

Učinak perioperacijske imunonutricije na nutritivni i upalni status te poslijeoperacijske ishode kod bolesnika s nemetastatskim kolorektalnim karcinomom

Kapitanović, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:626736>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Kapitanović

**UČINAK PERIOPERACIJSKE IMUNONUTRICIJE NA NUTRITIVNI I
UPALNI STATUS TE POSLIJEOPERACIJSKE ISHODE U BOLESNIKA S
NEMETASTATSKIM KOLOREKTALNIM KARCINOMOM**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2020./2021.**

**Mentorica:
Dr. sc. Jasenka Kraljević, dr. med.**

Split, rujan 2021.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Kapitanović

**UČINAK PERIOPERACIJSKE IMUNONUTRICIJE NA NUTRITIVNI I
UPALNI STATUS TE POSLIJEOPERACIJSKE ISHODE U BOLESNIKA S
NEMETASTATSKIM KOLOREKTALNIM KARCINOMOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentorica:

Dr. sc. Jasenka Kraljević, dr. med.

Split, rujan 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija	2
1.2. Rizični i protektivni čimbenici	2
1.3. Klinička prezentacija	3
1.4. Dijagnostika	4
1.5. Liječenje	6
1.6. Perioperativna nutricija.....	6
1.7. Procjena nutritivnog statusa	7
1.8. ERAS protokol	8
1.9. Imunonutricija	12
1.9.1. Mehanizam EPA-atenuacije mišićnog katabolizma	12
1.9.2. EPA u liječenju tumorske kaheksije.....	12
1.9.3. Nuspojave EPA-e	13
1.10. Analiza bioelektrične impedancije	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	2
2.2. Hipoteza.....	17
3. ISPITANICI I METODE.....	17
3.2. Metode istraživanja.....	20
3.3. Etička načela.....	22
3.4. Statistički postupci.....	22
4. REZULTATI	19
5. RASPRAVA	25
6. ZAKLJUČCI	33
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	38
8. SAŽETAK	40

9. SUMMARY	46
10. ŽIVOTOPIS	48
11. PRILOZI	50

ZAHVALA

Zahvaljujem dr. sc. Jasenki Kraljević, dr. med. na stručnim savjetima i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i rodbini koji su bili uz mene cijelo vrijeme mogega školovanja.

POPIS KRATICA

ALB – albumin (engl. *Albumine*)

ATP – adenzin trifosfat (engl. *Adenosine triphosphate*)

BCM – masa tjelesnih stanica (engl. *Body Cell Mass*)

BF – postotak masnog tkiva (engl. *Body Fat*)

BIA – analiza bioelektrične impedancije (engl. *Bioelectrical Impedance Analysis*)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

CEA – karcinoembrionalni antigen (engl. *Carcinoembryonic antigen*)

CRP- C – reaktivni protein (engl. *C-Reactive Protein*)

DXA – dvoenergetska apsorpciometrija X-zraka (engl. *Dual-energy X-ray absorptiometry*)

ECW – izvanstanična tekućina (engl. *Extracellular Water*)

EPA – eikozapentaenska kiselina (engl. *Eicosapentaenoic acid*)

ERAS – ubrzan oporavak nakon operacije (engl. *Enhanced Recovery After Surgery*)

FFM – bezmasna tjelesna masa (engl. *Fat Free Mass*)

FM – masa masnog tkiva (engl. *Fat Mass*)

HGB – hemoglobin (engl. *Hemoglobin*)

ICW – unutarstanična tekućina (engl. *Intracellular water*)

IL-6 – interleukin 6 (engl. *Interleukin 6*)

KRK – kolorektalni karcinom

LOS – trajanje hospitalizacije (engl. *Length of stay*)

MAC – mišji adenokarcinom (engl. *Murine Adenocarcinoma*)

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti (engl. *International Classification of Diseases*)

NRS – probir nutritivnog rizika (engl. *Nutritional Risk Screening*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

ONP – oralna nutritivna potpora

PhA – fazni kut (engl. *Phase angle*)

PIF – faktor indukcije proteolize (engl. *Proteolysis-inducing factor*)

POMP – perioperacijska mučnina i povraćanje (engl. *Postoperative nausea and vomiting*)

R – rezistencija (engl. *Resistance*)

RCT – randomizirani kontrolirani pokus (engl. *Randomized controlled trial*)

SMM – masa skeletnih mišića (engl. *Skeletal Muscle Mass*)

TBW – ukupna tjelesna tekućina (engl. *Total body water*)

TEA – torakalna epiduralna analgezija (engl. *Thoracic Epidural Analgesia*)

TM – tjelesna masa (engl. *Body weight*)

TNF α – tumor-nekrotizirajući faktor α (engl. *Tumour necrosis factor α*)

WBC – bijele krvne stanice, leukociti (engl. *White Blood Cells*)

Xc – kapacitancija (engl. *Capacitance*)

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Prema podacima iz baze podataka GLOBOCAN, u svijetu je 2018. godine bilo 1,096,601 novodijagnosticiranih tumora debelog crijeva što predstavlja 6,1% od ukupnog broja svih novootkrivenih tumora. Broj umrlih od karcinoma kolona u 2018. godini iznosio je 551,269, odnosno 5,8% od ukupne smrtnosti od karcinoma (1). Incidencija u svijetu veoma varira i povezana je s načinom tzv. zapadnjačkoga životnog stila. Incidencija je viša u muškaraca nego u žena i znatno se povećava s godinama. Petogodišnje preživljenje od kolorektalnog karcinoma (kombinirano muškarci i žene) iznosi 88,1% za slučajeve dijagnosticirane u I.stadiju, odnosno 12,6% za slučajeve dijagnosticirane u IV stadiju (2). U razvijenim zemljama medijan dobi pri dijagnosticiranju je oko 70 godina. Većina kolorektalnih karcinoma sporadična je i razvija se tijekom nekoliko godina kroz slijed adenom-karcinom unatoč izraženim nasljednim sastavnicama (3). Najčešće je riječ o sporadičnom obliku, a 5% slučajeva odnosi se na nasljedni oblik (4). Otprilike 41% svih kolorektalnih karcinoma lokalizirano je u proksimalnom debelom crijevu, 22% zahvaća distalno crijevo, a 28% rektum (2).

U Republici Hrvatskoj 2017. godine identificirano je 13 229 muškaraca novooboljelih od karcinoma, od kojih je 2143 (16%) imalo karcinom debelog i završnog crijeva. Iste godine otkriveno je 11 156 žena oboljelih od karcinoma od kojih je 1156 (14%) imalo karcinom završnog i debelog crijeva (5). Kolorektalni karcinom nalazi se na trećem mjestu najčešće dijagnosticiranih karcinoma kod muškaraca (9%) i žena (8%) (5).

1.2. Rizični i protektivni čimbenici

Dob, genetski i okolišni čimbenici imaju glavnu ulogu u razvoju kolorektalnog karcinoma (KRK) (2). Pozitivna obiteljska anamneza na KRK-u u rođaka u prvom koljenu povećava rizik za razvoj KRK-a za oko 20% (2). Čimbenici povezani s povišenim rizikom za KRK su: afroameričko podrijetlo, muški spol, upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis češće nego Crohnova bolest), manjak fizičke aktivnosti, crveno meso i mesne prerađevine, duhan, alkohol, prethodna zračenja abdomena itd. (2). Epidemiološka istraživanja upućuju na zaštitnu ulogu vitamina D u razvoju karcinoma debelog crijeva. Pokazalo se da su koncentracije i slobodnog i ukupnog 25-hidroksivitamina D obrnuto povezani s učestalošću kolorektalnog karcinoma (2). Iako mnoge epidemiološke studije upozoravaju na obrnutu povezanost između unosa vlakana i KRK-a, dvije prospektivne studije nisu potvrdile takav odnos (2). Čimbenici koji se povezuju s nižom incidencijom KRK-a su: redovita tjelovježba, prehrana bogata voćem

i povrćem, prehrana bogata folatima, kalcij, mliječni proizvodi, vitamin D, vitamin B6, uzimanje magnezija, konzumacija ribe i češnjaka, redovita upotreba aspirina i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) itd. (2). U protuupalne komponente hrane ubrajaju se: vlakna, mononezasićene masne kiseline, polinezasićene masne kiseline, omega-3, omega-6, niacin, tiamin, riboflavin, vitamin B6, B12, cink, magnezij itd. (2).

1.3. Klinička prezentacija

Primarni simptomi ovise o lokalizaciji tumorske lezije. Većina bolesnika u početnom stadiju karcinoma nema nikakvih simptoma te se kod njih dijagnoza postavlja *screening* testom (6). Simptomi mogu biti rektalno krvarenje, promjene u navikama pražnjenja crijeva i bol u abdomenu. Moguća je i klinička slika sa sistemskim simptomima poput anoreksije, znatnog gubitka težine i umora te simptoma anemije koji sugeriraju da je u pitanju uznapredovala bolest (7). Simptomi kolorektalnog karcinoma tipično su posljedica rasta tumora unutar lumena ili priležućih struktura te simptomatska prezentacija označava relativno uznapredovali oblik karcinoma (6). Kombinacija rektalnog krvarenja i promjene u navikama pražnjenja ili samostalno rektalno krvarenje smatraju se čestim načinom prezentacije, ali izolirani simptomi nemaju visoku osjetljivost ni specifičnost (7). Promjena crijevnih navika češće se viđa kao simptom u karcinoma lokaliziranih lijevostrano pri čemu karcinom progresivno sužava lumen crijeva uz popratnu dijareju, promjene oblika stolice i moguću crijevnu opstrukciju (8). Opstruktivni simptomi češći su kod karcinoma koji imaju cirkumferentan rast unutar stijenke i radiološki izgledaju poput „ogriska jabuke“ (6). Oko 10% bolesnika sa sideropeničnom anemijom ima kolorektalni karcinom, najčešće smješten na desnoj strani pa se anemija u muškaraca i žena u menopauzi smatra indikacijom za dijagnostičku obradu (8). U bolesnika koji se prezentiraju medicinskom hitnoćom (striktura, potpuna opstrukcija, perforacija ili krvarenje) u pravilu se radi o višem stadiju bolesti (**Error! Reference source not found.**), a u većine simptomi traju kraće od tri mjeseca (9). Bolesnici s niskim socioekonomskim statusom imaju veću vjerojatnost za prezentaciju s uznapredovalom bolesti (10).

Tablica 1. Stadiji karcinoma debelog crijeva određeni prema klasifikaciji TNM, prema American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 ili T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4a	N0	M0
IIc	T4b	N0	M0
IIIa	T1 ili T2	N1 ili N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIb	T3 ili T4a	N1/N1c	M0
	T2 ili T3	N2a	M0
	T1 ili T2	N2b	M0
IIIc	T4a	N2a	M0
	T3 ili T4a	N2b	M0
	T4b	N1 ili N2	M0
IVa	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a
IVb	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b
IVc	Bilo koji N	Bilo koji N	M1c

1.4. Dijagnostika

Test na okultno krvarenje jednostavan je, jeftin i neinvazivan dijagnostički alat koji otkriva prisutnost hemoglobina u fecesu što upućuje na krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (11). Ipak, test na okultno krvarenje nespecifičan je indikator KRK-a jer može biti pozitivan i kod polipa većih od 1 cm (11). Karcinom debelog crijeva u ranom stadiju obično se dijagnosticira rutinskom kolonoskopijom (2). Sigmoidoskopijom je moguće pregledati samo donji dio crijeva i rektum, a kolonoskopijom se analizira čitavo debelo crijevo (11). Tim se pretragama utvrđuje lokacija tumora i uzima uzorak sumnjive promjene za histološku analizu (11). Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti pregledom uzorka tkiva dobivenog biopsijom ili kirurškim putem dobivenog uzorka tkiva (12). Za određivanje stadija koristi se klasifikacija tumor-nodus-metastaza (TNM) kojom se određuje primarna veličina tumora (T), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N) i postojanje udaljenih metastaza (M) (**Error! Reference source not found.**). Kontrastnu računalnu tomografiju (CT) toraksa, abdomena i zdjelice potrebno je napraviti za određivanje proširenosti kolorektalnog karcinoma prije početka bilo kakvog liječenja.

Tablica 2. TNM stupnjevanje kolorektalnog karcinoma prema American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM kategorija	TNM kriterij
Tx	Primarni tumor ne može se procijeniti
T0	Bez dokaza o primarnom tumoru
Tis	Karcinom <i>in situ</i> , ograničen intraepitelno ili invadira <i>laminu propriu</i>
T1	Tumor invadira submukozu
T2	Tumor invadira <i>muscularis propria</i>
T3	Tumor penetrira <i>muscularis propria</i> i seže u kolorektalno masno tkivo
T4	Tumor izravno invadira ili adherira uz ostale organe ili strukture
T4a	Tumor penetrira u visceralni peritonej
T4b	Tumor izravno invadira ili adherira uz ostale organe ili strukture
Nx	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0	Bez metastaza u limfnim čvorovima i tumorskih depozita
N1	1 – 3 metastatska limfna čvora
N2	4 ili više metastatskih limfnih čvorova
N1a	1 metastatski limfni čvor
N1b	2 – 3 metastatska limfna čvora
N1c	Nema metastaza u regionalne limfne čvorove, prisutni tumorski depoziti
N2	4 ili više metastatskih limfnih čvorova
N2a	4 – 6 regionalnih metastatskih limfnih čvorova
N2b	7 ili više regionalnih metastatskih čvorova
M1	Metastaze u udaljenim limfnim čvorovima
M1a	Metastaze su ograničene na jedan organ ili sijelo (npr. jetra, pluća, ovarij itd.)
M1b	Prijenos na više od jednog organa ili sijela
M1c	Peritonealne metastaze s metastazama ili bez metastaza u ostalim organima

Desnostrani tumori smješteni su u cekumu, uzlaznom kolonu, jetrenom pregibu i desnoj (oralnoj) polovici poprečnog kolona, a lijevostrani tumori smješteni su u lijevoj (aboralnoj) polovici poprečnog kolona, slezenskom pregibu, silaznom kolonu, sigmi i rektumu (12). Karcinoembrijski antigen (CEA) standardni je tumorski marker u kliničkoj skrbi bolesnika s kolorektalnim karcinomom (13). To je glikoprotein koji proizvode stanice debelog crijeva (11). Povišena razina serumskog CEA može biti povezana s karcinogenezom (11). Korelira sa stadijem bolesti i prijeoperacijska razina CEA povezana je s prognozom (13). Porast razine CEA indikator je relapsa u 50% bolesnika nakon tumorske resekcije (11). Nažalost, porast CEA koncentracije rijetko se događa u ranom stadiju bolesti; često se vidi tek kad je bolest već uznapredovala (11).

1.5. Liječenje

Većina lokalnih i lokalno uznapredovalih karcinoma debelog crijeva liječi se operacijom. Određeni bolesnici s III. stadijem i neki visokorizični s II. stadijem potencijalni su kandidati za poslijeoperacijsku kemoterapiju (14). Primarno liječenje bolesnika sa stadijem I – IIa karcinoma kolona kirurško je uklanjanje tumora i drenažnih limfnih čvorova prema standardnim onkološkim principima (14). Kompletna R0 resekcija (potpuno uklanjanje tumora) trebala bi biti cilj, a minimalno invazivni pristup sekundarni cilj (14). Za lokalno uznapredovale karcinome kolona s lokalnom invazijom na druge strukture preporučena je resekcija *en bloc* (14). Za opstruirajuće i tumore s invazijom ostalih organa ključan je interdisciplinarni pristup pri čemu liječnički tim treba razmotriti potencijalno korištenje neoadjuvantne kemoradioterapije u svrhu redukcije tumora (engl. *downstaging*) i olakšavanja adekvatne kirurške resekcije (14). U bolesnika s opstrukcijom može se postaviti stent, trajno ili kao metoda premošćivanja (engl. *bridging*) do kirurškog zahvata (12). Liječenje bolesnika s resektabilnim udaljenim presadnicama može započeti neoadjuvantnom kemoterapijom temeljenom na oksaliplatini (FOLFOX ili CAPEOX) tijekom dva ili tri mjeseca (12). Pri neresektabilnoj bolesti savjetuje se primjena prve linije sustavne kemoimunoterapije za metastatsku bolest (12).

1.6. Perioperativna nutriticija

Malnutricija u kirurških bolesnika posebno je štetna jer pothranjeni bolesnici imaju tri puta veći rizik za perioperacijski morbiditet i pet puta veći rizik za smrtni ishod u odnosu na dobro uhranjene bolesnike (15). Bolesnici koji se operiraju zbog karcinoma gastrointestinalnog trakta u najvećem su riziku za malnutriciju pri čemu je do dvije trećine tih bolesnika pothranjeno (15). Karcinomska kaheksija rezultat je katabolizma povezanog s tumorom, promjena u

metabolizmu nutrijenata i, u pojedinih bolesnika, opstrukcije gastrointestinalnog trakta (15). Smatra se da dolazi do povećanja bazalnog metabolizma za 14 do 41% u usporedbi sa zdravim osobama, što je ekvivalentno mjesečnom gubitku 1,2 kg mišićne mase i 0,5 – 1 kg tjelesne masti (4). BMI je najčešće korišten marker nutritivnog statusa u kliničkoj praksi (4). Pretilost je jedan od najčešćih faktora rizika za KRK i razne bolesti pa rana nutritivna intervencija kod pretilih ili pothranjenih bolesnika može utjecati na bolju prognozu te sniženje stopa morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s KRK-om (16).

Dokazano je da perioperacijska nutritivna intervencija poboljšava perioperacijske ishode, uključujući smanjenje infekcija kirurške rane i ostalih morbiditeta za 20 do 40% (15). Akutna bolest i odgovor na traumu za posljedicu ima katabolizam bjelančevina, zbog toga je potrebno nadoknaditi bjelančevine iznad ukupnih energetske deficita (15). Dodatkom bjelančevina u prijeoperacijskom razdoblju moguće je održati ili potaknuti porast mišićne mase, ublažiti fizičku slabost i poduprijeti djelotvornost drugih intervencija poput vježbanja (15). Sustavni pregled s metaanalizom koji su proveli Gillis i suradnici pokazao je da nutritivna „prehabilitacija“ samostalno ili u kombinaciji s programom tjelovježbe bitno smanjuje trajanje hospitalizacije (za dva dana) u bolesnika naručenih na operaciju kolorektalnog karcinoma. U randomiziranim kontroliranim studijama koji su uspoređivali prijeoperacijsko davanje imunonutritivnih pripravaka sa standardnom dijetom pokazalo se da je prijeoperacijska imunonutricija povezana s manje infektivnih komplikacija i kraćom hospitalizacijom (17).

1.7. Procjena nutritivnog statusa

Pristup pri procjeni nutritivnog statusa može obuhvaćati istovremeno korištenje kliničkih, antropometrijskih i biokemijskih markera nužnih za postavljanje dijagnoze (4). Uloga upitnika za procjenu nutritivnog rizika (NRS-2002) (Slika 1) je otkrivanje pothranjenosti i rizika za razvoj pothranjenosti u bolničkim uvjetima (18). To je upitnik koji sadrži dva dijela. U inicijalnom probiru odgovara se na četiri pitanja (indeks tjelesne mase (BMI) < 20,5 kg/m², gubitak težine u posljednja tri mjeseca, smanjeni unos hrane posljednjeg tjedna i težina bolesti) s „da“ ili „ne“. Pozitivan odgovor na bilo koje pitanje upućuje ispitivača na završni probir u kojem se procjenjuje odstupanje u nutritivnom statusu (bez odstupanja – 0 bodova; gubitak težine > 5% u tri mjeseca ili unos 50 – 75% uobičajenih dnevnih potreba u posljednjem tjednu – blaga pothranjenost ili 1 bod; gubitak težine > 5% u dva mjeseca ili BMI 18,5 – 20,5 kg/m² uz loše opće stanje ili unos 25 – 50% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu – umjerena pothranjenost 2 boda; gubitak težine > 5% u mjesec dana ili BMI < 18,5 kg/m² uz

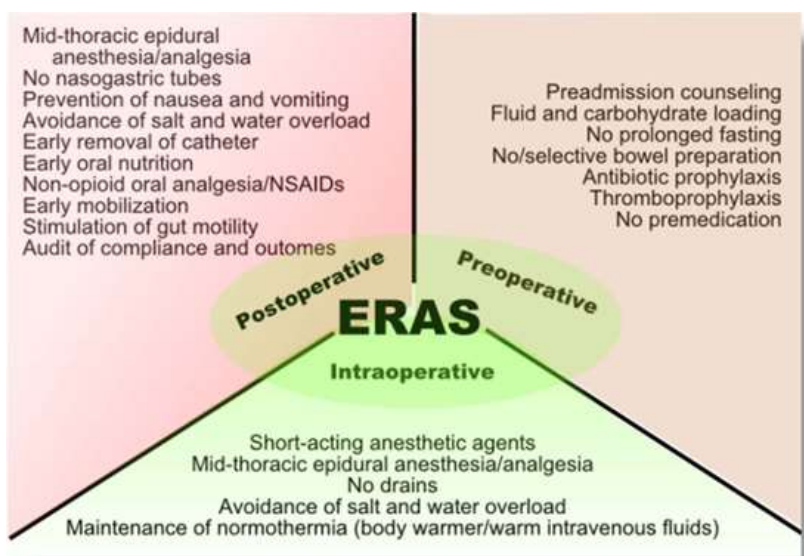
loše opće stanje ili unos 0 – 25% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu – teška pothranjenost 3 boda) (19). Osobama starijim od 70 godina dodaje se još jedan bod (19). Nutritivna procjena također uključuje mjerenje nekih od parametara: tjelesne mase, visine, opsega struka, opsega mišića potkoljenice i mišića sredine nadlaktice te izračunavanje BMI. Albumin, transferin i hematokrit laboratorijski su parametri koji odražavaju malnutriciju vezanu za neoplastičnu bolest te su u pothranjenih bolesnika vrijednosti navedenih parametara snižene, a C-reaktivni protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) i tumor-nekrotizirajući faktor (TNF α) imaju tendenciju porasta (4).

Slika 1. Upitnik NRS 2002

1.8. ERAS protokol

ERAS (engl. *Enhanced Recovery After Surgery*) multimodalni je program perioperacijske skrbi i rehabilitacije bolesnika koji je dizajniran s ciljem smanjenja metaboličkog stresa nakon operacije i pojačavanja bazalnih tjelesnih funkcija (20). Program ERAS-a ubrzava oporavak bolesnika, skraćuje trajanje hospitalizacije i smanjuje stopu

komplikacija nakon operacije (20). ERAS protokol obuhvaća najsuvremenije tehnike anestezije i analgezije, smanjeno korištenje nazogastričnih sonda, drenova, urinarnih katetera, prijeoperacijsku pripremu crijeva te rano uvođenje oralne/enteralne prehrane i mobilizaciju bolesnika (21). Pokazalo se da primjena ERAS intervencija poput prijeoperacijske primjene ugljikohidratnih napitaka, minimalno invazivne kirurgije, epiduralne anestezije i izbjegavanja prijeoperacijske malnutricije dovodi do poboljšanja u poslijeoperacijskoj inzulinskoj osjetljivosti (Slika 2) (20). Nadalje, prema ERAS protokolu u kolorektalnoj kirurgiji bolesnik može jesti tekuću i kašastu hranu već od četiri do šest sati nakon operacije (20). Jedan od glavnih ciljeva takvih protokola uspostava je metaboličke kontrole i izbjegavanje katabolizma s ciljem što učinkovitije prijeoperacijske nutritivne potpore i minimiziranja negativne ravnoteže proteina (20). Metaanalize sugeriraju da ERAS protokol smanjuje duljinu boravka i stope komplikacija nakon elektivne kolorektalne operacije bez narušavanja sigurnosti bolesnika (21). Bol, paralitički ileus i disfunkcija ostalih organa komplikacije su koje utječu na rani oporavak i brzinu otpusta (21). Poslijeoperacijske funkcije crijeva i imunološkog sustava znatno su poboljšane nakon primjene sastavnica ERAS protokola što omogućuje brži oporavak (21). Bolesnicima se savjetuje da se dva dana prije operacije dobro hidriraju i konzumiraju obroke bogate ugljikohidratima kako bi u perioperacijskom razdoblju bili u anaboličkom stanju optimalnom za cijeljenje rane i oporavak funkcionalnog statusa (22). Standardizirani kriteriji za otpust bolesnika nakon kolorektalnoga operacijskog zahvata definirani su međunarodnim konsenzusom i uključuju dobro podnošenje oralnog unosa, oporavak funkcije donjega gastrointestinalnog trakta, uspješno kupiranje boli oralnim analgeticima, zadovoljavajuću pokretljivost bolesnika i izostanak teških komplikacija (23). Važan je dio ERAS-a izobrazba bolesnika i njihova izravna uključenost u liječenje. Zbog toga se redovito provodi strukturirana izobrazba bolesnika o stomama u onih bolesnika kod kojih je takva vrsta zahvata planirana ili izvršena jer navedeno veoma utječe na kvalitetu života bolesnika i njihovu prilagodbu (23). Kod iste skupine bolesnika važna je izobrazba o mjerama za prevenciju dehidracije jer je to jedan od najčešćih uzroka ponovnog prijama bolesnika nakon formiranja ileostome (23). Implementacijom prethodno navedenih postupaka Nagle i suradnici smanjili su ukupni broj readmisija s 35,4% na 21,4% (23). Mnoge prospektivne studije pokazale su da je smanjeno korištenje opioidnih analgetika povezano s ranijim povratkom crijeвне funkcije i kraćom hospitalizacijom pa se kao alternativa preporučuje uzimanje NSAID-a, acetaminofena i gabapentina (23). Kod otvorenih operacija kolorektalnog karcinoma torakalna epiduralna zlatni standard za kontrolu boli je torakalna epiduralna analgezija (TEA), a pri laparoskopskim zahvatima pronađeno je da TEA može produžiti trajanje hospitalizacije (23).



Slika 2. Sastavnice ERAS protokola (*Enhanced Recovery After Surgery*)

Unatoč novim spoznajama o mehanizmu perioperacijske mučnine i povraćanja (POMP), ukupna incidencija POMP-a trenutačno se procjenjuje na 20 – 30%, a u bolesnika s rizičnim faktorima incidencija iznosi do 80% (23, 24). Multimodalni pristup POMP-u obuhvaća primjenu antiemetika i totalne intravenske anestezije s propofolom umjesto inhalacijskih agensa (24). Česta kombinacija za bolesnike s visokim rizikom za POMP davanje je deksametazona kod indukcije anestezije te ondansetrona pri buđenju iz anestezije (23).

Infuzije balansiranih kristaloidnih otopina brzinom 1,5 – 2 ml/kg/h dovoljno je za održavanje homeostaze tekućina tijekom velikih abdominalnih operacija, uz istovremeno izbjegavanje „preopterećenje tekućinom“ što dovodi do znatnog porasta tjelesne težine (>2,5 kg/dan), povećava rizik plućnih komplikacija, prolongiranog ileusa i usporava oporavak (23, 24).

Mnogi dokazi potvrđuju da laparoskopski kolorektalni zahvati imaju prednost u odnosu na otvorene operacije debelog crijeva kada zahvat izvodi skupina iskusnih liječnika (23). Dva odvojena randomizirana kontrolirana istraživanja iz Australije i Nizozemske dokazala su da je nakon laparoskopskih zahvata brži povratak funkcije crijeva, manji gubitak krvi i poslijeoperacijska bol te kraće trajanje hospitalizacije. Laparoskopska kolektomija u starijih bolesnika s karcinomom kolona ima bolje kratkoročne ishode u usporedbi s otvorenom kolektomijom uz iznimku trajanja operacijskog zahvata (25).

Nadalje, trebalo bi izbjegavati rutinsku primjenu nazogastričnih sondi u kolorektalnoj kirurgiji (23). Nazogastrične sonde indicirane su samo u bolesnika s poslijeoperacijskim ileusom refrakternim na konzervativno liječenje (23). Profilaktička nazogastrična dekompresija

ne sprječava plućne komplikacije, vrućicu, atelektazu ili aspiracijsku pneumoniju, a može potaknuti nastanak faringolaringitisa (26). Bolesnici koji nemaju nazogastričnu sondu nakon kolorektalne operacije imaju kraće vrijeme do povratka normalne crijevne funkcije (26). Slično, nema podataka koji podržavaju rutinsku primjenu intraabdominalnih drenova iako se može koristiti kao „informativni“ dren nakon kompliciranih zahvata nakon kojih se očekuje veća količina tekućeg sadržaja (npr. velike resekcije/ekscizije površine) (23, 27).

Rana mobilizacija bolesnika nakon operacijskog zahvata važna je sastavnica ERAS protokola s ciljem prevencije komplikacija poput gubitka mišićne mase, slabosti, atelektaze, inzulinske rezistencije i tromboembolija (23, 28). U istraživanju koje su proveli Ahn i suradnici, 31 bolesnik koji je operiran zbog karcinoma kolona nasumično je raspoređen u skupinu koja je provodila vježbe istezanja ili rezistencije ili u skupinu konvencionalne njege bez posebnih vježbi fizikalne terapije (23). Utvrđeno je da su bolesnici iz skupine u kojoj su rađene vježbe istezanja ili rezistencije u bolnici boravili kraće, bez razlike u funkcionalnim testovima, tjelesnom sastavu ili hodnoj pruži između skupina.

Poslijeoperacijski ileus moguće je definirati kao produljeni oporavak gastrointestinalne funkcije nakon kirurškog zahvata što rezultira abdominalnom distenzijom, intolerancijom oralnog unosa i usporenom eliminacijom crijevnog sadržaja (29). Multipla randomizirana istraživanja i metaanalize pokazale su da je rano (< 24 sata) uvođenje hrane dovelo do ubrzanog oporavka gastrointestinalne funkcije i skraćenog boravka u bolnici (23). Istraživanje koje je provela Jochum i suradnici pokazalo je da rano uvođenje hrane tijekom nultoga poslijeoperacijskog dana rezultira boljim ishodima i skraćuje vrijeme boravka bez povećavanja štetnih nuspojava. Bolesnici koji su imali oralni unos u nultom poslijeoperacijskom danu iz bolnice su otpušteni dan ranije te su imali manje komplikacija nego bolesnici koji su gladovali, što naglašava prednosti rano započete enteralne prehrane (30).

Kateterizacija mokraćnog mjehura rutinski se primjenjuje u abdominalnoj kirurgiji za intraoperativnu dekompresiju mjehura i monitoring količine urina zbog praćenja ravnoteže tjelesnih tekućina (23). ERAS smjernice sugeriraju rano uklanjanje urinarnog katetera nakon kolorektalne operacije s ciljem smanjivanja rizika od infekcija urinarnog trakta povezanih s kateterom (31). Bolesnici koji su kateterizirani duže od dva dana imaju dva puta veći rizik od poslijeoperacijske infekcije urinarnog trakta (23).

1.9. Imunonutricija

1.9.1. Mehanizam EPA-atenuacije mišićnog katabolizma

Polinezasićene omega-3 masne kiseline poput eikozapentaenske kiseline (EPA) imaju imunomodulatorna svojstva i dokazano suprimiraju produkciju proupalnih citokina iz mononuklearnih stanica periferne krvi u zdravih volontera (32). Nedavna istraživanja indiciraju da se EPA metabolizira u tvari koje imaju snažna protuupalna i analgetska svojstva (rezolvin) (33). Katabolizam proteina u skeletnom mišiću može nastati preko lizosomskog, kalcij-ovisnog ili ubikvitin-proteasom ovisnog proteolitičkog puta (34). Važnost ubikvitin-proteasom ovisnoga proteolitičkog puta u mišićnom katabolizmu zbog karcinoma pokazana je u bolesnika s karcinomom koji su imali od dva do četiri puta veće tkivne razine mRNA za ubikvitin i 20S podjedinice proteasoma u *m. rectus abdominis* u usporedbi s bolesnicima s benignim bolestima (34). Smatra se da ATP-ubikvitin ovisan proteolitički put ima ključnu ulogu u katabolizmu mišića pri kaheksiji te je ustanovljena znatno povećana funkcionalna aktivnost proteasoma u miševa s MAC 16 tumorom koji su progresivno gubili na težini (34). Kad su životinje s MAC 16 tumorom tretirane EPA-om, potpuno je suprimirana funkcionalna aktivnost proteasoma (34). Korištenjem izoliranog *m. gastrocnemiusa* iz miševa s MAC 16 tumorom uz dodatak inhibitora opaženo je da nema učinka EPA-e na lizosomsku i kalcij-ovisnu proteolizu, ali ATP-ovisna proteoliza potpuno je inhibirana (34). Iako točan mehanizam kojim EPA atenuira ekspresiju proteasoma nije poznat, smatra se da EPA izravno utječe na ekspresiju podjedinica proteasoma prije nego što djeluje kao izravni inhibitor njegove aktivnosti (34). Biološka opravdanost korištenja EPA-e temelji se na činjenici da inhibira lipolizu induciranu tumorom i degradaciju mišićnih proteina najvjerojatnije supresijom interleukina 6 (IL-6) te smanjujući razine produkata specifičnih za tumor poput faktora indukcije proteolize (PIF).

1.9.2. EPA u liječenju tumorske kaheksije

Dokazano je da postoji određena terapijska korist EPA-e u produljenju preživljenja bolesnika s karcinomskom kaheksijom kad se koristi najmanje četiri tjedna. Metaanalize randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazale su da enteralni suplementi s omega-3 masnim kiselinama znatno smanjuju mortalitet kod terminalnih bolesnika (33). Obrat tumorske kaheksije postiže se smanjenjem gubitka težine i/ili njezinim znatnim porastom. U studijama koje su provedena na miševima potvrđeno je da EPA stabilizira gubitak težine u kaheksiji induciranoj tumorom. Smith i suradnici nasumično su rasporedili šesnaest zdravih odraslih ispitanika da prime ili preparate s omega-3 masnim kiselinama ili preparate kukuruznog ulja

tijekom osam tjedana. U tom istraživanju uočeno je da nutritivni dodaci koji sadrže omega-3 masne kiseline poboljšavaju sintezu proteina dok pripravci s kukuruznim uljem nisu pokazali učinak. U studiji Bruera 2003. godine uočen je blagi porast težine u bolesnika koji su koristili EPA suplemente, ali rezultati nisu bili na razini statističke značajnosti (35). Ipak, u studiji Fearon iste godine pronađena je znatna pozitivna povezanost u EPA kraku studije između dnevnog unosa nutritivnog dodatka i povećanja tjelesne težine, dok takva korelacija nije opažena u kontrolnom kraku studije (bez EPA suplementa) (35). Nadalje, *post-hoc* analiza pokazala je znatno pozitivno povećanje u EPA kraku između dnevnog unosa suplementa i povećanja nemasne tjelesne mase, a navedena korelacija bila je znatno veća u EPA kraku u usporedbi s kontrolnim krakom studije Fearon. Studija koju su proveli Whitehouse i suradnici otkrila je povećanje ekspresije miozina s porastom doze primjenjene EPA-e što je potvrđeno denzitometrijskim mjerenjem (35). U istoj studiji uočena je inhibicija tumorskog rasta pri objema navedenim dozama EPA-e. Podatci iz studije Gogos pokazuju da su svi bolesnici u EPA kraku imali znatno povećano preživljenje u odnosu na placebo krak (35). U skupini bolesnika koji su primali EPA-u, preživljenje u podskupinama dobro uhranjeni (WN) i pothranjeni (MN) znatno se razlikovalo, iznosilo je 870, odnosno 600 dana u odnosu na placebo skupinu (WN = 480 dana, MN = 242 dana) (35). Također, studija Fearon otkrila je da unos terapijskih nutritivnih dodataka pozitivno korelira s kvalitetom života koja se određivala EQ-5D upitnikom (35). Studija Gogos objavila je statistički znatno povećanje u „performance“ statusu kod pothranjenih bolesnika u terapijskom EPA kraku studije u usporedbi s kontrolnim (35). Nadalje, oralna suplementacija u oba kraka studije Fearon dovela je do neto porasta ukupnoga energetskeg i proteinskeg unosa.

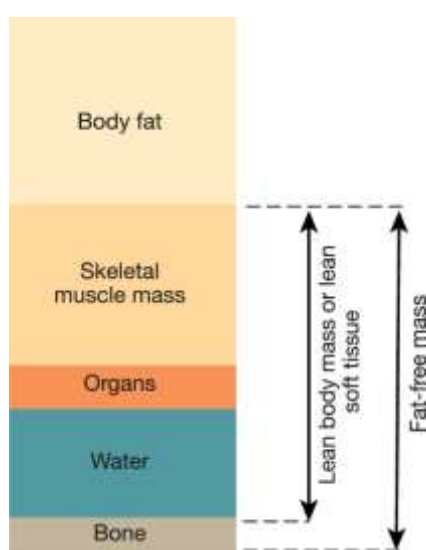
1.9.3. Nuspojave EPA-e

Neke studije izvještavaju o različitim štetnim učincima EPA-e i ribljih ulja (32). U studiji na bolesnicima s karcinomom gušterače uočen je klinički nevažan, ali perzistentan porast razine glukoze u krvi. Istaknuto je da n-3 masne kiseline produljuju vrijeme krvarenja i inhibiraju funkciju trombocita što potencijalno dovodi do pretjeranog krvarenja nakon konzumacije ribljeg ulja (32). Međutim, samo je u jednoj studiji to navedeno kao znatan nalaz uz povećanu stopu epistaksi kad se adolescentima s hiperlipidemijom davalo riblje ulje. Dva bolesnika iz studije Wigmore i suradnici doživjela su štetne učinke povezane s krvarenjem, s tim da se broj trombocita održao unutar normalnog raspona (35). Dodatno, imunomodulatorni učinci ribljeg ulja doveli su do pitanja potencijalne imunosupresije, dok u studiji na bolesnicima s karcinomom gušterače nisu zabilježene neočekivane infektivne komplikacije. Nuspojave

korištenja EPA suplemenata (posebno u studijama s visokom dozom) na gastrointestinalni sustav uključuju blagu abdominalnu nelagodu, prolaznu dijareju, mučninu i povraćanje (35). Jedna studija unutar Cochrane sustavnog pregleda otkrila je da je bilo znatno manje štetnih nuspojava u EPA skupini u usporedbi sa skupinom aktivne kontrole (35).

1.10. Analiza bioelektrične impedancije

Analiza bioelektrične impedancije (BIA) lako je dostupna metoda za analizu tjelesne kompozicije (Slika 3) i relativno je jeftina, brzo daje rezultate i zahtijeva minimalnu izobrazbu operatera (36).



Slika 3. Odjeljci tjelesnog sastava

Otpor u dužini homogenoga provodnog materijala uniformnoga poprečnog presjeka razmjeran je duljini i obrnuto razmjeran površini poprečnog presjeka (37). Kapacitancija (X_c) proizlazi od staničnih membrana, a rezistencija (R) od izvanstanične i unutarstanične tekućine. Impedancija je izraz koji opisuje kombinaciju dvaju prethodno navedenih parametara (37). BIA uređaji rade na principu propuštanja niskovoltažne struje kroz tijelo pri čemu se mjeri impedancija (tj. tkivni otpor i reaktancija). Podatci o impedanciji koriste se u empirijskim formulama za procjenu tjelesnog sastava (36). Jednofrekventni BIA uređaj mjeri impedanciju na jednoj frekvenciji, obično na 50 kHz, a multifrekventni BIA uređaji mjere impedanciju na nekoliko frekvencija (36). Jednofrekventni BIA uređaj dopušta procjenu bezmasne tjelesne mase (FFM) i ukupne tjelesne vode (TBW), ali ne može odrediti razlike u unutarstaničnoj tekućini (ICW) (37). ICW može poslužiti kao procjena količine tekućine u mišićima i mase tjelesnih stanica, što sačinjava ukupnu masu, a masa izvanstanične tekućine

(ECW) uključuje plazmu, intersticijsku tekućiu i tekućine u vezivnom tkivu (38). Procjene različitih tjelesnih odjeljaka, uključujući FFM, računaju se iz R ili R i Xc vrijednosti, temeljene na formulama koje mogu biti u softveru ili su navedene u literaturi. Većina dostupnih BIA formula razvijeno je na zdravim osobama pa one ne moraju dati preciznu procjenu FFM u ispitivanoj populaciji bolesnika zbog razlika u tjelesnom obliku, udjelu masti i hidraciji tijela (36).

Bolesnici s kolorektalnim karcinomom posebno su zanimljivi jer su poslije operacije, tijekom kemoterapije ili radioterapije (mučnina, povraćanje, proljevi, opstipacija) skloni promjenama tjelesnih tekućina i poremećaju tjelesnog sastava. Stoga je preporuka da se ne koriste općenite formule bez prethodne validacije za ispitivanu populaciju (36). Studija koju su proveli Reader i suradnici pokazala je da se FFM vrijednosti dobivene segmentalnom i BIA analizom cijelog tijela dobro podudaraju s FFM mjerama dobivenim metodom dvoenergetske apsorpcijometrije X-zraka (DXA) u bolesnika s nemetastatskim kolorektalnim karcinomom kad se primijenila odgovarajuća formula (36).

Segmentalna BIA koristi se za ocjenu pomaka i distribucije tekućine u nekim bolestima (ascites, bubrežno zatajenje, operacija) i može biti korisna u pružanju informacija o nakupljanju tekućine u abdominalnoj ili torakalnoj šupljini (37). BIA cijelog tijela metoda je u kojoj je tijelo analogno cilindričnom provodniku s uniformnom površinom poprečnog presjeka (36). Taj model dokazano je valjan u zdravih osoba s vrijednostima indeksa tjelesne mase unutar $16 - 34 \text{ kg/m}^2$ pod uvjetom da je hidracija normalna i da se BIA formula može primijeniti na ispitivanu populaciju (36). Međutim, ima ograničenu validnost u populacijama s abnormalnim tjelesnim sastavom jer ne uračunava razlike u impedanciji različitih tjelesnih segmenata (npr. trup doprinosi oko 50% tjelesne težine, a čini samo 5 –12% rezistencije cijelog tijela) (36).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj je ovoga istraživanja utvrditi učinak perioperacijske imunonutricije na nutritivni status, sastav tijela, upalni profil i poslijeoperacijske ishode u bolesnika s nemetastatskim kolorektalnim karcinomom.

2.2. Hipoteza

Temeljna je hipoteza ovog istraživanja da oralni suplementi koji sadrže EPA-u induciraju promjene u nutritivnom statusu, sastavu tijela i upalnom profilu čime dovode do poboljšanja perioperacijskog statusa bolesnika poboljšavajući poslijeoperacijske ishode.

Za testiranje navedene hipoteze postavili smo četiri specifična cilja:

1. ispitati učinak nutritivnih pripravaka koji sadrže EPA-u na **nutritivni status** bolesnika
2. istražiti učinke nutritivnih pripravaka koji sadrže EPA-u na **tjelesni sastav** analiziran bioimpedancijom
3. analizirati učinke nutritivnih pripravaka koji sadrže EPA-u na modulaciju **upalnog odgovora** prateći upalni profil
4. ispitati pojavnost i učestalost poslijeoperacijskih **komplikacija**.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Za potrebe ovog istraživanja prospektivno su prikupljani podaci bolesnika liječenih u Klinici za kirurgiju Kliničkoga bolničkog centra (KBC) Split. Dio podataka nije bio zabilježen prema planu studije zbog novonastale epidemiološke situacije pa je taj dio retrospektivno dopunjen iz medicinske dokumentacije. Lokacija karcinoma razvrstana je po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB 10) na zloćudne novotvorine kolona (C18), zloćudne novotvorine rektosigmoidnog prijelaza (C19) i zloćudne novotvorine rektuma (C20). U istraživanje su uključeni samo bolesnici s histološki potvrđenom dijagnozom kolorektalnog karcinoma od prvog do trećeg stadija bolesti prema TNM klasifikaciji i u nutritivnom riziku (NRS 2002 $\geq$ 3), zbog čega im je prije operacije propisana oralna nutritivna potpora pripravcima koji sadrže EPA-u.

Kriteriji za uključivanje bolesnika u istraživanje:

1. ispunjen informirani pristanak
2. žene i muškarci u dobi od 40 do 85 godina
3. nutritivni status NRS 2002 $\geq$ 3
4. histološki potvrđena dijagnoza kolorektalnog karcinoma i stadij bolesti od I. do III. prema TNM sustavu klasifikacije
5. bolesnici koji prijeoperacijski nisu primali kemoterapiju ili radioterapiju
6. bolesnici koji nisu koristili preparate albumina dva tjedna prije operacije
7. bolesnici koji su primali oralni nutritivni pripravak najmanje sedam dana prije operacije

Kriteriji za isključivanje bolesnika iz istraživanja:

1. bolesnici sa sekundarnim malignomom
2. BMI $> 34 \text{ kg/m}^2$ ili $< 16 \text{ kg/m}^2$
3. bolesnici koji ne mogu hranu unositi oralno
4. bolesnici s aktivnom infekcijom koja zahtijeva liječenje
5. bolesnici s *pacemakerom* ili srčanim defibrilatorom
6. bolesnici s amputiranim udovima

7. bolesnici s ascitesom ili naglašenim edemima
8. bolesnici s oštećenjima kože na mjestima gdje se postavljaju elektrode BIA vage
9. bolesnici na dijalizi.

3.2. Metode istraživanja

Nakon primjene navednih kriterija za uključivanje i isključivanje na 109 analiziranih bolesnika, 72 bolesnika uključena su u studiju.

Bolesnicima s nemetastatskim kolorektalnim karcinomom koji su bili naručeni na elektivnu operaciju ordinirajući liječnik dao je obrazac informiranog pristanka nakon čega su uključeni u istraživanje. Svim bolesnicima napravljen je prijeoperacijski nutritivni *screening* korištenjem upitnika NRS 2002. Samo bolesnici sa skorom $NRS \geq 3$ smatrani su odgovarajućim ispitanicima za istraživanje. Potom su se bolesnicima prijeoperacijski propisali oralni nutritivni dodaci u trajanju od dva, odnosno tri tjedna kao dodatak njihovoj standardnoj dijeti. Bolesnici su dobili i obrazac za samoevaluaciju uzimanja u obliku dnevnika u koji su trebali zapisivati količinu stvarno konzumiranih napitaka (Prilog 1).

Oralnu nutritivnu potporu čini tekući pripravak obogaćen EPA-om namijenjen oralnoj primjeni. Jednu dozu (serviranje) čini bočica pripravka od 220 ml koja sadrži 280 kcal (1,3 kcal/ml), 14,6 g proteina i 0,45 g EPA-e na 100 ml pripravka (2 g EPA na dan u dva serviranja, 2 x 220 ml). Bolesnici su pripravak dobivali u trajanju od dva, odnosno tri tjedna prijeoperacijski, uz ostalu uobičajenu prehranu. Prijeoperacijska nutritivna potpora raspoređena je na način da je posljednja doza konzumirana dan prije kirurškog zahvata.

Istraživanje je uključilo prikupljanje podataka i analizu parametara: nutritivnog statusa, tjelesne težine, tjelesnog sastava koristeći BIA vagu i laboratorijske vrijednosti upalnih parametara. Konačno, za svakog bolesnika pratili su se i zabilježile komplikacije tijekom poslijeoperacijskog oporavka te su razvrstane u četiri kategorije prema klasifikaciji Clavien-Dindo, a zabilježeno je i trajanje hospitalizacije u danima (LOS). Nutritivni status i antropometrijski podatci (visina i težina) mjereni su u dvama vremenskim intervalima na dan prvog pregleda bolesnika (nulti dan, *baseline*) te nakon dva, odnosno tri tjedna od početka uzimanja oralnoga nutritivnog dodatka.

Nutritivni status procijenjen je alatom za screening NRS 2002. Zbroj ≥ 3 označava da su bolesnici u skupini nutritivnog rizika pa je njima propisana prijeoperacijska oralna nutritivna potpora u trajanju od dva do tri tjedna. Na kraju nutritivne intervencije oralnim pripravcima

(nakon dva, odnosno tri tjedna) bolesnicima se napravio NRS 2002 probir i uspoređivanjem s vrijednostima NRS probira nulti dan utvrdilo se je li se nutritivni status bolesnika pogoršao, poboljšao (niži NRS skor nego prethodni) ili je ostao nepromijenjen.

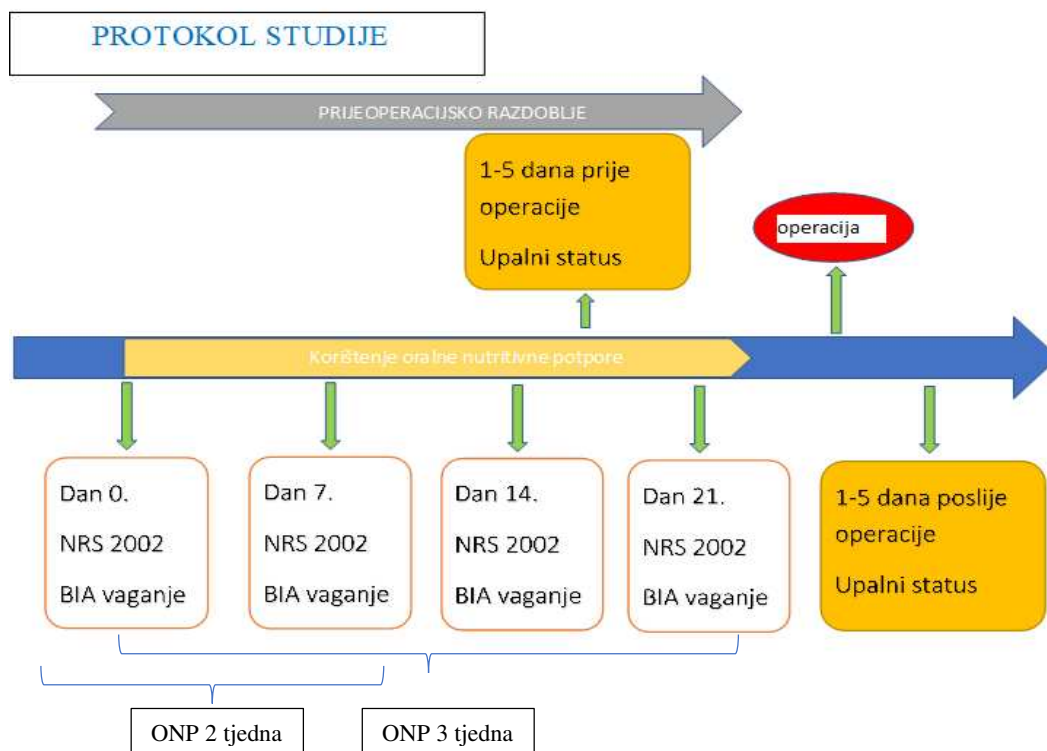
Tjelesni sastav procijenjen je korištenjem multifrekventnoga bioelektričnog analizatora impedancije (BIA vaga, TANITA MC-780 MA). Izmjereni su i analizirani parametri tjelesnog sastava: postotak tjelesne masti (BF%), masna masa (FM), bezmasna tjelesna masa (FFM), ukupna tjelesna voda (TBW), izvanstanična tekućina (ECW), unutarstanična tekućina (ICW), impedancija (IMPEDANCE), fazni kut (PhA), mišićna masa (MM), masa skeletnog mišića (SMM), postotak ECW u TBW te postotak ICW u TBW. Antropometrijski podatci uključuju spol, dob i BMI.

Vrijednosti laboratorijskih parametara (ukupni proteini, albumini, leukociti, CRP, hemoglobin) izmjereni su od prvog do petog dana prije operacije i uspoređeni s vrijednostima istih parametara od prvog do petog dana poslije operacije.

S obzirom na vrijednosti BMI-a, bolesnici su podijeljeni u četiri skupine:

- BMI < 18,5 – bolesnici s niskom tjelesnom težinom
- BMI 18,5 – 24,9 – bolesnici s normalnom tjelesnom težinom
- BMI 25,0 – 29,9 – bolesnici s povećanom tjelesnom težinom
- BMI > 30 – pretili bolesnici.

Protokol studije grafički je prikazan na Slici 4.



Slika 4. Protokol studije

Oralna nutritivna potpora (ONP) – nutritivni dodatak obogaćen eikozapentaenskom kiselinom (EPA). Svaka bočica od 220 ml napitka osigurava 280 kcal (1,3 kcal/ml), 14,6 g proteina i 0,45 g EPA na 100 ml (2 g EPA na dan u 2 x 220 ml).

3.3. Etička načela

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkoga bolničkog centra (KBC) Split rješenjem br. 2181-147/01/06/M.S.-21-02 na dan 4. svibnja 2021. (Prilog 2). Utvrđeno je da je Plan istraživanja u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013 na koja upućuje Kodeks.

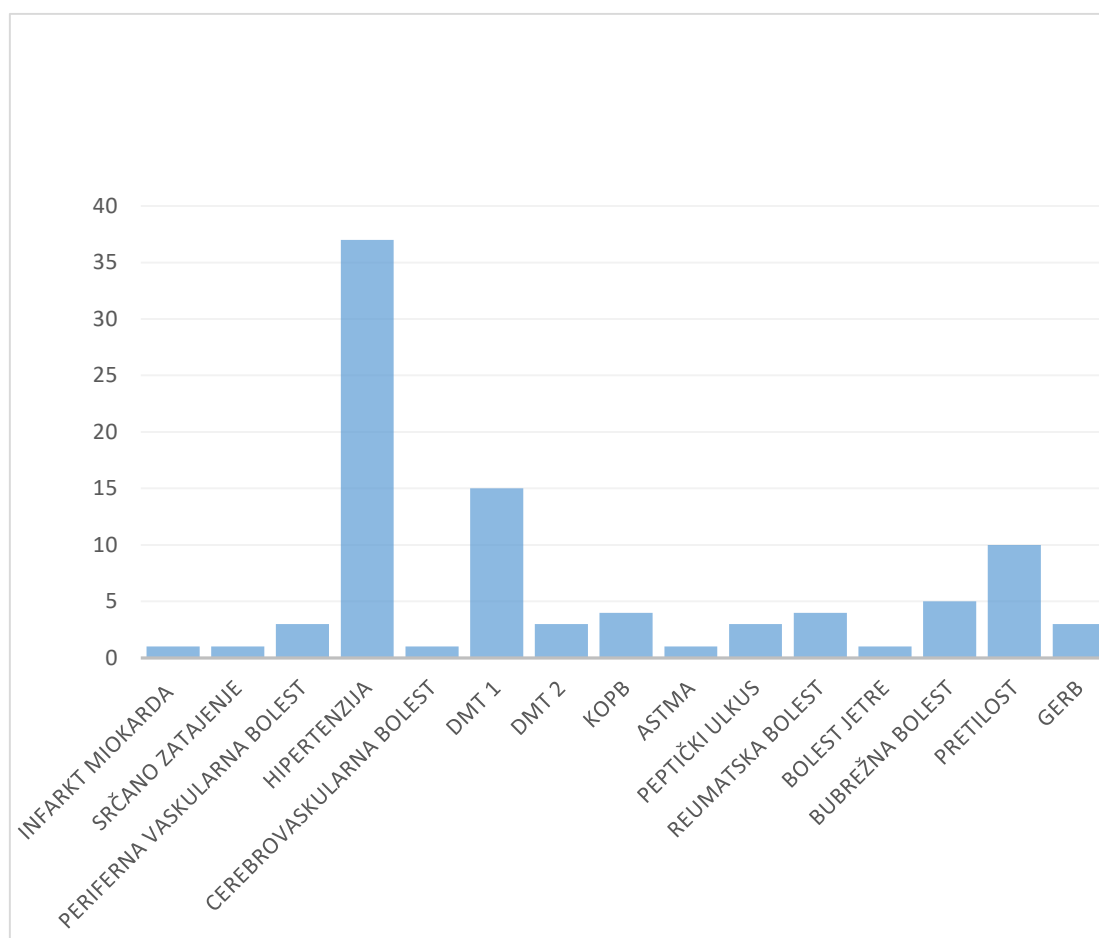
3.4. Statistički postupci

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija (SD) za kontinuirane varijable i kao frekvencija (postotci) za kategoričke varijable. Napravljena je usporedba inicijalnih (*baseline*) vrijednosti tjelesnog sastava s onima nakon korištenja oralne nutritivne

potpore i to za dvije skupine bolesnika. Jedna skupina konzumirala je navedene pripravke dva tjedna, a druga skupina konzumirala ih je tri tjedna prije planiranoga operacijskog zahvata. Također, napravljena je usporedba vrijednosti laboratorijskih parametara od prvog do petog dana prije operacije s onima od prvog do petog dana nakon operacije. Konačno, za obje skupine bolesnika na oralnoj nutritivnoj potpori (ONP) analizirane su poslijeoperacijske komplikacije prema klasifikaciji Clavien-Dindo i trajanje hospitalizacije (izraženo u danima). Za prikupljanje podataka korišten je Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), a za statističku analizu korišten je Medcalc verzija 20,009 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium). Distribucija je testirana D'Agostino-Pearsonovim testom. Korišten je hi-kvadrat test za usporedbu kategorijskih varijabli. Za usporedbu vrijednosti tjelesnog sastava prije i nakon uvođenja ONP-a te za usporedbu laboratorijskih parametara prije i nakon operacije korišteni su parni t-test i Wilcoxonov test parova. Referentne vrijednosti laboratorijskih parametara bile su: leukociti 3,4 – 9,7 ($\times 10^9/L$), hemoglobin 119 – 157 (g/L), ukupni proteini 66 – 81 (g/L), serumski albumini 40,6 – 51,4 (g/L), C-reaktivni protein (CRP) < 5,0 (mg/L). P vrijednosti manje od 0,05 uzete su kao statistički znatne.

4. REZULTATI

Analizirani su podatci za ukupno 72 bolesnika (35 žena i 37 muškaraca) u dobi od 42 do 84 godine (srednja vrijednost $69,51 \pm 10,56$ standardna devijacija) koji su elektivno operirani zbog nemetastatskog karcinoma debelog crijeva (neoplazme cekuma, uzlaznog, poprečnog, silaznog, rektosigmoidnog debelog crijeva i rektuma) u razdoblju od 20. ožujka 2020. do 5. svibnja 2021. godine. Prosječna je visina bolesnika 172 cm ($SD \pm 8,55$ cm), a prosječna tjelesna masa 76 kg ($SD \pm 14,73$ kg). Raspodjela komorbiditeta bolesnika grafički je prikazana na Slici 5. Iscrpan prikaz značajki bolesnika s vrijednostima nutritivskog probira NRS 2002 i TNM stadijem bolesti nalazi se u Tablici 3.



Slika 5. Prikaz komorbiditeta bolesnika uključenih u istraživanje

DMT 1 – *diabetes mellitus* tip 1, DMT 2 – *diabetes mellitus* tip 2, GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

Tablica 3. Sociodemografski parametri, stadij bolesti i nutritivni status bolesnika uključenih u studiju

Pokazatelj		ONP 2 tjedna	ONP 3 tjedna	Ukupno	P
Broj bolesnika		42	30	72	
Spol	Žene	20 (47,61%)	15 (50%)	35 (48,62%)	
	Muškarci	22 (52,39%)	15 (50%)	37 (51,38%)	
Dob (aritmetička sredina +SD)	Žene	69,25±8,61	70,20±13,11	69,65±10,60	
	Muškarci	70,31±11,31	68±10,33	69,37±10,66	
					0,1239†
Visina (aritmetička sredina +SD)	Žene	167,25±6,42	167,47±7,35	167,34±6,72	
	Muškarci	179,63±6,86	175,26±5,98	177,86±6,79	
					0,0004†
TNM klasifikacija					
	I	10 (50%)	10 (50%)	20 (27,77%)	
	II	16 (59,26%)	11 (40,74%)	27 (37,5%)	

	III	14 (63,63%)	8 (36,36%)	22 (30,55%)	
	IV	2 (10%)	1 (6,66%)	3 (4,16%)	
NRS* nulti dan					0,774 [†]
	2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	3	28 (66,67%)	14 (46,67%)	42 (58,33%)	
	4	12 (28,57%)	14 (46,67%)	26 (36,11%)	
	5	2 (4,76%)	2 (6,66%)	4 (5,56%)	
NRS* nakon ONP-a					0,706 [†]
	2	2 (4,76%)	4 (13,33%)	6 (8,33%)	
	3	27 (64,28%)	13 (43,33%)	40 (55,56%)	
	4	11 (26,19%)	12 (40%)	23 (31,94%)	
	5	2 (4,76%)	1 (3,33%)	3 (4,17%)	

*Nutritional Risk Screening 2002 ,[†] hi-kvadrat test

Svi su bolesnici prijeoperacijski primali oralnu nutritivnu potporu (ONP), ali su s obzirom na trajanje te intervencije podijeljeni u dvije skupine – onu koja je ONP uzimala dva tjedna te skupinu koja je ONP uzimala tri tjedna prije kirurškog zahvata. Nakon završene intervencije primjenom ONP-a uspoređene su vrijednosti bioimpedancijskih parametara tjelesnog sastava (TM, BF, BMI, FM, FFM, TBW, ECW, ICW, IMPEDANCIJA, PhA, MM, SMM, ECW/TBW, ICW/TBW) s vrijednostima nultog dana, odnosno prije uvođenja ONP-a, i to posebno za svaku skupinu bolesnika (dva, odnosno tri tjedna primjene ONP-a). Laboratorijski parametri (ukupni proteini, albumini, leukociti, CRP i hemoglobin) mjereni su u dvama razdobljima, od prvog do petog dana prije, odnosno jedan do pet dana poslije operacije nakon čega je napravljena analiza tih vrijednosti za svaku skupinu pojedinačno. Konačno, zabilježena je duljina hospitalizacije (LOS) i komplikacije u poslijeoperacijskom oporavku koje su kategorizirane u četiri kategorije prema klasifikaciji Clavien-Dindo za obje skupine bolesnika na ONP.

U skupini bolesnika koja je primala oralnu nutritivnu potporu (ONP) u trajanju od dva tjedna bila su 42 bolesnika (20 žena, 22 muškarca). U toj je skupini u kontrolnom razdoblju došlo do pada vrijednosti tjelesne mase (TM) za 5 kg ($P = 0,029$), a bezmasne tjelesne mase (FFM) za 0,85 kg ($P = 0,015$) u usporedbi s mjerenjem nultog dana, odnosno prije početka terapije. U istoj skupini bolesnika došlo je do povećanja vrijednosti faznog kuta (PhA) za $0,18^\circ$ ($P = 0,010$) i količine izvanstanične tekućine (ECW) za 2,56 kg ($P = 0,007$). Vrijednosti mišićne mase (MM) i masa skeletnih mišića (SMM) nakon kontrolnog razdoblja znatno su snižene.

Promjene tjelesnog sastava analiziranog bioimpedancijom (BIA) iscrpno su prikazane u Tablici 4. Rezultat nutritivnog probira nakon završetka nutritivne intervencije u navedenom razdoblju ostao je nepromijenjen u većine bolesnika (83,33%), dok je u 11,90% došlo do poboljšanja nutritivnog statusa nakon dva tjedna ONP-a. Samo su dva bolesnika imala pogoršanje nutritivnog statusa što je zabilježeno porastom vrijednosti NRS 2002 s tri na četiri u kontrolnom razdoblju. Analizom laboratorijskih pokazatelja utvrđen je pad vrijednosti hemoglobina za 7,06 g/L ($P = 0,041$) i ukupnih serumskih proteina za 8,64 g/L ($P = 0,0001$) te albumina za 7,75 g/L ($P = 0,003$). Nadalje, došlo je do porasta upalnih parametara, broja leukocita (za $5,71 \times 10^9/L$, $P = 0,011$) i CRP-a (za 71,75 mg/L, $P = 0,002$). Sve navedene promjene laboratorijskih parametara bile su na razini statističke važnosti i iscrpno su prikazane u Tablici 5. Analizom poslijeoperativnih komplikacija u toj je skupini bolesnika zabilježeno njih 12, od čega po jedna (8,33%) iz I. i III. skupine te 10 (83,33%) iz II. skupine prema klasifikaciji Clavien-Dindo. Prosječna duljina hospitalizacije (LOS) bila je osam dana ($SD = 2,6$ dana).

Tablica 4. Usporedba vrijednosti bioimpedancijskih parametara tjelesnog sastava prije i dva tjedna nakon primjene oralne nutritivne potpore

Parametar	Početno mjerjenje (nulti dan)	Drugo mjerjenje (nakon 2 tjedna ONP- a)	Razlika vrijednosti		<i>P</i>
			Srednja vrijednost	95% CI	
TM; kg	78,20±14,39	73,20±20,77	-5,00±14,32	-9,46,-0,53	0,029 †
BF; %	26,47±9,33	29,19±11,41	2,71±8,70	0,00,5,42	0,049 †
BMI; kg/m ²	25,40 (23,40-28,00)	25,50 (23,25-27,90)	-0,20	-0,35,-0,05	0,016 ‡
FM; kg	20,92±8,39	22,093±8,81	1,17±3,35	0,13,2,22	0,028 †
FFM; kg	57,28± 11,75	56,43±11,57	-0,85±2,17	-1,53,-0,17	0,015 †
TBW*; %	37,70 (32,80-46,90)	48,25 (43,30-53,60)	7,60	5,20,10,70	<0,0001 ‡
ECW; kg	17,71±2,82	20,27±8,97	2,56±8,89	-0,21,5,33	0,007 †
ICW*; kg	20,25 (17,70-26,80)	20,05 (17,10-25,80)	-0,70	-1,25,-0,20	0,007 ‡

Impedancija; Ω	576,36±92,69	591,17±84,69	14,81±48,92	-0,43, 30,05	0,057†
PhA; °	4,95±0,74	5,14±0,71	0,18±0,43	-0,05,0,32	0,010 †
MM*; kg	52,20 (44,08-64,23)	52,20 (43,48-62,60)	-0,85	-1,45,-0,15	0,012 ‡
SMM; kg	30,93±7,57	29,91±6,87	-1,02±1,67	-1,94,-0,10	0,033 †
ECW/TBW; %	44,85±2,58	45,77±3,56	0,92±2,80	0,50,1,79	0,039 †
ICW/TBW; %	55,15±2,58	54,43±3,44	-0,72±2,26	-1,42, 0,01	0,046 †

TM – tjelesna masa, BF – postotak tjelesne masti, BMI – indeks tjelesne mase, FM – masa masnog tkiva, FFM – bezmasna tjelesna masa, TBW – ukupna tjelesna tekućina, ECW – izvanstanična tekućina, ICW – unutarstanična tekućina, PhA – fazni kut, MM – mišićna masa, SMM – masa skeletnog mišića, ECW/TBW – udio izvanstanične tekućine u ukupnoj tjelesnoj tekućini, ICW/TBW – udio unutarstanične tekućine u ukupnoj tjelesnoj tekućini

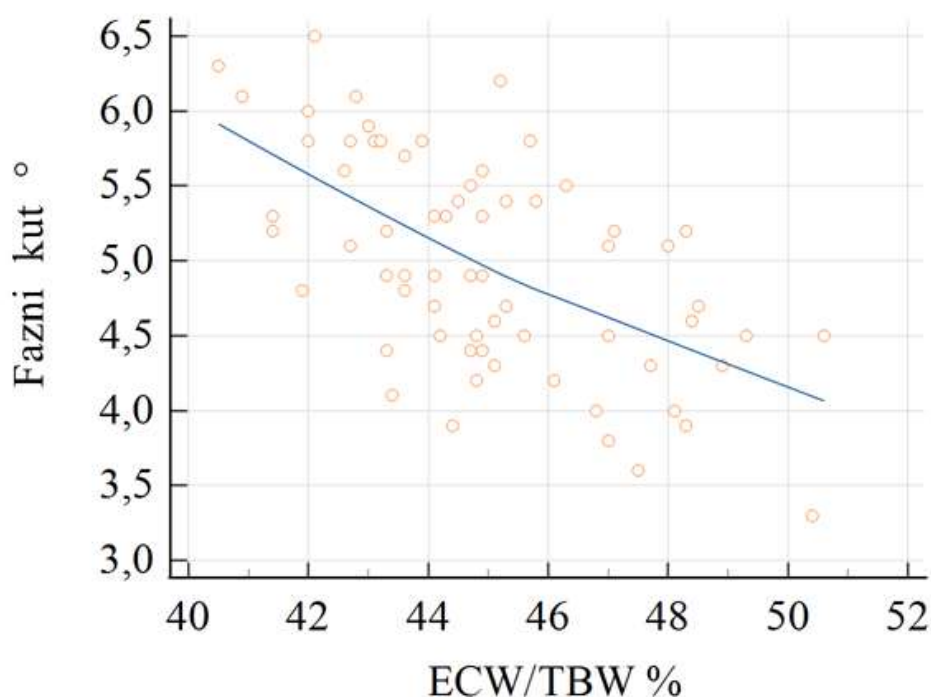
*TBW, ICW i MM prikazani su kao medijan (interkvartilni raspon), a ostale su vrijednosti prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija; † parni t-test, ‡ Wilcoxonov test

Tablica 5. Vrijednosti laboratorijskih parametara u skupini bolesnika na oralnoj nutritivnoj potpori u trajanju od dva tjedna

Lab.vrijednosti	1. - 5. dana prijeoperacijski	1. - 5. dana poslijeoperacijski	Razlika vrijednost		P
			Srednja vrijednost	95 % CI	
Ukupni proteini	68,55±4,78	59,91±4,59	-8,64±4,50	-11,66,-5,61	0,0001 †
Albumini*	42,60 (40,60-44,88)	37,80 (33,83-39,58)	-7,75	-25,50,-4,05	0,003 ‡
Leukociti	6,37±1,95	12,09±11,23	5,71±11,80	1,39,10,04	0,011 †
CRP*	2,00 (0,98-5,23)	79,80 (53,90-103,80)	71,75	51,65,98,70	0,002 ‡
HGB	112,52±22,07	105,45± 12,24	-7,06±18,40	-13,81,-0,32	0,041 †

* prikazani kao medijan (interkvartilni raspon), a ostale su vrijednosti prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

U skupini bolesnika koja je tijekom dužeg razdoblja primala oralnu nutritivnu potporu (tri tjedna) bilo je 30 bolesnika (15 žena, 15 muškaraca). Nakon tri tjedna primjene ONP-a došlo je do porasta vrijednosti faznog kuta (PhA), povećanja postotka tjelesne masti (BF) i količine ukupne tjelesne tekućine (TBW). Nadalje, u istoj su skupini bolesnika BIA mjerenja pokazala pad vrijednosti bezmasne tjelesne mase (FFM) za 1,02 kg ($P = 0,015$) te izvanstanične (ECW) i unutarstanične tekućine (ICW). Nadalje, za obje skupine pronađena je znatna negativna korelacija ($P < 0,0001$) između ECW/TBW omjera i PhA nakon završene nutritivne intervencije (Slika 6). Navedena korelacija prezentirala se porastom vrijednosti PhA uz istodoban pad vrijednosti ECW/TBW omjera. Promjene tjelesnog sastava analiziranog bioimpedancijom (BIA) iscrpno su za tu skupinu bolesnika prikazane u Tablici 6.



Slika 6. Prikaz korelacije ECW/TBW omjera i faznog kuta nakon završene oralne nutritivne potpore (svi bolesnici na ONP-u)

Nutritivni status poboljšao se u 26,67% bolesnika dok je u 70% bolesnika nakon tri tjedna primjene ONP-a rezultat nutritivnog probira ostao nepromijenjen. Samo je jedan bolesnik imao porast vrijednosti NRS 2002. Analizom laboratorijskih pokazatelja utvrđen je statistički bitan pad vrijednosti hemoglobina, a vrijednosti ukupnih proteina i albumina imali

su očekivani trend pada u poslijeoperacijskom razdoblju (Tablica 7). U toj su skupini bolesnika zabilježene dvije poslijeoperacijske komplikacije, i to po jedna komplikacija u II. i III. skupini prema klasifikaciji Clavien-Dindo. Hospitalizacija je u toj skupini trajala kraće u odnosu na prvu skupinu bolesnika, odnosno sedam dana. Iscrpan prikaz mjerenih vrijednosti nalazi se u Tablici 8.

Tablica 6. Usporedba vrijednosti bioimpedancijskih parametara tjelesnog sastava prije i nakon tri tjedna oralne nutritivne potpore

Parametar	Početno mjerenje (nulti dan)	Drugo mjerenje (nakon 3 tjedna ONP-a)	Razlika vrijednosti		<i>P</i>
			Srednja vrijednost	95% CI	
TM; kg	73,49±15,02	73,40±14,74	-0,09±1,62	-0,70,0,52	0,754†
BF; %	24,89±8,41	26,22±7,42	1,33±2,55	0,38,2,28	0,008†
BMI; kg/m ²	24,93±4,35	24,90±4,31	-0,03±0,57	-0,24,0,18	0,777†
FM; kg	18,61±8,10	19,53±7,66	0,92±1,72	0,28,1,56	0,007†
FFM; kg	54,88±11,13	53,86±10,46	-1,02±2,16	-1,82,-0,21	0,015†
TBW; %	38,49±8,09	48,57±7,51	10,08±9,13	6,67,13,48	0,0001†
ECW; kg	17,09±3,03	16,82±2,83	-0,27±0,52	-0,47,-0,08	0,008†
ICW; kg	21,40±5,17	20,66±4,46	-0,74±1,43	-1,27,-0,20	0,009†
Impedancija; Ω	575,97±109,16	595,07±97,94	19,10±39,90	4,20,34,00	0,014†
PhA; °	4,68±0,68	4,77±0,70	0,09±0,42	0,06,0,25	0,237†

MM; kg	51,43±10,09	50,51±9,51	-0,92±2,07	-1,70,-0,13	0,020 †
SMM; kg	26,93±6,33	26,21±5,37	-0,72±1,89	-2,07,-0,63	0,259†
ECW/TBW*; %	45,15 (43,30-46,10)	44,85 (43,60-47,00)	0,45	0,05,0,85	0,034 ‡
ICW/TBW*; %	54,75 (53,90-56,70)	55,20 (54,20-56,40)	-0,25	-0,70, -0,15	0,197‡

TM – tjelesna masa, BF – postotak tjelesne masti, BMI – indeks tjelesne mase, FM – masa masnog tkiva, FFM – bezmasna tjelesna masa, TBW – ukupna tjelesna tekućina, ECW – izvanstanična tekućina, ICW – unutarstanična tekućina, PhA – fazni kut, MM – mišićna masa, SMM – masa skeletnog mišića, ECW/TBW – udio izvanstanične tekućine u ukupnoj tjelesnoj tekućini, ICW/TBW – udio unutarstanične tekućine u ukupnoj tjelesnoj tekućini

*ECW/TBW i ICW/TBW prikazani su kao medijan (interkvartilni raspon), a ostale su vrijednosti prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

† parni t-test, ‡ Wilcoxonov test

Tablica 7. Vrijednosti laboratorijskih parametara u skupini bolesnika na ONP u trajanju od tri tjedna

Lab. vrijednosti	1.-5.dana prijeoperacijski	1.-5. poslijeoperacijski	Razlika vrijednost		P vrijednost
			Srednja vrijednost	95% CI	
Ukupni proteini	73,00±2	65,00±8,04	-8,00±9,20	-22,64,6,64	0,180†
Albumini	42,58±3,58	37,80 ±5,29	-4,78±3,94	-11,05,1,50	0,093†
Leukociti	6,99±2,08	15,82±20,60	8,84±21,15	-0,79,18,47	0,070†
CRP*	10,95 (5,10-20,35)	95,65 (52,25-113,35)	70,08	52,50,101,2 0	0,075‡
HGB	122,05±19,44	110,95±21,85	-11,10±19,38	-19,92,-2,27	0,016 †

CRP – C-reaktivni protein, HGB – hemoglobin

*prikazani kao medijan (interkvartilni raspon), a ostale su vrijednosti prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

† parni t-test, ‡ Wilcoxonov test

Tablica 8. Broj poslijeoperacijskih komplikacija prema klasifikaciji Clavien-Dindo

ONP*	Klasifikacija Clavien-Dindo
------	-----------------------------

	I	II	III	IV
2 tjedna	1 (100%)	10 (90,90%)	1 (50%)	-
3 tjedna	-	1 (9,10%)	1 (50%)	-
Ukupno	1	11	2	0

*ONP – oralna nutritivna potpora

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se vrijednost faznog kuta povećala u svih bolesnika nakon nutritivne intervencije EPA pripravcima, s tim da je to povećanje bilo na razini statističke važnosti u skupini bolesnika koja je oralnu nutritivnu potporu (ONP) primala dva tjedna, a u skupini koja je ONP primala tri tjedna zabilježen je trend njegova porasta. U zdravih ljudi vrijednosti faznog kuta (PhA) kreću se od 5 do 7° (39). Općenito govoreći, niže vrijednosti faznog kuta sugeriraju staničnu smrt ili oštećenje staničnog integriteta, a više vrijednosti označavaju veću količinu intaktnih staničnih membrana, odnosno zdravih stanica (40). Malnutricija može dovesti do poremećaja električnih svojstava tkiva što izravno utječe na fazni kut (41). Navedeni porast PhA nakon nutritivne intervencije može se objasniti i nutritivnim statusom u objema skupinama bolesnika koji je bio ili očuvan na prethodnoj razini ili poboljšan. Istraživanja su pokazala da vrijednosti PhA ne ovise samo o spolu, dobi i nemasnoj tjelesnoj masi nego i o distribuciji unutarstanične i izvanstanične tekućine (42). U ovom istraživanju pokazalo se da je u objema skupinama nakon primjene ONP-a došlo do povećanja ukupne tjelesne tekućine (TBW) i smanjenja bezmasne tjelesne mase (FFM), mišićne mase (MM) i unutarstanične tekućine (ICW) pa je izgledno da zabilježeni porast PhA odražava promjene tih međuovisnih parametara tjelesnog sastava. Bitno je naglasiti mogućnost da je razlika u statističkoj značajnosti porasta faznog kuta između skupina posljedica relativno malog uzorka bolesnika na kojem se ta važnost nije mogla dokazati u objema skupinama.

Kao što je ranije istaknuto, PhA je dobar prediktor stanične količine i kvalitete, ali i unutarstanične hidracije tijela (42). U teškim bolestima kao što je karcinom zabilježeno je smanjenje količine unutarstanične tekućine uz povećanje izvanstanične tekućine zbog narušenog integriteta staničnih membrana što uzrokuje pokretanje staničnog katabolizma i utječe na mortalitet (42). U objema ispitivanim skupinama bolesnika također je došlo do bitnog smanjenja mase unutarstanične tekućine (ICW). Pokazalo se da trošenje ICW-a može prethoditi evidentnom gubitku tjelesne mase, smanjiti fizičku snagu i imunološki odgovor te povećati osjetljivost na infekcije i posljedično štetne događaje (38). Omjer ECW/TBW odnosi se na proporciju izvanstanične tekućine prema ukupnoj tjelesnoj tekućini i upućuje na edematozno stanje i malnutriciju u bolesnika (43). Chung i suradnici u istraživanju navode da ECW/TBW omjer veći od 0,3985 u bolesnika koji su najmanje tri dana na jedinicama intenzivnog liječenja može biti predisponirajući faktor za poslijeoperacijske komplikacije. U našem istraživanju kod obje skupine bolesnika koji su primali ONP vrijednosti ECW/TBW omjera bile su više od vrijednosti koje navode Chung i suradnici, i to u oba mjerenja, odnosno i prije i nakon završene ONP (43). Nadalje, za obje skupine pronađena je znatna negativna korelacija ($P < 0,0001$)

između ECW/TBW omjera i PhA nakon završene nutritivne intervencije. Navedena korelacija prezentirala se porastom vrijednosti PhA uz istodoban pad vrijednosti ECW/TBW omjera.

Prijeoperacijski gubitak tjelesne mase u bolesnika planiranih za resekciju debelog crijeva povezan je s lošijom prognozom, signifikantnim mortalitetom i produljenom hospitalizacijom (44). Ovo istraživanje pokazalo je znatno smanjenje tjelesne mase u skupini bolesnika koji su ONP dobivali kraće (dva tjedna) u odnosu na drugu skupinu (tri tjedna). Jednak trend zabilježen je i ispitivanjem nutritivnog statusa. Naime, u skupini koja je dulje primala ONP u više je bolesnika došlo do njegova poboljšanja što se, uz postavke multimodalnog perioperacijskog ERAS protokola, odrazilo i na relativnu stabilizaciju tjelesne mase u toj skupini. Nadalje, rezultati ovog istraživanja konzistentni su s rezultatima ostalih studija s obzirom na to da je hospitalizacija bila dulja u bolesnika koji su imali znatan gubitak na tjelesnoj masi, upravo onih bolesnika koji su na nutritivnoj intervenciji bili kraće vrijeme (dva tjedna). U toj istoj skupini zapažen je i veći broj poslijeoperacijskih komplikacija prema klasifikaciji Clavien-Dindo u usporedbi sa skupinom koja je duže primala ONP.

Kombinacija niske mišićne mase i poremećaj fizikalne funkcije (sarkopenija) prisutna je prijeoperacijski u 12% s kolorektalnim karcinomom, a povezuje se sa starijom životnom dobi, nižim indeksom tjelesne mase i višom stopom poslijeoperacijskih komplikacija (45). Bolesnici u skupini s ONP-om u trajanju tri tjedna imali su znatno smanjenje mišićne mase (MM) u odnosu na one u kojih je intervencija s ONP-om trajala kraće. Ipak, ti su bolesnici imali neznatno ukupno smanjenje tjelesne mase, dok je u drugoj skupini došlo do znatnog gubitka tjelesne mase na račun gubitka mase skeletnog mišića (SMM), bezmasnog tkiva (FFM) i unutarstanične tekućine (ICW). Također, bolesnici koji su kraće primali ONP imali su znatno smanjenje mase skeletnog mišića (SMM). Smanjenje mase skeletnog mišića (SMM) povezano je sa sarkopenijom koja pak dovodi do smanjenja funkcionalnog kapaciteta i fizičke kondicije pa je očuvanje nemasne tjelesne mase, osobito one mišićne, esencijalno za potporu imuniteta i cijeljenja (45, 46). Treba istaknuti učinak koji je nutritivna intervencija imala u skupini bolesnika koja je istu primala tijekom tri tjedna. Naime, unatoč početno nižim vrijednostima SMM, dulje trajanje nutritivne intervencije, u kombinaciji s postavkama ERAS protokola, dovelo je do relativnog očuvanja mase skeletnog mišića što se odrazilo i na znatno manji broj poslijeoperacijskih komplikacija.

Radikalni kirurški zahvati resekcije kolorektalnog karcinoma rezultiraju stimulacijom katabolizma i depresijom imunološke funkcije u bolesnika (42). U skupini s ONP-om u trajanju od dva tjedna zabilježen je, u oba mjerenja, znatan pad vrijednosti ukupnih proteina, serumskih

albumina i hemoglobina te znatni porast leukocita i CRP-a. U skupini s ONP-om u trajanju od tri tjedna te se vrijednosti nisu znatno mijenjale te je zabilježen trend njihova smanjenja. Smanjenje koncentracije cirkulirajućih albumina i porast CRP-a povezani su sa slabijim ishodima u bolesnika s KRK-om (47). Meyer i suradnici pokazali su da je hipoalbuminemija povezana s pojavom poslijeoperacijskih komplikacija, duljim LOS-om i većim mortalitetom (47). Rezultati ovog istraživanja u skladu su s podacima iz literature s obzirom na to da je u skupini s kraćim trajanjem nutritivne intervencije bio izraženiji pad proteina, veći broj poslijeoperacijskih komplikacija te dulji LOS. Prevalencija prijeoperacijske anemije (< 120 g/L) u bolesnika s KRK-om varira s obzirom na lokaciju tumorske lezije (48). U ovom su istraživanju obje skupine na kraju nutritivne intervencije imale bitan pad razine hemoglobina premda je on bio izraženiji u skupini bolesnika koja je kraće primala ONP. Potrebno je istaknuti da su ti bolesnici već i prije intervencije bili anemični, odnosno vrijednost hemoglobina bila je niža od donje granice referentnih vrijednosti. Baron i suradnici analizirali su podatke 39309 nekardiokirurških bolesnika i utvrdili da je prijeoperacijska anemija bitno povećavala rizik poslijeoperacijskog mortaliteta, duljinu hospitalizacije te rizik respiratornih, urinarnih, septičkih i tromboembolijskih komplikacija i infekcije rane (48, 49). I u ovom je istraživanju evidentno da su upravo anemični bolesnici s dodatnim padom hemoglobina u poslijeoperacijskom razdoblju, u skupini koja je primala ONP tijekom dva tjedna, imali znatno više poslijeoperacijskih komplikacija.

Nutritivna prehabilitacija, samostalno ili u kombinaciji s programom tjelovježbe, u bolesnika nakon kolorektalne operacije skraćuje duljinu boravka u bolnici za dva dana (50). Bolesnici u skupini s trajanjem ONP-a od tri tjedna imali su niži LOS u odnosu na skupinu s trajanjem ONP-a od dva tjedna na što je utjecao manji broj poslijeoperacijskih komplikacija.

Zaključno, potrebno je istaknuti nedostatke ove studije. Premda je studija inicijalno dizajnirana prospektivno, zbog epidemioloških je okolnosti dio podataka prikupljan retrospektivno pa oni nisu potpuni. To se ponajviše odnosi na podatke o vrijednostima laboratorijskih parametara i suradnji bolesnika uvidom u pripadajuće dnevnik samoevaluacije. Ograničavajući je čimbenik za tumačenje rezultata relativno mali broj ispitanika uključenih u istraživanje iz jednog centra. Statistički znatne promjene tjelesnog sastava, nutritivnog statusa i laboratorijskih vrijednosti mogle bi se očekivati tek na znatno većem broju bolesnika zbog varijabilnosti tih parametara. Dodatno je ograničenje nedostatak potpunih podataka iz dnevnika samoevaluacije suradnje (*compliance*) pri uzimanju oralne nutritivne potpore zbog čega nije bilo moguće sa sigurnošću utvrditi količinu stvarno konzumiranoga nutritivnog pripravka koji

je bolesnicima prethodno preporučen u dozi od dvije bočice na dan. Pored toga, nedostaju podatci o sastavu standardne dijeta koju su bolesnici konzumirali uz ONP, a što je također moglo utjecati na konačne rezultate. U cilju izbjegavanja prethodno navedenih nedostataka i dobivanja pouzdanih podataka bilo bi potrebno provesti multicentričnu prospektivnu studiju na velikom uzorku bolesnika uz prikupljanje svih podataka prema planiranom hodogramu.

6. ZAKLJUČCI

- Malnutricija je česta u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, a na njezine razmjere utječe anatomska lokacija tumora, vrsta bolesti, stadij bolesti te prijeoperacijska radioterapija ili kemoterapija znatno povećava morbiditet, mortalitet i duljinu hospitalizacije.
- Sustavni pregledi pokazali su da prijeoperacijska imunonutricija kod kirurških bolesnika znatno smanjuje ukupan broj poslijeoperacijskih komplikacija u usporedbi sa standardnom oralnom nutritivnom potporom.
- Pokazalo se da primjena oralnih nutritivnih napitaka s formulacijom koja sadrži eikozapentaensku kiselinu (EPA) smanjuje gubitak tjelesne mase, povećava njezinu bezmasnu komponentu, poboljšava nutritivni status, funkcionalni kapacitet i kvalitetu života.
- BIA analiza tjelesnog sastava iznimno je koristan alat u kliničkoj praksi za identifikaciju bolesnika s niskom bezmasnom tjelesnom masom (FFM), kao jednog od dijagnostičkih kriterija malnutricije. Zbog toga se može koristiti u procjeni rizika poslijeoperacijskih komplikacija.
- Fazni kut izravno je povezan sa zdravom staničnom masom. Vrijednosti $< 2^\circ$ upućuju na bolest, fizičku fragilnost i sniženu stopu preživljenja.
- Svi bolesnici elektivno operirani u Klinici za kirurgiju zbog KRK-a vođeni su prema ERAS protokolu čime se utječe na stabilizaciju nutritivnog statusa, skraćuje duljina hospitalizacije, učestalost i težina poslijeoperacijskih komplikacija.
- U ovom je istraživanju više bolesnika iz skupine koja je dulje primala oralnu nutritivnu potporu (tri tjedna) imalo poboljšanje nutritivnog statusa u odnosu na onu koja je istu primala kraće (dva tjedna).
- Nadalje, uočena je znatna negativna korelacija faznog kuta i udjela izvanstanične tekućine u ukupnoj tjelesnoj tekućini. Navedena korelacija prezentirala se porastom vrijednosti PhA uz istodoban pad vrijednosti ECW/TBW omjera.
- U poslijeoperacijskom razdoblju došlo je do pada vrijednosti ukupnih proteina, albumina i hemoglobina, a vrijednosti CRP-a i leukocita porasle su. Promjena je bila na razini statističke značajnosti samo u skupini koja je kraće primala nutritivnu potporu. Analizom poslijeoperacijskih komplikacija utvrđen je njihov znatno manji broj i kraće trajanje hospitalizacije u skupini koja je dulje primala oralnu imunonutriciju (tri tjedna).

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019;11:164.
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490–502.
4. Daniele A, Divella R, Abbate I, Casamassima A, Garrisi VM, Savino E i sur. Assessment of nutritional and inflammatory status to determine the prevalence of malnutrition in patients undergoing surgery for colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 2017;37:1281–7.
5. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Bilten br. 42. Zagreb, 2020. Hzzj.hr [Internet]. [citirano 14. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf>.
6. American Cancer Society. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal Cancer [Internet]. Cancer.org; 2020 [citirano 9. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://xdocs.cz/doc/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer-uptodatepdf-dokm03qj0mny>.
7. Smith D, Ballal M, Hodder R, Soin G, Selvachandran SN, Cade D. Symptomatic presentation of early colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88:185–90.
8. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ*. 2007;335:715–8.
9. Cuffy M, Abir F, Audisio RA, Longo WE. Colorectal cancer presenting as surgical emergencies. *Surg Oncol*. 2004;13:149–57.
10. Smith GD, Shaw M, Dorling D. Shrinking areas and mortality. *Lancet*. 1998;352:1439–40.
11. Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, i sur. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18:1–6.
12. Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Belac Lovasić I, Krznarić Ž i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva. *Liječ Vjesn*. 2018;140:241–7.
13. Kin C, Kidess E, Poultides GA, Visser BC, Jeffrey SS. Colorectal cancer diagnostics: biomarkers, cell-free DNA, circulating tumor cells and defining heterogeneous populations by single-cell analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13:581–99.
14. Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, Lopes G, Cervantes A, Cruz Correa M, i sur. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *J Glob Oncol*. 2019;5:1–19.

15. Whittle J, Wischmeyer PE, Grocott MPW, Miller TE. Surgical prehabilitation: Nutrition and exercise. *Anesthesiol Clin*. 2018;36:567–80.
16. Negrichi S, Taleb S. Evaluation of nutritional status of colorectal cancer patients from Algerian East using anthropometric measurements and laboratory assessment. *Iran J Public Health*. 2020;49:1242–51.
17. Hegazi RA, Hustead DS, Evans DC. operative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2014;219:1078–87.
18. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22:415-21.
19. Vrdoljak D. Alati probira malnutricije starijih u obiteljskoj medicini. *Acta MedCroatica*. 2015;69:339–45.
20. Gustafsson UO, Ljungqvist O. Perioperative nutritional management in digestive tractsurgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:504–9.
21. Fierens J, Wolthuis AM, Penninckx F, D’Hoore A. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol: prospective study of outcome in colorectal surgery. *Acta Chir Belg*. 2012;112:355–8.
22. Cavallaro P, Bordeianou L. Implementation of an ERAS pathway in colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32:102–8.
23. Carmichael JC, Keller DS, Baldini G, Bordeianou L, Weiss E, Lee L, i sur. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American society of colon and rectal surgeons and society of American gastro intestinal and endoscopic surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:761–84.
24. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BPBW, Fearon KCH, Feldman LS, i sur. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60:289–334.
25. Fujii S, Tsukamoto M, Fukushima Y, Shimada R, Okamoto K, Tsuchiya T, i sur. Systematic review of laparoscopic vs open surgery for colorectal cancer in elderlypatients. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8:573–82.
26. Bauer VP. The evidence against prophylactic nasogastric intubation and oral restriction. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26:182–5.
27. Tsujinaka S, Konishi F. Drain vs no drain after colorectal surgery. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2:3–8.

28. Fiore JF, Castelino T, Pecorelli N, Niculiseanu P, Balvardi S, Hershorn O, i sur. Ensuring early mobilization within an enhanced recovery program for colorectal surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2017;266:223–31.
29. Chapman SJ, Pericleous A, Downey C, Jayne DG. Postoperative ileus following major colorectal surgery: Postoperative ileus following major colorectal surgery. *Br J Surg.* 2018;105:797–810.
30. Jochum SB, Ritz EM, Bhama AR, Hayden DM, Saclarides TJ, Favuzza J. Earlyfeeding in colorectal surgery patients: safe and cost effective. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:465–9.
31. Schreiber A, Aydil E, Walschus U, Glitsch A, Patrzyk M, Heidecke C-D i sur. Earlyremoval of urinary drainage in patients receiving epidural analgesia after colorectal surgery within an ERAS protocol is feasible. *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404:853–63.
32. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer.* 2000;36:177–84.
33. Torgersen Z, Balters M. Perioperative nutrition. *Surg Clin North Am.* 2015;95:255–67.
34. Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res.* 2001;61:3604–9.
35. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD004597.
36. Ræder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK i sur. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clin Nutr.* 2018;37:292–300.
37. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM i sur. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23:1226–43.
38. Tsaousi G, Kokkota S, Papakostas P, Stavrou G, Doumaki E, Kotzampassi K. Bodycomposition analysis for discrimination of prolonged hospital stay in colorectal cancer surgery patients. *Eur J Cancer Care.* 2017;26:12491.
39. Więch P, Chmiel Z, Bazaliński D, Sobolewski M, Sałacińska I. Body composition and selected nutritional indicators in healthy adults-A cross-sectional study. *Glob Adv Health Med.* 2021;10:21649561211021794.

40. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF i sur. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1634–8.
41. Lukaski HC, Singer MG. Phase Angle as a Prognostic Indicator in Cancer [Internet]. Aaai.org. [citirano 10. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.aaai.org/ocs/index.php/SSS/SSS11/paper/viewFile/2416/2899>.
42. Gomes TLN, Soares JDP, Borges TC, Pichard C, Pimentel GD. Phase angle is not associated with fatigue in cancer patients: the hydration impact. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:136973.
43. Chung YJ, Kim EY. Usefulness of bioelectrical impedance analysis and ECW ratio as a guidance for fluid management in critically ill patients after operation. *Sci Rep.* 2021;11:12168.
44. Moghadamyeghaneh Z, Hanna MH, Hwang G, Carmichael JC, Mills SD, Pigazzi A, i sur. Outcome of preoperative weight loss in colorectal surgery. *Am J Surg.* 2015;210:291–7.
45. Burden ST, Gibson DJ, Lal S, Hill J, Pilling M, Soop M i sur. Pre-operative oral nutritional supplementation with dietary advice versus dietary advice alone in weight-losing patients with colorectal cancer: single-blind randomized controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8:437–46.
46. Douglas RG, Shaw JHF. 246–254 Metabolic effects of cancer [Internet]. Ehu.eus. [citirano 14. srpnja 2021.]. Dostupno na: <http://www.oc.lm.ehu.eus/Departamento/OfertaDocente/Fundamentos/Contenidos/articulos/rt%C3%ADculos/CL091.pdf>.
47. Almasaudi AS, Dolan RD, Edwards CA, McMillan DC. Hypoalbuminemia reflects nutritional risk, body composition and systemic inflammation and is independently associated with survival in patients with colorectal cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12:1986.
48. Liu L, Liu L, Liang L-C, Zhu Z-Q, Wan X, Dai H-B i sur. Impact of preoperative anemia on perioperative outcomes in patients undergoing elective colorectal surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:1–7.
49. Musallam, K M, Tamim, H M, Richards, T, Spahn, D R, Rosendaal, F R, Habbal, A. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: aretrospective cohort study. *The Lancet.* 2011;378:1396–407.
50. Gillis, C, Buhler, K, Bresee, L, Carli, F, Gramlich, L, Culos-Reed, N i sur. Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo

colorectal surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;155:391410.

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj je ovoga istraživanja utvrditi učinak perioperacijske imunonutricije na nutritivni status, sastav tijela, upalni profil i poslijeoperacijske ishode u bolesnika s nemetastatskim kolorektalnim karcinomom.

Ispitanici i metode: Provedeno je prospektivno istraživanje koje je uključivalo 72 bolesnika planiranih za elektivni kirurški zahvat zbog nemetastatskoga kolorektalnog karcinoma. Svi su bili liječeni u Klinici za kirurgiju KBC-a Split u razdoblju od 20. ožujka 2020. do 5. svibnja 2021., u skladu s protokolom ubrzanog oporavka nakon kirurškog zahvata (ERAS). Podatci su prikupljeni pretragom dokumentacije povijesti bolesti bolesnika, softvera bioimpedancijske vage (Tanita, MC-780 MA) i upitnika za procjenu nutritivnog rizika (NRS 2002).

Rezultati: U ovom je istraživanju više bolesnika imalo poboljšanje nutritivnog statusa u skupini koja je dulje primala oralnu nutritivnu potporu u odnosu na onu skupinu koja je primala kraće. Od ukupnog broja bolesnika, nakon završene nutritivne intervencije, 18,05% bolesnika imalo je niži skor nutritivnog probira u odnosu na inicijalni nutritivni probir. Ukupni proteini, albumini i hemoglobin snizili su se nakon operacije kod obje skupine bolesnika, a CRP i leukociti povisili su se. Razlika u navedenim parametrima bila je naglašenija u skupini koja je kraće primala nutritivnu potporu. Nadalje, utvrđen je manji broj poslijeoperacijskih komplikacija u skupini koja je dulje primala oralnu imunonutritivnu potporu, a u istoj je skupini hospitalizacija trajala kraće. U ovom istraživanju uočena je znatna negativna korelacija između faznog kuta i udjela izvanstanične tekućine u ukupnoj tjelesnoj tekućini kod svih bolesnika.

Zaključak: Nutritivna intervencija dovela je do poboljšanja nutritivnog statusa u 18,05% bolesnika. Razlika u vrijednostima upalnih parametara prije i poslije operacije bila je izraženija u skupini u kojoj je nutritivna intervencija trajala kraće. U skupini koja je duže primala oralnu nutritivnu potporu bilo je manje komplikacija poslije operacije te je hospitalizacija bila kraća.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The aim of this study was to determine the effect of perioperative immunonutrition on nutritional status, body composition, inflammatory profile, and postoperative outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer.

Subjects and Methods: A prospective study was conducted and included 76 patients planned for elective surgery for non-metastatic colorectal cancer. All were treated at the Surgery Department of University Hospital Split in the period from March 20, 2020 to May 5, 2021 in accordance with the protocol of enhanced recovery after surgery (ERAS). Data were collected by searching patient history records, bioimpedance scale software (Tanita, MC-780 MA), and nutritional risk assessment questionnaires (NRS 2002).

Results: In this study, more patients had an improvement in nutritional status in the group that received oral nutritional support longer than those that received shorter. Of the total number of patients, after completing the nutritional intervention, 18.05% of patients had a lower nutritional screening score compared to the initial nutritional screening. Total protein, albumin, and hemoglobin decreased after surgery in both groups of patients receiving oral nutritional support, and CRP and leukocytes increased. The difference in these parameters was more pronounced in the group receiving shorter course of nutritional support. Furthermore, a lower number of postoperative complications were found in the group that received oral immunonutrient support for a longer period of time, and in the same group there was a shorter length of hospitalization. In this study, a significant negative correlation was observed between the phase angle and the proportion of extracellular in total body fluid in all patients.

Conclusion: Nutritional intervention led to an improvement in nutritional status in 18.05% of patients. The difference in the values of inflammatory parameters before and after surgery was more highlighted in the group in which the nutritional intervention lasted shorter. In the group that received oral nutritional support for longer period, there were fewer postoperative complications and the length of hospitalizations was shorter.

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Ivan Kapitanović

Datum rođenja: 13. listopada 1996.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Doverska 23, 21 000 Split

OBRAZOVANJE

2003. – 2011. – Osnovna škola Mertojak, Split

2011. – 2015. – III. gimnazija (Prirodoslovno-matematička gimnazija) Split

2015. – 2021. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno korištenje engleskog jezika

Poznavanje njemačkog jezika

Vozačka dozvola B kategorije

11. PRILOZI

Prilog 1. Upitnik o pridržavanju korištenja nutritivnih dodataka

1. TJEDAN	2. TJEDAN
1.DAN	1.DAN
Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK	Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO NI JEDAN NAPITAK
2. DAN	2. DAN
Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK	Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK
3. DAN	3. DAN
Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK	Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK
4. DAN	4. DAN
Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK	Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK
5. DAN	5.DAN
Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK	Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK
6. DAN	6. DAN
Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK	Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK
7. DAN	7. DAN
Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK	Danas sam popio/la: ☐ 2 BOČICE ☐ 1 BOČICU ☐ 1/2 BOČICE ☐ NISAM POPIO PROPISANI NAPITAK



KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/21-01/66
Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-21-02

Split, 04.05.2021.

I Z V O D
IZ ZAPISNIKA SA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 6/2021

4.

Dr.sc. Jasenka Kraljević iz Klinike za kirurgiju KBC-a Split je uputila Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

" Učinak perioperacijske imunonutricije na nutritivni i upalni status te poslijeoperacijske ishode kod pacijenata s ne-metastatskim kolorektalnim karcinomom"

Istraživanje za potrebe izrade diplomskog rada studenta Medicinskog fakulteta Ivana Kapitanovića će se provesti u Klinici za kirurgiju KBC-a Split.

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

Z a k l j u č a k

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.