

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ
УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ДИГЕСТИВНА ХИРУРГИЈА, СКОПЈЕ



**РИЗИК ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА
РАНИ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КРОН-ОВА БОЛЕСТ**

- докторска дисертација -

Докторанд
Ас. д-р Владимир Јоксимовиќ

Ментор
Проф. д-р Никола Јанкуловски

Скопје, 2018

UNIVERSITY "SS. CYRIL AND METHODIUS"
MEDICAL FACULTY - SKOPJE
UNIVERSITY CLINIC FOR DIGESTIVE SURGERY, SKOPJE



**RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE
OCCURRENCE OF EARLY POSTOPERATIVE
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CROHN'
SDISEASE**

- PhD dissertation -

PhD candidate
As. Vladimir Joksimovic MD

Mentor
Prof. Nikola Jankulovski MD.PhD

Skopje, 2018

Содржина

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ:	3
ЛИСТА НА СЛИКИ:	5
ЛИСТА НА ТАБЕЛИ:	6
ЛИСТА НА ГРАФИКОНИ:	8
РЕЗИМЕ	10
1. ВОВЕД	14
1.1 ПАТОФИЗИОЛОГИЈА	17
1.2 ЕТИОЛОГИЈА	18
1.3 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА	20
1.4 ВОЗРАСТ, ПОЛ И РАСНА ДЕМОГРАФИЈА	21
1.5 КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА	21
1.6 ДИЈАГНОСТИКА НА КОМПЛИКАЦИИТЕ НА КБД	24
1.7 ТРЕТМАН	26
2. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	40
2.1 ПРИМАРНА ЦЕЛ	40
2.2 СЕКУНДАРНИ ЦЕЛИ	40
3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	41
3.1 ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА	41
3.2 ПАЦИЕНТИ	41
3.3 МЕТОДИ	42
3.4 ЕВАЛУАЦИЈА	43
4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	46
5. РЕЗУЛТАТИ	47
5.1 ТРЕНДОВИ НА ДВИЖЕЊЕ НА БРОЈОТ НА ОПЕРИРАНИ ПАЦИЕНТИ	47
5.1.1 ТРЕНДОВИ НА ДВИЖЕЊЕ НА СТАПКА НА ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ	47
5.2 ИТНА vs ЕЛЕКТИВНА ИНДИКАЦИЈА ЗА ОПЕРАТИВЕН ЗАФАТ - ДИСТРИБУЦИЈА ПО ГРУПИ	50
5.3 ДИСТРИБУЦИЈА НА РАНИТЕ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ ВО ИСПИТУВАТАТА ГРУПА	52
5.4 ДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ	55
5.5 ФИЗИКАЛЕН СТАТУС (АСА SCORE)	57

5.6 АНАЛИЗА НА ВРЕМЕТРАЕЊЕТО НА ОПЕРАТИВНИОТ ЗАФАТ ПО ГРУПИ	59
5.7 ЛАБОРАТОРИСКИ ПАРАМЕТРИ.....	60
5.8 СТАТУС НА РЕСЕКЦИОНИТЕ МАРГИНИ.....	68
5.9 ИНТРАОПЕРАТИВЕН НАОД НА ПРИСУСТВО НА АПСЦЕСИ И ФИСТУЛИ ..	70
5.10 МОДАЛИТЕТИ НА МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН –ДИСТРИБУЦИЈА ПО ГРУПИ.....	73
5.11 ВИД НА АНАСТОМОЗА.....	75
6. ДИСКУСИЈА.....	79
7. ЗАКЛУЧОК.....	104
8. ЛИТЕРАТУРА	106

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ:

КБ - Кронова болест

CRP-Ц - реактивен протеин

ГИТ - Гастроинтестинален тракт

КТ - Компјутеризирана томографија

МР - Магнетна резонанса

5-ASA - 5 аминсалицилна киселина

TNF - Тумор некрозис фактор

IL - Интерлеукин

NSAIDs - Нестероидни антиинфламаторни лекови

ГЕХ клиника - Гастроентерохепатолошка клиника

CDAI - Crohn disease activity index

HBI - Harvey-Bradshaw index

ДНК - дезоксирибонуклеинска киселина

6-МР - 6-меркаптопурин

ASCRS - American Society of Colon and Rectal Surgeons

IBD - Inflammatory bowel disease

ASA score - American Society of Anesthesiologists score

RBC - Red blood cells

WBC - White blood cells

ALB - Albumin

TP - Total Protein

HB - Hemoglobin

ИГ - Испитувана група

КГ - Контролна група

LE - Leukocytes

IgG - immunoglobulin G

IgM - Immunoglobulin M

CO - Carbon oxide

ЛИСТА НА СЛИКИ:

Слика 1. Историјат на Кронова болест.....	15
Слика 2. Оперативен материјал.....	22
Слика 3. Имицинг-дијагностика кај Кронова болест	26
Слика 4. ROC-крива за Le како предиктор за регистрација на постоперативни компликации.....	77
Слика 5. ROC-крива за CRPe како предиктор за регистрација на постоперативни компликации.....	78

ЛИСТА НА ТАБЕЛИ:

Табела 1. CDAI (Crohn disease activity index).....	28
Табела 2. Приказ на вкупниот број оперирани пациенти во испитуваниот период по години	48
Табела 3. Приказ на вкупниот број оперирани пациенти во испитуваниот период, распределба според индикација за оперативен третман.....	50
Табела 4.1. Приказ на постоперативните компликации кај оперираните пациенти од целната – испитувана група во испитуваниот период....	53
Табела 4.2. Приказ на постоперативните компликации кај оперираните пациенти од целната – испитувана група во испитуваниот период.....	53
Табела 5. Приказ на испитуваните групи според полот.....	55
Табела 6. Приказ на испитуваните групи според возраст.....	56
Табела 7. Приказ на Mann-Whitney U тест (возраст).....	57
Табела 8. Приказ на ASA score.....	58
Табела 9. Приказ на просечното времетраење на операцијата во двете групи.....	59
Табела 10. Приказ на Mann-Whitney U (просечното времетраење на операцијата во двете групи).....	59
Табела 11. Приказ на просечната вредност на леукоцити Le во двете групи.....	60
Табела 12. Приказ на Mann-Whitney U (Le).....	60
Табела 13. Приказ на просечната вредност на еритроцити Er во двете групи.....	62
Табела 14. Приказ на Mann-Whitney U (Er).....	62
Табела 15. Приказ на просечната вредност на хемоглобин во двете групи.....	62
Табела 16. Приказ на Mann-Whitney U (хемоглобин).....	63
Табела 17. Приказ на просечната вредност на тотални протеини во двете групи.....	64
Табела 18. Приказ на Mann-Whitney U (тотални протеини).....	65
Табела 19. Приказ на просечната вредност на албумини во двете групи.....	65

Табела 20. Приказ на Mann-Whitney U (албумини).....	66
Табела 21. Приказ на просечната вредност на CRP во двете групи.....	67
Табела 22. Приказ на Mann-Whitney U (CRP).....	67
Табела 23. Приказ на статусот на ресекционите маргини во однос на појавата на дехисценција.....	69
Табела 24. Приказ на регистрација на предоперативни апсцеси во двете групи.....	70
Табела 25. Приказ на присуство на фистули кај оперираните пациенти во испитуваниот период.....	71
Табела 26. Приказ на терапијата која ја примале пациентите.....	73
Табела 27. Приказ на просечниот број на години на примање на терапијата.....	74
Табела 28. Приказ на дистрибуција на дехисценција кај различни видови анастомози	75
Табела 29. Површина под крива (ROC).....	77
Табела 30. Површина под крива (ROC).....	78

ЛИСТА НА ГРАФИКОНИ:

Графикон 1. Приказ на вкупниот број оперирани пациенти во испитуваниот период.....	48
Графикон 2. Приказ на линеарен тренд во периодот 2008-2017 г. на вкупниот број оперирани пациенти од Кронова болест.....	49
Графикон 2а. Приказ на линеарен тренд во периодот 2008-2017 г. на рани абдоминални постоперативни компликации.....	49
Графикон 2б. Приказ на линеарен тренд во периодот 2008-2017 г. на не регистрирање на постоперативни компликации спореден со линеарен тренд на регистрирање рани постоперативни компликации.....	50
Графикон 3. Приказ на вкупниот број оперирани пациенти во испитуваниот период - распределба според индикација за оперативен третман.....	51
Графикон 4.1. Приказ на бројот на постоперативни компликации кај оперираните пациенти во испитуваниот период (ИГ).....	54
Графикон 4.2. Приказ на бројот на постоперативни компликации кај оперираните пациенти во испитуваниот период (од вкупниот број)..	54
Графикон 5. Приказ на испитуваните групи според полот.....	56
Графикон 6. Приказ на испитуваните групи според возраста.....	57
Графикон 7. Приказ на ASA score.....	58
Графикон 8. Приказ на просечното времетраење на операцијата во двете групи	59
Графикон 9. Приказ на просечната вредност на Le во двете групи.....	60
Графикон 10. Приказ на просечната вредност на еритроцити во двете групи.....	62
Графикон 11. Приказ на просечната вредност на хемоглобин во двете групи.....	63
Графикон 12. Приказ на просечната вредност на тотални протеини во двете групи.....	65
Графикон 13. Приказ на просечната вредност на албумини во двете групи.....	66
Графикон 14. Приказ на просечната вредност на CRP во двете групи.....	67

Графикон 15. Приказ на ресекциони маргини во однос на дехисенција.....	69
Графикон 16. Приказ на регистрација на предоперативни апсцеси во двете групи.....	70
Графикон 17. Приказ на фистули кај оперираните пациенти во испитуваниот период.....	72
Графикон 18. Приказ на просечниот број на години на примање на терапијата.....	74
Графикон 19. Приказ на дистрибуција на дехисенција кај различни видови анастомози.....	76

РЕЗИМЕ

Вовед: Пациентите со Кронова болест (КБ) имаат повисока стапка на постоперативни компликации, особено анастомотски компликации кои водат до интраабдоминална сепса, за разлика од сите други пациенти подложени на абдоминален хируршки третман поради неинфламаторно заболување. Ризик-факторите поврзани со појавата на компликации во раниот постоперативен период сè уште се контроверзни. Оваа студија се обиде да ги утврди факторите кои се асоцирани со појавата на рани постоперативни компликации кај оперирани пациенти поради КБ со ресекција со примарна анастомоза кај пациенти од нашата популација оперирани на Клиниката за дигестивна хирургија, Скопје.

Материјал и методи: Студијата беше дизајнирана како аналитичка студија составена од два дела: ретроспективен со проспективно-аналитички пристап и проспективен дел. Потребните податоци за ретроспективниот дел на студијата беа користени од архивираните медицински истории на пациентите оперирани на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија, додека, пак, проспективниот дел на студијата беше изработен по завршување на оперативниот третман, интрахоспиталниот престој и поминување на 30 дена од операцијата, колку што се смета дека трае раниот постоперативен период. Пациенти оперирани во временскиот период од јануари 2008 до јануари 2018 година, во согласност со инклузионите и ексклузионите критериуми беа поделени во испитувана група ИГ (пациенти кај кои се јавиле компликации) и контролна група КГ (пациенти кај кои не се јавиле компликации). Статистичката анализа на ризик-факторите по групи беше направена со проценти на структура, сигнификантноста со Pearson Chi-square, пресметан е вкрстениот однос (OR), ROC-крива и дадена е развојната тенденција.

Резултати: Од вкупно 92 оперирани пациенти, кај 37 (40,2 %) се јавиле компликации во раниот постоперативен период. Од нив кај 18 се јавила дехисценција на анастомоза (48,6 % од ИГ, 19,6 % од вкупен број) следено

со 11 пациенти со инфекција на рана (29,7 % од ИГ, 12 % од вкупен број), 4 со Platz Bauch (10.8 % од ИГ, 4,3 % од вкупен број), 3 случаи на exitus letalis (8.1 % од ИГ, 3.3 % од вкупен број), 1 перфорација на јејунум (2.7 % од ИГ, 1,1 % од вкупен број). Статистичката анализа покажа дека фактори на ризик сигнификантно поврзани со појавата на постоперативни компликации се: машкиот пол [OR = 1.408 (1.0529 < OR < 2.7724)], итноста на индикацијата за оперативен третман, $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 9.23965, $df = 1$, $p = 0.002368$). Вкупниот број леукоцити [OR = 4.0185 (1.6000 < OR < 10.926)], намалениот број на еритроцити [OR = 8.250 (2.56808 < OR < 26.4960)], намалената хемоглобинска концентрација [OR = 10.1609 (2.7866 < OR < 37.0505)], намалените вредности на вкупните протеини за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 15.0545, $p = 0.000104$), хипоалбуминемијата [OR = 18.11481 (3.9697 < OR < 82.9676)], зголемените концентрации на CRP (со површина под ROC кривата од 88%, $p = 0,000$), присуството на апсцеси и фистули [OR = 16.4211 (4.3412 < OR < 62.1149)] и [OR = 6.4962 (2.3379 < OR < 18.0511)] соодветно. Просечното времетраење на медикаментозниот третман е подолго кај пациентите од испитуваната група. Трендот покажа зголемување на бројот на оперирани пациенти во испитуваниот временски интервал без регистрирање на тренд на пораст на појавата на постоперативните компликации.

Заклучок: Итноста на индикацијата за оперативен зафат, машкиот пол кај пациентите, предоперативните вредности на инфламаторните параметри: C Reactive Protein (CRP) и леукоцити (Le), анемијата, хипоалбуминемијата и хипопротеинемијата, интраоперативниот наод на апсцеси и фистули, позитивно корелираат со појавата на рани постоперативни компликации. Леукоцитозата и серумските концентрации на C-reactive protein се покажаа како најјаки предиктори за појавата на рани постоперативни компликации.

Клучни зборови: Кронова болест, ризик-фактори, компликации.

SUMMARY

Introduction: Patients with Crohn's disease (CD) have a higher rate of postoperative complications, particularly anastomotic complications leading to intra-abdominal sepsis, unlike all other patients undergoing abdominal surgery due to non-inflammatory disease. Risk factors associated with the onset of complications in the early postoperative period are still controversial. This study attempted to determine the factors associated with the occurrence of early postoperative complications in CD operated patients who underwent resection with primary anastomosis in patients from our population operated at the Clinic for Digestive Surgery, Skopje.

Material and Methods: The study was designed as an analytical study consisting of two parts retrospective with a prospective analytical approach and a prospective part. The necessary data for the retrospective part of the study were used by the archived medical histories of patients operated at the University Clinic of Digestive Surgery, while the prospective part of the study was developed after the completion of the treatment, intra hospital stay and 30 days of operation, as long as the early postoperative period is considered. Patients operated during the period from January 2008 to January 2018, according to the inclusion and exclusion criteria, were divided into an examined group EG (patients who had complications) and a control group CG (patients who had no complications). Statistical analysis of risk factors by groups was made with percentages of structure, significance with Pearson Chi-square, odds ratio (OR) is calculated, ROC- curve and trend development is given.

Results: Out of a total of 92 operated patients, 37 (40.2%) complications occurred in the early postoperative period. Of these, 18 patients had anastomosis dehiscence (48.6% of IG, 19.6% of the total number) followed by 11 patients with wound infection (29.7% of IG, 12% of the total number), 4 with Platz Bauch (10.8% of IG, 4.3% of the total number), 3 cases of exitus letalis (8.1% of IG, 3.3% of the total number), 1 patient with perforation of jejunum (2.7% of IG, 1.1% of the total number). Statistical analysis showed that risk factors significantly related to the occurrence of postoperative complications are: male sex [OR = 1.408 (1.0529 <OR <2.7724)], urgency of the indication for operative treatment, $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 9.23965, $df = 1$, $p = 0.002368$). the total number of leucocytes [OR = 4.0185 (1.6000 <OR <10.926)], the reduced number of erythrocytes [OR = 8.2500 (2.56808 <OR <26.4960)], the decreased hemoglobin concentration [OR = 10.1609 (2.7866 <OR <37.0505)], decreased total protein values for $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 15.0545, $p = 0.000104$), hypoalbuminaemia [OR = 18.11481 (3.9697 <OR <82.9676)], increased CRP concentrations (with an area below the ROC curve of 88%, $p = 0,000$), the presence of abscesses and fistulas [OR = 16.4211 (4.3412 <OR <62.1149)] and [OR = 6.4962 (2.3379 <OR <18.0511)] respectively. The median duration of drug treatment is longer in patients of the

examined group. The trend showed an increase in the number of operated patients in the investigated time interval without registering a trend of increase in the occurrence of postoperative complications.

Conclusion: The urgency of the indication for surgery, male sex in patients, preoperative levels of inflammatory parameters - C Reactive Protein (CRP) and leukocytes (Le), anemia, hypoalbuminaemia and hypoproteinemia, the intraoperative finding of abscesses and fistulas, positively correlate with the onset of early postoperative complications. Leukocytosis and serum C-reactive protein concentrations have been shown to be the strongest predictors of early postoperative complications.

Keywords: Crohn's disease, risk factors, complications.

1. ВОВЕД

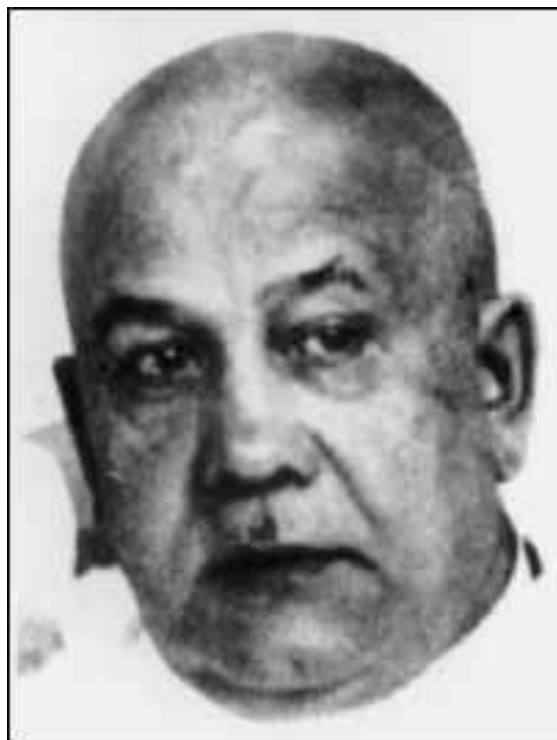
Кроновата болест (КБ) е идиопатски, хроничен инфламаторен процес на гастроинтестиналниот тракт (ГИТ), кој може да ги зафати сите делови од устата до анусот. Индивидуите со оваа состојба имаат периоди на релапси и ремисии. Се верува дека КБ е резултат на нерамнотежа помеѓу проинфламаторните и антиинфламаторните медијатори. Иако се смета дека во основата на оваа болест лежи генетската подлога, факторите од околината исто така играат битна улога. Анималните модели пак покажуваат дека не постои еден фактор кој е доволен сам по себе да ја индуцира интестиналната инфламација.

Причината за ова заболување не е позната и за жал ова заболување нема дефинитивен третман. Воспалителните цревни болести се опишани уште од пред 3 века од страна на Giovanni Battista Morgagni, а подоцна се опишани и од страна на шкотскиот доктор T. Kennedy Dalziel во 1913 година. За прв пат Кроновата болест е наречена „ileitis terminalis“ од страна на полскиот хирург Antoni Leśniowski во 1904 година поради честотата на појавата на оваа болест на терминалниот илеум. Само во Полска сè уште во чест на полскиот хирург овој ентитет се нарекува Leśniowski-Crohn-ова болест. Burrill Bernard Crohn (1884 – 1983), американски гастроентеролог од њујоршката болница „Mount Sinai“, во 1932 година опишал 14 случаи и ги објавил во американското списание „American Medical Association“ под наслов „Terminal ileitis a new clinical entity“. Подоцна истата година заедно со колегите Leonom Ginzburg и Gordonom Oppenheimer објавил повеќе случаи под наслов „Regional ileitis: A pathologic and clinical entity“^(1,2,3) (Сл. 1).

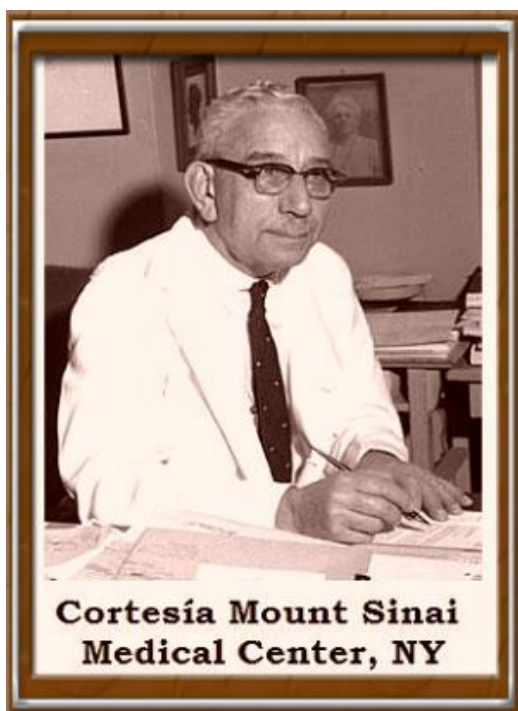
Апроксимативно, 30% од заболениите имаат зафатеност на тенките црева, посебно терминалниот илеум, 20% го зафаќаат колонот, а 45% ги опфаќаат и тенкото и дебелото црево⁽⁴⁾. Иако порано се сметало дека ова заболување е ретко меѓу педијатриската популација и црната раса, денес расте фреквенцијата на заболеност меѓу децата од сите возрастни подгрупи и меѓу сите етнички групи.



Giovanni Battista Morgagni
(1682–1771)



Antoni Leśniowski



Burrill Bernard Crohn
(1884 – 1983)



Mount Sinai – New York

Слика 1. Историјат на Кронова болест

Болеста има долг тек кој се карактеризира со непредвидливи егзацербации и ремисии^(5,6,7). Клиничката презентација вклучува абдоминална болка со дијареи кои може да бидат и кржави и исто така може да биде комплицирана со интестинални фистули или опструкција. Неретки се и ректалните крвавења, треските, загуба на телесна тежина, малнутриција, витамински дефиценции. Чести се и психолошките проблеми кај овие пациенти (депресија, анксиозност итн.).

Лабораториските податоци кај КБ се неспецифични, но се од големо значење во лекувањето. Што се однесува пак на имиџинг-техниките кои се користат, нивната употреба е селективна во поглед на индикацијата поради која се прават: дијагноза, верификација на компликации, акутни состојби итн. Тука спаѓаат: компјутерска томографија на абдомен и мала карлица (КТ), иригографија заедно со КТ-ентерографија или МР-ентерографија, радиолошко испитување со контраст-ентероклиза, магнетна резонанса на мала карлица (МР), ендоскопска трансректална ултрасонографија, ендоскопска визуелизација (колоноскопија со илеоскопија).

Главните цели на третманот се :

- Да се постигне најдобра можна клиничка контрола на инфламаторната болест со најмалку можни несакани исходи било со конзервативниот, било со хируршкиот третман;
- Да се постигне најдобар можен квалитет на живот кај пациентите со КБ;
- Да се намали стапката на пост оперативните компликации.

Терапијата вообичаено се администрира по принципот на таканаречен чекор по чекор терапевтски протокол според кој пациентите со блага форма на болеста се третираат со 5-аминосалицилна киселина (5 ASA), антибиотици и нутритивни режими. Оние кои нема да одговорат на ваквиот третман или ако болеста има потешка форма се третираат со кортикостероидна и имуномодулаторна терапија или метотрексат. И, на крај, на врвот на оваа пирамида на третман се наоѓаат биолошките и хируршките модалитети.⁽⁸⁾

Хирургијата игра посебна улога во контрола на пациентите рефрактерни на медикаментозен третман, како и во третирањето на компликациите на болеста. Поради високата стапка на рекуренци по сегменталната цревна ресекција, водечкиот принцип е презервација на интестиналната должина односно ресорптивна површина и функција ⁽⁸⁾

1.1 ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Хронична инфламација поради Т-клеточна активација која води до ткивна повреда се смета дека лежи во основата на патогенезата на оваа болест. Како последица на дефективни процеси на регулација и контрола, по активацијата на Т1 helper лимфоцитите (Th 1) од страна на некој засега недоволно познат антиген, истите манифестираат еден неконтролиран и виолентен одговор. Th1 цитокините како што се IL 2 и TNF- α го стимулираат инфламаторниот одговор. Инфламаторните клетки регрутирани од овие цитокини ослободуваат неспецифични инфламаторни супстанции како што се метаболитите на арахидонската киселина, протеазите, тромбоцитниот активирачки фактор и слободните радикали кои директно го повредуваат цревата. Во една судија од 2012 год. истражувачите предлагаат дека генетската предиспозиција за инфламаторните цревни заболувања води до абнормален интегритет и хомеостаза на епителијалната бариера, дефицит во автофагијата, дефициенции во шемите на рецепторите за препознавање и проблеми со лимфоцитната диференцијација, особено кај Кроновата болест⁽⁹⁾.

Микроскопски, иницијалните лезии се фокални инфламаторни инфилтрати околу криптите, кои се следени со улцерации на суперфицијалната мукоза. Покасно инфламаторните клетки го инвадираат подлабокиот мускулен слој и почнува организацијата на неказеозни грануломи, кои екстендираат низ целата дебелина на интестиналниот ѕид кон мезентериумот и регионалните лимфни јазли.

Потоа криптите биваат инфилтрирани од неутрофили, со што се формираат апсцеси кои водат до деструкција на криптите и атрофија на

колонот. Улцерациите се чести и се евидентни обично во позадина на нормална мукоза. Иако присуството на грануломите е патогномонично за КБ, нивното отсуство не ја исклучува дијагнозата⁽⁴⁾.

Макроскопски, иницијалната абнормалност е хиперемија и едем на инволвираната мукоза. Подоцна се формираат дискретни улцерации врз лимфоидните агрегати кои изгледаат како црвени точки или мукозни депресији. Тие може да станат длабоки, серпингинозни, поставени како трансверзално така и лонгитудинално и го даваат специфичниот изглед на калдрма. Лезиите обично се сегментални, сепарирани со ареи на здраво ткиво и затоа и се нарекуваат прескокнувачки лезии⁽⁴⁾

Трансмуралната инфламација резултира со задебелување на цревниот ѕид и со стеснување на цревниот лумен. Како што КБ прогредира, се комплицира со опструкции или длабоки улцерации кои водат до формирање фистули од типот на синуси кои ја перфорираат серозата, микроперфорации, формирање апсцеси, адхезии и малабсорпција⁽⁴⁾. Цревната опструкција иницијално е предизвикана од сигнификантен едем на мукозата асоцирано со спазам на цревната мускулатура. Опструкцијата е интермитентна и често е реверзибилна со употреба на конзервативни модалитети на третман и антиинфламаторни лекови. Но, со понатамошната прогресија на болеста, опструкцијата станува хронична, поради фиброзни лузни, стеснување на луменот и формирање стриктури⁽⁵⁾.

Фистулите може да се ентероентерални, ентеровезикални, ентеровагинални и ентерокутани. Инфламацијата се проширува надвор од ѕидот на црево и ги зафаќа мезентериумот и околните лимфни јазли. Серозната инфламација прави адхезии, па затоа перфорациите се поретки кај КБ во однос на останатите инфламаторни цревни болести.

1.2 ЕТИОЛОГИЈА

Егзактната причина за КБ останува непозната. Генетски, микробиолошки, имунолошки, нутритивни, васкуларни, психолошки и

други фактори од околината како што се на пример пушењето и употребата на антиинфламаторни препарати (NSAIDs) се имплицирани во етиопатогензата на ова заболување. Пациентите може да наследат подложност за аберантен имунолошки одговор на еден или повеќе од овие провоцирачки фактори⁽⁴⁾. Интеракцијата меѓу предиспонирачките генетски фактори, факторите од околината на домаќинот, како и од предизвикувачкиот, односно тригер-момент е најверојатно неопходна за развој на болеста. Многубројните истражувања говорат дека начинот на наследување не е по Менделеевите закони. Најголем дел од гените кои се смета дека се инволвирани во развојот на болеста се оние чии продукти играат улога во имунитетот на мукозата и истите се најдени токму на овој мукозен епител. Гените кои се испитувани од самите почетоци на генетските истражувања за Кроновата болест се повеќе. Тука се NOD2/CARD15 генот лоциран на 6^{тиот} хромозом, за кој ген се смета дека е инволвиран во вродениот имун систем. Три од неговите 60 варијации играат улога во 27% од пациентите со КБ примарно кај оние со илеално зафаќање или зафатеност за десниот колон^(9,10).

Друга ваква студија го идентификува генот за рецепторот на IL23-IL23R⁽¹¹⁾. Други генетски локуси кои имаат занимливи импликации се CCR6, IL12B, STAT 3 JAK2, LRRK2, CDKAL1, PTPN 22⁽¹²⁾, IITLN1^(13,14), PTGER4⁽¹⁵⁾, BSN gene, PTPN2⁽¹⁶⁾. Најголем дел од овие гени се инволвирани во сигналната трансдукција на одредени имунолошки функции, понатаму учествуваат во препознавањето на одредени микроорганизми во цревата, одредуваат подложност за тешки форми на болеста, одговорни се за ослободувањето на невротрансмитери, претставуваат негативни регулатори на инфламацијата и слично.

Инфективните агенси како *Mycobacterium paratuberculosis*, *Pseudomonas species*, и *Listeria species* се предложени во патогенезата на ова заболување, поради тоа што се смета дека инфламацијата при истите е резултат на соодветен, но дисфункционален одговор на инфективниот агенс⁽⁴⁾.

Интерлеукините (IL12) и TNF- α и IFN λ играат критична улога во процесот на инфламација. Истражувањата покажале дека кај овие

пациенти има повисоки концентрации на TNF- α во столицата, крвта и мукозата⁽¹⁷⁾.

Што се однесува пак на факторите од околината, се смета дека пушењето го удвојува ризикот за КБ, додека пак ризикот за улцеративен колитис е помал кај пушачите за разлика од непушачите. Храната богата со заситени масти го зголемува ризикот за појава на КБ⁽¹⁸⁾. Иако изгледа дека апендектомијата има протективен ефект кај улцерозниот колитис, ваквиот протективен ефект не е евидентен кај пациенти со КБ⁽¹⁹⁾.

1.3 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Вклучувајќи ги Европа и Северна Америка, евидентен е градиент на опаѓање на фреквенцијата на инфламаторните цревни заболувања кај популациите движејќи се од север кон југ. Разликите во инциденцата корелираат со тоа дека највисоката инциденца на овие заболувања е во земјите со умерена клима и во поиндустријализираните делови од светот, како што се Западна Европа и Северна Америка⁽²⁰⁾. Инциденцата на КБ во Европа е околу 5,6 на 100 000 жители (7,0 на 100 000 жители во северните земји наспроти 3,9 на 100 000 жители во јужните земји)⁽²¹⁾. Инциденцата во Азија се движи 0,5 на 4,2 случаи на 100 000 жители⁽²²⁾. Најниските пријавени стапки се во Јужна Африка (0,3-2,6 на 100 000 жители) и Латинска Америка (0-0,03 случаи на 100 000 жители). Систематските прегледи пријавуваат дека највисоките преваленции на КБ биле во Северна Америка и тоа 319 на 100.000 жители и во Европа 322 на 100 000 жители⁽²³⁾. Највисоките пријавени годишни инциденци пак се 20,2 на 100 000 жители во Северна Америка, 12,7 на 100 000 жители во Европа и 5,0 на 100 000 жители во Азија и Блискиот Исток. 75% од епидемиолошките студии покажуваат дека инциденцата на КБ се зголемува со текот на времето⁽²³⁾.

1.4 ВОЗРАСТ, ПОЛ И РАСНА ДЕМОГРАФИЈА

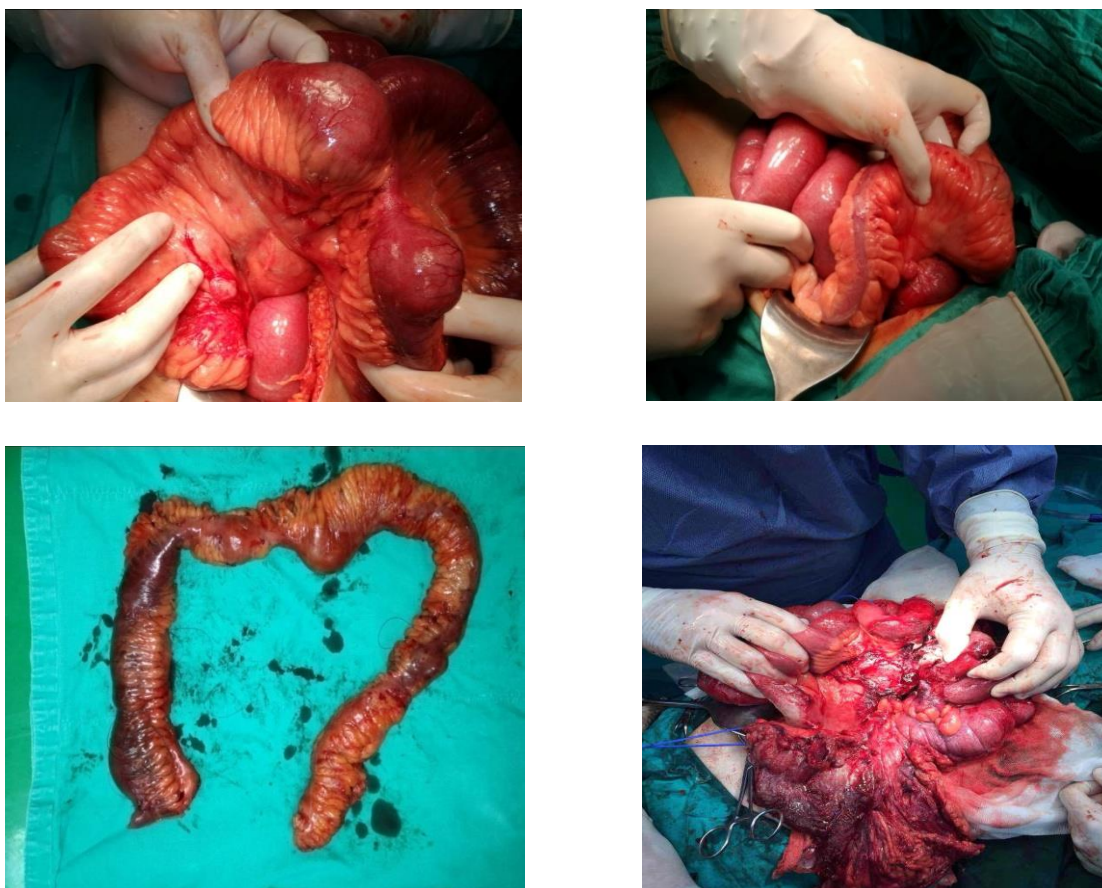
Возраста на која започнува ова заболување има бимодална дистрибуција. Првиот пик е помеѓу 18 и 30 години, а вториот главно кај жени е помеѓу 60 и 70 години. Како и да е, болеста најчесто започнува пред 30 години; 20-30% од пациентите се дијагностицирани за прв пат пред 20-годишна возраст. Кај постарите пациенти почеста е зафатеноста на колонот и подисталните сегменти од ГИТ, додека пак кај помладите преобладава илеалната болест.

Генерално, дистрибуцијата е слична помеѓу двата пола, со лесно машка преобладавајќа стапност. Стапката е 1-1,18 пати повисока кај мажите⁽²⁴⁾.

КБ е почеста кај белата во однос на црната раса, а е сосема ретка меѓу азијатите и хиспанците. Отприлика 20% од пациентите со инфламаторни цревни заболувања се припадници на црната раса. Стапките се повисоки и кај Евреите особено кај Ashkenazi Евреите⁽²⁵⁾. Во Република Македонија во моментов нема статистички релевантни податоци за морбидитетот, како и морталитетот на заболени од Кророва болест. Поради тоа, потребен е мултидисциплинарен пристап кај заболени од Кророва болест во смисла да се подобри соработката со ГЕХ Клиника (каде што медикаментозно се третираат полесните форми на ова заболување) не само поради статистичка евиденција на морталитетот и морбидитетот кај Кророва болест туку и поради детерминирање на временскиот интервал кога би бил оптимален период за извршување хируршка интервенција.

1.5 КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА

Околу 45% од случаите со КБ се јавуваат како болест на илеумот и колонот, 20% само на колонот, 33% само на тенкото црево и 5% во гастродуоденалниот регион и перианалниот регион изолирано (фистули, апсцеси, анални улкуси или стриктури и фисури) (Сл. 2).



Слика 2. Оперативен материјал

Околу 20-23% од пациентите со болест на дебелото црево имаат перианални компликации кои може да се јават пред да се развијат интестиналните симптоми и се манифестираат како прости кожни лезии, анални фисури, перианални фистули или апсцеси⁽⁵⁾. Општите знаци пак вклучуваат треска, пролонгирани дијареи, придружена со абдоминална болка, слузав исцедок помала количина крв и гној, загуба на телесна тежина, малапсорпција, генерализирана малаксаност^(4,5,6,26).

Пациентите може да се јават со симптоми на интестинална опструкција. Иницијално опструкцијата е секундарна на инфламаторен едем и спазам на цревниот ѕид и се манифестира со постпрандијална надуеност, грчевити болки (долен десен квадрант) и барборигми. Штом црево стана хронично стеснето поради фиброза, пациентите манифестираат констипација и опстипација. Тоа се симптоми кои не се подобруваат со антиинфламаторна терапија и кај кои најчесто е индициран хируршки третман.

Ентеровезикалните фистули даваат знаци и симптоми на рекурентни инфекции на уринарниот тракт, пнеуматурија, додека пак ентеровагиналните фистули – фекулентен вагинален исцедок, ентерокутаните фистули – фекулентен исцедок на кожата. Развојот на фистули кон мезентериумот може да резултираат со формирање интраабдоминални или ретроперитонеални апсцеси.

1.5.1 ИНТЕСТИНАЛНИ МАНИФЕСТАЦИИ

Мајорните интестинални манифестации на КБ се должат на трансмуралната природа на болеста, која води кон формирање апсцеси, фистули, синуси, стриктури и адхезии. Покрај овие и погоре опишаните интестинални компликации, перфорацијата е ретка, но е една од најсериозните компликации на КБ. Класичните карактеристики се оние на класичниот перитонитис, иако овие знаци и симптоми може понекогаш да се маскирани од терапијата со високи дози стероиди или имуносупресивната терапија.

Токму овие интестинални манифестации, кои најчесто се сметаат и за компликации на болеста, се и индикација за оперативен третман. Уште позначајно е пак тоа што нивната екстензивност и влијанието на општата состојба на пациентот имаат влијание и на постоперативното закрепнување на пациентот.

Уште една значајна компликација на КБ е развојот на малигнитет на колон кај пациентите со зафатеност на колонот.

1.5.2 ЕКСТРАИНТЕСТИНАЛНИ МАНИФЕСТАЦИИ

Екстраинтестиналните манифестации се значајно обележје на инфламаторните цревни заболувања, какво што заболување е и Кроновата болест. Овие манифестации може да го зафатат речиси секој органски систем и може да се манифестираат како мускулоскелетна, дерматолошка, хепатопанкреатобилијарна, офталмолошка, уролошка, пулмонална и хематолошка болест. Повеќето пациенти со

екстраинтестинални манифестации имаат веќе дијагностицирана инфламаторна болест на цревата, додека пак некои пациенти развиваат екстраинтестинални манифестации пред појавата на цревните симптоми. Најчести екстраинтестинални манифестации кои се јавуваат кај КБ се артритис, анкилозирачки спондилитис, хипертрофична остеоартропатија, остеопороза, асептична некроза, полимиозитис, реактивни лезии како еритема нодозум, пиодерма гангренозум, афтозни улцери, некротизирачки васкулитис, витилиго, псориаза, амилоидоза, примарен склерозирачки холангитис, карцином на жолчните патишта, автоимун хроничен активен хепатитис, перихолангитис, портална фиброза, цирроза, грануломатозни заболувања на хепатобилијарниот систем, увеитис, еписклеритис, склеромалација, корнеални улкуси, ретинална васкуларна болест, заостанување во растот кај деца и млади адолесценти, хефролитијаза, пулмонална грануломатозна болест, пулмонален алвеолитис, различни видови на анемии, тромбозата, перикардитис, миокардитис, васкулитис и др.

Значењето на екстраинтестиналните манифестации е тоа што тие имаат прогностичка важност за заболениите од КБ.

1.6 ДИЈАГНОСТИКА НА КОМПЛИКАЦИИТЕ НА КБД

КБ иницијално се дијагностицира со комбинација на клинички, лабораториски, хистолошки и радиолошки испитувања. Резултатите од лабораториските наоди се генерално неспецифични, но се многу значајни во поткрепата на дијагнозата, компликациите, а со тоа и во изборот на понатамошното лекување. Комплетната крвна слика (ККС) е корисна во детектирањето на анемијата, која може да се должи на мултипли причини како што се хроничната инфламација, малапсорпцијата на железо, хроничната крвозагуба и малапсорпцијата на витамин Б12 или фолатите. Леукоцитозата пак најчесто се должи на хронична инфламација, присуство на апсцеси или третман со кортикостероиди. Електролитната анализа помага во детерминирањето на нивото на хидратација и ренална функција. Малнутрицијата е особено значајна како показател на субоптималната контрола на болеста, додека пак кај оперираните

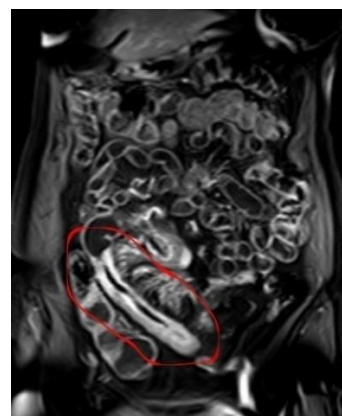
пациенти истата е фактор кој може да влијае на постоперативниот тек на болеста. Не постои златен стандард за нејзино квантифицирање, иако алатки кои се користат се серумската концентрација на албумини, процентуалната бројка на загуба на телесна тежина и BMI (body mass index). Најкористена меѓу нив е серумската концентрација на албумини која во различни студии и популации е со различни cut off вредности. Дополнителни чести абнормалности се дефицитите на железо и микронутритиентите (серумско железо, тотален врзувачки капацитет на железото, калциум и магнезиум). Тестовите на хепатална функција може да бидат покачени било да е тоа транзиторно (поради инфламација) или хронично (поради екстраинтестинална манифестација на болеста – склерозирачки холангитис). Инфламаторните маркери пак како што се Ц реактивниот протеин (ЦРП) или стапката на еритроцитна седиментација (Се) корелираат со активноста на болеста и со исходите по хируршкиот третман. Истото тоа се однесува и на параметрите од комплетната крвна слика и од биохемиските испитувања. Еден предложен оддел за стратификација на ризик се базира на нивоата на С-реактивниот протеин (CRP) и стапката на седиментација на еритроцитите (СЕ), односно нивната сигнификантна асоцираност со компликациите на самата болест и компликациите кои се јавуваат постоперативно кај хируршки третирани болни. Притоа истражувачите користеле логистичка регресија, со цел да ја моделираат поврзаноста на овие лабораториски вредности со присуството на перфорации, апсцеси и други сериозни компликации. Ретроспективната анализа на Giovanni покажала дека овие лабораториски параметри дури можат да ја редуцираат употребата на КТ до дури 45% со својата моќ да ги предвидат горенабројаните компликации кај итните случаи, пропуштајќи притоа само 0,8% од итните случаи.²⁷

Постојат повеќе модалитети на имиџинг-техники кои се користат во процесот на дијагностицирање на болните со Кроновата болест, а тоа се нативната рендген графика, компјутеризираната томографија - како алатки од помош за потврдување на компликации од болеста како што се цревната опструкција, присуството на интраабдоминални апсцеси. КТ-ентерографијата или МР-ентерографијата се дијагностички имиџинг-

процедури со кои се разликуваат процесите на инфламација од фиброзата. ЕУС (ендоскопска ултрасонографија) се употребува за идентификација на анатомијата на перианалните фистули, активност и присуство, односно отсуство на пелвични и перианални апсцеси (Сл. 2).



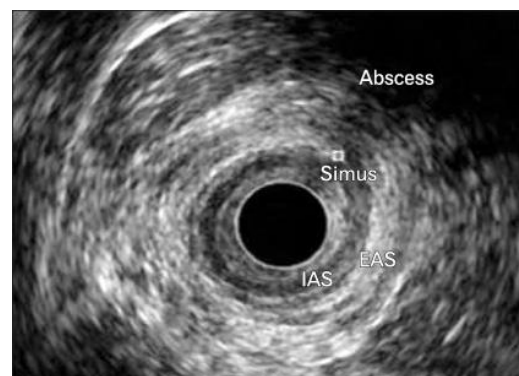
РТГ нативна на абдомен



КТ на абдомен



МР-ентерографија



ЕУС

Слика 3. *Имиџинг-дијагностика кај Крнова болест*

1.7 ТРЕТМАН

Третманот кај пациентите заболени од КБ е мултидисциплинарен. Почнувајќи од конзервативен медикаментозен третман, па сè до оперативен хируршки зафат. Токму поради ваквиот мултидисциплинарен пристап, потребно е во лекувањето на овие пациенти да биде вклучен цел тим од гастроентерохепатолози, хирурзи, анестезиолози. Често болните од

КБ имаат потреба и од повеќе хируршки интервенции. Токму поради тоа треба да се пристапува многу внимателно кон овие пациенти.

Целите на третманот на ова заболување се:

- 1) Постигнување оптимална, клиничка, лабораториска и хистолошка контрола на болеста со најмалку несакани исходи од третманите;
- 2) Постигнување оптимален квалитет на живот;
- 3) Да се намали стапката на постоперативните компликации.

1.7.1 МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН

Во третманот на КБ се користат повеќе модалитети на медикаментозен третман. Изборот на терапијата зависи од анатомската локација на лезијата, тежината на болеста и целта на терапијата (индукција или одржување на ремисија). Медикаментозните терапевтски можности вклучуваат: орални 5-аминосалицилати (сулфасалазин, месалазин), антибиотици (ципрофлоксацин, метронидазол), конвенционални гликокортикоиди (преднизон), несистемски гликокортикоиди (будезонид), имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), биолошки модалитети на третман (infliximab, adalimumab, итн.).

Клиничките истражувања за Кророва болест обично ги користат официјалните системи за градуирање на степенот на тежина на болеста. Два најчесто користени система се Crohn's disease activity index (CDAI) и Harvey-Bradshaw Index (HBI), кој претставува симплифицирана форма на CDAI. Обата система меѓусебно корелираат така што пад на CDAI score-от на 100 поена одговара на пад на HBI score-от на 3 поена. CDAI score < 150 (клиничка ремисија) кореспондира со HBI < 4.

Табела 1. CDAI (Crohn disease activity index)

Клинички или лабораториски вредности	Тежински фактор
Број на течни столица на ден за седум дена	x2
Абдоминална болка (0-3 субјективно) секој ден за седум дена	x5
Општо добро, субјективно оценето од 0 (добро) до 4 (ужасно) секој ден седум дена	x7
Присуство на компликации	x20
Орална употреба на таблети за дијареја	x30
Присуство на абдоминална маса (0 за нема, 2 за сомнителна, 5 за дефинитивна)	x10
Хематокрит од < 0.47 кај мажи и < 0.42 кај жени	x6
Процентуално отстапување од стандардна тежина	x1

Во 1980 година оваа скала е поедноставена со воведување на новиот Harvey-Bradshaw index (HBI), кој содржи само клинички параметри.

1. Субјективно чувство на добро

(0 = многу добро, 1 = малку под просекот, 2 = лошо, 3 = многу лошо, 4 = ужасно)

2. Абдоминална болка

(0 = нема, 1 = блага, 2 = умерена, 3 = тешка)

3. Број на течни столица дневно (бројка која се бодува како поен).

4. Абдоминална маса

(0 = нема, 1 = не е убедлива, 2 = убедлива, 3 = присутна)

5. Компликации, како погоре, со по еден поен за секоја од нив.

Во практиката особено се важни и практични за користење следниве работни дефиниции:

- Асимптоматска ремисија (CDAI < 150) – Пациенти кои се асимптоматски, било тоа да е спонтано или постигнато по медикаментозен или хируршки третман. Пациентите кои користат стероиден третман со цел да останат во ремисија се именуваат како „зависни од стероиди“.
- Блага до умерена форма на болеста (CDAI 150-220) – амбулантски пациенти кои толерираат внес на храна пер ос без притоа да манифестираат дехидратација, токсичност, абдоминална осетливост, опструкција или загуба на телесната тежина > 10 проценти.
- Умерена до тешка форма на Кронова болест (CDAI 220-450) – Пациенти кај кои третманот наменет за благите до умерени форми покажал неуспех, или пациенти со нагласени симптоми како треска, загуба на телесна тежина, абдоминална болка и осетливост, интермитентни гадења и повраќања или анемија.
- Тешка - фулминантна форма на болест (CDAI > 450) - амбулантски пациенти со перзистентни симптоми и покрај конвенционалниот третман со гликокортикоиди или биолошки агенси или пациенти со висока телесна температура, перзистентни повраќања, интестинална опструкција, сигнификантни перитонелани знаци, кахексија или присуство на апсцес.

Step - up наспроти Top-down терапија – Генерално, постојат два пристапа во третманот на благите до умерени форми на КБ. Тоа се step up и top down терапевтските можности. Step up терапијата вообичаено стартува со помалку потентни медикаменти и често е поврзана со помалку несакани ефекти. Доколку употребените агенси се покажат како неефективни, се преминува кон користење попотентни (а со тоа и потоксични) медикаментозни агенси. Top-down терапискиот протокол, пак, започнува со попотентните терапевтски агенси каква што е биолошката односно имуномодулаторната терапија, и тоа релативно рано во текот на болеста, уште пред пациентите да станат стероид- зависни, и најчесто уште пред гликокортикоидите да бидат вклучени во нивниот третман.

Пациентите во „step up“ режимот се третираат со 5-аминосалицилна киселина (5-ASA), антибиотици и нутритивна терапија.

Доколку нема одговор или ако болеста е потешка отколку што првично се смета, се администрираат кортикостероиди и инхибитори на ДНК-синтезата т.е. имуномодулатори 6-меркаптопурин (6-MP), азатиоприн или метотрексат. Сосема на крај доколку нема одговор, се користи биолошка терапија (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol и natalizumab).

За третман на умерена до тешка КБ, актуелните препораки го вклучуваат пристапот одозгора надолу, кој се разликува од конвенционалниот приод на чекање, при што на почетокот се применуваат повеќе потентните медикаменти. Сепак, треба да се земе предвид дека кај пациентите со висок ризик за компликации кај КБ се јавуваат повеќе компликации при режимот на терапија „Top down“. Како ризик-фактори за појава на компликации во оваа група пациенти се вбројуваат се млада возраст на почеток на болеста кај пациентите, перианална болест, вклучување на горниот дел на ГИТ, појава на екстраинтестинални манифестации кај болеста, активна употреба на тутун, фистулизација.

Амбулантното третирање и контролирање со орални медикаментозни агенси набројани погоре најчесто е соодветно за најголемиот дел од пациентите со блага до среднотешка, односно умерена форма на болеста. Но, хоспитализацијата е честопати потребна за пациентите кои имаат тешка, односно фулминантна форма на болеста. Честопати е потребна и хоспитализација за ординирање интравенска гликокортикоидна терапија за пациентите кај кои не се постигнало подобрување со амбулантни препишаните лекови. Терапијата за тешката, односно фулминантна форма на болеста треба да се состои од одмор на интестиналниот тракт, парентерална нутриција, како и интравенозно администрирање на кортикостероидна терапија. Доколку е присутна абдоминална маса, индицирани се и антибиотици од широк спектар. Пациентите чија состојба не се подобрува со стероиди се кандидати за биолошка терапија. Иако парентералната нутриција не покажала бенефит во индуцирањето на ремисијата, истата се применува бидејќи овие тешкоболни пациенти не може да примаат адекватна нутриција пер ос.

Чест проблем и голем предизвик е како да се менаџираат пациентите со Кронава болест кои се рефрактерни на третманот со агенсите од првата линија (гликокортикоиди, 5-ASAs, антибиотици). Критериумите за рефрактерност вклучуваат: чести релапси по постигнување ремисија со лековите од првата линија, симптоматски пациенти и покрај адекватните дози гликокортикоиди (стероид-зависни), влошување на болеста при намалување или прекинување на дозата гликокортикоиди. Медикаментозните опции за овие пациенти вклучуваат азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат и биолошка терапија.

Иако добар дел од компликациите на КБ бидуваат ресолвирани на оперативниот стол, дел од нив може да бидат разрешени и конзервативно.

Фистули. Трансмуралната инфламаторна природа на КБ, предиспонира формирање фистули, компликација која може да е доминантна во клиничката слика. Лековите кои се покажале како најетаблирани во медикаментозниот третман на активната Кронава фистулозна болест се infliximab, azathioprine и 6MP. Стероидите и сулфасалазинот не се ефикасни во заздравувањето, затворањето на фистулите.²⁸ Една мета-анализа покажала дека пациентите третирани со биолошка терапија имаат помала веројатност за тешки и незаздравувачи фистули од пациентите третирани со плацебо. (RR 0,88)²⁸ Пациентите пак со перианални фустули вообичаено конзервативно се третираат со антибиотици. Енетеровезикалните фистули се манифестираат со полимикробни инфекции на уринарниот тракт, пнеуматурија и фекалурија. Антибиотиците обично ја ставаат под контрола инфекцијата на уринарниот тракт, но за заздравување на фистулата се препорачуваат азатиопринот или 6-MP. Кај најголемиот дел од пациентите со оваа компликација на крајот ќе биде потребен хируршки зафат. Како и да е, добар дел од нив, може да бидат одржувани со антибиотски курсеви и континуирана имуномодулаторна терапија.²⁸

Локализиран перитонитис. Пациентите со КБ на тенкото црево имаат симптоми на треска, зголемена телесна температура и болки во долниот десен квадрант поврзани со леукоцитоза. Ваквите пациенти всушност страдаат од микроперфорации чија последица е локализираниот перитонитис во кој е вклучен околниот мезентериум и цревните витки. Во

една ваква клиничка слика, кај неапендектомиран пациент, не може да се исклучи и акутен апендицитис а рiогi. Третманот на локализираниот перитонитис вклучува одмор на цревата и антибиотици од широк спектар. Одговор на терапијата се очекува за три до четири дена, а антибиотската терапија се продолжува 7 до 10 дена, по што се надоврзува курс на орална антибиотска терапија. Постојат контроверзии околу употребата на гликокортикоиди во вакви услови. Доколку пациентот претходно не бил на стероидна терапија, не се препорачува воведување на истите при една ваква клиничка слика за да не дојде до маскирање на евентуална сепса. Постојат податоци кои покажуваат дека стапката и апсолутниот број компликации расте при употреба на стероидна терапија, иако спротивни ставови се објавени во други студии.²⁹

Апсцеси. Третманот на пациентите со апсцеси зависи од клиничката слика, анамнезата за претходна интестинална хирургија, како и од карактеристиките на апсцесот. Генералното правило е дека постојат три пристапа во справувањето со апсцесите: медикаментозен третман со антибиотици, перкутана дренажа и хирургија со ресекција на инволвираните интестинални сегменти. Најголемата серија која ги компарира овие пристапи вклучила група на 51 пациент, кои биле регрутирани ретроспективно од медицинските досиеја во 10 годишен временски интервал наназад.³¹ Пациентите кај кои бил извршен хируршки третман имале сигнификантно помала веројатност да развијат рекурентен апсцес, споредено со оние пациенти кои биле третирани со антибиотици (со или без стероиди) или перкутана дренажа (12 наспроти 56 проценти). Но, медикаментозниот третман и перкутаната дренажа превенирале повторна хирургија во просечен 3,75 годишен интервал на опсервација, покажувајќи на тој начин дека и тоа е разумен пристап кај некои пациенти.

Тенкоцревен илеус. Опструкцијата на тенките црева е честа кај долготрајната КБ. Истата може да е резултат на стриктура која предизвикува механичка опструкција, стеноична ареа со суперпонирана инфламација и спазам, стеноична ареа во која се заглавила несварена храна или ентеролит или адхезии кај пациенти со претходни хируршки зафати. Афектираните пациенти најчесто се јавуваат со знаци на

парцијална опструкција и освен кај оние кај кои има адхезии, механизмот кај сите останата е нестрангуирачки. Конзервативниот третман со интравенска хидратација, назогастрична сукција и парентерална нутриција вообичаено е успешен, со одговор на терапијата за 24 до 48 часа. Хируршкиот третман е резервиран за пациентите кои не одговараат на овие неинвазивни терапевтски мерки или за оние кај кои има знаци на тенкоцревна исхемија .

1.7.2 ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН

Бројките говорат дека речиси 70-90 % од пациентите ќе бидат подложени на некој тип на оперативен третман во тек на својот животен век. Во рок од 15 години од дијагностицирањето речиси 70 % од пациентите со КБ имаат потреба од барем една хируршка интервенција. Околу 85-90 % од пациентите развиваат повторување на КБ во текот на првата постоперативна година. Затоа секоја хируршка интервенција треба да биде претпазлива и да се зачува што е можно повеќе од тенкото црево. Во случај на итна состојба како што се крвавење, перфорација, апсцес и токсичен мегаколон потребна е т.н. итна хируршка интервенција. Сите други индикации за оперативен третман како што се немање одговор на медикаментозен третман или друг тип на компликации (елективни индикации), сносат различен процент на постоперативни компликации кај пациентите за разлика од итните случаи, поради што самата индикација за оперативен третман носи и различен ризик за полош или подобар постоперативен тек.

Актуелните конзервативни и оперативни модалитети на третман се ефективни во контролирањето на болеста, но дури и со оптималниот третман, рецидивите и релапсите остануваат честа појава. Комбинираниот пристап кај ова заболување вклучувајќи ги и медикаментозниот третман, како и навремената хируршка интервенција се оптималниот третман кај ова заболување, а со самото тоа се подобрува квалитетот на живот на пациентите и се намалуваат трошоците за терапијата.

Целта на хируршкиот третман е да се постигне што е можно подолг период на ремисија т.е. „disease free interval“ и подобрување на квалитетот на живот.

Оперативниот третман е резервиран за пациентите кои развиваат компликации или имаат болест рефрактерна на медикаментозен третман, при што хируршкиот третман би ги олеснил симптомите, навремено би спречил развој на сериозни компликации, би го подобрил квалитетот на живот а во бројни случаи и би го спасил животот на пациентот.^{32,33} Дали поагресивната медикаментозна терапија би ја намалила стапката на оперативни интервенции останува да биде доистражено.³⁴

Хируршки зафат со цревна ресекција е избор кај случаите кај кои постојат цревни сегменти кои се акутно или субакутно инфламирани или перфорирани, или во услови на постоење на апсцес или фистула со околен орган. Мајорните индикации за хируршки третман предложени од страна на Американското здружение за колоректална хирургија (American Society of Colon and Rectal Surgeons - ASCRS) го опфаќаат следново: *фиброзна стриктура со опструкција, медикаментозно нерешлива фистула, перфорација, апсцес, крвање, токсичен мегаколон, малигнитет, неуспех во одговорот на медикаментозната терапија.* Бидејќи ризикот за рекурентна болест по интестиналната ресекција е далеку од занемарлив, водечкиот принцип при интестиналната ресекција треба да биде штедлива ресекција.

Предоперативна подготовка. Иако најголем дел од пациентите со КБ се млади, нивната состојба е значајно тешка кога хируршката ресекција се изведува односно тоа е една тешка акутна состојба и претставува ургентна индикација за операција. Предоперативната подготовка најпрво треба да вклучи внимателно разликување помеѓу КБ и улцерозен колитис, потоа оптимизација на општиот статус на пациентот во смисла на корекција на анемијата, надоместување на течностите, решавање на електролитниот и ацидо-базниот дизбаланс како и малнутрицијата. Дел од пациентите се подложени на тотална парентерална исхрана во предоперативниот период, а тешки компликации во постоперативниот период може да бидат припишани и на медикаментите дотогаш употребувани како и на коегзистентните болести. Кај тешко компромитираните пациенти

потребно е да се направи наједноставниот хируршки зафат. Во услови на елективна индикација за хируршки третман, потребно е да се прекине третманот со имуносупресивни лекови со исклучок на кортикостероидите чие повлекување треба да биде по определен режим. Поголем дел од студиите покажуваат дека постоперативните компликации не се зголемени кај пациентите кои се на ifliximab,³⁵⁻³⁸ иако во една студија употребата на Ifliximab во тек на првите три постоперативни месеци по илеоколичната ресекција била асоцирана со зголемен ризик за сепса, интраабдоминален апсцес и повторна хоспитализација.³⁹ Континуирањето на имуносупресивната терапија може да е пожелно кај некои пациенти со КБ кај кои би се превенирале постоперативни рекуренци. Како и да е непланираните хоспитални адмисии се побројни кај пациентите кои примаат имуносупресивна терапија пред хируршкиот третман.⁴⁰ Предоперативните дијагностички имиџинг-процедури како што е КТ-скенот треба да бидат стриктно индицирани и сведени на минимум поради тоа што овие пациенти во текот на нивниот живот се изложуваат на бројни вакви радиолошки иследувања. КТ-ентерографијата и МР-ентерографијата имаат висока точност во процената на лезиите од КБ, предоперативно овозможувајќи адекватно планирање на оперативниот зафат. Пресечните скенирања (КТ или МР) со даден ентерален контрастен материјал јасно ги оцртуваат екстралуминалните компликации како фистулите и апсцесите.⁴¹ Предоперативната подготовка уште вклучува и механичка препарација на цревата, антимикуробна и тромбо профилакса.

Оперативниот третман генерално ги вклучува следниве оперативни зафати: *ресекција, стриктуропластика, бајпас процедури, балон дилатација и стентирање*. Најчеста компликација кај КБ која се јавува кај 35-50 % од пациентите е опструкција на тенкото црево. Тоа се должи на цревните стриктури од повторливи напади на воспаление и последователна фиброза. За делумна или комплетна опструкција рефрактерна на медикаментозно лекување потребна е хируршка интервенција. Како опции за хируршки третман се ресекција на црево со стриктура или стриктуропластика. За долги (>12 cm) стриктури или лезии на прескок во непосредна близина, често е потребна хируршка интервенција со ресекција со примарна анастомоза.

Хируршката ресекција треба да биде штедлива, односно да се ресектираат само оние делови кои предизвикуваат симптоматски компликации како опструкција, крвавење или перфорација. Препораките даваат упатства за макроскопска инспекција, а не хистопатолошка, во процената на екстензивноста на процесот бидејќи повеќето студии даваат резултат и кои одат во прилог на тоа дека микроскопската болест на ресекционите маргини не е асоцирана со зголемена стапка, ниту на постоперативни компликации ниту на рекуренца.⁴² Во случаите кај кои не е можно да се направи макроскопска проценка на болеста, од корист може да е интраоперативната ентроскопија. Типот на анастомоза (латеро-латерална, латеро-терминална итн.) е предмет на дебата. Некои хирурзи преферираат латеро-латерална анастомоза по илеоколичните ресекции сметајќи дека нејзината широчина ќе го спречи развојот на симптоматски рецидив. Една мета-анализа на осум компаративни студии објавила дека латеро-латералната анастомоза е асоцирана со помалку дехисценции и постоперативни компликации, пократок хоспитален престој и помали стапки на перианастомотска рекуренца споредено со термино-терминалните анастомози.⁴³ Како и да е, за потврда на овие асоцијации потребно е да се спроведат рандомизирани истражувања. Лапароскопскиот пристап при изведувањето на интестиналните ресекции сè повеќе се користи кај внимателно избрани пациенти (присуството на апсцеси или фистули често завршува со конверзија), поради потенцијалот на овој пристап за намален морбидитет, побрзо закрепнување, помали трошоци, како и објавени помали стапки на тенкоцревна опструкција и инцизионални хернии.^{44,45}

Стриктуроплатиката ги олеснува симптомите на опструкција, и може да се изведе со и без синхрона тенкоцревна ресекција.⁴⁶⁻⁵⁰ Стриктуроплатиката е особено адекватна за пациенти кои имаат кратки, локализирани ареи на хронична стеноза и кои се под зголемен ризик од синдром на кратко црево поради претходни интестинални ресекции. При самата хируршка интервенција може да се помине со Folly-ев катетер за да се откријат дополнителни сегменти со стриктура. Стриктуротираното црево се засекува надолжно до точка 1-2 cm над стриктурата, а потоа се затвора попречно без ресекција. За долги или лезии на прескок кои се

конфлуентни се користи стриктуропластика која импонира на процедурата на Finny (гастродуоденостомија латеро-латерална)⁽⁴⁶⁾ или пак анастомоза латеро-латерална слична на антро-дуодено анастомоза⁽⁴⁷⁾ се со цел зачувување на должината на дебелото црево. Стриктуропластиката не се изведува кај акутно воспалено црево. Стриктуропластиката е асоцирана со одлични резултати, како што се ослободување од опструкции, можност за повлекување на користењето стероиди и општо подобрување на симптомите. Ризикот од фистула или рекурентна формација на стриктура е низок и компарабилен со оној на ресекциите. Но, дали презервирањето на заболениот цревен сегмент го зголемува долгорочниот ризик од развој на малигнитет не е познато, иако објавени прикази на случаи, потврдуваат појава на аденокарциноми од места на претходна стриктуропластика.⁵¹

Класичниот пристап на интраабдоминалните пиогени компликации какви што се интраабдоминалните апсцеси е иницијална хируршка дренажа, следена со ресекција на заболениот сегмент од цревото. Но со воведувањето на интервенциските процедури, новите имunosупресивни лекови и лапароскопијата, хируршкиот пристап претрпува измени.⁵²⁻⁵³ Бенефитите од предоперативната дренажа вклучуваат обезбедување потребно време за подобрување на нутритивниот статус на пациентите, претворање на оперативното поле во една неинфективна ареа, намалена употреба на стероиди и намалени постоперативни компликации. Доколку перкутаната дренажа е неуспешна, потребно е да се направи хируршка дренажа. Оптималниот тајминг на хируршкиот третман по перкутаната дренажа доколку истиот е клинички индициран е по клиничката резолуција на сепсата. Одлуката дали да се направи ресекција на заболениот црево во услови на постоење на апсцес зависи од оперативниот наод и состојбата на пациентот. Во еден ретроспективен преглед на 173 пациенти со КБ кај кои била направена илеоцекална или илеоколична ресекција, употребата на стероиди и присуството на интраабдоминален апсцес биле независни предиктори за анастомотски компликации во раниот постоперативен период.⁵³ Кога и обата фактора, односно употреба на стероиди и присуство на апсцес биле присутни кај еден пациент, ризикот од анастомотски компликации бил повисок од 40

проценти. За споредба, присуството само на интраабдоминален апсцес давал стапка на анастомотска компликација од само 14%. Гастродуоденалните форми на КБ се ретки и ретко бараат оперативен третман. Мајорни индикации за истото се опструкција, а поретко перфорација и формирање фистула. Кај ваквите случаи техника од избор е гастројејуностомијата, пред ресекцијата. Постојат неколку алтернативи за пациентите на кои им е потребен хируршки третман за колоректалната форма на КБ: Техниките за елективна хирургија кои би овозможиле контрола на симптомите кои го инволвираат колонот и/или аноректумот, се движат од дивертирачка илеостома до ресекција на сегментите на заболен колон или дури и на целиот колоректум. Иако контроверзно, изгледа дека класичните хируршки принципи за третман на тенките црева се апликабилни и за хируршкиот третман на Крон-колитисот.⁵⁵ Оптималната процедура зависи како од раширеноста на процесот така и од клиничката слика на пациентот. Сегментална колектомија може да е адекватна за изолирани ареи на инволвирање на колонот. Илеоректалната анастомоза може да се изведе доколку се поштеди ректумот, но апроксимативно кај една половина од ваквите пациенти ќе биде потребна дополнителна проктектомија.^{56,57} Присуството на перианална болест го зголемува ризикот за релапс и реоперација. Изборот на операторот во поглед на тоталната колектомија и сегменталната колектомија со илеоректална анастомоза зависи од интраоперативната процена за екстензивноста на болеста; тотална проктоколектомија е резервирана за пациентите кои имаат екстензивна дифузна, колоректална болест. Абдоминоперинеална ресекција со дефинитивна колостома е соодветна за пациентите со тешка форма на КБ ограничена на аноректумот, додека пак ниска Хартман-ова процедура е метода од избор во присуство на тешка аноректална болест и сепса.⁵⁸⁻⁶³ Самото разбирање на КБ, односно задлабочувањето во досега проучените патофизиолошки механизми на болеста, разбирањето на механизмите на делување на терапевтските модалитети од конзервативен и хируршки тип уште повеќе нè носат до фактот дека третманот за жал може да значи и неуспех, компликација и лош квалитет на живот до степен на понекогаш фатални исходи. Пациентите со КБ имаат повисока стапка на

постоперативни компликации, особено анастомотски компликации кои водат до интраабдоминална сепса, за разлика од сите други пациенти подложени на абдоминален хируршки третман поради неинфламаторно заболување. Оттука во едни услови на општество во развој, во чиј здравствен систем сè уште нема финансиска моќ за имплементација на најновите модалитети на третман кои би требало да се и најбенингни во својот дел на странични ефекти и компликации, произлезе и мотивот за оваа студија: Колку нашите третмани се ефективни? Со каква стапка на компликации се соочуваме? Дали постојат превентивни ризици кои директно негативно би влијаеле на хируршкиот исход ?

2. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

2.1 ПРИМАРНА ЦЕЛ

Основната цел на ова истражување е да се утврди кои предоперативни и интраоперативни ризик-фактори влијаат врз појавата на рани постоперативни компликации, за да се постигне подобрување на лекувањето на ова заболување.

Од примарната цел произлегуваат:

2.2 СЕКУНДАРНИ ЦЕЛИ

- Да се одреди стапката на оперативно третираните пациенти од Кронова болест со ресекција со анастомоза и трендот на нејзино движење во нашата популација
- Да се одреди стапката на рани постоперативни компликации кај испитаниците од нашата популација и нејзиниот тренд на движење во 10-годишниот прегледуван материјал.

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

3.1 ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА

Истражувањето претставува аналитичка студија која се состои од два дела: ретроспективен со проспективно-аналитички пристап и проспективен дел.

Потребните податоци за ретроспективниот дел на студијата беа користени од архивираните медицински истории на пациентите оперирани на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија, додека пак проспективниот дел на студијата беше изработен по завршување на оперативниот третман, интрахоспиталниот престој и поминување на 30 дена од операцијата, колку што се смета дека трае раниот постоперативен период. Во истражувањето беа почитувани етичките начела на Хелсиншката декларација на Светската медицинска асоцијација, Belmont извештајот и UNESCO-вата Универзалната декларација за биоетика и човекови права. Се придржуваме до принципите на добрата клиничка практика, Законот за здравствена заштита на Република Македонија и Законот за права на пациенти на Република Македонија.

3.2 ПАЦИЕНТИ

Во оваа студија учествуваат 92 пациенти кои во 10-годишниот предвиден интервал (јануари 2008 г. - јануари 2018 г.) се оперирани на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија поради Кронова болест. Во студијата беа вклучени само оние пациенти кои се оперирани со илеоколична ресекција (терминален илеум, десен колон, како и скратена десна хемиколектомија) со креирање примарна анастомоза со рачна сутура во еден или два слоја, како и со видот на анастомозата (термино-терминална, термино-латерална, латеро-латерална). Пациентите беа поделени во две групи, и тоа: испитувана група ИГ (група пациенти кај кои се јавиле рани постоперативни компликации) и контролна група КГ (група на пациенти кај кои не се јавиле рани постоперативни

компликации). Нашата студија ќе ги вклучи следниве постоперативни компликации: дехисценција на анастомоза, инфекција на рана, Platzbauch, exitus letalis и перфорации.

3.3 МЕТОДИ

По потпишување на информираната согласност (за пациентите кои земаа антероградно учество во студијата) детално беа обработени историите на пациентите, како и беше објавен информативен разговор со сите пациенти кои беа вклучени во испитувањето. Истражувањето опфати 92 испитаници во двете групи на возраст од 18 до 70 годишна возраст од двата пола.

Испитаниците беа лекувани на Клиниката за дигестивна хирургија поради Кронова болест. Примерокот на испитаници во групата беше направен со почитување на поставените инклузиони и ексклузиони критериуми.

3.3.1 ИНКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ

Пациенти кои се оперирани со илеоколична ресекција со примарна рачнокреирана анастомоза во еден или во два слоја, како и различни видови креирање на анастомозата (термино-терминална, термино-латерална, латеро-латерална), а беа оперирани поради Кронова болест на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија поради верифицирана Кронова болест во периодот јануари 2008 г. – јануари 2018 г.

3.3.2 ЕКСКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ

1. Пациенти со улцерозен колитис
2. Пациенти со недефиниран колитис
3. Пациенти со колоректален карцином кој потекнува од ИБД
4. Пациенти со ASA score >4
5. Пациенти кои немаат комплетни податоци во историја на болеста
6. Пациенти со стома

3.4 ЕВАЛУАЦИЈА

Анализирани беа следните податоци

3.4.1 ДЕМОГРАФСКИ ПОДАТОЦИ

- Возраст
- пол

3.4.2 АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАТОЦИ

- времетраење на болеста
- дали и колку време пациентот примал кортикостероидна и/или имуносупресивна терапија

3.4.3 БИОХЕМИСКИ ИСЛЕДУВАЊА

- инфламаторни параметри (CRP; WBC)
- останати биохемиски параметри (TP; Alb; RBC; Hgb)

3.4.4 ИМИЦИНГ-ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРОЦЕДУРИ

Од особено значење за постоперативниот тек е индикацијата за оперативниот зафат, која најчесто, освен клинички, верифицирана е и со неколку имицинг-процедури, какви што се нативната рендгенографија на абдомен, компјутерската томографија на абдомен и мала карлица и секако ултрасонографијата на абдомен. Набројаните техники помагаат во поставувањето на индикациите за операција како што се перфорацијата, присуството на интраабдоминален апсцес, опструкцијата и слично.

3.4.5 ПАТОХИСТОЛОШКИ НАОД

За хистолошка евалуација на промените на ресекционите рабови во оперативниот материјал сигнирано се земени примероци од горен и долен ресекционен раб во форма на прстени, и истите по 18-24 часовна фиксација во неутрален пуфериран формалин се обработени по стандардна постапка за вклопување во парафин. Парафинските 3-4 микронски пресеци се боени со Хемалаун и Еозин боење. По потреба ќе се користи имунохистохемиската детекција на инфламаторниот инфилтрат со методот на PT LINK имунопероксидазна техника и моноклонални антители за CD68, CD20 и CD3 (ДАКО).

Промените ќе бидат интерпретирани како:

- А) ресекционен раб минува во здраво;
- Б) ресекционен раб минува низ подрачје на хронична воспалителна инфилтрација;
- В) ресекционен раб минува во подрачје на активни воспалителни промени.

Анализите се прават и фотографски се документираат на светлосен микроскоп NIKON ECLIPSE 80 на зголемувања од 100x, 200x и 400x., на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Патохистолошкиот наод дава увид на ресекционите маргини (во смисла дали се позитивни или не), како и дали има перфорација на црево, инфламација и перитонит.

3.4.6 ОПЕРАТИВЕН ПРОТОКОЛ

Податоците беа собирани од оперативните протоколи на соодветните оперативни интервенции кои се изведувале на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија во 10-годишниот временски интервал (од 1 јануари 2008 до 31 декември 2017 година). Тука беа анализирани итните, како и елективните хируршки зафати. Од оперативниот протокол беше анализиран видот на оперативен зафат, времетраење на оперативниот зафат и интраоперативниот макроскопски наод. Исто така од оперативните протоколи на ревидираните пациенти поради

постоперативни компликации, се увиде типот на компликација која настанала по примарниот хируршки третман.

Сите податоци кои се предмет на евалуација се групирани во две групи на ризик фактори, и тоа:

- предоперативни ризик фактори - ниско ниво на албумини и вкупни протеини, нивоа на хемоглобини број на еритроцити, предоперативни инфламаторни и биохемиски параметри (CRP,Le), предоперативна употреба на кортикостероиди и имуносупресиви, времетраење на болеста, итен vs.елективен хируршки зафат и интраоперативни ризик фактори и тоа: времетраење на оперативниот зафат, присуство на апсцеси и фистули, ресекциони маргини и видот на анастомозата.

4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА: Статистичката анализа е изработена во статистички програми: STATISTICA 7.1; SPSS 20.0. Собраните податоци се обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоците се формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи;
- Атрибутивните статистички серии се анализираат со одредување коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики - Тест на разлики - Difference тест;
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација);
- Статистичката сигнификантност на разликите се анализирани со Mann-Whitney U тест;
- Линеарен тренд;
- Корелативните-асоцијациски односи се реализираа со помош на Pearson Chi square;
- За квантифицирање на сигнификантните фактори се одредуваше односот на предност/превага (вкрстен однос) Odds Ratio (OR);
- Рос-крива за одредување предиктор;
- Со Shapiro-Wilk`s тест се испитуваше нормалната распределба на варијаблите;
- За CI (confidence интервал $\pm 95\%$ CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).

Резултатите се прикажани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата земаат учество 92 пациенти во временски период од 10 години, т.е. од 1 јануари 2008 до 31 декември 2018 оперирани на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија од Кронова болест.

Учесниците во студијата се поделени во две групи според јавувањето на рани постоперативни компликации – испитувана група (ИГ-I) 37 (40,2%) и група на пациенти кај кои не се регистрираат компликации - контролна група (КГ- II) 55 (59,8%).

5.1 ТРЕНДОВИ НА ДВИЖЕЊЕ НА БРОЈОТ НА ОПЕРИРАНИ ПАЦИЕНТИ

5.1.1 ТРЕНДОВИ НА ДВИЖЕЊЕ НА СТАПКА НА ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ

Најголем процент на оперирани пациенти се регистрира во 2014 г. и 2017 г. – 14,1%, а најмал процент во 2011 г. и 2012 г. – 5,4% (Таб. и Граф. бр. 1) .

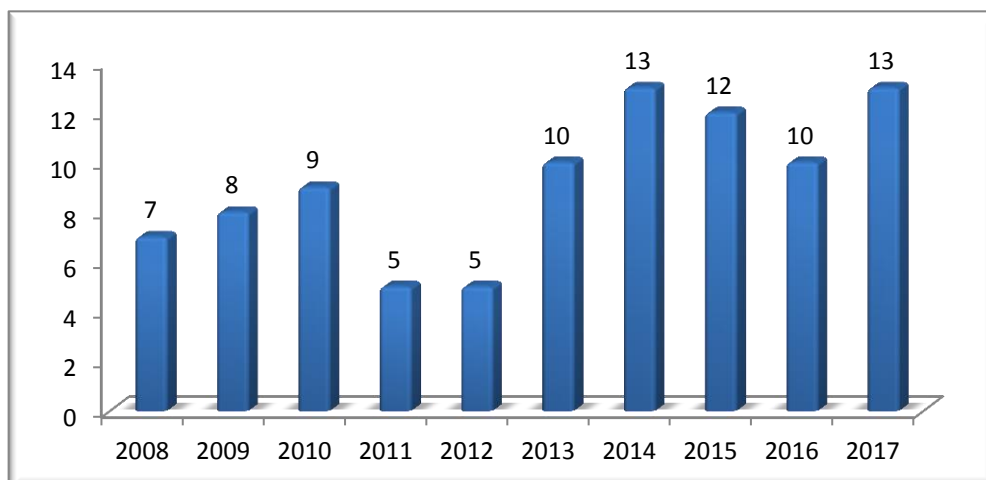
Изработениот линеарен тренд покажува тенденција на пораст на бројот на оперирани пациенти од Кронова болест во испитуваниот период (Граф. бр. 2).

Изработениот линеарен тренд покажува блага тенденција на пораст на рани абдоминални постоперативни компликации во испитуваниот период (Граф. бр. 2а), споредено со изработениот линеарен тренд за нерегистрирање постоперативни компликации кој покажува висока тенденција на пораст (Граф. бр. 2б).

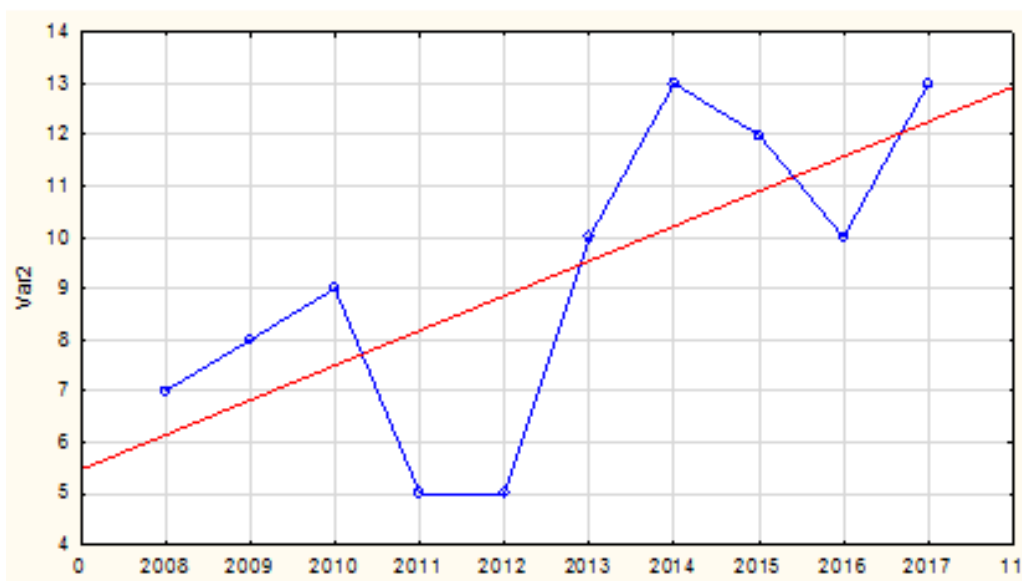
Табела 2. Приказ на вкупниот број оперирани пациенти во испитуваниот период по години

година	Број	%
2008	7	7.6
2009	8	9.7
2010	9	9.9
2011	5	5.4
2012	5	5.4
2013	10	10.9
2014	13	14.1
2015	12	13.0
2016	10	10.9
2017	13	14.1
ВКУПНО	92	100.0

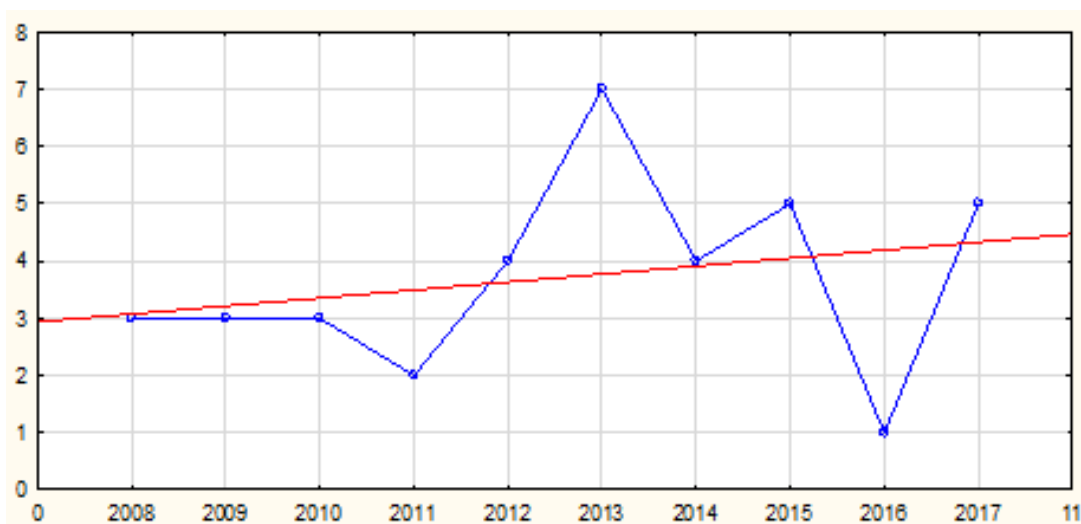
Графикон бр. 1. Приказ на вкупниот број оперирани пациенти во испитуваниот период



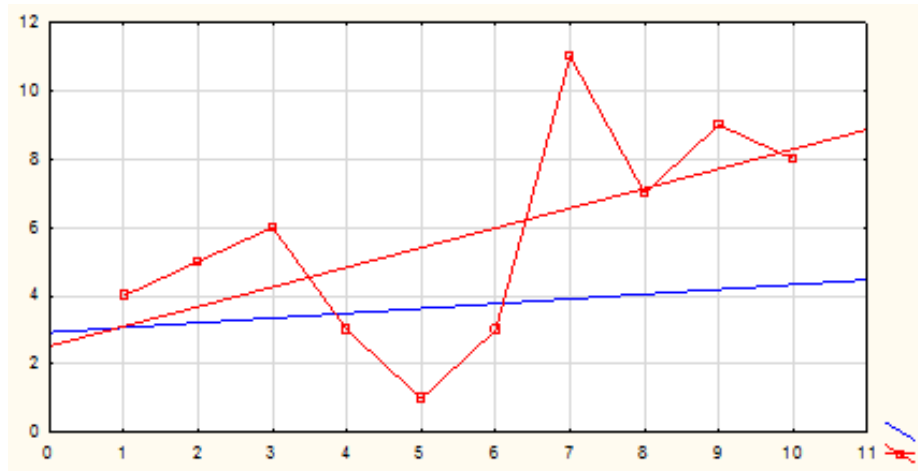
Графикон бр. 2. Приказ на линеарен тренд во периодот 2008-2017 г. на вкупниот број оперирани пациенти од Кророва болест



Графикон бр. 2а. Приказ на линеарен тренд во периодот 2008-2017 г. на рани абдоминални постоперативни компликации



Графикон бр. 2б. Приказ на линеарен тренд во периодот 2008-2017 г. на нерегистрирање постоперативни компликации спореден со линеарен тренд на регистрирање рани постоперативни компликации



— линеарен тренд на рани абдоминални постоперативни компликации

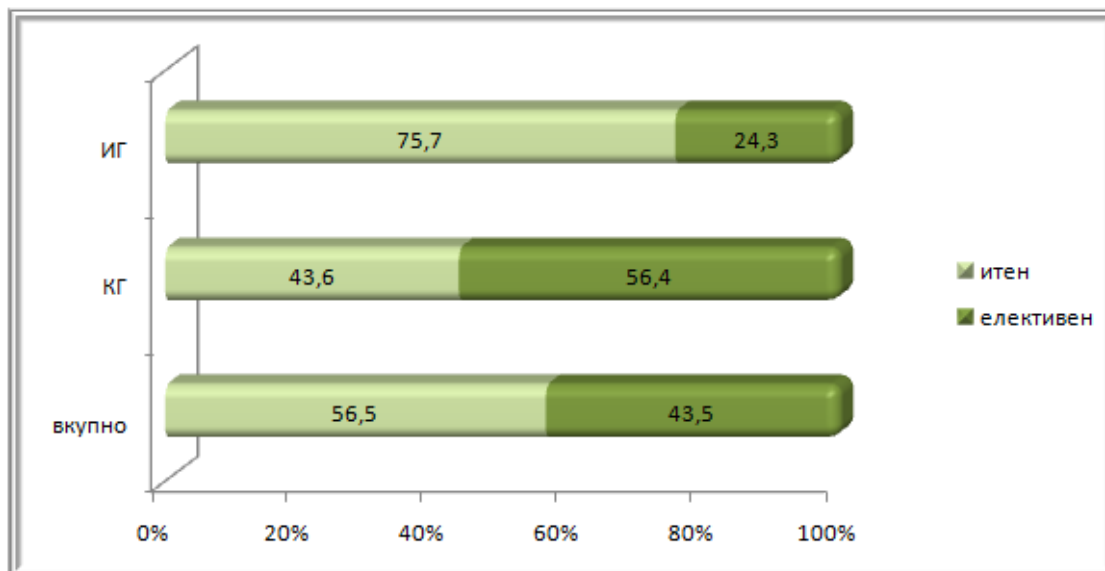
— линеарен тренд на нерегистрирање постоперативни компликации

5.2 ИТНА vs ЕЛЕКТИВНА ИНДИКАЦИЈА ЗА ОПЕРАТИВЕН ЗАФАТ - ДИСТРИБУЦИЈА ПО ГРУПИ

Табела бр. 3. Приказ на вкупниот број оперирани пациенти во испитуваниот период, распределба според индикација за оперативен третман.

како е опериран	вкупно		КТ		ИГ	
	број	%	број	%	број	%
итен	52	56.5	24	43.6	28	75.7
елективен	40	43.5	31	56.4	9	24.3
вкупно	92	100.0	55	100.0	37	100.0

Графикон бр. 3. Приказ на вкупниот број оперирани пациенти во испитуваниот период - распределба според индикација за оперативен третман



Во КГ итно се оперирани 43,6% од вкупниот број пациенти, а повеќе од половина се елективно оперирани, односно 56,4%; процентуалната разлика која се регистрира е статистички несигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.2486$) (Таб. и Граф. бр. 3). Односот во КГ на итно наспроти елективно оперирани пациенти изнесува 1/0,75.

Во ИГ итно се оперирани 75,7%, а елективно 24,3% од вкупниот број пациенти, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0002$) (Таб. и Граф. бр. 3). Односот во ИГ на итно наспроти елективно оперирани пациенти изнесува 3,1/1.

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу итно и елективно оперираните пациенти е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0061$).

75,7% од компликациите се регистрираат кај итно оперираните, а 24,3% од компликациите кај елективно оперираните, процентуалната разлика е статистички сигнификантана за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$, Difference test).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и индикацијата за хируршки зафат во поглед на ургентноста на истиот за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 9.23965, $df = 1$, $p = .002368$).

5.3 ДИСТРИБУЦИЈА НА РАНИТЕ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ ВО ИСПИТУВАТАТА ГРУПА

КГ ја сочинуваат 55 пациенти (59,8%) кај кои не се регистрираат постоперативни компликации во текот на истражувањето.

Постоперативни компликации се регистрираат кај 37 (40,2%) од пациентите од ИГ, и тоа во најголем процент од 48,6% дехисценција на анастомозата на различни локации (илео-цекална, илео-илео, илео-асцедентна, илео-трансверзална итн.). Инфекција на рана се регистрира кај 29,7%, Platz-Bauch се регистрира кај 10,8%, а егзитус леталис настанува кај тројца пациенти – 8,1%. Кај еден пациент се регистрира перфорација на јејунум (Таб. бр. 4.1 и Граф. бр. 4).

Во најголем процент од вкупниот број пациенти 19,6% се регистрира дехисценција на анастомозата на различни локации (илео-цекална, илео-илео, илео-асцедентна, илео-трансверзална итн.). Инфекција на рана се регистрира кај 12,0%, Platz-Bauch се регистрира кај 44,3%, а егзитус леталис настанува кај тројца пациенти – 3,3%. Кај еден пациент се регистрира перфорација на јејунум (Таб. бр. 4.2 и Граф. бр. 4).

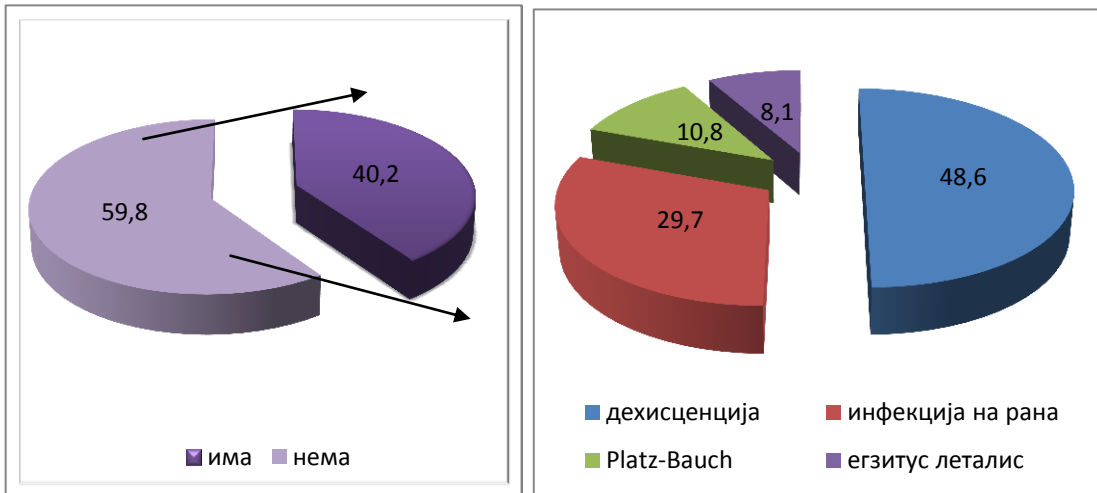
Табела бр. 4.1. Приказ на постоперативните компликации кај оперираните пациенти од целната – испитувана група во испитуваниот период

групи/постоперативни компликации	број	%
КГ-нема	55	100.0
ИГ-има	37	100.0
Дехисценција	18	48.6
инфекција на рана	11	29.7
Platz-Bauch	4	10.8
егзитус леталис	3	8.1
перфорација на јејунум	1	2.7

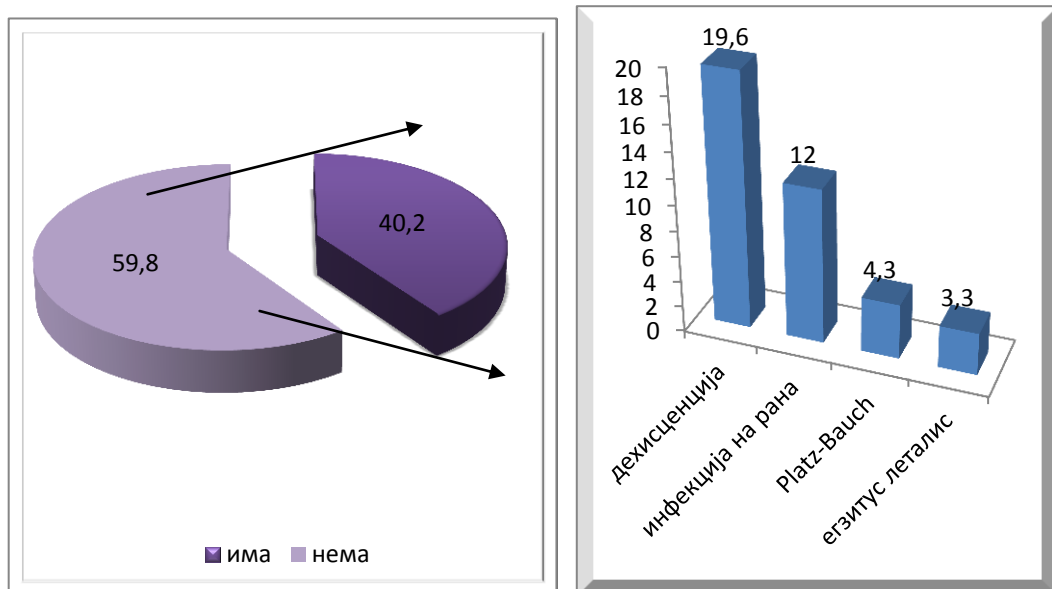
Табела бр. 4.2. Приказ на постоперативните компликации кај оперираните пациенти од целната – испитувана група во испитуваниот период

групи/постоперативни компликации	број	%
Нема	55	59.8
Има	37	40.2
компликации		
Дехисценција	18	19.6
инфекција на рана	11	12.0
Platz-Bauch	4	4.3
егзитус леталис	3	3.3
перфорација на јејунум	1	1.1

Графикон бр/ 4.1. Приказ на бројот на постоперативни компликации кај оперираните пациенти во испитуваниот период (ИГ)



Графикон бр. 4.2. Приказ на бројот на постоперативни компликации кај оперираните пациенти во испитуваниот период (од вкупниот број)



5.4 ДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.4.1 ПОЛ

Во КГ 58,2% од испитаниците припаѓаат на машкиот пол, а 41,8% се од женскиот пол. Процентуалната разлика која притоа се регистрира е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (Difference test, $p = 0.0854$) (Таб. и Граф. бр. 5).

Во ИГ 62,2% од пациентите припаѓаат на машкиот пол, а 37,7% се од женскиот пол, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0358$) (Таб. и Граф. бр. 5).

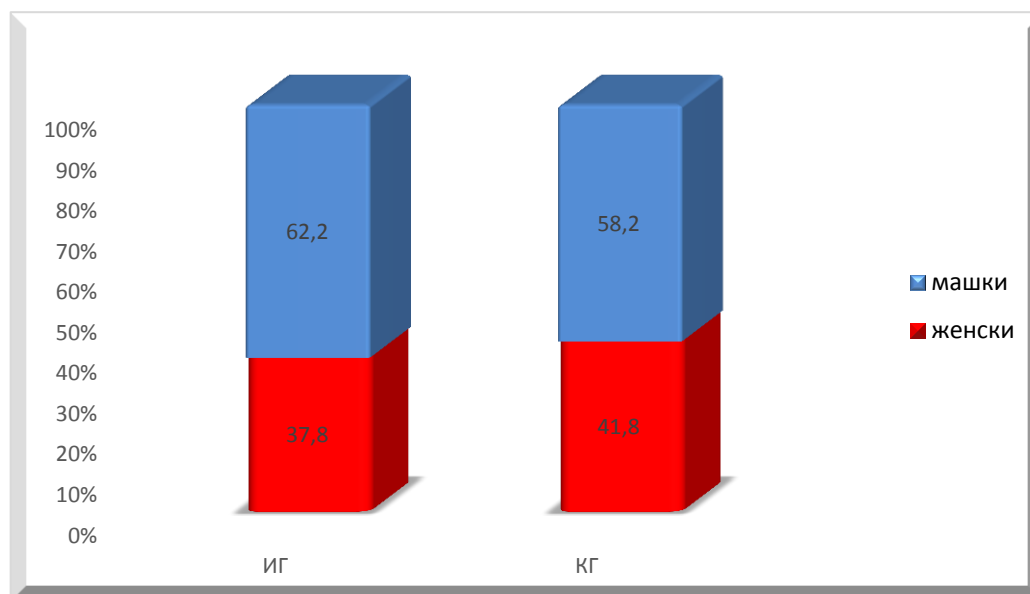
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на постоперативни компликации и полот на пациентот за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 5,23965, $p = 0,04269$).

Според вкрстениот однос $OR = 1.408$ ($1.0529 < OR < 2.7724$) машкиот пол ја зголемува шансата за регистрација на постоперативни компликации за еден и пол пати.

Табела бр. 5. Приказ на испитуваните групи според полот

Пол/група	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
Женски	14	37.8	23	41.8
Машки	23	62.2	32	58.2
Вкупно	37	100.0	55	100.0

Графикон бр. 5. Приказ на испитуваните групи според полот

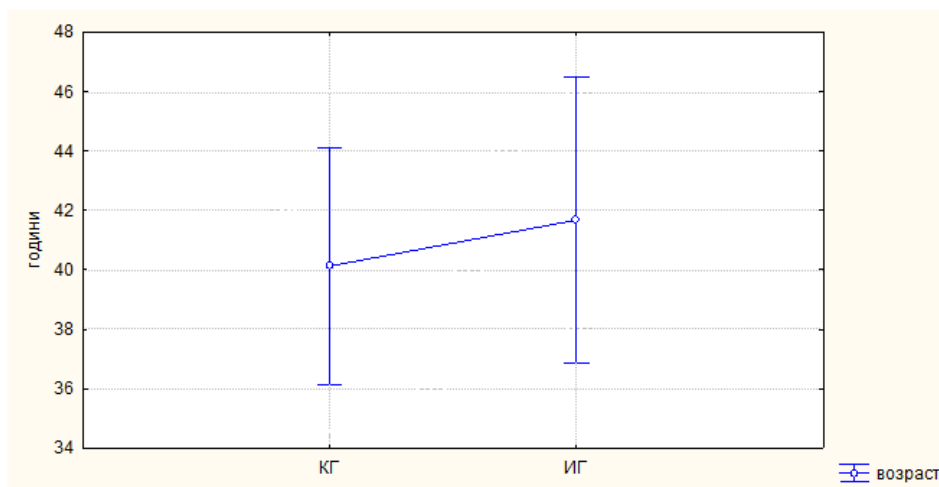


5.4.2 ВОЗРАСТ

Табела бр. 6. Приказ на испитуваните групи според возраста

група/ возраст	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
КГ	40,1	55	14,79621	18,0	76,0
ИГ	41,7	37	14,42616	18,0	66,0
вкупно	40,8	92	14,58859	18,0	76,0

Графикон бр. 6. Приказ на испитуваните групи според возраста



Табела бр. 7. Приказ на Mann-Whitney U тест

Rank Sum - ИГ	Rank Sum - КГ	U	Z	p-level
1804,000	2474,000	934,0000	0,664896	0,506118

Просечната возраст на пациентите во КГ изнесува 40.1 ± 14.8 г., а во ИГ изнесува 41.7 ± 14.4 г. (Таб. и Граф. бр. 6).

Според Mann-Whitney U, тест-разликата помеѓу просечните години на старост е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (Таб. бр. 7).

5.5 ФИЗИКАЛЕН СТАТУС (ASA SCORE)

Резултатот на Американското здружение за анестезиолози (ASA) е глобален резултат кој го проценува физичкиот статус на пациентите пред операцијата. Тоа е понекогаш реферирано како ASA-PS бидејќи тоа е мерка на „физички статус“. Оцената ASA е корисна глобална мерка за здравјето.

Во КГ во најголем процент се регистрираат пациенти со ASA 2 score (со лесна системска болест) – 41,8%, потоа следува ASA 1 (нормален здрав пациент) со 32,7% и ASA 3 (пациент со тешка системска болест) со 25,5%.

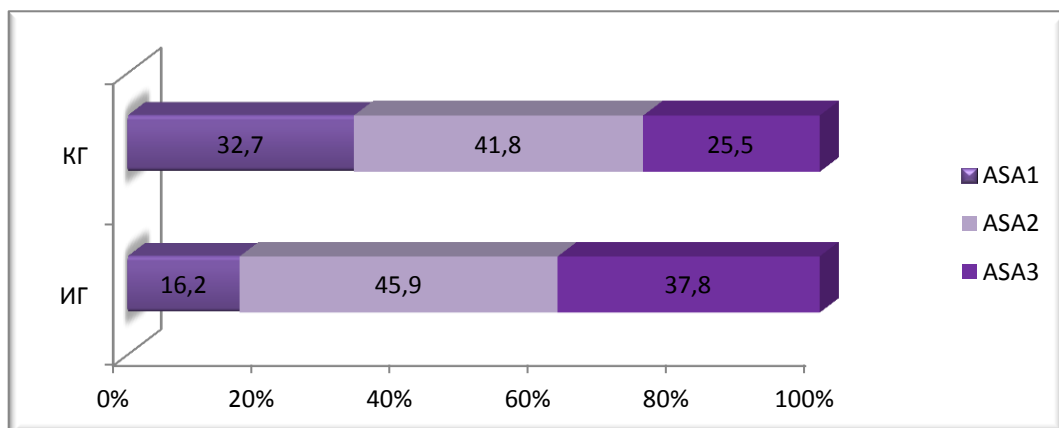
Во ИГ во најголем процент се регистрираат пациенти со ASA 2 (со лесна системска болест) - 45.9%, потоа следува ASA 3 (пациент со тешка системска болест) со 37,8% и ASA 1 (нормален здрав пациент) со 16,2% (Таб. и Граф. бр. 8).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу ASA скорот и испитуваните групи за $p > 0,05$ (Pearson Chi-square: 3,51273, $p = 0,172677$).

Табела бр. 8. Приказ на ASA скорот

ASA	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
ASA 1 Нормален здрав пациент.	6	16,2	18	32,7
ASA 2 Пациент со лесна системска болест.	17	45,9	23	41,8
ASA 3 Пациент со тешка системска болест	14	37,8	14	25,5
Вкупно	37	100.0	55	100.0

Графикон бр. 7. Приказ на ASA скорот

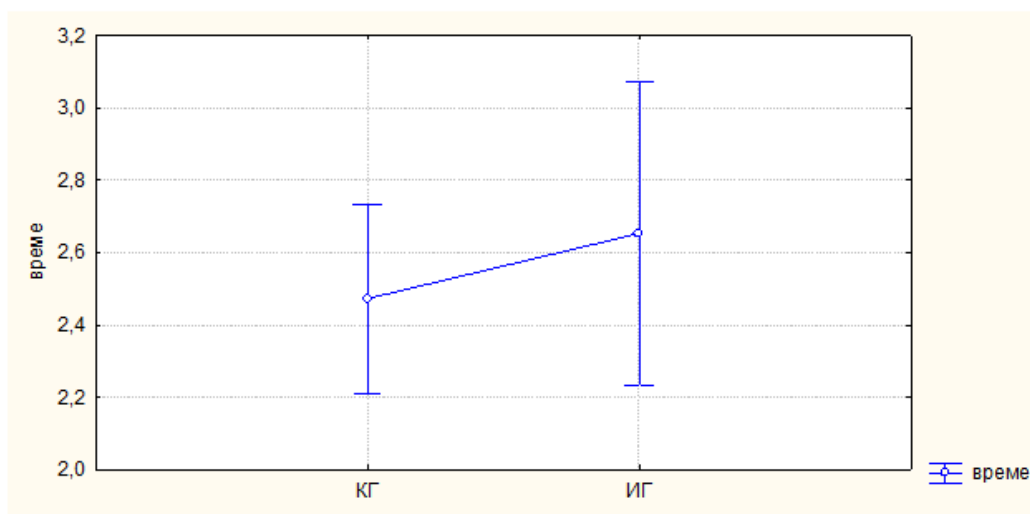


5.6 АНАЛИЗА НА ВРЕМЕТРАЕЊЕТО НА ОПЕРАТИВНИОТ ЗАФАТ ПО ГРУПИ

Табела бр. 9. Приказ на просечното времетраење на операцијата во двете групи

	број	Просек	минимум	максимум	Стд.Дев
ИГ	36	2,7	1,0	7,0	1,24108
КГ	54	2,5	1,0	4,5	0,954

Графикон бр. 8. Приказ на просечното времетраење на операцијата во двете групи



Табела бр. 10. Приказ на Mann-Whitney U

Rank Sum - ИГ	Rank Sum - КГ	U	Z	p-level
1695,500	2399,500	914,5000	0,47358	0,635803

Просечното времетраење на операцијата кај пациентите во КГ изнесува 2.5 ± 0.9 часа, во ранг од 1 до 4.5. Во ИГ просечното времетраење на операцијата кај пациентите изнесува 2.7 ± 1.2 часа, во ранг од 1 до 7 (Таб. и Граф. бр. 9).

Според Mann-Whitney U, тест-разликата помеѓу просечното времетраење на операцијата помеѓу двете групи е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (Таб. бр. 10).

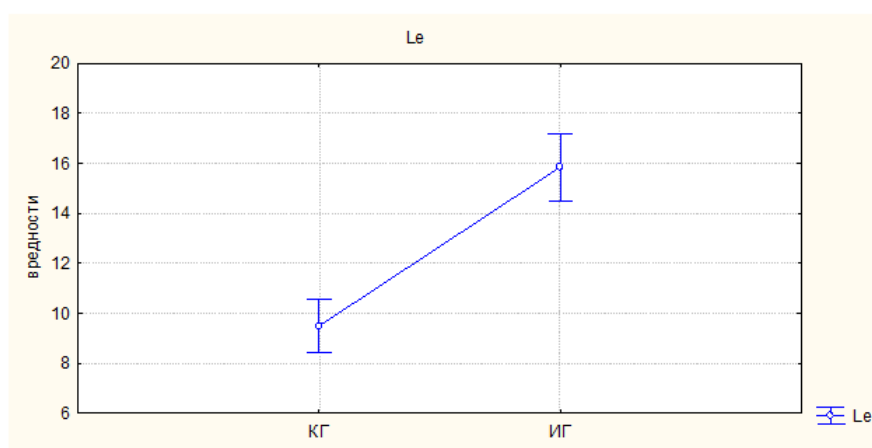
5.7 ЛАБОРАТОРИСКИ ПАРАМЕТРИ

5.7.1 БРОЈ НА ЛЕУКОЦИТИ

Табела бр. 11. Приказ на просечната вредност на **Le** во двете групи

Le	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
ИГ	37	15.9	5.0	22.8	4.02586
КГ	55	9,5	4,7	30,6	3,970

Графикон бр. 9. Приказ на просечната вредност на **Le** во двете групи



Табела бр. 12. Приказ на Mann-Whitney U

	Rank Sum - ИГ	Rank Sum - КГ	U	Z	p-level
Le	2523,500	1754,500	214,5000	6,39415	0,000000

Просечниот број леукоцити (Le) кај пациентите во КГ изнесува $9.5 \pm 4.0 \times 10^9/l$, во ранг од 4.7 до $30.6 \times 10^9/l$ (Таб. и Граф. бр. 11). Во КГ 32,7% од пациентите имаат вредности на Le над референтните ($10,0 \times 10^9/l$).

Во ИГ просечниот број на Le кај пациентите изнесува $15.9 \pm 4.0 \times 10^9/l$, во ранг од 5.0 до $22.8 \times 10^9/l$ (Таб. и Граф. бр. 11). Во ИГ 91,9% од пациентите имаат вредности на Le над референтните ($10,0 \times 10^9/l$).

Според Mann-Whitney U, тест-разликата помеѓу просечниот број на Le помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Таб. бр. 12).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и бројот на леукоцити (под и над $10,0 \times 10^9/l$) за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 31.5074, $p = 0.000000$).

Според вкрстениот однос [OR=4.0185 ($1.6000 < OR < 10.926$)] предоперативната вредност на покачени вредности на Le делува предикторно за појавата на постоперативни компликации.

5.7.2 БРОЈ НА ЕРИТРОЦИТИ И КОНЦЕНТРАЦИЈА НА ХЕМОГЛОБИН

Просечниот број еритроцити (Er) кај пациентите во КГ изнесува $4.3 \pm 0.6 \times 10^{12}/l$, во ранг од 2.71 до $5.6 \times 10^{12}/l$. Во КГ 50,0% од пациентите имаат вредности на Er под референтните ($4.2 \times 10^{12}/l$).

Во ИГ просечниот број на Er кај пациентите изнесува $3.3 \pm 0.7 \times 10^{12}/l$, во ранг од 2.23 до $5.23 \times 10^{12}/l$ (Таб. и Граф. бр. 13). Во ИГ 89,2% од пациентите имаат вредности на Er под референтните ($4.2 \times 10^{12}/l$).

Според Mann-Whitney U, тест-разликата помеѓу просечниот број на Er е помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Таб. бр. 14).

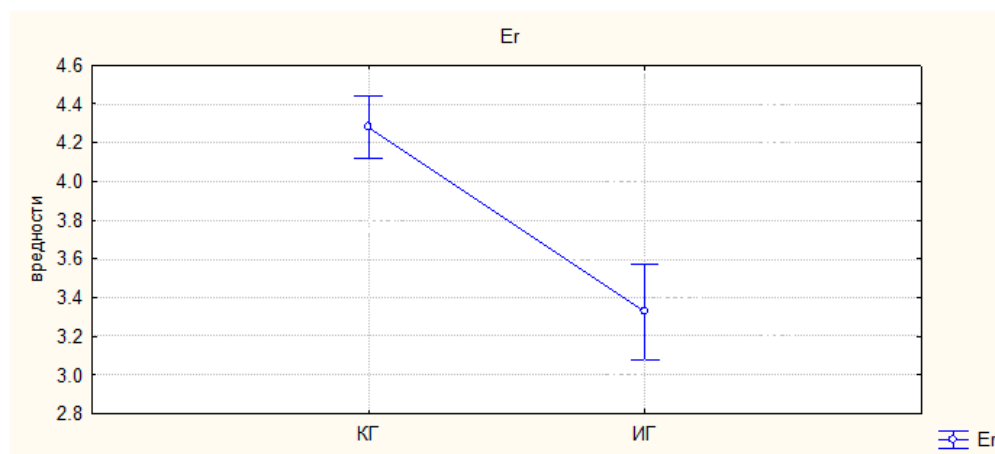
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и бројот на Er ($4.2 \times 10^{12}/l$ до $6.3 \times 10^{12}/l$) за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 15.0126, $p = 0.000107$).

Според вкрстениот однос [OR=8.2500 ($2.56808 < OR < 26.4960$)], предоперативната вредност на намалените вредности на Er делува предикторно за појавата на постоперативни компликации.

Табела бр. 13. Приказ на просечната вредност на еритроцити во двете групи

	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
ИГ	37	3,3	2,23	5,23	0,74361
КГ	54	4,3	2,71	5,6	0,591690

Графикон бр. 10. Приказ на просечната вредност на еритроцити во двете групи



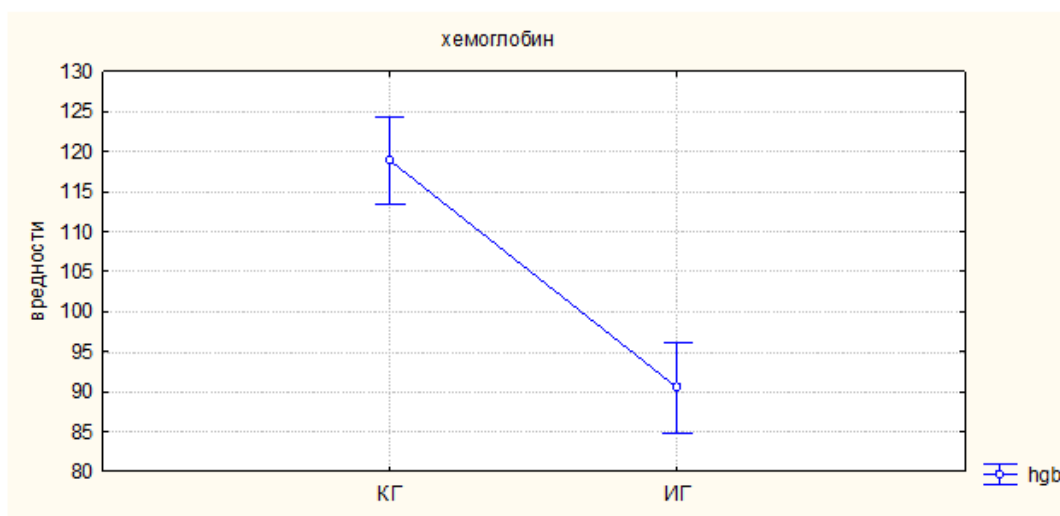
Табела бр. 14. Приказ на Mann-Whitney U

	Rank Sum - ИГ	Rank Sum - КГ	U	Z	p-level
Er	988,000	3198,000	285,0000	-5,76896	0,000000

Табела бр. 15. Приказ на просечната вредност на хемоглобин во двете групи

хемоглобин	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
ИГ	37	90,5	60,0	127,0	17,20884
КГ	55	118,9	85,0	164,0	19,887

Графикон бр. 11. Приказ на просечната вредност на хемоглобин во двете групи



Табела бр. 16. Приказ на Mann-Whitney U

Rank Sum - ИГ	Rank Sum - КГ	U	Z	p-level
985,000	3293,000	282,0000	-5,85665	0,000000

Просечната вредност на хемоглобин кај пациентите во КГ изнесува $118.9 \pm 19.9 \text{ g/l}$, во ранг од 85.0 до 164g/l. Во КГ 52,7% од пациентите имаат вредности на хемоглобин под референтните (120-180g/l).

Во ИГ просечната вредност на хемоглобин кај пациентите изнесува $90.5 \pm 17.2 \text{ gr/l}$, во ранг од 60 до 127 gr/l (Таб. и Граф бр. 15). Во ИГ 91,9% од пациентите имаат вредности на хемоглобин под референтните (120-180gr/l).

Според Mann-Whitney U, тест-разликата помеѓу просечната вредност на **хемоглобин** помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Таб. бр. 16).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и вредности на хемоглобин (120-180g/l) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 15.7182, $p = 0.000074$).

Според вкрстениот однос [OR=10.1609 (2.7866<OR<37.0505)], предоперативната вредност на намалените вредности на хемоглобин делува предикторно за појавата на постоперативни компликации.

5.7.3 ПРОТЕИНСКА И АЛБУМИНСКА КОНЦЕНТРАЦИЈА

Просечната вредност на вкупните протеини кај пациентите во КГ изнесува 60.4 ± 9.7 g/l, во ранг од 38 до 81g/l. Во КГ 67.3% од пациентите имаат вредности на вкупните протеини под референтните (66-81g/l).

Во ИГ просечната вредност на вкупните протеини кај пациентите изнесува 41.6 ± 7.8 g/l, во ранг од 21 до 56g/l (Таб. и Граф бр. 17). Во ИГ 100% од пациентите имаат вредности на вкупните протеини под референтните (66-81g/l).

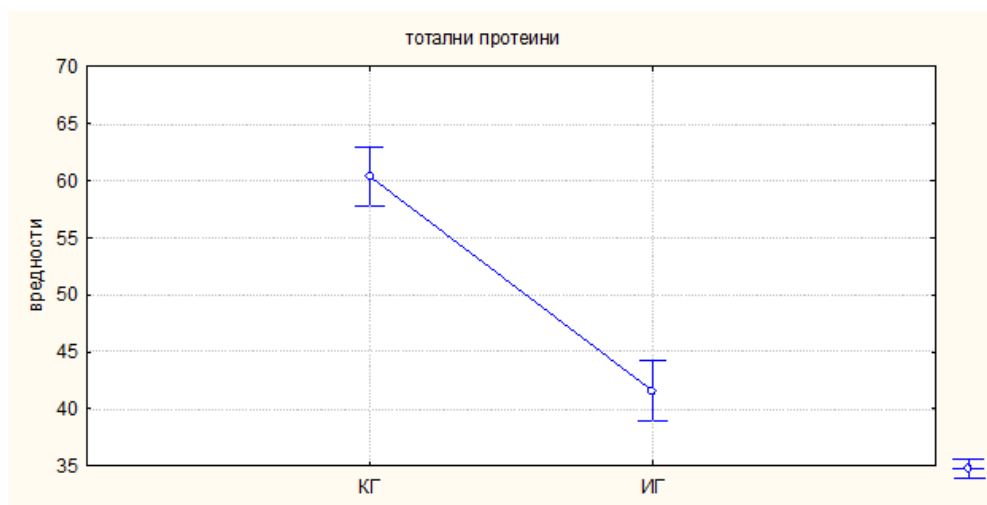
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и вредности на вкупните протеини (120-180g/l) за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 15.0545, $p = .000104$).

Според Mann-Whitney U, тест-разликата помеѓу просечната вредност на вкупни протеини помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Таб. бр. 18).

Табела бр. 17. Приказ на просечната вредност на тотални протеини во двете групи

	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
ИГ	37	41,6	21,0	56,0	7,84765
КГ	55	60,4	38,0	81,0	9,672

Графикон бр. 12. Приказ на просечната вредност на тотални протеини во двете групи



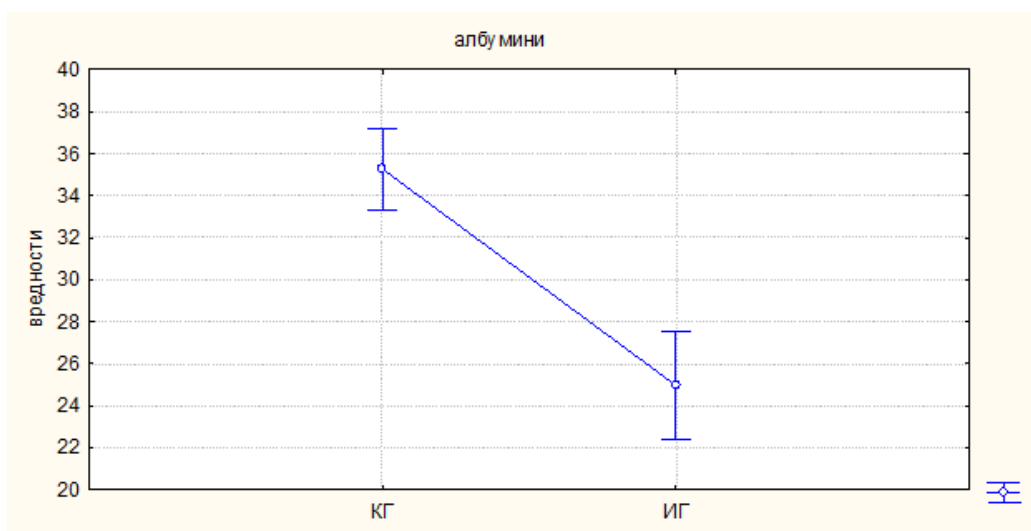
Табела бр. 18. Приказ на Mann-Whitney U

Rank Sum ИГ	Rank Sum - Group КГ	U	Z	p-level
818,000	3460,000	115,0000	-7,18645	0,000000

Табела бр. 19. Приказ на просечната вредност на албумини во двете групи

	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
ИГ	37	24,9	16,0	61,0	7,76368
КГ	55	35,3	16,0	55,0	7,197

Графикон бр. 13. Приказ на просечната вредност на албумини во двете групи



Табела бр. 20. Приказ на Mann-Whitney U

Rank Sum - ИГ	Rank Sum - КГ	U	Z	p-level
900,000	3378,000	197,0000	-6,53349	0,000000

Просечната вредност на албумини кај пациентите во КГ изнесува $35.3 \pm 7.2 \text{g/l}$, во ранг од 16 до 55g/l. Во КГ 49,1% од пациентите имаат вредности на албумини под референтните (35-52g/l).

Во ИГ просечната вредност на албумини кај пациентите изнесува $24.9 \pm 7.8 \text{g/l}$, во ранг од 16 до 61g/l (Таб. и Граф. бр. 19). Во ИГ 94,6% од пациентите имаат вредности на албумини под референтните (35-52gr/l).

Според Mann-Whitney U, тест-разликата помеѓу просечната вредност на албумини помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Таб бр. 20).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и вредностите на албумини (35-52g/l) за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 20.8417, $p = 0.000005$).

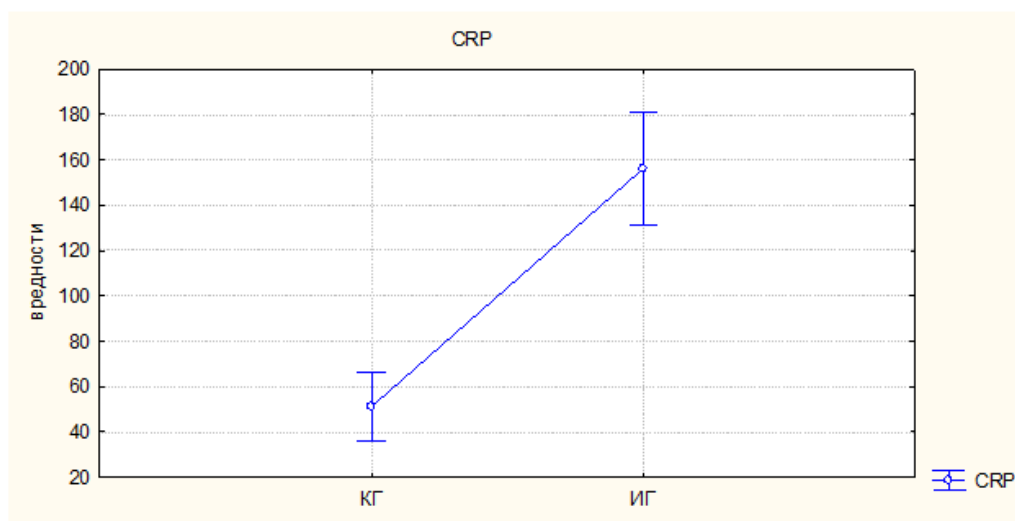
Според вкрстениот однос [OR=18.11481 (3.9697<OR<82.9676)], предоперативната вредност на намалените вредности на албумините делува предикторно за појавата на постоперативни компликации.

5.7.4 СЕРУМСКА КОНЦЕНТРАЦИЈА НА C-REACTIVE PROTEIN

Табела бр. 21. Приказ на просечната вредност на CRP во двете групи

	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
КГ	55	51,1	0,8	284,0	56,529
ИГ	37	156,1	0,8	330,0	75,23286

Графикон бр. 14. Приказ на просечната вредност на CRP во двете групи



Табела бр. 22. Приказ на Mann-Whitney U

Rank Sum Group ИГ	Rank Sum Group КГ	U	Z	p-level
2511,000	1767,000	227,0000	6,29461	0,000000

Просечната вредност на C-reactive protein (CRP) кај пациентите во КГ изнесува 51.1 ± 56.5 mg/l, во ранг од 0.8 до 284 mg/l. Во КГ 85,5% од пациентите имаат вредности на CRP над референтните (6mg/l).

Во ИГ просечната вредност на CRP кај пациентите изнесува 156.1 ± 75.2 , во ранг од 0.8 до 330 (Таб. и Граф. бр. 21). Во ИГ 97,3% од пациентите имаат вредности на CRP над референтните (6 mg/l).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и вредности на CRP (до 6) за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 3.51509, $p = 0.060812$).

Според Mann-Whitney U, тест-разликата помеѓу просечната вредност на CRP е помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Таб. бр. 22).

5.8 СТАТУС НА РЕСЕКЦИОНИТЕ МАРГИНИ

83,1% од пациентите кај кои не се регистрираат дехисценции имаат негативен статус на ресекционите маргини. Ресекционите маргини се позитивни кај 15,5%, и кај 1,4% се парцијално позитивни, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0000$)

Кај пациентите кај кои се регистрираат дехисценции, ресекционите маргини се негативни кај 61,1%, позитивни кај 38,9%, процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (Difference test, $p = 0.18.9$) (Таб. и Граф. бр. 23).

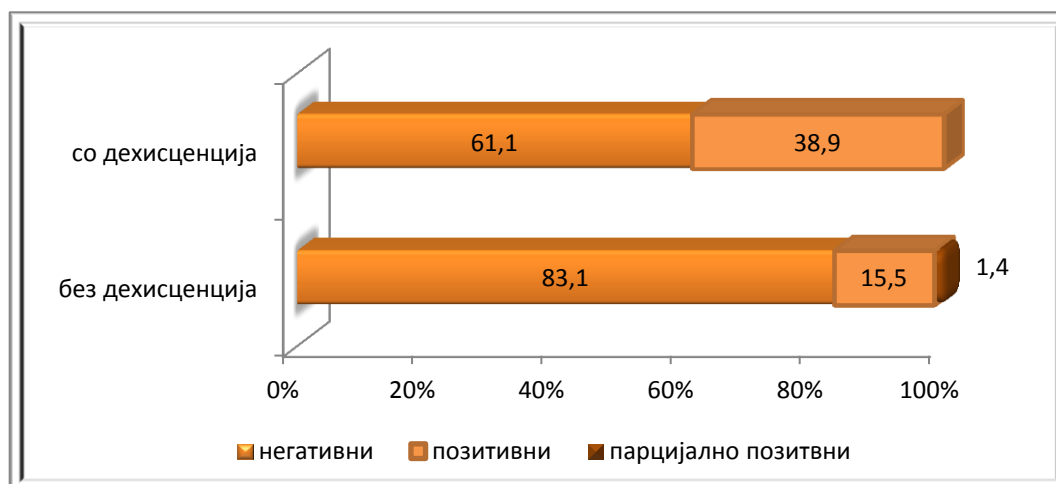
Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу негативни ресекциони маргини помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0419$).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу групите и ресекционите маргини (позитивни и негативни) (Pearson Chi-square: 0.359184, $p = 0.548960$).

Табела бр. 23. Приказ на статусот на ресекционите маргиниво однос на појавата на дехисценција

ресекциони маргини	без дехисценција		дехисценција	
	број	%	број	%
Негативни	59	83.1	11	61.1
Позитивни	11	15.5	7	38.9
парцијално позитивни	1	1.4		
Вкупно	71	100.0	18	100.0

Графикон бр. 15. Приказ на ресекциони маргини во однос на дехисценција

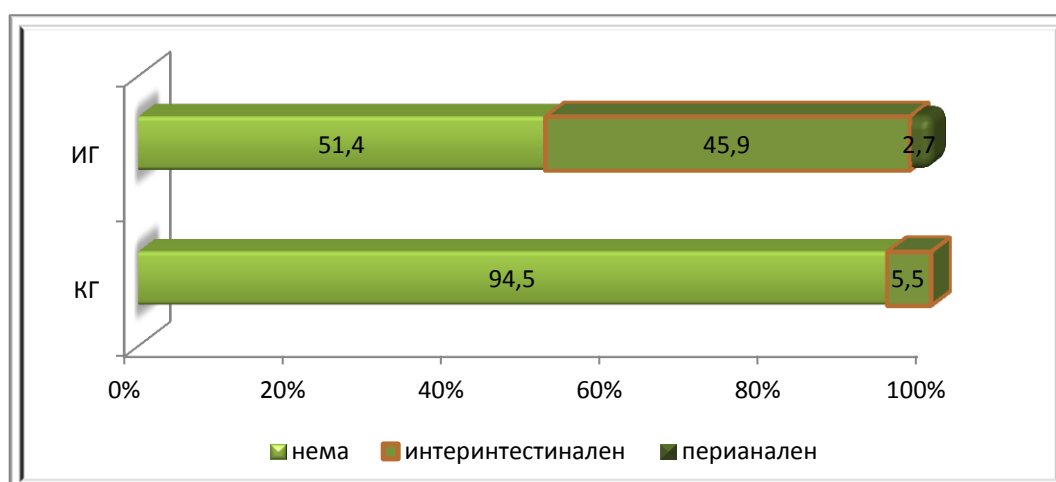


5.9 ИНТРАОПЕРАТИВЕН НАОД НА ПРИСУСТВО НА АПСЦЕСИ И ФИСТУЛИ

Табела бр. 24. Приказ на регистрација на предоперативни апсцеси во двете групи

апсцес	КГ		ИГ	
	број	%	број	%
нема	52	94,5	19	51,4
интеринтестинален	3	5,5	17	45,9
перианален			1	2,7
вкупно	55	100,0	37	100,0

Графикон бр. 16. Приказ на регистрација на предоперативни апсцеси во двете групи



Кај дури 94,5% од пациентите од КГ кај кои не се регистрираат компликации, не се регистрира апсцес; интеринтестинален апсцес се

регистрира кај 5,5%, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

Во ИГ кај 51,4% од пациентите кај кои се регистрираат компликации, не се регистрира апсцес, интеринтестинален апсцес се регистрира кај 45,9% и перианален се регистрира кај еден пациент, процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (Difference test, $p = 0.6360$) (Таб. и Граф. бр. 24).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу немањето на апсцес во КГ версус ИГ е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

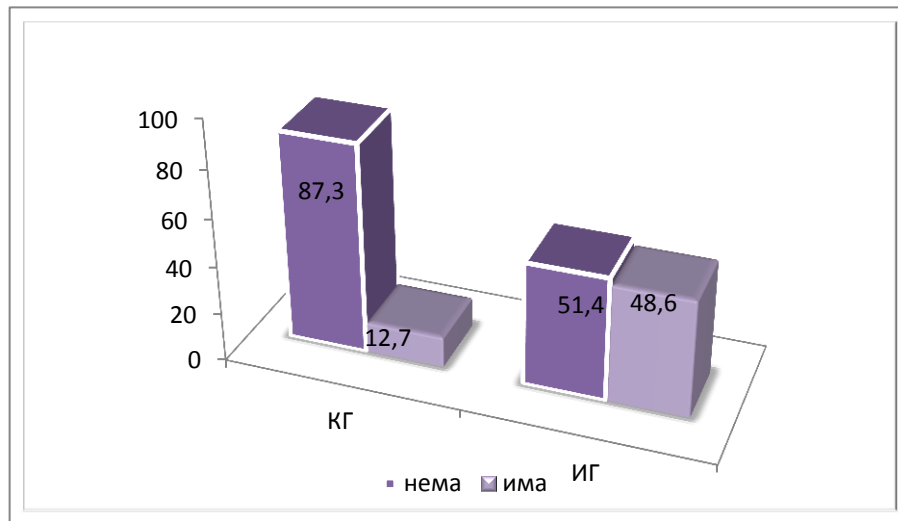
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу групите и регистрацијата на апсцеси (Pearson Chi-square: 29,9633, $p = 0.000040$).

Според вкрстениот однос [$OR = 16.4211$ ($4.3412 < OR < 62.1149$)], присуството на предоперативните апсцеси делува предикторно за постоперативни компликации.

Табела бр. 25. Приказ на присуство на фистули кај оперираните пациенти во испитуваниот период

групи/фистула	КГ		ИГ	
	број	%	број	%
нема	48	87.3	19	51.4
има	7	12.7	18	48.6

Графикон бр. 17. Приказ на фистули кај оперираните пациенти во испитуваниот период



Во КГ присуство на фистули се регистрираа кај 12,7% од пациентите, а не се регистрира кај 87,3%; притоа процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

Во ИГ присуство на фистули се регистрира кај 48,6% од пациентите, а не се регистрира кај 51,4%, процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (Difference test, $p = 0.8097$).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу групите во однос на регистрација на фистули е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0001$).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу фистулите и компликациите кај пациентите за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 14.4226, $p = 0.0001$). Според вкрстениот однос [OR=6.4962 (2.3379<OR<18.0511)], присуството на фистули делува предикторно за појавата на постоперативни компликации.

Во КГ се регистрира присуство на фистула кај 7 пациенти. Од нив, кај двајца се регистрира ректо-уретрална фистула (28.6% од 7 регистрирани фистули) и кај по еден (14.3% од 7 регистрирани фистули) пациент се верифицира присуство на: коло-ентерална фистула, ентеро-ентеро фистула, илео-сигмоидална, систем на фистули, ентерокутанеа илео-сигмоидална фистула.

Во ИГ од 18 пациенти со фистула во најголем дел од фистулите се регистрира перианална, и тоа кај 7 пациенти (38,9% од 18 регистрирани фистули) пациенти, кај 5 пациенти (27,8% од 18 регистрирани фистули) се регистрира ентерокутана фистула на терминален илеум и кај по двајца пациенти (11,1% од 18 регистрирани фистули) илео-сигмоидална и систем на ентерокутани фистули. Кај еден пациент (5,5%) се регистрирани три фистули, и тоа дудено-интестиналис, илео-илеалис и илео-сигмоидалис. Кај еден пациент (5,5%) се регистрирани две фистули, и тоа јејуно-коло - кутанео и гастро-колична фистула.

5.10 МОДАЛИТЕТИ НА МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН – ДИСТРИБУЦИЈА ПО ГРУПИ

Табела бр. 26. Приказ на терапијата која ја примале пациентите

Терапија	КГ		ИГ	
	број	%	број	%
не примал	12	21.8	9	24.3
Примале	43	88.2	28	85.7
<i>Салофалк</i>	27	62.8	14	50.0
<i>Имуран</i>	1	2.3		
<i>салофалк, имуран</i>	2	4.6		
<i>салофалк, и декортин</i>	1	2.3		
<i>салофалк, имуран и декортин</i>	8	18.6	9	32.1
<i>салофалк, имуран и кортико</i>			3	10.7
<i>ципрофлоксацин, имуран и декортин</i>	1	2.3		
<i>Незнае</i>	3	7.0	2	7.2

Во КГ 88,2% од пациентите примале терапија, а во ИГ оваа стапка изнесува 85,7%. Процентуалната разлика помеѓу пациентите кои примале и оние кои не примале терапија во самите групи е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$, Difference test).

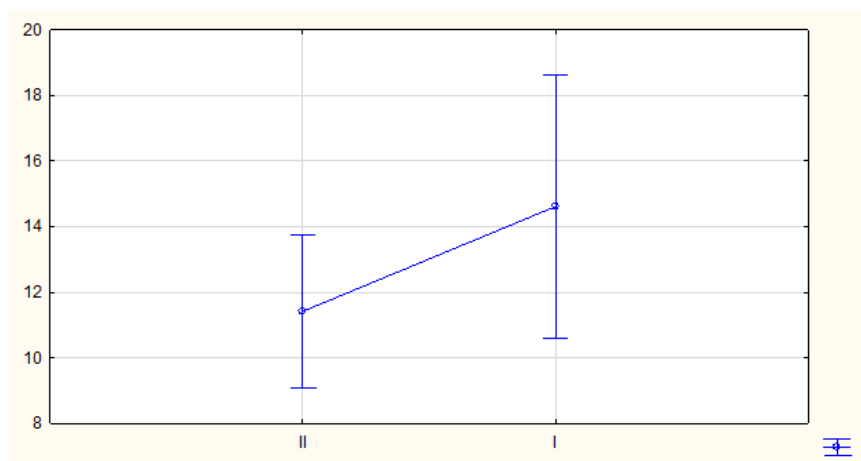
Процентуалната разлика помеѓу примање и непримање терапија помеѓу ИГ версус КГ е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ ($p = 0.7249$, Difference test).

Од тие што примале терапија и во двете групи во најголем процент примале Салофалк (КГ-62,8% и ИГ-50,0%). Комбинација салофалк, имуран и декортин во КГ примале 18,6%, а во ИГ 32,1% (Таб бр. 26).

Табела бр. 27. Приказ на просечниот број на години на примање на терапијата

групи	просек	број	Стд.Дев	минимум/ месеци	максимум/ год.
КГ	11.4	40	7.31697	8	26
ИГ	14.6	27	10.11730	6	41
вкупно	12.7	67	8.62859	6	41

Графикон бр. 18. Приказ на просечниот број на години на примање на терапијата



Просечното времетраење на земање терапија во КГ изнесува 11.4 ± 7.3 г., во ранг од 8 месеци до 26 години.

Просечното време траење на земање терапија во ИГ изнесува 14.6 ± 10.1 г., во ранг од 6 месеци до 41 година.

Пациентите од ИГ подолго време земаат терапија пред оперативниот зафат; разликата помеѓу просечното времетраење на земање терапија помеѓу двете групи според Mann-Whitney U тест е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ ($U=447.000$, $Z=1.182404$, $p=0.237046$).

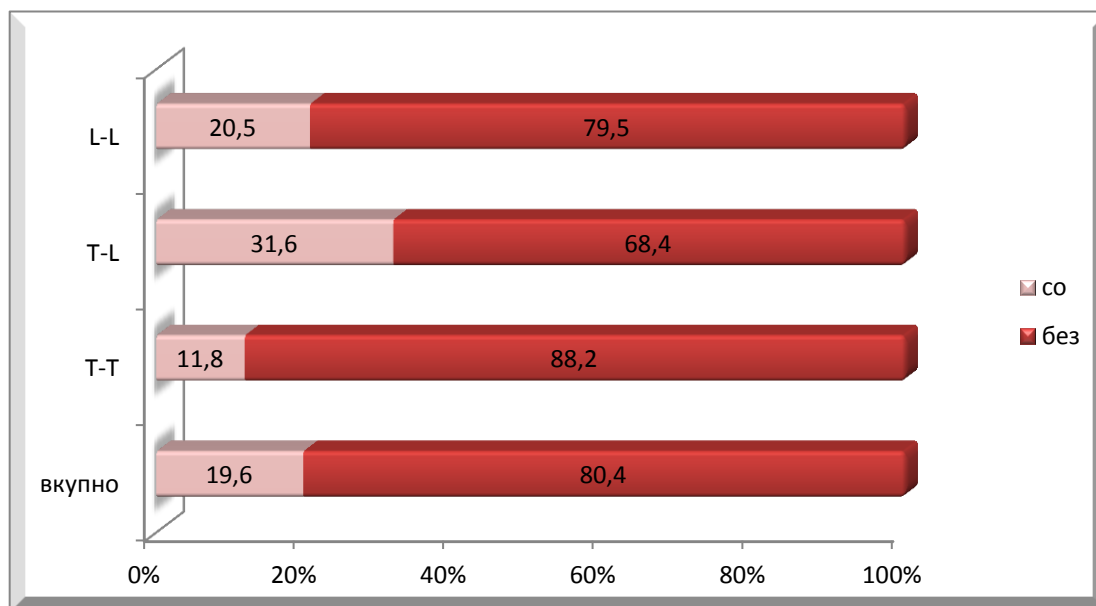
Просечното време траење на земање терапија на пациентите во целата група изнесува 12.74 ± 8.6 г., во ранг од 6 месеци до 41 година (Таб. и Граф. бр. 27).

5.11 ВИД НА АНАСТОМОЗА

Табела бр. 28. Приказ на дистрибуција на дехисценција кај различни видови анастомози

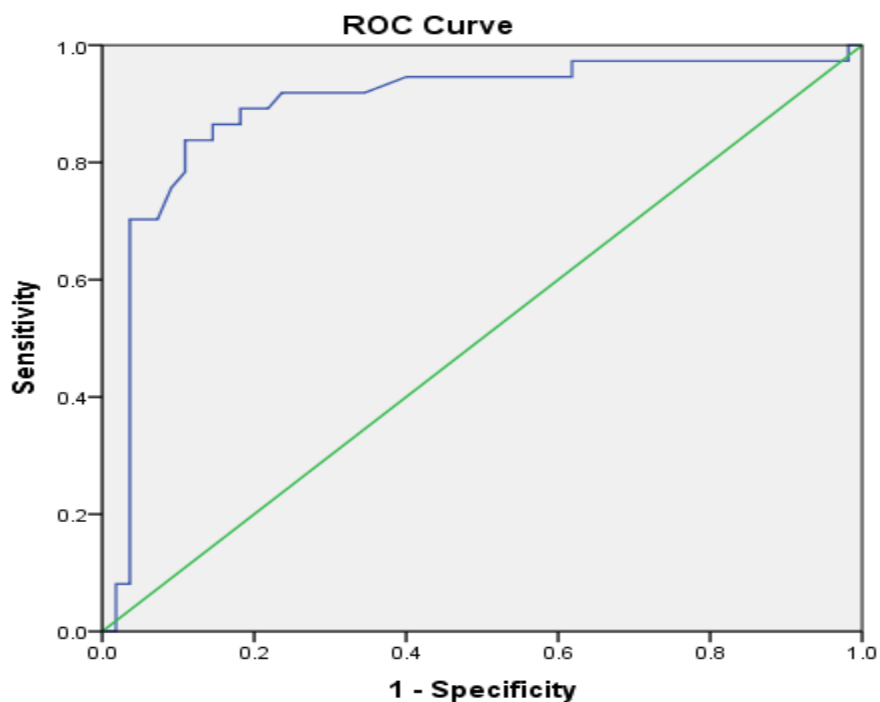
пациенти/ дехисценција	вкупно		Т-Танастомоза		Т-L		L-L	
	Број	%	број	%	број	%	број	%
Со	18	19.6	4	11.8	6	31.6	8	20.5
Без	74	80.4	30	88.2	13	68.4	31	79.5
Вкупно	92	100.0	34	100.0	19	100.0	39	100.0

Графикон бр. 19. Приказ на дистрибуција на дехисценција кај различни видови анастомози



Процентуалната разлика која се регистрира во однос на регистрација на компликации кај одредени анастомози е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ ($p=0.0774$, $p=0.3538$, $p=0.3172$) (Таб. и Граф. бр. 28).

ROC анализата покажува дека Le учествуваат во поставувањето на дијагнозата на постоперативни компликации со 89,5% ($p=0,000$) (одличен предиктор за постоперативни компликации) (Сл. 1 и Таб. 28).



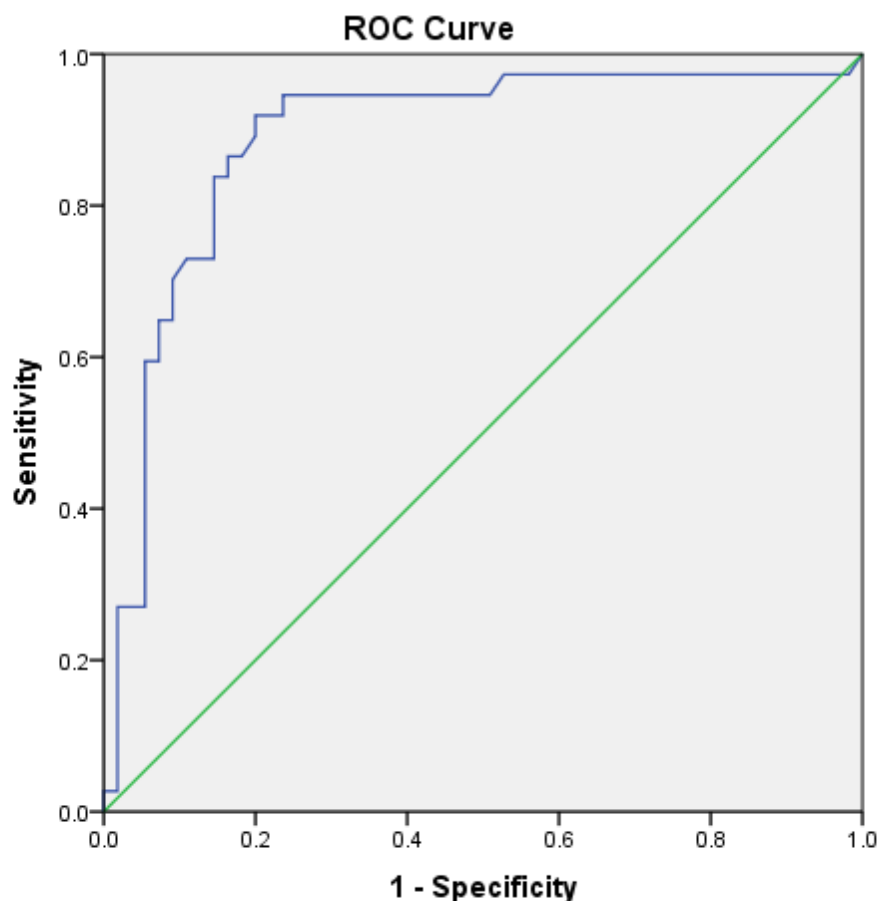
Diagonal segments are produced by ties.

Слика бр. 4. ROC крива за *Le* како предиктор за регистрација на постоперативни компликации

Табела бр. 29. Површина под крива (ROC)

Area Under the Curve

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.895	.039	.000	.818	.971



Diagonal segments are produced by ties.

Слика бр. 5. ROC крива за CRP е како предиктор за регистрација на постоперативни компликации

Табела бр. 30. Површина под крива (ROC)

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): crp

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.888	.038	.000	.813	.964

ROC анализата покажува дека CRP учествуваат во поставувањето на дијагнозата на постоперативни компликации со 88,8% ($p=0,000$) (одличен предиктор за постоперативни компликации) (Сл. 2 и Таб. бр. 29).

6. ДИСКУСИЈА

Повеќе од две третини од пациентите со Кророва болест во текот на животот ќе имаат потреба од хируршки третман на болеста, а речиси 40% ќе имаат индикација за повторен хируршки третман. Целта на хируршкиот третман е слична на целта на медикаментозниот начин на третирање, а тоа е да се обезбеди што подолготрајно ослободување од симптоми, избегнувајќи притоа ексцесивен морбидитет од самиот хируршки третман. Она што сепак се забележува низ литературата низ светот е дека сепак стапката на постоперативни компликации кај пациентите оперирани поради Кророва болест е повисока од стапката на постоперативен морбидитет кај пациенти оперирани поради други бенигни болести.⁶⁴⁻⁶⁶ Сериозните постоперативни компликации како дехисценција на анастомозата и интраабдоминалните септични компликации почесто се јавуваат кај КБ отколку кај другите интестинални заболувања. Овие компликации значајно влијаат на квалитетот на живот на оперираните пациенти, истовремено негативно афектирајќи го нивното ментално и психичко здравје. Токму поради тоа, идеалниот тајминг за хируршка интервенција, која привилегија би ја имале елективно оперираните пациенти, би значел земање предвид на квалитетот на живот на пациентите, евалуација на нутритивниот статус, како и одговорот на медикаментозната терапија. Неопходно е навремено препознавање и избегнување на пролонгираниот медикаментозен третман, односно агресивна медикаментозна терапија кај пациенти без соодветен одговор на истата или пак во услови на постоење на болест со стриктури. Токму затоа периоперативниот менаџмент треба да биде мултидисциплинарен и да вклучи координација меѓу хирурзите, гастроентеролозите, анестезиолозите, радиолозите и примарната здравствена заштита. Објавените стапки на постоперативните компликации се движат од 2,3 до 40% за инфекција на раната, 2,6 до 14% за абдоминални апсцеси, 1 до 17% за дехисценција на рана и до 7% за постоперативна смрт.^{66,67, 68-71} Во подготовката на пациентите за хируршки третман, потребно е да се препознаат факторите кои водат до постоперативни компликации. Од друга страна, пак, со цел нивно препознавање, неопходно е истражување

од овој тип, кое ќе има научна вредност и точно ќе ги посочи оние кондации кои би воделе до зголемен постоперативен морбидитет и морталитет.

Поради тоа што ова истражување е прво од овој тип во нашата популација, бројката на пациенти оперирани поради Кронова болест на годишно ниво е мала – отприлика околу петнаесет до дваесет случаи, како и поради тоа што целта на студијата беше да се направи осврт и анализа на случувањата со нашите пациенти од подолготраен временски период, студијата беше дизајнирана како аналитичка студија составена од два аналитички дела, и тоа ретроспективен дел со проспективна анализа и проспективен дел. Вкупниот број оперирани пациенти во 10-годишниот временски интервал од јануари 2008 до јануари 2018 година, исклучувајќи ги притоа пациентите според ексклузивните критериуми на студијата наведени погоре во текстот беше 92 пациенти. Притоа, анализирајќи ја оваа бројка низ годините, изработениот линеарен тренд покажува тенденција на пораст на бројот на оперирани пациенти, и тоа од 7,6 % од вкупно оперираните поради КБ (7 од 92) во 2008 година до 14,1% (13 од 92) во 2017 година, што би требало да е во согласност со трендот на пораст на вкупниот број новозаболени пациенти прогресивно од 2008 заклучно до 2018 година. Бидејќи не располагаме со таква официјална бројка, нашата студија наиде на ограничување во точното утврдување на трендот на движење на тешките форми на Кронова болест, земајќи предвид дека оние форми на болеста кои завршуваат со хируршки третман спаѓаат во групата на тешки форми. Светските студии говорат за тоа дека, иако бројот на пациентите со Кронова болест е во постојан пораст, стапката на хируршки третман опаѓа со воведувањето нови медикаментозни третмани.⁷²⁻⁷³ Стапката на оперирани пациенти е 30-50% од вкупниот број хоспитализирани пациенти поради Кронова болест. Иако податоците покажуваат трендови на опаѓање во скорешните стапки на хируршки третман, поголемиот дел од студиите објавуваат стабилна и слабо променлива стапка на хоспитализации по 1970-тите. Сепак, дали стапката на опаѓање на хируршки третирани пациенти со тешки форми на Кронова болест е резултат на воведувањето на новите биолошки модалитети на третман е нејасно со оглед на тоа што податоците од

истражувањата во Канада, Велика Британија и Унгарија покажуваат дека овие стапки на опаѓање се регистрирани уште пред ерата на воведување ваков модерен биолошки медикаментозен третман. Останува да се доистражи дали поагресивните медикаментозни третмани навистина ќе ја намалат потребата од хируршки третман.⁷² Уште посуштински за темата и целта на оваа студија е движењето на постоперативните компликации кај оперираните пациенти на Клиниката за дигестивна хирургија во прикажаниот десетгодишен временски интервал. Притоа изработениот линеарен тренд покажа дека стапката на јавување на постоперативни компликации кај нашите пациенти не се зголемува во 10-годишниот испитуван временски интервал.

Со оглед на тоа дека се работи за контролирана аналитичка студија, пациентите беа поделени во две групи. Притоа, станува збор за оперирани пациенти поради КБ кај кои се јавиле компликации во раниот постоперативен период - испитувана група и група на пациенти кај кои во 10-годишниот испитуван период не се јавиле постоперативни компликации. Бројот на пациенти од испитуваната група (37 од 92) ни ја дадоа стапката од 40,2% на појава на постоперативни компликации во раниот постоперативен период. Станува збор за стапка која го достигнува, ако не и надминува горниот лимит на интервалот во кој се движат постоперативните компликации во земјите низ светот, особено во западниот свет. Во својата проспективна студија Fumery M et al.¹¹ објавиле вкупна бројка на рани постоперативни компликации кај 54 од вкупно 209 оперирани пациенти, што одговара на стапка од 25%. Yang et al. во својата студија за евалуација на ризик-факторите поврзани со појавата на постоперативните компликации пријавуваат стапка на компликации од 23.1% од вкупниот број оперирани пациенти. Бројката е слична и во останатите објавени студии.^{67,69,70,75}

Alves et al.⁷⁶ направиле опсежна студија испитувајќи ја појавата на постоперативните компликации по илеоцекална ресекција кај 161 пациенти во 20-годишен временски интервал (1984-2004). Притоа стапката на компликации од типот на абдоминални септични компликации, вклучувајќи ги во нив формирањето апсцеси и

дехисценција на анастомозата изнесувала 9%.⁷⁶ Нашата студија ги опиша следниве постоперативни компликации, кои корелираат со постоперативните компликации опишани во студиите погоре. Тоа беа дехисценција на анастомозата со стапка од 19,6% (18 од 92), инфекција на рана 12,0% (11 од 92), Platz Bauch со 4,3% (4 од 37), перфорација на јејунунум 1,1% (1 од 92) и смртен исход кај 3,1% (3 од 37). За одбележување тоа што стапките на дехисценција на рана во нашата серија на случаи се конзистентни со објавените стапки каде што достигнуаат највисока стапка на јавување од околу 20% (во нашата студија 48,6% од ИГ, односно 19,6% од вкупната бројка на оперирани пациенти), стапката на инфекција на рана се движи во рамките на објавените бројки, а последново се однесува и на стапката на смртни исходи.⁶⁶⁻⁶⁸

Многубројни студии ги испитуваат ризик-факторите асоцирани со појавата на постоперативни компликации кај Кроновата болест.^{66,67,69,76} Притоа најголемиот број од предложените ризик-фактори се асоцирани со состојбата на пациентите. Еден од преложените ризик-фактори е и акутноста, односно ургентноста на хируршкиот зафат. За таа цел, нашите пациенти од испитуваната, како и од контролната група беа поделени според тоа дали индикацијата за хируршки зафат била итна или елективна. Во испитуваната група пациенти стапката на итно оперирани наспроти елективно оперирани изнесуваше 75,7% односно 24,3%. Истите стапки во контролната група на пациенти изнесуваа 43,6% за итно оперираните, наспроти 56,4% за елективно оперираните пациенти. Со тоа односот помеѓу итно и елективно оперираните пациенти во испитуваната група изнесува 3.1/1, односно процентуалната разлика која се регистрира е значајна споредено со контролната група на пациенти. Доколку пак се издвојат како групи итно наспроти елективно оперираните пациенти, стапката на компликации кај итно оперираните пациенти изнесува дури 75,7%, наспроти 24,3% кај елективно оперираните, со што уште посилено статистички ја покажува индикацијата за хируршки зафат во поглед на ургентноста, како силноповрзан фактор со појавата на компликации во раниот постоперативен период. Овој наш наод е забележан и во студијата на Ashwin N Ananthakrishnan⁷⁷, кој во евалуацијата на пациентите со инфламаторни цревни заболувања во кои се вклучени како одделна група

пациентите со Кронова болест доаѓа до податокот дека раните постоперативни компликации се најголеми кај пациентите кои се примени и оперирани во истиот ден, споредено со помалата стапка на компликации кај пациентите оперирани по неколкудневен хоспитален престој. Тоа ќе ги поткрепи и нашите понатамошни излагања, на тој начин што хоспиталниот престој предоперативно е начин за предоперативна не само евалуација, туку и оптимизација на пациентите кои ќе бидат оперирани. Оттаму е и повисоката стапка на компликации кај пациентите кои биваат оперирани поради итни индикации непосредно пред приемот, без простор за какво било подобрување на нивната состојба предоперативно. Спротивно на ова, пак, други студии не ја поврзуваат итната индикација со зголемена стапка на постоперативни компликации. Но, она што е значајно да се спомене тука е дека нивните резултати веројатно произлегуваат од малку поразлична популациона група во поглед на медикаментозниот третман предоперативно. Затоа тие ги образложуваат своите резултати со тоа дека итно оперираните пациенти не биле подложени на модалитетите на медикаментозен третман кои влијаат негативно на постоперативниот период. Истовремено во нивната студија е нагласен и пократкиот интрахоспитален престој кај пациентите со елективна индикација за операција. Riss et al ⁷⁸ објавиле дека итната индикација за хируршки третман е сигнификантно асоцирана со повисока стапка на рецидив. Друга ретроспективна студија, пак, на 116 пациенти оперирани со примарна илеоколектомија во референтен австриски центар во периодот помеѓу 1997 и 2006 година, покажала дека кај итно оперираните пациенти постои шесткратно поголем ризик за потреба од повторен хируршки зафат.

Постојат неколку гледишта кои би ја објасниле оваа асоцираност на итноста на индикацијата за хирургија и зголемената стапка на компликации. Итната индикација може да е знак на сигнификантен дефицит на имуниот одговор на постојната инфламација, поради што доаѓа до една акутна состојба на болеста, без капацитет на организмот да ја разреши поинаку освен да се изведе оперативен зафат. Потоа, кај итните случаи се соочуваме со ограничување во поглед на предоперативната подготовка и интраоперативна евалуација, поради тоа

што податоците покажале дека итно оперираните пациенти паѓаат во рацете и на помалку искусните хирурзи. Можно е на тоа да се должи и развојот на скорешни рецидиви, непосредно по примарниот оперативен зафат.

Резултатите во поглед на половата дистрибуција кај двете групи на пациенти покажаа дека се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и полот на пациентот. Притоа машкиот пол ја зголемува шансата за регистрација на постоперативни компликации за еден и пол пати. Студиите говорат дека факторот пол е особено важен доколку е поврзан и со други фактори на ризик какви што фактори демонстрираше и нашата студија. Важноста на овој податок произлегува во планирањето на типот на оперативниот зафат и предоперативната подготовка кај машките пациенти со присутни дополнителни ризик фактори.

Просечната возраст на пациентите во контролната група изнесува 40.1 ± 14.8 г., а во испитуваната група изнесува 41.7 ± 14.4 г. Според резултатите, споредувајќи ги обете групи, просечните години на старост не се покажаа како статистички сигнификантен фактор. ASA score-от како субјективна оценка на анестезиолошкиот тим за процена на физичкиот статус кај пациентите пред операција беше исто така предмет на евалуација. Во тек на селекцијата на пациентите уште на почетокот на студијата пациентите со ASA score поголем од 4 беа исклучени од студијата со цел нивниот општ физички статус да не наметне погрешни заклучоци при интерпретирањето на ризик-факторите поврзани со постоперативните компликации. Сите испитаници во двете групи, испитувана и контролна беа со ASA score 1-3. Најголем дел од пациентите од двете групи, и од испитуваната и од контролната група беа пациенти со ASA score 2 (КГ – 41,8, ИГ - 45,9 %) по што во испитуваната група следуваа оние со ASA score 3 (37,8%), а најмала стапка на компликации покажа групата со ASA score 1 (16,2%). Притоа, иако не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу ASA score-от и испитуваните групи, трите забележани случаи на постоперативен морталитет се меѓу пациенти со ASA score 3. Исто така просечното време

на операција кај пациентите од контролната и испитуваната група на пациенти не покажа статистичка сигнификантност, поставувајќи уште еднаш сомнеж дека други се факторите кои имаат влијание врз појавата на компликации во постоперативниот период.

Септичните компликации претставуваат најсериозен дел од морбидитетот, едни од најзаканувачките за морталитетот, како и за неуспешноста на третманот по колоректалната хирургија. И покрај значајниот напредок во хируршките техники, предоперативната подготовка и периоперативниот менаџмент, севкупниот ризик за инфективни компликации по колоректалната хирургија се движи од 16 до 51%. Токму поради тоа мониторирањето на инфламаторните маркери е стандард во грижата за пациентите во дигестивната хирургија. Лабораториските маркери кај Кроновата болест се користат како за дијагностички, односно диференцијално дијагностички цели така и за одредување на активноста на болеста и ризикот од компликации, предикција на релапси, планирање на третманот и очекувања по третманот. Од сите лабораториски маркери, C Reactive Protein (CRP) е најистражуваниот, најкористениот и најобјективниот маркер на инфламација кој корелира со активноста на болеста. CRP е пентамерен протеин кој се состои од пет мономери и е еден од најважните протеини на акутната фаза во човековиот организам. Во нормални услови CRP го произведуваат хепатоцитите во ниски количини (<1 mg/l). Во тек на стимулус од акутната фаза, каков што стимулус е инфламацијата, хепатоцитите произведуваат и брзо ослободуваат голема количина на CRP под влијание на IL-6, TNF α и IL -1 β и може да достигне нивоа од 350 до 400 mg/l. Општо земено, кај умерените инфламаторни процеси како што се виралните инфекции нивоата на CRP се движат од 10 до 40 mg/L. Тешките ткивни инфламации обично генерираат нивоа на CRP и над 200 mg/L. За разлика од улцерозниот колитис, Кроновата болест е поврзана со силен CRP одговор⁷⁹. Освен CRP, други нашироко користени лабораториски инфламаторни маркери се и бројот на белите крвни клетки, бројот на тромбоцитите и албуминската концентрација. Порастот на бројот на бели крвни клетки е дел од одговорот на акутната фаза. Иако леукоцитозата не е специфична карактеристика само за

инфламаторните цревни заболувања и е евидентна кај други инфламаторни состојби и стресни случувања, нашата студија покажа дека покачените бели крвни клетки не само што се покачени кај оперираните пациенти поради Кронова болест туку и постои статистички сигнификантна разлика во појавата на постоперативните компликации помеѓу контролната и испитуваната група пациенти. Според вкрстениот однос, предоперативната вредност на покачените леукоцити може да биде независен предиктор во појавата на постоперативните компликации. Неколку автори предлагаат дека постојната предоперативна инфламација е асоцирана со зголемен ризик за постоперативни компликации во колоректалната хирургија.^{80,81} Zuo L et al. објавиле 11,34%-на стапка на интраабдоминални септични компликации. Предоперативните нивоа на CRP >10 mg/L биле независен ризик-фактор за интраабдоминални септични компликации. Притоа повисоките нивоа на CRP (со cut off вредност од 14.50mg/L), како и порастот на нивоата 2 недели пред операцијата се асоцирани со зголемен ризик за интраабдоминални септични компликации.⁸² Нашата студија, анализирајќи ги нивоата на CRP кај пациентите од обете групи, дојде до заклучокот дека разликата помеѓу просечната вредност на CRP помеѓу двете групи е статистички сигнификантна со просечна вредност на CRP од 156,1 mg/L кај испитуваната и 51.1 mg/ L кај контролната група пациенти. Бројките покажуваат дека, иако кај Кроновата болест очекувани се зголемени нивоа на CRP, поради инфламаторната природа на болеста, нивоата кои се значително покачени и кои укажуваат на инфламација од потешок карактер се поврзани со постоперативните септични компликации. Со тоа, ROC-анализата покажува дека бројот на леукоцити и серумските концентрации CRP е одлични предиктори во поставувањето на веројатноста за појава на постоперативни компликации со 88,8% (p=0,000).

Предоперативните концентрации на албуминот, предоперативниот третман со стероиди, постоењето на апсцеси и фистули при лапаротомијата се покажале како сигнификантни ризик-фактори за интраабдоминални септични компликации низ студиите.⁶⁶ Друга студија пак објавува резултати според кои предоперативната загуба на телесната

тежина >10%, интраабдоминалните апсцеси, употребата на стероиди подолго од 3 месеци и рекурентните клинички епизоди на КБ биле сигнификантно поврзани со постоперативните исходи.¹⁶ Други студии пак дошле до наодот дека хемоглобинските концентрации < 10g/mL, употребата на стероиди, интраабдоминалните апсцеси, ниските албумински концентрации, екстензивните ресекции и мултипните претходни операции се сигнификантно асоцирани со постоперативниот морбидитет.^{67,69,83}

Нашите резултати покажаа статистички сигнификантна поврзаност помеѓу појавата на постоперативни компликации и вредноста на тоталните протеини, како и статистичка значајност и предикторна вредност на намалените вредности на албумините и појавата на компликации. Притоа вредностите на вкупните протеини во испитуваната група се движат од 21 до 56 g/L што одговара на просечна вредност од 41,6 g/L, кои вредности се значајно помали од вредностите што се опсервирани кај пациентите од контролната група каде што просечната вредност на тоталните протеини е 60,4 g/L. (38.0-81.0 g/L). Слични се добиените податоци и за вредностите на албумини, односно просечните вредности на концентрацијата на албумини во испитуваната група сигнификантно се разликуваат од просечната концентрација во контролната група 24 g/L наспроти 35 g/L.

Лошата нутриција, односно потхранетоста е поврзана со зголемени стапки на хируршки морбидитет поради низа фактори, меѓу кои студиите го предлагаат и депримиранiot имун систем.⁸⁴ Притоа серумскиот албумин е објективен маркер на нутритивниот статус и е индекс кој ја рефлектира инфламацијата како што е споменато и погоре во делот за влијанието на инфламаторните маркери, а дополнително на сето ова, албуминот има важна улога во заздравувањето на раните и синтезата на колагенот.^{85,86} Хипоалбуминемијата е резултат на комбинирани ефекти на инфламација и малнутриција.⁸⁵ Неколку студии ја демонстрираа поврзаноста помеѓу хипоалбуминемијата и хируршките исходи. Во една таква студија на 54 215 хируршки случаи, исклучувајќи ги притоа кардиолошките случаи, од National VA Surgical Risk Study, нивоата

на албумин се покажале како добар предиктор на хируршкиот исход, особено однесувајќи се притоа на постоперативниот морталитет и морбидитет, сепсата и мајорните инфекции.⁸⁷

Една мета-анализа на 90 кохортни студии и девет контролирани студии покажа дека хипоалбуминемијата е независен предиктор на појавата на несакан постоперативен исход кај тешкоболните пациенти.⁸⁸ Слични наоди се добиени и кај пациентите со Кронова болест. Така Yamamoto et al.⁶⁶ направиле ретроспективна анализа на 343 оперирани пациенти кај кои била направена интестинална анастомоза и дошле до резултатот дека нивоата на албумин под 30g/L се независен ризик-фактор за појава на постоперативни компликации. Ние исто така дојдовме до тоа дека хипоалбуминемијата е предикторен ризик-фактор за појава на постоперативни компликации.

Албуминот, произведен од страна на црниот дроб, е протеин на акутната фаза чиј полуживот е околу 20 дена и е подложен на алтерации од страна на цитокините и проинфламаторните медијатори кај пациентите со КБ.⁸⁹ Скорешните студии посочуваат дека мерењето на серумските концентрации на албуминот е едноставна и лесна метода за евалуација на нутритивниот и имунолошкиот статус кај пациентите со инфламаторни цревни заболувања. Серумскиот албумин е особено значаен за заздравувањето на раните и синтезата на колагенот на местата на креирање на анастомози, додека пак хипопротеинемијата води до едем на ткивата и нарушувања во синтезата на колагенот, резултирајќи со висок ризик за дехисценција на анастомозата.^{90,91} Серумскиот албумин исто така има влијание на имуниот одговор.^{92,93} Студијата на Slotwinski et al. покажа дека тешкоболните пациенти хоспитализирани во единицата за интензивна нега имаат значајни пореметувања во експресијата на гените асоцирани со вродениот антимицробен имунитет, зависно од нутритивниот статус, и тоа може значајно да влијае на нивниот клинички исход.⁹² Во друга студија, пак, направената ретроспективна анализа на 324 пациенти со инфламаторни цревни заболувања, авторите дошле до заклучокот дека случаите кај кои се забележани ниски концентрации на серумски албумин имале и ниски серумски нивоа на

имуноглобулините IgG и IgM.⁹³ Со тоа, сите погореспоменати студии индицираат дека серумскиот албумин игра витална улога во репарацијата и заздравувањето на ткивата и имуниот одговор. Хипоалбуминемијата ја рефлектира малнутрицијата, а со тоа има мајорен импакт на постоперативните исходи. Оттука, бидејќи хипоалбуминемијата е одраз на малнутрицијата и имунолошката дисфункција, а истите се директно поврзани со постоперативните компликации, од особено значење е да се обрне внимание на нутритивниот менаџмент. Неколку публикации посочуваат дека нутритивниот менаџмент е од огромно значење кај пациентите со гастроинтестинални болести.^{94,95} Во една друга претходно публикувана студија, пациентите кај кои била ординирана предоперативна ентерална нутриција во времетраење од 3 месеци имале значително повисоки серумски концентрации на албумин и пониски концентрации на CRP, при што нивниот ризик за интраабдоминални септични компликации бил помал.⁹⁶ Друга студија покажала дека меѓу пациентите подложени на нутритивна поддршка не се јавиле постоперативни компликации споредено со стапка од 27,7% на компликации кај контролната група пациенти.⁹⁷ Сите овие студии ја покажуваат особената важност на нутритивниот менаџмент во редуцирањето на инциденцата на постоперативни компликации. Но, за одбележување е тоа што обичната, односно стандардната супституција со егзоген хуман албумин не ги намалила стапките на смрт или на мајорни компликации, веројатно поради тоа што истото не го решило проблемот со етиологијата на хипоалбуминемијата, а, од друга страна, егзогениот албумин брзо бидува деградиран. Затоа е потребен интегриран менаџмент околу нутритивната поддршка потребна да се подобрат концентрациите на серумски албумин, во што е важно да се постигне нутритивна и физиолошка стабилизација на пациентите. Од друга старана, пак, други студии покажаа дека третманот на хипоалбуминемичните пациенти со егзоген хуман албумин резултира со повеќе од двократно намалување на стапката на мајорни компликации.^{98,99} Една скорешна мета-анализа на 71 рандомизирано истражување покажала дека администрацијата на албумини сигнификантно го намалила севкупниот морбидитет меѓу

хоспитализираните акутно болни пациенти. Сепак, малку се студиите кои го анализираат ваквиот импакт кај хируршки третираните пациенти со КБ. Сепак, и покрај тоа, физиолошките карактеристики на албуминот кои придонесуваат за нормализирање на онкотскиот притисок и вродениот имун одговор, што помага во објаснувањето на можните бенефити обсервирани по коригирање на хипоалбуминемијата. Постојат студии кои го поддржуваат креирањето стома наместо примарна анастомоза кај пациентите со хипопротеинемија, односно со ниски концентрации на албуминот. Заклучно, хипоалбуминемијата е силен предиктор на појавата на постоперативните компликации. Така покажаа и резултатите од нашата студија. Затоа понатамошните насоки треба да водат кон соодветна предоперативна нутритивна поддршка.

Анемијата е честа и важна компликација на КБ. Еден систематски преглед на пациенти со КБ објавил стапка на преваленца на анемијата помеѓу 6,2 и 73,7%.¹⁰⁰ Некои студии објавуваат дека анемијата е асоцирана со постоперативни компликации кај пациенти со КБ.^{83,101} Во една голема кохортна студија Mussalam et al.¹⁰² објавиле дека дури и благите форми на предоперативна анемија се асоцирани со зголемен ризик за постоперативен морталитет и морбидитет кај оперираните пациенти. И резултатите од нашата студија, анализирајќи ги предоперативните вредности на еритроцитите (Ер) и концентрациите на хемоглобинот (Hgb), покажаа дека предоперативната вредност на намалените вредности на Ер и на концентрациите на хемоглобинот делуваат предикторно на појавата на постоперативни компликации, односно дека се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу појавата на компликации и намалените вредности на Ер, односно на хемоглобинските концентрации. Притоа, просечните вредности на Ер во испитуваната наспроти контролната група беа $3.3 \times 10^9/L$, наспроти $4.3 \times 10^9/L$ соодветно, додека, пак, просечните вредности на хемоглобинските концентрации помеѓу испитуваната и контролната група беа 90,5 g/L и 118.9 g/L соодветно. Оттука, овој наод на нашата студија води до заклучокот за потребата од внимателно разгледување и адекватно интервенирање со цел корекција на предоперативната анемија кај најголем дел од пациентите. Актуелните протоколи препорачуваат мерење

на вредностите на хематокритот во временски период од најмногу 28 дена пред закажаниот хируршки зафат, со цел навремено интервенирање кај пациентите со анемија. И нашата студија го поддржува истото бидејќи, барем кај елективните случаи, третманот на предоперативната анемија пред оперативниот зафат треба сериозно да биде земен предвид. Патофизиологијата на анемијата врз појавата на постоперативни компликации е еден комплексен механизам. Најголем дел од кислородот во крвта е врзан со хемоглобинот. Оттука и анемијата резултира со сигнификантна редуција на испораката на кислород. Како одговор на анемијата се активираат серија компензаторни механизми со цел да ја обезбедат кислородната достава во ткивата. Тука спаѓаат зголемената кислородна екстракција од ткивата како што се бубрезите, скелетните мускули и кожата, редистрибуција и пораст на СО (анемијата предизвикува намалена вискозност на крвта, со што се редуцира системскиот васкуларен отпор и се зголемуваат концентрациите на СО, кој се редистрибуира кон органите со висока кислородна потрошувачка - срцето и мозокот), како и промена на хемоглобинскиот афинитет за кислород, со што истиот бива намален со цел негово ослободување во ткивата со повисок парцијален притисок. Доколку овие компензаторни одговори се инсуфициентни да одржат адекватна достава на кислородот, тогаш падот на парцијалниот притисок на кислородот тригерира започнување каскада на интрацелуларни механизми на адаптација, кои водат кон метаболно префрлање кон анаеробното користење на гликозата. Во предоперативниот период овие компензаторни механизми може да бидат преоптоварени. Причина за дисбалансот помеѓу кислородната достава и потребите за кислород лежат во низа промени кои предизвикуваат или намалена кислородна достава или зголемени кислородни потреби. Причини за намалена достава на кислород се: редуцирањето на концентрациите на СО како резултат на хиповолемијата или срцевата депресија од страна на лекови какви што се анестетиците, пад на кислородната сатурација поради ателектаза, постоперативна пневмонија или тромбемболичен настан, понатамошно намалување на хемоглобинските концентрации како последица на хируршката крвозагуба или инхибиција на еритропоезата поради променетото

цитокинско милје, зголемен афинитет на хемоглобинот за кислород поради поместување кон лево на ODC кривата поради хипотермијата. Од друга страна, пак, болката, треската и одговорот на стрес придонесуваат за зголемување на потребите од кислород.¹⁰³ Оттука е и заклучокот кој го покажуваат и нашите резултати, а тоа е дека предоперативната анемија е сигнификантен, но променлив ризик-фактор за несакан периперативен исход. Затоа е неопходно да се усвои пристапот на детекција, евалуација и менаџмент на предоперативната анемија.

Речиси сите пациенти со КБ земаат некаков тип на имуномодулаторна терапија во моментот на операција; притоа голем дел од нив земаат комбинација од повеќе агенци. Употребата на овие лекови е докажано ефективна во индукцијата и одржувањето на ремисиите кај пациентите со КБ. Како и да е, влијанието на имуносупресивните лекови на постоперативниот исход е дискутабилно. Дел од студиите покажуваат дека употребата на овие лекови може да биде независно поврзана со појавата на постоперативни компликации,^{104,105} додека други студии не покажуваат каква било поврзаност. Нашата студија спроведена врз 92 учесника во истата покажува дека најголем дел од пациентите од двете групи – од контролната (88,2%) и од испитуваната група (85,7%) примале имуномодулаторна терапија, и тоа: 5 аminosалицилна киселина (Salofalk), Azathioprine (Imuran) и кортикостероидна терапија било поединечно или во нивни меѓусебни комбинации. Резултатите покажаа дека не постои статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи. Што се однесува, пак, на времетраењето на терапијата кај пациентите од двете групи, иако статистички несигнификантно се забележува подолго времетраење на должината на медикаментозниот третман кај пациентите од испитуваната група споредено со пациентите од контролната група пациенти (14,6 години наспроти 11,4 години). Податоците од литературата се нејасни во поглед на тоа дали стероидите се поврзани со зголемен ризик за постоперативни компликации. Се покажало дека користењето на стероидите го намалува заздравувањето на анастомозите, со што се зголемува ризикот од појава на постоперативните компликации. Исто така, пролонгираната употреба на стероидите може да води до влошување на општата состојба на пациентите. Така, Tzivanakis преферирал примарно

креирање на стома наместо примарна анастомоза во услови на присуство на два ризик-фактора (употреба на стероиди и предоперативно постоење на апсцеси). И во нашата студија од 85,7% од пациентите од испитуваната група кои биле на долготраен медикаментозен третман, 42,8%, односно една половина од пациентите примале кортикостероидна терапија, додека оваа стапка е помала кај пациентите од контролната група, односно истата изнесува 23,2% од 88,2%. Влијанието на имunosупресивната терапија на хируршкиот третман е контроверзно. Според клиничките и лабораториските податоци, имunosупресивната терапија има негативно влијание на постоперативниот исход на тој начин што влијае врз заздравувањето на анастомозата и ја зголемува стапката на инфективни компликации.

Студиите во тој поглед се исто така несигурни, односно дел од нив не покажуваат никакво влијание на имunosупресивите врз постоперативните компликации^{106,107}, додека други покажуваат било позитивно било негативно влијание на постоперативниот исход.^{108,109} Така и во нашата студија 42,8% од пациентите во испитуваната група примале имunosупресивна терапија, додека овој процент во контролната група изнесувал 25,3%. Во нашата група пациенти нема пациенти третирани со најновите биолошки модалитети на третман. Што се однесува, пак, на биолошката терапија, се смета дека биолошките агенси се поврзани со несакани ефекти поради нивното моќно имunosупресивно дејство, при што атенуираниот имун одговор може да го зголеми ризикот од дехисценција на анастомозата и септични компликации.^{110,111} Сепак, влијанието на биолошките лекови на хируршкиот исход е тема на сомнеж. Извесни студии доаѓаат до резултати во кои анти TNF третманот е поврзан со зголемен ризик од постоперативни компликации, додека пак други студии не дошле до ваква поврзаност. Резултатите од опсежните мета-анализи за ефектот на анти TNF третманот и постоперативните компликации се исто така контроверзни.^{112,113} Денес светот развива палета на нови биолошки терапевтски можности. Истите може да се групираат во анти TNF α агенси, антиинфламаторни цитокини, селективни адхезиони молекули, инхибитори на Th1 поларизација и активатори на вродениот имун систем. Новите модалитети на биолошки третман веројатно ќе

понудат слична ефикасност во смисла на ослободување од симптоми, но со различни механизми на делување, што може да овозможи нови комбинации во терапевтските режими, особено кај „non-responder“ пациентите. Иако импактот кој современите биолошки терапевтски модалитети го имаат врз развојот на постоперативните компликации е многу актуелна тема низ светските студии, во моментот не би навлегувале подетално ниту во влијанието, ниту во механизмите преку кои биолошките агенси би влијаеле на постоперативниот исход бидејќи во нашата студија пациентите не се корисници на овој модалитет на третман. Тоа не се однесува само на учесниците во ова истражување, туку општо на заболениите од Кронова болест во нашата земја.

Предоперативното присуство на апсцес е честа компликација на Кроновата болест, со стапка на јавување помеѓу 10 и 30%.^{67,76,114} Истото може да претставува одраз на напредна активност на болеста и се смета за независен ризик-фактор за консекутивна појава на постоперативни компликации. Резултатите од нашата студија го покажаа истото, односно присуството на апсцеси кај пациентите од испитуваната група покажа статистичка сигнификантност во однос на јавувањето на постоперативните компликации набројани погоре во текстот. Изработениот вкрстен однос покажа уште дека предоперативните апсцеси делуваат предикторно за појавата на постоперативните компликации. Овие резултати и заклучоци се конзистентни со тековните мислења и препораки за тоа дека абдоминалните апсцеси би можеле да бидат третирани со конзервативни методи каква што на пример е перкутаната дренажа и антибиотскиот третман, со цел да се направи обид да се одложи хируршкиот зафат во услови на една ваква акутна состојба.^{114,115} Многубројни студии ја покажуваат ефикасноста на перкутаната дренажа на апсцесите со цел намалување на инциденцата на интраабдоминални септични компликации. Денес во светот нашироко е прифатено дека перкутаната дренажа на апсцесите пред оперативниот зафат е одлична опција, со цел овозможување хируршкиот третман да биде изведен како процедура во еден чекор, односно да се избегне креирањето на стома во еден, а потоа враќањето на истата во втор оперативен акт. Студиите исто

така покажуваат дека дренажата на апсцесите би можела дури и да ја реши актуелната состојба на пациентот, избегнувајќи притоа оперативен зафат. Студијата на Smedth, како што носи име и нејзиниот наслов, покажува дека предоперативниот менаџмент на пациентите во кој спаѓа и третирањето на апсцесите е најважен и најјак позитивен предиктор за постоперативен тек без појава на компликации.¹¹⁶ Заклучно литературата ја поддржува тезата дека перкутаната дренажа во комбинација со одложен хируршки третман ја подобрува состојбата на пациентите пред оперативниот зафат и е асоцирана со помали стапки на постоперативен морбидитет, помала стапка на оперативни зафати со креирање на стома и поштедлива ресекција. Со тоа би требало и во нашата практика предоперативното постоење на апсцеси да биде верификувано и третирано предоперативно со перкутана дренажа и антибиотски третман, особено земајќи ги предвид резултатите од студијата кои покажаа дека пациентите од контролната група кај која не се јавиле постоперативни компликации во огромен дел, односно близу 95% од нив, немале присуство на интраабдоминален апсцес кој процент е двојно помал кај пациентите кај кои се јавиле компликации, односно околу 51%. Слично на присуството на интраабдоминален апсцес, присуството на фистули, верифицирани со интраоперативниот наод, е ризик-фактор кој не само што во компаративната анализа е статистички сигнификантен за појавата на постоперативни компликации туку истиот е и фактор-предиктор за овој постоперативен морбидитет. Нашите резултати се конзистентни со резултатите од многубројни анализи низ литературата и бројките за постоењето, односно непостоењето на фистули во двете групи се речиси идентични со бројките за интраоперативниот наод на апсцеси. Иако присуството на ваква септична компликација на самата болест како што е постоењето на апсцесите и консекутивната појава на постоперативниот морбидитет може да делуваат дека се последица на итноста, односно ургентноста на самата индикација за оперативен третман, во контролната група пациенти кај кои не се јавуваат постоперативни компликации соодносот на итно наспроти елективно оперираните пациенти е близу 1:1, додека, пак, соодносот на јавување/нејавување на макроскопски интеринтестинални апсцеси,

односно фистули во истата група е некаде 9:1. Овие соодноси се помалку драстични во испитуваната група пациенти каде што односот помеѓу итно и елективно оперираните пациенти е околу 3:1, додека пак пропорцијата меѓу постоење - непостоење на апсцеси, односно фистули е околу 1:1. Тоа би ја исклучило претпоставката дека постоењето на апсцеси е во склоп на итната индикација за оперативен третман, а силно би ја нагласило тезата дека непостоењето на интраабдоминални апсцеси и фистули е силен независен позитивен предиктор за подобар, односно помалку комплициран постоперативен период.

Во однос на другите разгледувани интраоперативни фактори на ризик, предмет на анализа беше и времетраењето на оперативниот зафат. Резултатите добиени од податоците со кои работевме покажаа дека разликата помеѓу просечното времетраење на операцијата помеѓу двете групи е статистички несигнификантна.

Хируршката интервенција кај Кроновата болест најчесто вклучува ресекција на сегмент од цревата кој е видливо инволвиран во инфламаторниот процес со последователна ресторација на интестиналниот континуитет со анастомоза (термино-терминална, латеро-латерална, термино-латерална). Ресекција со анастомоза беше модалитет на хируршки третман и на пациентите од нашата студија. Сè уште постојат контроверзии околу тоа каде и како треба да биде направена хируршката ресекција. Некои од хирурзите, а особено во претходната декада се држеле до ставот дека е потребно да се преземат сите можни чекори, вклучувајќи притоа и frozen section со цел обезбедување чисти ресекциони маргини, сето ова поткрепено од убедувањата дека така би се намалила стапката на постоперативните компликации, а истовремено би се намалила и стапката на рекуренца на болеста, додека, пак, други хирурзи во анализата на нивната работа не нашле никаква промена во стапката на постоперативните компликации, ниту, пак, во стапката на постоперативна рекуренца, која би корелирала со хистолошкиот статус на ресекционите маргини.¹¹⁷⁻¹²⁴ Во поглед на ресекционите маргини, резултатите од нашата студија покажаа дека не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу групите и ресекционите маргини.

Притоа за испитувана група беа земени само пациентите кај кои се јавила дехисценција на анастомоза наспроти сите други пациенти кај кои не дојде до оваа постоперативна компликација. Резултатите покажуваат дека заздравувањето на интестиналните анастомози е можно и во присуство на активна болест. Кроновата болест е болест која ја зафаќа целата гастроинтестинална туба, па оттаму негативните ресекциони маргини тешко се постигнуваат поради присуството на макар болест со низок степен на активитет долж целата интестинална должина. Студијата на Simi et al., пак, покажала дека перианастомотските компликации (дехисценции на анастомоза, формирање апсцеси, фистули и крвавење) биле значително почести кај пациентите со хистолошки резидуална болест при макроскопски чисти ресекциони маргини.¹²⁵ До слични резултати дошле и Shental et al.,¹²⁶ кои, анализирајќи ги резултатите од нивните оперирани пациенти, дошле до резултати кои покажуваат дека позитивните ресекциони маргини на хистопатолошка анализа го зголемуваат ризикот за постоперативни септични компликации.¹²⁷ Уште една скорешна студија на 70 пациенти со оперирани со ресекција со анастомоза поради Кронова болест не покажува поврзаност помеѓу позитивните ресекциони инфламаторни маргини и појавата на компликации од типот на дехисценција на анастомозата или формирање апсцеси.

Неколку автори од Одделот за инфламаторни цревни заболувања при St Mark's Hospital, Harrow, UK Department of Surgery and Cancer, Imperial College London спровеле студија на 163 пациенти од нивниот центар со цел детерминирање на предиктивните ризик-фактори поврзани со постоперативните септични компликации кај илеоколична ресекција, како и насоки за пред и периоперативната оптимизација на техниките со цел подобрување на исходот.¹³² Меѓу останатите ризик-фактори ресекционите маргини во нивната студија покажале асоцираност со појавата на интраабдоминални септични компликации. Други студии покажуваат и дека должината на ресецираните црева не корелира ниту со стапката на постоперативна рекуренца. Литературата изобилува со конфликтни податоци, од оние во кои авторите сметаат дека широките ресекции (индицирани според предоперативната екстензија на болеста)

се поврзани со повисоки стапки на постоперативна рекуренца, додека други не го поддржуваат ова гледиште и резултати.¹²⁹⁻¹³¹ Но, и покрај нееднаквоста на податоците, ЕССО ја декларира екстензивната цревна ресекција > 50 cm, за предиктивен ризик фактор за постоперативна рекуренца.¹²⁵

Според хируршките постулати, клуч за успешна анастомоза е прецизното спојување на два вијабилни краја на цревата со максимално избегнување тензија.¹³² Оттука, најважните фактори во креирањето на интестиналните анастомози се прецизната техника, доброто крвоснабдување и избегнување тензија. Но многубројни фактори од страна на пациентот (нутритивен статус, хемодинамски статус, микроваскулатура, високодозажна стероидна терапија, анемија, уремија, дијабетес, предоперативна радиотерапија итн.), како и технички фактори (прецизната серомускуларна апозиција, дистална опструкција, фекална контаминација и др.) може да влијаат на заздравувањето на анастомозата. На изборот на анастомотската техника влијае дијаметарот на интестиналните краеве, присуството на едем, местото на креирање на анастомозата, контаминацијата, времето со кое се располага, опремата, како и основната патологија на заболувањето. При оперативните зафати на пациенти со КБ со креирање анастомози, што претставува предмет и на нашето истражување, постојат повеќе фактори кои треба да се земат предвид. Тоа се ризикот за рецидив на болеста и потребата од ре-операција. Ова исто така може да влијае на изборот на анастомотската техника. Пациентите од нашата студија беа оперирани со илеоколична ресекција со рачношиена примарна анастомоза во еден или два слоја, и тоа термино-терминална, термино-латерална и латеро-латерална. Една мета-анализа објавена во 2007 г. ги компарира рачношиените терминотерминални анастомози со другите анастомотски техники по направена ресекција кај пациенти со Кронова болест. Притоа биле вклучени две рандомизирани и шест нерандомизирани студии опфаќајќи притоа вкупно 661 пациент. Стапката на дехисценција на термино-терминалните анастомози изнесувала 6,7% споредено со 1,2% кај другите анастомотски техники ($p=0,02$).¹³³ Уште една мултицентрична рандомизирана студија се осврнала на анастомотските техники кај

Кроновата болест. Сто седумдесет и пет пациенти биле рандомизирани во група со рачношиена термино-терминална или степлер латеро-латерална анастомоза. Стапките на анастомотска дехисценција биле исти во двете групи (7% за шиените, 7% за степлер методата). Истото се однесувало и на другите компликации. Слични резултати се добиле и за рецидивите - ендоскопски докажани како и за стапките на симптоматски рецидив. Најголемиот дел од студиите денес ја фаворизираат латеро-латералната степлер анастомоза или, пак, резултатите одат во прилог на тоа дека рачните сутури и степлер техниките даваат еквивалентни резултати.¹³⁴⁻¹⁴⁰ Бидејќи во нашата студија сите анастомози беа рачношиени, направивме анализа на стапката на дехисценции кај различно креираните анастомози – термино-терминална, латеро-латерална, термино-латерална. Резултатите покажаа дека процентуалната разлика која се регистрира во однос на регистрација на компликации кај одредени анастомози е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ ($p = 0.0774$, $p = 0.3538$, $p = 0.3172$). Притоа слична пропорција отпаѓа на термино-терминалните и латеро-латералните анастомози, односно со вкупно учество со 36%, односно 42% од вкупно оперираните пациенти, додека, пак, на термино-латералните отпаѓа најмал процент од 20%. Стапката на јавување на дехисценција меѓу различните анастомози е 11,8% за ТТ анастомоза, 31,6 % за Т-Л анастомоза и 20,5% за ЛЛ. Иако разликата е статистички несигнификантна, процентот е помал кај Т-Т анастомозата.

Тоа може да се должи на пофизиолошкото моделирање и попрецизното апроксимирање на интестиналните краеве кај овој тип на анастомози без оставање слеп простор кој би бил потенцијален извор на инфективен процес. Сепак, бројките немаат статистичка значајност и, иако се работени од различни хирурзи, студиите покажуваат дека хирургот не е значаен фактор за анастомотското попуштање.¹⁴¹ Студиите низ светот се поконцентрирани на споредбата на рачношиените со степлер анастомозите, што не е практика во нашата работа.

Хируршкиот третман на инфламаторните цревни заболувања, посебно на Кроновата болест, претставува голем предизвик. Самото заболување има долготраен, хроничен тек со последици кои значајно влијаат на

квалитетот на живот на пациентот. Хируршкиот третман, иако на крајот на палетата на модалитетите на третирање, за жал не е ниту последен, а уште помалку дефинитивен третман на ова тешко хронично заболување со досега сè уште неразјаснета етиологија. Она со што се соочуваат хирурзите при справувањето со овие пациенти е комплексен проблем. Тоа значи дека пред предизвикот оперативен третман на пациент со Кронова болест стојат неколку важни прашања, од чии одговори во голем дел ќе зависи успехот од лекувањето.

Најпрво тоа е општата состојба на пациентот, времетраењето на самата болест, начините на третман во тек на најчесто долгогодишната борба со оваа болест, типот на оперативен третман, новите моменти на оперативниот стол, и текот на постоперативните денови. Светот денес се води од т.н. cost/benefit принцип на менаџирање со пациентите, кој значи корист и цена која треба да се плати за таа корист во една апстрактна смисла на зборот, односно калкулираните ризици да не се поголеми од придобиената корист од лекувањето, но истовремено се води борба и со економските трошоци и финансиските оптоварувања на здравствените системи. Горенаведениот принцип е особено важен во лекувањето на хроничните заболувања како што е Кроновата болест. Еден хируршки третман никогаш не значи и последен. Еден хируршки третман никогаш не може да гарантира излекување, а секој хируршки третман е поврзан со низа опишани компликации и финансиски оптоварувања.

Зборот компликации е еден од најупотребуваните зборови во описот на текот на ова заболување. Самите компликации на болеста се индикација за оперативен третман. А оперативниот третман може да води до компликации, кај ова и без тоа тешко заболување. Нашите бројки кои за прв пат ги изработуваме во нашата популација говорат за тоа дека стапката на компликации кај нашите пациенти ја надминува горната светска гранична вредност. 40% од оперираните пациенти со примарна анастомоза пројавуваат компликации во раниот постоперативен период. Овој резултат наметнува неколку прашања: Каква е предоперативната состојба на нашите пациенти? Дали нашите критериуми за оперативен третман се разликуваат од светските? Дали конзервативниот третман е

адекватен и дали можеби истиот трае предолго? Оттука студијата тргна од иследувањето на предоперативната состојба на нашите пациенти. Светската литература говори за неопходниот мултидисциплинарен пристап, дури и во подготовката на пациентите за хируршки третман на Кроновата болест. Поради евидентната стапка на постоперативни компликации, многубројните податоци од референтната литература посочуваат дека намалувањето на стапките на постоперативниот морбидитет може значајно да се постигне со адекватно предоперативно оптимизирање на пациентите.

Нашите резултати покажаа дека извесни предоперативни фактори значајно влијаат на појавата на компликациите, а со тоа и ја потврдивме тезата, односно го добивме и одговорот на првото прашање за високата стапка на компликации што ја евидентираме. Неспорно е постоењето на малнутриција, анемија, септични состојби, инфламација и инфекција, на напредната, односно на тешка форма на болест кај овие пациенти, но контролираните студии низ светот покажуваат дека навремената корекција на овие параметри ќе ги намали постоперативните компликации, ќе го намали времетраењето на болничкиот престој, а со тоа ќе се подобри квалитетот на раниот постоперативен период.

Вреден е за вложување секој напор кој ќе ја подобри предоперативната потхранетост, односно хипопротеинемијата, кај овие пациенти, корекција на анемијата, корекција на септичните компликации со адекватен антибиотски третман, како и навремена дијагноза и дренажа на постојните апсцеси, адекватно испланирана цревна ресекција во согласност со интраоперативниот наод.

Предоперативните наоди на испитаниците од нашата група покажаа долготраен тек на болеста и субоптимална состојба во моментот на хируршкиот зафат кој резултираше со висока стапка на постоперативни компликации.

Актуелната литература покажува дека императив за подобар постоперативен исход е предоперативната оптимизација на пациентите.¹¹⁴

Резултатите од нашата студија, иако во добар дел очекувани, сега научно докажани и поткрепени, отвораат нови насоки за размислување околу она што денес светот го работи, а тоа е оптимизирање на пациентите со Кронува болест уште пред да стигнат на оперативниот стол.

Ова истражување имаше неколку ограничувања, меѓу кои првично би го спомнале податокот што нашите здравствени регистри не располагаат со точна бројка на пациенти кои боледуваат од инфламаторни цревни заболувања. Оттука бевме лимитирани во процената на онаа пропорција на пациенти кои завршуваат на хируршките оддели. Исто така, лимитирани се и податоците за тоа колкав дел од вкупните хоспитализации кај нас поради егзацербации на заболувањето завршуваат повторно на Клиниката за дигестивна хирургија.

Овие бројки не ги спомнуваме само како сува бројка која би дала одраз на карактеристиките и текот на болеста кај пациентите од нашата популација, туку самиот податок за хоспитализацијата, нејзината причина и должина на болнички престој, извлекувајќи го притоа оттука и бројот на пациенти кои ќе бидат подложени на хируршки третман, ќе отвори простор кој би значел дека во тек на таквите хоспитализации би можело да се вметнат мерките за евентуално подобрување на состојбата кај пациентите кои и тоа како можат во скоро време да завршат на хируршките оддели.

Исто така лимитирачки фактор на студијата е нејзиниот ретроспективен дел, при што медицинската документација кај дел од случаите беше нецелосна поради што таквите случаи беа исклучени, голем дел од пациентите се изгубени, и не беше можно да се оствари контакт за податоци околу понатамошниот тек на болеста. Но, и светските студии од сличен тип ваквата евалуација ја работат по принцип на ретроспективно сублимирање на податоците неопходни за добивање на резултатите. Оваа студија вклучува пациенти од еден хируршки центар, но оперирани од различни хирурзи, што може да биде фактор на ограничување на реалните резултати, но и во цитираните истражувања од еминентни светски истражувачи и центри, анализите за хируршки

третираны пациенты поради Кронова болест ги обработуваат на сличен начин.

Тоа веројатно се наметнува од релативно малата бројка на пациенты оперирани од оваа патологија по хирург, поради што анализите се колективни, односно се темелат на работа и податоци на хируршки центри.

Изработката на оваа студија е веќе вовед во наредна во која би се покажал очекуваниот бенефит од корекција на ризик-факторите кои оваа студија ги покажа како предиктивни за појава на постоперативни компликации.

7. ЗАКЛУЧОК

Бројката на оперирани пациенти со примарна ресекција со анастомоза во 10-годишен интервал изнесува 92 пациенти и покажува тренд на пораст.

Тренд на пораст не се регистрира кај стапката на појава на постоперативни компликации.

Стапката на рани постоперативни компликации кај пациентите оперирани поради компликации на Кроновата болест со примарна ресекција со анастомоза изнесува 40,2%.

Обработката на податоците покажа дека итноста на индикацијата за оперативен зафат, машкиот пол кај пациентите, предоперативните вредности на инфламаторните параметри C-Reactive Protein (CRP) и леукоцити (LE), анемијата, хипоалбуминемијата и хипопротеинемијата, интраоперативниот наод на апсцеси и фистули, позитивно корелираат со појавата на рани постоперативни компликации. Леукоцитозата и серумските концентрации на C-reactive protein се покажаа како најјакви предиктори за појавата на рани постоперативни компликации.

Примањето кортикостероидна, односно имуносупресивна терапија не покажа статистички сигнификантна разлика меѓу групите. Сепак, се регистрира подолготрајно примање на терапијата кај пациентите од испитуваната група.

Возраста, времетраењето на оперативниот зафат, видот на рачношиена анастомоза, како и статусот на ресекционите маргини не покажаа

поврзаност со појавата на постоперативни компликации во раниот постоперативен период.

Предоперативното оптимизирање на пациентите од нашата популација е императив за во иднина во услови на постоење на горенаведената висока стапка на појава на постоперативни компликации.

Неопходно е мултидисциплинарно здружување за изработка на регистри, план и протоколи за третман на пациентите со Кророва болест и инфламаторни цревни заболувања во Р Македонија.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. 50.Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 2002 Jul. 184(1):45-51.
2. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, et al. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:1215.
3. Alós R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol* 2008; 14:5532.
4. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum.* 2007 Mar;50(3):331-6.
5. Appau K.A, Fazio VW, Shen B, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1738-44.
6. Appau KA, Fazio VW, Shen B, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1738.
7. Appau K.A Fazio V.W Shen B et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1738-44.
8. Ashwin N Ananthakrishnan, MD, MPH^{1,2} and Emily L McGinley, MPH³Weekend Hospitalizations and Post-operative Complications following urgent surgery for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May; 37(9): 895-904.
9. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008 Aug. 40(8):955-62.
10. Baumgart DC. Endoscopic surveillance in Crohn's disease and ulcerative colitis: who needs what and when?. *Dig Dis.* 2011. 29 Suppl 1:32-5.
11. Bellolio F, Cohen Z, MacRae HM, et al. Strictureplasty in selected Crohn's disease patients results in acceptable long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:864.
12. Bergamaschi R, Pessaux P, Arnaud JP. Comparison of conventional and laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1129.
13. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg.* 2000;87:1697-170.
14. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Hospitalisations and surgery in Crohn's disease *Gut.* 2012 Apr; 61(4):622-9.
15. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Hospitalisations and surgery in Crohn's disease *Gut.* 2012 Apr; 61(4):622-9.
16. Bode M, Eder S, Schurmann G. [Perianal fistulas in Crohn's disease--biologicals and surgery: is it worthwhile?]. *Z Gastroenterol.* 2008 Dec. 46(12):1376-83.

17. Brown R.O, Bradley J.E, Bekemeyer W.B, Luther R.W. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. *Crit Care Med.* 1988;16:1177–1182.
18. Bruewer M, Utech M, Rijcken EJ, Anthoni C, Laukoetter MG, Kersting S, et al. Preoperative steroid administration: effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohn's disease. *World J Surg.* 2003;27:1306–1310.
19. Burrill B. Crohn "Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. 1932". *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 67 (3) 263.–268.
20. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1984 Oct. 29(10):913-20.
21. Cellini C, Safar B, Fleshman J. Surgical management of pyogenic complications of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:512.
22. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:878.
23. Cooper JC, Jones D, Williams NS. Outcome of colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 1986;68:279–282.
24. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* Feb 23 2008. 371(9613):660-7.
25. D'Haens GR, Gasparitis AE, Hanauer SB. Duration of recurrent ileitis after ileocolonic resection correlates with presurgical extent of Crohn's disease. *Gut.* 1995;36:715–717.
26. Dietz DW, Fazio VW, Laureti S, et al. Strictureplasty in diffuse Crohn's jejunoileitis: safe and durable. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:764.
27. DonBR, KaysenG. Serum albumin: Relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004;17:432–7.
28. Dreznik Y, Horesh N, Gutman M, Gravetz A, Amiel I, Jacobi H, Zmora O, Rosin D. Preoperative Nutritional Optimization for Crohn's Disease Patients Can Improve Surgical Outcome. *Dig Surg.* 2017 Nov 1.
29. D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis.* Mar 2008. 14(3):367-73.
30. Duerr RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* Nov-Dec 2003. 37(5):358-67.
31. Economou M, Zambeli E, Michopoulos S. Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences. *Ann Gastroenterol.* 2009;22(3):158-67. Available at Accessed: December 11, 2012.
32. El-Hussuna A Krag A Olaison G Bendtsen F Gluud LL. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:1423–33.
33. Farmer RG, Hawk WA and Turnbull RB Jr. Indications for surgery in Crohn's disease: Analysis of 500 cases. *Gastroenterology* 1976; 71: 245–250.
34. Fasth S, Hellberg R, Hulten L, Magnusson O. Early complications after surgical treatment for Crohn's disease with particular reference to factors affecting their development. *Acta Chir Scand.* 1980;146:519–526.
35. Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996; 224:563.

36. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:791.
37. Focchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. Jul 1998. 115(1):182-205.
38. Foley EF, Borlase BC, Dzik WH, Bistran BR, Benotti PN. Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomized trial. *Arch Surg*. 1990;125:739-742.
39. Fumery M, Seksik P, Auzolle C et al., Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):337-345. doi: 10.1038/ajg.2016.541. Epub 2016 Dec 13.
40. G.A Hans, M.D. PhD N Jones, Preoperative anaemia Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 13, Issue 3, 1 June 2013, Pages 71-74,
41. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1754.
42. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:409.
43. Gibbs J, Cull W, Henderson W et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134:36-42.
44. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. ECCO 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135-149.
45. Glas J, Seiderer J, Wetzke M, Konrad A, Török HP, Schmechel S, et al. rs1004819 is the main disease-associated IL23R variant in German Crohn's disease patients: combined analysis of IL23R, CARD15, and OCTN1/2 variants. *PLoS One*. 2007 Sep 5. 2(9):e819.
46. Govani SM, Guentner AS, Waljee AK, Higgins PD. Risk stratification of emergency department patients with Crohn's disease could reduce computed tomography use by nearly half. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct. 12(10):1702-1707.e3
47. Greenstein AJ, Scharf DB, Pasternack BS, Janow H. Reoperation and recurrence in Crohn's colitis and ileocolitis. Crude and cumulative rates. *N Engl J Med* 1975;293:685-90.
48. Guidi L, Ratto C, Semeraro S, et al. Combined therapy with infliximab and seton drainage for perianal fistulizing Crohn's disease with anal endosonographic monitoring: a single-centre experience. *Tech Coloproctol*. 2008 Jun. 12(2):111-7.
49. Hamilton SR, Boimott JK, Morson BC. Relationship of disease extent and margin lengths to recrudescence of Crohn's disease after ileo-colic anastomosis. *Gastroenterology* 1981;80:1166.
50. Hamilton SR, Reese J, Pennington L, Boimott JK, Bayless TM, Cameron JL. No role for resection margin frozen sections in the surgical management of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;83:1078.
51. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007 Feb. 39(2):207-11.

52. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet*. 2002 May 11. 359(9318):1661-5.
53. Haridas M, Malangoni MA. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. *Surgery*. 2008;144:496–501.
54. Heimann TM, Greenstein AJ, Mechanic L, Aufses AH., Jr Early complications following surgical treatment for Crohn's disease. *Ann Surg*. 1985;201:494–498.
55. Heuman R, Boeyrd B. Bolin T. Sjodahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease *Br J Surg* 1983;70:519-21.
56. Horgan, AF, Dozois, RR. Management of colonic Crohn's disease. *Problems in General Surgery* 1999; 16:68.
57. Ikeuchi H, Kusunoki M, Yamamura T. Long-term results of stapled and hand-sewn anastomoses in patients with Crohn's disease. *Dig Surg*. 2000;17:493–496.
58. Indar A.A, Young-Fadok TM, Heppell J, Efron JE. Effect of perioperative immunosuppressive medication on early outcome in Crohn's disease patients. *World J Surg* 2009; 33:1049–52.
59. Jacobson S. Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:170–7.
60. Jonathan E. Efron, M.D. and Tonia M. Young-Fadok, M.D. Preoperative Optimization of Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007 Nov; 20(4): 303–308.
61. Kamal V. Patel Amir A. Darakhshan, Nyree Griffin, Andrew B. Williams Jeremy D. Sanderson & Peter M. Irving Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume 13, pages 707–719 (2016).
62. Kamm MA, Ng SC. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan. 6(1):7-10.
63. Kasperek M.S, Bruckmeier A, Beigel F et al. Infliximab does not affect postoperative complication rates in Crohn's patients undergoing abdominal surgery. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1207–13. 32.
64. Kiran RP, Nisar PJ, Church JM, Fazio VW. The role of primary surgical procedure in maintaining intestinal continuity for patients with Crohn's colitis. *Ann Surg*. 2011 Jun. 253(6):1130-5.
65. Kirk RM, Winslet M. *Essential General Surgical Operations*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001.
66. Kirsner JB (1988.). "Historical aspects of inflammatory bowel disease". *J. Clin. Gastroenterol* 10 (3): 286.–297.
67. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:2404– 13.
68. Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30:58.
69. Kornbluth A, Sachar DB, Salomon P. Crohn's disease. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998. Vol 2: 1708-34.
70. Kusunoki M, Ikeuchi H, Yanagi H, Shoji Y, Yamamura T. A comparison of stapled and hand-sewn anastomoses in Crohn's disease. *Dig Surg*. 1998;15:679–682.

71. Libioulle C, Louis E, Hansoul S, Sandor C, Farnir F, Franchimont D, et al. Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4. *PLoS Genet.* 2007 Apr 20. 3(4):e58.
72. LiG, RenJ, WangGet al. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces thepostoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *Eur JClinNutr* 2014;68:441–6.
73. Lindhagen T, Ekelund G, Leandroer L, Hildell J, Lindstrom C, Wenckert A. Crohn's disease in a defined population course and results of surgical treatment. Part II. Large bowel disease. *Acta Chir Scand.*1983;149:415–421.
74. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004 May. 126(6):1504-17.
75. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:749.
76. Marie Strøm ZangenbergNir HoreshUri KopylovAlaa El-HussunaPreoperative optimization of patients with inflammatory bowel disease undergoing gastrointestinal surgery: a systematic review *International Journal of Colorectal Disease*December 2017, Volume 32, Issue 12, pp 1663–1676.
77. Martel P, Betton PO, Gallot D, Malafosse M. Crohn's colitis: experience with segmental resections; results in a series of 84 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194:448.
78. Menon AM, Mirza AH, Moolla S, Morton DG. Adenocarcinoma of the small bowel arising from a previous strictureplasty for Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:257.
79. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Jan. 142(1):46-54.e42; quiz e30.
80. Morar PS, Hodgkinson JD, Thalayasingam S, Koysombat K, Purcell M, Hart AL, Warusavitarne J, Faiz O. Determining Predictors for Intra-abdominal Septic Complications Following Ileocolonic Resection for Crohn's Disease-Considerations in Pre-operative and Peri-operative Optimisation Techniques to Improve Outcome. *J Crohns Colitis.* 2015 Jun;9(6):483-91.
81. Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:20–25; discussion 25-26.
82. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378:1396–1407.
83. Myrelid P, Olaison G, Sjodahl R, Nystrom PO, Almer S, Andersson P. Thiopurine therapy is associated with postoperative intra-abdominal septic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1387–94.
84. Nasir BS, Dozois EJ, Cima RR, et al. Perioperative anti-tumor necrosis factor therapy does not increase the rate of early postoperative complications in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:1859.

85. Neil Hyman, MD, Thomas L. Manchester, MD, Turner Osler, MD, Betsy Burns, NP, and Peter A. Cataldo, MD. Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis. *Ann Surg.* 2007 Feb; 245(2): 254–258.
86. Neufeld D, Keidar A, Gutman M, Zissin R. Abdominal wall abscesses in patients with Crohn's disease: clinical outcome. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:445.
87. Nisar.P.J, Appau.KA, Remzi.FH et al. Preoperative hypoalbuminemia is associated with adverse outcomes after ileoanal pouch surgery. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1034–41.
88. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat PC. reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010 Apr; 34(4):808-14.
89. Panes J, Gomollon F, Taxonera C, et al. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. *Drugs.* 2007. 67(17):2511-37.
90. Papaconstantinou I, Zeglinas C, Gazouli M et al. The impact of peri-operative anti-TNF treatment on anastomosis-related complications in Crohn's disease patients. A critical review. *J Gastrointest Surg* 2014; 18:1216–24.
91. Papaioannou N, P1nsJ. Lee ECG, Kettlewell MGW. The relationship between histological inflammation in the cut ends after resection of Crohn's disease and recurrence. *Gut* 1979.20:A916.
92. Pennington L, Hamilton SR, Bayless TM, Cameron JL. Surgical management of Crohn's disease. Influence of disease at the margin of resection. *Ann Surg* 1980; 192 311-8.
93. Pepys M B, Druguet M, Klass H J. et al. Immunological studies in inflammatory bowel disease. In: Porter R, Knight J, eds. *Immunology of the gut*, Ciba Foundation Symposium. Amsterdam: Elsevier/Excerpta Medica/North Holland, 1977:283–297.
94. Petra A, Golovics, Laszlo Lakatos, Michael D Mandel, Barbara D Lovasz, Zsuzsanna Vegh, Zsuzsanna Kurti, Istvan Szita, Lajos S Kiss, Tunde Pandur, and Peter L Lakatos, Prevalence and predictors of hospitalization in Crohn's disease in a prospective population-based inception cohort from 2000-2012, *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21; 21(23): 7272–7280.
95. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:644.
96. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2002 Jun. 45(6):771-5.
97. Post S, Betzler M, von Ditfurth B, Schurmann G, Kuppers P, Herfarth C. Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann Surg.* 1991;213:37–42.
98. Prabhakar LP, Laramée C, Nelson H, Dozois RR. Avoiding a stoma: role for segmental or abdominal colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:71.
99. Rai T, Wu X, Shen B. Frequency and risk factors of low immunoglobulin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:115–21.
100. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M, Investigators of the CAST Trial. *Dis Colon Rectum.* 2009 May; 52(5):919-27.
101. Reif S, Lavy A, Keter D, Broide E, Niv Y, Halak A, et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative

colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* Mar 2001. 96(3):829-32.

102. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, Ciccone G, Avagnina G, Giustetto A, Campra D, Fronda GR. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:464-468.

103. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet.* 2007 May. 39(5):596-604.

104. Riss S, Schuster I, Papay P, Mittlböck M, Stift A. Repeat intestinal resections increase the risk of recurrence of Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum.* 2013;56:881-887.

105. Runstrom B, Hallbook O, Nystrom PO et al. Outcome of 132 consecutive reconstructive operations for intestinal fistula: staged operation without primary anastomosis improved outcome in retrospective analysis. *Scand J Surg* 2011;102:1527.

106. Rypens F, Dubois J, Garel L, Deslandres C, Saint-Vil D. Percutaneous drainage of abdominal abscesses in pediatric Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(2):579-585.

107. Sacks G.S, Dearman K, Replogle W H et al. Use of subjective global assessment to identify nutrition-associated complications and death in geriatric long-term care facility residents *J Am Coll Nutr* 2000;19:570-7.

108. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* Sep 2007. 56(9):1232-9.

109. Sharma A, Chinn BT. Preoperative optimization of Crohn disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2013; 26:75-9.

110. Shental O, Tulchinsky H, Greenberg R, Klausner JM, Avital S. Positive histological inflammatory margins are associated with increased risk for intra-abdominal septic complications in patients undergoing ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2012 Nov;55(11):1125-30.

111. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996 Nov. 39(5):690-7.

112. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. Hashemi M, Novell JR, Lewis AA *Dis Colon Rectum.* 1998 Oct; 41(10):1293-6.

113. Simi M, Leardi S, Minervini S, Pietroletti R, Schietroma M, Speranza V. Early complications after surgery for Crohn's disease. *Neth J Surg.* 1990 Aug;42(4):105-9.

114. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1674.

115. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease *Dis Colon Rectum.* 2007 Oct; 50(10):1674-87.

116. Slotwinski R, Sarnecka A, Dabrowska A et al. Innate immunity gene expression changes in critically ill patients with sepsis and disease-related malnutrition. *Cent Eur J Immunol* 2015;40:311–24.
117. Smedh K, Andersson M, Johansson H, Hagberg T. Preoperative management is more important than choice of sutured or stapled anastomosis in Crohn's disease. *Eur J Surg* 2002; 168:154–7.
118. Spencer MP, Nelson H, Wolff BG, Dozois RR. Strictureplasty for obstructive Crohn's disease: the Mayo experience. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:33.
119. Sullivan D.H, Bop MM, Roberson PK. Protein-energy undernutrition and life-threatening complications among the hospitalized elderly. *J Gen Intern Med* 2002;17:923–32.
120. Syed A, Cross R.K, Flasar M.H. Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with infections after abdominal surgery in Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 83–93.
121. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:576.
122. Tay G.S, Binion D.G, Eastwood D, Otterson M.F. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003; 134:565–72.
123. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino C. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *March Surg.* 2010 Apr; 145(4):371-6; discussion 376.
124. Tersigni R, Alessandrini L, Barreca M, Piovanello P, Prantera C. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepatogastroenterology.* 2003;50:1422–1425.
125. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg Clin North Am.* Jun 2007. 87(3):575-85.
126. Tierney LM. Crohn's disease. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment.* 40th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional Publishing; 2001. 638-42.
127. Tjandra JJ, Fazio VW, Lavery IC. Results of multiple strictureplasties in diffuse Crohn's disease of the small bowel. *Aust N Z J Surg* 1993; 63:95.
128. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2012 Jan 14. 18(2):105-18.
129. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, et al. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:558.
130. Vantrappen G, Rutgeerts P. Recurrence of Crohn's lesions in the neoterminal ileum after ileal resection and ileocolonic anastomosis. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 1990;52:373–382. discussion 383-385.
131. Vincent J.L, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* 2003;237:319–334.
132. Waggoner, Walter H. "Dr. Burrill B. Crohn, 99, An Expert on Diseases of the Intestinal Tract" (obituary). *The New York Times.* p. 1.6. (30 July 1983).
133. Ward.M, Danzi M, Lewin M et al. The effects of subclinical malnutrition and refeeding on the healing of experimental colonic anastomoses. *Br J Sur* 1982;69:308–10.

134. Werlin SL, Grand RJ. Severe colitis in children and adolescents: diagnosis. Course, and treatment. *Gastroenterology*. 1977;73(4 Pt 1):828–832.
135. Wernerman J. Guidelines for nutritional support in intensive care unit patients: a critical analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:171–5.
136. White EC, Melmed GY, Vasiliauskas E, et al. Does preoperative immunosuppression influence unplanned hospital readmission after surgery in patients with Crohn's disease? *Dis Colon Rectum* 2012; 55:563.
137. Wise L, McAlister W, Stein T, Schuck P. Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;141:190–194.
138. Wolff BG, Beart RW, FrvJl'nhcrg HB, Wetland LH, Agrez MV, llstrup DM The importance of disc,1se· free margins m rt'sccrions for Crohn ·s disease. *Dis Colon Rectum* 198),26,239-43.
139. Xie N ZhuWLiNLiJ. The outcome of initial percutaneous drainage versus surgical drainage for intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27:199–206.
140. Yamamoto T and Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 78–90.
141. Yamamoto T, Allan RN and Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1141–1145.
142. Yamamoto T, Keighley MR. Factors affecting the incidence of postoperative septic complications and recurrence after strictureplasty for jejunoileal Crohn's disease. *Am J Surg*. 1999;178:240–245.
143. Yamamoto T, Keighley MR. Long-term results of strictureplasty without synchronous resection for jejunoileal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:180.
144. Yi Li; Lugen Zuo; Weiming Zhu; Jianfeng Gong; Wei Zhang; Lili Gu; Zhen Guo; Lei Cao; Ning Li; Jieshou Li Role of Exclusive Enteral Nutrition in the Preoperative Optimization of Patients With Crohn's Disease Following Immunosuppressive Therapy *Medicine*. 94(5):e478, FEB 2015.
145. Young-Fadok TM, Hall Long K, McConnell EJ, et al. Advantages of laparoscopic resection for ileocolic Crohn's disease. Improved outcomes and reduced costs. *Surg Endosc* 2001; 15:450.
146. Young S, Smnh I, O'Connor J, Bell J, Gillespie G. Result, of surgery for Crohn's disease m the Gla~gow region 1961-70. *Br J Surg* 1975,62 528-34.
147. Zuo L, Li Y, Wang H, Zhu W, Zhang W, Gong J, Li N, Li JA Practical Predictive Index for Intra-abdominal Septic Complications After Primary Anastomosis for Crohn's Disease: Change in C-Reactive Protein Level Before Surgery *Dis Colon Rectum*. 2015 Aug; 58(8):775-81.