

**Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program: Experimentální chirurgie



MUDr. Jaroslav Kalvach

Nové metody in vivo monitorace a ošetření dehiscence střevní anastomózy na experimentálním modelu

New methods of in vivo monitoring and management of colonic anastomoses leak in experimental study

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc. †
plk. doc. MUDr. Radek Pohnán, Ph.D.

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 14.02.2023

Jaroslav Kalvach

Poděkování

Rád bych poděkoval in memoriam prof. MUDr. Miroslavu Ryskovi, CSc. za jeho vedení v průběhu mého postgraduálního studia i klinické praxe. Zvláštní poděkování si zaslouží MUDr. Ondřej Ryska PhD. FEBS za pomoc a vedení v průběhu experimentální části projektu, včetně spolupráce při realizaci publikací. Za technickou podporu a péči o zvířata patří poděkování MVDr. Štěfanovi Juhásovi Ph.D. a MVDr. Janě Juhásové Ph.D. Poděkování patří i všem ostatním členům týmu. Dále bych chtěl poděkovat kolegům, kteří mi umožnili věnovat se experimentu zejména plk. doc. MUDr. Radkovi Pohnánovi Ph.D. a prim. MUDr. Jiřímu Pudilovi. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat své rodině za podporu a trpělivost.

Abstrakt

Primárním cílem projektu bylo zhodnotit efektivitu minimálně invazivních technik (transanální minimálně invazivní chirurgický přístup – TAMIS a endoskopický uzávěr) ošetření dehiscence střevní anastomózy na experimentálním modelu. Sekundárním cílem bylo zhodnotit 2 nové metody (mikrodialýza, konfokální laserová endomikroskopie – CLE) pooperační monitorace kolorektální anastomózy.

V první fázi projektu byl vytvořen model dehiscenční kolorektální anastomózy na velkém laboratorním zvířeti. Následně byly v randomizované studii srovnány výše uvedené techniky ošetření dehiscence s přímou chirurgickou suturou a standardním ošetřením v podobě laparotomie s rozpojením anastomózy a vyvedením stomie. Celkem se tedy jednalo o 4 intervenční skupiny a skupinu kontrolní, ve které byla dehiscence ponechána bez léčby.

V rámci sekundárního cíle byl vytvořen model kolorektální anastomózy s možností vyvolání ischemie. Na tomto modelu byla následně zhodnocena účinnost monitorace změn v anastomóze pomocí mikrodializačních čidel umístěných intramurálně a na seróze střeva a pomocí endomikroskopie prováděné v pravidelných intervalech.

V experimentální randomizované studii bylo prokázáno, že transanální ošetření dehiscence pomocí TAMIS a endoskopického uzávěru jsou technicky proveditelné a zaručují vysokou šanci na zhojení. Obě techniky přispěly k signifikantní redukci výskytu nitrobřišních infekčních komplikací. Na experimentálním modelu umožňujícím monitorovat perfuzi střevní anastomózy bylo prokázáno, že mikrodialýza a endomikroskopie jsou schopné rychle zachytit hypoperfuzi v místě kolorektální anastomózy a tím časně rozpoznat možné poruchy hojení vedoucí k dehiscenci. Na základě výsledků projektu byl rovněž vytvořen léčebný postup zvyšující šanci na záchranu dehiscenční anastomózy.

Klíčová slova: střevní anastomóza, dehiscence, monitorace, ošetření, model, zvíře, experiment

ABSTRACT

The primary aim of the project was to assess two different minimally invasive techniques (Transanal minimally invasive surgical approach – TAMIS and endoscopic closure) in the treatment of colorectal anastomosis dehiscence on an experimental model. The secondary aim was to evaluate microdialysis (MD), and confocal laser endomicroscopy (CLE) as novel methods potentially suitable for postoperative monitoring of colo-rectal anastomosis.

In the first step, large animal model of dehiscent colo-rectal anastomosis was developed. Two novel techniques of dehiscence closure were then compared with conventional surgical repair and laparotomy with anastomotic diversion. Thus 4 intervention groups and one untreated control group were included. Transanal repair using TAMIS and endoscopic closure were technically feasible with high healing rate. Both techniques reduced the incidence of intra-abdominal septic complications compared to control.

With regards to secondary aim, colorectal anastomosis was monitored using MD and CLE before and after the induction of ischaemia. Moreover, intramural and serosal positioning of MD sensors were compared. Both methods revealed hypoperfusion of anastomosis promptly and were proven as suitable for early detection of impaired healing.

Based on the results of this project, a novel algorithm for management of anastomotic dehiscence was proposed with the aim to increase chance of anastomotic salvage and thus decrease the risk of permanent stoma.

Keywords: anastomosis, anastomotic leak, assessment, treatment, model, animal, experiment

Seznam zkratek

AL	anastomotický leak
APOLLO	endoskopická sutura
ASA	American Society of Anestheziologist
CLE	konfokální laserová mikroendoskopie
CRP	C-reaktivní protein
HAR	rozpojení anastomózy a stomie
IASC	intraabdominální septické komplikace
ICG	indocyaninová zeleň
IL	interleukin
IS	ileostomie
MD	mikrodialýza
NBI	Narrow Band Imaging
NIRS	near infrared spectroscopy
NSAID	nesteroidní antirevmatika
PCT	prokalcitonin
SUTURE	prostá transanální sutura
TAMIS	transanální miniinvazivní chirurgie
TNF α	tumor nekrotizující faktor alfa
VLS	Visible light spectroscopy

Obsah

1. Úvod.....	4
2. Teoretická část	6
2.1. Anastomotický leak – epidemiologie a definice.....	6
2.2. Rizikové faktory	6
2.2.1. Rizikové faktory – související s pacientem.....	7
2.2.1.1. Pohlaví	7
2.2.1.2. ASA status	7
2.2.1.3. Abúzus – cigarety/alkohol	7
2.2.1.4. Věk.....	8
2.2.1.5. Kortikosteroidy	8
2.2.1.6. Malnutrice	8
2.2.1.7. Body Mass Index – BMI.....	9
2.2.1.8. Nesteroidní antirevmatika	9
2.2.1.9. Střevní mikrobiom	10
2.2.1.10. Radioterapie	10
2.2.1.11. Velikost nádoru.....	11
2.2.2. Rizikové faktory – související s operací	11
2.2.2.1. Výška anastomózy	11
2.2.2.2. Technika konstrukce anastomózy	11
2.2.2.3. Krevní ztráta a délka operace.....	12
2.2.2.4. Akutní operace	12
2.3. Anastomotický leak – prevence.....	13
2.3.1. Předoperační optimalizace – prehabilitace.....	13
2.3.2. Ortográdní střevní příprava	14
2.3.3. Protektivní stomie	15
2.3.4. Pánevní drén	16
2.3.5. Skórovací systémy.....	16
2.3.6. Metody hodnocení střevní anastomózy užívané v klinické praxi	16
2.3.6.1. Vzduchová zkouška	17
2.3.6.2. Endoskopie.....	17
2.3.6.3. Metody hodnocení perfuze – fluorescenční angiografie.....	17
2.3.7. Metody hodnocení anastomózy ve vývoji – experimentální.....	18
2.3.7.1. Confocal Laser Endomicroscopy – CLE	18

2.3.7.2.	Near Infrared Spectroscopy (NIRS).....	19
2.3.7.3.	Visible light spectroscopy (VLS).....	19
2.3.7.4.	Narrow Band Imaging (NBI)	20
2.4.	Anastomotický leak – diagnostika.....	20
2.4.1.	Metody používané v klinické praxi	20
2.4.1.1.	Klinická manifestace.....	20
2.4.1.2.	Laboratorní markery	21
2.4.1.3.	Zobrazovací metody.....	22
2.4.2.	Metody ve vývoji	22
2.4.2.1.	Prozánětlivé cytokiny – IL1, IL6, IL10 a TNF α	22
2.4.2.2.	Intraoperační mikrodialýza	22
2.4.2.3.	Slizniční pH	23
2.5.	Anastomotický leak – ošetření	23
2.5.1.	Způsoby ošetření zdroje sepse při AL.....	24
2.5.1.1.	Resekce dle Hartmanna.....	24
2.5.1.2.	Laváž, derivace, drenáž s ponecháním anastomózy in situ.....	25
2.5.1.3.	CT drenáž.....	25
2.5.1.4.	Endosponge.....	25
2.5.2.	Techniky ošetření dehiscentní anastomózy.....	26
2.5.2.1.	Transanal Minimally Invasive Surgery – TAMIS	26
2.5.2.2.	Rekonstrukce anastomózy	27
2.5.2.3.	Endoskopická sutura	27
2.5.2.4.	Klipy	28
2.5.2.5.	Stent	28
3.	Experimentální část.....	29
3.1.	Experiment č. 1 – Pooperační monitorace střevní anastomózy s pomocí nových metod mikrodializačního čidla a endomikroskopie – experimentální zvířecí studie	29
3.1.1.	Cíle projektu.....	29
3.1.2.	Hypotéza.....	29
3.1.3.	Metodika.....	29
3.1.3.1.	Předoperační příprava a anestezie.....	30
3.1.3.2.	Chirurgický model střevní ischemie	30
3.1.3.3.	Mikrodialýza	31
3.1.3.4.	Konfokální laserová endomikroskopie (CLE)	34

3.1.4.	Výsledky.....	36
3.1.4.1.	Mikrodialýza	37
3.1.4.2.	Laktát/Pyruvát.....	37
3.1.4.3.	Glykemie.....	38
3.1.4.4.	Glycerol.....	39
3.1.4.5.	Konfokální laserová endomikroskopie (CLE)	41
3.1.5.	Diskuse	43
3.2.	Experiment č. 2 – Randomizovaná experimentální studie srovnávající minimálně invazivní techniky transanálního ošetření dehiscenční kolorektální anastomózy.....	45
3.2.1.	Cíle	45
3.2.2.	Hypotéza.....	45
3.2.3.	Metodika.....	45
3.2.3.1.	Sledované parametry.....	46
3.2.3.2.	Statistická analýza.....	46
3.2.3.3.	Chirurgický model dehiscenční anastomózy	47
3.2.3.4.	Jednotlivé techniky ošetření dehiscenční anastomózy – intervenční skupiny	50
3.2.3.4.1.	TAMIS	50
3.2.3.4.2.	Endoskopie – OverStitch (Apollo).....	52
3.2.3.4.3.	Transanální sutura	53
3.2.3.4.4.	Hartmann.....	53
3.2.3.4.5.	Control	54
3.2.3.4.6.	Pooperační management	54
3.2.4.	Výsledky.....	54
3.2.4.1.	Laboratorní výsledky	56
3.2.4.2.	Pitva	58
3.2.5.	Diskuze.....	62
3.2.6.	Závěr.....	66
4.	Souhrn	68
5.	Summary	69
6.	Přehled literatury.....	71
7.	Přílohy	97

1. Úvod

Tématem mé disertační práce je problematika zabývající se závažnou komplikací hojení střevní anastomózy tzv. anastomotickým leakem (AL). Zvláště ohroženou je kolorektální anastomóza po nízké resekci rekta (Mark H. et. al., 2015). AL je spojen se zvýšenou morbiditou, mortalitou, zhoršením onkologických výsledků, zvýšením nákladů na léčbu a v neposlední řadě sníženou kvalitou života (Volk A. et. al., 2011, Thornton M. et. al., 2011, Frye J. et. al., 2009). Je známa celá řada rizikových faktorů AL, z nichž některé jsou preventabilní. Došlo k pokroku v perioperační péči, rozvoji nových chirurgických technik a k dispozici jsou vyspělejší generace staplerů. Přesto některé anastomózy i v dnešní době selžou (Kojanka T. et. al., 2013, Yang S. et. al., 2020). Současné diagnostické metody nejsou obvykle schopné odhalit AL před plným rozvinutím klinických symptomů. Některé AL mohou být navíc klinicky němé. Přestože pozdně diagnostikovaný AL nevyžaduje urgentní chirurgické řešení, může vést k dlouhodobým komplikacím, výraznému zhoršení kvality života nebo potřebě trvalé stomie (Bryant CL. et. al., 2012). Na druhou stranu klinicky významný AL zachycený pozdě, tedy v době plně rozvinuté zánětlivé odpovědi s oběhovou nestabilitou, vyžaduje urgentní řešení, kterým je ve většině případů reoperace s laparotomií, rozpojením anastomózy a vyvedením terminální kolostomie (Phitayakorn R. et. al., 2008). Pozdní management AL je spojen s vysokou morbiditou, mortalitou a u více než poloviny pacientů je stomie trvalá (Nesbakken A. et. al., 2001). V současné době je AL diagnostikován obvykle mezi 5.–8. pooperačním dnem (Yang S. Y. et. al., 2020). Bez ohledu na celkový stav pacienta je při významném AL dehiscenční část anastomózy již retrahována. Záchrana anastomózy je možná jen v omezeném počtu případů (Krarup P. M. et. al., 2014). Cílem proaktivní monitorace a včasné diagnostiky AL je umožnit rychlou, pokud možno minimálně invazivní kontrolu zdroje sepse s ponecháním dehiscenční anastomózy in situ a následně se ihned pokusit o uzávěr defektu.

V poslední době došlo k rozvoji řady technik, jako například NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) nebo TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery), které je možné potenciálně použít k časnému transanálnímu ošetření dehiscence kolorektální anastomózy (Atallah S. et. al., 2010). V klinické praxi však zatím tyto metody nejsou v této indikaci rutinně využívány.

Z výše uvedeného vyplývá, že otázka časné diagnostiky a způsobu ošetření dehiscence nejsou v klinické praxi zcela dořešené. Hledání řešení těchto otázek naráží v klinické praxi na technické a etické překážky. Experimentální model na druhé straně nabízí standardizované podmínky vhodné nejen k hodnocení nových technik, ale i k jejich nácviku.

Tato disertační práce je rozdělena na část teoretickou a experimentální. V první, teoretické části jsou shrnuty současné poznatky o rizikových faktorech, možnostech prevence a diagnostiky AL. Zahrnuty jsou metody v praxi běžné, ale i metody experimentální, které na širší využití teprve čekají.

V experimentální části jsou prezentovány výsledky dvou studií. První z nich se zabývá monitorací střevní anastomózy pomocí dvou nových metod hodnocení perfuze – mikrodialýza a endomikroskopie. Druhá studie srovnává různé techniky ošetření dehiscenční anastomózy. Ani jedna z těchto studií není z mnoha důvodů technicky proveditelná v humánní medicíně, proto byly pro účely projektu využity modely na velkém laboratorním zvířeti. Z důvodu člověku podobné anatomie orgánů dutiny břišní bylo zvoleno prase domácí. Použití velkého zvířete navíc umožňuje provádět flexibilní endoskopii a laparoskopické nebo transanální intervence se stejným chirurgickým vybavením, jaké se používá u lidí, což zaručuje určitou míru přenositelnosti výsledků. Malá zvířata (myš, potkan) postrádají anatomickou a fyziologickou podobnost s lidmi. Rovněž by neumožňovala hodnocení technik prováděných standardními chirurgickými nástroji. Velká zvířata (pes, ovce, opice) jsou možná vhodnější z hlediska anatomie, ale jejich použití je výrazně nákladnější.

2. Teoretická část

2.1. Anastomotický leak – epidemiologie a definice

AL představuje potenciálně život ohrožující onemocnění s udávanou mortalitou až 35 % (Frye J. et. al., 2009, Fracalvieri D. et. al., 2012). Je také spojen se zvýšenou morbiditou, delší hospitalizací, zvýšením nákladů na léčbu a v neposlední řadě horším onkologickým výsledkem a nižší kvalitou života (Marinatau A. et. al., 2014). Incidence AL je udávána v rozpětí od 1,8–20 % (Gessler B. et. al., 2017). Příčinou takto širokého intervalu může být nejednotnost v samotné definici AL. V roce 2001 popsali Bruce a kol. ve svém systematickém přehledu, který zahrnoval 97 studií, existenci 56 různých definic AL (Bruce J. et. al., 2001). Jednotlivé definice se opíraly zejména o klinické symptomy, radiologické popisy a operační nálezy. Pro snazší porovnání výsledků definovala International Study Group of Rectal Cancer v roce 2010 AL jako „defekt střešní stěny v místě anastomózy, který vede ke komunikaci mezi intraluminálním a extraluminálním prostorem“ (Rahbari N. N. et. al., 2010). Pro klinickou praxi je však tato definice jen málo přínosná. Pro praxi se osvědčila klasifikace, na základě které může být stanoven postup ošetření dehiscence. Příkladem je rozdělení na AL typu „A“ – klinicky němý, nevyžaduje žádnou terapii. Typ „B“ – vyžadující intervenci, ale bez nutnosti reoperace a typ „C“ – klinicky významný, vyžadující operaci (relaparotomii) (Rahbari N. N. et. al., 2010). Jinou v praxi snadno použitelnou klasifikaci představuje rozdělení AL na základě stupně Clavien-Dindo na „MALOU“, odpovídá klasifikaci Clavien-Dindo I–II, a „VELKOU“ Clavien-Dindo III–IV (Dindo D. et. al., 2004). Malá dehiscence nevyžaduje reoperaci a její management zahrnuje pouze medikamentózní terapii. Velká dehiscence se obvykle manifestuje klinickými projevy, jako například nitrobršňní či pánevní absces nebo rozvoj difúzní peritonitidy doprovázený sepsí a oběhovou nestabilitou.

2.2. Rizikové faktory

Relativně málo toho víme o vlastní patofyziologii vzniku AL. Zajištění adekvátního prokrvení v oblasti obou konců střešní anastomózy a anastomóza konstruovaná bez napětí představují esenciální a všeobecně uznávané principy, které je nutné pro úspěšné zhojení střešní anastomózy dodržet. I tak však některé anastomózy selžou. Příčina je pravděpodobně multifaktoriální. Ve snaze minimalizovat vznik AL se řada autorů zaměřila na identifikaci rizikových faktorů AL a jejich prevenci. Rizika mohou být jednak na straně samotného pacienta a jeho diagnózy, nebo vycházejí z povahy chirurgického výkonu. Výsledky studií hodnotících jednotlivé faktory se liší, a doporučení tak bývají často kontroverzní.

2.2.1. Rizikové faktory – související s pacientem

2.2.1.1. Pohlaví

Mužské pohlaví jako rizikový faktor prokázalo hned několik studií. V souboru 312 pacientů po laparoskopické resekci rekta bylo riziko AL 13x vyšší u mužů oproti ženám (Kim S. H. et. al., 2008). Ke stejnému závěru dospěli i autoři dalších prospektivních studií (Tanaka K. et. al., 2017). Potvrdila to i metaanalýza 23 studií (více než 110 000 pacientů) z roku 2014 (Pommegard H. C. et. al., 2014). Příčinou vyššího rizika vzniku AL u mužského pohlaví mohou být odlišné anatomické poměry, kdy v užší mužské pánvi se zdá být preparace a manipulace nástrojů obtížnější (Park J. S. et. al., 2013).

2.2.1.2. ASA status

Hodnocení přidružených chorob a zhodnocení celkové zdatnosti pacienta před operací v celkové anestezii patří dnes již k rutinní součásti předoperačního vyšetření. K tomu se v praxi nejčastěji používá skórovací systém ASA (American Society of Anestheziologist), který vyjadřuje míru komorbidit chirurgického pacienta. Klasifikaci ASA I odpovídá normální zdravý pacient a ASA VI je pacient s prokázanou smrtí mozku, který podstupuje odběr orgánů určených k transplantaci. U akutních výkonů je doplněno ještě písmeno „E“ (emergency) (ASA Physical Status Classification System, www.asahq.org, 2020). Několik studií shodně prokázalo, že stupeň ASA III a víc představuje nezávislý rizikový faktor AL (Bakker I. S. et. al., 2014, Arron M. N. et. al., 2021, Parthasarathy M. et. al., 2017). Naopak McDermott a kol. ve svém systematickém review poukazují na to, že pouze 2 ze 14 studií vyhodnotily ASA jako rizikový faktor (McDermott D. et. al., 2015). Obecně lze očekávat vyšší riziko komplikací u pacientů s vyšším stupněm ASA, výsledky studií zaměřených specificky na AL však v tomto ohledu nejsou jednotné.

2.2.1.3. Abúzus – cigarety/alkohol

Celá řada studií prokázala negativní vliv kouření a konzumace alkoholu na pooperační komplikace (Bertelsen C. et. al., 2010, Iannash O. et. al., 2015, Sorensen L. T. et. al., 1999). Vysoké riziko AL u kuřáků prokázali také Kwak H. D. a kol., kteří uvádějí, že nikotin způsobuje vasokonstrikci. Ta spolu s mikrotromby a přímým vlivem oxidu uhelnatého vede k hypoxii tkání a zhoršení cirkulace v okolí anastomózy (Kwak H. D. et. al., 2017). Již v roce 1999 prokázali Sorensen L. T. a kol. pomocí multivariantní regresní analýzy, že pacienti s nadměrným příjmem alkoholu mají vyšší riziko AL (RR 7,18) oproti skupině abstinujících pacientů (Sorensen L. T. et. al., 1999).

2.2.1.4. Věk

Existuje hypotéza, že vyšší věk přímo souvisí s vyšším výskytem komplikací, a tedy i s vyšším rizikem výskytu AL. Jung S. H. a kol. ve své studii prokázali, že věk nad 60 let by měl být považován za rizikový pro vyšší výskyt incidence AL (Jung S. H. et. al., 2008). Ke stejnému závěru došli i autoři některých starších studií (Darmhuis R. A. et. al., 1996, Edna T. H. et. al., 1998). Na druhé straně systematický přehled z roku 2014 uvádí, že pouze 2 z 19 studií, které hodnotily rizikové faktory AL u pacientů po kolorektálních výkonech, shledaly vyšší věk za rizikový (Pommegard H. C. et. al., 2014). Výsledky lze interpretovat tak, že u pacientů s dobrou kardiorespirační kapacitou není vyšší věk sám o sobě kontraindikací k provedení primární anastomózy.

2.2.1.5. Kortikosteroidy

Hodnocen byl také vliv kortikosteroidů na hojení anastomózy. Tím, že tlumí imunitní reakci organismu, jsou spojovány se zhoršeným hojením ran včetně těch pooperačních. Systematický přehled prokázal na souboru více než 9500 pacientů zvýšené riziko AL u pacientů užívajících dlouhodobě kortikosteroidy oproti skupině bez nich – 6,77 % vs. 3,26 % (Eriksen T. F. et. al., 2014). Další 3 studie taktéž shodně prokázaly souvislost s užíváním kortikosteroidů a vyšším rizikem AL (Golub R. et. al., 1997, Konishi T. et. al., 2006, Sliker J. C. et. al., 2012).

Vzhledem k těmto výsledkům by měla být u imunosuprimovaných pacientů vždy zvážena primární derivace a nebo konstrukce protektivní stomie.

2.2.1.6. Malnutrice

Podvýživa je spojována se zhoršeným hojením, zvýšeným výskytem infekčních komplikací, zvýšenou pooperační morbiditou i mortalitou, prodlouženou hospitalizací a zvýšenými náklady na léčbu (Beattie A. H. et. al., 2000, Mourao F. et. al., 2004). Udávaná prevalence malnutrice u pacientů před gastrointestinální operací se pohybuje mezi 30–50 % (Schiesser M. et. al., 2009). Hennessey D. B. a kol. prokázali, že hypalbuminemie v hodnotách pod 35 g/l byla spojena se signifikantně vyšším rizikem vzniku AL a dalších septických komplikací (Hennessey D. B. et. al., 2010).

Nutriční podpora společně se zvýšenou fyzickou aktivitou a prevencí anxiózních stavů (tzv. trimodální prehabilitace) je v současné době považována za nejúčinnější v prevenci pooperačních komplikací (Minnella E. M. et. al., 2017). U pacientů, kteří nejsou schopni například z důvodu obstrukce dosáhnout dostatečného kalorického příjmu orálně nebo enterálně, je indikována totální parenterální, případně modifikovaná periferní parenterální

výživa. Její efekt ověřili v prospektivní randomizované studii Bozzetti F. a kol. Autoři prokázali, že malnutriční pacienti, kteří obdrželi totální parenterální výživu (TPN) 10 dní před operací a pokračovali i v pooperačním období, měli o 1/3 nižší procento komplikací oproti kontrolní skupině se standardní předoperační přípravou (Bozzetti F. et. al., 2000). Tyto výsledky podporují i další studie (Liu M. Y. et. al., 2015).

Vzhledem k těmto výsledkům je u všech pacientů před elektivním střevním výkonem doporučeno provést nutriční screening a u malnutričních pacientů ihned zahájit nutriční (enterální nebo parenterální) přípravu (ERAS guidelines, ESPEN guidelines), a to i za cenu odložení resekcího výkonu pro karcinom. U pacientů, u kterých není dosaženo optimalizace, by měl být zvážen derivační výkon.

2.2.1.7. Body Mass Index – BMI

Obezita je spojena s rizikem technických obtíží při operaci, výskytem komorbidit či obtížné pooperační rehabilitace. Výsledky studií hodnotících vztah mezi BMI a výskytem AL jsou však nejednotné. V již zmiňovaném systematickém přehledu z roku 2014 pouze jedna studie prokázala vztah mezi vysokým BMI a zvýšeným rizikem AL (Pommegard H. C. et al., 2014). Kvalita této studie byla navíc hodnocena jako velmi nízká (Yamamoto S. et. al., 2012). Ke stejnému závěru dospěli i Mäkelä a kol., kteří neshledali rozdíl v hodnotách BMI mezi pacienty s AL a bez AL. Ve své studii uvádějí střední hodnotu BMI 28 ± 4 kg/m² ve skupině s AL a 27 ± 5 kg/m² ve skupině bez AL (Mäkelä J. T. et. al., 2003). Vysoké BMI jako rizikový faktor byl naopak identifikován v některých retrospektivních studiích (Volk A. et. al., 2011, Senagore A. J. et. al., 2003). Také další studie prokázaly, že hodnota BMI nad 30 kg/m² je nezávislý faktor AL (Akiohi T. et. al., 2011, Frasson M. et. al., 2015).

Jako přesnější indikátor se ukázalo být měření objemu viscerálního tuku na CT vyšetření. Metaanalýza 4 studií, které hodnotily výsledky po laparoskopické kolorektální operaci ve vztahu k objemu viscerálního tuku na předoperačním CT, uvádí, že viscerální obezita prokázaná na CT je spojena s vyšším procentem AL a také delším operačním časem, vyšším procentem konverzí a vyšší morbiditou (Yang T. et. al., 2015).

2.2.1.8. Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika (NSAID) jsou léky hojně používané k tlumení pooperační bolesti. Kontroverzní závěry jsou publikovány při hodnocení jejich vztahu s výskytem AL. Metanalýza z roku 2013 hodnotící 480 pacientů, kteří podstoupili kolorektální resekci, neprokázala souvislost mezi perioperačním užitím NSAID a vyšším výskytem AL (Burton T. P. et. al., 2013). Naproti tomu jiná metaanalýza z roku 2016 se souborem 2000 pacientů

prokázala vyšší míru AL u pacientů užívajících NSAID (6,9 %) ve srovnání s pacienty bez nich (5,0 %) (Smith S. A. et. al., 2016).

2.2.1.9. Střevní mikrobiom

V posledních letech se pozornost zaměřila na zkoumání vlivu střevního mikrobiomu na hojení anastomózy. To prochází 3 fázemi – zánět, proliferace a fáze remodelační. Je prokázáno, že nejvíce je anastomóza ohrožena v průběhu zánětlivé fáze v důsledku působení proteolytických kolagenáz. Během 48 hodin ztrácí anastomóza svoji pevnost až o 70 %. Svou pevnost následně získává zpátky v průběhu fáze remodelace (Thornton F. J. et. al., 1997, Thompson S. K. et. al., 2006). Zejména přítomnost kolagenolytických bakterií má zřejmě souvislost se zvýšeným rizikem vzniku AL. Byla nalezena souvislost mezi kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus Faecalis* a kmeny *Lachnospiraceae* a *Bacteroidaceae* (Alverdy J. C. et. al., 2021, Jacobson R. A. et. al., 2020, Shogan B. D. et. al., 2015). Zvýšené množství kolagenolytických bakterií může nastat v důsledku narušení normální střevní mikroflóry např. nevhodnou stravou bohatou na tuky a nízký obsah vlákniny. V experimentální studii na myším modelu střevní anastomózy byla prokázána vyšší incidence významného AL ve skupině myší krmených západní dietou 6 týdnů před operací – (10 % vs. 50 %). Ještě pozoruhodnější bylo, že nevhodné složení střevní mikroflóry se podařilo zvrátit podáváním standardní myší stravy pouze 2 dny před samotnou operací (Hyoju S. K. et. al., 2020). Mezi další příčiny narušení střevní mikroflóry patří předoperační radioterapie, antibiotická terapie a nemocniční prostředí (O'Toole P. W. et. al., 2020). Z dostupných studií lze říci, že při podmínce technicky správně provedené střevní anastomózy je k vyvolání AL nezbytná přítomnost kolagenolytických bakterií, ale jako samotné k vyvolání AL patrně nestačí (van Praagh J. B. et. al., 2020, Jacobson R. A. et. al., 2019).

2.2.1.10. Radioterapie

Cílem neoadjuvantní radioterapie je dosažení downstagingu (v podobě zmenšení objemu nádorové masy) a snížení rizika lokální recidivy. Je však známo, že vlivem radioterapie na oblast pánve dochází ke vzniku zánětlivých změn a následné fibrózy. Tyto znalosti obecně podporují myšlenku zhoršeného hojení po chirurgickém výkonu. Řada studií hodnotila vliv předoperační radioterapie na riziko vzniku AL. Výsledky jsou nejednotné. Některé studie prokázaly signifikantní vliv radioterapie na frekvenci výskytu AL (Park J. S. et. al., 2013, Matthiessen P. et. al., 2004, Lee W. S. et. al., 2008). Jiné tuto souvislost nenašly (Nisar P. J. et. al., 2012, Garlipo B. et. al., 2010).

Prospektivní multicentrická randomizovaná studie (1350 pacientů s karcinomem rekta) publikovaná v roce 2009 v Lancet srovnala vliv předoperační radioterapie (short-course 5x5 Gy) oproti selektivní pooperační chemoradioterapii (45 Gy + 5-FU). V hodnoceném souboru nebylo prokázáno vyšší riziko AL u skupiny, která obdržela předoperační krátký kurz radioterapie (Sebag-Montefiore D. et. al., 2009).

Naopak Park J. S. a kol. ve své retrospektivní studii u pacientů, kteří podstoupili laparoskopickou resekci rekta, vyhodnotili neoadjuvantní chemoradioterapii (long course) jako signifikantní rizikový faktor AL (Park J. S. et. al., 2013). Vzhledem ke kontroverzním závěrům studií a případné potřebě adjuvantní léčby u pacientů, kteří podstoupili předoperační radioterapii pro lokálně pokročilý tumor, je ve snaze minimalizovat dopady eventuálního AL obvykle zvažováno vyvedení protektivní stomie.

2.2.1.11. Velikost nádoru

Výsledky studií hodnotících velikost nádoru jako rizikový faktor AL nejsou jednoznačné. Některé práce ukazují, že nádor větší než 3–5 cm představuje vyšší riziko AL (Kawada K. et. al., 2014, Qu H. et. al., 2015). Na druhé straně metaanalýza 8 studií (18 084 pacientů) tuto souvislost neprokázala – OR 0.86 (95% CI: 0,67–1,10) (Pommegard H. C. et. al., 2014).

2.2.2. Rizikové faktory – související s operací

2.2.2.1. Výška anastomózy

Úroveň uložení anastomózy se ukázala jako jeden z hlavních rizikových faktorů AL. Většina studií udává jako rizikovou anastomózu takovou, která je <5 cm od análního okraje (Park J. S. et. al., 2013).

Ve studii hodnotící 156 pacientů po nízké přední resekci bez pojistné ileostomie byl prokázán desetinásobně vyšší výskyt AL, pokud byla anastomóza konstruována ve vzdálenosti do 5 cm od anu (Choi D. H. et. al., 2010). Tyto závěry potvrdila i metaanalýza z roku 2014. Třináct z devatenácti studií vyhodnotilo kolorektální anastomózu jako rizikovou. Šest z těchto studií zahrnovalo pouze pacienty po nízké resekci. Výskyt AL byl u anastomóz do 5 cm vyšší ($11,6 \pm 5,6$ %) než u anastomóz uložených výše na rektu ($9,2 \pm 4,5$ %). Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní (Pommegard H. C. et. al., 2014).

2.2.2.2. Technika konstrukce anastomózy

Příchod staplerů dramaticky změnil možnosti operační techniky a umožnil prudký nárůst sfinkter záchovných výkonů při operacích na rektu. Nasazení stapleru hluboko v pánvi, tak

jak je tomu například při nízké resekcii rekta, je však technicky obtížné a vyžaduje značnou zručnost.

Některé studie hodnotily vliv techniky provedení staplerové anastomózy na frekvenci AL. Systematický přehled z roku 2016 uvádí jako rizikový faktor počet použitých nábojů pro transsekcii rekta (Kawada K., 2016). Použití ≥ 3 nábojů identifikovaly jako rizikové i další retrospektivní studie (Park J. S. et. al., 2013). Počet odpálených staplerů při transsekcii rekta hodnotila i multicentrická studie RALAR. Autoři uvádějí, že došlo ke zvýšení výskytu AL (z 8 % na 12,3 %), pokud byl k transsekcii použit více než jeden stapler (Degiuli M. et. al., 2022).

Okraje transekční staplerové linie ponechané mimo záběr cirkulárního stapleru (tzv. „dog ears“) jsou rovněž některými autory považovány za rizikové (Asao T. et. al., 2002). V experimentu na zvířecím modelu Roumen a kol. prokázali, že tyto okraje představují oslabené místo anastomózy. Při tlakové zkoušce odolaly anastomózy bez „dog ears“ vyšším tlakům (Roumen R. M. et. al., 2000). Některé práce proto doporučují různé techniky, kterými je možné tyto okraje výrazně zkrátit nebo kompletně eliminovat (Crafe F. et. al., 2015, Asao T. et. al., 2002).

2.2.2.3. Krevní ztráta a délka operace

Neobvykle vysoká krevní ztráta a nutnost podání krevních derivátů během operace jsou spojeny s vyšším rizikem anastomotických komplikací (Mäkelä J. T. et. al., 2022). Leichte S. W. a kol. prokázali pomocí multivariantní analýzy souboru více než 6000 pacientů, že krevní ztráta nad 100 ml představuje nezávislý rizikový faktor vzniku AL (Leichte S. W. et. al., 2012). Za rizikovou je považována i neobvyklá délka operace (McDermot D. et. al., 2015). Studie zahrnující 391 pacientů podstupujících elektivní kolorektální operaci prokázala pětinasobně vyšší riziko AL, pokud výkon trval déle než 4 hodiny (Konishi T. et. al., 2006).

2.2.2.4. Akutní operace

Vyšší výskyt AL byl pozorován v případech, kdy byla primární anastomóza konstruována v průběhu akutního výkonu (Choi H. K. et. al., 2006). Výsledky po urgentní operaci pro obstrukční nebo perforační náhlou příhodu břicha u pacientů s primární diagnózou kolorektálního karcinomu hodnotili ve své studii Biondo a kol. Autoři prokázali vyšší výskyt AL ve srovnání s elektivní operací. Vyšší výskyt AL byl pozorován i v případech, kdy anastomózu provedl všeobecný chirurg (20,3 %) ve srovnání s případy, kdy byla spojka konstruována kolorektálním specialistou (10,3 %). Vyšší frekvence AL byla také pozorována u obstrukcí (17,6 %) ve srovnání s perforacemi 7,6 % (Biondo S. et. al., 2019).

Jednotlivé rizikové faktory shrnuje Tab. č. 1.

Tab. č. 1 Rizikové faktory AL

rizikové faktory	pacient	operace
neovlivnitelné	věk pohlaví ASA imunosuprese DM předchozí RT	akutní výkon lokalizace nádoru výška anastomózy
ovlivnitelné	nutriční stav anémie abúzus střevní příprava	operační technika délka operace krevní ztráta podání transfuze

2.3. Anastomotický leak – prevence

Významná část výzkumu zabývajícího se problematikou AL je v současné době zaměřena na jeho prevenci. Klíčová je v tomto ohledu identifikace ovlivnitelných rizikových faktorů a jejich následná eliminace v rámci předoperační přípravy.

Další možností, jak lze pravděpodobně snížit riziko AL, je hodnocení resekcčních okrajů a anastomózy během operace.

Validní údaje lze získat i využitím skórovacích systémů, které mohou do určité míry predikovat vznik AL. Odhad rizik může ovlivnit rozhodování o konstrukci primární anastomózy nebo protektivní stomie.

2.3.1. Předoperační optimalizace – prehabilitace

Předoperační období poskytuje jedinečný prostor pro optimalizaci stavu pacienta a přípravu na fyzický i psychický stres. Některé studie uvádějí, že právě v tomto období jsou pacienti velmi spolupracující a motivovaní podstoupit program, který může zlepšit pooperační výsledky (Bausys A. et. al., 2022). V průběhu posledních dvaceti let se ukázalo, že multimodální přístup v podobě implementace prehabilitačního balíčku je účinnější než postupné zavádění jednotlivých opatření, která sama o sobě statisticky hodnotitelný přínos nemají (Carli F. et. al., 2015). Balíček obvykle obsahuje nutriční podporu (především u

malnutričních pacientů, ale i nemocných s negativním nutričním screeningem), úpravu medikace (korekce diabetu, redukce imunosupresiv, pokud je to možné, atd.), omezení konzumace alkoholu či kouření a zlepšení psychického stavu pacienta (redukce úzkosti, léčba deprese atd.). Doporučována je rovněž pravidelná aerobní fyzická zátěž a pravidelné posilování, které spolu s vyšším příjmem bílkovin mohou redukovat výskyt pooperačních komplikací a zkrátit rekonvalescenci (Bausys A. et. al., 2022).

Do balíčku patří rovněž korekce anemie (přítomna u více než čtvrtiny nemocných před elektivní kolorektální operací), se kterou je třeba začít takřka ihned po stanovení diagnózy (Baron D. et. al., 2014). Nízká hladina hemoglobinu byla v některých retrospektivních studiích asociována s vyšším výskytem AL (Hayden D. M. et. al., 2015). Orální substituce železa je levná a snadno proveditelná, může být však špatně tolerována u pacientů s onemocněním střev. Vyžaduje navíc minimálně 6–8 týdnů, což u pacientů s malignitou není ideální. Nitrožilní podání je účinnější především u střední nebo těžké anemie (Muñoz M. et. al., 2018).

2.3.2. Ortográdní střevní příprava

Opakovaně byl hodnocen vliv mechanické střevní přípravy na četnost výskytu infekčních komplikací po kolorektální operaci včetně jejího možného vlivu na snížení výskytu AL. Původní myšlenkou střevní dekontaminace (ortográdní mechanická příprava spolu s perorálními antibiotiky) bylo snížit bakteriální zátěž a tím omezit rizika spojení s eventuální kontaminací střevním obsahem včetně úniku střevního obsahu v důsledku AL (Nicholls J. et. al., 1972).

Na druhou stranu je střevní příprava spojena s diskomfortem, rizikem dehydratace, iontové dysbalance a střevní dysmikrobie (Sanders G. et. al., 2001).

Výsledky rozsáhlých retrospektivních analýz vycházejících z amerického projektu zkvalitnění perioperační péče (ACS-NSQIP) jasně prokázaly pozitivní efekt střevní přípravy na snížení pooperačních infekčních komplikací. U snížení rizika AL již výsledky nejsou tak jednoznačné (Klinger A. et. al., 2019). Z těchto důvodů se liší doporučení jednotlivých odborných společností. Evropská společnost ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) spíše nedoporučuje rutinní použití mechanické střevní přípravy vyjma operací na rektu (Gustafsson U. O. et. al., 2018). Naopak americké společnosti ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons) a Iniciativa pro perioperační kvalitu (POQI) mechanickou střevní přípravu v kombinaci s užitím perorálních antibiotik doporučují (Holubar D. et. al., 2017).

2.3.3. Protektivní stomie

Vyvedení protektivní stomie představuje chirurgickou techniku, při které je odkloněna střevní pasáž nad místem anastomózy. Původní koncept pracoval s hypotézou, že vyřazení střevní pasáže zabrání vzniku AL. Výsledky studií hodnotících přínos protektivní stomie jsou spíše kontroverzní a v současné době neexistuje jednoznačné doporučení týkající se její indikace (Balla A. et. al., 2022).

Některé studie neprokázaly rozdíl v celkovém počtu výskytu AL při porovnání skupin s a bez derivační ileostomie, a proto její rutinní použití nedoporučují (Rullier E. et. al., 1998, Matthiessen P. et. al., 2004, Fielding L. et. al., 1984). Na druhé straně Cochrane-metaanalýza z roku 2010 měla opačný závěr (Montedori A. et. al., 2010). Metaanalýza 5 randomizovaných kontrolovaných studií z roku 2019 udává signifikantně nižší incidenci AL (snížení o třetinu) a o čtvrtinu méně reoperací, pokud byla u pacientů po nízké přední resekci vyvedena protektivní ileostomie (Garg K. et. al., 2019).

Potenciální přínos stomie je na druhé straně vykoupěn rizikem závažných komplikací. Jejich míra je uváděna až v 60 % případů (Hanna M. et. al., 2015). K negativům derivace patří nutnost druhé operace (okluze) a s ní spojené možné komplikace. Dále jsou pacienti s ileostomií v riziku dehydratace, iontové dysbalance a renální insuficience v důsledku vysokých odpadů tenkostřevního obsahu, ke kterým dochází až v 16 % případů (Baker M. et. al., 2011). Lokální komplikace v podobě iritace kožního krytu, parastomální kýly a prolapsu zvyšují nároky na ošetrovatelskou péči a jsou uváděny až ve 40 % případů (Nastro P. et. al., 2010). Důsledkem může být i snížená tolerance adjuvantní chemoterapie, pokud je tato indikována. V neposlední řadě existuje riziko, že původně dočasná stomie zůstane trvalou, k čemuž dochází ve více než 40 % případů (Chow A. et. al., 2009, Kaidar-Person O. et. al., 2005).

Riziko AL je kumulativní a zvyšuje se počtem rizikových faktorů. Toto prokázali ve své studii Mäkelä J. a kol., kteří udávají, že přítomnost 3 rizikových faktorů mělo 76 % pacientů s AL. V případě 5 rizikových faktorů to bylo 100 % pacientů. Na základě svých závěrů doporučují vyvedení ochranné stomie, pokud mají pacienti 3 a více rizikových faktorů (Mäkelä J. et. al., 2003).

Současná evidence poukazuje na to, že odklonění střevní pasáže v podobě derivační stomie pravděpodobně nezabrání vzniku anastomotického leaku, ale snižuje míru vzniku tzv. klinicky významného AL a je spojeno s nižší potřebou reoperací. Derivace nemá vliv na

celkovou mortalitu (Schmidt O. et. al., 2003, Matthiessen P. et. al., 2004, Montedori A. et. al., 2010).

2.3.4. Pánevní drén

Hodnocen byl vliv nitrobřišní drenáže při elektivním kolorektálním výkonu. Jistá shoda panuje v užití drénu v případě rizika krvácení (Jesus E. et. al., 2004, Zhang H. et. al., 2016). Není však jasné, že drén ponechaný v pánvi po resekcii rekta usnadní časnější diagnostiku AL a zabrání rozvoji generalizované peritonitidy. Existují studie, které uvádějí, že intraoperačně zavedený drén není efektivní v prevenci ani v časně diagnostice AL a naopak může být vstupní bránou infekce a působit bolest a diskomfort (Molo H. et. al., 2013, Rondelli F. et. al., 2013, Brown S. et. al., 2001).

V multicentrické randomizované studii Denost a kol. GRECCAR 5 hodnotili na souboru 469 pacientů efekt intraoperačně zavedeného drénu do pánve u pacientů po resekcii rekta. Ve výsledcích neprokázali signifikantní rozdíl ve výskytu septických komplikací mezi skupinou s (16,1 %) a bez (18,1 %) drénu. Obdobně neprokázali rozdíl v morbiditě, frekvenci reoperací, délce hospitalizace ani procentu okludovaných stomií (Denost Q. et. al., 2017). Z výše uvedených dat lze vyvodit, že rutinní užití profylaktických drénů po elektivní resekcii rekta nepřináší žádnou výhodu ve smyslu prevence pooperačních komplikací.

2.3.5. Skórovací systémy

Zástupcem skórovacího systému zaměřeného na hodnocení míry rizika vzniku AL je Colon Leakage Score – CLS (Dekker J. et. al., 2011). Sestává z jedenácti klinických parametrů, které odpovídají rizikovým faktorům vzniku AL. Výsledky podpořilo jen omezené množství studií (Sacks G. et. al., 2016, Sammour T. et. al., 2017).

2.3.6. Metody hodnocení střevní anastomózy užívané v klinické praxi

Jednou z možností, jak minimalizovat riziko střevní dehiscence, je hodnocení anastomózy v průběhu operace. Tradiční techniky hodnocení kvality prokrvení tkáně se opírají o posouzení barvy střevní stěny a sliznice pouhým okem, dále je to kontrola pulzací cév v okolí anastomózy, krvácení z okrajů, případně hodnocení kvality „kroužků“ po konstrukci staplerové anastomózy pomocí cirkulárního stapleru. Všechny tyto techniky jsou subjektivní a záleží do jisté míry na zkušenosti operátora (Karliczek A. et. al., 2009).

Byla vytvořena řada technik se snahou co nejvíce objektivizovat stav střevní anastomózy. Cílem intraoperačního testování je prokázat případnou netěsnost anastomózy nebo poukázat na riziko jejího časného selhání a umožnit tak její časně ošetření. K nejčastějším technikám

intraoperačního hodnocení střevní anastomózy patří v klinické praxi test mechanické integrity a techniky hodnotící stav krevního zásobení (perfuze).

2.3.6.1. Vzduchová zkouška

Jednou ze základních technik hodnocení těsnosti anastomózy v oblasti rekta patří vzduchová zkouška (air leak test). Po dokončení anastomózy je do pánve instalována tekutina tak, aby byla anastomóza umístěna pod hladinou. Poté je transanálně k místu anastomózy zavedena rektální rourka, do které je aplikován vzduch. Střevo nad anastomózou je současně opatrně stišťeno, aby nedocházelo k úniku vzduchu dále do lumen. V případě netěsnosti dochází v místě anastomózy k úniku bublin vzduchu. Další možností je aplikace barvy. Výhodou mechanického testování je jeho snadné, rychlé a levné použití. Nevýhodou je nemožnost vizualizace střevního lumen. Výsledky studií hodnotících vliv mechanického testování na snížení rizika vzniku AL jsou kontroverzní. Některé studie prokázaly signifikantně nižší míru výskytu klinicky významného AL, pokud byla provedena vzduchová zkouška peroperačně (Ivanov D. et. al., 2011, Beard J. et. al., 1990). Naopak Wu Z. a kol. ve svém systematickém review a metaanalýze 20 studií statisticky významný rozdíl neprokázali (Wu Z. et. al., 2015).

2.3.6.2. Endoskopie

Endoskopie přináší kromě testování vzduchem i možnost přímé vizualizace střevní anastomózy. Možná je i následná intervence (ošetření krvácení ze staplerové linie). Tento typ hodnocení anastomózy však vyžaduje endoskopické instrumentarium, a tudíž je časově náročnější. Systematický přehled a metaanalýza 5 studií prokázaly, že použití flexibilní endoskopie je efektivnější při detekci defektu anastomózy a je spojeno s nižší frekvencí pooperačních AL a krvácení z anastomózy ve srovnání s kontrolní skupinou (Aly M. et. al., 2019).

2.3.6.3. Metody hodnocení perfuze – fluorescenční angiografie

Vzhledem k poznatku, že nedostatečné prokrvení v místě anastomózy hraje klíčovou roli při patofyziologii vzniku AL, byla velká očekávání spojena s objevením technik, které hodnotí kvalitu perfuze. Cílem těchto technik bylo identifikovat rizikovou anastomózu nebo pomoci jí určit místo vhodné pro její konstrukci. V klinické praxi jsou v tomto ohledu nejvíce používány metody fluorescenční angiografie s aplikací indocyaninové zeleně a hodnocení saturace tkání kyslíkem. V experimentu byly hodnoceny i další techniky, o kterých bude pojednáno níže.

Metoda ICG (Indocyanine Green) fluorescenční angiografie je založena na intravenózním podání barviva, indocyaninové zeleně (trikarbocianinové barvivo), jež zůstává v intravaskulárním prostoru po dobu cca 5 minut. ICG vyzařuje světlo o vlnové délce 830 nM. Toto světlo je možné detekovat pomocí systémů založených na technologii near infrared a tak hodnotit míru prokrvení tkáně. Po aplikaci dochází v dobře prokrvených tkáních během chvíle k detekci zelené barvy. Tím je možné snadno odhalit případná místa ischemie. Tato metoda umožňuje hodnocení perfuze v reálném čase, je rychlá, bezpečná a snadno proveditelná.

Recentně publikovaný systematický přehled a metaanalýza 20 studií o více než 5000 pacientech prokázaly, že celková míra AL byla signifikantně nižší ve skupině, kde byla použita k hodnocení střevní perfuze ICG fluorescenční angiografie (3,7 %) oproti kontrolní skupině (8,6 %). Hodnocena byla také změna původně plánovaného místa anastomózy, ke které došlo v bezmála 10 % případů (Chan D. et. al., 2020). Naopak v prospektivní studii 30 konsekutivně zařazených pacientů, kteří podstoupili robotickou resekci rekta, nebylo ani jednou třeba na základě výsledků ICG angiografie měnit plánované místo anastomózy (Langer D. et. al., 2019).

Přes snahu objektivizace perfuze pomocí barevného signálu je jeho hodnocení stále závislé na subjektivním posouzení chirurga. Několik studií se pokusilo o kvantitativní zhodnocení intenzity fluorescence a doby dosažení maximální intenzity fluorescence. Jako objektivní faktor byl stanoven časový interval od nitrožilního podání ICG do detekce barevného signálu v optickém poli. Všechny AL v souboru se objevily, pokud byla doba potřebná k detekci ≥ 40 sekund (Hyami S. et. al., 2019). Dalším faktorem, který byl hodnocen, byla míra intenzity fluorescence. Wada T. a kol. ve své studii prokázali, že dosažení nižší hladiny maximální intenzity fluorescence může být spojeno s rizikem AL. Hodnota maximální intenzity fluorescence byla v případě výskytu AL vždy pod hodnotou 52, která byla stanovena pomocí počítačového softwaru (Wada T. et. al., 2017). V současné době kvantifikace není validována pro klinickou praxi, a je tedy spíše dalším pomocným vodítkem při rozhodování o volbě operačního postupu.

2.3.7. Metody hodnocení anastomózy ve vývoji – experimentální

2.3.7.1. Confocal Laser Endomicroscopy – CLE

V experimentu byl hodnocen přínos konfokální laserové mikroendoskopie (CLE). CLE je nová rychle se rozvíjející metoda, která umožňuje *in vivo* vizualizaci tkání v reálném čase se zhruba 1000násobným zvětšením a rozlišením 1 mikrometr. Velikost zorného pole se

pohybuje mezi 240 a 600 μm . CLE je založena na ozáření sliznice laserem s nízkým výkonem a následném snímání odraženého fluorescenčního světla (12 snímků v rozlišení 30 000 pixelů za sekundu) po nitrožilním podání kontrastní látky Fluorescein. Sonda je schopna pořídit záznam odpovídající histologickému vyšetření tkáně. V současné době je nejčastěji používána CLE v kombinaci s endoskopií, kdy je sonda zavedena pracovním kanálem endoskopu přímo do místa vyšetření. Po nitrožilní aplikaci fluorescenční látky je schopna hodnotit perfuzi tkáně na úrovni kapilár a odhalit tak případné riziko ischemie. Výhodou je možnost získání obrazové dokumentace v reálném čase přímo na sále, což umožňuje operátorovi okamžité zhodnocení nálezu. Hodnocení obrazové dokumentace však vyžaduje speciální školení. Metoda je využívána spíše pro experimentální účely a v současné době není běžnou součástí klinické praxe (Liu X. et. al., 2022, Ptáčník J. et. al., 2022). Využití CLE bylo testováno i v experimentu na zvířecím modelu, kde se prokázala schopnost detekce snížené perfuze pomocí CLE po vyvolání sepse oproti stavu za fyziologických podmínek (Schmidt C. et. al., 2013).

2.3.7.2. Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

Další možností hodnocení adekvátního krevního průtoku tkání je technika založená na hodnocení saturace tkání kyslíkem. Příkladem může být NIRS (near infrared spectroscopy). Tato metoda využívá různé charakteristiky světla. Kvantifikuje rozdílnou absorpci a odraz světla blízkého infračervenému záření, které prochází tkání a odráží stav saturace tkáně kyslíkem. Yoshinaka a kol. sledovali, zda hodnota saturace tkáně souvisí s rizikem vzniku AL. Pomocí metody INVOS (In Vivo Optical Spectroscopy) hodnotili stupeň saturace tkáně v místě anastomózy po resekci levého tračníku. Ve svých výsledcích autoři prokázali vyšší riziko vzniku AL v případech s nižší saturací tkání. „Cut off“ hodnotu saturace spojenou s rizikem AL stanovili ve svém souboru na 65 % O^2 (Yoshinaka et. al., 2022). K obdobnému závěru dospěli ve své studii i Hirano Y. a kol. Ti uvedli jako rizikovou hodnotu saturaci tkání kyslíkem pod 60 % O^2 (Hirano Y. et. al., 2006). Přestože je spektroskopie neinvazivní, bezpečná, objektivní a umožňuje vyhodnocení výsledků v reálném čase, podléhá možnému zkreslení v důsledku vnějších faktorů, jako jsou barva střevní sliznice a obsah střevního lumen, které mohou bránit průchodu světla a tím zkreslit výsledky. V současné době taktéž není stanovena validovaná „cut off“ hodnota oxygenace tkáně kyslíkem.

2.3.7.3. Visible light spectroscopy (VLS)

Tato metoda využívá mělce pronikající viditelné světlo k měření saturace hemoglobinu kyslíkem. Podstatou je fakt, že oxyhemoglobin a deoxyhemoglobin mají odlišné absorpční

spektrum a VLS umožňuje detekovat tyto rozdíly. Viditelné světlo dobře proniká kapilárami, ale ne většími cévami, získané hodnoty tak dobře odrážejí stav okysličení tkání, a tedy kvalitu perfuze. V experimentu na zvířeti vytvořili Karliczek A. a kol. na potkanech model ischemické kolorektální anastomózy a poté hodnotili schopnost VLS detekovat změny saturace tkání kyslíkem a tím kvalitu perfuze. Prokázali nižší hodnotu saturace kyslíkem ve skupině po navození ischemie oproti skupině bez ischemie – 54,6 % vs. 71,2 %. Nízká hladina saturace 3. pooperační den vykazovala vyšší míru AL oproti skupině bez ischemie (Karliczek A. et. al., 2009). Zdá se, že spektroskopie umožňuje objektivní hodnocení saturace tkání kyslíkem. Negativem je omezená reprodukovatelnost a dostupnost vybavení.

2.3.7.4. Narrow Band Imaging (NBI)

Technologie NBI umožňuje vizualizaci kapilár díky vlastnostem hemoglobinu absorbovat světlo při určité vlnové délce. Je běžně používána při detekci rizikových slizničních lézí v oblasti trávicí trubice (Mannath J. et. al., 2010). Potenciálním přínosem je možnost vizualizace anastomózy či ischemické sliznice v reálném čase. Hodnocení nálezu je však subjektivní. K detekci rizikových anastomóz není v současné době rutinně využívána.

2.4. Anastomotický leak – diagnostika

Časná diagnostika AL má zásadní vliv na snížení morbidity a mortality této komplikace (Murrell Z. et. al., 2006, Hyman N., 2009). Současné metody používané v klinické praxi nejsou ideální a dostatečně spolehlivé pro jeho časně rozpoznání. Z literatury víme, že AL je diagnostikován typicky mezi 5.–8. pooperačním dnem. To již bývají většinou plně vyjádřeny klinické symptomy a pacient je ohrožen septickými komplikacemi. (Yang S. et. al., 2020). Kromě klinického vyšetření jsou v běžné v praxi využívány zejména CT vyšetření a sérové hladiny zánětlivých markerů. V experimentu byla hodnocena řada dalších metod, o kterých bude pojednáno níže.

2.4.1. Metody používané v klinické praxi

2.4.1.1. Klinická manifestace

Projevy AL mohou být různé, od asymptomatických až po klinicky významné (Dindo D. et. al., 2004, Rahbari N. et. al., 2009). Udává se, že až 1/3 AL je diagnostikována za 30 dní od operace. Jeho diagnostika pak bývá náhodná při radiologickém vyšetření. Jedná se o takzvané pozdní AL. Pokud je při primární operaci vyvedena derivační stomie, může být AL diagnostikován náhodně před plánovanou obnovou střevní kontinuity.

Na druhé straně může být AL doprovázen dramatickým klinickým průběhem s rozvojem septického šoku a hemodynamickou nestabilitou (Hyman N., 2009). U klinicky významného AL jsou nejčastěji udávanými symptomy bolest, horečka, nechutenství, porucha střevní pasáže. Tachykardie a hypotenze bývají známkou pozdních symptomů jako projev septického stavu s případným multiorgánovým selháním (Platell C. et. al., 2006).

Symptomy se mohou lišit v závislosti na umístění anastomózy. V případě intraperitoneálně umístěné anastomózy může dojít k rozvoji peritonitidy s vyjádřením peritoneálních známek. Ty však mohou chybět v případě anastomózy umístěné extraperitoneálně. Bolest je pak omezena spíše na oblast malé pánve a perinea a doprovázena celkovými příznaky sepse. Pokud je anastomóza v dosahu prstu, je možné ověřit defekt v místě anastomózy vyšetřením per rectum. Stanovení diagnózy AL pouze na základě klinických symptomů je obtížné, neboť se mohou stejné symptomy vyskytovat i u jiných zánětlivých komplikací.

2.4.1.2. Laboratorní markery

K průkazu zánětlivých komplikací jsou využívány sérové hladiny proteinů akutní fáze. V klinické praxi se nejvíce osvědčilo hodnocení C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu (PCT). K dalším sledovaným markerům patří hladiny IL1, IL 6, IL10 a TNF α , které jsou hodnoceny spíše v klinických nebo experimentálních studiích. Zvýšení jejich hodnot nad horní hranici normy signalizuje známky zánětlivého procesu. Jejich monitorace v pooperačním období je nápomocná při pátrání po známkách souvisejících s rozvojem AL.

CRP je bílkovina akutní fáze, jeho hladina se zvyšuje cca 6–12 hodin od zánětlivého inzultu a maximální koncentrace dosahuje za 24–48 hodin. Poločas rozpadu je 19–24 hodin (Zima T. et. al., 2007). Jeho vzestup bývá nejčastěji spojen s bakteriální infekcí. Vysoká senzitivita při zánětlivém postižení organismu byla opakovaně prokázána (Kørner H. et. al., 2009, Platt J. et. al., 2012, Almeida A. et. al., 2012). Zkoumán byl i vztah CRP k časné diagnostice AL. Ve studii na více než 6500 pacientů, kteří podstoupili kolorektální resekci s primární anastomózou, byla srovnána pooperační hladina CRP ve skupinách s a bez AL. Autoři prokázali, že cut off hodnoty 148 mg/l a 123 mg/l naměřené 3., respektive 4. pooperační den vykazovaly 95% a 100% senzitivitu detekce AL (Yeung D. et. al., 2021). Obdobné výsledky potvrdilo i systematické review a metaanalýza 25 studií (Bona et. al., 2022).

Hodnocen byl také přínos prokalcitoninu (PCT) v časné diagnostice AL. Jeho koncentrace v plazmě stoupá rychleji ve srovnání s CRP, a to během 2–3 hodin. Poločas rozpadu je cca 24 hodin (Vyjavan A. et. al., 2017). Několik studií shodně prokázalo vysokou negativní

prediktivní hodnotu normální hladiny PCT v pooperačním období po kolorektální operaci (Giaccaglia V. et. al., 2016, Tan W. et. al., 2018).

2.4.1.3. Zobrazovací metody

Jednou z možností, jak zpřesnit diagnostiku AL, je doplnění zobrazovacích metod. Provedení CT břicha a pánve představuje standardní vyšetření při podezření na diagnózu AL (Power N. et. al., 2007, Khan A. et. al., 2008). Jedná se o rychlé, snadno proveditelné a široce dostupné vyšetření. Jeho nevýhodou je radiační zátěž. CT vyšetření umožňuje detailní zobrazení oblasti anastomózy i jejího okolí. CT známky insuficience anastomózy však nejsou jednoznačně definovány. Mezi nejčastěji uváděné známky po resekci rekta patří tekutinová kolekce v okolí anastomózy s přítomností bublin vzduchu a únik kontrastní látky mimo střevní lumen (Kauv P. et. al., 2015). Peritoneální výpotek a pneumoperitoneum se mohou vyskytovat v časném pooperačním období i v případě, kdy nedošlo k dehiscenci. Přestože je CT vyšetření efektivní při vyhledávání tekutinových kolekcí, abscesů a hematomů, jeho senzitivita při diagnostice časného AL je pouze 54–68 % (Kornman V. et. al., 2013, Doeksen A. et. al., 2008). Několik studií prokázalo snížení frekvence falešně negativních výsledků při podání kontrastní látky per rektum u pacientů s nízkou kolorektální anastomózou (Moreno-Lopez N. et. al., 2022, Bertoni C. et. al., 2009).

2.4.2. Metody ve vývoji

2.4.2.1. Prozánětlivé cytokiny – IL1, IL6, IL10 a TNF α

Hodnoceny byly i další reaktanty akutní fáze v souvislosti s kolorektální operací. K nejčastěji zkoumaným patřily IL1, IL6, IL10 a TNF α . Ukázalo se, že v případě vzniku AL jsou hladiny koncentrací vyšší spíše v peritoneálním výpotku nežli v séru (Chuang D. et. al., 2006). Několik studií prokázalo časnou elevaci hladin IL6, IL10 nebo TNF α v peritoneálním výpotku u pacientů, kde došlo k rozvoji AL (Baker E. et. al., 2003, Fouda E. et. al., 2011, Matthiessen P. et. al., 2007). Přestože výsledky studií ohledně hodnocení cytokinů z peritoneálního výpotku vypadají slibně, jsou v rozporu s doporučením moderních protokolů perioperační péče ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), které naopak rutinní zavedení drenáže po elektivním operačním výkonu nedoporučují.

2.4.2.2. Intraoperační mikrodialýza

Představuje dobře známou metodu, která je schopna rychle detekovat zvýšení hladin produktů anaerobního metabolismu vznikajícího na podkladě ischemie nebo zánětlivých změn. Byla provedena řada experimentálních studií na zvířecím modelu i testování v klinickém prostředí zaměřené na diagnostiku anaerobního metabolismu jako časný

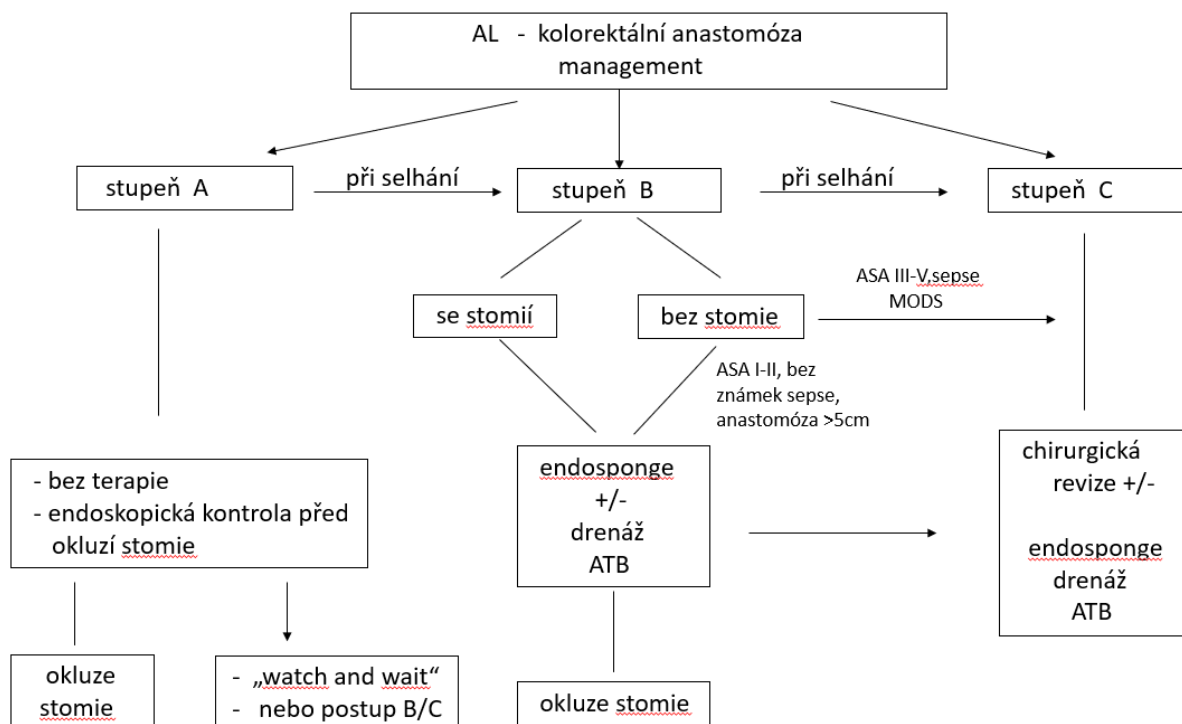
ukazatel zánětlivých komplikací v okolí střevní anastomózy (Horer T. et. al., 2011, Ungerstedt J. et. al., 2003, Sommer T. et. al., 2004). K nejčastěji sledovaným markerům anaerobního metabolismu byly ve studiích hodnoceny glukóza, laktát, pyruvát a jejich poměr, glycerol a zánětlivé cytokiny. Dvě pilotní studie hodnotily známky anaerobního metabolismu v intraperitoneálním výpotku pomocí volně uloženého dialyzačního katétru. Obě prokázaly schopnost mikrodialýzy časně detekovat zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů a poměru lakát/pyruvát u pacientů s AL. Práce také prokázaly, že u pacientů s AL byly hodnoty anaerobního metabolismu pomocí dialyzačního katétru detekovatelné ještě před rozvojem klinických symptomů (Oikonomakis I. et. al., 2019, Matthiessen P. et. al., 2007).

2.4.2.3. Slizniční pH

Nedostatečná perfuze v místě anastomózy vede k ischemii, dochází k rozvoji anaerobního metabolismu a acidóze. Tu je možné detekovat pomocí měření slizničního pH (Bergofsky B. et. al., 1964). Slizniční tonometrie a změna pH byla hodnocena jako možný prognostický ukazatel hojení anastomóz v oblasti horního GIT a také tračníku u pacientů s ischemickou kolitidou (Tarui T. et. al., 1999, Bjorck M. et. al., 1994). Hodnocena byla i možnost predikce rizika AL u pacientů po kolorektální resekci. Milan M. a kol. zavedli intraluminálně tonometr do místa anastomózy a měřili pooperačně hodnoty slizničního pH. Prokázali, že riziko AL bylo spojeno s hodnotou pH <7,28 během 24 hodin po operaci (Milan M. et. al., 2006).

2.5. Anastomotický leak – ošetření

Řešení AL představuje složitý rozhodovací proces, který závisí na řadě faktorů. Zejména na klinickém stavu pacienta a rozsahu a tíže AL. Základním principem léčby AL je kontrola zdroje sepse. Standardní ošetření pacienta s intraabdominální nebo pánevní sepsí je chirurgická revize s laparotomií, rozpojením anastomózy a vyvedením stomie (Hartmann), laváží a drenáží. Za určitých podmínek je možné postupovat méně invazivně a provést laparoskopickou revizi, vyvedení derivační ileostomie doplněnou o laváž a drenáž dutiny břišní a pánve. Po zvládnutí septického stavu lze případně uvažovat o záchraně anastomózy. K uzavěru defektu je možné použít kromě transanální chirurgické sutury i techniky jako TAMIS nebo endoskopický uzávěr. V některých případech je možné provést i kompletní rekonstrukci anastomózy. Pro snazší orientaci existují algoritmy, ve kterých jsou schematicky znázorněny doporučené postupy viz Obr. č. 1.



Obr. č. 1 doporučený postup ošetření AL, převzato z publikace (Sandra-Peterscu F. et al., 2021).

2.5.1. Způsoby ošetření zdroje sepse při AL

2.5.1.1. Resekce dle Hartmanna

Představuje tradiční způsob řešení klinicky významného AL (septický stav, peritonitida, hemodynamická nestabilita) u pacienta s kolorektální nebo koloanální anastomózou. Poprvé popsána francouzským chirurgem Henrym Albertem Hartmannem v roce 1982 (van Gulik T. et al., 1986). Principem je revize dutiny břišní z laparotomie, rozpojení a resekce anastomózy, slepý uzávěr ponechaného pahýlu rekta a vyvedení terminální kolostomie (Phitayakorn R. et al., 2008). Součástí výkonu je laváž dutiny břišní a pánve včetně zavedení drénu k prevenci tvorby abscesů v predilekčních místech. V dnešní době je možnost využití podtlakové terapie k dodatečné dekontaminaci dutiny břišní. Je prokázáno, že užití podtlakové terapie v případě difuzní peritonitidy je spojeno s nižší frekvencí nitrobřišních abscesů, fasciitid a zkrácením doby hospitalizace (Salman A. et al., 2014, Cirocchi R. et al., 2016). Resekce dle Hartmanna představuje efektivní výkon ve smyslu sanace zánětlivého ložiska, který je však spojen s vysokou morbiditou a mortalitou. Tato metoda je spojena s vysokou mírou trvalých stomií a sníženou kvalitou života (Daniel P. et al., 2019, Edomskis P. et al., 2022).

2.5.1.2. Laváž, derivace, drenáž s ponecháním anastomózy in situ

Při časném záchytu dehiscence je možné zvážit pokus o záchranu anastomózy. Spojka je ponechána in situ, je provedena laváž (otevřeně nebo laparoskopicky) a drenáž (intraabdominální, transanálně). Pokud pacient neměl derivační stomii po první operaci, je nutné ji povést při revizi (axiální ileostomie). Ponechaná anastomóza bez resekce nabízí reálnou šanci na zachování střevní kontinuity. Úspěšnost takto ošetřené anastomózy je uváděna v rozmezí 54–100 % (Parc Y. et. al., 2000, Blumetti J. et. al., 2014).

Studie z roku 2014 prokázala, že pacienti, u kterých byla anastomóza ponechána a provedena proximální derivace s drenáží a laváží, měli 3x vyšší šanci na obnovu střevní kontinuity oproti pacientům, u kterých byla provedena resekce anastomózy s terminální kolostomií (Krarup P. et. al., 2014). Pokud byla primární operace provedena laparoskopicky, bylo možné provést i následnou revizi miniinvazivně (Joh Y. et. al., 2009). Míra obnovy střevní kontinuity pak byla u těchto pacientů možná v 80 % případů. Tento způsob ošetření je možné zvažovat ke kontrole septického zdroje u hemodynamicky stabilních pacientů.

2.5.1.3. CT drenáž

U pacientů s minimálním klinickým nálezem, hemodynamicky stabilních s ohraničenou kolekcí lze využít CT navigovanou drenáž. Nejčastěji používanou metodou je perkutánní drenáž pomocí „pigtail“ katétru zavedeného do abscesové kolekce. Úspěšnost perkutánní drenáže se pohybuje kolem 85 % (Okita Y. et. al., 2013). Jako rizikové faktory selhání jsou uváděny změněné anatomické poměry, vícečetné a objemné abscesy a přítomnost píštělí. Úspěšnost perkutánní drenáže u takto komplikovaných stavů je udávána v rozmezí 45–88 % (van Sonnenberg E. et. al., 1982, Schister M. et. al., 1992, Wittich G. et. al., 1992). Komplikace jako dislokace nebo obstrukce drénu se podle některých studií vyskytují v 6,7 % případů. Transkavitální drenáž (transrektální, transvaginální) vedla ke zkrácení doby zavedení drénu oproti transabdominálnímu nebo transgluteálnímu přístupu (Akinci D. et. al., 2018). Jedním z největších přínosů CT drenáže je možnost zvládnutí komplikací spojených s AL bez nutnosti operační revize. Tím dochází ke snížení rizika morbidita a mortality.

2.5.1.4. Endosponge

Relativně novou metodu transanální drenáže představuje technika endosponge. Jedná se o endoskopickou techniku využívající principu podtlakové terapie. Speciální polyuretanová hmota (sponge) je napojena na drenážní systém. Ten je pomocí endoskopu zaveden přes defekt v anastomóze do abscesové dutiny. Drenážní systém je poté vyveden transanálně ven a připojen ke sběrné nádobě s podtlakem. Výměna v celkové anestezii se provádí obvykle

každé 2–3 dny do doby, než se dutina vyčistí a stěny začnou granulovat. V této fázi je léčba aktivním sáním ukončena. Metodu poprvé představil v roce 2008 Weidenhagen. Podařilo se mu úspěšně vyléčit 28 z 29 pacientů s AL po nízké přední resekci, což představuje úspěšnost 96,6 %. Celková doba léčby endosponge byla v jeho souboru 34±19 dní a potřeba výměny systému endosponge byla průměrně 11±6,3 (Weidenhagen R. et. al., 2008). Recentně publikovaný systematický přehled 20 studií o celkovém počtu 334 pacientů také hodnotil úspěšnost terapie pomocí endosponge. Ta se pohybovala v rozmezí 60–100 % (Gary S. et. al., 2021). Poměrně široké rozpětí bylo pravděpodobně dáno nejednotností definice úspěchu. Některé studie považovaly za úspěšné zmenšení defektu na 1 cm, jiné až do 3 cm. Posouzení bylo provedeno nejčastěji na základě endoskopického nebo CT vyšetření, což mohlo taktéž přispět k rozdílným závěrům studií.

Podmínkou úspěšného zhojení AL u nízké kolorektální anastomózy pomocí endosponge je proximální derivace (Leester B. et. al., 2002, Sirois-Giguere E. et. al., 2013).

Časné zahájení léčby má zásadní vliv na úspěšnost této metody. Pokud je léčba zahájena do 60 dní od první operace, je úspěšnost zhojení 89 %, naopak pouze 50 %, pokud je terapie zahájena později (Arezzo A. et. al., 2015). Důvodem je zřejmě fakt, že v pozdějším období je hojení omezeno fibrotickou přestavbou a tkáně nejsou tolik poddajné.

2.5.2. Techniky ošetření dehiscenční anastomózy

Jednou z možností, jak zvýšit šanci na zachování střevní kontinuity, je revize anastomózy, uzávěr defektu, eventuálně její rekonstrukce. Tento typ výkonu přichází v úvahu po zvládnutí septického stavu (derivační stomie, laváž, drenáž – endosponge). Úspěšnost záchranu anastomózy je vyšší u pacientů, u kterých je ošetření dehiscence provedeno časně (Borstlap W. et. al., 2018). V současné době lze k uzávěru defektu v místě anastomózy využít několik technik. Standardním způsobem ošetření je prostá transanální sutura. Často technicky náročná pro nepřehlednost při vyšší lokalizaci defektu, kdy chybí vizuální kontrola. Tato metoda je technicky snazší a výhodnější spíše u nízkých koloanálních anastomóz. Další techniky k záchraně anastomózy jsou TAMIS, rekonstrukce anastomózy a endoskopický uzávěr.

2.5.2.1. Transanal Minimally Invasive Surgery – TAMIS

Představuje novou alternativní metodu ošetření AL u nízkých kolorektálních anastomóz. Umožňuje dobrou vizualizaci a vzhledem k tomu, že využívá standardní laparoskopické instrumentarium, je tato technika běžně dostupná na pracovištích, kde se provádějí transanální miniinvazivní výkony. Techniku TAMIS jako jedni z prvních představili Atallah

S. a kol. jako alternativu k tehdejším transanálním chirurgickým technikám využívaným k excizím lézí v oblasti rekta (Atallah S. et. al., 2010). V současné době je mimo tuto indikaci TAMIS běžně používán při tzv. transanální totální mezorektální excizi (Sharaiha R. et. al., 2016).

Technika je založena na transanálně zavedeném speciálním portu (Gelpoint port/SILS port), který umožňuje použití 2 laparoskopických nástrojů a optiky. K získání prostoru pro manipulaci a dobrou vizualizaci je založeno pneumorektum pomocí modifikovaného insuflátoru, který zajišťuje stabilní proud plynu a zabraňuje periodickému kolabování rekta. Pilotní studie zahrnující 4 pacienty, kteří měli AL diagnostikovaný na konci operace, hodnotila proveditelnost ošetření dehiscence metodou TAMIS. Všichni pacienti se zhojili bez komplikací, dva byli propuštěni 5. a zbylí dva 8. pooperační den. Všichni pacienti měli při kontrolních vyšetřeních intaktní anastomózy bez známek defektu (Valdez-Hernandez J. et. al., 2022). Ve studii CLEAN byla hodnocena proveditelnost a úspěšnost uzávěru defektu technikou TAMIS po iniciační léčbě pomocí endosponge. Obnovení kontinuity bylo možné u 67 % takto léčených pacientů (Bostlap W. et. al., 2018).

2.5.2.2. Rekonstrukce anastomózy

Jednou z možností, jak zvýšit šanci na zachování střevní kontinuity, je rekonstrukce anastomózy. Tento typ výkonu lze provést buď časně, při peroperačním zjištění insuficience anastomózy, nebo později, kdy se ve většině případů jedná o léčbu komplikací AL (píštěl, stenóza, chronický sinus).

V systematickém přehledu 9 studií byly hodnoceny výsledky rekonstrukce, která následovala po předchozím komplikovaném hojení kolorektální anastomózy. Závažné pooperační komplikace byly pozorovány v 16 % případů. Primárním cílem byla úspěšnost obnovení střevní kontinuity. Té bylo dosaženo v 76 % případů. Horší funkční výsledky včetně inkontinence byly pozorovány v 17 % případů (Westerduin E. et. al., 2018).

2.5.2.3. Endoskopická sutura

V současné době je pravděpodobně nejvíce používán systém OverStitch Endoscopic Suturing System, který představuje pokročilou techniku endoskopického šití. Umožňuje dobrou vizualizaci, nicméně vyžaduje speciální trénink a má dlouhou křivku učení. Systém OverStitch využívá standardní endoskop, na jehož konec je nasazeno speciální instrumentarium s jehlou. Několik pilotních případových studií popsalo úspěšné použití systému OverStitch k řešení píštělí nebo defektů v oblasti gastrointestinálního traktu (Stavropoulos et. al., 2015, Kantsevov S. et. al., 2016, Watson R. et. al., 2011). Sharaiha R.

a kol. prokázali vysokou úspěšnost (97 %) při uzávěru defektů v oblasti GIT. Nejlepších úspěchů bylo dosaženo při ošetření iatrogenní perforace, a to v 93 % případů. Naopak nejnižší úspěch byl zaznamenán v případě ošetření AL (Sharaiha R. et. al., 2016).

2.5.2.4. Klipy

Jednou z dalších možností uzávěru defektů GIT je použití klipů. V klinické praxi byl představen speciální klip over the scope (OTSC, Ovesco). Oproti standardnímu endoskopickému klipu umožňuje širší záběr a vyšší kompresní tlak. Několik studií hodnotilo technickou proveditelnost uzávěru defektů v oblasti rekta a kolorektální anastomózy. Na několika případech byla prokázána úspěšnost až 93 % (Haito-Chavez Y. et. al., 2014, Arezzo A. et. al., 2012). Jako důležité kritérium pro úspěšný uzávěr bylo uváděno časné ošetření defektu, kdy jsou tkáně ještě dostatečně poddajné a nejsou změněné fibrózou.

2.5.2.5. Stent

V literatuře je uváděno použití samoexpandibilních stentů při řešení perforací nebo striktur nejčastěji v oblasti horního gastrointestinálního traktu (Inbar R. et. al., 2011, Buscaglia J. et. al., 2011). Použity byly nejčastěji stenty kovové nebo plastové, které mohou být částečně nebo plně potažené. Nově jsou v klinické praxi používány i takzvané biodegradabilní stenty. K nejčastějším komplikacím patřily perforace a migrace stentu (Currie A. et. al., 2013). Několik studií prokázalo vysokou efektivitu použití SEMS při řešení AL v oblasti kolorektální anastomózy. Technická úspěšnost zavedení se pohybovala přes 90 %, přičemž minimální výška umístění distálního konce stentu byla doporučena 5 cm od análního okraje. Klinická úspěšnost byla uváděna přes 80 %. K nejčastějším komplikacím patřily bolest a migrace stentu, která se objevila ve více než 40 % případů (Cooper C. et. al., 2014, DiMaio C. et. al., 2012). Limitací využití SEMS při řešení AL nízké kolorektální anastomózy je minimální potřebná výška k umístění distálního konce stentu.

3. Experimentální část

3.1. Experiment č. 1 – Pooperační monitorace střevní anastomózy s pomocí nových metod mikrodializačního čidla a endomikroskopie – experimentální zvířecí studie

3.1.1. Cíle projektu

Hlavním cílem první části projektu bylo zhodnotit, zda jsou dvě nové metody, mikrodialýza (MD) a konfokální laserová endomikroskopie (CLE), vhodné pro pooperační monitoraci kolorektální anastomózy a zda jsou schopné časně zachytit poruchu perfuze v místě anastomózy a tím přispět k časné diagnostice AL. Nezbytnou podmínkou realizace projektu bylo vytvoření modelu ischemické kolorektální anastomózy.

Primárním cílem bylo ověřit, zda MD a CLE jsou schopné časně detekovat poruchy perfuze v oblasti anastomózy.

Sekundárním cílem bylo srovnat, která varianta umístění mikrodializačního čidla v místě střevní anastomózy je efektivnější. Zda umístění na serózu, nebo její intramurální uložení.

V případě CLE bylo sekundárním cílem nalézt objektivní kritéria, která by bylo možné využít při hodnocení ischemických změn v místě střevní anastomózy.

3.1.2. Hypotéza

Obě hodnocené metody jsou schopné detekovat poruchy perfuze v oblasti anastomózy. Tím přispějí k časné diagnostice AL a poskytnou dostatečné terapeutické okno pro jeho ošetření. Umožní tak dosáhnout zvýšeného počtu zachráněných anastomóz.

3.1.3. Metodika

Projekt probíhal na experimentálním pracovišti Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR v Liběchově. Toto pracoviště má potřebné technické zázemí pro experiment na velkém laboratorním zvířeti. A je plně uzpůsobeno k ustájení zvířat před i po chirurgickém výkonu. Se zvířaty bylo po celou dobu zacházeno v souladu s platnými právními předpisy na ochranu zvířat (č. 246/1992, 207/2004) a protokol pokusu byl schválen odbornou komisí na ochranu zvířat Akademie věd ČR. V první části experimentu bylo pro naše účely zařazeno celkem 15 laboratorních selat o hmotnosti 45 (35–55) kg. Z toho 6 do skupiny hodnocené pomocí mikrodialýzy (MD) a 9 do skupiny hodnocené pomocí konfokální laserové endoskopie (CLE). Po nezbytné předoperační přípravě byl vytvořen model střevní anastomózy s následnou ischemií a provedena plánovaná měření.

3.1.3.1. Předoperační příprava a anestezie

Zvířata byla dopravena do prostor Ústavu živočišné fyziologie a genetiky Akademie věd České republiky v Liběchově (ÚŽFG AVČR), a to 5 dní před zahájením vlastního operačního výkonu k zajištění potřebné aklimatizace. Krmena byla standardní stravou a poslední obdržela večer před plánovaným výkonem. Před přepravou zvířete na operační sál byla podána premedikace Tiletamin-Zolazepam 4 mg/kg (Zoletil 100, Virbac, Carros, Francie), Ketamin 10 mg/kg (Narketan 10, Ventoquinol, Paříž, Francie) a Xylazin 2 mg/kg (Rometar 2%, SpofaDental Inc, Jičín, Česká republika), a to intramuskulární injekcí do oblasti krku. Následně provedena základní hygiena povrchu těla, oholení operačního pole pomocí trimeru, očista střeva pomocí transrektálně provedeného klyzmatu a zajištění žilní vstup zavedením kanyly do žíly na ušním boltci. Takto připravené a premedikované zvíře bylo převezeno na operační sál. Nejprve bylo zvíře uvedeno do celkové anestezie a provedena intubace dýchacích cest. Následovala úprava polohy zvířete na záda, podložení neutrální elektrody, fixace končetin k operačnímu stolu a zajištění proti dislokaci. Operační pole bylo ošetřeno standardním způsobem aplikací betadinového roztoku (povidonum iodinum, Egis Pharmaceuticals PLC, Maďarsko) a zarouškováno sterilním krytím. Anestezie byla vedena pomocí Isofluranu (Isofluran, Piramal Critical Care, PA, USA) a Fentanylu 150–200 mg/hod. (Fentanyl-Janssen, Piramal Critical Care, PA, USA). Dávkování bylo upraveno na základě výbavnosti reflexů po intubaci. Nejdříve byla kanylována v. jugularis interna k provádění pravidelných odběrů v rámci hodnocení stálosti vnitřního prostředí. V průběhu celé anestezie byla prováděna pravidelně analýza krevních plynů včetně hodnocení sérové glykemie v hodinových intervalech pomocí bedside analyzátoru OPTI CCA-TS (OPTI Medical, GA). Všechna zvířata dostala během experimentu infuzi balancovaného krystaloidu, eventuálně glukózy (55 mg/l) k udržení homeostázy. Systolický, diastolický a střední arteriální tlak a srdeční frekvence byly kontinuálně monitorovány k potvrzení adekvátní splanchnické perfuze. Zvířata byla během experimentu aktivně zahřívána. Po provedení posledního měření byl experiment ukončen prohloubením sedace a intravenózním podáním roztoku chloridu draselného (KCl).

3.1.3.2. Chirurgický model střevní ischemie

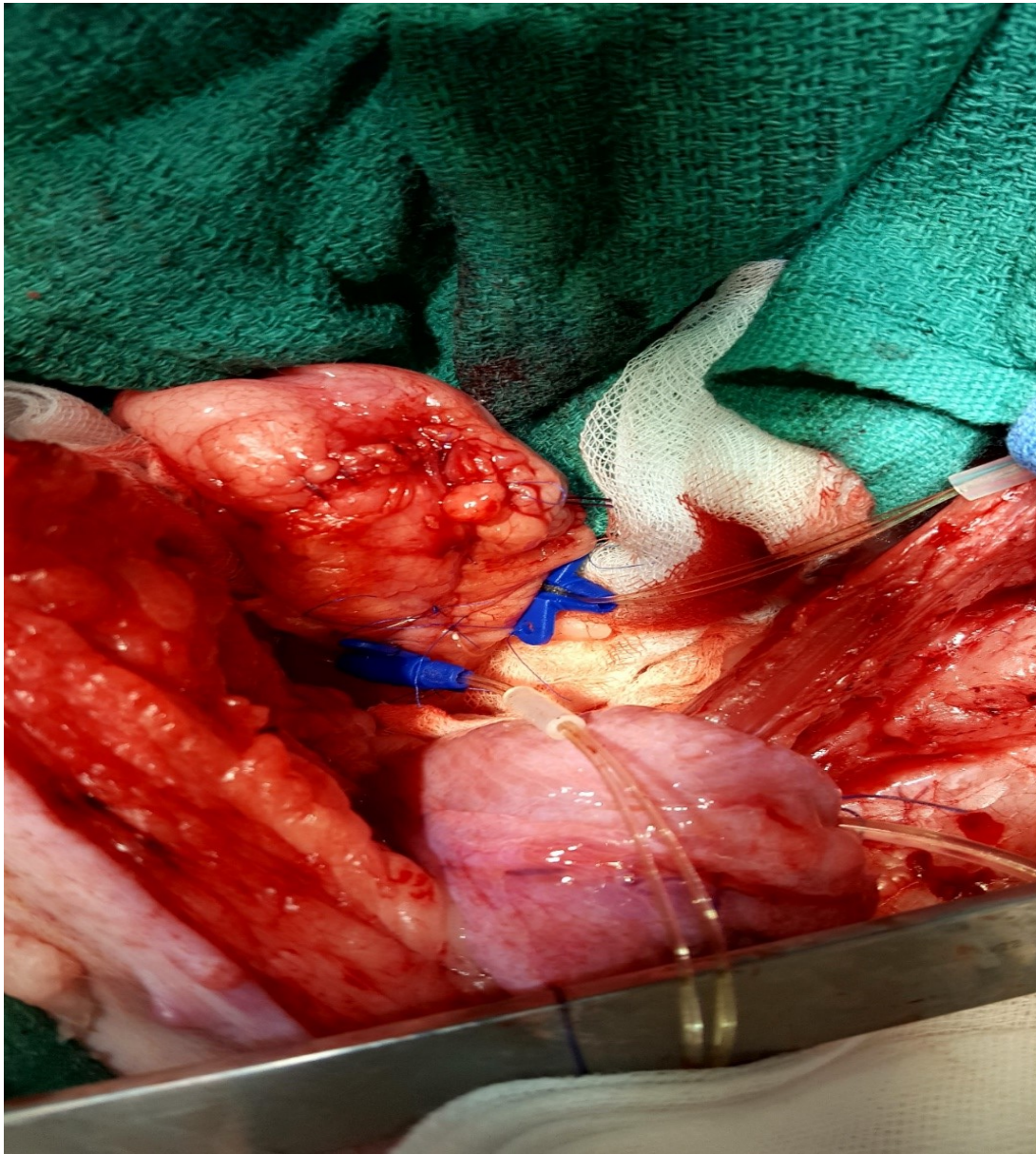
Po premedikaci byla zvířata dopravena na operační sál. Zde byla po nezbytné přípravě uvedena do celkové anestezie, uložena do polohy na zádech a zajištěna standardní příprava operačního pole. Vlastní operační výkon byl zahájen provedením dolní střední laparotomie. Následovala punkce a kanylace močového měchýře k monitoraci diurézy. Poté vyhledání esovité kličky a rekta. Nejprve po obou stranách esovité kličky discize zadního listu

peritonea. Poté šetrně ostrou a tupou preparací provedena mobilizace esovité kličky a rekta. Střevo bylo přerušeno pomocí rovných resekčních nůžek v úrovni proximálního rekta s ponecháním intaktního závěsu. Následovala obnova střevní kontinuity. Střevní anastomóza byla konstruována jako ručně šitá, kolorektální anastomóza, koncem ke konci v jedné vrstvě pokračujícím stehem vláknem – Vicryl 3-0 (Ethicon US LLC, OH, USA).

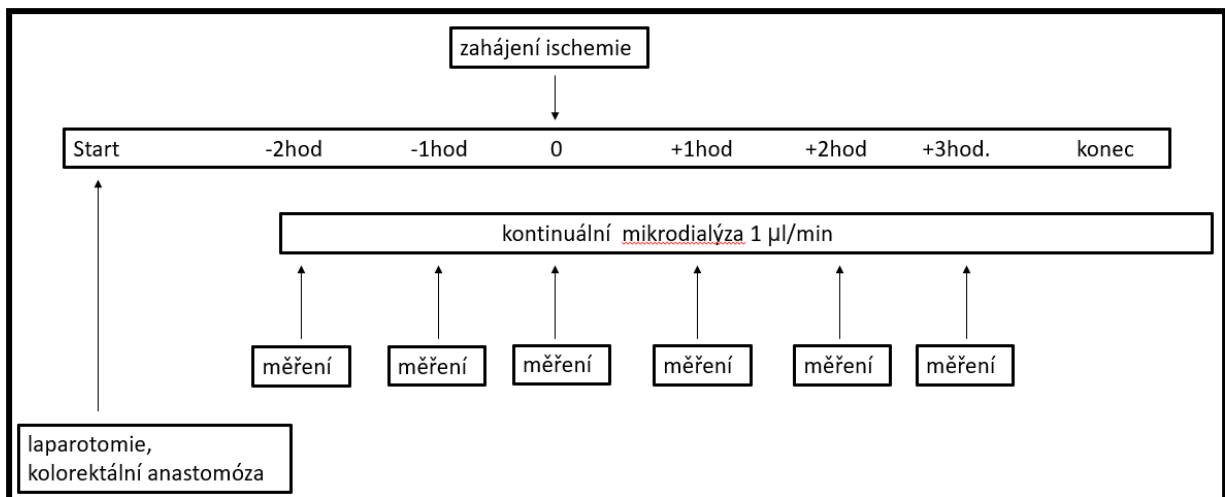
V další části pokusu přišlo na řadu vytvoření modelu ischemie střevní anastomózy. Ischemie bylo dosaženo vyhledáním a podvazem dolní mezenterické arterie a střevo bylo skeletizováno v oblasti anastomózy v rozsahu 4 cm orálním i aborálním směrem. Po dokončení modelu ischemie byla dutina břišní zakryta pomocí sterilních roušek a následovala další plánovaná měření.

3.1.3.3. Mikrodialýza

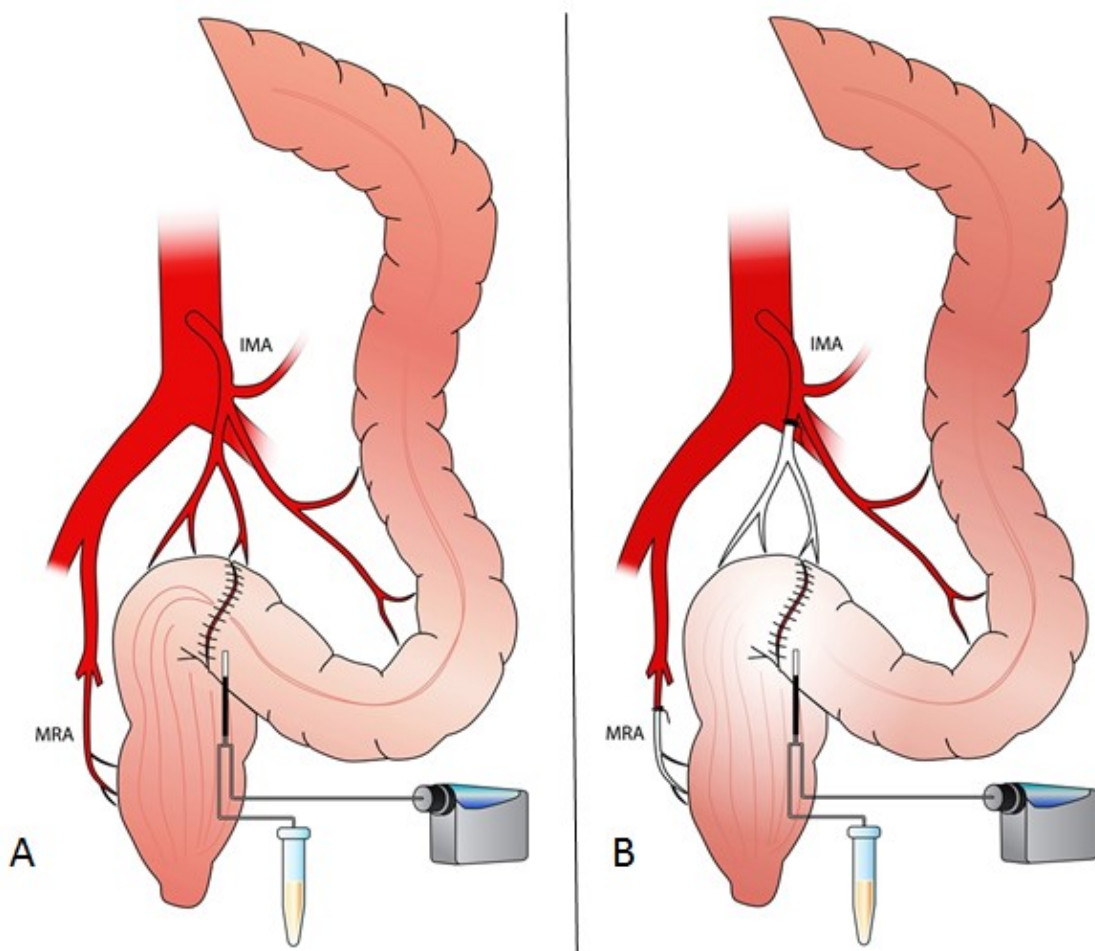
Ve skupině sledující účinnost mikrodialýzy bylo zařazeno celkem 6 probandů. K monitoraci prostředí v oblasti anastomózy byl použit mikrodialyzační katétr šířky 0,9 mm s membránou o délce 30 mm (63 MD catheter, 40/30, M Dialysis AB, Švédsko). Po dokončení střevní anastomózy byl jeden katétr přiložen extramurálně na serózu střeva 0,5 cm od okraje anastomózy a fixován k seróze pomocí stehu vláknem Vicryl 3-0 (Ethicon US LLC, OH, USA). Druhý katétr byl zaveden intramurálně opět ve vzdálenosti 0,5 cm od okraje anastomózy a fixován stejným způsobem jako u katétru umístěného na serózu, pomocí vlákna Vicryl 3-0 (Ethicon US LLC, OH, USA) (Obr. č. 2). Oba katétry byly následně připojeny k analyzátoru a proplachovány perfuzním roztokem (T1 peripheralperfusion fluid, M Dialysis AB, Švédsko) rychlostí 1 ul/min. pomocí pumpy (107 MD pump, M Dialysis AB, Švédsko), což umožňovalo provádění analýzy každých 60 minut. První 3 měření proběhla à 60 min. na intaktní střevní anastomóze, tedy ještě před indukci ischemie. Další měření pokračovala zvyklým způsobem i po navození ischemie, výše uvedeným způsobem. Dle plánu byla provedena další 3 měření opět v hodinových intervalech (Obr. 3, 4). V dialyzátu byly pomocí analyzátoru (ISCUS flex MD analyzátor, M Dialysis AB, Švédsko) stanovovány hladiny následujících látek: laktát, pyruvát, glukóza a glycerol.



Obr. č. 2 Kolorektální anastomóza, in vivo zavedená mikrodialyzační čidla



Obr. č. 3 Časový průběh monitorace střevní anastomózy pomocí mikrodialýzy (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)



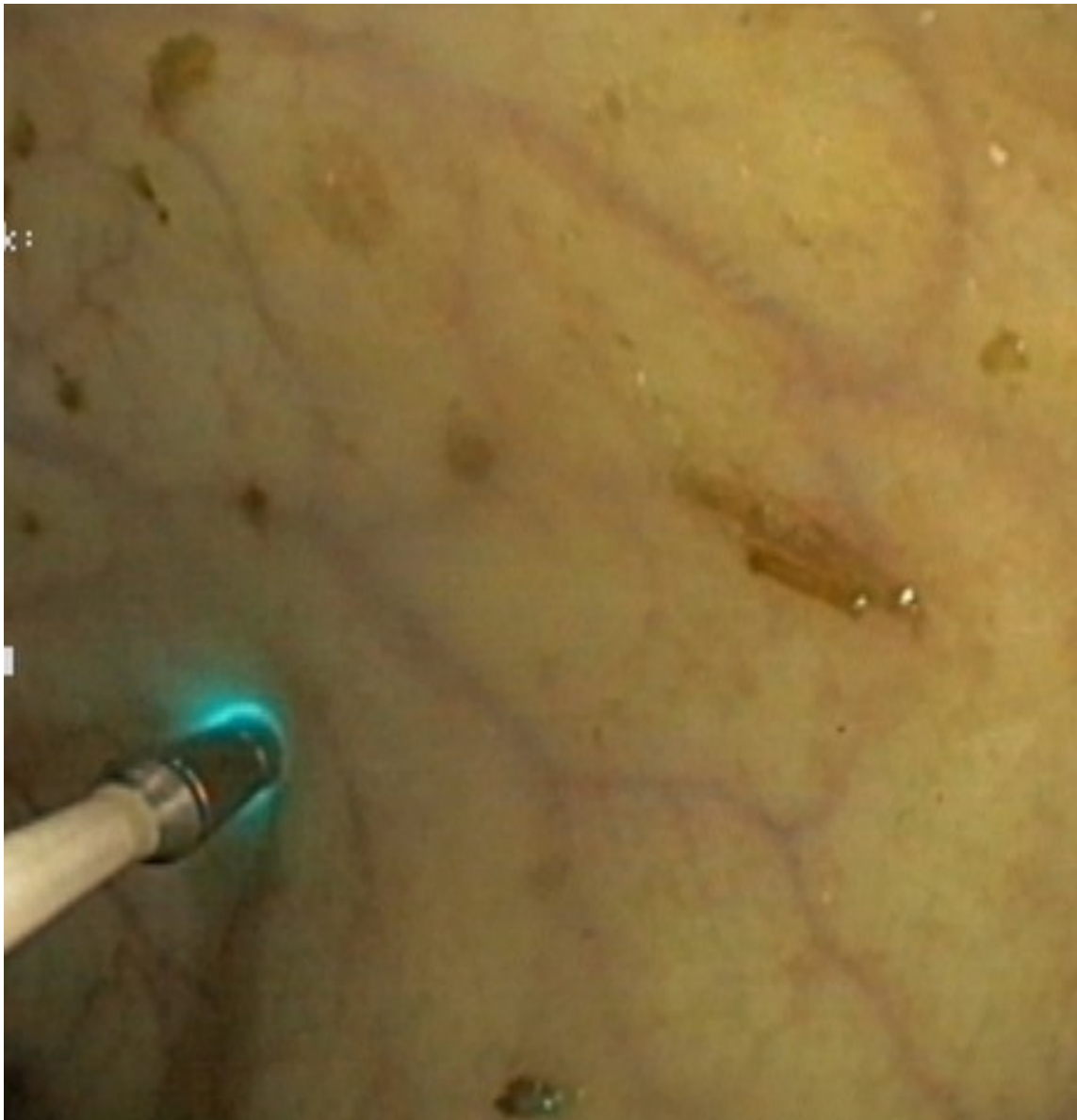
Obr. č. 4 Schéma monitorace kolorektální anastomózy pomocí mikrodialýzy před a po vyvolání ischemie (Ryska O. et al., 2021)

3.1.3.4. Konfokální laserová endomikroskopie (CLE)

Ve skupině sledující hodnocení perfuze pomocí metody konfokální laserové endomikroskopie (CLE) bylo zařazeno celkem 9 probandů. Ti byli rozděleni do dvou skupin. S intaktní kolorektální anastomózou (n=3) a ischemickou anastomózou (n=6). Po dokončení modelu intaktní a následně ischemické anastomózy byly obě skupiny podrobeny vyšetření pomocí sondy Gastro-Flex UHD (Cellvizio, Mauna Kea Technologies, Paříž, Francie) (Obr. č. 5, 6). Nejprve byla provedena šetrná divulze anu. Poté byla sonda zavedena do místa anastomózy pomocí standardního dvoukanálového endoskopu (GIF 2T160; Olympus Medical, Tokio, Japonsko). Samotné vyšetření bylo zahájeno přiložením sondy k místu anastomózy a poté spuštěno snímkování. Snímkována byla vždy oblast 0,5–1 cm nad a pod anastomózou, a to v bodech dle ciferníku na místech 12-3-6-9. K analýze obrazu byl použit originální procesor Cellvizio s monitorem (Mauna Kea Technologies, Paříž, Francie). Dvě minuty před zahájením snímkování anastomózy byl podán intravenózně fluorescein (1,0–5,0 ml 10% roztoku). Snímkování proběhlo následně bezprostředně po konstrukci anastomózy a dále ve 30minutových intervalech celkem po dobu 3 hodin. Ve skupině ischemie byla u šesti zvířat po 20 minutách od operace anastomóza ischemizována, a to výše uvedeným způsobem. Následující měření proběhlo 10 minut po vyvolání ischemie. Skupina s intaktní anastomózou, tedy bez vyvolání ischemie, kde byla zařazena 3 zvířata, sloužila jako kontrolní skupina. Snímky byly následně hodnoceny na přítomnost ischemických změn – intenzita obrazu, charakter intersticia, vzhled buněk, větvení krypt a okraj epitelu. Míra edému byla objektivně hodnocena pomocí kalkulace počtu příčně zachycených krypt na jedno zorné pole. Počítáno bylo vždy minimálně 15 zorných polí z každého skenu. Následně byly srovnány hodnoty získané ze sledování normální a ischemické anastomózy.



Obr. č. 5 CLE – přiložená sonda Gastro Flex v místě střevní anastomózy (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)



Obr. č. 6 CLE – sonda Gastro Flex, hodnocení perfuze na intaktním střevě (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)

3.1.4. Výsledky

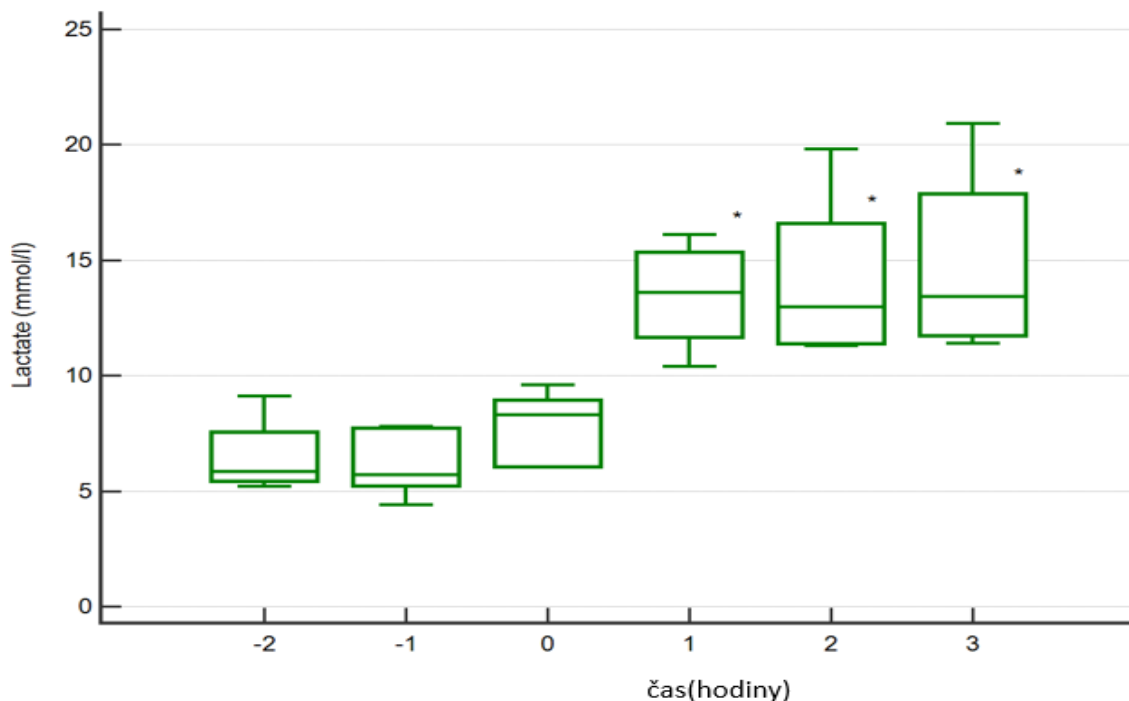
U všech 15 probandů proběhla operace a následující monitorace bez komplikací a závažnějších technických potíží. Pouze u 2 prasat došlo při manipulaci se střevem během indukce ischemie k poškození dialyzační membrány a katétr musel být na druhou fázi pokusu vyměněn. Všechna zvířata byla po celou dobu experimentu hemodynamicky stabilní. Hodnoty krevních plynů byly v normě. Pouze u tří prasat bylo nutno korigovat sérovou hladinu glykemie.

3.1.4.1. Mikrodialýza

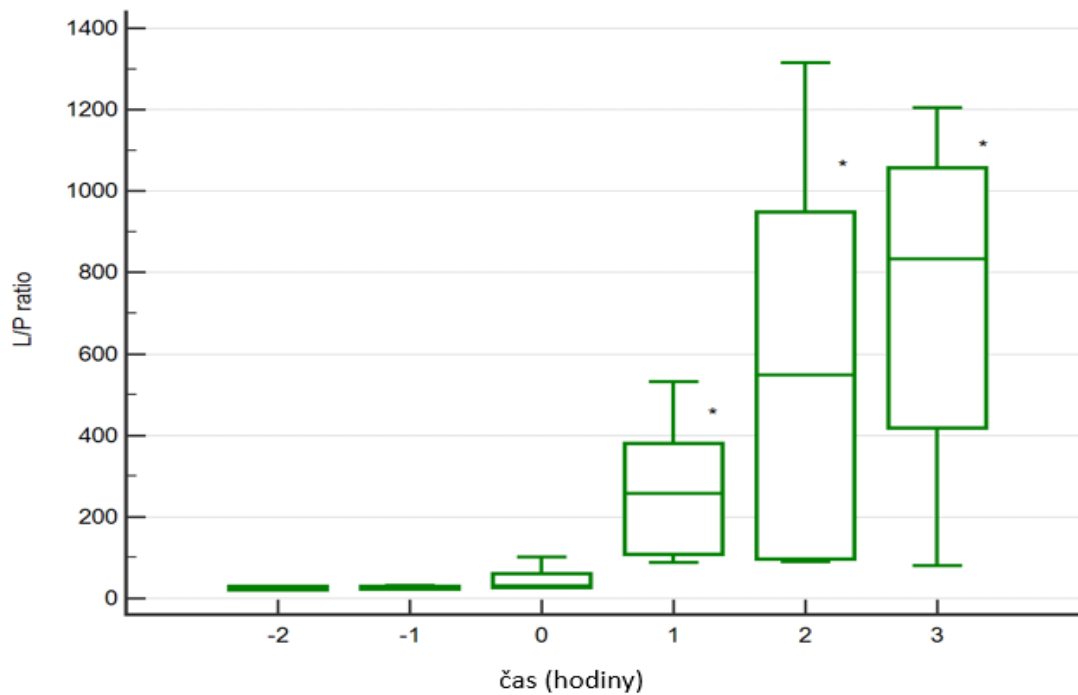
Hodnoty parametrů měřených pomocí MD byly během prvních tří hodin stabilní. Pouze u hodnot tkáňové glykemie byl zaznamenán sestupný trend.

3.1.4.2. Laktát/Pyruvát

Koncentrace laktátu zůstala během prvních 3 hodin od operace stabilní se střední hladinou 6,75 (1,8–9,6) mmol/l. Po vyvolání ischemie hladiny rychle rostly se statisticky významnými rozdíly ve všech následujících měřeních ve srovnání s výchozí hodnotou – 13,6 (10,4–16,1), 13,0 (11,3–19,8), respektive 13,5 (11,4–20,9) mmol/l (Graf č. 1). Toto se také odrazilo v hodnotách poměru laktát/pyruvát (L/P), který začal po ischemii stoupat. Rozdíl ve srovnání s hodnotami před ischemizací byl signifikantní po 2 hodinách (548 [88,7–1314] (Graf č. 2).



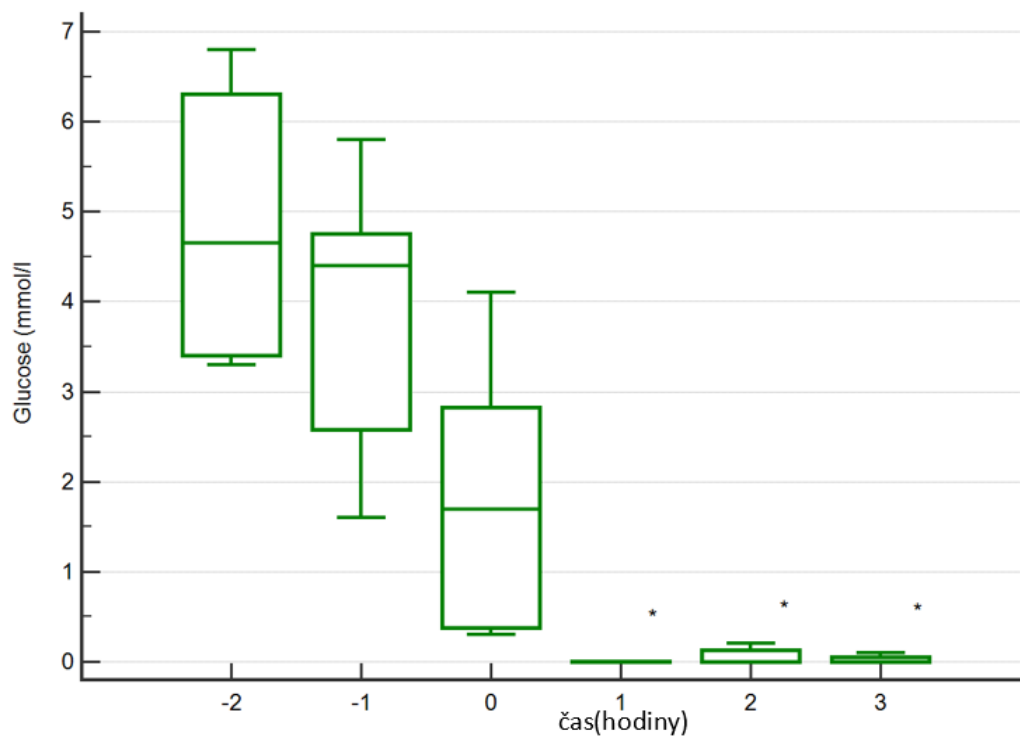
Graf č. 1 Tkáňové hladiny laktátu naměřené čidlem uloženým na seróze 0,5 cm od okraje anastomózy (ischemie navozena v čase 0, * signifikantní rozdíl ve srovnání s hodnotami před ischemií – $p < 0,05$).



Graf č. 2 Poměr laktát/pyruvát naměřený čidlem uloženým na seróze 0,5 cm od okraje anastomózy (ischemie byla navozena v čase 0, * signifikantní rozdíl ve srovnání s hodnotami před ischemií – $p < 0,05$).

3.1.4.3. Glykemie

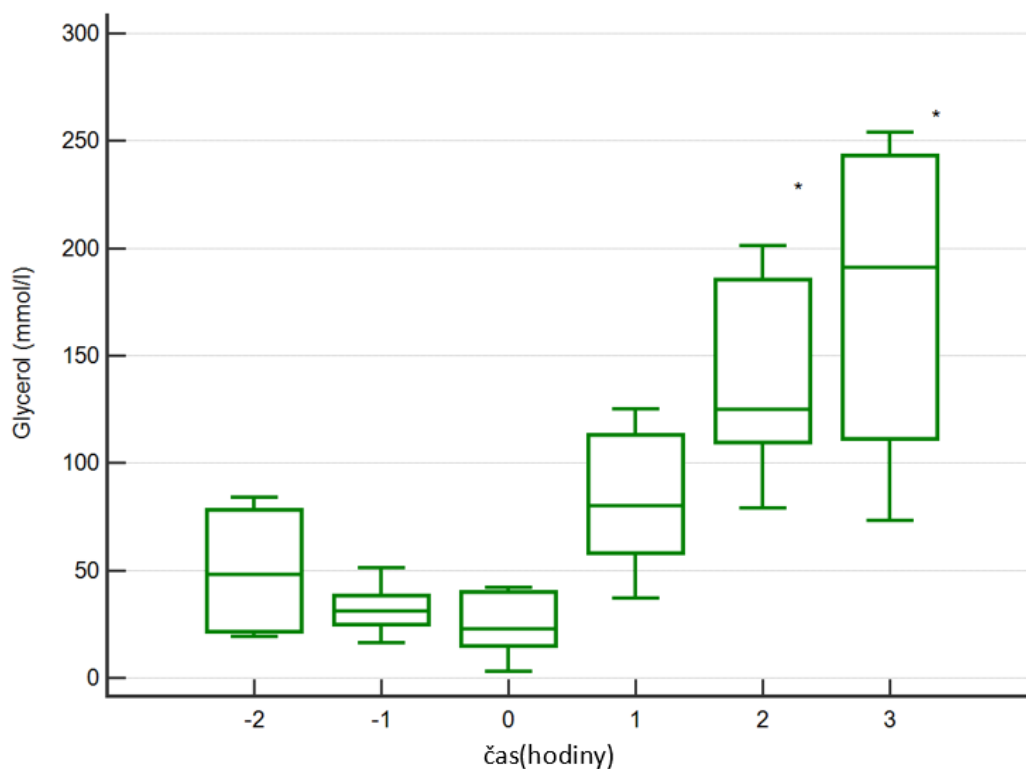
Výchozí tkáňová glykemie byla v normě – 4,7 (3,3–6,8) mmol/l, nicméně začala postupně klesat. Úroveň statisticky významného rozdílu hodnoty dosáhly bezprostředně po ischemii – 0 (0–0,2) mmol/l a zůstaly velmi nízké až do konce experimentu (Graf č. 3).



Graf č. 3 Tkáňové hladiny glukózy naměřené čidlem uloženým na seróze 0,5 cm od okraje anastomózy (ischemie byla navozena v čase 0, * signifikantní rozdíl ve srovnání s hodnotami před ischemií – $p < 0,05$).

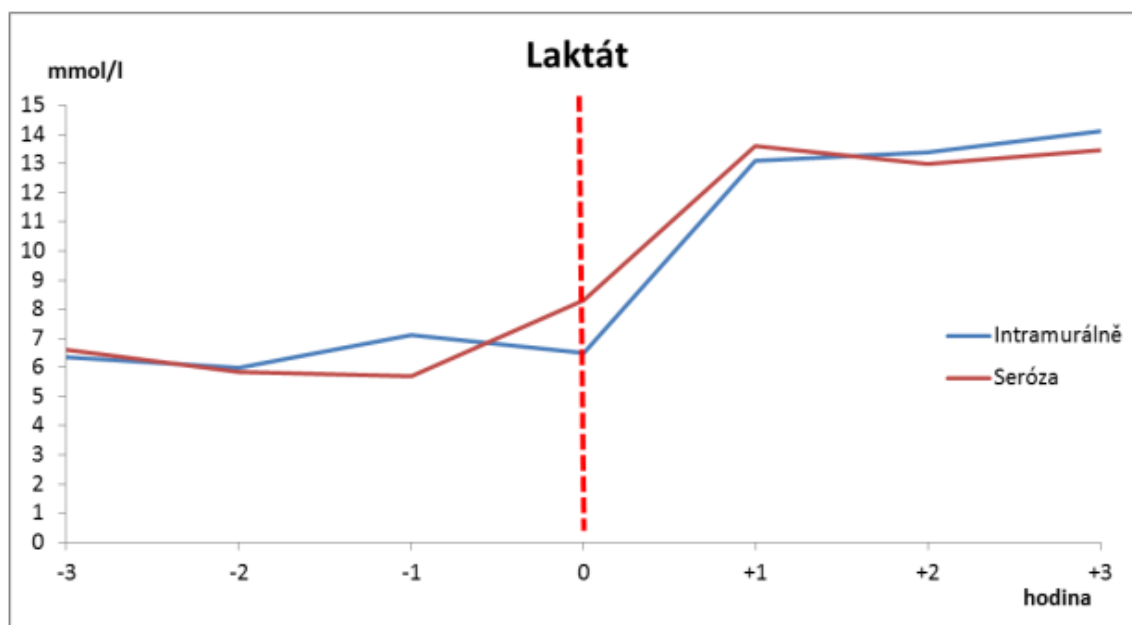
3.1.4.4. Glycerol

Hodnoty tkáňového glycerolu zůstaly stabilní během prvních tří měření – 29,5 (3–84) mmol/l. Ischemie způsobila rychlý nárůst, který dosáhl statistické významnosti po dvou – 125 (79–201) mmol/l, respektive 3 hodinách – 191 (73–254) mmol/l (Graf č. 4).

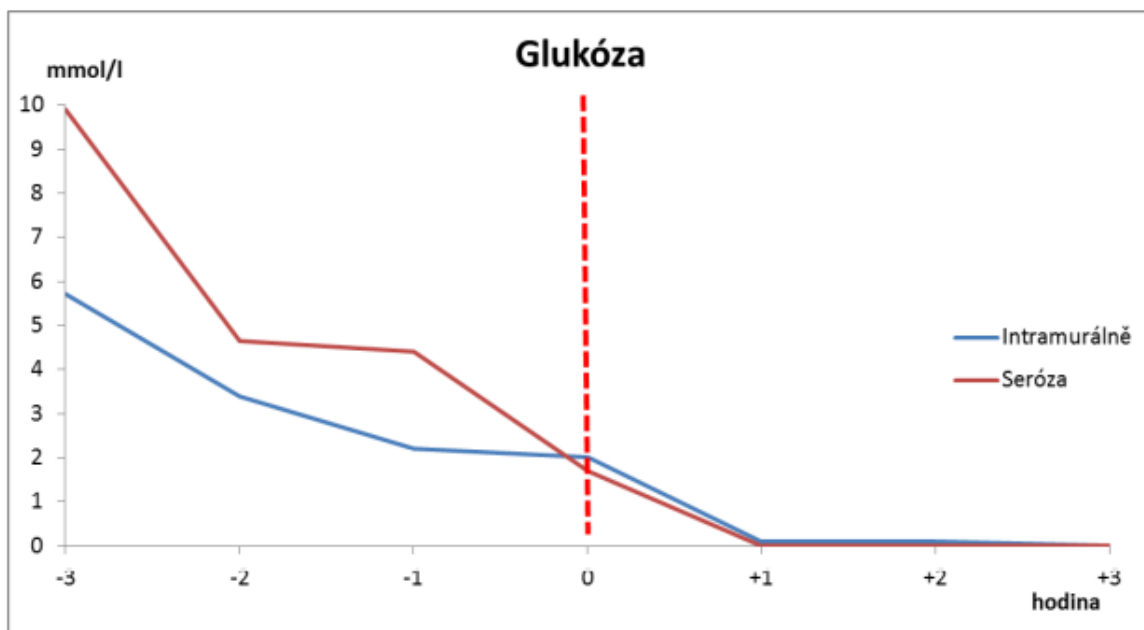


Graf č. 4 Tkáňové hladiny glycerolu naměřené čidlem uloženým na seróze 0,5 cm od okraje anastomózy (ischemie byla navozena v čase 0, * signifikantní rozdíl ve srovnání s hodnotami před ischemií – $p < 0,05$).

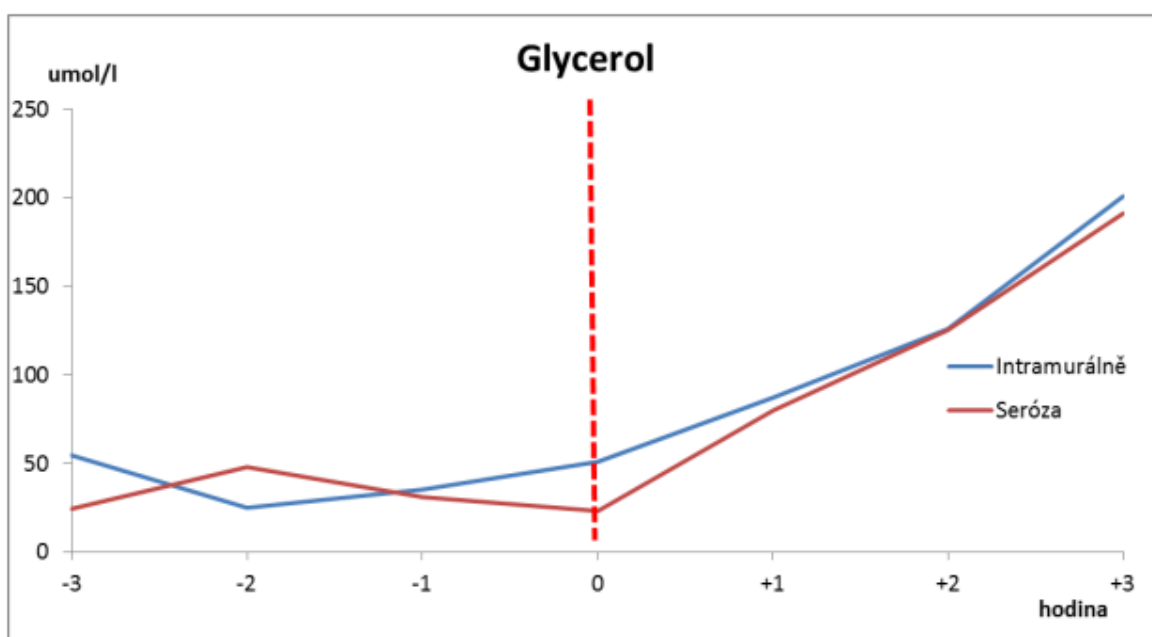
Během měření nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi hodnotami získanými z intra a extramurálně uloženého katétru (Graf č. 5–7).



Graf č. 5 Tkáňová koncentrace laktátu před a po ischemizaci střevní anastomózy (označeno červeným čárkováním) naměřená intramurálně a na seróze.



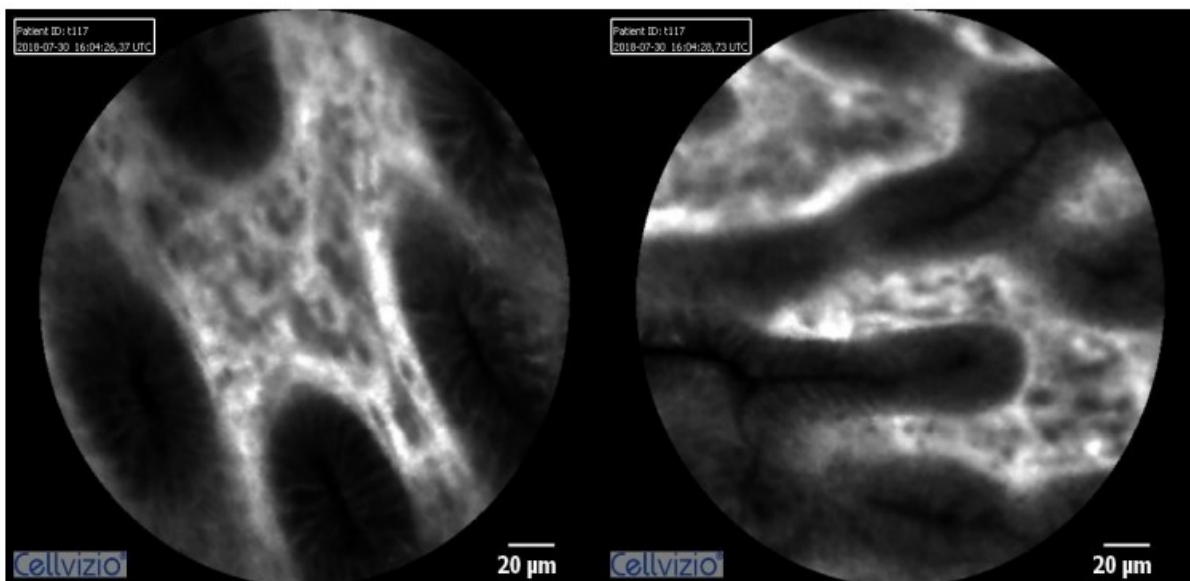
Graf č. 6 Tkáňová koncentrace glukózy před a po ischemizaci střevní anastomózy (označeno červeným čárkováním) naměřená intramurálně a na seróze.



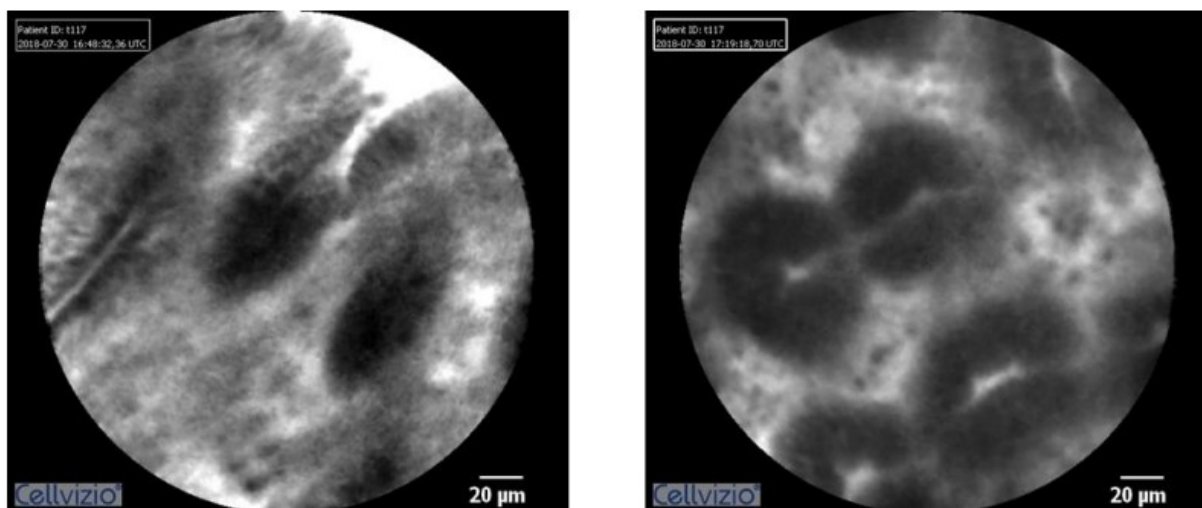
Graf č. 7 Tkáňová koncentrace glycerolu před a po ischemizaci střevní anastomózy (označeno červeným čárkováním) naměřená intramurálně a na seróze.

3.1.4.5. Konfokální laserová endomikroskopie (CLE)

CLE u zvířat s ischemickou anastomózou vykazovala charakteristické znaky. Typické bylo nehomogenní sycení obrazu s hypodenzitou v kryptách. Epitel měl nerovnoměrné okraje. Kolem buněk bylo zřejmé haló, které nebylo přítomné u zvířat s normální anastomózou. V průběhu sledování po ischemizaci bylo pozorováno čím dál četnější větvení krypt naznačující postupnou poruchu struktury epitelu (Obr. č. 7, 8).

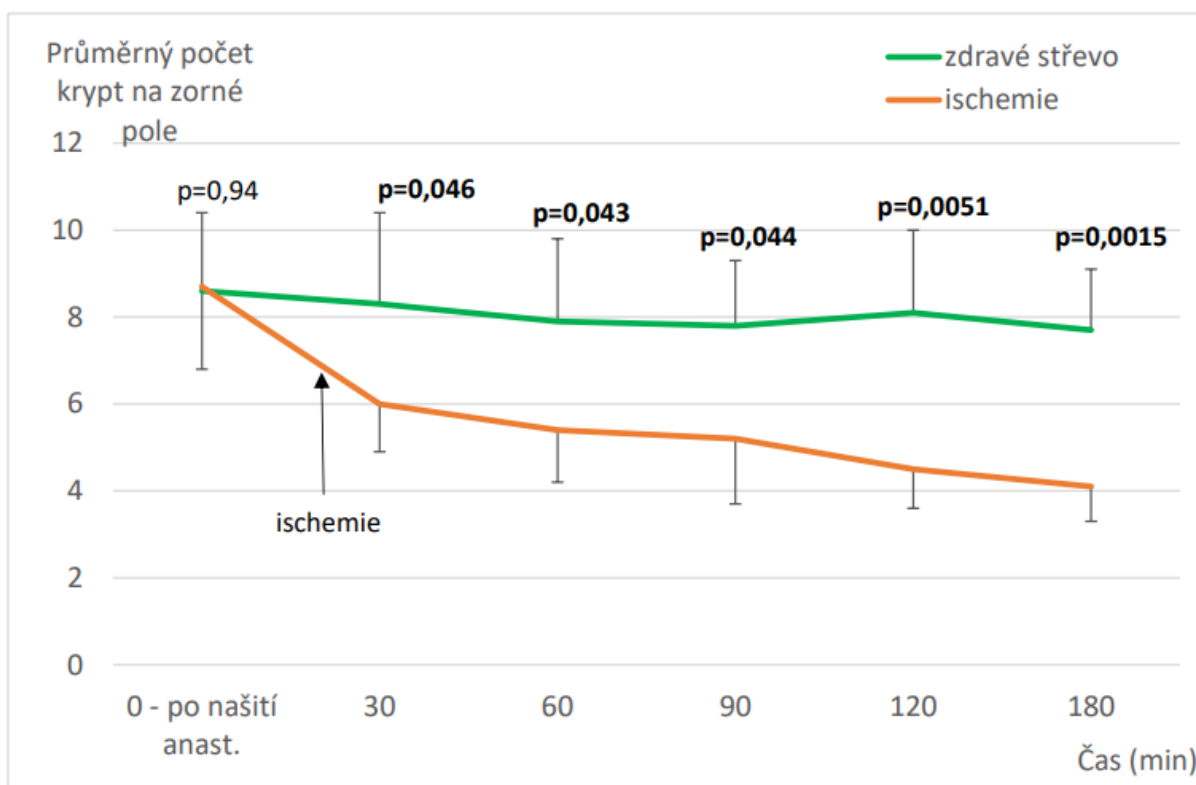


Obr. č. 7 Oblast normální kolorektální anastomózy zobrazená pomocí konfokální laserové endomikroskopie (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)



Obr. č. 8 Oblast kolorektální anastomózy po vyvolání ischemie zobrazená pomocí konfokální laserové endomikroskopie (Patrné je nerovnoměrné sycení obrazu – ve spodní části epitelu. V kryptě je vidět hyperintenzitu obrazu. Epitel nemá homogenní okraje. Viditelné je četnější větvení krypt.) (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)

Při kvantifikaci edému byl prokázán statisticky významný rozdíl hned v prvním měření po vyvolání ischemie (Graf č. 8).



Graf č. 8 Průměrný počet krypt (vč. směrodatné odchylky) na zorné pole hodnocené pomocí konfokální laserové endomikroskopie u skupin s normální (n=3) a ischemickou anastomózou (n=6).

3.1.5. Diskuse

Nedostatečné zásobování tkání krví je jedním z hlavních rizikových faktorů AL po nízké přední resekci rekta. Včasná detekce ischemických změn může předpovědět komplikované hojení. Časná intervence dává větší šanci na záchranu anastomózy. V současné době však nejsou v klinické praxi zavedené metody, které by umožnily kontinuální pooperační monitoraci anastomózy. Jednou z možností, jak časně detekovat AL, případně změny tkáňového metabolismu, které by potenciálně mohly vést k jeho vzniku, je mikrodialýza a mikroendoskopie. Mikrodialýza je schopna okamžitě detekovat zvýšení anaerobního metabolismu. Tyto změny korelují buď s lokální ischemií, nebo se zánětem, které hrají důležitou roli v rozvoji AL (Ellebaek M. et. al., 2019). Hladiny glukózy, laktátu, pyruvátu a glycerolu byly studovány v různých tkáních na zvířecích modelech i v klinických studiích a mikrodialýza je nyní dobře zavedena jako užitečný nástroj vhodný pro hodnocení tkáňového metabolismu (Cibicek N. et. al., 2006). Předchozí experimenty potvrdily, že střevní ischemie může být přesně detekována mikrodialyzačním katétrem umístěným intraluminálně nebo intramurálně (Sommer T. et. al., 2004). Tato metoda však vyžaduje další zásah a je zatížena možnými komplikacemi spojenými se zavedením katétru (Davies M. et. al., 1995). Všechny

klinické studie byly proto zaměřeny pouze na intraperitoneální mikrodialýzu, aby se zabránilo dalšímu chirurgickému traumatu v místě anastomózy. Metabolické změny zjištěné v břišní dutině nebyly specifické pro AL a výsledky nepotvrdily, že intraperitoneální mikrodialýza umožňuje včasnou diagnózu AL (Jansson K. et. al., 2004, Matthiessen P. et. al., 2007, Horer T. et. al., 2011, Daams F. et. al., 2014). V naší studii jsme se zaměřili na katétr umístěný na povrchu tlustého střeva, který tak může představovat méně invazivní alternativu. Pro kontrolu bylo provedeno srovnání s katétrem umístěným intramurálně. Naše studie je první experimentální práce, která potvrdila, že ischemii kolorektální anastomózy lze detekovat mikrodialyzačním katétrem umístěným na seróze tlustého střeva. Prokázali jsme, že změny všech parametrů dosáhly významnosti během prvních dvou hodin po indukci ischemie. Nejrychlejší odpověď byla pozorována u tkáňových hladin laktátu, které se významně zvýšily po 60 minutách. Podobné změny byly zjištěny v experimentální studii zkoumající mikrodialýzu jako nástroj vhodný pro sledování metabolismu při transplantaci střev. Katétr byl umístěn do mezenteria tenkého střeva a kromě laktátu byly také pozorovány velmi významné změny v poměru laktát/pyruvát a hladinách glukózy hodinu po indukci žilní a arteriální ischemie (Birke-Sorensen H. et. al., 2010). Dvě další dánské studie stejného autora sledovaly ischemii tenkého střeva pomocí různě umístěných katétrů. Obě potvrdily rychlé zvýšení laktátu a pokles glykemie tkání (Sommer T., Larsen J. F. et. al., 2004, Sommer T., Larsen J. F. et. al., 2003). Hladiny glycerolu naopak rostly pomaleji ve všech 3 studiích, což bylo v souladu s prezentovanými výsledky (Sommer T., Larsen J. F. et. al., 2004, Sommer T., Larsen J. F. et. al., 2003, Birke-Sorensen H. et. al., 2010). To lze vysvětlit skutečností, že glycerol se uvolňuje během lipolýzy, a jeho hladiny proto korelují s prodloužením cytolyzy, ke které dochází s určitou latencí po navození ischemie (Juel I. et. al., 2007). Tkáňové hladiny glukózy v prezentované studii se během pozorování před navozením intervence skutečně nestabilizovaly. Hodnoty od začátku experimentu klesaly a po ischemii klesly na minimum. Některé změny ve výchozích hladinách glukózy byly také detekovány Sommerem a kol. na tenkém střevě. Ty však nebyly tak významné a pokles byl pomalejší i během ischemie (Sommer T. et. al., 2004). Při srovnání s naší studií byla výše uvedená studie provedena na normálním tenkém střevě, a lze tedy předpokládat, že tkáňová hypoglykemie souvisela s chirurgickým traumatem spojeným se stavbou kolorektální anastomózy. Hladina glukózy se proto nezdá být vhodná pro včasnou detekci AL. Druhou hodnocenou metodou byla konfokální laserová endomikroskopie (CLE). CLE je v současné době využívána převážně v diagnostice lézí trávicí trubice, zejména v oblasti jícnu a žaludku (Karstensen J. et. al., 2014, Li W. et. al., 2019). Techniku CLE je možné využít i peroperačně

jako alternativu histologického vyšetření tkáně, a tak například ověřit negativitu resekčních okrajů (Park Ch. et. al., 2019). V době realizace projektu nebyla publikována žádná studie zabývající se možností využití CLE při hodnocení perfuze v oblasti střevní anastomózy. Naše studie jako první prokázala, že tato metoda je schopná velmi rychle zachytit změny vyvolané poruchou perfuze. Charakteristické znaky byly viditelné již v průběhu prvních 30 minut po vyvolání ischemie. Během studie byl zaveden nový způsob hodnocení pomocí stanovení míry otoku a rozdílu v počtu krypt na zorné pole, které byly statisticky významné již 10 minut po navození ischemie anastomózy. Možnosti využití konfokální laserové mikroskopie hodnotil v recentní experimentální studii také (Liu X. et. al., 2022). Na králičím modelu po otevřené kolektomii vytvořil obdobně model ischemické anastomózy a poté provedl vyšetření střeva pomocí CLE sondy přiložené na serózu. Taktéž prokázal snížení perfuze a nižší počet kapilár ve skupině s ischemickou anastomózou. Při porovnání je však postup a přiložení sondy na sliznici v naší studii blíže klinickému postupu.

3.2. Experiment č. 2 – Randomizovaná experimentální studie srovnávající minimálně invazivní techniky transanálního ošetření dehiscenční kolorektální anastomózy

3.2.1. Cíle

Hlavním cílem projektu bylo zhodnotit proveditelnost a účinnost nových minimálně invazivních technik (transanal minimally invasive surgery – TAMIS a endoskopický uzávěr – OverStitch Apollo) při ošetření dehiscence kolorektální anastomózy.

Vedlejším cílem bylo vyvinout pro účely projektu nový snadno reprodukovatelný zvířecí model simulující dehiscenci anastomózy po nízké resekci rekta.

3.2.2. Hypotéza

Nové minimálně invazivní techniky umožní uzávěr defektu anastomózy. Ve srovnání s konvenčním chirurgickým ošetřením povedou ke zvýšení procenta zhojených anastomóz. Díky nižší operační zátěži sníží zánětlivou odpověď organismu a budou zatíženy nižším rizikem pooperačních komplikací.

3.2.3. Metodika

Do studie bylo zahrnuto celkem 74 probandů (samců miniaturních prasat) o střední hmotnosti 45 (31–63) kg. Z celkového počtu 74 probandů bylo 18 vyhrazeno pro vytvoření samotného modelu nízké kolorektální anastomózy. Z 18 probandů bylo zařazeno 8 do kontrolní skupiny s intaktní kolorektální anastomózou (SHAM) a 10 probandů do skupiny s aktivně vytvořenou dehiscenční anastomózou (model AL). Poté, co jsme ověřili, že model

dehiscentní anastomózy po nízké resekcii rekta je použitelný pro další pokus, byla zahájena další část protokolu. V té bylo zbylých 56 probandů 2. pooperační den randomizováno pomocí generátoru náhodných čísel a zařazeno do 4 intervenčních skupin po 14 probandech a jedné kontrolní skupiny ponechané bez ošetření (Tab. č. 2).

Tab. č. 2 Způsob ošetření AL – intervenční skupiny ošetření.

intervenční skupina	způsob ošetření	počet probandů
SUTURE	prostá transanální sutura	n=14
TAMIS	transanální minimálně invazivní sutura	n=14
APOLLO	endoskopická sutura (OverStitch)	n=14
HAR	rozpojení anastomózy + stomie	n=14

3.2.3.1. Sledované parametry

A) model dehiscentní anastomózy:

- intraabdominální septické komplikace (IASC – absces, výpotek), efekt v anastomóze, srůsty, stenóza, hodnoceno při pitvě 9. pooperační den.

B) porovnání technik ošetření AL:

a) technická proveditelnost uzávěru defektu – třístupňové skóre (I – defekt zcela uzavřen, II – defekt uzavřen s viditelnými mezerami, III – uzávěr technicky neproveditelný).

b) odběr krve před a po provedení resekce rekta a poté každý den až do 9. pooperačního dne (krevní obraz, sérové hladiny prozánětlivých cytokinů (TNF alfa, Interleukin 1, 6) hodnocené pomocí metody ELISA.

c) pitva 9. pooperační den – hodnocení IASC absces, výpotek (purulentní/sterkorální), makroskopické hodnocení anastomózy (tlaková zkouška, stenóza, viditelný defekt).

3.2.3.2. Statistická analýza

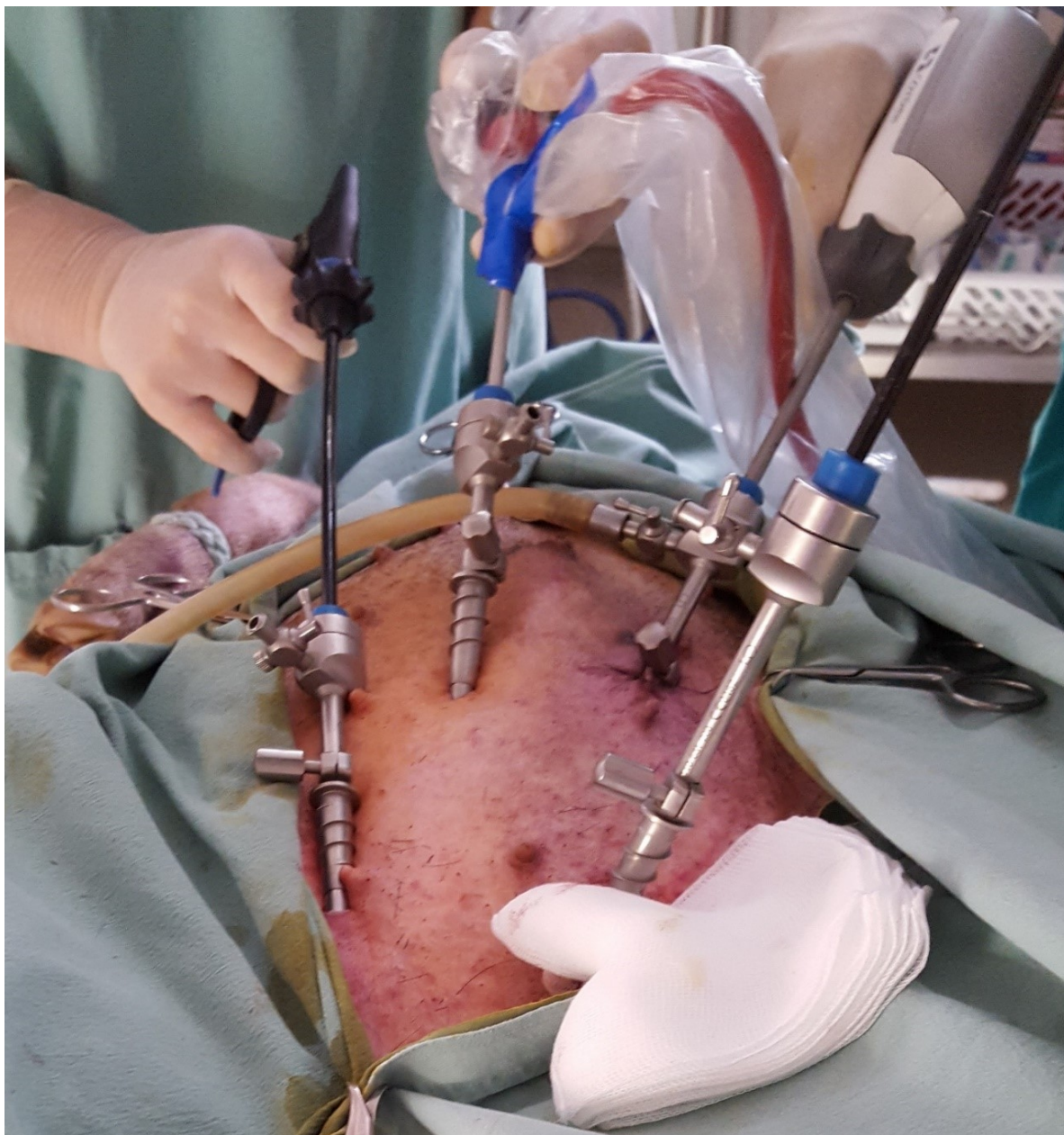
Minimální počet subjektů potřebných k hodnocení byl podle Fleissa odhadnut na základě očekávaného 80% výskytu IASC a předpokladu spontánního zhojení dehiscentní anastomózy u 1–2 zvířat v kontrolní skupině. Za klinicky významné jsme považovali 50%

snížení výskytu septických komplikací a minimálně o 50 % častější zhojení v intervenčních skupinách. Při 5% hladině významnosti v jednostranném testu a síle 80 % byl minimální počet hodnotitelných zvířat v každé skupině stanoven na 14. Zařazen byl právě minimální možný počet subjektů tak, aby studie respektovala pravidlo 3 R (Replacement, Reduction and Refinement). Data jsou prezentována jako střední hodnoty s rozsahem nebo jako průměrné hodnoty se směrodatnou odchylkou podle typu distribuce. K porovnání délky operace, laboratorních výsledků a váhového přírůstku byla použita jednosměrná analýza rozptylu (ANOVA). Pro srovnání kategorických proměnných byl použit Fisherův test. Hodnota p.

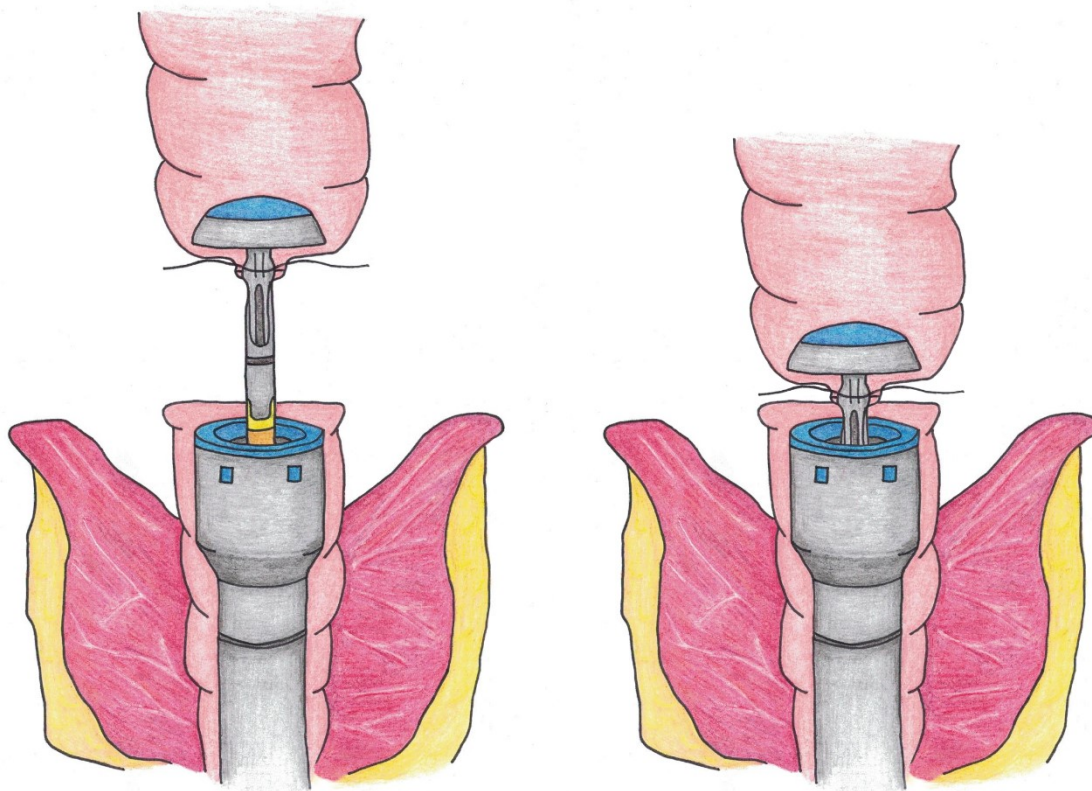
3.2.3.3. Chirurgický model dehiscenční anastomózy

Všechna zvířata nejprve podstoupila zvyklou přípravu, viz výše „chirurgický model střevní ischemie“. Po premedikaci intramuskulární injekcí Tiletamin-Zolazepam 4 mg/kg (Zoletil 100, Virbac, Carros, Francie), Ketamin 10 mg/kg (Narketan 10, Ventoquinol, Paříž, Francie) a Xylazin 2 mg/kg (Rometar 2%, SpofaDental Inc, Jičín, Česká republika) byla zvířata dopravena na operační sál. Zde byla uvedena do celkové anestezie, uložena do polohy na zádech a zajištěna standardní příprava operačního pole. Následně bylo pomocí Veresovy jehly založeno kapnoperitoneum na 15 mmHg. Následovalo zavedení 5mm portu pro optiku (Olympus Medical, Tokio, Japonsko), provedena prohlídka dutiny břišní a upravena poloha operačního stolu do Trendelenburgovy polohy. Poté pod optickou kontrolou zavedeny do „čtverce“ tři 5mm a jeden 13mm port, viz Obr. č. 9. Močový měchýř byl punktován a odsát pomocí laparoskopické jehly a odsávačky. Samotný výkon byl zahájen mobilizací „levého tračníku“ laparoskopicky, pomocí 5mm bateriového harmonického skalpelu (SonicisionTM, Covidien Medtronic, MN, USA). Disekce poté pokračovala v avaskulární vrstvě mezi presakrální a mezorektální fascií. Dále bylo postupováno cirkulární disekcí mezorekta až na pánevní dno. Rektum bylo poté přerušeno pomocí 45mm nebo 60mm endoskopického stapleru (Endo GIATM, Covidien Medtronic, MN, USA) přibližně 5 cm od anu. Střevo bylo vybaveno z dutiny břišní z minilaparotomie (<5 cm incize) v levém podbříšku a pomocí tabákových kleští provedena jeho resekce. Do proximální části střeva byl vložen tzv „klobouček“, poté střevo reponováno zpět do dutiny břišní a provedena sutura minilaparotomie. Střevní kontinuita byla obnovena pomocí transanálně zavedené ruční komponenty cirkulárního stapleru velikosti 28 (EEATM, Covidien Medtronic, MN, USA) (Obr. č. 10). Dehiscence anastomózy bylo dosaženo vyjmutím poloviny svorek v rozsahu cirkumference od čísla 3–9 bráno po směru hodinových ručiček, což zajistilo dehiscenci v dorzální polovině anastomózy (Obr. č. 11). Ve skupině SHAM byla vytvořena standardní

staplerová anastomóza bez extrakce svorek. Výška anastomózy a rozsah defektu byly vždy ověřeny digitálním vyšetřením na konci operace. Takto vytvořený model dehiscenční anastomózy byl připraven k ošetření jednou ze stanovených technik. Všechny následující intervence probíhaly vždy v celkové anestezii.

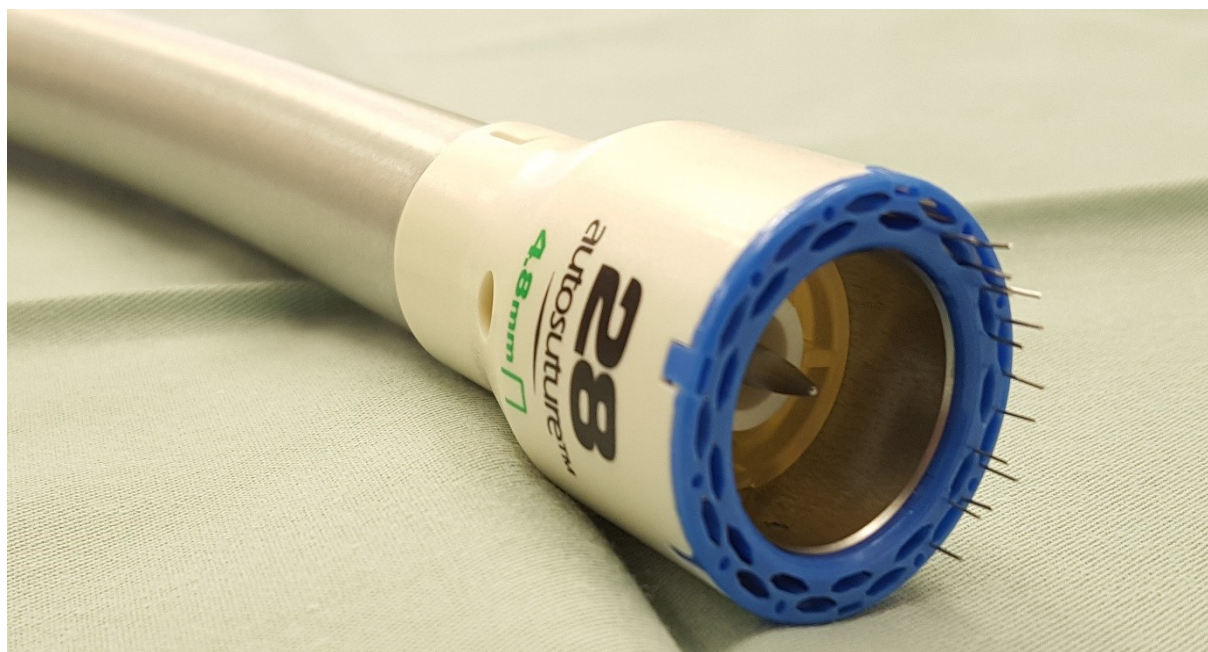


Obr. č. 9 Rozmístění portů pro laparoskopické nástroje, model laparoskopické nízké resekce rekta (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)



Obr. č. 10 Transanálně zavedený cirkulární stapler a konstrukce kolorektální anastomózy

(zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)



Obr. č. 11 Cirkulární stapler – viditelné kovové svorky před jejich extrakcí pro model dehiscence (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)

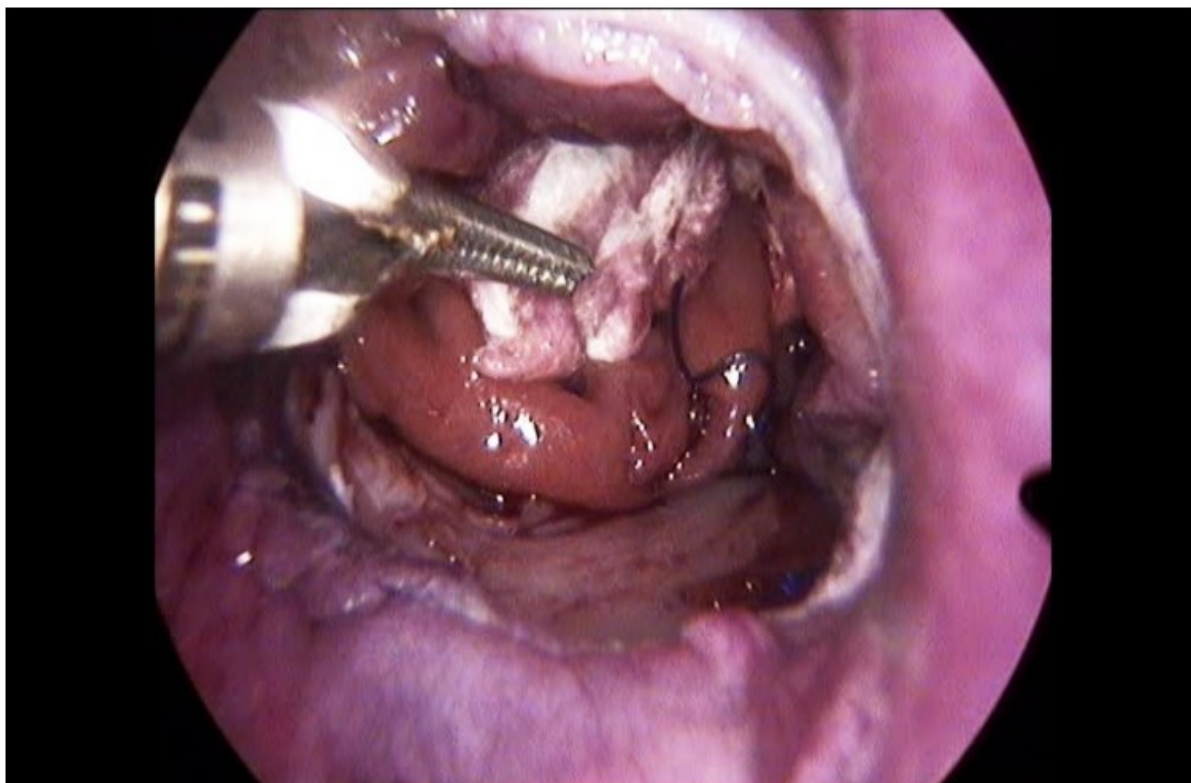
3.2.3.4. Jednotlivé techniky ošetření dehiscenční anastomózy – intervenční skupiny

3.2.3.4.1. TAMIS

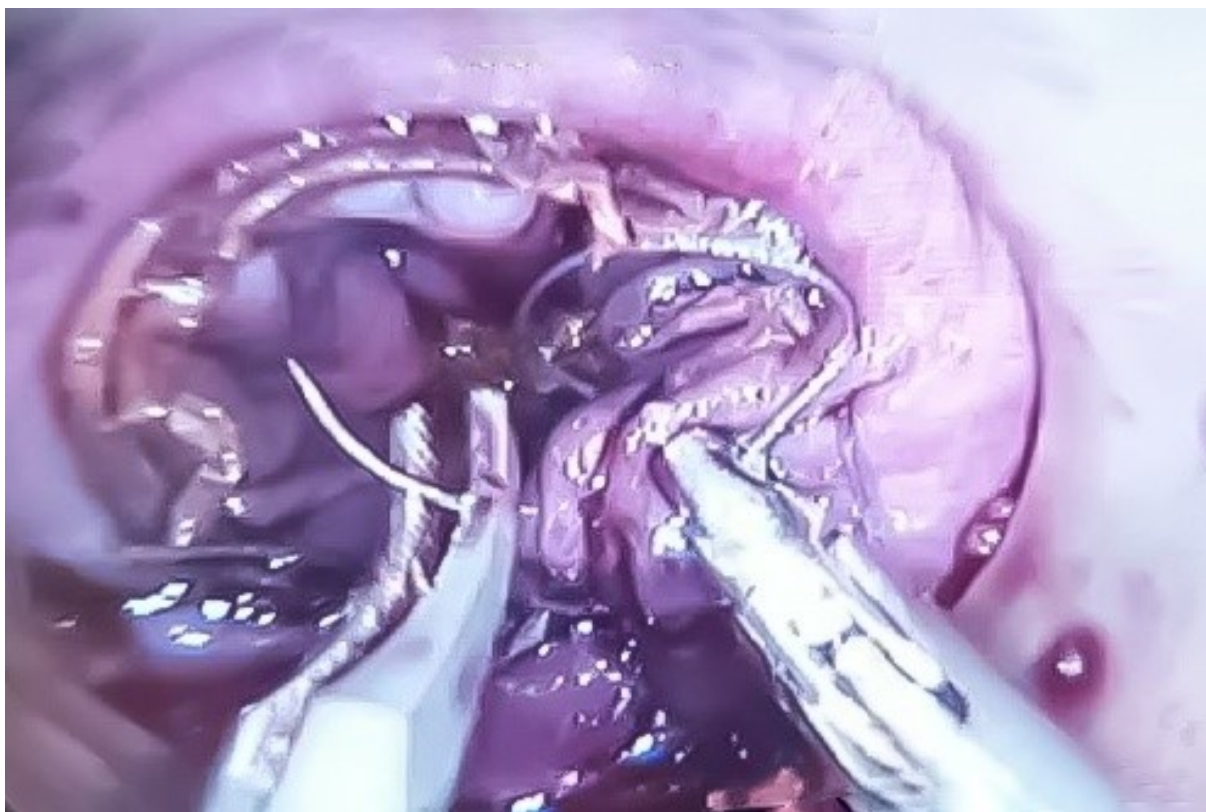
Ve skupině TAMIS (n=14) bylo ošetření defektu v místě anastomózy provedeno pomocí minimálně invazivní transanální chirurgické metody využívající principy a technické vybavení shodné s běžnou laparoskopií. Po zvyklé přípravě bylo zvíře uvedeno do celkové anestezie a následně uloženo do polohy na zádech. Po šetrné divulzi anu bylo provedeno vyšetření per rectum a provedena kontrola defektu v místě anastomózy. Poté byl transanálně zaveden speciální port – GelPOINT Path Transanal Access Platform (Applied Medical, CA, USA) se třemi 5mm pracovními vstupy (Obr. č. 12), který byl po obvodu fixován pomocí stehu ke kůži tak, aby bylo dosaženo stabilní polohy portu a nedocházelo k jeho dislokaci. Poté byl port napojen na insuflátor umístěný ve standardní laparoskopické věži a nastaveno pneumorektum o tlaku 15–18 mmHg. Při samotné operaci byly použity dva standardní laparoskopické jehelce a 5mm kamera. Ty byly zavedeny pracovními vstupy v portu. Defekt byl uzavřen pomocí jednotlivých stehů vláknem Vicryl 3-0 (Ethicon US LLC, OH, USA) (Obr. č. 13, 14).



Obr. č. 12 Pracovní port se zavaděčem používaný při metodě TAMIS GelPOINT Path Transanal Access Platform (Applied Medical, CA, USA) (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)



Obr. č. 13 TAMIS – anastomóza s dehiscencí (mezi čísly 3–9) před ošetřením (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)



Obr. č. 14 Ošetření defektu v místě anastomózy metodou TAMIS (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)

3.2.3.4.2. Endoskopie – OverStitch (Apollo)

Ve skupině ENDO (n=14) jsme využili metodu endoskopického uzávěru defektu pomocí instrumentária (Apollo OverStitch Endosurgery, TX, USA). Po zvyklé předoperační přípravě byla v celkové anestezii nejprve provedena šetrná divulze anu a vyšetření per rectum. Poté zaveden standardní dvoukanálový endoskop (GIF 2T160; Olympus Medical, Tokio, Japonsko) a provedeno vyšetření anastomózy. Následně byl endoskop extrahován a na jeho proximální část nasazena hlavice systému Apollo se speciální zakřivenou pohyblivou jehlou. Poté endoskop zaveden transanálně zpět k místu anastomózy. Prvním krokem bylo zachycení okraje defektu pomocí malé ostré vývrtky zavedené do druhého kanálu endoskopu. Okraj defektu byl přitažen a pohybem jehly došlo k jeho prošití v celé tloušťce stěny. Obdobnými kroky bylo dosaženo postupného uzávěru defektu. Na závěr bylo vlákno dotaženo pohybem endoskopu a fixováno speciální koncovkou. K dosažení uzávěru defektu byly použity 1–3 stehy (Obr. č. 15).



Obr. č. 15 Endoskopický uzávěr defektu metodou OverStitch (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)

3.2.3.4.3. Transanální sutura

V další intervenční skupině SUTURE (n=14) byl defekt v místě anastomózy ošetřen přímou chirurgickou suturou. V celkové anestezii byla nejprve provedena divulze anu a vyšetření per rectum k ověření defektu v místě anastomózy. Pro snazší transanální přístup a manipulaci byl použit rozvěrač Lone Star (Cooper Surgical, CT, USA). Pomocí standardního nebo zahnutého jehelce a pinzety byla provedena sutura defektu v místě anastomózy, jednotlivými stehy, vláknem Vicryl 3-0 (Ethicon US LLC, OH, USA).

3.2.3.4.4. Hartmann

V poslední intervenční skupině Hartmann (n=14) byla provedena revize dutiny břišní, rozpojení anastomózy a vyvedení stomie. Tento postup odpovídá konvenčnímu řešení v současné klinické praxi. Dutina břišní byla kvůli specifickým anatomickým podmínkám u

samce selete (průběh močové trubice) otevřena z pararektálního řezu vlevo. Dehiscentní anastomóza byla rozpojena. Pahýl rekta byl slepě uzavřen pomocí jednotlivých stehů vláknem Vicryl 3.0. Okraje proximální části střeva byly v nezbytném rozsahu resekovány. Střevo následně vyvedeno břišní stěnou v pravém podbříšku jako terminální kolostomie a okraje fixovány ke kůži jednotlivými stehy vláknem Vicryl (3.0). Následně byla provedena laváž dutiny břišní teplým fyziologickým roztokem.

3.2.3.4.5. Control

V kontrolní skupině CONTROL (n=14) byla dehiscentní anastomóza ponechána bez ošetření.

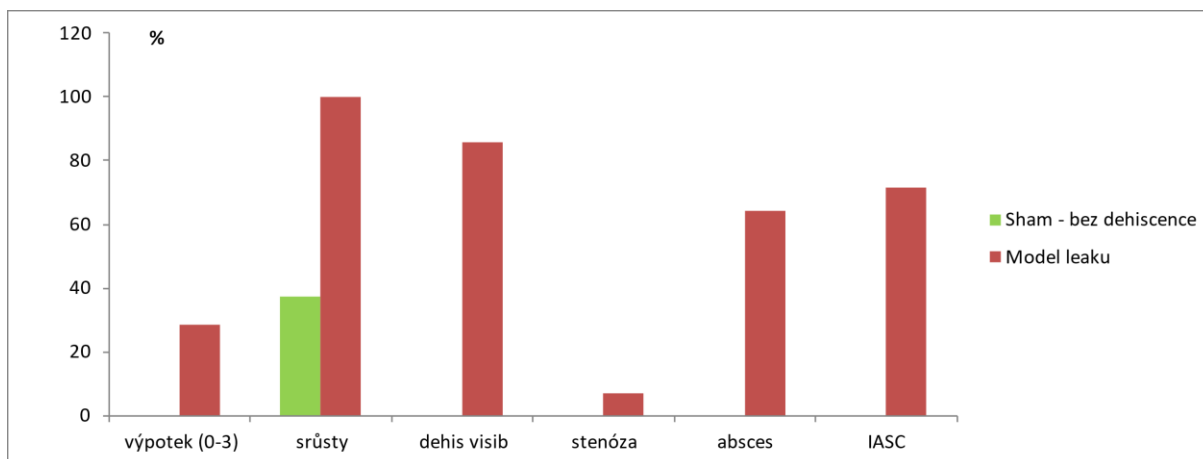
3.2.3.4.6. Poperační management

Bezprostředně po dokončení operačního výkonu v podobě laparoskopické nízké přední resekcce s vytvořenou dehiscentní anastomózou (den 0), stejně jako po ošetření dehiscentní anastomózy (den 2), byla zvířata extubována a vrácena do kotců s volným přístupem ke krmení a vodě. Pooperační analgezie byla řešena podáním Metamizolu (Vetalgin, MSD Intervet, NJ, USA), nesteroidních protizánětlivých léků (Flunixin) a opioidy (Fentanyl; Fentanyl-Janssen, Piramal Critical Care, PA, USA). Každý den až do utracení byl proveden odběr krve. Zdravotní stav prasat byl denně sledován veterinářem. Zvířata byla usmrcena devátý pooperační den za hluboké sedace intravenózním podáním roztoku KCl. Následně byla provedena pitva. V případě významného zhoršení klinického stavu byla zvířata utracena dříve.

3.2.4. Výsledky

A) Model dehiscentní nízké kolorektální anastomózy

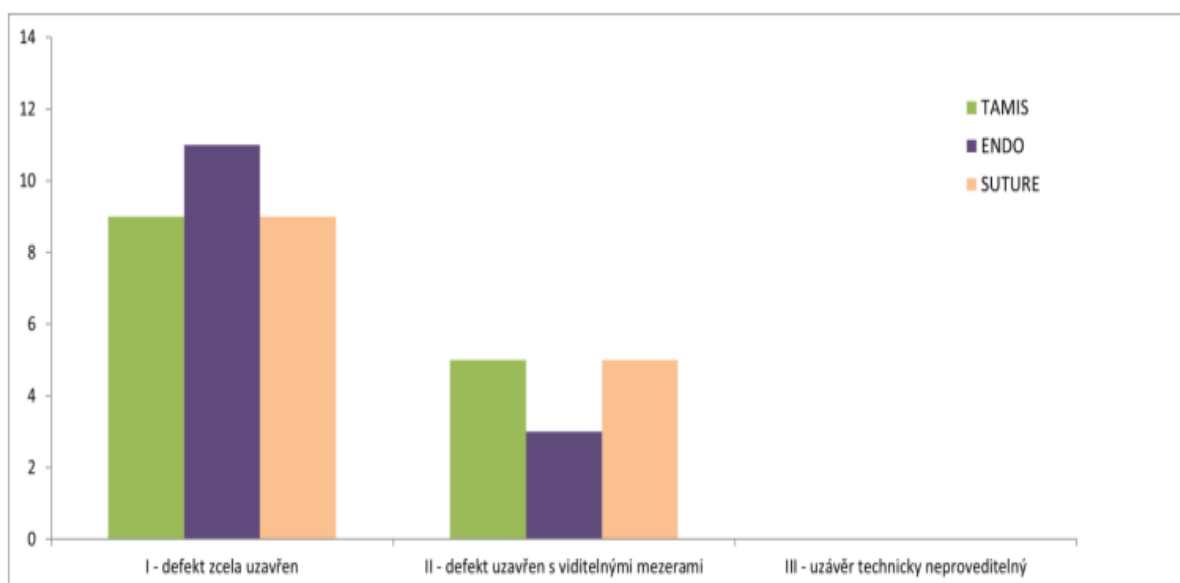
Všechna zvířata v obou skupinách přežila. Ve skupině Model leaku byla pozorována signifikantně vyšší míra pánevních srůstů (9 vs. 3; $p=0,043$), intraabdominálních abscesů (7 vs. 0; $p=0,004$) i celkového výskytu IASC (8 vs. 0; $p=0,00015$) ve srovnání se skupinou SHAM. Anastomotický defekt byl viditelný u (8/10) prasat ve skupině Model leaku. Ve skupině SHAM nebyl pozorován žádný AL v době pitvy. Frekvence hnisavého nebo sterkorálního výpotku byla ve skupině Model leaku (3/10). Ve skupině SHAM nebyl patologický výpotek pozorován (0/8, ($p=0,02$)). Stenóza se vyskytla u (1/10) ve skupině Model leaku a u žádného ze skupiny SHAM (0/10 $p=0,01$) (Graf č. 9).



Graf č. 9 Graf porovnávající lokální komplikace a stav anastomózy po nízké resekcii rekta u intaktní anastomózy zelená skupina (SHAM) a u skupiny s dehiscenční anastomózou červená skupina (Model leaku).

B) Porovnání technik ošetření – randomizovaná kontrolovaná studie

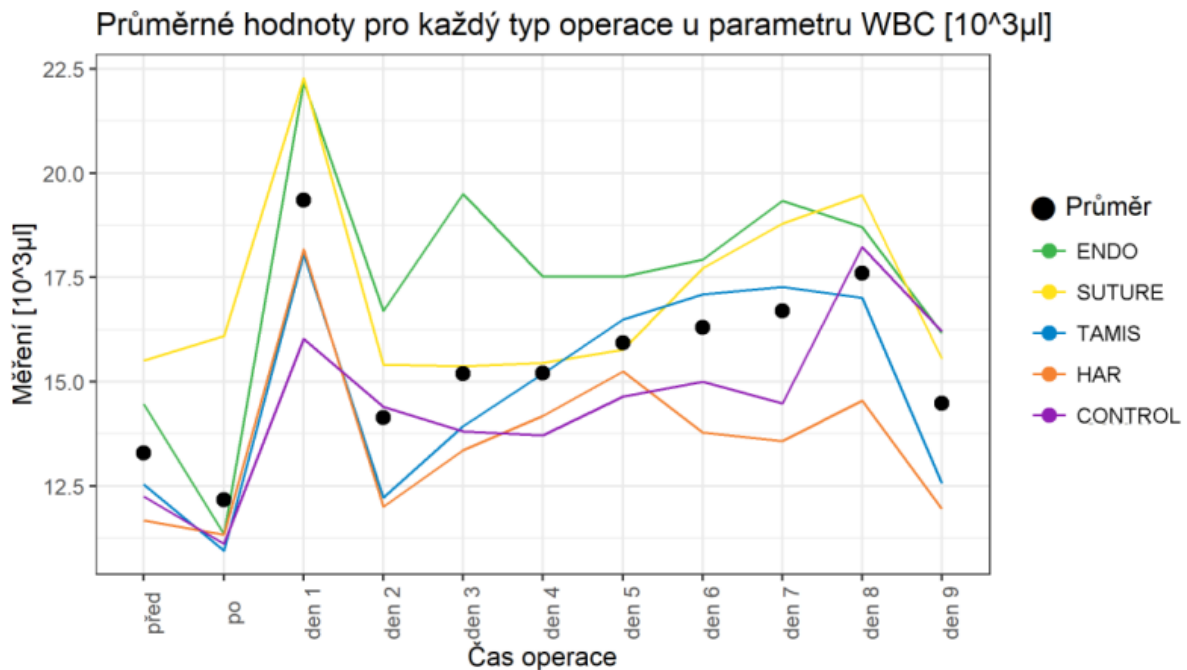
Model AL – Všechna zvířata podstoupila laparoskopickou nízkou přední resekcii bez závažných perioperačních komplikací. Střední délka operace byla 74 (53–118) minut. Dehiscence v rozsahu poloviny obvodu anastomózy byla před plánovanou intervencí potvrzena u všech zvířat. Ošetření defektu anastomózy bylo technicky možné u všech 42 zvířat. Medián délky intervence byl 43 (21–72) min., 31 (19–70) min. a 30 (15–85) min. ve skupinách TAMIS, ENDO a SUTURE (p=0,283). Nejvyššího skóre proveditelnosti uzávěru bylo dosaženo ve skupině ENDO (skóre I u 11 zvířat), následované skupinami TAMIS a SUTURE (skóre I u 9 zvířat). Rozdíl nebyl statisticky významný (p=0,641) (Graf č. 10).



Graf č. 10 Skóre technické proveditelnost uzávěru defektu v anastomóze hodnocené v jednotlivých intervenčních skupinách.

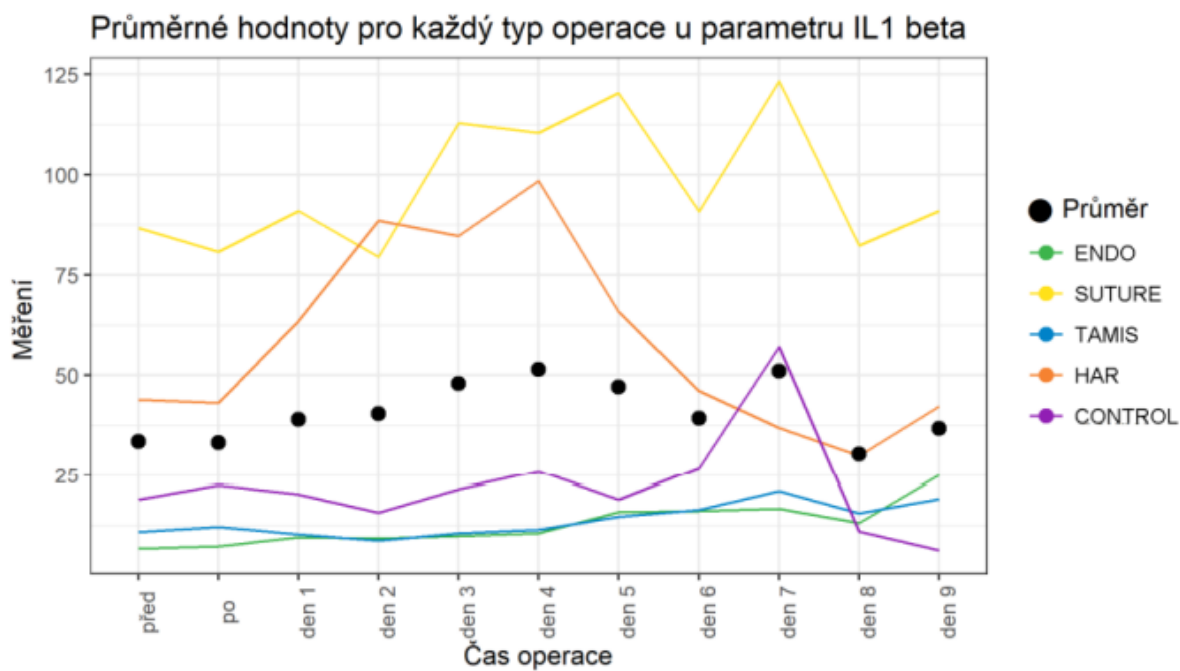
3.2.4.1. Laboratorní výsledky

Hodnoty hladin bílých krvinek (WBC) kulminovaly 1. den po provedení nízké resekce. Poté klesly a opět začaly stoupat v průběhu následujících 3–4 dní. Kulminovaly znovu mezi 5.–8. dnem sledování. Rozdíly mezi skupinami nebyly signifikantní (Graf č. 11).

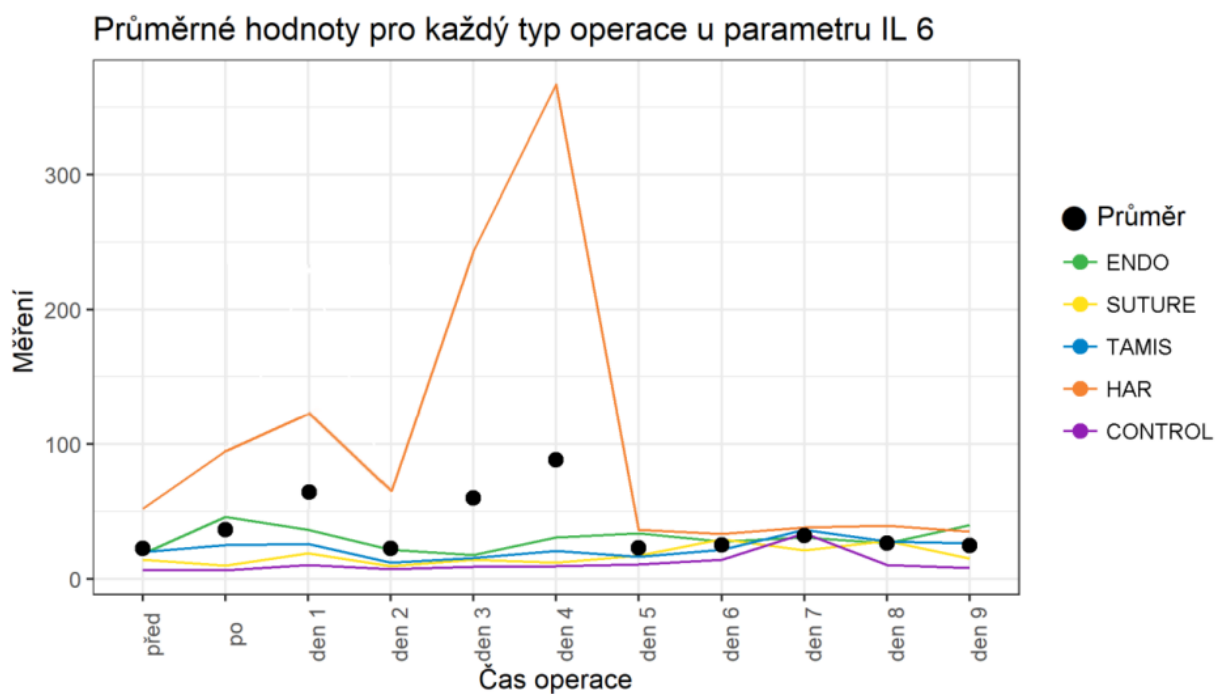


Graf č. 11 Počet bílých krvinek (WBC) hodnocený denně ve všech skupinách.

V hladinách prozánětlivých cytokinů nebyly pozorovány signifikantně významné rozdíly mezi intervenčními a kontrolní skupinou. U interleukinu 6 byl vidět trend k vyšším hodnotám u skupiny HAR po provedení laparotomie a derivace (3. a 4. den sledování), což naznačovalo vyšší operační zátěž ve srovnání s méně invazivními technikami ošetření dehiscence. Rozdíl však nebyl vzhledem k vysokým odchylkám signifikantní (Graf č. 12, 13).



Graf č. 12 Sérové hladiny interleukinu 1 beta (ng/l) hodnocené denně ve všech intervenčních skupinách a kontrolní skupině.



Graf č. 13 Sérové hladiny interleukinu 6 (ng/l) hodnocené denně ve všech intervenčních skupinách a kontrolní skupině.

3.2.4.2. Pitva

Pitva byla provedena u všech zvířat 9. pooperační den s výjimkou dvou subjektů ze skupiny ENDO, které byly utraceny pro zhoršení klinického stavu z důvodu sepse čtyři a pět dní po ošetření AL. Pitva u nich odhalila sterkorální peritonitidu a četné fibrózní adheze v pánvi. Ze stejných důvodů musela být předčasně utracena 4 zvířata ze skupiny HAR (jedno 3. a tři 4. pooperační den). Příčinou zhoršení stavu byla i u těchto zvířat progresse nitrobřišní sepse. Rozdíl v hmotnosti před operací a v době pitvy byl 1,2 (-2,8–7,1) kg a mezi skupinami nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl ($p=0,124$). Kompletně zhojená anastomóza byla nalezena u 10/14 ($p=0,002$), 11/14 ($p=0,0006$) a 8/14 ($p=0,019$) ve skupinách TAMIS, ENDO a SUTURE ve srovnání se 2/14 zvířaty z kontrolní skupiny, u kterých došlo ke spontánnímu zhojení dehiscence (Obr. č. 16, 17).

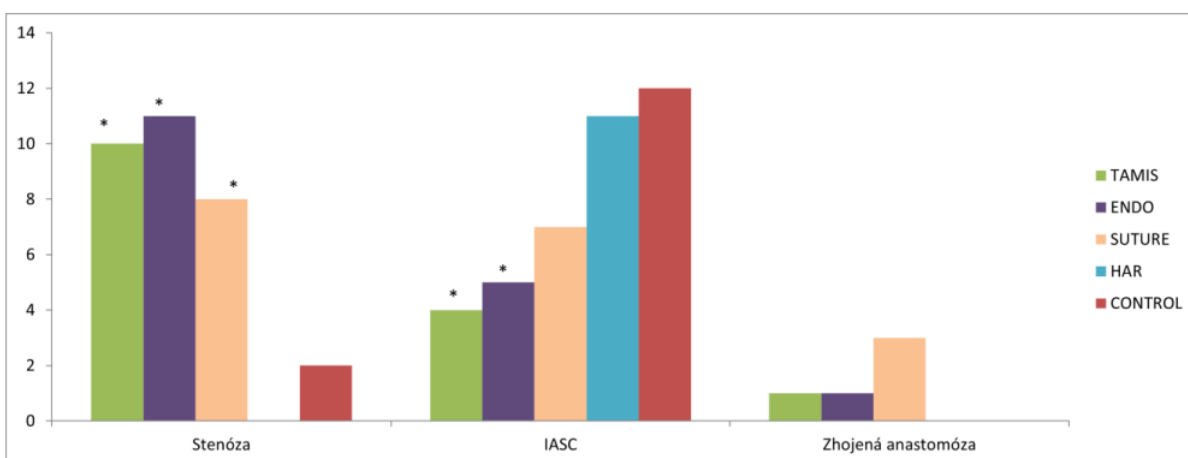


Obr. č. 16 Zhojená anastomóza po ošetření AL – pitevní nález 9. pooperační den (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)



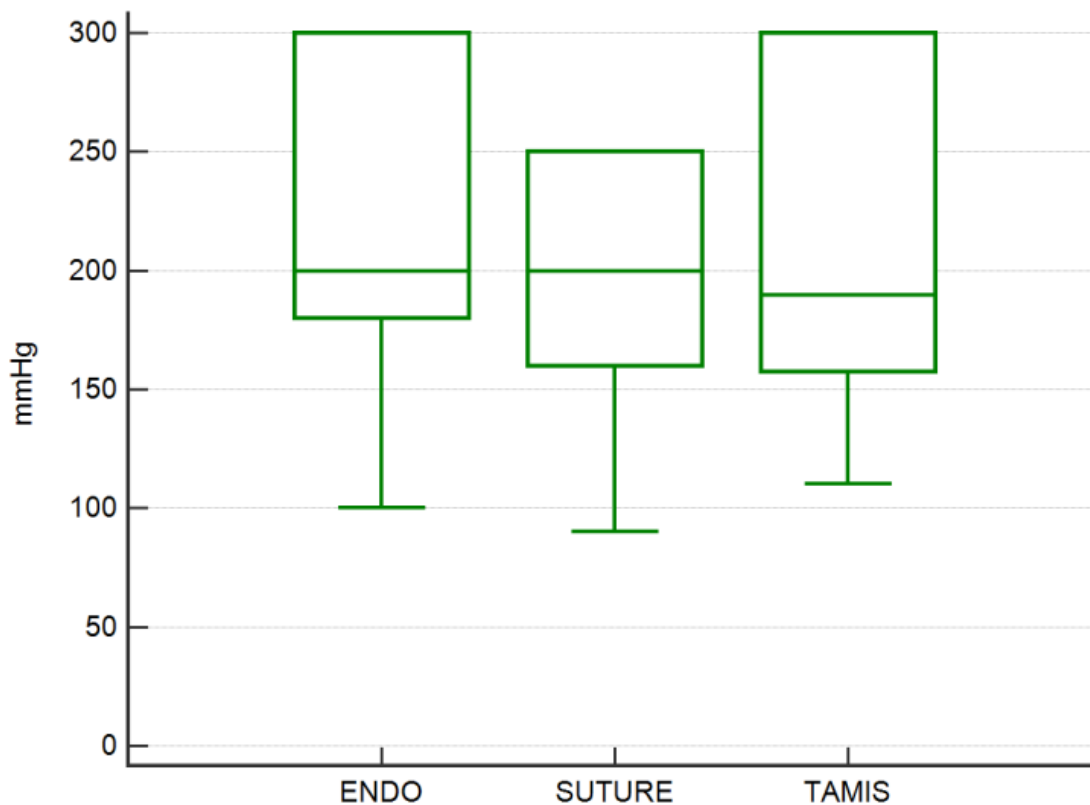
Obr. č. 17 Anastomóza s defektem po ošetření AL (klasifikováno jako nezhojená) – pitevní nález 9. pooperační den (zdroj: archiv autora MUDr. Jaroslav Kalvach)

Výskyt IASC byl významně nižší ve skupinách TAMIS (4/14; $p=0,006$) a ENDO (5/14; $0,018$) ve srovnání se skupinou CONTROL (12/14). Skupiny SUTURE (7/14; $p=0,103$) a HAR (11/14; $p=1,000$) se v tomto parametru od kontrolní skupiny nelišily. Stenóza v anastomóze byla nalezena u jednoho zvířete ze skupin TAMIS a ENDO a u tří zvířat ve skupině SUTURE. Žádná ze stenóz nevedla ke střevní obstrukci (Graf č. 14).

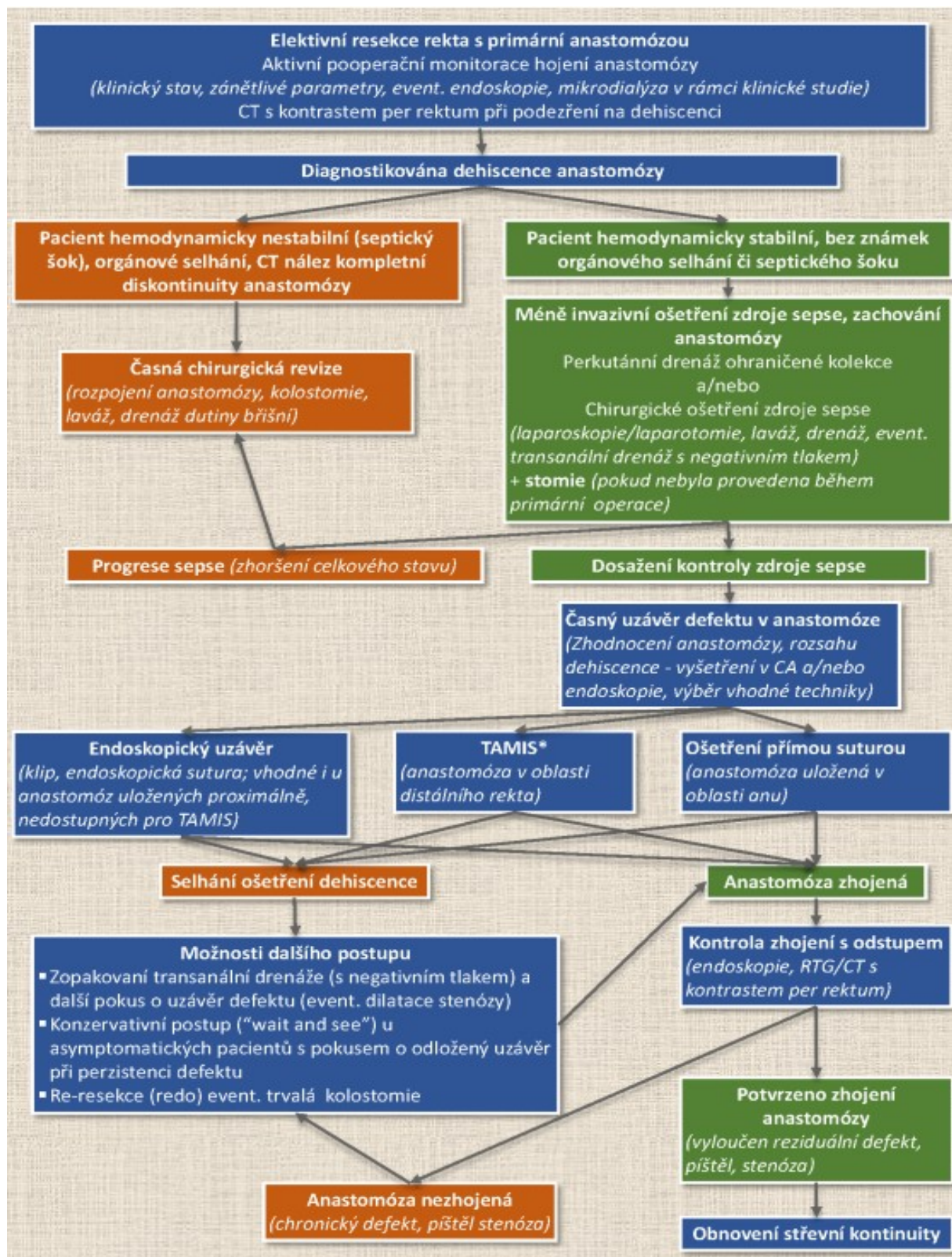


Graf č. 14 Výskyt komplikací v intervenčních skupinách a v kontrolní skupině (* – statisticky významný rozdíl ve srovnání s kontrolní skupinou; IACS – nitrobršíšní septická komplikace).

Maximální tlak dosažený při roztržení zhojené anastomózy byl srovnatelný ve všech intervenčních skupinách: 190 (110–300) mmHg v TAMIS, 200 (100–300) mmHg v ENDO a 200 (90–250) mmHg ve skupině SUTURE ($p=0,644$) (Graf č. 15).



Graf č. 15 Hodnoty tlaku, naměřené během tlakového testu zhojených anastomóz, při kterých byl na základě výše uvedených výsledků sestaven léčebný algoritmus využitelný v klinické praxi pro ošetření časně diagnostikovaného AL (Obr č. 18).



Obr. č. 18 Léčebný plán pro ošetření pacienta s dehiscenční kolorektální anastomózou vytvořený na základě výše uvedených výsledků (zdroj: schéma autora MUDr. Jaroslav Kalvach)

3.2.5. Diskuze

Základní podmínkou pro realizaci naší studie bylo vytvoření jednoduchého a reprodukovatelného zvířecího modelu AL po nízké resekcí rekta. Různá zvířata byla hodnocena za účelem posouzení vhodnosti pro napodobování dehiscence nízké kolorektální anastomózy. Malá zvířata jako myš, krysa, kočka nebo králík jsou snadno ovladatelná, ale obvykle postrádají anatomickou a fyziologickou podobnost s lidmi. Rovněž by neumožňovala hodnocení technik prováděných standardními chirurgickými nástroji. Velká zvířata (psi, ovce nebo subhumánní primáti) jsou vhodnější z hlediska anatomie, ale jsou nákladná (Pommegard H. et. al., 2011). Pro tento experiment bylo vybráno prase domácí, a to pro jeho vysokou podobnost orgánů dutiny břišní s anatomíí člověka. Velikost také umožňovala provedení jednotlivých intervencí s pomocí nástrojů a techniky shodné s postupy v humánní medicíně. Různé prasečí modely AL byly vyvinuty umístěním trubiček s různým průměrem uvnitř anastomózy nebo vytvořením anastomotického defektu s následnou devaskularizací nebo bez ní. U řady těchto zvířecích modelů však nebylo dosaženo požadovaných výsledků ve smyslu intraabdominální sepse (absces nebo peritonitida) a výsledky byly spíše rozporuplné. Navíc model vhodný pro naši studii musel být potenciálně reverzibilní, což vylučovalo modely používající ischemii (Nordentoft T. et. al., 2007, Hoepfner J. et. al., 2009). Proto jsme se rozhodli vytvořit nový model, který napodobuje techniku operace tak, jak se provádí u lidí, tedy laparoskopická nízká přední resekcí s „double stapling“ metodou konstrukce anastomózy. Současně v průběhu tohoto výkonu vytvořit dehiscenční anastomózu odpovídající rozsahu klinicky významného AL (Rahbari N. et. al., 2010). Dvě zvířata z kontrolní skupiny do jisté míry splňovala kritéria spontánního uzdravení, protože při pitvě nebyla pozorována žádná viditelná dehiscence. Nicméně při testování anastomózy v průběhu tlakové zkoušky byly u těchto dvou subjektů naměřené hodnoty (50 a 60 mmHg) velmi nízké ve srovnání se zhojenou anastomózou v intervenčních skupinách. Náš model byl snadno reprodukovatelný s jednotným nálezem v místě anastomózy při randomizaci. Zvolili jsme krátkodobé sledování, protože klinické rysy hlášené v modelech s dehiscenční anastomózou se zdají být konzistentnější během prvních 2 týdnů (Nordentoft T. et. al., 2007) ve srovnání s dlouhodobými modely (Hoepfner J. et. al., 2009). Při vývoji našeho modelu jsme také zjistili, že prasata snášejí dlouhotrvající pánevní sepsi více než lidé, a proto obvykle hlášená 30denní morbidita a mortalita by nebyla relevantní. Ve studii byla testována endoskopická metoda uzávěru defektu v anastomóze technikou OverStitch. Důvodem je, že se v současné době jedná o jediný schválený a široce komerčně dostupný endoskopický systém šití. Mimo jiné byl použit při léčbě různých

chirurgických komplikací včetně AL a píštělí v horním gastrointestinálním traktu s celkovou klinickou úspěšností mezi 27–56 % (Fernandez-Hevia M. et. al., 2015, Perivoliotis K. et. al., 2020). Účinnost tohoto zařízení v léčbě AL v oblasti tlustého střeva a rekta byla dokumentována pouze v několika kazuistikách (van Vledder M. et. al., 2016). V literatuře nebyla uvedena žádná experimentální studie hodnotící tuto techniku na relevantním zvířecím modelu. V naší studii bylo dosaženo úspěšného zhojení u 11/14 (79 %) zvířat ve skupině endoskopické opravy technikou OverStitch. Nicméně 2 zvířata v této skupině zemřela v důsledku sterkorální peritonitidy a sepse a 5 zvířat vyvinulo intraabdominální septické komplikace, a to včetně 2 zvířat, u kterých bylo dosaženo uzávěru defektu v anastomóze. Předpokládáme, že tyto komplikace mohou souviset s kontaminací způsobenou znečištěným hrotem endoskopu, který často skončil mimo střevní lumen během zákroku. Stalo se tak i přesto, že všechny zákroky prováděli dva zkušené endoskopisté, kteří byli s touto technikou obeznámeni. Z toho lze vyvodit, že tato technika vyžaduje dlouhé učení, což může být její nevýhodou. Na druhé straně je to jediná technika vhodná pro opravu anastomózy umístěné proximálně v tlustém střevě (van Vledder M. et. al., 2016).

Metoda TAMIS představuje techniku zajišťující přístup do distálního konečníku a umožňuje použití konvenčních laparoskopických nástrojů pro různé zákroky v této oblasti. Značnou výhodou této techniky je fakt, že s tímto konceptem je obeznámeno více kolorektálních chirurgů. Tato metoda je využívána jak u benigních diagnóz (excize adenomů, polypů) v oblasti rekta a anu, tak i v případě malignit, kdy je využívána při transanální mezorektální excizi pro karcinom rekta TaTME (Sharaiha R. et. al., 2016, Callahan Z. et. al., 2020). I u této techniky opět platí, že studie hodnotící její vhodnost pro včasnou opravu AL na zvířecím modelu nebyla dosud publikována. Ve studii CLEAN byla představena nová léčba časně diagnostikované AL zahrnující vakuově asistovanou drenáž následovanou transanálním uzávěrem. Autorům se podařilo anastomotický defekt uzavřít buď cestou GelPOINT, nebo s pomocí retraktoru Lone Star u 13, resp. 17 pacientů. Anastomóza byla považována za vyléčenou u 16 (53 %) pacientů během 6 měsíců sledování. Nakonec byla kontinuita obnovena u 20 (67 %). Čím dříve po primární operaci byla léčba AL zahájena, tím bylo dosaženo vyšší úspěšnosti zhojení (Borstlap W. et. al., 2018). V naší studii byla ve skupině TAMIS pozorována vysoká míra úspěšnosti zhojení ošetřené anastomózy touto metodou 10/14 (72 %). Ve srovnání s endoskopickou skupinou jsme nezaznamenali v této skupině žádné úmrtí a pouze několik subjektů mělo při pitvě známky intraabdominálních septických komplikací. Věříme, že takto slibného výsledku bylo dosaženo díky tomu, že TAMIS nabízí nejen dobrou vizualizaci, ale také snadné umístění jednotlivých stehů standardními

laparoskopickými nástroji a umožňuje založení stehů při sutuře s větší jistotou. K tomu přispěl i model s anastomózou v distálním konečniku (přibližně 5 cm nad análním okrajem), protože tato výška se zdá být ideální pro platformu portu GelPOINT.

Ve třetí intervenční skupině byla sutura defektu provedena pomocí Lone Star retraktoru, abychom získali přístup k defektu v místě anastomózy. Tato technika byla již dříve hlášena jako proveditelná v případě ošetření časně diagnostikovaného AL u nízkých anastomóz (Stewart D. et. al., 2007, Rosenberger L. et. al., 2014). Byla publikována kohorta 15 pacientů, u kterých byl defekt v místě ileopauch anální anastomózy uzavřen přímou ruční suturou po předchozí léčbě podtlakovou drenáží. Autoři dosáhli vynikajících výsledků se svým přístupem, když zaznamenali funkční ileopauch anální anastomózu v 93 % případů (Gardenbroek T. et. al., 2015). V další studii se podařilo opravit 7 dehiscenčních anastomóz lokalizovaných ve vzdálenosti do 5 cm od análního okraje přímým chirurgickým šitím pomocí běžného anoskopu (Chen W. et. al., 2018). Ošetření defektu bylo provedeno společně s laparoskopickou revizí dutiny břišní, laváží pánve a vyvedením derivační axiální ileostomie, pokud již nebyla stomie vyvedena při primárním operačním výkonu. Okluze ileostomie bylo dosaženo po dokončení léčby u pěti pacientů 5/7 (71,4 %). Při srovnání s výsledky v naší studii byla úspěšnost přímého chirurgického šití nejnižší. Dosažení uzavěru defektu v anastomóze bylo chirurgem na konci výkonu hlášeno jako optimální v 9 případech. Při pitvě však bylo zhojení potvrzeno pouze v 8 případech. Kromě toho byl výskyt intraabdominálních septických komplikací a striktur nejvyšší v porovnání s výsledky v ostatních intervenčních skupinách. Předpokládáme, že výsledky byly do určité míry určeny lokalizací anastomózy, která byla v našem modelu výše než ve výše uvedených studiích. Vizualizace místa anastomózy proto nebyla optimální, a to ani při použití rozvěrače Lone Star. V důsledku toho pravděpodobně nebylo dosaženo správného uzavření celé tloušťky. Kromě toho bylo obtížné udržet steh kolmo k ose střeva, což může vysvětlovat vyšší výskyt striktur v této skupině.

Skupina s ošetřením resekci dle Hartmanna (provedení laparotomie, rozpojení anastomózy s vyvedením terminální kolostomie, výplach a drenáž dutiny břišní) byla zařazena do studie vzhledem k tomu, že se jedná o standardní výkon prováděný u pacientů s klinicky významným AL. V této skupině byla pozorována nejvyšší pooperační morbidita a mortalita – 4/14 (vyšší než v kontrolní skupině). Lze se domnívat, že tyto výsledky byly zkreslené zátěží spojenou s druhou velkou operací v průběhu 48 hodin od nízké resekce a že takový stres byl pro organismus zvířete příliš velký. Díky negativnímu vlivu na imunitní systém

prasete došlo u většího počtu subjektů k progresi sepse a pokus musel být ukončen předčasně. Vzhledem k tomu není srovnání s ostatními intervenčními skupinami smysluplné.

Zhojení anastomózy bylo po jejím ošetření hodnoceno pomocí testu tlakové zkoušky.

Mezi intervenčními skupinami nebyl žádný významný rozdíl v mediánu naměřených hodnot tlaku. V experimentální studii na zvířecím modelu hodnotil (Stewart D. et. al., 2007) staplerovou kolorektální anastomózu konstruovanou koncem ke konci pomocí tlakového testu u 18 prasat. Průměrný tlak, při kterém došlo k prasknutí anastomózy, byl 29,9 mmHg ihned po vytvoření anastomózy a 250 mmHg o dva týdny později. Naše studie ukázala střední tlak mezi 190–200 mmHg u zhojené anastomózy sedm dní po opravě AL. Pouze jedna anastomóza v každé skupině selhala při tlaku nižším než 150 mmHg. Vzhledem ke kratší době hojení a manipulaci s anastomózou během jejího ošetření, která může být příčinou zpomaleného hojení ve zdravé části anastomózy, lze soudit, že výsledky potvrzují, že všechny zhojené anastomózy v naší studii byly patentní.

3.2.6. Závěr

První část experimentu byla zaměřena na pooperační monitoraci střevní anastomózy pomocí dvou nových minimálně invazivních metod mikrodialýzy (MD) a konfokální laserové endomikroskopie (CLE). Nejprve se podařilo vytvořit model ischemické střevní anastomózy, na které byla následně ověřena efektivita výše uvedených technik. Toto je první experimentální studie, která prokázala, že pooperační monitorace kolorektální anastomózy pomocí MD nebo CLE je proveditelná a že je pomocí sledovaných parametrů možné časné zachytit poruchu perfuze. Různé uložení dialyzačních katétrů v případě MD ukázalo, že intramurálně provedené měření je stejně efektivní jako měření prováděné na střevní seróze, které je na rozdíl od prvního zmíněného méně traumatické. Z výsledků vyplývá, že kontinuální sledování anastomózy pomocí mikrodialýzy může přispět k časnému odhalení poruchy hojení a předejít tak rozvoji sepse. Léčba takto časně diagnostikovaného AL u stabilního pacienta má potenciál k záchraně anastomózy, a tím ke zvýšení pravděpodobnosti obnovení střevní kontinuity. Jako technika pooperační monitorace kolorektální anastomózy je tato metoda připravená k testování v rámci klinické studie.

Možnosti využití CLE k pooperační monitoraci střevní anastomózy nebyly doposud hodnoceny. Naše studie prokázala, že tato metoda je stejně jako mikrodialýza schopná velmi rychle zachytit změny vyvolané poruchou perfuze. Během studie byla zavedena nová kritéria pro její hodnocení. Výhodou CLE je její miniinvazivita. Na řadě pracovišť se endoskopické hodnocení nízké anastomózy během operace provádí rutinně v rámci testu vzduchové zkoušky. Hodnocení perfuze přiložením sondy CLE během tohoto testu není technicky náročné. Výhodou je také fakt, že vyšetření lze opakovat i v pooperačním období. Naopak nevýhodou CLE je její omezená dostupnost a relativně vysoká pořizovací cena sondy s omezenou životností. Navíc hodnocení získaného obrazu je do určité míry „expert dependentní“ a lékař, který ho provádí, by měl být dostatečně proškolen. Potenciál této metody spočívá v tom, že na základě jejího vyšetření během operace může být například indikováno vyvedení pojistné ileostomie. Jako limitaci této části studie lze chápat omezenou korelaci mezi zvířecím modelem a klinickou praxí. Je pochopitelné, že zvířecí model nikdy zcela neodpovídá realitě. Pro testování nových metod však bylo nutné použít jednoduchý a reprodukovatelný model simulující poruchu perfuze. Parciální okluze by byla jistě věrnější realitě, ischemické změny by však mohly být nekonzistentní a pro hodnocení nových metod nevhodné.

V druhé části experimentu byla pozornost věnována miniinvazivním možnostem ošetření časně diagnostikovaného AL. Jedná se o první experimentální randomizovanou studii

srovnávající různé techniky ošetření dehiscence anastomózy v oblasti rekta. I v této části experimentu bylo nutné nejprve vytvořit originální zvířecí model simulující AL po laparoskopické nízké přední resekcí rekta. Z výsledků vyplývá, že se podařilo vytvořit jednoduchý reprodukovatelný a reverzibilní model dehiscenční kolorektální anastomózy. Samotná operace nebyla zatížena komplikacemi. Podařilo se prokázat, že miniinvazivní laparoskopická technika TAMIS i endoskopická sutura OverStitch jsou vhodné pro časné ošetření AL s vysokou šancí na zhojení. Přístup pomocí TAMIS nabízí velmi dobrou vizualizaci v oblasti anastomózy v distálním rektu a při uzávěru umožňuje využít standardní laparoskopické nástroje. To považujeme za velkou výhodu pro případné využití této techniky v klinické praxi. Ve studii byla prokázána vyšší frekvence zhojených anastomóz a nižší výskyt případů se známkami nitrobršíšní sepse ve srovnání s kontrolní skupinou. Tato metoda se jeví jako nejvhodnější k použití u anastomóz v oblasti rekta. Signifikantně lepších výsledků ve srovnání s kontrolní skupinou bylo dosaženo i po endoskopickém ošetření AL technikou OverStitch (Apollo). Tato metoda však byla spojena s vyšším rizikem závažných komplikací. Příčinou mohla být obtížná manipulace při nízké výšce anastomózy, která není pro endoskopické instrumentarium optimální. Jeho efektivnější využití se však nabízí při ošetření anastomóz umístěných ve vyšších etážích tračníku. Přestože endoskopické výkony byly prováděny zkušenými endoskopisty, můžeme soudit, že tato technika bude vyžadovat delší křivku učení.

Na základě výše uvedených výsledků jsme sestavili léčebný algoritmus použitelný v klinické praxi, který má potenciál zvýšit procento zachranitelných anastomóz.

Jako vedlejší produkt byl v rámci projektu vytvořen a zhodnocen zvířecí model simulující dehiscenci po nízké přední resekcí rekta. Tento model nabízí možnosti dalšího využití při hodnocení nových technik a chirurgického tréninku.

4. Souhrn

Kolorektální anastomóza po nízké resekci rekta je i v dnešní době zatížena vysokým počtem komplikací. Jednou z nejzávažnějších je takzvaný anastomotický leak. Přestože jsou známy některé rizikové faktory a byla zavedena řada preventivních opatření, některé anastomózy i tak selžou. Klinicky významný AL vyžaduje obvykle operační řešení s rozpojením anastomózy a vyvedením stomie. To je spojeno s vysokou morbiditou a mortalitou a je známo, že až 50 % stomií po takovém způsobu ošetření zůstává trvalých.

Zásadní problém představuje pozdní diagnostika AL. Současné klinické metody často nejsou schopné rozpoznat rizikovou anastomózu ani dostatečně časně diagnostikovat AL v pooperačním období. Ideálně v době, kdy nejsou plně rozvinuté septické komplikace, a je tudíž snazší jejich management. V takovém případě je možné se pokusit o záchranu anastomózy a tím snížit riziko trvalé stomie. Současně není jasné, jaká technika uzávěru defektu anastomózy je nejvhodnější.

Experimentální projekt prokázal účinnost mikrodialýzy a konfokální laserové endomikroskopie v časné detekci hypoperfuze. Metody mohou být využitelné k pooperační monitoraci hojení anastomózy. MD na seróze je stejně účinná jako intraluminální, navíc je méně invazivní a nepoškozuje tkáň v okolí anastomózy. U CLE by pravděpodobnou cestou bylo zavedení sondy během operace a ponechání „in situ“ (koncept tzv. chytrých drénů). Před širším zavedením do praxe je nutné vyřešit některé problémy (jako fixace drénu) a zhodnotit metody v klinické studii.

V druhé části experimentu byla v randomizované studii prokázána vysoká úspěšnost nových technik ošetření dehiscence. TAMIS i endoskopický uzávěr zaručují dobrou vizualizaci. TAMIS se zdá být univerzálnější a využívá standardní laparoskopické instrumentarium. Endoskopický uzávěr je na druhou stranu jediný použitelný pro výše uložené anastomózy, je však technicky náročnější a vyžaduje zvládnutí pokročilých endoskopických technik a stále relativně nového instrumentária.

Další výzkum by bylo vhodné zaměřit na stanovení hodnot, na základě kterých by bylo možné indikovat anastomózu k jejímu ošetření bezprostředně po vzniku dehiscence anebo lépe ještě před jejím vznikem na základě stanovení např. „cutoff“ hodnot anaerobního metabolismu zjištěného při kontinuální monitoraci anastomózy pomocí MD či na základě histologického obrazu perfuze při vyšetření pomocí CLE.

5. Summary

Colorectal anastomosis after low anterior resection is burdened with a high number of complications even today. One of the most serious complications is anastomotic leak. Although some risk factors are known and a number of preventive measures have been implemented, some anastomosis will still fail. Clinically significant AL usually requires a surgical solution with connection of the anastomosis and removal of the stoma. This is associated with high morbidity and mortality and up to 50 % of stomas are known to remain permanent after such treatment.

A major problem is the late diagnosis of AL. Current clinical methods are often unable to recognize risky anastomosis or to diagnose AL early enough in the postoperative period. Ideally at a time when septic complications are not fully developed and therefore their management is easier. In such a case, it is possible to try to save the anastomosis and thereby reduce the risk of a permanent stoma. At the same time, it is not clear, which technique of closing the anastomotic defect is the most appropriate.

An experimental project demonstrated the effectiveness of microdialysis and confocal laser endomicroscopy in the early detection of hypoperfusion. The methods can be used for postoperative monitoring of anastomotic healing. MD on serosa is as effective as intraluminal, in addition, it is less invasive and does not damage the tissue around the anastomosis. For CLE, the likely route would be to insert the probe during surgery and leave it „in situ“ (the concept of so called smart drains). Before a wider introduction into practice, it is necessary to solve some problems (such as drain fixation) and to evaluate the methods in a clinical trial.

In the second part of the experiment a high success rate of new dehiscence treatment techniques was demonstrated in a randomized study. Both TAMIS and endoscopic closure guarantee good visualization. TAMIS appears to be more versatile and uses standard laparoscopic instruments. Endoscopic closure on the other hand is the only one that can be used for higher placed anastomoses, but it is technically more demanding and requires the mastery of advanced endoscopic techniques and still relatively new instruments.

Further research would be appropriate to focus on determining the values based on which it would be possible to indicate the anastomosis for its treatment immediately

after the occurrence of dehiscence, or better even before occurrence based on determination of e.g. „cutt of“ values of anaerobic metabolism detected during continuous monitoring of the anastomosis using MD or on the basis of the histological picture of perfusion during examination with CLE.

6. Přehled literatury

- [1] AKINCI, D., O. ERGUN, C. TOPEL, T. CIFTCI a O. AKHAN, 2018. Pelvic abscess drainage: outcome with factors affecting the clinical success. In: *Diagnostic and Interventional Radiology* [online]. s. 146–152. ISSN 13053612. Dostupné z: doi:10.5152/dir.2018.16500.
- [2] AKIYOSHI, T., M. UENO, Y. FUKUNAGA, S. NAGAYAMA, Y. FUJIMOTO, T. KONISHI, H. KUROYANAGI a T. YAMAGUCHI, 2011. Effect of Body Mass Index on Short-term Outcomes of Patients Under going Laparoscopic Resection for Colorectal Cancer: a single institution experience in Japan. In: *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* [online]. s. 409–414. ISBN 1530–4515. ISSN 1530–4515. Dostupné z: doi:10.1097/SLE.0b013e31822e5fdc.
- [3] ALMEIDA, A. B., G. FARIA, H. MOREIRA, J. PINTO-DE-SOUSA, P. CORREIA-DA-SILVA a J. C. MAIA, 2012. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. In: *International Journal of Surgery* [online]. s. 87–91. ISSN 17439191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijso.2011.12.006.
- [4] ALVERDY, J. C. a H. M. SCHARDEY, 2021. Anastomotic Leak: Toward an Understanding of Its Root Causes. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. s. 2966–2975. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-021-05048-4.
- [5] ALY, M., J. W. O'BRIEN, F. CLARK, S. KAPUR, A. T. STEARNS a I. SHAIKH, 2019. Does intra-operative flexible endoscopy reduce anastomotic complications following left-sided colonic resections? A systematic review and meta-analysis. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 1354–1363. ISSN 1462-8910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.14740.
- [6] AREZZO, A., M. VERRA, R. PASSERA, A. BULLANO, L. RAPETTI a M. MORINO, 2015. Long-term efficacy of endoscopic vacuum therapy for the treatment of colorectal anastomotic leaks. In: *Digestive and Liver Disease* [online]. s. 342–345. ISSN 15908658. Dostupné z: doi:10.1016/j.dld.2014.12.003.
- [7] ARRON, M. N. N., N. G. GREIJDANUS, R. P. G. TEN BROEK, J. W. T. DEKKER, F. WORKUM, H. GOOR, P. J. TANIS a J. H. W. WILT, 2021. Trends in risk factors of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery (2011–2019): A Dutch population-based study. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 3251–3261. ISSN 1462-8910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.15911.

- [8] ASAO, T., H. KUWANO, J.-I. NAKAMURA, I. HIRAYAMA, M. IDE, N. MORINGA a K.-I. FUJITA, 2002. Use of a Mattress Suture to Eliminate Dog Ears in Double-Stapled and Triple-Stapled Anastomoses. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 137–139. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/s10350-004-6129-9.
- [9] ATALLAH, S., M. ALBERT a S. LARACH, 2010. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. In: *Surgical Endoscopy* [online]. s. 2200–2205. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-010-0927-z.
- [10] BAKER, E. A., S. EL-GADDAL, D. G. AITKEN a D. J. LEAPER, 2003. Growth factor profiles in intraperitoneal drainage fluid following colorectal surgery: relationship to wound healing and surgery. In: *Wound Repair and Regeneration* [online]. s. 261–267. ISSN 1067-1927. Dostupné z: doi:10.1046/j.1524-475X.2003.11405.x.
- [11] BAKER, M. L., R. N. WILLIAMS a J. M. D. NIGHTINGALE, 2011. Causes and management of a high-output stoma. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 191–197. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02107.x.
- [12] BAKKER, I. S., I. GROSSMANN, D. HENNEMAN, K. HAVENGA a T. WIGGERS, 2014. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 424–432. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.9395.
- [13] BARBOSA, L. R. L. S., A. LACERDA-FILHO a L. C. L. S. BARBOSA, 2014. Immediate preoperative nutritional status of patients with colorectal cancer: a warning. In: *Arquivos de Gastroenterologia* [online]. s. 331–336. ISSN 0004-2803. Dostupné z: doi:10.1590/S0004-28032014000400012.
- [14] BARON, D. M., H. HOCHRIESER, M. POSCH, B. METNITZ, A. RHODES, R. P. MORENO, R. M. PEARSE a P. METNITZ, 2014. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. In: *British Journal of Anaesthesia* [online]. s. 416–423. ISSN 00070912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aeu098.
- [15] BAUSYS, A., M. MAZEIKAITE, K. BICKAITE, B. BAUSYS, R. BAUSYS a K. STRUPAS, 2022. The Role of Prehabilitation in Modern Esophagogastric Cancer Surgery: A Comprehensive Review. In: *Cancers* [online]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers14092096.
- [16] BEARD, J. D., M. L. NICHOLSON, R. D. SAYERS, D. LLOYD a N. W. EVERSON, 1990. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective,

randomized trial. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 1095–1097. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.1800771006.

[17] BEATTIE, A. H., A. T. PRACH, J. P. BAXTER a C. R. PENNINGTON, 2000. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. In: *Gut* [online]. s. 813–818. ISSN 00175749. Dostupné z: doi:10.1136/gut.46.6.813.

[18] BERGOFSKY, E. H., 1964. Determination of Tissue O₂ Tensions by Hollow Visceral Tonometers: Effect of Breathing Enriched O₂ Mixtures. In: *Journal of Clinical Investigation* [online]. s. 193–200. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI104904.

[19] BERTELSEN, C. A., A. H. ANDREASEN, T. JØRGENSEN a H. HARLING, 2010. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 37–43. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01711.x.

[20] BERTONI, C. B., M. MENDIBLE, A. R. FLEURY, T. J. VANDERMEER, B. P. SKEIST a B. CAGIR, 2009. M1545 Utility of Pelvic CT with Rectal Contrast to Identify Pelvic Abscess and Anastomotic Leaks. In: *Gastroenterology* [online]. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1016/S0016-5085(09)64127-5.

[21] BIONDO, S., A. GÁLVEZ, E. RAMÍREZ, R. FRAGO a E. KREISLER, 2019. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. In: *Techniques in Coloproctology* [online]. s. 1141–1161. ISSN 1123-6337. Dostupné z: doi:10.1007/s10151-019-02110-x.

[22] BIRKE-SØRENSEN, H. a N. T. ANDERSEN, 2010. Metabolic Markers Obtained by Microdialysis can Detect Secondary Intestinal Ischemia: an Experimental Study of Ischemia in Porcine Intestinal Segments. In: *World Journal of Surgery* [online]. s. 923–932. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-010-0502-8.

[23] BJÖRCK, M. a B. HEDBERG, 1994. Early detection of major complications after abdominal aortic surgery: Predictive value of sigmoid colon and gastric intramucosal pH monitoring. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 25–30. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.1800810108.

[24] BLUMETTI, J., V. CHAUDHRY, J. R. CINTRON, J. J. PARK, S. MARECIK, J. L. HARRISON, L. M. PRASAD a H. ABCARIAN, 2014. Management of Anastomotic Leak: Lessons Learned from a Large Colon and Rectal Surgery Training Program. In: *World*

Journal of Surgery [online]. s. 985–991. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-013-2340-y.

[25] BONA, D., P. DANELLI, A. SOZZI, et al., 2023. C-reactive Protein and Procalcitonin Levels to Predict Anastomotic Leak After Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. In: Journal of Gastrointestinal Surgery [online]. s. 166–179. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-022-05473-z.

[26] BORSTLAP, W. A. A., G. D. MUSTERS, L. P. S. STASSEN, et al., 2018. Vacuum-assisted early transanal closure of leaking low colorectal anastomoses: the CLEAN study. In: Surgical Endoscopy [online]. s. 315–327. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-017-5679-6.

[27] BOZZETTI, F., C. GAVAZZI, R. MICELI, N. ROSSI, L. MARIANI, L. COZZAGLIO, G. BONFANTI a S. PIACENZA, 2000. Perioperative Total Parenteral Nutrition in Malnourished, Gastrointestinal Cancer Patients: a Randomized, Clinical Trial. In: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition [online]. s. 7–14. ISSN 0148-6071. Dostupné z: doi:10.1177/014860710002400107.

[28] BRETAGNOL, F., K. PAUTRAT, C. MOR, Z. BENCHELLAL, N. HUTEN a L. DE CALAN, 2008. Emergency Laparoscopic Management of Perforated Sigmoid Diverticulitis: A Promising Alternative to More Radical Procedures. In: Journal of the American College of Surgeons [online]. s. 654–657. ISSN 1072-7515. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.018.

[29] BROWN, S. R., F. SEOW-CHOEN, K. W. EU, S. M. HEAH a C. L. TANG, 2001. A prospective randomised study of drains in infra-peritoneal rectal anastomoses. In: Techniques in Coloproctology [online]. s. 89–92. ISSN 1123-6337. Dostupné z: doi:10.1007/s101510170005.

[30] BRUCE, J., Z. H. KRUKOWSKI, G. AL-KHAIRY, E. M. RUSSELL a K. G. PARK, 2001. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. In: British Journal of Surgery [online]. s. 1157–1168. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x.

[31] BRYANT, C. L. C., P. J. LUNNISS, Ch. H. KNOWLES, M. A. THAHA a Christopher L. H. CHAN, 2012. Anterior resection syndrome. In: The Lancet Oncology [online]. e403-e408. ISSN 14702045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(12)70236-X.

- [32] BURTON, T. P., A. MITTAL a M. SOOP, 2013. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anastomotic Dehiscence in Bowel Surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 126–134. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1097/DCR.0b013e31825fe927.
- [33] BUSCAGLIA, J. M., S. HO, A. SETHI, et al., 2011. Fully covered self-expandable metal stents for benign esophageal disease: a multicenter retrospective case series of 31 patients. In: *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. s. 207–211. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2011.02.024.
- [34] CALLAHAN, Z. M., B. SU, K. KUČHTA, et al., 2020. Endoscopic Suturing Results in High Technical and Clinical Success Rates for a Variety of Gastrointestinal Pathologies. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. s. 278–287. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-019-04485-6.
- [35] CIBIČEK, N., H. ŽIVNÁ, Z. ZADÁK, J. KULIR, E. ČERMÁKOVÁ a V. PALIČKA. Colon submucosal microdialysis: a novel in vivo approach in barrier function assessment – a pilot study in rats. In: *Physiological Research* [online]. s. 611–617. ISSN 1802-9973. Dostupné z: doi:10.33549/physiolres.931004.
- [36] CIROCCHI, R., A. BIRINDELLI, W. L. BIFFL, V. MUTAFCHIYSKI, G. POPIVANOV, O. CHIARA, G. TUGNOLI a S. DI SAVERIO, 2016. What is the effectiveness of the negative pressure wound therapy (NPWT) in patients treated with open abdomen technique? A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [online]. s. 575–584. ISSN 2163-0755. Dostupné z: doi:10.1097/TA.0000000000001126.
- [37] COOPER, Ch. J., A. MORALES a M. O. OTHMAN, 2014. Outcomes of the Use of Fully Covered Esophageal Self-Expandable Stent in the Management of Colorectal Anastomotic Strictures and Leaks. In: *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* [online]. s. 1–6. ISSN 1070-3608. Dostupné z: doi:10.1155/2014/187541.
- [38] CRAFA, F., J. MEGEVAND, G. ROMANO a P. SILERI, 2015. New double-stapled anastomotic technique to avoid crossing staple lines. In: *Techniques in Coloproctology* [online]. s. 319–320. ISSN 1123-6337. Dostupné z: doi:10.1007/s10151-015-1287-4.
- [39] CURRIE, A., C. CHRISTMAS, H. ALDEAN, M. MOBASHERI a I. T. M. BLOOM, 2014. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 239–245. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.12389.

- [40] DAMHUIS, R. A. M., J. C. J. WERELDSMA a T. WIGGERS, 1996. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 6457 patients with colorectal cancer. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 45–48. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/BF00418856.
- [41] DAVIES, M. I. a C. E. LUNTE, 1995. Microdialysis sampling for hepatic metabolism studies. Impact of microdialysis probe design and implantation technique on liver tissue [online]. In: *Drug metabolism and disposition* [online]. s. 1072–1079. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8654194/>.
- [42] DEGIULI, M., U. ELMORE, R. DE LUCA, et al., 2022. Risk factors for anastomotic leak age after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. In: *Colorectal Disease* [online]. ISSN 1462-8910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.15997.
- [43] DEKKER, J. W. T., G. J. LIEFERS, J. C. A. DE MOL VAN OTTERLOO, H. PUTTER a R. A. E. M. TOLLENAAR, 2011. Predicting the Risk of Anastomotic Leakage in Left-sided Colorectal Surgery Using a Colon Leakage Score. In: *Journal of Surgical Research* [online]. e27-e34. ISSN 00224804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2010.11.004.
- [44] DENOST, Q., P. ROUANET, J.-L. FAUCHERON, et al., 2017. To Drainor Not to Drain Infraperitoneal Anastomosis After Rectal Excision for Cancer: The GRECCAR 5 Randomized Trial. In: *Annals of Surgery* [online]. s. 474–480. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000001991.
- [45] DIMAIO, Ch. J., M. P. DORFMAN, G. J. GARDNER, G. M. NASH, M. A. SCHATTNER, A. J. MARKOWITZ, D. S. CHI a H. GERDES, 2012. Covered esophageal self-expandable metal stents in the nonoperative management of postoperative colorectal anastomotic leaks. In: *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. s. 431–435. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2012.03.1393.
- [46] DINDO, D., N. DEMARTINES a P.-A. CLAVIEN, 2004. Classification of Surgical Complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. In: *Annals of Surgery* [online]. s. 205–213. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [47] DOEKSEN, A., P. J. TANIS, A. F. J. WÜST, B. C. VROUENRAETS, J. J. B. VAN LANSCHOT a W. F. VAN TETS, 2008. Radiological evaluation of colorectal anastomoses.

In: International Journal of Colorectal Disease [online]. s. 863–868. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-008-0487-z.

[48] EDNA, T. H. a T. BJERKESET, 1998. Colorectal cancer in patients over 80 years of age. In: Hepatogastroenterology [online]. s. 2142–2145. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9951881/>.

[49] EDOMSKIS, P. P., V. T. HOEK, P. W. STARK, D. P. V. LAMBRICHTS, W. A. DRAAISMA, E. C. J. CONSTEN, W. A. BEMELMAN a J. F. LANGE, 2022. Hartmann's procedure. versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or fecal peritonitis: Three-year follow-up of a randomised controlled trial. In: International Journal of Surgery [online]. ISSN 17439191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijso.2021.106221.

[50] ELLEBÆK, M. B., H. B. RAHR, S. BOYE, C. FRISTRUP a N. QVIST, 2019. Detection of early anastomotic leakage by intraperitoneal microdialysis after low anterior resection for rectal cancer: a prospective cohort study. In: Colorectal Disease [online]. s. 1387–1396. ISSN 1462-8910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.14781.

[51] ERIKSEN, T. F., C. B. LASSEN a I. GÖGENUR, 2014. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: a literature survey. In: Colorectal Disease [online]. O154-O160. ISBN 1462-8910. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.12490.

[52] FAWCETT, A., M. SHEMBEKAR, J. S. CHURCH, R. VASHISHT, R. G. SPRINGALL a D. M. NOTT, 1996. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. In: Gut [online]. s. 714–718. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gut.38.5.714.

[53] FERNÁNDEZ-HEVIA, M., S. DELGADO, A. CASTELLS, et al., 2015. Transanal Total Mesorectal Excision in Rectal Cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. In: Annals of Surgery [online]. s. 221–227. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000000865.

[54] FIELDING, L. P., S. STEWART-BROWN, R. HITTINGER a L. BLESOVSKY, 1984. Covering stoma for elective anterior resection of the rectum: an outmoded operation?. In: The American Journal of Surgery [online]. s. 524–530. ISSN 00029610. Dostupné z: doi:10.1016/0002-9610(84)90016-3.

[55] FOUDA, E., A. EL NAKKEEB, A. MAGDY, E. A. HAMMAD, G. OTHMAN a M. FARID, 2011. Early Detection of Anastomotic Leakage After Elective Low Anterior

Resection. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. s. 137–144. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-010-1364-y.

[56] FRACCALVIERI, D., S. BIONDO, J. SAEZ, M. MILLAN, E. KREISLER, T. GOLDA, R. FRAGO a B. MIGUEL, 2012. Management of colorectal anastomotic leakage: differences between salvage and anastomotic takedown. In: *The American Journal of Surgery* [online]. s. 671–676. ISSN 00029610. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjsurg.2010.04.022.

[57] FRANKLIN, M. E., G. PORTILLO, J. M. TREVIÑO, J. J. GONZALEZ a J. L. GLASS, 2008. Long-term Experience with the Laparoscopic Approach to Perforated Diverticulitis plus Generalized Peritonitis. In: *World Journal of Surgery* [online]. s. 1507–1511. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-007-9463-y.

[58] FRASSON, M., B. FLOR-LORENTE, J. L. RAMOS RODRÍGUEZ, et al., 2015. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer: Multivariate Analysis and Nomogram From a Multicentric, Prospective, National Study With 3193 Patients. In: *Annals of Surgery* [online]. s. 321–330. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000000973.

[59] FROESSLER, B., T. GAJIC, G. DEKKER a N. A. HODYL, 2018. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. In: *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. s. 75–82. ISSN 0932-0067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-018-4782-9.

[60] FRYE, J., E. L. BOKEY, P. H. CHAPUIS, G. SINCLAIR a O. F. DENT, 2009. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 917–920. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01728.x.

[61] GARDENBROEK, T. J., G. D. MUSTERS, C. J. BUSKENS, C. Y. PONSIOEN, G. R. A. M. D'HAENS, M. G. W. DIJKGRAAF, TANIS a W. A., 2015. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 426–432. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.12867.

[62] GARG, P. K., A. GOEL, S. SHARMA, N. CHISHI a M. K. GAUR, 2019. Protective Diversion Stoma in Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Visceral Medicine* [online]. s. 156–160. ISSN 2297-4725. Dostupné z: doi:10.1159/000497168.

[63] GARLIPP, B., H. PTOK, U. SCHMIDT, F. MEYER, I. GASTINGER a H. LIPPERT, 2010. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on

anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. In: *Langenbeck's Archives of Surgery* [online]. s. 1031–1038. ISSN 1435-2443. Dostupné z: doi:10.1007/s00423-010-0708-0.

[64] GESSLER, B., O. ERIKSSON a E. ANGENETE, 2017. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 549–556. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-016-2744-x.

[65] GIACCAGLIA, V., P. F. SALVI, M. S. ANTONELLI, et al., 2016. Procalcitonin Reveals Early Dehiscence in Colorectal Surgery: The PREDICS Study. In: *Annals of Surgery* [online]. s. 967–972. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000001365.

[66] GUSTAFSSON, U. O., M. J. SCOTT, M. HUBNER, et al., 2019. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. In: *World Journal of Surgery* [online]. s. 659–695. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-018-4844-y.

[67] HAGLUND, U. a D. BERGQVIST, 1999. Intestinal ischemia – the basics. In: *Langenbeck's Archives of Surgery* [online]. s. 233–238. ISSN 1435-2443. Dostupné z: doi:10.1007/s004230050197.

[68] HAITO-CHAVEZ, Y., J. K. LAW, T. KRATT, et al., 2014. International multicenter experience with an over-the-scopeclipping device for endoscopic management of GI defects (with video). In: *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. s. 610–622. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2014.03.049.

[69] HANNA, M. H., A. VINCI a A. PIGAZZI, 2015. Diverting ileostomy in colorectal surgery: when is it necessary? In: *Langenbeck's Archives of Surgery* [online]. s. 145–152. ISSN 1435-2443. Dostupné z: doi:10.1007/s00423-015-1275-1.

[70] HAYAMI, S., K. MATSUDA, H. IWAMOTO, et al., 2019. Visualization and quantification of anastomotic perfusion in colorectal surgery using near-infrared fluorescence. In: *Techniques in Coloproctology* [online]. s. 973–980. ISSN 1123-6337. Dostupné z: doi:10.1007/s10151-019-02089-5.

[71] HENNESSEY, D. B., J. P. BURKE, T. NI-DHONochu, C. SHIELDS, D. C. WINTER a K. MEALY, 2010. Preoperative Hypoalbuminemia is an Independent Risk Factor for the Development of Surgical Site Infection Following Gastrointestinal Surgery: a

multi-institutional study. In: *Annals of Surgery* [online]. s. 325–329. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0b013e3181e9819a.

[72] HIRANO, Y., K. OMURA, Y. TATSUZAWA, J. SHIMIZU, Y. KAWAURA a G. WATANABE, 2006. Tissue Oxygen Saturation during Colorectal Surgery Measured by Near-infrared Spectroscopy: pilot Study to Predict Anastomotic Complications. In: *World Journal of Surgery* [online]. s. 457–461. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-005-0271-y.

[73] HOEPPNER, J., V. CRNOGORAC, U. T. HOPT a H.-F. WEISER, 2009. The Pig as an Experimental Model for Colonic Healing Study of Leakage and Ischemia in Colonic Anastomosis. In: *Journal of Investigative Surgery* [online]. s. 281–285. ISSN 0894-1939. Dostupné z: doi:10.1080/08941930903040098.

[74] HOLUBAR, S. D., T. HEDRICK, R. GUPTA, et al., 2017. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on prevention of postoperative infection with enhanced recovery pathway for elective colorectal surgery. In: *Perioperative Medicine* [online]. ISSN 2047-0525. Dostupné z: doi:10.1186/s13741-017-0059-2.

[75] HÖRER, T. M., L. NORGRÉN a K. JANSSON, 2011. Intraperitoneal glycerol levels and lactate/pyruvate ratio: early markers of postoperative complications. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. s. 913–919. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.3109/00365521.2011.568519.

[76] HYMAN, N. H., 2009. Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. In: *The Surgeon* [online]. s. 31–35. ISSN 1479666X. Dostupné z: doi:10.1016/S1479-666X(09)80064-4.

[77] HYOJU, S. K., C. ADRIAANSENS, K. WIENHOLTS, et al., 2020. Low-fat/high-fibre diet prehabilitation improves anastomotic healing via the microbiome: an experimental model. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 743–755. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.11388.

[78] CHAN, D. K. H., S. K. F. LEE a J. J. ANG, 2020. Indocyanine green fluorescence angiography decreases the risk of colorectal anastomotic leakage: Systematic review and meta-analysis. In: *Surgery* [online]. s. 1128–1137. ISSN 00396060. Dostupné z: doi:10.1016/j.surg.2020.08.024.

[79] CHEN, M., X. SONG, L.-Z. CHEN, Z.-D. LIN a X.-L. ZHANG, 2016. Comparing Mechanical Bowel Preparation With Both Oral and Systemic Antibiotics Versus Mechanical

Bowel Preparation and Systemic Antibiotics Alone for the Prevention of Surgical Site Infection After Elective Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 70–78. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1097/DCR.0000000000000524.

[80] CHEN, W. T.-L., S. BANSAL, T.-W. KE, S.-Ch. CHANG, Y.-Ch. HUANG, T. KATO, H.-M. WANG a A. FINGERHUT, 2018. Combined repeat laparoscopy and transanal endoluminal repair (hybrid approach) in the early management of postoperative colorectal anastomotic leaks: technique and outcomes. In: *Surgical Endoscopy* [online]. s. 4472–4480. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-018-6193-1.

[81] CHOI, D. H., J. K. HWANG, Y. T. KO, et al., 2010. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Laparoscopic Rectal Resection. In: *Journal of the Korean Society of Coloproctology* [online]. ISSN 2093-7822. Dostupné z: doi:10.3393/jksc.2010.26.4.265.

[82] CHOI, H.-K., W.-L. LAW a J. W. C. HO, 2006. Leakage After Resection and Intraoperative Anastomosis for Colorectal Malignancy: analysis of Risk Factors. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 1719–1725. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/s10350-006-0703-2.

[83] CHOW, A., H. S. TILNEY, P. PARASKEVA, S. JEYARAJAH, E. ZACHARAKIS a S. PURKAYASTHA, 2009. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 711–723. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-009-0660-z.

[84] CHUANG, D., J. S. PADDISON, R. J. BOOTH a Andrew G. HILL, 2006. Differential production of cytokines following colorectal surgery. In: *ANZ Journal of Surgery* [online]. s. 821–824. ISSN 1445-1433. Dostupné z: doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03877.x.

[85] INBAR, R., E. SANTO, SUBCHI, KORIANSKI, HALPERIN a GREENBERG, 2011. Insertion of removable self-expanding metal stents as a treatment for postoperative leaks and perforations of the esophagus and stomach. In: *The Israel Medical Association journal* [online]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21598812/>.

[86] IVANOV, D., R. CVIJANOVIC a L. GVOZDENOVIC, 2011. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. In: *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* [online]. s. 333–338. ISSN 0370-8179. Dostupné z: doi:10.2298/SARH1106333I.

- [87] JACOBSON, R. A., A. J. WILLIAMSON, K. WIENHOLTS, et al., 2021. Prevention of Anastomotic Leak Via Local Application of Tranexamic Acid to Target Bacterial-mediated Plasminogen Activation: A Practical Solution to a Complex Problem. In: *Annals of Surgery* [online]. e1038-e1046. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000003733.
- [88] JACOBSON, R. A., K. WIENHOLTS, A. J. WILLIAMSON, et al., 2020. *Enterococcus faecalis* exploits the human fibrinolytic system to drive excess collagenolysis: implications in gut healing and identification of druggable targets. In: *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* [online]. G1-G9. ISSN 0193-1857. Dostupné z: doi:10.1152/ajpgi.00236.2019.
- [89] JANNASCH, O., T. KLINGE, R. OTTO, C. CHIAPPONI, A. UDELNOW, H. LIPPERT, Ch. J. BRUNS a P. MROCZKOWSKI, 2015. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer. In: *Oncotarget* [online]. s. 36884–36893. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.5170.
- [90] JANSSON, K., B. REDLER, L. TRUEDSSON, A. MAGNUSON, U. UNGERSTEDT a L. NORGRÉN, 2009. Postoperative on-line monitoring with intraperitoneal microdialysis is a sensitive clinical method for measuring increased anaerobic metabolism that correlates to the cytokine response. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. s. 434–439. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.1080/00365520310008548.
- [91] JESUS, E. C., A. KARLICZEK, D. MATOS, A. A. CASTRO a A. N. ATALLAH, 2004. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. In: *The Cochrane database of systematic reviews* [online]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15495028/>.
- [92] JIE, B., Z.-M. JIANG, M. T. NOLAN, S.-N. ZHU, K. YU a J. KONDRUP, 2012. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. In: *Nutrition* [online]. s. 1022–1027. ISSN 08999007. Dostupné z: doi:10.1016/j.nut.2012.01.017.
- [93] JOH, Y.-G., S.-H. KIM, K.-Y. HAHN, J. STULBERG, Ch.-S. CHUNG a D.-K. LEE, 2009. Anastomotic Leakage after Laparoscopic Proctectomy can be Managed by a Minimally Invasive Approach. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 91–96. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/DCR.0b013e3181973d7f.
- [94] JUEL, I. S., E. SOLLIGÅRD, E. SKOGVOLL, P. AADAHL a J. E. GRØNBECH, 2007. Lactate and Glycerol Released to the Intestinal Lumen Reflect Mucosal Injury and

Permeability Changes Caused by Strangulation Obstruction. In: European Surgical Research [online]. s. 340–349. ISSN 0014-312X. Dostupné z: doi:10.1159/000105132.

[95] JUNG, S. H., Ch. S. YU, P. W. CHOI, D. D. KIM, In. J. PARK, H. Ch. KIM a J. Ch. KIM, 2008. Risk Factors and Oncologic Impact of Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery. In: Dis Colon Rectum [online]. s. 902–908. ISBN 0012-3706. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/s10350-008-9272-x.

[96] KAIKAR-PERSON, O., B. PERSON a S. D. WEXNER, 2005. Complications of Construction and Closure of Temporary Loop Ileostomy. In: Journal of the American College of Surgeons [online]. s. 759–773. ISSN 10727515. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.06.002.

[97] KANG, C. Y., W. J. HALABI, O. O. CHAUDHRY, V. NGUYEN, A. PIGAZZI, J. C. CARMICHAEL, S. MILLS a M. J. STAMOS, 2013. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer. In: JAMA Surgery [online]. ISSN 2168-6254. Dostupné z: doi:10.1001/2013.jamasurg.2

[98] KANTSEVOY, S. V., M. BITNER, G. HAJIYEVA, et al., 2016. Endoscopic management of colonic perforations: clips versus suturing closure (with videos). In: Gastrointestinal Endoscopy [online]. s. 487–493. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2015.08.074.

[99] KARLICZEK, A., D. A. BENARON, C. J. ZEEBREGTS, T. WIGGERS a G. M. VAN DAM, 2009. Intraoperative Ischemia of the Distal End of Colon Anastomoses as Detected With Visible Light Spectroscopy Causes Reduction of Anastomotic Strength. In: Journal of Surgical Research [online]. s. 288–295. ISSN 00224804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2008.04.017.

[100] KARLICZEK, A., N. J. HARLAAR, C. J. ZEEBREGTS, T. WIGGERS, P. C. BAAS a G. M. VAN DAM, 2009. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. In: International Journal of Colorectal Disease [online]. s. 569–576. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-009-0658-6.

[101] KAUV, P., S. BENADJAUD, E. CURIS, I. BOULAY-COLETTA, J. LORIAU a M. ZINS, 2015. Anastomotic leakage after colorectal surgery: diagnostic accuracy of CT. In: European Radiology [online]. s. 3543–3551. ISSN 0938-7994. Dostupné z: doi:10.1007/s00330-015-3795-z.

[102] KAWADA, K. a Y. SAKAI, 2016. Preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double

stapling technique anastomosis. In: World Journal of Gastroenterology [online]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v22.i25.5718.

[103] KAWADA, K., S. HASEGAWA, K. HIDA, et al., 2014. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. In: Surgical Endoscopy [online]. s. 2988–2995. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-014-3564-0.

[104] KHAN, A. A., J. M. D. WHEELER, C. CUNNINGHAM, B. GEORGE, M. KETTLEWELL a N. J. McC. MORTENSEN, 2008. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. In: Colorectal Disease [online]. s. 587–592. ISSN 1462-8910. Dostupné z: doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01417.x.

[105] KIM, S. H., I. J. PARK, Y. G. JOH a K. Y. HAHN, 2008. Laparoscopic Resection of Rectal Cancer: A Comparison of Surgical and Oncologic Outcomes Between Extraperitoneal and Intraperitoneal Disease Locations. In: Dis Colon Rectum [online]. s. 844–851. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/s10350-008-9256-x.

[106] KONISHI, T., T. WATANABE, J. KISHIMOTO a H. NAGAWA, 2006. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Surgery for Colorectal Cancer: Results of Prospective Surveillance. In: Journal of the American College of Surgeons [online]. s. 439–444. ISSN 10727515. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.019.

[107] KØRNER, H., H. J. NIELSEN, J. A. SØREIDE, B. S. NEDREBØ, K. SØREIDE a J. C. KNAPP, 2009. Diagnostic Accuracy of C-reactive Protein for Intra abdominal Infections After Colorectal Resections. In: Journal of Gastrointestinal Surgery [online]. s. 1599–1606. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-009-0928-1.

[108] KORNMANN, V. N. N., N. TRESKES, L. H. F. HOONHOUT, T. L. BOLLEN, B. VAN RAMSHORST a D. BOERMA, 2013. Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. In: International Journal of Colorectal Disease [online]. s. 437–445. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-012-1623-3.

[109] KRARUP, P.-M., L. N. JORGENSEN a H. HARLING, 2014. Management of Anastomotic Leakage in a Nationwide Cohort of Colonic Cancer Patients. In: Journal of the American College of Surgeons [online]. s. 940–949. ISSN 1072-7515. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.051.

[110] KWAK, H. D., S.-H. KIM, D. W. KANG, S.-J. BAEK, J. M. KWAK a J. KIM, 2017. Risk Factors and Oncologic Outcomes of Anastomosis Leakage After Laparoscopic Right

Colectomy. In: Surg Laparosc Endosc Percutan Tech [online]. s. 440–444. ISSN 1530-4515. Dostupné z: doi:10.1097/SLE.0000000000000471.

[111] LAMBRICHTS, D. P. V., S. VENNIX, G. D. MUSTERS, et al., 2019. Hartmann's procedure versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or faecal peritonitis (LADIES): a multicentre, parallel-group, randomised, open-label, superiority trial. In: The lancet. Gastroenterology & hepatology [online]. s. 599–610. ISSN 24681253. Dostupné z: doi:10.1016/S2468-1253(19)30174-8.

[112] LANGER, D., M. VOČKA, J. KALVACH a M. RYSKA, 2019. Přínos hodnocení perfuze pomocí fluorescenční angiografie při robotické nízké resekcii rekta: výsledky nerandomizované prospektivní studie. In: Rozhledy v chirurgii [online]. 98(3). ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ, 2019-03-17, s. 110–114. ISSN 1805-4579. Dostupné z: doi:10.33699/PIS.2019.98.3.

[113] LECSTER, B., I. ASZTALOS a C. POLNYIB, 2002. Septic complication after low anterior rectal resection: Is diverting stoma still justified? In: Acta chirurgica Iugoslavica [online]. s. 67–71. ISSN 0354-950X. Dostupné z: doi:10.2298/ACI0202067L.

[114] LEE, S. H., B. K. AHN a S. H. LEE, 2017. The Relationship Between the Number of Intersections of Staple Lines and Anastomotic Leakage After the Use of a Double Stapling Technique in Laparoscopic Colorectal Surgery. In: Surg Laparosc Endosc Percutan Tech [online]. s. 273–281. ISSN 1530-4515. Dostupné z: doi:10.1097/SLE.0000000000000422.

[115] LEE, W.-S., S. H. YUN, Y.-N. ROH, H.-R. YUN, W. Y. LEE, Y. B. CHO a H.-K. CHUN, 2008. Risk Factors and Clinical Outcome for Anastomotic Leakage After Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer. In: World Journal of Surgery [online]. s. 1124–1129. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-007-9451-2.

[116] LEICHTLE, S. W., N. J. MOUAWAD, K. B. WELCH, R. M. LAMPMAN a R. K. CLEARY, 2012. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Colectomy. In: Dis Colon Rectum [online]. s. 569–575. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1097/DCR.0b013e3182423c0d.

[117] LIU, M.-Y., H.-C. TANG, S.-H. HU, H.-L. YANG a S.-J. CHANG, 2015. Influence of Preoperative Peripheral Parenteral Nutrition with Micronutrients after Colorectal Cancer Patients. In: Bio Med Research International [online]. s. 1–6. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2015/535431.

- [118] LIU, X., Y. TANG, Z. LI, et al., 2022. In vivo real-time assessment of the anastomotic blood supply in colorectal surgery using confocal laser endomicroscopy in an anastomotic model: a Qualitative Systematic Review. In: *Surgical Endoscopy* [online]. s. 4136-4144. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-021-08738-x.
- [119] MAGGIORI, L., J. BLANCHE, Y. HARNOY, M. FERRON a Y. PANIS, 2015. Redo-surgery by transanal colonic pull-through for failed anastomosis associated with chronic pelvic sepsis or rectovaginal fistula. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 543–548. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-014-2119-0.
- [120] MÄKELÄ, J. T., H. KIVINIEMI a S. LAITINEN, 2003. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Left-Sided Colorectal Resection With Rectal Anastomosis. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 653–660. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/s10350-004-6627-9.
- [121] MANNATH, J., V. SUBRAMANIAN, C. HAWKEY a K. RAGUNATH, 2010. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. In: *Endoscopy* [online]. s. 351–359. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1243949.
- [122] MARIJNEN, C. A. M., E. KAPITEIJN, C. J. H. VAN DE VELDE, H. MARTIJN, W. H. STEUP, T. WIGGERS, E. K. KRANENBARG a J. W. H. LEER, 2002. Acute Side Effects and Complications After Short-Term Preoperative Radiotherapy Combined With Total Mesorectal Excision in Primary Rectal Cancer: report of a Multicenter Randomized Trial. In: *Journal of Clinical Oncology* [online]. s. 817–825. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2002.20.3.817.
- [123] MATTHIESSEN, P., I. STRAND, K. JANSSON, C. TÖRNQUIST, M. ANDERSSON, J. RUTEGÅRD a L. NORGREN, 2007. Is Early Detection of Anastomotic Leakage Possible by Intraperitoneal Microdialysis and Intraperitoneal Cytokines After Anterior Resection of the Rectum for Cancer. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 1918–1927. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/s10350-007-9023-4.
- [124] MATTHIESSEN, P., O. HALLBOOK, M. ANDERSSON, J. RUTEGARD a R. SJODAHL, 2004. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 462–469. ISSN 1462-8910. Dostupné z: doi:10.1111/j.1463-1318.2004.00657.x.

- [125] MCDERMOTT, F. D., A. HEENEY, M. E. KELLY, R. J. STEELE, G. L. CARLSON a D. C. WINTER, 2015. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 462–479. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.9697.
- [126] MILLAN, M., E. GARCÍA-GRANERO, B. FLOR, S. GARCÍA-BOTELLO a S. LLEDO, 2006. Early Prediction of Anastomotic Leak in Colorectal Cancer Surgery by Intramucosal pH [online]. In: s. 595–601. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/s10350-006-0504-7.
- [127] MOLOO, H. a D. A. ETZIONI, 2013. Intraoperative Adjuncts in Colorectal Surgery. In: *Surgical Clinics of North America* [online]. s. 33–43. ISSN 00396109. Dostupné z: doi:10.1016/j.suc.2012.09.007.
- [128] MONTEDORI, A., R. CIROCCHI, E. FARINELLA, F. SCIANNAMEO a I. ABRAHA. Covering ileo-orcolostomy in anterior resection for rectal carcinoma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. s. 145–152. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD006878.pub2.
- [129] MOURÃO, F., D. AMADO, P. RAVASCO, P. M. VIDAL a M. E. CAMILO, 2004. Nutritional risk and status assessment in surgical patients: a challenge amidst plenty. In: *Nutricion Hospitalaria* [online]. s. 83–88. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049409/>.
- [130] MUÑOZ, M., S. GÓMEZ-RAMÍREZ a S. BHANDARI, 2018. The safety of available treatment options for iron-deficiency anemia. In: *Expert Opinion on Drug Safety* [online]. s. 149–159. ISSN 1474-0338. Dostupné z: doi:10.1080/14740338.2018.1400009.
- [131] MURRELL, Z. a M. STAMOS, 2006. Reoperation for Anastomotic Failure. In: *Clinics in Colon and Rectal Surgery* [online]. s. 213–216. ISSN 1531-0043. Dostupné z: doi:10.1055/s-2006-956442.
- [132] NASTRO, P., C. H. KNOWLES, A. MCGRATH, B. HEYMAN, T. R. C. PORRETT a P. J. LUNNISS, 2010. Complications of intestinal stomas. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 1885–1889. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.7259.
- [133] NELSON, R. L., A. M. GLENNY a F. SONG, 2009. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD001181.pub3.

- [134] NESBAKKEN, A., K. NYGAARD a O. C. LUNDE, 2001. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 400–404. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01719.x.
- [135] NISAR, P. J., I. C. LAVERY a R. P. KIRAN, 2012. Influence of Neoadjuvant Radiotherapy on Anastomotic Leak After Restorative Resection for Rectal Cancer. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. s. 1750–1757. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-012-1936-0.
- [136] NORDENTOFT, T. a M. SØRENSEN, 2007. Leakage of Colon Anastomoses: Development of an Experimental Model in Pigs. In: *European Surgical Research* [online]. s. 14–16. ISSN 0014-312X. Dostupné z: doi:10.1159/000096975.
- [137] NYGREN, J., J. THACKER, F. CARLI, et al., 2013. Guidelines for Perioperative Care in Elective Rectal/Pelvic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. In: *World Journal of Surgery* [online]. s. 285–305 [cit. 2023-02-07]. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-012-1787-6.
- [138] OIKONOMAKIS, I., D. JANSSON, T. M. HÖRER, P. SKOOG, K. F. NILSSON a K. JANSSON, 2019. Results of postoperative microdialysis intraperitoneal and at the anastomosis in patients developing anastomotic leakage after rectal cancer surgery. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. s. 1261–1268. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.1080/00365521.2019.1673476.
- [139] OKITA, Y., Y. MOHRI, M. KOBAYASHI, et al., 2013. Factors influencing the outcome of image-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abscess after gastrointestinal surgery. In: *Surgery Today* [online]. s. 1095–1102. ISSN 0941-1291. Dostupné z: doi:10.1007/s00595-013-0504-x.
- [140] O'TOOLE, P. W. a P. G. SHIELS, 2019. The role of the microbiota in sedentary lifestyle disorders and ageing: lessons from the animal kingdom. In: *Journal of Internal Medicine* [online]. s. 271–282. ISSN 0954-6820. Dostupné z: doi:10.1111/joim.13021.
- [141] PARC, Y., P. FRILEUX, G. SCHMITT, N. DEHNI, J. M. OLLIVIER a R. PARC, 2000. Management of postoperative peritonitis after anterior resection. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 579–587. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/BF02235565.
- [142] PARK, Ch. H., H. KIM, J. H. JO, et al., 2019. Role of probe-based confocal laser endomicroscopy-targeted biopsy in the molecular and histopathological study of gastric

cancer: a Qualitative Systematic Review. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. s. 84-91. ISSN 08159319. Dostupné z: doi:10.1111/jgh.14471.

[143] PARK, J. S., G.-S. CHOI, S. H. KIM, et al., 2013. Multicenter Analysis of Risk Factors for Anastomotic Leakage After Laparoscopic Rectal Cancer Excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. In: *Annals of Surgery* [online]. s. 665–671. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9.

[144] PARTHASARATHY, M., M. GREENSMITH, D. BOWERS a T. GROOT-WASSINK, 2017. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 288–298. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.13476.

[145] PERIVOLIOTIS, K., I. BALOYIANNIS, Ch. SARAKATSIANOU a G. TZOVARAS, 2020. Comparison of the transanal surgical techniques for local excision of rectal tumors: a network meta-analysis. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 1173–1182. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-020-03634-7.

[146] PHITAYAKORN, R., C. P. DELANEY, H. L. REYNOLDS, B. J. CHAMPAGNE, A. G. HERIOT, P. NEARY a A. J. SENAGORE, 2008. Standardized Algorithms for Management of Anastomotic Leaks and Related Abdominal and Pelvic Abscesses After Colorectal Surgery. In: *World Journal of Surgery* [online]. s. 1147–1156. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-008-9468-1.

[147] PLATELL, C., N. BARWOOD, G. DORFMANN a G. MAKIN, 2007. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 71–79. ISSN 1462-8910. Dostupné z: doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01002.x.

[148] PLATT, J. J., M. L. RAMANATHAN, R. A. CROSBIE, J. H. ANDERSON, R. F. MCKEE, P. G. HORGAN a D. C. MCMILLAN, 2012. C-reactive Protein as a Predictor of Postoperative Infective Complications after Curative Resection in Patients with Colorectal Cancer. In: *Annals of Surgical Oncology* [online]. s. 4168–4177. ISSN 1068-9265. Dostupné z: doi:10.1245/s10434-012-2498-9.

[149] POMMERGAARD, H. C., B. GESSLER, J. BURCHARTH, E. ANGENETE, E. HAGLIND a J. ROSENBERG, 2014. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *Colorectal Disease* [online]. s. 662–671. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.12618.

- [150] POWER, N., M. ATRI, S. RYAN, R. HADDAD a A. SMITH, 2007. CT assessment of anastomotic bowel leak. In: *Clinical Radiology* [online]. s. 37–42. ISSN 00099260. Dostupné z: doi:10.1016/j.crad.2006.08.004.
- [151] POMMERGAARD, H. C., J. ROSENBERG, C. SCHUMACHER-PETERSEN a M. P. ACHIAM, 2011. Choosing the Best Animal Species to Mimic Clinical Colon Anastomotic Leakage in Humans: a Qualitative Systematic Review. In: *European Surgical Research* [online]. s. 173-181. ISSN 0014-312X. Dostupné z: doi:10.1159/000330748.
- [152] PTÁČNÍK, J., J. KALVACH, M. KOLLÁR, J. MARTÍNEK, Š. JUHÁS, J. JUHÁSOVÁ, H. KRISTIÁNOVÁ a O. RYSKA, 2023. Konfokální laserová endomikroskopie v pooperačním hodnocení perfuze kolorektální anastomózy – experimentální studie. In: *Rozhledy v chirurgii* [online]. 101(12). ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ, 2022. Dostupné z: doi:10.33699/PIS.2022.101.12.
- [153] QU, H., Y. LIU a D.-S. BI, 2015. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *Surgical Endoscopy* [online]. s. 3608–3617. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-015-4117-x.
- [154] RAHBARI, N. N., J. WEITZ, W. HOHENBERGER, et al., 2010. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. In: *Surgery* [online]. s. 339–351. ISSN 00396060. Dostupné z: doi:10.1016/j.surg.2009.10.012.
- [155] RONDELLI, F., W. BUGIANTELLA, M. C. VEDOVATI, R. BALZAROTTI, N. AVENIA, E. MARIANI, G. AGNELLI a C. BECATTINI, 2014. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis. A systematic review and meta-analysis. In: *Colorectal Disease* [online]. 035-042. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/codi.12491.
- [156] ROSENBERGER, L. H., A. SHADA, L. A. RITTER, D. M. MAURO, M. J. MENTRIKOSKI, S. H. FELDMAN a D. E. KLEINER, 2014. Delayed Endoluminal Vacuum Therapy for Rectal Anastomotic Leaks after Rectal Resection in a Swine Model: A New Treatment Option. In: *Clinical and Translational Science* [online]. s. 121–126. ISSN 1752-8054. Dostupné z: doi:10.1111/cts.12140.
- [157] ROUMEN, R. M. H., F. T. G. RAHUSEN, M. H. W. A. WIJNEN a F. A. A. M. CROISET VAN UCHELEN, 2000. “Dog ear” formation after double-stapled low anterior

resection as a risk factor for anastomotic disruption. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 522–525. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/BF02237198.

[158] RULLIER, E., C. LAURENT, J. L. GARRELON, P. MICHEL, J. SARIC a M. PARNEIX, 1998. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 355–358. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00615.x.

[159] SACKS, G. D., A. J. DAWES, S. L. ETTNER, R. H. BROOK, C. R. FOX, M. MAGGARD-GIBBONS, C. Y. KO a M. M. RUSSELL, 2016. Surgeon Perception of Risk and Benefit in the Decision to Operate. In: *Annals of Surgery* [online]. s. 896–903. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000001784.

[160] SALMAN, A. E., F. YETIŞİR, M. AKSOY, M. TOKAÇ, M. B. YILDIRIM a M. KILIÇ, 2014. Use of dynamic wound closure system in conjunction with vacuum-assisted closure therapy in delayed closure of open abdomen. In: *Hernia* [online]. s. 99–104. ISSN 1265-4906. Dostupné z: doi:10.1007/s10029-012-1008-0.

[161] SAMMOUR, T., M. LEWIS, M. L. THOMAS, M. J. LAWRENCE, A. HUNTER a J. W. MOORE, 2017. A simple web-based risk calculator (www.anastomoticleak.com) is superior to the surgeon's estimate of anastomotic leak after colon cancer resection. In: *Techniques in Coloproctology* [online]. s. 35–41. ISSN 1123-6337. Dostupné z: doi:10.1007/s10151-016-1567-7.

[162] SANDERS, G., S. J. MERCER, K. SAEB-PARSEY, M. A. AKHAVANI, K. B. HOSIE a A. W. LAMBERT, 2001. Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 1363–1365. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01872.x.

[163] ŞANDRA-PETRESCU, F., E. TZATZARAKIS, G. KÄHLER, Ch. REISSFELDER a F. HERRLE, 2021. Management of colorectal anastomotic leakage using endoscopic negative pressure therapy with or without protective ostomy: a retrospective study. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 2261–2269. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-021-04011-8.

[164] SEBAG-MONTEFIORE, D., R. J. STEPHENS, R. STEELE, et al., 2009. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. In: *The Lancet* [online]. s. 811–820. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(09)60484-0.

- [165] SENAGORE, A. J., C. P. DELANEY, K. MADBOULAY, K. M. BRADY a V. W. FAZIO, 2003. Laparoscopic Colectomy in Obese and Nonobese Patients. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. s. 558–561. ISSN 1091255X. Dostupné z: doi:10.1016/S1091-255X(02)00124-5.
- [166] SHARAIHA, R. Z., N. A. KUMTA, E. M. DEFILIPPIS, et al., 2016. A Large Multicenter Experience With Endoscopic Suturing for Management of Gastrointestinal Defects and Stent Anchorage in 122 Patients: A Retrospective Review. In: *Journal of Clinical Gastroenterology* [online]. s. 388–392. ISSN 0192-0790. Dostupné z: doi:10.1097/MCG.0000000000000336.
- [167] SHARP, G., D. STEFFENS a Ch. E. KOH, 2021. Evidence of negative pressure therapy for anastomotic leak: a systematic review. In: *ANZ Journal of Surgery* [online]. s. 537–545. ISSN 1445-1433. Dostupné z: doi:10.1111/ans.16581.
- [168] SHOGAN, B. D., N. BELOGORTSEVA, P. M. LUONG, et al., 2015. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. In: *Science Translational Medicine* [online]. ISSN 1946-6234. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.3010658.
- [169] SCHIESSER, M., P. KIRCHHOFF, M. K. MÜLLER, M. SCHÄFER a P.-A. CLAVIEN, 2009. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. In: *Surgery* [online]. s. 519–526. ISSN 00396060. Dostupné z: doi:10.1016/j.surg.2009.02.001.
- [170] SCHMIDT, C., C. LAUTENSCHLÄGER, B. PETZOLD, Y. SAKR, G. MARX a A. STALLMACH, 2013. Confocal laser endomicroscopy reliably detects sepsis-related and treatment-associated changes in intestinal mucosal microcirculation. In: *British Journal of Anaesthesia* [online]. s. 996–1003. ISSN 00070912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aet219.
- [171] SCHMIDT, O., S. MERKEL a W HOHENBERGER, 2003. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. In: *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* [online]. s. 239–243. ISSN 07487983. Dostupné z: doi:10.1053/ejso.2002.1416.
- [172] SCHUSTER, M. R., A. B. CRUMMY, M. M. WOJTOWYCZ a J. C. MCDERMOTT, 1992. Abdominal Abscesses Associated with Enteric Fistulas: Percutaneous Management. In: *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [online]. s. 359–363. ISSN 10510443. Dostupné z: doi:10.1016/S1051-0443(92)72044-2.

- [173] SIROIS-GIGUÈRE, É., C. BOULANGER-GOBEIL, A. BOUCHARD, J.-P. GAGNÉ, R. C. GRÉGOIRE, C. THIBAUT a P. BOUCHARD, 2013. Transanal Drainage to Treat Anastomotic Leaks After Low Anterior Resection for Rectal Cancer. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 586–592. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1097/DCR.0b013e31827687a4.
- [174] SMILOWITZ, N. R., B. S. OBERWEIS, S. NUKALA, et al., 2016. Association Between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery. In: *The American Journal of Medicine* [online]. 315–323. e2. ISSN 00029343. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2015.10.012.
- [175] SMITH, S. A., D. J. ROBERTS, M. E. LIPSON, W. D. BUIE a A. R. MACLEAN, 2016. Postoperative Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Intestinal Anastomotic Dehiscence: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 1087–1097. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1097/DCR.0000000000000666.
- [176] SOMMER, T. a J. F. LARSEN, 2004. Intraperitoneal and intraluminal microdialysis in the detection of experimental regional intestinal ischaemia. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 855–861. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.4586.
- [177] SØRENSEN, L. T., T. JØRGENSEN, L. T. KIRKEBY, J. SKOVDAL, B. VENNITS a P WILLE-JØRGENSEN, 1999. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. In: *British Journal of Surgery* [online]. s. 927–931. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01165.x.
- [178] STAVROPOULOS, S. N., R. MODAYIL a D. FRIEDEL, 2015. Current applications of endoscopic suturing. In: *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* [online]. ISSN 1948-5190. Dostupné z: doi:10.4253/wjge.v7.i8.777.
- [179] STEWART, D., S. HUNT, R. PIERCE, DONGLI MAO, M. FRISELLA, K. COOK, B. STARCHER a J. FLESHMAN, 2007. Validation of the NITI Endoluminal Compression Anastomosis Ring (EndoCAR) Device and Comparison to the Traditional Circular Stapled Colorectal Anastomosis in a Porcine Model. In: *Surgical Innovation* [online]. s. 252–260. ISSN 1553-3506. Dostupné z: doi:10.1177/1553350607312241.
- [180] T. D. CORREIA, M. I. a D. L. WAITZBERG, 2003. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. In: *Clinical Nutrition* [online]. s. 235–239. ISSN 02615614. Dostupné z: doi:10.1016/S0261-5614(02)00215-7.

- [181] TAN, W. J., W. Q. NG, R. SULTANA, N. N. DE SOUZA, M. H. CHEW, F. J. FOO, Ch. L. TANG a W. S. TAN, 2018. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 171–180. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-017-2956-8.
- [182] TANAKA, K., J. OKUDA, S. YAMAMOTO, M. ITO, K. SAKAMOTO, Y. KOKUBA, K. YOSHIMURA a M. WATANABE, 2017. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery with the double stapling technique for stage 0/I rectal carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, single-arm phase II trial. In: *Surgery Today* [online]. s. 1215–1222. ISSN 0941-1291. Dostupné z: doi:10.1007/s00595-017-1496-8.
- [183] TARUI, T., A. MURATA, Y. WATANABE, S.-P. KIM, M. INOUE, H. SHIOZAKI, N. TAENAKA a M. MONDEN, 1999. Earlier prediction of anastomotic insufficiency after thoracic esophagectomy by intramucosal pH. In: *Critical Care Medicine* [online]. s. 1824–1831. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/00003246-199909000-00020.
- [184] THOMPSON, S. K., E. Y. CHANG a B. A. JOBE, 2006. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, Part I. In: *Microsurgery* [online]. s. 131–136. ISSN 0738-1085. Dostupné z: doi:10.1002/micr.20197.
- [185] THORNTON, F. J. a A. BARBUL, 1997. Healing in the gastrointestinal tract. In: *Surgical Clinics of North America* [online]. s. 549–573. ISSN 00396109. Dostupné z: doi:10.1016/S0039-6109(05)70568-5.
- [186] THORNTON, M., H. JOSHI, Ch. VIMALACHANDRAN, R. HEATH, P. CARTER, U. GUR a P. ROONEY, 2011. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 313–320. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-010-1094-3.
- [187] TRENCHVA, K., K. P. MORRISSEY, M. WELLS, et al., 2013. Identifying Important Predictors for Anastomotic Leak After Colon and Rectal Resection. In: *Annals of Surgery* [online]. s. 108–113. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0b013e318262a6cd.
- [188] UĞRAŞ, B., M. GIRIŞ, Y. ERBİL, M. GÖKPINAR, G. ÇITLAK, H. İŞSEVER, A. BOZBORA a S. ÖZTEZCAN, 2008. Early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery by measuring peritoneal cytokines: Prospective study. In: *International Journal of Surgery* [online]. s. 28–35. ISSN 17439191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijssu.2007.10.001.

- [189] UNGERSTEDT, J., G. NOWAK, Bo-Göran ERICZON a U. UNGERSTEDT, 2003. Intraoperative microdialysis (IPM): a new technique for monitoring intestinal ischemia studied in a porcine model. In: Shock [online]. s. 91–96. ISSN 1073-2322. Dostupné z: doi:10.1097/01.shk.0000070904.21762.36.
- [190] VALDES-HERNANDEZ, J., J. CINTAS-CATENA, F. J. DEL RIO-LAFUENTE, et al., 2022. Initial experience with intraoperative testing and repair of colorectal anastomosis using a TAMIS approach after a positive leak test. In: Techniques in Coloproctology [online]. s. 901–904. ISSN 1123-6337. Dostupné z: doi:10.1007/s10151-022-02635-8.
- [191] VAN GULIK, T. M., E. T. MALLONGA a C. W. TAAT, 1986. Henri Hartmann, lord of the Hôtel-Dieu. In: The Netherlands journal of surgery [online]. s. 45–47. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3520388/>.
- [192] VAN PRAAGH, J. B., J. N. LUO, O. ZABORINA a J. C. ALVERDY, 2020. Involvement of the Commensal Organism Bacillus subtilis in the Pathogenesis of Anastomotic Leak. In: Surgical Infections [online]. s. 865–870. ISSN 1096-2964. Dostupné z: doi:10.1089/sur.2019.345.
- [193] VAN SONNENBERG, E., J. T. FERRUCCI, P. R. MUELLER, J. WITTENBERG a J. F. SIMEONE, 1982. Percutaneous drainage of abscesses and fluid collections: technique, results, and applications. In: Radiology [online]. s. 1–10. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiology.142.1.7053517.
- [194] VERLAAN, T., S. A. L. BARTELS, M. I. VAN BERGE HENEGOUWEN, P. J. TANIS, P. FOCKENS a W. A. BEMELMAN, 2011. Early, minimally invasive closure of anastomotic leaks: a new concept. In: Colorectal Disease [online]. s. 18–22. ISSN 14628910. Dostupné z: doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02775.x.
- [195] VIJAYAN, A. L., VANIMAYA, S. RAVINDRAN, R. SAIKANT, S. LAKSHMI, R. KARTIK a M. G, 2017. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. In: Journal of Intensive Care [online]. ISSN 2052-0492. Dostupné z: doi:10.1186/s40560-017-0246-8.
- [196] VOLK, A., S. KERSTING, H. C. HELD a H. D. SAEGER, 2011. Risk factors for morbidity and mortality after single-layer continuous suture for ileocolonic anastomosis. In: International Journal of Colorectal Disease [online]. s. 321–327. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-010-1040-4.

- [197] VON MEYENFELDT, M. F., W. J. H. J. MEIJERINK, M. M. J. ROUFLART, M. T. H. J. BUILMAASSEN a P. B. SOETERS, 1992. Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. In: *Clinical Nutrition* [online]. s. 180–186. ISSN 02615614. Dostupné z: doi:10.1016/0261-5614(92)90026-M.
- [198] WADA, T., K. KAWADA, R. TAKAHASHI, M. YOSHITOMI, K. HIDA, S. HASEGAWA a Y. SAKAI, 2017. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. In: *Surgical Endoscopy* [online]. s. 4184–4193. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-017-5475-3.
- [199] WATSON, R. R. a Ch. C. THOMPSON, 2011. Sp709 Applications of a Novel Endoscopic Suturing Device in the GI Tract. In: *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. ISSN 00165107. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2011.03.1226
- [200] WEBER, W. P, E. MUJAGIC, M. ZWAHLEN, et al., 2017. Timing of surgical antimicrobial prophylaxis: a phase 3 randomised controlled trial. In: *The Lancet Infectious Diseases* [online]. s. 605–614. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(17)30176-7.
- [201] WEIDENHAGEN, R., K. U. GRUETZNER, T. WIECKEN, F. SPELSBERG a K.-W. JAUCH, 2008. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. In: *Surgical Endoscopy* [online]. s. 1818–1825. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-007-9706-x.
- [202] WESTERDUIN, E., Ch. E. L. KLAVER, A. A. W. VAN GELOVEN, M. WESTERTERP, W. A. BEMELMAN a P. J. TANIS, 2018. Outcome After Redo Surgery for Complicated Colorectal and Coloanal Anastomosis: A Systematic Review. In: *Dis Colon Rectum* [online]. s. 988–998. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1097/DCR.0000000000001129.
- [203] WITTICH, G. R. 1992. Radiologic treatment of abdominal abscesses with fistulous communications. In: *Current opinion in radiology* [online]. s. 110–115. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1627443/>.
- [204] WU, Z., R. C. J. VAN DE HAAR, C. L. SPARREBOOM, G. S. A. BOERSEMA, Z. LI, J. JI, J. JEEKEL a J. F. LANGE, 2016. Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis. In: *International Journal of Colorectal Disease* [online]. s. 1409–1417. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-016-2616-4.

- [205] YAMAMOTO, S., S. FUJITA, T. AKASU, R. INADA, Y. MORIYA a S. YAMAMOTO, 2012. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Using a Stapling Technique. In: Surg Laparosc Endosc Percutan Tech [online]. s. 239–243. ISSN 1530-4515. Dostupné z: doi:10.1097/SLE.0b013e31824fbb56.
- [206] YANG, S. Y., Y. D. HAN, M. S. CHO, H. HUR, B. S. MIN, K. Y. LEE a N. K. KIM, 2020. Late anastomotic leakage after anal sphincter saving surgery for rectal cancer: is it different from early anastomotic leakage. In: International Journal of Colorectal Disease [online]. s. 1321–1330. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-020-03608-9.
- [207] YANG, T., M. WEI, Y. HE, X. DENG a Z. WANG, 2015. Impact of visceral obesity on outcomes of laparoscopic colorectal surgery: a meta-analysis. In: ANZ Journal of Surgery [online]. s. 507–513. ISSN 14451433. Dostupné z: doi:10.1111/ans.13132.
- [208] YOSHINAKA, H., Y. TAKAKURA, H. EGI, et al., 2022. Prediction of anastomotic leakage after left-sided colorectal cancer surgery: a pilot study utilizing quantitative near-infrared spectroscopy. In: Surgery Today [online]. s. 971–977. ISSN 0941-1291. Dostupné z: doi:10.1007/s00595-021-02426-y.
- [209] ZHANG, H.-Y., C.-L. ZHAO, J. XIE, Y.-W. YE, J.-F. SUN, Z.-H. DING, H.-N. XU a L. DING, 2016. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. In: International Journal of Colorectal Disease [online]. s. 951–960. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-016-2509-6.
- [210] ZHU, Q.-L., B. FENG, A.-G. LU, M.-L. WANG, W.-G. HU, J.-W. LI, Z.-H. MAO a M.-H. ZHENG, 2010. Laparoscopic low anterior resection for rectal carcinoma: complications and management in 132 consecutive patients. In: World Journal of Gastroenterology [online]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v16.i36.4605.
- [211] ZIMA, T., et al., 2007. Laboratorní diagnostika. 2. Praha: Galén. ISBN 9788072623723.

7. Přílohy

Přehled publikační činnosti autora

1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace s IF

- **Kalvach J.**, Ryska O., Martinek J., et al., 2022. Randomized experimental study of two novel techniques for transanal repair of dehiscence low rectal anastomosis. *Surgical Endoscopy*. 36(6), 4050-4056. doi:10.1007/s00464-021-08726-1. **(IF 3,453)**
- Ryska O., **Kalvach J.**, Pazin J., et al., 2021. Surface Microdialysis for Detection of Colorectal Anastomosis Ischemia-An Experimental Study. *Surgical Research*. 261:293-300. doi: 10.1016/j.jss.2020.12.021. **(IF 2,24)**

2. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace s IF

- Lukas M., Kolar M., Ryska O., ...**Kalvach J.** et al., 2021. A novel postgraduate endoscopic course using a large animal model of secondary Crohn's disease stricture. *Surgical Endoscopy*. 35(6), 3199-3204. doi: 10.1007/s00464-021-08360 **(IF 3,453)**
- Lukas M., Kolar M., Ryska O., ...**Kalvach J.**, 2021. Novel porcine model of Crohn's disease anastomotic stricture suitable for evaluation and training of advanced endoscopic techniques. *Gastrointestinal Endoscopy*. 93(1), 250-256. doi: 10.1016/j.gie.2020.05.063 **(IF 6.337)**
- Ryska O. Serclova Z., Martinek J., ...**Kalvach J.**, et al., 2017. A new experimental model of calculous cholecystitis suitable for the evaluation and training of minimally invasive approaches to cholecystectomy. *Surgical Endoscopy* 31(2), 987-994. doi: 10.1007/s00464-016-5061-0 **(IF 3,117)**

- Dolezel R., Ryska O., Kollar M., ...**Kalvach J.** et al. 2016. A comparison of two endoscopic closures: over-the-scope clip (OTSC) versus KING closure (endoloop + clips) in a randomized long-term experimental study. *Surgical Endoscopy*. 30(11), 4910-4916. DOI: 10.1007/s00464-016-483 (**IF 3,747**)

3. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace bez IF

- **Kalvach J.**, Ryska O., Pazin J. et al., 2018. Postoperative monitoring of colorectal anastomosis - experimental study. *Rozhledy v Chirurgii*. 97(5), 202-207.
- **Kalvach J.**, Ryska O., Ryska M., 2016. Existing laparoscopic simulators and their benefit for the surgeon? *Rozhledy v Chirurgii*. 95(1), 4-12.
- Langer D., Vočka M., **Kalvach J. et al.**, 2018. Assessment of anastomosis perfusion by fluorescent angiography in robotic low rectal resection: the results of a non-randomized study. *Rozhledy v Chirurgii*. 98(3), 110-114.
- Pohnán R., Ryska M., **Kalvach J., et al.**, 2018. Laparoscopic versus open left pancreatectomy: surgical stress response comparison in the porcine model. *Rozhledy v Chirurgii*. 97(5), 234-238.

4. Vybrané přednášky a posterová sdělení na odborných sympóziích

- Digestive Disease Week (DDW), Washington DC. USA 2018 **Kalvach J.**, Ryska O., Pazin J., et al., TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery) is feasible for treatment of low colorectal anastomosis leak - experimental study.

- Digestive Disease Week (DDW), Washington DC. USA 2018 Ryska O., **Kalvach J.**, Pazin J., et al., Different techniques of microdialysis in monitoring of ischemia in colorectal anastomosis - experimental study.
- Digestive Disease Week (DDW) San Diego, USA 2019, Lukas M., Kolar M., Ryska O., ... **Kalvach J.**, et al., A novel porcine model of Crohns disease anastomotic stricture (poster),
- European Society of Coloproctology (ESCP) Vien, Austria, 2019 **Kalvach J.**, Ryska O., Pazin J. et al., Apollo and TAMIS - New minimal invasive techniques in management of colorectal anastomotic leak - experimental study
- United European Gastroenterology Week, (UEGW), Barcelona, Spain 2019 **Kalvach J.**, Ryska O., Pazin J. et al., Endoscopic suturing is feasible for treatment of low colorectal anastomotic leak – experiomental study
- European Society of Coloproctology (ESCP) Nice, France, 2018 Kalvach J. Ryska O. Pazin J. et al., Transanal repair of low colorectal anastomotic leak using minimally invasive surgery (TAMIS) - experimental study