FA) indocijaninom s incidencijom dehiscencije kolorektalne anastomoze pokazale su da ICG-FA smanjuje stopu dehiscencije anastomoze i ponovnih operativnih zahvata. (89,90). Rezultati multicentrične randomizirane kontrolirane studije DeNardija i suradnika pokazali su da se intraoperativnim korištenjem ICG-FA može preciznije provjeriti prokrvljenost anastomoze, te je u 11% bolesnika tijekom kirurškog zahvata učinjena dodatna resekcija crijeva sa stvaranjem nove anastomoze. Prema rezultatima te studije nije bilo statistički značajne razlike u stopi dehiscencije anastomoze između bolesnika s ICG-FA i kontrolne skupine (91).

Napetost u području anastomoze dovodi do smanjenja lokalnog protoka krvi, na razini mikrocirkulacije, što onemogućuje kvalitetno cijeljenje(92).

Cochraneov pregledni članak od Archamponga i suradnika iz 2012. godine, analizirao je učinak broja kolorektalnih operacija po bolnici tijekom godine dana, specijalizaciju kirurga (opći ili koloproktološki kirurg) i iskustvo kirurga na ishod kirurškog zahvata. Smrtnost nakon kirurškog zahvata bila je manja kod kirurga s velikim brojem kirurških zahvata i kod koloproktoloških kirurga. Na više od 5000 bolesnika analiziran je utjecaj gore navedenih čimbenika na stopu dehiscencije anastomoze i samo je iskustvo kirurga imalo neovisan utjecaj na broj dehiscencija nakon koloproktoloških kirurških zahvata(93).

## 1.4. Kirurški stres

Kirurški stres je kompleksan, sistemni odgovor tijela na traumu ili ozljedu, uključujući i kirurški zahvat, te uključuje niz endokrinoloških, metaboličkih i hematoloških promjena koje zajednički dovode do povećanog katabolizma. Svaki kirurški zahvat izaziva stresnu reakciju, a jačina stresnog odgovora proporcionalna je s opsegom kirurškog zahvata. Ubrzo nakon početka kirurškog zahvata ili druge traume tkiva, aktivira se simpatički živčani sustav preko aferentnih živčanih vlakana s mjesta ozljede, preko senzornih živčanih korijena, dorzalnih korijena leđne moždine, do medule uz aktivaciju hipotalamusa. Aktivacija hipotalamusa dovodi do pojačanog lučenja hormona iz hipofize te aktivacije simpatičkog živčanog sustava.

### 1.4.a. Endokrinološki odgovor

Hormoni koji se pojačano luče iz hipofize u sklopu odgovora tijela na kirurški stres su kortikotropni hormon (ACTH), hormon rasta te snažan antidiuretski hormon, vazopresin. Povišene vrijednosti ACTH dovode do lučenja kortizola iz nadbubrežne žlijezde. Kortizol potiče proteolizu te glukoneogenezu u jetri. U slučajevima izrazito jakog ili produženog kirurškog stresa, katabolizam bjelančevina nadmaši njihovu sintezu te se daljnji metaboliti za glukoneogenezu dobivaju preko metabolita lipolize. Negativni *feedback* mehanizam koji inače kontrolira koncentraciju kortizola u krvi, tijekom i nakon kirurškog zahvata ne funkcionira uz postojano visoke koncentracije ACTH i kortizola u krvi. Osim metaboličkih, kortizol također ima i antiupalni učinak, sprječavajući nakupljanje makrofaga i neutrofila na mjestu ozljede tkiva, uz negativan učinak na sintezu medijatora upale, posebice

prostaglandina. Hormon rasta dovodi do povećane sinteze i smanjenog katabolizma proteina, te potiče lipolizu. Također ima antiinzulinski učinak, sprječavajući ulazak glukoze u stanice, štedeći tako glukozu za prehranu mozga. Aktivacija simpatičkog živčanog sustava rezultira povećanim lučenjem katekolamina i epinefrina, što dovodi do tahikardije, hipertenzije i hiperglikemije. U gušterači, nakon početka zahvata, dolazi do pada koncentracije inzulina, uzrokovane alfa-adrenergičnom inhibicijom lučenja iz beta stanica. Razina glukagona u krvi blago raste nakon većih kirurških zahvata, također doprinosi hiperglikemičnom stanju(94,95).

#### **1.4.b. Metabolički odgovor**

Ukupni endokrini odgovor na stres je povećana sekrecija kataboličkih hormona kojima je zadaća osigurati metabolite da se omogući dovoljna razina energije uz čuvanje vode i soli potrebnih za očuvanje volumena tekućine i kardiovaskularne homostaze.

Da se osigura cijeljenje nakon kirurškog zahvata, povećane su potrebe organizma za glukozom i aminokiselinama.

Koncentracija glukoze u krvi raste brzo nakon početka kirurškog zahvata, jer kortizol i katekolamini potiču glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri s posljedičnom hiperglikemijom. Osim toga, postoji i inzulinska rezistencija na periferiji, s smanjenim unosom glukoze u stanice uz relativni manjak inzulina. Takvo hiperglikemično stanje je povezano s opsegom kirurškog zahvata i slijedi porast katekolamina. Povećane koncentracije kortizola dovode do katabolizma bjelančevina, pretežito iz poprečno- prugastih mišića. Katabolizam bjelančevina dovodi do gubitka tjelesne mase i mišićne mase kod bolesnika u ranom postoperativnom

razdoblju. Aminokiseline oslobođene razgradnjom mišića koriste se kao izvor energije, za sintezu glukoze, masnih kiselina i ketona, ili se koriste za sintezu bjelančevina akutne faze u jetri. Kortizol, hormon rasta i katekolamini uzrokuju raspad triglicerida u masne kiseline i glicerol, koji zatim postaje supstrat za sintezu glukoze u jetri(94,95).

Kataboličke promjene prvih nekoliko dana nakon traume osiguravaju tijelu dovoljnu razinu energije i proteina usmjerenih na cijeljenje oštećenog tkiva i rane, uz očuvanje funkcija ostalih organa. Katabolička faza uzrokovana kirurškim stresom uobičajeno traje 3 do 8 dana, nakon čega se metabolizam bolesnika vraća u anaboličko stanje, uz postupno obnavljanje proteina u mišićima i masnog tkiva, do konačnog vraćanja u stanje normalnog metabolizma(96,97). Produženje ili prejaka izraženost kataboličke faze ima negativne učinke na oporavak bolesnika od kirurškog zahvata, te je cilj većine perioperativnih mjera po ERAS protokolu smanjenje tih negativnih učinaka. ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokol integrira niz perioperativnih mjera s ciljem da se čim manje naruše fiziološke i metaboličke funkcije organizma tijekom i nakon kirurškog zahvata, smanji kirurški stres i ubrza postoperativni oporavak. To uključuje preoperativno uzimanje oralnih nutritivnih pripravaka kod bolesnika koji su u nutritivnom riziku ili pothranjeni, te izbjegavanje gladovanja prije samom kirurškog zahvata davanjem tekućina s visokim udjelom ugljikohidrata uz rani početak uvođenja enteralne prehrane nakon zahvata. Tijekom kirurškog zahvata anesteziolog mora kontrolirati unos intravenskih tekućina i hemodinamske promjene uz adekvatnu analgeziju s ciljem smanjenja metaboličkih promjena (98). Obzirom da je smanjenje stresnog odgovora najjače kod neuralne blokade s lokalnim anestheticima, preporuča se prije zahvata postavljanje epiduralnog katetera za davanje lokalnih anestetika i opioida u niskim dozama(95). Adekvatna analgezija nakon kirurškog zahvata također dopušta

i raniju mobilizaciju bolesnika. Osim toga, ne preporuča se postavljanje nazogastričnih sonda i abdominalnih drenova (98).

#### **1.4.c. Citokini i odgovor akutne faze**

Citokini su grupa proteina niske molekularne težine u koje ubrajamo interleukine i interferone. Stvaraju se na mjestu ozljede iz aktiviranih leukocita, fibroblasta i endotelih stanica i imaju značajnu ulogu u upalnom odgovoru na ozljedu uzrokovanu kirurškim zahvatom. Njihov učinak je lokalni, gdje održavaju upalni odgovor na mjestu ozljede tkiva, te sistemni, potičući stvaranje proteina upalne faze u jetri.

Rani upalni odgovor nakon kirurške ozljede karakteriziran je lučenjem citokina faktora tumorske nekroze alpha (TNF alpha), interleukina-1(IL-1) iz aktiviranih neutrofila i makrofaga. TNF alpha inducira lučenje interleukina-6 (IL-6), glavnog citokina odgovornog za započinjanje sistemnih promjena, odnosno odgovora akutne faze. Razina stvaranja IL-6 reflektira stupanj oštećenja tkiva, te su najviše vrijednosti IL-6 zabilježene nakon velikih abdominalnih, vaskularnih i ortopedskih kirurških zahvata. Maksimum stvaranja IL-6 dostiže 24 sata nakon kirurškog zahvata, te ostaje povišen narednih 48-72 sata. Jedna od glavnih karakteristika odgovora akutne faze je stvaranje proteina akutne faze u jetri, koji djeluju kao upalni medijatori, antiproteinaze i sudjeluju u popravku tkiva. U proteine akutne faze uključujemo C- reaktivni protein (CRP), fibrinogen, alpha2- makroglobulin i druge antiproteinaze. S druge strane, smanjuje se stvaranje drugih proteina u jetri, poput albumina i transferina. Fiziološka uloga CRP-a je vezanje za lizofosfatidilkolin koji je izražen na površini mrtvih ili umirućih stanica i određenih vrsta bakterija, čime se aktivira sustav

komplementa , s posljedičnom fagocitozom od strane makrofaga. U zdravih odraslih osoba, normalne vrijednosti CRP-a su manje od 5.0 mg/L. Nakon podražaja, vrijednosti CRP-a u serumu počinju brzo rasti ( 6 sati nakon kirurškog zahvata) i dosežu svoj maksimum nakon 48 sati. Poluživot CRP-a u plazmi je 19 sati, te bez podražaja, njegove vrijednosti u serumu počnu padati vrlo brzo. Osim stvaranja proteina akutne faze, značajka odgovora akutne faze je i povećana produkcija protutijela i efektorskih T stanica. (94,95).

### **1.5. Cijeljenje anastomoze**

Slično kao i kod cijeljenja kože, cijeljenje anastomoze prolazi kroz tri faze. Nakon završetka kirurškog zahvata kreće inflamatorna (upalna) faza, karakterizirana pojačanom aktivnosti trombocita, neutrofila, makrofaga i fibroblasta, uz lučenje brojnih faktora rasta , aktivacijom proteaza i posljedičnom razgradnjom kolagena( kolagenoliza). Radi kolagenolize 48 sati nakon kirurškog zahvata kolorektalna anastomoza izgubi 70% svoje početne snage. Nakon toga slijedi proliferativna faza, koja traje od 4. do 14. postoperativnog dana, a karakterizirana je stvaranjem novog kolagena od strane mioblasta i fibroblasta. Tijekom posljednje, remodelirajuće faze, enzimi kolagenaze , uz druge enzime, preoblikuju mikroskopsku strukturu anastomoze, povećavajući njezin elasticitet i kontraktilnost. Cijeljenje anastomoze vjerojatno započinje na razini seroze, koja služi kao kalup za fibroblaste u prvoj fazi cijeljenja. Submukoza je vjerojatno primarni izvor fibroblasta koji su odgovorni za odlaganje kolagena i ima najveću vlačnu čvrstoću od svih slojeva. Uloga sluznice još nije definirana, ali vjerojatno doprinosi cijeljenju stvaranjem sluzi mucina koja je stanište mikrobioma u području anastomoze(99-101). Fokus istraživanje dehiscencija sada se okreće prema

istraživanju uloge mikrobioma u cijeljenju anastomoze. Dio mikrobioma, koji je vezan uz sluznicu crijeva, stvara butirrat, masnu kiselinu kratkog lanca, koja služi kao izvor energije za stanice crijeva i povećava čvrstoću anastomoze kod štakora(102). S druge strane, određene vrste bakterija, npr. *Enterococcus faecalis*, luče kolagenaze, te se smatra da takve virulentne bakterije koje imaju visoku aktivnost kolagenaza mogu doprinijeti razvoju dehiscencije(103).

## **1.6. Nutritivni status bolesnika s rakom debelog crijeva**

Pothranjenost kod onkoloških bolesnika označava negativni energetska balans i gubitak poprečno-prugastih mišića koji nastaje kao posljedica smanjenog unosa hrane( bolesnik ne jede više od tjedan dana ili više od dva tjedna jede manje od 60% od svojih energetskih dnevnih potreba) uz poremećaj metabolizma( povišena stopa bazalnog metabolizma, inzulinska rezistencija, proteoliza i lipoliza, sistemni upalni sindrom). Obzirom na promjene metabolizma uzrokovane sistemnim upalnim sindromom, konvencionalna nutritivna nadoknada ne može u potpunosti nadoknaditi gubitak tjelesne mase, primarno gubitak mišićne mase. Nedovoljni unos hrane kod onkoloških bolesnika povezan je s gubitkom tjelesne mase i negativno utječe na ukupno preživljenje takvih bolesnika. Uzroci gubitka apetita mogu biti primarni ( na razini središnjeg živčanog sustava) te sekundarni ( ulceracije u ustima, kserostomija, malapsorpcija, proljev, konstipacija, povraćanje, smanjen motilitet crijeva, jaka bol, nuspojave lijekova). Gubitak mišićne mase, s ili bez gubitka masnog tkiva, ključna je značajka pothranjenosti kod onkoloških bolesnika i izrazito utječe na kvalitetu života, mogućnost kretanja, te povećava rizik od postoperativnih komplikacija, toksičnosti kemoterapije i smrti(104). Pothranjenost i prijeoperacijski gubitak tjelesne mase se danas



prepoznaju kao čimbenici rizika za povećano poslijeoperacijsko pobolijevanje i smrtnost(105,106). Sistemni upalni sindrom kod raka debelog crijeva karakteriziran je pojačanim lučenjem brojnih proupalnih citokina ( prvenstveno IL-1, IL-6, TNF-alpha i interferon-gama) i pokretanjem odgovora akutne faze u jetri. Proupalne citokine luče tumorske stanice, potičući odgovor akutne faze, ali i progresiju tumora. Osim njih, proupalne citokine, kemokine i hormone rasta luče i imunološki aktivne stanice koje infiltriraju tumor (CD8 citotoksične T stanice, NK stanice, CD4 T stanice, M1 makrofazi) te fibroblasti vezani uz tumor, koji uz IL-6 stvaraju i hormon rasta te IGF1, stimulirajući proliferaciju tumorskih stanica. I tumorska nekroza uzrokuje jaku sistemnu upalnu reakciju, potičući odstranjenje mrtvih tumorskih stanica od strane granulocita i makrofaga. Osim što lokalno olakšavaju progresiju tumorskih stanica, potiču angiogenezu i olakšavaju metastaziranje, sistemni učinci brojnih citokina očituju se pokretanjem odgovora akutne faze u jetri( s porastom lučenja pozitivnih proteina akutne faze i smanjenim stvaranjem negativnih proteina akutne faze), u koštanoj srži ( abnormalna hematopoeza, s predominacijom neutrofila naspram leukocita) i mozgu ( primarna anoreksija, odnosno gubitak apetita)(107). Obzirom da je takav opsežan upalni odgovor zahtijeva velike količine energije iz metaboličkih supstrata , te da kod značajnog broja bolesnika postoji i gubitak apetita, dolazi do gubitka mišićne mase radi povećane potrebe za aminokiselinama. Skoro polovica bolesnika s rakom debelog crijeva kod kojih se planira kirurški zahvat imaju gubitak tjelesne mase. Koristeći nutritivne probire prije kirurškog zahvata, oko trećine operabilnih bolesnika kvalificirat će se kao pothranjeni(108).

Pothranjenost ili malnutricija definira se kao indeks tjelesne mase (ITM) manji od 18.5 kg/m<sup>2</sup> ili nenamjerni gubitak tjelesne mase veći od 10% neovisno o vremenskom razdoblju ili 5% tijekom 3 mjeseca uz smanjen ITM <20 kg/m<sup>2</sup> ako je bolesnik mlađi od 70 godina ili <22 kg/m<sup>2</sup> ako je bolesnik stariji od 70 godina, te ako je FFMI( Fat Free Mass Index) <15

ili  $17 \text{ kg/m}^2$  kod žena, odnosno muškaraca.(109). Sarkopeniju, koja označava gubitak mišićne mase, možemo očekivati kod 12 % bolesnika, češće starije dobi,a povezana je s lošijim kliničkim ishodom, povećanim brojem komplikacija i dužim ostankom u bolnici (110). Pothranjenost je u više istraživanja bila povezana s povećanim morbiditetom, kao što je usporeno zaraštavanje rane, povećan broj upalnih komplikacija i smrtnosti, kao i s produljenim boravkom u bolnici (111-113). Preoperativne prehrabene intervencije kod bolesnika u kirurgiji želuca i debelog crijeva bile su procijenjene u Cochranovom preglednom radu (114). Pokazalo se da su bolesnici koji su prijeoperacijski dobivali oralne imunonutritivne dodatke imali manji broj postoperativnih komplikacija(115). U drugim istraživanjima kod bolesnika koji su dobivali enteralne prehrabene dodatke s visokim udjelom bjelančevina nije nađena statistički značajno smanjenje broja postoperativnih komplikacija(116-118). Nedostatak tih istraživanja je bio da je uključivao uglavnom dobro uhranjene bolesnike, bez bolesnika kod kojih je provedena neoadjuvantna kemoterapija ili su istraživanja provedena prije implementacije ERAS protokola. Daljnja istraživanja su pak pokazala da pothranjenost povećava rizik infekcije rane i dehiscencije anastomoze. Zhu i sur. su našli da prijeoperacijska pothranjenost povećava postotak dehiscencija anastomoze kod bolesnika s niskom rakom rektuma (119). Kang i sur. su također objavili istraživanje na 72.055 bolesnika gdje je pothranjenost povezana s dehiscencijom anastomoze kod niskog raka rektuma (120). Istraživanje Putwatana je pokazalo da je pothranjenost čimbenik rizika za postoperativne infektivne komplikacije kod bolesnika nakon velikih kirurških zahvata(121). Iako ne postoji veliki broj istraživanja koja bi to potvrdila, postoje naznake da prijeoperacijska nutritivna priprema bolesnika s rakom debelog crijeva utječe na smanjenje broja postoperativnih komplikacija (122,123). Treba uzeti u obzir i da je u starijoj populaciji ( iznad 65 godina) pothranjenost učestalija (124,125). Obzirom da se u Hrvatskoj broj novih

slučajeva raka debelog crijeva najveći u dobi od 70-74 godina(1), za očekivati je da će dio naših bolesnika biti pothranjen i kod neuznapredovalih tumora. Prema ESPEN-ovim smjericama iz 2017. godine kod pothranjenih bolesnika prije operativnog zahvata preporuča se enteralna visokoproteinska nutritivna nadoknada(104) Slične preporuke navedene su i u smjericama ERAS Society iz 2018. godine, gdje se kod pothranjenih bolesnika s kolorektalnim rakom 7-10 dana prije operativnog zahvata preporuča enteralna visokoproteinska nadoknada(126).Istraživanja koja bi specifično utvrdile povezanost prijeoperacijske nutritivne pripreme s visokoproteinskim enteralnim pripravcima kod bolesnika s rakom debelog crijevas cijeljenjem crijevne anastomoze su malobrojne i ne uključuju velik broj pacijenata (123,127,128).

### **1.6.a Nutritivni probir**

Postoji više alata za nutritivni probir, kao što su Nutrition Risk Screening 2002(129), Malnutrition Universal Screening Tool -MUST(130), Mini Nutritional Assessment Short Form Revised(131).

NRS-2002 se koristi za predviđanje ishoda uzimajući u obzir četiri glavna parametra: gubitak mase, indeks tjelesne mase (ITM ili engl. Body Mass Index - BMI), opće stanje bolesnika i količina hrane koju bolesnik pojede tijekom dana prethodnih tjedana. Osim toga, dodatni bodovi se daju za dob iznad 70 godina i težinu bolesti. Maksimalan broj bodova može biti 7, te se bolesnici rangiraju da su u riziku od pothranjenosti rangiraju s 3 i više bodova(129).

## **1.7. CRP i citokini u ranoj dijagnostici dehiscencije anastomoze**

Dehiscencija anastomoze najčešće se dijagnosticira od 5. do 8. postoperativnog dana.

Cijeljenje anastomoze je dinamički proces, koji prolazi kroz tri faze do potpunog zacjeljivanja. Anastomoza je najslabija 48 sati nakon stvaranja, kada je aktivnost kolagenaza najveća, a čvrstoća anastomoze postepeno jača kako se stvara novi kolagen iz fibroblasta i glatkih mišićnih stanica tijekom faze remodeliranja.

Nakon što anastomoza dehiscira, crijevne bakterije izlaze u trbušnu šupljinu, prvo stvarajući lokalnu upalu, koja se može začahuriti u formi apscesa ili se upala može proširiti po trbušnoj šupljini, uzrokujući peritonitis ( upalu potrbušnice) i sepsu.

Da bi se smanjio morbiditet i mortalitet kod dehiscencije anastomoze, potrebno je započeti liječenje u što ranijoj fazi, odnosno u fazi lokalne upale, kada klinički znakovi dehiscencije još nisu očiti.

Jedan od najistraživanijih markera rane dijagnostike dehiscencije je serumski CRP. Meta-analiza od Singha i suradnika, koja je uključila 2483 bolesnika, pokazala je da je CRP koristan negativan prediktor za razvoj dehiscencije od 3. do 5. postoperativnog dana, negativnom prediktivnom vrijednosti od 97% (132). Drugi pregledni članak, od Daamsa i suradnika, koji je uključio 70 istraživanja, pokazao je kako CRP ima razumnu prediktivnu vrijednost za dehiscenciju anastomoze, uz cut-off vrijednosti od 120-190 mg/L izmjerenu 3.-4. postoperativni dan. U tom istom preglednom članku analizirani su i testovi provedeni na

intraperitonealnoj tekućini iz abdominalnog drena. Dok su rezultati za prediktivnu vrijednost intraperitonealnog CRP-a bili neuvjerljivi, citokini IL-1, IL-10, IL-6 i TNF-alpha pokazali su da su vrijednosti citokina povišene od prvog postoperativnog dana (133). Te citokine luče makrofazi i neutrofil koji infiltriraju područje anastomoze tijekom prvog postoperativnog dana. Ako je cijeljenje anastomoze pravilno, bez ekstravazacije bakterija iz lumena crijeva, vrijednosti citokina brzo će se vratiti na normalne vrijednosti. Slični rezultati prikazani su u preglednom članku i meta-analizi od Sparrebooma i suradnika, koji je pokazao da su intraperitonealne vrijednosti citokina IL-1, IL-10, IL-6 i TNF-alpha više kod bolesnika s dehiscencijom tijekom ranog postoperativnog razdoblja. Posebno se ističe IL-6, koji je značajno povišen već prvog postoperativnog dana, kao i TNF-alpha. (134).

Svaki kirurški zahvat potiče kirurški stres, čime se, uz cijeljenje same anastomoze te kirurške rane na trbušnoj stijenci, povećavaju nutritivne potrebe organizma. Kod značajnog broja bolesnika sa zloćudnim bolestima probavnog sustava, postoji već u prijeoperacijskom razdoblju određeni stupanj pothranjenosti koji otežava cijeljenje i oporavak nakon kirurškog zahvata. Svrha ovog rada je prvenstveno utvrditi učestalost bolesnika s rakom debelog crijeva koji su pothranjeni ili u nutritivnom riziku, a potom i utjecaj pripreme bolesnika s visokoproteinskim nutritivnim pripravcima utječe na pojavnost dehiscencije anastomoze. U slučaju pojave dehiscencije anastomoze, želimo utvrditi jesu li su CRP i lokalno stvoreni citokini pouzdani laboratorijski markeri za ranu dijagnostiku dehiscencije, prije pojave kliničkih znakova.

## **2. HIPOTEZA**

Bolesnici s rakom debelog crijeva koji su prije operativnog zahvata pripremljeni s nutritivnim visokoproteinskim dodacima imat će manji broj dehiscencija crijevnih anastomoza nego bolesnici s uobičajenom prehranom.

### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1.OPĆI CILJ**

-utvrditi utječe li prijeoperacijska visokoproteinska nutritivna priprema bolesnika s rakom debeloga crijeva na učestalost dehiscencija crijevnih anastomoza.

#### **3.2. SPECIFIČNI CILJEVI**

1. prijeoperacijskim nutritivnim probirom utvrditi učestalost pothranjenosti kod bolesnika s rakom debeloga crijeva.
2. preoperativno utvrditi ima li nutritivni status bolesnika s rakom debeloga crijeva ima utjecaj na učestalost dehiscencije crijevne anastomoze
3. analizom serumskih vrijednosti CRP-a tijekom prva četiri postoperacijska dana utvrditi korelaciju vrijednosti CRP-a u serumu s kliničkom slikom dehiscencije anastomoze.
4. analizom intraabdominalnih vrijednosti TNF- alpha i interleukina- 6 te CRP-a tijekom prva četiri postoperacijska dana utvrditi korelaciju vrijednosti citokina i CRP-a iz drena s kliničkom slikom dehiscencije anastomoze.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1 Ispitanici**

Ukupan broj ispitanika je 100. Kriterij za uključenje je rak debelog crijeva, prethodno verificiran kolonoskopski i patohistološki, kod kojeg je moguće učiniti resekciju dijela debelog crijeva i formirati crijevnu anastomozu. Regrutiranje bolesnika se provelo tijekom 2019. i 2020. godine na Odjelu onkološke kirurgije Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu. Isključni kriteriji su: bolesnici mlađi od 18 godina, bolesnici kod kojih je provedeno neoadjuvatno onkološko liječenje, hitno operirani bolesnici te bolesnici na steroidnoj terapiji. U istraživanju je sudjelovalo 56 (56.0%) muških i 44 (44.0%) ženska ispitanika. Prosječna dob ispitanika bila je  $68.0 \pm 14.6$  godina.

Prije uključivanja u istraživanje bolesnici ili staratelji ispitanika bili su pismeno upućeni u pojedinosti istraživanja i potpisali su informirani pristanak. Ovo istraživanje prethodno je odobreno od strane nadležnih Etičkih povjerenstava.

### **4.2 Metode**

U prospektivnoj studiji je sudjelovalo ukupno 100 ispitanika.

Preoperativni nutritivni status određivan je po metodi Nutritional Risk Screening 2002, uz određivanje ITM te izračun gubitka tjelesne mase. Neovisno o nutritivnom statusu, ispitanici



su randomizirano raspodijeljeni u dvije skupine: 50 bolesnika su jeli uobičajenu prehranu do dan prije kirurškog zahvata, a 50 bolesnika su uz uobičajenu prehranu uzimali

i visokoproteinske pripravke za enteralnu prehranu (Ensure Plus Advance, Abbott, 2x1 tetrapak na dan), tijekom 10 dana, također do dan prije kirurškog zahvata. Dan prije zahvata bolesnici su primali tekuću prehranu, uz 2x200 ml visokoproteinskog pripravka. Svi bolesnici su zadnji obrok primili u ponoć, dan prije kirurškog zahvata, koji se sastojao od 200 ml oralnog nutritivnog pripravka s visokim udjelom ugljikohidrata (maltodekstrina).

Preoperativno nije provedeno mehaničko čišćenje crijeva purgativima kod bolesnika. Kod bolesnika kod kojih se planiralo kreiranje kolorektalne anastomoze večer prije kirurškog zahvata provedeno je klistiranje toplom vodom, a ujutro na dan kirurškog zahvata primili su supozitorij bisakodila. U sklopu prevencije tromboembolijskih incidenata svi bolesnici su večer prije zahvata primili profilaktički nisko-molekularni heparin, u dozi od 2.500-7.500 IU, ovisno o tjelesnoj masi bolesnika, te na dan kirurškog zahvata kompresivne čarape. 30 minuta prije odlaska u operacijsku salu bolesnici su parenteralno primili antibiotsku profilaksu (cefazolin 1g iv.+ metronidazol 500mg iv.). Kod bolesnika kod kojih je kirurški zahvat trajao duže od 3 sata ista antibiotska profilaksa je ponovljena u istoj dozi tijekom zahvata.

Uzorci krvi za analizu vrijednosti ukupnih serumskih proteina, albumina i CRP-a uzeti su preoperativno, na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, a analizirani su isti dan u laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

Uzorci intraperitonealne tekućine uzeti su postoperativno, na 1., 2., 3. i 4. postoperativni dan ujutro. U isto vrijeme uzeti su uzorci krvi za određivanje serumskog CRP-a. Uzorak

intraperitonealne tekućine (9 ml) i uzorak krvi (6ml) za određivanje CRP-a analizirao se isti dan u laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju.

Uzorak intraperitonealne tekućine (9ml) za određivanje TNF- $\alpha$  i IL-6 analiziran je u laboratoriju Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu. Uzorci intraperitonealne tekućine su odmah nakon skupljanja centrifugirani na 3000x tijekom 15 minuta na 4°C. Supernatant je pohranjen na -80°C do analize. Vrijednosti IL-6 i TNF- $\alpha$  mjerene su s imunometričkim kemiluminescentnim testom (Immulite 1000, Siemens, Germany). Kalibracija IL-6 bila je od 4 do 1000 pg/mL, a od TNF- $\alpha$  od 2 do 1000 pg/mL.

Sve operativne zahvate izveli su subspecijalisti abdominalne kirurgije Odjela za onkološku kirurgiju otvorenim pristupom. Ovisno o lokalizaciji tumora učinjeni su slijedeći kirurški zahvati: desna hemikolektomija, lijeva hemikolektomija, i prednja resekcija rektuma.

Prednja resekcija rektuma rađena je po principu totalne mezorektalne ekscizije, koja uključuje resekciju rektuma, pripadajućeg mezorektuma s limfovaskularnim tkivom u sloju određenim visceralnim fascijama koje okružuju mezorektum. Sve anastomoze između dva kraja crijeva uspostavljene su pomoću mehaničkog šivača. Ileokolične anastomoze kreirane su latero-lateralno, uz pomoć GIA (gastrointestinal anastomosis) mehaničkog šivača i linearnog mehaničkog šivača. Kolorektalne anastomoze kreirane su pomoću cirkularnog mehaničkog šivača. Svi mehanički šivači bili su od istog proizvođača (tvrtka Covidien) Uz svaku anastomozu postavljen je intraabdominalni dren koji je izveden na trbušnu stijenku, a intraabdominalni sadržaj prikupljao se u posebne vrećice spojene na dren. Sadržaj iz drena prikupljao se tijekom 24 sata prva četiri postoperativna dana i nakon toga je bačen.

Postoperacijski tijek proveden je kod svih bolesnika po ERAS protokolu. Tijekom prvog postoperativnog dana bolesnici su, nakon oporavka od anestezioloških postupaka, primili na

usta oko 200 ml vode. Drugi postoperativni dan bolesnici su primili oko 200 ml čaja i 200 ml enteralnog nutritivnog napitka s visokim udjelom bjelančevina. Treći postoperativni dan počeli su jesti kašastu hranu podijeljenu u tri obroka uz 200ml visokoproteinskog enteralnog napitka. Od 4. postoperativnog dana jeli su uobičajenu prehranu nakon zahvata na debelom crijevu( ulkus dijeta) uz 200ml visokoproteinskog enteralnog napitka. Rana mobilizacija provedena je od strane fizioterapeuta, od prvog postoperativnog dana nadalje.

Intraabominalni dren izvađen je 4. poslijeoperacijski dan, nakon uzimanja sadržaja drena za analizu, osim kod bolesnika kod kojih je postojala sumnja na razvoj dehiscencije. Kod bolesnika s kliničkom sumnjom na dehiscenciju crijevnog spoja učinjen je MSCT abdomena i zdjelice.

### **4.3. Statistička analiza podataka**

Podaci su bili analizirani statističkim paketom SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Deskriptivna statistika korištena je kako bi se opisao uzorak (broj i postotak ispitanika za kategorijske podatke te aritmetička sredina +/- standardna devijacija za normalno distriburane varijable, odnosno medijan i interkvartilni raspon za varijable koje odstupaju od normalne raspodjele). Normalnost raspodjele rezultata provjeravana je Shapiro-Wilkovim testom.

Speramanovim koeficijentom korelacije izražena je povezanost između parametara poput ITM, dobi, proteina, albumina i NRS s citokinima.

Kategorijske varijable analizirane su hi-kvadrat testom (uz Fisher exact razinu značajnosti za kontingencijske tablice 2x2), a Mann-Whitney neparametrijskim testovima za nezavisne uzorke provjeravane su značajnosti razlika između dviju skupine pacijenata u izmjerenim parametrima (kontinuirane varijable) čije su raspodjele odstupale od normalne distribucije.

U slučaju ponovljenih mjerenja na istim ispitanicima, korištene su dvosmjerna i trosmjerna ANOVA s ponovljenim mjerenjima, uz Scheffe post hoc test i Bonferroni korekciju za višestruke usporedbe.

Kako bismo odredili koji čimbenici su prediktori dehiscence, provedena je serija binarnih logističkih regresija. Korištena je *forward conditional* metoda logističke regresije, pri čemu je kriterij za uključivanje varijable u model u svakom koraku iznosio 0.05, a kriterij za isključivanje 0.10. Također, kako bi se utvrdilo koja je granična vrijednost odnosno koji je tzv. Cut-off value pojedinih citokina i CRP, a prema kojem bismo s najvećom točnošću mogli predvidjeti hoće li bolesnik imati dehiscenciju ili ne (u situaciji kad znamo i objektivno stanje ima li dehiscence ili nema), napravljena je serija Receiver Operating Characteristic krivulja (ROC). Obzirom da postoji podskupina bolesnika od interesa (dehiscencija), a koja je manja od ostalih bolesnika (bez dehiscencije), predložen je uzorak od n=100.

## 6. REZULTATI

### Opis uzorka i praćenih parametara u preoperativnoj fazi

Struktura ispitanika prema dobi, kao i praćeni parametri prije operacije prikazani su u Tablici

1. Obzirom da su ispitanici prilikom uključivanja u istraživanje randomizirani u dvije skupine, sa i bez enteralne prehrane u prijeoperacijskoj fazi, rezultati će biti prikazani za te dvije skupine zasebno.

Tablica 1. Struktura ispitanika u uzorku prema dobi i deskriptivna obilježja praćenih parametara prije operacije

	Bez enteralne prehrane							
	Aritm. sredina	SD	Medijan	1. kvartil	3. kvartil	Minimum	Maximum	N
Dob	68.44	15.76	72.50	57.00	82.00	28.00	94.00	N=50
NRS Score	2.92	0.70	3.00	2.00	3.00	2.00	4.00	N=50
Preoperativni CRP	16.16	33.32	5.00	2.40	12.00	0.50	187.60	N=50
Proteini	67.06	6.59	67.00	64.00	70.00	51.00	87.00	N=50
Albumini	43.82	3.57	44.00	42.00	47.00	32.00	51.00	N=50
Preoperativni ITM	26.54	4.15	25.50	24.00	30.00	18.00	35.00	N=50

	<b>Enteralna prehrana</b>							
	Aritm. sredina	SD	Medijan	1. kvartil	3. kvartil	Minimum	Maximum	N
Dob	67.52	13.38	69.00	59.00	76.00	38.00	94.00	N=50
NRS Score	2.72	0.67	3.00	2.00	3.00	2.00	4.00	N=50
Preoperativni CRP	13.92	29.68	4.25	2.10	9.00	0.60	192.00	N=50
Proteini	67.30	6.60	69.00	64.00	72.00	52.00	76.00	N=50
Albumini	43.82	5.27	44.00	42.00	46.00	32.00	71.00	N=50
Preoperativni ITM	27.36	3.85	27.00	25.00	30.00	20.00	35.00	N=50

Obzirom da većina izmjerenih varijabli svojom raspodjelom odstupa od normalne distribucije (Shapiro-Wilk  $p < 0.05$ , Tablica 2), prikazani su i neparametrijski pokazatelji centralne tendencije, medijan i interkvartilno raspršenje. Također, iz tog razloga su početne značajnosti razlika između skupina testirane neparametrijskim Mann-Whitney testom za dva nezavisna uzorka (Tablica 2).

Tablica 2. Shapiro-Wilkov test za provjeru normalnosti distribucija i Mann-Whitney značajnost razlika između dviju skupina u početnim parametrima

		Shapiro-Wilk			Mann-Whitney P
		Statistic	df	P	
Dob	bez enteralne prehrane	0.964	50	0.126	0.647
	enteralna prehrana	0.979	50	0.525	
NRS zbroj	bez enteralne prehrane	0.803	50	<b>0.000</b>	0.147
	enteralna prehrana	0.780	50	<b>0.000</b>	
Preoperativni CRP	bez enteralne prehrane	0.472	50	<b>0.000</b>	0.512
	enteralna prehrana	0.436	50	<b>0.000</b>	
Proteini	bez enteralne prehrane	0.948	50	<b>0.029</b>	0.353
	enteralna prehrana	0.928	50	<b>0.000</b>	
Albumini	bez enteralne prehrane	0.961	50	0.096	0.687
	enteralna prehrana	0.771	50	<b>0.000</b>	
Preoperativni ITM	bez enteralne prehrane	0.957	50	0.069	0.302
	enteralna prehrana	0.945	50	<b>0.022</b>	

Vidljivo je kako većina varijabli odstupa od normalne raspodjele te kako ne postoje početne razlike između skupine koja je primala enteralnu prehranu i skupine koja nije – što ide u prilog randomizaciji uzorka, koja će omogućiti jasniju interpretaciju razlika između skupina nakon operacije.

Kako bi se utvrdila učestalost pothranjenosti kod bolesnika s rakom debelog crijeva, izmjeren je prije operativnog zahvata NRS status te je ista varijabla kategorizirana prema kriteriju <3 i 3 ili više. Na sličan su način, prema zadanim kriterijima, kategorizirane i varijable razine ukupnih serumskih proteina, albumina, CRP-a, kao i dobi i ITM, te su frekvencije i postotci ispitanika u pojedinim kategorijama navedenih varijabli prikazani u Tablici 3, a sadržani su i podaci o lokalizaciji tumora.

Tablica 3. Broj i postotak ispitanika u kategorijama preoperacijskih parametara

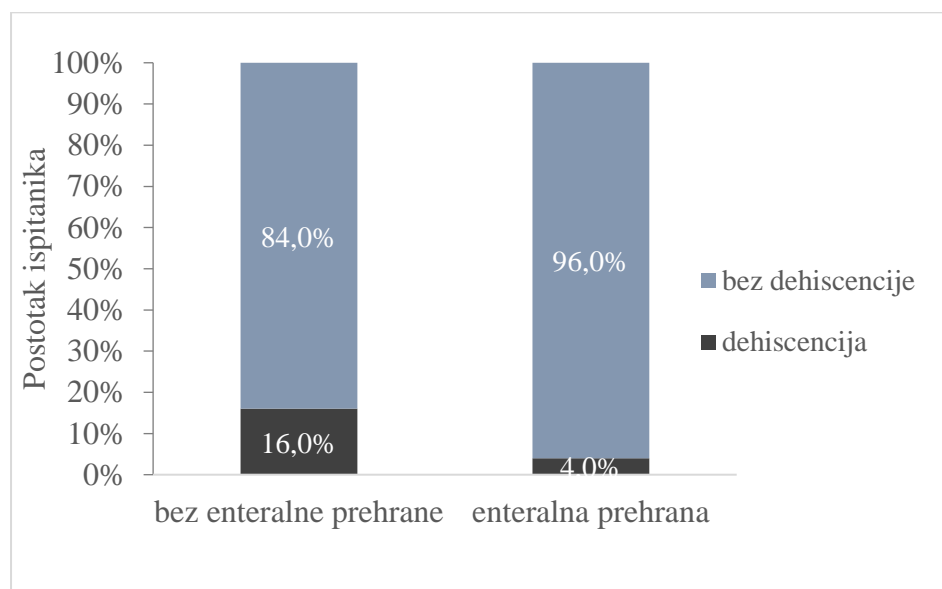
		Enteralna prehrana				Ukupno	
		bez enteralne prehrane		enteralna prehrana		n	(%)
		n	(%)	n	(%)		
Spol	muški	30	(60.0)	26	(52.0)	56	(56.0)
	ženski	20	(40.0)	24	(48.0)	44	(44.0)
Ukupno		50	(100.0)	50	(100.0)	100	(100.0)
Age recoded	<60	16	(32.0)	13	(26.0)	29	(29.0)
	60-79	20	(40.0)	29	(58.0)	49	(49.0)
	80+	14	(28.0)	8	(16.0)	22	(22.0)
Ukupno		50	(100.0)	50	(100.0)	100	(100.0)
NRS rekodirano	<3	14	(28.0)	20	(40.0)	34	(34.0)
	=>3	36	(72.0)	30	(60.0)	66	(66.0)
Ukupno		50	(100.0)	50	(100.0)	100	(100.0)
CRP rekodirano	<=5	27	(56.3)	31	(64.6)	58	(60.4)
	>5	21	(43.8)	17	(35.4)	38	(39.6)
Ukupno		48	(100.0)	48	(100.0)	96	(100.0)
Proteini rekodirano	=>66	31	(62.0)	33	(66.0)	64	(64.0)
	<66	19	(38.0)	17	(34.0)	36	(36.0)
Albumini rekodirano	=>35	49	(98.0)	49	(98.0)	98	(98.0)
	<35	1	(2.0)	1	(2.0)	2	(2.0)
Ukupno		50	(100.0)	50	(100.0)	100	(100.0)



ITM kategorije	pothranjeni (< 18.5)	1	(2.0)			1	(1.0)
	normalno uhranjeni (18.6-24.9)	12	(24.0)	8	(16.0)	20	(20.0)
	prekomjerno teški (25-30)	19	(38.0)	22	(44.0)	41	(41.0)
	pretili (30+)	18	(36.0)	20	(40.0)	38	(38.0)
Ukupno		50	(100.0)	50	(100.0)	100	(100.0)
Lokalizacija	rektum	14	(28.0)	18	(36.0)	32	(32.0)
	lijevi kolon	17	(34.0)	21	(42.0)	38	(38.0)
	desni kolon	19	(38.0)	11	(22.0)	30	(30.0)
Ukupno		50	(100.0)	50	(100.0)	100	(100.0)

### **Cilj 1: Utječe li prijeoperacijska visokoproteinska nutritivna priprema bolesnika s rakom debelog crijeva na učestalost dehiscencija crijevnih anastomoza**

Ukupno je 10 bolesnika s rakom debelog crijeva imalo dehiscenciju crijevne anastomoze. Hi-kvadrat testom provjereno je razlikuju li se skupina koja je prošla pripremu visokoproteinskim nutritivnim dodacima prije operacije i skupina bez enteralne prehrane u frekvenciji takvih bolesnika.

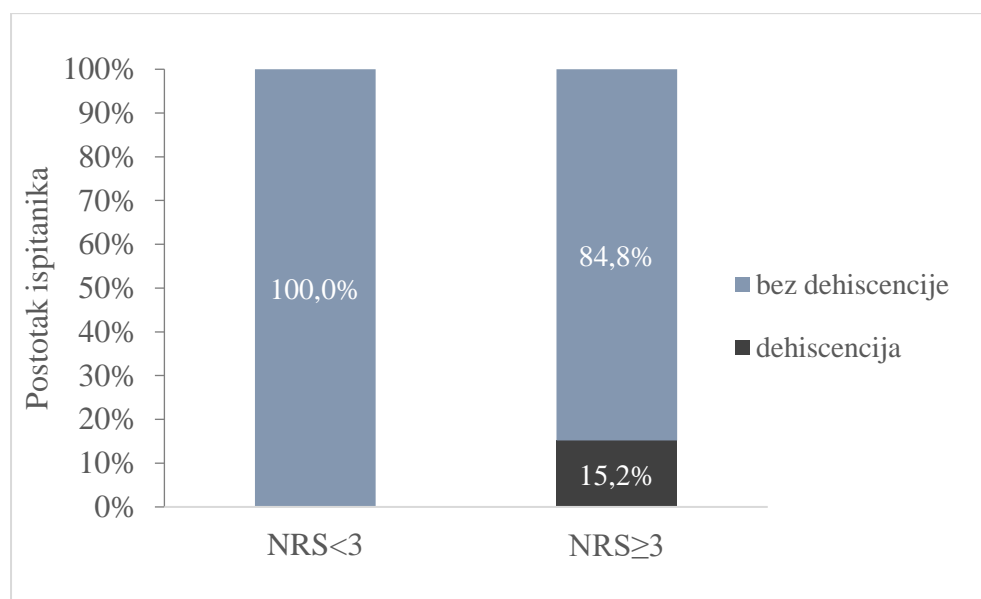


Slika 1. Postotak bolesnika s dehiscencijom i bez dehiscencije obzirom na uzimanje enteralne prehrane

Vidljivo je kako je većina bolesnika s dehiscencijom u skupini koja nije imala prijeoperacijsku pripremu enteralnom prehranom. Hi-kvadrat test pokazuje kako je razlika između skupina statistički značajna razlika ( $\chi^2=4.000$ ,  $df=1$ ,  $p=0.046$ ).

## Cilj 2: Utjecaj prijeoperacijskog nutritivnog statusa bolesnika na učestalost dehiscencije

Nutritivni status ispitan je određen po metodi NRS-2002. Dobiveni rezultat je kategoriziran prema kriteriju  $<3$  ili  $\geq 3$ , pri čemu su bolesnici grupirani u dvije skupine te je prikazano koliki postotak bolesnika je u svakoj od njih imao dehiscenciju.

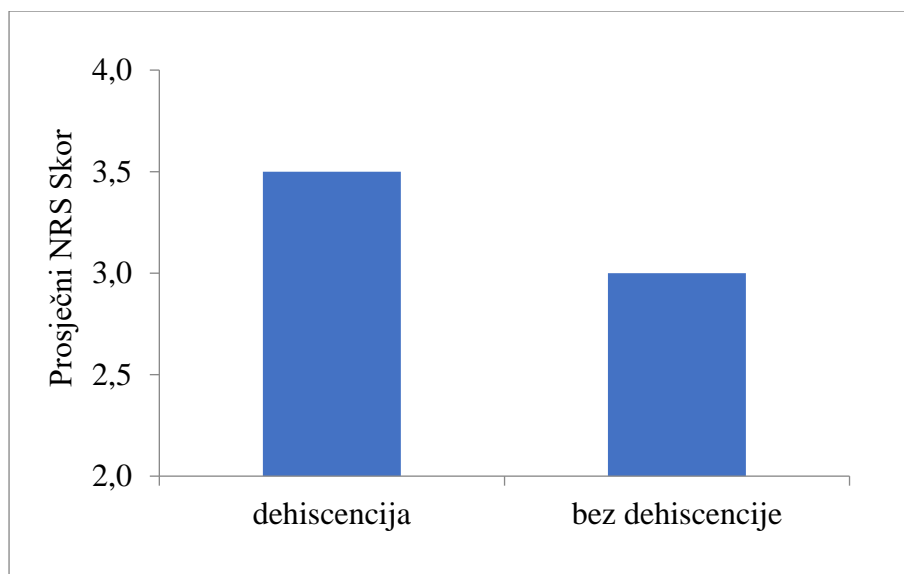


Slika 2. Postotak bolesnika s dehiscencijom i bez dehiscencije obzirom na NRS kriterij

Obzirom da nema bolesnika s dehiscencijom u skupini s  $NRS < 3$ , nije moguće izračunati hi-kvadrat test kako bi se utvrdila značajnost razlike, no smjer razlike je očit.

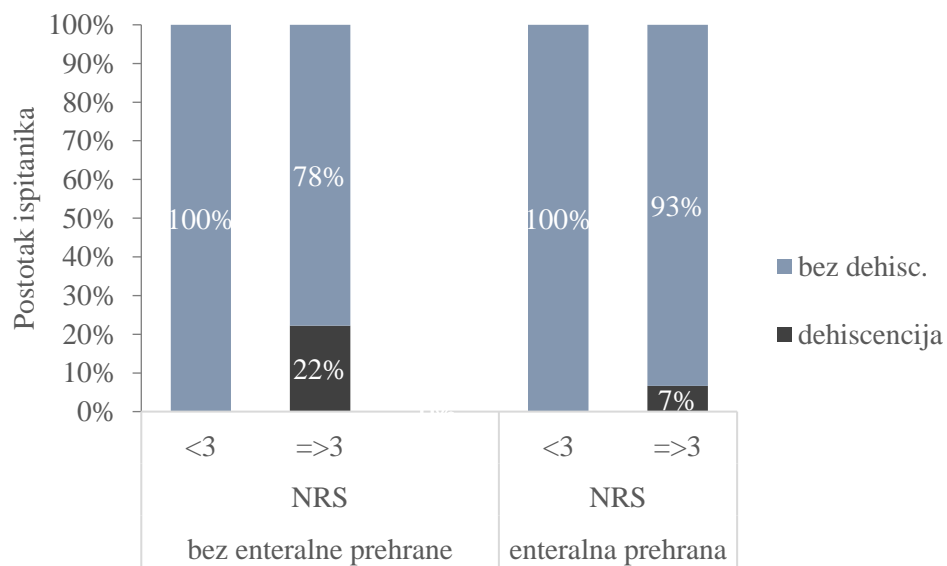
Zbog toga je izračunat je Mann-Whitney test kako bi se utvrdila statistička značajnost razlike u prosječnom NRS rezultatu između skupina bolesnika sa i bez dehiscencije.

Razlika je statistički značajna ( $p < 0.001$ ), pri čemu je prosječni NRS zbroj značajno manji u skupini bez dehiscencije (Slika 3).



Slika 3. Prosječne vrijednosti NRS u skupinama sa i bez dehiscencije

Dodatno su ukrižani podaci za udjele bolesnika koji su primali enteralnu prehranu i koji nisu sa podacima koji su od njih imali NRS zbroj veći ili manji od 3 te je hi-kvadrat testom provjereno koliki su postotci bolesnika s dehiscencijom.



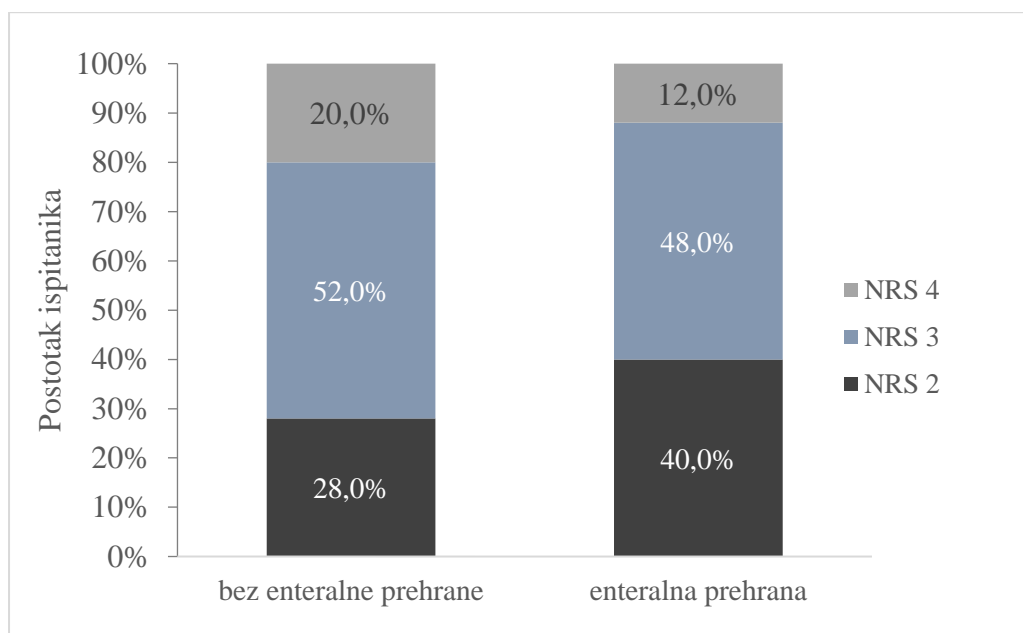
Slika 4. Postotak bolesnika s dehiscencijom i bez dehiscencije obzirom na NRS i enteralnu prehranu

Zbog nulte ćelije u skupini na enteralnoj prehrani nije moguće računati hi-kvadrat test, stoga će biti računat hi-kvadrat testov i komentirana razlika za skupinu bez enteralne prehrane: vidljivo je da bolesnici koji nisu primali enteralnu prehranu, a koji istovremeno imaju NRS zbroj manji ili jednak 3, imaju nešto više dehiscencija u odnosu na skupinu s manjim NRS zbrojem, no razlika nije statistički značajna (exact  $p=0.510$ ).

## Učestalost dehiscencija obzirom na NRS-2002 status, preoperativni CRP, ukupne serumske proteine, albumine, lokalizaciju tumora, ITM i dob, uzevši u obzir enteralnu prehranu

Učestalost dehiscencija obzirom na preoperativni NRS-2002 zbroj, serumski CRP, ukupne proteine, albumine, lokalizaciju tumora, ITM i dob ispitana je računanjem hi-kvadrat testova, ali obzirom da su bolesnici podijeljeni u dvije skupine, enteralna prehrana uvijek čini prvu nezavisnu varijablu, pa su udjeli dehiscencija obzirom na navedene varijable od interesa prikazane za skupinu koja je uzimala enteralnu prehranu i koja nije dobivala enteralnu prehranu.

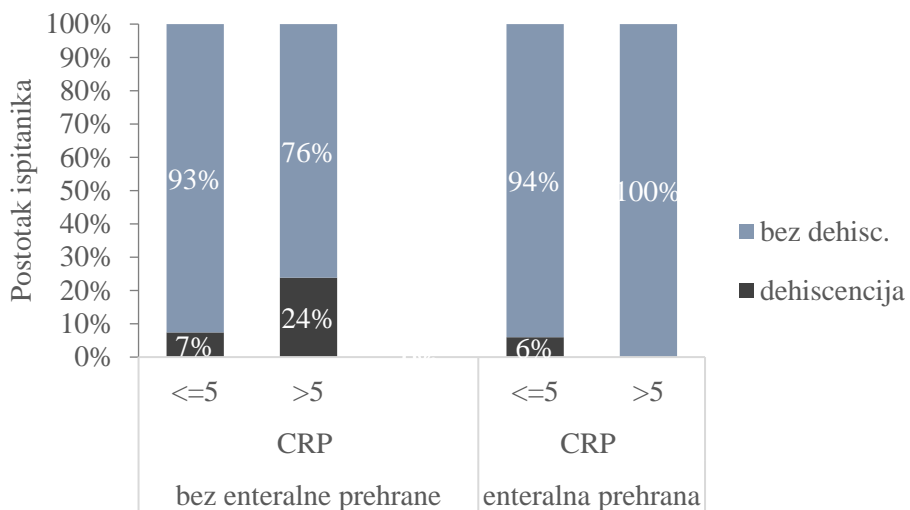
### 1. NRS-2002 zbroj



Slika 5. Odnos NRS-2002 zbroja obzirom na enteralnu prehranu

Hi-kvadrat test ne pronalazi statistički značajnu razliku u NRS-2002 zbrojevima bolesnika u skupini sa i bez enteralne prehrane ( $\chi^2=2.139$ ,  $df=2$ ,  $p=0.343$ ).

## 2. CRP

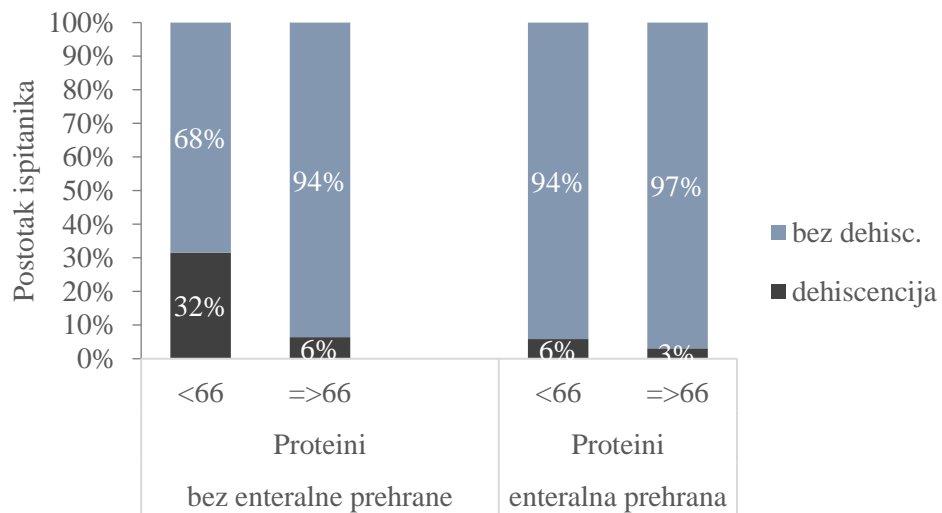


Slika 6. Učestalost dehiscencije obzirom na početni CRP i enteralnu prehranu

Zbog nulte ćelije u skupini na enteralnoj prehrani nije moguće računati hi-kvadrat test – to vrijedi za cijeli ovaj blok analiza, obzirom da je ukupni broj bolesnika s dehiscencijom u skupini koja je preoperativno primala enteralnu prehranu  $n=2$ . Stoga će biti računati hi-kvadrat testovi i komentirane razlike za skupinu bez enteralne prehrane.

Vidljivo je da u skupini bez enteralne prehrane bolesnici koji istovremeno imaju početni  $CRP > 5$ , imaju nešto više dehiscencija u odnosu na skupinu s manjim CRP, no razlika nije statistički značajna (exact  $p=0.215$ ).

### 3. Ukupni proteini

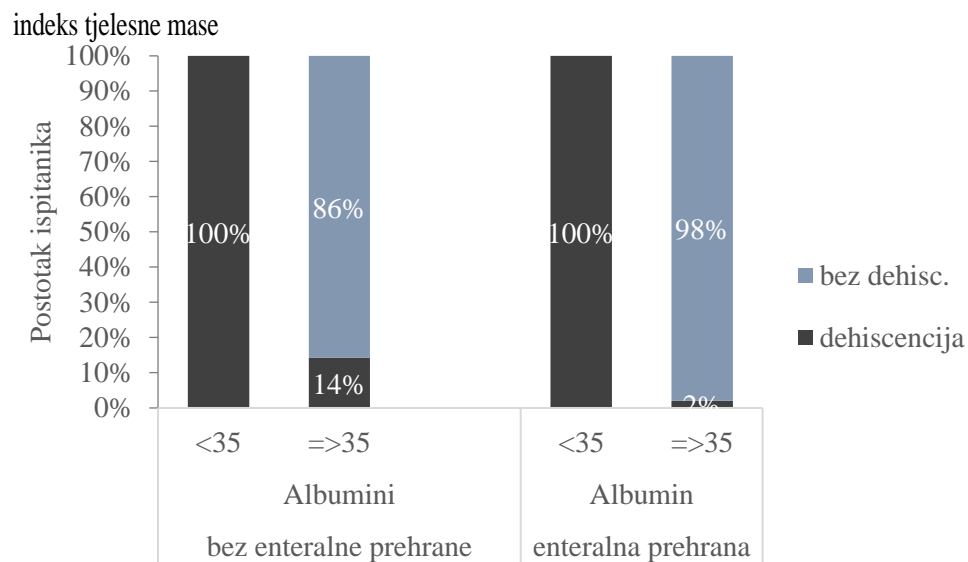


Slika 7. Učestalost dehiscencije obzirom na ukupne proteine i enteralnu prehranu

Vidljivo je da u skupini bez enteralne prehrane bolesnici koji istovremeno imaju vrijednost ukupnih proteina <66g/L, imaju nešto više dehiscencija u odnosu na skupinu s višim proteinima i razlika je statistički značajna (exact p=0.041).



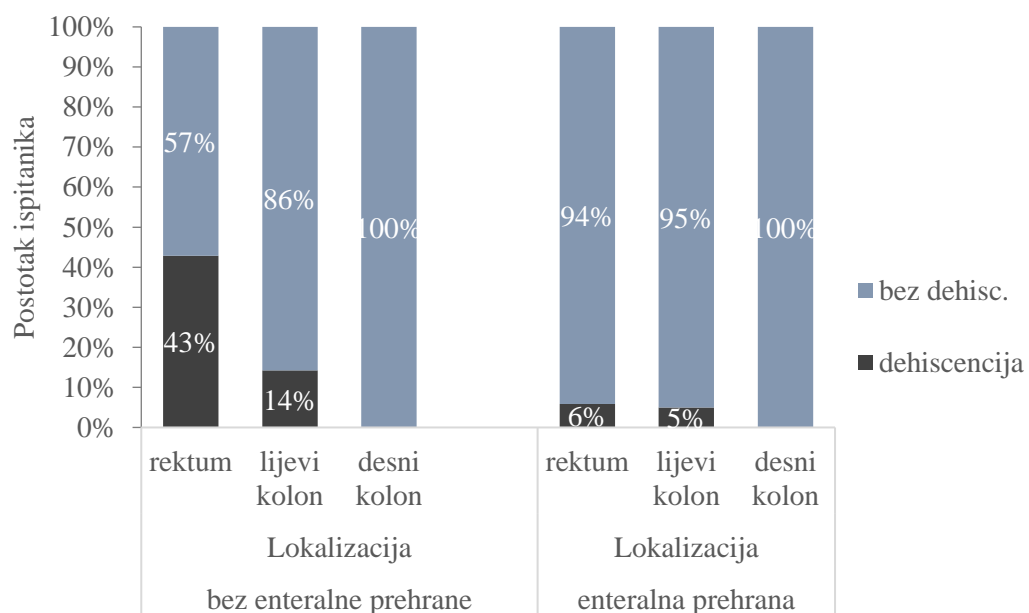
#### 4. Albumini



Slika 8. Učestalost dehiscencije obzirom na albumine i enteralnu prehranu

Vidljivo je da i u skupini sa i u skupini bez enteralne prehrane bolesnici koji istovremeno imaju prijeoperacijske vrijednosti albumina <35g/L svi imaju dehiscencije (*statistička značajnost se ne može računati, no nije niti potrebno jer su svi manifestirali dehiscenciju je zaključak jednoznačan*).

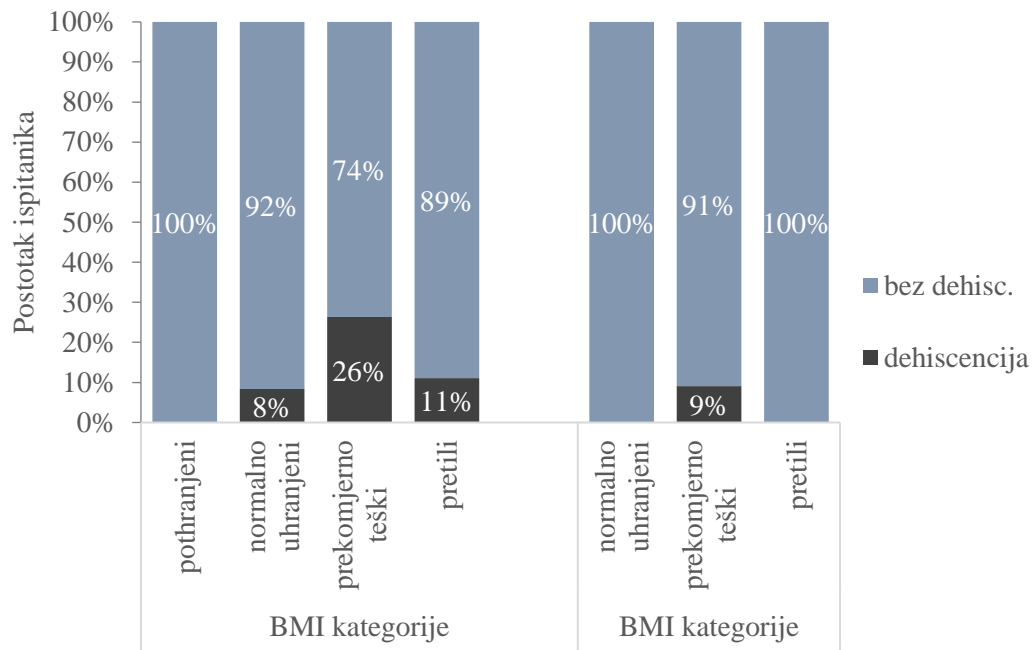
## 5. Lokalizacija tumora



Slika 9. Učestalost dehiscencije obzirom na lokalizaciju i enteralnu prehranu

Zbog nedovoljnog broja ispitanika, ovaj se prikaz može čitati jedino deskriptivno, nije moguće računati hi-kvadrat test. Čini se da bolesnici s tumorom rektuma češće imaju dehiscenciju (bez enteralne prehrane), no ne može se konačno zaključiti samo na temelju ovh rezultata.

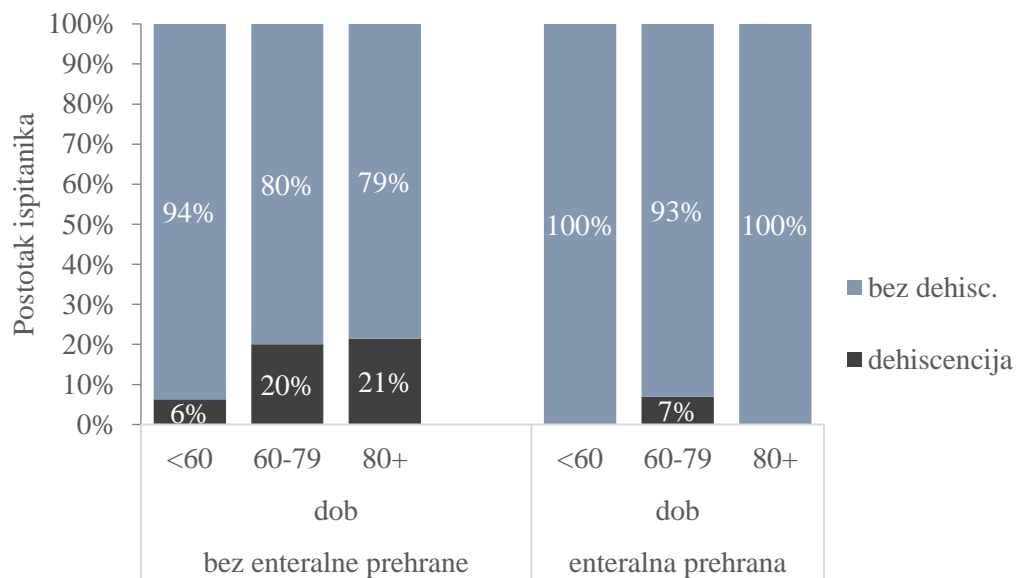
## 6.ITM( indeks tjelesne mase)



Slika 10. Učestalost dehiscencije obzirom na BMI i enteralnu prehranu

Zbog nedovoljnog broja ispitanika, ovaj se prikaz može čitati jedino deskriptivno, nije moguće računati hi-kvadrat test.

## 7. Dob bolesnika

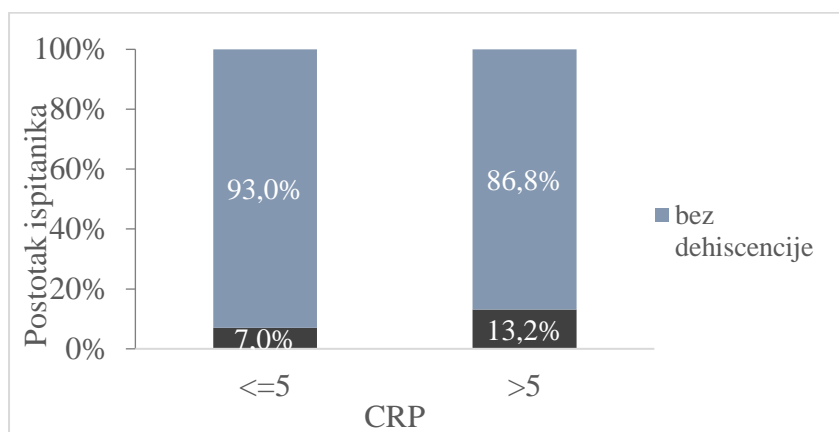


Slika 11. Učestalost dehiscencije obzirom na dob i enteralnu prehranu

Razlike između dobnih skupina u učestalosti dehiscence (u skupini bolesnika bez enteralne prehrane) nisu statistički značajne ( $p=0.432$ ).

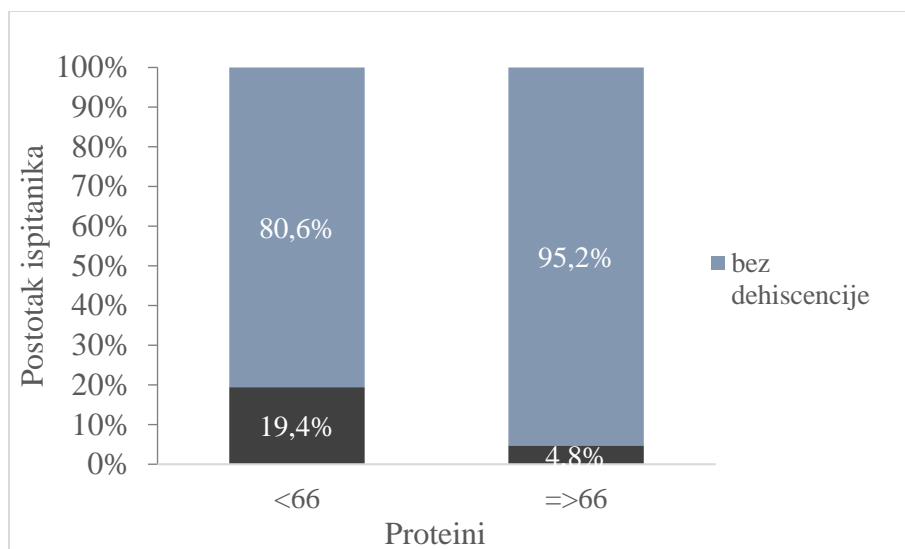
## Učestalost dehiscencija obzirom na prijeoperacijske vrijednosti CRP-a, ukupnih proteina, albumina, lokalizaciju tumora, ITM i dob

Učestalost dehiscencija obzirom na preoperativni CRP, proteine, albumine, lokalizaciju tumora, BMI i dob, na ukupnom uzorku bolesnika, neovisno o uzimanju nutritivnih dodataka preoperativno, ispitana je računanjem hi-kvadrat testova.



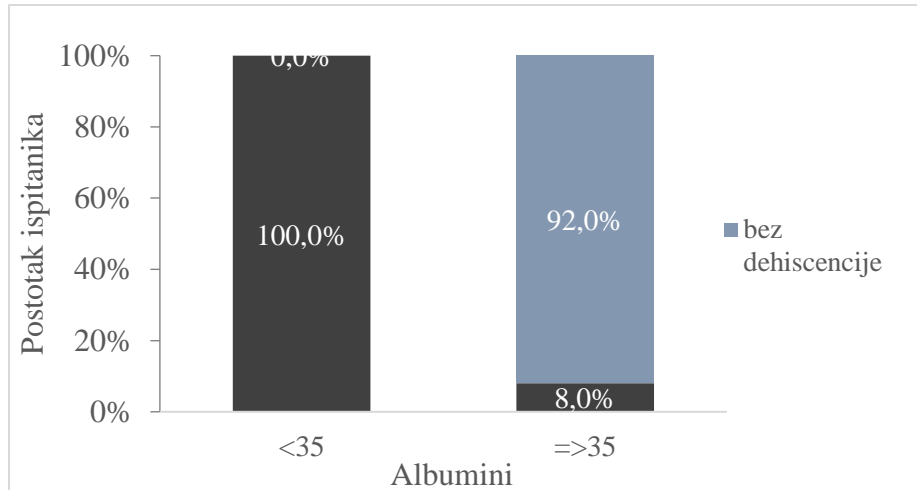
Slika 11. Učestalost dehiscencije obzirom na početni CRP

Hi-kvadrat test nije pronašao statistički značajnu razliku u udjelu bolesnika s dehiscencijom obzirom na početni CRP ( $\chi^2=0.317$ ,  $df=1$ ,  $p=0.476$ ).



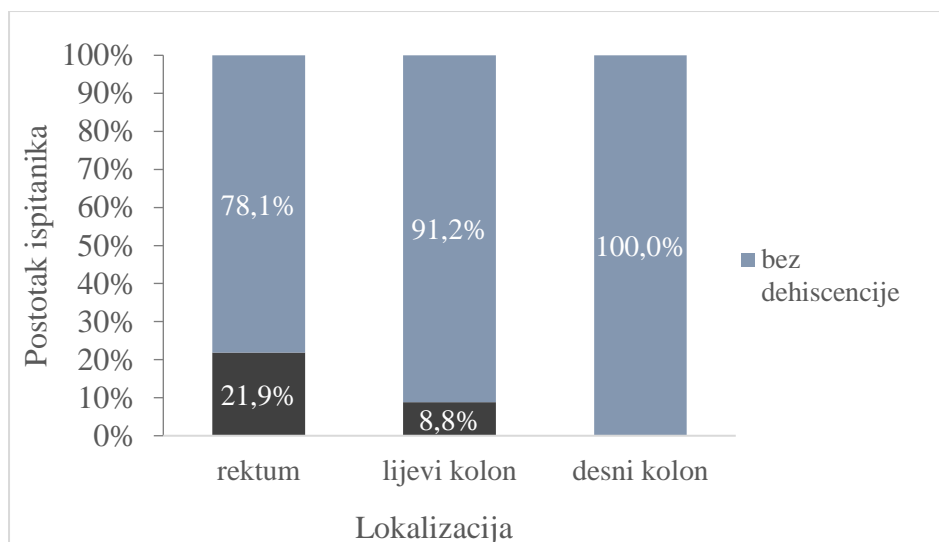
Slika 12. Učestalost dehiscencije obzirom na proteine

U skupini koja ima snižene vrijednosti ukupnih serumskih proteina (<66 g/L), češća je pojavnost dehiscencija ( $\chi^2=5.575$ ,  $df=1$ ,  $p=0.033$ ).



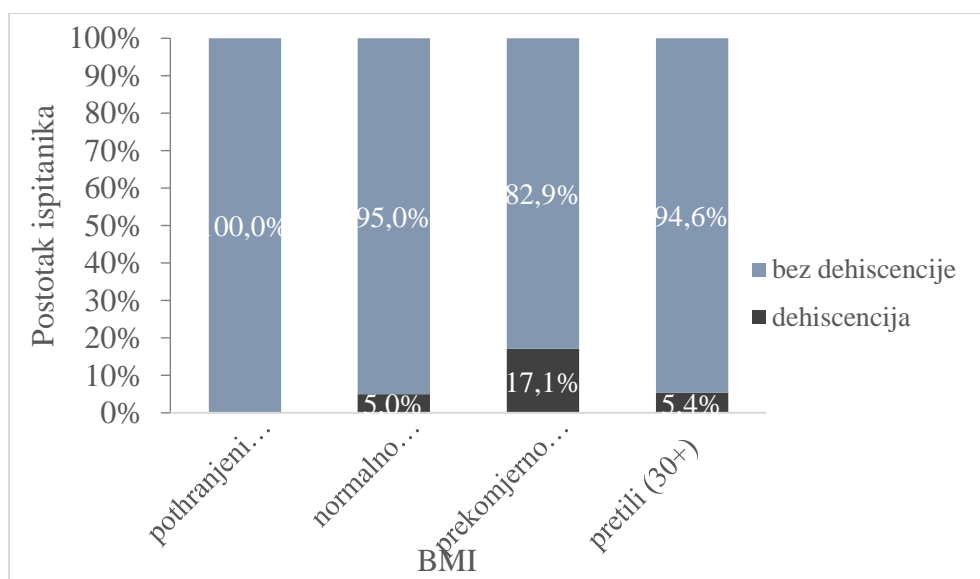
Slika13. Učestalost dehiscencije obzirom na albumine

Svi bolesnici sa sniženim albuminima imaju dehiscenciju (*nisu zadovoljeni uvjeti za računanje hi-kvadrat testa*).



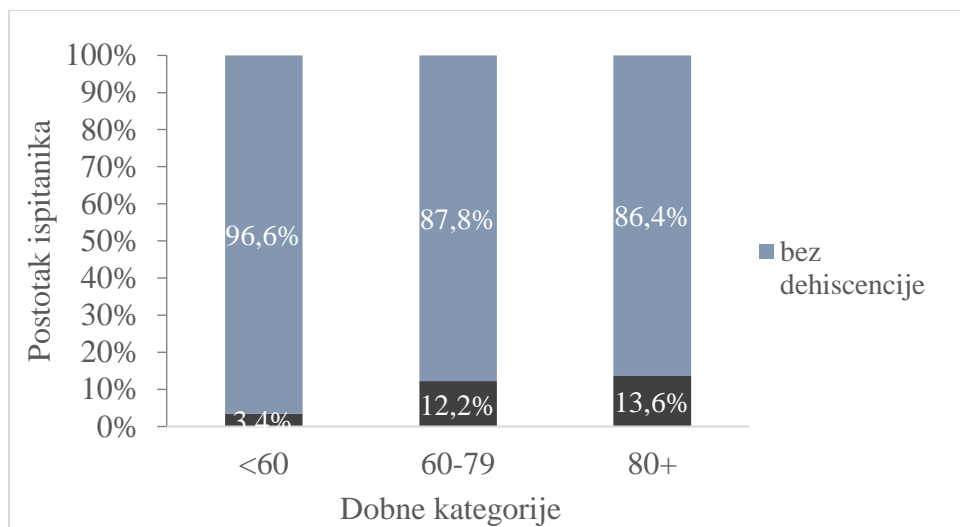
Slika 14. Učestalost dehiscencije obzirom na lokalizaciju

Ne postoje uvjeti za računanje hi-kvadrat testa, obzirom da nema opaženih frekvencija u jednoj ćeliji.



Slika 15. Učestalost dehiscencije obzirom na ITM

Kad se  $n=1$  u kategoriji pothranjenih bolesnika izuzme iz obrade, svejedno hi-kvadrat ne pronalazi statistički značajne razlike između skupina bolesnika prema ITM ( $\chi^2=3.747$ ,  $df=2$ ,  $p=0.154$ ).



Slika 16. Učestalost dehiscencije obzirom na dob

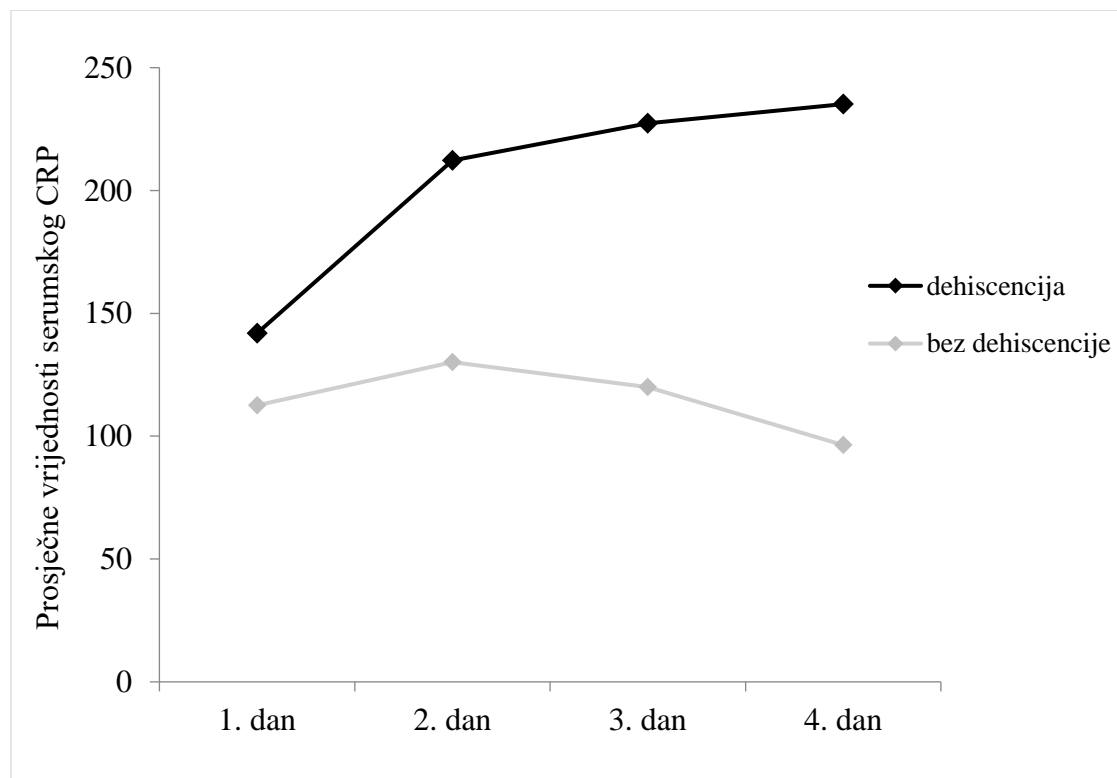
Hi-kvadrat test nije pronašao statistički značajnu razliku u udjelu bolesnika s dehiscencijom obzirom na dob ( $\chi^2=1.981$ ,  $df=2$ ,  $p=0.371$ ).

### **Cilj 3. i 4. Povezanost vrijednosti postoperacijskih parametara (citokina i CRP iz drena i seruma) s kliničkom slikom dehiscencije**

Serijom trosmjernih analiza varijanci s ponovljenim mjerenjem na jednom faktoru provjereno je kako se kroz vrijeme mijenjanju prosječne razine serumskog CRP, drenažnog CRP, IL-6 i TNF-alpha prva četiri dana nakon operacije. Razlike u citokinima su provjeravane između skupina sa i bez dehiscencije (nezavisni faktor), kroz 4 dana (ponovljena mjerenja), a računata su i interakcije među faktorima.



Tamo gdje Mauchleyev test sfericiteta bude statistički značajan, očitavana je Greenhouse-Geisser korigirana vrijednost F-omjera i pripadajuće značajnosti, s Bonferroni korekcijom za višestruke usporedbe.

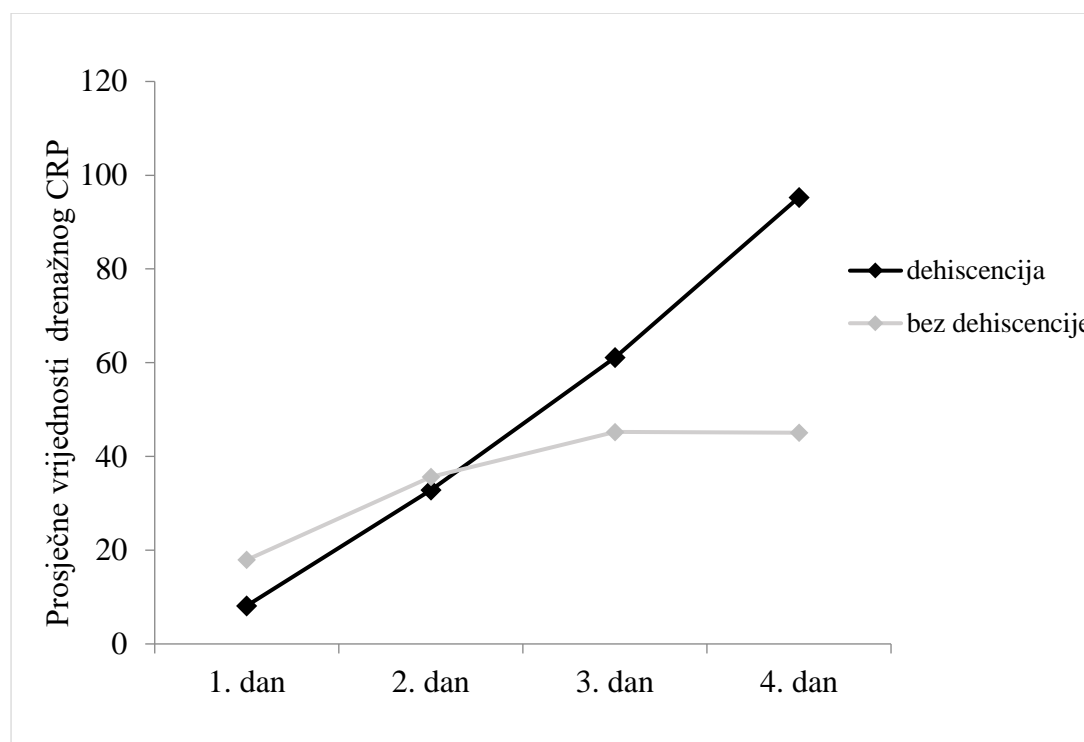


Slika 17. Prosječne vrijednosti serumskog CRP kroz 4 dana praćenja, obzirom na dehiscenciju

Utvrđeno je kako je promjena serumskog CRP kroz vrijeme statistički značajna ( $F_{(1.7,166.6)}=8.614$ ,  $p=0.001$ ), Scheffeov post hoc test pokazuje kako dolazi do porasta drugog i trećeg dana u odnosu na prvi dan (oba  $p<0.001$ ), bez daljnjeg rasta.

Statistički je značajan efekt dehiscencije: ( $F_{(1,96)}=22.713$ ,  $p<0.001$ ), ukazujući da skupina s dehiscencijom ima više prosječne vrijednosti serumskog CRP u odnosu na skupinu bez dehiscencije. Također je značajna i interakcija dehiscencije s promjenom kroz vrijeme ( $F_{(1.7,166.6)}=16.804$ ,  $p<0.001$ ) koja se očituje u tome što u skupini s dehiscencijom prosječne

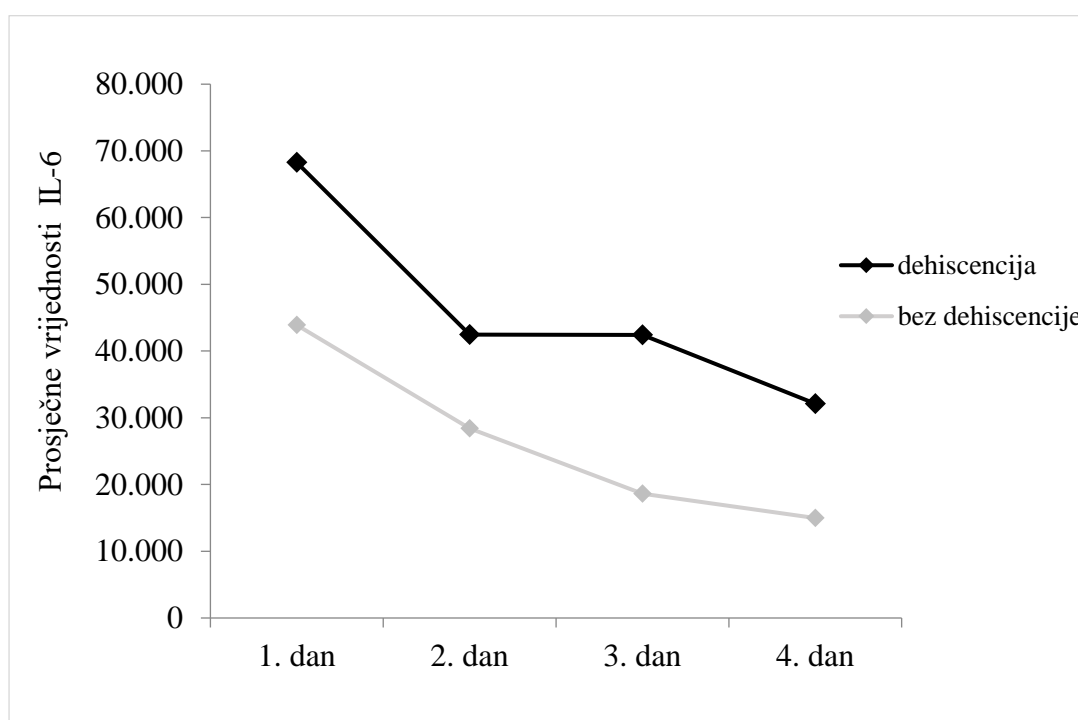
vrijednosti serumskog CRP rastu drugi i treći dan uz blagi porast i četvrtog dana, dok u skupini bez dehiscencije, serumski CRP nakon porasta drugog dana, počinje padati treći dan i nastavlja padati četvrti dan.



Slika 18. Prosječne vrijednosti intraperitonealnog CRP-a kroz 4 dana praćenja, obzirom na dehiscenciju

Utvrđeno je kako je promjena intraperitonealnog CRP-a kroz vrijeme statistički značajna ( $F_{(1,9,181)}=60.332$ ,  $p=0.001$ ), a Scheffeov post hoc test pokazuje kako dolazi do kontinuiranog porasta svakog idućeg dana (svi  $p<0.001$ ).

Statistički je značajan efekt dehiscencije: ( $F_{(1,96)}=5.901$ ,  $p=0.017$ ), ukazujući da skupina s dehiscencijom ima više prosječne vrijednosti intraperitonealnog CRP-a u odnosu na skupinu bez dehiscencije. Također je značajna i interakcija dehiscencije s promjenom intraperitonealnog CRP-a kroz vrijeme ( $F_{(1,9,181)}=17.830$ ,  $p<0.001$ ) koja se očituje u tome što u skupini s dehiscencijom prosječne vrijednosti intraperitonealnog CRP-a naglo rastu svakog narednog dana, dok u skupini bez dehiscencije, intraperitonealnog CRP-a nakon blažeg porasta drugog i trećeg dana, četvrti dan dostiže plato.



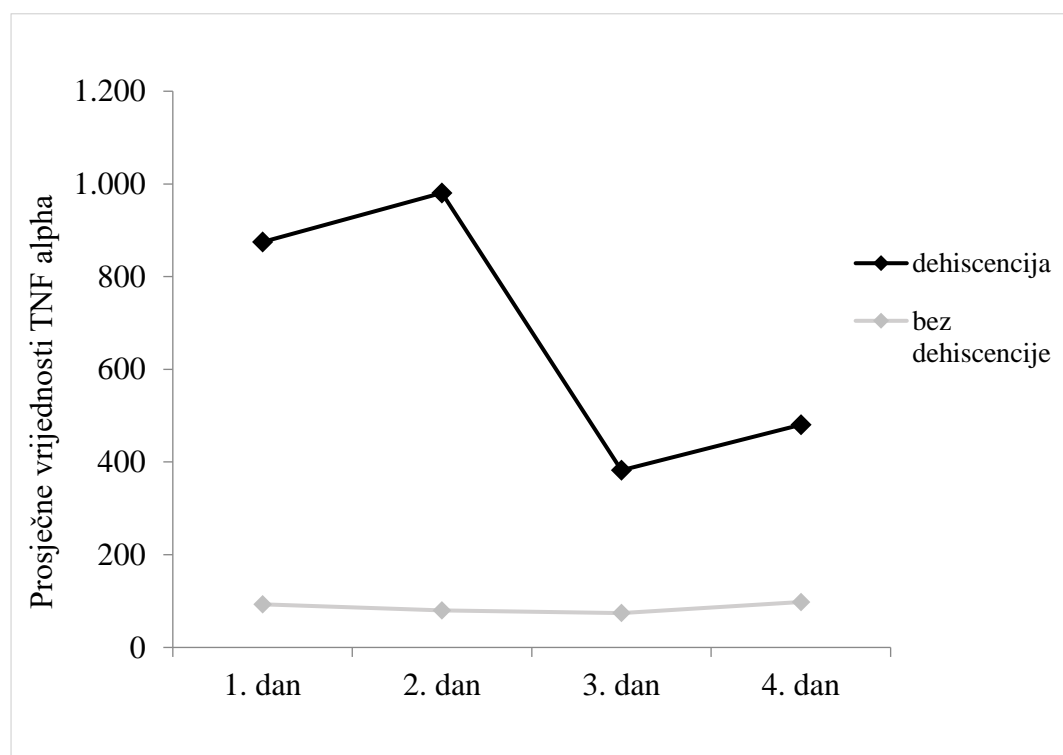
Slika 19. Prosječne vrijednosti interleukina 6 kroz 4 dana praćenja, obzirom na dehiscenciju

Utvrđeno je kako je promjena IL-6 kroz vrijeme statistički značajna ( $F_{(1,3,125.9)}=5.296$ ,  $p=0.015$ ), pri čemu Scheffeov post hoc test pokazuje kako dolazi do značajnog pada vrijednosti četvrtog dana u odnosu na prvi dan ( $p=0.047$ ).

Granično je statistički je značajan efekt dehiscencije: ( $F_{(1,96)}=3.894$ ,  $p=0.051$ ), ukazujući da skupina s dehiscencijom moguće ima više prosječne vrijednosti serumskog CRP u odnosu na

skupinu bez dehiscencije, no poželjno je ovaj nalaz provjeriti budućim ispitivanjima na većem uzorku.

Nije značajna interakcija dehiscencije s promjenom IL-6 kroz vrijeme ( $F_{(1,3,125,9)}=0.374$ ,  $p=0.599$ ), što znači da se pad prosječnih vrijednosti odvija na sličan način u obje skupine bolesnika.



Slika 20. Prosječne vrijednosti TNF alpha kroz 4 dana praćenja, obzirom na dehiscenciju

Utvrđeno je kako je promjena TNF alpha kroz vrijeme statistički značajna ( $F_{(1,4,136,3)}=3.623$ ,  $p=0.045$ ), iako Scheffeov post hoc test pokazuje kako dolazi do značajnog pada samo trećeg dana u odnosu na drugi dan.

Statistički je značajan efekt dehiscencije: ( $F_{(1,97)}=53.266$ ,  $p<0.001$ ), ukazujući da skupina s dehiscencijom ima značajno više prosječne vrijednosti TNF alpha u odnosu na skupinu bez dehiscencije.

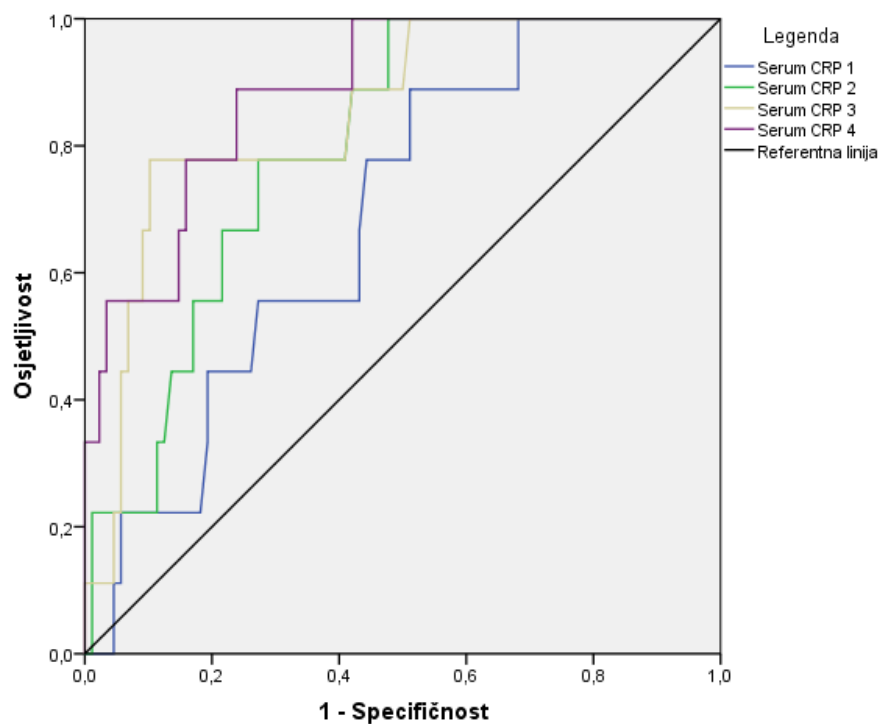
Značajna je i interakcija dehiscencije s promjenom TNF alpha kroz vrijeme ( $F_{(1.4,136.3)}=3.662$ ,  $p=0.043$ ) koja se očituje u tome što u skupini s dehiscencijom prosječne vrijednosti TNF alpha naglo padaju trećeg dana, dok u skupini bez dehiscencije TNF alpha relativno stabilan kroz sva 4 dana praćenja.

### **ROC krivulje u detekciji dehiscencije na temelju CRP, IL-6 i TNF alpha**

Kako bi se utvrdilo koja je granična vrijednost gdje treba napraviti “rez”, odnosno koji je tzv. Cut-off value prema kojem bismo ispitanike s najvećom točnošću podijelili u 2 skupine, konkretno imaju ili nemaju dehiscence (kad znamo i objektivno stanje ima li dehiscence ili nema), napravljena je serija Receiver Operating Characteristic krivulja (ROC).

ROC ima svoj pokazatelj AUC (Area Under Curve) koji pokazuje koliko je klasifikacija po cut-off vrijednosti točna u klasifikaciji ispitanika (optimalno treba biti što bliže vrijednosti 1), a pokazatelji su i osjetljivost (to je postotak točno klasificiranih kao oni koji imaju dehiscence prema cut-off vrijednosti, true positive) i specifičnost (to je postotak true negatives, računa se kao 1-osjetljivost). Odnos specifičnosti i osjetljivosti daje ROC krivulju.

## Serumski CRP



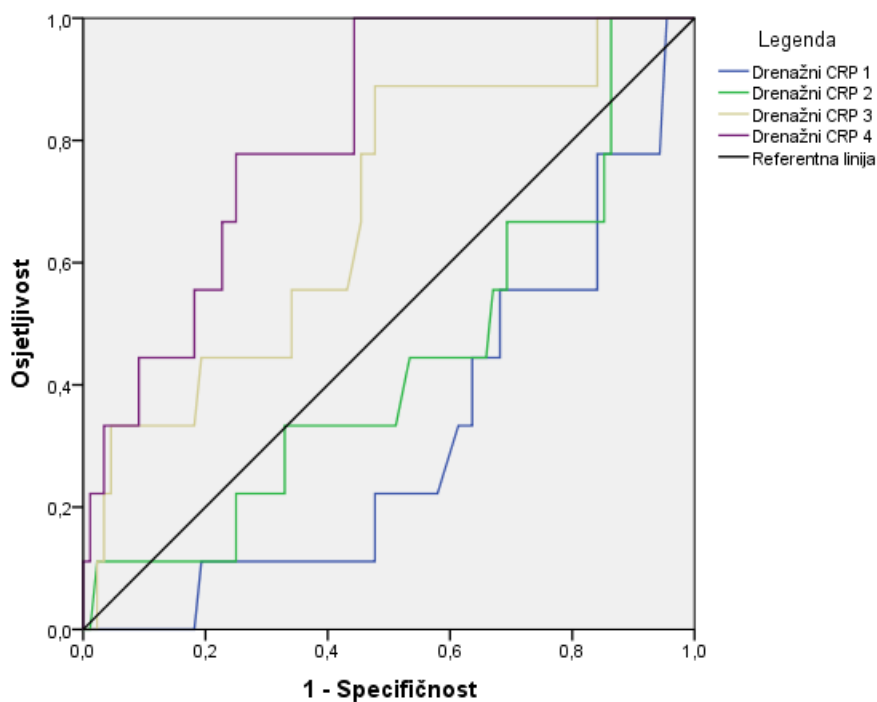
Slika 21. Dijagnostička točnost serumskog CRP u detekciji dehiscencije, prikazana kroz ROC krivulje

Tablica 1. Cut-off vrijednosti, osjetljivost, specifičnost te AUC s pripadajućim intervalom pouzdanosti, za serumski CRP u 4 postoprativna dana praćenja

	Cut-off					
	vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	95% CI	P
Serumski CRP 1	125.50	60.0	65.2	0.690	0.540-0.839	0.062
Serumski CRP 2	162.05	80.0	73.0	0.800	0.684-0.916	<b>0.003</b>
Serumski CRP 3	169.90	77.8	79.9	0.853	0.733-0.972	<b>0.001</b>
Serumski CRP 4	149.00	77.8	84.3	0.888	0.791-0.984	<b>&lt;0.001</b>

Označene su statistički značajne vrijednosti, gdje je vidljivo kako su serumske vrijednosti CRP-a važne u detekciji dehiscencije drugog, trećeg i četvrtog dana, pri čemu najveću točnost u predikciji dehiscencije ima CRP trećeg i četvrtog dana (oba AUC >0.800). Osoba s dehiscencijom će s 78% vjerojatnosti biti detektirana na temelju vrijednosti CRP-a 3. dana s vrijednostima iznad 169.0 te 4. dana s vrijednostima koje iznose 159.0 i više.

### *Intraperitonealni CRP*



Slika 22. Dijagnostička točnost intraperitonealnog CRP u detekciji dehiscencije, prikazana kroz ROC krivulje

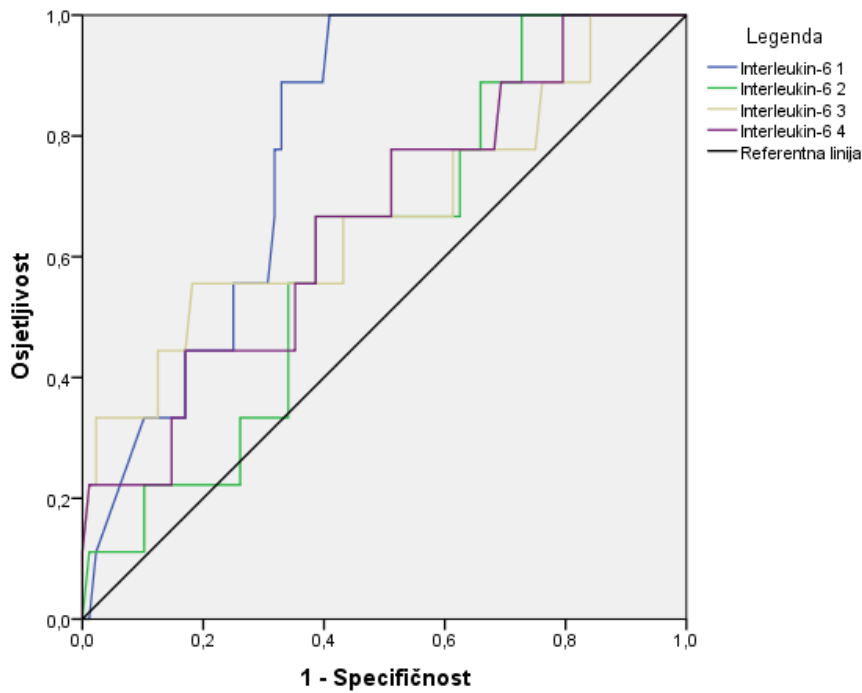
Tablica 2. Cut-off vrijednosti, osjetljivost, specifičnost te AUC s pripadajućim intervalom pouzdanosti, za intraperitonealni CRP u 4 postoperativna dana praćenja

	Cut-off					
	vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	95% CI	P
Dren CRP 1	9.05	40.0	36.0	0.313	0.148-0.479	0.066
Dren CRP 2	31.60	40.0	43.3	0.437	0.238-0.636	0.534
Dren CRP 3	41.15	55.6	57.8	0.687	0.511-0.864	0.065
Dren CRP 4	56.65	77.8	75.6	0.815	0.697-0.933	<b>0.002</b>

Označena je statistički značajna vrijednost iz koje je vidljivo kako su drenažne vrijednosti CRP-a važne u detekciji dehiscence samo četvrtog dana, pri čemu točnost u predikciji dehiscence iznosi 78%, pri vrijednostima 56.65 i više (AUC=0.815, CI: 0.697-0.933).



## Interleukin 6



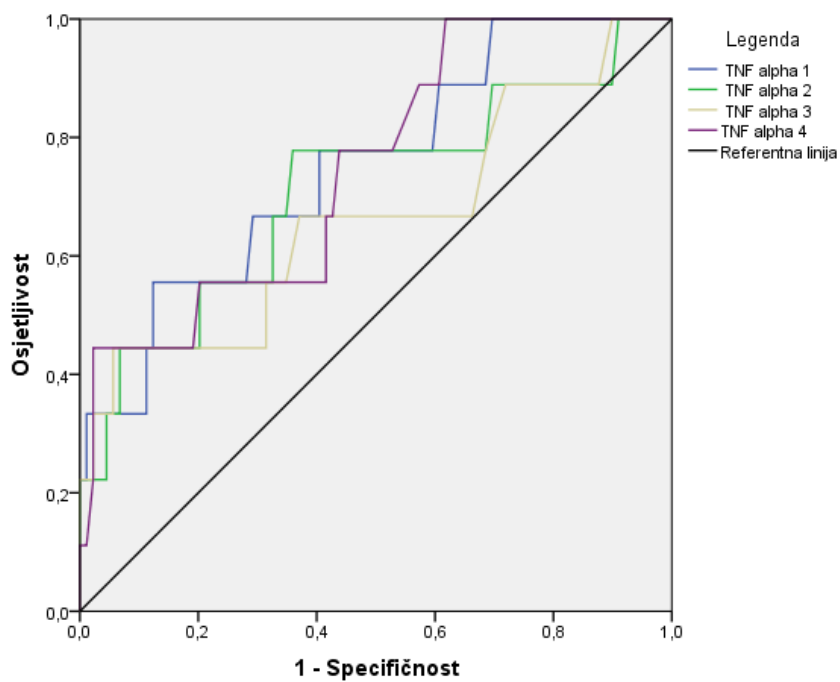
Slika 23. Dijagnostička točnost IL-6 u detekciji dehiscencije, prikazana kroz ROC krivulje

Tablica 3. Cut-off vrijednosti, osjetljivost, specifičnost te AUC s pripadajućim intervalom pouzdanosti, za IL-6 u 4 postoprativna dana praćenja

	Cut-off					
	vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	95% CI	P
Interleukin 6 1	42150	70.0	67.8	0.782	0.671-0.893	<b>0.005</b>
Interleukin 6 2	26250	60.0	61.1	0.614	0.445-0.783	0.263
Interleukin 6 3	13300	55.6	56.7	0.669	0.455-0.883	0.097
Interleukin 6 4	10800	55.6	62.2	0.662	0.476-0.848	0.111

Označena je statistički značajne vrijednosti IL-6 u detekciji dehiscencije prvog dana (AUC=0.782, CI:0.661-0.893). Osoba s dehiscencijom će sa 70.0% vjerojatnosti biti detektirana na temelju vrijednosti IL-6 prvog dana, pri cut-off vrijednosti 42150.

### *TNF alpha*



Slika 24. Dijagnostička točnost TNF alpha u detekciji dehiscencije, prikazana kroz ROC krivulje

Tablica 4. Cut-off vrijednosti, osjetljivost, specifičnost te AUC s pripadajućim intervalom pouzdanosti, za TNF alpha u 4 postoperativna dana praćenja

	Cut-off		Osjetljivost	Specifičnost	AUC	95% CI	P
	vrijednost						
TNF alpha 1	78.00		70.0	66.7	0.749	0.577-0.920	<b>0.014</b>
TNF alpha 2	58.50		70.0	66.7	0.708	0.504-0.912	<b>0.040</b>
TNF alpha 3	45.50		66.7	62.2	0.662	0.441-0.881	0.109
TNF alpha 4	48.50		55.6	57.8	0.746	0.580-0.911	<b>0.015</b>

Označene su statistički značajne vrijednosti, gdje je vidljivo kako je vrijednost TNF alpha dobra za detekciju dehiscencije prva dva dana kao i četvrtog dana mjerenja (sve tri AUC>0.700), pri čemu točnost u predikciji dehiscencije u prva dva dana iznosi 70% pri vrijednostima višim od 78.00 prvog i 58.50 drugog dana. Četvrti dan osjetljivost je nešto niža i iznosi 56% za bolesnike s vrijednostima većim od 48.50.

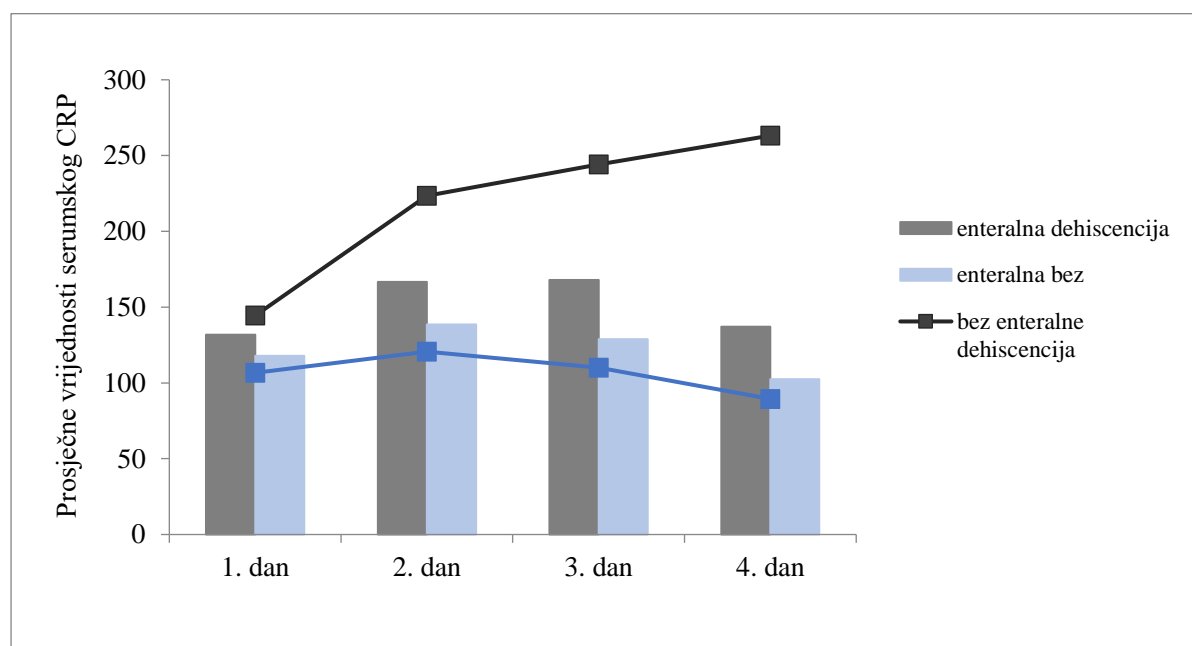
***Prosječne razine citokina prva četiri dana nakon operacije obzirom na prijeoperacijsku visokoproteinsku nutritivnu pripremu bolesnika i pojavu dehiscencije***

Serijom trosmjernih analiza varijanci s ponovljenim mjerenjem na jednom faktoru provjereno je kako se kroz vrijeme mijenjanju prosječne razine serumskog CRP-a, intraperitonealnog CRP-a, IL-6 i TNF-alpha prva četiri dana nakon operacije. Razlike u citokinima su provjeravane između skupina sa i bez prijeoperacijske pripreme enteralnom prehranom (prvi faktor), te između onih sa i bez dehiscencije (drugi faktor), kroz 4 dana (ponovljena mjerenja), a računata su i interakcije među faktorima.

Tamo gdje je Mauchleyev test sfericiteta statistički značajan, očitavana je Greenhouse-Geisser vrijednosti F-omjera i pripadajuće značajnosti, s Bonferroni korekcijom za višestruke usporedbe.

Na grafičkim prikazima, stupići označavaju bolesnike koji su primali enteralnu prehranu, a linije bolesnike bez enteralne prehrane, dok različite boje prikazuju rezultate obzirom na dehiscenciju ili izostanak dehiscencije.

## Serumski CRP



Slika 25. Prosječne vrijednosti serumskog CRP obzirom na dehiscenciju i enteralnu prehranu

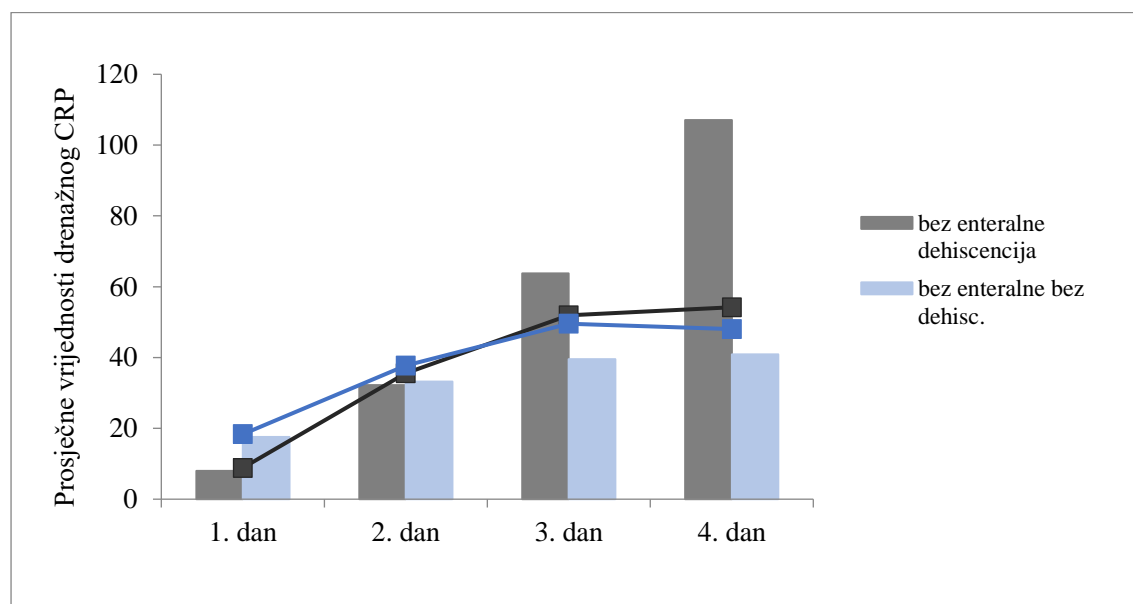
Utvrđeno je kako je promjena serumskog CRP kroz vrijeme statistički značajna

( $F_{(1.7,164.6)}=3.967$ ,  $p=0.026$ ) – Scheffevov post hoc test pokazuje kako dolazi do porasta drugog i trećeg dana u odnosu na prvi dan ( $p=0.001$ ,  $p=0.022$ ).

Statistički je značajan efekt dehiscencije: ( $F_{(1,94)}=10.388$ ,  $p=0.002$ ), ukazujući da skupina s dehiscencijom ima više prosječne vrijednosti serumskog CRP u odnosu na skupinu bez dehiscencije. Također je značajna i interakcija dehiscencije s promjenom kroz vrijeme ( $F_{(1.7,164.6)}=6.284$ ,  $p=0.014$ ) koja se očituje u tome što u skupini s dehiscencijom prosječne vrijednosti serumskog CRP rastu drugi i treći dan i zadržavaju se četvrti dan na sličnoj razini, dok u skupini bez dehiscencije, serumski CRP nakon porasta drugog dana, počinje padati treći dan i nastavlja padati četvrti dan.

Efekt enteralne prehrane nije statistički značajan ( $F_{(1,94)}=1.396$ ,  $p=0.240$ ), kao niti njegova interakcija s dehiscencijom ( $F_{(1,94)}=3.349$ ,  $p=0.070$ ) ili promjenom serumskog CRP-a ( $F_{(1.7,164.6)}=2.948$ ,  $p=0.089$ ).

### Intraperitonealni CRP



Slika 26. Prosječne vrijednosti intraperitonealnog CRP obzirom na dehiscenciju i enteralnu prehranu

Utvrđeno je kako je promjena intraperitonealnog CRP-a kroz vrijeme statistički značajna ( $F_{(1.9,179.2)}=33.930$ ,  $p<0.001$ ) – Scheffeov post hoc test pokazuje kako dolazi do porasta svakog sljedećeg dana (svi  $p<0.001$ ), osim posljednjeg, četvrtog dana.

Nije pronađen statistički značajan efekt dehiscencije: ( $F_{(1,94)}=2.124$ ,  $p=0.1486$ ), niti efekt uzimanja enteralne prehrane ( $F_{(1,94)}=0.563$ ,  $p=0.455$ ), kao niti njihova međusobna interakcija ( $F_{(1,94)}=2.308$ ,  $p=0.132$ ).

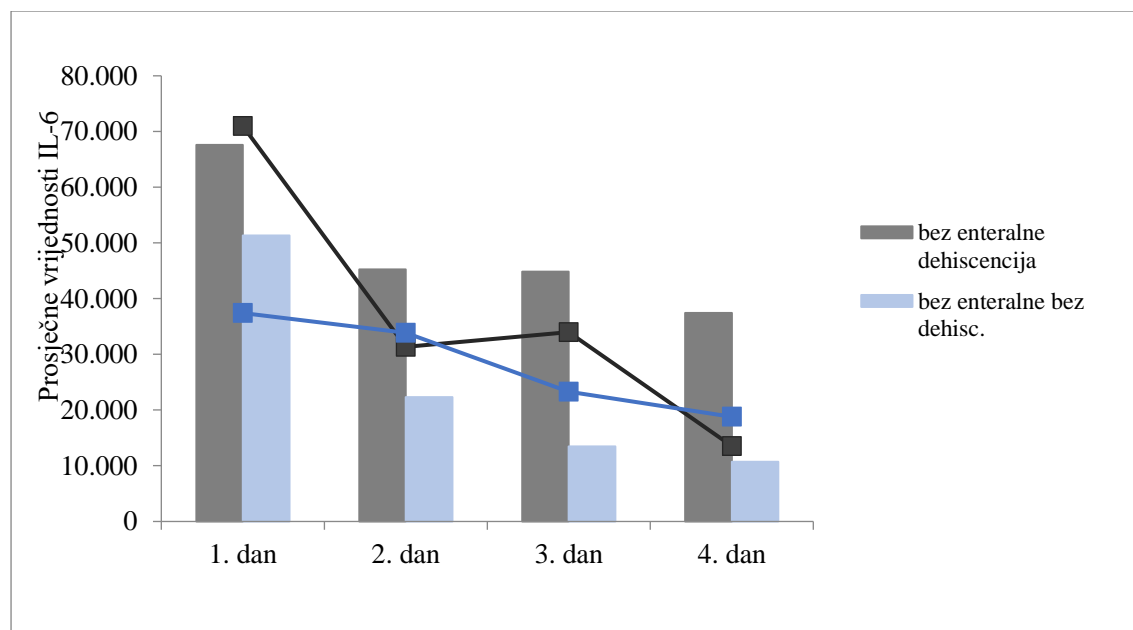
Međutim, značajna je interakcija dehiscencije s promjenom intraperitonealnog CRP-a kroz vrijeme ( $F_{(1.9,179.2)}=10.456$ ,  $p=0.002$ ) koja se očituje u tome što su u skupini s dehiscencijom prosječne vrijednosti drenažnog CRP prvog dana niže, ali rastu u većoj mjeri i to sve dane

mjerenja, dok u skupini bez dehiscencije dolazi do platoa trećeg dana mjerenja i nema daljnjeg rasta.

Značajna je i trostruka interakcija intraperitonealnog CRP x dehiscencija x enteralna prehrana ( $F_{(1,9,179,2)}=4.672$ ,  $p=0.03$ ) koja se očituje u tome što bolesnici na enteralnoj prehrani imaju sličan obrazac kretanja prosječnih vrijednosti intraperitonealnog CRP-a bez obzira na dehiscenciju (iako su u podskupini s dehiscencijom te vrijednosti ipak više posljednjeg dana nego u podskupini bez dehiscencije), dok u skupini bez enteralne prehrane bolesnici oni koji imaju dehiscenciju imaju dramatičan porast intraperitonealnog CRP-a u odnosu na one bez dehiscencije.

Nije značajna interakcija uzimanja enteralne prehrane i intraperitonealnog CRP-a ( $F_{(1,9,179,2)}=2.498$ ,  $p=0.117$ ).

### Interleukin 6



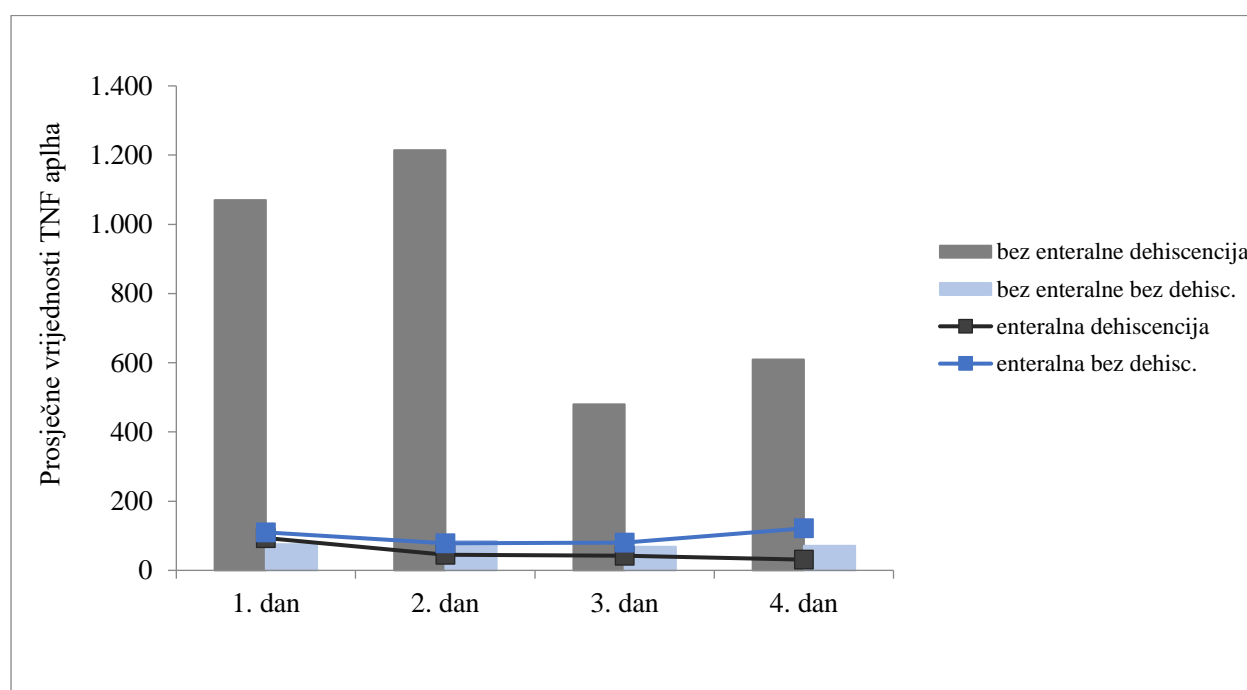
Slika 27. Prosječne vrijednosti interelukina 6 (IL-6) obzirom na dehiscenciju i enteralnu prehranu

Utvrđeno je kako je promjena IL-6 kroz vrijeme statistički značajna ( $F_{(1,3,123,9)}=4.999$ ,  $p=0.002$ ) – Scheffeov post hoc test pokazuje kako dolazi do pada kroz vrijeme, ali značajan pad događa se tek četvrtog dana ( $p=0.05$ ).

Nije pronađen statistički značajan efekt dehiscencije: ( $F_{(1,94)}=2.097$ ,  $p=0.151$ ), niti efekt uzimanja enteralne prehrane ( $F_{(1,94)}=0.046$ ,  $p=0.831$ ), kao niti njihova međusobna interakcija ( $F_{(1,94)}=0.327$ ,  $p=0.569$ ).

Nije značajna niti interakcija dehiscencije s promjenom kroz vrijeme ( $F_{(1,3,123,9)}=0.332$ ,  $p=0.802$ ), niti interakcija enteralne prehrane s promjenom kroz vrijeme ( $F_{(1,3,123,9)}=0.104$ ,  $p=0.816$ ), a niti i trostruka interakcija IL-6 x dehiscencija x enteralna prehrana ( $F_{(1,3,123,9)}=0.712$ ,  $p=0.545$ ).

#### Faktor tumora nekroze alpha (TNF alpha)



Slika 28. Prosječne vrijednosti interelukina TNF alpha obzirom na dehiscenciju i enteralnu prehranu



Utvrđeno je kako je promjena TNF alpha kroz vrijeme nije statistički značajna ( $F_{(1,4,132.1)}=1.083$ ,  $p=0.356$ ). Nadalje, nije statistički značajna nit interakcija dehiscencije s promjenom kroz vrijeme ( $F_{(1,4,132.1)}=1.085$ ,  $p=0.356$ ), kao niti interakcija uzimanja enteralne prehrane i TNF alpha ( $F_{(1,4,132.1)}=1.145$ ,  $p=0.331$ ), a niti trostruka TNF alpha x dehiscencija x enteralna prehrana ( $F_{(1,4,132.1)}=0.950$ ,  $p=0.417$ ).

Međutim, statistički je značajan efekt dehiscencije: ( $F_{(1,95)}=17.865$ ,  $p<0.001$ ), kao i efekt uzimanja enteralne prehrane ( $F_{(1,95)}=20.312$ ,  $p<0.001$ ), te njihova međusobna interakcija ( $F_{(1,95)}=23.019$ ,  $p<0.001$ ). To znači kako je TNF alpha niži u skupini bez dehiscencije u odnosu na one s dehiscencijom i niži je u skupini na enteralnoj prehrani u odnosu na one bez. Interakcija proizlazi iz toga što je TNF alpha u skupini bez enteralne prehrane u početku viši kod bolesnika koji su imali dehiscenciju u odnosu bez dehiscencije, a zatim i kod njih dolazi do pada 3. i 4. dan, dok je kod onih bez dehiscencije relativno nizak sva 4 dana. Za razliku od toga, u skupini na enteralnoj prehrani TNF ima slične prosječne vrijednosti u obje podskupine obzirom na dehiscenciju, kontinuirano niže.

## 7. RASPRAVA

Rak debelog crijeva je treći zloćudni tumor po učestalosti u svijetu i drugi uzrok smrtnosti od zloćudnih bolesti(1).Godišnje se u svijetu dijagnosticira oko 1.2 milijuna novih slučajeva raka debelog crijeva, a u Hrvatskoj oko 3500 slučajeva godišnje. Za Hrvatsku ne postoje točni podaci koliko se godišnje obavi kirurških zahvata radi raka debelog crijeva. Prema podacima za Francusku i Nizozemsku, godišnje se u tim zemljama kod 85%, odnosno 68% bolesnika s rakom debelog crijeva pristupi kirurškom zahvatu(135,136). Ako te postotke primijenimo na Hrvatsku, možemo očekivati godišnje barem 2500 kirurških zahvata radi raka debelog crijeva.

Tip kirurškog zahvata ovisi o lokalizaciji tumora i operabilnosti. Kod operabilnih tumora, kod raka debelog crijeva, osim kod vrlo niskih karcinoma rektuma i karcinoma anusa, planirani kirurški zahvat sastoji se od odstranjenju dijela debelog crijeva, s adekvatnom limfadenektomijom( odstranjenjem regionalnih limfnih čvorova) te ponovnom uspostavom kontinuiteta crijeva ručno šivanom ili staplerskom anastomozom. U većine istraživanja postotak dehiscencija je oko 10% posto, uz nešto višu incidenciju kod niskih kolorektalnih anastomoza, od 10-15%.

Smrtnost povezana sa samim kirurškim zahvatom kreće se od 1-5%, dok se kod dehiscencije anastomoze smrtnost penje od 7 do 30%(19,49,137-140). Osim što dovodi do povećanja stope smrtnosti u prvih mjesec dana nakon kirurškog zahvata, dehiscencija anastomoze povezana je i s povećanom stopom smrtnosti onkoloških bolesnika nakon prve i nakon pete godine nakon kirurškog zahvata(138,141,142). U zadnjih par godina provedeno je nekoliko meta-analiza kojima je primarni cilj bio istražiti povezanost pojavnosti dehiscencije s pojavom lokalnog recidiva, udaljene diseminacije bolesti te preživljenja. Meta-analiza od Bashira, koja

je uključivala 69000 bolesnika s rakom debelog crijeva, pokazala je da bolesnici s dehiscencijom imaju 5-godišnje preživljenje od 58%, u usporedbi s bolesnicima bez dehiscencije, čije je 5-godišnje preživljenje bilo 73%(145). Velika skandinavska kohortna studija, koja je uključivala 23 000 bolesnika s rakom debelog crijeva, također je pokazala smanjeno 5-godišnje preživljenje kod bolesnika s dehiscencijom, posebice kod bolesnika u 3. stadiju bolesti ( s zahvaćenim limfnim čvorovima)(141). Slične rezultate imala je i danska kohortna studija s 9000 bolesnika s rakom debelog crijeva, koja je pokazala, da uz smanjeno 5-godišnje preživljenje, bolesnici s dehiscencijom imaju višu stopu udaljene diseminacije bolesti, ali ne i lokalnog recidiva(138). S druge strane, četiri velike meta-analize koje su proveli Mirnezami i suradnici(22 000 bolesnika), Yang i suradnici(45 000 bolesnika), Ma i suradnici ( 35 000 bolesnika) te Wang i suradnici( 11 000 bolesnika), a koje su uključile bolesnike s rakom rektuma, pokazale su da, osim što se bolesnici s dehiscencijom imaju niže stope sveukupnog preživljenja, preživljenja specifičnog za rak i preživljenja bez povrata bolesti, imaju i povišene stope lokalnog recidiva. Za razliku od bolesnika s rakom debelog crijeva, kod bolesnika s rakom rektuma i dehiscencijom anastomoze nije potvrđena viša stopa udaljene diseminacije bolesti(143,144,146, 147).

Više je pretpostavki zašto dehiscencija anastomoze dovodi do lošijeg onkološkog ishoda.

Prvo, povećana incidencija lokalnog recidiva kod raka rektuma može se objasniti usađivanjem stanica raka u područje dehiscencije i njihovom progresijom u upaljenom području oko mjesta dehiscencije, gdje makrofazi i neutrofili luče citokine koji potiču preživljenje i razvoj stanica raka(148). Iako se dehiscencija događa nakon što je tumor izvađen, dokazana je prisutnost živih stanica raka u lumenu crijeva oko anastomoze(149). Te stanice dokazane su i u sastavu rektalne klizme nakon formiranja anastomoze, ali i u staplerskim prstenovima(150,151). U pretkliničkom istraživanju provedenom na životinjama

pokazano je da se te intraluminalne stanice mogu usaditi na mjesto anastomoze i započeti svoj rast i razvoj(152). Na mjesto dehiscencije pristižu makrofazi čija je uloga uklanjanje mrtvih stanica i bakterija, uz lučenje brojnih citokina i faktora rasta koji na mjestu dehiscencije potiču angiogenezu, proliferaciju i diferencijaciju stanica ( prvenstveno fibroblasta) koji će stvoriti granulacijsko tkivo i ekstracelularni matriks s ciljem saniranja dehiscencije. Pri tom citokini koje luče makrofazi ( IL-1, IL-6, IL-8, TNF alpha) potiču proliferaciju tumorskih stanica lokalno. Osim toga, ti citokini aktiviraju NF-kB( nuclear factor-kB) i STAT3(signal transducer and activator of transcription 3) koji potiču transmisiiju epitela prema mezenhimu ( epithelial-to-mesenchymal transition) i metastaziranje tumora preko regulacije izraženosti transkripcijskih faktora i proteaza(153-155).

Drugi razlog za smanjeno 1-godišnje i 5-godišnje bolesnika s dehiscencijom vjerojatno leži u činjenici da bolesnici s dehiscencijom kasnije započinju s postoperativnom kemoterapijom ili, zbog lošeg općeg statusa, ne dovrše kemoterapijsko liječenje ili ga uopće ni ne započnu(138,156,157).

Osim povećane smrtnosti, dehiscencija anastomoze dovodi i do povećanog broja radioloških i kirurških intervencija, trajnih stoma , produžene duljina boravka u bolnici te troškova liječenja(18-21).

Sve navedeno govori u prilog potrebi da se smanji broj dehiscencija, te, ako se dehiscencija i pojavi, da se čim prije dijagnosticira i liječi, čime se smanjuje pobolijevanje i smrtnost.

Jedan od čimbenika rizika za razvoj dehiscencije je i pothranjenost bolesnika. Prije elektivnog kirurškog zahvata 21-48% bolesnika s rakom debelog crijeva bit će pothranjeno(158-161). Američka kohortna studija ( Lee i suradnici) koja je uključila 11 000 bolesnika s rakom debelog crijeva pokazala je da bolesnici koji su pothranjeni prije kirurškog

zahvata imaju više postoperativnih komplikacije te dva puta veću smrtnost(6.14% naspram 3.22%)(162). Retrospektivna studija koja je uključila 42 000 bolesnika s rakom debelog crijeva pokazala je da je pothranjenost bolesnika koji se pripremaju za kirurški zahvat povezana s produženim boravkom u bolnici, većim brojem komplikacija te povećanom smrtnosti bolesnika(163).

U brojnim istraživanjima proučavala se povezanost preoperativne nutritivne intervencije s enteralnim pripravcima s stopama postoperativnog poboljšavanja i smrtnosti, te duljine boravka u bolnici. Zbog heterogenost tih istraživanja( različite nutritivne metode probira, korištenost različitih enteralnih pripravaka, te različit broj dana tijekom kojih su bolesnici preoperativno uzimali nutritivne pripravke), za sada nije moguće dati konkluzivan zaključak da preoperativna enteralna nutritivna nadoknada ima povoljno djelovanje na kondiciju bolesnika koji se pripremaju na kirurški zahvat radi raka debelog crijeva(104). Jedna prospektivna kohortna studija koja je uključila 1085 bolesnika za elektivni abdominalni kirurški zahvat pokazala je da preoperativna nutritivna priprema u trajanju od 7 dana kod bolesnika s NRS brojem bodova 5 i više dovodi do smanjenja broja postoperativnih komplikacija za 50% i skraćenja duljine boravka u bolnici, ali i da takva povezanost nije dokazana kod kod bolesnika s NRS brojem bodova 3 i 4(165). Cochraneov sustavni pregled istraživanja iz 2012. godine koji je uključio kirurške bolesnike s bolestima probavnog trakta, koji su primali enteralnu nutritivnu nadoknadu prije kirurškog zahvata nije pokazao značajnu razliku u postoperativnom ishodu u odnosu na bolesnike bez preoperativne nutritivne pripreme(166).Pregledni članak koji je uključio 5 randomiziranih kontroliranih studija o utjecaju preoperativne nutritivne pripreme kod bolesnika s rakom debelog crijeva , također nije pokazao značajno smanjenje broja komplikacija u grupi bolesnika koji su bili preoperativno nutritivno pripremljeni(167).

Meta -analiza koja je uključila 9 istraživanja o perioperativnoj oralnoj nutritivnoj nadoknadi kod bolesnika s rakom debelog crijeva pokazala je 35% smanjenje komplikacija(168).

ESPEN-ove smjernice o kliničkoj nutriciji kod kirurških bolesnika iz 2017.godine preporučuju u preoperativnom razdoblju uzimanje minimalno 1.2 g bjelančevina po kilogramu težine. Ako se to ne može postići prehranom, preporuča se uvesti i oralne nutritivne pripravke. Ako bolesnik ne može jesti, indicirana je i parenteralna prehrana. Za pothranjene onkološke bolesnike preoperativna nutritivna priprema bi trebala biti obavezna. Preporuka je da svi onkološki bolesnici koji su u riziku od pothranjenosti ili su pothranjeni uzimaju preoperativno 7-14 dana enteralne pripravke, čak i ako to uključuje odgodu operativnog zahvata(104,169). U ESPEN-ovim smjernicama o perioperativnoj nutritivnoj nadoknadi iz 2020. godine se naglašava važnost prehabilitacije, odnosno kombinacije oralne nutritivne nadoknade i tjelesne aktivnosti preoperativno. Ta kombinacija pokazala je bolje rezultate u kondicioniranju bolesnika za kirurški zahvat(170). Objašnjenje za to leži u činjenici da tjelesna aktivnost modulira metaboličke promjene vezane uz tumor, promovirajući IGF-1, mTOR i Akt što dovodi do pojačane sinteze bjelančevina,IL-10 koji smanjuje sistemnu upalu, GLUT-4 koji smanjuje inzulinsku rezistenciju, superoksid dismutazu i glutatation koji smanjuju stvaranje reaktivnih oksida(171).

Slične preporuke daje i ASER( American Society for Enhanced Recovery), koji preporučuju za bolesnike koji su u nutritivnom riziku prije velikog kirurškog zahvata minimalno 7 dana oralne nutritivne nadoknade: imunonutritivne(s argininom ili ribljim uljem) i s visokim udjelom bjelančevina(2-3x dnevno s 18g bjelančevina po pripravku)(172), kao i ERAS Society čije su preporuke 7-10 dana preoperativne nutritivne pripreme s visokoproteinskim nutritivnim pripravcima.

Dehiscencija anastomoze se u pojedinih bolesnika razvija u ranom postoperativnom tijeku s brzim razvojem sepse, dok se u drugih razvija polako i postaje klinički jasna tek nakon 6. postoperativnog dana. U prvim danima nakon kirurškog zahvata znakove i simptome dehiscencije (nejasna bol, paraliza crijeva, povišena tjelesna temperatura, povišene vrijednosti serumskog CRP-a) teško je razlikovati od normalnog sistemnog upalnog odgovora na kirurški zahvat. Zakašnjelo dijagnosticiranje i odgađanje adekvatne intervencije izrazito povećava smrtnost bolesnika. Odgoda od 2.5 dana u istraživanju od van Dulka i suradnika povećala se smrtnost bolesnika s 24% na 39% (173). Istraživanje koje je proučavalo točnost MSCTa abdomena i zdjelice u dijagnostici dehiscencije pokazalo je da lažno negativni nalaz MSCT-a dovodi do značajne odgode liječenja dehiscencije i deseterostrukog povećanja smrtnosti. Zbog toga je prepoznavanje razvoja dehiscencije prije pojave kliničkih znakova jako važno (174).

CRP je prepoznat kao pouzdan marker jačine sistemnog upalnog odgovora: u preglednom članku koji je istraživao razne laboratorijske markere i njihovu povezanost s jačinom sistemnog upalnog odgovora, samo su CRP i IL-6 bili konzistentno povezani s jačinom upalnog odgovora, a koja je odražavala stupanj ozljede tkiva tijekom kirurškog zahvata (175). Pregledni članak i meta-analiza koja je uključila 16 istraživanja, pokazali su da se negativna prediktivna vrijednost CRP-a poboljšava svaki dan nakon kirurškog zahvata, te dostiže vrijednost od 90% trećeg postoperativnog dana s cut-off vrijednosti od 159 mg/L (176). Drugi pregledni članak koji je istraživao točnost serumskog CRP-a u predikciji upalnih komplikacija treći dan nakon kirurškog zahvata pokazao je da je bolesnika sigurno otpustiti na kućnu njegu ako mu je vrijednost serumskog CRP-a niža od 75 mg/l, dok vrijednosti više od 215 mg/L ukazuju na razvoj upalnih postoperativnih komplikacija (177). Meta-analiza koja je uključila 8 istraživanja, pokazala je da su intraperitonealne vrijednosti

IL-6 i TNF-alpha statistički značajno više u prva dva postoperativa dana kod bolesnika koji će imati dehiscenciju anastomoze(178). Za razliku od serumskog CRP-a, vrijednost intraperitonealnog CRP-a u pravovremenom otkrivanju dehiscencije je slabo istražena. Postoji tek nekoliko istraživanja koji su analizirali vrijednosti intraperitonealnog CRP-a nakon kirurških zahvata u abdomenu. Ta istraživanja su pokazala da je CRP u intraperitonealnoj tekućini, u usporedbi s serumskim CRP-om i citokinima, manje točan marker dehiscencije(179,180).

U ovom istraživanju ukupno je 10 bolesnika imalo dehiscenciju anastomoze(10%). Kod devet bolesnika s dehiscencijom bio je potreban ponovni kirurški zahvat koji se sastojao od stvaranja kolostome, ispiranja i drenaže abdomena. Kod jednog bolesnika dehiscencija je uspješno liječena konzervativno, s primjenom antibiotike terapije, prestankom prehrane na usta i produženom drenažom abdomena. Kod bolesnika nakon desne hemikolektomije, s ileokoličnom anastomozom( 19 bolesnika) nije zabilježena ni jedna dehiscencija. Kod 38 bolesnika učinjena je lijeva hemikolektomija s kolorektalnom anastomozom, od kojih je troje bolesnika imalo dehiscenciju anastomoze (7.9%). Od 32 bolesnika operiranih radi raka rektuma, sedmero je imalo dehiscenciju anastomoze (21,9%). Dok su rezultati nakon desne i lijeve hemikolektomije u skladu s rezultatima drugih kirurških centara, broj dehiscencija nakon prednjih resekcija rektuma je izrazito visok.

Ukupno je u 30-dnevnom postoperativnom razdoblju umrlo tri bolesnika(3%). Sve tri smrti dogodile su se u skupini bolesnika s dehiscencijom(3/10 bolesnika), a uzrok smrti bio je septički šok i multiorgansko zatajenje.



Od 50 bolesnika koji su preoperativno uzimali enteralne visokoproteinske pripravke, njih dvoje je imalo dehiscenciju(4%), jedna bolesnica nakon prednje resekcije rektuma, s NRS-2002 zbrojem 4, niskim preoperativnim vrijednostima ukupnih proteina i albumina, te jedan bolesnik nakon lijeve hemikolektomije, s NRS-2002 zbrojem 3 i vrijednostima ukupnih proteina i albumina u granicama normale. Od 50 bolesnika koji nisu primali enteralne pripravke, njih 8 je imalo dehiscenciju anastomoze(16%). Od tih osmero bolesnika, četvero su imali NRS-2002 zbroj 4, a ostali NRS-2002 zbroj 3. Jedan bolesnik imao je vrijednosti albumina ispod granice normale, a kod šestero bolesnika vrijednost serumskih proteina bila je ispod 66g/L. Statistička obrada pokazala je da je razlika u pojavnosti dehiscencije između skupina bolesnika s i bez enteralne pripreme statistički značajna, ( $\chi^2=4.000$ ,  $df=1$ ,  $p=0.046$ ).

Koristeći ESPEN-ove kriterije, ukupno je 13 bolesnika bilo pothranjeno prije kirurškog zahvata(13%), što je manje od rezultata nekoliko većih istraživanja, gdje se postotak pothranjenih bolesnika kretao od 21 do 48%. (158-161).

Prijeoperacijski nutritivni status bolesnika, mjereno nutritivnim probirom NRS-2002, pokazao se kao statistički značajan čimbenik u razvoju dehiscencije anastomoze. Obzirom da se bolesnici s zbrojem 3 i više smatraju da su u povećanom nutritivnom riziku, u ovom istraživanju podijelili smo bolesnike u dvije skupine: s NRS-2002 zbrojem do 3 i zbrojem od 3 i većim. Ukupno je 34 bolesnika imalo NRS-2002 zbroj manji od 3, a 66 bolesnika je imalo zbroj 3 i više. Od 66 bolesnika s NRS-2002 zbrojem 3 i više, njih 10 je imalo dehiscenciju anastomoze, dok u skupini bolesnika s NRS-2002 zbrojem manjim od 3 nije bilo dehiscencije anastomoze. Obzirom da nije bilo dehiscencije anastomoze u skupini bolesnika s NRS-2002 zbrojem <3, nije bilo moguće izračunati hi-kvadrat test kako bi se utvrdila značajnost razlike, no smjer razlike je očit. Daljnjom statističkom analizom utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednosti NRS-2002 zbroja između skupine bolesnika s dehiscencijom( zbroj 3.5)

naspram skupine bez dehiscencije(zbroj 3). Dodatnom statističkom analizom utvrđeno je da bolesnici koji nisu primali enteralnu prehranu, a imali su NRS zbroj jednak ili viši od 3, imaju nešto više dehiscencija u odnosu na skupinu s manjim NRS zbrojem, no razlika nije statistički značajna (exact p=0.510).

Proučavanje preoperativnih čimbenika rizika za razvoj dehiscencije( dob, spol, serumski CRP, ukupni serumski proteini, albumini, ITM) u ovom istraživanju nije pokazalo statistički značajnu povezanost spola, dobi i ITM s pojavom dehiscencije.

Analiza preoperativnih vrijednosti ukupnih proteina u serumu pokazala je da je kod bolesnika s vrijednostima serumskih proteina manjih od 66 g/L statistički značajna češća pojavnost dehiscencija( $\chi^2=5.575$ , df=1, p=0.033). Kada se uzelo u obzir i preoperativna enteralna priprema, pokazalo se da skupina bolesnika koja nije uzimala enteralne pripravke, s preoperativnim vrijednostima serumskih proteina nižim od 66g/L imala više dehiscencija u odnosu na skupinu bolesnika s višim vrijednostima serumskih proteina(exact p=0.041).

U ovom istraživanju dvoje bolesnika( jedan s nutritivnom pripremom i jedan bez) imalo je prije operativnog zahvata vrijednosti albumina niže od 35g/L. Oba bolesnika imala su dehiscenciju anastomoze.

Iako za preoperativne vrijednosti CRP-a ( cut-off value od 5mg/L) nije pokazana statistička značajna povezanost s pojavom dehiscencije, kad se u obzir uzela i enteralna prehrana, vidljivo je da u skupini bolesnika koji nisu uzimali enteralne pripravke, a imali su CRP viši od 5mg/L, imaju nešto više dehiscencija u odnosu na skupinu s manjim CRP-om, iako razlika nije statistički značajna(exact p=0.215).

Daljnjom obradom analizirali smo povezanost lokalizacije tumora na pojavnost dehiscencije.

Kao što je već navedeno, u skupini bolesnika s desnom hemikolektomijom nije bilo

dehiscencija anastomoze, u skupini bolesnika s lijevom hemikolektomijom bilo je 7.9% bolesnika s dehiscencijom, a kod bolesnika prednjom resekcijom rektuma 21.9% njih su imali dehiscenciju. Obzirom da u skupini bolesnika s desnom hemikolektomijom nije bilo dehiscencija, hi-kvadrat test se nije mogao izračunati. Kad se uzela u obzir i preoperativna enteralna nutritivna priprema, deskriptivnom statističkom analizom ( hi-kvadrat test se nije mogao izračunati zbog nedovoljnog broja ispitanika) čini se da bolesnici s rakom rektuma koji nisu primali enteralne pripravke imaju češće dehiscenciju anastomoze.

U našem istraživanju pokazalo se da je serumski CRP pouzdan marker za raniju dijagnozu dehiscencije anastomoze. Kod bolesnika s dehiscencijom, vrijednosti serumskog CRP-a rastu kontinuirano do četvrtog postoperativnog dana, dok kod bolesnika bez dehiscencije vrijednosti CRP-a rastu drugi postoperativni dan, a zatim počinju padati. Uzimanje enteralnih pripravaka preoperativno nije imalo utjecaja na dinamiku promjene serumskog CRP-a kod bolesnika s i bez dehiscencije. Najveću točnost u predikciji dehiscencije anastomoze ima vrijednost serumskog CRP-a trećeg i četvrtog dana (oba AUC >0.800). Bolesnik s dehiscencijom će s 78% vjerojatnosti biti detektiran na temelju vrijednosti CRP-a 3. dana s vrijednostima iznad 169.0 mg/L te 4. dana s vrijednostima koje iznose 159.0 mg/L i više.

Kod bolesnika s dehiscencijom pratio se kontinuirani rast vrijednosti CRP-a u intraperitonealnoj tekućini, dok kod bolesnika bez dehiscencije vrijednosti rastu 2. i 3. postoperativni dan te dostižu plato 4. postoperativni dan. U odnosu na preoperativno uzimanje enteralnih pripravaka, vidljivo je da kod bolesnika koji nisu uzimali enteralne pripravke, a imali su dehiscenciju anastomoze, postoji izrazit porast vrijednosti intraperitonealnog CRP-a u odnosu na bolesnike koji su nutritivno pripremljeni, a imali su dehiscenciju. U predikciji dehiscencije važne su vrijednosti samo četvrtog dana, pri čemu točnost u predikciji dehiscence iznosi 78%, pri vrijednostima 56.65 mg/L i više.

Vrijednosti IL-6 iz intraperitonealne tekućine pokazuje porast prvog postoperativnog dana kod obje skupine bolesnika, s tim da su vrijednosti više kod bolesnika s dehiscencijom. U obje skupine prati se pad vrijednosti do 4. postoperativnog dana. Nije uočen utjecaj enteralne prehrane na vrijednosti IL-6. U predikciji dehiscencije najveću vrijednost ima mjerenje razine IL-6 prvog postoperativnog dana. Bolesnik s dehiscencijom će sa 70.0% vjerojatnosti biti detektiran na temelju vrijednosti IL-6 prvog dana, pri cut-off vrijednosti od 42150.

Mjerenje vrijednosti TNF- alpha kod bolesnika s dehiscencijom pokazalo je rast prva dva postoperativna dana, nakon čega slijedi pad vrijednosti TNF-alpha u drenaži. Kod bolesnika bez dehiscencije, vrijednosti TNF-alpha tijekom sva četiri dana mjerenja su bile vrlo slične. Kod mjerenja TNF-alpha zamijećen je interesantan trend da bolesnici (s i bez dehiscencije) koji su preoperativno uzimali enteralne pripravke, imaju niže vrijednosti TNF-alpha u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali enteralne pripravke. Za predikciju dehiscencije pri čemu točnost u predikciji dehiscence u prva dva dana iznosi 70% pri vrijednostima višim od 78.00 prvog i 58.50 drugog dana.

Sukladno drugim istraživanjima (132,133), i u ovom istraživanju se pokazalo da je mjerenje vrijednosti serumskog CRP-a vrijedan alat u pravovremenoj dijagnostici dehiscencije i može dati kliničarima uvid u cijeljenje crijevne anastomoze. Kontinuirano mjerenje vrijednosti serumskog CRP-a od prvog postoperativnog dana, bez pada vrijednosti nakon 2. postoperativnog dana, kao i vrijednosti serumskog CRP-a viša od 169mg/L treći postoperativni dan, odnosno 159 mg/L četvrti postoperativni dan trebale bi pobuditi sumnju na razvoj dehiscencije anastomoze.

Bolesnici s vrijednostima intraperitonealnog CRP-a veće od 56 mg/L četvrti postoperativni dan imaju 78% šanse da će biti dijagnosticirana dehiscencija. Iako je točnost izmjerenih

vrijednosti dovoljno visoka da bi bila dobar marker za ranu dijagnostiku, nedostatak intraperitonealnog CRP-a je “kašnjenje” za vrijednostima serumskog CRP-a za jedan dan. Obzirom da se CRP stvara u jetri, a intraperitonealna tekućina je ultrafiltrat plazme, za taj odmak za serumskim CRP-om od 24 sata postoji fiziološko objašnjenje.

Od lokalno stvorenih citokina, IL-6 I TNF-alpha su vrijedni marker vrlo rane dijagnostike dehiscencije već prvi postoperativni dan. Kod svih bolesnika koji su imali vrijednosti IL-6 veće od 100.000 prvi postoperativni dan za 5-8 dana pojavili su se jasni klinički znakovi dehiscencije. Nedostatak mjerenja IL-6 I TNF-alpha je njihova skupoća i mali broj bolnica koji imaju odgovarajuću laboratorijsku opremu za mjerenje citokina.

## 8. ZAKLJUČAK

- Bolesnici s rakom debeloga crijeva preoperativno pripremljeni s visokoproteinskim nutritivnim pripravcima imaju manji broj dehiscencija anastomoze u odnosu na bolesnike bez preoperativne nutritivne pripreme
- Učestalost pothranjenosti kod bolesnika s rakom debeloga crijeva iznosi 13%
- Bolesnici s NRS-2002 zbrojem od 3 i više ( u nutritivnom riziku) imaju više dehiscencija od bolesnika s zbrojem manjim od 3
- Preoperativne vrijednosti serumskih proteina manje od 66 g/L povećavaju rizik nastanka dehiscencije anastomoze
- Svi bolesnici s vrijednostima albumina manjim od 35g/L imali su dehiscenciju anastomoze
- Serumski CRP je pouzdan, jeftin i široko dostupan marker u ranoj dijagnostici dehiscencije anastomoze, posebno 3. i 4.postoperativni dan
- Citokini IL-6 i TNF-alpha su pouzdani markeri dehiscencije anastomoze 1. i 2. postoperativni dan

## 8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

U ovom istraživanju proučavala se povezanost prijeoperacijske nutritivne pripreme s visokoproteinskim nutritivnim pripravcima kod bolesnika s operabilnim rakom debelog crijeva s pojavom dehiscencije crijevne anastomoze. Postavljena je hipoteza da će bolesnici koji su prije operacije pripremljeni s visokoproteinskim nutritivnim pripravcima imati manju učestalost dehiscencija anastomoze.

Cilj istraživanja bio je ustanoviti povezanost prijeoperacijske nutritivne pripreme bolesnika rakom debeloga crijeva na učestalost dehiscencije crijevnih anastomoza. Dodatni ciljevi bili su utvrditi učestalost pothranjenost kod bolesnika s rakom debeloga crijeva, utvrditi da li prijeoperacijski nutritivni status bolesnika ima utjecaj na učestalost dehiscencija anastomoze i utvrditi da li je moguća ranija dijagnoza dehiscencija anastomoza mjerenjem vrijednosti serumskog CRP-a, te CRP-a i citokina (IL-6 i TNF-alpha) iz intraperitonealne tekućine prva četiri postoperacijska dana.

Ukupan broj ispitanika bio je 100, koji su podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu (N=50) su činili bolesnici s rakom debeloga crijeva koji primali, uz uobičajenu prehranu, i visokoproteinske nutritivne pripravke tijekom 10 dana prije kirurškog zahvata, a drugu skupinu (N=50) bolesnici s rakom debelog crijeva koji su primali samo uobičajenu prehranu. Ustanovljeno je da su bolesnici koji su primali prijeoperacijski nutritivne pripravke imali statistički značajno manji broj dehiscencija anastomoze. Učestalost pothranjenosti kod ispitanika bila je 13%. Bolesnici koji su preoperativnim nutritivnim probirom okarakterizirani da su u nutritivnom riziku (NRS-2002 zbroj 3 i više) imali su više dehiscencija anastomoze.

Bolesnici s hipoproteinemijom (ukupni serumski proteini manja od 66mg/L) i hipoalbuminemijom (albumini manja od 35mg/L) imali su također veći broj dehiscencija. Mjerenje vrijednosti serumskog CRP-a, posebno 3. i 4. postoperacijski dan, pokazalo se kao najpouzdaniji marker rane dijagnostike dehiscencije anastomoze. Utvrdilo se da je mjerenje vrijednosti IL-6 i TNF-alpha u prva dva postoperacijska dana također dobar marker rane dijagnostike dehiscencije.

Nutritivna priprema bolesnika s rakom debeloga crijeva, osobito kod bolesnika u nutritivnom riziku i kod pothranjenih bolesnika, mogla bi imati utjecaj na smanjenje učestalosti dehiscencije anastomoze kod takvih bolesnika, ali potrebna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika.

Ključne riječi: rak debelog crijeva, nutritivna priprema, dehiscencija anastomoze, pothranjenost, rana dijagnostika



## **9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLLESKOM JEZIKU**

### **The impact of the preoperative nutritional preparation in patients with colorectal cancer on incidence of anastomotic leak**

In this research, we studied the correlation of preoperative nutritional preparation with high-protein enteral supplements in patients with colorectal cancer with occurrence of anastomotic leakage. We set the hypothesis that patients who received preoperatively high-protein enteral supplements will have lower incidence of anastomotic leakage. Our goals were to determine the relationship between preoperative nutritional preparation in patients with colorectal cancer with incidence of anastomotic leakage. Also, we wanted to determine the incidence of malnutrition in patients with colorectal cancer, the relationship between preoperative nutritive status of the patients with incidence of anastomotic leakage and to determine the possibility of early diagnosis of anastomotic leakage with continuous measurement of serum CRP and CRP and cytokines (IL-6 and TNF-alpha) in intraperitoneal fluid.

The total number of subjects was 100, divided into two groups. In the first group (N=50) were patients with colorectal cancer who received, with their usual diet, high-protein enteral supplement 10 days prior to the surgery, while the second (N=50) group included patients with colorectal cancer who received only their usual diet.

Anastomotic leakage was significantly lower in group of patients with preoperative nutritional preparation. The incidence of malnutrition was 13%. Patients with NRS-2002 score 3 and more had significantly higher incidence of anastomotic leakage. Patients with hypoproteinemia (serum protein levels lower than 66mg/L) and hypoalbuminemia (albumin

levels lower than 35mg/L) had also higher incidence of anastomotic leakage. Measurement of serum CRP was a very usefull marker of early diagnosis od anastomotic leakage, especially on 3rd and 4th postoperative day. Levels of IL-6 and TNF-alpha can also be valuable markers in early diagnosis, on first two postoperative days.

Nutrtrional preparation in pasienst with colorectal cancer, especially in patients at nutritional risk and malnourished could lower the incidence of anastomotic leakage. However, larger studies should be conducted to confirm these findings.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018., Bilten 43, Zagreb, 2020.
2. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209- 249.
3. Moertel, C.G.; Fleming, T.R.; Macdonald, J.S.; Haller, D.G.; Laurie, J.A.; Goodman, P.J.; Ungerleider, J.S.; Emerson, W.A.; Tormey, D.C.; Glick, J.H. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 352–358.
4. André, T.; Boni, C.; Mounedji-Boudiaf, L.; Navarro, M.; Taberero, J.; Hickish, T.; Topham, C.; Zaninelli, M.; Clingan, P.; Bridgewater, J.; et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2343–2351.
5. André, T.; de Gramont, A.; Vernerey, D.; Chibaudel, B.; Bonnetain, F.; Tijeras-Raballand, A.; Scriver, A.; Hickish, T.; Taberero, J.; Van Laethem, J.L.; et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J. Clin. Oncol.* 2015, 33, 4176–4187.
6. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al: Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastasis. *Eur J Cancer* 2006; 42:2212-2221.
7. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al: Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: Review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.

8. Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, et al: Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:43-50.
9. Kapteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
10. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114-1123.
11. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73:385–388
12. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tietz E, Moriya Y, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010;147:339–351
13. Nicksa GA, Dring RV, Johnson KH, Sardella WV, Vignati PV, Cohen JL. Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study?. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):197-203.
14. Lynn ET, Chen J, Wilck EJ, El-Sabroun K, Lo CC, Divino CM. Radiographic findings of anastomotic leaks. *Am Surg.* 2013;79(2):194-197.
15. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis: It's Later Than You Think. *Annals of Surgery.* 2007;245(2):254-258.
16. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* 2009; 208:269.

17. Park JS, Choi GS, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* 2013; 257:665
18. Wallace B, Schuepbach F, Gaukel S, Marwan AI, Staerke RF, Vuille-Dit-Bille RN. Evidence according to Cochrane Systematic Reviews on Alterable Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:9057963.
19. Matthiessen, P., Hallböök, O., Andersson, M., Rutegård, J. and Sjö Dahl, R. (2004), Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Disease*, 6: 462-469.
20. Veyrie N, Ata T, Muscari F, et al. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg*. 2007;205(6):785-793.
21. Golda T, Lazzara C, Zerpa C, et al. Risk factors for ileocolic anastomosis dehiscence; a cohort study. *Am J Surg*. 2020;220(1):170-177.
22. Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjö Dahl R, Matthiessen P. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:41–47.
23. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2004;240:255–259.

24. Dietz, DW, Bailey, HR. Postoperative complications. In: ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery, Church, JM, Beck, DE, Wolff, BG, Fleshman, JW, Pemberton, JH, (Eds), Springer-Verlag New York, LLC, New York 2006. p.141.
25. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998;85(3):355-358.
26. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg.* 2014;101(4):424-432
27. Floodeen, H., Hallbook, O., Rutegard, J., Sjudahl, R. & Matthiessen, P. Early and late symptomatic anastomotic leakage following low anterior resection of the rectum for cancer: are they different entities? *Colorectal Dis.*2013;15: 334–340.
28. Dauser, B. & Herbst, F. Diagnosis, management and outcome of early anastomotic leakage following colorectal anastomosis using a compression device: is it different? *Colorectal Dis.*2014; 16:435–439, doi: 10.1111/codi.
29. Kirby, R. M. & Marks, C. G. Late leak from stapled anastomosis presenting as remote abscess. *Br J Surg.*186; 73: 366.
30. Lim, S. B. et al. Late anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer patients: clinical characteristics and predisposing factors. *Colorectal Dis.*2016;18:135–140.
31. Morks, A.N., Ploeg, R.J., SijbrandHofker, H., Wiggers, T. & Havenga, K. Late anastomotic leakage in colorectal surgery: a significant problem. *Colorectal Dis.*2013; 15: 271–275.
32. Park, J. S. et al. Risk Factors of Anastomotic Leakage and Long-Term Survival After Colorectal Surgery. *Medicine (Baltimore).*2016; 95(8): e2890.

33. Wu, Z. et al. Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.*2016;31(8):1409-1417.
34. Jessen, M. et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage after right hemicolectomy. *Int J Colorectal Dis.*2016; 31(9):1619-1624.
35. Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol.* 2013;19(15):2293-2297.
36. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998;85:355–358.
37. 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(3):265-270.
38. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk Factors for Anastomotic Leak Following Colorectal Surgery: A Case-Control Study. *Arch Surg.* 2010;145(4):371–376
39. Law WI, Chu KW, HO JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000;179:579-585.
40. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1021-1026.
41. Biondo S, Pares D, Kreisler E, et al. Anastomotic dehiscence after resection and primary anastomosis in left-sided emergencies. *Dis Colon Rectum* 2005;48: 2272-2280.

42. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg.* 1999;86(7):927-931.
43. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factor contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg.* 1973;177(5):513-518.
44. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):439-444.
45. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1719-1725.
46. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(5):653-660.
47. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg.* 1997;184(4):364-372.
48. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, et al. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17(3):299-303.
49. Luján JJ, Németh ZH, Barratt-Stopper PA, Bustami R, Koshenkov VP, Rolandelli RH. Factors influencing the outcome of intestinal anastomosis. *Am Surg.* 2011;77(9):1169-1175.
50. Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic Leak After Low Anterior Resection: A Spectrum of Clinical Entities. *JAMA Surg.* 2013;148(2):177–182.



51. Garlipp B, Ptok H, Schmidt U, Meyer F, Gastinger I, Lippert H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(8):1031–1038.
52. Marijnen C. A. M., Kapiteijn E., van de Velde C. J., et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2002;20(3):817–825.
53. Qin C, Ren X, Xu K, Chen Z, He Y, Song X. Does Preoperative Radio(chemo)therapy Increase Anastomotic Leakage in Rectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:910956.
54. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(6):1860-1869.
55. August DA, Serrano D, Poplin E. "Spontaneous," delayed colon and rectal anastomotic complications associated with bevacizumab therapy. *J Surg Oncol.* 2008;97(2):180-185.
56. Hompes D, Ruers T. Review: incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(9):737–746.
57. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg.* 1997;185(2):105-113.

58. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015;102(5):462-479.
59. Cortina CS, Alex GC, Vercillo KN, et al. Longer Operative Time and Intraoperative Blood Transfusion Are Associated with Postoperative Anastomotic Leak after Lower Gastrointestinal Surgery. *Am Surg.* 2019;85(2):136-141.
60. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2012;14(10):e661-e667.
61. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2014 Nov 19;312(19):2045]. *JAMA.* 2014;311(13):1317-1326.
62. 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(6):765–772.
63. Zakrison T, Nascimento BA Jr, Tremblay LN, Kiss A, Rizoli SB. Perioperative vasopressors are associated with an increased risk of gastrointestinal anastomotic leakage. *World J Surg.* 2007;31(8):1627–1634.
64. Fischer PE, Nunn AM, Wormer BA, Christmas AB, Gibeault LA, Green JM, Sing RF. Vasopressor use after initial damage control laparotomy increases risk for anastomotic disruption in the management of destructive colon injuries. *Am J Surg.* 2013;206(6):900–903.

65. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, Contant C, Chipponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg.* 2009;249(2):203-209.
66. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, et al. Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial. *Tech Coloproctol.* 2006;10(2):131-135.
67. Wren SM, Ahmed N, Jamal A, Safadi BY. Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg.* 2005;140(8):752-756.
68. Krapohl GL, Phillips LR, Campbell DA Jr, et al. Bowel preparation for colectomy and risk of *Clostridium difficile* infection [published correction appears in *Dis Colon Rectum.* 2011 Nov;54(11):1461]. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(7):810-817.
69. Al-Mazrou AM, Hyde LZ, Suradkar K, Kiran RP. Effect of Inclusion of Oral Antibiotics with Mechanical Bowel Preparation on the Risk of *Clostridium Difficile* Infection After Colectomy. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(11):1968-1975.
70. Roos D, Dijkman LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2013;100(12):1579–1588
71. van Praagh JB, de Goffau MC, Bakker IS, et al. Mucus Microbiome of Anastomotic Tissue During Surgery Has Predictive Value for Colorectal Anastomotic Leakage. *Ann Surg.* 2019;269(5):911-916.

72. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med.* 2015;7(286)
73. Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP. *Ann Surg.* 2015;262:331–337.
74. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multi-centre, prospective audit. *Colorectal Dis.* 2018;20 Suppl 6:15-32.
75. Frasson M, Granero-Castro P, Ramos Rodríguez JL, et al. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(1):105-114
76. Espin E, Vallribera F, Kreisler E, Biondo S. Clinical impact of leakage in patients with handsewn vs stapled anastomosis after right hemicolectomy: a retrospective study. *Colorectal Dis.* 2020;22(10):1286-1292.
77. Pellino G, Frasson M, García-Granero A, et al. Predictors of complications and mortality following left colectomy with primary stapled anastomosis for cancer: results of a multicentric study with 1111 patients. *Colorectal Dis.* 2018;20(11):986-995.

78. McKenna NP, Bews KA, Cima RR, Crowson CS, Habermann EB. Development of a Risk Score to Predict Anastomotic Leak After Left-Sided Colectomy: Which Patients Warrant Diversion?. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(1):132-143.
79. Wei D, Johnston S, Goldstein L, Nagle D. Minimally invasive colectomy is associated with reduced risk of anastomotic leak and other major perioperative complications and reduced hospital resource utilization as compared with open surgery: a retrospective population-based study of comparative effectiveness and trends of surgical approach. *Surg Endosc.* 2020;34(2):610-621
80. Kim JS, Cho SY, Min BS, Kim NK. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique. *J Am Coll Surg.* 2009;209:694–701.
81. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Yamaguchi T. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg.* 2011;202:259–264
82. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: the impact of fibrin glue. *Am J Surg.* 2010;199:435–441.
83. Choi DH, Hwang JK, Ko YT, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010;26(4):265-273.
84. Cong ZJ, Hu LH, Bian ZQ, et al. Systematic review of anastomotic leakage rate according to an international grading system following anterior resection for rectal cancer. *PLoS One.* 2013;8(9):e75519.

85. Ambrosetti P, Robert J, Mathey P, Rohner A. Left-sided colon and colorectal anastomoses: Doppler ultrasound as an aid to assess bowel vascularization. A prospective evaluation of 200 consecutive elective cases. *Int J Colorectal Dis.* 1994;9(4):211-214.
86. Seike K, Koda K, Saito N, et al. Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(6):689-697.
87. Hirano Y, Omura K, Tatsuzawa Y, Shimizu J, Kawaura Y, Watanabe G. Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: pilot study to predict anastomotic complications. *World J Surg.* 2006;30(3):457-461
88. Urbanavičius L, Pattyn P, de Putte DV, Venskutonis D. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg.* 2011;3(5):59-69
89. Zhang W, Che X. Effect of indocyanine green fluorescence angiography on preventing anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Jan 11]. *Surg Today.* 2021.
90. Liu D, Liang L, Liu L, Zhu Z. Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(1):57-66.
91. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, et al. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2020;34(1):53-60.

92. Shikata J, Shida T. Effects of tension on local blood flow in experimental intestinal anastomoses. *J Surg Res.* 1986;40(2):105-111.
93. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD005391. Published 2012 Mar 14.
94. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The Surgically Induced Stress Response. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2013;37(5 0):21S-29S.
95. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-17.
96. Jan BV, Lowry ST. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, editors. *Schwartz's Principles of Surgery.* 9th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2010. pp. 15–49.
97. Schricker T, Lattermann R. Perioperative catabolism. *Can J Anaesth.* 2015;62(2):182-193.
98. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31(6):783-800.
99. Lyra Junior HF, Rodrigues IK, Schiavon LL, D Acâmpora AJ. Ghrelin and gastrointestinal wound healing. A new perspective for colorectal surgery. *Acta Cir Bras.* 2018;33(3):282-294
100. Chen C. The Art of Bowel Anastomosis. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2012;101(4):238-240.

101. Bosmans JW, Jongen AC, Bouvy ND, Derikx JP. Colorectal anastomotic healing: why the biological processes that lead to anastomotic leakage should be revealed prior to conducting intervention studies. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:180.
102. Bloemen JG, Schreinemacher MH, de Bruine AP, Buurman WA, Bouvy ND, Dejong CH. Butyrate enemas improve intestinal anastomotic strength in a rat model. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(7):1069-1075.
103. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med.* 2015;7(286):286ra68.
104. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-650.
105. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:393–401.
106. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Muhlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:92–97.
107. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4383-4404.



108. Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Todd C. Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 2010;23:402–407
109. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22: 415-421.
110. 21. Huang DD, Wang SL, Zhuang CL, Zheng BS, Lu JX, Chen FF, et al. Sarcopenia, as defined by low muscle mass, strength and physical performance, predicts complications after surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2015;17:256–264.
111. Kwag S-J, Kim J-G, Kang W-K, Lee J-K, Oh S-T. The nutritional risk is a independent factor for postoperative morbidity in surgery for colorectal cancer. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2014;86(4):206-211.
112. Xu H, Kong F. Malnutrition-Related Factors Increased the Risk of Anastomotic Leak for Rectal Cancer Patients Undergoing Surgery. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5059670.
113. Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J*. 2015;14:91.
114. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008879.
115. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002;122:1763–1767.

116. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg.* 2004;91:983–990.
117. Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Campbell M, Todd C. An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24:444–448.
118. Challine A, Rives-Lange C, Danoussou D, et al. Impact of Oral Immunonutrition on Postoperative Morbidity in Digestive Oncologic Surgery: A Nation-wide Cohort Study. *Ann Surg.* 2021;273(4):725-731.
119. Zhu QL, Feng B, Lu AG, Wang ML, Hu WG, Li JW, Mao ZH, Zheng MH. Laparoscopic low anterior resection for rectal carcinoma: complications and management in 132 consecutive patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(36):4605-10.
120. Kang YH, Park JW, Ryoo SB, Jeong SY, Park KJ. Impact of nutritional screening index on perioperative morbidity after colorectal cancer surgery as a independent predictive factor. *Korean J Clin Oncol.* 2017;13 (2): 118-125.
121. Putwatana P, Reodecha P, Sirapongam Y, Lertsithichai P, Sumboonnanonda K. Nutrition screening tools and the prediction of postoperative infectious and wound complications: comparison of methods in presence of risk adjustment. *Nutrition.* 2005;21(6):691-697.
122. Luther A, Gabriel J, Watson RP, Francis NK. The Impact of Total Body Prehabilitation on Post-Operative Outcomes After Major Abdominal Surgery: A Systematic Review. *World J Surg.* 2018;42(9):2781-2791.

123. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg.* 2006;30(8):1592-1604.
124. 30. Gil-Montoya JA, Ponce G, Sánchez Lara I, Barrios R, Llodra JC, Bravo M. Association of the oral health impact profile with malnutrition risk in Spanish elders. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57:398–402
125. Sasaki M, Miyoshi N, Fujino S, et al. The Geriatric Nutritional Risk Index predicts postoperative complications and prognosis in elderly patients with colorectal cancer after curative surgery. *Sci Rep.* 2020;10(1):10744.
126. Gustafsson, U.O., Scott, M.J., Hubner, M. et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS<sup>®</sup>) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 43, 659–695 (2019).
127. Hegazi RA, Husted DS, Evans DC. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *J Am Coll Surg.* 2020 Apr;230(4):724]. *J Am Coll Surg.* 2014;219(5):1078-1087.
128. Jiang XH, Chen XJ, Wang XY, Chen YZ, Xie QQ, Peng JS. Optimal Nutrition Formulas for Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Bayesian Network Analysis. *Nutr Cancer.* 2021;73(5):775-784.
129. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-336.

130. Elia M. Screening for malnutrition: A multidisciplinary responsibility. Development and Use of the Malnutrition Universal Screening Tool ('MUST') for Adults. Redditch: BAPEN; 2003..
131. Murphy MC, Brooks CN, New SA, Lumbers ML. The use of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(7):555-562.
132. Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg.* 2014;101(4):339-346.
133. Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, Jeekel J, Lange JF. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(2):14-26.
134. Sparreboom CL, Wu Z, Dereci A, et al. Cytokines as Early Markers of Colorectal Anastomotic Leakage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:3786418.
135. Panis Y, Maggiori L, Caranhac G, Bretagnol F, Vicaut E. Mortality after colorectal cancer surgery: a French survey of more than 84,000 patients. *Ann Surg.* 2011;254(5):738-744.
136. van den Bosch T, Warps AK, de Nerée Tot Babberich MPM, et al. Predictors of 30-Day Mortality Among Dutch Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery, 2011-2016. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e217737.

137. Popescu, G., Sala, D., Gliga, M., Ciulic, S., Neagoe, R., & Mureșan, M. (2017). The Incidence and Mortality of Anastomotic Leakage after Colorectal Cancer Surgery. *The Journal of Surgery*, 13, 91-93.
138. Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study. *Ann Surg*. 2014;259(5):930-938.
139. 2015 European Society of Coloproctology Collaborating Group. Predictors for Anastomotic Leak, Postoperative Complications, and Mortality After Right Colectomy for Cancer: Results From an International Snapshot Audit. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(5):606-618.
140. van den Bosch T, Warps AK, de Nerée Tot Babberich MPM, et al. Predictors of 30-Day Mortality Among Dutch Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery, 2011-2016. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e217737.
141. Stormark, K., Krarup, P., Sjøvall, A., Søreide, K., Kvaløy, J.T., Nordholm-Carstensen, A., Nedrebø, B.S., & Kørner, H. (2020). Anastomotic leak after surgery for colon cancer and effect on long-term survival. *Colorectal Disease*, 22.
142. Kryzauskas, M., Bausys, A., Degutyte, A., Abeciunas, V., Poskus, E., Bausys, R., Dulskas, A., Strupas, K., & Poskus, T. (2020). Risk factors for anastomotic leakage and its impact on long-term survival in left-sided colorectal cancer surgery. *World Journal of Surgical Oncology*, 18.
143. Ma L, Pang X, Ji G, Sun H, Fan Q, Ma C. The impact of anastomotic leakage on oncology after curative anterior resection for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(37):e22139.

144. Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2017;41(1):277-284.
145. Bashir Mohamed K, Hansen CH, Krarup P-M, Fransgård T, Madsen MT, Gögenur I. The impact of anastomotic leakage on recurrence and long-term survival in patients with colonic cancer: a systematic review and meta- analysis. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2020;46(3):439–47.
146. Yang J, Chen Q, Jindou L, Cheng Y. The influence of anastomotic leakage for rectal cancer oncologic outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.*
147. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;253(5):890-899.
148. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *Int Immunol.* 2018;30(11):511-528.
149. McGregor JR, Galloway DJ, George WD. Intra-luminal tumour cells and peri-anastomotic tumour growth in experimental colonic surgery. *Eur J Surg Oncol.* 1992;18(4):368-372.
150. Jenner DC, de Boer WB, Clarke G, Levitt MD. Rectal washout eliminates exfoliated malignant cells. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(11):1432–4.
151. Gertsch P, Baer HU, Kraft R, Maddern GJ, Altermatt HJ. Malignant cells are collected on circular staplers. *Dis Colon Rectum.* 1992;35(3):238–41.

152. Kluger Y, Galili Y, Yossiphov J, Shnaper A, Goldman G, Rabau M. Model of implantation of tumor cells simulating recurrence in colonic anastomosis in mice. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(12):1506–10.
153. Lee YS, Choi I, Ning Y, et al. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in the tumour microenvironment promote colon cancer growth, progression and metastasis. *Br J Cancer*. 2012;106(11):1833-1841.
154. Wu Y, Zhou BP. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. *Cell Cycle*. 2009;8(20):3267-3273.
155. Salvans S, Mayol X, Alonso S, et al. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2014;260(5):939-944.
156. van der Geest LG, Portielje JE, Wouters MW, et al. Complicated postoperative recovery increases omission, delay and discontinuation of adjuvant chemotherapy in patients with Stage III colon cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(10):582-591.
- Merkow RP, Bentrem DJ, Mulcahy MF, et al. Effect of postoperative complications on adjuvant chemotherapy use for stage III colon cancer. *Ann Surg*. 2013;258(6):847-853.
157. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(2):196-204.
158. Daniele A1, Divella R2, Abbate I2, Casamassima A2, Garrisi VM2, Savino E2, Casamassima P2, Ruggieri E2, DE Luca R2. Assessment of Nutritional and Inflammatory

Status to Determine the Prevalence of Malnutrition in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Carcinoma. *Nutr Hosp.* 2008;23(5):458-68.

159. Rye B, Jenkins J, Culkin APTH-221 Malnutrition in patients undergoing colorectal surgery as part of the enhanced recovery programme. *Gut* 2015;64:A507.

160. Marshall KM, Loeliger J, Nolte L, Kelaart A, Kiss NK. Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. *Clin Nutr.* 2019;38(2):644-651.

161. Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(7):704-709.

162. Lee DU, Fan GH, Hastie DJ, et al. The clinical impact of malnutrition on the postoperative outcomes of patients undergoing colorectal resection surgery for colon or rectal cancer: Propensity score matched analysis of 2011-2017 US hospitals [published online ahead of print, 2021 Apr 23]. *Surg Oncol.* 2021;38:101587.

163. Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J.* 2015;14:91.

164. Bruns ERJ, Argillander TE, Van Den Heuvel B, et al. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(1):1-10.



165. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*. 2012;28(10):1022-1027.
166. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD008879. Published 2012 Nov 14.
167. Bruns ERJ, Argillander TE, Van Den Heuvel B, et al. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(1):1-10.
168. Gillis C, Buhler K, Bresee L, et al. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):391-410.
169. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25(2):224-244.
170. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr*. 2020;39(11):3211-3227.
171. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(2):111-124.
172. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and

Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway [published correction appears in *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):e95]. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1883-1895.

173. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER et al Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 420–426.

174. Marres CCM, van de Ven AWH, Leijssen LGJ, Verbeek PCM, Bemelman WA, Buskens CJ. Colorectal anastomotic leak: delay in reintervention after false-negative computed tomography scan is a reason for concern. *Tech Coloproctol* 2017; 21: 709–714.

175. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *2015;157(2):362-380*.

176. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, et al. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4168-4177.

177. Straatman J, Harmsen AM, Cuesta MA, Berkhof J, Jansma EP, van der Peet DL. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132995.

178. Cini C, Wolthuis A, D'Hoore A. Peritoneal fluid cytokines and matrix metalloproteinases as early markers of anastomotic leakage in colorectal anastomosis: a literature review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013;15(9):1070-1077.

179. Jansson K, Redler B, Truedsson L, Magnuson A, Matthiessen P, Andersson M et al. Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal

versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *The American Journal of Surgery*. 2004;187(3):372-377

180. Komen N, Sliker J, Willemsen P, et al. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. *Am J Surg*. 2014;208(3):317-323.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. rujna 1976. godine u Zagrebu.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 1995. godine, a diplomirala 2001. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za školsku godinu 2000/2001.

Tijekom 2003. godine započela sam specijalizaciju iz opće kirurgije u Klinici za tumore u Zagrebu. Specijalistički ispit položila sam 2008. godine. Subspecijalizaciju iz abdominalne kirurgije započela sam 2012. godine. 2014. godine položila sam subspecijalistički ispit na Klinici za kirurgiju KBC Sestre milosrdnice, i do danas radim na istoj Klinici. 2013. godine položila sam europski ispit iz onkološke kirurgije, te mi je iste godine priznata i subspecijalizacija iz onkološke kirurgije.

Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, upisala sam 2001. godine, a razlikovnu godinu 2017. godine.

Aktivno sudjelujem na međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima.

### POPIS RADOVA:

1. Muzina Misić D, Zovak M, Cicek S: Pancreatic Cancer and Nutrition. *BioMed Surg* 2017;1(1):10-15.

2. Muzina Misić D, Zovak M, Biscanin A, Ulamec M: Retroperitoneal cystic lesion: an unusual first manifestation of metastatic testicular cancer. *BioMed Surg* 2017;1(2).

3. Zovak, M, Mužina Mišić, D. Colon cancer surgery regarding the differences in prognosis of right- and left-sided colon cancer. *Rad. Medical Sciences*,2018; 533( 45): 139-144.
4. Ladika Davidovic B, Muzina Misic D, Samija I. :Peritoneal Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as markers for early detection of anastomotic dehiscence following surgery for colorectal cancer. *Molecular and Experimental Biology in Medicine*. 2019;2(2):28-32
4. Zovak M, Muzina Misic D, Glavic G: Pancreatic Surgery: evolution and current tailored approach. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014 Oct; 3(5): 247–258.
5. Glavic G, Kopljar M, Zovak M, Muzina Misic D: Otpust iz bolnice nakon elektivne nekomplicirane laparoscopske kolecistektomije: može li se skratiti poslijeoperacijski boravak u bolnici. *Acta Clinica Croatica* 2018; 57 (4): 669-672.
6. Vrdoljak DV, Ramljak V, Muzina D, Sarcevic B, Knezevic F, Juzbasic S; Analysis of metastatic involvement of interpectoral (Rotter's ) lymph nodes related to tumor location, size, grade and hormone receptor status in breast cancer. *Tumori*. 2005 Mar-Apr; 91(2): 177-81.