



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

MEDICINSKI FAKULTET



Amela Bajrić

**BIOKOMPATIBILNOST TITANIJUMSKIH DS
KLIPSEVA I STVARANJE ATHEZIJA NAKON
LAPAROSKOPSKE APENDEKTOMIJE NA
ANIMALNOM MODELU**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, oktobar 2021.



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

MEDICINSKI FAKULTET



Amela Bajric

**BIOKOMPATIBILITY OF DS TITANIUM CLIPS
AND FORMATION OF ADHESIONS AFTER
LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY ON ANIMAL
MODEL**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, October 2021.

ZAHVALA

Zahvaljujem se osobljju Katedre za patofiziologiju Veterinarskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu na podršci pri izradi eksperimentalnog dijela ove studije, osobito Prof.dr. Muhamedu Katici, svom mentoru Prof.dr. Samiru Delibegoviću, i Prof.dr. Milošu Stojiljkoviću, voditelju Doktorskog studija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci na stalnoj podršci, i mojoj porodici koja je bila uvijek uz mene.

MENTOR: Prof.dr.sc.med. Samir Delibegović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Tuzli.

KOMENTOR: Doc.dr.sc.med. Zoran Aleksić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

BIOKOMPATIBILNOST TITANIJUMSKIH DS KLIPSEVA I STVARANJE ATHEZIJA NAKON LAPAROSKOPSKE APENDEKTOMIJE NA ANIMALNOM MODELУ

Rezime

Uvod. Titanijumski DS klips je napravljen specijalno za zbrinjavanje baze apendiksa. Ali nije poznata njegova biokompatibilnost i stvaranje athezije nakon njegove aplikacije. Možemo pretpostaviti da će se on u tijelu ponašati kao staplerske klipse, s obzirom da je napravljen od titanijuma. Međutim, konstrukcija DS klipsa je drukčija od staplera, te je on znatno teži od sitnih staplerskih klipsa. Njegova biokompatibilnosti može imati implikacije na kliničku upotrebu. Stoga smo proveli studiji da bi utvrdili intenzitet upalne reakcije tkiva i stvaranje athezija na DS klips, i usporedili ga sa endo-loopom, staplerom, i Hem-o-lok plastičnim klipsevima nakon laparoskopske apendektomije.

Materijal i metode. Stotinu dvadeset pacova randomizirano je u četiri grupe po 30 životinja: Prva grupa, kod kojih će se baza apendiksa zbrinuti endoloop-om, Vicryl (polyglactin 910), 30 pacova, Druga grupu kod kojih će se resekcija apendiksa učiniti 45 mm staplerom, Treća grupa kod kojih će se baza apendiksa zbrinuti Hem-o-lok plastičnim klipsom, Četvrta grupu kod kojih će se baza apendiksa zbrinuti DS titanijumskim klipsom, Deset životinja iz svake grupe ispitanika žrtvovana je 7. 28. i 60. postoperativnog dana. Relaparotomija je izvršena lijevim paramedijalnim rezom da bi se imao pregled cijelog abdomena. Nakon otvaranja abdomena, uzet je isječak tkiva sa klipsom sa patohistološko ispitivanje, a formiranje athezija procijenjeno je prema skoru "Surgical Membrane Study Group", 7-og, 28-og i 60-og dana žrtvovanja.

Rezultati Fisherovim testom utvrđena je statistički značajna razlika učestalosti pojave blage, umjerene i teške upale 7. postoperativnog dana između grupa Hem-o-loka i Staplera

($P=0.001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti u ostalim slučajevima ($P=0.020$).

28. postoperativnog dana utvrđena je statistički značajna razliku učestalosti blage ili umjerene (teške) upale između grupa Vycril i Stapler ($P=0.001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti u ostalim slučajevima.

60. postoperativnog dana nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti niti u jednom paru upoređivanih grupa (Vycril- Hem-o-lok, $P=0.615$; Vycril-DS, $P=0.106$; Vycril-Stapler, $P=0.015$; Hem-o-lok-DS, $P=0.576$; Hem-o-lok-Stapler, $P=0.087$; DS-Stapler, $P=0.473$).

Kruskal- Wallisovim testom testirana je statistička značajnost razlike Skora athezija za grupe ispitanika Vycril, Hem-o-lok, DS i Stapler. poslije 7., 28. i 60. dana. Utvrđena je statistički značajna razlika među grupama poslije 7. dana (Kruskal-Wallis $H=22.01$, $df=3$, $P<0.001$), poslije 28. dana (Kruskal-Wallis $H =18.52$, $df=3$, $P<0.001$) i poslije 60. dana (Kruskal-Wallis $H =15.51$, $df=3$, $P=0.001$).

Rezultati *jednostranog* testiranja. 7-postoperativnog dana skor athezija je statistički značajno veći u grupi Vycril nego u grupama DS ($U=5.0$, $P<0.0001$) i Stapler ($U=4.5$, $P<0.0001$). Također, Skor athezija je statistički značajno viši u grupi Hem-o-lok nego u grupama DS ($U=10$, $P=0.001$) i Stapler ($U=11$, $P=0.001$).

28- postoperativnog utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija između grupa Vycril i Hem-o-lok ($U=12.5$, $P<0.0001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika zmeđu grupa DS i Stapler ($U=49.0$, $P=0.921$). Skor athezija je statistički značajno veći u grupi Vycril nego u grupama DS ($U=5$, $P<0.0001$) i Stapler ($U=10$, $P<0.0001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika Skora u grupama Hem-o-lok i DS ($U=22$, $P=0.029$), niti u grupama Hem-o-lok i Stapler ($U=35$, $P=0.228$).

60-postoperativnog dana nije utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija između grupa Vycril i Hem-o-lok ($U=34.5$, $P=0.257$) niti između grupa DS i Stapler ($U=33.5$, $P=0.222$). Nije utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija u grupama Vycril i DS ($U=33$, $P=0.193$), ali je Skor statistički značajno viši u Vycril nego u Stapler grupi ($U=14$, $P=0.002$). Također, Skor athezija je statistički značajno viši u grupi Hem-o-lok nego u grupama DS ($U=19$, $P=0.008$) i Stapler ($U=4.5$, $P<0.0001$).

Zaključak. U svjetlu rezultata ove studije, sa aspekta biokompatibilnosti, možemo zaključiti da i stapler i DS klips imaju prednosti u odnosu na druge načine zatvaranja baze apendiksa, jer pokazuju visoku biokompatibilnost.

Ključne riječi: stapler, endoloop, klipsevi, laparoskopska apendektomija

Naučna oblast: hirurgija

Naučno polje: medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B560

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za način korištenja sadržaja disertacije: autorstvo-nekomercijalno-dijeliti pod istim uslovima

MENTOR: dr.sc.med. Samir Delibegović, Professor, Faculty of Medicine, Universit of Tuzla

CO-MENTOR: dr.sc.med. Zoran Aleksić, Assistant Professor, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

BIOKOMPATIBILITY OF DS TITANIUM CLIPS AND FORMATION OF ADHESIONS AFTER LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY ON ANIMAL MODEL

Abstract

Background. Titanium DS clips are made especially to close the appendiceal stump⁵. However, their biocompatibility and the formation of adhesion after application are unknown. We may assume that they will behave like stapler clips in the body, since they are all made from titanium. However, the construction of DS clips is different from staplers, and they are significantly heavier than stapler clips. Their biocompatibility may have implications for their clinical use. Therefore, we conducted a study in order to establish the intensity of the inflammatory reaction of tissue and the formation of adhesion to DS clips, and we compared this with endo-loop, staplers and plastic Hem-o-lok clips used after laparoscopic appendectomy.

Matherials and methods. One hundred and twenty rats were randomized into four groups of 30 animals each: the first group of 30 rats where the appendiceal stump was closed by endo-loop, Vicryl (polyglactin 910), the second group where the resection of the appendix involved 45 mm staplers, the third group where the appendiceal stump was closed using plastic Hem-o-lok clips, and the fourth group in which the appendiceal stump was closed using DS titanium clips. Ten animals from each group were sacrificed on days 7, 28 and 60 post-surgery. Relaparotomy was performed using a left paramedial incision, to gain an overview of the entire abdomen. After opening the abdomen, a segment of tissue was taken from the clips for patho-histological testing, and the adhesion formed was assessed according to the Surgical Membrane Study Group score, after sacrificing on days 7, 28 and 60.

Results Fisher's test showed a statistically significant difference in the occurrence of mild, moderate and severe inflammation on post-operative day 7 between the Hem-o-lok and stapler groups ($P=0.001$).

No statistically significant difference was found in any other cases ($P=0.020$).

On post-operative day 28 a statistically significant difference was found in the occurrence of mild or moderate (severe) inflammation between the Vycril and the stapler groups ($P=0.001$). No statistically significant difference was found in any other cases.

On day 60 no statistically significant difference was found between any of the pairs compared (Vycril-Hem-o-lok, $P=0.615$; Vycril-DS, $P=0.106$; Vycril-stapler, $P=0.015$; Hem-o-lok-DS, $P=0.576$; Hem-o-lok-stapler, $P=0.087$; DS-stapler, $P=0.473$).

The Kruskal-Wallis test was used to test the statistical significance of the differences between the adhesion scores for the Vycril, Hem-o-lok, DS and stapler groups, after 7, 28 and 60 days. A statistically significant difference was found between the groups after 7 days (Kruskal-Wallis $H=22.01$, $df=3$, $P<0.001$), after 28 days (Kruskal-Wallis $H =18.52$, $df=3$, $P<0.001$) and after 60 days (Kruskal-Wallis $H =15.51$, $df=3$, $P=0.001$).

the results of *unilateral* testing. On post-operative day 7 the adhesion score was statistically significantly higher in the Vycril group than in the DS ($U=5.0$, $P<0.0001$) and Stapler ($U=4.5$, $P<0.0001$) groups. Moreover, the adhesion score was statistically significantly higher in the Hem-o-lok group than in the DS ($U=10$, $P<0.001$) and Stapler ($U=11$, $P<0.001$) groups.

On post-operative day 28 a statistically significant difference was seen in the adhesion score between the Vycril and Hem-o-lok groups ($U=12.5$, $P<0.0001$). No statistically significant difference was found between the DS and stapler groups ($U=49.0$, $P=0.921$). The adhesion score was statistically significantly higher in the Vycril group than in the DS ($U=5$, $P<0.0001$) and stapler ($U=10$, $P<0.0001$) groups. No statistically significant difference was found between the scores in the Hem-o-lok and DS groups ($U=22$, $P=0.029$), or the Hem-o-lok and stapler groups ($U=35$, $P=0.228$).

On post-operative day 60 no statistically significant difference was found in the adhesion score between the Vycril and Hem-o-lok groups ($U=34.5$, $P<0.257$), nor between the DS and stapler groups ($U=33.5$, $P=0.222$). No statistically significant difference was found in the adhesion score between the Vycril and DS groups ($U=33$, $P=0.193$), but the score was

statistically significantly higher in the Vycril group than in the stapler group ($U=14$, $P=0.002$). In addition, the adhesion score was statistically significantly higher in the Hem-o-lok group than in the DS ($U=19$, $P<0.008$) and stapler ($U=4.5$, $P<0.0001$) groups.

Conclusion In the light of the results of this study, from the point of view of biocompatibility, we may conclude that staplers and DS Clips have advantages over other methods of closing the appendiceal stump, because they show a high level of biocompatibility.

Key words: stapler, endoloop, clips, laparoscopic appendectomy

Scientific area: Surgery

Scientific field: Medicine

Classification code for the scientific area by CERIF codebook: B560

Type of the selected license (Creative Commons) how to use the contenten of the dissertation: autorship-non commercial-share like

SADRŽAJ

SAŽETAK	3
SUMMARY	6
1. UVOD	11
1.1. <i>Anatomija apendiksa</i>	15
1.2. <i>Akutni apendicitis</i>	18
1.3. <i>Klasična apendektomija u tretmanu akutnog apendicitisa</i>	21
1.4. <i>Laparoskopska apendektomija u tretmanu akutnog apendicitisa</i>	24
1.4.1. <i>Tehnika zbrinjavanja baze apendiksa u laparoskopskoj Apendektomiji</i>	27
1.3. <i>Definicija problema istraživanja</i>	32
2.. CILJ ISTRAŽIVANJA I HPOTEZE	34
2.1. <i>Ciljevi</i>	34
2.2. <i>Hipoteze</i>	34
3. MATERIJAL I METODE	35
3.1. <i>Materijal</i>	35
3.2. <i>Metode</i>	35
3.2.1. <i>Hirurški zahvat</i>	35
3.2.2. <i>Parametri praćenja</i>	37
3.2.3. <i>Histološko ispitivanje</i>	39

3.2.4.	<i>Formiranje athezija</i>	40
3.2.5.	<i>Hematološko ispitivanje</i>	41
3.2.5.	<i>Statistička obrada podataka</i>	41
4.	REZULTATI	42
4.1.	<i>Upalna reakcija</i>	43
4.1.1.	<i>Rezultati testiranja 7. postoperativnog dana</i>	43
4.1.2.	<i>Rezultati testiranja 28. postoperativnog dana</i>	45
4.2.3.	<i>Rezultati testiranja 60. postoperativnog dana</i>	48
4.2.	<i>Evaluacija athezija</i>	50
4.2.1.	<i>Evaluacija athezija 7. postoperativnog dana</i>	50
4.2.2.	<i>Evaluacija athezija 28. postoperativnog dana</i>	53
4.2.3.	<i>Evaluacija athezija 60. postoperativnog dana</i>	55
4.3.	<i>Hematološki parametri</i>	59
5.	DISKUSIJA	66
4.1.	<i>Upalna reakcija</i>	66
4.2.	<i>Stvaranje athezija</i>	68
4.3	<i>Hematološki parametri</i>	71
4.4	<i>Ograničenja ove studije</i>	73
6.	ZAKLJUČCI	77
7.	LITERATURA	78

1. UVOD

I pored snažnog razvoja hirurgije i širokog dijapazona dijagnostičkih mogućnosti, bolesti appendix vermiformis-a (crvuljka), prije svega akutni apendicitis, predstavljaju i danas veliki dijagnostički, ali i hirurški problem. „Appendectomy”, operativno odstranjenje crvuljka, predstavlja i danas, jedan od najčešćih operativnih zahvata u abdominalnoj hirurgiji.

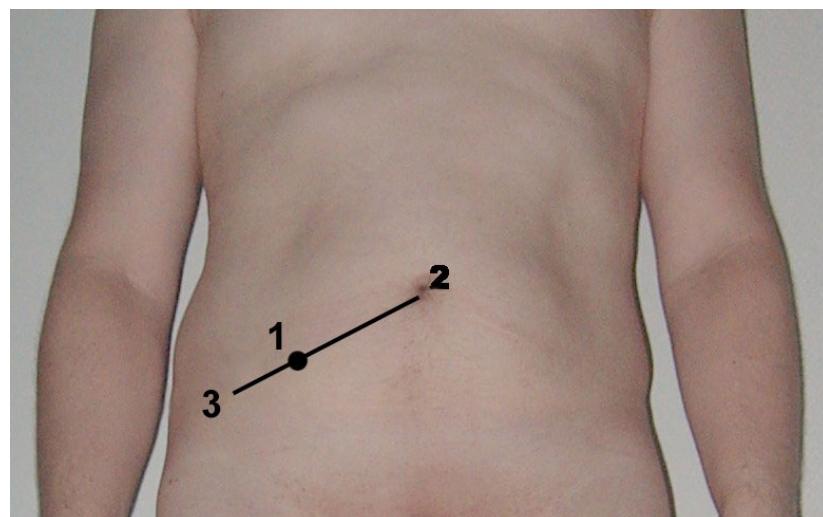
Može se reći da anatomski crtež koji je Leonardo da Vinci načinio 1492. godine (Slika 1), predstavlja najraniju pojavu apendiksa u literaturi (1).



Slika 1. Anatomski crtež Leonarada da Vincija.

Dva anatoma 1521. godine (Da Carpi i Estienne) opisuju apendiks i njegovu anatomsku poziciju (2). Od tada pa sve do polovine XVIII stoljeća nema opisa ovog organa u anatomskim knjigama. Prva apendektomija učinjena je 1735. godine od strane vojnog hirurga Claudiusa Amyanda (3), nad jedanaestogodišnjim dječakom, zbog perforacije apendiksa iglom koju je dječak progutao.

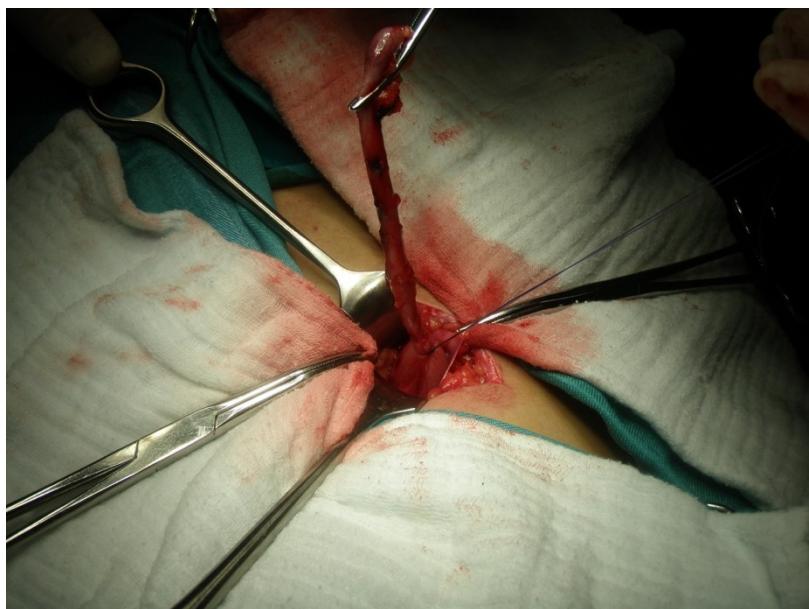
Prva apendektomija sa ispravnom preoperativnom dijagnozom učinjena je 1880. godine od strane Lawson Taita (4). McBurney je 1889. godine opisao osjetljivu tačku u donjem desnom kvadrantu indikativnu za apendicitis (Slika 2) te inciziju kojom se razdvajaju mišići i pristupa na apendiks (Slike 3 i 4) (5).



Slika 2. Mc Burneyeva točka.



Slika 3. Razdvajanje mišića i pristup na apendiks kod
Mc Burneyeve laparatomije.



Slika 4. Apendektomija kroz Mc Burneyevu laparatomiju.

Malo se u dijagnozi i tretmanu apendicitisa promijenilo od tada.

Više od sto godina McBurney-eva apendektomija je bila zlatni standard u tretmanu akutnog apendicitisa, sve do nedavnog razvoja laparoskopske hirurgije.

Prvu laparoskopsku apendektomiju neinflamiranog apendiksa učinio je 1983. godine ginekolog Kurt Semm (6), a tek nakon nekoliko godina laparoskopska apendektomija se počela koristiti u tretmanu akutnog apendicitisa (7).

Premda je laparoskopska apendektomija učinjena nekoliko godina prije laparoskopske holecistektomije, ona tek u zadnje vrijeme postaje uobičajena laparoskopska operacija.

Jedan od razloga za ovo jeste da je klasična apendektomija kroz Mc Burney-ovu inciziju jednostavna, brza i efikasna procedura koja može biti učinjena od strane većine kirurga.

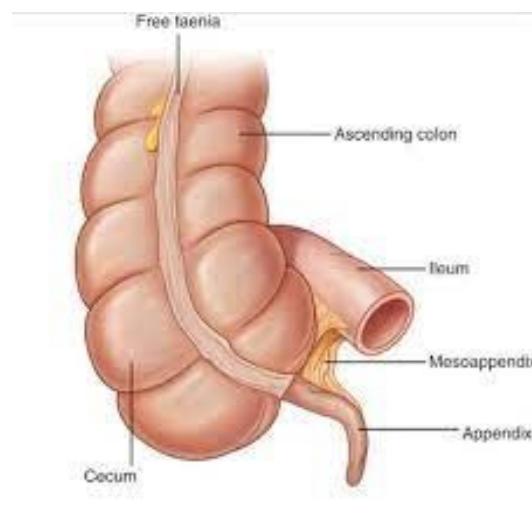
Laparoskopska apendektomija, s druge strane, traži izvjestan stepen znanja laparoskopske kirurgije i mnogo skuplju opremu. Prisutne prednosti poput znatno rjeđih infekcija rane, kraćeg boravka u bolnici, bržeg oporavka i povratka svakodnevnim aktivnostima, praćene su najčešće dužim vremenom operativnog zahvata (koje se smanjuje s brojem učinjenih apendektomija) i nešto višim troškovima (8).

1.1. Anatomija apendiksa

Crvoliki produžetak, crvuljak, jest crvolika tanka cijev koja započinje na dnu slijepog crijeva. Može biti dug od 5 mm do 30 cm. Promjera je između 0,3 - 1 cm. Crvuljak postoji samo kod čovjeka, primata i nekih glodara. Prije se smatralo kako je crvuljak zakržlja i suvišan organ, a danas se smatra kako je to posebno oblikovan dio slijepog crijeva s osobitom građom. U njemu se nalazi mnogo limfnog tkiva zbog čega ga neki i nazivaju crijevni krajnik. U embrionalnom i fetalnom dobu te u djetinjstvu crvuljak je znatno širi u odnosu na veličinu debelog crijeva nego kod odraslih. Crvuljak postaje atrofičan, smanjuje se, u starosti čime se može objasniti znatno niža učestalost upale crvuljka u starijih osoba (9).

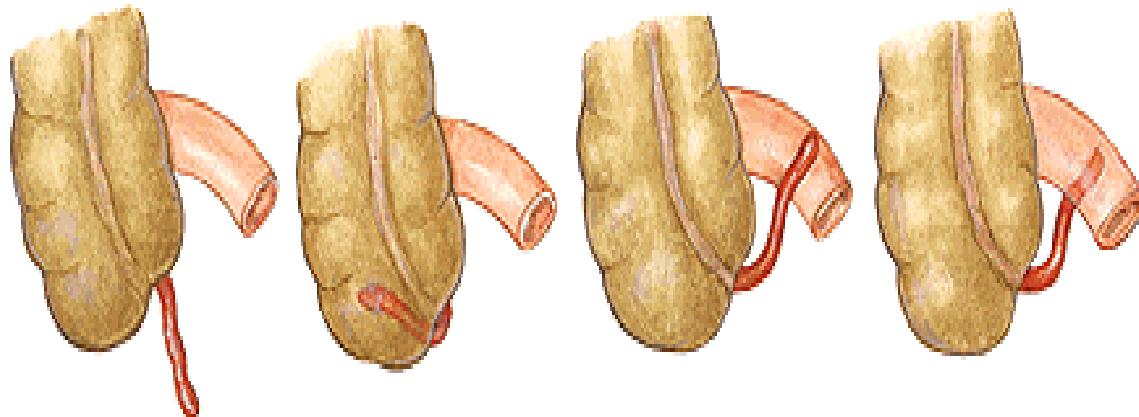
Cekum i apendiks smješteni su u desnom donjem trbuhu, na granici mezo i hipogastrija, u tzv cekalnoj jami (fossa ileocecalis). Ljevostrani položaj je prisutan u omjeru 1:12000. Baza apendiksa se nalazi na mjestu gdje se sastaju tri tenije. Dužine je od nekoliko cm do 10 cm više (10).

Appendix vermicularis (crvuljak) je rudimentirani organ, cilindričnog oblika. Normalno nastaje od konusnog divertikula na dnu cekuma, a sa rastom i razvojem cekuma definitivno prelazi na njegovu lijevu i dorzalnu stranu, na oko 2 cm ispod ileocekalne valvule (11). Baza apendiksa nalazi se uvijek na mjestu gde se sastaju tri tenije cekuma (Slika 5).



Slika 5. Položaj apendiksa u odnosu na tenije.

Dužina apendiksa je varijabilna, od nekoliko cm do 10 cm i više. Najčešće je dužine u odraslih osoba 6-8 cm. Apeks apendiksa može biti različito položen. Postoji nekoliko varijacija položaja apendiksa: ilijačni, retrocekalni, pelvični, subhepatični (Slika 6).

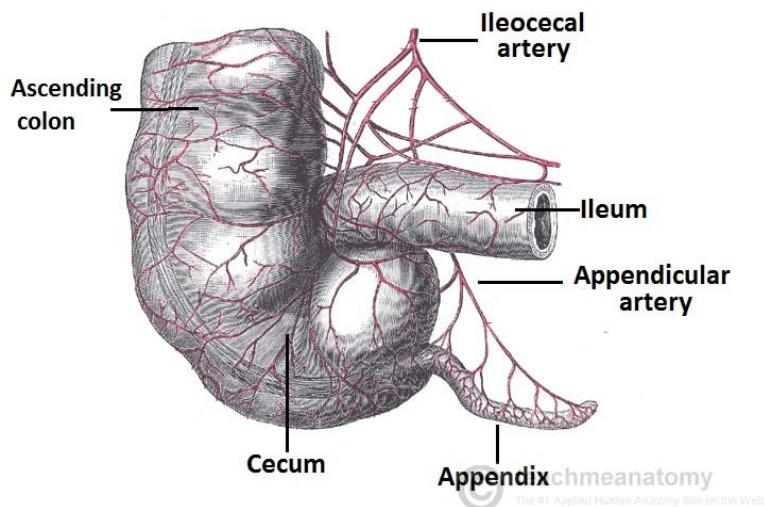


Slika 6. Varijacije položaja apendiksa.

Vaskularizacija apendiksa nije uvijek standardna. Ileokolična (ili desna količna arterija) se dijeli na dvije grane: jedna količna koja se penje duž ascedentnog kolona i druga ilealna, koja sa terminalnim granama gornje mezenterične arterije formira ileokoličnu arkadu. Iz te arkade rađaju se terminalne grane za cekum i apendiks;

- prednja cekalna grana, koja prolazi ispred ieluma,
- zadnja cekalna arterija koja prolazi pozadi,
- apendikularna arterija, koja se odvaja od zadnje cekalne arterije ili ileokolične arkade.

Arterija apendicularis je ogranka arterije ileokolike, a mezenteriolum je najbolje razvijen u području baze apendiksa (12).



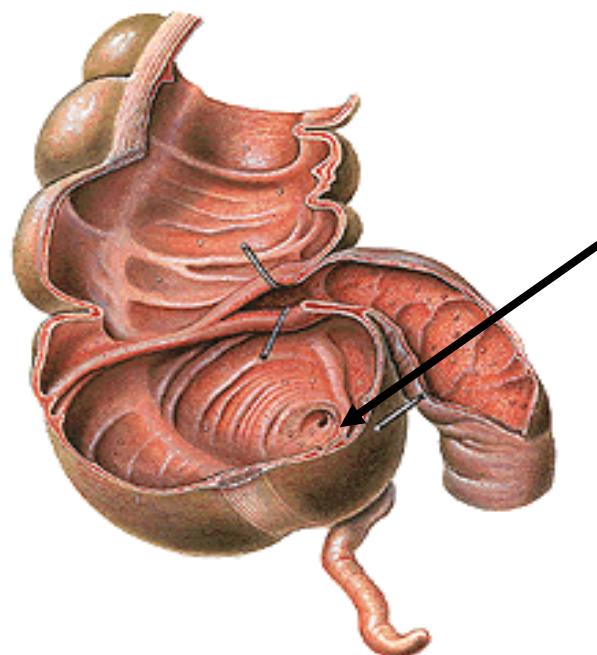
Slika 7. Vaskularizacija apendiksa.

Vaskularizacija apendiksa je, uglavnom terminalna, siromašna u koletaralama, čime se objašnava brza ishemija ovog organa. Apendikularna vena se prazni u portalni venski sistem, što ima značaja za prenošenje infekcije u jetru. Limfna drenaža apendiksa se prazni preko limfnih sudova duž arterije colicae prema mezenteričnim i limfnim čvorovima. Mukoza apendiksa luči sluz koja se kroz otvor na cekumu prazni u njega. Uloga limfnog tkiva nije još jasno definisana, ali se pretpostavlja da može imati izvjesnu ulogu u produkciji imunoglobulina.

Apendiks postoji kod čovjeka, primata i nekih glodara (13). Ranije se smatralo kako je apendiks zakržljao organ, dok danas vrijedi mišljenje kako je to posebno oblikovan dio slijepog crijeva s posebnom građom. U prvoj godini života akutni apendicitis praktično ne postoji. Razlog leži u postojanju širokog, ljevkastog fetalnog ušća apendiksa u cekum. Zbog toga teško nastupa opstrukcija, za razliku od kasnije dobi kada to ušće postane usko, te se nastavlja u isto tako dugi i uski lumen (14).

1.2 Akutni apendicitis

Patogeneza akutnog apendicitisa temelji se na opstrukciji njegovog lumena i pretvaranja apendiksa u “zatvorenu vijugu” (Slika 8).



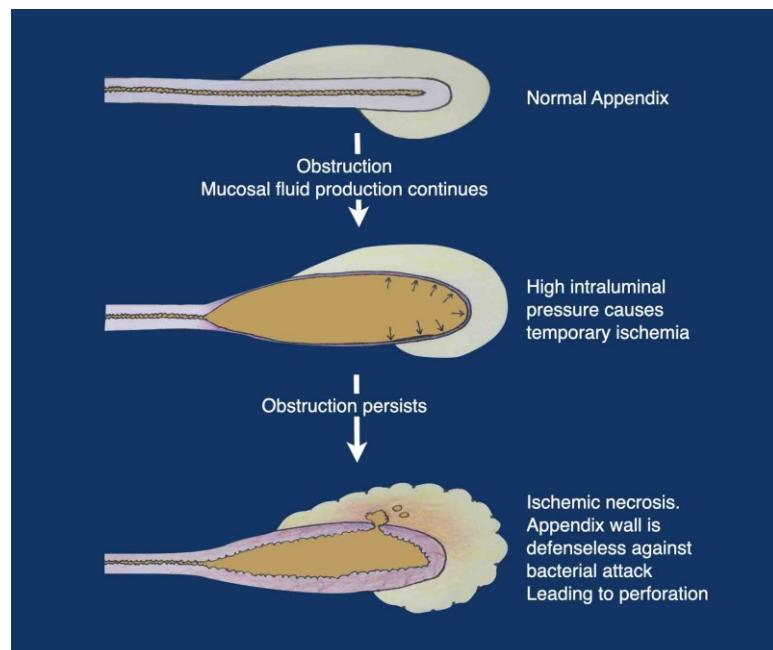
Slika 8. Patogeneza akutnog apendicitisa.

Opstrukciju lumena može uzrokovati hiperplazija submukoznih limfatičkih folikula (mnogo češće kod djece), fekaliti u lumenu apendiksa (Slika 9), strano tijelo (sjemenke biljaka i voća, paraziti) (14).



Slika 9. Fekalit kao uzrok apendicitisa.

Rezultat opstrukcije je zastoj sadržaja u njegovom lumenu koji pogoduje naglom razvoju postojeće crijevne flore, te posljedičnim porastom intraluminalnog pritiska (Slika 10).



Slika 10. Razvoj upale u opstruiranom apendiksu.

Ona dovodi do oštećenja sluznice i prodora mikroorganizama iz lumena u stijenu apendiksa sa razvojem upale. Upalni proces dopire do seroze apendiksa i preko nje prelazi u peritonealnu šupljinu (Slika 11).



Slika 11. Upaljeni apendiks.

Ali slučajevi spontanog oporavka, te tretman ove bolesti samo sa antibioticima, bacaju sumnju na ovu hipotezu.

Kritičko ispitivanje dostupnih podataka daje malo dokaza da je luminalna opstrukcija glavni uzrok apendicitisa u kliničkim uslovima.

Postoje i druge hipoteze koje mogu objasniti druge patogenetske obrasce. Sugerirano je da virusna infekcija (enterovirusi) može inducirati ulceraciju mukoze (15), koja je onda praćena sa sekundarnom bakterijskom invazijom. Ishemija je još jedan mogući uzrok. Primjećeni su slučajevi u kojima su smetnje sa krvnom opskrbom apendiksa dovole do morfoloških promjena koje liče na ishemski colitis (16).

Higijenska hipoteza prepostavlja da je apendicitis uzrokovana enteralnom infekcijom tokom djetinjstva i rane odrasle dobi (17). Dijetalna hipoteza sugerira da je dijeta sa relativno niskim unosom vlakana i visokim unosom rafiniranih karbohidrata, odgovorna za nisku incidencu apendicitisa u Zapadnoj Evropi i SAD-om (18,19).

Prepostavljano je da su genetski faktori važni (20-22).

Međutim, izdvajanje faktora okoline, dijeta i genetskih uticaja kao zasebnih teorija, vrlo je teško (23).

Možemo zaključiti da najvjerojatnije nekoliko etioloških faktora sudjeluje u patogenezi akutnog apendicitisa; svaki vodi do završnog zajedničkog obrasca invazije zida apendiksa sa intraluminalnim bakterijama. Uobičajeni mikroorganizmi koji se nalaze kod pacijenata sa akutnim apendicitisom navedeni su u Tabeli 1 (24).

Tabela 1. Uobičajeni mikroorganizmi koji se nalaze kod pacijenata sa akutnim apendicitisom

Aerobni i fakultativni	Anaerobni
Gram-negativne bakterije E. coli Pseudomonas aeruginosa Klebsiella species	Gram- negativne bakterije Bacteroides fragilis Bacteroides species Fusobacterium species
Gram-pozitivne bakterije Streptococcus anginosus Streptococcus species Enterococcus species	Gram-pozitivni koki Peptostreptococcus species Gram-pozitivne bakterije Clostridum species

Prisutni su sljedeći patoanatomski oblici: flegmonozni oblik upale - *appendicitis acuta phlegmonosa*, gangrenozni oblik - *appendicitis acuta gangraenosa* i perforirani oblik - *appendicitis acuta perforativa* (25).

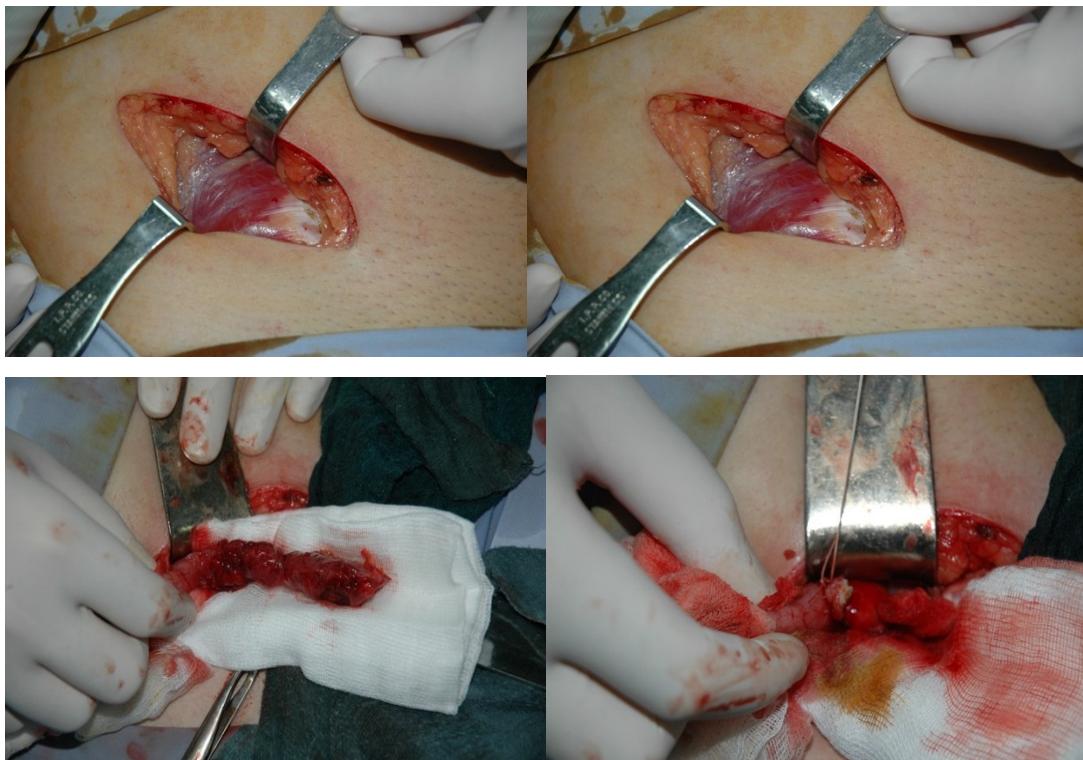
Akutni apendicitis se manifestira promjenljivim kliničkim znacima upale, ali je progresivno pogoršanje kliničkih simptoma i znakova karakteristično. Prvi simptom je bol u trbušu, koji je u početku difuzan i lokaliziran oko pupka i u epigastrijumu. Ovaj bol je najčešće praćen mukom, gađenjem i povraćanjem. Poslije nekog vremena, bol se premešta u desnu stranu abdomena, odnosno, u donji desni kvadrant (26).

1.2.1. Klasična apendektomija u tretmanu akutnog apendicitisa

Otvorena ili klasična apendektomija može biti anterogradna i retrogradna apendektomija (27). Anterogradna apendektomija predstavlja klasičnu tehniku apendektomije, čiji je preduslov slobodan i mobilan apendiks.

Kožna incizija u desnom donjem kvadrantu iznad Mc Burney eve tačke, može biti kosa ili poprečna. Nakon presjecanje koze i potkožnog tkiva do fascije vanjskog kosog mišića, koja se oštrosa incidira, lateralno do ovojnice rektusa.

Potom se vanjski kosi mišić tupo razdvaja u smjeru mišićnih niti, unutrašnji kosi i transverzalni mišić se razdvajaju na sličan način. Peritoneum se oštrosa otvara, pazeci da se ne povrijede crijeva. Hirurzi često lociraju apendiks pomjerajući prst u desnom parakoličnom žljebu od lateralno ka medijalno (Slika 12).



Slika 12. Klasična apendektomija.

Ako se apendiks ne može identificirati putem palpacijem mogu se pratiti teniae coli do početka baze cekuma. Apendiks se eksteriorizira kroz inciziju. Baza se zbrine sa dvije ligature i presječe između ligature skalpelom, a bataljak kauteterizira da bi se spriječio razvoj mukocele. Mezoapendiks se hvata klemom po Peanu. Apendikularna arterija koja se nalazi u mezoapendiku zbrine se sa 2/0 ili 3-0 resoptivnom ligaturom.

Komplikacije klasične apendektomije:

Klasična apendektomija je praćena visokim stepenom postoperativnog morbiditeta (28). Najčešće su infekcija operativne rane i stvaranje apscesa u peritonealnoj šupljini. Kasne komplikacije su rijetke (29).

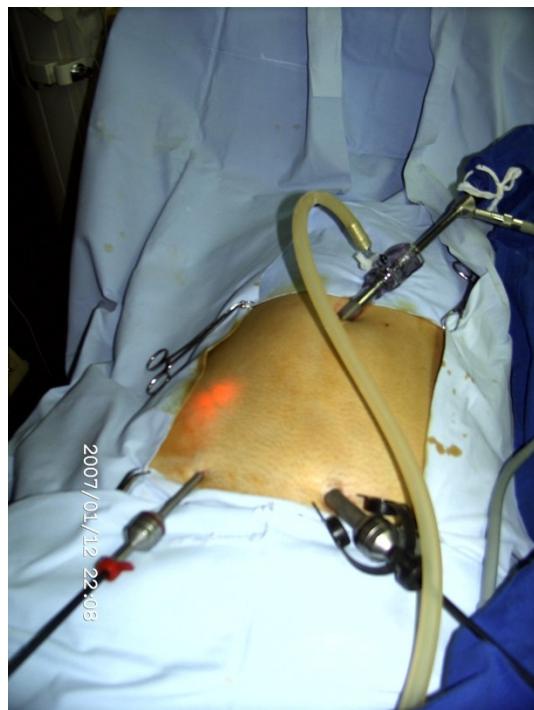
Infekcija operativne rane je najčešća postoperativna komplikacija koja se javlja kod 30% apendektomija. Manifestira se celulitisom ili flegmonoznom upalom. Posljedica je intraoperativne kontaminacije. Simptomi se javljaju 2. do 3. postoperativnog dana sa crvenilom rubova rane, bolno osjetljivošću, edemom i porastom tjelesne temperature. U takvom slučaju potrebno je ukloniti šavove rane, i započeti liječenje uobičajenim za inficiranu ranu. Po smirivanju infekcije rane, ona se može sekundarno zaštići (27, 28).

Intraperitonealni apscesi su posljedica neadekvatne toalete peritonealne šupljine nakon apendektomije. Rjeđe nastaju zbog neadekvatne hirurške tehnike. Lokalizacija apscesa može biti različita, u subhepatičnom prostoru, u subfreničnom prostoru, u Duglasovom prostoru, interintestinalno. Većina apscesa se može tretirati punkcijom ili drenažom pod kontrolom UZ, samo manji broj traži hiruršku intervenciju (30).

Rjeđe komplikacije su dehiscencija bataljka apendiksa i sterkoralna fistula.

1.2.2. Laparoskopska apendektomija u tretmanu akutnog apendicitisa

Od uvođenja laparoskopske apendektomije (Slika 13), u zadnja dva desetljeća objavljeni su brojni radovi koji pokazuju da je laparoskopska apendektomija sigurna i izvodljiva procedura u tretmanu akutnog apendicitisa (31-34).



Slika 13. Laparoskopska apendektomija.

Laparoskopska apendektomija ima dokazane prednosti u odnosu na otvorenu metodu. Rizik infekcije rane je manji, postoperativni bol je manji, boravak u bolnici kraći. Ove su prednosti prisutne čak i u fazi uvođenja laparoskopke metode (35).

Laparoskopska apendektomija je osobito pogodna kod gojaznih osoba, te ovu metodu treba preferirati kod ove populacije (36). Uzroci neuspješnih procedura su različiti - najčešće se navode položaj apendiksa, athezije, krvarenje i apsces (37). Većina ovih razloga konverzije nastaje zbog nedostatka iskustva operatera.

Dvije situacije laparoskopsku apendektomiju čine posebno teškom: retrocekalni položaj i prisustvo apscesa. Čak i u ovim slučajevima, laparoskopija olakšava otvoreni pristup, indicirajući egzaktno mjesto incizije (38).

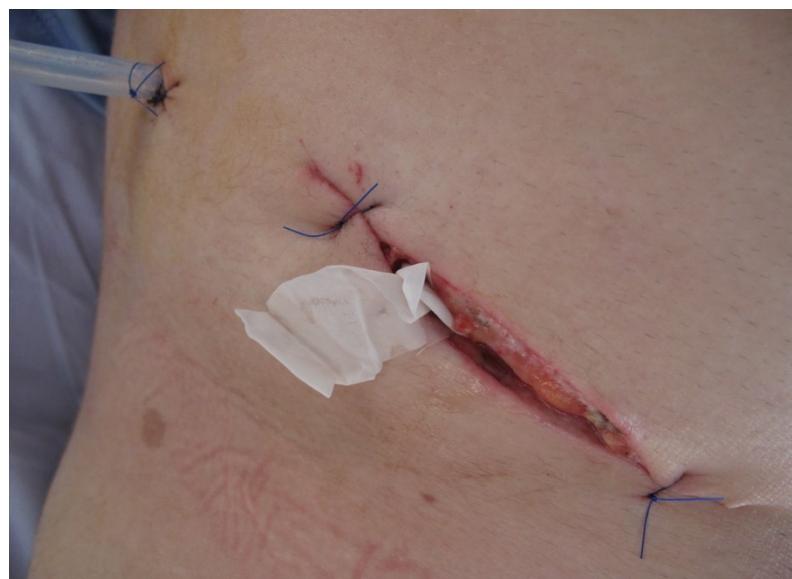
U slučajevima generaliziranog peritonitisa, laparoskopska metoda omogućava potpuno čišćenje abdominalne šupljine. Karakteristika laparoskopije je manja traumatizacija tkiva i manja iritacija crijeva, manji postoperativni bol i kraći boravak u bolnicama, te brži oporavak i povratak u normalne aktivnosti, što je posebno važno za pacijente koji se vraćaju na posao. Ekonomski značaj i implikacije koje favoriziraju ovaj pristup, također ne mogu biti zanemareni (39).

Prisutne prednosti, u odnosu na otvorenu apendektomiju su rjeđe infekcije rane (Slike 14 i 15), kraći boravak bolesnika u bolnici, brži oporavak i povratak svakodnevnim aktivnostima.



Slika 14. Infekcija operativne rane kod klasične apendektomije.

Ove su prednosti praćene dužim vremenom operativnog zahvata (koje se smanjuje s brojem učinjenih apendektomija) i nešto višim troškovima (40). Kozmetski efekat nije zanemariv (Slike 16 i 17).



Slika 15. Tretman upaljene rane kod otvorene apendektomije.



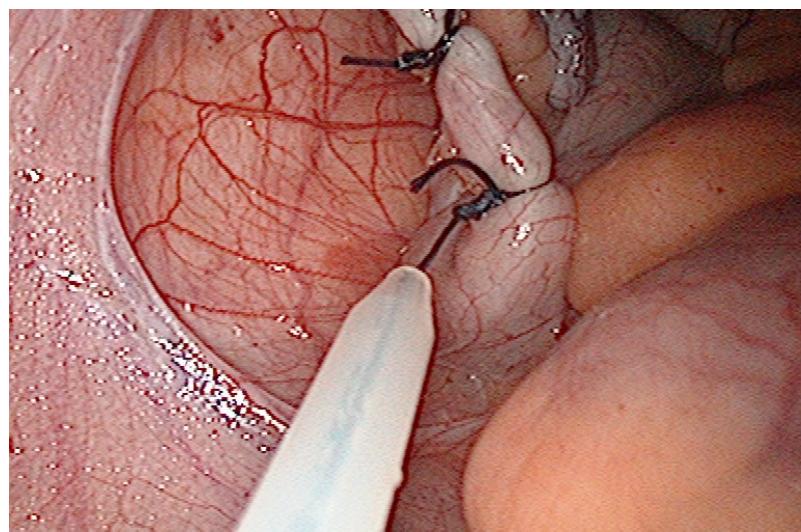
Slika 16. Operativna rana kod klasične apendektomije.



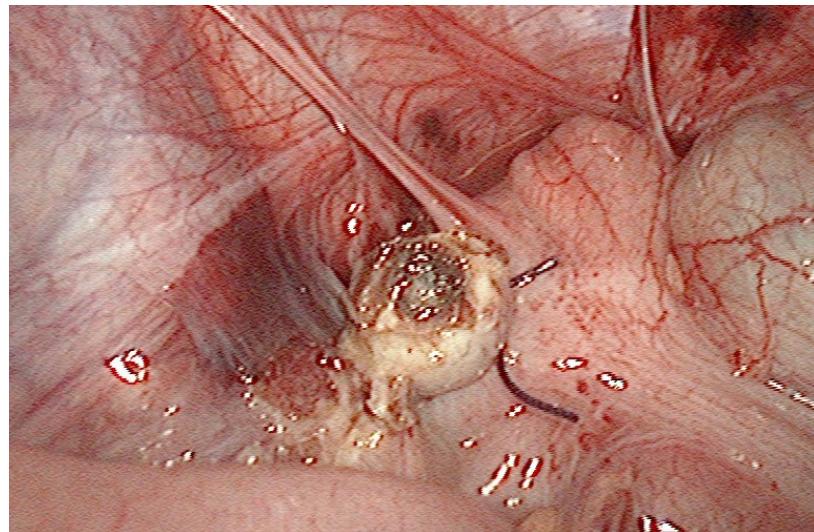
Slika 17. Operativna rane kod laparoskopske apendektomije.

1.2.3. Tehnika zbrinjavanja baze apendiksa

Standardna tehnika zbrinjavanja baze apendiksa kod flegmonozno upaljenog apendiksa je jednostruka endoloop ligatura (Slike 18 i 19), a kod sumnjive baze dvostruka endoloop ligatura (33, 34, 41).

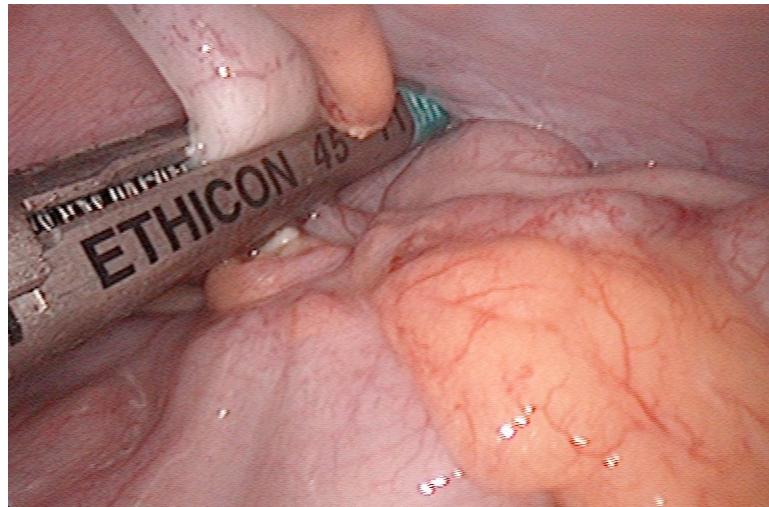


Slika 18. Plasiranje endoloopa kod laparoskopske apendektomije.

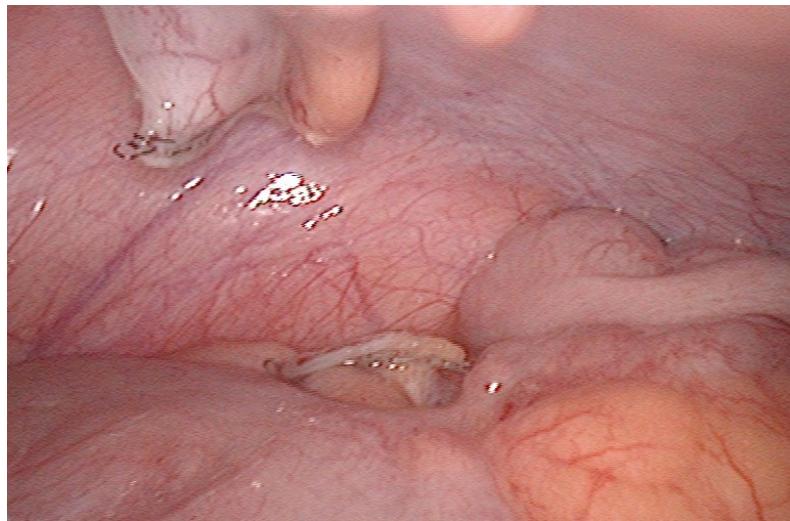


Slika 19. Zbrinuta baza apendiksa endoloopom kod laparoskopske apendektomije.

Međutim, klinički dokazi favoriziraju rutinsku upotrebu endoskopskih steplera (Slike 20 i 21) u zbrinjavanju baze apendiksa, u toku laparoskopske apendektomije (42).

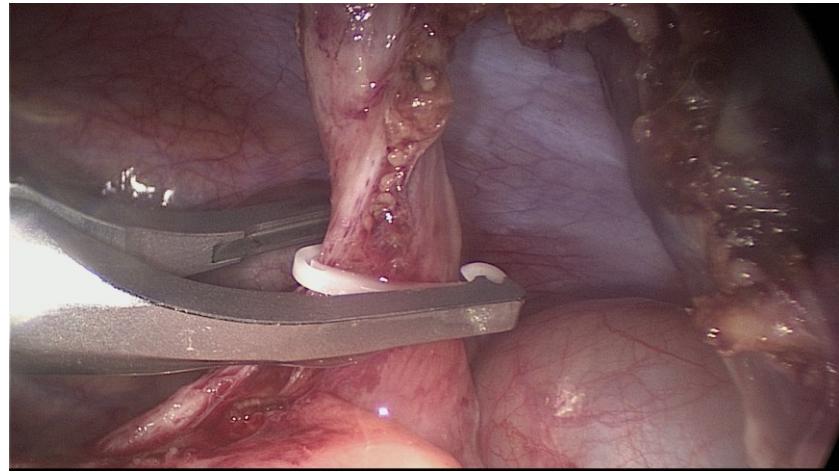


Slika 20. Zbrinjavanje baze apendiksa staplerom kod laparoskopske apendektomije.



Slika 21. Zbrinuta baza apendiksa staplerom kod laparoskopske apendektomije.

Javljuju se izvještaji o alternativnom zbrinjavanju baze apendiksa u toku laparoskopske apendektomije, osim endoloop ligature koja je uobičajena metoda (43-46). Tako se navodi da je dvostruki Hem-o-lok plastični klips lakši za apliciranje (Slike 22 i 23), a operativni zahvat kraće traje (47).

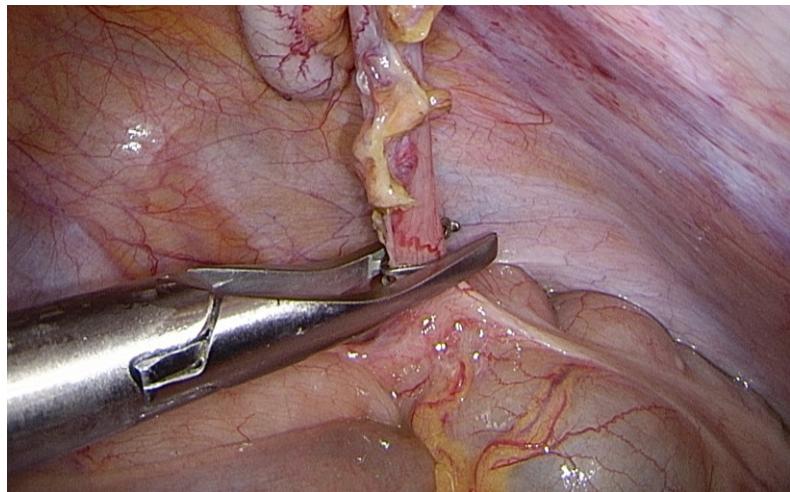


Slika 22. Zbrinjavanje baze apendiksa Hem-o-lok klipsom
kod laparoskopske apendektomije.

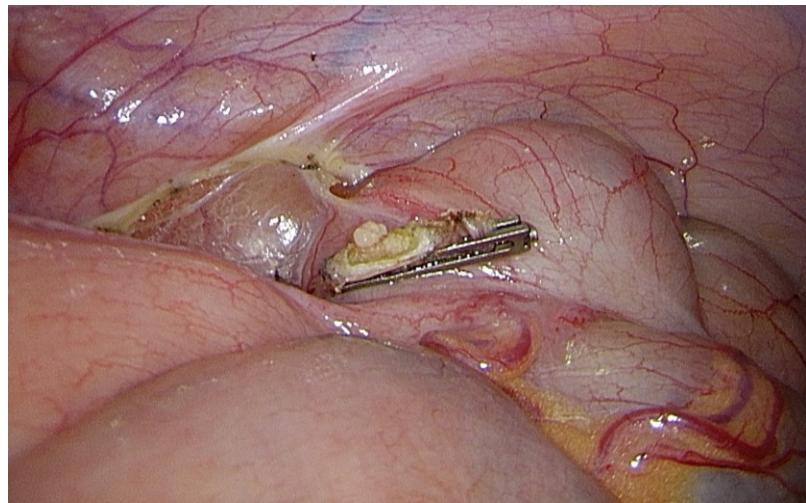


Slika 23. Zbrinuta baza apendiksa Hem-o-lok klipsom
kod laparoskopske apendektomije.

U skoro vrijeme je uveden titanijumski DS klips (Slike 24 i 25) za zbrinjavanje baze apendiksa (48).



Slika 24. Zbrinjavanje baza apendiksa DS kipsom kod laparoskopske apendektomije.



Slika 25. Zbrinuta baza apendiksa DS klipsom kod laparoskopske apendektomije.

Navodi se da je klips siguran, sa povoljnom cijenom, aplikacija se lako i brzo uči, i da je dobra alternativa drugim metodama.

Međutim, upotreba različitih materijala može uzrokovati inflamaciju, reakciju stranog tijela (49) i infekciju u hirurškom polju. Općenito, tijelo reaguje na suturu kao na strano tijelo. Resoptivni materijal uzrokuje različit nivo inflamacije i reakcije stranog tijela (50), a neresoptivne suture uzrokuju blažu reakciju tkiva, osobito ako se koristi najlon i žica (51).

Moguće reakcije tkiva uključuju edematozno i krhko tkivo sa manjem sposobnošću držanja suture, infekciju koja pojačava inflamatorni odgovor i dehiscenciju (52). Ako je odgovor organizma intenzivan, sutura se može odbaciti, a okolno tkivo može biti uništeno.

1.2 Definicija problema istraživanja

Za razliku od standardne klasične apendektomije sa jednostrukom ili dvostrukom resoptivnom ligaturom, u laparoskopskoj apendektomiji se koriste različite metode zbrinjavanja baze apendiksa. Standardna tehnika zbrinjavanja baze apendiksa je endoloop ligatura načinjena od Vicryl-a (polyglactin 910) (33). Aplikacija je jednostavnija, operativni zahvat traje kraće, a metoda jeftinija. Upotreba staplera sa titanijumskim klipsama je skuplja metoda, ali klinički dokazi favoriziraju njegovu upotrebu (42, 53). Plastični neresoptivni klips je alternativna metoda (47). Titanijumski DS klips napravljen je specijalno za zbrinjavanje baze apendiksa (48).

Idealno bi bilo koristiti materijal koji minimalno inducira odgovor tkiva (54). Kada je uspoređen Vicryl (polyglactin 910), PDS (polydioxanone) i kromirani ketgut kod modela pacova, najniži stepen inflamacije je primjećen u PDS grupi (55). Staplerske klipse načinjene su od titanijuma, koji uzrokuje minimalnu reakciju tkiva. Trenutno postoji samo jedan izvještaj o reakciji stranog tijela kod humane gastrointestinalne staplerske anastomoze (56). U svinjskom modelu, primjećena je minimalna fibroza oko titanijumskih klipsa sa povremenom reakcijom stranog tijela (51, 57).

Međutim, u studiji u kojoj je korišten pacovski model, navodi da nije bilo signifikantne razlike u formiranju fibroznog tkiva između titanijuma i resoptivnih polimernih klipseva (58). U toku eksperimentalnog rada, ispitivanja upalne reakcije tkiva nakon primjene Hem-o-lok neresoptivnih klipseva (59), zapaženo je postojanje manjeg stupnja athezija kod endoloop ligature načinjene od Vicryl-a (polyglactin 910) u odnosu na Hem-o-lok neresoptivne klipseve. Manje izražene athezije kod pojedine metode mogle bi imati uticaja na postoperativni oporavak pacijenata.

Idealna sutura bi trebala da omogući visoku tenzionu snagu i sigurnost, da bude otporna prema infekciji i kontaminaciji, a reaguje minimalno u tkivu u kojem se nalazi (60).

Također, nije poznat njegov utjecaj na hematološke parametre, nakon njegove aplikacije. Budući da je DS klips i staplerski klips napravljen od istog materijala, za prepostaviti je da će njihov utjecaj biti sličan na hematološki profil.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi

Ciljevi ovoga istraživanja su da se eksperimentalnom studijom utvrde:

- Intenzitet upalne reakcije tkiva na DS klips, u odnosu na endo-loop Vicryl (polyglactin 910), staplersku titanijumsku resekciju liniju, i Hem-o-lok plastične neresoptivne klipse nakon laparoskopske apendektomije.
- Stvaranje athezija nakon apliciranja DS klipsa, u odnosu na endo-loop Vicryl (polyglactin 910), staplersku titanijumsku resekciju liniju, i Hem-o-lok plastične neresoptivne klipse nakon laparoskopske apendektomije.
- Mogući nepovoljni utjecaj upotrebe titanijumskog DS klipsa kod laparoskopske apendektomije na hematološke parametre.

2.2. Hipoteze

2.2..1. Radne hipoteze

H1: upalna reakcija tkiva je blaža kod DS klipsa u odnosu na endo-loop Vicryl (polyglactin 910), titanijumske resekcione liniju te Hem-o-lok plastične neresoptivne klipse nakon laparoskopske apendektomije,

H2: DS klips uzrokuje blaži oblik athezija u odnosu na endoloop Vicryl (polyglactin 910), titanijumsku resekciju liniju, i Hem-o-lok plastične neresoptivne klipseve.

H3: DS klipsa uzrokuje manje nepovoljan uticaj na hematološke parametre u odnosu na endoloop Vicryl (polyglactin 910), titanijumsku resekciju liniju, i Hem-o-lok plastične neresoptivne klipseve.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Materijal

Eksperimentalna studija je izvršena u Kabinetu za patofiziologiju Veterinarskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu. Etički komitet Veterinarskog fakulteta je odobrio ovu studiju (No. 01-02-18-16/19).

Pacovi (Wistar albino) težine 250-300 grama držani su u standardnim plastičnim kavezima sa podovima pokrivenim pjeskom, u sobi bez prozora, na konstantnoj temperaturi (temperatura 20 - 24 °C, 55 - 60 % konstantna vlažnost, u kontrolisanoj okolini sa 12-satnim ciklusom mraka i svjetlosti).

Svim pacovima podvrgnutim operativnom zahvatu 24 sata ranije isključena je ishrana.

Stotinu dvadeset pacova randomizirano je u četiri grupe:

- Prva grupa, kod kojih kod kojih će se baza apendiksa zbrinuti endoloop-om, Vicryl (polyglactin 910), 30 pacova,
- Druga grupa kod kojih će se resekcija apendiksa učiniti 45 mm staplerom, 30 pacova.
- Treća grupa kod kojih će se baza apendiksa zbrinuti Hem-o-lok plastičnim klipsom, 30 pacova,
- Četvrta grupa kod kojih će se baza apendiksa zbrinuti DS titanijumskim klipsom, 30 pacova.

3.2. Metode

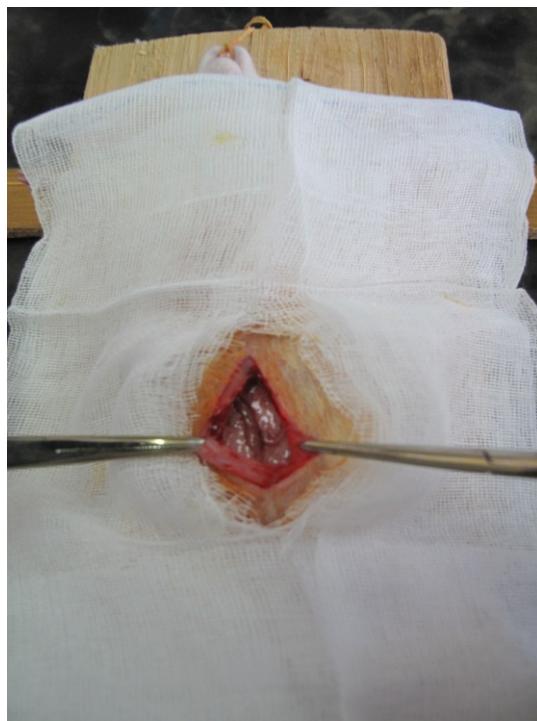
3.2.1 Hirurški zahvat

Nakon što su se pacovi anestezirali sa ketaminom (50 mg/kg), osigurani su i smješteni na operativnom stolu u položaju supinacije, sa adhezivnom trakom (Slika 26), a abdomen životinje obrijan i dezinficiran sa povidone-iodine rastvorom, te osušen gazom.



Slika 26. Osigurana životinja u položaju supinacije.

Laparatomija je izvršena upotrebom medijalne incizije (Slika 27).



Slika 27. Učinjena medijalna laparatomija.

Nakon lociranja cekuma (Slika 28), velike kese u donjoj trećini abdominalne šupljine, koji slijepo završava i imitira apendiks kod ljudi, učinjena je njegova resekcija.



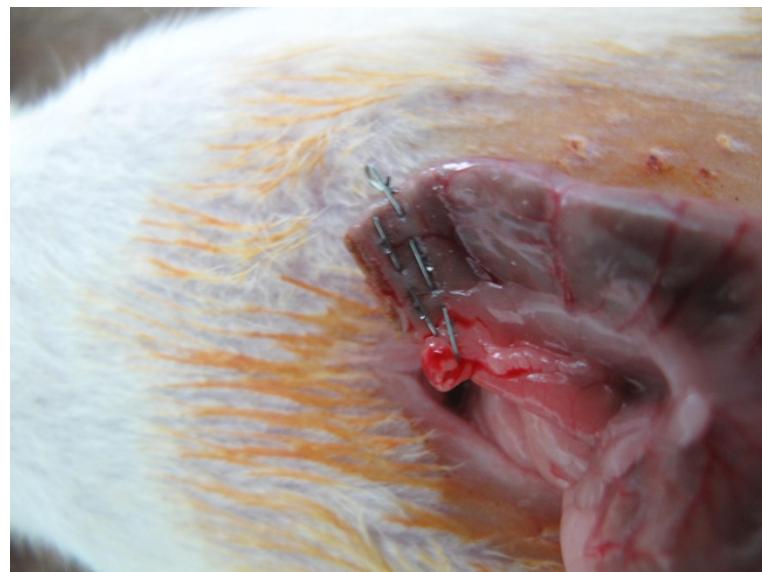
Slika 28. Cekum koji imitira apendiks kod ljudi.

U grupi I (n=30) slijepi dio cekuma (aproksimativno u dužini od 0.7 cm) ligirao se Vicryl 2-0 ligaturom (polyglactin 910) a distalni dio crijeva je reseciran (Slika 29).



Slika 29. Zbrinuti bataljak cekuma.

U grupi II (n=30) na slijepi dio cekuma apliciran je 45 mm stapler (tick punjenje) (Ethicon, Endosurgery, Cincinnati, OH) te na taj način izvršena resekcija (Slika 30).



Slika 30. Bataljak crijeva reseciran sa linearnim staplerom.

U grupi III (n=30) na slijepi dio cekum apliciran je Hem-o-lok XL (Hem-o-lok, Weck Closure Systems, Research Triangle Park, NC, USA), a distalni dio crijeva je reseciran (Slika 31).



Slika 31. Bataljak crijeva sa Hem-o-lokom klipsom XL veličina.

U grupi IV na slijepi dio cekuma apliciran je DS titanijumski klips (Braun, Germany) a distalni dio crijeva je resecirana (Slika 32).



Slika 32. Bataljak crijeva sa DS klipsom.

Laparatomija i zatvaranje kože izvršen je sa 3-0 kontinuiranim šavom. U toku niti nakon eksperimenta nije se koristila antibiotička terapija. Tokom cijelog opservacionog perioda sve su se životinje kontrolisale i podvrgavale kliničkom ispitivanju da bi se ispitale lokalne i sistemske komplikacije.

3.2.2 Parametri praćenja

Deset životinja iz svake grupe ispitanih žrtvovana je 7. 28. i 60. postoperativnog dana. Relaparatomija je izvršena lijevim paramedijalnim rezom da bi se imao pregled cijelog abdomena.

3.2.3 Histološko ispitivanje.

Histološko ispitivanje je izvršeno na Klinici za patologiju, Univerzitetsko kliničkog centra Tuzla. Dio tkiva s klipsom podvrgnut je histološkom ispitivanju. Isjeci tkiva su stavljeni u 10% puferizovani formalin i fiksirani u trajanju od 24 sata. Nakon toga preparati su ukalupljeni u parafinske blokove i od svakog bloka su siječeni po tri tanka reza debljine 4

mikrona. Isječci su se bojili hematoksilin eozin metodom za histopatološku pretragu da se ustanovi prisustvo i obim reakcije tkiva na klips, pri čemu se upalna reakcija semi- kvantitativno gradirala na blagu, umjerenu i tešku.

3.2.4 Formiranje athezija

Nakon otvaranja abdomena, formiranje athezija procijenjeno je prema skoru "Surgical Membrane Study Group", (Tabela 2), 7-og, 28-og i 60-og dana žrtvovanja. Relaparotomija je izvršena lijevim paramedijalnim rezom, da bi se očuvalo područje sa bazom cekuma.

Tabela 2. Skor athezija prema "Surgical Membrane Study Group".

Karakteristike athezija	Skor
<i>Veličina zahvatanje mesta athezijama</i>	
Nema	0
<25 površine	1
<50 površine	2
<75 površine	3
100 površine	4
<i>Tip athezija</i>	
Nema	0
Tanka, transparentna, avaskularna	1
Neporzirna, translucentna, avaskularna	2
Neprozirna, prisutni kapilari	3
Neproziran, prisutni veći sudovi	4
<i>Jačina athezija</i>	
Nikakva	0
Athezije se lako odvajaju	1
Athezije se odvajaju sa trakcijom	2
Athezije traže oštru disekciju	3

3.2.5 Hematološko ispitivanje

Deset životinja iz svake pokušne grupe je vađena krv iz kaudalne vene; 7. i 28. postoperativnog dana. Štakorima iz kontrolne skupine ($n = 10$) također je vađena krv i korišteni su za usporedbu.

Korišten je protočni hemocitometar "Idexx Laser Cyte", a analizirani su parametri: Erythrocytes (count) (RBC) ($10^{12}/L$) i Leukocytes (count) (WBC) ($10^9/L$), Platelets (count) (PLT), Hemoglobin (HGB) (g/dL), Hematokrit (HCT) (%), Mean Corpuscular Volume (MCV) (fl), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) (pg) and Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) (g /dL).

Mikroskopska analiza poikilocitotičnih formi eritrocita podrazumijevala je mikroskopiranje krvnih razmaza, prethodno obojenih metodom po Giemsi. Poikilocitoza je klasificirana semi-kvantitativno prema sličnim istraživanjima [8,9], sljedeći kriterije: nepostojeće (0%), rijetko (0,05% –0,5%), blago (> 0,5% –3%), umjereno (> 3% –10%) ili izraženo (> 10%).

Broj i vrsta poikilocitotičnih formi eritrocita, evidentirani su kao postotak eritrocita. Unutar svakog obojenog krvnog razmaza ispitivanih životinja, izbrojano je i analizirano 1000 eritrocita pomoću binokularnog svjetlosnog mikroskopa Motic Type 102 M, s povećanjem od 900 puta [1,3].

Procentualne vrijednosti leukograma za limfocite (L), neutrofile (N), monocite (M), bazofile (B) i acidofile (A), prikazani su u postocima (%), nakon mikroskopskog diferenciranja, njih 1000 unutar svakog krvnog razmaza ispitivanih životinja iz pokušnih i kontrolne grupe, koristeći Motic Type102 M također binokularni svjetlosni mikroskop, s povećanjem od 900 puta [1].

3.2.5 Statistička obrada podataka

Podaci su se organizirali u kompjutersku bazu podataka izrađenu u komercijalnom programu Microsoft Access. Statistička analiza izvršila se je osobnim računalom, upotreboom komercijalnih programa Microsoft Access i Excell te SPSS 10,0 i Statistica 5,0.

Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti sa standardnom devijacijom. Statistička značajnost razlika je testirana Studentovim t-testom za kontinuirane varijable i Fisher-ovim testom za kategorijalne varijable.

Razlika na nivou $p < 0,05$ se smatrala statistički značajnom. Statistička obrada je rađena u SPSS 12.0 programu za Windows aplikaciju.

Fišerom test vjerovatnoće korišten je za analizu razlika između distribucija histoloških promjena. Zbog multiplog poređenja (ukupno 6 između 4 grupe) razlike su smatrane signifikantim na $P = 0.05$ korigovane sa Bonferroni faktorom $f=1/6$ (61,62).

Kruskal-Wallis test je upotrebljen da se usporedi SMSG skorovi kod Vycril, Hem-o-lok, DS i Stapler grupa.

Post hoc analysis je izvršena upotrebom Mann-Whitney testa sa korigiranom P vrijednosti upotrebom opet Bonferroni korekcionog metoda.

4. REZULTATI

Svi operisani pacovi imali su 100% stepen preživljavanja. Nisu primjećene komplikacije poput infekcije rane, intestinalne opstrukcije, ili dehiscencije rane.

4.1 Upalna reakcija

Analizirali smo tkivnu reakciju u polju oko endoloopa, staplera, plastičnog ili titanijumskog DS klipsa (Tabela 3). Pri testiranju značajnost razlike učestalosti blage, umjerene ili teške upale u promatrane četiri grupe korišten je Fisherov test.

Zbog već navedeni razloga, primijenjena je korekcija Bonferonijevim faktorom ($f=1/6$), pa razliku smatramo statistički značajnom ako je $P<0.008$.

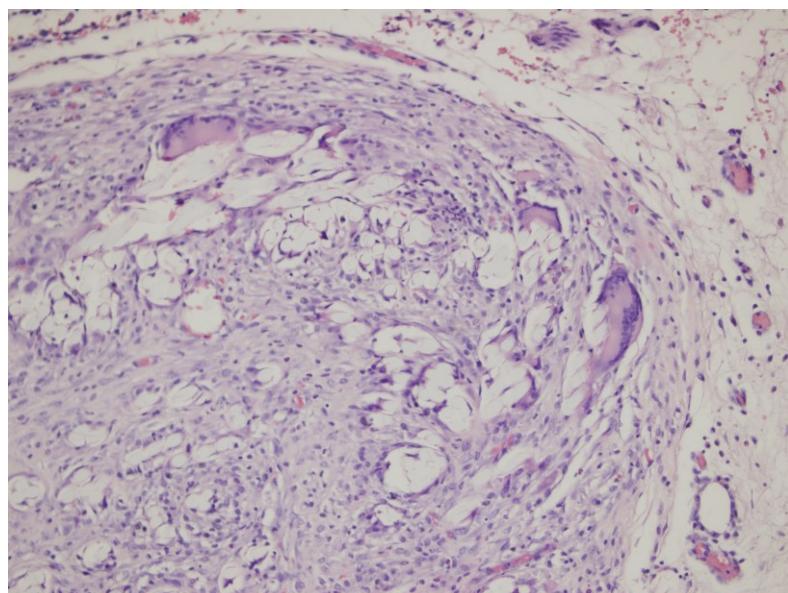
Tabela 3. Histopatološki nalazi bataljka cekuma

Upalna reakcija	Vycril	Stapler	Hem-o-lok klips	DS klips
7. postoperativni dan				
Blaga upala		3		
Umjerena upala	6	6	1	3
Teška upala	4	1	9	7
28. postoperativni dan				
Blaga upala		4	1	1
Umjerena upala	2	6	4	7
Teška upala	8		5	2
60. postoperativni dan				
Blaga upala	5	5	4	3
Umjerena upala	1	5	3	6
Teška upala	4		3	1

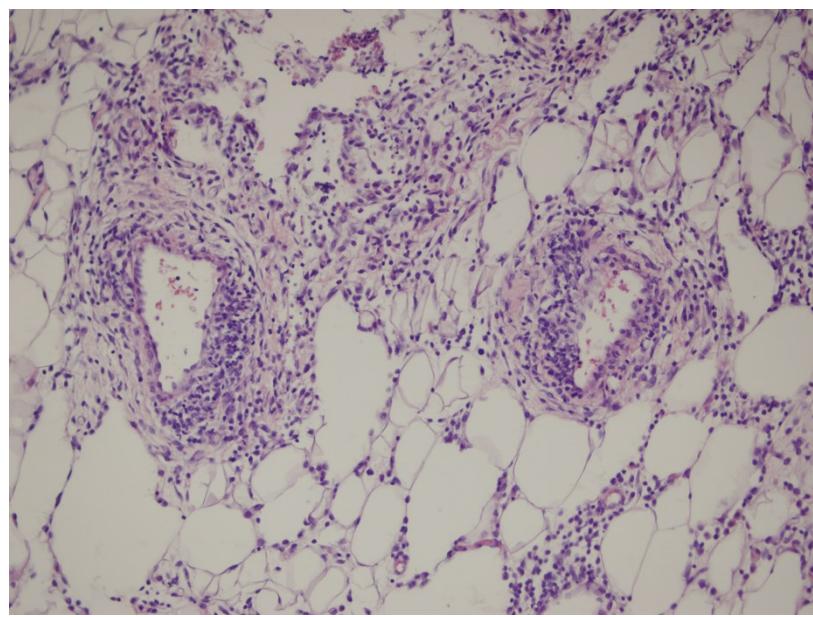
4.1.1 Rezultati testiranja 7. postoperativnog dana

Fisherovim testom utvrđena je statistički značajna razlika učestalosti pojave blage, umjerene i teške upale između grupa Hem-o-loka i Staplera ($P=0.001$).

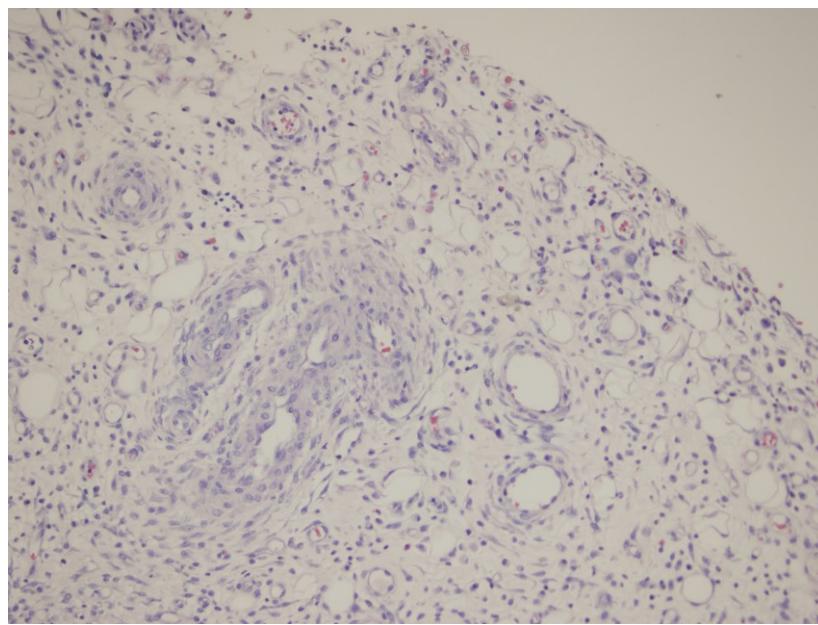
Nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti u ostalim slučajevima (Vycril- Hem-o-lok, $P=0.057$; Vycril-DS, $P=0.370$; Vycril-Stapler, $P=0.303$; Hem-o-lok-DS, $P=0.580$; DS-Stapler, $P=0.020$) (Slike 33-36).



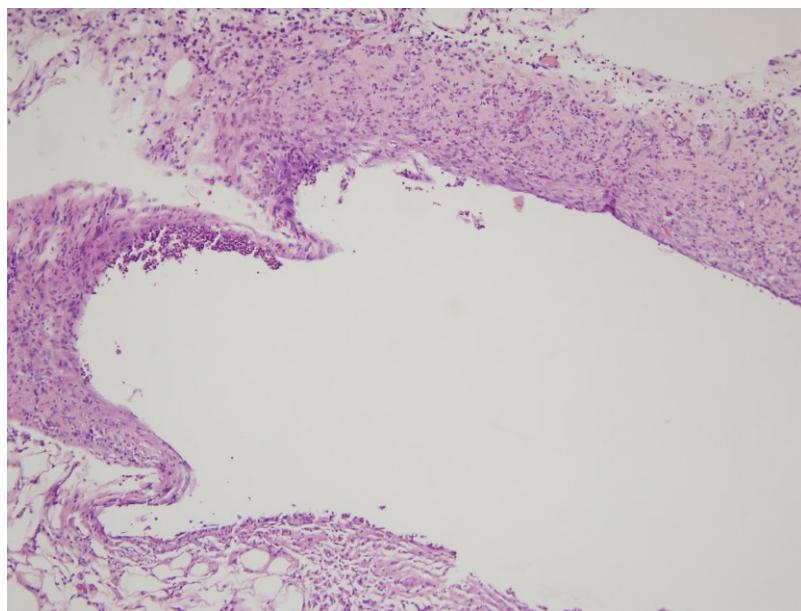
Slika 33. Vycril, teška upala, 7. postoperativni dan.



Slika 34. Stapler, umjerena upala, 7. postoperativni dan.
(hematoxylin-eosin stain, original magnification x300)



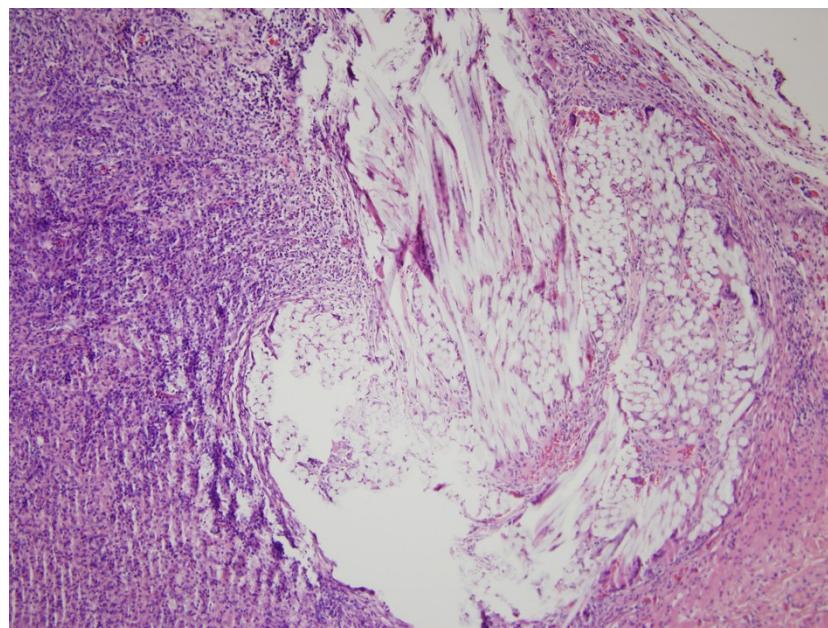
Slika 35. Hem-o-lok klips, umjerena upala, 7. postoperativni dan.



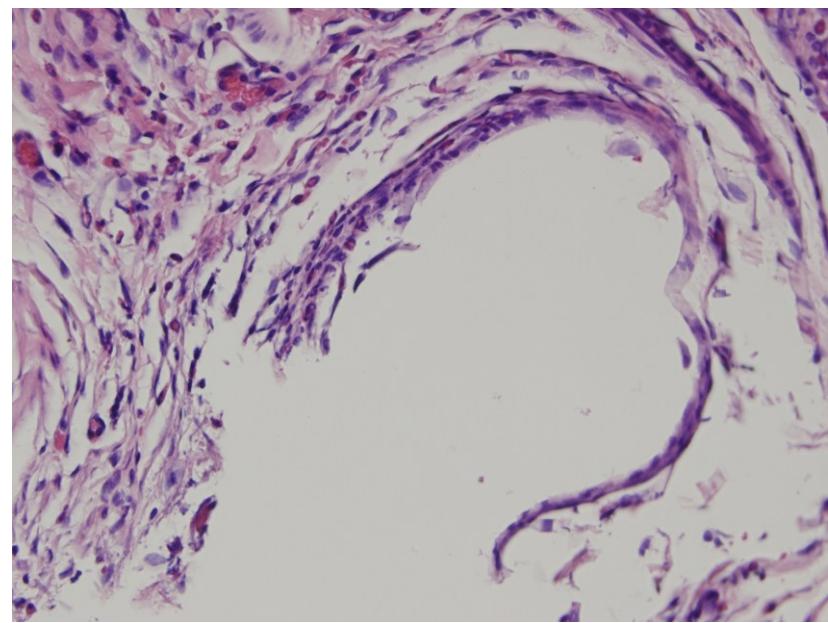
Slika 36. DS klips, umjerena upala, 7. postoperativni dan.

4.1.2 Rezultati testiranja 28. postoperativnog dana

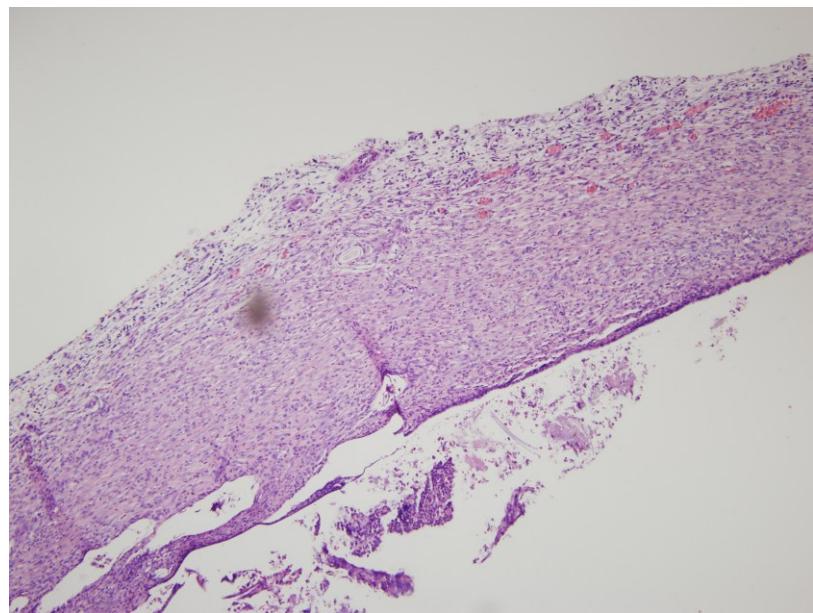
Utvrđena je statistički značajna razliku učestalosti blage ili umjerene (teške) upale između grupa Vycril i Stapler ($P=0.001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti u ostalim slučajevima (Vycril-Hem-o-lok, $P=0.349$; Vycril-DS, $P=0.023$; Hem-o-lok-DS, $P=0.349$; Hem-o-lok-Stapler, $P=0.033$; DS-Stapler, $P=0.474$) (Slike 37-40).



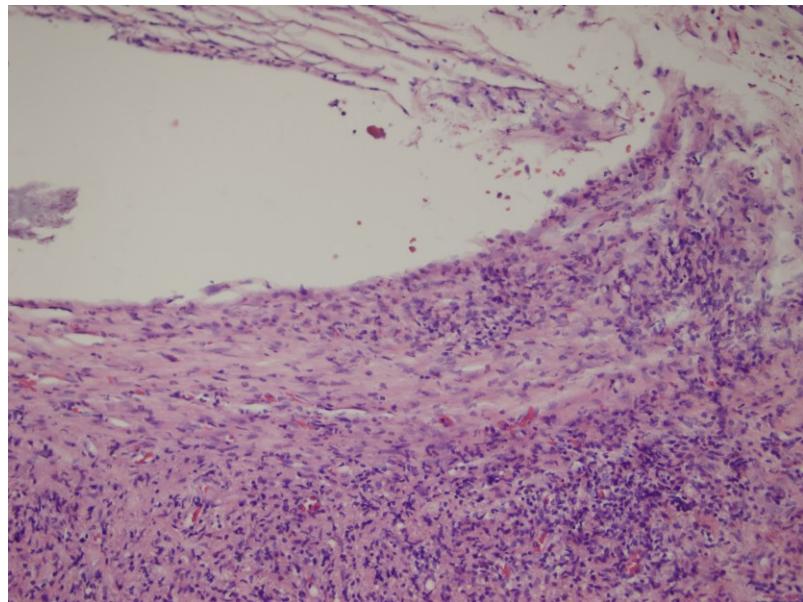
Slika 37. Vycril, teška upala, 28. postoperativni dan.
(hematoxylin-eosin stain, orginal magnification x300)



Slika 38. Stapler, blaga upala, 28. postoperativni dan.



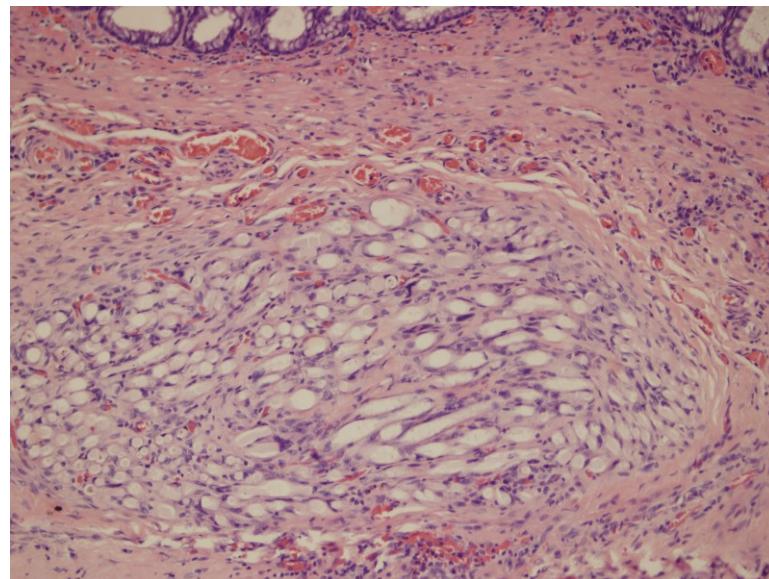
Slika 39. Hem-o-lok klips, umjerena upala, 28. postoperativni dan.



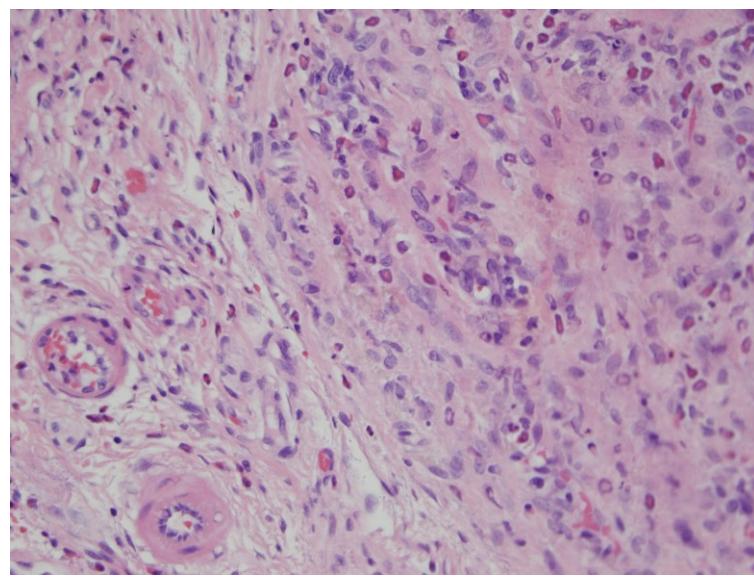
Slika 40. DS klips, umjerena upala, 28. postoperativni dan.

4.1.3 Rezultati testiranja 60. postoperativnog dana

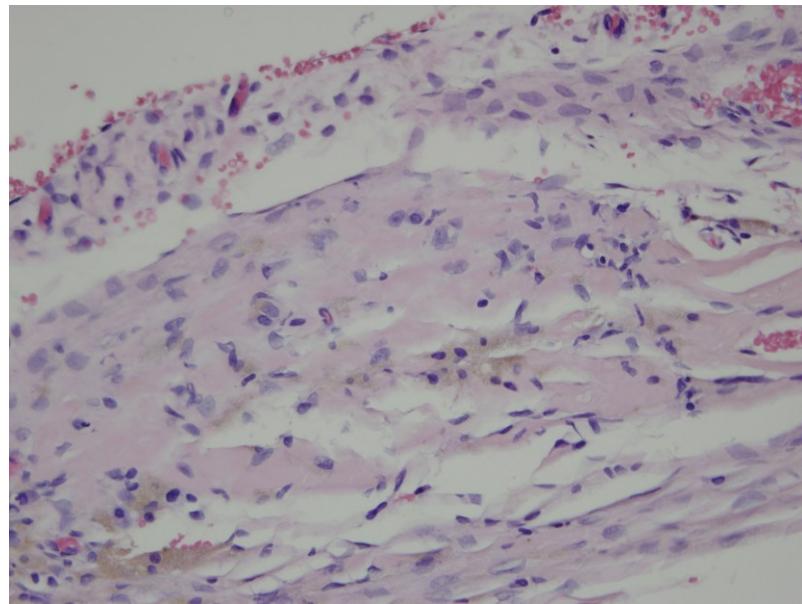
Nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti niti u jednom paru upoređivanih grupa (Vycril- Hem-o-lok, $P=0.615$; Vycril-DS, $P=0.106$; Vycril-Stapler, $P=0.015$; Hem-o-lok-DS, $P=0.576$; Hem-o-lok-Stapler, $P=0.087$; DS-Stapler, $P=0.473$) (Slike 41-44).



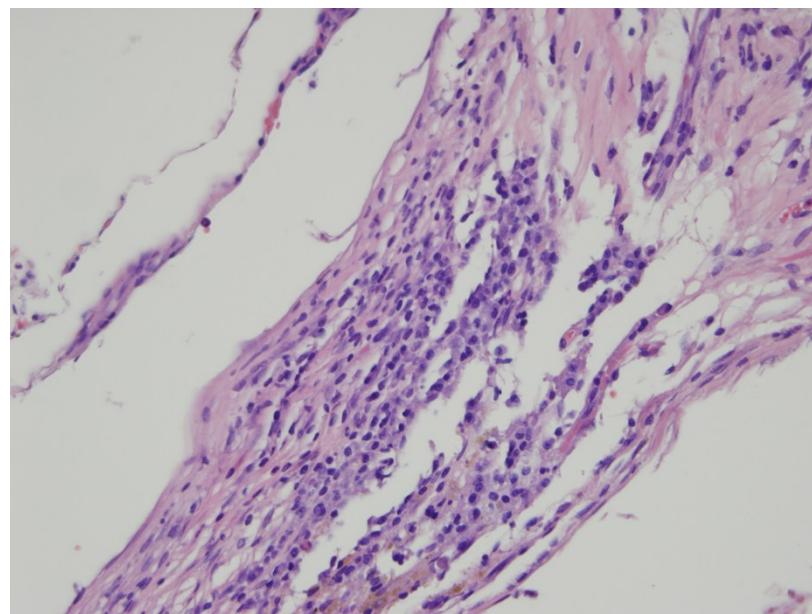
Slika 41. Vycril, umjerena upala sa granulomom, 60. postoperativni dan.
(hematoxylin-eosin stain, original magnification x300)



Slika 42. Stapler, blaga upala, 60. postoperativni dan.



Slika 43. Hem-o-lok klips, blaga upala, 60. postoperativni dan.



Slika 44. DS klips, umjerena upala sa fibrozom, 60. postoperativni dan.

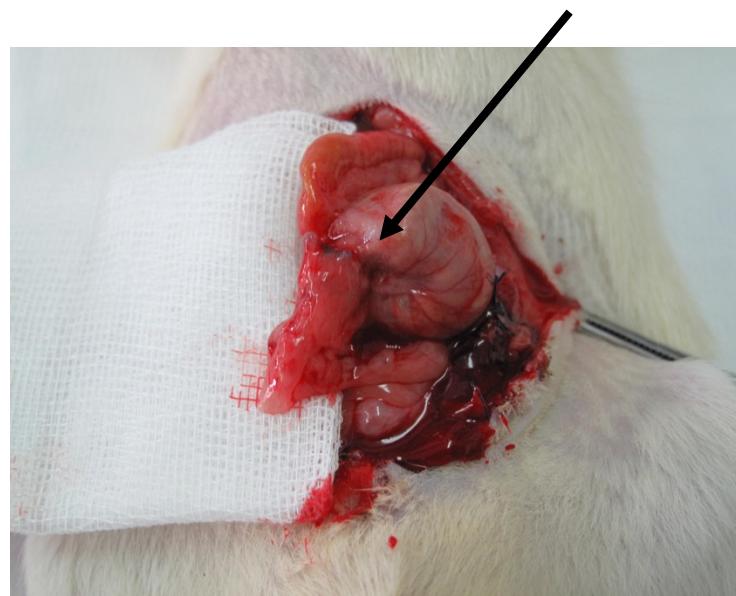
4.2. Evaluacija athezija

Kruskal-Wallisovim testom testirana je statistička značajnost razlike Skora adhezija za grupe ispitanika Vycril, Hem-o-lok, DS i Stapler poslije 7. 28. i 60. dana. Utvrđena je statistički značajna razlika među grupama poslije 7. dana (Kruskal-Wallis H=22.01, df=3, P<0.001), poslije 28. dana (Kruskal-Wallis H =18.52, df=3, P<0.001) i poslije 60. dana (Kruskal-Wallis H =15.51, df=3, P=0.001).

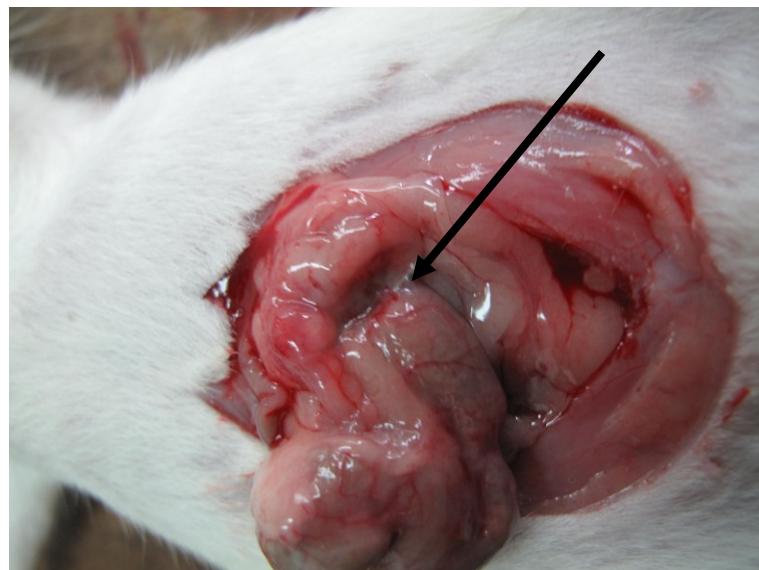
Kako bismo utvrdili da li postoji razlika između pojedinačnih grupa izvršeno je post hoc testiranje Mann-Whitneyevim testom tako što je nivo signifikantnosti P pomnožen odgovarajućim Bonferonijevim faktorom f=1/6 (ukupno 6 upoređivanja između 4 grupe , što znači da se pri višekratnom testiranju nivo signifikantnosti smanjuje na P=0.008). Kako nas interesira da li je Skor athezije u jednoj grupi veći ili manji od odgovarajuće vrijednosti u drugoj, tamo gdje postoji statistički značajna razlika, dati su rezultati *jednostranog* testiranja.

4.2.1. Evaluacija athezija 7. postoperativnog dana

7-postoperativnog dana nije utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija između grupa Vycril i Hem-o-lok ($U=46.5$, $P=0.796$) niti između grupa DS i Stapler ($U=45.5$, $P=0.754$). Skor athezija je statistički značajno veći u grupi Vycril nego u grupama DS ($U=5.0$, $P<0.0001$) i Stapler ($U=4.5$, $P<0.0001$). Također, Skor athezija je statistički značajno viši u grupi Hemolok nego u grupama DS ($U=10$, $P=0.001$) i Stapler ($U=11$, $P=0.001$) (Slike 45-48).



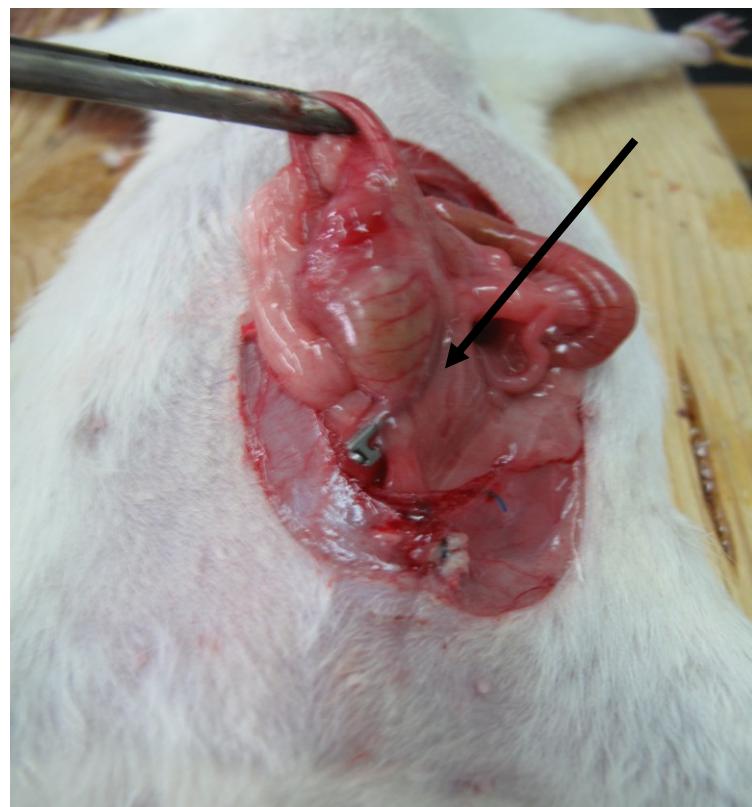
Slika 45. Vycril, 7. postoperativni dan. Athezije 100% pokrivaju bataljak, čvrste, teško se odvajaju.



Slika 46. Stapler, 7. postoperativni dan. Athezije pokrivaju samo mali dio bataljka.



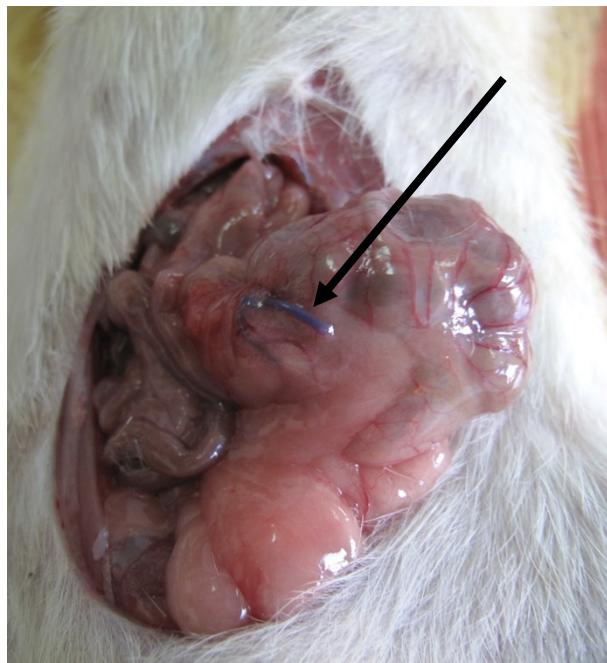
Slika 47. Hem-o-lok klips, 7. postoperativni dan. Bataljak u potpunosti pokriven athezijama.



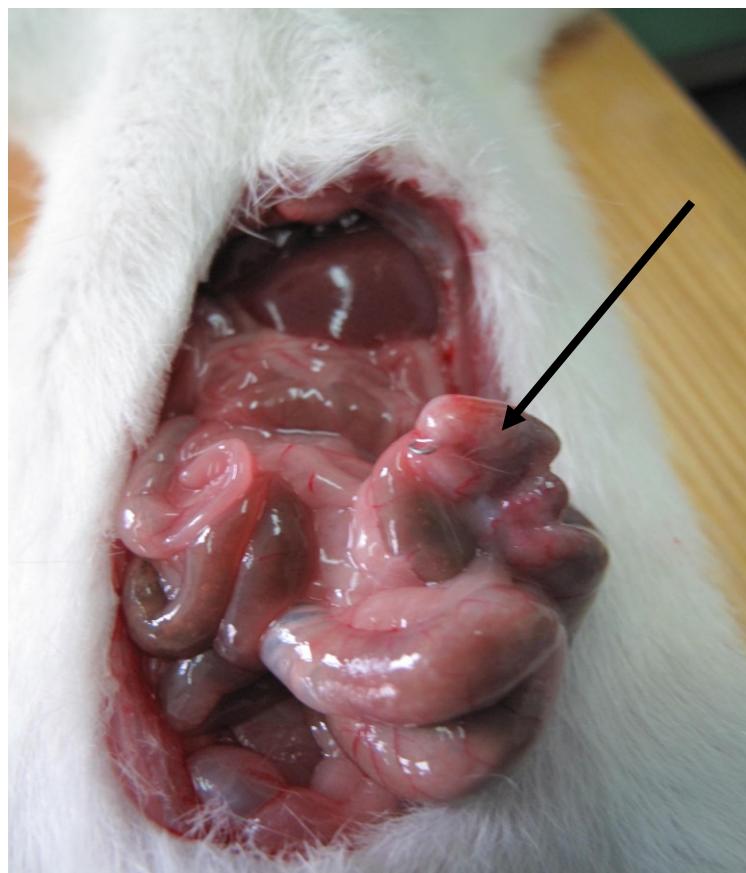
Slika 48. DS klips, 7. postoperativni dan. Athezije pokrivaju 75% površine bataljka, čvrste.

4.2.2. Evaluacija athezija 28. postoperativnog dana

28-postoperativnog dana utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija između grupa Vycril i Hem-o-lok ($U=12.5$, $P<0.0001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika zmeđu grupa DS i Stapler ($U=49.0$, $P=0.921$). Skor athezija je statistički značajno veći u grupi Vycril nego u grupama DS ($U=5$, $P<0.0001$) i Stapler ($U=10$, $P<0.0001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika Skora u grupama Hem-o-lok i DS klips ($U=22$, $P=0.029$), niti u grupama Hem-o-lok i Stapler ($U=35$, $P=0.228$) (Slike 49-52).



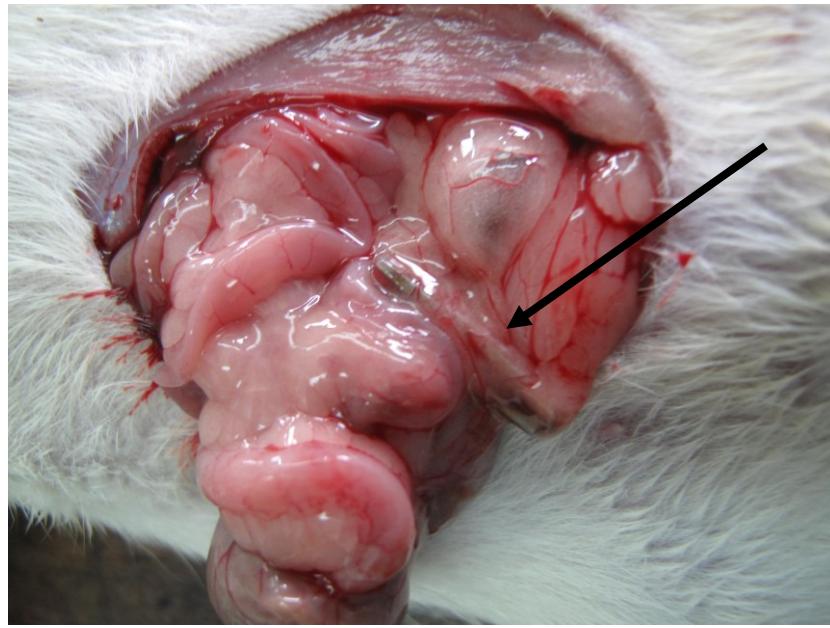
Slika 49. Vycril, 28. postoperativni dan. Athezije 100% pokrivaju bataljak, čvrste, teško se odvajaju.



Slika 50. Stapler, 28. postoperativni dan. Athezije u potpunosti pokrivaju klipse.



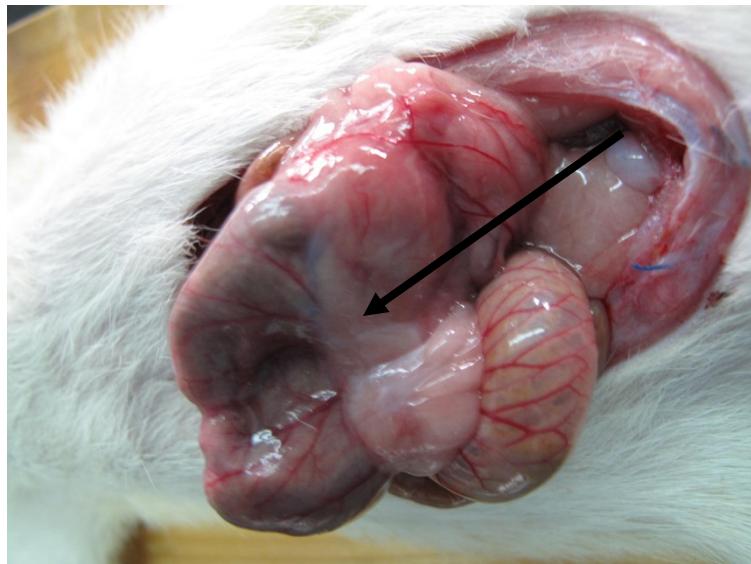
Slika 51. Hem-o-lok klips, 28. postoperativni dan. Athezije u potpunosti pokrivaju klips.



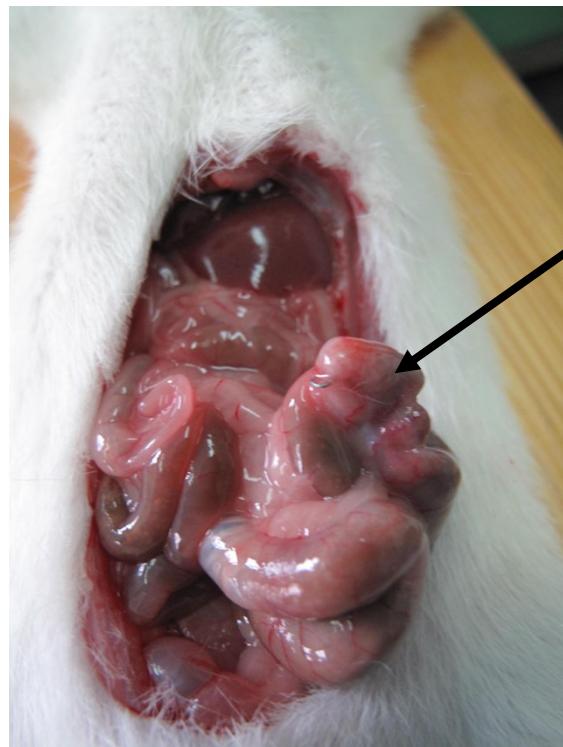
Slika 52. DS klips, 28. postoperativni dan. 75% površine bataljka prekriveno čvrstim athezijama.

4.2.3. Evaluacija athezija 60. postoperativnog dana

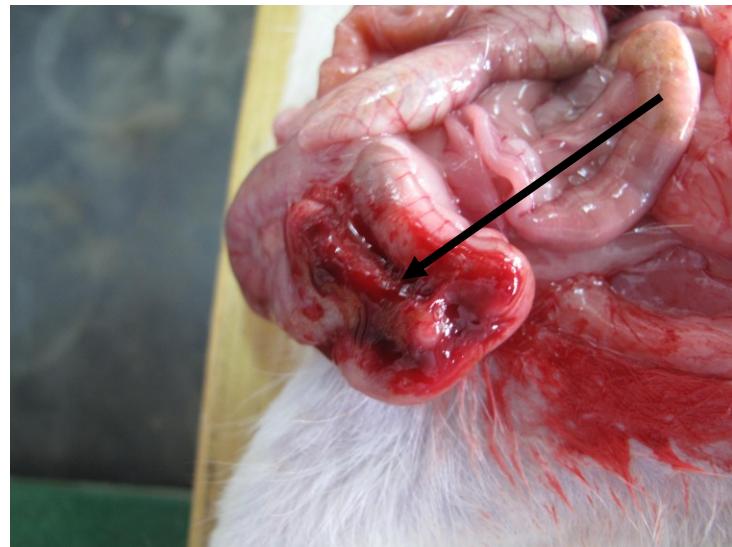
60. postoperativnog dana nije utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija između grupa Vycril i Hem-o-lok ($U=34.5$, $P=0.257$) niti između grupa DS i Stapler ($U=33.5$, $P=0.222$). Nije utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija u grupama Vycril i DS ($U=33$, $P=0.193$), ali je Skor statistički značajno viši u Vycril nego u Stapler grupi ($U=14$, $P=0.002$). Također, Skor athezija je statistički značajno viši u grupi Hem-o-lok nego u grupama DS ($U=19$, $P=0.008$) i Stapler ($U=4.5$, $P<0.0001$) (Slike 53-56)



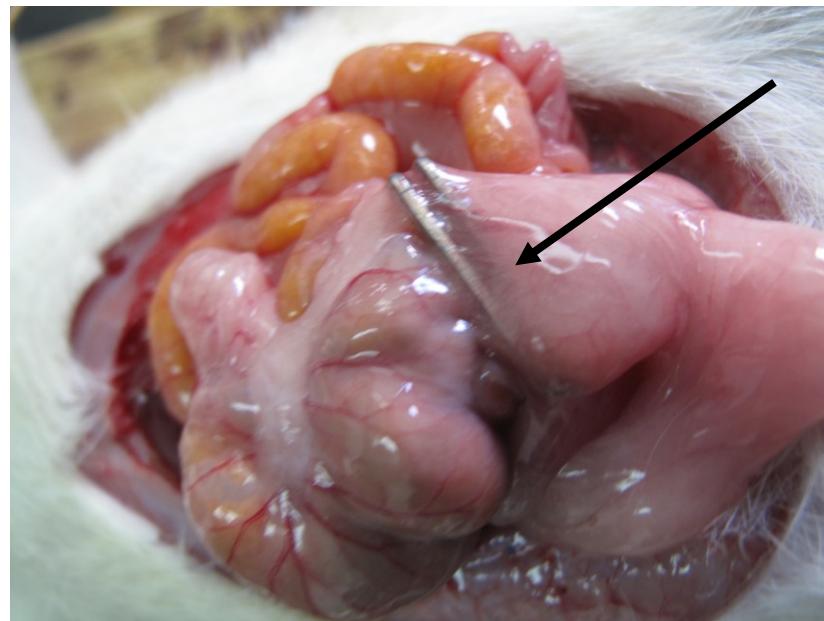
Slika 53. Vycril 60, postoperativni dan.
U potpunosti pokriven bataljak athezijama.



Slika 54. Stapler, 60. postoperativni dan.
Athezije u potpunosti pokrivaju klipse.

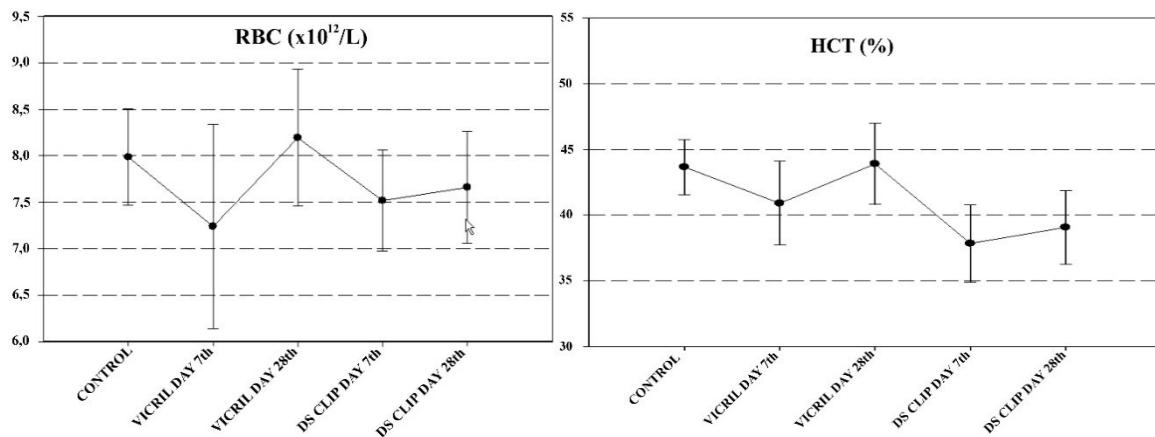


Slika 55. Hem-o-lok klips, 60. postoperativni dan. Athezije u potpunosti pokrivaju klips. Athezije čvrste.



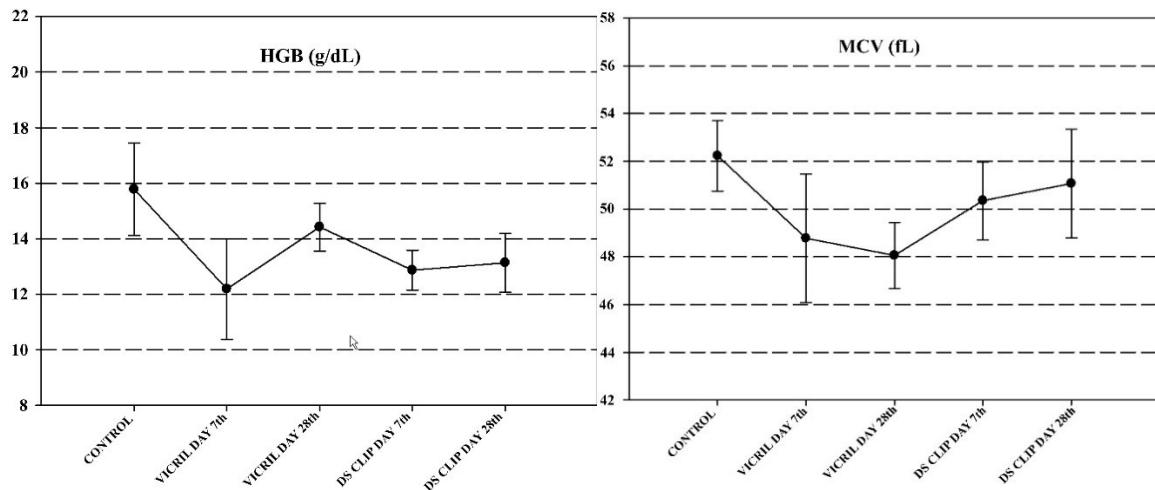
Slika 56. DS klips, 60. postoperativni dan. Nježne athezije pokrivaju klips.

4.3 Hematološki parametri



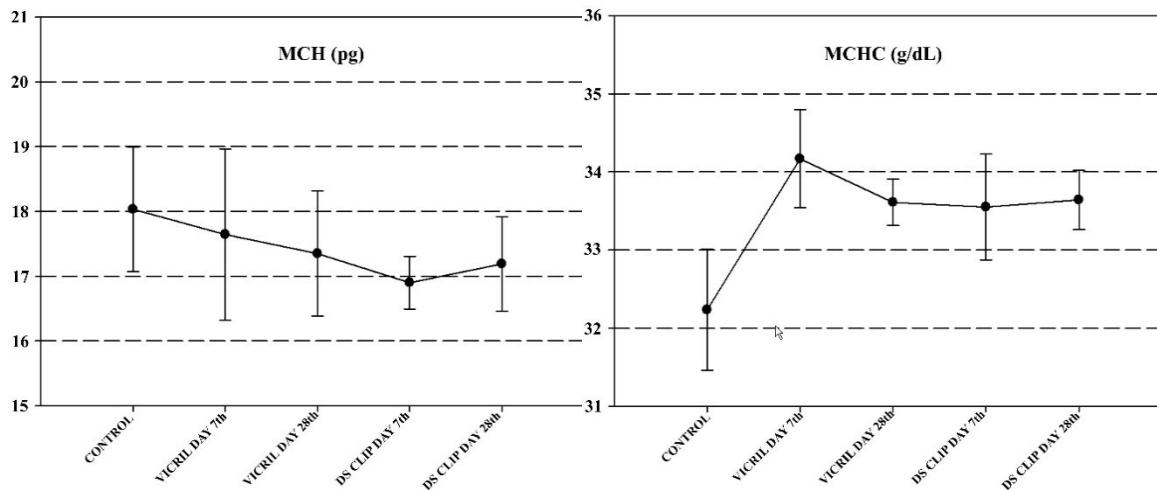
Slika 57. Promjene broja eritrocita (RBC) (sr.vr. \pm SD)

Slika 58. Promjene dobivenih vrijednosti hematokrita (HTC) (sr. vr. \pm SD)



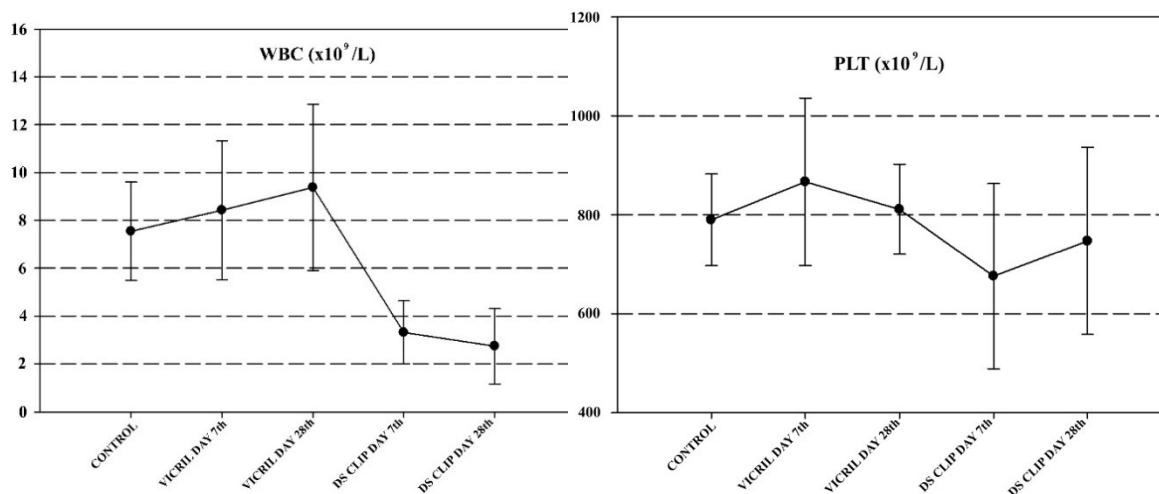
Slika 59. Promjene dobivenih vrijednosti hemoglobina (HGB) (sr. vr. \pm SD)

Slika 60. Promjene dobivenih vrijednosti MCV (sr. vr. \pm SD)



Slika 61. Promjene dobivenih vrijednosti (MCH) (sr. vr. \pm SD)

Slika 62. Promjene dobivenih vrijednosti (MCHC) (sr. vr. \pm SD)

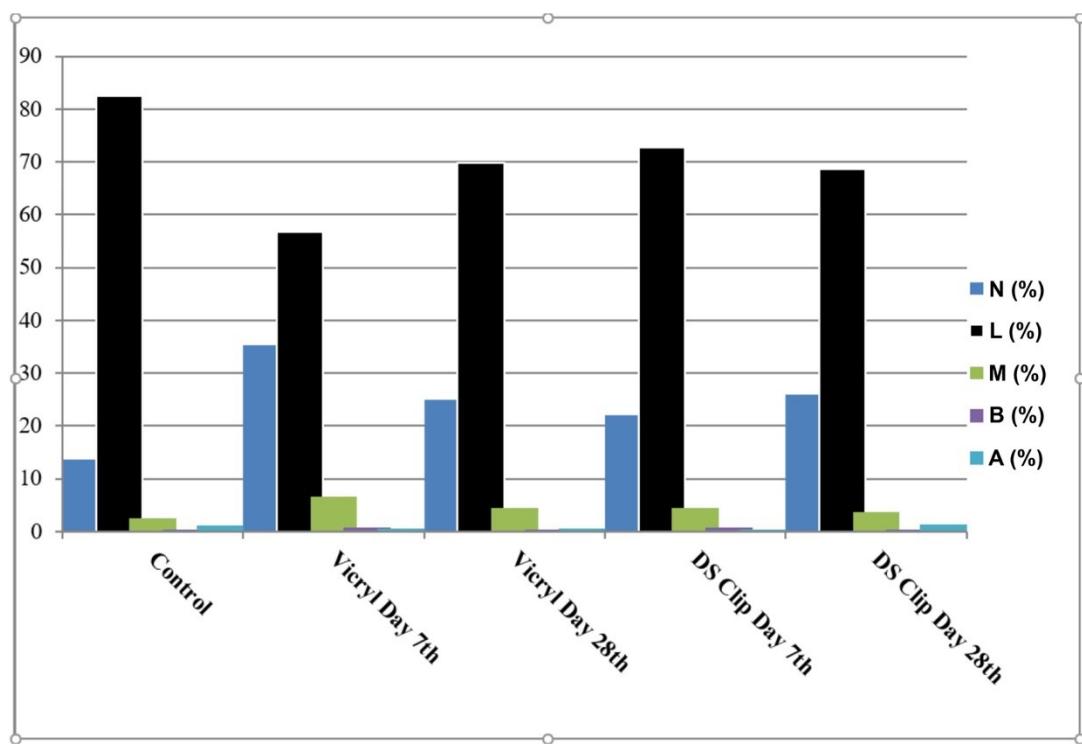


Slika 63. Promjene dobivenih vrijednosti hemoglobinalukocita (WBC) (sr. vr. \pm SD)

Slika 64. Promjene dobivenih vrijednosti trombocita (PLT) (sr. vr. \pm SD)

Na Slikama 57-64 prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije RBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, WBC i PLT, respektivno. Najveće vrijednosti RBC, HCT i WBC su uočene kod grupe Vicryl 28. dan, dok su vrijednosti MCHC i PLT najveće kod

eksperimentalne grupe Vicryl 7. dan. Ono što je izuzetno interesantno jeste da su vrijednosti HGB, MCV i MCH kod svih ispitivanih grupa imale manju vrijednost u odnosu na kontrolnu grupu. Standardne devijacije izračunate kod svih ispitivanih grupa i za sve parametre su dosta velike, što ukazuje na veliku disperziju rezultata u odnosu na izračunatu srednju vrijednost.



Slika 65. Leukogram (%) za kontrolnu i dvije eksperimentalne grupe.

Iz slike 65 koja predstavlja prosječnu vrijednost ćelija leukograma, jasno se može vidjeti da procentualno u ukupnom broju dominiraju limfociti (L) i neutrofili (N). Iako je u svim ispitivanim grupama vrijednost L iznad 55%, njihov najveći procenat je kod kontrolne grupe (82,56%), a najniži kod grupe Vicryl 7. dan (56,7%). Suprotno od situacije koja se vidi kod L, prisustvo N i monocita (M) je najveće kod grupe Vicryl 7. dan (35,4%; 6,6%,

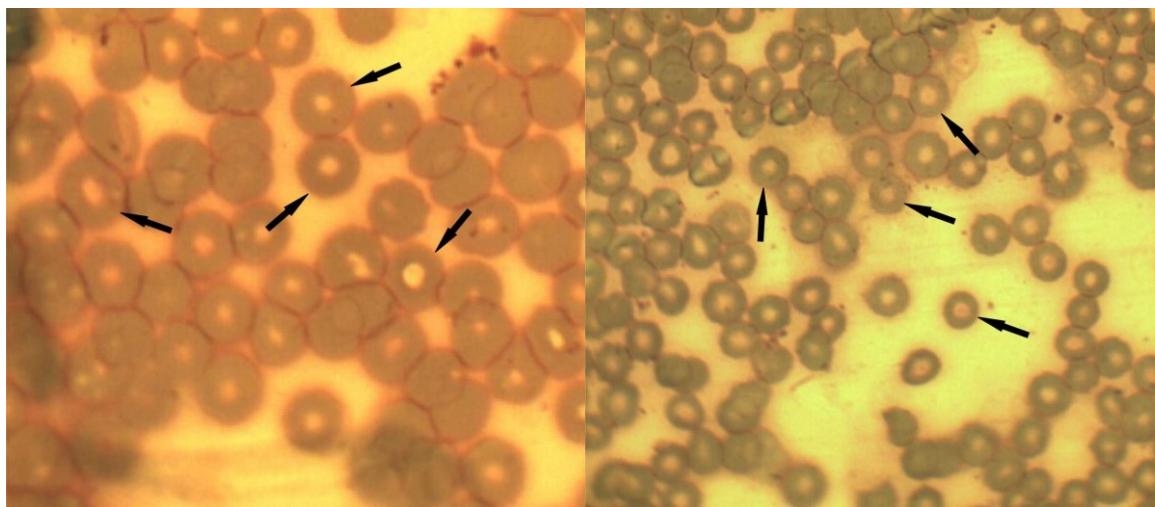
respektivno), a najmanje kod kontrolne grupe (13,56%; 2,56%, respektivno). Vrijednosti bazofila (B) i acidofila (A) kod svih grupa su bez većih odstupanja.

Tabela 4. Vrste poikilocitotičnih formi u razmazima periferne krvi u kontrolnoj i eksperimentalnim grupama. Vrijednosti podrazumijevaju postotnu (%) zastupljenost poikilocitotičnih formi unutar 1000 analiziranih eritrocita.

	Control	Vicryl Day 7th	Vicryl Day 28th	DS klips Day 7th	DS klips Day 28 th
OVALOCYTES	0.195	0.49	0.49	1.09	1.37
DACRIOCYTES	0.16	1.11	0.54	0.685	1.285
ANULOCYTES	1.025	3.45	4.56	2.435	11.105
ECHINOCYTES	0.495	1.09	1.46	0.17	1.37
STOMATOCYTES	0.27	0.50	1.77	1.11	0.155
DREPANOCYTES	0	0.02	0.00	0.07	0.08
SCHIZOCITI	0.035	0.14	0.08	0.115	0.075
TARGET CELLS	0	3.74	0.82	0.44	1.405
ACANTOCYTES	0	3.03	0.00	0	1.015
SPHEROCYTES	0.01	2.56	1.57	0.98	2.335
RETICULOCYTES	0.24	0.64	0.12	0.64	0.12

U svim grupama je prisutna pojava poikilocitotičnih formi (Tabela 4), s tim da se uočava prisustvo izražene anulocitoze jedino kod ispitivane grupe DS Clip 28. dan (11.105%) (slika 10b) i umjerene anulocitoze kod grupe Vicryl 28. dan (4.56%) (slika 10a), kao i

grupe Vicryl 7. dan (3,45%). Umjereno prisustvo target ćelija je uočeno kod grupe Vicryl 7. dan (3,74%). Sve ostale poikilocitotične forme su blago izražene (0,05-3%) unutar svih ispitivanih grupa. Potpuno odsustvo drepanocita se uočava u kontrolnoj grupi i grupi Vicryl 28. dan, target ćelija u kontrolnoj grupi i akantocita u kontrolnoj, Vicryl 28. dan i u grupi DS Clip 7. Dan.



Slika 66 (a). Hipohromni eritrocit
(anulociti) Vicryl 28 dan (crna strelica)

Slika 66 (b). Hiphromni eritrociti
(anulociti) DS klips 28 dan (crna strelica)

Tabela 5. Statistička analiza dobijenih podataka, izračunate vrijednosti su rezultat post hoc analize nakon što se ANOVA testom odbacila nulta hipoteza. Statistički značajan rezultat je p<0,05.

Parameter	p value (ANOVA /Kruskal Wallis)	p value (post hoc)									
		Control –Vicryl Day 28th	DS Clip Day 28th –Vicryl Day 28th	DS Clip Day 28th –Control	DS Clip Day 7th –Vicryl Day 28th	DS Clip Day 7th –Control	DS Clip Day 7th –Vicryl Day 28th	Vicryl Day 7th –Vicryl Day 28th	Vicryl Day 7th –Control	Vicryl Day 7th –DS klips Day 28th	
RBC (x10 ¹² /L)	0.012	1.0	1.0	0.593	0.024	1.0	0.9	0.045	1.0	0.29	1.0
HCT (%)	0.000	0.774	1.0	0.824	0.684	1.0	0.004	0.002	0.037	0.025	0.684
HGB (g/dL)	0.000	1.0	1.0	0.000	0.043	1.0	0.000	0.037	0.006	0.385	1.0
MCV (fL)	0.001	1.0	0.37	0.045	1.0	1.0	0.785	0.329	1.0	0.02	0.001
MCH (pg)	0.118	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MCHC (g/dL)	0.000	0.153	0.284	0.000	0.234	0.997	0.000	0.999	0.000	1.0	0.000
WBC (x10 ⁹ /L)	0.000	0.000	0.000	0.936	0.909	0.983	0.004	0.000	0.001	0.000	0.469
PLT (x10 ⁹ /L)	0.085	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N (%)	0.001	0.034	0.237	0.000	0.156	0.897	0.365	0.962	0.032	0.999	0.111
L (%)	0.000	0.01	0.092	0.000	0.051	0.902	0.264	0.970	0.044	0.999	0.079
M (%)	0.143	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B (%)	0.321	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E (%)	0.071	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Multivariantnom analizom podataka ($p<0,05$) može se uočiti da je statistički značajna razlika između grupa prisutna kod svih parametara, osim MCH i PLT (Tabela 5). Također, vrijednosti monocita, bazofila i eozinofila nisu se značajno razlikovali između grupa. Post hoc analizom je utvrđeno između kojih grupa je utvrđena statistički značajna razlika, kao što je navedeno u nastavku.

Statistički značajna razlika u vrijednostima RBC se uočava kod grupe Vicryl 7. i Vicryl 28. dan, kao i između grupe DS klips 7. dan i Vicryl 28. dan.

Statistički značajna razlika u vrijednostima HCT se uočava između kontrolne grupe i grupe DS klips 7. dan i DS klips 28. dan. Također, razlika je prisutna i između grupe Vicryl 28. dan i grupe DS klips 7. dan i DS klips 28. dan.

Razlika u vrijednostima HGB se uočava između kontrolne i grupe Vicryl 7. dan, DS Clip 7. dan i DS klips 28. dan. Također, statistički značajna razlika je i između grupe Vicryl 28. dan sa grupama Vicryl 7. dan i DS klips 7. dan.

Statistički značajna razlika u vrijednostima MCV je prisutna između kontrolne grupe i grupe Vicryl 7. dan i Vicryl 28. dan, kao i između grupe DS klips 28. dan i Vicryl 28. dan. Statistički značajna razlika je prisutna u nivou MCHC između kontrolne grupe i svih ispitivanih grupa, to jeste grupa: Vicryl 7. dan, Vicryl 28. dan, DS klips 7. dan i DS klips 28. dan.

Kod izmjerene vrijednosti WBC, uočava se statistički značajna razlika između kontrolne grupe i grupe DS klips 7. dan i DS klips 28. dan, kao i između grupe Vicryl 7. dan i grupe DS klips 7. dan i DS klips 28. dan. Vrijednosti WBC izmjerene u grupi Vicryl 28. dan se statistički značajno razlikuju od vrijednosti WBC izmjerene u grupama DS klips 7. dan i DS klips 28. dan.

Statistički značajne razlike izmjerene vrijednosti limfocita i neutrofila su između istih grupa, i to između kontrolne grupe i grupe Vicryl 7. dan i DS klips 28. dan, kao i između grupe Vicryl 7. dan i DS klips 7. dan.

4. DISKUSIJA

Zbog svojih prednosti nad otvorenom apendektomijom - manjim postoperativnim bolom, kraćim vremenom hospitalizacije, bržim povratakom svakodnevnim aktivnostima, i boljim kozmetskim rezultatima, laparoskopska apendektomija postaje sve prihvaćenija metoda u tretmanu akutnog apendicitisa (63, 64).

Ove prednosti su povezane sa minimalnim pristupom, a veličina troakara jedna je od determinanti. Pet milimetarski troakari ne traže zatvaranje parijetalnog zida, što rezultira u manjem postoperativnom bolu i manjim ožiljkom.

Za razliku od zbrinjavanja baze apendiksa u klasičnoj apendektomiji, opisane su različite metode zbrinjavanja bataljka apendiksa tokom laparoskopske apendektomije (33, 42, 48, 52, 53).

Standardna tehnika zbrinjavanja baze apendiksa tokom laparoskopske apendektomije je resoptivnom endoloop ligaturom (33) ako je baza apendiksa zdrava (34) premda klinički dokazi favorizuju upotrebu staplera (41) te se kao alternativna tehnika navodi neresoptivni Hem-o-lok klips (65) i DS klips (48).

Međutim, različiti materijali izazivaju različit stepen upale. Idealno bi bilo koristiti materijal koji minimalno inducira odgovor tkiva (54, 66).

4.1 Upalna reakcija

Sedmog postoperativnog dana najblaži stepen upale primjećen je u grupi stapler, što je sukladno sa ranijim studijama (67). Nakon staplera, blaži stepen upale je primjećen kod DS klipsa, ali nije dosegao statističku značajnost.

Dvadeset osmog dana utvrđena je statistički značajna razlika učestalosti blage ili umjerene (teške) upale između grupe Vycril i Stapler ($P=0.001$), ali nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti u ostalim slučajevima.

Šezdesetog dana nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti niti u jednom paru upoređivanih grupa.

Međutim, inflamatorna reakcija i stvaranje athezija dostižu svoj vrh sedmog postoperativnog dana, kada se uobičajeno mogu očekivati postoperativne komplikacije kod pacijenata.

Općenito govoreći, tkivo reaguje na suturu kao na bilo koje strano tijelo. Ako je odgovor tijela intenzivan, sama sutura može puknuti, ili okolno tkivo može biti razoren. Moguće konsekvene jake reakcije tkiva uključuju edematozno i krhko tkivo sa smanjenim kapacitetom da drži suture, infekciju koja pojačava inflamatori odgovor i dehiscenciju.

Bilo bi idealno koristiti materijal za suture koji izaziva minimalan odgovor tkiva (66, 68, 55).

Studija je evaluirala upalnu reakciju endoloop-a, neresoptivnog plastičnog Hem-o-lok klipsa, DS klipsa i staplerske resekcione linije tokom laparoskopske apendektomije.

7. postoperativnog dana blaga mukozna inflamacija prisutna je u DS i Staplerskoj grupi. U studiji Kosana i saradnika, koji su poredili Vicryl (polyglactin 910), PDS (polydioxanone) i krom ketgut suturu u pacovskom modelu, najblaža inflamacije je primjećena u PDS grupi (69).

Međutim najblaže inflamatorne promjene su primjećene u staplerskoj grupi. Stapler je načinjen od titanijuma, koji izaziva minimalnu reakciju tkiva. Reakcija stranog tijela karakterizirana džinovskim čelijama stranog tijela, inkapsulacijom stranog tijela i hroničnom inflamacijom (70) nije primjećena u ovoj studiji, premda je navedena u sličnoj studiji (71). Uzrok tome može biti veličina uzroka, odnosno mali uzorak. Reakcija stranog tijela korelira sa trajanjem apsorpcije suture, i razvija se na kraju procesa apsorpcije (68). Tako se objašnjava niži nivo reakcije stranog tijela kod Hem-o-lok klipsa i titanijumske staplerske resekcione linije, koji su neresoptivni materijali.

Trenutno postoji samo jedan izvještaj o nađenoj reakciji stranog tijela koja je povezana sa humanom gastrointestinalnom anastomozom (56). U svinjskom modelu, navodi se minimalna fibroza oko titanijumskih klipsa, sa povremenom reakcijom stranog tijela (57). Međutim, Klein i sur., u studiji u kojoj je korišten pacovski model, navode da nije bilo

signifikantne razlike u stvaranju fibroznog tkiva između titanijumskih i apsorbabilnih polimernih hirurških klipsa (58).

Premda se ne može napraviti precizno poređenje jer je u ovoj studiji korišten pacovski model, reakcije kod ljudi su općenito slične, ali manje intenzivne nego one primjećene kod eksperimentalnih životinja (51).

Idealan material za suturu mora omogućiti visoku tenzionu snagu i sigurnost čvora (zatvaranja), otpornost infekciji, i reagovati minimalno sa tkivom u kojem je smješten (60). Razlike u stepenu inflamacije, osobito sedmog dana ispitivanja, su signifikantne. Razmatrajući naše rezultate, može se oprezno izjaviti da titanijumske klipse koje uzrokuju blažu tkivnu reakciju mogu biti prednost kao metod zbirnjavanja baze apendiksa u toku laparoskopske apendektomije.

Međutim, to je samo jedan aspekt njegove primjene. Vrijeme laparoskopske procedure i vrijeme aplikacije su signifikantno kraće nego kod ostalih načina zbrinjavanja baze apendiksa u toku laparoskopske apendektomije. Jednostavnost aplikacije, mogućnost aplikacije u svim upalnim oblicima i u svakoj veličini upaljenog apendiksa čine ga idealnim načinom zbrinjavanja.

4.2. Stvaranje athezija

Sedmog postoperativnog dana nije utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija između grupa Vycril i Hem-o-lok niti između grupa DS i Stapler. Skor athezija je statistički značajno veći u grupi Vycril nego u grupama DS i Stapler. Također, Skor athezija je statistički značajno viši u grupi Hem-o-lok nego u grupama DS i Stapler.

Stoga se može zaključiti da sa aspekta stvaranja athezija, sedmog postoperativnog dana, najbolje karakteristike pokazuju DS klips i stapler.

Dvadeset osmog postoperativnog dana utvrđena statistički značajna razlika skora athezija između grupa Vycril i Hem-o-lok. Nije utvrđena statistički značajna razlika zmeđu grupa DS i Stapler. Skor athezija je statistički značajno veći u grupi Vycril nego u grupama DS i Stapler. Nije utvrđena statistički značajna razlika Skora u grupama Hem-o-lok i DS, niti u grupama Hem-o-lok i Stapler. Stoga se opet može zaključiti da sa aspekta stvaranja

athezija, dvadeset osmog postoperativnog dana, najbolje karakteristike pokazuju DS klips i stapler.

Šezdesetog postoperativnog dana nije utvrđena statistički značajna razlika skora athezija između grupa Vycril i Hem-o-lok niti između grupa DS i Stapler. Nije utvrđena statistički značajna razlika Skora athezija u grupama Vycril i DS, ali je skor statistički značajno viši u Vycril nego u Stapler grupi. Također, Skor athezija je statistički značajno viši u grupi Hem-o-lok nego u grupama DS i Stapler. Dakle, i šezdesetog postoperativnog dana održava se opisivana prednost DS klipsa i staplera u odnosu na druge metode zbrinjavanja baze apendiksa.

Međutim, ako pogledamo stvaraje athezije, kroz sve dana ispitivanja najmanji skor je primjećen kod staplera i DS klipsa.

Tokom laparoskopske apendektomije standardna metoda zbrinjavanja baze apendiksa je Vycril (polyglactin 910) ili PDS (polydioxanone) endoloop ligature, odnosno stapler. Međutim, upotreba različitog materijala može uzrokovati različiti stepen inflamacije, reakcije stranog tijela, stepen infekcije ili različiti stepen stvaranja athezija. Idealno bi bilo koristiti materijal koji izaziva minimalna inflamatornu reakciju i stvaranje athezija (72).

Inflamatori odgovor i stvaranje athezija imaju svoj vrh sedmog postoperativnog dana (67). U našoj studiji manji stepen athezija je primjećen u grupi Stapler. Također je jačina athezija signifikantno slabija u Hem-o-lok i grupi Stapler, gdje je baza zbrinuta Hem-o-lok plastičnim klipsom i titanijumskom resekcione linijom u odnosu na bazu zbrinutu Vycril i PDS ligaturom gdje su najčešće prisutne athezije koje se odvajaju trakcijom (jačina 3). Makroskopski, skor athezija se postupno smanjivao 7, 28, 60 dana što je jednako studijama Burgea i Emansa (73, 74). Poznato je, da za athezije koje su formirane, inflamatori proces će perzistirati, i athezije traju čak i preko 20 godina (75).

Athezije se općenito smatraju kao sekvele normalnog procesa reparacije nakon povrede peritoneuma. Međutim razlozi zašto se athezije pojavljuju kao suprotnost normalnoj reparaciji i seroznoj regeneraciji još treba da budu razjašnjeni.

Athezije zahvaćaju i zahvaćaju peritonealnu sluznicu trbušne šupljine, koja se sastoji od kontinuiranog mezotelnog pokrova stijenke šupljine i većine unutarnjih organa.

Naše razumijevanje potpune patofiziologije stvaranja adhezije ograničeno je činjenicom da se mehanizmi koji regulišu normalan serozni popravak i regeneraciju mezotelnog sloja još uvijek razjašnjavaju.

Novi dokazi ukazuju na to da mezotelne stanice ne čine samo pasivnu barijeru, već obavljaju širok raspon važnih regulatornih funkcija, uključujući održavanje zdrave peritonealne homeostaze, kao i organiziranje događaja koji vode do normalnog popravljanja ili patoloških ishoda nakon ozljede (76).

Lokalni faktori mikrookoline mogu uticati na molekularnu ekspresiju i ponašanje ćelija u različitim područjima peritoneuma. Interesanto, povrijeđeni mezotel je sposoban slati signale na nepovrijeđeni susjedni mezotel uzrokujući recipročne promjene u ćelijskom fenotipu i ponašanju (77). Stoga je važno da se ispita uticaj takvih lokalnih faktora okoline unutar peritoneuma kao cjeline.

Ispitivana su i različite supstance da bi se smanjilo stvaranje athezija, poput oksidiranog dekstrana (78), biogradibilni polimeri (79), upotreba matičnih ćelija (80), kolagen sam ili impregniran sa gentamicinom (81), bioresorptivne membrane (Seprafilm) (82).

Hidrogelovi pokazuju potencijal. Tako se navodi da proizvedeni dvostruko umreženi hidrogelovi na bazi albumina imaju veliki potencijal u takvim primjenama jer su pokazali nizak imunološki odgovor, jednostavno rukovanje, potpunu pokrivenost rana i podesivu biorazgradivost. Precizni prostorni i kontrolirani profili otpuštanja lijeka mogu se također postići in situ transdermalnim post-podešavanjem biomaterijala, ovisno o ozljedi (83).

Nanotehnologija daje obećavajuće rezultate. Tako iz različitih studija navodi da anti-athezivna nano vlakna s produljenim oslobađanjem antimikrobnih sredstava, analgetika i faktora rasta mogu ponuditi postoperativno ublažavanje боли i kontrolu infekcija, kao i potaknuti postoperativno zacjeljivanje hirurških rana (84)

Dvoslojne nanomembrane predstavljene u nanotehnološkim studijama imaju dobre efekte protiv stvaranja athezija, kao i poboljšavanju mikrookruženja *in vivo*. Stoga imaju dobre izglede za popravak nedostataka trbušne stjenke i pruža obećavajući ključ kao post-operativno sredstvo protiv prianjanja (85).

Postoje sumnje i u genetsku predispoziciju, genetske promjene u fibroblastima mogu imati uticaja u razvoju intarabdominalnih athezija kod ljudi (86). Blokiranje promjena u ekspresiji ili funkciji gena neophodnih za transformaciju normalnih u promijenjene fibroblaste može usporiti nastanak athezije i druge fibrotične bolesti budući da je to preduslov za njihov razvoj.

Međutim, navođenje različitih faktora i različitih supstanci i metoda za sprječavanje stvaranja athezija, odnosno za smanjene stvaranja athezije, pokazuju da se radi kompleksnom procesu koji nije do kraja osvjetljen.

4.3 Hematološki parametri

U našoj studiji su PTL kod DS klips grupe 7. i 28. dana bili znatno niži u odnosu kontrolnu grupu, kao i Vicryl pokusnu grupu. Dobivene vrijednosti su čak bile niže i od referentnih intervala (87).

Nedavna ispitivanja neresorbirajućih klipseva titanijumskog staperskog klipsa i plastičnog Hemo-lok klipsa na hematološke parametre nakon laparoskopskih apedenktomija ukazivali su na početak nastanka hipohromne anemije sa evidentno prisutnim anulocitima, odnosno hipohromnim eritrocitima (88, 89). Naša studija sa upotrebom titanijumskih DS klipseva kod apedenktomija, također potvrđuje početak hipohromne anemije. Najvjerojatniji razlog ovog minimalnog gubitka HGB, RBC i HCT je tokom izvođenja hirurših procedura. Bilo je evidentno kontrolirano krvarenje, a regio abdominalis kod štakora je izrazito

vaskularizirano (90). Drugi eritrocitni indeksi poput MCV, MCH i MCHC su se kretali u širokim rasponima sa također širokim standardnim devijacijama, na način da su utvrđene vrijednosti upućivale na hiporomnu anemiju. Dobivene hematološke vrijednosti DS stapler grupe su ukazivale na sami početak anemije, dok su vrijednosti Vicryl grupe upućivale na nešto izraženiju istoimenu anemiju.

Nedavni izvještaji upućuju da plasiranje bioaktivnih materijala na dijelove tkiva u *in vivo* okolnostima, dovodi do biološkog odgovora (91). U praksi laparoskopske hirurgije, to su najčešće resorbirajući endo-loop Vicryl ligature šavovi kao i primjerice plastični i/ili metalni materijal (92). U takvim okolnostima određena reakcija organizma je očekivana od strane ćelija leukocitarnog reda. Nedavna istraživanja Bajrić i sar. (2021) su dokazali da nesorbirajući titanijumski linearni stapler klips prouzrokuje manju reakciju okolnog tkiva od resorbirajućih endolop ligature (89).

Plasiranje DS titanijumskog klipsa u cilju zbrinjavanja baze apendiksa, u našoj studiji, nije utjecalo na povećanje ukupnog broja WBC, naprotiv, dobijene vrijednosti za 7 i 28 dan su bile čak i niže od kontrolnih vrijednosti. Dok su vrijednosti za WBC kod Vicryl 7 i 28 dan bile nešto veće u odnosu na kontrolne vrijednosti, ali nisu izlazili iznad gornje fiziološke granice za pacova (93).

Rezultati leukograma u našoj studiji u potpunosti korespondiraju sa rezultatima Bajrić i sar., (2021) (89). Zabilježena je neutrofilija u obje pokušne skupine, s tim da je nešto izraženija kod Viryl grupe.

Utvrđena neutrofija je očekivana reakcija u perifernoj krvi u postoperativnom periodu, zbog moguće pojave inflamatornog procesa, djelimičnog gubitka krvi i emocionalnog stresa operisanih pokušnih životinja. Sve navedeno je utjecalo na preraspodjelu neutrofila iz rezerve koštane srži u krvotok (94).

Budući da pacov posjeduje izrazitu limfocitarnu krvnu sliku^[19], njihove vrijednosti u našoj studiji su u blagom padu. Dobivene vrijednosti u oba dvije pokušne skupine su bile značajno niže u odnosu na kontrolne, a također i ispod donje fiziološke granice^[11].

Utvrđena limfopenija u našoj studiji su u potpunosti u skladu sa sličnim istraživanjem Bajrić i sur. (2020) (88) i Bajrić i sar., (2021) (89). Razlozi nastale limfopenije se mogu tumačiti redistribucijom limfocita kao odgovor na stresne okolnosti za pokušne štakore tokom i nakon apedenktomije (88, 89). Dobivene vrijednosti za monocite, bazofile i

acidofile su niske i primjerene njihovim fiziološkim variranjima i nisu imale signifikantna odstupanja.

4.4 Ograničenja ove studije

Važno je upozoriti na ograničenja ove studije budući da je urađena na pacovskom modelu. Značajno pitanje jeste do koje se mjere rezultati ove studije mogu prenijeti na ljude. Također, nije moguće odrediti do koje mjere kratka incizija na prednjem trbušnom zidu i njeno zatvaranje provociraju povećan gubitak HGB i RBC. Ograničenje ove studije je i njen mali uzorak, odnosno vrlo je izvjesna moguća nepovoljna reperkusija na dobivene rezultate, zbog evidentnog malog uzorka.

Ipak možemo zaključiti da rezultati ove studije indiciraju da titanijumski DS klips, u odnosu na nedavno dobivene rezultate linearног titanijumskog staplera, sa stanovišta hematoloških pokazatelja su podjednako manje nepovoljni od drugih metoda, primjerice plastičnog Hemo-o-lok klipsa i resorbirajućeg endoloop ligatura-Vicryl, tokom laparoskopskog zbrinjavanja baze apendiksa, ili pak nekih drugih hirurških zahvata na trbušnom tkivu.

Apendektomija je povezana sa niskim procentom ponovnih hospitalizacija zbog athezija (09%), ali doprinosi preko 7% od ukupnih ponovnih hospitalizacija zbog hirurških zahvata u donjim djelovima trbuha (95).

Laparoskopski pristup smanjuje rizik od stvaranja athezija do 45%, a potreba za reintervencijom zbog athezija do 0.8% nakon apendektomije (96).

Zato što intraabdominalne athezije spajaju bataljak apendiksa sa svim visceralnim organima, što potencijalno vodi do hroničnog bola, intestinalne opstrukcije, one trebaju biti eliminisane ili najviše moguće smanjene (97). Athezije mogu komplikovati buduće hirurške zahvate (98).

Preventivne mjere na smanjenju stvaranja athezija su ograničene na atraumatsku hiruršku tehniku koja još uvijek predstavlja zlatni standard u kombinaciji sa izbjegavanjem

nepotrebnog doticanja organa, precizna hemostaza, i izbjegavanje sušenja izloženog tkiva i kauterizacije gdje je odista potrebno (99).

Ograničenja ove studije su i mali uzorak, ali i ovi nalazi ukazuju da svojstva staplerske, titanijumske resekciione linije čine stapler najprikladnijim sa zbrinjavanje baze apendiksa tokom laparoskopske apendektomije.

Idealan materijal treba da obezbijedi visoku snagu, i sigurnost, otpornost infekciji i kontaminaciji i reaguje minimalno sa tkivom u kojem je smještena. Perfektni materijal može nikada se neće naći, ali hirurzi će morati da ispituju svaki hirurški problem i odabiru podesan materijal (100).

Staplerske klipse načinjene su od titanijuma, koji uzrokuje minimalnu reakciju tkiva i ima snažnu biokompatibilnost (101). Konstrukcija DS klipsa je drukčija od sitnih staplerskih titanijumskih klipsa. DS klips je izrađen od jedne cjeline sa težinom koja je dva i pol puta veća od staplera (102). Ali također, smanjenje inflamatornog odgovora i stvaranje athezija korelira direktno sa smanjenjem veličine implantiranog materijala (103), čime možemo objasniti blaži stepen upale kod staplera u odnosu na DS klips.

Hem-o-lok klips i Vycril (endoloop) pokazuju viši stepen inflamacije i stvaranja athezija nego DS klips i stampler. Međutim, oni imaju i dalje prednosti u izvjesnim kliničkim okolnostima (npr. u rijetkim slučajevima klips ne može obujmiti inflamirani apendiks, tada rješenje može biti ili endoloop ili mnogo skupljii stampler) (104).

Suturacioni materijal može djelovati kao strano tijelo unutar abdomena, uzrokujući upalnu reakciju koja vodi do stvaranja athezija (105). Može doći do akutne opstrukcije tankog crijeva što može biti povezano sa prianjanjem klipsa za susjedno tkivo (106). Također, površina klipsa može uzrokovati zaplitanje susjednog tkiva, kreirajući grubu površinu na peritonealnoj površini, što može uzrokovati produkciiju athezija. Takva je površina na Hem-o-lok klipsu sa sitnim ispupčenjima koja mogu biti mesta piranjanja susjednog tkiva (107). Spajanje visceralnih organa sa klipsom može potencijalno voditi eroziji crijeva i

formiranju fistula, stoga bi trebalo izbjegavati takvu vrsti klipsa. Međutim, DS klips ima potpuno ravne i glatke vanjske površine.

Manje izražene athezije kod pojedine metode mogu uticati na postoperativni oporavak pacijenata. Poznato je da do 66% laparotomija u visoko volumnim hirurškim centrima su reoperacije (108). Stoga je važna upoteba metode koja izaziva najmanji stepen athezija.

Idealna sutura bi trebala da omogući visoku tenzionu snagu i sigurnost, da bude otporna prema infekciji i kontaminaciji, a reaguje minimalno u tkivu u kojem se nalazi (95).

Ograničenja ove studije su svojstvena animalnim studijama, a jedno do najvažnijih pitanja jeste do koje se mjere rezultati ove studije mogu prenijeti na ljude (109). Također nije moguće odrediti do koje mjere kratka incizija na prednjem trbušnom zidu i njeno zatvaranje provociraju stvaranje athezija, ali kod svih životinja dužina incizije bila je jednaka. Ograničenje ove studije je i mali uzorak (sa svim nedostacima malog uzroka). Naravno, ovo je posljedica naših npora da se pridržavamo principa etičkog korištenja životinja u testiranju (uključujući upotrebu metoda koje omogućuju istraživačima da dobiju usporedive rezultate sa manjim brojem životinja).

Konačno ova studija nije imala lažnu, kontrolu grupu, koja bi uključivala jedinke na kojima bi se pravila samo incizija, a cekum ostavljao netaknut, zdrav. Međutim, imajući na umu da su pacovi ostavljeni do šezdesetog dana, sama incizija ne bi imala efekta na sam cekum. Ono što nam ova studija dopušta jeste da zaključimo da su titanijumski klipsi, bilo u formi staplera ili jeftinijeg DS klipsa, superiorniji u odnosu na druge testirane metode zbrinjavanja baze apendiksa sa tačke biokompatibilnosti.

DS titanijumski klips je napravljen specijalno za zbrinjavanje baze apendiksa. Unutrašnja dužina njegovih krakova obuhvata sve prosječne veličine flegmonoznog, gangrenoznog i perforiranog apendiksa (102).

U svjetlu rezultata ove studije, sa aspekta biokompatibilnosti, možemo zaključiti da i stapler i DS klips imaju prednosti u odnosu na druge načine zatvaranja baze apendiksa, jer pokazuju visoku biokompatibilnost. Klinička upotreba zavisi i od drugih aspekata, poput cijene, vremena aplikacije, tehničkih karakteristika, i pouzdanosti. Međutim, rezutati ove studije impliciraju u kojem smjeru može ići razvoj različitih metoda zbrinjavanja baze apendiksa.

Kombinacija kliničkih potreba i visoke cijene koštanja pokazuje važnost traganja za detaljnijim razumijevanjem kako se razvijaju athezije, da bi se pronašle strategije prevencije i smanjenja njihove incidence.

5. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata izvedeni su sljedeći zaključci:

- postoji blaža upalna reakcije kod titanijumske staplerske resekcione linije i DS klipsa u odnosu na endo-loop ligaturu i Hem-o-lok plastične neresoptivne klipse nakon laparoskopske apendektomije,
- Postoji manji stepen athezija kod DS klipsa i titanijumske staplerske resekcione linije u odnosu na endoloop ligaturu i Hem-o-lok plastične neresoptivne klipse nakon laparoskopske apendektomije,
- Upotreba DS klipsa kod apedenktomija je manje nepovoljna na hematološki profil u odnosu na endoloop vicryl ligaturu. U poređenju s linearnim titanijumskim stapler klipsom, DS klips ima sličan efekat na krvne korpuskule.
- Rezultati ove studije omogućuju daljnja istraživanja, u potrazi za idealnim materijalom u zbrinjavanju baze apendiksa, ali i za općenitu primjenu u hirurgiji.

6. REFERENCE

1. Noble D, Di FRancesko D, Zanzani D. Leonardo da Vinci and the origin of semen Published:20 August 2014https://doi.org/10.1098/rsnr.2014.0021
2. Jeremić M, Gmijović D, Jeremić-Savić, Ignjatović N. Hirurgija apendiksa vermiciformisa. U: Abdominalna hirurgija, ur. Jeremić M. Niš. Medicinski fakultet Niš. 2009. P. 669-689.
3. Creese PG. The first appendectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1953;97:643.
4. Herrington JL. The vermiform appendix: its surgical history. *Contemp Surg.* 1991;39:36-44.
5. McBurney. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *NY StateMed J.* 1889;50:676.
6. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy.* 1983;15:59-64.
7. Schreber JH. Early experience with laparoscopic appendectomy in women. *Surg Endosc.* 1987;1:211-216.
8. Delibegovic S. Akutni apendicitis. U: Hirugija/Kirurgija. Sarajevo, Dobra Knjiga; 2021.
9. Courtney M. Townsend Jr. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* 2021.
10. Mulholland MW, Maier RV., Simeone, DM., Doherty GM. *Greenfield's Surgery: Scientific Principles & Practice.* Lippincott Williams & Wilkins; 5th edition. 2010

11. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29261962
12. F. Charles Brunicardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, Lillian S. Kao, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock. Schwartz's Principles of Surgery. McGraw-Hill. 2019.
13. Hodge BD, Kashyap S, Khorasani-Zadeh A. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Appendix. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29083761
14. Pegan, Stulhofer. Kirurgija crvuljka. U: Stulhofer i sar. Kirurgija probavnog sustava. Zagreb: Zagreb; 1992.
15. Basta M, Morton NE, Mulvihil JJ, Radovanovic Z, Radojcic C, Marinkovic D . Inheritance of Acute Appendicitis: Familial Aggregation and Evidence of Polygenic Transmission. AM J Hum Genet. 1990;46:377-382.
16. Stănescu D, Sternberg D, Chirilă R, Teleguță L, Tănase M, Copelovici Y. Virological research on appendicitis. Virologie. 1988;39:41-6.
17. Vanhatalo S, Munukka E, Sippola S, Jalkanen S, Grönroos J, Marttila H, Eerola E, Hurme S, Hakanen AJ, Salminen P; APPAC collaborative study group. Prospective multicentre cohort trial on acute appendicitis and microbiota, aetiology and effects of antimicrobial treatment: study protocol for the MAPPAC (Microbiology APPendicitis ACuta) trial. BMJ Open. 2019 Sep 6;9(9):e031137. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031137.

18. Hale DA, Molloy M, Pearl RH, Schutt DC, Jaques DP. Appendectomy. A Contemporary Appraisal. *Ann Surg*. 1997;225:252-261.
19. Brender JD, Weiss NS, Koepsell TD, Marcuse E. Fiber Intake and Childhood Appendicitis. *AJPH*. 1985; 75.
20. Naaeder SB, Archampong EQ. Acute appendicitis and dietary fibre intake. *West Afr J Med*. 1998 Oct-Dec;17(4):264-7.
21. Sadr Azodi O, Andrén-Sandberg A, Larsson H. Genetic and environmental influences on the risk of acute appendicitis in twins. *Br J Surg*. 2009 Nov;96(11):1336-40. doi: 10.1002/bjs.6736.
22. Ergul E. Heredity and familial tendency of acute appendicitis *Scandinavian Journal of Surgery*. 2007;96:290-292.
23. Barlas SULU, Yusuf GÜNERHAN, Yılmaz PALANCI, Banu İŞLER, Kasım Çağlayan Epidemiological and demographic features of appendicitis and influences of several environmental factors *turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* 2010;16:38-42
24. Yeh DD, Edi AI, Young KA et al. Multicenter Study of the Treatment Appendicitis in America: Acute, Perforated, and Gangrenous (MUSTANG), an EAST Multicenter Study. *Ann Surg*. 2019. DOI: 10.1097/SLA. 00000000003661
25. Song DW, Park BK, Suh SW, Lee SE, Kim JW, Park JM, Kim HR, Lee MK, Choi YS, Kim BG, Park YG. Bacterial culture and antibiotic susceptibility in patients with acute appendicitis. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Apr;33(4):441-447. doi: 10.1007/s00384-018-2992-z. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29488087

26. Hoffmann JC, Trimborn CP, Hoffmann M, Schröder R, Förster S, Dirks K, Tannapfel A, Anthuber M, Hollerweger A. Classification of acute appendicitis (CAA): treatment directed new classification based on imaging (ultrasound, computed tomography) and pathology. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Jun 18. doi: 10.1007/s00384-021-03940-8. Online ahead of print. PMID: 34143276 Review.
27. Bailey and Love's Short Practice of Surgery. CRC Press. 2012. p. 1209.
28. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015;386:1278–87.
29. Rasmussen T, Fonnes S, Rosenberg J. Long-Term Complications of Appendectomy: A Systematic Review. *Scand J Surg.* 2018 Sep;107(3):189-196. doi: 10.1177/1457496918772379. Epub 2018 May 15.
30. Burini G, Cianci MC, Coccetta M et al. Aspiration versus peritoneal lavage in appendicitis: a meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2021 Sep 6;16(1):44. doi: 10.1186/s13017-021-00391-y.
31. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;10:CD001546.
32. McLatchie, Borley, GN, Chikwe J. Oxford Handbook of Clinical Surgery (Oxford Medical Handbooks) . 2013
33. Duza G, Davrieux CF, Palermo M et al. Conventional Laparoscopic Appendectomy Versus Single-Port Laparoscopic Appendectomy, a Multicenter Randomized

Control Trial: A Feasible and Safe Alternative to Standard Laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2019;29:1577-1584.

34. Neugebauer EAM, Troidl H, Kum CK, Eypasch E, Miserez M, Paul A. The EAES Clinical practice guidelines on laparoscopic cholecystectomy, appendectomy, and hernia repair (1994). In: Neugebauer EAM, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G eds. EAES guidelines for endoscopic surgery. Springer Berlin Heidelberg. 2006. 265-289.
35. Consalvo V, D'Auria F. Laparoscopic Appendectomy: How Should We Deal With the Appendicular Stump? *Surg Technol Int.* 2019;35:107-111.
36. Tepel J, Sommerfeld A, Klomp HJ, Kapischke M, Eggert A, Kremer B. Prospective evaluation of diagnostic modalities in suspected acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389:219-24. doi: 10.1007/s00423-003-0439-6. Epub 2003 Nov 22.
37. Woodham BL, Cox MR, Eslick GD. Evidence to support the use of laparoscopic over open appendicectomy for obese individuals: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2012;26:2566-70. doi: 10.1007/s00464-012-2233-4. Epub 2012 Mar 22.
38. Götz F, Pier A, Bacher C. Modified laparoscopic appendectomy in surgery. A report on 388 operations. *Surg Endosc.* 1990;4(1):6-9. doi: 10.1007/BF00591402.
39. Bouillot JL, Salah S, Fernandez F, al-Hajj G, Dehni N, Dhote J, Badawy A, Alexandre JH. Laparoscopic procedure for suspected appendicitis. A prospective

- study in 283 consecutive patients. *Surg Endosc.* 1995 Sep;9(9):957-60. doi: 10.1007/BF00188450. PMID: 7482212
40. Biondi A, Di Stefano C, Ferrara F, Bellia A, Vacante M, Piazza L. Laparoscopic versus open appendectomy: a retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness. *World J Emerg Surg.* 2016 Aug 30;11(1):44. doi: 10.1186/s13017-016-0102-5. eCollection 2016. PMID: 27582784
41. Delibegović S. Basic principles of laparoscopic appendectomy. *Med Pregl.* 2012 Sep-Oct;65(9-10):383-7.
42. van Rossem CC, van Gelovne AAW, Schreinemacher MHF et al. Endoloops or Endostapler Use in Laparoscopic Appendectomy for Acute Uncomplicated and Complicated Appendicitis: No Difference in Infectious Complications. *Surg Endosc.* 2017;31:178-184.
43. Kazemier G, in't Hof KH, Saad S, Bonjer HJ, Sauerland S. Securing the appendiceal stump in laparoscopic appendectomy: evidence for routine stapling. *Surg Endosc.* 2006;20:1473-6.
44. Tate JJ, Chung SCS, Li AKC. Laparoscopic appendicectomy: a two-handed technique. *Br J Surg.* 1993;80:76.
45. Reiertsen O, Larsen S, Trondsen E, Edwin B, Flerden AE, Rosseland AR. Randomized controlled trial with sequential design of laparoscopic *versus* conventional appendicectomy. *B J Surg.* 1997;84:842-847.
46. Hellberg A, Rudberg C, Kullman E, Enochsson L, Fenyö G, Graffner H, Hallerbäck B, Johansson B, Anderberg B, Wenner J, Ringqvist I, Sörensen S. Prospective

- randomized multicentre study of laparoscopic versus open appendicectomy. Br J Surg. 1999;86:48-53.
47. Pedersen AG, Petersen OB, Wara P, Ronning H, Quist N, Laurberg S. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendicectomy. Br J Surg. 2001;88:200-205.
48. Delibegović S, Matović E. Hem-o-lok plastic clips in securing of the base of the appendix during laparoscopic appendectomy. Surg Endosc. 2009; 23:2851-2854.
49. Rickert A, Krüger CM, Runkel N, Kuthe A, König J, Jansen-Winkel B, Gutt CN, Marcus DR, Hoey B, Wente MN, Kienle P. The TICAP-Study (titanium clips for appendicular stump closure): A prospective multicentre observational study on appendicular stump closure with an innovative titanium clip. BMC Surg. 2015; 17:15:85.
50. Baker SR. Wound closure techniques. In: Baker SR. Local flaps in facial reconstruction. Mosby Elsevier. 2007;41-64.
51. Ahn JH, Kang Ch, Choi ST et al. CT findings of foreign body reaction to a retained endoloop ligature plastic tube mimicking acute appendicitis. A case report. Korean J Radiol 2016;17:541-4.
52. Postlethwait RW, Willigan DA, Ulin AW. Human Tissue Reaction to Sutures. Ann Surg. 1975;181:144-150.

53. Ban S, Fuji A, Kikuchi K, et al. Pulse granulomas in interval appendectomy specimens: histochemical identification of cellulose matter. Case Rep Gastroenterol 2018;12:765-772.
54. Beldi G, Vorburger SA, Bruegger LE, Kocher T, Inderbitzin D, Candinas D. Analysis of stapling versus endoloops in appendiceal stump closure. Br J Surg. 2006;93:1390-1393.
55. Stashak TS, Titurraspe DJ. Considerations for selection of suture materials. Veterinary surgery. 1978;7:48-55.
56. Kosan M, Gonulalan U, Ozturk B, Kulacoglu S, Erguder I, Akdemir O, Cetinkaya M. Tissue reactions of suture materials (polyglactine 910, chromed catgut and polydioxanone) on rat bladder wall and their role in bladder stone formation. Urol Res. 2008;36:43-49.
57. Lim CB, Goldin RD, Darzi A, Hanna GB. Characterization of materials eliciting foreign body reaction in stapled human gastrointestinal anastomoses. Br J Surg. 2008;95:1044-1050.
58. Venkatesh R, Rehman J, Landman J, Lee D, Ragab EM, Sundaram PC. Determination of Cell Viability after Laparoscopic Tissue Stapling in a Porcine Model. J Endourol. 2005;19:744-747.
59. Klein RD, Jessup G, Ahari F, Connolly RJ, Schwartzberg SD. Comparison of titanium and absorbable polymeric surgical clips for use in laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 1994;8:753-758.
60. Delibegović S, Ilijazović E, Katica M, Koluh A. Tissue reaction to absorbable endo-loop, nonabsorbable titanium staples and polymer hem-o-lok clip after appendectomy. JSLS. 2011;15:70-6.

61. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research'. New York: Chapman&Hall; 1999.
62. Motulsky H. Intuitive Biostatistics. New York: Oxford University Press;1995.
63. Fossum TW. Biomaterials, suturing and hemostasis. In: Small Animal Surgery. St Louis; Mosby Year Book: 1997. P.42-56.
64. Kum CK, Ngoi SS, Goh PMY, TEkant Y, Isaax JR. Randomized controlled trial comparing laparoscopic and open appendectomy. Br J Surg. 1993;80:1599-600.
65. Ortega AE, Hunter JG, Peters JH, Swanstrsom LL, Scihirmer B. A prospective, randomized comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy. Am J Surg. 1995;169:208-13.
66. Delibegović S, Matović E. Hem-o-lok plastic clips in securing of the base of the appendix during laparoscopic ap-pendectomy. Surg Endosc. 2009;23:2851-4.
67. Varma, S, Johnson LW, Ferguson HI, Lumb, WV. Tissue reaction to non absorbable suture materials in infected surgical wounds - a histological evaluation. Am J Vet Res. 1981;42:563-570.
68. Baptista ML, Bonsack ME, Felemovicius I, Delaney JP. Ab-dominal adhesions to prosthetic mesh evaluated by laparoscopy and electron microscopy. J Am Coll Surg. 2000;190:271-280.
69. Varma, S, Johnson LW, Ferguson HI, Lumb, WV. Tissue reaction to non absorbable suture materials in infected surgical wounds - a histological evaluation. American journal of veterinary research. 1981; 42:563-570.

70. Kosan M, Gonulalan U, Ozturk B, Kulacoglu S, Erguder I, Akdemir O, Cetinkaya M. Tissue reactions of suture materials (polyglactine 910, chromed catgut and polydioxanone) on rat bladder wall and their role in bladder stone formation. *Urol Res*. 2008;36:43-49.
71. Anderson JM, Rodriguez, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008;20:86-100.
72. Delibegović S, Ilijazović E, Katica M, Koluh A. Tissue reaction to absorbable endo-loop, nonabsorbable titanium staples and polymer hem-o-lok clip after appendectomy. *JSLS*. 2011;7:74-79.
73. Hanke PR, Timm P, Falk G, Kramer W. Behavior of different suture materials in the urinary bladder of the rabbit with special reference to wound healing, epithelization and crystallization. *Urol Int*. 1994;52:26-33.
74. Burger, J. W., R. W. Luijendijk, W. C. Hop, J. A. Halm, E. G. Verdaasdonk, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. *Ann. Surg.* 2004;240:578–583; discussion 2004;583-575.
75. Emans PJ, Schreinemacher MHF, Gijbels JJM, Beets GL, Jan-Greve WM, Koole LH, Bouvy ND. Polypropylene Meshes to Prevent Abdominal Herniation. Can Stable Coatings Prevent Adhesions in the Long Term? *Ann Biomed Eng*. 2008;37:410-418.
76. Herrick S, Wilm B. Post-Surgical Peritoneal Scarring and Key Molecular Mechanisms. *Biomolecules*. 2021;11(5):692. doi: 10.3390/biom11050692.

77. Suzuki T, Kono T, Bochimoto H, Hira Y, Watanabe T, Furukawa H. An injured tissue affects the opposite intact peritoneum during postoperative adhesion formation. *Sci. Rep.* 2015, 5, 7668–7679.
78. Karpov MA, Shkurov VA, Troitski AV. The Study of Efficiency of the Approach to Prevent the Adhesions in the Abdominal Cavity of Rats. *Bull Exp Biol Med.* 2021 Aug;171(4):416-420. doi: 10.1007/s10517-021-05240-1. Epub 2021 Sep 20.
79. Fujiwara S, Yoshizaki Y, Kuzuya A, Ohyia Y. Temperature-responsive biodegradable injectable polymers with tissue adhesive properties. *Acta Biomater.* 2021 Aug 28;S1742-7061(21)00559-6. doi: 10.1016/j.actbio.2021.08.033. Online ahead of print.
80. Karakaya E, Akdur A, Atilgan AO, et al. Effect of Adipose-Derived Stem Cells on Colonic Anastomosis in Rats Immunosuppressed With Everolimus: An Experimental Study. *Exp Clin Transplant.* 2021 Sep;19(9):970-976. doi: 10.6002/ect.2021.0274. Epub 2021 Jul 16.
81. Oric EE, Albayrak D. Impact of Gentamicin-Impregnated Collagen on the Intra-Abdominal Adhesions and Integrity of Colonic Anastomosis: An Experimental Study. *Med Sci Monit.* 2021 Jul 4;27:e931959. doi: 10.12659/MSM.931959.
82. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Saeed S, et al. Effect of hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) on outcomes of abdominal surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Updates Surg.* 2021 Jun 20. doi: 10.1007/s13304-021-01117-0. Online ahead of print.

83. Mao SY, Peng HW, Wei SY, et al. Dynamically and Spatially Controllable Albumin-Based Hydrogels for the Prevention of Postoperative Adhesion. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021 Jul 12;7(7):3293-3305. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c00363. Epub 2021 Jun 21.
84. Liu KS, Kao CW, Tseng YY, et al. of Antimicrobial Agents, Analgesics, and Epidermal Growth Factors-Embedded Anti-Adhesive Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Nanofibrous Membranes: In vitro and in vivo Studies. *Int J Nanomedicine*. 2021 Jul 1;16:4471-4480. doi: 10.2147/IJN.S318083. eCollection 2021.
85. Liu J, Hou J, Liu S, et al. Graphene Oxide Functionalized Double-Layered Patch with Anti-Adhesion Ability for Abdominal Wall Defects. *Int J Nanomedicine*. 2021 Jun 3;16:3803-3818. doi: 10.2147/IJN.S312074. eCollection 2021.
86. Awonuga AO, Chatzicharalampous C, Thakur M et al. Genetic and Epidemiological Similarities, and Differences Between Postoperative Intraperitoneal Adhesion Development and Other Benign Fibro-proliferative Disorders. *Reprod Sci*. 2021. *Reprod Sci*. 2021 Sep 13. doi: 10.1007/s43032-021-00726-9. Online ahead of print.
87. Kampfmann I, Bauer N, Johannes S, Moritz A: Differences in hematologic variables in rats of the same strain but different origin. *Vet Clin Pathol*, 41 (2): 228-234, 2012. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2012.00427.x
88. Bajrić A, Katica M, Katica A, Smajović A, Sivić M, Rukavina R, Zahirović A, Bajrić Aj, Delibegović S: Assessment of Hematological Parameters After Laparoscopic Appendectomy Using Conventional Procedures on Rats. *Veterinaria*, 69(3): 165-73, 2020.

89. Bajrić A, Katica M, Katica A, Smajović A, Sivić M, Rukavina D, Čelebičić M, Zahirović A, Bajrić Aj, Delibegović S: Assessment of the haematological profile after appendectomy using linear titanium stapler clips: an experimental study in rats. *Scripta Medica*, 52(1), 22-27, 2021. DOI:10.5937/scriptamed52-29805
90. Casal D, Pais D, Iria I, Videira PA, Mota-Silva E, Alves S, Luís Mascarenhas-Lemos, Cláudia Pen, Msci, Valentina Vassilenko, João Goyri-O'Neill: Blood Supply to the Integument of the Abdomen of the Rat: A Surgical Perspective. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 5:e1454, 2017. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001454
91. Katica M, Janković O, Tandir F, Gradaščević N, Dekić R, Manojlović M, Paraš S, Tadić- Latinović L: The effects of calcium aluminate and calcium silicate cements implantation on haematological profile in rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2020; 26 (3): 427-434. DOI: 10.9775/kvfd.2019.23476
92. Delibegović S, Katica M, Koluh A: Formation of adhesions after laparoscopic apedenectomy. In: Marmo AS, Ed. Appendicitis. New York; Nova Science Publisher: 2014. P. 207-217.
93. Car BD, Eng VM, Everds NE, Bounous DI: Clinical pathology of the rat. In, Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL (Eds): The Laboratory Rat. 2nd ed. London; Elsevier: 2006. P. 127-145.
94. Nedeljkov V: Poremećaji bele krvne loze. In, Beleslin B, Protić S, Đorđević-Denić G (Eds): Specijalna Patološka Fiziologija. 2nd ed. Beograd; Data Status: 2008. P. 9-16.
95. Binnebosel M, Rosch R, Junge K, Lynen-Jansen P, Schumpelick V, Klinge U. Macrophage and T-lymphocyte infiltrates in human peritoneal adhesions indicate a chronic inflammatory disease. *World J. Surg.* 2008;32:296-304.

96. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Clark DN, Knight AD, Crowe AM; Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) Group. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis.* 2005;7:551-558.
97. Ouaïssi M, Gaujoux S, Veyrie N, Denève E, Brigand C, Castel B, Duron JJ, Rault A, Slim K, Nocca D. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg.* 2021;149:e104-14.
98. Junge K, Binnebosel M, Rosch R, Marc Jansen, Kammer D, Otto J, Schumpelick V, Klinge U. Adhesion formation of a polyvinyl idenfluoride/polypropylene mesh for intra-abdominal placement in a rodent animal model. *Surg Endosc.* 2009;23: 327-333.
99. Diamond MP, Wexner SD, diZerega GS, Korell M, Zmora O, Van Goor H, Kamar M. Adhesion prevention and reduction: Current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference. *Surg Innov.* 2010;17:183–188.
100. Suslavich FJ, Turner NA, King PS, Brown HK. Intraabdominal adhesions: intra-operative US. *Radiology.* 1989;172:387-388.
101. Greenwaid D, Shumway S, Albear P, Gottlieb L. Mechanical comparison of ten suture materials before and after in vivo incubation. *J Surg Res.* 1994;56:372-377.
102. Brumette DM, Tengvall P, Textor M, et al. Titanium in medicine. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001.

103. Delibegovic S, Mehmedovic Z. The influence of the different forms of appendix base closure on patient outcome in laparoscopic appendectomy: a randomized trial. *Surg Endosc*. 2018;32:2295-2299.
104. Cobb WS, Kercher KW, Heniford BT. The argument for lightweight polypropylene mesh in hernia repair. *Surg Innov*. 2005;12:63-69.
105. Delibegović S, Mehmedović Z. The Influence of the Appendiceal Base Diameter on Appendix Stump Closure in Laparoscopic Appendectomy. *World J Surg*. 2016 Oct;40(10):2342-7. doi: 10.1007/s00268-016-3564-4.
106. Karacan T, Ozyrek E, Turgeldi LS, Kiyak H, Pesen S, YAsti M, Usta T. Do barbed sutures with different surface textures have different effects on adhesion formation and histological features? An experimental blinded study in an animal model. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28:643-649.
107. Api M, Boza A, Cikman MS, Aker FV, Onenerk M. Comparison of barbed and conventional sutures in adhesion formation and histological features in a rat myomectomy model: Randomized single blind controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;185:121-125.
108. Strik C, Stommel MW, Schipper LJ, van Goor H, ten Broek RP. Risk factors for future repeat abdominal surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;401: 829-837.
109. Bracken MB. Why animal studies are often poor predictors of human reactions to exposure. *J R Soc Med*. 2009 Mar 1; 102(3): 120–122.
Doi: 10.1258/jrsm.2008.08k033

BIOGRAFIJA

A. Osnovni podaci

Ime i prezime: Amela Bajrić
Rođena: 21. 08. 1979.
Mjesto: Bihać
Država: Bosna i Hercegovina
Adresa stanovanja: Stijena 5, 77224 Stijena (Cazin)
Roditelji: Mirsad i Ismeta Bajrić (rođ. Hamulić)
Bračno stanje: neudata

B. Obrazovanje

Osnovnu školu „Stijena“ završila šk. 1993/1994. godine u Stijeni sa odličnim uspjehom.
Srednju školu „Medicinska škola Bihać“ završila šk. 1997/1998. godine u Bihaću sa odličnim uspjehom.
Medicinski fakultet – opći smjer je završila na Univerzitetu u Banja Luci ak. 2008/2009. godine i stekla akademsko zvanje doktor medicine.
Stručni ispit položila je 2009. godine.
Specijalistički ispit iz Opće kirurgije položila je u zdravstvenoj ustanovi Univerzitetsko-klinički centar Tuzla na Klinici za kirurgiju 2016. godine i stekla stručno zvanje specijalista opće kirurgije. Apsolvent III ciklusa studija u ak. 2020/2021. godini na biomedicinskim naukama Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci u fazi izrade doktorskog rada pod nazivom „*Biokompatibilnost titanijumskih DS klipseva i stvaranje athezija nakon laparaskopske apendektomije na animalnom modelu*“.
Od 2021. godine u statusu subspecijalizanta abdominalne kirurgije na UKC Tuzla.

C. Zaposlenje

- 2016. – Specijalista opće kirurgije u zdravstvenoj ustanovi Kantonalna bolnica „DR. Irfan Ljubijankić“ Bihać
- 2016.- 2017. Profesor u Katoličkom školskom centru „Papa Ivan Pavao II“ u Srednjoj medicinskoj školi na predmetu Mikrobiologija i parazitologija.
- 2012. – 2016. Specijalizant opće kirurgije u zdravstvenoj ustanovi Kantonalna bolnica „DR. Irfan Ljubijankić“ Bihać
- 2009. – 2012. Doktor medicine u zdravstvenoj ustanovi Kantonalna bolnica „DR. Irfan Ljubijankić“ Bihać

D. Jezici

Engleski jezik
Njemački jezik
Talijanski jezik

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

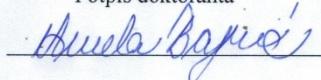
"Biokompatibilnost titanijumskim DS klipseva i stvaranje athezija nakon laparoskopske
apendektomije na animalnom modelu"

"Biocompatibility of DS titanium clips and formation of adhesions after laparoscopic
appendectomy on animal model"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje
bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, oktobar 2021.

Potpis doktoranta



Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

" Biokompatibilnost titanijumskim DS klipseva i stvaranje athezija nakon laparoskopske apendektomije na animalnom modelu "

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, oktobar 2021.

Potpis doktoranta



Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora	Amela Bajrić, dr med.
Naslov rada	Biokompatibilnost titanijumskim DS klipseva i stvaranje athezija nakon laparoskopske apendektomije na animalnom modelu
Mentor	Prof. dr Samir Delibegović

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, oktobar 2021. godine

Potpis doktoranta

Författare
Huelo Bapio