

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Sonja Škiljić

UTJECAJ LAPAROTOMIJSKE OPERACIJE KOLOREKTALNOG
KARCINOMA NA PROMJENE SERUMSKE KONCENTRACIJE ADIPONEKTINA
I RAZVOJ SUSTAVNOG UPALNOG ODGOVORA KOD BOLESNIKA
NORMALNE I PREKOMJERNE TJELESNE MASE

Doktorski rad

Osijek, 2025

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Slavica Kvolik

Sumentor rada: dr. sc. Nenad Nešković

Rad ima 109 listova.

PREDGOVOR

Izrada ovog doktorskog rada financirana je sredstvima iz projekta Medicinskog fakulteta u Osijeku iz 2023. godine pod nazivom *Utjecaj perioperacijskih vrijednosti serumskog adiponektina na razvoj sustavnog upalnog odgovora kod pretilih bolesnika podvrgnutih velikim kolorektalnim zahvatima* (broj IP27).

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. prim. dr. sc. Slavici Kvolik i sumentoru dr. sc. Nenadu Neškoviću na uloženom trudu i savjetima tijekom provođenja istraživanja i pisanja ovog doktorskog rada. Također, zahvaljujem Ines Šahinović, spec. med. biok. i lab. medicine, na vremenu odvojenom za analizu uzoraka.

Zahvaljujem kolegama s Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, među kojima su anesteziolozi: naslovna doc. prim. dr. sc. Gordana Kristek; Hrvoje Vinković, dr. med.; Ninoslava Vonić, dr. med., i Matija Đureković, mag. med. tech., na pomoći i savjetima prilikom prikupljanja ispitanika i uzoraka. Također, zahvaljujem kolegama i srednjem medicinskom osoblju Zavoda za intenzivnu medicinu na zalaganju oko provođenja poslijeoperacijskog protokola, bez kojih ovo istraživanje ne bi bilo moguće provesti.

Hvala mojim prijateljima na razumijevanju i potpori koje su mi pružili tijekom izrade i pisanja ovog doktorskog rada.

Doktorsku disertaciju posvećujem svojoj majci, najvećoj i najboljoj podršci u životu, bez koje ne bi bilo ove disertacije.

Everything is theoretically impossible, until it is done.

Robert A. Heinlein

SADRŽAJ

1. UVOD	VII
1.1. Kolorektalni karcinom.....	1
1.2. Poslijeoperacijski sustavni upalni odgovor	2
1.3. Kolorektalni karcinom i prekomjerna tjelesna masa	5
1.4. Adiponektin	8
2. HIPOTEZA	11
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	12
4. ISPITANICI I METODE	13
4.1. Ustroj istraživanja.....	13
4.2. Ispitanici.....	13
4.3. Prijeoperacijska priprema	14
4.4. Unutaroperacijska anesteziološka tehnika	14
4.5. Poslijeoperacijsko praćenje ispitanika.....	15
4.6. Uzorkovanje krvi i analiza standardnih laboratorijskih parametara	17
4.6.1. Analiza kompletne krvne slike i diferencijalne krvne slike	17
4.6.2. Analiza acidobaznog statusa s laktatima	17
4.6.3. Analiza C-reaktivnog proteina, albumina i prokalcitonina.....	17
4.7. Uzorkovanje krvi i analiza adiponektina i interleukina-6.....	18
4.7.1. Određivanje serumskih koncentracija adiponektina.....	18
4.7.2. Određivanje serumskih koncentracija interleukina-6.....	19
4.8. Statistička analiza	19
5. REZULTATI	21
5.1. Opća i klinička obilježja ispitanika	21
5.1.1. Lokalizacija, patohistološke i onkološke karakteristike tumora	24
5.1.2. Klinički unutaroperacijski parametri i trajanje hospitalizacije.....	25
5.2. Prijeoperacijske koncentracije serumskog adiponektina u odnosu na opća, klinička obilježja i antropometrijske mjere ispitanika	26

5.2.1. Prijeoperacijske koncentracije serumskog adiponektina u odnosu na karakteristike tumora	28
5.3. Promjene koncentracija serumskog adiponektina i upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja	29
5.4. Promjena koncentracija serumskog adiponektina u perioperacijskom razdoblju u odnosu na BMI	34
5.4.1. Povezanost koncentracija serumskog adiponektina i upalnih parametara u perioperacijskom razdoblju u odnosu na BMI	36
5.4.2. Usporedba upalnih parametara u perioperacijskom razdoblju u odnosu na BMI	37
5.5. Analiza koncentracija serumskog adiponektina i upalnih parametara u perioperacijskom razdoblju u odnosu na razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a	39
5.5.1. Učestalost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a.....	39
5.5.2. Usporedba prijeoperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata	40
5.5.3. Usporedba perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata	43
5.5.4. Usporedba perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata	48
5.6. Predikcija razvoja SIRS-a regresijskom analizom.....	51
5.6.1. Predikcija razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata	52
5.6.2. Predikcija razvoja SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata.....	53
5.6.3. Predikcija razvoja SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata.....	55
5.6.4. ROC krivulja analiziranih varijabli kao dijagnostičkih pokazatelja za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata	56
5.7. Analiza poslijeoperacijskih komplikacija i ishoda liječenja.....	58
5.7.1. Usporedba perioperacijskih serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija.....	59
5.8. Povezanost perioperacijskih serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s trajanjem operacije i hospitalizacije	62
5.9. Usporedba trajanja hospitalizacije u odnosu na razvoj SIRS-a.....	63

5.9.1. Povezanost trajanja hospitalizacije i serumskih koncentracija adiponektina u odnosu na razvoj SIRS-a.....	64
6. RASPRAVA	65
6.1. Prijeoperacijske vrijednosti adiponektina u odnosu na opća i klinička obilježja ispitanika.....	67
6.2. Prijeoperacijske vrijednosti adiponektina u odnosu na patohistološke karakteristike tumora.....	68
6.3. Perioperacijske vrijednosti adiponektina i upalnih parametara u odnosu na BMI ispitanika.....	69
6.4. Perioperacijske vrijednosti adiponektina i upalnih parametara u odnosu na razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a.....	72
6.5. Perioperacijske vrijednosti adiponektina s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija i trajanje hospitalizacije.....	75
6.6. Ograničenja i znanstveni doprinos istraživanja	76
7. ZAKLJUČAK	78
8. SAŽETAK	79
9. SUMMARY	81
10. LITERATURA	83
11. ŽIVOTOPIS	103

Popis korištenih kratica

ALB	albumin
APN	adiponektin
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i>)
CD	Clavien-Dindo klasifikacija
CRC	kolorektalni karcinom (engl. <i>colorectal cancer</i>)
CRP	C-reaktivni protein
CRP/ALB	omjer C-reaktivnog proteina i albumina
IL-6	interleukin-6
Le	leukociti
LMR	omjer limfocita i monocita
MetS	metabolički sindrom
NLR	omjer neutrofila i limfocita
PCT	prokalcitonin
PLR	omjer trombocita i limfocita
SII	sustavni imunološko-upalni indeks
SIRI	sustavni indeks upalne reakcije
SIRS	sustavni upalni odgovor

Popis tablica

Tablica 5.1.A Opća obilježja i kliničke karakteristike ispitanika.....	22
Tablica 5.1.B Opća obilježja i kliničke karakteristike ispitanika.....	23
Tablica 5.2. Dob i antropometrijske mjere ispitanika	23
Tablica 5.3.A Lokalizacija i onkološke karakteristike tumora	24
Tablica 5.3.B Patohistološke karakteristike tumora	25
Tablica 5.4. Klinički unutaroperacijski parametri i trajanje hospitalizacije	25
Tablica 5.5. Razlike u prijeoperacijskim vrijednostima serumskog adiponektina u odnosu na opća i klinička obilježja ispitanika	27
Tablica 5.6. Razlike u prijeoperacijskim vrijednostima serumskog adiponektina u odnosu na dob i antropometrijska mjerenja	28
Tablica 5.7.A Usporedba prijeoperacijskog serumskog adiponektina i lokalizacije tumora.....	28
Tablica 5.7.B Usporedba prijeoperacijskog serumskog adiponektina i patohistoloških karakteristika tumora	29
Tablica 5.8.A Promjene serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja	30
Tablica 5.8.B Promjene serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja	31
Tablica 5.9.A Usporedba perioperacijskih vrijednosti serumskog adiponektina u ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase.....	34
Tablica 5.9.B Usporedba perioperacijskih vrijednosti serumskog adiponektina u ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase.....	35
Tablica 5.10.A Korelacija adiponektina s upalnim parametrima u perioperacijskom razdoblju s obzirom na normalnu i prekomjernu tjelesnu masu.....	36
Tablica 5.10.B Korelacija adiponektina s upalnim parametrima u perioperacijskom razdoblju s obzirom na normalnu i prekomjernu tjelesnu masu.....	37
Tablica 5.11.A Usporedba upalnih parametara u ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase u perioperacijskom razdoblju	38
Tablica 5.12.B Usporedba upalnih parametara u ispitanika normalne i ispitanika prekomjerne tjelesne mase u perioperacijskom razdoblju.....	39

Tablica 5.12. Učestalost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a	40
Tablica 5.13.A Povezanost prijeoperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata	40
Tablica 5.13.B Povezanost prijeoperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata	41
Tablica 5.14.A Povezanost perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata	44
Tablica 5.14.B Povezanost perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata	45
Tablica 5.15.A Usporedba perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata	48
Tablica 5.15.B Usporedba perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata	49
Tablica 5.16. Predikcija razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata.....	53
Tablica 5.17. Predikcija razvoja SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata	54
Tablica 5.18.A Predikcija razvoja SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata.....	55
Tablica 5.18.B Predikcija razvoja SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata.....	56
Tablica 5.19. ROC krivulje analiziranih varijabli kao dijagnostičkih pokazatelja za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata	56
Tablica 5.20. Poslijeoperacijske komplikacije i ishod liječenja.....	59
Tablica 5.21.A Usporedba perioperacijskih vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacij.	60
Tablica 5.21.B Usporedba perioperacijskih vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacij.	61
Tablica 5.22. Povezanost adiponektina s trajanjem operacije i ukupnom hospitalizacijom.....	62
Tablica 5.23. Povezanost perioperacijskih serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s trajanjem operacije i hospitalizacije	63
Tablica 5.24. Razlike u trajanju hospitalizacije u odnosu na razvoj SIRS-a.....	64
Tablica 5.25. Povezanost duljine hospitalizacije i serumskih koncentracija adiponektina s obzirom na razvoj SIRS-a	64

Popis slika

Slika 5.1. Dijagram toka ispitanika	21
Slika 5.2. Dinamika broja leukocita, neutrofila, limfocita i monocita tijekom perioperacijskog razdoblja	32
Slika 5.3. Dinamika serumskih koncentracija CRP-a, PCT-a, IL-6 i adiponektina tijekom perioperacijskog razdoblja	33
Slika 5.4. Povezanost serumskih koncentracija adiponektina s normalnom i prekomjernom tjelesnom masom ispitanika tijekom perioperacijskog razdoblja.....	35
Slika 5.5. Povezanost prijeoperacijskih vrijednosti adiponektina, IL-6, CRP-a i PCT-a s razvojem SIRS-a unutar 72 sata poslijeoperacijski	42
Slika 5.6. Povezanost prijeoperacijskih vrijednosti omjera CRP/ALB, NLR, PLR i LMR s razvojem SIRS-a unutar 72 sata poslijeoperacijski	43
Slika 5.7. Povezanost poslijeoperacijskih vrijednosti adiponektina, IL-6, CRP-a i PCT-a s razvojem SIRS-a nastalim 24 sata poslijeoperacijski	46
Slika 5.8. Povezanost poslijeoperacijskih vrijednosti omjera CRP/ALB, NLR, PLR i LMR s razvojem SIRS-a nastalim 24 sata poslijeoperacijski.....	47
Slika 5.9. Povezanost poslijeoperacijskih vrijednosti adiponektina, IL-6, CRP-a i PCT-a s razvojem SIRS-a nastalim 72 sata poslijeoperacijski	50
Slika 5.10. Povezanost poslijeoperacijskih vrijednosti omjera CRP/ALB, NLR, PLR i LMR s razvojem SIRS-a nastalim 72 sata poslijeoperacijski.....	51
Slika 5.11. ROC krivulje analiziranih varijabli kao dijagnostičkih pokazatelja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata	57

1. UVOD

Učestalost bolesnika s kolorektalnim karcinomom (engl. *colorectal cancer* – CRC) na visokom je trećem mjestu svih karcinoma današnjice (1). Prekomjerna tjelesna masa jedan je od glavnih čimbenika rizika za nastanak i razvoj CRC-a (2-4) te istovremeno značajno utječe na pojavu većih poslijeoperacijskih komplikacija (5). Kirurški stres kojem su bolesnici s CRC-om izloženi dovodi do promjena u organizmu koje se očituju razvojem sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) (6). Pretjerani SIRS u ranom poslijeoperacijskom razdoblju može dovesti do neželjenih komplikacija i produljenog liječenja (7). Prekomjerna tjelesna masa i CRC povezane su bolesti koje mogu pridonijeti jačem razvoju SIRS-a nakon kirurških kolorektalnih zahvata i time komplicirati poslijeoperacijski tijek liječenja bolesnika s kolorektalnim karcinomom (8).

1.1. Kolorektalni karcinom

Iako je kolorektalni karcinom (CRC) jedan od karcinoma koji se u velikom broju slučajeva može spriječiti, prema zadnjim dostupnim podacima Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma IARC (engl. *International Agency for Research on Cancer* – GLOBOCAN) iz 2022. godine uočava se njegova stalna tendencija rasta pandemijskih razmjera (9, 10). Kao takav, CRC je veliki medicinski izazov i financijsko opterećenje za javnozdravstveni i bolnički sustav, počevši od same prevencije i dijagnostike pa sve do kirurško-onkološkog liječenja i poslijeoperacijskog zbrinjavanja bolesnika (11, 12). Preventivne strategije u suzbijanju nastanka CRC-a temelje se na smanjivanju brojnih promjenjivih čimbenika rizika koji pridonose nastanku kolorektalne onkogeneze, kao i screening metodama ranog otkrivanja prekanceroznih lezija i asimptomatskog stadija bolesti bez nastalih udaljenih metastaza kada je uspješnost izlječenja ovog karcinoma značajno veća (13, 14). Među najčešće primjenjivanim screening metodama za rano otkrivanje CRC-a su testiranje stolice na okultno krvarenje tzv. hemokult testovi, zatim različiti testovi krvi, endoskopske pretrage debelog crijeva, zatim kapsulna endoskopija i računalna tomografija (engl. *computed tomography scan* – CT) (15). Nakon jednom postavljene dijagnoze CRC-a brojne su mogućnosti liječenja koje ovise o stadiju bolesti i dio su multidisciplinarnog pristupa tim bolesnicima. Terapijski pristup može sadržavati

niz kurativnih postupaka poput manje invazivnih endoskopskih lokalnih ekscizija pa sve do visoko invazivnih, ekstenzivnih kirurških zahvata u kombinaciji s neoadjuvantnim i adjuvantnim onkološkim liječenjem i imunoterapijom, zatim lokalnim ablativnim metodama za tretiranje udaljenih metastaza i naposljetku palijativnog onkološkog liječenja koje zajedničkim snagama produljuju životni vijek bolesnika s CRC-om (16). Unatoč velikim znanstvenim naporima i dostignućima moderne medicine u ovom području, CRC i dalje prati visoka stopa smrtnosti te zauzima drugo mjesto po mortalitetu među svim svjetskim karcinomima (17). Kirurške kolorektalne resekcije predstavljaju okosnicu liječenja CRC-a, što ove bolesnike svrstava u skupinu velikih perioperacijskih izazova i rizika u svakodnevnoj kirurško-anesteziološko-intenzivističkoj kliničkoj praksi (18).

1.2. Poslijeoperacijski sustavni upalni odgovor

Kirurške kolorektalne resekcije tumora debelog crijeva predstavljaju potencijalni kurativni terapijski pristup kod bolesnika s CRC-om (14, 16, 19). Tijekom godina tehnološkog razvoja u medicini, suvremeno kirurško liječenje CRC-a je doživjelo transformaciju u obliku kirurških tehnika pomičući se od tradicionalne, visoko invazivne otvorene kirurgije laparotomijskim pristupom prema manje invazivnim laparoskopskim tehnikama i preciznoj robotskoj kirurgiji (20). Bez obzira na odabir kirurške tehnike, perioperacijsko razdoblje koje se odnosi na razdoblje neposredno prije i nakon kirurškog zahvata predstavlja najranjivije razdoblje za razvoj mogućih poslijeoperacijskih komplikacija koje mogu utjecati na tijek i ishode liječenja i onemogućiti ubrzani oporavak nakon kirurškog zahvata kojem napredna kirurgija teži, poznatim pod nazivom ERAS-protokol (engl. *enhanced recovery after surgery* – ERAS) (21-23). ERAS-smjernice objedinjuju niz preporuka multidiscipliniranog pristupa bolesniku u perioperacijskom razdoblju kojima se smanjuje fiziološki odgovor organizma na kirurški stres omogućujući uspješan i brzi oporavak nakon kirurškog zahvata (24). Recentnom metanalizom 2025. godine Kannan V. i sur. utvrdili su da implementacija ERAS-smjernica u perioperacijski kirurški tijek liječenja smanjuje broj poslijeoperacijskih komplikacija i skraćuje vrijeme trajanja hospitalizacije u odnosu na konvencionalni pristup što indirektno govori u prilog velikom utjecaju samog kirurškog stresa na organizam koliko god on bio kontroliran i minimalno invazivan u elektivnoj

kirurgiji (25). Kirurški zahvat kojem su bolesnici s CRC-om izloženi ima važan utjecaj na poslijeoperacijski tijek liječenja aktivacijom upalnih procesa (26). Kirurški stres tijekom ekstenzivnih kirurških kolorektalnih resekcija dovodi do predvidljivih neuroendokrinih i imunometaboličkih promjena u organizmu koje se očituju stvaranjem akutnih proupalnih posrednika, poput interleukina-6 (IL-6) oslobođenih iz monocita, te C-reaktivnog proteina (CRP) i prokalcitonina (PCT) uslijed aktivacije *Damage-Associated Molecular Pattern* (DAMP) signalnih puteva (27-29). Istovremena aktivacija kompenzatornog protuupalnog sustava održava upalni proces lokalno ograničenim i u ravnoteži (30). U fiziološkim uvjetima kontrolirani i lokalno ograničen upalni odgovor očekivan je i predvidljiv nakon kirurške ozljede omogućujući normalno cijeljenje tkiva u fiziološki uravnoteženim uvjetima (31-33). Pretjerana aktivacija proupalnog sustava uslijed imunološke neravnoteže, uvjetovana individualnim imunološkim odgovorom organizma na akutni kirurški stres, osobito u prva 72 sata nakon operacije, dovodi do patofiziološkog stanja rezultirajući razvojem kliničko-laboratorijskih promjena poznatih pod nazivom poslijeoperacijski sustavni upalni odgovor organizma (engl. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) (34). Disregulirani i pretjerani razvoj SIRS-a u ranom poslijeoperacijskom razdoblju može dovesti do neželjenih komplikacija poput infekcije, dehiscijencije anastomoze, sepse, multiorganskog zatajenja koje dalje otežavaju i produžuju tijek liječenja i povećavaju rizik ranog smrtnog ishoda nakon kirurškog zahvata (35-39). Razvoj sustavne upale kod kirurških bolesnika s CRC-om dodatno je kompliciran već postojećom lokalnom upalom uvjetovanom na razini samog karcinoma nevezano za kirurški zahvat. Tumorski mikromilje inicira prolongirano upalno stanje producirajući niz proupalnih citokina poput IL-6, TNF- α (engl. *tumor necrosis factor alpha*) i drugih kojima se tumorska stanica bori za opstanak disregulirajući prirodne imunološke mehanizme obrane (40). Rezultat je kronična sustavna upala u organizmu pogođenim tumorom koja pogoduje rastu i progresiji tumorskih stanica te širenju metastaza (41, 42). Upravo se upalni odgovor organizma na malignu bolest i kirurški zahvat smatra jednim od najsloženijih i najrelevantnijih područja interesa suvremenih znanstvenih i kliničkih istraživanja, budući da, prema recentnim spoznajama, značajno utječe na progresiju bolesti i dugoročnu prognozu bolesnika s CRC-om (43, 44). McSorley S. i sur. proveli su 2016. godine prospektivnu studiju na 377 kirurških kolorektalnih bolesnika i utvrdili povezanost ekstenzivnosti

poslijeoperacijskog SIRS-a s dugoročnim onkološkim ishodima i preživljenjem bolesnika s CRC-om, neovisno o poslijeoperacijskim komplikacijama i stadiju bolesti (45). Prema navedenom, detekcija i monitoriranje SIRS-a u ranom poslijeoperacijskom razdoblju predstavlja važnu kariku u lancu kvalitetnog terapijskog pristupa i konačnih ishoda liječenja kirurških bolesnika s CRC-om (46). Detekcija i monitoriranje poslijeoperacijskog SIRS-a u rutinskoj kliničkoj praksi najčešće obuhvaća praćenje kliničkog stanja bolesnika i mjerenje koncentracija različitih bioloških pokazatelja – upalnih biomarkera u krvi, koji su većinom nespecifični akutni upalni reaktanti. Među biomarkerima SIRS-a nakon velikih onkoloških kolorektalnih zahvata u dosadašnjoj su literaturi najviše korišteni i istraživani u rutinskoj kliničkoj praksi broj leukocita (Le), CRP i prokalcitonin (PCT) (47-50), dok se citokin IL-6 također ističe kao jedan od najčešćih istraživanih nerutinskih biomarkera (51, 52). Unatoč važnosti detekcije i monitoriranja SIRS-a u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, pouzdanost trenutačno dostupnih biomarkera u kliničkoj primjeni jest kontroverzna. Aktualna znanstvena literatura ne izdvaja ni jedan trenutačno postojeći biomarker akutne sustavne upale kao idealan, tj. onaj koji bi u zadanom vremenskom intervalu jednog mjerenja polučio visoku senzitivnost, specifičnost i prediktivnu vrijednost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a, kao i komplikacija nakon velikih kolorektalnih resekcija (53-56).

Posljednjih godina raste interes za novim, lako dostupnim i ekonomičnim biomarkerima koji reflektiraju sustavnu upalu u karcinomom zahvaćenom organizmu. Trenutačno najveću popularnost zauzimaju različiti omjeri i indeksi izvedeni iz rutinskih laboratorijskih parametara periferne krvi crvene i diferencijalne krvne slike, poput omjera neutrofila i limfocita (engl. *neutrophil-to-lymphocyte ratio* – NLR), omjera trombocita i limfocita (engl. *platelet-to-lymphocyte ratio* – PLR), omjera limfocita i monocita (engl. *lymphocyte-to-monocyte* – LMR), omjera CRP-a i albumina (engl. *CRP/ALB ratio*), omjera umnoška broja trombocita i broja neutrofila u odnosu na broj limfocita – sustavni imunološko-upalni indeks (engl. *systemic immune-inflammation index* – SII), omjera umnoška broja neutrofila i broja monocita u odnosu na broj limfocita – sustavni indeks upalne reakcije (engl. *systemic inflammation response index* – SIRI) (57-63). Zbog važnog utjecaja sustavne upale na ishode liječenja karcinomske bolesti, u dosadašnjim istraživanjima navedeni upalni omjeri i indeksi u perioperacijskom razdoblju najviše su se istaknuli kao potencijalni prognostički

biomarkeri dugoročnih ishoda i preživljenja kirurških bolesnika s CRC-om. Guo G. i sur. su 2023. godine u svojoj metaanalizi dosadašnjih studija utvrdili povišen PLR omjer kao nepovoljni prognostički čimbenik preživljenja kod bolesnika s CRC-om (64). Menyhart O. i sur. 2024. godine su također u metanalizi dosad provedenih studija utvrdili značajan prognostički potencijal SII i SIRI indeksa u CRC-u, s naglaskom na dodatnu validaciju kliničke primjenjivosti kroz dobro dizajnirane studije u budućnosti (65).

1.3. Kolorektalni karcinom i prekomjerna tjelesna masa

Sve veći broj bolesnika s CRC-om kojima je potrebno kirurško liječenje istovremeno boluje i od prekomjerne tjelesne mase (66). Posljednjih godina prevalencija pretilosti poput CRC-a, također doseže pandemijske razmjere (67-69). Dosadašnja istraživanja potvrđuju povezanost prekomjerne tjelesne mase s razvojem unutaroperacijskih i poslijeoperacijskih komplikacija koje produljuju vrijeme hospitalizacije nakon kirurškog zahvata te mogu utjecati na planirani ishod liječenja osnovne karcinomske bolesti (70, 71).

Prekomjerna tjelesna masa ili debljina je entitet koji često nije izoliran, već je udružen s brojnim dodatnim komorbiditetima poput šećerne bolesti tipa 2, arterijske hipertenzije, ateroskleroze, kardiovaskularnim oboljenjima, respiratornim tegobama poput obstruktivne noćne apneje, astme, koagulacijskim poremećajima koji mogu zakomplicirati tijek liječenja bolesnika s CRC-om neovisno o samoj prirodi kirurškog zahvata (72). Xu S. i sur. 2025. godine su na 350 kirurških bolesnika s rektalnim karcinomom utvrdili veći postotak unutaroperacijskih konverzija iz endoskopske u otvorenu kiruršku tehniku, kao i veći broj poslijeoperacijskih ponovljenih prijema u jedinicu intenzivnog liječenja kod pretilih bolesnika u odnosu na nepretile (70). Panteleimonitis S. i sur. 2016. godine su u prospektivnoj studiji na 1386 bolesnika izloženih kirurškim kolorektalnim resekcijama utvrdili dulje vrijeme trajanja kirurškog zahvata i veće unutaroperacijske gubitke krvi kod pretilih bolesnika (73). Istraživanja također pokazuju da je povećana tjelesna masa udružena s razvojem češćih kirurških poslijeoperacijskih komplikacija nakon velikih kolorektalnih zahvata poput infekcija kirurškog polja, popuštanja anastomoze, razvoja poslijeoperacijskog ileusa, a samim time i potencijalno većeg mortaliteta (74, 75). Sarno G. i sur. su u nedavnoj velikoj

metaanalizi dosadašnjih studija 2025. godine potvrdili povezanost debljine s nastankom infekcije kirurškog polja nakon kolorektalnih zahvata (74). Yu L. i sur. su također metaanalizom 2023. godine potvrdili povezanost visceralnog tipa debljine s popuštanjem anastomoze nakon kolorektalnih kirurških zahvata kao jednoj od najozbiljnijih poslijeoperacijskih komplikacija (76).

Zbog navedenih popratnih komorbiditeta, povećana tjelesna masa je u poslijeoperacijskom razdoblju udružena i sa komplikacijama nevezanim za kirurško polje djelovanja poput učestalijih nastanka respiratornih komplikacija u obliku nastanka poslijeoperacijske upale pluća, razvoja respiratorne insuficijencije, potrebe za prolongiranom ili ponovljenom strojnom ventilacijom, nastanka urinarne infekcije, kardiovaskularnih komplikacija u obliku akutnog srčanog popuštanja, aritmija, akutnog infarkta miokarda, razvoja tromboembolijskog incidenta u obliku duboke venske tromboze, plućne tromboembolije, cerebrovaskularnog incidenta, te razvoja akutne bubrežne i jetrene ozljede (77). Juvik A. F. i sur. 2023. godine su u velikoj studiji koja je obuhvatila 14004 kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom potvrdili proporcionalnu povezanost kirurških i nekirurških poslijeoperacijskih komplikacija i smrtnosti s pripadajućim indeksom tjelesne mase ispitanika (78).

Prekomjerna tjelesna masa u dosadašnjim istraživanjima istaknuta je kao jedan od najvažnijih čimbenika rizika za nastanak i razvoj CRC-a (79). Karcinom debelog crijeva etiološki je kompleksna, heterogena bolest u čijem nastanku sudjeluju brojni genetski i epigenetski čimbenici (80, 81). Prema recentnoj literaturi 65 – 80 % novootkrivenih CRC-a posljedica je sporadičnih mutacija bez nasljednog obiteljskog opterećenja, što ukazuje na snažan utjecaj promjenjivih čimbenika rizika unatoč samoj genetskoj predispoziciji određenih pojedinaca (82, 83). Metaanaliza Ungvari Z. i sur., koja je objavljena 2024. godine, utvrdila je snažnu povezanost između prekomjerne tjelesne mase i rizika za nastanak CRC-a (84). Dodatno, važnost prekomjerne tjelesne mase kao čimbenika rizika za nastanak i razvoj CRC-a potvrđuje i porast njegove incidencije, osobito u tranzicijskim zemljama. Taj se porast povezuje s prihvaćanjem tzv. zapadnjačkog načina života, koji karakterizira nezdrava prehrana, sjedilački stil života i posljedično tomu prekomjerna tjelesna masa, što je praćeno sve češćom pojavom CRC-a u populaciji mlađoj od pedeset godina (engl. *early-onset colorectal cancer* – EOCRC) (85). Sinn D. H. i sur. proveli su 2017. godine istraživanje na velikom

broju ispitanika (njih 26 589) te utvrdili višu prevalenciju CRC-a i visokorizičnih adenoma u osoba sa solitarno izraženom fenotipskom debljinom, poznatom kao MHO (engl. *metabolically healthy obesity*), koja se definira kao debljina bez popratnih metaboličkih abnormalnosti koje inače prate debljinu, što upućuje na snažan utjecaj izolirane prekomjerne tjelesne mase na nastanak CRC-a, neovisno o prisutnosti drugih komorbiditeta (86). Metaanaliza Lu B. i sur. iz 2022. godine potvrdila je veću sveukupnu smrtnost kod bolesnika s CRC-om i pridruženim metaboličkim sindromom (MetS), ali i veću specifičnu smrtnost vezanu za CRC i prekomjernu tjelesnu masu bez ostalih pridruženih sastavnica MetS-a (87). Visok indeks tjelesne mase dovodi se u izravnu vezu s metaboličkim poremećajima u MetS-u: šećernom bolesti tipa 2, inzulinskom rezistencijom, arterijskom hipertenzijom, aterosklerozom, hiperlipidemijom i kardiovaskularnim oboljenjima (88). Također se dovodi u izravnu vezu i s rizikom za nastanak određenih karcinoma obuhvaćenih pod nazivom „debljinom uzrokovani karcinomi“, među kojima je i CRC (89-92). Naime, sama debljina patofiziološki je kompleksna, multifaktorijalna bolest definirana indeksom tjelesne mase većim od 25 kg/m² (engl. *body mass index* – BMI) (93). Posebno je rizičan abdominalni tip debljine, tzv. visceralna ili centralna debljina definirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva oko unutarnjih abdominalnih organa (94, 95). U velikoj studiji provedenoj na 500 000 ispitanika Safizadeh F. i sur. utvrdili su da je abdominalni tip debljine snažniji čimbenik rizika za razvoj CRC-a u usporedbi s indeksom tjelesne mase (96). Pretjerano nakupljanje disfunkcionalnog masnog tkiva, osim povećanih energetske zaliha, rezultira kroničnim upalnim stanjem organizma ili metaboličkom inflamacijom (97, 98). Patofiziološki mehanizam kronične sustavne upale prisutne u debljini mase počiva na složenim interakcijama između disfunkcionalnih masnih stanica- adipocita koje luče proupalne citokine poput IL-6 i TNF- α , aktivirajući proupalnu imunološku kaskadu i metaboličku disregulaciju (99). Vodeća hipoteza mehanizma nastanka i progresije kolorektalne onkogeneze već duži niz godina temelji se na kroničnom upalnom procesu na razini disfunkcionalnog visceralnog masnog tkiva kolona koje čini okolni tumorski milje te može podržavati nastanak i daljnju progresiju proonkogenog procesa unutar stanica kolona (100). Godine 2021. Percario R. i suradnici u svojoj sustavnoj analizi dosadašnjih studija potvrdili su izravnu povezanost CRC-a i upalnog procesa u tumoru pogođenog organizma, ukazujući na

snažnu povezanost CRC-a i upale (101). Prema dosadašnjim spoznajama, glavna poveznica između debljine kao rizičnog čimbenika za nastanak CRC-a jest upalna podloga jer su obje bolesti zasnovane na perzistirajućem upalnom procesu u samoj „dubini“ masnog tkiva kao važnog prekursora upale (102).

1.4. Adiponektin

Masno tkivo, uz svoju poznatu ulogu energetskog spremnika, ima i funkciju endokrinog organa. Stanice masnog tkiva – adipociti predstavljaju endokrinu bazu za izlučivanje različitih signalnih i bioaktivnih molekula – adipokina odgovornih za regulaciju važnih imunometaboličkih procesa u organizmu (103, 104). Adiponektin (APN) je jedan od najzastupljenijih adipokina masnog tkiva. Po svojoj strukturi to je bjelančevina sastavljena od 244 aminokiseline koja se sintetizira većinom u stanicama adipocita i otpušta u cirkulaciju, a poluvrijeme života joj iznosi 75 minuta (105, 106). Koncentracije APN-a u perifernoj krvi zdrave osobe poznate su i u literaturi iznose od 3 do 30 µg/mL, što čini do 0,05 % ukupnih serumskih proteina (107, 108). Utvrđeno je da žene imaju više koncentracije APN-a u usporedbi s muškarcima (109). APN tvori širok raspon multimernih oblika, uključujući trimere niske molekulske mase (LMW), heksamere srednje molekulske mase (MMW) te multimerne visoke molekulske mase (HMW). HMW predstavlja biološki najaktivniji oblik adiponektina (110). Svoje biološke učinke APN ostvaruje putem interakcije s receptorima AdipoR1 i AdipoR2 na površini stanica koji su izraženi u većini tkiva, uključujući imunološke stanice poput monocita, B limfocita i NK stanica (111).

Od njegovog otkrića, sredinom 1990-ih godina, APN je zauzeo ključnu ulogu u staničnim procesima kao što su energetski metabolizam, osjetljivost na inzulin i upalnim procesima, te je postao široko prihvaćen biomarker za bolesti povezane s pretilošću, metaboličkim sindromom, šećernom bolesti tipa 2, aterosklerozom i kardiovaskularnim oboljenjima (112). Adiponektin je imunološki gledajući prvenstveno protuupalni hormon koji svoj učinak ostvaruje inhibicijom sinteze proupalnih citokina među kojima interleukin-6 (IL-6) zauzima značajno mjesto (113-116). Dosadašnje studije ukazuju da APN svoju potencijalnu protuupalnu ulogu ostvaruje u stanjima kritične bolesti i kirurškog stresa (117, 118). Cao Y. i sur. su još 2013. godine na 60 dojenčadi izloženih kirurškom stresu otvorene operacije srca i izvantjelesne cirkulacije

utvrdili inverznu korelaciju APN-a i proupalnih parametara IL-6 i TNF- α (119). Međutim, prospektivna studija Ekström M. također iz 2013. godine učinjena na dvama različitim modelima stimulirane upale i kirurškog stresa in vivo nije potvrdila ključnu ulogu APN-a u ranoj fazi nastanka sustavne upale uz ograničavajući čimbenik malog broja ispitanika (120). Najnovije znanstvene spoznaje ukazuju na važnu ulogu APN-a u septičnim stanjima i poremećenom imunološkom odgovoru organizma na akutnu infekciju (121). Grewal T. i sur. u svom preglednom radu objavljenom 2025. godine ističu sniženu koncentraciju APN-a u krvi kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom kao jednu od značajnih čimbenika u patofiziološkom mehanizmu poremećenog imunološkog odgovora organizma na infekciju koji je prisutan u sepsi (122). Brojna istraživanja provedena tijekom COVID-19 pandemije na velikom broju ispitanika su također potvrdila povezanost serumskih vrijednosti APN-a i težine kliničke slike oboljelih, proporcionalno s porastom upalnih parametara koji reflektiraju sustavnu upalu tijekom virusne infekcije (123, 124).

U osoba s prekomjernom tjelesnom masom, koja se očituje hipertrofijom i hiperprodukcijom disfunkcionalnih masnih stanica, utvrđene su snižene koncentracije adiponektina u krvi u odnosu na zdrave osobe normalne tjelesne mase (125, 126). Nedavna epidemiološka istraživanja također potvrđuju snižene koncentracije APN-a i u populaciji bolesnika s kolorektalnim karcinomom u odnosu na nekarcinomsku populaciju neovisno o BMI-ju (127), ističući važnu ulogu adiponektina u samom procesu kolorektalne onkogeneze (128-130). Iako epidemiološka saznanja ukazuju na snažnu poveznicu između promijenjenog APN-sustava, upale i razvoja kolorektalnog karcinoma (131-134), njegova imunološka uloga kod bolesnika s CRC-om i dalje je kontroverzna i nedovoljno jasna s obzirom na heterogenost dosadašnjih studija (135-137). Primjerice, Wang Y. i sur. (2021.) metaanalizom nisu pronašli povezanost APN-a i rizika od CRC-a (138), dok je recentnija metaanaliza Macleod A. i sur. (2023.) utvrdila niže vrijednosti APN-a kod bolesnika s CRC-om u usporedbi s nekarcinomskom populacijom (127). Dosadašnje su studije kod kirurških bolesnika s CRC-om potvrdile povezanost dinamike perioperacijskih koncentracija APN-a u perifernoj krvi s nastankom poslijeoperacijskih infekcija, kao i utjecaj same kirurške tehnike na promjenu njegovih koncentracija tijekom operacijskog razdoblja (139, 140). Prema dosadašnjim saznanjima nije utvrđeno utječu li promjene koncentracija

adiponektina u perifernoj krvi tijekom ranog perioperacijskog razdoblja na razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a i ovise li o prekomjernoj tjelesnoj masi kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom.

Prema svemu navedenom, snižene razine protuupalnog hormona masnog tkiva adiponektina u krvi bolesnika s kolorektalnim karcinomom i istovremenom prekomjernom tjelesnom masom mogu rezultirati hiperprodukcijom proupalnih citokina u stanjima kirurškog stresa i pridonijeti disreguliranom i pretjeranom razvoju poslijeoperacijskog upalnog stresnog odgovora, kao i većim komplikacijama nakon kirurškog liječenja.

2. HIPOTEZA

Niže perioperacijske koncentracije serumskog adiponektina u bolesnika s kolorektalnim karcinomom i prekomjernom tjelesnom masom dovode do razvoja jačeg poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora u ranom poslijeoperacijskom razdoblju.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni su ciljevi ovoga istraživanja:

1. Mjeriti i analizirati serumske koncentracije adiponektina prije operacije te 24 i 72 sata nakon operacije u bolesnika normalne i prekomjerne tjelesne mase kojima će biti učinjena laparotomijska resekcija kolorektalnog karcinoma.
2. Mjeriti i analizirati serumske koncentracije adiponektina prije operacije te 24 i 72 sata nakon operacije s obzirom na kliničke i laboratorijske pokazatelje razvoja poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora.

Sporedni su ciljevi ovoga istraživanja:

1. Mjeriti i analizirati serumske koncentracije upalnih parametara (C-reaktivnog proteina, prokalcitonina, interleukina-6, apsolutnog broja leukocita, omjera neutrofila i limfocita, omjera trombocita i limfocita, omjera limfocita i monocita, omjera C-reaktivnog proteina i albumina, sustavnog imunološko-upalnog indeksa i sustavnog indeksa upalne reakcije) prije operacije te 24 i 72 sata nakon operacije u bolesnika normalne i prekomjerne tjelesne mase kojima će biti učinjena laparotomijska resekcija kolorektalnog karcinoma.
2. Korelirati serumske koncentracije adiponektina i koncentracije upalnih parametara (C-reaktivnog proteina, prokalcitonina, interleukina-6, apsolutnog broja leukocita, omjera neutrofila i limfocita, omjera trombocita i limfocita, omjera C-reaktivnog proteina i albumina) prije operacije te 24 i 72 sata nakon operacije u bolesnika normalne i prekomjerne tjelesne mase kojima će biti učinjena laparotomijska resekcija kolorektalnog karcinoma.
3. Analizirati serumske koncentracije adiponektina i upalnih biomarkera (C-reaktivnog proteina, prokalcitonina, interleukina-6, apsolutnog broja leukocita, omjera neutrofila i limfocita, omjera trombocita i limfocita, omjera limfocita i monocita, omjera C-reaktivnog proteina i albumina, sustavnog imunološko-upalnog indeksa i sustavnog indeksa upalne reakcije) s obzirom na trajanje operacije, trajanje hospitalizacije, pojavu komplikacija te ishod liječenja bolesnika kojima će biti učinjena laparotomijska resekcija kolorektalnog karcinoma.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek i Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je ustrojeno kao prospektivno opservacijsko istraživanje pod brojem odobrenja R1-4012/2023 Etičkog povjerenstva KBC-a Osijek te brojem odobrenja 2158-61-46-25-92 Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek.

Istraživanje je provedeno u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu te Zavodu za abdominalnu kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od srpnja 2023. do lipnja 2025. godine. Svi ispitanici uključeni u istraživanje potpisali su obaviješteni pristanak. Određivanje serumskih vrijednosti analita adiponektina i interleukina-6 provedeno je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek.

4.2. Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni ispitanici stariji od 18 godina koji su podvrgnuti elektivnoj laparotomijskoj operaciji odstranjenja kolorektalnog karcinoma i kojima je određen perioperacijski rizik prema klasifikaciji rizika Američkog anesteziološkog društva (engl. *American Society of Anesthesiology* – ASA) kao ASA I – ASA III (141). Svi ispitanici koji su bili uključeni u istraživanje potpisali su obaviješteni pristanak. Iz istraživanja su bili isključeni ispitanici mlađi od 18 godina, oni kojima je indeks tjelesne mase (BMI) manji od 18,5 kg/m² ili veći od 40 kg/m², oni koji su operirani kao hitni bolesnici, potom bolesnici kod kojih je operacijski zahvat izvršen laparoskopskom tehnikom, bolesnici s dokazanom sustavnom ili lokaliziranom infekcijom, bolesnici s dokazanom upalnom bolesti crijeva, s autoimunim bolestima, s istovremeno postojećim drugim karcinomom koji nije primarnog kolorektalnog porijekla, s cirozom jetre, oni koji u kroničnoj terapiji uzimaju kortikosteroide i/ili ostalu imunomodulacijsku terapiju, oni s dokazanom preosjetljivosti na odabrane primijenjene anestetike i analgetike, oni s masivnim krvarenjem tijekom operacije te oni koji su odbili sudjelovati u istraživanju u bilo kojem trenutku njegova provođenja. Iz istraživanja su naknadno bili isključeni svi ispitanici kojima poslijeoperacijski nije potvrđen kolorektalni karcinom

s pripadajućim patohistološkim stadijem, histološkim gradusom i anatomskom regijom karcinoma.

Za uočavanje većih razlika u koncentracijama adiponektina i navedenih parametara za uočavanje srednjeg učinka ($f = 0,25$) u razlici kontinuiranih varijabli među trima mjerenjima uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,90, minimalna je potrebna veličina uzorka 36 ispitanika.

Za regresijsku analizu minimalna je potrebna veličina uzorka po jednom prediktoru 15 ispitanika.

Zaključno, uz dodatnih 10 % ispitanika (zbog mogućega osipanja) minimalna je veličina uzorka u istraživanju 51 ispitanik (G*Power inačica 3.1.9.4, Franz Faul, Sveučilište Kiel, Njemačka).

4.3. Prijeoperacijska priprema

Svim ispitanicima koji su bili uključeni u istraživanje nakon potpisanog obaviještenog pristanka, a prije planiranog kirurškog zahvata, zabilježeni su demografski podatci i antropometrijska mjerenja: dob, spol, visina, tjelesna masa. Također, iz navedenih antropometrijskih mjerenja odredio im se indeks tjelesne mase (BMI) prema izračunu omjera tjelesne mase u kilogramima i tjelesne visine u kvadratnom metru (93). Isto tako, zabilježila se prisutnost komorbiditeta (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, plućne bolesti, bubrežne bolesti, metabolički sindrom, nikotinizam, prisutnost prijeoperacijske anemije) i upotreba kronične terapije (statini, inzulin, peroralni antidijabetici). Osim toga, evidentirala se provedenost neoadjuvantne kemoradioterapije (RKT) te se odredio perioperacijski rizik prema ASA statusu.

4.4. Unutaroperacijska anesteziološka tehnika

Za planirani kirurški zahvat svi ispitanici primili su jednaku tehniku opće balansirane endotrahealne anestezije pomoću intravenskog anestetika/sedativa midazolama (0,04 mg/kg; Midazolam Kalceks, AS Kalceks, Riga, Latvija) i propofola (2 mg/kg; Propofol 1 % MCT Fresenius, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Njemačka) za premedikaciju i indukciju. Zatim, inhalacijske smjese anestetika sevoflurana (MAC-1; Sevoflurane, Baxter Healthcare Ltd., Thetford, Norfolk, Engleska), zraka i kisika za

održavanje anestezije u omjeru volumne smjese plinova kisika i zraka 40 % : 60 % te mišićnog relaksansa rokuronijeva bromida (Esmeron, NV Organon, Amsterdam, Nizozemska) i opioida fentanila (Fentanyl Janssen, Janssen Cilag, Beerse, Belgija) uz dodavanje opioida bolusno u dozi ovisnoj o hemodinamskim parametrima ispitanika, trajanju operacije i kliničkim pokazateljima boli. Unutaroperacijski su primjenjivane balansirane kristaloidne otopine i transfuzijski derivati prema kontrolnim kliničkim i laboratorijskim pokazateljima volumnog statusa ispitanika i kliničkim i laboratorijskim znacima opsega intraoperacijskog krvarenja. Poslije operacije svi ispitanici primili su jednaku vrstu bolusne multimodalne intravenske analgezije prema zadanoj satnici počevši s krajem operacije i poslijeoperacijski tijekom razdoblja hospitalizacije, na način da se svaka tri sata izmjenjivala kombinacija tramadola (Tramal, Stada Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Njemačka) i paracetamola (Paracetamol, B. Braun, Melsungen, Njemačka) te dodatno prema potrebi za probijajuću bol boluse meperidina (Dolsin, Pharma a. s., Prag, Češka Republika). Analgezija se smatrala primjerenom ako je intenzitet poslijeoperacijske boli, procijenjen numeričkom ocjenskom ljestvicom NRS (engl. *numeric rating scale* – NRS), bio manji od 4 (142).

4.5. Poslijeoperacijsko praćenje ispitanika

U poslijeoperacijskom razdoblju, 24 i 72 sata nakon kirurškog zahvata iz temperaturnih lista i kontrolnih laboratorijskih parametara iz krvi bilježio se razvoj i intenzitet poslijeoperacijskog SIRS-a prema kliničkim i laboratorijskim pokazateljima. Razvoj SIRS-a u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, tijekom prva 72 sata nakon kirurškog zahvata, definirao se prisutnošću najmanje dvaju od četiriju velikih kliničkih kriterija:

1. tahikardija – više od 90 otkucaja u minuti
2. povišena ili snižena tjelesna temperatura – temperatura veća od 38 °C ili manja od 36 °C
3. leukocitoza (više od 12 000/mm³) ili leukopenija (manje od 4000/mm³)
4. hiperventilacija – tahipneja (> 20/min) ili pad parcijalnog tlaka CO₂ u arterijskoj krvi (< 4,3 kPa).

Također, poslijeoperacijske vrijednosti CRP-a veće od 50 mg/L i prokalcitonina (PCT) veće od 0,5 ug/L, uz barem jedan klinički kriterij, smatrale su se sustavnom

upalom. Kod graničnih vrijednosti CRP-a i PCT-a, a uz prisutnost manje od dvaju kliničkih kriterija, vrijednost laktata manja od 2 mmol/L u trajanju duljem od četiri sata u poslijeoperacijskom razdoblju služila je za potvrdu sustavne upale (32, 143, 144). Poslijeoperacijsko praćenje ispitanika provodilo se tijekom cijelog razdoblja hospitalizacije sve do njihovog otpusta iz bolnice ili smrtnog ishoda tijekom hospitalizacije. Tijekom praćenja bilježila se anatomska lokalizacija tumora (kolon ili rektosigmoideum) te patohistološki stadij bolesti (*pTNM-staging*) prema standardiziranoj *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) klasifikaciji kolorektalnog karcinoma i histološkom gradusu tumora (145). Naknadno su se iz studije isključili svi ispitanici koji nisu imali patohistološki potvrđenu definitivnu dijagnozu kolorektalnog karcinoma. Zabilježila se prisutnost lokalnih i sustavnih poslijeoperacijskih komplikacija vezanih za kirurško polje kao i izvan kirurškog polja: infekcija na mjestu operacijske rane, neprimjerena sekrecija na drenu (prisutnost gnoja, krvi, crijevnog sadržaja), dehiscijencija anastomoze, disrupcija laparotomijske rane, aktivno poslijeoperacijsko krvarenje, razvoj poslijeoperacijskog ileusa, potreba za revizijskim operacijskim zahvatom, razvoj sepse (146, 147), razvoj poslijeoperacijskog delirija (148-150), razvoj pneumonije, razvoj akutne respiratorne insuficijencije (potreba za oksigenoterapijom) i potrebe za ponovljenom strojnom ventilacijom, razvoj neželjenog kardiovaskularnog događaja (nagli nastanak ili pogoršanje kronične srčane aritmije, razvoj akutne srčane dekompenzacije, razvoj akutnog infarkta miokarda), razvoj akutne ili pogoršanje postojeće bubrežne ozljede/zatajenja prema standardiziranim kriterijima *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (151). Poslijeoperacijske komplikacije podijeljene su na kirurške i nekirurške komplikacije. Kirurške komplikacije kategorizirane su prema standardiziranoj Clavien-Dindo klasifikaciji (CD) od 0 do 5 s obzirom na težinu kirurških poslijeoperacijskih komplikacija, gdje 0 označava poslijeoperacijski kirurški tijek bez komplikacija, a 5 označava smrt kao najtežu kiruršku poslijeoperacijsku komplikaciju (152, 153). Bilježilo se trajanje hospitalizacije te preživljenje ili smrt kao konačan ishod prilikom otpusta iz bolnice.

Nakon svih prikupljenih podataka ispitanici su prema izračunatom BMI-ju bili podijeljeni u skupinu s normalnom tjelesnom masom (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²) i skupinu s prekomjernom tjelesnom masom (BMI ≥ 25 kg/m²) (154, 155). Ispitanici su također

bili podijeljeni u dvije skupine prema kliničkim i laboratorijskim pokazateljima razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a. Između navedenih skupina statističkim metodama analizirali su se podaci prema zadanim ciljevima.

4.6. Uzorkovanje krvi i analiza standardnih laboratorijskih parametara

Svim ispitanicima uzorkovano je 5 mL periferne venske krvi u trima vremenskim točkama: prije kirurškog zahvata (T1), 24 sata nakon zahvata (T2) i 72 sata nakon zahvata (T3). Iz uzoraka krvi određeni su sljedeći parametri: kompletna crvena krvna slika (CKS), diferencijalna krvna slika (DKS), acidobazni status arterijske krvi (ABS), koncentracija laktata u arterijskoj krvi te koncentracija CRP-a, PCT-a i albumina. Analize su provedene u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek. Iz navedenih parametara izvedeni su upalni indeksi i omjeri: NLR, PLR, LMR, CRP/ALB, SII, SIRI.

4.6.1. Analiza kompletne krvne slike i diferencijalne krvne slike

Analiza kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom izvedena je na hematološkom brojaču Sysmex XN, 2000 (Sysmex, Kobe, Hyogo, Japan). Na hematološkom brojaču metodom impedancije određen je ukupan broj eritrocita, leukocita i trombocita. Koncentracija hemoglobina određena je metodom SLS (engl. *Sodium lauryl sulphate*). Diferencijalna krvna slika (postotak segmentiranih neutrofilnih granulocita, neselementiranih neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita, eozinofilnih granulocita i bazofilnih granulocita) određena je u protočnici metodom bojenja sadržaja citoplazme i jezgre leukocita pripadajućim fluorescentnim bojama.

4.6.2. Analiza acidobaznog statusa s laktatima

Analiza acidobaznog statusa s laktatima određena je na acidobaznom analizatoru RapidLab (Siemens, Erlangen, Njemačka). Koncentracija laktata, pH, parcijalni tlak kisika i ugljikova dioksida određeni su na pripadajućim elektrodama metodama potenciometrije i amperometrije.

4.6.3. Analiza C-reaktivnog proteina, albumina i prokalcitonina

Koncentracija C-reaktivnog proteina i albumina određena je na biokemijskom

analizatoru DxC 700AU (Beckman Coulter, Brea, Kalifornija, SAD). Koncentracija C-reaktivnog proteina određena je metodom imunoturbidimetrije, dok je koncentracija albumina određena spektrofotometrijskim mjerenjem nastalog kompleksa albumina i bromkrezol zelenila. Intenzitet apsorbancije nastalog kompleksa izravno je proporcionalan koncentraciji albumina u uzorku. Analiza prokalcitonina izvedena je na imunokemijskom analizatoru *Cobas pure* (F. Hoffmann-La Roche, Basel, Švicarska). PCT je određen elektrokemiluminiscentnom metodom.

4.7. Uzorkovanje krvi i analiza adiponektina i interleukina-6

Za mjerenje koncentracija adiponektina i interleukina-6 dodatno se uzorkovalo 5 mL periferne venske krvi u epruvetama s trombinom kao aktivatorom zgrušavanja (BD Vacutainer, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New York, SAD). Nakon uzorkovanja uzorci su centrifugirani 10 minuta na 3500 okretaja u minuti te su dobiveni uzorci seruma alikvotirani i zamrznuti u laboratorijskom zamrzivaču na -20 °C u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek radi daljnje analize.

4.7.1. Određivanje serumskih koncentracija adiponektina

Koncentracija APN-a određena je metodom „sendvič“ ELISE (engl. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*). Prije analize uzorci su razrijeđeni u omjeru 1 : 3 fosfatnim puferom, pH 7,2 i zajedno s kalibracijskim otopinama pipetirani na ELISA pločicu. Na dnu svake jažice ELISA pločice vezano je primarno antitijelo specifično za APN. APN iz uzorka ispitanika veže se na antitijela. Nakon koraka inkubacije od jednog sata i ispiranja, u reakcijsku smjesu dodalo se sekundarno antitijelo, specifično za APN, koje ima vezanu peroksidazu (engl. *Horseradish peroxidase* – HRP). Nastao je imunokompleks: primarno antitijelo – APN – sekundarno antitijelo vezano s HRP-om. Nakon koraka inkubacije od 360 minuta, višak dodanog sekundarnog antitijela ispirao se i u reakcijsku smjesu dodao se supstrat TMB (3,3', 5,5'-tetrametilbenzidin). TMB je kromogen koji se u enzimskoj reakciji koju katalizira enzim peroksidaza oksidira i nastaje žuto obojeni diimin-kompleks. Apsorbancija nastalog kompleksa očitava se na 450 nm i proporcionalna je koncentraciji APN-a u uzorku seruma pacijenta. Rezultati koncentracije APN-a očitavali su se iz kalibracijske krivulje. Analiza je izvedena na

ELISA procesoru EtiMax (DiaSorin, Saluggia, Italija).

4.7.2. Određivanje serumskih koncentracija interleukina-6

Koncentracija IL-6 odredila se na imunokemijskom analizatoru Cobas e402 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka) metodom elektrokemiluminiscentnog imunoeseja ECLIA (engl. *Electrochemiluminescence immunoassay*). ECLIA metoda koristi se kompleksima rutenija za stvaranje elektrokemiluminiscentnog signala i detekciju koncentracije analita. Nakon dodatka 18 uL uzorka seruma ispitanika, IL-6 veže se na dva specifična antitijela: na prvo antitijelo vezan je biotin, dok je na drugo vezan kompleks rutenija ($\text{Ru}(\text{bpy})_2^+$). Tijekom inkubacije nastaje kompleks: antitijelo vezano s biotinom – IL-6 – antitijelo vezano s kompleksom rutenija. U sljedećem koraku inkubacije u reakcijsku smjesu dodaju se mikročestice koje imaju magnetska svojstva i obložene su streptavidinom. Biotin iz nastalog imunokompleksa veže se na streptavidin na površini mikročestica. Reakcijska smjesa aspirira se u mjernu stanicu u kojoj se djelovanjem magneta čestice pričvrste na elektrodu, dok se ostatak smjese ispiri. Prolaskom struje kroz elektrodu potiče se kemiluminiscentna emisija rubidijeva kompleksa čiji se intenzitet mjeri fotomultiplikatorom. Intenzitet emisije proporcionalan je koncentraciji IL-6 u uzorku. Rezultati koncentracije IL-6 očitavaju se iz prethodno određene kalibracijske krivulje.

4.8. Statistička analiza

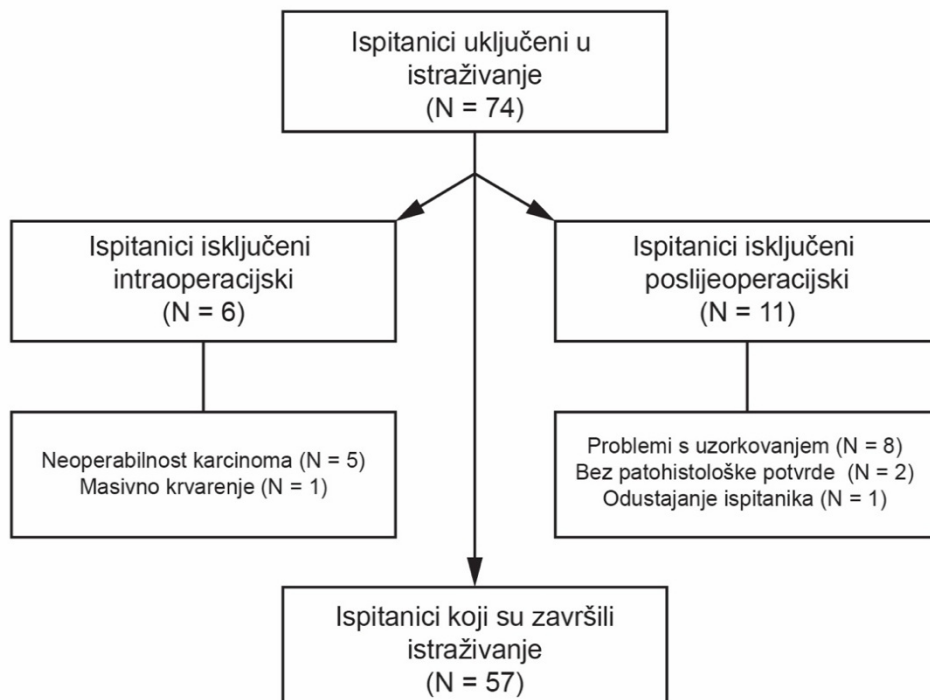
Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyjevim U testom (uz prikazanu razliku i pripadni 95-postotni raspon pouzdanosti). Razlike kontinuiranih varijabli između mjerenja testirale su se t-testom za ponovljena mjerenja (između dvaju mjerenja) ili analizom varijance za ponovljena mjerenja (između triju i više mjerenja)

ako razdioba slijedi normalnu, a u ostalim slučajevima Wilcoxonovim testom (iskazana razlika i 95-postotni raspon pouzdanosti) i Friedmanovim testom (uz post hoc test Conover). Povezanost normalno raspodijeljenih kontinuiranih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Logističkom regresijom, bivarijatna i multivarijatna, (uz korekciju za šećernu bolest, hipertenziju, metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti) ispitalo se koji čimbenici utječu na pojavu sustavne upale i poslijeoperacijskih komplikacija. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu koristio se program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2020) and IBM SPSS (SPSS Inc. Released 2019. SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. REZULTATI

5.1. Opća i klinička obilježja ispitanika

Od ukupno 74 bolesnika koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u istraživanje, 17 ih je tijekom provođenja istraživanja bilo isključeno. Od 17 isključenih bolesnika, pet ih je bilo isključeno tijekom operacije zbog neoperabilnosti karcinoma, dok je jedan bio isključen zbog masivnog unutaroperacijskog krvarenja. Također, tijekom protokola poslijeoperacijskog praćenja kod osam ispitanika došlo je do tehničkih pogrešaka prilikom uzimanju uzoraka ili gubitka uzoraka te su isključeni zbog nepotpunih podataka, dok je jedan ispitanik tijekom istraživanja odustao. Naknadno su iz studije isključena još dva ispitanika kod kojih patohistološkom analizom nakon kirurškog zahvata nije bila potvrđena dijagnoza kolorektalnog karcinoma. Istraživanje je zaključno provedeno na ukupno 57 ispitanika. Na slici 5.1. je prikazan dijagram toka ispitanika.



Slika 5.1. Dijagram toka ispitanika

Od 57 ispitanika koje je završilo istraživanje, ukupno je 33 (58 %) bilo muškog spola, a 24 (42 %) ženskog spola. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika jest 70 godina (interkvartilnog raspona od 66,5 do 74,5 godina) u rasponu od 41 do 81 godine. Među komorbiditetima najučestalija je bila prijeoperacijska anemija kod 48 ispitanika (84 %) i arterijska hipertenzija kod njih 41 (72 %). Šećerna bolest zabilježena je kod 17 ispitanika (30 %), metabolički sindrom kod 13 (23 %) ispitanika, a dislipidemija kod njih 17 (30 %). U primjeni kronične terapije prevladavala je upotreba peroralnih antidijabetika i statina u jednakim omjerima kod 16 (28 %) ispitanika. Perioperacijski rizik prema ASA statusu kod 40 (70 %) ispitanika bio je procijenjen kao ASA III status, dok je kod preostalih 17 (30 %) ispitanika bio procijenjen kao ASA II status. Neoadjuvantna kemoradioterapija bila je provedena u 14 ispitanika (25 %).

Među antropometrijskim mjerenjima središnja vrijednost (medijan) tjelesne visine u centimetrima bila je 171 (interkvartilnog raspona od 151 do 186 cm), u rasponu od 151 do 186 cm. Središnja vrijednost (medijan) tjelesne mase u kilogramima (kg) bila je 78 (interkvartilnog raspona od 67,95 do 88 kg), u rasponu od 48 do 120 kg. Središnja vrijednost (medijan) BMI-ja (kg/m^2) bila je 26,48 (interkvartilnog raspona od 23,97 do 29,83 kg/m^2), u rasponu od 18,29 do 37,1 kg/m^2 . Opća obilježja ispitanika, kliničke karakteristike i antropometrijska mjerenja prikazani su u tablicama (Tablica 5.1.A i B; Tablica 5.2.).

Tablica 5.1.A Opća obilježja i kliničke karakteristike ispitanika

	Broj (%) ispitanika	
Spol		
Muškarci	33 (58)	
Žene	24 (42)	
	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon
Dob (godine)	70 (66,5 – 74,5)	41 – 81

*kategorijski podatci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, a kontinuirani medijanom i interkvartilnim rasponom

Tablica 5.1.B Opća obilježja i kliničke karakteristike ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Komorbiditeti	
Kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti	9 (16)
Arterijska hipertenzija	41 (72)
Kardiomiopatija	15 (26)
Šećerna bolest	17 (30)
Metabolički sindrom	13 (23)
Nikotinizam	5 (9)
Plućne bolesti	3 (5)
Bubrežne bolesti	11 (19)
Prisutnost prijeoperacijske anemije	48 (84)
Terapija	
Terapija inzulinom	5 (9)
Peroralni antidijabetici	16 (28)
Dislipidemija	17 (30)
Uporaba statina	16 (28)
Provedena neoadjuvantna kemoradioterapija	14 (25)
Prijeoperacijski rizik (ASA status)	
ASA II	17 (30)
ASA III	40 (70)

ASA – engl. *American Society of Anesthesiologisty status*; *kategorijski podatci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama

Tablica 5.2. Antropometrijske mjere ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon
Tjelesna visina (cm)	171 (165 – 176)	151 – 186
Tjelesna masa (kg)	78 (67,95 – 88)	48 – 120
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	26,48 (23,97 – 29,83)	18,29 – 37,1

*kontinuirani podatci prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom

5.1.1. Lokalizacija, patohistološke i onkološke karakteristike tumora

Kod 37 (65 %) ispitanika tumor je bio lokaliziran u kolonu, dok je kod njih 20 (35 %) tumor bio lokaliziran u završnom dijelu debelog crijeva (rektosigmoid). Stadij kolorektalnog karcinoma određen je primjenom patohistološke TNM klasifikacije (pTNM) odbora *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (145), koja se temelji na patohistološkoj analizi veličine tumora, broju zahvaćenih okolnih limfnih čvorova i prisutnosti udaljenih metastaza. Prema spomenutoj klasifikaciji stadij pTNM0 označava karcinom in situ, stadij pTNM1 i pTNM2 označavaju tumore različite veličine, ali bez prisutnosti zahvaćenih okolnih limfnih čvorova i udaljenih metastaza, dok stadij pTNM3 označava tumor uz prisutnost zahvaćenih okolnih limfnih čvorova bez prisutnosti udaljenih metastaza. Kod tri (5 %) ispitanika bio je potvrđen stadij pTNM0. Stadiji pTNM1 i pTNM2 bili su potvrđeni kod jednakog broja ispitanika, njih 16 (28 %), dok je stadij pTNM3 bio potvrđen kod 22 (39 %) ispitanika. U studiji nije bilo ispitanika s potvrđenim udaljenim metastazama prema pTNM klasifikaciji stadija bolesti kolorektalnog karcinoma (pTNM4). Prema histološkom gradusu (diferencijacija tumorskih stanica) ukupno je 11 (21 %) ispitanika imalo gradus I, njih 34 (67 %) gradus II, dok je gradus III imalo šest (12 %) ispitanika. U Tablici 5.3.A i B prikazane su anatomska lokalizacija tumora te onkološke i patohistološke karakteristike tumora.

Tablica 5.3.A Lokalizacija i onkološke karakteristike tumora

	Broj (%) ispitanika
Lokalizacija tumora	
Kolon	37 (65)
Rektosigmoid	20 (35)
Patohistološki stadij bolesti prema pTNM klasifikaciji	
0	3 (5)
1	16 (28)
2	16 (28)
3	22 (39)

pTNM – patohistološka klasifikacija (primarni tumor, limfni čvorovi, metastaze)

Tablica 5.3.B Patohistološke karakteristike tumora

	Broj (%) ispitanika
Histološki gradus tumora	(n = 51)
I	11 (21)
II	34 (67)
III	6 (12)

pTNM – patološki (primarni tumor, limfni čvorovi, metastaze); *kategorijski podatci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama

5.1.2. Klinički unutaroperacijski parametri i trajanje hospitalizacije

Tijekom unutaroperacijskog razdoblja kod 27 (47 %) ispitanika bila je zabilježena potreba za transfuzijom koncentrata eritrocita. Središnja vrijednost (medijan) transfundiranih jedinica koncentrata eritrocita jest 0 (interkvartilnog raspona od 0 do 2 jedinice), unutar raspona od 0 do 4 jedinice. Tijekom operacijskog zahvata razvoj hipotenzije zabilježen je kod šest ispitanika (11 %). Središnja vrijednost (medijan) ukupnog trajanja hospitalizacije ispitanika bila je sedam dana (interkvartilnog raspona od 6 do 10 dana), u rasponu od 4 do 70 dana (Tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Klinički unutaroperacijski parametri i trajanje hospitalizacije

Transfuzija	Broj (%) ispitanika	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon
Transfuzija	27 (47)		
Broj jedinica koncentrata eritrocita		0 (0 – 2)	0 – 4
Hipotenzija unutaroperacijski	6 (11)		
Ukupno trajanje hospitalizacije (dani)		7 (6 – 10)	4 – 70

5.2. Prijeoperacijske koncentracije serumskog adiponektina u odnosu na opća, klinička obilježja i antropometrijske mjere ispitanika

Statistički značajnom razlikom u prijeoperacijskim koncentracijama adiponektina među ispitanicima pokazala se razlika u spolu. Kod ispitanika muškog spola središnja vrijednosti (medijan) prijeoperacijskih koncentracija serumskog adiponektina iznosila je 9,9 $\mu\text{g/mL}$ (interkvartilnog raspona od 6,80 – 14,58 $\mu\text{g/mL}$), dok je kod ispitanika ženskog spola središnja vrijednosti (medijan) prijeoperacijskih koncentracija serumskog adiponektina iznosila 16,3 $\mu\text{g/mL}$ (interkvartilnog raspona od 9,90 – 23,45 $\mu\text{g/mL}$). Iz prikazanih rezultata vidljivo je da su kod ženske populacije s kolorektalnim karcinomom izmjerene veće prijeoperacijske koncentracije adiponektina u perifernoj krvi u odnosu na mušku populaciju s kolorektalnim karcinomom ($P = 0,01$). Uz spol, i dob se također pokazala kao značajan demografski parametar koji utječe na razlike serumskih koncentracija adiponektina među ispitanicima u prijeoperacijskom razdoblju (Spearmanov koeficijent korelacije Rho: 0,458; $p < 0,001$). Među zabilježenim komorbiditetima nije bilo statistički značajne razlike u prijeoperacijskim koncentracijama adiponektina među ispitanicima koji su imali šećernu bolest, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti i arterijsku hipertenziju. Perioperacijski rizik procijenjen prema ASA statusu nije se pokazao značajnim za razlike koncentracija adiponektina. Provedenost neoadjuvantne kemoradioterapije prije operacijskog zahvata nije značajno utjecala na promjene serumskih koncentracija adiponektina u prijeoperacijskom razdoblju.

Nadalje, analiza antropometrijskih mjerenja tjelesne mase (kg) te izračunatog BMI-ja (kg/m^2) i prijeoperacijskih koncentracija adiponektina u krvi ispitanika Spearmanovim testom korelacije pokazala je statistički značajnu negativnu korelaciju tjelesne mase i prijeoperacijskih koncentracija adiponektina (Spearmanov koeficijent korelacije Rho: -0,269; $P < 0,04$). Indeks tjelesne mase ispitanika (BMI) nije pokazao statističku značajnu povezanost s prijeoperacijskim koncentracijama adiponektina kod ispitanika (Spearmanov koeficijent korelacije Rho: -0,098; $p = 0,47$). U Tablici 5.5. i 5.6. prikazane su razlike prijeoperacijskih koncentracija serumskog adiponektina u odnosu na opća i klinička obilježja ispitanika te njihove antropometrijske pokazatelje.

Tablica 5.5. Razlike u prijeoperacijskim vrijednostima serumskog adiponektina u odnosu na opća i klinička obilježja ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon) prijeoperacijski adiponektin	† Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
Spol				
Muškarci	9,9 (6,80 – 14,58)	5,6	1,3 – 9,4	0,01
Žene	16,3 (9,90 – 23,45)			
ASA status				
ASA II	9,9 (6,78 – 15,40)	2,50	-1,6 – 7,0	0,20
ASA III	12,8 (8,40 – 18,60)			
Arterijska hipertenzija				
Ne	10,7 (6,65 – 15,85)	1,6	-3,1 – 6,0	0,48
Da	11,9 (8,40 – 18,55)			
Šećerna bolest				
Ne	11,3 (8,60 – 17,20)	-0,6	-5,6 – 4,6	0,78
Da	11,9 (4,93 – 19,15)			
Kardiovaskularne bolesti				
Ne	11,3 (8,30 – 18,30)	-1,8	-7,6 – 4,4	0,53
Da	14,5 (3,73 – 15,75)			
Metabolički sindrom				
Ne	11,3 (8,60 – 17,70)	-2,0	-7,1 – 3,9	0,55
Da	11,9 (3,73 – 18,20)			
Neoadjuvantna kemoradioterapija				
Ne	11,1 (7,28 – 16,43)	5,3	-0,5 – 12,1	0,09
Da	16,5 (8,5 – 17,30)			

ASA – engl. American Society of Anesthesiologisty status; Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 5.6. Razlike u prijeoperacijskim vrijednostima serumskog adiponektina u odnosu na dob i antropometrijska mjerenja

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)
	Prijeoperacijski serumski adiponektin
Dob	0,458 (< 0,001)
Tjelesna masa (kg)	-0,269 (0,04)
Indeks tjelesne mase (BMI)	-0,098 (0,47)

5.2.1. Prijeoperacijske koncentracije serumskog adiponektina u odnosu na karakteristike tumora

Anatomska lokalizacija tumora nije utjecala na razlike u serumskim koncentracijama adiponektina. Također, nije bilo značajne razlike između prijeoperacijskih koncentracija serumskog adiponektina i pTNM stadija bolesti među ispitanicima. Statistički značajna razlika pokazala se u histološkoj diferencijaciji tumora, tj. tumorski histološki gradus III (koji označava lošiju diferencijaciju tumorskih stanica) u kolorektalnom karcinomu povezan je s većim koncentracijama adiponektina u perifernoj krvi ispitanika. U Tablici 5.7.A i B prikazana je usporedba prijeoperacijskih koncentracija serumskog adiponektina i anatomske lokalizacije tumora te patohistoloških i onkoloških karakteristika tumora.

Tablica 5.7.A Usporedba prijeoperacijskog serumskog adiponektina i lokalizacije tumora

	Medijan (interkvartilni raspon) prijeoperacijski adiponektin	† Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
Lokalizacija tumora				
Kolon	11,4 (9,15 – 17,58)	-1,15	-5,1 – 4,3	0,67
Rektosigmoid	11,4 (5,45 – 19,55)			

*Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana; ‡Kruskal-Wallisov test

Tablica 5.7.B Usporedba prijeoperacijskog serumskog adiponektina i patohistoloških karakteristika tumora

	Medijan (interkvartilni raspon) prijeoperacijski adiponektin	† Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
pTNM				
0	11,10 (8,85 – 16,80)			
1	10,85 (6,65 – 20,95)	K-W test = 1,59; df = 3		0,66 ‡
2	13,50 (8,70 – 19,55)			
3	11,25 (5,60 – 15,90)			
Histološki gradus tumora				
I	9,3 (6,9 – 11,95)			
II	11,25 (7,0 – 18,0)	K-W test = 5,42; df = 2		0,07 ‡
III	17,0 (15,1 – 22,9)			
Histološki gradus tumora				
I + II	10,7 (6,9 – 18,6)	7,1	1,1 – 13,2	0,03
III	17,0 (15,1 – 22,9)			

pTNM – patohistološki stadij tumora; *Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana; ‡ Kruskal-Wallisov test

5.3. Promjene koncentracija serumskog adiponektina i upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja

U prikazanim rezultatima Friedmanovog testa vidljiva je statistički značajna razlika u izmjerenim koncentracijama serumskog adiponektina i svih analiziranih upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja u trima vremenskim točkama određivanja. Iz prikazanih rezultata vidljivo je da prijeoperacijske vrijednosti upalnih parametara kompletne i diferencijalne krvne slike (apsolutni broj leukocita, neutrofila, limfocita, monocita) kao i njihovih izvedenih upalnih omjera i indeksa su značajno različite u odnosu na poslijeoperacijske vrijednosti 24 i 72 sata nakon kirurškog zahvata. Poslijeoperacijski bilježi se porast apsolutnog broja leukocita i neutrofila s vršnim koncentracijama 24 sata poslijeoperacijski, uz statistički značajan pad

koncentracija apsolutnog broja limfocita i monocita u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti. Rezultati također pokazuju da su koncentracije upalnih parametara CRP-a i PCT-a, te IL-6 izmjerenih 24 i 72 sata poslijeoperacijski statistički značajno veće u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti s vršnim koncentracijama 24 sata nakon kirurškog zahvata. Serumske koncentracije adiponektina izmjerene 24 i 72 sata poslijeoperacijski bilježe statistički značajno niže vrijednosti u odnosu na početne prije kirurškog zahvata (Tablica 5.8.A i B, Slika 5.2., Slika 5.3.).

Tablica 5.8.A Promjene serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja

	Medijan (interkvartilni raspon)			<i>P</i> *
	Prije operacije (1)	24 sata poslije operacije (2)	72 sata poslije operacije (3)	
Leukociti [·10 ⁹]	6 (4 – 7,25)	10,6 (8,95 – 12,15)	8,3 (6,2 – 9,75)	< 0,001 [†]
Neutrofili [·10 ⁹]	3,89 (2,4 – 5,13)	4,67 (3,12 – 6,05)	4,37 (3,15 – 5,74)	< 0,001 [†]
Neutrofili (%)	64 (57,55 – 74)	81 (77,5 – 84)	77 (71 – 81)	< 0,001 [†]
Limfociti	1,22 (0,96 – 1,65)	0,58 (0,33 – 0,92)	0,68 (0,46 – 1,09)	< 0,001 [†]
Limfociti (%)	22 (16 – 29)	10 (6,65 – 14)	12 (10 – 17)	< 0,001 [†]
Monociti	0,50 (0,37 – 0,70)	0,41 (0,24 – 0,56)	0,38 (0,29 – 0,55)	< 0,001 [§]
Monociti (%)	9 (7 – 11)	9 (7 – 11)	7 (5,5 – 8,5)	< 0,001 [§]
CRP	6,4 (2,05 – 18,85)	105,6 (67,95 – 128,15)	102 (66,2 – 177,4)	< 0,001 [§]
PCT	0,05 (0,04 – 0,08)	1,21 (0,5 – 2,96)	0,59 (0,23 – 1,15)	< 0,001 [†]

CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin;

*Friedmanov test (post hoc Conover test)

[†] značajna razlika ($P < 0,05$): (1) vs. (2, 3); (2) vs. (3)

[‡] značajna razlika ($P < 0,05$): (2) vs. (1, 3)

[§] značajna razlika ($P < 0,05$): (1) vs. (2, 3)

Tablica 5.8.B Promjene serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja

	Medijan (interkvartilni raspon)			<i>P</i> *
	Prije operacije	24 sata poslije operacije	72 sata poslije operacije	
	(1)	(2)	(3)	
NLR	2,91 (2,03 – 4,47)	8,20 (5,53 – 12,50)	6,33 (4,21 – 8,25)	< 0,001[†]
PLR	182,9 (136,1 – 219,2)	435,7 (243,6 – 624,3)	302,1 (214,2 – 399,3)	< 0,001[†]
LMR	2,25 (1,67 – 3,13)	1,41 (1,0 – 2,0)	1,84 (1,25 – 2,43)	< 0,001[†]
CRP/ALB	0,19 (0,06 – 0,58)	3,38 (2,23 – 4,21)	3,01 (1,95 – 5,64)	< 0,001[§]
Adiponektin	11,4 (7,55 – 18,05)	11,1 (6,1 – 14,75)	11,0 (7,25 – 14,9)	< 0,001[§]
IL-6 (ng/L)	5,1 (2,95 – 11,35)	106,9 (68,2 – 209,0)	20,8 (12,7 – 45,45)	< 0,001[†]
SII	688 (405,01 – 871,98)	1848,3 (1196,08 – 2716,36)	1200,0 (868,73 – 1918,29)	< 0,001[†]
SIRI	1,62 (0,98 – 2,47)	3,08 (1,74 – 4,80)	2,43 (1,59 – 3,71)	< 0,001[†]

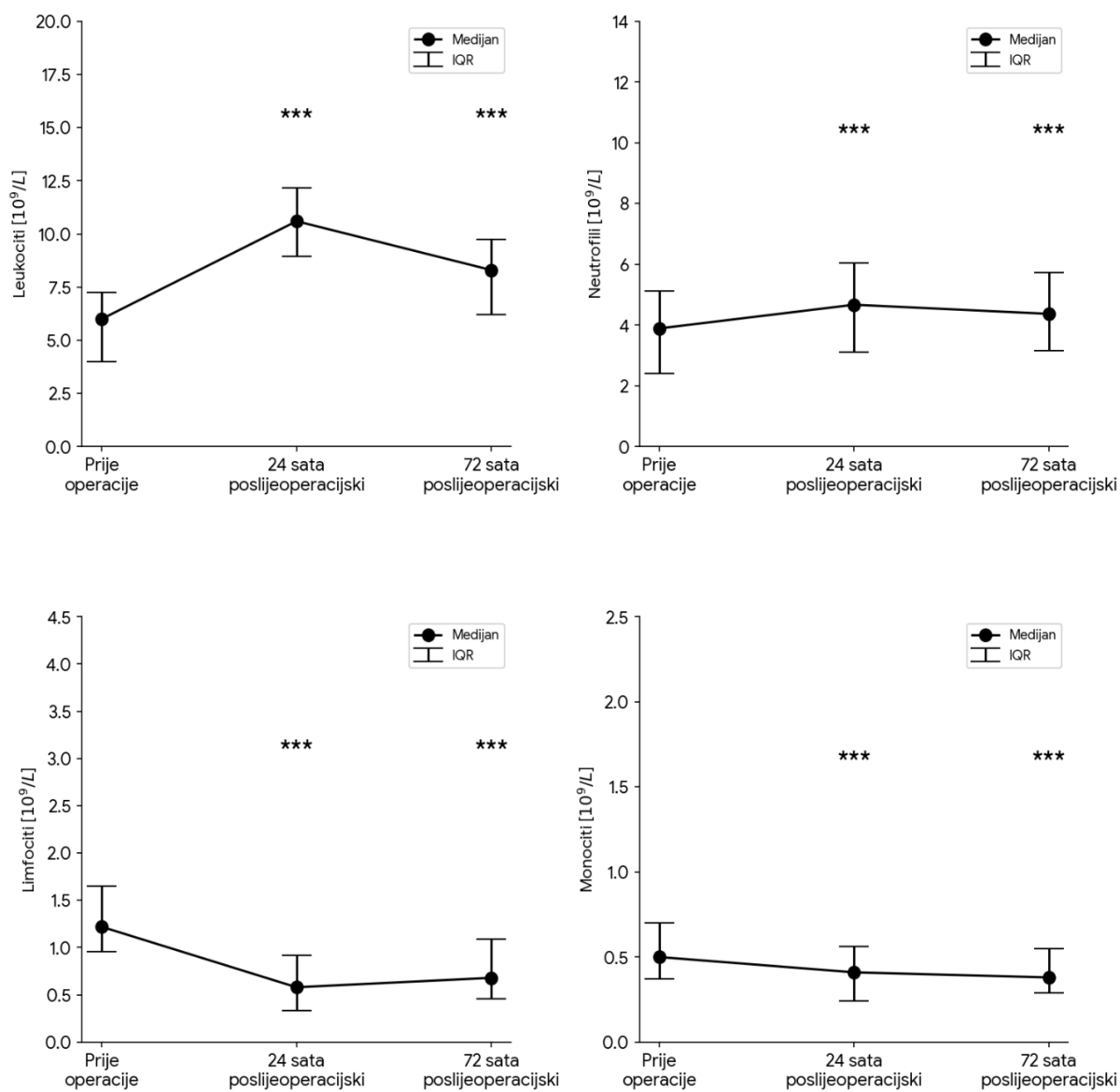
NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; IL-6 – interleukin-6; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije

*Friedmanov test (post hoc Conover test)

[†]značajna razlika ($P < 0,05$): (1) vs. (2, 3); (2) vs. (3)

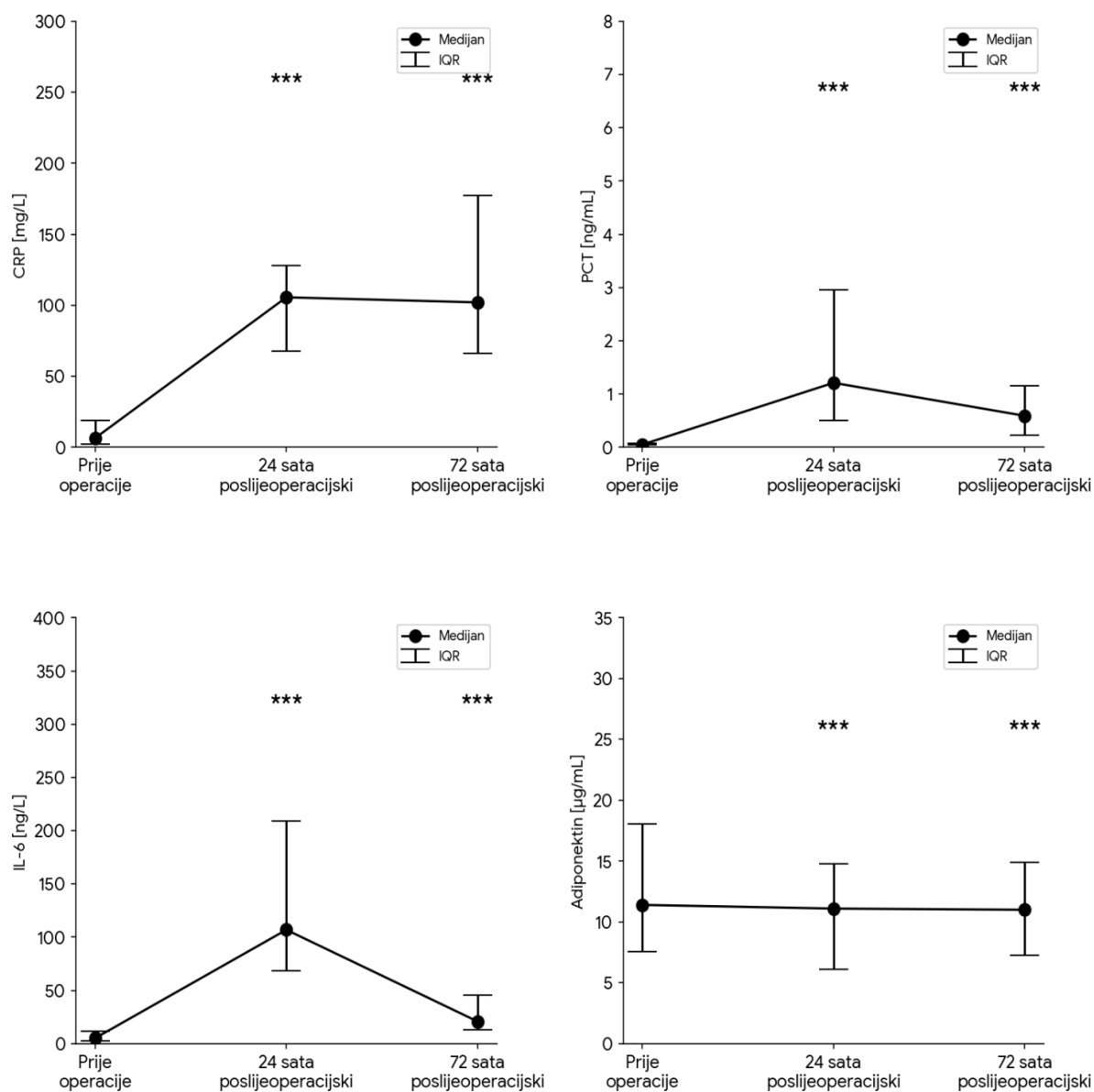
[‡] značajna razlika ($P < 0,05$): (2) vs. (1, 3)

[§] značajna razlika ($P < 0,05$): (1) vs. (2, 3)



Slika 5.2. Dinamika broja leukocita, neutrofila, limfocita i monocita tijekom perioperacijskog razdoblja

Legenda: *Friedmanov test (post hoc Conover test); IQR – interkvartilni raspon; *** značajna razlika ($P < 0,05$): (prije operacije) vs. (24 sata poslijeoperacijski, 72 sata poslijeoperacijski)



Slika 5.3. Dinamika serumskih koncentracija CRP-a, PCT-a, IL-6 i adiponektina tijekom perioperacijskog razdoblja

Legenda: CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; *Friedmanov test (post hoc Conover test); IQR – interkvartilni raspon; *** značajna razlika ($P < 0,05$): (prije operacije) vs. (24 sata poslijeoperacijski, 72 sata poslijeoperacijski)

5.4. Promjena koncentracija serumskog adiponektina u perioperacijskom razdoblju u odnosu na BMI

Nakon prikupljanja svih podataka ispitanici su prema izračunatom BMI izraženom u kg/m^2 podijeljeni u dvije skupine: skupina ispitanika s normalnom tjelesnom masom ($18,5 \leq \text{BMI} \leq 24,9$) i skupina ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom ($\text{BMI} \geq 25$).

Iz prikazanih rezultata vidljivo je da usporedbom između dviju navedenih skupina ispitanika nije bilo statistički značajnih razlika u serumskim koncentracijama adiponektina kao i njihovih omjera tijekom perioperacijskog razdoblja u gotovo svim vremenskim točkama određivanja adiponektina, osim u jednoj točki određivanja – 72 sata nakon kirurškog zahvata. Tada su serumske koncentracije adiponektina kod ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom bile statistički značajno niže ($P = 0,03$; s medijanom od $9,5 \mu\text{g/mL}$; interkvartilnog raspona od $5,6$ do $11,7 \mu\text{g/mL}$) u odnosu na ispitanike s normalnom tjelesnom masom (s medijanom od $11,7 \mu\text{g/mL}$; interkvartilnog raspona od $8,85$ do $16,43 \mu\text{g/mL}$) (Tablica 5.9.A i B, Slika 5.4.).

Tablica 5.9.A Usporedba perioperacijskih vrijednosti serumskog adiponektina u ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase

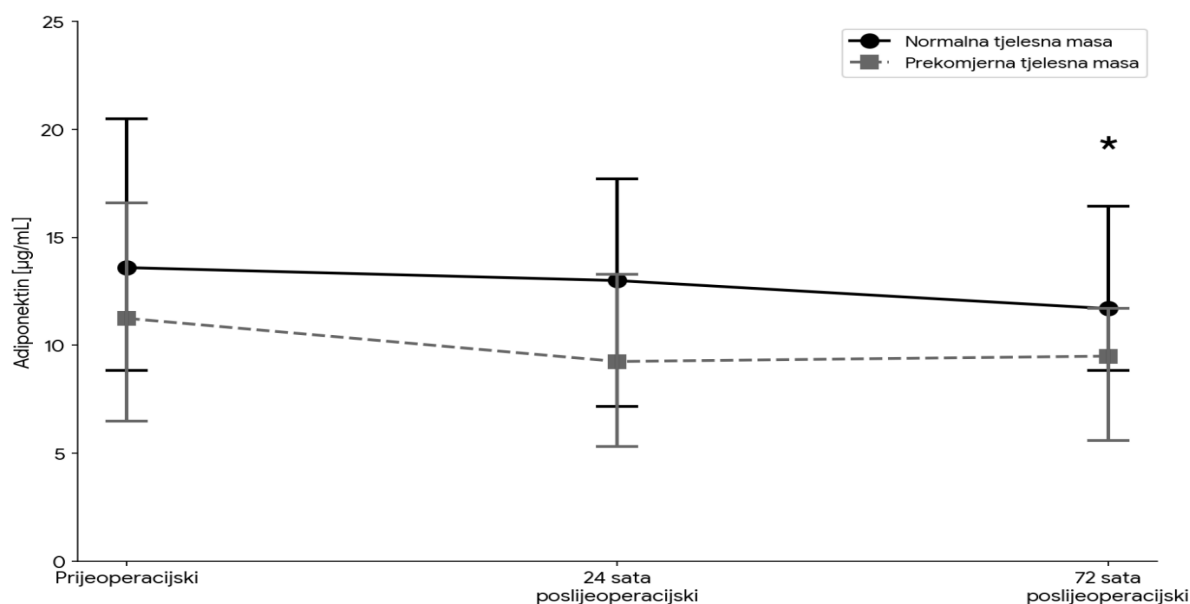
	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na BMI		Razlik a	95-postotni raspon pouzdanos ti	<i>P</i> *
	Normalna tjelesna masa (n = 23)	Prekomjerna tjelesna masa (n = 34)			
Adiponektin prijeoperacijski	13,60 (8,85 – 20,5)	11,25 (6,5 – 16,6)	-3,1	-7,3 – 1,5	0,20
Adiponektin nakon 24 sata	13,0 (7,18 – 17,7)	9,25 (5,3 – 13,3)	-3,1	-6,9 – 0,4	0,08
Adiponektin nakon 72 sata	11,7 (8,85 – 16,43)	9,5 (5,6 – 11,70)	-3,1	-6,6 – 0,3	0,03

BMI – indeks tjelesne mase; Normalna tjelesna masa – BMI $18,5 - 24,9$ (kg/m^2); Prekomjerna tjelesna masa – BMI ≥ 25 (kg/m^2); *Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 5.9.B Usporedba perioperacijskih vrijednosti omjera serumskog adiponektina u ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na BMI		Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	Normalna tjelesna masa (n = 23)	Prekomjerna tjelesna masa (n = 34)			
Adiponektin prijeoperacijski / Adiponektin 24 sata	1,17 (0,98 – 1,39)	1,15 (1,03 – 1,38)	0,03	-0,12 – 0,17	0,73
Adiponektin prijeoperacijski / Adiponektin 72 sata	1,14 (0,86 –1,41)	1,25 (0,98 – 1,44)	0,06	-0,12 – 0,25	0,50

BMI – indeks tjelesne mase; Normalna tjelesna masa – BMI 18,5 – 24,9 (kg/m²); Prekomjerna tjelesna masa – BMI ≥ 25 (kg/m²); *Mann-Whitneyjev U test



Slika 5.4. Povezanost serumskih koncentracija adiponektina s normalnom i prekomjernom tjelesnom masom ispitanika tijekom perioperacijskog razdoblja

Legenda: BMI – indeks tjelesne mase; Normalna tjelesna masa – BMI 18,5 – 24,9 (kg/m²); Prekomjerna tjelesna masa – BMI ≥ 25 (kg/m²); *Mann-Whitneyjev U test

5.4.1. Povezanost koncentracija serumskog adiponektina i upalnih parametara u perioperacijskom razdoblju u odnosu na BMI

Spearmanovim testom korelacije nije utvrđena statistički značajna povezanost serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara u perioperacijskom razdoblju u trima vremenskim točkama određivanja između analiziranih dviju skupina ispitanika u odnosu na njihovu razdiobu prema BMI-ju. U Tablici 5.10.A i B prikazana je korelacija adiponektina s upalnim parametrima u prijeoperacijskom i poslijeoperacijskom razdoblju kod ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase s obzirom na BMI.

Tablica 5.10.A Korelacija adiponektina s upalnim parametrima u perioperacijskom razdoblju s obzirom na normalnu i prekomjernu tjelesnu masu

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	adiponektina		
	Prije operacije	24 sata nakon operacije	72 sata nakon operacije
Normalna tjelesna masa			
CRP	0,214 (0,33)	-0,090 (0,68)	0,100 (0,65)
PCT	-0,047 (0,83)	-0,196 (0,37)	-0,101 (0,65)
IL-6	0,079 (0,72)	0,059 (0,79)	0,182 (0,41)
Leukociti [$\cdot 10^9$]	0,008 (0,97)	-0,181 (0,41)	0,138 (0,53)
NLR	0,252 (0,25)	0,421 (0,05)	0,306 (0,16)
PLR	-0,045 (0,84)	0,145 (0,51)	0,176 (0,42)
CRP/ALB	0,235 (0,28)	-0,097 (0,66)	0,111 (0,61)

BMI – indeks tjelesne mase; Normalna tjelesna masa – BMI 18,5 – 24,9 (kg/m²); Prekomjerna tjelesna masa – BMI \geq 25 (kg/m²); CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina

Tablica 5.10.B Korelacija adiponektina s upalnim parametrima u perioperacijskom razdoblju s obzirom na normalnu i prekomjernu tjelesnu masu

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	adiponektina		
	Prije operacije	24 sata nakon operacije	72 sata nakon operacije
Prekomjerna tjelesna masa			
CRP	0,054 (0,76)	-0,120 (0,50)	0,029 (0,87)
PCT	-0,111 (0,53)	-0,272 (0,12)	-0,286 (0,10)
IL-6	0,306 (0,08)	0,029 (0,87)	0,129 (0,47)
Leukociti [$\cdot 10^9$]	0,073 (0,68)	-0,109 (0,54)	0,05 (0,78)
NLR	0,052 (0,77)	-0,004 (0,98)	0,055 (0,76)
PLR	0,160 (0,37)	0,112 (0,53)	0,085 (0,63)
CRP/ALB	0,062 (0,73)	-0,011 (0,95)	0,041 (0,82)

BMI – indeks tjelesne mase; Normalna tjelesna masa – BMI 18,5 – 24,9 (kg/m²); Prekomjerna tjelesna masa – BMI \geq 25 (kg/m²); CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina

5.4.2. Usporedba upalnih parametara u perioperacijskom razdoblju u odnosu na BMI

Iz prikazanih rezultat vidljivo je da većina analiziranih upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja u trima vremenskim točkama određivanja nije pokazala statistički značajne razlike u promjeni svojih koncentracija između dviju skupina ispitanika u odnosu na razdiobu normalne i prekomjerne tjelesne mase prema BMI-ju. U dobivenim rezultatima istaknuli su se prijeoperacijski i u prva 24 sata nakon kirurškog zahvata CRP ($P = 0,002$, $P = 0,003$) i CRP/ALB ($P = 0,002$, $P = 0,003$). CRP kao i njegov omjer s albuminom je početno bio viši u skupini s prekomjernom tjelesnom masom, te su njegove vrijednosti dosegnule statistički značajan vrhunac 24 sata poslijeoperacijski, dok je 72 sata nakon operacijskog zahvata jedino viši broj leukocita bio statistički značajan ($P = 0,002$) (Tablica 5.11.A i B).

Tablica 5.11.A Usporedba upalnih parametara u ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase u perioperacijskom razdoblju

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na indeks tjelesne mase		Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	Normalna tjelesna masa (n = 23)	Prekomjerna tjelesna masa (n = 34)			
Prijeoperacijski					
CRP	4,9 (1,27 – 6,55)	10,3 (4,7 – 36,3)	5,9	2,3 – 14,1	0,002
PCT	0,06 (0,03 – 0,08)	0,05 (0,04 – 0,09)	0	-0,01 – 0,02	0,65
IL-6	4,0 (1,95 – 9,0)	5,55 (3,4 – 11,8)	1,75	-0,2 – 4,1	0,07
Leukociti [·10 ⁹]	4,9 (3,8 – 6,6)	6,3 (5,1 – 7,3)	1,1	-0,1 – 2,4	0,08
NLR	2,86 (2,07 – 4,09)	2,96 (2,0 – 4,70)	0,32	-0,41 – 1,17	0,34
PLR	178,9 (143,1 – 207,3)	185,9 (130,5 – 224,5)	6,9	-29,4 – 45,3	0,66
CRP/ALB	0,136 (0,036 – 0,188)	0,278 (0,127 – 1,103)	0,17	0,06 – 0,44	0,002
24 sata nakon kirurškog zahvata					
CRP	78,3 (57,8 – 113,6)	112,3 (97,5 – 133,7)	32,7	10,6 – 52,2	0,003
PCT	1,13 (0,42 – 2,32)	1,77 (0,52 – 3,12)	0,27	-0,15 – 1,39	0,18
IL-6	106,9 (73,5 – 180,9)	111,7 (66,4 – 230,2)	2,3	-41,6 – 63,8	0,92
Leukociti [·10 ⁹]	10,3 (8,75 – 11,9)	11,0 (9,1 – 12,6)	0,75	-0,6 – 2,3	0,29
NLR	7,45 (5,59 – 10,9)	8,4 (5,49 – 12,71)	0,78	-1,45 – 3,51	0,50
PLR	412,3 (244,7 – 554,3)	458,1 (246,4 – 633,6)	21,6	-93,9 – 154,1	0,67
CRP/ALB	2,39 (1,77 – 3,73)	3,54 (3,01 – 4,40)	1,18	0,40 – 1,74	0,003

Normalna tjelesna masa – BMI 18,5 – 24,9 (kg/m²); Prekomjerna tjelesna masa – BMI ≥ 25 (kg/m²); CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina

*Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 5.11.B Usporedba upalnih parametara u ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase u perioperacijskom razdoblju

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na BMI		Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	Normalna tjelesna masa (n = 23)	Prekomjerna tjelesna masa (n = 34)			
72 sata nakon kirurškog zahvata					
CRP	88 (46,5 – 127,6)	136,1 (72,3 – 189,7)	37,1	-2,0 – 79,4	0,06
PCT	0,34 (0,21 – 1,09)	0,74 (0,23 – 1,18)	0,07	-0,16 – 0,44	0,55
IL-6	19,8 (9,2 – 42,5)	24,4 (14,6 – 47,3)	5,1	-4 – 16,9	0,31
Leukociti [·10 ⁹]	6,6 (5,9 – 7,8)	8,9 (7,9 – 10,2)	2,1	0,9 – 3,1	0,002
NLR	5,2 (4,3 – 7,3)	6,8 (3,8 – 9,6)	1,16	-0,74 – 2,8	0,23
PLR	301,2 (222,7 – 385,6)	309,8 (212,2 – 419,4)	4,46	-65,1 – 83,8	0,88
CRP/ALB	2,71 (1,58 – 4,29)	4,07 (2,19 – 6,32)	1,05	-0,13 – 2,67	0,06

Normalna tjelesna masa – BMI 18,5 – 24,9 (kg/m²); Prekomjerna tjelesna masa – BMI ≥ 25 (kg/m²); CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina

*Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

5.5. Analiza koncentracija serumskog adiponektina i upalnih parametara u perioperacijskom razdoblju u odnosu na razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a

5.5.1. Učestalost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a

Od ukupno 57 ispitanika, njih 31 (54 %) razvilo je poslijeoperacijski SIRS tijekom 72 sata. Kod 28 (49 %) ispitanika SIRS se manifestirao unutar 24 sata poslije kirurškog zahvata, dok se kod njih 21 (37 %) SIRS manifestirao unutar 72 sata nakon operacije (Tablica 5.12.).

Tablica 5.12. Učestalost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a

	Broj (%) ispitanika
SIRS	
nakon 24 sata	28 (49)
nakon 72 sata	21 (37)
(24 sata + 72 sata)	31 (54)

5.5.2. Usporedba prijeoperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata

Kod skupine ispitanika koji su razvili poslijeoperacijski SIRS unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata prijeoperacijske vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina bile su statistički značajno niže s medijanom vrijednosti adiponektina od 10,1 u usporedbi sa skupinom ispitanika koja nije razvila SIRS, s medijanom vrijednosti adiponektina od 14,75 $\mu\text{g/mL}$ ($P = 0.03$). Također, u skupini koja je razvila SIRS prijeoperacijske vrijednosti upalnih parametara CRP-a, omjera CRP-a i albumina, PCT-a i SIRI indeksa bile su statistički značajno više u odnosu na skupinu ispitanika koja nije razvila SIRS. Analiza ostalih navedenih upalnih parametara, među kojima je i IL-6, u prijeoperacijskom razdoblju nije pokazala značajnu povezanost s razvojem SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata (Tablica 5.13.A i B, Slika 5.5. i 5.6.).

Tablica 5.13.A Povezanost prijeoperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	s obzirom na SIRS				
	bez SIRS-a	SIRS (24 sata + 72 sata)			
Prijeoperacijski					
Adiponektin	14,75 (9,6 – 20,95)	10,1 (5,3 – 15,1)	-4,6	-8,6 – -0,6	0,03
IL-6	5,3 (3,08 – 11,2)	5,1 (2,9 – 11,7)	-0,2	-2,4 – 1,8	0,82

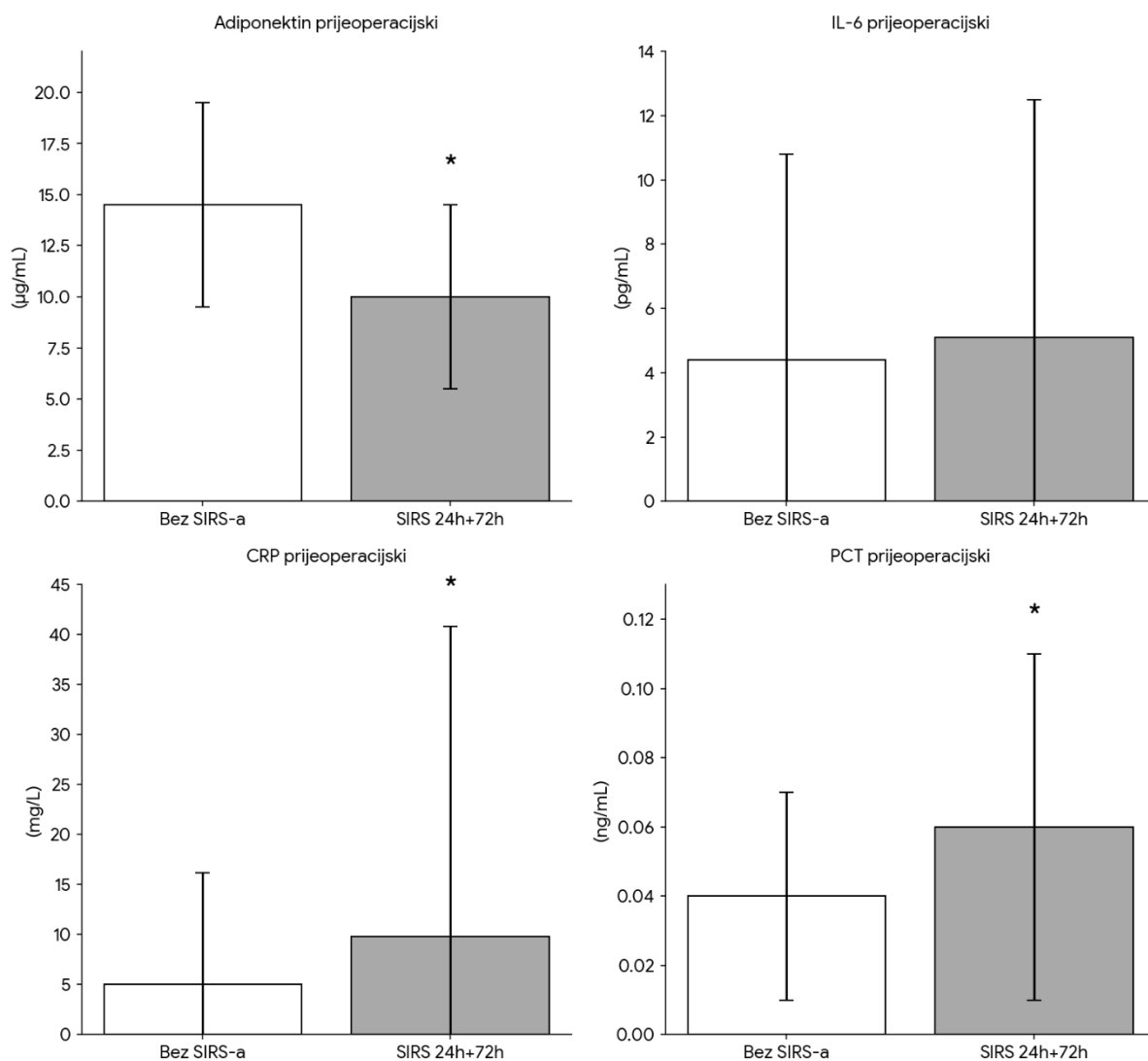
SIRS – sustavni upalni odgovor; IL-6 – interleukin-6; *Mann-Whitneyjev U test

Tablica 5.13.B Povezanost prijeoperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlik a	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	s obzirom na SIRS				
	bez SIRS-a	SIRS (24 sata + 72 sata)			
Prijeoperacijski					
CRP	4,5 (1,18 – 17,23)	9,7 (5,4 – 25,1)	4,3	0,5 – 8,6	0,02
CRP/ALB	0,12 (0,03 – 0,57)	0,26 (0,14 – 0,66)	0,11	0,01 – 0,23	0,03
PCT	0,04 (0,03 – 0,06)	0,06 (0,04 – 0,11)	0,02	0,01 – 0,04	0,007
NLR	2,93 (1,7 – 4,64)	2,91 (2,21 – 4,38)	0,29	-0,54 – 1,0	0,48
PLR	182 (150,6 – 216,2)	182,9 (121,4 – 222,7)	1,07	-1,08 – 3,9	0,31
LMR	2,58 (1,98 – 3,21)	2,0 (1,62 – 2,88)	-0,45	-1,0 – 0,1	0,11
SII	594,5 (372,1 – 860,1)	711 (454,47 – 1015)	75,8	-69,2 – 296,2	0,31
SIRI	1,38 (0,66 – 2,16)	1,91 (1,24 – 2,84)	0,56	0,04 – 1,17	0,03

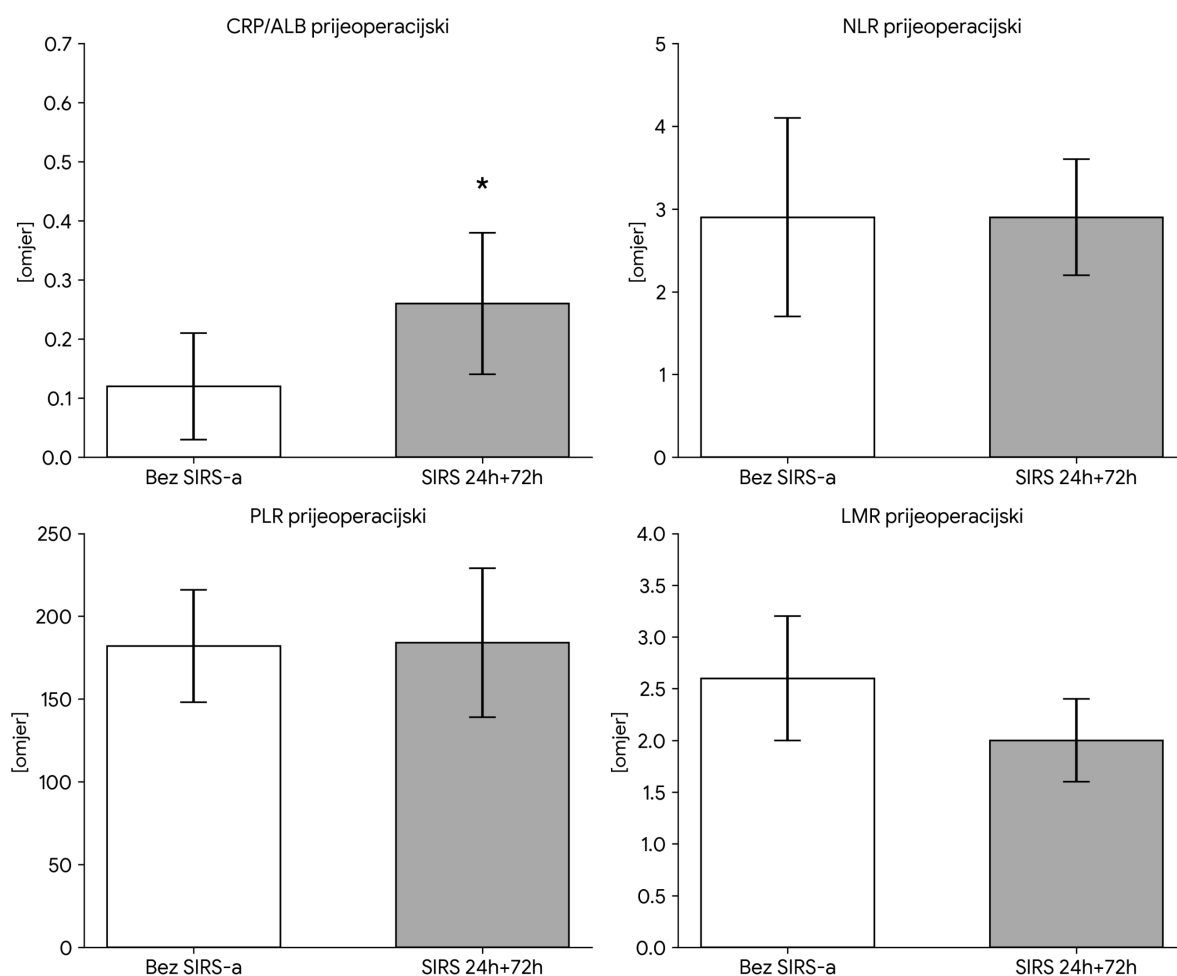
SIRS – sustavni upalni odgovor; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije

*Mann-Whitneyjev U test



Slika 5.5. Povezanost prijeoperacijskih vrijednosti adiponektina, IL-6, CRP-a i PCT-a s razvojem SIRS-a unutar 72 sata poslijeoperacijski

Legenda: SIRS – sustavni upalni odgovor; IL-6 – interleukin-6; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin
*Mann-Whitneyjev U test



Slika 5.6. Povezanost prijeoperacijskih vrijednosti omjera CRP/ALB, NLR, PLR i LMR s razvojem SIRS-a unutar 72 sata poslijeoperacijski

Legenda: SIRS – sustavni upalni odgovor; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; *Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

5.5.3. Usporedba perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata

Rezultati pokazuju da je razvoj SIRS-a nastao u prva 24 sata nakon kirurškog zahvata bio značajno udružen s izmjerenim nižim prijeoperacijskim i 24 satnim koncentracijama adiponektina ($P = 0.03$, $P = 0.01$) te višim prijeoperacijskim i 24 satnim vrijednostima upalnih parametara CRP-a, CRP/ALB-a i PCT-a. Koncentracije

IL-6 izmjerene poslijeoperacijski 24 sata nakon zahvata pokazuju značajnu udruženost s razvojem SIRS-a (Tablica 5.14.A i 5.14.B, Slika 5.7., Slika 5.8.).

Tablica 5.14.A Povezanost perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata

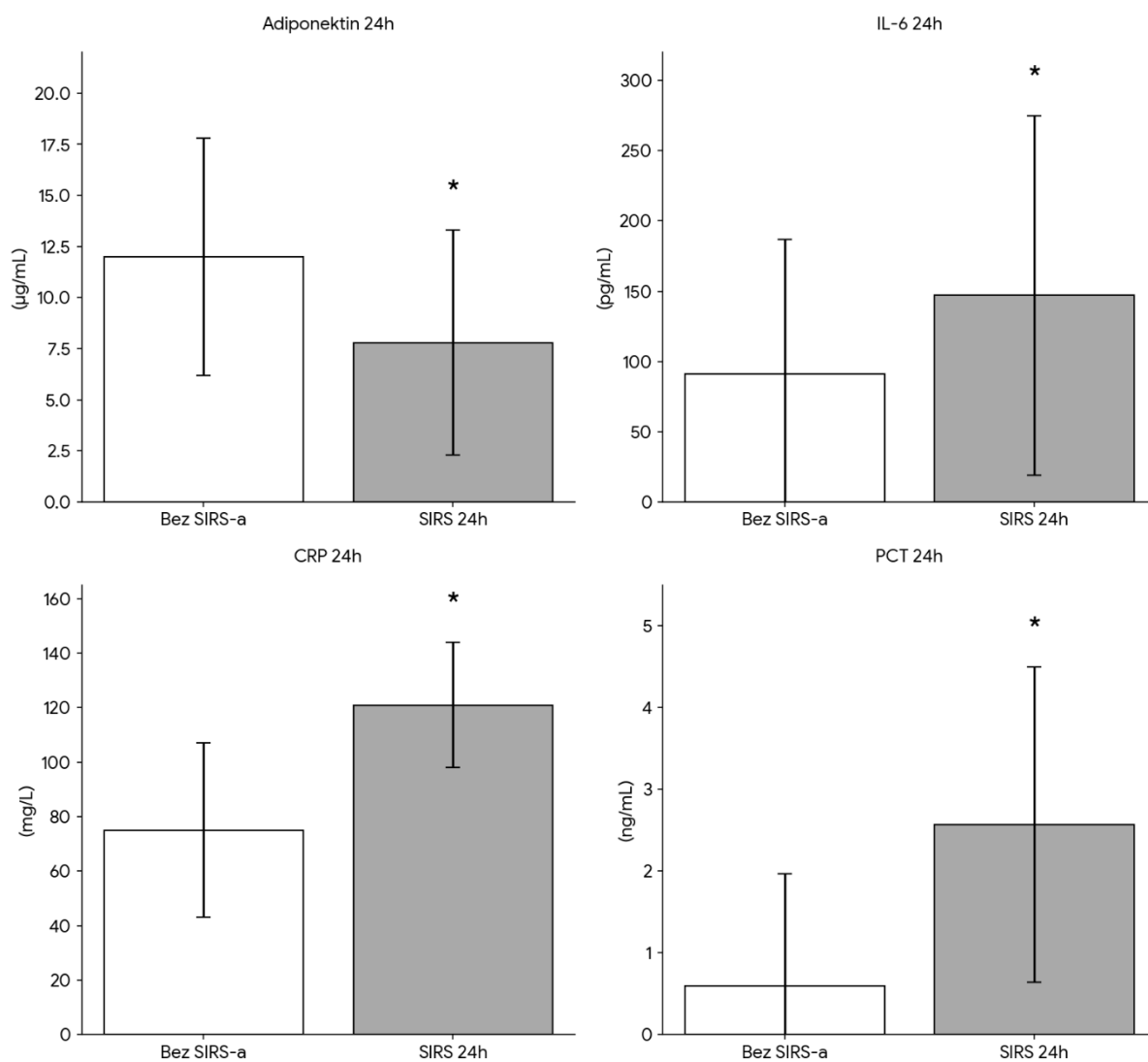
	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na SIRS		Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	bez SIRS-a	SIRS nakon 24 sata			
Prijeoperacijski					
Adiponektin	14,5 (9,5 – 19,8)	10 (5,58 – 15,08)	-4,4	-8,3 – -0,6	0,03
IL-6	4,4 (2,9 – 10,8)	5,1 (3,3 – 12,53)	0,6	-1,4 – 2,7	0,57
CRP	4,9 (1,3 – 16,15)	9,9 (5,45 – 40,78)	4,5	0,6 – 9,1	0,02
CRP/ALB	0,14 (0,04 – 0,55)	0,27 (0,14 – 1,05)	0,12	0,01 – 0,25	0,03
PCT	0,04 (0,03 – 0,07)	0,06 (0,05 – 0,11)	0,03	0,01 – 0,04	0,002
NLR	2,85 (1,76 – 4,55)	2,96 (2,22 – 4,44)	0,40	-0,40 – 1,11	0,32
PLR	172,84 (136,1 – 208,9)	190,75 (126,97 – 238,28)	8,17	-32,1 – 42,9	0,67
LMR	3 (2,07 – 3,22)	2 (1,6 – 2,62)	-0,66	-1,2 – -0,14	0,02
SII	495,83 (356,95 – 832,5)	751,14 (472,0 – 1031,41)	134,4	-9,6 – 360,5	0,07
SIRI	1,32 (0,66 - 1,87)	1,98 (1,30 – 2,99)	0,75	0,24 – 1,36	0,007

CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; IL-6 – interleukin-6; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije; *Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 5.14.B Povezanost perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata

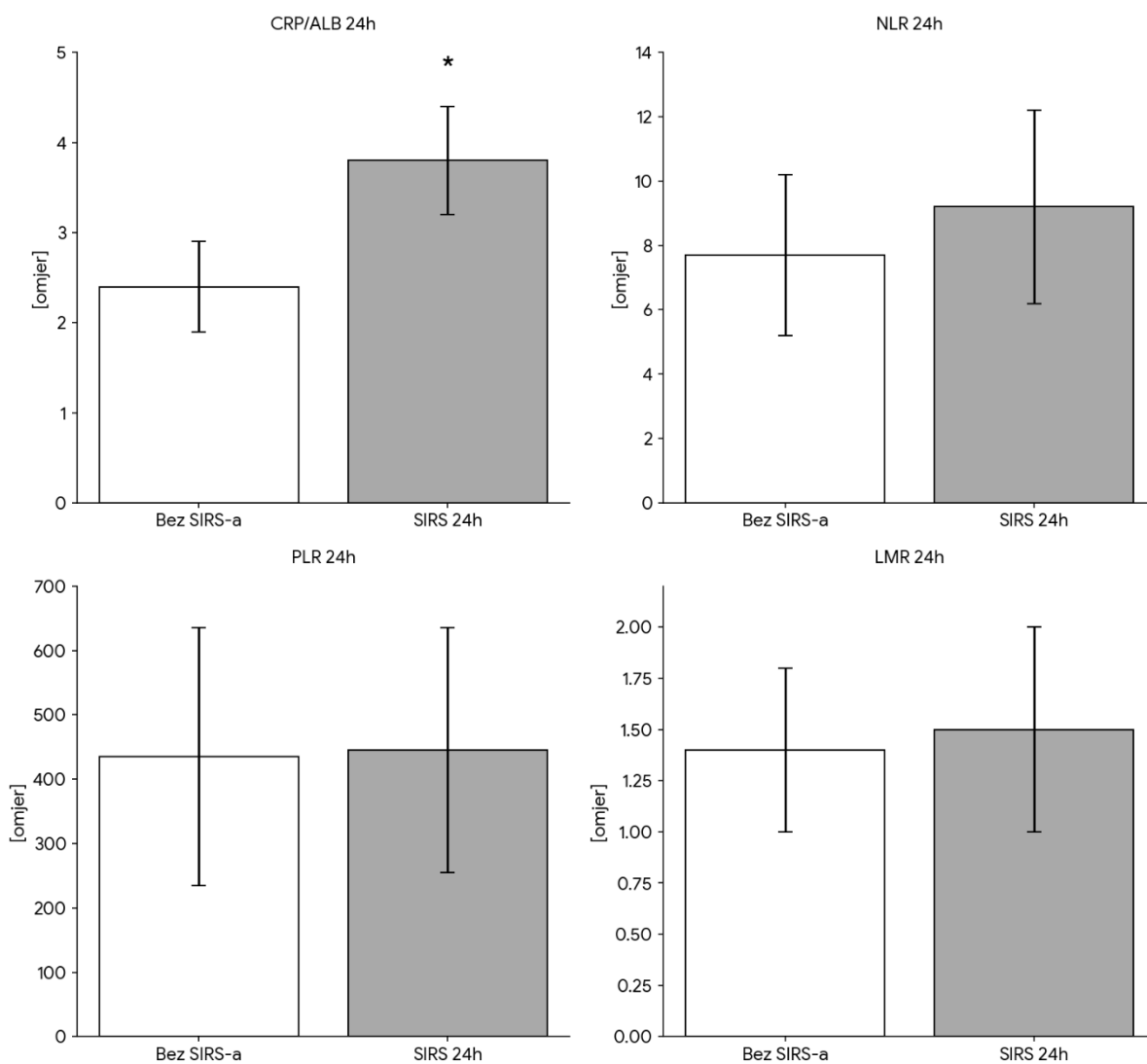
	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom		Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	na SIRS				
	bez SIRS-a	SIRS nakon 24 sata			
Poslijeoperacijski 24 sata					
Adiponektin	12 (8,6 – 17,8)	7,8 (4,83 – 13,23)	-4,2	-7,9 – -1,3	0,01
IL-6	90,7 (51,35 – 186,5)	146,2 (85,53 – 275,98)	50,6	5,0 – 101,0	0,03
CRP	75,2 (59,25 – 106,8)	121,4 (100,35 – 143,68)	39,7	19,3 – 57,4	< 0,001
CRP/ALB	2,42 (1,92 – 3,39)	3,8 (3,25 – 4,52)	1,26	0,55 – 1,86	< 0,001
PCT	0,59 (0,44 – 1,96)	2,57 (0,63 – 3,29)	1,09	0,20 – 2,24	0,005
NLR	7,64 (5,14 – 10,96)	9,17 (6,13 – 13,55)	1,43	-0,8 – 3,95	0,19
PLR	435,71 (235,1 – 644,6)	446,35 (256,1 – 613,9)	29,3	-84,2 – 149,3	0,51
LMR	1,4 (1 – 1,84)	1,5 (0,97 – 2,04)	0	-0,41 – 0,38	0,88
SII	1504,8 (1024,6 – 1959,7)	2458,13 (1357,9 – 3452,4)	695,7	136 – 1400	0,01
SIRI	2,76 (1,72 – 4,42)	3,30 (1,99 – 6,24)	0,72	-0,57 – 2,10	0,28

CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; IL-6 – interleukin-6; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije; *Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana



Slika 5.7. Povezanost poslijeoperacijskih vrijednosti adiponektina, IL-6, CRP-a i PCT-a s razvojem SIRS-a nastalim 24 sata poslijeoperacijski

Legenda: SIRS – sustavni upalni odgovor; IL-6 – interleukin-6; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; *Mann-Whitneyjev U test;



Slika 5.8. Povezanost poslijeoperacijskih vrijednosti omjera CRP/ALB, NLR, PLR i LMR s razvojem SIRS-a nastalim 24 sata poslijeoperacijski

Legenda: SIRS – sustavni upalni odgovor; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; *Mann-Whitneyjev U test

5.5.4. Usporedba perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata

Iz prikazanih rezultata vidljivo je da je razvoj SIRS-a s početkom 72 sata nakon kirurškog zahvata bio značajno povezan s višim koncentracijama upalnih parametara IL-6, CRP-a, CRP/ALB-a, PCT-a i SII indeksa izmjerenih 72 sata poslije operacije, dok vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina izmjerenih 72 sata nakon kirurškog zahvata više nisu pokazale statistički značajnu povezanost sa SIRS-om ($P = 0,15$) (Tablica 5.15.A i B, Slika 5.9., Slika 5.10.).

Tablica 5.15.A Povezanost perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na poslijeoperacijski SIRS		†Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	bez SIRS-a	SIRS nakon 72 sata			
Prije operacije					
Adiponektin	11,95 (8,55 – 20,3)	11 (4,9 – 16,5)	-3,1	-7,3 – 1,2	0,15
IL-6	5,05 (3,33 – 11,6)	5,1 (2,65 – 11,35)	-0,8	-3 – 1,3	0,35
CRP	6,35 (1,43 – 22,4)	6,4 (4,6 – 14,05)	0,8	-5,2 – 4,5	0,58
CRP/ALB	0,18 (0,04 – 0,62)	0,19 (0,12 – 0,39)	0,02	-0,15 – 0,12	0,62
PCT	0,05 (0,03 – 0,07)	0,06 (0,04 – 0,11)	0,01	0 – 0,04	0,12
NLR	3,33 (1,82 – 4,66)	2,71 (2,14 – 4,23)	-0,21	-1,12 – 0,61	0,66
PLR	183,94 (143,39 – 221,74)	161,22 (123,21 – 219,21)	-8,42	-46,1 – 30,2	0,63
LMR	2,35 (1,67 – 3,19)	2,13 (1,65 – 3,11)	-0,04	-0,58 – 0,54	0,88
SII	690,28 (388,5 – 1031,41)	686,55 (467,78 – 826,64)	13,3	-203,2 – 163,8	0,87
SIRI	1,56 (0,79 – 2,78)	1,67 (1,13 – 2,42)	0,07	-0,53 – 0,60	0,77

CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; IL-6 – interleukin-6; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije

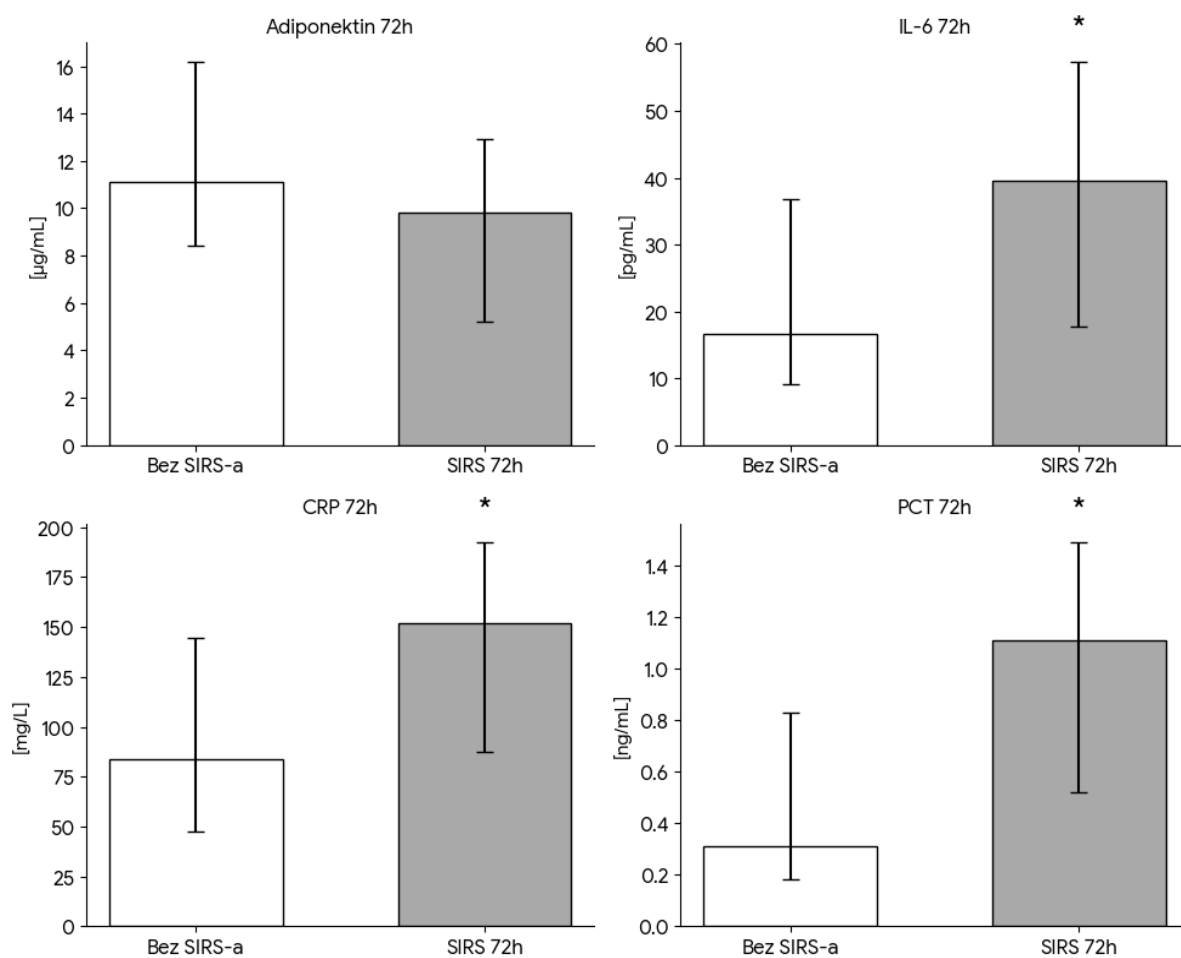
*Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 5.15.B Povezanost perioperacijskih vrijednosti adiponektina i upalnih parametara prema razvoju SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na poslijeoperacijski SIRS		†Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	bez SIRS-a	SIRS nakon 72 sata			
72 sata poslije operacije					
Adiponektin	11,1 (8,43 – 16,2)	9,8 (5,2 – 12,9)	-2,4	-5,7 – 0,8	0,15
IL-6	16,65 (9,2 – 36,83)	39,6 (17,8 – 57,4)	15,7	3,3 – 29,9	0,02
CRP	83,85 (47,73 – 144,33)	152,2 (87,3 – 192,4)	46,9	8 – 87,3	0,02
CRP/ALB	2,6 (1,47 – 5,02)	4,9 (2,29 – 6,53)	1,40	0,16 – 3,01	0,03
PCT	0,31 (0,18 – 0,83)	1,11 (0,52 – 1,49)	0,67	0,19 – 0,92	0,001
NLR	5,32 (3,73 – 7,98)	6,67 (5 – 10,97)	1,62	0 – 3,36	0,06
PLR	275,42 (189,21 – 404,05)	348,94 (257,24 – 421,09)	64,72	-20,7 – 136,3	0,12
LMR	1,94 (1,32 – 2,74)	1,71 (1,12 – 2,4)	-0,16	-0,68 – 0,34	0,46
SII	1081,34 (838,95 – 1436)	1485,0 (1060,18 – 2325,85)	490,3	66,6 – 899,2	0,02
SIRI	2,28 (1,56 – 3,25)	2,59 (1,75 – 4,74)	0,57	-0,24 – 1,39	0,19

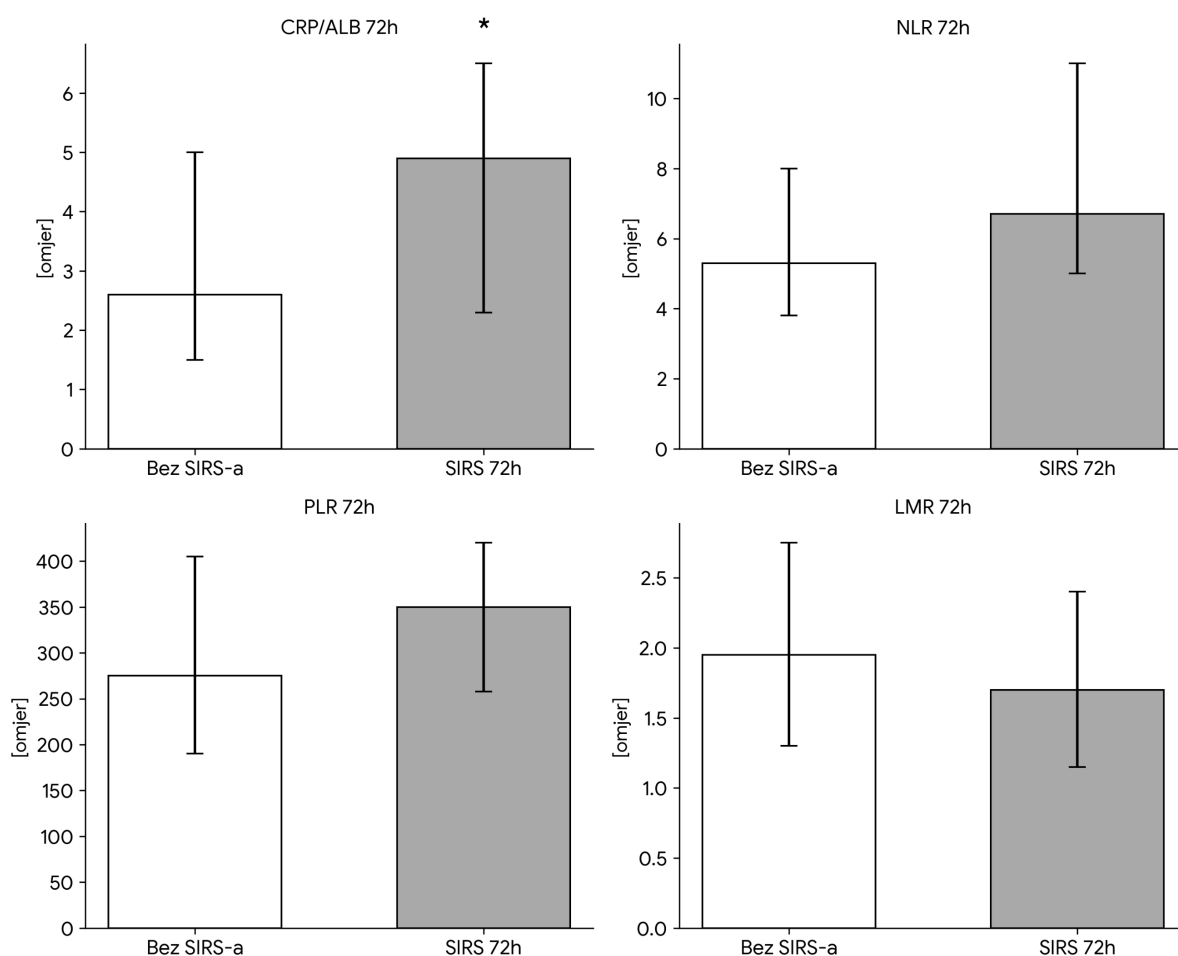
CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; IL-6 – interleukin-6; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije

*Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana



Slika 5.9. Povezanost poslijeoperacijskih vrijednosti adiponektina, IL-6, CRP-a i PCT-a s razvojem SIRS-a nastalim 72 sata poslijeoperacijski

Legenda: SIRS – sustavni upalni odgovor; IL-6 – interleukin-6; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin;;
*Mann-Whitneyjev U test



Slika 5.10. Povezanost poslijeoperacijskih vrijednosti omjera CRP/ALB, NLR, PLR i LMR s razvojem SIRS-a nastalim 72 sata poslijeoperacijski

Legenda: SIRS – sustavni upalni odgovor; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; LMR – omjer limfocita i monocita; *Mann-Whitneyjev U test

5.6. Predikcija razvoja SIRS-a regresijskom analizom

Na temelju statistički značajnih parametara povezanih s razvojem poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata izvedene su bivarijatne i multivarijatne regresijske analize za predikciju razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata.

5.6.1. Predikcija razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata

U bivarijatnoj logističkoj regresiji tri prijeoperacijska parametra: adiponektin ($P = 0.02$), broj leukocita ($P = 0.03$) i PCT ($P = 0.03$) pokazala su značajnu prediktivnu povezanost s razvojem poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata. Više prijeoperacijske vrijednosti adiponektina povezane su sa smanjenim izgledima za nastanak SIRS-a ($OR = 0,92$), što ukazuje na njegovu protektivnu ulogu. Više prijeoperacijske vrijednosti broja leukocita bile su povezane s povećanom vjerojatnošću razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a ($OR = 1,33$). Udvostručenje prijeoperacijskog PCT-a bilo je povezano s 2,34 puta većim izgledima za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a ($OR = 2,34$). Ostali analizirani prijeoperacijski biomarkeri (CRP, CRP/ALB, IL-6) nisu pokazali statistički značajnu povezanost s razvojem poslijeoperacijskog SIRS-a.

U multivarijatnom logističkom modelu, nakon prilagodbe za kliničke kovarijate, tri prijeoperacijska parametra (CRP, CRP/ALB, PCT) pokazala su neovisnu značajnu povezanost s razvojem poslijeoperacijskog SIRS-a. Nakon prilagodbe na kliničke kovarijate i navedene upalne parametre, adiponektin ($P = 0.09$) više nije zadržao statističku značajnost, što znači da se dio njegova učinka na rizik za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a objašnjava prisutnošću drugih upalnih parametara u modelu. Prijeoperacijski CRP također je bio značajan prediktor razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a, pri čemu više vrijednosti povećavaju izgleda za nastanak SIRS-a gotovo četiri puta ($OR = 3,95$). Niže vrijednosti omjera CRP/ALB-a, koje odražavaju relativno povišen CRP u odnosu na albumin, bile su povezane s većim rizikom od razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a ($OR = 0,01$). Udvostručenje prijeoperacijskog PCT-a statistički je značajno povećavalo izgleda za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a za približno 35 %, što je u skladu s $OR = 1,35$. Model je u cijelosti značajan (χ^2 test = 23,3, $P = 0,006$) objašnjava od 34 % (po Cox&Snell R^2) do 45 % (po Nagelkerke R^2) varijabilnosti SIRS-a i točno klasificira 79 % slučajeva (Tablica 5.16.).

Tablica 5.16. Predikcija razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata

	Zavisna varijabla: SIRS			
	β	<i>P</i>	OR	95 % CI
Bivarijatna logistička regresija				
Adiponektin prijeoperacijski	-0,08	0,02	0,92	0,85 – 0,98
Leukociti prijeoperacijski	0,29	0,03	1,33	1,03 – 1,73
CRP prijeoperacijski	0,02	0,15	1,02	0,99 – 1,04
CRP/ALB prijeoperacijski	0,43	0,22	1,53	0,77 – 3,06
† PCT prijeoperacijski	0,85	0,02	2,34	1,16 – 4,72
IL-6 prijeoperacijski	-0,01	0,69	0,99	0,92 – 1,05
*Multivarijatna logistička regresija				
Adiponektin prijeoperacijski	-0,09	0,09	0,92	0,83 – 1,01
CRP prijeoperacijski	1,37	0,009	3,95	1,41 – 11,05
CRP/ALB prijeoperacijski	-9,39	0,020	0,01	0 – 0,23
† PCT prijeoperacijski	0,30	0,03	1,35	1,04 – 1,76
Konstanta	10,61	0,03		

CRP – C-reaktivni protein; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; β – koeficijent regresije; OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*); †PCT double = log₂ (PCT)

*Korigirano za dob, kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest, hipertenziju, metabolički sindrom

5.6.2. Predikcija razvoja SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata

U bivarijatnoj analizi tri prijeoperacijska parametra (adiponektin, broj leukocita i PCT) opetovano su prijeoperacijski pokazali značajnu povezanost s razvojem SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata. Više vrijednosti prijeoperacijskog adiponektina bile su povezane sa smanjenim izgledima za nastanak SIRS-a nakon 24 sata (OR = 0,92, *P* = 0,03). Više prijeoperacijske vrijednosti leukocita bile su značajno povezane s većim rizikom od razvoja SIRS-a nakon 24 sata (OR = 1,32, *P* = 0,02), a udvostručenje prijeoperacijskog PCT-a (*P* = 0,007) bilo je povezano s 2,82 puta većim izgledima za razvoj SIRS-a nakon 24 sata.

U multivarijatnoj logističkoj regresiji, nakon prilagodbe za kliničke kovarijate, tri su prijeoperacijska upalna parametra (PCT, CRP/ALB, CRP) ostala neovisni i statistički značajni prediktori razvoja SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata. Udvostručenje

prijeoperacijskog PCT-a (\log_2 -transformacija) predstavljalo je najsnažniji prediktor, povećavajući izgleda za SIRS za 4,39 puta (OR = 4,39, $P = 0,005$). Prijeoperacijski CRP/ALB također je bio značajan, pri čemu su niže vrijednosti omjera (odnosno relativno viši CRP u odnosu na albumin) bile povezane s većim rizikom od SIRS-a (OR = 0,03). Prijeoperacijski CRP također se pokazao neovisnim i značajnim prediktorom (OR = 1,32, $P = 0,03$). Model je u cijelosti značajan (χ^2 test = 23,5, $P = 0,003$), objašnjava od 34 % (po Cox&Snell R^2) do 45 % (po Nagelkerke R^2) varijabilnosti SIRS-a unutar 24 sata i točno klasificira 75 % slučajeva. Prijeoperacijski adiponektin i leukociti, iako značajni u bivarijatnoj analizi, izgubili su značajnost u multivarijatnom modelu, što znači da njihov učinak nije neovisan kada se istodobno uzmu u obzir jači upalni markeri i kliničke kovarijate. Prijeoperacijski IL-6 nije se pokazao značajnim ni u jednom modelu (Tablica 5.17.).

Tablica 5.17. Predikcija razvoja SIRS-a 24 sata nakon kirurškog zahvata

	Zavisna varijabla: SIRS 24 sata			
	β	P	OR	95 % CI
Bivarijatna logistička regresija				
Adiponektin prijeoperacijski	-0,08	0,03	0,92	0,86 – 0,99
Leukociti prijeoperacijski	0,32	0,02	1,37	0,06 – 1,78
CRP prijeoperacijski	0,02	0,08	1,02	0,99 – 1,05
CRP/ALB prijeoperacijski	0,54	0,13	1,72	0,85 – 3,47
† PCT prijeoperacijski	1,04	0,007	2,82	1,33 – 5,99
IL-6 prijeoperacijski	0,005	0,88	1,005	0,94 – 1,07
*Multivarijatna logistička regresija				
† PCT prijeoperacijski	1,48	0,005	4,39	1,55 – 12,45
CRP/ALB prijeoperacijski	-8,84	0,03	0,01	0 – 0,35
CRP prijeoperacijski	0,28	0,03	1,32	1,02 – 1,71
Konstanta	12,9	0,006		

CRP – C-reaktivni protein; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; β – koeficijent regresije; OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*); †PCT double = \log_2 (PCT)

*Korigirano za dob, kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest, hipertenziju, metabolički sindrom

5.6.3. Predikcija razvoja SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata

U bivarijatnoj logističkoj regresiji ni jedan od prijeoperacijskih parametara nije pokazao statistički značajnu povezanost s razvojem SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata. Za razliku od bivarijatne analize, u multivarijatnom modelu nakon prilagodbe za kliničke kovarijate značajna su bila dva prediktora za razvoj SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata. Udvostručenje prijeoperacijskog PCT-a (\log_2 -transformacija) više nego dvostruko povećava izgleda za razvoj SIRS 72 sata nakon kirurškog zahvata (OR = 2,04, $P = 0,04$), što pokazuje da udvostručenje stvarne vrijednosti PCT-a povećava izgleda za razvoj SIRS-a za 104 %. Prijeoperacijski CRP/ALB pokazao se protektivnim čimbenikom. Više vrijednosti omjera bile su povezane sa smanjenim izgledima za razvoj SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata (OR = 0,29, $P = 0,04$), dok su niže vrijednosti omjera nosile povećani rizik. Konačni model nije bio statistički značajan prema Omnibus testu ($P = 0,07$), što znači da skup uključenih prediktora ne objašnjava značajno varijabilnost razvoja SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata. Ipak, model objašnjava od 20 % (Cox & Snell R^2) do 28 % (Nagelkerke R^2) varijabilnosti ishoda te točno klasificira 74 % slučajeva, što upućuje na određenu, ali nedovoljnu prediktivnu vrijednost modela. Preostali analizirani parametri (adiponektin, leukociti, CRP, IL-6) nisu bili značajni nakon prilagodbe na kovarijate (Tablica 5.18.A i B).

Tablica 5.18.A Predikcija razvoja SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata

	Zavisna varijabla: SIRS 72 sata			
	β	P	OR	95 % CI
Bivarijatna logistička regresija				
Adiponektin prijeoperacijski	-0,06	0,11	0,94	0,87 – 1,01
Leukociti prijeoperacijski	0,08	0,45	1,09	0,87 – 1,36
CRP prijeoperacijski	-0,003	0,79	0,99	0,98 – 1,02
CRP/ALB prijeoperacijski	-0,14	0,66	0,87	0,45 – 1,65
† PCT prijeoperacijski	0,28	0,20	1,32	0,87 – 2,02
IL-6 prijeoperacijski	-0,04	0,33	0,96	0,89 – 1,04

CRP – C-reaktivni protein; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; β – koeficijent regresije; OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*); †PCT double = \log_2 (PCT)

*Korigirano za dob, kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest, hipertenziju, metabolički sindrom

Tablica 5.18.B Predikcija razvoja SIRS-a 72 sata nakon kirurškog zahvata

	Zavisna varijabla: SIRS 72 sata			
	β	<i>P</i>	OR	95 % CI
*Multivarijatna logistička regresija				
† PCT prijeoperacijski	0,71	0,04	2,04	1,03 – 4,06
CRP/ALB prijeoperacijski	-1,25	0,04	0,29	0,09 – 0,92
Konstanta	7,08	0,06		

CRP – C-reaktivni protein; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; PCT – prokalcitonin; β – koeficijent regresije; OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*); †PCT double = \log_2 (PCT)

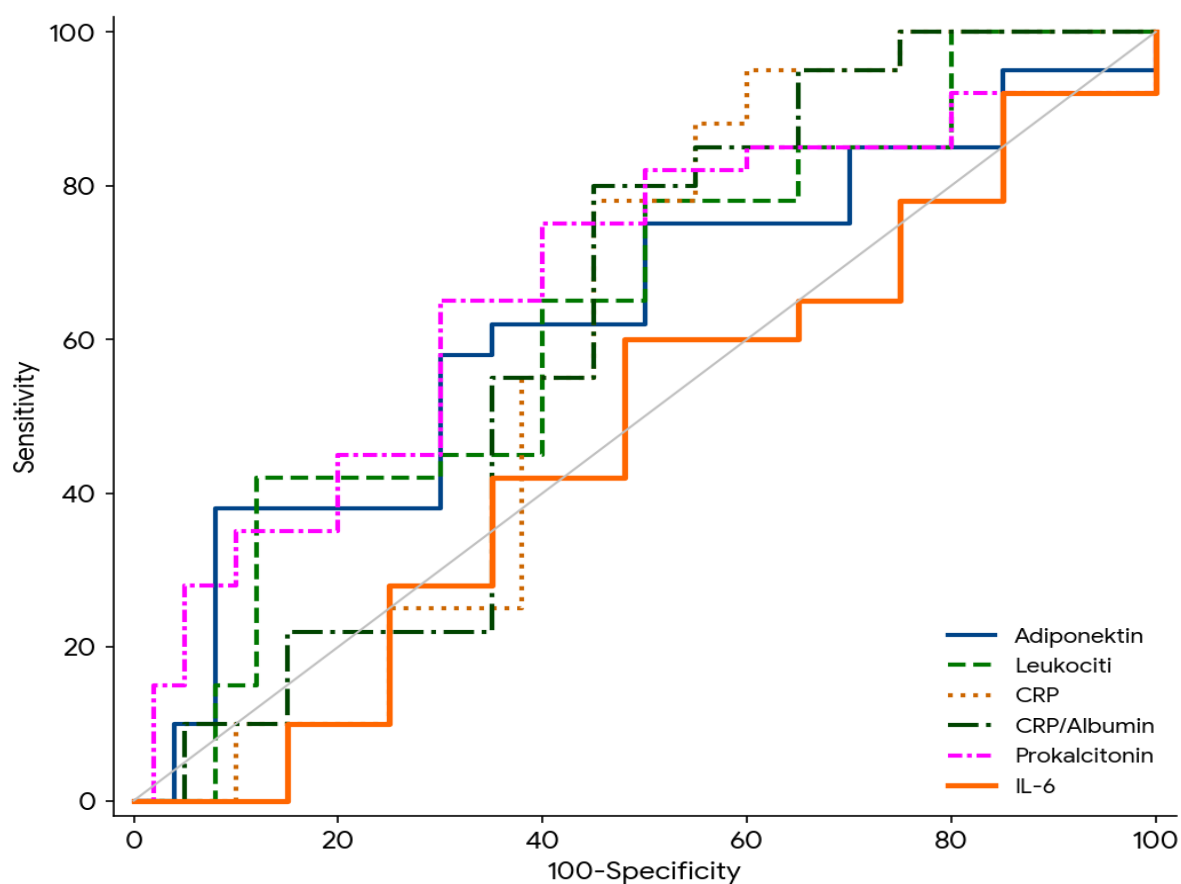
*Korigirano za dob, kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest, hipertenziju, metabolički sindrom

5.6.4. ROC krivulja analiziranih varijabli kao dijagnostičkih pokazatelj za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata

Na temelju statistički značajnih parametara povezanih s razvojem poslijeoperacijskog SIRS-a izvedena je ROC krivulja osjetljivosti i specifičnosti parametara kao dijagnostičkih pokazatelja za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata (Tablica 5.19. i Slika 5.11.).

Tablica 5.19. ROC krivulje analiziranih varijabli kao dijagnostičkih pokazatelja za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata

	AUC	95-postotni raspon pouzdanosti	Osjetljivost	Specifičnost	Točka razlučivanja	Youden indeks	<i>P</i> vrijednost
Adiponektin prijeoperacijski	0,673	0,536 – 0,791	39	92	≤ 7	0,310	0,01
Leukociti prijeoperacijski	0,671	0,533 – 0,789	42	88	> 6,9	0,304	0,02
CRP prijeoperacijski	0,674	0,537 – 0,792	90	46	> 2,1	0,365	0,02
CRP/ALB prijeoperacijski	0,667	0,530 – 0,787	81	54	> 0,13	0,345	0,03
† PCT prijeoperacijski	0,707	0,571 – 0,820	65	69	> 0,05	0,338	0,003
IL-6 prijeoperacijski	0,517	0,381 – 0,652	61	50	≤ 5,5	0,113	0,82



Slika 5.11. ROC krivulje analiziranih varijabli kao dijagnostičkih pokazatelja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata

Legenda: CRP – C-reaktivni protein; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; AUC – površina ispod krivulje; †recipročna vrijednost

Navedena ROC analiza pokazala je da prijeoperacijske vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina predviđaju s najvišom specifičosti razvoj poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata s površinom ispod krivulje (engl. *area under curve*) AUC 0,673 (95-postotni raspon pouzdanosti u rasponu od 0,536 do 0,79, $P < 0,01$). Prema dobivenoj optimalnoj vrijednosti serumске koncentracije adiponektina manje ili jednake 7 $\mu\text{g/mL}$ (engl. cut-off) pokazuju osjetljivost 39 % i specifičnost 92 % za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata. Među analiziranim

upalnim parametrima PCT je pokazao najvišu statističku značajnost u predikciji razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata s AUC-om od 0,707 (95-postotni raspon pouzdanosti u rasponu od 0,571 do 0,820, $p < 0,003$). Prema dobivenoj optimalnoj graničnoj vrijednosti koncentracije (engl. *cut-off*) PCT-a veće od 0,05 ng/mL pokazuju osjetljivost 65 % i specifičnost 69 % za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata. Najvišu osjetljivost za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata pokazale su prijeoperacijske vrijednosti CRP-a iako uz nižu specifičnost s AUC-om od 0,674 (95-postotni raspon pouzdanosti u rasponu od 0,537 do 0,792, $P < 0,02$). Prema dobivenoj optimalnoj *cut-off* vrijednosti prijeoperacijske koncentracije CRP-a veće od 2,1 mg/L pokazuju osjetljivost 90 % za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata, dok je specifičnost 46 %. Također su se kao dijagnostički pokazatelji u predikciji razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata statistički značajnima pokazali i prijeoperacijski broj leukocita te prijeoperacijski CRP/ALB. Prijeoperacijske koncentracije IL-6 statističkom analizom nisu pokazale prediktivnu vrijednost u razvoju poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata.

5.7. Analiza poslijeoperacijskih komplikacija i ishoda liječenja

U Tablici 5.20. prikazane su poslijeoperacijske komplikacije i konačan ishod ispitanika pri otpustu iz bolnice nakon kirurškog zahvata. Od 57 analiziranih ispitanika njih 18 (31 %) razvilo je različite poslijeoperacijske komplikacije tijekom praćenja do završetka hospitalizacije: 14 (25 %) ih je razvilo komplikacije vezane za kirurško polje (engl. *surgical site complications* – SSC), njih 12 (21 %) je razvilo poslijeoperacijske komplikacije nevezane za kirurško polje (engl. *non surgical site complications* – NSSC), dok je 8 ispitanika istovremeno razvilo kirurške i nekirurške komplikacije tijekom poslijeoperacijskog praćenja.

Prema standardiziranoj Clavien-Dindo klasifikaciji kirurških komplikacija za kolorektalni karcinom, od 24 ispitanika koji su razvili poslijeoperacijske komplikacije njih četiri (17 %) klasificirano je kao CD-I, njih četrnaest kao CD-II (58 %) te šest (25 %) ispitanika kao CD- III.

Pri otpustu iz bolnice kod svih 57 ispitanika (100 %) kao konačan ishod liječenja

zabilježeno je preživljenje.

Tablica 5.20. Poslijeoperacijske komplikacije i ishod liječenja

	Broj (%) ispitanika
Clavien-Dindo klasifikacija	24 (42)
I	4/24 (17)
II	14/24 (58)
III	6/24 (25)
Lokalna infekcija kirurškog polja	10 (18)
Dren – sekrecija	4 (7)
Dehiscencija anastomoze	2 (3)
Disrupcija laparotomijske rane	2 (3)
Ileus	5 (9)
Krvarenje	1 (2)
Reoperacija	4 (7)
Sepsa	1 (2)
Delirij	4 (7)
Pneumonija	7 (12)
Respiratorna insuficijencija	5 (9)
Mehanička ventilacija 24 sata	1 (2)
Poslijeoperacijske bubrežne komplikacije	7 (12,1)
SSC	14 (25)
NSSC	12 (21)
SSC + NSSC	8 (14)
Ishod liječenja	
Živ	57 (100)
Umro	0

SSC – kirurške komplikacije; NSSC – nekirurške komplikacije

5.7.1. Usporedba perioperacijskih serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija

U Tablici 5.21.A i 5.21.B prikazana je usporedba serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja u trima vremenskim točkama određivanja s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija tijekom hospitalizacije ispitanika. Iz priloženih rezultata vidljivo je da serumske

koncentracije adiponektina i prokalcitonina ni u jednoj vremenskoj točki mjerenja nisu bile značajno povezane s razvojem analiziranih poslijeoperacijskih komplikacija. Nadalje, upalni parametri (CRP, IL-6, broj leukocita, upalni omjeri NLR, PLR, CRP/ALB) i upalni indeksi SII i SIRI statistički su značajno bili povezani s razvojem poslijeoperacijskih komplikacija u mjerenju tek 72 sata nakon kirurškog zahvata. Među njima za razvoj poslijeoperacijskih komplikacija najznačajnijima su se pokazali sustavni indeks upalne reakcije (SIRI, $P = 0,002$), sustavni imunološko-upalni indeks (SII, $P = 0,002$) te omjer broja neutrofila i limfocita (NLR, $P = 0,002$).

Tablica 5.21.A Usporedba perioperacijskih vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na komplikacije		Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P^*
	bez (SSC + NSCC)	(SSC + NSSC)			
Adiponektin prijeoperacijski	10,7 (6,5 – 17,4)	14,2 (9,6 – 18,3)	2,1	-2,6 – 6,3	0,34
Adiponektin nakon 24 sata	9,1 (5,3 – 13,3)	12,6 (8,5 – 15,1)	2,2	-1,7 – 6,1	0,22
Adiponektin nakon 72 sata	10,3 (6,5 – 13,7)	11,3 (8,5 – 16,1)	1,2	-2,0 – 4,5	0,45
CRP prijeoperacijski	7 (2,1 – 20)	5,9 (1,9 – 13,6)	-1,0	-7,9 – 2,7	0,43
CRP nakon 24 sata	102,2 (66,3 – 127)	109,9 (74,8 – 141,8)	9,6	-13 – 33,6	0,44
CRP nakon 72 sata	78,5 (48,1 – 145)	160,1 (99,4 – 197,8)	65,3	24,1 – 104,6	0,003
PCT prijeoperacijski	0,05 (0 – 0,1)	0,06 (0 – 0,1)	0,01	-0,01 – 0,02	0,42
PCT nakon 24 sata	1,1 (0,5 – 2,7)	2,1 (0,5 – 3,1)	0,25	-0,29 – 1,4	0,26
PCT nakon 72 sata	0,4 (0,2 – 1,1)	0,8 (0,3 – 1,2)	0,12	-0,14 – 0,54	0,36
IL-6 prijeoperacijski	5,1 (3,1 – 11)	4,6 (2,7 – 13)	-0,3	-2,7 – 1,9	0,70
IL-6 nakon 24 sata	99,8 (59,3 – 190)	121,2 (79,8 – 309,6)	35,2	-12,7 – 101,6	0,14
IL-6 nakon 72 sata	16,7 (9,2 – 30,3)	45,5 (16,3 – 64,6)	23,5	4,78 – 37,5	0,004

SSC – kirurške komplikacije; NSSC – nekirurške komplikacije; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije
^{*}Mann-Whitneyjev U test; [†]Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 5.21.B Usporedba perioperacijskih vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na komplikacije		Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	bez (SSC + NSCC)	(SSC + NSSC)			
Leukociti prijeoperacijski	6,2 (3,9 – 7,3)	5,8 (4,4 – 7,4)	0	-1,2 – 1,4	0,95
Leukociti nakon 24 sata	10,4 (8,9 – 12)	10,7 (9,6 – 13,8)	0,7	-1 – 2,1	0,42
Leukociti nakon 72 sata	7,5 (5,9 – 9)	9,1 (8 – 11,5)	2,0	0,5 – 3,4	0,008
NLR prijeoperacijski	2,9 (1,8 – 4,6)	3 (2,4 – 4,2)	0,34	-0,63 – 1,09	0,42
NLR nakon 24 sata	7,6 (5,5 – 14)	9,1 (5,9 – 12,1)	0,58	-2,12 – 2,8	0,76
NLR nakon 72 sata	5,3 (3,7 – 7,2)	8,8 (6,4 – 11,8)	3,27	1,2 – 5,2	0,002
PLR prijeoperacijski	182,9 (141,7 – 208,2)	175,1 (129,1 – 243,5)	9,2	-34,6 – 50,9	0,63
PLR nakon 24 sata	435,7 (240,9 – 633,6)	454,6 (242,1 – 611,7)	10,4	-104,5 – 149,2	0,92
PLR nakon 72 sata	271,5 (184,7 – 354,2)	354 (301,8 – 578,2)	111,4	24,4 – 197,5	0,01
CRP/ALB prijeoperacijski	0,2 (0,1 – 0,6)	0,2 (0,1 – 0,4)	-0,03	-0,21 – 0,07	0,48
CRP/ALB nakon 24 sata	3,4 (2,1 – 4,2)	3,3 (2,4 – 4,5)	0,24	-0,54 – 1,03	0,57
CRP/ALB nakon 72 sata	2,4 (1,5 – 4,8)	5,2 (2,7 – 6,3)	2,0	0,43 – 3,51	0,009
SII prijeoperacijski	688 (397,3 – 887,6)	689,5 (480,3 – 995,7)	41,9	-129,4 – 273,6	0,58
SII nakon 24 sata	1848,3 (1192,2 – 2520)	1874 (1180 – 3143,1)	99,2	-458,1 – 830,8	0,67
SII nakon 72 sata	1075,4 (827,6 – 1415)	1673,3 (1148,7 – 2621,3)	598,14	214,7 – 1031,9	0,002
SIRI prijeoperacijski	1,4 (0,8 – 2,4)	1,7 (1,3 – 2,8)	0,37	-0,27 – 0,92	0,21
SIRI nakon 24 sata	3,0 (1,7 – 5,1)	3,3 (2,2 – 4,8)	0,16	-1,31 – 1,42	0,81
SIRI nakon 72 sata	2,0 (1,4 – 2,8)	3,5 (2,2 – 4,6)	1,31	0,50 – 2,14	0,002

SSC – kirurške komplikacije; NSSC – nekirurške komplikacije; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije
*Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

5.8. Povezanost perioperacijskih serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s trajanjem operacije i hospitalizacije

U prikazanim rezultatima u Tablici 5.22. vidljivo je da izolirane perioperacijske vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina nisu bile povezane s trajanjem operacijskog zahvata ni s ukupnom duljinom hospitalizacije kod ispitanika ni u jednoj vremenskoj točki određivanja. Međutim, u Tablici 5.23. prikazani rezultati pokazuju međusobnu statističku značajnu povezanost udruženih perioperacijskih vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara CRP-a, IL-6, ukupnog broja leukocita, omjera NLR-a, PLR-a, CRP/ALB-a te SII i SIRI indeksa s obzirom na ukupno trajanje hospitalizacije. Perioperacijske koncentracije PCT-a nisu bile povezane s perioperacijskim koncentracijama adiponektina s obzirom na trajanje hospitalizacije ($P = 0,18$). Serumске koncentracije adiponektina u perioperacijskom razdoblju nisu bile povezane s navedenim upalnim parametrima u odnosu na trajanje samog operacijskog zahvata.

Tablica 5.22. Povezanost adiponektina s trajanjem operacije i ukupnom hospitalizacijom

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (p vrijednost)		
	Adiponektin		
	prije operacije	24 sata poslije operacije	72 sata poslije operacije
Trajanje operacije	-0,102 (0,45)	-0,253 (0,06)	-0,043 (0,75)
Dani hospitalizacije	0,090 (0,51)	0,102 (0,45)	0,057 (0,67)

Tablica 5.23. Povezanost perioperacijskih serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara s trajanjem operacije i hospitalizacije

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)				
	adiponektina			Trajanje operacije	Dani hospitalizacije
	Adiponektin				
	prije operacije	24 sata poslije operacije	72 sata poslije operacije		
CRP	0,070 (0,60)	-0,199 (0,14)	-0,091 (0,50)	0,057 (0,68)	0,466 (< 0,001)
PCT	-0,074 (0,58)	-0,131 (0,33)	-0,157 (0,24)	-0,134 (0,33)	0,182 (0,18)
IL-6	0,205 (0,13)	0,021 (0,88)	0,036 (0,79)	0,046 (0,73)	0,406 (0,001)
Le [$\cdot 10^9$]	0,001 (0,99)	-0,230 (0,08)	0,036 (0,79)	0,153 (0,26)	0,271 (0,04)
NLR	0,133 (0,32)	0,071 (0,60)	-0,077 (0,57)	0,136 (0,32)	0,412 (< 0,001)
PLR	0,129 (0,34)	0,098 (0,47)	0,078 (0,56)	0,084 (0,54)	0,371 (< 0,001)
CRP/ALB	0,080 (0,55)	-0,169 (0,21)	-0,072 (0,60)	0,108 (0,43)	0,452 (< 0,001)
SII	0,129 (0,34)	0,033 (0,81)	0,040 (0,77)	0,188 (0,16)	0,511 (< 0,001)
SIRI	0,102 (0,45)	-0,007 (0,96)	0,008 (0,95)	0,195 (0,15)	0,382 (< 0,001)

CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; IL-6 – interleukin-6; Le – broj leukocita; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; CRP/ALB – omjer C-reaktivnog proteina i albumina; SII – sustavni imunološko-upalni indeks; SIRI – sustavni indeks upalne reakcije

5.9. Usporedba trajanja hospitalizacije u odnosu na razvoj SIRS-a

Iz tabličnog prikaza rezultata vidljivo je da su ispitanici koji su razvili poslijeoperacijski SIRS unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata u prosjeku imali dulje trajanje hospitalizacije u odnosu na ispitanike koji nisu razvili SIRS (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,04$) (Tablica 5.24).

Tablica 5.24. Razlike u trajanju hospitalizacije u odnosu na razvoj SIRS-a

	Medijan (interkvartilni raspon)		† Razlika	95-postotni raspon pouzdanosti	P*
	bez SIRS-a	SIRS (24 sata + 72 sata)			
Duljina hospitalizacije (dani)	7 (6 – 8)	8 (7 – 12)	1	0 – 3	0,04

SIRS - sustavni upalni odgovor

*Mann-Whitneyjev U test; † Hodges-Lehmannova razlika medijana

5.9.1. Povezanost trajanja hospitalizacije i serumskih koncentracija adiponektina u odnosu na razvoj SIRS-a

U Tablici 5.25. prikazana je povezanost duljine hospitalizacije i serumskih koncentracija adiponektina u perioperacijskom razdoblju s obzirom na razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata. Iz prikazanih rezultata vidljivo je da su koncentracije serumskog adiponektina prije operacije i 24 sata nakon kirurškog zahvata statistički značajno povezane s trajanjem hospitalizacije kod ispitanika koji su poslijeoperacijski razvili SIRS unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata ($P = 0,007$, $P = 0,005$).

Tablica 5.25. Povezanost duljine hospitalizacije i serumskih koncentracija adiponektina s obzirom na razvoj SIRS-a

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)	
	Duljina hospitalizacije(dani)	
	bez SIRS-a	SIRS (24 sata + 72 sata)
Adiponektin prijeoperacijski	-0,168 (0,41)	0,477 (0,007)
Adiponektin 24 sata poslije operacije	-0,133 (0,52)	0,488 (0,005)
Adiponektin 72 sata poslije operacije	-0,187 (0,36)	0,347 (0,06)

SIRS – sustavni upalni odgovor

6. RASPRAVA

U ovom prospektivnom opservacijskom istraživanju kod 57 kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom analizirale su se serumske koncentracije adiponektina tijekom perioperacijskog razdoblja u odnosu na kliničko-laboratorijske pokazatelje razvoja poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora i indeksa tjelesne mase ispitanika. Rezultati provedenog istraživanja potvrđuju da su perioperacijske vrijednosti serumskog adiponektina povezane s pokazateljima razvoja ranog poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora te da perioperacijske koncentracije serumskog adiponektina nisu povezane s prekomjernom tjelesnom masom kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom. Prema saznanjima, ovo je prvo takvo istraživanje koje je istovremeno obuhvatilo i analiziralo serumske koncentracije adiponektina i kliničko-laboratorijske pokazatelje razvoja poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora i antropometrijskih mjera indeksa tjelesne mase kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom u perioperacijskom razdoblju.

Do sada su provedena brojna istraživanja u nekarcinomskoj populaciji vezana za adiponektinski sustav i prekomjernu tjelesnu masu povezanu s metaboličkim komorbiditetima (156-158), što ne iznenađuje s obzirom na to da je adiponektin hormon dominantno sintetiziran u stanicama masnog tkiva koje je aktivan metabolički organ (159, 160). U novije vrijeme sve je više epidemioloških istraživanja vezanih za ulogu adiponektina i u populaciji bolesnika s kolorektalnim karcinomom koja, iako još uvijek kontroverzna, ukazuju na njegovu veliku važnost u kolorektalnoj onkogenezi i kompleksnim upalnim procesima koji se odvijaju u toj populaciji bolesnika (161-165).

Posebno osjetljivu skupinu bolesnika čine kirurški bolesnici s kolorektalnim karcinomom izloženi dodatnom kirurškom stresu i brojnim rizicima tijekom perioperacijskog razdoblja. Dosadašnja istraživanja adiponektina kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom ističu cirkulirajući adiponektin kao mogući protektivni čimbenik, ali i prediktor u nastanku jedne od najčešćih komplikacija nakon kirurške kolorektalne resekcije tumora – infekcije vezane za kirurško polje (166-168). S obzirom na potencijalno protektivna protuupalna biološka svojstva adiponektina u organizmu, a time i mogući blagotvorni utjecaj na sustavni upalni odgovor organizma uvjetovan kirurškim stresom (169, 170), posljednjih godina studije su krenule u smjeru

istraživanja uloge adiponektina u razvoju sustavnog upalnog odgovora uvjetovanog kirurškim stresom nakon velikih operacijskih zahvata. Primjerice, Thaler A. i sur. proveli su 2018. godine prospektivno kliničko istraživanje na 24 ispitanika pedijatrijske populacije koji su bili izloženi velikom stresu kardiokirurških zahvata. Tim su istraživanjem utvrdili negativnu korelaciju plazmatskih koncentracija adiponektina i razvoja različitih komplikacija nakon kirurškog zahvata te duljine boravka u jedinici intenzivnog liječenja, povezujući ih neizravno s razvojem poslijeoperacijskog upalnog odgovora, iako u toj studiji nije potvrđena izravna korelacija adiponektina s analiziranim upalnim biomarkerima – CRP-om i brojem leukocita (171). Međutim, studija je imala određenih nedostataka, poput relativno malenog broja ispitanika (njih 24), te rutinsku preoperacijsku primjenu kortikosteroida koji, poznato je, modificiraju upalni odgovor (172). Naposljetku, statistička metoda korelacije sama po sebi ne ukazuje na uzročno-posljedične veze.

Bolji uvid u povezanost adiponektina s kirurškim stresnim upalnim odgovorom kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom, a time i u njegovu potencijalnu protuupalnu ulogu tijekom perioperacijskog razdoblja polučila je klinička prospektivna randomizirana studija Shi W. i sur. objavljena 2021. godine. Oni su podijelili 40 kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom u dvije skupine u odnosu na dvije različite kirurške tehnike kolorektalnih resekcija tumora, koje karakterizira različiti intenzitet kirurškog stresa, a time i razvoj sustavnog upalnog odgovora. Studija je potvrdila inverznu međusobnu povezanost perioperacijskih vrijednosti adiponektina u krvi bolesnika s ekstenzivnošću kirurškog stresa, upalnim biomarkerima IL-6 i TNF- α i biomarkerima oksidacijskog stresa u ovisnosti o ekstenzivnosti kirurške tehnike. Međutim, premalen broj ispitanika nije omogućio daljnje regresijske analize koje bi dale bolji uvid u uzročno-posljedične veze adiponektina i razvoja poslijeoperacijske sustavne upale (140).

U ovom istraživanju također smo ispitali međusobni odnos adiponektina i sustavnog upalnog odgovora nakon kirurškog zahvata kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom. Međutim, homogenizirali smo skupinu uključivanjem bolesnika operiranih isključivo istom kirurškom tehnikom – laparotomijom, koja je prepoznata kao tehnika većeg kirurškog stresa (173). Također smo vremenski obuhvatili perioperacijsko razdoblje koje uključuje vrijeme prije operacije te 24 sata i 72 sata nakon kirurškog

zahvata. U tim smo razdobljima mjerili i analizirali serumske koncentracije adiponektina, kao i kliničke znakove razvoja poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora te vrijednosti akutnih upalnih reaktanata. Cilj je bio jasnije ispitati potencijalnu protuupalnu ulogu adiponektina tijekom perioperacijskog razdoblja kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom.

6.1. Prijeoperacijske vrijednosti adiponektina u odnosu na opća i klinička obilježja ispitanika

Dosadašnja istraživanja ustanovila su razlike između dobi i spola u cirkulirajućim vrijednostima adiponektina u nekarcinomskoj populaciji, ukazujući na njegove genetsko-hormonski uvjetovane razlike među spolovima i u odnosu na dob (174, 175). Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja ženski spol povezan je s većim koncentracijama adiponektina u krvi u odnosu na muški spol (176). Istraživanja pokazuju da spolni dimorfizam adiponektina ostaje očuvan i tijekom stanja kritične bolesti poput sepse, ali i različitih karcinomskih bolesti (177, 178). Ovo istraživanje također je pokazalo očuvanost razlike viših koncentracija prijeoperacijskog serumskog adiponektina kod ispitanika ženskog spola s kolorektalnim karcinomom, kao i dobne razlike među njegovim koncentracijama. Jednaki rezultati dobiveni su i u studiji Florescu A. i sur. (2019.) u populaciji bolesnika s karcinomom rektuma (179).

Prisutnost popratnih komorbiditeta, šećerne bolesti i metaboličkog sindroma, kod ispitanika nije pokazala statističke značajne razlike u prijeoperacijskim koncentracijama serumskog adiponektina, kao ni provedenost neoadjuvantne terapije, što su potvrdila i dosadašnja istraživanja (179, 180). Iako su šećerna bolest i metabolički sindrom s pridruženim sastavnicama, kao pojedinačni entiteti, usko povezani sa sniženim koncentracijama adiponektina u krvi (158, 181-183), dosadašnji rezultati upućuju na to da u organizmu s prisutnim kolorektalnim karcinomom dolazi do promjena u adiponektinskom sustavu. U takvim okolnostima koncentracije adiponektina više ne slijede očekivane razlike i korelacije s pridruženim metaboličkim poremećajima, kakve se opažaju u nekarcinomskoj populaciji (165, 184), već pokazuju atipične obrasce regulacije što govori u prilog izmjenjenom adiponektinskom sustavu u karcinomskoj bolesti.

6.2. Prijeoperacijske vrijednosti adiponektina u odnosu na patohistološke karakteristike tumora

Na temelju dosadašnjih studija i proizašlih spoznaja o izmijenjenom adiponektinskom sustavu kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom, sve je više istraživanja koja istovremeno analiziraju odnose cirkulirajućih vrijednosti adiponektina i patohistoloških karakteristika kolorektalnog karcinoma te ekspresije adiponektinskih receptora u tumorskim stanicama (185). Adiponektinski sustav u kolorektalnom karcinomu, osim postojećeg adiponektina u krvi, čine i adiponektinski receptori s različitom ekspresijom unutar tumorskih stanica i okolnog tumorskog miljea, formirajući kompleksnu mrežu signalnih puteva koji utječu na koncentracije adiponektina i imunometaboličke procese u organizmu s kolorektalnim karcinomom (186). U skladu s tim, Polito R. i sur. (2020.) su u skupini od 44 ispitanika s kolorektalnim karcinomom utvrdili različitu ekspresiju adiponektinskih receptora AdipoR1 i AdipoR2 u tumorskom tkivu, kao i povezanost cirkulirajućih koncentracija adiponektina s njihovom ekspresijom i histološkim gradusom tumora (187). Parmesh P. i sur. u svojem su istraživanju na 60 ispitanika s kolorektalnim karcinomom analizom ekspresije adiponektinskih receptora u tumorskom tkivu utvrdili smanjenu ekspresiju adiponektinskih receptora u slabije diferenciranom tumoru (188).

U našoj studiji kod ispitanika smo rutinskom patohistološkom analizom u poslijeoperacijskom razdoblju također obuhvatili i analizirali ukupno 51 histološki gradus tumora kolorektalnog karcinoma (preostalih šest ispitanika imalo je kompletan odgovor na primijenjenu neoadjuvantnu kemoradioterapiju) i usporedili ga s prijeoperacijskim koncentracijama adiponektina u krvi. Dobivenim rezultatima utvrdili smo značajnu povezanost viših koncentracija adiponektina s većim histološkim gradusom tumora (gradus III), koji karakterizira slabija diferencijacija tumorskih stanica i metastatska progresija tumora, kao i smanjena ekspresija adiponektinskih receptora u tumorskim stanicama (189). U skladu s navedenim, studija Feder S. i sur. potvrdila je više koncentracije adiponektina u krvi kod metastatskog kolorektalnog karcinoma (180). Razlog paradoksalno viših vrijednosti adiponektina u krvi kod bolesnika sa slabije diferenciranim tumorom sklonijim metastazama i progresijom karcinomske bolesti mogao bi biti kompenzacijski odgovor organizma na reducirani adiponektinski

receptorski sustav u tumorskom miljeu kojim se tumorska stanica „bori“ za opstanak s obzirom na to da su kod adiponektina potvrđena i antikancerogena svojstva koja inhibiraju rast tumorske stanice kolorektalnog karcinoma (190). Prema svemu navedenom, možemo zaključiti da recentna istraživanja adiponektina kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom predstavljaju iskorak u odnosu na analizu izoliranih serumskih koncentracija adiponektina. Ta se istraživanja sve više usmjeravaju na profiliranje i obuhvaćanje cjelokupnog adiponektinskog sustava u kolorektalnom karcinomu, od patohistoloških obilježja tumora pa sve do njegove receptorske ekspresije u tumorskim stanicama, povezujući ih s kliničko-patološkim i općim obilježjima bolesnika. Time pružaju bolji uvid u njegovu „ponašanje“ u organizmu bolesnika s kolorektalnim karcinomom (191).

6.3. Perioperacijske vrijednosti adiponektina i upalnih parametara u odnosu na BMI ispitanika

Na temelju rezultata dosadašnjih studija prekomjerna tjelesna masa definirana višim vrijednostima BMI-ja kod kirurških bolesnika povezana je s većim porastom proupalnih reaktanata i sustavnog upalnog odgovora u poslijeoperacijskom razdoblju (192-194). Kao što je već spomenuto, povišen BMI u negativnoj je korelaciji s vrijednostima adiponektina u krvi u nekarcinomskoj populaciji (169). Najveći broj istraživanja o povezanosti adiponektina, BMI-ja i upalnog odgovora u kirurških nekarcinomskih bolesnika do sada je provedeno kod bolesnika u sklopu barijatrijske kirurgije. Brojne studije provedene na pretilim kirurškim bolesnicima tijekom barijatrijskih kirurških zahvata potvrđuju rezoluciju upalnog statusa bolesnika smanjenjem upalnih parametara CRP-a i IL-6, uz istovremeni porast koncentracija adiponektina u poslijeoperacijskom razdoblju (195, 196). S obzirom na navedeno, različite vrijednosti adiponektina povezane s BMI-jem kod kirurških bolesnika mogu predstavljati čimbenik koji utječe na razvoj sustavnog upalnog odgovora i to posebno kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom i prekomjernom tjelesnom masom u perioperacijskom razdoblju.

U ovoj studiji testirali smo gore navedenu hipotezu na našim ispitanicima s kolorektalnim karcinomom analizirajući međusobno koncentracije serumskog adiponektina, upalnih parametara i BMI tijekom perioperacijskog razdoblja. Rezultati

provedenih analiza pokazali su da prijeoperacijske vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina u skupini ispitanika s kolorektalnim karcinomom nisu bile povezane s BMI-jem (Spearmanov test korelacije, $p = 0,47$) (Tablica 5.6.). Također, daljnja analiza parametara pokazala je da promjene koncentracija serumskog adiponektina tijekom perioperacijskog razdoblja, kao i njihovih omjera, u većini vremenskih točaka određivanja nisu pokazale udruženost s BMI-jem kod ispitanika ($p > 0,05$, *Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana). Iznimka je bila izolirana vremenska točka određivanja 72 sata nakon kirurškog zahvata, u kojoj je skupina ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) bilježila niže koncentracije adiponektina u odnosu na skupinu bolesnika normalne tjelesne mase ($p = 0,03$, *Mann-Whitneyjev U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana) (Tablica 5.9.).

Nadalje, Spearmanov test korelacije adiponektina i upalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja u odnosu na BMI ispitanika nije pokazao statistički značajnu povezanost među njima ($p > 0,05$) (Tablica 5.10.A i B). Iako je Friedmanov test pokazao značajne statističke promjene u koncentracijama svih proupalnih parametara tijekom perioperacijskog razdoblja u trima vremenskim točkama određivanja ($p < 0,001$) (Tablica 5.8.A i 5.8.B), usporedbom proupalnih parametara između ispitanika normalne i prekomjerne tjelesne mase ovisno o BMI-ju u perioperacijskom razdoblju jedino su se vrijednosti CRP-a i CRP/ALB-a pokazale statistički značajno povezane s prekomjernom tjelesnom masom prije operacije i 24 sata nakon kirurškog zahvata, kao i izolirano viši broj leukocita 72 sata nakon kirurškog zahvata (Mann-Whitneyjev U test) (Tablica 5.11.A i B).

Dosadašnje studije vezane za vrijednosti adiponektina u krvi u bolesnika s kolorektalnim karcinomom također nisu potvrdile njegovu korelaciju s BMI-jem u perioperacijskom razdoblju, koja prati inače tipičan negativan linearni smjer u nekarcinomskih ispitanika (179, 180, 187). Također, Parmesh P. u svojoj studiji nije pronašla povezanost ni između ekspresije adiponektinskih receptora u tumorskom tkivu bolesnika s kolorektalnim karcinomom i BMI-jem bolesnika (188). Prema rezultatima prijašnjih studija i našeg istraživanja možemo zaključiti da serumske koncentracije adiponektina u bolesnika s kolorektalnim karcinomom i u slučaju indeksa tjelesne mase ne prate očekivane razlike i korelacije adiponektina i BMI-ja prisutne u

nekarcinomskoj populaciji. Valja svakako istaknuti i jedan od nedostataka testiranja ove hipoteze: razdiobom ispitanika u skupini prekomjerne tjelesne mase ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) nisu bili obuhvaćeni ispitanici najvišeg III. razreda pretilosti ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) jer ih nije ni bilo. Kako smo naveli, u našoj studiji središnja je vrijednost (medijan) BMI-ja (kg/m^2) iznosio 26,48 (interkvartilnog raspona od 23,97 do 29,83 kg/m^2) u rasponu od 18,29 do 37,1 kg/m^2 . Naime, priroda karcinomske bolesti obilježena je sindromom karcinomske kaheksije koja od samih početaka kolorektalne karcinogeneze i tijekom progresije karcinomske bolesti rezultira metaboličkim katabolizmom s propadanjem mišićnog i masnog tkiva uslijed karcinomskih upalnih procesa u organizmu (197). Bolesnici s kolorektalnim karcinomom češće imaju BMI ispod definiranih vrijednosti normalne tjelesne mase, stoga pripadaju kahektičnoj skupini. Istraživanja pokazuju da je prevalencija kaheksije u bolesnika s kolorektalnim karcinom između 40 % i 50 % (198) te je loš prognostički čimbenik preživljenja tih bolesnika (199). Aiba T. i sur. (2025.) u svojoj su velikoj studiji na ukupno 1036 kirurških ispitanika s kolorektalnim karcinomom utvrdili da je viši BMI kod tih bolesnika od komplikacija povezan isključivo s trajanjem kirurškog postupka i opsegom unutaroperacijskog krvarenja te da je trogodišnje preživljenje bez recidiva karcinomske bolesti pozitivno povezano s višim vrijednostima BMI-ja ($BMI \geq 28,5 \text{ kg/m}^2$), što svakako te bolesnike svrstava u još jednu skupinu koja pripada paradoksima debljine (200). U budućim istraživanjima svakako bi trebalo na većem broju ispitanika obuhvatiti razdiobom sve razrede pretilosti klasificirane prema BMI-ju kako bi se dobila kompletnija slika i jasniji uvid.

Nadalje, indeks tjelesne mase dugi niz godina smatran je zlatnim standardom u kliničkom definiranju i klasifikaciji debljine kao mjera neizravnog iskazivanja udjela masnog tkiva u organizmu, a još ga je 1998. godine prihvatila i Svjetska zdravstvena organizacija (201). Posljednjih godina sve je više studija koje ukazuju na njegove nedostatke u definiranju kliničke debljine kao bolesti povezane s narušenim imunometaboličkim zdravljem pojedinca (202, 203). Kao primjer može se istaknuti velika longitudinalna kohortna studija Chen F i sur. (2024.) na 50 013 ispitanika grupiranih u kliničke razrede debljine prema BMI-ju. Ta je studija utvrdila veću sveukupnu smrtnost u skupini nepretilih sudionika s pridruženim metaboličkim abnormalnostima u odnosu na pretile sudionike bez popratnih metaboličkih komorbiditeta, iz čega proizlazi rastuća spoznaja da samostalno određivanje BMI-ja ne može dati potpuni uvid u metaboličke i

upalne procese unutar organizma te ne može samostalno poslužiti kao pokazatelj metaboličkog zdravlja. Kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom uslijed sindroma kaheksije dolazi do značajnog remodeliranja masnog tkiva čija kompleksnost može nadilaziti jednostavnost BMI-ja. Naposljetku, sama karcinomska bolest sustavno je upalno stanje organizma neovisno o indeksu tjelesne mase (204).

6.4. Perioperacijske vrijednosti adiponektina i upalnih parametara u odnosu na razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a

U literaturi je poznato da su veliki kirurški abdominalni zahvati povezani s razvojem poslijeoperacijskog SIRS-a (33). U dosadašnjim istraživanjima kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom razvoj SIRS-a u ranom razdoblju nakon kirurškog zahvata najčešće je bio povezan s nastankom kirurških komplikacija (205). Posljednjih godina ekstenzivnost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a u istraživanjima se negativno povezuje i s dugoročnim ishodima preživljenja tih bolesnika zbog čega ga se može svrstati u jednu od komplikacija kirurškog zahvata (45). Iz toga proizlazi važnost rane detekcije SIRS-a kao samostalnog entiteta nakon velikih kolorektalnih zahvata.

Adiponektin se kao protuupalni hormon u istraživanjima posljednjih godina posebno istaknuo u kritičnoj bolesti i septičnim stanjima tijekom COVID-19 virusne pandemije (123). Kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom dosadašnja istraživanja povezuju ga s intenzitetom kirurškog stresa i s razvojem kirurških komplikacija (206).

U ovom smo radu istražili protuupalnu ulogu adiponektina u razvoju ranog poslijeoperacijskog SIRS-a u kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom s obzirom na njegovu protuupalnu funkciju i ulogu u kolorektalnom karcinomu. Poslijeoperacijski razvoj SIRS-a definirali smo prisustvom kliničkih kriterija i analizirali niz upalnih parametara koji prikazuju upalno stanje organizma s različitih aspekata imunološkog sustava. Dobiveni rezultati pokazali su da je učestalost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a u prva 72 sata nakon kirurškog zahvata kod naših ispitanika bila 54 %. S obzirom na to da se radilo o elektivnim kirurškim zahvatima i prijeoperacijski optimiziranim bolesnicima, visoki postotak razvoja SIRS-a potkrepljuje dosadašnje tvrdnje u literaturi o magnitudi kirurškog stresa kojim su bolesnici s kolorektalnim

karcinomom izloženi tijekom elektivnih laparotomijskih kolorektalnih resekcija (207).

Usporedbom prijeoperacijskih serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara prema kliničkim kriterijima za razvoj SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata dobiveni rezultati pokazali su da je prijeoperacijski adiponektin pokazao statistički značajnu povezanost s razvojem SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata, zajedno s postojećim upalnim biomarkerima: CRP-om i PCT-om, omjerom CRP-a i albumina. Učestalo su se i 24 sata nakon kirurškog zahvata izmjerene koncentracije nižih vrijednosti serumskog adiponektina te viših vrijednosti CRP-a, CRP/ALB-a i PCT-a pokazale važnima za razvoj SIRS-a unutar 24 sata nakon kirurškog zahvata. Nakon 72 sata serumske koncentracije adiponektina više nisu bile povezane s razvojem SIRS-a.

Iznenadujuće, serumske koncentracije IL-6, određene prijeoperacijski, nisu bile povezane s razvojem SIRS-a nastalim unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata. Među analiziranim koncentracijama više vrijednosti IL-6 određene tek 24 i 72 sata poslije operacije su se pokazale značajnim za razvoj SIRS-a u danom vremenskom okviru.

Upalni indeks SIRI, koji se posljednjih godina uveo u kliničku praksu i istraživanja kao noviji upalni biomarker, također se u prijeoperacijskom razdoblju pokazao statistički značajnim za razvoj SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata (208) (Tablica 5.13., 5.14., 5.15.).

Na temelju statistički značajnih parametara, koji su povezani s razvojem poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata, izvedenim regresijskim analizama za predikciju razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a više prijeoperacijske vrijednosti serumskog adiponektina ($P = 0,02$) povezane su sa smanjenim izgledima za nastanak SIRS-a, što ukazuje na njegovu protuupalnu i protektivnu ulogu tijekom perioperacijskog razdoblja (Tablica 5.16.).

Sagledavanjem analiziranih parametara u cjelini i na temelju izvedene ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti statistički značajnih dijagnostičkih prediktora razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata može se zaključiti da su se prijeoperacijske vrijednosti adiponektina istaknule najvišom statističkom specifičnošću među analiziranim upalnim parametrima. Specifičnost za predikciju razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata iznosila je čak 92 %, uz graničnu (*cut-off*) koncentraciju manju ili jednaku $7\mu\text{g/mL}$ ($P = 0,01$). Statistički

najznačajnijim dijagnostičkim pokazateljem u predikciji razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata pokazale su se prijeoperacijske vrijednosti PCT-a ($P = 0,003$), dok su vrijednosti CRP-a polučile najvišu statističku osjetljivost od 90 % ($P = 0,02$). Prijeoperacijske koncentracije IL-6 statističkom analizom nisu pokazale prediktivnu vrijednost u razvoju poslijeoperacijskog SIRS-a (Tablica 5.19.).

Uvidom u dosadašnja istraživanja u detekciji i monitoriranju poslijeoperacijskog razvoja SIRS-a nakon velikih kolorektalnih resekcija, recentna metaanaliza El-Hussuna A. i sur. (2025.), koja je obuhvatila 49 studija i 9 108 elektivnih kirurških ispitanika, ukazala je na primjenu različitih upalnih biomarkera u kliničkoj praksi u svrhu detekcije razvoja SIRS-a, pri čemu se C-reaktivni protein (CRP) istaknuo kao najčešće istraživani upalni parametar i zlatni standard u usporedbi s ostalim biomarkerima (209). Uz CRP, u dosadašnjim studijama istaknuli su se još i PCT, što je u skladu i s našim rezultatima, te IL-6 kao važan detektor razvoja SIRS-a i poslijeoperacijskih komplikacija (123, 210). U našem istraživanju zanimljivo je da se prijeoperacijski IL-6 nije ni u jednom regresijskom modelu pokazao kao statistički značajan za predikciju razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata. Razlika u odnosu na druga istraživanja koja su vezana za IL-6 kao značajni upalni biomarker u kolorektalnoj kirurgiji jest činjenica da je u većini dosadašnjih studija IL-6 određivan i analiziran tek u poslijeoperacijskom razdoblju u različitim vremenskim intervalima nakon kirurškog zahvata. Primjer tomu recentna je studija Procházka V. i sur. (2023.), provedena na 115 kirurških bolesnika podvrgnutih kolorektalnim kirurškim zahvatima, u kojoj je potvrđena superiornost IL-6 u odnosu na CRP u detekciji upale i poslijeoperacijskih komplikacija, pri čemu su analizirane vrijednosti IL-6 samo u poslijeoperacijskom razdoblju (52). Iako glavni cilj ovoga istraživanja nije bila analiza upalnog biomarkera IL-6 kao prediktora razvoja SIRS-a nakon laparotomijskih onkoloških kolorektalnih resekcija, na temelju navedenih analiza možemo zaključiti da su rezultati ukazali na jednu dodatnu spoznaju: prijeoperacijske vrijednosti IL-6 nisu prediktor ranog razvoja poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora.

Zaključno, nakon analize rezultata vezanih za predikciju razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a i aktualnih upalnih biomarkera možemo potvrditi rečenicu iz uvoda ovog doktorskog rada: „Aktualna znanstvena literatura ne izdvaja ni jedan trenutačno postojeći biomarker akutne sustavne upale kao idealan, tj. onaj koji bi u zadanom

vremenskom intervalu jednog mjerenja polučio visoku senzitivnost, specifičnost i prediktivnu vrijednost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a i komplikacija nakon velikih kolorektalnih resekcija.“ Naše istraživanje je skladu s tom spoznajom.

6.5. Perioperacijske vrijednosti adiponektina s obzirom na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija i trajanje hospitalizacije

Najveći broj dosadašnjih istraživanja vezanih za perioperacijske vrijednosti adiponektina u perifernoj krvi kod kirurških ispitanika s kolorektalnim karcinomom bavio se upravo ispitivanjem povezanosti adiponektina i razvoja kirurških komplikacija, posebno infekcija vezanih za kirurško polje u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Rezultati dosadašnjih istraživanja bilježe kontradiktorne zaključke. Primjerice, Yamamoto H. i sur. u svom su istraživanju na 131 kirurškom ispitaniku s kolorektalnim karcinomom retrospektivnom analizom utvrdili povezanost omjera prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih vrijednosti adiponektina s razvojem poslijeoperacijskih infekcija kod ispitanika, istaknuvši ga kao prediktora infekcijskih komplikacija vezanih za kirurški zahvat (139). Međutim, Ortega-Deballon P. u retrospektivnoj analizi na većem broju ispitanika (njih 142) nije utvrdio povezanost perioperacijskih vrijednosti adiponektina s razvojem poslijeoperacijskih infekcija (211). U prospektivnoj studiji Matsuda A. proveo je istraživanje u koje je bio uključen 41 ispitanik s kolorektalnim karcinomom. Analizom vrijednosti adiponektina u poslijeoperacijskom razdoblju prvog, trećeg, petog i sedmog dana nakon kirurškog zahvata utvrdio je njegovu povezanost s razvojem poslijeoperacijskih infekcija, ističući ga kao nezavisni čimbenik rizika za razvoj infekcijskih komplikacija nakon kirurških kolorektalnih resekcija (212). S obzirom na navedene dosadašnje studije, naše istraživanje također je bilo prospektivno s većim brojem uključenih ispitanika u odnosu na ostala prospektivna istraživanja. Od poslijeoperacijskih komplikacija vezanih za kirurško polje dominirala je lokalna infekcija kirurškog polja koju je razvilo 10 ispitanika (18 %), zatim razvoj ileusa kod 5 (9 %), sekrecija na dren kod 4 (7 %), reoperacija kod 4 (7 %), dehiscijencija anastomoze kod 2 (3 %), disrupcija laparotomijske rane kod 2 (3 %) i krvarenje kod jednog ispitanika (2 %). Od 12 ispitanika koji su razvili nekirurške komplikacije, u poslijeoperacijskom razdoblju dominirao je razvoj upale pluća kod njih sedam (12 %) uz razvoj poslijeoperacijskih bubrežnih komplikacija u jednakom broju (12, 1 %). Respiratornu

insuficijenciju razvilo je pet (9 %) ispitanika, dok je kod jednog (2 %) ispitanika bila potrebna strojna ventilacija. Poslijeoperacijski delirij nastao je kod četiri (7 %) ispitanika, dok se sepsa razvila kod jednog (2 %) ispitanika.

Dobivenim rezultatima analize nismo utvrdili povezanost perioperacijskih koncentracija serumskog adiponektina u trima vremenskim točkama određivanja s razvojem kirurških i nekirurških komplikacija, kao ni infekcija nakon onkoloških kolorektalnih resekcija ($P = 0,42$, $P = 0,28$, $P = 0,46$) (Tablica 5.21. A). Međutim u ovom istraživanju serumske su koncentracije adiponektina bile određene u trima vremenskim točkama mjerenja: prijeoperacijski te tijekom prva 24 i 72 sata nakon kirurškog zahvata. Stoga nismo imali daljnji uvid u njegove vrijednosti tijekom hospitalizacije, dok se u literaturi ukazuje da je najčešće vrijeme razvoja poslijeoperacijskih komplikacija nakon kolorektalnih zahvata od osmog do desetog dana poslije operacije (23, 213). Većina analiziranih proupalnih reaktanata u ovom istraživanju pokazala je statističku značajnu povezanost s razvojem poslijeoperacijskih komplikacija tek 72 sata nakon kirurškog zahvata, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (55, 214) (Tablica 5.21.A i 5.21.B).

Jedan od glavnih ciljeva ove studije bilo je istražiti ulogu adiponektina u razvoju ranog poslijeoperacijskog razvoja SIRS-a nakon velikih onkoloških kolorektalnih resekcija. Rezultati su pokazali da su ispitanici koji su razvili SIRS unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata u prosjeku imali dulje trajanje hospitalizacije u odnosu na one koji nisu razvili SIRS. Dobiveni rezultati također pokazuju da su koncentracije serumskog adiponektina prijeoperacijski i u prva 24 sata nakon kirurškog zahvata statistički značajno povezane s trajanjem hospitalizacije s obzirom na razvoj SIRS-a kod naših ispitanika ($p = 0,007$, $p = 0,005$) (Tablica 5.24., Tablica 5.25.). U skladu s tim, zaista možemo ponoviti uvodnu tvrdnju da je razvoj SIRS-a u ranom poslijeoperacijskom razdoblju nakon onkoloških kolorektalnih zahvata komplikacija sama po sebi i da je povezana s trajanjem hospitalizacije bez obzira na mogući razvoj drugih poslijeoperacijskih komplikacija.

6.6. Ograničenja i znanstveni doprinos istraživanja

Ovo istraživanje imalo je nekoliko ograničenja. Iako je broj uključenih ispitanika zadovoljio uvjete izvođenja regresijskih analiza i ROC krivulja za prediktivne vrijednosti

serumskih koncentracija adiponektina za razvoju poslijeoperacijskog SIRS-a, analizirani broj ispitanika ipak je bio relativno malen u odnosu na indeks tjelesne mase. Naime, razdiobom nisu obuhvaćeni svi razredi pretilosti definirani prema indeksu tjelesne mase, što djelomično ograničava cjelovitiji uvid u povezanost serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara u perioperacijskom razdoblju s obzirom na indeks tjelesne mase. Također, serumske koncentracije adiponektina i upalnih parametara analizirane su na temelju određivanja njihovih koncentracija u samo trima vremenskim točkama perioperacijskog razdoblja. Ekstenzijom vremenskih točaka određivanja serumskih koncentracija adiponektina i upalnih parametara tijekom duljeg razdoblja za vrijeme poslijeoperacijskog praćenja ispitanika svakako bi dalo bolji uvid u odnose analiziranih parametara i razvoja poslijeoperacijskih komplikacija.

Ovo istraživanje također ima svoju snagu. Prema našim saznanjima, ovo je do sada prvo ovakvo istraživanje koje je u perioperacijskom razdoblju kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom nakon laparotomijskih kolorektalnih resekcija istovremeno obuhvatilo i analiziralo serumske koncentracije adiponektina kao potencijalnog upalnog biomarkera u ranom poslijeoperacijskom razvoju sustavnog upalnog odgovora usporedivši ga s vodećim upalnim biomarkerima u literaturi, karakteristikama ispitanika i tumora te razvojem poslijeoperacijskih komplikacija i trajanjem bolničkog liječenja.

Važan doprinos ovoga istraživanja proizlazi iz rezultata kojima smo potvrdili da je adiponektin svojim protuupalnim i protektivnim djelovanjem imunomodulator u organizmu čije koncentracije značajno predviđaju i utječu na razvoj ranog poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom. Također, prijeoperacijske vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom nisu povezane s njihovim indeksom tjelesne mase, moguće kao posljedica promjene adiponektinskog sustava zbog same prirode bolesti kolorektalnog karcinoma.

7. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja djelomično su potvrdili hipotezu da su niže perioperacijske koncentracije serumskog adiponektina povezane s intenzitetom razvoja ranog poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom nakon laparotomijskih kolorektalnih resekcija te da prijeoperacijske koncentracije serumskog adiponektina nisu povezane s indeksom tjelesne mase kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom.

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Niže prijeoperacijske i poslijeoperacijske (24 sata nakon operacije) vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina povezane su s razvojem ranog poslijeoperacijskog SIRS-a nakon laparotomijskih kolorektalnih resekcija kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom.
- Prijeoperacijske vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina značajan su prediktor za razvoj SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata sa specifičnošću predikcije 92 % nakon laparotomijskih kolorektalnih resekcija kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom.
- Niže prijeoperacijske i poslijeoperacijske vrijednosti (24 sata nakon operacije) serumskih koncentracija adiponektina povezane su s trajanjem hospitalizacije kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom koji su poslijeoperacijski razvili SIRS nakon laparotomijskih kolorektalnih resekcija.
- Prijeoperacijske vrijednosti proupalnog biomarkera IL-6 nisu povezane s razvojem ranog poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora nakon laparotomijskih kolorektalnih resekcija kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom.
- Prijeoperacijske koncentracije serumskog adiponektina nisu povezane s indeksom tjelesne mase kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom.

8. SAŽETAK

Uvod: Cilj istraživanja bio je ispitati protuupalnu ulogu perioperacijskih serumskih koncentracija adiponektina u razvoju ranog poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom nakon laparotomijskih kolorektalnih resekcija tumora te istražiti odnos perioperacijskih koncentracija serumskog adiponektina i indeksa tjelesne mase.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 57 ispitanika predviđenih za elektivnu laparotomijsku kolorektalnu resekciju tumora. Svim ispitanicima uključenim u istraživanje prijeoperacijski je određen indeks tjelesne mase (BMI) prema izračunu omjera tjelesne mase (kg) i visine (m²). Uzorkovanje krvi za određivanje adiponektina (APN) te ostalih laboratorijskih upalnih parametara napravljeno je u trima vremenskim točkama mjerenja: prije operacije te 24 sata i 72 sata nakon operacije. Svi ispitanici unutaroperacijski su primili jednaku tehniku opće anestezije i poslijeoperacijske analgezije. Tijekom poslijeoperacijskog praćenja ispitanika unutar prva 72 sata nakon kirurškog zahvata zabilježio se razvoj poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora (SIRS). Dijagnoza razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a postavljena je na temelju kliničkih i laboratorijskih pokazatelja: tahikardija (više od 90 otkucaja u minuti), hipotermija (temperatura manja od 36 °C) ili hipertermija (temperatura viša od 38 °C) te hipokapnija (manje od 4,3 kPa). U obzir su uzete i laboratorijske vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), prokalcitonina (PCT) te broja leukocita i koncentracije laktata u poslijeoperacijskom razdoblju. Tijekom poslijeoperacijskog praćenja ispitanika sve do njihovog otpusta iz bolnice bilježio se razvoj poslijeoperacijskih komplikacija te duljina trajanja hospitalizacije.

Rezultati: Rezultati su pokazali da prijeoperacijske vrijednosti serumskih koncentracija APN-a nisu povezane s BMI-jem ispitanika ($P = 0,2$). Učestalost razvoja poslijeoperacijskog SIRS-a prema kliničko-laboratorijskim kriterijima kod 57 ispitanika nakon elektivne laparotomijske kolorektalne resekcije tumora iznosila je 54 % (31 ispitanik). Ispitanici koji su unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata razvili poslijeoperacijski SIRS, prema kliničko-laboratorijskim dijagnostičkim pokazateljima, imali su statistički značajno niže vrijednosti serumskih koncentracija adiponektina određenih prije operacije i 24 sata nakon operacije. Prijeoperacijske vrijednosti APN-a

iznosile su 10,1 µg/mL (5,3 – 15,1) ($P = 0,03$), dok su vrijednosti APN-a 24 sata nakon operacije bile 7,81 µg/mL (4,83 – 13,23) ($P = 0,01$). Na temelju statističke značajnosti izvedene su regresijske analize za predikciju razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata. Bivarijatnom logističkom regresijom prijeoperacijske serumske koncentracije APN-a pokazale su se dobrim prediktorom za razvoj poslijeoperacijskog SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata ($P = 0,02$, OR 0,92). Izvedenom ROC krivuljom dobivena je osjetljivost i specifičnost prijeoperacijskih serumskih koncentracija APN-a u predikciji razvoja SIRS-a unutar 72 sata nakon kirurškog zahvata, s graničnom (*cut-off*) vrijednosti manjom ili jednakom 7 µg/mL, koja ima osjetljivost 39 % i specifičnost 92 % ($P = 0,01$). Tijekom poslijeoperacijskog praćenja ispitanika, sve do otpusta iz bolnice, utvrđeno je statistički dulje trajanje hospitalizacije kod ispitanika koji su poslijeoperacijski razvili SIRS ($P = 0,04$). Također je utvrđena statistički značajna povezanost serumskih koncentracija APN-a određenih prijeoperacijski i 24 sata nakon kirurškog zahvata s duljinom trajanja hospitalizacije kod ispitanika koji su poslijeoperacijski razvili SIRS ($P = 0,07$, $P = 0,05$). Perioperacijske serumske koncentracije APN-a, određene prije operacije i 72 sata nakon kirurškog zahvata, nisu pokazale povezanost s razvojem poslijeoperacijskih komplikacija kod ispitanika.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su niže perioperacijske koncentracije serumskog adiponektina povezane s intenzitetom razvoja poslijeoperacijskog sustavnog upalnog odgovora u bolesnika s kolorektalnim karcinomom nakon laparotomijskih kolorektalnih resekcija. Također, rezultati su pokazali da prijeoperacijske koncentracije serumskog adiponektina nisu povezane s indeksom tjelesne mase kod kirurških bolesnika s kolorektalnim karcinomom.

Ključne riječi: adiponektin; debljina; interleukin-6; kolorektalna kirurgija; kolorektalne neoplazme; sustavni upalni odgovor

9. SUMMARY

Impact of laparotomy colorectal cancer surgery on serum adiponectin changes and systemic inflammatory response in normal-weight and overweight patients

Introduction: The study aimed to investigate the anti-inflammatory role of perioperative serum adiponectin concentrations in the development of early postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer after laparotomy for colorectal tumor resections, and to examine the relationship between perioperative serum adiponectin concentrations and body mass index.

Subjects and Methods: The study included 57 patients scheduled for elective laparotomy colorectal tumor resection. The body mass index (BMI) was calculated preoperatively for all study subjects as body weight (kg) divided by height squared (m²). Blood samples for the determination of adiponectin (APN) and other laboratory inflammatory parameters were collected at 3 time points: before surgery and at 24 h and 72 h after surgery. All subjects underwent the same general anesthesia and postoperative analgesia technique. During the postoperative follow-up of the subjects within the first 72 h after surgery, the development of postoperative systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was recorded. The diagnosis of postoperative SIRS development was based on the presence of clinical and laboratory indicators: tachycardia > 90 beats/min, hypothermia < 36 °C or hyperthermia > 38 °C, and hypocapnia < 4.3 kPa, concentrations of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), as well as leukocyte count and lactate levels in the postoperative period. During the postoperative follow-up of subjects until their discharge from the hospital, the development of postoperative complications and the length of hospitalization were recorded.

Results: The results showed that preoperative serum APN concentrations were not associated with BMI ($P = 0.2$). The incidence of postoperative SIRS, defined by clinical and laboratory criteria, was 54% (31 of 57) in subjects after elective laparotomy for colorectal resection. In the group of subjects who developed postoperative SIRS within 72 h after surgery according to clinical and laboratory

diagnostic indicators, statistically significantly lower values of serum adiponectin concentrations determined before surgery and 24 h after surgery were found, with APN values preoperatively of 10.1 $\mu\text{g/mL}$ (5.3 - 15.1), ($P = 0.03$), and APN values 24 h after surgery: 7.81 $\mu\text{g/mL}$ (4.83 - 13.23) ($P = 0.01$). Based on statistical significance, regression analyses were performed to predict the development of SIRS within 72 h after surgery. Bivariate logistic regression showed that preoperative serum APN concentrations were a strong predictor of postoperative SIRS development within 72 h after surgery ($P = 0.02$, OR 0.92). The ROC curve analysis showed that preoperative serum APN concentrations predict the development of SIRS within 72 h after surgery, with a cutoff value of $\leq 7 \mu\text{g/mL}$, yielding a sensitivity of 39% and a specificity of 92% ($P = 0.01$). In the postoperative follow-up period until hospital discharge, a longer hospitalization duration (in days) was observed among subjects who developed postoperative SIRS ($P = 0.04$). A statistically significant association was also found between preoperative and 24 h postoperative serum APN concentrations and hospitalization duration in subjects who developed postoperative SIRS ($P = 0.07$ and 0.05, respectively). Serum APN concentrations determined perioperatively before and 72 h after surgery, were not associated with the development of postoperative complications in the subjects.

Conclusion: The results of this study showed that lower perioperative serum adiponectin concentrations are associated with the intensity of the development of the postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer after laparotomy colorectal resections, and that preoperative serum adiponectin concentrations are not associated with the body mass index in surgical patients with colorectal cancer.

Key words: Adiponectin; Adiposity; Colorectal neoplasms; Colorectal Surgery; Interleukin-6; Systemic Inflammatory Response Syndrome

10. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Patel AV, Patel KS, Teras LR. Excess body fatness and cancer risk: a summary of the epidemiologic evidence. *Surg Obes Relat Dis.* 2023;19(7):742-5.
3. Bardou M, Rouland A, Martel M, Loffroy R, Barkun AN, Chapelle N. Review article: obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(3):407-18.
4. Chen Q, Li K, Liu Y, Yu X, Ou F. Association of body composition indicators with colorectal cancer: a hospital-based case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024;150(7):344.
5. Madsen HJ, Gillette RA, Colborn KL, Henderson WG, Dyas AR, Bronsert MR, et al. The association between obesity and postoperative outcomes in a broad surgical population: A 7-year American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement analysis. *Surgery.* 2023;173(5):1213-9.
6. de Bois J, Moor D, Aggarwal G. Systemic response to surgery. *Surgery - Oxford International Edition.* 2023;41(2):117-21.
7. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2017;7(1):16717.
8. Wahl TS, Patel FC, Goss LE, Chu DI, Grams J, Morris MS. The Obese Colorectal Surgery Patient: Surgical Site Infection and Outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(8):938-45.
9. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;159(1):335-49.e15.
10. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut.* 2023;72(2):338-44.
11. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101174.

12. Vabi BW, Gibbs JF, Parker GS. Implications of the growing incidence of global colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(Suppl 2):S387-s98.
13. Waddell O, Keenan J, Frizelle F. Challenges around diagnosis of early onset colorectal cancer, and the case for screening. *ANZ J Surg.* 2024;94(10):1687-92.
14. Ailawadi S, Kaelber DC, Elangovan A. Early-Onset Colorectal Cancer: A Review of Current Insights and a Call for Action. *Biomedicines.* 2025;13(7):1572.
15. Liao Z, Guo JT, Yang F, Wang SP, Sun SY. Screening of colorectal cancer: Methods and strategies. *World J Clin Oncol.* 2024;15(7):799-805.
16. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394(10207):1467-80.
17. Pinheiro M, Moreira DN, Ghidini M. Colon and rectal cancer: An emergent public health problem. *World J Gastroenterol.* 2024;30(7):644-51.
18. George J, Rockall T. Surgery for colorectal cancer. *Surgery (Oxford).* 2023;41(1):35-40.
19. The Lancet G, amp, Hepatology. The rise in early-onset colorectal cancer: now a global issue. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2025;10(2):95.
20. Mao JX, Gao R, Wang Y, Yan XB, Wang HH. Surgical treatment of colorectal cancer: A multidimensional review. *World J Gastrointest Surg.* 2025;17(8):107785.
21. Silaghi A, Serban D, Tudor C, Cristea BM, Tribus LC, Shevchenko I, et al. A Review of Postoperative Complications in Colon Cancer Surgery: The Need for Patient-Centered Therapy. *Journal of Mind and Medical Sciences.* 2025;12(1):21.
22. Mihailescu AA, Gradinaru S, Kraft A, Blendea CD, Capitanu BS, Neagu SI. Enhanced rehabilitation after surgery: principles in the treatment of emergency complicated colorectal cancers - a narrative review. *J Med Life.* 2025;18(3):179-87.
23. Andras D, Lazar AM, Crețoiu D, Berghea F, Georgescu DE, Grigorean V, et al. Analyzing postoperative complications in colorectal cancer surgery: a systematic review enhanced by artificial intelligence. *Front Surg.* 2024;11:1452223.
24. Gustafsson UO, Rockall TA, Wexner S, How KY, Emile S, Marchuk A, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations 2025. *Surgery.* 2025;184:109397.
25. Kannan V, Ullah N, Geddada S, Ibrahim A, Munaf Shakir Al-Qassab Z, Ahmed O, et al. Impact of "Enhanced Recovery After Surgery" (ERAS) protocols vs. traditional

- perioperative care on patient outcomes after colorectal surgery: a systematic review. *Patient Saf Surg.* 2025;19(1):4.
26. Milone M, Desiderio A, Velotti N, Manigrasso M, Vertaldi S, Bracale U, et al. Surgical stress and metabolic response after totally laparoscopic right colectomy. *Scientific Reports.* 2021;11(1):9652.
27. Ma M, Jiang W, Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity.* 2024;57(4):752-71.
28. Kong C, Song W, Fu T. Systemic inflammatory response syndrome is triggered by mitochondrial damage (Review). *Mol Med Rep.* 2022;25(4).
29. Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM. Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia.* 2023;78(3):356-70.
30. Paruk F, Chausse JM. Monitoring the post surgery inflammatory host response. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine.* 2019;3.
31. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. *Surgery.* 2015;157(2):362-80.
32. Neskovic N, Mandic D, Marczi S, Skiljic S, Kristek G, Vinkovic H, et al. Different Pharmacokinetics of Tramadol, O-Demethyltramadol and N-Demethyltramadol in Postoperative Surgical Patients From Those Observed in Medical Patients. *Front Pharmacol.* 2021;12:656748.
33. Kampman SL, Smalbroek BP, Dijksman LM, Smits AB. Postoperative inflammatory response in colorectal cancer surgery: a meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease.* 2023;38(1):233.
34. Viikinkoski E, Aittokallio J, Lehto J, Ollila H, Relander A, Vasankari T, et al. Prolonged Systemic Inflammatory Response Syndrome After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2024;38(3):709-16.
35. McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The impact of the type and severity of postoperative complications on long-term outcomes following surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:168-77.

36. Watt DG, McSorley ST, Park JH, Horgan PG, McMillan DC. A Postoperative Systemic Inflammation Score Predicts Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(4):1100-9.
37. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2009;100(8):1236-9.
38. Warps AK, Tollenaar RAEM, Tanis PJ, Dekker JWT. Postoperative complications after colorectal cancer surgery and the association with long-term survival. *European Journal of Surgical Oncology*. 2022;48(4):873-82.
39. Baddam S, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
40. Burgos-Molina AM, Téllez Santana T, Redondo M, Bravo Romero MJ. The Crucial Role of Inflammation and the Immune System in Colorectal Cancer Carcinogenesis: A Comprehensive Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):6188.
41. Blagov A, Shakhpazyan N, Maltseva O, Korchagina E, Orekhov A. Chronic inflammation in the development of colorectal cancer: pathological model and therapeutic targets. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2025;71(12):101-9.
42. Cheng E, Shi Q, Shields AF, Nixon AB, Shergill AP, Ma C, et al. Association of Inflammatory Biomarkers With Survival Among Patients With Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncology*. 2023;9(3):404-13.
43. Panaiotti L, Lankov T, Petrov A, Olkina A, Karachun A. Systemic Inflammatory Response Markers Pattern after Colorectal Resections for Colorectal Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(2):e92.
44. Yasui K, Shida D, Nakamura Y, Ahiko Y, Tsukamoto S, Kanemitsu Y. Postoperative, but not preoperative, inflammation-based prognostic markers are prognostic factors in stage III colorectal cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2021;124(5):933-41.

45. McSorley ST, Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Postoperative Systemic Inflammatory Response, Complication Severity, and Survival Following Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2832-40.
46. Smajic J, Tupkovic LR, Husic S, Avdagic SS, Hodzic S, Imamovic S. Systemic Inflammatory Response Syndrome in Surgical Patients. *Med Arch*. 2018;72(2):116-9.
47. Smit C, Janssen-Heijnen ML, van Osch F, Rops J, Gielen AHC, van Heinsbergen M, et al. The optimal cut-off value of postoperative day three C-reactive protein to predict for major complications in colorectal cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2025;410(1):85.
48. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, Saito Y, et al. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(6):833-9.
49. Smith SR, Pockney P, Holmes R, Doig F, Attia J, Holliday E, et al. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg*. 2018;88(5):440-4.
50. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Groot Koerkamp B, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(7):861-73.
51. Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg*. 2016;263(6):1207-12.
52. Procházka V, Lacina L, Smetana K, Jr., Svoboda M, Skřivanová K, Beňovská M, et al. Serum concentrations of proinflammatory biomarker interleukin-6 (IL-6) as a predictor of postoperative complications after elective colorectal surgery. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):384.
53. Su'a B, Tutone S, MacFater W, Barazanchi A, Xia W, Zeng I, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery*. 2020;90(5):675-80.
54. Yeung DE, Peterknecht E, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torrance AW. C-reactive protein can predict anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2021;36(6):1147-62.

55. Bona D, Danelli P, Sozzi A, Sanzi M, Cayre L, Lombardo F, et al. C-reactive Protein and Procalcitonin Levels to Predict Anastomotic Leak After Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2023;27(1):166-79.
56. Rauduvytė K, Kazlauskaitė P, Kryžauskas M, Ignatavičius P, Poškus T, Sabaliauskaitė R, et al. Preoperative TNF- α predicts uneventful postoperative outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Scientific Reports*. 2025;15(1):21878.
57. Shen X, Xiang M, Tang J, Xiong G, Zhang K, Xia T, et al. Evaluation of peripheral blood inflammation indexes as prognostic markers for colorectal cancer metastasis. *Scientific Reports*. 2024;14(1):20489.
58. Negrut RL, Cote A, Feder B, Bodog FD, Maghiar AM. Comparative Prognostic Role of PLR and NLR in Colon Cancer: A Retrospective Analysis of Preoperative Inflammatory Markers. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(9).
59. Xu N, Zhang JX, Zhang JJ, Huang Z, Mao LC, Zhang ZY, et al. The prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in colorectal cancer and colorectal anastomotic leakage patients: a retrospective study. *BMC Surg*. 2025;25(1):57.
60. Dolan RD, McSorley ST, Park JH, Watt DG, Roxburgh CS, Horgan PG, et al. The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: comparison of composite ratios and cumulative scores. *British Journal of Cancer*. 2018;119(1):40-51.
61. Menyhart O, Fekete JT, Győrffy B. Inflammation and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of the Prognostic Significance of the Systemic Immune–Inflammation Index (SII) and the Systemic Inflammation Response Index (SIRI). *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8441.
62. Hayama T, Ochiai H, Ozawa T, Miyata T, Asako K, Fukushima Y, et al. High systemic inflammation response index (SIRI) level as a prognostic factor for colorectal cancer patients after curative surgery: a single-center retrospective analysis. *Sci Rep*. 2025;15(1):1008.

63. Yang J, Xu H, Guo X, Zhang J, Ye X, Yang Y, et al. Pretreatment Inflammatory Indexes as Prognostic Predictors for Survival in Colorectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Scientific Reports*. 2018;8(1):3044.
64. Guo G, Hu X, Gao T, Zhou H, Li B, Zhou C, et al. Potential impact of platelet-to-lymphocyte ratio on prognosis in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Surgery*. 2023;Volume 10 - 2023.
65. Menyhart O, Fekete JT, Gyórfy B. Inflammation and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of the Prognostic Significance of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Systemic Inflammation Response Index (SIRI). *Int J Mol Sci*. 2024;25(15).
66. Lee J, Kim SY. [Obesity and Colorectal Cancer]. *Korean J Gastroenterol*. 2023;82(2):63-72.
67. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S4-s9.
68. The Lancet G, amp, Hepatology. Obesity: another ongoing pandemic. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(6):411.
69. Wu N, Chen Y, Li G. Association of High Body Mass Index in Early Life With the Development of Colorectal Cancer. *Cancer Control*. 2024;31:10732748241270582.
70. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, Dorje P. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg*. 2007;31(3):556-60; discussion 61.
71. Bazurro S, Ball L, Pelosi P. Perioperative management of obese patient. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):560-7.
72. Blüher M. An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2025;27(S2):3-19.
73. Panteleimonitis S, Popeskou S, Harper M, Kandala N, Figueiredo N, Qureshi T, et al. Minimally invasive colorectal surgery in the morbid obese: does size really matter? *Surg Endosc*. 2018;32(8):3486-94.
74. Sarno G, Simancas-Racines D, Gargiulo A, Tedesco A, Iacone B, Reytor-González C, et al. Impact of obesity on postoperative complications in colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Cancer Biology*. 2025;113:176-89.

75. Qiao Y, Zhang T, Bai T, Peng X, Lin H, Zhang A. Effect of body mass index on surgical site wound infection, mortality, and postoperative hospital stay in subjects undergoing possibly curative surgery for colorectal cancer: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2023;20(1):164-72.
76. Yu L, Wu W, Xia S, Li Y, Xu Z. Visceral obesity and anastomotic leakage rates in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1224196.
77. Lee KC, Chung KC, Chen HH, Cheng KC, Wu KL, Song LC. The impact of obesity on postoperative outcomes in colorectal cancer patients: a retrospective database study. *Support Care Cancer.* 2022;30(3):2151-61.
78. Juvik AF, Fransgaard T, Roikjær O. Post-operative complications after colorectal cancer surgery increased with higher BMI. *Dan Med J.* 2023;70(4).
79. Pérez-Hernández AI, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:65.
80. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9).
81. Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers.* 2024;16(8):1530.
82. Liang Y, Zhang N, Wang M, Liu Y, Ma L, Wang Q, et al. Distributions and Trends of the Global Burden of Colorectal Cancer Attributable to Dietary Risk Factors over the Past 30 Years. *Nutrients.* 2023;16(1).
83. Lu L, Mullins CS, Schafmayer C, Zeißig S, Linnebacher M. A global assessment of recent trends in gastrointestinal cancer and lifestyle-associated risk factors. *Cancer Commun (Lond).* 2021;41(11):1137-51.
84. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Lehoczki A, Fekete JT, Ungvari A, et al. Overweight and obesity significantly increase colorectal cancer risk: a meta-analysis of 66 studies revealing a 25-57% elevation in risk. *Geroscience.* 2025;47(3):3343-64.
85. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(6):1229-40.e5.

86. Sinn DH, Min YW, Son HJ, Rhee PL, Paik SW, Hong SN, et al. Metabolically-healthy obesity is associated with higher prevalence of colorectal adenoma. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179480.
87. Lu B, Qian JM, Li JN. The metabolic syndrome and its components as prognostic factors in colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(2):187-96.
88. Mili N, Paschou SA, Goulis DG, Dimopoulos MA, Lambrinou I, Psaltopoulou T. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. *Endocrine*. 2021;74(3):478-97.
89. Shen X, Wang Y, Zhao R, Wan Q, Wu Y, Zhao L, et al. Metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(10):2215-25.
90. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2).
91. Sun M, Fritz J, Häggström C, Bjørge T, Nagel G, Manjer J, et al. Metabolically (un)healthy obesity and risk of obesity-related cancers: a pooled study. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115(4):456-67.
92. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(7):1323-34.
93. Wu Y, Li D, Vermund SH. Advantages and Limitations of the Body Mass Index (BMI) to Assess Adult Obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2024;21(6):757.
94. Shuster A, Atlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):1-10.
95. Hashemi Madani N, Etemadi A, Nalini M, Poustchi H, Khajavi A, Mirzazade E, et al. Obesity and incident gastrointestinal cancers: overall body size or central obesity measures, which factor matters? *Eur J Cancer Prev*. 2021;30(3):267-74.

96. Safizadeh F, Mandic M, Schöttker B, Hoffmeister M, Brenner H. Central obesity may account for most of the colorectal cancer risk linked to obesity: evidence from the UK Biobank prospective cohort. *International Journal of Obesity*. 2025;49(4):619-26.
97. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(9):e12997.
98. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31-55.
99. Gkrinia EMM, Belančić A. The Mechanisms of Chronic Inflammation in Obesity and Potential Therapeutic Strategies: A Narrative Review. *Current Issues in Molecular Biology*. 2025;47(5):357.
100. Gonzalez-Gutierrez L, Motiño O, Barriuso D, de la Puente-Aldea J, Alvarez-Frutos L, Kroemer G, et al. Obesity-Associated Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16).
101. Percario R, Panaccio P, di Mola FF, Grottola T, Di Sebastiano P. The Complex Network between Inflammation and Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24).
102. Socol CT, Chira A, Martinez-Sanchez MA, Nuñez-Sanchez MA, Maerescu CM, Mierlita D, et al. Leptin Signaling in Obesity and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9).
103. Dhawan D, Sharma S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105737.
104. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus*. 2022;14(2):e22711.
105. Simpson F, Whitehead JP. Adiponectin--it's all about the modifications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(6):785-8.
106. Metin Aksu N, Yazgan Aksoy D, Akkaş M, Çınar N, Uçar F, Yıldız OB, et al. Adiponectin levels decrease independently of body mass index and diabetes type after the normalization of hyperglycemia. *Turk J Med Sci*. 2020;50(2):312-5.
107. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim JY, Yi J, Hamilton MP, et al. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes*. 2009;58(9):1961-70.

108. Simpson F, Whitehead JP. Adiponectin—It's all about the modifications. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010;42(6):785-8.
109. Roy B, Palaniyandi SS. Tissue-specific role and associated downstream signaling pathways of adiponectin. *Cell Biosci*. 2021;11(1):77.
110. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003;278(41):40352-63.
111. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):15-23.
112. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).
113. Post A, Bakker SJL, Dullaart RPF. Obesity, adipokines and COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(8):e13313.
114. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1219.
115. Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24).
116. Salvator H, Grassin-Delyle S, Brollo M, Couderc LJ, Abrial C, Victoni T, et al. Adiponectin Inhibits the Production of TNF- α , IL-6 and Chemokines by Human Lung Macrophages. *Front Pharmacol*. 2021;12:718929.
117. Wang X, Buechler NL, Yoza BK, McCall CE, Vachharajani V. Adiponectin treatment attenuates inflammatory response during early sepsis in obese mice. *J Inflamm Res*. 2016;9:167-74.
118. Zhang L, Lin Y, Zhang Z, Chen Y, Zhong J. Immune regulation and organ damage link adiponectin to sepsis. *Front Immunol*. 2024;15:1444884.
119. Cao Y, Yang T, Yu S, Sun G, Gu C, Yi D. Relationships of adiponectin with markers of systemic inflammation and insulin resistance in infants undergoing open cardiac surgery. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:187940.
120. Ekström M, Söderberg S, Tornvall P. Acute Systemic Inflammation is Unlikely to Affect Adiponectin and Leptin Synthesis in Humans. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:7.

121. Gianoli S, Tang J, Odegard KC, Yuki K, Koutsogiannaki S. Harnessing adiponectin for sepsis: current knowledge, clinical insights and future therapies. *Crit Care*. 2025;29(1):300.
122. Grewal T, Buechler C. Physiological Activities of Adiponectin Provide Therapeutic Opportunities in Sepsis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2025;30(6):26129.
123. Pavel V, Răth U, Schmid S, Krautbauer S, Keller D, Amend P, et al. Serum Adiponectin Predicts COVID-19 Severity. *Biomedicines*. 2024;12(5).
124. Perrotta F, Scialò F, Mallardo M, Signoriello G, D'Agnano V, Bianco A, et al. Adiponectin, Leptin, and Resistin Are Dysregulated in Patients Infected by SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1131.
125. Gariballa S, Alkaabi J, Yasin J, Al Essa A. Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss. *BMC Endocrine Disorders*. 2019;19(1):55.
126. Kim MJ, Kim SW, Ha B, Kim HS, Kwon SH, Jin J, et al. Persistent influence of past obesity on current adiponectin levels and mortality in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2025;40(2):299-309.
127. Macleod A, Scheurlen KM, Burton JF, Parks MA, Sumy MSA, Gaskins JT, et al. Systemic adiponectin levels in colorectal cancer and adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2023;47(10):911-21.
128. Srivani G, Dariya B, Nagaraju GP, Alam A. Adiponectin Signaling in Colorectal Cancer. In: Raju GSR, Bhaskar LVKS, editors. *Theranostics Approaches to Gastric and Colon Cancer*. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 29-48.
129. Burgos-Molina AM, Téllez Santana T, Redondo M, Bravo Romero MJ. The Crucial Role of Inflammation and the Immune System in Colorectal Cancer Carcinogenesis: A Comprehensive Perspective. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11).
130. Vahed IE, Moshgelgosha M, Kor A, Minadi M, Ebrahimi F, Azhdarian A, et al. The role of Adiponectin and Leptin in Colorectal Cancer and Adenoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2025;25(1):968.
131. Capuozzo M, Celotto V, Landi L, Ferrara F, Sabbatino F, Perri F, et al. Beyond Body Size: Adiponectin as a Key Player in Obesity-Driven Cancers. *Nutr Cancer*. 2023;75(10):1848-62.

132. Li Y, Luo Y, Ran Y, Lu F, Qin Y. Biomarkers of inflammation and colorectal cancer risk. *Front Oncol.* 2025;15:1514009.
133. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F. Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5177-90.
134. Nguyen L, Shanmugan S. A Review Article: The Relationship Between Obesity and Colorectal Cancer. *Curr Diab Rep.* 2024;25(1):8.
135. Macleod A, Scheurlen KM, Burton JF, Parks MA, Sumy MSA, Gaskins JT, et al. Systemic adiponectin levels in colorectal cancer and adenoma: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity.* 2023;47(10):911-21.
136. Xu XT, Xu Q, Tong JL, Zhu MM, Huang ML, Ran ZH, et al. Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma. *J Dig Dis.* 2011;12(4):234-44.
137. An W, Bai Y, Deng SX, Gao J, Ben QW, Cai QC, et al. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21(2):126-33.
138. Wang Y, Li J, Fu X, Li J, Liu L, Alkohlani A, et al. Association of circulating leptin and adiponectin levels with colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Epidemiol.* 2021;73:101958.
139. Yamamoto H, Maeda K, Arima H, Sonoda H, Shimizu T, Mekata E, et al. Perioperative Adiponectin Measurement is Useful for Prediction of Postoperative Infection in Patients with Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2016;23(4):540-5.
140. Shi W, Lou J, Zhang X, Ji Y, Weng X, Du J. Adipose tissue alleviates the stress response by releasing adiponectin during laparoscopic surgery in patients with colorectal cancer. *Lipids in Health and Disease.* 2021;20(1):166.
141. Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

142. Monticelli A, Van Grootven B. Exploring Established Cut-Off Points for Pain Levels in the Numeric Rating Scale: Insights From a Literature Overview. *Pain Management Nursing*. 2025;26(6):689-95.
143. Nešković N, Marczi S, Mandić D, Mraovic B, Škiljić S, Kristek G, et al. ANALGESIC EFFECT OF TRAMADOL IS NOT ALTERED BY POSTOPERATIVE SYSTEMIC INFLAMMATION AFTER MAJOR ABDOMINAL SURGERY. *Acta Clin Croat*. 2021;60(2):268-75.
144. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. [Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome.]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(6):630-8.
145. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25(6):1454-5.
146. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
147. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 1):67-72.
148. Janjua MS, Spurling BC, Arthur ME. Postoperative Delirium. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
149. Xiao MZ, Liu CX, Zhou LG, Yang Y, Wang Y. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(8):e32991.
150. Zhang Y, Bao HG, Lv YL, Si YN, Han L, Wang HY, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after colorectal surgery. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):6.
151. Kellum JA. Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):621-32.
152. Lindholm S, Lindskogen S, Gamage B, Kurlberg G, Ljungman D. Measuring quality in colorectal cancer surgery in low- and middle-income countries: The Clavien-

- Dindo classification in a Sri Lankan cohort. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;79:104018.
153. Degerli MS, Canturk AO, Bozkurt H, Alpay O, Akinci M, Altundal YE, et al. Systematic assessment of complications after laparoscopic colorectal surgery for advanced colorectal cancer: A retrospective study using Clavien-Dindo classification, 5-year experience. *Malawi Med J*. 2022;34(1):49-52.
154. Flegal KM, Kit BK, Graubard BI. Body Mass Index Categories in Observational Studies of Weight and Risk of Death. *American Journal of Epidemiology*. 2014;180(3):288-96.
155. Misra A, Dhurandhar NV. Current formula for calculating body mass index is applicable to Asian populations. *Nutrition & Diabetes*. 2019;9(1):3.
156. Engin A. Adiponectin Resistance in Obesity: Adiponectin Leptin/Insulin Interaction. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:431-62.
157. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117-28.
158. He L, Xuan W, Liu D, Zhong J, Luo H, Cui H, et al. The role of adiponectin in the association between abdominal obesity and type 2 diabetes: a mediation analysis among 232,438 Chinese participants. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15.
159. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4):1180.
160. Cimini FA, Sentinelli F, Oldani A, Barchetta I, Cavallo MG. Adipose Tissue Dysfunction and Metabolic Diseases: The Role of Vitamin D/Vitamin D Receptor Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(21):10256.
161. Taguri M, Kuchiba A, Yamaji T, Sawada N, Goto A, Iwasaki M, et al. Importance of Circulating Leptin and Adiponectin in the Causal Pathways Between Obesity and the Development of Colorectal Cancer in Japanese Men. *J Epidemiol*. 2024;34(12):563-9.
162. Otani K, Ishihara S, Yamaguchi H, Muroto K, Yasuda K, Nishikawa T, et al. Adiponectin and colorectal cancer. *Surgery Today*. 2017;47(2):151-8.

163. Chandler PD, Buring JE, Manson JE, Moorthy MV, Zhang S, Lee IM, et al. Association between plasma adiponectin levels and colorectal cancer risk in women. *Cancer Causes Control*. 2015;26(7):1047-52.
164. Wang Y, Li J, Fu X, Li J, Liu L, Alkohani A, et al. Association of circulating leptin and adiponectin levels with colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Epidemiology*. 2021;73:101958.
165. Chakraborty D, Jin W, Wang J. The bifurcated role of adiponectin in colorectal cancer. *Life Sci*. 2021;278:119524.
166. Matsuda A, Matsutani T, Sasajima K, Furukawa K, Tajiri T, Tamura K, et al. Preoperative plasma adiponectin level is a risk factor for postoperative infection following colorectal cancer surgery. *J Surg Res*. 2009;157(2):227-34.
167. Yamamoto H, Maeda K, Arima H, Sonoda H, Shimizu T, Mekata E, et al. Perioperative Adiponectin Measurement is Useful for Prediction of Postoperative Infection in Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(Suppl 4):540-5.
168. Ortega-Deballon P, Ménégaut L, Fournel I, Orry D, Masson D, Biquet C, et al. Are Adiponectin and Leptin Good Predictors of Surgical Infection after Colorectal Surgery? A Prospective Study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(5):566-71.
169. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critical Care*. 2011;15(2):221.
170. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63.
171. Thaler A, Kanety H, Avni T, Mishali D, Hemi R, Yissaschar E, et al. Postoperative adiponectin levels in pediatric patients undergoing open heart surgery. *Biomed Res Int*. 2013;2013:408680.
172. Ramirez-Falcon M, Suarez-Pajes E, Flores C. Defining the Differential Corticosteroid Response Basis from Multiple Omics Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(24):13611.
173. Shibata J, Ishihara S, Tada N, Kawai K, Tsuno NH, Yamaguchi H, et al. Surgical stress response after colorectal resection: a comparison of robotic, laparoscopic, and open surgery. *Techniques in Coloproctology*. 2015;19(5):275-80.
174. Böttner A, Kratzsch Jr, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, et al. Gender Differences of Adiponectin Levels Develop during the Progression of Puberty and Are

Related to Serum Androgen Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(8):4053-61.

175. Arai Y, Kamide K, Hirose N. Adipokines and Aging: Findings From Centenarians and the Very Old. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;Volume 10 - 2019.

176. Riestra P, Garcia-Anguila A, Ortega L, Garcés C. Relationship of Adiponectin with Sex Hormone Levels in Adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*. 2013;79(2):83-7.

177. Manieri E, Herrera-Melle L, Mora A, Tomás-Loba A, Leiva-Vega L, Fernández DI, et al. Adiponectin accounts for gender differences in hepatocellular carcinoma incidence. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;216(5):1108-19.

178. Mester P, Răth U, Schmid S, Müller M, Buechler C, Pavel V. Exploring the Relationship between Plasma Adiponectin, Gender, and Underlying Diseases in Severe Illness. *Biomedicines*. 2023;11(12):3287.

179. Florescu A, Branisteanu D, Bilha S, Scripcariu D, Florescu I, Scripcariu V, et al. Leptin and adiponectin dynamics at patients with rectal neoplasm - Gender differences. *PLoS One*. 2019;14(8):e0212471.

180. Feder S, Kandulski A, Schacherer D, Weiss TS, Buechler C. Serum Adiponectin Levels Do Not Distinguish Primary from Metastatic Liver Tumors. *Anticancer Res*. 2020;40(1):143-51.

181. de Abreu VG, Martins CJM, de Oliveira PAC, Francischetti EA. High-molecular weight adiponectin/HOMA-IR ratio as a biomarker of metabolic syndrome in urban multiethnic Brazilian subjects. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180947.

182. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(3):263-70.

183. Błażejewska W, Dąbrowska J, Michałowska J, Bogdański P. The Role of Adiponectin and ADIPOQ Variation in Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Genes*. 2025;16(6):699.

184. Grigoraș A, Amalinei C. Multi-Faceted Role of Cancer-Associated Adipocytes in Colorectal Cancer. *Biomedicines*. 2023;11(9).

185. Gialamas SP, Petridou ET, Tseleni-Balafouta S, Spyridopoulos TN, Matsoukis IL, Kondi-Pafiti A, et al. Serum adiponectin levels and tissue expression of adiponectin

- receptors are associated with risk, stage, and grade of colorectal cancer. *Metabolism*. 2011;60(11):1530-8.
186. Parmesh P, Udipi Shastri D, Goni M, Bargale AB, Khandagale AS. mRNA expression profiling of leptin and adiponectin and its receptors in colorectal carcinoma – Biomarker development. *Advances in Cancer Biology - Metastasis*. 2024;10:100118.
187. Polito R, Nigro E, Fei L, L DEM, Monaco ML, D'Amico R, et al. Adiponectin Is Inversely Associated With Tumour Grade in Colorectal Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3751-7.
188. Parmesh P, Dinesh US, Khandagale AS, Bapu AB, Sadashiv R, Reddy P. CORRELATION OF LEPTIN AND ADIPONECTIN RECEPTOR EXPRESSION WITH CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN COLORECTAL CARCINOMA - A CROSS-SECTIONAL PROSPECTIVE STUDY. *Arq Gastroenterol*. 2024;61:e24016.
189. Reehorst CM, Mooi JK, Uy CJ, Needham KA, Ellis S, Luk IY, et al. Differentiation grade is highly concordant between matched primary and metastatic colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2025;42(6):61.
190. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol*. 2009;34(2):339-44.
191. Mihajlović M, Ninić A, Ostojić M, Sopić M, Stefanović A, Vekić J, et al. Association of Adiponectin Receptors with Metabolic and Immune Homeostasis Parameters in Colorectal Cancer: In Silico Analysis and Observational Findings. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(22):14995.
192. Wei Y, Zhu F, Gong J, Yang J, Zhang T, Gu L, et al. High Visceral to Subcutaneous Fat Ratio Is Associated with Increased Postoperative Inflammatory Response after Colorectal Resection in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:6270514.
193. Conti C, Pedrazzani C, Turri G, Gecchele G, Valdegamberi A, Ruzzenente A, et al. Visceral obesity enhances inflammatory response after laparoscopic colorectal resection. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14795.
194. Lasselín J, Magne E, Beau C, Ledaguenel P, Dexpert S, Aubert A, et al. Adipose Inflammation in Obesity: Relationship With Circulating Levels of Inflammatory Markers

- and Association With Surgery-Induced Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(1):E53-E61.
195. Villarreal-Calderon JR, Cuellar-Tamez R, Castillo EC, Luna-Ceron E, García-Rivas G, Elizondo-Montemayor L. Metabolic shift precedes the resolution of inflammation in a cohort of patients undergoing bariatric and metabolic surgery. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12127.
196. Ion R-M, Hutanu A, Sala DT, Muresan MG, Fodor SR, Voidazan S, et al. Short-Term Changes in TNF-Alpha, IL-6 and Adiponectin Following Bariatric Surgery in Caucasian Obese Adults: An Observational Case–Control Study. *Medicina*. 2024;60(11):1789.
197. Law ML. Cancer cachexia: Pathophysiology and association with cancer-related pain. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:971295.
198. Jafri SH, Previgliano C, Khandelwal K, Shi R. Cachexia Index in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Med Insights Oncol*. 2015;9:87-93.
199. Qin Y, Xie H, Liu T, Zhang H, Liu C, Li X, et al. Prognostic value of the fat-free mass index-based cachexia index in patients with colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2024;14(1):24390.
200. Aiba T, Akagi T, Shiroshita H, Nakajima K, Ohyama T, Kinjo T, et al. Impact of body mass index as a continuous variable on short- and long-term outcomes in patients undergoing laparoscopic surgery for colon cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2025;9(3):392-400.
201. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
202. Byker Shanks C, Bruening M, Yaroch AL. BMI or not to BMI? debating the value of body mass index as a measure of health in adults. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2025;22(1):23.
203. Tsuchiya K, Tsutsumi T. Beyond the BMI Paradox: Unraveling the Cellular and Molecular Determinants of Metabolic Health in Obesity. *Biomolecules*. 2025;15(9).
204. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4383-404.

205. Koirala U, Thapa PB, Joshi MR, Singh DR, Sharma SK. Systemic Inflammatory Response Syndrome following Gastrointestinal Surgery. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2017;56(206):221-5.
206. Tojek K, Anaszewicz M, Szukay B, Czerniak B, Socha E, Lis K, et al. Circulating Leptin, Adiponectin, and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients Undergoing Surgery Due to Colorectal Cancer. *Digestion.* 2019;102(2):246-55.
207. Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Völkel V, Fürst A. Impact of laparoscopic versus open surgery on humoral immunity in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2024;38(2):540-53.
208. Hayama T, Ochiai H, Ozawa T, Miyata T, Asako K, Fukushima Y, et al. High systemic inflammation response index (SIRI) level as a prognostic factor for colorectal cancer patients after curative surgery: a single-center retrospective analysis. *Scientific Reports.* 2025;15(1):1008.
209. El-Hussuna A, Hussain MI, Cuk P, Ellebæk MB. A systematic review on biomarkers implemented to measure surgical stress response in patients undergoing colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2025;40(1):168.
210. Rettig TCD, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EMW, Noordzij PG. Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Annals of Surgery.* 2016;263(6):1207-12.
211. Ortega-Deballon P, Ménégaut L, Fournel I, Orry D, Masson D, Binquet C, et al. Are Adiponectin and Leptin Good Predictors of Surgical Infection after Colorectal Surgery? A Prospective Study. *Surgical Infections.* 2015;16(5):566-71.
212. Matsuda A, Matsutani T, Sasajima K, Furukawa K, Tajiri T, Tamura K, et al. Preoperative Plasma Adiponectin Level Is a Risk Factor for Postoperative Infection Following Colorectal Cancer Surgery. *Journal of Surgical Research.* 2009;157(2):227-34.
213. Martin D, Hübner M, Moulin E, Pache B, Clerc D, Hahnloser D, et al. Timing, diagnosis, and treatment of surgical site infections after colonic surgery: prospective surveillance of 1263 patients. *J Hosp Infect.* 2018;100(4):393-9.
214. Su'a B, Tutone S, MacFater W, Barazanchi A, Xia W, Zeng I, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020;90(5):675-80.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podatci

Ime i prezime: Sonja Škiljić

Datum rođenja: 24. ožujka 1985.

Zanimanje: doktor medicine, specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine

Adresa: Podgoračka 33, Osijek

Adresa elektroničke pošte: skiljicsonja@gmail.com

Obrazovanje

- **2004. – 2010.**
Preddiplomski studij medicine,
Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
- **2018. – danas**
Specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine
Klinički bolnički centar Osijek
- **2015. – 2016.**
Poslijediplomski integrirani specijalistički studij
Anesteziologija, reanimatologija, intenzivna medicina
Klinički bolnički centar Osijek
- **2018. – 2019.**
Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo
Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
- **2023.**
obrana završnog specijalističkog rada - magistar struke
Klinički bolnički centar Osijek
Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera
- **od 2023. – trenutačno**
uža specijalizacija iz područja anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine
intenzivna medicina

Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i Zavod intenzivnu medicinu

Zaposlenje

- **od 2013. – trenutačno**
Klinički bolnički centar Osijek
- **od 2023. – trenutačno**
Croatia poliklinika
- **od 2018. – trenutačno**
asistent na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu
Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
- **2016. – 2017.**
HMP Plitvička jezera
- **2011. – 2013.**
doktor medicine
PZZ HMP OBŽ

Stručni tečajevi

- C. E. E. A. 5. tečaj – Neurologija regionalna anestezija i liječenja bola (2024.), Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Rijeka, Hrvatska
- *Intermediate Training Course in Transplant Procurement Management* (2016.)
Donation and Transplantation Institute Spain, Split, Croatia
- Ultrazvukom vođeni periferni blokovi u regionalnoj anesteziji i liječenju boli (2017.), Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska
- Europski proljetni simpozij dišnog puta (2014.), Europsko društvo za dišni put i Hrvatsko društvo za zbrinjavanje otežanog dišnog puta Hrvatskog liječničkog zbora, Zagreb, Hrvatska
- Poslijediplomski tečaj mehaničke ventilacije (2017.), Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Dubrovnik, Hrvatska
- Ultrazvuk u hitnoj i intenzivnoj medicini (2023.), Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Rijeka, Hrvatska

- Opći instruktorski tečaj (2015.), Europsko društvo za reanimatologiju i Hrvatsko društvo za reanimatologiju, Slavonski Brod, Hrvatska
- *GIC – Generic instructor course* (2016.), Europsko društvo za reanimatologiju i Hrvatsko društvo za reanimatologiju, Split, Hrvatska

Projekti

- IP16: „Liječenje kronične boli u realnom vremenu pomoću digitalne inteligencije “ , voditelj projekta izv. prof. dr. sc. Ivan Radoš (2025.) - suradnik na institucijskom projektu MEFOS-a
- IP4: „Utjecaj apneičke oksigenacije neventiliranog plućnog krila na lokalni i sistemni upalni odgovor tijekom operacija tumora i pluća “, voditelj projekta dr. sc. Nenad Nešković (2024.) - suradnik na institucijskom projektu MEFOS-a
- IP27: „Utjecaj perioperacijskih vrijednosti serumskog adiponektina na razvoj sustavnog upalnog odgovora kod pretilih bolesnika podvrgnutih velikim kolorektalnim zahvatima “, voditelj projekta dr. sc. Nenad Nešković (2023.) - suradnik na institucijskom projektu MEFOS-a
- IP6: „Učinak intraoperacijske primjene deksmedetomidina, propofola i midazolama na postoperacijske razine serumskih markera sustavne upale i razvoj postoperacijskog kognitivnog poremećaja kod pacijenata operiranih zbog pertrohanternih prijeloma bedrene kosti “, voditelj projekta dr. sc. Nenad Nešković (2022.) – suradnik na institucijskom projektu MEFOS-a
- IP1: „Povezanost postoperacijskog upalnog odgovora, cirkulirajućih pokazatelja neuroinflamacije i kognitivnih poremećaja nakon operacija u općoj anesteziji kod kardiokirurških pacijenata “, voditeljica projekta prof. dr. sc. Slavica Kvolik (2021.) – suradnik na institucijskom projektu MEFOS-a

Publikacije

1. Nešković N, Budrovac D, Kristek G, Kovačić B, Škiljić S. Postoperative cognitive dysfunction: Review of pathophysiology, diagnostics and preventive strategies. *J Perioper Pract.* 2025;35(1-2):47-56.
2. Koruga N, Kovačić B, Rončević A, Dmitrović B, Požgain Z, Soldo Koruga A, et al. A Rare Case of a Gigantic Retroperitoneal Schwannoma. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(8).
3. Koruga N, Rončević A, Koruga AS, Rajc J, Flam J, Rotim T, et al. A rare presentation of leiomyosarcoma metastasis to the cervical spine: A case report and a brief review. *Surg Neurol Int.* 2024;15:128.
4. Skiljic S, Budrovac D, Cicvaric A, Neskovic N, Kvolik S. Advances in Analgosedation and Periprocedural Care for Gastrointestinal Endoscopy. *Life (Basel).* 2023;13(2).
5. Škiljić S, Nešković N, Kristek G, Milić M, Vinković H, Kedačić K, et al. POINT-OF-CARE DIAGNOSTIC APPROACH IN A CRITICALLY ILL PATIENT WITH SEVERE BLEEDING FROM URINARY TRACT. *Acta Clin Croat.* 2023;62(Suppl2):138-42.
6. Koruga N, Soldo Koruga A, Butković Soldo S, Rončević R, Rotim T, Turk T, et al. The COVID-19 Pandemic and Elective Spine Surgery-A Single Center Experience. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9).
7. Nešković N, Drenjančević D, Kvolik S, Škiljić S, Budrovac D, Drenjančević IH. Predictive role of selected biomarkers in differentiating gram-positive from gram-negative sepsis in surgical patients: a retrospective study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2023;55(5):319-25.
8. Budrovac D, Radoš I, Hnatešen D, Haršanji-Drenjančević I, Tot OK, Katić F, et al. Effectiveness of Epidural Steroid Injection Depending on Discoradicular Contact: A Prospective Randomized Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4).
9. Kvolik S, Koruga N, Skiljic S. Analgesia in the Neurosurgical Intensive Care Unit. *Front Neurol.* 2021;12:819613.
10. Nešković N, Marczi S, Mandić D, Mraovic B, Škiljić S, Kristek G, et al. ANALGESIC EFFECT OF TRAMADOL IS NOT ALTERED BY POSTOPERATIVE

SYSTEMIC INFLAMMATION AFTER MAJOR ABDOMINAL SURGERY. Acta Clin Croat. 2021;60(2):268-75.

11. Neskovic N, Mandic D, Marczi S, Skiljic S, Kristek G, Vinkovic H, et al. Different Pharmacokinetics of Tramadol, O-Demethyltramadol and N-Demethyltramadol in Postoperative Surgical Patients From Those Observed in Medical Patients. Front Pharmacol. 2021;12:656748.

12. Kristek G, Rados I, Kristek D, Kapural L, Neskovic N, Skiljic S, et al. Response to 'Might complications of analgesic regimen affect cognitive assessment and how to diagnose POCD?' by Sungur and Senturk. Reg Anesth Pain Med. 2020.

13. Kristek G, Radoš I, Kristek D, Kapural L, Nešković N, Škiljić S, et al. Influence of postoperative analgesia on systemic inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction after femoral fractures surgery: a randomized controlled trial. Reg Anesth Pain Med. 2019;44(1):59-68.

Poglavlja u udžbeniku

1. Škiljić S. Etičke odluke u transplantacijskoj medicini i bioinženjeringu organa i tkiva. Tot O.K, ur. Etika u anesteziologiji i intenzivnom liječenju. Zagreb: Medicinska naklada; 2023. str. 93-98.
2. Škiljić S. Smjernice za dijagnostiku i liječenje prijezastojnih stanja. Marković B.B, Diminić I, Katić M, ur. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 38-45.

Kongresni sažetci, poster i na skupovima, usmena priopćenja

- Unfractionated heparin with N-acetylcysteine as an adjuvant inhalational therapy in the setting of acute respiratory distress syndrome- case report - Oral presentations 16th INTERNATIONAL CONGRESS OF INTENSIVE CARE MEDICINE - Zagreb 14. - 15. 3. 2025.
- Debata (usmeno priopćenje): Kontinuirana primjena bolja je od intermitentne primjene - meropenem. 2025. kongres Dileme i mitovi intenzivne i akutne medicine (usmeno priopćenje), Hotel Patria, Beli Manastir
- Septic shock caused by pleural empyema: diagnostic and therapeutic approach. (2019)

- Kristek G, Kvolik S, Kristek D, Neskovic N, Skiljic S, Harsanji Drenjancevic I. Knjiga sažetaka Beogradskog anestezijskog foruma 2020:88-89
- Plasma levels of interleukin-6 in response to two different techniques of postoperative analgesia (2018) Kristek G, Rados I, Kristek D, Skiljic S, Neskovic N, Vinkovic H, Harsanji Drenjancevic I. Knjiga sažetaka 7. Hrvatskog kongresa iz regionalne anestezije i analgezije s međunarodnim sudjelovanjem 2019:29-29
- Gamma-butyrolactone (GBL) intoxication [2016] Neskovic N, Skiljic S, Kristek G, Kvolik S. Knjiga sažetaka drugog Beogradskog anestezijskog foruma. 2017:260-260
- Postreanimation therapeutic hypothermia by endovascular cooling method [2016] Skiljic S, Kristek G, Neskovic N, Azenic D, Kvolik S. Knjiga sažetaka drugog Beogradskog anestezijskog foruma 2017:232-235
- Systemic inflammation modulates postoperative tramadol metabolism towards inactive metabolites: a prospective observational study. Neskovic N, Kvolik S, Mandic D, Marci S, Skiljic S, Kristek G, Vinkovic H. Hrvatsko-europsko-američka anesteziološka konferencija, Sv. Martin na Muri, Hrvatska
- Comparison of intravenous and epidural patient-controlled analgesia in elderly after femoral fractures surgery: randomized controlled trial. 11th Congress of The European Pain Federation Efic, Kristek, Gordana; Radoš, Ivan; Kristek, Dalibor; Škiljić, Sonja; Nešković, Nenad; Haršanji Drenjančević, Ivana; Vinković, Hrvoje. Valencija, Španjolska, 2019. (poster, međunarodna recenzija, neobjavljeni rad, ostalo)
- Short bowel syndrome in septic patients: A case report . Kristek, Gordana; Kvolik, Slavica; Škiljić, Sonja; Kristek, Dalibor; Haršanji Drenjančević, Ivana; Nešković, Nenad; 43rd Symposium of Intensive Medicine. Zagreb, Hrvatska, 2019. (poster, recenziran, neobjavljeni rad, ostalo)
- Complications of massive intraabdominal extravasation of fluid during percutaneous nephrolithotomy- case report. Miličević, Nevenka; Kuveždić, Hrvoje; Majdenić-Štaba, Aurelija; Ivić, Dubravka; Došen, Gordana; Škiljić, Sonja; Miličević, Luka Četvrti Beogradski anestezijski forum Beograd, 5 - 7 april 2019
- Plasma levels of interleukin-6 in response to two different techniques of postoperative analgesia // Book of abstracts. Kristek, Gordana; Radoš, Ivan; Kristek, Dalibor; Škiljić, Sonja; Nešković, Nenad; Vinković, Hrvoje; Haršanji-

Drenjančević, Ivana Zagreb, 2019. str. 30-30 (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni)

- Comparison of intravenous and epidural patient-controlled analgesia in elderly after femoral fractures surgery: randomized controlled trial. [2018] Kristek G, Rados I, Kristek D, Skiljic S, Neskovic N, Vinkovic H, Harsanji Drenjancevic I. 11th Congress of The European Pain Federation Efic, Valencia, Spain
- Plasma levels of interleukin-6 in response to two different techniques of postoperative analgesia (2018) Kristek G, Rados I, Kristek D, Skiljic S, Neskovic N, Vinkovic H, Harsanji Drenjancevic I. 7. Hrvatski kongres iz regionalne anestezije i analgezije s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, Hrvatska
- Differences in the metabolism of tramadol in critically ill patient in the ICU - pilot study. (2017)Neskovic N, Kvolik S, Mandic D, Debeljak Z. 4. Hrvatski kongres iz liječenja boli s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek, Hrvatska
- Postreanimation therapeutic hypothermia by endovascular cooling method. [2016]Skiljic S, Kristek G, Neskovic N, Azenic D, Kvolik S. 2. Beogradski anestezija forum, Beograd, Srbija
- Gamma-butyrolactone (GBL) intoxicatio. (2016). Neskovic N, Skiljic S, Kristek G, Kvolik S. 2. Beogradski anestezija forum, Beograd, Srbija
- Djeca darivatelji organa kucajućeg srca. Zbornik radova Drugog Beogradskog anestezija foruma: novine u anestezilogiji, reanimatologiji i intenzivnom lečenju / Kalezić, Nevena - Beograd : Lajkovac : La Pressing, 2017, 250-250 Beograd, 2017. str. 250-250 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
- Satisfaction with regional anesthesia in parturients undergone caesarean section. Period biol, Vol 117, No 2, 2015. 332-333 Škiljić, Sonja; Ivić, Dubravka; Kristek, Gordana. Zagreb, 2015. str. 332-333 (poster, domaća recenzija, sažetak, stručni)
- LAS VEGAS-STUDY, Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications. Investigators Croatia; Pernar, Selma; Zunic, Josip; Miskovic, Petar; Zilic, Antonio; Kvolik, Slavica; Ivic, Dubravka; Azenic-Venzera, Darija; Skiljic, Sonja; Vinkovic, Hrvoje et al. European Journal of Anaesthesiology, 34 (2017), 8; 492-507 doi:10.1097/eja.0000000000000646 (međunarodna recenzija, članak, ostalo)