

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

MEDICINOS FAKULTETAS

CHIRURGIJOS KLINIKA

**VILTĖ STEFANIJA DUKSAITĖ**

**CRB, PRESEPSINO IR PROKALCITONINO DIAGNOSTINĖ REIKŠMĖ PROGNOZUOJANT  
ANASTOMOZĖS NESANDARUMĄ PO KOLREKTALINIŲ OPERACIJŲ**

**Magistro baigiamasis darbas**

**Darbo vadovas: Dr. Saulius Švagždys**

KAUNAS, 2021

## TURINYS

1. SANTRAUKA .....	3
2. SUMMARY .....	4
3. PADĖKA.....	5
4. INTERESŲ KONFLIKTAS .....	5
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	5
6. SANTRUMPOS .....	6
7. SĄVOKOS .....	7
8. ĮVADAS.....	8
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	9
10. LITERATŪROS APŽVALGA .....	10
10.1 Aktualumas.....	10
10.2 Komplikacijos.....	10
10.3 Presepsinas.....	11
10.4 Prokalcitoninas .....	11
10.5 C reaktyvus baltymas.....	12
10.6 Leukocitai ir neutrofilai .....	12
11. TYRIMO METODIKA IR METODAI .....	13
11. REZULTATAI.....	14
11.1 Bendra tiriamųjų charakteristika .....	14
11.2 CRB kiekio vertinimas .....	15
11.3 Leukocitų BKT vertinimas .....	16
11.4 Neutrofilų procentinės frakcijos BKT vertinimas .....	16
11.5 Prokalcitonino kiekio vertinimas.....	17
11.6 Presepsino kiekio vertinimas .....	18
11.7 Biožymenų kombinacijų analizė .....	19
12. REZULTATŲ APTARIMAS .....	21
13. IŠVADOS.....	23
14. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	24
14. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	25

# 1. SANTRAUKA

**Autorė:** Viltė Stefanija Duksaitė

**Mokslinis vadovas:** Saulius Švagždys

**Darbo pavadinimas:** CRB, presepsino ir prokalцитonino diagnostinė reikšmė prognozuojant anastomozės nesandarumą po kolorektalinių operacijų.

**Tikslas:** Nustatyti tinkamiausius biožymenis bei jų kombinacijas anastomozės nesandarumo diagnostikai.

**Uždaviniai:** Įvertinti CRB, presepsino, prokalцитonino, leukocitų, neutrofilų reikšmingumą, prognostinę vertę prognozuojant anastomozės nesandarumą. Nustatyti žymenų kritines vertes bei žymenų kombinacijas, padedančias prognozuoti anastomozės nesandarumo išsivystimą.

**Metodai:** Atliktas prospektyvinis tyrimas. Buvo vertinta prokalцитonino, presepsino, CRB, leukocitų, neutrofilų koncentracija kraujyje 5 – ą pooperacinę parą. Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS 26.0 programa. Tiriamieji buvo suskirstyti į 3 grupes: pirma grupė – pacientai neturėję pooperacinių komplikacijų, antra grupė – pacientai, turėję pooperacinių komplikacijų, 3 grupė – pacientai, kuriems išsivystė anastomozės nesandarumas. Grupės lygintos Mann–Whitney U testu. Nustatyti šansų santykiai (ŠS) buvo pateikiami kartu su 95 % pasikliautinaisiais intervalais (PI), jiems nustatyti naudota logistinė regresija. Tie biožymenys, kurie buvo reikšmingi vienmatėje regresinėje analizėje, buvo įtraukti į daugiamatį regresinės analizės modelį kartu su klinikiniais duomenimis. Biožymenų kritinės vertės, sensitivityumas ir specifiškumas buvo nustatyti ROC kreivėmis. Diagnostiniam tikslumui apibrėžti naudotas plotas po ROC kreive. Statistiškai reikšmingais buvo laikomi rezultatai, kurių patikimumo koeficientas  $p < 0,05$ .

**Tyrimo dalyviai:** 131 pacientai, kurie 2019-06.27-2020.03.26 po storosios žarnos rezekcinių operacijų, kurių metu suformuota jungtis, buvo gydyti LSMUL KK Chirurgijos klinikoje bent 5 paras.

**Rezultatai:** Tarp 1 ir 3 pacientų grupių CRB, presepsino, prokalцитonino ir neutrofilų kiekis skyrėsi reikšmingai ( $p=0,000$ ). Apskaičiuotos kritinės reikšmės buvo: CRB 130 mg/l (AUC=0.89,  $p=0.003$ ), presepsino 340 pg/ml (AUC=0.78,  $p=0.035$ ), neutrofilų 78% (AUC=0.88,  $p=0.04$ ). Šansų santykis, kad žymeniui padidėjus vienetu išsivystis anastomozės nesandarumas: CRB 1.6%, prokalцитoninas 51%, neutrofilai 14%, o žymenų kombinacijų: presepsino-CRB 24 kartus, neutrofilų-CRB-presepsino – 38 kartus, neutrofilų-CRB – 93 kartus ( $p < 0.05$ ).

**Išvados:** Šiame tyrime nustatėme statistiškai reikšmingą CRB, presepsino, prokalцитonino, ir neutrofilų kiekio padidėjimą lyginant nekomplikuotų ir pacientų, turinčių anastomozės nesandarumą, grupes. Apskaičiavome reikšmingus CRB, prokalцитonino ir neutrofilų šansų santykius anastomozės nesandarumui diagnozuoti. Taip pat tyrime nustatėme statistiškai reikšmingas CRB, presepsino ir neutrofilų kritines vertes, jų jautrumą ir specifiškumą bei apskaičiavome anastomozės nesandarumo išsivystimo tikimybę, skirtingų žymenų kombinacijų vertėms siekiant kritines vertes.

## 2. SUMMARY

**Author:** Viltė Stefanija Duksaitė

**Scientific supervisor:** Saulius Švagždys

**Title:** CRP, Presepsin and Procalcitonin as Predictors of Anastomotic Leak after Colorectal Surgery

**Aim:** To evaluate the most significant biomarkers and their combinations for anastomotic leak after colorectal surgery.

**Objectives:** Identify the significance of 1) CRP, 2) Procalcitonin, 3) Presepsin, 4) Leukocytes and Neutrophils for the Anastomotic leak 5) Calculate the cut off values and determine the combinations of the biomarkers which could foresee the outcome of Anastomosis failure.

**Methods:** A prospective study was performed, in which the concentration of procalcitonin, presepsin, CRP, neutrophils and leukocytes were evaluated on the 5th postoperative day. The patients were divided into 3 groups: the first group - patients with no postoperative complications, the second group - patients with postoperative complications and the third group – patients with anastomotic leakage. Statistical data analysis was calculated using SPSS 26.0. The results were considered statistically significant when the reliability coefficient was  $p < 0.05$ . In the statistical analysis quantitative data was measured by median and interquartile range, the qualitative data by units and percent. The Mann - Whitney U criterion was used to compare the data. Odds Ratio was obtained from logistic regression (binary) and the calculations were presented with confidence intervals of 95%. Statistically significant calculations were included to the Ordinal logistic regression with the clinical features – age and gender. The ROC curve was applied to assess the cut off values, sensitivity and specificity. Area under the curve was used as an estimation of diagnostic significance.

**Participants of the study:** 131 patients who received a colorectal surgery with the anastomosis formation at the Hospital of LUHS Kaunas Clinics Surgery Department in 2019-06.27-2020.03.26 and were hospitalized more than 5 days post-surgically.

**Results:** There was a statistically significant difference of CRP, presepsin, procalcitonin and neutrophils ( $p=0.000$ ) between the first and the third groups. Cut off values obtained with ROC curve analysis were: CRP 130 mg/l (AUC=0.89,  $p=0.003$ ), presepsin 340 pg/ml (AUC=0.78,  $p=0.035$ ), neutrophils 78% (AUC=0.88,  $p=0.04$ ). The Odds Ratio for the diagnosis of Anastomotic leak when were: CRP 1.016(95%(1.006-1.026)), procalcitonin 1.511(95%(1.179-1.936)), neutrophils 1.143(95%(1.040-1.143)) ( $p < 0,05$ ), and the combinations of biomarkers: Presepsin-CRP 24 times, Neutrophils-CRP-Presepsin – 38 times, Neutrophils-CRP – 93 times ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** In this research we found a statistically significant difference of CRP, presepsin, procalcitonin and neutrophils between the uncomplicated and complicated with anastomotic leak patients groups. Furthermore, the critical values of CRP, presepsin and neutrophils with sensitivity and specificity were obtained as also the odds ratio for the single and combined biomarkers.

### **3. PADĖKA**

Dėkoju savo mokslinio darbo vadovui S. Švagždziui už visapusišką pagalbą, palaikymą ir įsitraukimą ruošiant šį darbą, prof. A.Vitkauskienei už pagalbą gaunant reikiamus reagentus bei atliekant diagnostinius tyrimus, rezidentui L. Misevičiui padedant fiksuoti pacientų duomenis. Taip pat dėkoju visiems pacientams, dalyvavusiems tyrime.

### **4. INTERESŲ KONFLIKTAS**

Interesų konflikto nebuvo

### **5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS**

Leidimą šiam moksliniam-tiriamajam darbui atlikti išdavė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centras.

Leidimo Nr. BEC MF – 404.

Išdavimo data: 2020-02-25.

## 6. SANTRUMPOS

**AN** – Anastomozės nesandarumas

**KT** – Kompiuterinė tomografija

**BKT** – bendras kraujo tyrimas

**CRB** – C-reaktyvus baltymas

**AUC** – (angl.area under the curve) – plotas po kreive

**SN** – standartinis nuokrypis

**PCT** – prokalcitoninas

**SN** – standartinis nuokrypis

**ŠS** – Šansų santykis

**PI** – Pasikliautiniai intervalai

***p*** – patikimumo koeficientas

**LSMU KK** – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno Klinikos

## 7. SAŲVOKOS

**SOFA** – sepsio sukkelto organų nepakankamumo vertinimo skalė;

**Metaanalizė** – kiekybinė statistinė kelių atskirų, bet panašių eksperimentų ar tyrimų, analizė siekiant gauti bendrus statistiškai reikšmingus duomenis;

**Perforacija** – tuščiavidurio organo prakiurimas;

**Peritonitas** – Tai ūmus visos pilvaplėvės ar tik jos dalies uždegimas;

**Reperfuzija** – kraujo tėkmės atstatymas organo, kūno dalies ar viso organizmo kraujagyslėmis;

**Rezekcija** – organo arba organo dalies šalinimo operacija.

## 8. ĮVADAS

Žarnų jungties nesandarumas – tai viena reikšmingiausių komplikacijų po kolorektalinių operacijų, predisponuojanti sepsio išsivystymą, reikalaujanti paciento peroperavimo bei stomos suformavimo, galinti baigtis paciento mirtimi [1]. Iki šių dienų chirurgams sunku pakankamai anksti aptikti ir diagnozuoti anastomozės nesandarumą [2]. Pirmo pasirinkimo tyrimas, leidžiantis tiksliausiai nustatyti AN yra kompiuterinė tomografija. Tai yra patikimas, tačiau brangus ir ne visada prieinamas tyrimas. Siekiant išvengti nepataisomų anastomozės nesandarumo pasekmių yra labai svarbi ankstyva diagnostika, o tam reikalinga naujų, patikimų tyrimų paieška.

C reaktyvus baltymas (CRB) – vienas pirmųjų ūmios fazės proteinų, kuris buvo pritaikytas audinių pažeidimui nustatyti. Įprastai kraujyje biožymens kiekis būna mažesnis nei 5 mg /l, bet eksponentiškas didėjimas gali išryškėti vos per kelias valandas, kaip atsakas į pažeidimą. Tyrimai rodo, kad CRB yra vienas reikšmingiausių rodiklių komplikacijų po kolorektalinių operacijų diagnostikoje [3].

Prokalcitoninas (PCT) yra naudojamas diagnozuojant [5] ir prognozuojant [6] sunkų bakterinį sepsį. Taip pat šis biožymuo taikomas antibiotikų terapijos dinamikos stebėsenoje [6]. Kaip ir CRB, PCT padidėja kaip atsakas į uždegiminį stimulą per trumpą laiką. PCT, esant uždegimui yra aptinkamas jau po 4 valandų, o piką pasiekia apie 6-tą valandą, todėl yra naudingas žymuo anktyvam uždegimo aptikimui [7].

Presepsinas yra pakankamai naujas, tačiau itin perspektyvus biožymuo sepsio diagnostikoje bei gydymo monitoravime. Klinikiniuose tyrimuose presepsinas išsiskyrė kaip perspektyvus diagnostinis rodmuo, prognozuojant anastomozės nesandarumą [8]. Taip pat presepsinas naudojamas antibiotikoterapijos veiksmingumo kontrolei, tačiau dėl didelės kainos yra ne visada prieinamas [7].



## 9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

**Tikslas:** Nustatyti tinkamiausius biožymenis bei jų kombinacijas anastomozės nesandarumo diagnostikai.

### **Uždaviniai:**

1. Įvertinti CRB reikšmingumą, kritinę vertę bei šansų santykį prognozuojant anastomozės nesandarumo komplikaciją;
2. Įvertinti procalcitonino reikšmingumą, kritinę vertę bei šansų santykį prognozuojant anastomozės nesandarumo komplikaciją;
3. Įvertinti presepsino reikšmingumą, kritinę vertę bei šansų santykį prognozuojant anastomozės nesandarumo komplikaciją;
4. Įvertinti leukocitų ir neutrofilų reikšmingumą, kritines vertes bei šansų santykį prognozuojant anastomozės nesandarumo komplikaciją;
5. Nustatyti žymenų, susijusių su anastomozės nesandarumo atsiradimu, kombinacijas, leidžiančias prognozuoti anastomozės nesandarumo atsiradimo tikimybę.

## 10. LITERATŪROS APŽVALGA

### 10.1 Aktualumas

Iki pat šių dienų, viena svarbiausių problemų, su kuriomis susiduria chirurgai yra ankstyvas anastomozės nesandarumo po koloproktologinių operacijų aptikimas [2]. Kompiuterinė tomografija nėra nei patikimas, nei pateisiantis išlaidas pirmo pasirinkimo diagnostinis metodas norint diagnozuoti jungties nesandarumą [9]. Taip apt šio tyrimo trūkumas yra radioaktyvios spinduliuotės ekspozicija [10]. Naujų diagnostiko metodų paieška turėtų būti prioritetas chirurgijos moksliniuose tyrimuose. Vienas inovatyviausių, plačiai tiriamų anastomozės nesandarumo prevencijos/diagnostikos būdų yra indocianino žaliojo fluorescencinė angiografija, leidžianti intraoperatyviai įvertinti suformuotos jungties patvarumą, kraujotakos sutrikimą, mikroperforacijas [11]. Nors yra stebimi geri rezultatai, toks metodas gali būti pritaikomas tik dideliuose gydymo centruose, tad reikalingi prieinamesni, kraujo biožymenimis paremti diagnostikos būdai. Tinkamiausias biožymuo turėtų būti didelio jautrumo bei specifiškumo, greitos kinetikos, o ir kaina turėtų būti prieinama daugeliui kolorektalines operacijas atliekančių gydymo centrų .

### 10.2 Komplikacijos

Chirurginės operacijos yra daug saugesnės nei prieš 50 metų. Tai lemia standartiškai skiriama antibiotikų profilaktika, operacinio lauko paruošimo išstobulėjimas, paciento priešoperacinis paruošimas, trumpesnis intervencijos laikas bei geresnė paciento pooperacinė priežiūra ir gydymas [12]. Nepaisant tobulėjančios paciento priežiūros, komplikacijos po kolorektalinių operacijų yra gan dažnos. Pagrindinės intraperitonealinės komplikacijos yra žarnų stenozės, fistulės, abscesai, dėl kurių gali išsivystyti anastomozės nesandarumas, peritonitas ir galiausiai sepsis. AN yra skirstomas į anktyvąjį bei vėlyvąjį. Anktyvojo AN pasireiškimo laikas vidutiniškai yra penkios - septynios dienos po operacijos [13]. Septinės komplikacijos yra dažniausia mirties priežastis po kolorektalinių operacijų. Žarnų jungties nesandarumas siejamas su padidėjusiu mirtingumu, ilgesne hospitalizacija, išlaidomis bei vėžinių susirgimų recidyvu [14].

### 10.3 Presepsinas

Presepsinas yra vienas naujausių biožymenų, naudojamas sepsio bei kitų uždegiminių ligų diagnostikoje ir monitoravime. Presepsinas yra sutrumpintas (CD14) diferenciacijos klasterio N – galinis fragmentas/receptorius liposacharidus jungiančiam baltymų kompleksui [15-19]. Presepsinas išsiskiria fagocitozės metu kaip atsakas į bakterinės kilmės infekciją [20]. Jing Zhang ir bendraautorai metaanalizėje tyrė presepsino diagnostinę reikšmę pacientams sepsio būklėje ir nustatė, kad presepsino specifiškumas siekia 83%, o jautrumas 78% [21]. Sargentini ir bendraautorai viename tyrime lygino presepsino ir prokalcitonino reikšmingumą diagnozuojant sepsį ir nustatė, kad presepsino diagnostinė vertė yra didesnė nei prokalcitonino, ir nors presepsino diagnostinė vertė maža tiriant jį vieną, derinyje su kitais biomarkeriais diagnostinė reikšmė padidėja [22]. Presepsino pranašumą prieš prokalcitoniną patvirtina ir kitas tyrimas, kurio metu buvo tirti sunkaus sepsio būklėje esantys pacientai (n=190). 1, 3, 5, 7, 12 ligos paromis buvo vertinami presepsino ir PRC kiekiai bei koreliacija su SOFA kriterijais. Tyrime buvo nustatyta silpna/vidutiniška SOFA kriterijų koreliacija penktą ligos dieną su prokalcitoninu, o trečią dieną stebėta stipri koreliacija su presepsinu [23]. Cikota M ir bendraautorai 2018 atliko tyrimą su tais pačiais kaip ir mūsų tyrime biožymenimis pirmasias penkias dienas po gastrointestinalinės jungties suformavimo operacijos: Presepsinas išsiskyrė iš kitų biožymenų ir buvo įvertintas kaip reikšmingiausias biožymuo diagnozuojant anastomozės nesandarumą pirmąją pooperacinę dieną. ROC analizės metodu apskaičiuota kritinė vertė buvo 833 pg/L AUC- 99% , 100% jautrumas ir 98.63% specifiškumas [8].

### 10.4 Prokalcitoninas

PCT yra sudėtinis glikoproteinas, gaminamas skydliaukės C ląstelių, tačiau ūmios infekcijos metu jo numanoma kilmė - neuroendokrininės ląstelės plaučiuose bei žarnose [24]. Didžioji dalis PCT sveiko žmogaus organizme yra suskaidoma, todėl į kraujotaką nepatenka ir standartiniais metodais beveik nenustatoma. Šio mediatoriaus išsiskyrimas yra skatinamas tokių prouždegiminių citokinų kaip TNF- $\alpha$  ir IL-6 ir sunkios infekcijos metu biožymens kiekis gali pakilti virš 100 ng/ml. Muñoz JI su bendraautorais 2018 metais atliko panašų į mūsų tiriamąjį darbą, kuriame buvo tirtas PCT ir CRP reikšmingumas anastomozės nesandarumo diagnostikoje ir nustatė, jog reikšmingiausia prokalcitono kritinė vertė yra 3 postoperacinę dieną - 2.5 ng/ml, kurios jautrumas buvo 85%, o specifiškumas 95% [25]. 2017 metais atliktoje literatūros metaanalizėje buvo įvertinti 36 anastomozės nesandarumo

atvejai. Buvo nustatytos PCT svyravimo ribos 3-5 dieną po operacijos, kai AN diagnozė buvo patvirtinta – nuo 0,25 iki 68,0 ng/ml. Esant nekomplikuotai pooperacinei eigai ketvirtą/penktą pooperacinę dieną PCT kiekiai buvo statistiškai reikšmingai mažesni [26]. Kitame tyrime PCT buvo monituruojamas 48 valandas nuo sepsio patvirtinimo pradžios, kartu vertinant SOFA kriterijus. Stebint pacientus buvo nustatyta, jog didesnis PCT kiekis koreliuoja su sepsio sunkumo laipsniu. Taip pat tyrime nustatyta, jog prokalcitonino kiekis išgyvenusių pacientų grupėje yra reikšmingai didesnis, nei neišgyvenusiųjų [27].

### **10.5 C reaktyvus baltymas**

CRB yra produkuojamas hepatocitose bei adipocituose. CRB kraujyje po audinio pažeidimo padidėja per 4-6 valandas, o piką pasiekia per 36-50 valandų. CRB yra itin tikslus, lengvai prieinamas ir nebrangus diagnostinis metodas, todėl šiomis dienomis yra pirmo pasirinkimo biožymuo infekcijoms diagnozuoti. Smith SR ir bendraautoriai 2018 skaičiavo uždegiminių markerių, tarp jų ir CRB, didėjimo trajektoriją per pirmas 5 dienas iki anastomozės nesandarumo atsiradimo ir nustatė, kad CRB turėjo didelį reikšmingumą – ROC analizėje AUC reikšmė siekė 0.961 (95%,PI: 0.921;0.982) [10]. Taip pat Ortega-Deballon ir kiti nustatė CRB koreliaciją su uždegimo sunkumu: C reaktyvaus baltymo kiekio padidėjimas daugiau nei 125 mg/l ketvirtą pooperacinę parą turėjo 81,8% jautrumą, o specifiskumas siekė 64.44% [14]. Lagoutte N ir kiti lygindami CRB ir PCT reikšmingumą anastomozės nesandarumo diagnostikoje taip pat apskaičiavo, kad CRB yra tikslesnis biožymuo nei PCT: CRB AUC vertė 4 dieną pagal ROC analizę buvo – 0.869, tuo tarpu prokalcitonino - 0.750 [28].

### **10.6 Leukocitai ir neutrofilai**

Leukocitų nustatymas susideda iš dviejų komponentų – pirmasis, kai skaičiuojamas bendras leukocitų kiekis periferiniame veniniame kraujyje ir antrasis, kai procentiškai diferencijuojamos leukocitų frakcijos. Vienos leukocitų frakcijos procentinis padidėjimas atitinkamai reiškia kitos sumažėjimą. Neutrofilai sudaro nuo 75% iki 90% leukocitų. Įprastai leukocitų padidėjimas virš 11,000 10<sup>9</sup>/L reiškia esamą uždegiminį procesą [29]. Fiksuojant pooperacines komplikacijas šis biožymuo turi reikšmingą prognostinę vertę. Albanopoulos K su bendraautoriais tyrė leukocitų ir neutrofilų koreliaciją su anastomozės nesandarumo komplikacija po skrandžio kišenės suformavimo operacijos, ir rado teigiamą koreliaciją 3,5,7,9 ir 11 pooperacinėmis dienomis. Taip pat buvo pastebėta, jog 1 pooperacinę dieną reikšmingiausiai padidėję buvo neutrofilai [30].

## 11. TYRIMO METODIKA IR METODAI

**Tyrimo planavimas ir organizavimas.** Gavus bioetikos centro leidimą (Nr. BEC – MF – 404), 2019-06.27-2020.03.26 buvo tiriami pacientai, gydomi LSMUL KK Chirurgijos skyriuje, kuriems buvo atliktos kolorektalinės operacijos su žarnų jungties suformavimu. Vertinta: prokalcitonino, presepsino, C reaktyvaus baltymo, leukocitų ir neutrofilų koncentracija kraujyje 5 – ą dieną po operacijos. Tyrime buvo fiksuojamos ligos baigtys, atliktos intervencijos

**Tyrimo objektas.** Pilnamečiai įvairaus amžiaus pacientai, kuriems atliktos rezekcinės kolorektalinės operacijos su žarnų anastomozės suformavimu.

**Tiriamųjų atranka.** Pacientai, kurie po kolorektalinių operacijų, pasibaigusių žarnų jungties suformavimu, chirurgijos stacionare buvo gydomi mažiausiai 5 paras. Į tyrimą buvo įtraukti 131 pacientai. Buvo atliktos tiesiosios, gaubtinės žarnos rezekcijos, kolostomos bei ileostomos uždarymas.

**Tyrimo metodai.** Prospektyvinis.

**Duomenų analizės metodai.** Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS Statistics 26.0 programa. Tiriamieji buvo suskirstyti į 3 grupes: pirma grupė (I gr.) – pacientai neturėję pooperacinių komplikacijų, antra grupė (II gr.) – pacientai, turėję pooperacinių komplikacijų, 3 grupė (III gr.) – pacientai su išsivysčiusiu anastomozės nesandarumu. Aprašomojoje statistikoje kiekybiniai parametrai pateikti mediana ir tarpkvartiliniu pločiu (reikšmės, kurios nebuvo pasiskirsčiusios pagal normalųjį skirstinį pagal Kolmogorov–Smirnov testą). Kokybinės reikšmės buvo išreikštos vienetais ir procentais. Grupės buvo lygintos pagal jų pasiskirstymą pagal normalųjį skirstinį. Neatitinkantys normalumo kriterijaus parametrai buvo lyginti naudojantis Mann–Whitney U testu. Nustatyti šansų santykiai (ŠS) buvo pateikiami kartu su 95 % pasikliautinaisiais intervalais (PI), jiems nustatyti naudota logistinė regresija. Tie biožymenys, kurie buvo reikšmingi vienmatėje regresinėje analizėje, buvo įtraukti į daugiamačių regresinės analizės modelį kartu su klinikiniais duomenimis (amžiumi bei lytimi). Biožymenų diagnostinė vertė nustatant AN vertinta ROC kreivėmis. Remiantis jomis nustatytos biožymenų ribinės vertės (angl. cut off values), indikuojančios I ir III gr. atskyrimą su atitinkamu jautrumu ir specifiskumu. Diagnostiniam tikslumui apibrėžti vertintas plotas po ROC kreive (angl. area under the ROC curve, AUC).

## 11. REZULTATAI

### 11.1 Bendra tiriamųjų charakteristika

Tyrimo vykdymo metu LSMUL KK Chirurgijos skyriuje 131 pacientams buvo atliktos rezekcinės kolorektalinės operacijos, suformuojant žarnų jungtį. Vertintos grupės yra nehomogeniškos, todėl visi skaičiavimai buvo atlikti nparametriniais statistikos metodais.

Tyrimo dalyvavusiems buvo atliktos tiesiosios, gaubtinės žarnos rezekcijos, kolostomos bei ileostomos uždarymas. Nekomplikuotų pacientų grupėje (I gr.) buvo 100 (76.3%), įvairių pooperacinių komplikacijų grupėje (II gr.) 26 (19.9%), ir 5 (3.8%) pacientai su AN – (III gr.). Antroji grupė tyrime bus aptarta mažiau, kadangi į ją įeina bendrosios pooperacinės komplikacijos: kraujavimas iš pjūvio žaizdos, infekcija, pneumonija, urogenitalinio trakto infekcijos. 131 pacientų imties 53% sudarė vyrai, 47% moterys. Kiekvienoje grupėje lytis pasiskirstė beveik po lygiai išskyrus 3 grupėje – vyriškos lyties pacientai sudarė 80%. Vertinant grupes buvo nustatyta, jog lovadieniai, CRB, Neutrofilai, presepsinas, prokalcitoninas ir lovadieniai tarp grupių skiriasi statistiškai reikšmingai ( $p=0,000$ ).

	<b>1gr. (Nekomplikuoti)</b>	<b>2gr. (AN)</b>	<b>3gr. (kitos komplikacijos)</b>	<b>P (&lt;0.05%)</b>
<b>Amžius</b>	65 (76;59)	67 (60;74)	70 (58;79)	0.509
<b>CRB</b>	31 (19;49)	275 (88;525)	104 (102;147)	<b>0.000</b>
<b>Leukocitai</b>	6 (7;5)	5 (1;11)	7 (9;6)	0.060
<b>Neutrofilai</b>	63 (69;57)	79 (84;71)	72 (77;62)	<b>0.000</b>
<b>Presepsinas</b>	291 (341;231)	374 (942;324)	413 (691;300)	<b>0.000</b>
<b>Prikalcitoninas</b>	0,12 (0,21;0,1)	2,51 (11,23;0,1)	0,58 (1,34;0,17)	<b>0.000</b>
<b>Lovadieniai</b>	7 (8;6)	31 (53;13)	14 (20;11)	<b>0.000</b>

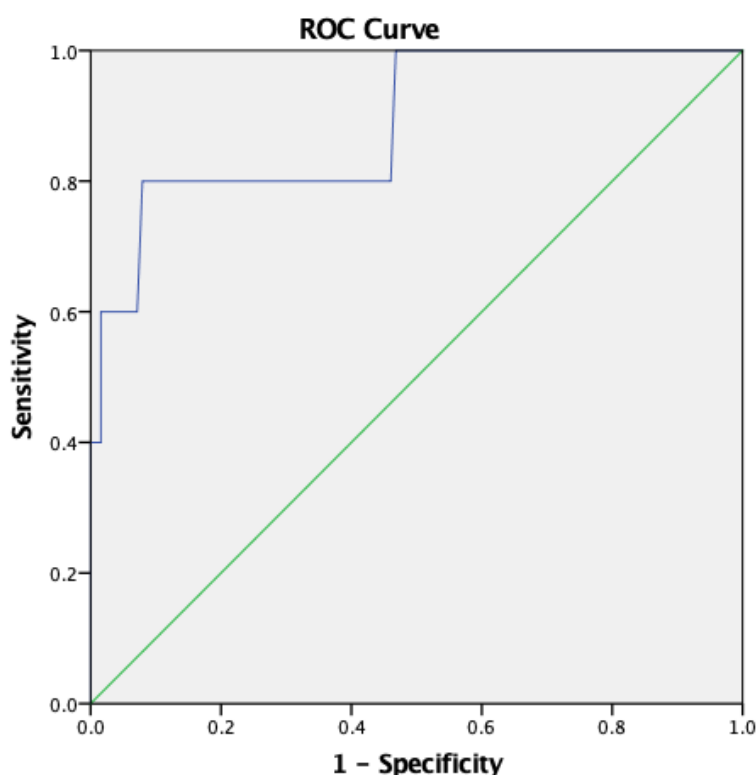
*1 lentelė. Paciento klinikinių duomenų ir biožymenų pasiskirstymas tarp grupių*

## 11.2 CRB kiekio vertinimas

Vertinant tiriamųjų grupes, Mann – Whitney kriterijumi nustatėme, kad III - oje grupėje CRB kiekis reikšmingai skyrėsi nuo I gr. ir II gr. pacientų ( $p=0.000$ ).

I gr. CRB kiekio mediana buvo 31 (19;49), III – oje –275 (88;525), o II– oje grupėje 104(102;147). I grupėje maksimali CRB reikšmė buvo 199 mg/l, II – oje – 297 mg/l, o III-oje - 548. Atitinkamai minimalios reikšmės buvo 6 mg/l, 13 mg/l ir 39 mg/l.

Remiantis ROC analize nustatyta CRB kritinė vertė – 130 mg/l (Area=0,89;  $p=0,003$ ), kurios jautrumas 80 % ir specifiškumas – 92,1 %.



*1 pav. ROC kreivė 5 – os pooperacinės paros CRB kiekio ribinės reikšmės nustatymas pacientams, turėjusiems anastomozės nesandarumą*

Vienveiksmė logistinė analizė parodė, kad pacientams, kuriems išsivystė nesandarumas, CRB yra reikšmingas prognostinis žymuo ( $p=0,002$ ) – ŠS 1.016 (95 % (1,006-1,026)). Daugiaveiksmė taip pat patvirtino CRB prognostinį reikšmingumą anastomozės nesandarumo išsivystimui ŠS (1,018) (95 % (1,006-1,026)) ( $p=0,007$ ).

### 11.3 Leukocitų BKT vertinimas

I gr. leukocitų kiekio mediana buvo  $6 \times 10^9/l$  (5;7), II – oje –  $7 \times 10^9/l$  (6;9), III – oje grupėje 5 (1;11). I-oje gr. maksimalus leukocitų kiekis buvo  $11 \times 10^9/l$ , II – oje –  $27 \times 10^9/l$ , o III-oje  $11.8 \times 10^9/l$ . Minimalios reikšmės atitinkamai buvo  $2.5 \times 10^9/l$ ,  $1.9 \times 10^9/l$  ir  $1,3 \times 10^9/l$ .

Lygindami tiriamųjų grupes Mann – Whitney kriterijumi nustatėme, jog I, II ir III- ose grupėse leukocitų kiekis reikšmingai nesiskyrė ( $p=0,060$ ).

Naudojant ROC analizę nepavyko nustatyti leukocitų kritinės reikšmės.

Vienveiksmė logistinė regresija parodė, kad pacientams, kuriems išsivystė AN leukocitai neturėjo reikšmingos prognostinės vertės: ŠS 0,952 (95%(0,661-1,371)) ( $p=0,792$ ).

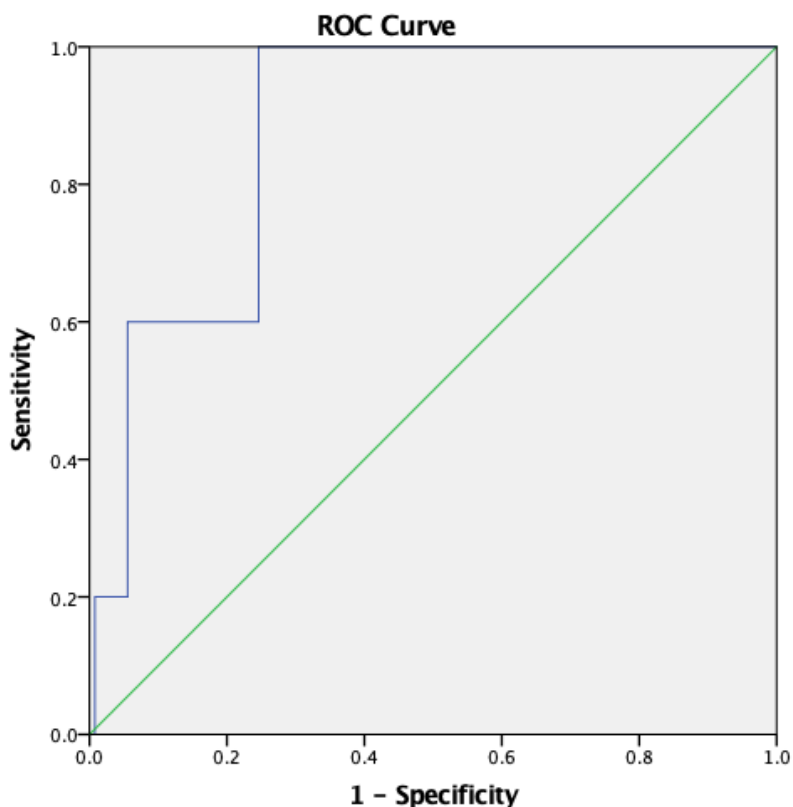
### 11.4 Neutrofilų procentinės frakcijos BKT vertinimas

I – os grupės neutrofilų kiekio mediana buvo 63 (69;57), II – oje – 72 (77;62), III – oje grupėje 79(84;71). I-oje gr. maksimali neutrofilų reikšmė buvo 84%, II – oje –93%, III-oje – 90%. Atitinkamai minimalios reikšmės buvo 44%, 43%, 71%.

Lygindami tiriamųjų grupes Mann – Whitney kriterijumi ištyrėme, jog I II ir III- ose grupėse neutrofilų kiekis skyrėsi reikšmingai ( $p=0.000$ ).

Remiantis ROC analize nustatyta neutrofilų kritinė vertė – 78% (Area=0,88;  $p=0,04$ ), kurios jautrumas yra 88 % ir specifiškumas – 94,4 %.





*2 pav.. ROC kreivė 5 – os pooperacinės paros neutrofilų kiekio ribinės reikšmės nustatymas pacientams, turėjusiems anastomozės nesandarumą*

Vienveiksmė logistinė regresija parodė, kad pacientams, kuriems išsivystė AN neutrofilai turėjo prognostinį reikšmingumą: ŠS 1.143 (95%(1,040-1,1143)) (p=0,005).

### **11.5 Prokalcitonino kiekio vertinimas**

I – os grupės prokalcitonino kiekio mediana buvo 0,12 ng/ml (0,21;0,1), II – oje – 0,58 ng/ml (1,34;0,17), III – oje grupėje 2,51 ng/ml (11,23;0,1). I-oje gr. maksimali prokalcitonino reikšmė buvo 4,56, II – oje – 11,42, III-oje – 11,96 ng/ml . Atitinkamai minimalios reikšmės buvo 0.1, 0.1, 0.1 ng/ml.

Lygindami tiriamųjų grupes Mann – Whitney kriterijumi nustatėme, kad visose trijose grupėse prokalcitonino kiekis skyrėsi reikšmingai (p=0.000).

Remiantis ROC analize nebuvo nustatyta prokalcitonino kritinė vertė.

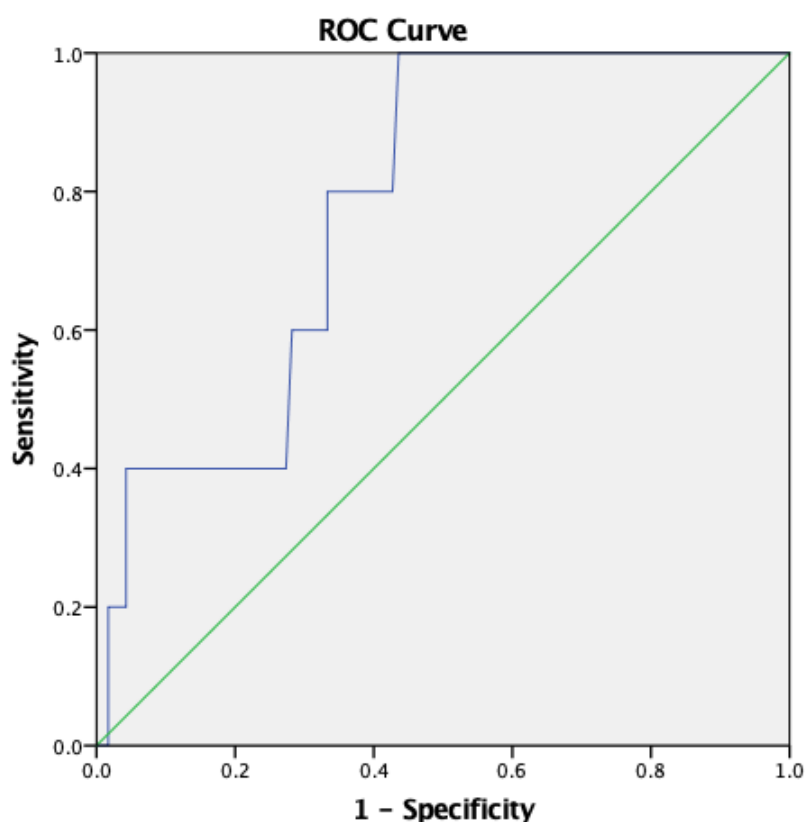
Vienveiksmė logistinė regresija parodė, kad pacientams, kuriems išsivystė AN prokalcitoninas turėjo prognostinę reikšmę. Apskaičiuotas šansų santykis yra 1.511 (95%(1,179-1,936)) (p=0,001).

## 11.6 Presepsino kiekio vertinimas

I gr. presepsino kiekio mediana buvo 291 pg/ml (341;231), II – oje – 413 pg/ml (691;300), III – oje – 374 pg/ml (942;324). I – oje grupėje maksimali presepsino reikšmė buvo 709 pg/ml, II – oje – 3035 pg/ml, III – oje – 1132 pg/ml. Atitinkamai minimalios reikšmės buvo 143 pg/ml, 306 pg/ml ir 159 pg/ml.

Lyginant tiriamųjų grupes Mann – Whitney kriterijumi nustatėme, jog grupėse I,II, III presepsino kiekis skyrėsi reikšmingai ( $p=0,000$ ).

ROC kreivės analizės būdu nustatyta kritinė vertė – 340 pg/ml (Area=0,78;  $p=0.035$ ), kurios jautrumas yra 80%, specifiskumas – 66 %.



*3 pav. ROC kreivė 5 – os pooperacinės paros presepsino kiekio ribinės reikšmės nustatymas pacientams, turėjusiems anastomozės nesandarumą*

Vienveiksmė logistinė analizė parodė, kad pacientams kuriems susiformavo anastomozės nesandarumas, presepsinas nėra reikšmingas prognostinis žymuo – ŠS 1.001 (95 % (0,999-1,002)) ( $p=0,199$ ). Į daugiaveiksmę logistinės regresijos analizę presepsinas nebuvo įtrauktas.

	ŠS (Šansų santykis)	PI 95 proc (pasikliautiniai intervalai)	P (<0,05)
<b>CRB</b>	1,016	(1,006 – 1,026)	<b>0,002</b>
<b>Presepsinas</b>	1,001	(0,999 – 1,002)	0,199
<b>Prokalcitoninas</b>	1,511	(1,179 – 1,936)	<b>0,001</b>
<b>Leukocitai</b>	0,952	(0,661 – 1,371)	0,792
<b>Neutrofilai</b>	1,143	(1,040-1,143)	<b>0,005</b>

*2 lentelė. Žymenų univariacinė analizė*

Biožymuo	Kritinė reikšmė	AUC	Jautrumas	Specifiskumas	P (<0,05)
<b>CRB</b>	130 mg/l	89%	80%	92,1%	<b>0.003</b>
<b>Presepsinas</b>	340 pg/ml	78%	80%	66%	<b>0,035</b>
<b>Neutrofilai</b>	78%	88%	60%	94,4%	<b>0,04</b>

*3 lentelė. Žymenų kritinių verčių analizė*

### 11.7 Biožymenų kombinacijų analizė

Analizuojant tirtus duomenis buvo atlikta vienvieksmė bei daugiaveiksmė logistinė regresinė analizė kombinuojant biožymenų kritines reikšmes, apskaičiuotas ROC analizės metodu. Kadangi prokalcitonino ir leukocitų kritinės reikšmės nebuvo apskaičiuotos, šie rodikliai į kombinacijų derinius buvo neįtraukti. Analizėje naudotos kritinės reikšmės buvo šios: CRB – 130, Presepsinas – 340, Neutrofilai 78.

<b>Analizės metodas</b>	<b>Žymenų kombinacija</b>	<b>Šansų santykis (ŠS)</b>	<b>95% Pasikliautiniai Intervalai</b>	<b>P (&lt;0,05)</b>
<b>Vienveiksmė logistinė regresinė</b>	Presepsinas ir CRB	23.571	(3.369; 164.930)	0.001
	Neutrofilai CRB ir presepsinas	38.333	(3.958; 371.244)	0.002
	Neutrofilai ir CRB	93.000	(9.608; 900.189)	0.000
<b>Daugiaveiksmė logistinė regresinė</b>	Presepsinas ir CRB	23.109	(3.157; 169.186)	0.002
	Neutrofilai CRB ir presepsinas	39.828	(3.356; 472.689)	0.004
	Neutrofilai ir CRB	108.767	(7.872; 1502.763)	0.000

**4 lentelė.** Žymenų kombinacijų prognostinis santykis anastomozės nesandarumo išsivystimui

Nustatėme, kad presepsino-CRB reikšmių buvimas virš kritinių reikšmių 24 kartus padidina anastomozės nesandarumo išsivystymo tikimybę. Neutrofilų-CRB-presepsino – 38 kartus. Neutrofilų-CRB – 93 kartus. Pritaikę daugiaveiksmę logistinę regresinę analizę, kurios metu buvo suvienodinta imties amžius ir lytis, atitinkamai apskaičiavome tokius ŠS: 23, 40, 109 (p<0.05).

## 12. REZULTATŲ APTARIMAS

2018 metais S.Švagždžio vadovautame Baigiamajame Magistro Darbe buvo analizuota tų pačių biožymenų reikšmė, prognozuojant pooperacines komplikacijas 5-ją parą, tačiau dėl tuo metu buvusios mažos tiriamųjų imties, norimi rezultatai gauti nebuvo. Tyrimas buvo tęsiamas, o tema susiaurinta iki vienintelės kolorektalinių operacijų komplikacijos – anastomozės nesandarumo ir jos diagnostikos analizės. Dėl šios priežasties buvusiu darbu buvo remtasi teoriniu bei metodiniu tyrimo konstrukcijos pagrindu. Nepaisant to, dabartinio tyrimo duomenys yra perspektyvūs ir panašūs į pasaulyje šia tema atliekamus tyrimus bei jų rezultatus.

Nustatėme, kad CRB kiekis anastomozės nesandarumo grupėje yra reikšmingai didesnis nei nekomplikuotoje grupėje ( $p=0.000$ ). Taip pat remiantis ROC analize buvo nustatyta CRB ribinė vertė – 130 mg/l, kurios jautrumas yra 80 % ir specifiškumas – 92,1 %, AUC – 89% ( $p=0.003$ ). Pritaikę vienveiksmę logistinę regresinę analizę apskaičiavome šansų santykį, įvykti anastomozės nesandarumui, kuris buvo 1,016 ( $p=0.002$ ) rodantis, kad reikšmės padidėjimas per vieną vienetą padidina anastomozės išsivystimo tikimybę 1.6 %. Pritaikius daugiaveiksmę logistinę analizę, į kurią buvo įtraukti lytis ir amžius, taip pat pavyko rasti statistiškai reikšmingą ŠS – 1,018 ( $p=0,007$ ). Panašios apimties tyrime Muñoz JL ir bendraautoriai apskaičiavo CRB kritinę vertę 163 mg/l, kurios AUC vertė buvo 83%, sensitivity 85%, specifiškumas 80% [25].

Vertindami presepsino kiekį tarp tiriamųjų grupių taip pat radome nedidelį, tačiau statistiškai reikšmingą skirtumą ( $p=0.000$ ). Atliekant ROC kreivės analizę buvo nustatyta ribinė vertė 340 pg/ml - 78% AUC, specifiškumas (66%) ir jautrumas (80%) ( $p=0.035$ ). Cikot ir bendraautoriai tirdami biožymenis anastomozės nesandarumui diagnozuoti išskyrė presepsiną kaip reikšmingiausią biožymenį 1 pooperacinę dieną su tokiais reikšmėmis: ROC analizės metodu buvo apskaičiuota 833 pg/L gautas 99% AUC, 100% jautrumas ir 98.63% specifiškumas [8]. Mūsų tyrime pritaikius vienveiksmę logistinę regresinę analizę reikšmingų rezultatų gauta nebuvo ( $p=0.199$ ).

Vertindami prokalcitoniną radome reikšmingą prokalcitonino padidėjimą 3 grupėje ( $p=0.000$ ). Kritinės vertės atliekant ROC analizę nustatyti nepavyko, galimai dėl per mažos anastomozės nesandarumo pacientų grupės imties ( $p=0,131$ ). Pritaikius vienveiksmę logistinę regresiją buvo gautas reikšmingas šansų santykis 1.511 ( $p=0,001$ ) rodantis, kad reikšmės padidėjimas per vieną vienetą padidina anastomozės išsivystimo tikimybę 51 %. Pritaikius daugiaveiksmę logistinę regresinę analizę reikšmingo rezultato negavome. Verta paminėti Muñoz JL ir bendraautorių tyrimą, kurio imtis buvo labai panaši į mūsų – 134 pacientai iš kurių šešiams pacientams išsivystė anastomozės

nesandarumas. Procalcitonino kritinė vertė 3 pooperacinę dieną buvo 2.5 ng/ml, kurios jautrumas 85%, o specifiškumas 95% [25].

Toliau ištyrėme, jog leukocitų kiekis reikšmingai nesiskyrė tirtose pacientų grupėse ( $p=0.060$ ). Taip pat nepavyko apskaičiuoti leukocitų kritinės vertės, tad ir prognostinės reikšmės netyrėme. Panašūs rezultatai aprašomi ir kitų autorių tyrimuose - Warschkow R ir bendraautorių atliktame tyrime buvo nustatyta, jog leukocitų vertinimas mažai prisideda prie ankstyvųjų komplikacijų diagnostikos [3].

Ištyrę leukocitų frakciją – neutrofilus, radome statistiškai reikšmingą skirtumą – nekomplikuotoje grupėje reikšmių mediana buvo 63%(57,69), o anastomozės nesandarumo grupėje 79%(71;84) ( $p=0.000$ ). Atliekant ROC kreivės analizę nustatyta ribinė vertė 78%, AUC=88%, specifiškumas (94.4%) ir jautrumas (88%) ( $p=0.04$ ). Pritaikius vienveiksmę logistinę regresiją buvo gautas reikšmingas šansų santykis 1.143 ( $p=0,005$ ) rodantis, kad reikšmės padidėjimas per vieną vienetą padidina anastomozės nesandarumo išsivystymo tikimybę 14% procentų. Pritaikius daugiaveiksmę logistinę regresinę analizę reikšmingo rezultato negavome.

Inovatyviausia tyrimo dalis buvo diagnostinių markerių kombinacijos paieška. Pritaikius vienveiksmę logistinę regresiją apskaičiuotų biožymenų kritinių reikšmių kombinacijoms nustatėme, kad presepsino-CRB reikšmių buvimas virš kritinių reikšmių 24 kartus padidina anastomozės nesandarumo išsivystymo tikimybę. Neutrofilų-CRB-presepsino – 38 kartus; Nautrofilų-CRB – 93 kartus, o atitinkamai pritaikius daugiaveiksmę analizę šansų santykiai buvo 23, 40, 109 ( $p<0.05$ ).

Apibendrinant, tyrimo rezultatus derėtų vertinti kritiškai dėl mažos tiriamųjų imties. Anastomozės nesandarumo komplikacija yra labai reta, tad suprantama, jog per tiriamąjį laikotarpį pavyko užfiksuoti tik 5 anastomozės nesandarumo komplikacijas. Tai lėmė tirtų grupių nehomogenišką pasiskirstymą, o tai galimai turėjo įtakos duomenų statistiniam reikšmingumui. Ateityje tęsiant tyrimą reikėtų toliau kaupti duomenis prospektyviai ir surinkti didesnę tiriamųjų imtį.

## 13. IŠVADOS

1. CRB kritinė vertė, prognozuojanti anastomozės komplikacijas - 130 mg/l. Reikšmei padidėjus 1mg/l, jungties komplikacijų tikimybė padidėja 1.6% (p=0,007).
2. Prokalcitoninui padidėjus vienu vienetu jungties komplikacijos tikimybė padidėja 51% (p=0,001).
3. Kritinė presepsino reikšmė, prognozuojanti anastomozės komplikacijas yra 340 pg/ml.
4. Kritinė neutrofilų procentinės frakcijos reikšmė, prognozuojanti anastomozės komplikaciją – 78%. Jai padidėjus 1%, jungties komplikacijų tikimybė padidėja 14% (p=0,005).
5. Didžiausia anastomozės komplikacijų rizika prognozuojama jei neutrofilų procentinės frakcijos ir CRB kiekis viršija kritines reikšmes – padidėja 93 kartus. Tuo tarpu Presepsino-CRB deriniui viršijant kritines reikšmes anastomozės komplikacijos tikimybė padidėja 24 kartus. Neutrofilų-CRB-presepsino buvimas virš kritinių reikšmių šią riziką padidina 38 kartus. Atitinkamai pritaikius daugiaveiksme analizę šansų santykiai buvo 109, 23, 40 (p<0.05).

## **14. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS**

Ateities tyrimuose būtų galima sekti atitinkamus biožymenis pirmasias 5 dienas po operacijos kiekvieną dieną: Presepsiną – 1 pooperacinę dieną, Procalcitoniną – 3 dieną, CRB – 4 dieną. Taip pat vertėtų tirti didesnę imtį.



## 14. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] M. den Dulk, S.L. Noter, E.R. Hendriks, M.A.M. Brouwers ir kiti. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, Volume 35, Issue 4, 2009, Pages 420-426;
- [2] Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM (2009) Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 24:569–576;
- [3] Warschkow, R., Tarantino, I., Torzewski, M. et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis* (2011) 26: 1405;
- [4] Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):23-40.
- [5] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34(10): 2596-602;
- [6] Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2019 Aug;85:158-166;
- [7] Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2019 Mar;111:649-656. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.124. Epub 2019 Jan 3;
- [8] Cikot M, Kasapoglu P, Isiksacan N, ir kiti. The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study. *J Surg Res.* 2018 Aug;228:100-106;
- [9] Gessler, B., Eriksson, O. & Angenete, E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 32, 549–556 (2017);
- [10] Smith SR, Pockney P, Holmes R, ir kiti. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg.* 2018 May;88(5):440-444;
- [11] van Manen L, Handgraaf HJM, Diana M, et al. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2018;118(2):283-300;
- [12] Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251:807.
- [13] Li YW, Lian P, Huang B, et al. Very Early Colorectal Anastomotic Leakage within 5 Post-operative Days: a More Severe Subtype Needs Relaparatomy. *Sci Rep.* 2017;7:39936. Published 2017 Jan 13;
- [14] Ortega-Deballon, P., Radais, F., Facy, O. et al. C-Reactive Protein Is an Early Predictor of Septic Complications After Elective Colorectal Surgery. *World J Surg* (2010) 34: 808;

- [15] Masson S, Caironi P, Fanizza C ir kiti. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med.* 2015 Jan;41(1):12-20;
- [16] Jereb M, Mavric M, Skvarc M, ir kiti. Usefulness of presepsin as diagnostic and prognostic marker of sepsis in daily clinical practice. *J Infect Dev Ctries.* 2019 Nov 30;13(11):1038-1044;
- [17] Zheng Z, Jiang L, Ye L ir kiti. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2015 Dec;5(1):48.
- [18] Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care* 2014;18(5): 507.
- [19] Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2019 Mar;111:649-656.
- [20] Masson S, Caironi P, Fanizza C, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med* 2015;41(1):12-20.
- [21]Zhang J, Hu ZD, Song J, Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(47):e2158;
- [22] Zhu Y, Li X, Guo P, Chen Y, Li J, Tao T. The accuracy assessment of presepsin (sCD14-ST) for mortality prediction in adult patients with sepsis and a head-to-head comparison to PCT: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:741-753. Published 2019 Jun 13;
- [23] Han Yu, Zhijiang Qi, Chenchen Hang, ir kiti. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. *Yajem* (2017);
- [24] Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017 Sep;25(8):e61-e69;
- [25] Muñoz JL, Alvarez MO, Cuquerella V, ir kiti. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc.* 2018 Sep;32(9):4003-4010;
- [26] Smith SR, Pockney P, Holmes R, Doig F, Attia J, Holliday E, Carroll R, Draganic B. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg.* 2018 May;88(5):440-444;
- [27] de Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, et al. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care* 2015;30(1):219.e9 - 12.;

- [28] Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg* 2012 Oct;149(5):e345-9;
- [29] Pagana K, Pagana TJ eds. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests*. 5th Ed. St. Louis, Missouri. 2014, pag. 203-300;
- [30] Albanopoulos, K., Alevizos, L., Natoudi, M. et al. C-reactive protein, white blood cells, and neutrophils as early predictors of postoperative complications in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* 27, 864–871 (2013).