

# UTJECAJ GASTROEZOFAGEALNOGA REFLUKSA NA KIRURŠKE ŠIVAĆE MATERIJALE PRI EZOFAGOTOMIJI SVINJA - EX VIVO STUDIJA DOKTORSKI RAD Zagreb,

---

**Plichta, Valentina**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:642005>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)





Sveučilište u Zagrebu

VETERINARSKI FAKULTET

VALENTINA PLICHTA

**UTJECAJ GASTROEZOFAGEALNOGA  
REFLUKSA NA KIRURŠKE ŠIVAĆE  
MATERIJALE PRI EZOFAGOTOMIJI  
SVINJA – *EX VIVO* STUDIJA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021.



University of Zagreb

FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

VALENTINA PLICHTA

**INFLUENCE OF GASTROESOPHAGEAL  
REFLUX ON SURGICAL SUTURE  
MATERIALS USED FOR  
ESOPHAGOTOMY IN PIGS - *EX  
VIVO* STUDY**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2021



Sveučilište u Zagrebu

VETERINARSKI FAKULTET

VALENTINA PLICHTA

**UTJECAJ GASTROEZOFAGEALNOGA  
REFLUKSA NA KIRURŠKE ŠIVAĆE  
MATERIJALE PRI EZOFAGOTOMIJI  
SVINJA – *EX VIVO* STUDIJA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:  
prof. dr. sc. Dražen Vnuk

Zagreb, 2021.



University of Zagreb

FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

VALENTINA PLICHTA

**INFLUENCE OF GASTROESOPHAGEAL  
REFLUX ON SURGICAL SUTURE  
MATERIALS USED FOR  
ESOPHAGOTOMY IN PIGS - *EX  
VIVO* STUDY**

DOCTORAL THESIS

Supervisor:  
Professor Dražen Vnuk, PhD

Zagreb, 2021



Sveučilište u Zagrebu  
VETERINARSKI FAKULTET

IZJAVA

Ja, \_\_\_\_\_ (*ime i prezime studenta*), potvrđujem da je moj doktorski rad izvorni rezultat mojega rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/-la drugim izvorima do onih navedenih u radu.

---

(potpis studenta)

Zagreb, 2021.

Zahvaljujem mentoru prof. dr.sc. Draženu Vnuku na dugogodišnjoj podršci, suradnji i predloženim idejama tokom izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem kolegici Mariji Mamić i Danijelu Bonku na tehničkoj podršci i pomoći tokom izvođenja istraživanja.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj potpori i strpljenju.

## SAŽETAK

### Utjecaj gastroezofagealnoga refluksa na kirurške šivaće materijale pri ezofagotomiji svinja – *ex vivo* studija

Proteklih desetljeća gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) sve se češće javlja u populaciji naročito u zapadnim zemljama. Prema definiciji GERB predstavlja stanje u kojem želučani refluksni sadržaj dovodi do razvoja simptoma ili komplikacija. Klinička slika uključuje različite simptome, od žgaravice i regurgitacije do razvoja ozbiljnih komplikacija poput erozivnog ezofagitisa i adenokarcinoma. Niske vrijednosti pH kao i prisustvo bakterija mogu utjecati na proces razgradnje kirurških šivaćih materijala, što može dovesti do ozbiljnih posljedica u slučajevima rekonstrukcije ozljede jednjaka. Cilj ovog istraživanja bio je odrediti učinak kiselih uvjeta i pepsina te sukralfata na čvrstoću šava ezofagotomije.

U ovom istraživanju 54 uzorka jednjaka svinja podijeljena su u 3 grupe prema uvjetima izloženosti lumena jednjaka. Svaka grupa podijeljena je u 3 podgrupe ovisno o vrsti korištenog šivaćeg materijala. Na svim uzorcima učinjen je rez ezofagotomije u duljini od 4 cm smještenom 5 cm od spoja jednjaka sa želucem. Rekonstrukcija je učinjena kirurškim šivaćim materijalom ovisno o pripadnosti pojedinoj podgrupi koristeći Biosyn, PDS II i V-LoC™ 90 debljine 4-0 i jednakih igala. Nakon rekonstrukcije mjerio se intraluminalni tlak pri propuštanju za svaki pojedini uzorak. Za mjerenje intraluminalnog tlaka korištene su 2 različite tehnike. Kod standardne tehnike intraluminalni tlak pri propuštanju mjereno je pomoću komorice za mjerenje arterijskog tlaka i ubrizgavanja otopine metilenskog modrila. Kod novog modela tehnike mjerenja jednjaci su upuhivani pomoću anesteziološkog uređaja koristeći cikluse višeg tlaka kako bi se oponašala peristaltika jednjaka. U kontrolnoj skupini intraluminalni tlak pri propuštanju mjereno je pomoću obje tehnike dok se u ostalim skupinama on mjerio samo novim modelom. U skupinama GERB i GERB+sukralfat rekonstrukcija je učinjena sa šivaćim materijalima koji su 5 dana bili izloženi djelovanju pepsina i kiselih uvjeta. Nakon rekonstrukcije ezofagotomije u skupini GERB lumen jednjaka izložen je kiselim uvjetima u trajanju 60 minuta te je potom testiran intraluminalni tlak pri propuštanju. U skupini GERB+sukralfat tekući oblik sukralfata apliciran je u lumen jednjaka u trajanju 5 minuta nakon čega se izložio kiselim uvjetima. Nakon testiranja intraluminalnog tlaka



6 uzoraka iz svake skupine histološki je pregledano kako bi se uočila oštećenja sluznice. Vlačna čvrstoća i maksimalno produljenje niti određeni su za korištene šivaće materijale kontrolne skupine i onih izloženih kiselim uvjetima i pepsinu.

Rezultati istraživanja pokazuju da je tlak izmjeren novom metodom značajno veći od tlaka mjenog standardnom metodom, te su oni u pozitivnoj korelaciji. Uspoređujući vrijednosti intraluminalnog tlaka mjenog novom metodom u kontrolnoj skupini značajno više uzoraka podskupine V-Loc je propuštalo pri ciklusu koji odgovara unosu krutog sadržaja. Vrijednosti intraluminalnog tlaka u skupini GERB+sukralfat podskupini V-Loc značajno su više od ostalih podskupina. Histopatološkom pretragom opsežnija oštećenja sluznice jednjaka uočena su u skupinama GERB i GERB+sukralfat. Od korištenih šivaćih materijala V-Loc<sup>TM</sup> 90 posjeduje značajno nižu vlačnu čvrstoću, te ima manju elastičnost od ostalih materijala. Kiseli uvjeti povećali su maksimalno produljenje niti PDS II dok su se kod V-Loc<sup>TM</sup> 90 vrijednosti dodatno smanjile.

**Ključne riječi:** gastroezofagealna refluksna bolest, jednjak, *ex vivo* studija, intraluminalni tlak, ezofagotomija, vlačna čvrstoća.

## SUMMARY

Over the last two decades, gastroesophageal reflux disease (GERD) has increasing prevalence in human population, especially in western countries. By the definition GERD is a condition in which the reflux of gastric contentment into esophagus is causing symptoms or complications. Clinical presentation includes variety of symptoms, ranging from typical ones such as heartburn and regurgitation, or coughing and sleep disturbances, to severe complications such as erosive esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma.

Surgical procedures on esophagus are performed in different pathological conditions and one of them is esophageal perforations. Primary reconstruction and total esophagectomy are mostly used techniques for surgical management of esophageal perforation. Appearance of wound dehiscence as a complication of esophagotomy used for primary reconstruction of esophageal reconstruction can range from 25-50%. Presence of body fluids such as urine, bacteria or pH values can influence on resorption of used suture materials. Increased suture degradation therefore can have fatale consequence.

Aim of this study was to determine the effect of pepsin, HCl and sucralfate on strength of esophagotomy reconstruction line and to compare two different methods for intraluminal pressure measurement. We presumed that application of sucralfate for 5 minutes can reduce influence of pepsin and HCl solution on esophagotomy suture line. Also, our presumption was that mucosal exposure to 1% solution of pepsin and HCl pH 2 can simulate GERD and reduce leakage pressure of esophagotomy suture line.

In this study 54 porcine esophagus were tested and divided in 3 groups based on conditions in which esophagotomy suture were exposed (control group, GERD, GERD + sucralfate). Each group contained 3 subgroups based on suture material used for esophagotomy closure (Biosyn, PDS II and V-Loc). Esophageal tissue samples were obtained from fresh slaughtered pigs of both sexes weighting from 100 to 120 kg. During testing only the caudal parts of esophagus were used in length of 15 cm. The longitudinal 4 cm long esophagotomy incision were performed 5 cm cranial to lower esophageal sphincter throughout all layers. Esophagotomy closure were performed based on subgroups classification with one of the suture materials (Biosyn, PDS II and V-Loc<sup>TM</sup> 90) size 4-0 using simple continuous pattern including all esophageal layers. During

reconstruction each suture bite was placed at intervals of 2-3 mm and 3 mm from the cut edge of the incision. In Biosyn and PDS II subgroup sutures were tied with 2 square knots placed on each side of incision line, and in V-Loc subgroups suture was secured by pulling a suture and needle through fixed loop in the beginning of closure technique and cutting the strand 0,5 – 1 cm after the last tissue passing. For every suture material used for esophagotomy reconstruction needle size and shape was identical, half circle with rounded tip and body and diameter of 17 mm.

After performing esophagotomy, compressed esophageal diameter were measured in the middle part of incision line and recorded. The 2 opposite passing's through the tissue were named as trans-stabs and their number was recorded.

After the reconstruction of esophagotomy, the intraluminal pressure was tested for each sample. In the standard technique of intraluminal pressure testing both ends of esophagus were closed with tissue clamps. On the cranial portion of esophagus, the methylene blue dye diluted with saline was injected with infusion pump connected on catheter and hypodermic needle at rate 100 ml/h. Intraluminal pressure was measured by needle inserted in caudal part of esophagus connected to blood pressure transducer and patient monitor. Moment when leakage of blue coloured solution on the suture line was observed the intraluminal measured pressure was recorded and named as pressure 1.

With the new model of intraluminal pressure testing, endotracheal tube (inner diameter 5,5-7mm) was inserted at the cranial part of esophagus and fixed with a band. Endotracheal tube was connected to anaesthesia ventilation machine to imitate esophageal peristalsis. Caudal part of the esophagus was occluded with tissue clamp. On the anaesthesia machine, positive end expiratory pressure (PEEP) was set at value of 4 cm H<sub>2</sub>O and testing started at peak inspiratory pressure (PIP) of 10 cm H<sub>2</sub>O. Air flow was set for 1 L/min. Test sample was then submerged into water to detect air bubbles present at leakage. During first minute of ventilation esophagus was inflated 12 times with inspiration expiration ratio 1: 1 set as cycle 1 which represented liquid bolus. During the second minute esophagus was inflated 4 times set as cycle 2 which represented solid bolus. After 2 minutes of ventilation with both cycles PIP was gradually increased by 2 cm H<sub>2</sub>O using cycles 1 and 2 until the leakage occurred. When the presence of air bubbles in water was noted, the PIP used for ventilation was recorded and named pressure 2. Data for cycle type and location of leakage was also recorded. In control group intraluminal

pressure was tested with standard and new technique while in other groups the intraluminal pressure was tested only with new technique.

Dilatation of esophagus was categorised if the diameter of esophagus at leakage was  $> 30$  mm. Values of intraluminal pressure 1 and 2  $> 30$  mmHg recorded during experiment were named insufficient peristalsis.

In the control group sutures used for esophagotomy closure or esophageal lumen weren't exposed to abnormal conditions while in groups GERD and GERD + sucralfate the reconstruction of esophagotomy were done by suture material held 5 days in acid conditions.

Suture acid conditions were imitated by 5 days long immersion of suture material in acidic solution of 1% pepsin with HCl to pH 2 inside of thermostat on  $37^{\circ}\text{C}$  at 5 %  $\text{CO}_2$ .

In the GERD group after the reconstruction of esophagotomy with suture materials held for 5 days in acidic conditions the lumen of esophagus was infused with solution of 1% pepsin in sterile solution acidified with HCl at pH 2. The acidic solution was infused inside of esophageal lumen with perfusion pump at rate 1 ml/min during 1 h with catheter placed on cranial part of esophagus. After infusion of acidic solution esophagus were rinsed with saline at rate 200 ml/h for 2 minutes and then submersed in water and the intraluminal pressure was tested with new method for testing.

For testing the protective influence of sucralfate on esophageal mucosa in the group GERB + sucralfate 1 g of liquid form of sucralfate was applied with catheter and syringe inside of esophageal lumen after the reconstruction with suture material held in acidic conditions for 5 days. After 5 minutes of contact time for sucralfate, the esophageal lumen was treated with pepsin and HCl solution in the same manner as the control group.

From all groups 6 samples were taken to histological examination 24 h after the intraluminal pressure testing. After obtaining the esophageal samples they were fixed in 10 % buffered formalin solution for 24 hours. Microscopic samples were dyed in hematoxilin-eozin method and observed under the 10 and 20 X magnification. Histological changes detected in mucosal layer were classified in 4 degrees based by extent and depth of the mucosal damage in cross section.

Tensile strength and maximal elongation of samples for 3 different suture materials (Biosyn, PDS II and V-Loc<sup>TM</sup> 90) were tested in Laboratory for experimental

mechanic on testing machine with initial speed 20 mm/min and predetermined load of 1 N. Also, the same testing was performed on suture materials incubated in acidic conditions described earlier.

In this study results showed that values for pressure 1 and pressure 2 are in statistically significant positive correlation. Values for pressure 1 were significantly lower for 21.27 mmHg than values for pressure 2 ( $p < 0.001$ ). In subgroup V-Loc delta for pressure values were significantly higher than ones measured in other groups ( $p = 0.02$ ). In control group categorisation for ineffective esophageal peristalsis showed significantly higher number of ineffective peristalses measured with standard technique then with the new technique ( $p < 0.01$ ).

Analysis for pressure 2 showed that only in control group subgroup V-Loc significantly more samples showed leakage during testing for solid bolus ( $p = 0.04$ ). In group GERB+sucralfate subgroup V-Loc all the samples showed leakage categorised as functional peristalsis ( $p = 0.02$ ). The same subgroup had significantly higher measured pressure 2 values the other subgroups ( $p = 0.035$ ).

Values for delta and ratio of oesophageal diameter before and after testing depended significantly among groups ( $p < 0.001$ ), and it maintained that dependence in suture material, bolus type and location of leakage categorisation, also values for delta and ratio have positive correlation. Hystopathological examination was performed from 18 samples from 3 groups ( $n = 6$ ). In control group 50% of samples showed degree I of damage in epithelial layer. In group GERB in all samples the damage was classified as degree II with multifocal areas of degree III at 5 % of cross section area. Group GERB+sucralfate had more than 90% of mucosal area affected with degree II damage and 10 % of degree III.

Tensile strength of total suture materials sample (control and acid) varied statistically for suture material between V-Loc<sup>TM</sup> 90 having lower value than Biosyn ( $p = 0.018$ ). Maximal elongation before breaking varied also among subgroups were V-Loc had the lowest values comparing to Biosyn and PDS II ( $p = 0.013$ ). When submersed in acidic condition V-Loc<sup>TM</sup> 90 maintained lower values of maximal elongation before breaking comparing to PDS II ( $p = 0.02$ ).

Limitations of this study are design of *ex vivo* model, small number of samples in subgroups and tensile strength and maximal elongation testing at only one time point for determining influence of acidic conditions on suture materials.

According to the results of this study, it can be concluded that our newly described model for intraluminal pressure at leakage showed good and repeatable results so it can be used as an intraluminal pressure testing technique.

New technique for measurement of intraluminal pressure at leakage can be used in *ex vivo* and *in vivo* models regarding on its technical construction and necessary equipment.

Based on histological findings observed in esophageal mucosa, the 1% pepsin and HCl solution of pH 2 have negative influence on esophageal mucosa and can be used as a GERD model in *ex vivo* studies.

Exposure of esophagotomy suture line to 1 % pepsin and HCl solution of pH 2 didn't influence on values of intraluminal pressure at leaking and therefore the durability of suture line was not affected.

Liquid form of sucralfate applied in esophageal lumen for 5 minutes couldn't reduce negative effect of 1% pepsin and HCl solution of pH 2 on esophageal mucosal layer.

V-Loc<sup>TM</sup> 90 suture material possess less tensile strength than Biosyn of the same size although they are made of same material, also it possesses less elasticity compared to Biosyn and PDS-II.

Submersion in acidic solution of 1% pepsin and HCl of pH 2 for 5 days decreased tensile strength values of Biosyn and V-Loc<sup>TM</sup> 90 but not the PDS II. That conditions caused increased maximum elongation for PDS II before breakage. For Biosyn and V-Loc<sup>TM</sup> 90 described acidic conditions decreased elasticity.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, esophagus, *ex vivo* study, intraluminal pressure, esophagotomy, tensile strenght.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA</b> .....	<b>3</b>
2.1 GRAĐA I FUNKCIJA JEDNJAKA .....	3
2.1.1 ANATOMIJA JEDNJAKA.....	3
2.1.2 FUNKCIJA JEDNJAKA .....	5
2.2 GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST .....	8
2.2.1 ETIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA GERB-A .....	8
2.2.2 DIJAGNOSTIKA GERB-A .....	10
2.2.3 LIJEČENJE GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLESTI .....	11
2.3 PERFORACIJE JEDNJAKA I NJIHOVO LIJEČENJE.....	13
2.3.1 UZROCI PERFORACIJE JEDNJAKA .....	13
2.3.2 KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA PERFORACIJA JEDNJAKA .....	15
2.3.3. LIJEČENJE PERFORACIJA JEDNJAKA .....	16
2.4 KIRURŠKI ŠIVAĆI MATERIJALI I NJIHOVA UPOTREBA.....	19
2.4.1 SVOJSTVA KIRURŠKOG ŠIVAĆEG MATERIJALA.....	19
2.4.2 POJEDINI MATERIJALI ZA ŠIVANJE .....	26
2.5 KIRURŠKE IGLE .....	29
2.6 ODABIR REKONSTRUKCIJSKE TEHNIKE .....	30
2.7 ŽIVOTINJSKI MODELI U ISTRAŽIVANJIMA .....	32
2.8 METODE TESTIRANJA TEHNIKA REKONSTRUKCIJE U PROBAVNOM SUSTAVU.....	34

<b>3. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>36</b>
<b>4. MATERIJAL I METODE</b> .....	<b>37</b>
4.1 UZORCI I NJIHOVO PRIKUPLJANJE.....	37
4.2 EZOFAGOTOMIJA.....	37
4.3 OPIS SKUPINA I PODSKUPINA .....	40
4.4 METODE TESTIRANJA INTRALUMINALNOG TLAKA.....	42
4.5 HISTOLOŠKA ANALIZA UZORAKA JEDNJAKA.....	46
4.6 TESTIRANJE KISELIH UVJETA NA VLAČNU ČVRSTOĆU ŠIVAĆIH MATERIJALA.....	48
4.7 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	49
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>50</b>
5.1 RASPODJELA PODATAKA UZORAKA IZMEĐU SKUPINA.....	50
5.2 REZULTATI USPOREDBE TEHNIKA MJERENJA INTRALUMINALNOG TLAKA U KONTROLNOJ SKUPINI .....	51
5.3 USPOREDBA TRETMANA JEDNJAKA I VRSTA KIRURŠKIH ŠIVAĆIH MATERIJALA.....	55
5.3.1 <i>PROPUŠTANJE ŠAVOVA</i> .....	55
5.3.2 <i>UČINKOVITOST PERISTALTIKE</i> .....	56
5.3.3 <i>TLAK PRI PROPUŠANJU ŠAVA EZOFAGOTOMIJE MJEREN NOVOM METODOM (TLAK 2)</i> .....	57
5.4 MIKROSKOPSKA PRETRAGA UZORAKA PO SKUPINAMA .....	61
5.5 STATIČNI VLAČNI TEST - USPOREDBA VRSTA KIRURŠKIH ŠIVAĆIH MATERIJALA.....	64
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>67</b>
<b>7. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>77</b>



<b>8. POPIS LITERATURE</b> .....	<b>78</b>
<b>9. PRILOZI</b> .....	<b>99</b>
9.1 POPIS KORIŠTENIH SKRAĆENICA.....	99
9.2 POPIS SLIKA .....	100
9.3 POPIS TABLICA.....	102
<b>10. KRATKA BIOGRAFIJA</b> .....	<b>103</b>

## 1. UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) prisutna je u ljudi proteklih desetljeća u sve većem postotku u populaciji stanovništva osobito zemalja zapadnog svijeta, te se javlja podjednako u oba spola unutar svih dobnih skupina (RICHTER, 2009.). Ona je praćena pojavom različitim simptomima, od onih tipičnih poput žgaravice i regurgitacije pa sve do kašlja ili poremetnji u spavanju. Svi navedeni simptomi nastaju kao posljedica prisustva refluksnog sadržaja želuca u jednjaku koji može dovesti do oštećenja sluznice jednjaka, pojave ulceracija ili do metaplazije stanica jednjaka koja može prethoditi i razvoju karcinoma (DeVAULT, 2010.). Pojava gastroezofagealnog refluksa (GER) u jednjaku je i fiziološka pojava, ali ona je kratkotrajna te nema kliničkih posljedica. Kod razvoja GERB-a bitno je istaknuti da do bolesti dolazi kada antirefluksni mehanizmi u organizmu nisu u mogućnosti pružiti dostatnu zaštitu jednjaku od prekomjerne i/ili učestale pojave refluksa sadržaja želuca u jednjak (RICHTER, 2009.).

S obzirom na širinu spektra kliničkih simptoma kojima se GERB može manifestirati metode njegove dijagnostike su također različite. Samo postavljanje dijagnoze ove bolesti u kliničkoj praksi može se učiniti empirijski temeljem prisustva simptoma žgaravice, endoskopskom pretragom jednjaka i biopsijom njegove sluznice, mjerenjem intraluminalnog pH jednjaka ili primjenom višekanalne impedancije te manometrijom jednjaka (GAYAWALI i sur., 2018.). Primjena antacida i inhibitora protonske pumpe predstavlja danas glavni način liječenja GERB-a (KATZ i STEIN, 2012.). Uz navedene skupine lijekova u liječenju se može koristiti i sukralfat čija primjena može služiti kao glavni alternativni način liječenja ove bolesti u trudnica ili jedinki u kojih je zabilježena reakcija na prethodno spomenute skupine lijekova (KATZ i CASTELL, 1998., SIMON i MUELLER, 1987.).

Za razliku od GERB-a učestalost perforacije jednjaka znatno je niža u populaciji. Iako se javljaju rijetko, pravovremeno postavljanje dijagnoze te odabir odgovarajuće metode liječenja iznimno su važni koraci u liječenju o kojima ovisi njegov pozitivan ishod zbog visoke stope razvoja komplikacija i smrtnosti. Metode liječenja perforacija jednjaka uključuju konzervativno medikamentozno i operacijsko liječenje, a odabir same metode ovisit će o prvenstveno o mjestu perforacije i njenoj veličini (KAMAR i sur., 2010.). U

određenim slučajevima mjesto perforacije može biti slabo vidljivo te je tada zbog lakše rekonstrukcije svih slojeva jednjaka potrebno učiniti miotomiju (CHIRICA i sur., 2010.). Miotomija jednjaka odnosno ezofagotomija izvodi se i prilikom operacijskog liječenja i drugih bolesti jednjaka poput ahalazije, fisutla jednjaka, divertikula jednjaka ili uklanjanja benignih novotvorina jednjaka (TATUM i PELLEGRINI., 2010.).

Po učinjenim rekonstrukcijama ezofagotomije u *ex vivo* istraživanjima, kako bi se ispitala čvrstoća same rekonstrukcije možemo koristiti metodu mjerenja tlaka pri pucanju tkiva (engl. *bursting pressure*) pomoću tehnika propuštanja tekućine ili zraka. Ova metoda mjeri mehaničku snagu tkiva i treba nužno prikazati u konačnosti bolje rezultate cijeljenja jer u određenim slučajevima veća početna mehanička snaga rekonstrukcije može dovesti do ishemije tkiva i posljedične nekroze (YEGINSU i sur., 2007.). Uz navedenu metodu u *ex vivo* istraživanjima mogu se koristiti i metode mjerenja tlaka pri propuštanju šava pomoću tekućine obojane metilenskim modrilom (FEALEY i sur., 2020.). Tehnike mjerenja tlaka pri propuštanju šava mogu se koristiti i intraoperacijski u svrhu provjeravanja čvrstoće anastomoze na gotovo jednake načine propuštanjem metilenskog modrila (CELIK i sur., 2017.) i propuštanjem zraka (RAMAN i sur., 2015. i ZHOUQIAO i sur., 2016.).

Prilikom operacijskog liječenja raznih bolesti za uspješan ishod liječenja uz odabir odgovarajuće tehnike rekonstrukcije važan je i odabir odgovarajućeg šivaćeg materijala. U današnje vrijeme zbog razvoja tehnologije u proizvodnji kirurških šivaćih materijala na tržištu su prisutne različite vrste materijala koji se mogu koristiti pri rekonstrukciji tkiva. Svaki od tih materijala posjeduje različite osobine te je njihov odabir vezan uz biokompatibilnost samog materijala i tkiva u koje se on ugrađuje. Prisustvo bakterija u tkivu ili promjene u sastavu tekućina u kojim se on nalazi mogu uvelike imati utjecaj na sam šivaći materijal i brzinu njegove razgradnje (SCHMIEDT, 2012.).

Kako bismo ispitali utjecaj bolesti ili različitih uvjeta na određenu kiruršku tehniku ili metodu liječenja često se koristimo životinjskim modelima. Pri odabiru odgovarajućeg životinjskog modela neki od kriterija koje koristimo su anatomska sličnost s čovjekom i prirodna pojavnost same bolesti koju istražujemo (ATTWOOD i sur., 2008.). Zbog sličnosti u građi gastroezofagealnog spoja te mogućnosti stvaranja i praćenja utjecaja GERB-a svinje se mogu koristiti kao animalni model GERB-a u biomedicinskim istraživanjima (SCHOPF i sur., 1997.).

## 2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

### 2.1 GRAĐA I FUNKCIJA JEDNJAKA

#### 2.1.1 ANATOMIJA JEDNJAKA

Jednjak (lat. *esophagus*) predstavlja organ koji je građen kao sluznično-mišićna cijev koja povezuje ždrijelo i želudac. Početni dio jednjaka u svinja i ostalih domaćih životinja prolazi dorzalno uz dušnik i započinje dorzalno od krikoidne hrskavice grkljana. Potom prelazi lijevom stranom dušnika da bi u blizini ulaska u prsni koš ponovno nalijegao dorzalno na sam dušnik. Unutar prsne šupljine jednjak prolazi kroz medijastin iznad račvanja dušnika i baze srca te se nastavlja ventralno do *aorte descendens* i ulazi u trbušnu šupljinu kroz *hiatus esophagus* ošita. Nakon prolaska kroz ošit u trbušnoj šupljini prolazi preko dorzalnog ruba jetre te se spaja s kardijom želuca (KÖNIG i sur., 2009a.). U svinja njegov anatomski početak nalazi se u visini drugog vratnog kralješka (McCRACKIN i SWINDLE, 2016.). S obzirom na smještaj samog jednjaka u tijelu, možemo ga podijeliti na vratni, prsni i trbušni dio (KÖNIG i sur., 2009a.).

U ljudi jednjak je duljine oko 25 cm. Njegova mišićnica je pod stalnim tlakom koji je u svom početnom i završnom dijelu osiguran pomoću sfinktera koji predstavljaju zone visokog tlaka. Dužina ovih zona u ljudi je od 2-4 cm (BROERING i sur. 2009.).

Stjenka jednjaka građena je od 4 četiri sloja koji iz unutra prema van čine sljedeći redoslijed:

- sluznica (lat. *tunica mucosa*)
- submukoza (lat. *tela submucosa*)
- mišićnica (lat. *tunica muscularis*)
- adventicija (lat. *tunica adventitia*) u vratnom dijelu te seroza (lat. *tunica serosa*) u prsnom i trbušnom dijelu.

Površinski sloj sluznice (lat. *epitelium mucosae*) jednjaka prekriven je različito debelim slojem mnogoslojnog pločastog orožnjalog epitela. Debljina ovog sloja ovisi o vrsti i grubosti hrane koja se unosi u organizam. Ispod ovog površinskog sloja epitela nalazi se submukoza. Ona je povezana labavom vezom s epitelom i mišićnicom. U svinja submukoza u svojoj kranijalnoj polovici sadrži sluzne žlijezde. Mišićni sloj sastoji se od

dva mišićna sloja, vanjskog podužnog i unutrašnjeg kružnog sloja koji su u prvom dijelu jednjaka spiralni i kreću se u suprotnim smjerovima. Bliže želucu vanjski sloj mišićnice postaje više podužan dok unutarnji postaje više kružan. Mišićni slojevi su različito građeni u pojedinim životinjskih vrsta, pa tako u svinje najkaudalniji dio jednjaka građen je od glatke mišićnice, a ostali dio od poprečnoprugastog mišićnog tkiva (KÖNIG i sur., 2009a.). U ljudi u početnom dijelu jednjaka mišićnica je građena od poprečnoprugastog mišićja, dok se u srednjoj trećini glatko mišićje isprepliće s poprečnoprugastim mišićjem, a završnu trećinu čine glatkomišićne stanice (BROERING i sur., 2009.). Vanjski sloj jednjaka u vratnom dijelu prekriva adventicija građena od rahlog vezivnog tkiva koje povezuje jednjak s okolnim tkivom, dok se u prsnom dijelu umjesto nje nalazi seroza i čini je *pleura mediastinalis*, a u trbušnoj šupljini peritoneum (KÖNIG i sur. 2009a).

Vaskularizacija jednjaka u ljudi, a i u životinja je segmentalna, pa tako arterijsku krv u vratni dio jednjaka najvećim dijelom dovode grane od *a. thyroidea caudalis (inferioris)*, dok je dodatna opskrba krvlju osigurana od strane grana *a. carotis communis*, *a. subclavia* te *a. vertebralis* i *a. pharyngea ascendens*. Prsni dio jednjaka krvlju opskrbljuju aorta te desne interkostalne i bronhalne arterije. Trbušni dio opskrbljuje se preko *ramus esophageus* što čini granu *a. gastrica sinistra*, te kratkih gastričnih arterija i *a. phrenica inferioris* (KÖNIG i sur., 2009b.). Odvođenje krvi iz vratnog dijela jednjaka u ljudi ide putem vena koje se iz adventicije u vratnom dijelu jednjaka ulijevaju u *v. thyroidea caudalis* (u pasa), te putem *v. cervicalis profunda*, *v. vertebralis* i peritrahealnog venskog plexusa. U prsnom dijelu jednjaka ove vene iz seroznog sloja ulijevaju se u *v. azygos* s desne i *v. hemiazygos* s lijeve strane, te interkostalne vene. U trbušnom dijelu jednjaka vene iz dijela prekrivenog peritoneumom ulijevaju se u portalnu sistemsku cirkulaciju (HIRANO, 2009.). U svinja vaskularizacija je zapravo jednaka s iznimkom što se krv u prsnom dijelu iz jednjaka ulijeva u *v. azygos sinistra* (KÖNIG i sur., 2009b.). Ostale razlike zapravo predstavljaju terminološku razliku zbog položaja tijela pa se tako u životinja pojmovi koji označavaju smjer prema glavi označavaju nazivom *cranialis* umjesto *superioris* što označava položaj prema gore u ljudi, dok se pojmovi koji označavaju smjer prema repu označavaju pojmom *caudalis* u životinja dok u ljudi ih označavamo pojmom *inferioris* što označava donji.

Za inervaciju jednjaka u ljudi zaduženi su *n. sympathicus* i *n. vagus*. Pri tome motorna inervacija uglavnom potječe od strane *n. vagus* koji osigurava parasimpatičku

inervaciju, pa je tako vratni dio jednjaka inerviran s *n. laryngeus sinister* granom *n. vagus*. Grane spomenutih živaca inerviraju kranijalni dio prsnog dijela jednjaka, dok se u središnjem dijelu lijeva i desna grana vagusa isprepliću s jednjačkim simpatičkim pleksusom. Prolaskom kroz ošit u ljudi lijeva i desna grana vagusa dijele se u prednju gastričnu i hepatičnu granu te posteriornu gastričnu i celijačnu granu. Za simpatičku inervaciju jednjaka u ljudi odgovorni su *ggl. cervicale superioris, truncus sympathicus, n. splanchnicus major*, prsni aortni pleksus i *ggl. celiacum* (HIRANO, 2009.). U životinjskih vrsta pa tako i u svinje nema značajnih razlika već uglavnom je riječ samo o terminološkim razlikama (KÖNIG i sur., 2009c.).

Limfu iz vratnog dijela jednjaka odvođe limfne žile u duboke limfne čvorove vrata (*lnn. cervicales profundus*) te u mediastinalne limfne čvorove iz prsnog dijela jednjaka (lat. *lnn. mediastinales*) (KÖNIG i sur., 2009a.).

### 2.1.2 FUNKCIJA JEDNJAKA

Glavna uloga jednjaka u organizmu je prijenos hrane od ždrijela do želuca. Ta uloga osigurana je aktom gutanja koji predstavlja koordiniran proces. Akt gutanja započinje orofaringealnom fazom koju dijelimo na oralnu, ždrijelnu i krikofaringealnu podfazu (tablica 1). Oralna podfaza predstavlja voljni segment uzimanja i žvakanja hrane te formiranje bolusa koji se pomoću jezika prebacuje u ždrijelo. U sljedećoj nesvjesnoj podfazi ždrijelni mišići guraju bolus aboralno, te u sljedećoj krikofaringealnoj podfazi opuštanjem mišićja dolazi do prebacivanja bolusa hrane u kranijalni jednjak. Nakon orofaringealne faze akta gutanja nastavlja se jednjačka faza u obliku progresivnog peristaltičkog vala jednjaka koji započinje dolaskom bolusa hrane u kranijalni cervikalni dio jednjaka, a završava prolaskom zalogaja kroz gastroezofagealni spoj u želudac, što nazivamo gastroezofagealnom fazom (KYLES, 2012.).

Dolaskom bolusa hrane u jednjak peristaltički val započinje kontrakcijom vanjskog longitudinalnog mišićnog sloja jednjaka koji ga skraćuje i širi njegov lumen, na koju se nadovezuje kontrakcija cirkularnog mišićnog sloja koja će smanjiti promjer samog jednjaka. Peristaltički val jednjaka prenosi se tako u smjeru želuca u ljudi brzinom

2 - 4 cm/s. Ovisno o konzistenciji same hrane ovisit će i vrijeme prolaska bolusa kroz jednjak.

Tablica 1. Prikaz podjela faza akta gutanja

<b>Faze akta gutanja</b>	<b>Podfaze akta gutanja</b>
Orofaringealna	<i>oralna</i> <i>ždrijelna</i> <i>krikofaringealna</i>
Jednjačka (ezofagealna)	
Gastroezofagealna	

Vrijeme koje je potrebno za prolazak tekućine kroz jednjak iznosi 1 - 2 sekunde dok za prolazak kašaste hrane treba minimalno 5 sekundi, a krutoj hrani minimalno 9 sekundi kako bi prošla čitavom dužinom jednjaka do same kardije (BROERING i sur., 2009.). Vrijeme prolaska bolusa kroz jednjak ne ovisi samo o vrsti hrane već i o položaju tijela pa je tako sam klirens jednjaka u ljudi sporiji u ležećem položaju naspram uspravnog (POUDEROUX i sur., 1999.). Slični rezultati vezni uz brzinu prilaska uočeni su i u pasa (BONADIO i sur., 2009.).

Jedno od prvih istraživanja u kojem se opisuje peristaltika jednjaka opisao je CANNON, 1907. godine nakon učinjene obostrane vagotomije. Zahvaljujući istraživanjima poput JANSSENS i sur. (1974.) te STACHER i sur. (1979.) i sličnim, danas poznamo različite vrste peristaltike jednjaka. Primarnom peristaltikom tako nazivamo kontrakciju jednjaka koja nastaje nakon gutanja bolusa hrane ili tekućine. Sekundarna peristaltika jednjaka nastaje kao odgovor jednjaka na lokalni senzorni podražaj poput zaostale hrane nakon primarne peristaltike ili refluksa kiseline. Ovaj peristaltički val sam po sebi je sličan primarnom valu s razlikom što nastaje na mjestu senzornog podražaja ili netom ispred njega. U slučaju izostanka veze jednjaka i mehanizma središnjeg pokretanja akta gutanja, lokalno intramuralno u glatkom mišićju

jednjaka moguće je potaknuti peristaltički val kojeg tada nazivamo tercijskom peristaltikom (DIAMANT, 2012.).

U svom istraživanju provedenom na zdravim odraslim ljudima RICHTER i sur., (1987.) su pomoću ezofagealne manometrije uočili da je amplituda kontrakcije primarne peristaltike u distalnom dijelu jednjaka veća nakon uzimanja tekuće hrane i rijetko prolazi 200 mmHg, dok je trajanje amplitude neovisno o vrsti hrane te prosječno iznosi 3,9 sekundi i rijetko prelazi 7 sekundi. Pomoću višekanalne intraluminalne impedancije (MII) i jednjačke manometrije TUTUIAN i CASTEL (2004.) uočili su nepotpun prijenos bolusa hrane pri amplitudama nižim od 30 mmHg s osjetljivosti 85% te specifičnosti 66 %. Stoga se vrijednost amplitude kontrakcije od 30 mmHg smatra najnižom točkom učinkovitosti pražnjenja jednjaka, a smanjenjem amplitude kontrakcije smanjuje se učinkovitost pražnjenja jednjaka.

Na učinak kontrakcije i peristaltike jednjaka utjecaj ima i senzorni odgovor samog jednjaka, pa se tako u ljudi peristaltika može potaknuti i samim aktom gutanja (na prazno) dok je za njenu učinkovitost ipak potreban minimalni volumen (HOLLIS i CASTEL, 1975.). Povećavanjem viskoznosti samog sadržaja povećava se i amplituda kontrakcije i njeno trajanje te se na taj način usporava brzina peristaltike (DOODLEY i sur., 1988.).



## 2.2 GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) u osnovi predstavlja stanje u kojem gastroezofagealni refluks dovodi do razvoja simptoma ili komplikacija. Ona sadrži širok spektar poremećaja, od gastroezofagealnog refluksa s ili bez patološkog utjecaja, pa sve do težih komplikacija refluksne bolesti poput erozivnog ezofagitisa, Barrettovog jednjaka i adenokarcinoma jednjaka. Simptomi povezani s refluksom sadržaja uključuju žgaravicu te regurgitaciju kiselinskog sadržaja. Za razvoj navedenih simptoma, a ponekad i oštećenja sluznice jednjaka odgovaran je kontakt refluksnog materijala i sluznice jednjaka.

### 2.2.1 ETIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA GERB-A

Retrogradni prolazak želučanog soka kroz kardiju i donji jednjački sfinkter smatra se fiziološkom pojavom koja se događa i u zdravoj populaciji ljudi, no prema istraživanjima tek dio njih je kiselog pH < 4 dok većina refluksa ima tek slabo kiseli pH (PEARSON i PARIKH, 2011.). U većine pacijenata s GERB-om kiselina ima glavnu ulogu u razvoju bolesti, odnosno težina refluksnog ezofagitisa te pojavnost komplikacija poput Barrettovog jednjaka povećava se s trajanjem izloženosti kiseline (JONES i GALMICHE, 2005.). Rezultati istraživanja DE CAESTECKER i sur. (1987.) pokazuju da kraća izloženost kiselom sadržaju povezana je s izostankom pojavnosti ezofagitisa dok se povećavanjem trajanja izloženosti povećava stupanj odnosno težina ezofagitisa te da vrijeme uklanjanja (klirens) kiseline iz jednjaka korelira s razvojem višeg stupnja ezofagitisa.

Stupanj oštećenja sluznice jednjaka može se značajno povećati ako je pH refluksnog materijala niži od 2 ili ako je u njemu prisutan pepsin. Smatra se da najrazornije djelovanje na sluznicu jednjaka ima upravo kombinacija kiselog sadržaja i pepsina, jer se njegova enzimska aktivnost aktivira kiselim pH (SIFRIM, 2004.) Pepsini pripadaju skupini proteinaza čiji maksimalni učinak na proteinski supstrat je pri vrijednostima pH 1,9 - 3,6 dok im je aktivnost održana sve do vrijednosti pH 6. Iako mu je aktivnost pepsina zakočena pri navedenoj vrijednosti pH, do njegove denaturacije ne dolazi ni kod vrijednosti pH 7,5. Kao takav, ukoliko je prisutan u refluksom materijalu

može se vezati na sluznicu jednjaka te biti ponovno aktiviran ukoliko uslijede povoljni kiselinski uvjeti poput konzumacije kiselih pića (PEARSON i PARIKH, 2011.). Pretvorba pepsinogena u pepsin događa se u želucu pri vrijednosti pH nižoj od 4 što pogoršava ozljedu sluznice jednjaka uzrokovanu kiselinom (KATZ i STEIN, 2012.). Dokaz o razornom djelovanju pepsina u refluksnom sadržaju iznose TOBEY i sur. (2001.) u istraživanju provedenom na kunićima. Uočene ireverzibilne ozljede međustaničnog prostora nastale pri kratkoj primjeni pepsina u kiselom mediju (pH 3) omogućavaju izloženost epitelnih stanica djelovanju kiseline što u konačnici dovodi do stanične smrti.

Obrambeni mehanizam jednjaka od štetnog učinka kiseline uključuju njeno uklanjanje pomoću jednjačke peristaltike, produkciju bikarbonata, ekspresiju proteina toplinskog stresa (engl. *heat shock protein*), prisustvo mrtvih stanica na površini epitelnog koje štite vitalne stanice te prisustvo sluzi i bikarbonata iz sline (PEARSON i PARIKH, 2001.). Uklanjanje refluksnog materijala iz jednjaka ustvari je predstavlja bifazičan proces. U prvoj fazi dolazi do volumnog uklanjanja refluksnog materijala pomoću sekundarne peristaltike jednjaka. Druga faza predstavlja kemijsko uklanjanje koje je potaknuto vagalnim refleksom, a uključuje gutanje sline i epidermalnih faktora rasta koji u distalnom dijelu jednjaka povisuju pH vrijednost i omogućavaju odvijanje reparacijskih procesa (FRAZZONI i sur., 2017.). Cijeljenje sluznice pomoću reparacijskih procesa zaustavlja se na vrijednostima pH manjim od 6,5 (FROOTAN i sur., 2018.).

Prisustvo ozljede na površini sluznice jednjaka stimulirat će proliferaciju samih stanica što će dovesti do zadebljanja sloja bazalnih epitelnih stanica, no za razliku od sluznice želuca gdje se reparacijski procesi na površini sluznice odvijaju unutar nekoliko sati kod jednjaka ovi procesi su sporiji te će se manje ozljede sluznice jednjaka sanirati kroz nekoliko dana ili tjedana (RICHTER, 2009.).

Prema dosadašnjim spoznajama zbog dugotrajne izloženosti gastroezofagealnom refluksu stanice višeslojnog pločastog epitela sluznice jednjaka transformiraju se u stanice cilindričnog epitela s osobinama crijeva što nazivamo Barrettov jednjak te su kao takve značajno otpornije na djelovanje refluksnog sadržaja (ATTWOOD i sur., 2008.). Takvu promjenu nazivamo metaplazijom, a događa se na razini matičnih stanica. Same metaplazije često su povezane s kroničnim tkivnim oštećenjem i posljedičnom regeneracijom (SLACK, 1986.). Od ukupnog broja pacijenata s GERB-om samo 5-10 % razvije Barrettov jednjak od kojih manje od 5% razvije adenokarcinom jednjaka. Iako se

zna da se adenokarcinom jednjaka razvija prema redoslijedu metaplazija–displazija–karcinom, trenutno je glavna dilema kako predvidjeti razvoj karcinoma u pojedinog pacijenta (KAPOOR i sur., 2015.). U istraživanju CAMERON i sur., (1995.) uočili su prisustvo Barrettovog jednjaka u 100% osoba s adenokarcinomom te velik broj novotvorina samog spoja upravo se nalazi u većoj ili manjoj prisutnoj zoni cilindričnog epitela.

### 2.2.2 DIJAGNOSTIKA GERB-A

Metode dijagnostike GERB-a uključuju ezofagoskopiju, kontinuirano mjerenje kiselosti sadržaja u jednjaku tzv. 24-satna pH-metrija, višekanalna intraluminalna impedancija (MII), kombinirano mjerenje intraluminalne impedancije i pH-metrije te mjerenje bilirubina u sadržaju jednjaka pomoću spektrofotometrije tzv. Bilitec (SIFRIM i sur., 2004.). Jednjačka pH-metrija sastoji se od kontinuiranog mjerenja pH u kaudalnom dijelu jednjaka te omogućava detekciju i kvantifikaciju izloženosti kaudalnog dijela jednjaka želučanoj kiselini, zbog čega se smatra zlatnim standardom u dijagnostici GERB-a. Prema većini stručnjaka pH 4 smatra se krajnjom točkom za postavljanjem dijagnoze kiselinskog refluksa zbog smanjene proteolitičke aktivnosti pepsina i prijavljivanja simptoma od strane pacijenata pri jednjačkom pH 4 (FROOTAN i sur., 2018.). Do sada jedina metoda koja može s visokom osjetljivošću uočiti pojedinačne refluksne je mjerenje impedancije. U slučajevima sporog pada pH vrijednosti u jednjaku pojedini refluksi ne moraju biti detektirani te se stoga kombinacija MII i pH-metrije smatra najboljim načinom uočavanja refluksnih epizoda što daje uvid u funkcioniranje same antirefluksne barijere (SIFRIM i sur., 2004.). Pomoću navedenih metoda koje se koriste u dijagnostici GERB-a SIFRIM (2004.) razlikuje 4 tipa refluksa s različitom prevalencijom i kliničkim značajem u ljudi, a to su: kiselinski refluks bez duodenalnog sadržaja (pH < 4), kiselinski refluks s duodenalnopankreatičkim sadržajem, slabi kiselinski refluks (pH 4 -7) te slabi alkalni refluks.

### 2.2.3 LIJEČENJE GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLESTI

Liječenje GERB-a temelji se na poznavanju patofiziologije nastanka bolesti, prisutnim simptomima i stupnju oštećenja organa. Uz promjene u stilu života poput mijenjanja prehrambenih navika ili prestanka pušenja u liječenju koristi se i medikamentozna terapija koja u idealnim uvjetima treba povećati tlak u donjem sfinkteru jednjaka, povećati sposobnost jednjaka da ukloni refluksni sadržaj i poveća otpor sluznice jednjaka. Medikamentozna terapija stoga podrazumijeva upotrebu lijekova iz skupina antacida, protektora sluznice, prokinetika, antagonista H<sub>2</sub> receptora i kao najčešće korištenih inhibitora protonske pumpe (engl. *proton pump inhibitors* - PPI). Upotreba antacida trebala bi biti svedena samo na primjenu u onih pacijenata s povremenim simptomima žgaravice u svrhu trenutnog olakšavanja simptoma. Prokinetici bi zapravo trebali predstavljati idealni lijek za liječenje GERB-a jer djeluju na primarni patofiziološki uzrok bolesti, ojačavaju donji jednjački sfinkter i ubrzavaju peristaltiku te skraćuju vrijeme izloženosti jednjaka pH kiselijem od 4. Nažalost zbog svojih nuzučinaka njihova primjena je ograničena, a prema dosadašnjim istraživanjima njihova primjena nije pridonijela u cijeljenju erozivnog ezofagitisa ( KATZ i STEIN, 2012).

Lijekovi izbora koji se danas koriste u svrhu liječenja i kontrole GERB-a smatraju se antagonisti H<sub>2</sub> receptora i inhibitori protonske pumpe. Obje navedene skupine lijekova olakšavaju simptome GERB-a na način da inhibiraju želučanu sekreciju i tako povećavaju intragastrični pH iznad 4 čime se utječe i na cijeljenje ozljeda u slučaju ezofagitisa. Prije nego što su PPI bili dostupni, antagonisti H<sub>2</sub> receptora predstavljali su osnovu za liječenje GERB-a. Njihovo djelovanje se temelji na vezanju za samo jedan receptor i slabo utječu na smanjenje kiseline nakon hranjenja (60-70%), dok je njihov učinak najizraženiji u vidu smanjenja produkcije kiseline tijekom noći (JONES i sur., 1987.). Inhibitori protonske pumpe danas predstavljaju najučinkovitiju i najčešće korištenu skupinu lijekova za liječenje GERB-a jer osiguravaju najbolju kontrolu intragastričnog pH unutar 24 h, poglavito u dnevnom periodu, vežući se na SH skupine protonske pumpe te se smatraju lijekom izbora u dugoročnoj kontroli bolesti (KINOSHITA i sur., 2018.).

Sukralfat je po svome sastavu kompleksna sol građena od aluminij hidroksida i polimera sukroznog oktasulfata koji se u kiselim uvjetima polimerizira u viskozni adhezivni gel (HAYAKAWA i sur., 2019.). On djeluje kao protektivna tvar za sluznicu

jednjaka koja se veže na upalno promijenjeno tkivo i sprječava difuziju želučane kiseline i pepsina kroz sluzničku barijeru te na taj način može spriječiti erozivno djelovanje pepsina i žučnih kiselina. Njegova primjena u praksi je relativno ograničena (KATZ i STEIN, 2012.). Zbog male resorpcije nakon peroralne primjene smatra se sigurnim lijekom za liječenje GERB-a u trudnica (KATZ i CASTELL, 1998.), a SIMON i MUELLER (1987.) u istraživanju prikazuju upotrebu sukralfata kao alternativnog lijeka u onih pacijenata kod kojih se uočila reakcija na primjenu antagonista  $H_2$  receptora. Sukralfat pomaže u cijeljenju ozljeda jednjaka nastalih kao posljedica refluksnog ezofagitisa različitim mehanizmima. Jedan od njih je njegova sposobnost mijenjanja sastava refluksnog materijala vežući na sebe pepsin i žučne soli. Drugi mehanizam temelji se na ubrzavanju uklanjanja intraluminalne kiseline vezanjem  $H^+$  iona. Treći mehanizam djelovanja vezan je uz učinak sukroznog oktalsulfata koji direktno smanjuje propusnost  $H^+$  iona kroz tkivo odnosno sluznicu (ORLANDO i TOBAY, 1990.). Njegova dulja primjena pokazuje jednake rezultate na cijeljenje ozljeda sluznice jednjaka kod ezofagitisa kao i primjena antagonista  $H_2$  receptora poput cimetidina (ELSBORG i JØRGENSEN, 1991.).

## 2.3 PERFORACIJE JEDNJAKA I NJIHOVO LIJEČENJE

Pojavnost perforacija jednjaka u populaciji ljudi nije česta. Zbog svoje male prevalencije i čestog razvoja komplikacija stopa smrtnosti kod ove bolesti je velika, a razvoj nespecifičnih kliničkih simptoma često dovodi do postavljanja krivih dijagnoza. Uzroci njihovog nastanka mogu biti različiti, od jatrogenih, spontanih ili posljedično ingestiji stranih tijela. Stopi visoke smrtnosti kod razvoja ove bolesti pridonosi kontaminacija medijastina i pleuralnog prostora koja može dovesti do razvoja sepse i zatajenja organa (GRIFFITS i sur., 2009.).

### 2.3.1 UZROCI PERFORACIJE JEDNJAKA

Sami uzroci perforacije jednjaka mogu biti jatrogeni, uzrokovani traumom jednjaka, stranim tijelima, spontane perforacije tj. Boerhaave sindrom, ingestija korozivnih tvari, posljedica zračenja te perforacije na prethodno promijenjenom jednjaku posljedično nekoj drugoj bolesti (CHIRICA i sur., 2010.).

Jatrogene perforacije mogu nastati kao posljedica intraoperacijske traume na samom jednjaku ili na organima u njegovoj blizini te kao posljedica ezofagoskopije ili širenja ožiljkaste strikture primjenom bužije (CHERNOUSOV i sur., 2009.). Ovaj tip perforacija danas čini većinu od ukupnog broja perforacija jednjaka čiji se postotak kreće od 52 % (WHITE i MORRIS, 1992.) do 77 % (GUPTA i KAMAN, 2004.). Većina tih perforacija uočena je na Killianovom otvoru, odnosno na mjestima užeg lumena jednjaka poput krikofaringealne regije, srednje trećine aortnog luka te ezofagogastričnog spoja (prikaz u tablici 2). Također mjesta uzimanja bioptata neposredno prije ili nakon strikture predstavljaju mjesta povećanog rizika perforacije (BRINSTER i sur., 2004.). Na mjestima prirodnih suženja jednjaka uočavaju se i ozljede nastale kao posljedica prisustva stranih tijela (CHIRICA i sur., 2010.). Radijacijske ozljede jednjaka čine zapravo komplikaciju radijacijske terapije malignih bolesti, dok kemijske ozljede nastaju ingestijom korozivnih tvari poput kiselina i lužina (CHERNOUSOV i sur., 2009.).

Spontane perforacije tj. Boerhaave sindrom predstavljaju barotraumatsku rupturu donje trećine jednjaka nastale uslijed iznenadnog povećanja tlaka unutar lumena jednjaka (koji doseže vrijednosti do 290 mmHg) povezanog s izostankom relaksacije gornjeg

sfinktera jednjaka tijekom povraćanja CHIRICA i sur. (2010.). Hermann Boerhaave u 18. stoljeću po prvi puta opisuje spontanu rupturu jednjaka kod nizozemskog admirala uslijed uzastopnog povraćanja. Ovaj tip perforacija uglavnom se javlja uslijed jakog naprezanja ili povraćanja, no uočene su i prilikom dizanja utega, kašljanja ili poroda (KAMAR i sur., 2010). Kod Boerhaave sindroma perforacije se većinom događaju na lijevoj strani kaudalne trećine jednjaka, podužne su i u prosjeku dužine 2 - 6 cm, što u svome istraživanju na svježim kadaverima potvrđuju KORN i sur. (2007.). Prvi pokušaj kirurškog saniranja ovog tipa perforacije jednjaka učinili su Barrett i Olson 1947.godine.

U ljudi perforacije jednjaka mogu se također dogoditi i na dijelovima jednjaka uslijed promjena uzrokovanih karcinomima (primarnim ili metastatskim), ili infekcijom jednjaka ili organa u njegovoj neposrednoj blizini (pr. kod imunokompromitiranih jedinki) te posljedično nekim bolestima jednjaka (pr. divertikul jednjaka, Barrettov jednjak) (BRINSTER i sur., 2004.). U ovim slučajevima do perforacije može doći i bez prethodnog korištenja instrumenata. Perforacije jednjaka javljaju se u 5 - 8 % pacijenata kao komplikacije palijativnog liječenja karcinoma jednjaka (CHIRICA i sur., 2010). U retrospektivnom istraživanju HIGUCHI i sur. (2003.) uočili su da je čak 5 % od ukupnog broja perforacija nastalo posljedično perforaciji erozije jednjaka uzrokovane GERB-om, iako je ta stopa u drugim radovima relativno mala i iznosi 0,2 % (RICHTER, 1994.).

Tablica 2. Prikaz učestalosti uzroka perforacije jednjaka te njihove lokalizacije (prema LICHT i FISHER, 2012.)

Uzroci perforacije	% zastupljenosti	Lokalizacija
jatrogeni	60	krikofaringealna regija srednja trećina ezofagogastrični spoj striktura
Boerhaave sindrom	15	donja trećina
strana tijela	12	
trauma	9	vratni dio gornja trećina
kaustična sredstva	< 1	
tablete	< 1	
infektivni	< 1	

### 2.3.2 KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA PERFORACIJA JEDNJAKA

Klinička slika ozljeda jednjaka ovisi o težini same ozljede i njenoj lokalizaciji. Kod površinskih ozljeda jednjaka one će se manifestirati slikom krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava, dok s druge strane otvorene ili penetrirajuće ozljede jednjaka manifestirat će se emfizemom u području vrata, medijastinitisom, pleuralnim empijemom ili peritonitisom (CHERNOUSOV i sur., 2009.). Najčešći opisani klinički znakovi perforacija uključuju: bol u prsima, disfagiju, dispneju, pojavu potkožnog emfizema, bol u području epigastrija, vrućicu, tahikardiju i tahipne (BRINSTER i sur., 2004.).

Dijagnostika perforacija jednjaka uključuje rendgenografiju grudnog koša, s ili bez upotrebe kontrastnog sredstva, endoskopsku pretragu jednjaka te kompjuteriziranu tomografiju (CT). Od radioloških nalaza mogu se uočiti nakupljanje zraka u medijastinalom prostoru, pleuralni izljev, pneumotoraks te prisustvo zraka u subdijafragmatskom području. Kao kontrastno sredstvo koje se smatra prihvatljivim u



dijagnostici ove bolesti je meglumin diatrizoat (pr. Gastrografin<sup>®</sup>, Bayer, Njemačka) (NIRULA, 2014.). Rano postavljanje točne dijagnoze često je otežano zbog sličnosti u kliničkoj slici s drugim bolestima te ponekad i lažno negativnih radioloških nalaza. Zbog navedenog u dosadašnjim istraživanjima prikazane su stope postavljanja pogrešnih dijagnoza u slučaju perforacija oko 50 % (GRIFFITS i sur., 2009.).

### 2.3.3. LIJEČENJE PERFORACIJA JEDNJAKA

Osnovni princip liječenja perforacije jednjaka uključuje liječenje infekcije, prevencija septične kontaminacije, uspostava kontinuiteta probavnog trakta te osiguravanje prehranbene podrške organizma (engl. *nutritional support*). U tu svrhu danas se koriste različite metode liječenja, od medikamentozne terapije koja se temelji na primjeni antibiotika, parenteralnoj prehrani i kontroli kiselinskog refluksa pa sve do agresivnih metoda liječenja poput ezofagektomije (CHIRICA i sur., 2010). Uz konzervativno medikamentozno liječenje, u neoperacijske metode liječenja ubrajamo i konzervativno endoskopsko liječenje (upotreba endoskopske endoproteze, hemoklipsa u slučaju perforacija dužine ili širine do 1,5 cm) ili endoskopska primjena fibrinskog lijepila (KAMAR i sur., 2010.).

Kirurške metode liječenja koje se koriste kod perforacija jednjaka uključuju konzervativno kirurško liječenje, tehnike dreniranja te nekonzervativnu metodu ezofagotomije. Odabir metode kirurškog liječenja ovisi o mjestu perforacije i njenoj veličini, vitalnosti stjenke jednjaka, stupnju sepse te prisustvu primarne patologije jednjaka (CHIRICA i sur., 2010.). Iako su predložene različite metode liječenja kako bi se umanjila stopa smrtnosti, izbor najbolje metode i načina liječenja još nije usuglašen. S obzirom na zastupljenost različite etiologije i kliničke slike, postotak odabrane metode liječenja u studijama je različit, pr. u radu VALLBÖHMERA i sur. (2010.) 55 % pacijenata s rupturom jednjaka liječeno je kirurški, od čega 21 % primarnom rekonstrukcijom, dok GUPTA i KAMAN (2004.) navode da je 57 % perforacija liječeno transhijatalnom resekcijom jednjaka, a svega 7 % primarnom rekonstrukcijom jednjaka.

Konzervativno kirurško liječenje uključuje debridman inficiranog i nekrotičnog tkiva, rekonstrukciju tj. šivanje mjesta perforacije ukoliko je ono moguće, dreniranje te otklanjanje zapreka u kaudalnom segmentu uz osiguravanje enteralne ili parenteralne

prehrane. Samo uočavanje mjesta perforacije za vrijeme kirurškog zahvata nije uvijek jednostavno te da bi se olakšala vizualizacija može se primijeniti metilensko modrilo putem jednjačke sonde. Kako bi se bolje prikazala sluznica, u spontanih perforacija ponekad se može koristiti i longitudinalna miotomija, jer u tim slučajevima sama pukotina na sluznici često je mnogo dulja od pukotine na mišićnici. Nakon uočavanja mjesta perforacije rubovi perforacije potom se obrezuju i šivaju u dva sloja kada je god to moguće (CHIRICA i sur., 2010.). Ako dvoslojno šivanje nije moguće tada treba koristiti jednoslojnu tehniku rekonstrukcije.

Kako bi se umanjio rizik fistuliranja i dehiscijencije šava koji predstavljaju stalni problem u liječenju perforacija razvijene su razne tehnike učvršćivanja pomoću mišićnih i drugih flapova, ovisno o samoj lokalizaciji rupture (BRINSTER i sur., 2004.). YEGINSU i sur. (2007.) su na svježim kadaverskim jednjacima ovaca uspoređivali jednoslojne i dvoslojne tehnike rekonstrukcije ezofagotomije uz dodatak tehnika učvršćivanja te zaključuju da svaki sloj jednjaka značajno pridonosi u jačanju napetosti stijenke jednjaka, a potporu šavu jednjaka sa tkivima dodatno povećava tlak pri kojem dolazi do pucanja stijenke jednjaka. BRINSTER i sur. (2004.) u svom radu pregledom objavljenih radova iznose postotak propuštanja šava ezofagotomije nakon primarne rekonstrukcije perforacije s ili bez tehnika učvršćivanja od 25-50 %. Jednu od čestih kasnih komplikacija primarne rekonstrukcije ozljede jednjaka čini stvaranje ožiljkastih striktura na mjestu direktnog šivanja (CHERNOUSOV i sur., 2009.). U retrospektivnoj studiji VALLBÖHMER i sur. (2010.) navode da se u liječenju jatrogenih perforacija češće koristi konzervativna ili endoskopska metoda liječenja, dok se u pacijenata s Boerhaave sindromom uglavnom koristi kirurško liječenje. Obrazloženje proizlazi iz činjenice da se jatrogene perforacije rano uočavaju te su dobro ograničene s minimalnim curenjem sadržaja, dok je u Boerhaave sindromu prisutna velika kontaminacija medijastinuma uz devitalizirane rubove same perforacije te je zbog toga potrebna kirurška obrada.

Smatra se da u slučaju intratorakalne ozljede jednjaka direktno šivanje uz dodatno ojačavanje šava s pleuralnim ili dijafragmatskim flapom nije toliko sigurna metoda rekonstrukcije kao ezofagektomija pa se u slučajevima opsežnih svježih ozljeda jednjaka CHERNOUSOV i sur., (2009.) kao metodu izbora kirurškog liječenja preporučaju transtorakalnu ili transhijatalnu ezofagektomiju. U slučaju velike destrukcije tkiva ili ako

je perforacija nastala posljedično bolesti jednjaka (peptični ulkus, tumor) ili neuspjelog konzervativnog liječenja metoda izbora za liječenje takvih perforacija je totalna ezofagektomija odnosno uklanjanja čitavog jednjaka (CHIRICA i sur., 2010.).

Metoda ezofagotomije uključuje postavljanje podužnog reza na stijenku jednjaka te po potrebi polukružnog izrezivanja dijela stijenke uz rekonstrukciju stijenke u 2 sloja pojedinačnim šavovima (CHERNOUSOV i sur., 2009.). Prvi sloj prilikom rekonstrukcije čine sluznica i submukoza dok drugi čine mišićnica i adventicija odnosno seroza (KYLES, 2012.). Preporučena debljina šivaćeg materijala prilikom rekonstrukcije u ljudi je 4-0 (CHERNOUSOV i sur. 2009.). Prilikom rekonstrukcije u pasa preporučeni razmak između 2 šava je 2 mm (ROSIN, 1973.). Metode ezofagektomije uključuju tehnike resekcije i anastomoze jednjaka kojima se umjesto jednjaka u slučajevima većeg uklanjanja tkiva jednjaka kao cijev koristi želudac, prazno crijevo (lat. *jejunum*) ili debelo crijevo (lat. *colon*) (SWANSON i LINDEN, 2002.).

Tehnike minimalno invazivne kirurgije poput torakoskopije i laparoskopije preporučene su kod liječenja perforacija jednjaka zbog njihove dobre prognoze. Prednosti laparoskopskog pristupa su jednostavno šivanje stijenke jednjaka i njeno prekrivanje flapom fundusa u slučaju kaudalnih perforacija, dok su prednosti torakoskopije lako ispiranje i sukcija prsnog koša čak i u slučajevima značajnije kontaminacije grudne šupljine (MURAKAWA i sur., 2017.). Također zbog povećanja vidnog polja rubovi perforacije mogu se lakše uočiti, gubitak krvi u takvim tehnikama je minimalan, te se smanjuje poslijeoperacijska bol i poboljšava učinak ventilacije (CHO i sur., 2011.). Prednost same torakoskopske tehnike u liječenju perforacija prikazuju MURAKAWA i sur., (2017.), koji iznose slučaj uspješne primarne laparoskopske rekonstrukcije distalne perforacije jednjaka u pacijenta kojem je naknadno dijagnosticiran karcinom jednjaka (te je u drugoj fazi liječenja učinjena minimalno invazivna cervikalna ezofagogastrična anastomoza).

## 2.4 KIRURŠKI ŠIVAĆI MATERIJALI I NJIHOVA UPOTREBA

Kirurška rekonstrukcija tkiva odvija se svakodnevno. Kroz povijest u tu svrhu su se koristili različiti materijali kao što su različita biljna vlakna (pr. lan), svila, životinjski dijelovi crijeva, dlake ili tetive te različite vrste metalnih žica (zlatne, srebrne ili čelične). Razvoj u tehnologiji proizvodnje šivaćih materijala doveo je do razvoja različitih vrsta šivaćih materijala koje možemo koristiti na različitim mjestima.

Funkcija kirurškog šivaćeg materijala za rekonstrukciju različitih tkiva je da održava tkiva u poziciji dok procesi cijeljenja rane ne dosegnu dovoljnu snagu da izdrže stres na tkivo. Odabir vrste šivaćeg materijala ovisi o osobnom odabiru kirurga, njegovoj veličini i trajnosti, vremenu apsorpcije, vučnoj čvrstoći te vrsti tkiva na kojoj se primjenjuje.

### 2.4.1 SVOJSTVA KIRURŠKOG ŠIVAĆEG MATERIJALA

U idealnim uvjetima savršen kirurški šivaći materijal treba biti lak za rukovanje, mora održati sigurnost i čvrstoću postavljenog čvora, ne smije prolaskom kroz tkivo izazivati trenje te mora imati dugotrajnu vlačnu čvrstoću. Također idealni kirurški šivaći materijal treba biti sterilan, pogodan za upotrebu prilikom svih kirurških zahvata te ne smije izazivati snažnu reakciju tkiva, mora biti otporan na infekciju te mora imati željeno vrijeme apsorpcije u tkivu.

Nažalost, trenutno ne postoji kirurški šivaći materijal koji bi mogao zadovoljiti sve navedene uvijete, jer rekonstrukcijom različitih vrsta tkiva u organizmu šivaći materijal treba imati različite karakteristike kako bi se postigao odgovarajući željeni učinak rekonstrukcije.

Svi kirurški šivaći materijale koji se nalaze na tržištu trebaju posjedovati sljedeća svojstva:

- sterilnost
- ujednačen promjer i veličinu
- savitljivost (za lakše rukovanje i postavljanje sigurnog čvora)
- ujednačenu vlačnu čvrstoću (ovisnu o vrsti materijala i veličini)

- da je slobodan od nadražujućih tvari i nečistoća koje mogu dovesti do reakcije tkiva

Uz prethodno navedena svojstva, kirurške šivaće materijale dodatno opisujemo sljedećim svojstvima:

- resorptivnost (progresivni gubitak mase ili volumena) kroz vrijeme
- neresorptivnost
- čvrstoća pri kojoj puca materijal za šivanje (engl. *breaking strenght*)
- kapilaritet
- elastičnost
- apsorpcija tekućine
- čvrstoća čvora
- vlačna čvrstoća začvoranog materijala za šivanje (engl. *knot pull tensile strenght*)
- memorija
- plastičnost
- povodljivost
- vučna čvrstoća
- linearna vučna čvrstoća

#### 2.4.1.1 Struktura ili građa kirurških šivaćih materijala

Promatrajući građu kirurških šivaćih materijala, dijelimo ih na monofilamentne koji su građeni od jedne niti šivaćeg materijala te multifilamentne materijale koje čini skup više niti koje mogu biti međusobno uvijene ili utkane (primjeri pojedinih monofilamentnih i multifilamentnih kirurških šivaćih materijala prikazan je u tablici 3). Multifilamentni materijali zbog svoje građe posjeduju svojstvo kapilarnosti čime mogu povećati dovođenje različitih patogena u samo ranu i izazvati posljedičnu infekciju. No uz ovu negativnu osobinu posjeduju općenito veću vlačnu čvrstoću od monofilamentnih materijala te su lakši za rukovanje, savitljiviji su i imaju bolju sposobnost postavljanja čvora od monofilamentnih materijala (LAI i sur., 2009.). Određeni materijali (poput poliglikonata, glikomera 631 i polidioksanona) dostupni su samo u monofilamentnoj formi dok se drugi (pr. polietilen ili poliester) mogu naći u obje forme (CHU, 1997a.). Kako bi se izdržala velika opterećenja u ortopedskim zahvatima danas se koriste novi

oblici kirurških šivaćih materijala u vidu kompozitnih materijala čija je jezgra građena od jednog tipa polimera dok je vanjski utkani dio građen od drugog tipa polimera.

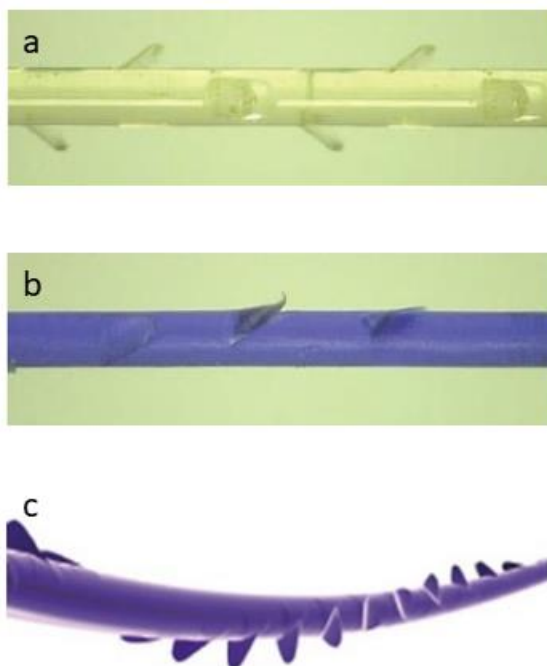
Tablica 3. Prikaz primjera pojedinih vrsta monofilamentnih i multifilamentnih kirurških šivaćih materijala

<b>Monofilamentni materijali</b>	<b>Multifilamentni materijali</b>
polidioksanon (PDS II)	ketgut (Catgut)
glikomer 631 (Biosyn)	poliglaktin 910 (Vicryl)
politrimetilen karbonat /poliglikonat (Maxon)	poliglikolična kiselina (Dexon)
polietilen ili Nylon	svila
polipropilen (Surgipro)	poliester (Mersilene)

Prema izgledu površine kirurške šivaće materijale možemo podijeliti na materijale glatke (standardne) površine te materijale s postranim kukicama. Kirurški šivaći materijali standardne glatke površine podržavaju tkivo u svojoj okolini preko postavljenog čvora dok u slučaju materijala s postranim kukicama čvorovi su uklonjeni (DENNIS i sur., 2016.) a postrane usmjerene kukice smještene čitavom duljinom niti predstavljaju višestruka mjesta sidrenja tijekom apozicije tkiva. Na taj način omogućena je ravnomjernija raspodjela podržavnih sila unutar same rane (INGLE i sur., 2010.) te je izbjegnuto mjesto stvaranja visokog pritiska na ranu ili pak postavljanja velikog čvora unutar same rane (LAI i sur., 2009. te SCHMIEDT, 2012.).

Kako bi se osigurala dobra mehanička svojstva sidrenja izgled kukica i njihova geometrija određena je vrstom tkiva u kojem se ovakav materijal primjenjuje (DENNIS i sur., 2016.). Primjerice ukoliko se koriste za rekonstrukciju kože kukice bi od osovine trebale biti postavljene pod kutom od  $170^\circ$  i dubini reza od 0,18 mm, dok u slučaju upotrebe pri rekonstrukciji tetiva kut treba iznositi  $150^\circ$  i dubina 0,18 mm (INGLE i sur., 2010.; DENNIS i sur., 2016.).

Danas prepoznajemo 3 vrste šivaćeg materijala s postranim kukicama; materijale s dvosmjernim kukicama te iglama na oba kraja niti (Quill™, Angiotech Pharmaceuticals, Kanada), materijale s jednosmjernim kukicama i fiksnom omčom (V-Loc™, Covidien Healthcare, SAD) te materijale s jednosmjernim kukicama i promjenjivom omčom (STRATAFIX™ Spiral, Ethicon Endo-Surgery, SAD). Slikovni prikaz različitog izgleda kukica prikazan je na slici 1. U slučaju primjene dvosmjernih kukica rekonstrukcija započinje u središnjem dijelu rane te se rekonstrukcija izvodi prema krajevima pri čemu nema postavljanja čvora, dok u slučaju jednosmjernih kukica omča služi kao početno mjesto sidrenja kirurškog šivaćeg materijala u tkivo (GREENBERG i GOLDMAN, 2013.).



Slika 1. Izgled pojedinih vrsta šivaćih materijala s postranim kukicama. Pod a) prikazan V-Loc™(Covidien Healthcare, Mansfield, SAD), b) Quill™ (Angiotech Pharmaceuticals, Vancouver, Kanada), c) STRATAFIX™ Spiral (Ethicon Endosurgery, SAD) (GREENBERG i GOLDMAN, 2013., KRISHNAMOORTY i sur., 2016.).

#### 2.4.1.2 Vlačna čvrstoća kirurških šivaćih materijala

Od mehaničkih odnosno fizikalnih svojstva materijala vlačna čvrstoća predstavlja svojstvo materijala koje se najčešće ispituje u znanstvenim istraživanjima (CHU, 1997a.). Vlačna čvrstoća tkiva ili materijala mjeri sposobnost materijala da se odupre deformaciji ili pucanju (PILLAI i SHARMA, 2010.; LAI i sur., 2009.). Prema farmakopeji Sjedinjenih Američkih Država (USP) vlačna čvrstoća je definirana kao težina potrebna da dovede do pucanja niti po površini poprečnog presjeka šivaćeg materijala, a izražava se u kilogramima-sile (kgf) ili u Newton-ima (N) (TAJIRIAN i GOLDBERG, 2010.).

Na vrijednosti vlačne čvrstoće kao i na maksimalno produljenje te elastičnost u slučaju začvoranog materijala utječe sama veličina materijala, njegov sastav ili građa te vrsta materijala (TOBIAS i sur., 2020.). Općenito govoreći sintetski materijali posjeduju veću vlačnu čvrstoću od prirodnih materijala (TAJIRIAN i GOLDBERG, 2010.). Vrijednosti vlačnih čvrstoća prema veličini materijala prikazana je u tablici 4.

Inicijalna ili početna vlačna čvrstoća mjeri zapravo količinu potrebne primijenjene napetosti koja će dovesti do pucanja niti u horizontalnoj ravnini (VAN HEERDEN, 2005.), dok efektivna vlačna čvrstoća predstavlja dodatnu mjeru koja promatra vlačnu čvrstoću omotanog ili začvoranog kirurškog šivaćeg materijala (TAJIRIAN i GOLDBERG, 2010.). KOMATSU i sur. (2006.) navode da je najslabiji dio kirurškog šava mjesto postavljanja čvora te da je sam šav čvrst koliko je čvrst sam postavljen čvor. Usporedno promatrano vlačna čvrstoća začvoranog materijala je manja od vlačne čvrstoće nezačvoranog materijala (CHU, 1997a.) te začvorani šivaći materijal zadržava od prilike trećinu vučne čvrstoće od nezačvoranog istog materijala (TAJIRIAN i GOLDBERG, 2010.).

Proizvođači kirurških šivaćih materijala nažalost rijetko navode vrijednosti početne vlačne čvrstoće za svoje materijale već uglavnom navode postotak održane čvrstoće u određenom vremenu ili maksimalno vrijeme resorpcije (TOBIAS i sur., 2020.).



Tablica 4. Prikaz određenih veličina kirurških šivaćih materijala i njihove vlačne čvrstoće izražene u kilogramima sile (PILLAI i SHARMA, 2010.).

<b>Veličina šivaćeg materijala (USP)</b>	<b>Prosječna minimalna vlačna čvrstoća (kgf)</b>	<b>Pojedinačna minimalna vlačna čvrstoća (kgf)</b>
1	1.800	0.600
0	1.500	0.450
2-0	1.100	0.450
3-0	0.680	0.340
4-0	0.450	0.230

#### *2.4.1.3 Debljina kirurških šivaćih materijala*

Veličina kirurških šivaćih materijala koje danas koristimo u rekonstrukciji tkiva opisuje se pomoću dva standarda: Europske farmakopeje (EP) te farmakopeje Sjedinjenih Američkih Država (USP). Veličina kirurškog šivaćeg materijala prema USP standardu opisuje se pomoću broja 0 te drugog broja osim nule (pr. 3-0 ili 3/0) pri čemu je veličina prvog broja obrnuto proporcionalna promjeru materijala, a sam promjer ovisi o vrsti korištenog materijala. Primjerice 4-0 promjer je manji od promjera 2-0, dok se za šivaće materijale promjera većeg od 0 koriste brojčane oznake 1, 2 i slično. U EP sustavu numeriranja broj odgovara minimalnom promjeru bez obzira na vrstu korištenog materijala (prikaz numeriranja veličine šivaćeg materijala prema njegovoj vrsti prikazan je u tablici 5).

Tablica 5. Prikaz različitih vrsta kirurških šivaćih materijala i njihovog promjera (CHU., 1997a.).

Veličina materijala prema EP	Veličina materijala prema USP		Promjer materijala (mm)	
	Resorptivni i neresorptivni materijali	Prirodni resorptivni materijali	Neresorptivni i sintetski resorptivni materijali	Min.
<b>0.5</b>	8-0	7-0	0,05	0,069
<b>0.7</b>	7-0	6-0	0,07	0,099
<b>1</b>	6-0	5-0	0,1	0,14
<b>1.5</b>	5-0	4-0	0,15	0,19
<b>2</b>	4-0	3-0	0,2	0,24
<b>2.5</b>	3-0	2-0	0,25	0,29
<b>3</b>	2-0	0	0,3	0,39

#### 2.4.1.4 Porijeklo kirurškog šivaćeg materijala i resorpcija materijala u tkivu

Kirurške šivaće materijale prema njihovom porijeklu možemo podijeliti na prirodne i sintetičke, dok se prema ponašanju u samome tkivu dijele na resorptivne, koji postupno gube čvrstoću održavanja tkiva te neresorptivne. U osnovi resorptivnim šivaćim materijalima smatramo one koje izgube čitavu svoju vlačnu čvrstoću unutar 2-3 mjeseca od ugradnje u tkivo, dok je neresorptivni materijali zadržavaju dulje od navedenog vremena (CHU, 1997a.).

Sami sintetički resorptivni šivaći materijali u tkivu razgrađuju se procesom hidrolize u točno predvidivom razdoblju. Proces resorpcije materijala može biti različit te ga u osnovi dijelimo na spor, umjeren i brz. Ključan čimbenik koji utječe na brzinu resorpcije predstavlja okolina u kojoj se kirurški šivaći materijal nalazi.

Na proces razgradnje mogu tako utjecati prisustvo različitih bakterija, izloženost tjelesnim tekućinama poput mokraće ili različita vrijednost pH. Primjeri utjecaja

navedenih uvjeta na čvrstoću materijala prikazani su u različitim istraživanjima. EL-MAHROUKY i sur. (1987.) u istraživanju prikazuje kako mokraća značajno smanjuje snagu polidioksanona i poliglikolne kiseline, a u slučajevima prisustva bakterija iz roda *Proteus* taj proces je dodatno ubrzan. KARABULUT i sur., (2010.) uočili su da se glikomer 631 u potpunosti razgradio na kraju petog dana u kiselim i alkalnim uvjetima *in vitro* te u mokraći *in vivo*. Slične rezultate istraživanja prikazuju i GREENBERG i sur. (2004.), gdje je glikomer 631 zadržao 38 %, a polidioksanon 85% svoje početne vučne čvrstoće nakon 10. i 14. dana izloženosti u sterilnom kiselom urinu pH vrijednosti 6,2.

#### 2.4.2 POJEDINI MATERIJALI ZA ŠIVANJE

Od uobičajenih vrsta resorptivnih kirurških šivaćih materijala u onih prirodnog porijekla valja samo spomenuti „catgut“, dok kod sintetskih brzo resorptivnih razlikujemo više vrsta poput poliglikolne kiseline, poliglaktina 910, poliglekaprone 25 i poliglitiona 6211.

Kod sporo resorptivnih sintetskih šivaćih materijala uz poliglikonat, polidioksanon i glikomer 631 predstavljaju najčešće korištene materijale. PDS II predstavlja zapravo drugu generaciju monofilamentnog materijala sačinjenog od polidioksanona, čije vrijeme resorpcije je značajno produljeno te on zadržava 50% početne vlačne čvrstoće u vremenskom periodu 5-6 tjedana (SCHMIEDT, 2012.). Po svome sastavu PDS II je poliester-eter koji je nastao polimerizacijom *p*-dioksanon monomera, a od prvotnog PDS-a ne razlikuje se u kemijskoj građi već u morfologiji vlakna (CHU., 1997b.).

Glikomer 631 (Biosyn) također je sintetski resorptivni monofilamentni materijal koji je napravljen od 60% glikolida, 14% dioksanona i 26% trimetilen karbonata. Brže se resorbira od prethodno spomenutog polidioksanona te već za 2-3 tjedna gubi oko 50% svoje vlačne čvrstoće, a u potpunosti se resorbira za 90-100 dana. Svrha korištenja ovakvog kemijskog sastava pri proizvodnji materijala bila je da se postignu dobra svojstva rukovanja šivaćeg materijala poput fleksibilnosti, a da se pritom ne naruše mehanička svojstva poput čvrstoće i sigurnosti postavljenog čvora ili proces biorazgradnje (CHU., 1997b.).

Alcamo je 1956. godine dizajnirao kirurški šivaći materijal s postranim kukicama koji se tek pojavljuje na tržištu 2002. godine. Covidien Healthcare 2009. godine na tržište stavlja kirurški šivaći materijal V-Loc s jednosmjernim postranim kukicama i fiksnom završnom omčom. Postrane kukice ovog materijala služe da bi kontinuirano hvatale i podržavale tkivo koje se rekonstruira te na taj način održavaju vlačnu čvrstoću (BYRNE i ALY, 2019.). Zbog navedenog tipa građe postrane kukice distribuiraju vlačnu silu podjednako cijelom duljinom rane što pridonosi sigurnosti i kozmetičkom učinku pri rekonstrukciji tkiva (MURTHA i sur., 2006.). Uz navedeno prednost korištenja ovakvog materijala je tome što ne sadrži čvor te na taj način uklanjaju i komplikacije vezane uz čvorove. Na taj način povećava se učinkovitost rekonstrukcije rane, smanjuje se vrijeme rekonstrukcije, a time i vrijeme operacije. Takav tip kirurškog šivaćeg materijala uspješno se koristi pri izvođenju standardnih, laparoskopskih i robotičkih kirurških zahvata (BYRNE i ALY, 2019.). Nedostatak primjene ovog tipa šivaćeg materijala je što on zbog svoje građe ima izraženu veliku memoriju, a veličina igle nije pogodna za sve tipove rekonstrukcije (TAJIRIAN i GOLDBERG, 2010.). U slučaju šivaćih materija s jednosmjernim postranim kukicama ovisno o njihovom sastavu razlikujemo nekoliko vrsta o čemu će ovisiti i vrijeme njihove resorpcije u tkivu. Vrste navedenih kirurških šivaćih materijala i njihov sastav prikazani su u tablici 6.

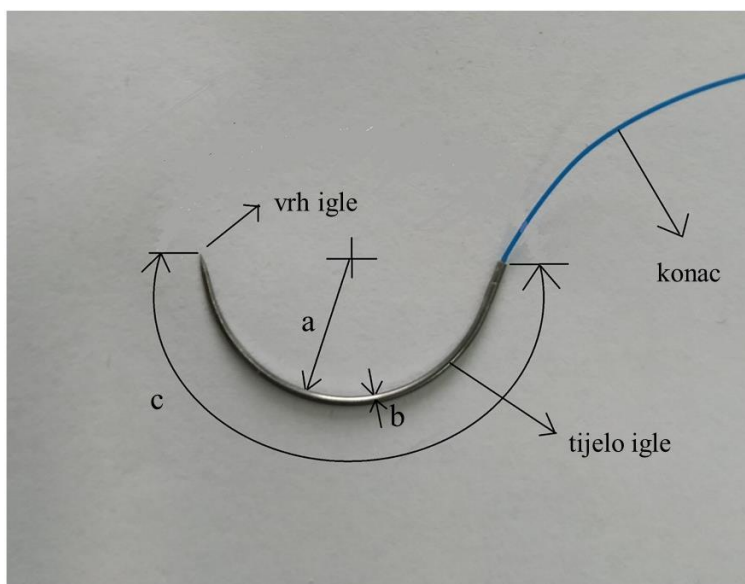
Tablica 6. Prikaz vrsta kirurških šivaćih materijala s jednosmjernim postranim kukicama, sastav materijala i njihovih osobina (DENNIS i sur., 2016.).

<b>Trgovački naziv materijala</b>	<b>Sastav materijala</b>	<b>Veličina (USP)</b>	<b>Gubitak vlačne čvrstoće</b>	<b>Resorpcija ukupne mase</b>
<b>V-Loc 90<sup>TM</sup></b> <i>Resorptivni materijal</i>	Glikolid, dioksanon i trimetilkarbonat	2-0 do 4-0	28 dana	90-110 dana
<b>V-Loc 180<sup>TM</sup></b> <i>Resorptivni materijal</i>	Kopolimer glikolida i trimetilkarbonata	0 do 4-0	56 dana	180 dana
<b>V-Loc<sup>TM</sup> PBT</b> <i>Neresorptivni materijal</i>	polibutester	1 do 3-0	-	-

## 2.5 KIRURŠKE IGLE

Uz odabir odgovarajuće vrste šivaćeg materijala pri rekonstrukciji određenog tkiva vrlo je važan i odabir odgovarajuće kirurške šivaće igle. Na svakoj igli pri njenom opisivanju razlikujemo njen vrh i tijelo. Prema obliku tijela igle mogu biti ravne i/ili zavinute koje ocrtavaju  $\frac{5}{8}$ ,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{3}{8}$  ili  $\frac{1}{4}$  kruga. Slikovni prikaz građe kirurških igala prikazan je na slici 2.

Vrh igle također može biti različit ovisno o specifičnoj zadaći koju obavlja prilikom šivanja. Ovisno o njegovoj građi razlikujemo tupe, zašiljene ili rezne vrhove igala. Tupe igle koriste se uglavnom pri rekonstrukciji osjetljivih tkiva, zašiljene pri rekonstrukciji probavnih organa, mokraćnog mjehura i mišićja dok se rezne igle koriste pri rekonstrukciji fibroznih tkiva poput kože. Zašiljene igle zapravo predstavljaju kombinaciju tupih i reznih igala a njihova građa omogućava lakše prodiranje kroz tkivo te smanjuje mogućnost nehotičnog rezanja ili habanja tkiva (SCHMIEDT, 2012.).



Slika 2. Slikovni prikaz građe kirurške igle. a) promjer igle, b) debljina igle, c) duljina igle. Strelice označavaju pojedine dijelove igle.

## 2.6 ODABIR REKONSTRUKCIJSKE TEHNIKE

Prilikom svakog operacijskog zahvata kako bi se postigao najbolji rezultat liječenja za pacijenta, svaki kirurg uz održavanje aseptičnih i sterilnih uvjeta koji sprječavaju razvoj infekcije mora odabrati odgovarajuću tehniku rekonstrukcije tkiva te odgovarajući šivaći materijal. Prilikom rekonstrukcije, tkiva koja se međusobno približavaju ne smiju biti napeta ili strangulirana kako bi se izbjegla ishemična nekroza tkiva. Ukoliko se prilikom rekonstrukcije ne odabere odgovarajuća tehnika rekonstrukcije ili se prilikom tehnika ne koristi odgovarajući kirurški materijal uslijedit će dehiscencija rubova rane.

Kako bi se spriječila dehiscencija rubova rane postoje neke glavne smjernice kojima se koristimo prilikom rekonstrukcija određenih vrsta tkiva ili organskih sustava. Pa tako prilikom rekonstrukcije organa probavnog sustava ponekad se koristi dvoslojna tehnika šivanja. Prilikom rekonstrukcije unutarnjeg (sluzničkog) sloja koriste se pojedinačne ili produžne apozicijske tehnike šivanja s upotrebom resorptivnog tipa materijala, dok se u vanjskom (seromišićnom sloju) može koristiti neresorptivni materijal u invertirajućim pojedinačnim ili produžnim tehnikama (KANG i sur., 1997.). Kod ozljeda vratnog i grudnog dijela jednjaka rekonstrukciju je moguće učiniti jednoslojnom i/ili dvoslojnom tehnikom šivanja, gdje odabir tehnike i vrste šivaćeg materijala ovisi o naklonosti samog kirurga. Pojava fistuliranja kao komplikacije pri rekonstrukciji ozljeda vratnog dijela jednjaka pritom ne ovisi o korištenoj tehnici i/ili vrsti šivaćeg materijala (resorptivni ili neresorptivni) (IVATURY i sur., 2014.). Što se tiče rekonstrukcija prsnog dijela jednjaka smatra se da je primarna rekonstrukcija stijenke jednjaka moguća samo unutar 24 h od njenog nastanka (LARSEN i sur., 1983.).

Kada govorimo o veličini šivaćeg materijala korištenog pri rekonstrukciji stijenke jednjaka, u ljudi se uglavnom koristi veličina 4-0 (CHERNOUSOV i sur., 2009.). CHO i sur. (2011.) u slučajevima primarne rekonstrukcije jednjaka kod Boerhaave sindroma koriste pojedinačne šavove multifilamentnog šivaćeg materijala veličine 4-0 za rekonstrukciju sluznice jednjaka dok za mišićnicu u drugom sloju koristi veličinu 3-0 i u slučajevima torakoskopije i torakotomije.

U novije vrijeme sve više je autora istraživanja koji iznose uspješne rekonstrukcije organa probavnog sustava koristeći se jednoslojnim tehnikama s monofilamentnim

resorptivnim šivaćim materijalima, pa tako NAKANO i sur. (2016.) prikazuju uspješnu primarnu rekonstrukciju 4 cm duge longitudinalne rupture jednjaka uzrokovane Boerhaave sindromom laparoskopskom tehnikom u kojoj su koristili dvoslojno šivanje kirurškim šivaćim materijalom s postranim kukicama (V-Loc 180™).



## 2.7 ŽIVOTINJSKI MODELI U ISTRAŽIVANJIMA

Korist humane kliničke znanosti od istraživanja na životinjskim modelima postoji samo u slučaju kada je moguć prijenos stečenog znanja sa životinjskog modela na ljudsku populaciju i pacijente. Velika većina istraživanja na životinjskim modelima odvija se na miševima kao glavnom životinjskom modelu no nažalost zbog njegove veličine, životnog vijeka, načina prehrane i slično često nije moguć prijenos stečenog znanja na ljudsku populaciju, te se zbog toga često nameće potreba za korištenjem većih životinjskih vrsta (WALKER i EGGEL, 2020.).

Među većim životinjskim vrstama, svinje se opsežno koriste u biomehaničkim istraživanjima. Njihova anatomija, fiziologija i farmakologija jednaka te gastroezofagealnog spoja pokazuje sličnosti s ljudima, a tjelesna veličina pogodna je za kirurške i endoskopske zahvate. Unatoč tome dosadašnja istraživanja na jednjacima većih životinjskih vrsta poput svinja su rijetka (KAPOOR i sur., 2015.). Prednost u korištenju svinja u biomehaničkim istraživanjima koja koriste kirurške tehnike osim same veličine životinje je u tome što njihov genom ima 60% sekvencijske homolognosti s ljudima, njihova kromosomska struktura je sličnija ljudima nego što je u drugih životinjskih vrsta, a ukupna veličina genoma je za ~7 % manja nego u ljudi (GONZALEZ i sur., 2015.).

Zbog niske pojavnosti adenokarcinoma jednjaka u populaciji te dugotrajnog i postupnog razvoja bolesti, ovu bolest teško je istraživati u ljudi te se stoga nameće korištenje životinjskog modela. ATTWOOD i sur. (2008.) predstavili su tri osnovna kriterija pri izboru idealnog životinjskog modela za proučavanje refluksnog ezofageitisa i posljedičnog razvoja komplikacija (poput Barretovog jednjaka):

1. genetska sličnost čovjeku,
2. anatomski očuvan gastroezofagealni spoj koji je sličan čovjeku,
3. prirodna pojava patofiziološkog GERB-a.

Uz ove prethodno navedene trebalo bi razmotriti dodatna dva kriterija: mogućnost potvrde patogeneze patološke promjene na molekularnoj/staničnoj razini te praktičnost izvođenja istraživanja (KAPOOR i sur, 2015.). U tu svrhu koristi se mnoštvo životinjskih vrsta poput štakora, miša, psa, kunića, svinja te pavijana. Prednost korištenja većih

životinjskih vrsta poput psa je u jednakoj strukturi i funkciji jednjaka dok je glavni nedostatak dugo vrijeme progresije od metaplazije – displazije do karcinoma.

Među istraživanjima koja se bave sličnostima čovjeka i svinje mogu se izdvojiti ona učinjena na jednjacima svinja poput distribucije i aktivnosti enzima u sluznici jednjaka (CHRISTIE i sur. 1995.) ili citokeratinsko i lecitinsko bojanje submukoznih žlijezda koje sudjeluju u zaštiti jednjaka od kiselog sadržaja (ABDULNOUR-NAKHOUL i sur., 2007.) koja prikazuju sličnost svinje i čovjeka. Istraživanjem KRÜGER i sur., (2017.) dokazuju ulogu submukoznih žlijezda u reparaciji ozljeda jednjaka u svinja i sličnost u tom procesu s ljudima čime svinja može preuzeti ulogu glavnog modela u istraživanju ozljeda i mehanizama cijeljenja jednjaka. KADIRKAMANATHAN i sur., (1999.) uočili su pojavnost spontanog refluksa pomoću radiotelemetrijske kapsule i kontinuiranog 24-satnog pH mjerenja. SCHOPF i sur. (1997.) svojim istraživanjem pomoću miotomije u području donjeg jednjačkog sfinktera predstavljaju prvi do tada uspješan model GERB-a u svinje koji može poslužiti u istraživanjima raznih metoda liječenja, te dokazuju anatomske i histološke sličnosti jednjaka svinje i čovjeka prije i nakon stvaranja GERB-a.

## 2.8 METODE TESTIRANJA TEHNIKA REKONSTRUKCIJE U PROBAVNOM SUSTAVU

Operacijski zahvati na probavnom sustavu odvijaju se svakodnevno. Dio tih zahvata uključuje primjenu različitih tehnika rekonstrukcije stjenke probavnog sustava ili pak izvođenje anastomoza. Popuštanje šava na gotovo cijelom probavnom traktu može imati ozbiljne posljedice poput peritonitisa, sepse i posljedične smrti.

U svrhu provjere propuštanja odnosno čvrstoće učinjene anastomoze u probavnom sustavu opisano je nekoliko metoda provjere koje se dijele na metode propuštanja tekućine ili zraka, te okludiranja anastomoze uz njezino palpiranje (KWON i sur., 2012.). Navedene metode opisane su prilikom izvođenja različitih zahvata poput operacijskih tehnika suženja želuca (engl. *bariatric surgery*) (BINGHAM i sur., 2016.), anastomoza kolona (BEARD i sur., 1990.; SMITH i sur., 2007.), resekcija želuca i ezofagojejunostoma (CELIK i sur., 2017.).

Među najčešće korištenim metodama provjere čvrstoće anastomoze su tehnike propuštanja metilenskog modrila (CELIK i sur., 2017.) ili tehnike propuštanja zraka (SMITH i sur., 2007.; ZHOUQIAO i sur., 2016.; RAMAN i sur., 2015.). Metode koje se temelje na propuštanju zraka uključuju različite tehnike koje se mogu izvoditi pomoću orogastrične sonde ili endoskopa (BINGHAM i sur., 2016.) prilikom ezofagektomija, ili pak injektiranjem zraka pomoću brizgalice u slučaju anastomoza jednjaka i želuca (RAMAN i sur., 2015.). U slučaju operacijskih zahvata na rektumu kod primjene tehnika propuštanja zraka on se može ubrizgavati pomoću sigmoidoskopa (IVANOV i sur., 2011.) ili injektiranjem kroz analni otvor uz prethodno okludiranje anastomoze i potapanje pomoću fiziološke otopine (FANG i sur., 2020.). Prilikom korištenja metoda provjere propuštanja tehnikama propuštanja tekućine ono se može izvoditi pomoću ubrizgavanja otopina metilenskog modrila. Prilikom izvođenja zahvata na jednjaku ili želucu provjeru je moguće učini ubrizgavanjem 50 – 150 ml otopine metilenskog modrila pomoću orogastrične sonde i okludiranjem probavnog trakta nakon mjesta anastomoze (KIRBY i sur., 2017.). Prikaz opisanih metoda i tehnika prikazan je u tablici 7.

Vrlo često u znanstvenim istraživanjima kako bi se usporedile prednosti određenih tehnika anastomoza koristimo se *ex vivo* modelima. Na takvim kadaverskim modelima

čvrstoću anastomoza ili rekonstrukcijskog šava moguće je ispitati također metodama propuštanja tekućine ili zraka. Prilikom ispitivanja čvrstoće rekonstrukcije mogu se koristiti tehnike mjerenja tlaka pri pucanju (engl. *bursting pressure*) tkiva te mjerenja tlaka pri propuštanju. Tehnika kojom se mjeri mehanička snaga tkiva pri pucanju ne treba nužno prikazati u konačnosti bolje cijeljenje tkiva jer u određenim slučajevima veća početna mehanička snaga rekonstrukcije može dovesti do ishemije tkiva i posljedične nekroze (YEGINSU i sur., 2007.). Tehnike mjerenja tlaka pri propuštanju ako koriste metilensko modriilo uključuju okludiranje mjesta anastomoze, infundiranje anastomoze obojanom otopinom pomoću infuzijskog sustava pri određenoj brzini te kanuliranje i mjerenje intraluminalnog tlaka pomoću pretvarača tlaka odnosno komorice (engl. *pressure transducer*) te sustava za prikaz tlaka (FEALEY i sur., 2020.; CHU i sur., 2020.). Tehnike mjerenja tlaka pri propuštanju izvode se na sličan način gdje se umjesto tekućine ubrizgava zrak pomoću kompresora zraka određenom brzinom odnosno protokom s jedne strane anastomoze te se mjerenje tlaka izvodi putem kanile spojene na sfingomanometar na suprotnom kraju anastomoze (GIUSTO i sur. 2019.). Tlak prilikom kojeg se uoči propuštanje plave boje ili mjehurića zraka naziva se tada tlak anastomoze pri propuštanju.

Tablica 7. Prikaz podjela metoda testiranja intraluminalog tlaka pri provjeri rekonstrukcijskih tehnika na probavnom sustavu.

<b>Metode provjere anastomoza</b>	<b>Opisane tehnike</b>	<b>Mjesto primjene tehnike</b>
<b>Metode propuštanja zraka</b>	Injektiranje pomoću brizgalice	Jednjak, želudac, završno crijevo
	Injektiranje pomoću sigmoidoskopa	Završno crijevo
	Injektiranje pomoću endoskopa	Jednjak, želudac
<b>Metode propuštanja tekućine</b>	Ubrizgavanjem otopine metilenskog modrila pomoću brizgalice	<i>Ex vivo</i> studije
	Ubrizgavanjem otopine metilenskog modrila orogastričnom sondom	Jednjak, želudac

### 3. OBRAZLOŽENJE TEME

Moderan način života jedan je od razloga sve većoj stopi prevalencije gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB-a) proteklih desetljeća naročito u zapadnim zemljama (FESTI i sur., 2009.). Refluksni kiseli sadržaj želuca dovodi do oštećenja sluznice jednjaka što ima za posljedicu razvoj kliničkih simptoma same bolesti. Prisutnost pepsina u kiselom mediju smatra se glavnim uzrokom nastanka ozljeda na sluznici jednjaka (TOBEY i sur., 2001.). Sukralfat u kiselim uvjetima polimerizira u viskozni adhezivni gel i na taj način stvara zaštitni sloj na sluznici zbog čega se i koristi kao jedan od lijekova pri liječenju GERB-a (HAYAKAWA i sur., 2019.).

Osim što kiseli uvjeti štetno djeluju na sluznicu jednjaka mogu imati utjecaj na vrijeme resorpcije kirurških šivaćih materijala (KARABULUT i sur., 2010.) koji se koriste pri operacijskim zahvatima na jednjaku. Utjecajem na vrijeme resorpcije kirurških šivaćih materijala uz odabir odgovarajuće kirurške tehnike rekonstrukcije utječe se i na samu čvrstoću učinjenog šava.

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Odrediti utjecaj pepsina, HCl-a i sukralfata na čvrstoću rekonstruirane ezofagotomije.
2. Usporediti dvije tehnike mjerenja intraluminalnog tlaka.

Pretpostavka istraživanja je da primjena sukralfata u trajanju 5 minuta predstavlja dovoljno vrijeme da se smanji utjecaj klorovodične kiseline i pepsina na šav ezofagotomije. Također pretpostavlja se da je izloženost sluznice jednjaka otopini 1% pepsina i HCl-a pH 2 u trajanju 60 minuta dovoljno da se simuliraju uvjeti GERB-a i uzrokuju promjene u izdržljivosti šava ezofagotomije.

## 4. MATERIJAL I METODE

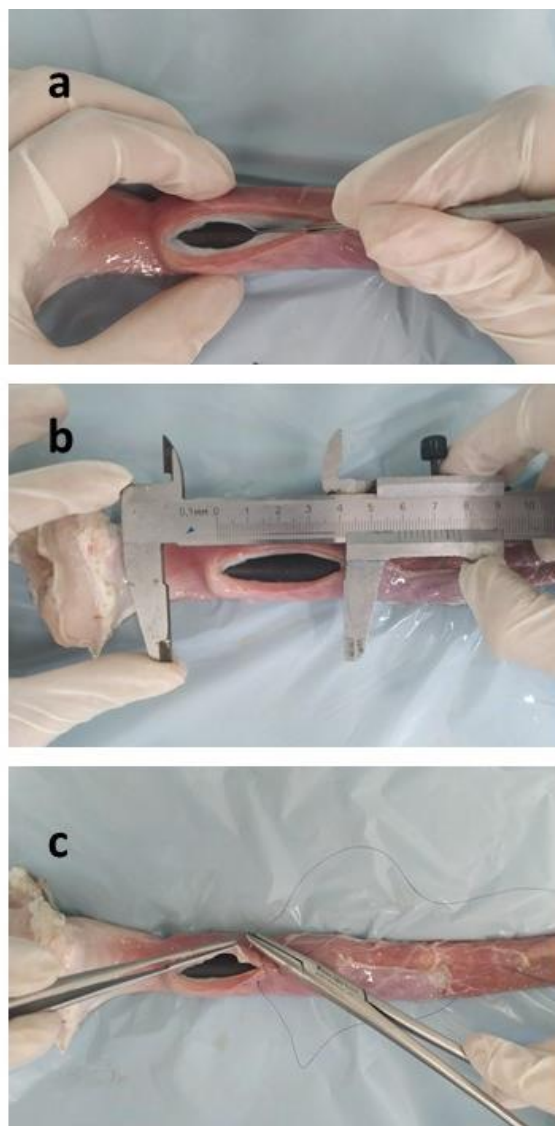
### 4.1 UZORCI I NJIHOVO PRIKUPLJANJE

Istraživanje je učinjeno na jednjacima zaklanih svinja u klaonici „Klaonica, proizvodnja i prerada mesa“ (Bartolovci, Republika Hrvatska) sa suglasnošću Fakultetskog vijeća Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu prema prijedlogu Povjerenstva za etiku u veterinarstvu, izdanog na 31. i 32. redovitoj sjednici održanoj 12. srpnja 2019. godine (Ur.broj odluke: 251-61-44-19-02).

Uzorci jednjaka svinja uzeti su u klaonici na liniji klanja od jedinki oba spola težine 100 - 120 kg. Jednjaci s makroskopski vidljivim patološkim promjenama ili mehaničkim oštećenjima vanjske ili unutrašnje površine nisu bili uključeni u istraživanje. U klaonici jednjaci su isprani od sadržaja i uronjeni u 0,9% otopinu natrij-klorida te uz dodatak leda transportirani u zatvorenoj posudi na Kliniku za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U istraživanju se samo koristio kaudalni dio jednjaka u dužini 15 cm sve do spoja jednjaka sa želucem. Istraživanje na uzorcima učinjeno je unutar 24 h od trenutka samog klanja pri sobnoj temperaturi od 21 - 25 °C.

### 4.2 EZOFAGOTOMIJA

Nakon uzimanja dijela jednjaka predviđene dužine učinjen je podužni rez ezofagotomije. Rez ezofagotomije postavljen je 5 cm kranijalno od spoja jednjaka sa želucem u duljini 4 cm. Jednjaci su prerezani u svim slojevima pomoću skalpela broj 11 počevši od kaudalnog prema kranijalnom dijelu. Nakon učinjenog reza uslijedila je rekonstrukcija stjenke jednjaka korištenjem jednog od kirurških šivaćih materijala debljine 4-0 produžnom tehnikom šivanja (slika 3). Rekonstrukcija se pri tome izvodila kroz sve slojeve jednjaka počevši od seroze, mišićnice, submukoze i sluznice jedne strane te se nastavlja nasuprotnim prolaskom igle iz unutrašnjosti lumena jednjaka od sluznice prema serozi.



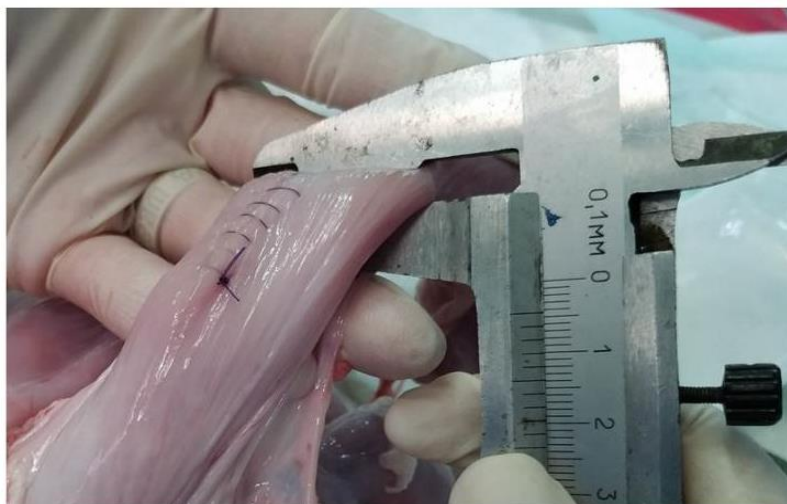
Slika 3. Prikaz izvođenja reza na jednjaku (a) te mjerenje same duljine reza (b) te po mjerenju način izvođenja rekonstrukcije (c).

Međusobna udaljenost šavova između uboda igle i rezne linije iznosila je oko 3 mm, a međusobna udaljenost između dva susjedna uboda igle 2-3 mm. Početni i završni čvor začvorani su s 2 kvadratna čvora. Na uzorcima koji su rekonstruirani pomoću materijala s postranim kukicama nisu postavljeni čvorovi već se početni probod kroz tkivo osigurao prolaskom kroz omču, dok nakon završnog proboda kroz tkivo šivaći materijal je prerezan 0,5 do 1 cm nakon završnog prolaska kroz tkivo.

Oblik i veličina igle na svim materijalima za šivanje koji su korišteni pri rekonstrukciji bili su jednaki. Zaobljenost tijela igle s okruglim vrhom i tijelom činila je

pola kruga. Promjer igala svih vrsta kirurških šivaćih materijala korištenih za rekonstrukciju iznosio je 17 mm.

Po završetku rekonstrukcije ezofagotomije na središnjem dijelu samog produžnog šava pomoću pomičnog mjerila izmjerio se trokratno stisnuti promjer jednjaka te je zabilježena njegova srednja vrijednost (slika 4). Uz mjerenje promjera jednjaka pomoću pomičnog mjerila bilježio se i broj proboda potreban za rekonstrukciju ezofagotomije. Dva nasuprotna uboda igle koja su okomita na rub rane označena su kasnije kao jedan probod.



Slika 4. Mjerenje stisnutog promjera jednjaka pomoću pomičnog mjerila



#### 4.3 OPIS SKUPINA I PODSKUPINA

U istraživanju su ukupno korištena 54 uzorka jednjaka podijeljena u 3 skupine ovisno o tretmanu lumena jednjaka (kontrolna skupina, GERB i GERB+sukralfat). Svaka pojedina skupina (n=18) podijeljena je u 3 podskupine s obzirom na vrstu šivaćeg materijala korištenog za rekonstrukciju ezofagotomije (Biosyn, PDS II i V-Loc) sa po 6 uzoraka unutar svake podskupine. Skupina u koju će pojedini uzorak biti razvrstan birana je nasumično. Shematski prikaz skupina i načina tretmana pojedinog uzorka opisani su u tablici 8.

U kontrolnoj skupini rekonstrukcija ezofagotomije učinjena je sa šivaćim materijalima ovisno o podskupini odmah po učinjenom rezu. Korišten šivaći materijal u svim podskupinama nije bio izložen kiselim uvjetima, a lumen jednjaka nije bio posebno tretiran. Nakon rekonstrukcije šavovi ezofagotomije podvrgnuti su testiranju intraluminalnog tlaka pri propuštanju.

U skupini GERB rekonstrukcija ezofagotomije u svim podskupinama učinjena je s odgovarajućim šivaćim materijalima (ovisno o podskupini) koji su prethodno bili 5 dana izloženi djelovanju otopine 1 % pepsina (PEPSIN 1:10 000, Orthana kemijsk fabrik, EU – Danska) u sterilnoj fiziološkoj otopini koja je zakiseljena dodatkom HCl-a (klorovodične kiseline) na vrijednost pH 2 unutar termostata Biolabs 190 (Angelantoni, Italija) s 5 % CO<sub>2</sub> na 37°C u Petrijevim zdjelicama. Unutrašnjost lumena jednjaka u navedenoj skupini se nakon rekonstrukcije ezofagotomije pomoću infuzijske pumpe izložila otopini 1% pepsina u sterilnoj fiziološkoj otopini s dodatkom HCl-a pH 2. Opisani kiselni uvjeti predstavljaju uvjete GERB-a. Otopina pepsina i HCl-a aplicirala se u lumen jednjaka brzinom 1 ml/min pomoću katetera postavljenog na kranijalni dio jednjaka u vremenskom trajanju od 1 h. Otopina se splicirala na način da se prethodno zatvorio kaudalni i kranijalni dio jednjaka u trajanju od 5 minuta kako bi se otopinom ispunio čitav lumen jednjaka. Nakon navedenog vremena hvataljka se na kaudalnom dijelu jednjaka otpustila. Nakon infundiranja jednjaka s otopinom klorovodične kiseline i pepsina, jednjaci su bili isprani s fiziološkom otopinom brzinom 200 ml/h u trajanju 2 minute.

Skupina GERB+sukralfat je za rekonstrukciju reza ezofagotomije koristila šivaće materijale koji su bili izloženi jednakim kiselim uvjetima kao i šivaći materijali iz skupine

GERB. Kako bi se testirao zaštitni učinak sukralfata na sluznicu jednjaka, u ovoj skupini tekući oblik sukralfata (Sucralan® 1 g/5 ml, Gerot Lannach, Pharma GmbH, Austrija) u dozi od 1 g aplicirao se nakon rekonstrukcije ezofagotomije unutar lumena jednjaka pomoću katetera i brizgalice u trajanju 5 minuta s obostrano okludiranim krajevima jednjaka. Nakon navedenog uzorci jednjaka su se izložili djelovanju pepsina i HCl-a na prethodno opisan način kao i u skupini GERB nakon čega su jednjaci isprani fiziološkom otopinom jednako kao i u prethodnoj skupini.

Tablica 8. Shematski prikaz korištenog šivaćeg materijala pri rekonstrukciji ezofagotomije s obzirom na uvjete rekonstrukcije prema skupinama.

<b>Redni broj podskupine</b>	<b>Naziv skupine</b>	<b>Kirurški šivaći materijal korišten za rekonstrukciju</b>
1.	Kontrolna skupina (fiziološki uvjeti)	Biosyn*
2.		PDS II**
3.		V-Loc***
4.	GERB (kiselu uvjeti)	Biosyn*
5.		PDS II**
6.		V-Loc***
7.	GERB + sukralfat (kiselu uvjeti + sukralfat)	Biosyn*
8.		PDS II**
9.		V-Loc***

\*Biosyn™, Covidien, SAD (glikomer 631)

\*\*PDS II™, Ethicon, Johnson&Johnson Medical N.V., Belgija (polidioksanon)

\*\*\* V-Loc™ 90, Covidien, SAD (glikomer 631 s postranim kukicama)

#### 4.4 METODE TESTIRANJA INTRALUMINALNOG TLAKA

Po završenoj rekonstrukciji ezofagotomije kaudalni kraj jednjaka zatvoren je pomoću Rochester Carmalt tkivne hvataljke. Zatim se različitim tehnikama testirao intraluminalni tlak jednjaka prilikom popuštanja šava ezofagotomije.

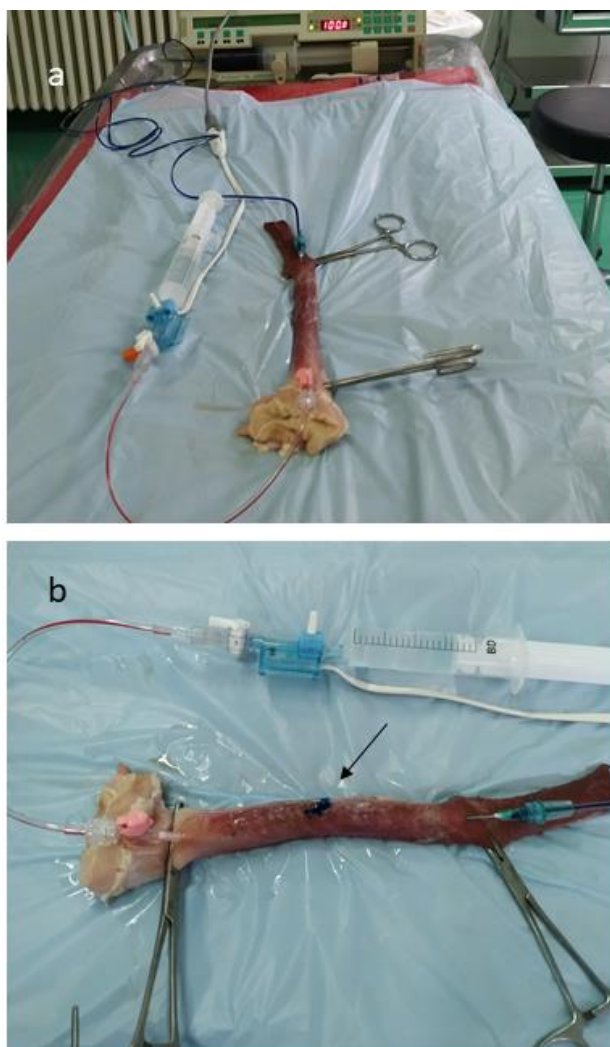
##### *Standardna tehnika testiranja intraluminalnog tlaka*

Kod standardne tehnike testiranja intraluminalnog tlaka kranijalni krajevi jednjaka dodatno su zatvoreni tkivnim hvataljkama. Potom se na kranijalni dio jednjaka pomoću injekcijske igle promjera 0,8 mm koja se postavila unutar lumena jednjaka kranijalno od mjesta ezofagotomije i katetera pričvršćenog na njen konus ubrizgavala fiziološka otopina obojana 1 % metilenskim modrilom (T.T.T. doo, Sveta Nedjelja, Hrvatska). Obojana fiziološka otopina ubrizgavala se pomoću infuzijske pumpe brzinom od 100 ml/h. Na drugi kraj jednjaka kaudalno od mjesta ezofagotomije pomoću intravenske kanile promjera 1,1 mm i katetera spojenog s komoricom za mjerenje arterijskog krvnog tlaka mjereno je intraluminalni tlak jednjaka. Komorica za mjerenje arterijskog tlaka pritom je bila spojena na monitor za nadzor pacijenta (Light, Datex Ohmeda, SAD) i nulovana.

Otopina se ubrizgavala u lumen jednjaka jednakom brzinom sve do uočavanja propuštanja plavo obojane tekućine na mjestu ezofagotomije od strane dva promatrača. Tlak zabilježen od strane komorice prilikom kojeg se uočilo propuštanje plavo obojane tekućine označen je kao tlak pri propuštanju izražen u mmHg i imenovan je kao tlak 1 (slikovni prikaz izvođenja mjerenja standardnom tehnikom prikazan je na slici 5).

##### *Novi model tehnike mjerenja intraluminalnog tlaka*

Kod novog modela testiranja maksimalnog intraluminalnog tlaka unutar lumena jednjaka postavljen je savitljiv endotrahealni tubus unutarnjeg promjera 5,5-7 mm. Endotrahealni tubus postavljen je na kranijalni dio jednjaka a njegov balon napuhao se zrakom pomoću brizgalice. Zatim se oko jednjaka i tubusa postavila ligatura. Endotrahealni tubus potom je spojen pomoću Y-nastavka na anesteziološki uređaj koji koristi cikluse višeg i nižeg tlaka kako bi se oponašala peristaltika jednjaka.



Slika 5. Prikaz mjerenja intraluminalnog tlaka pri propuštanju pomoću standardne metode. a) prikaz infundiranja lumena jednjaka i mjerenje intraluminalnog tlaka pomoću komorice za mjerenje arterijskog tlaka, b) uvećan prikaz jednjaka spojenog na sustav za mjerenje intraluminalnog tlaka u trenutku propuštanja metilenskog modrila. Strelicom je označeno mjesto propuštanja tekućine obojane metilenskim modrilom.

Na anesteziološkom uređaju određen je kontinuirani niži tlak od 4 cm H<sub>2</sub>O pri izdisaju odnosno PEEP (engl. *Positive end expiratory pressure*) te se testiranje započelo pri višem tlaku upuhivanja od 10 cm H<sub>2</sub>O – PIP (engl. *peak inspiratory pressure*) pomoću tlakom kontroliranog modula ventilacije. Protok zraka na anesteziološkom uređaju bio je

1 L/min. Uzorak jednjaka zatim je uronjen u vodu unutar posude cijelom svojom površinom kako bi se uočili mjehurići zraka koji će curiti iz lumena jednjaka prilikom propuštanja šava. Tijekom prve minute jednjak se upuhnuo 12 puta što se događa fiziološki u ljudi nakon unosa tekućeg bolusa odnosno sadržaja s omjerom udisaja i izdisaja 1 : 1 što predstavlja ciklus 1 upuhivanja. Tijekom druge minute upuhivanja jednjak se upuhnuo 4 puta što se događa fiziološki nakon unosa krutog sadržaja s jednakim omjerom trajanja udisaja i izdisaja te predstavlja ciklus 2. Nakon dvije minute upuhivanja tlak upuhivanja uvećan je za 2 cm H<sub>2</sub>O te je opet testiran ciklus 1 zatim ciklus 2. Na ovaj način postupno se povećavao tlak upuhivanja za 2 cm H<sub>2</sub>O s oba ciklusa upuhivanja sve do trenutka curenja mjehurića iz ezofagotomije (prikaz curenja mjehurića iz šava ezofagotomije je na slici 6). U trenutku kada je uočeno propuštanje mjehurića zraka iz šava ezofagotomije zabilježen je tlak koji je označen kao tlak pri propuštanju (engl. *leak pressure*) te je imenovan kao tlak 2. Maksimalni tlak upuhivanja određen je mehaničkim mogućnostima uređaja te iznosi 44,13 mmHg (60 cm H<sub>2</sub>O). Tokom istraživanja također se bilježilo je li tlak pri propuštanju uočen prilikom upuhivanja jednjaka ciklusom koji odgovara unosu krutog ili tekućeg sadržaja.

Jednjaci čija je vrijednost promjera pri propuštanju bila veća od 30 mm označeni su kao dilatirani (HIRANO, 2009.) te se promatrala njihova zastupljenost unutar skupina i podskupina.

Vrijednosti tlaka 1 i 2 niže od 30 mmHg (KAHRILAS i sur., 1998., TUTUIAN i CASTELL, 2004.) izmjerene tokom istraživanja označene su kao neučinkovita peristaltika, dok su one vrijednosti od 30 mmHg ili više označene kao učinkovita peristaltika.

Tijekom istraživanja unutar kontrolne skupine i svih njenih podskupina maksimalni intraluminalni tlak pri propuštanju testirao se pomoću obje prethodno opisane tehnike, a rezultati su se kasnije međusobno usporedili. U ostalim skupinama maksimalni intraluminalni tlak testirao se samo novim modelom.



Slika 6. Uočavanje mjehurića zraka iz šava ezofagotomije prilikom testiranja intraluminalnog tlaka novom tehnikom.

#### 4.5 HISTOLOŠKA ANALIZA UZORAKA JEDNJAKA

Histološki je pregledano 18 uzoraka koji su razvrstani ovisno o vrsti tretmana samog lumena jednjaka unutar tri skupine u kontrolnu skupinu, GERB i GERB+sukralfat neovisno o šivaćem materijalu s kojim je učinjena rekonstrukcija ezofagotomije. Svi uzorci za histopatološku pretragu uzeti su 24 h unutar samog klanja nakon završenog testiranja. Po njihovom uzimanju uzorci su unutar pola sata stavljeni u 10 % puferirani formalin. Kako bi se koristio uvijek isti dio jednjaka na pretragu je uzet središnji dio same ezofagotomije.

Histopatološki preparati uzoraka jednjaka izrađeni su prema standardnom postupku na način da su uzorci fiksirani u 10% puferiranom formalinu kroz 24 sata, a zatim su narezani i pripremljeni za dehidraciju u histokinetu. Nakon pripreme preparata slijedilo je njihovo uklapanje u parafin i rezanje parafinskih blokova na mikrotomu. Histološki rezovi učinjeni su na debljini 4  $\mu\text{m}$  te postavljeni na predmetna stakalca i bojani hematoksilin-eozin metodom i poklopljeni pokrovnim stakalcem.

Histopatološke promjene analizirane su svjetlosnim mikroskopom (Olympus CX 21, Japan). Reprezentativne mikroskopske promjene fotografirane su kamerom (Olympus DP20, Japan) koja je dio sustava mikroskopa Nikon 2000 Eclipse i obrađene pomoću kompjuterskog programa Cell B-Olympus koristeći objektivne 10X i 20X.

Uočene promjene u histološkim preparatima klasificirane su u 4 stupnja oštećenja sluznice jednjaka prema istraživanju DI SIMONE i sur. (2012.) te su promatrane prema zastupljenosti promjena na površini presjeka sluznice te prema dubini zahvaćenih slojeva (prikaz stupnjeva oštećenja je u tablici 9).

Tablica 9. Opis podjele oštećenja sluznica jednjaka uzrokovanih djelovanjem kiseline (preuzeto iz istraživanja DI SIMONE i sur., 2012.).

<b>Stupanj oštećenja</b>	<b>% površine uzorka zahvaćen promjenama</b>	<b>Dubina oštećenja</b>
<i>0. stupanj</i>	Bez promjena	
<i>1. stupanj</i> – blaga oštećenja	Erozije < 10 % sluznice	Površinski epitelni sloj
<i>2. stupanj</i> – srednja oštećenja	Erozije 10 - 50 % sluznice	Površinski epitelni sloj
<i>3. stupanj</i> – znatna oštećenja	Erozije > 50 % sluznice	>50 % površinskog epitelnog sloja

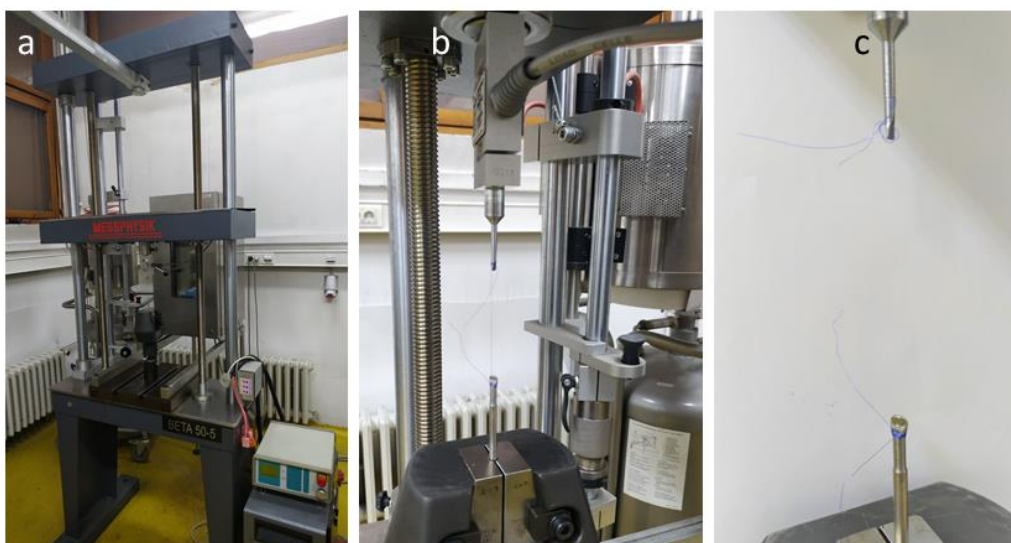


#### 4.6 TESTIRANJE KISELIH UVJETA NA VLAČNU ČVRSTOĆU ŠIVAĆIH MATERIJALA

Uzorci kirurških šivaćih materijala bili su testirani u Laboratoriju za eksperimentalnu mehaniku Fakulteta strojarstva i brodogradnje Sveučilišta u Zagrebu pomoću kidalice Beta 50-5 (Messphysik, Austrija) kako bi se odredio utjecaj kiselih uvjeta na vlačnu čvrstoću. U navedenom laboratoriju istoga dana te u istim uvjetima prostorije učinjeno je testiranje svih vrsta šivaćih materijala korištenih za rekonstrukciju ezofagotomije po podskupinama koji nisu bili izloženi kiselim uvjetima te onih materijala koji su bili prethodno izloženi djelovanju 1% pepsina i HCl-a kroz 5 dana unutar termostata. Šivaći materijali podjeljeni su tako unutar skupina Biosyn, Biosin-K, PDS II, PDS-II-K, V-Loc i V-Loc-K. Oznaka K dodana je šivaćim materijalima koji su prethodno držani 5 dana u kiselim uvjetima na prethodno opisan način.

Prilikom testiranja šivaćih materijala svaka nit pričvršćena je za posebno izrađen prihvat kidalice pomoću ribarskog čvora, a međusobni krajevi kidalice udaljavali su se brzinom od 20 mm/min uz prethodno određeno opterećenje od 1 N (slika 7).

Ispravno učinjeno testiranje smatralo se onim u kojem je došlo do pucanja niti izvan postavljenog čvora. U trenutku pucanja niti izvođenjem statičnog vlačnog testa kidalice zabilježila se vlačna čvrstoća kirurškog šivaćeg materijala ( $F_m$ ) izražena u N kao maksimalno opterećenje te maksimalno produljenje niti šivaćeg materijala prije pucanja izraženo kao  $sF_{max}$  mjereno u mm.



Slika 7. Prikaz kidalice Beta 50-5 (a) te postavljanje niti šivaćeg materijala na prihvat kidalice (b) i pravilan način pucanja niti (c).

## 4.7 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Dobiveni podaci učinjenih mjerenja analizirani su deskriptivnim pokazateljima te testirani Shapiro-Wilkovim testom normalne distribucije. Podaci koji nisu značajno odstupali od normalne distribucije ispitani su parametrijskim metodama analize varijance (ANOVA) za više od dvije usporedne skupine te studentskog t testa za dvije usporedne skupine. Prilikom primjene studentskog t testa je ispitana homogenost varijance F testom za potrebe primjene Welch korekcije stupnjeva slobode. Jednako tako za analizu varijance ispitane su pretpostavke testa te ukoliko nisu zadovoljene primijenjene su neparametrijske metode. Neparametrijske metode su uključivale Mann-Whitneyev test za dvije usporedne skupine te Kruskal-Wallisovim test za više usporednih skupina. Unakrsni t test i Dunnov *post-hoc* testovi su korišteni za ANOVA, odnosno Kruskal-Wallisov test za potrebe unakrsnog ispitivanja razlika između usporednih skupina.

Prilikom usporedbe zavisnih uzoraka korišteni su primjereni testovi, zavisni studentski t test i Wilcoxonov test. Veličina efekta je analizirana koristeći eta kvadrat koeficijent za ANOVA i Kruskal-Wallis testove te Cohenov d koeficijent za studentski t test, te Wilcoxonov r za Mann-Whitney i Wilcoxonov test. Za korelacijske testove normalno distribuirane kvantitativne varijable su ispitane Pearsonovim korelacijskim testom, a nenormalno distribuirane Spearmanovim korelacijskim testom. Kategoričke varijable su analizirane Hi kvadrat testom i Fisherovim testom prema pretpostavkama testova s obzirom na brojnost podataka u tablicama kontingencije te McNemarovim testom simetrije za zavisne podatke.

Za značajnu razliku rezultata je korištena vrijednost  $p < 0.05$ . Sve analize su učinjene korištenjem R programskog softvera v.4.0.2. (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.) u integriranom okružju RStudio softvera v.1.4.1106.

## 5. REZULTATI

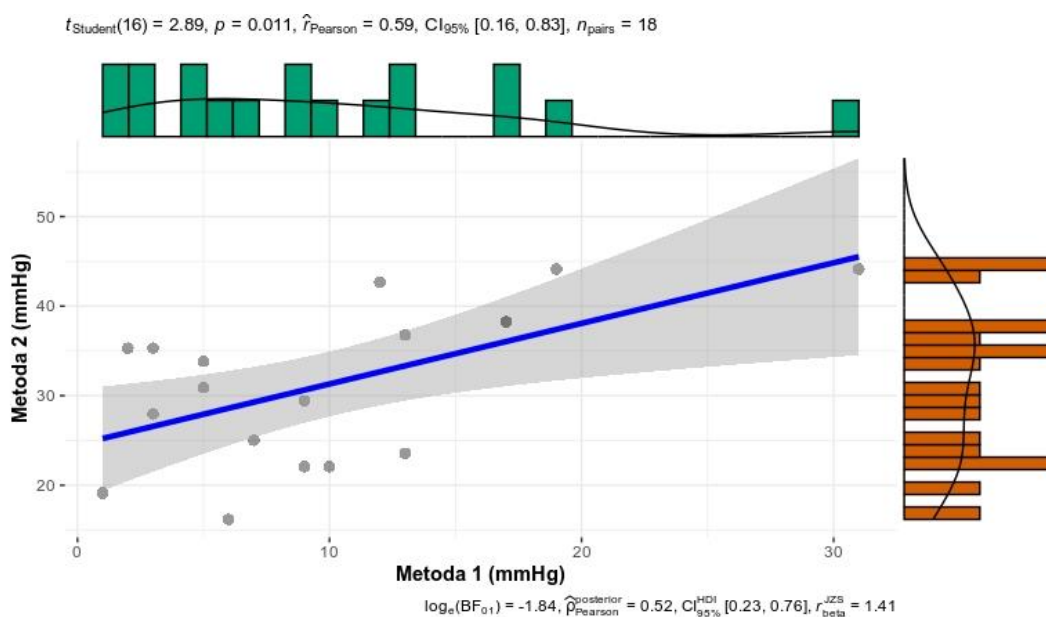
### 5.1 RASPODJELA PODATAKA UZORAKA IZMEĐU SKUPINA

Provjera nasumične raspodjele podataka uzoraka jednjaka između skupina ispitana je prema promjeru jednjaka prije provedbe pokusa. Skupina GERB+sukralfat je imala značajno manji promjer jednjaka od kontrolne skupine i skupine GERB ( $T=18,6$ ;  $dF=2$ ,  $p<0,001$ ) s veličinom efekta od 0,33. Promjer jednjaka nije bio značajno različit između pojedinih podskupina koje koriste isti šivaći materijal (Biosyn, PDS II i V-Loc<sup>TM</sup> 90).

Broj proboda jednjaka u kontrolnoj skupini iznosi 11, u skupini GERB 10 te u GERB+sukralfat 9,5. Uočena je značajna razlika između 3 uspoređene skupine ( $T=13,2$ ;  $dF=2$ ;  $p<0,01$ ) s veličinom efekta od 0,22 pri čemu je kontrolna skupina imala značajno više proboda od skupina GERB i GERB+sukralfat. Broj proboda jednjaka nije značajno različit između pojedinih podskupina koje koriste isti kirurški šivaći materijal (Biosyn, PDS II i V-Loc<sup>TM</sup> 90).

## 5.2 REZULTATI USPOREDBE TEHNIKA MJERENJA INTRALUMINALNOG TLAKA U KONTROLNOJ SKUPINI

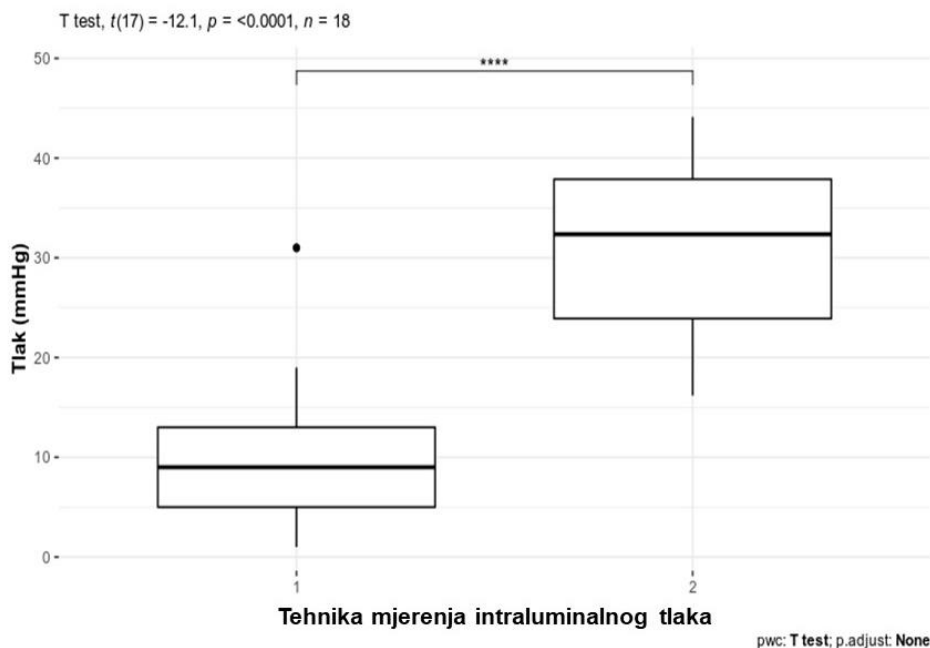
Tlak 1 izmjeren standardnom tehnikom te tlak 2 koji je izmjeren novim opisanim modelom tehnike mjerenja intraluminalog tlaka mjereni su na 18 uzoraka (podskupine 1, 2 i 3) te su oni normalno distribuirani. Prosječna skupna vrijednosti tlaka 1 u podskupinama 1, 2 i 3 je 10,11 ( $\pm 7,52$ ) mmHg dok je za tlak 2 ona iznosila 31,38 ( $\pm 8,69$ ) mmHg. Tlak 1 i 2 imali su značajno visoku pozitivnu korelaciju Pearsonovim koeficijentom korelacije od 0.59 ( $t = 2,89$ ;  $p = 0,01$ ; 95% CI 0,16 – 0,83) što je prikazano na slici 8.



Slika 8. Prikaz korelacije tlakova 1 i 2 unutar kontrolne skupine te njihove distribucije izmjerenih vrijednosti.

Varijanca tlaka 1 i 2 nije značajno različita prema F testu za usporedbu varijance ( $F = 0,74$ ;  $dF = 17$ ;  $p = 0,6$ ) stoga je učinjen zavisni Studentov t test bez Welch korekcije koji je pokazao značajnu razliku između prosječnih vrijednosti tlaka 1 i 2. Tlak mjeren metodom 1 je prosječno bio za 21.27 mmHg (95% CI 17,56 – 24,98;  $t = -12,1$ ;  $dF = 17$ ,  $p < 0,001$ ) niži od tlaka mjerenim metodom 2 (slika 9).

Značajno niže prosječne vrijednosti tlaka 1 od tlaka 2 zabilježene su u svim podskupinama s obzirom na vrstu šivaćeg materijala i sadržaja jednjaka osim pri šivanju s PDS II prilikom ispitivanja tlaka oponašanjem tekućeg sadržaja jednjaka gdje je uočena rubno značajna razlika ( $p = 0,057$ ).



Slika 9. Usporedba varijanci tlaka 1 i 2 unutar kontrolne skupine (\*\*\*\*  $p = <0,0001$ ).

Izmjerene vrijednosti tlaka 1 i tlaka 2 unutar podskupina šivanih istim šivaćim materijalima (Biosyn, PDS II i V-Loc) nisu bile značajno ovisne o vrsti šivaćeg materijala, sadržaja jednjaka u vidu krutog ili tekućeg, niti o mjestu popuštanja šavova ezofagotomije (prvi probod u odnosu na sredinu šava ezofagotomije). Učestalost popuštanja prilikom oponašanja peristaltike nakon krutog i tekućeg sadržaja te vrijednosti izmjerenog tlaka 2 prikazane su u tablici 10.

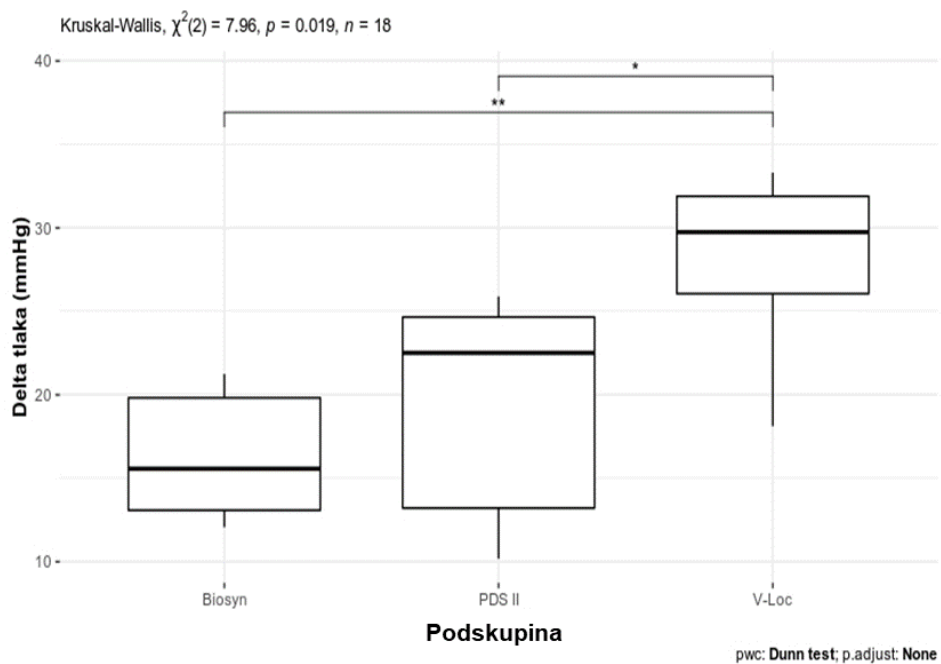
Prilikom mjerenja tlaka 2 uočeno je u podskupini V-Loc da je 5 od 6 uzoraka propuštalo na mjestu prvog proboda dok u ostalim skupinama svi testirani uzorci propuštali su na središnjem dijelu šava ezofagotomije. Fisherovim testom nije uočena značajna razlika u mjestu popuštanja šava ezofagotomije između podskupina šivanih istim šivaćim materijalima (Biosyn, PDS II i V-Loc) ( $p = 0,1$ ).

**Tablica 10.** Prikaz vrijednosti intraluminalnog tlaka pri propuštanju šava ezofagotomije i vrste sadržaja mjeren novom metodom

<b>Šivaći materijali</b>	<b>Sadržaj</b>	<b>N</b>	<b>Srednja vrijednost tlaka (mmHg)</b>	<b>SD</b>
<b>Biosyn</b>	Kruti	3	12,00	4,35
	Tekući	3	15,66	13,31
<b>PDS II</b>	Kruti	3	14,33	2,30
	Tekući	3	4,66	1,52
<b>V-Loc™ 90</b>	Kruti	6	7	7,07

Razlika tlaka 1 i tlaka 2 (delta tlaka) značajno je veća u skupini V-Loc od skupine Biosyn i skupine PDS II ( $T=7,96$ ;  $dF=2$ ;  $p=0,02$ ) s koeficijentom veličine efekta od 0,4 (slika 10).

Na osnovu vrijednosti tlaka u kontrolnoj skupini na 17 uzoraka tlak 1 odgovara vrijednostima tlaka kod neučinkovite peristaltike dok 1 uzorak ima vrijednosti kao kod učinkovite peristaltike. Kod izmjerenih vrijednosti tlaka 2, 8 uzoraka propušta pri vrijednostima učinkovite peristaltike, dok 10 uzoraka odgovara neučinkovitoj peristaltici. McNemarov hi-kvadrat test simetrije je pokazao da je ta razlika u procjeni učinkovitosti peristaltike jednaka između metoda mjerenja tlaka 1 i 2 značajno različita ( $t = 7,11$ ;  $dF = 1$ ;  $p < 0,01$ ).



Slika 10. Prikaz razlika tlaka (vrijednost tlaka 2 umanjena za vrijednost tlaka 1) unutar kontrolne skupine prema podskupinama s obzirom na korišteni šivaći materijal (\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p = 0,01$ ).

## 5.3 USPOREDBA TRETMANA JEDNJAKA I VRSTA KIRURŠKIH ŠIVAĆIH MATERIJALA

### 5.3.1 PROPUSŤANJE ŠAVOVA

Ukupno je ispitano 54 uzoraka jednjaka svinja od kojih samo jedan uzorak nije propuštao na šavovima pri najviše mogućem mjerenju tlaka koje je zabilježeno u skupini GERB+sukralfat šivanim V-Loc™ 90 šivaćim materijalom te nije bio uključen u obradu podataka vrijednosti tlaka pri propuštanju, svojstva dilatacije, mjestu propuštanja sadržaja kao ni u obradi rezultata propuštanja s krutim ili tekućim sadržajem.

Od ostalih 53 testirana uzoraka koji su propuštali na šavovima u 34 (64.2%, 95% CI 49,7-76,5) uzorka propuštanje šavova je zabilježeno pri oponašanju unosa krutog sadržaja ali toliko veća učestalost propuštanja je rubno značajna ( $T = 3,7$ ;  $dF = 1$ ;  $p=0.055$ ). Značajno različite proporcije propuštanja šavova između krutog i tekućeg sadržaja nisu zabilježene unutar pojedinih podskupina. Rubno značajna razlika u proporcijama propuštanja šavova između vrsti oponašanog sadržaja je uočena samo kod V-Loc podskupina. Od ukupno 17 slučajeva propuštanja prilikom šivanja s V-Locom 13 slučajeva (76,5 %; 95 % CI 49,8-92,2) je bilo pri oponašanju unosa krutog sadržaja ( $T=3,76$ ;  $dF=1$ ,  $p=0,52$ ). Slično tome, analiziranjem vrste šivaćeg materijala unutar svake skupine tretmana jednjaka jedina značajna razlika uočena je unutar kontrolne skupine u podskupini V-Loc gdje je u svih 6 slučajeva, odnosno 100% (95 % CI 5,7-100) propuštanje uslijedilo pri krutom sadržaju ( $T=4,17$ ;  $dF=1$ ;  $p=0,04$ ) što je prikazano u tablici 11.



**Tablica 11.** Prikaz učestalosti propuštanja šava ezofagotomije pri oponašanju peristaltike krutog i tekućeg sadržaja prema skupinama i podskupinama.

Vrsta sadržaja	Skupina	Šivaći materijali		
		Biosyn	PDS II	V-Loc <sup>TM</sup> 90
kruti	kontrola	3	3	6
	GERB	4	5	4
	GERB + sukralfat	3	3	4
tekući	kontrola	3	3	0
	GERB	2	1	2
	GERB+ sukralfat	3	3	2

### 5.3.2 UČINKOVITOST PERISTALTIKE

U cjelokupnom istraživanju (n= 54) 26 uzoraka propuštalo je pri vrijednostima koje odgovaraju neučinkovitoj peristaltici, dok je 28 uzoraka propuštalo pri vrijednostima učinkovite peristaltike. Ukupno gledano učinkovitost peristaltike nije bila značajno različita ni između pojedinih skupina različitog tretmana jednaka niti podskupina vrsta korištenih kirurških šivaćih materijala. Vrijedno je napomenuti da u skupini GERB+sukralfat podskupini V-Loc u svih 6 uzoraka došlo do propuštanja šava ezofagotomije pri učinkovitoj peristaltici (tablica 12). Promatrano unutar te skupine propuštanje pri vrijednostima za učinkovitu peristaltiku u podskupini V-Loc je značajno učestalije i od podskupine Biosyn (p=0,02) i od podskupine PDS II (p =0,02).

**Tablica 12.** Prikaz učestalosti propuštanja pri vrijednostima tlakova koje odgovaraju različitim vrsta peristaltike jednjaka unutar pojedinih skupina i podskupina

Skupina	Podskupina	Neučinkovita peristaltika	Učinkovita peristaltika
Kontrola	Biosyn	4	2
	PDS II	3	3
	V-loc	1	5
GERB	Biosyn	1	5
	PDS II	3	3
	V-loc	4	2
GERB+sukralfat	Biosyn	5	1
	PDS II	5	1
	V-loc	0	6

### 5.3.3 TLAK PRI PROPUŠANJU ŠAVA EZOFAGOTOMIJE MJEREN NOVOM METODOM (TLAK 2)

S obzirom na značajne razlike u tlakovima između korištene dvije metode za mjerenje tlaka pri propuštanju šava ezofagotomije u kontrolnoj skupini u glavnom pokusu je tlak mjereno samo novim modelom tehnike mjerenja (metodom 2) te je značajno odstupao od normalne distribucije ( $T = 0,953$ ;  $p=0,04$ ) gledano ukupno na svim uzorcima ( $N=53$ ) dok je bio normalno distribuiran u svim skupinama unutar tretmana jednjaka i podskupini šivaćih materijala te svim kombinacijama tretmana i vrsta materijala te prema tipu sadržaja.

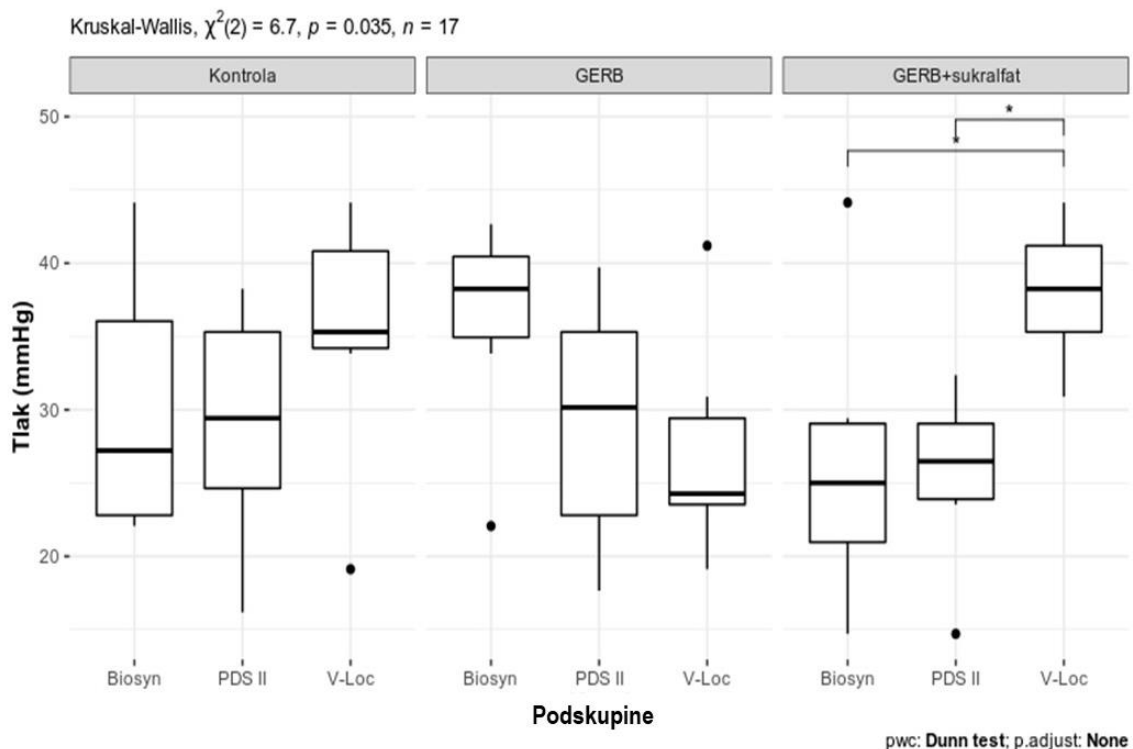
Vrijednosti tlaka 2 između pojedinih skupina (kontrola, GERB te GERB+sukralfat) ovisno o tretmanu prikazane su u tablici 13, među njima nisu uočene značajne razlike. Vrijednosti tlaka 2 također nisu ovisile o pojedinim podskupinama (vrsti

materijala korištenog za rekonstrukciju), tipu sadržaja (kruti ili tekući), mjestu propuštanja šava ezofagotomije te dilataciji jednjaka. Osim što tlak 2 nije značajno ovisio o skupinama ta je neznačajna ovisnost tlaka 2 održana i unutar svih vrsta šivaćih materijala, sadržaja, mjestu propuštanja šavova te dilataciji jednjaka. Iako tlak 2 nije značajno ovisio o podskupinama prema vrsti šivaćeg materijala ukupno gledano, unutar pojedinih skupina tretmana jednjaka zamijećena je značajna razlika u varijancama vrijednosti izmjerenih tlakova pri propuštanju između V-Loc™ 90 i ostalih materijala u skupini GERB+sukralfat ( $T= 6,7$ ;  $dF=2$ ;  $p=0,035$ ) s veličinom efekta od 0,34 (slika 11). Tlak 2 nije značajno korelirao sa promjerom jednjaka prije i poslije pokusa, delta promjerom i omjerom promjera jednjaka te ni sa brojem šavova.

Dilatacija jednjaka pri propuštanju šava ezofagotomije uočena je ukupno u samo 4 slučaja te nije bilo značajnosti pri njenom pojavljivanju unutar pojedinih skupina i podskupina.

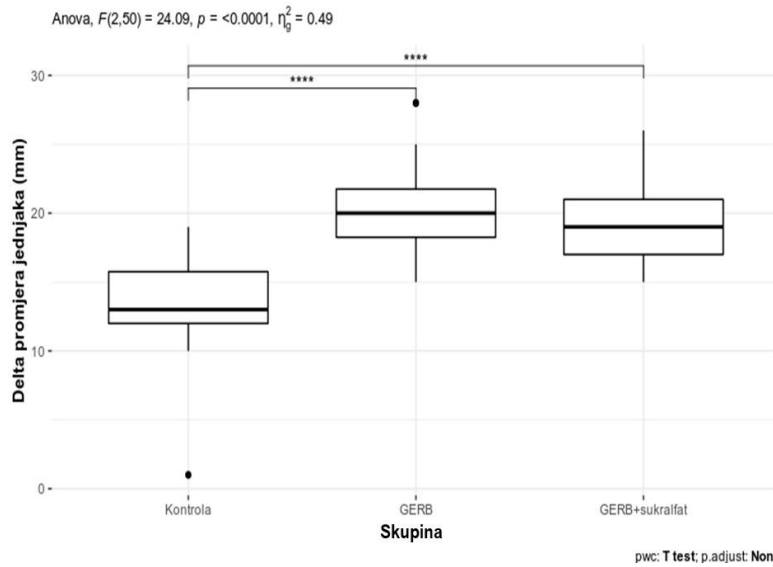
**Tablica 13.** Prikaz prosjeka intraluminalnog tlaka pri propuštanju prema skupinama različitih tretmana jednjaka te njihove standardne devijacije.

<b>Tretman</b>	<b>N</b>	<b>Srednja vrijednost tlaka 2 (mmHg)</b>	<b>SD</b>
Kontrola	18	31,38	8,69
GERB	18	30,81	8,51
GERB+sukralfat	17	29,50	9,07

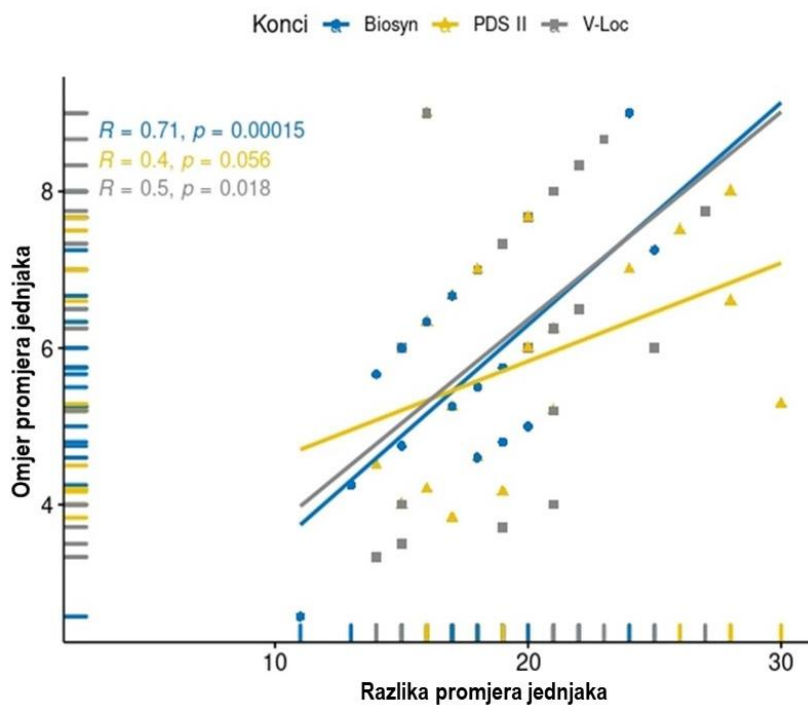


Slika 11. Prikaz tlaka pri propuštanju šava ezofagotomije unutar skupina različitih tretmana te podskupina obzirom na vrstu šivaćeg materijala (\*  $p < 0,05$ ).

Proširenje promjera jednjaka (razlika promjera) u trenutku propuštanja šava ezofagotomije unutar kontrolne skupine bilo je  $17,11 \pm 4,40$  mm, u skupini GERB  $20,77 \pm 3,62$  mm te u skupini GERB+sukralfat  $19,47 \pm 2,83$  mm. Ako se navedeno proširenje izrazi u omjerima promjera jednjaka prije testiranja i u trenutku propuštanja šava ezofagotomije tada su se oni u kontrolnoj skupini proširili 4,4 puta, skupini GERB 6 i skupini GERB+sukralfat 6,6 puta. Razlika promjera jednjaka je značajno ovisila o tretmanu jednjaka ( $F = 24,09$ ;  $dF 2,50$ ;  $p < 0,001$ ) s veličinom efekta od eta kvadrat od 0,5. Značajne razlike u razlici promjera su zabilježene između kontrolne skupine i GERB-a te kontrolne skupine i skupine GERB+sukralfat (slika 12) s veličinom efekta Cohenov d od 2,01 odnosno 1,84. Značajna ovisnost razlike promjera jednjaka o tretmanu je održana u svim podskupinama šivaćih materijala, tipu sadržaja jednjaka te mjestu propuštanja šava. S obzirom da omjer proširenja i razlika proširenja jednjaka zapravo govore o istoj stvari pokazuju međusobnu pozitivnu korelaciju (slika 13).



Slika 12. Prikaz vrijednosti razlike promjera jednjaka po skupinama je (\*\*\*\* $p = <0,0001$ ).



Slika 13. Prikaz korelacija omjera i razlike promjera jednjaka prije testiranja intraluminalnog tlaka i u trenutku popuštanja prikazanih s obzirom na podskupine.

#### 5.4 MIKROSKOPSKA PRETRAGA UZORAKA PO SKUPINAMA

Ukupno je na histopatološku pretragu dostavljeno 18 uzoraka iz 3 skupine uzoraka jednjaka ovisno o tretmanu kojem je bio podvrgnut unutarnji lumen jednjaka (kontrolna skupina, GERB te GERB+sukralfat). Iz svake skupine dostavljeno je 6 uzoraka.

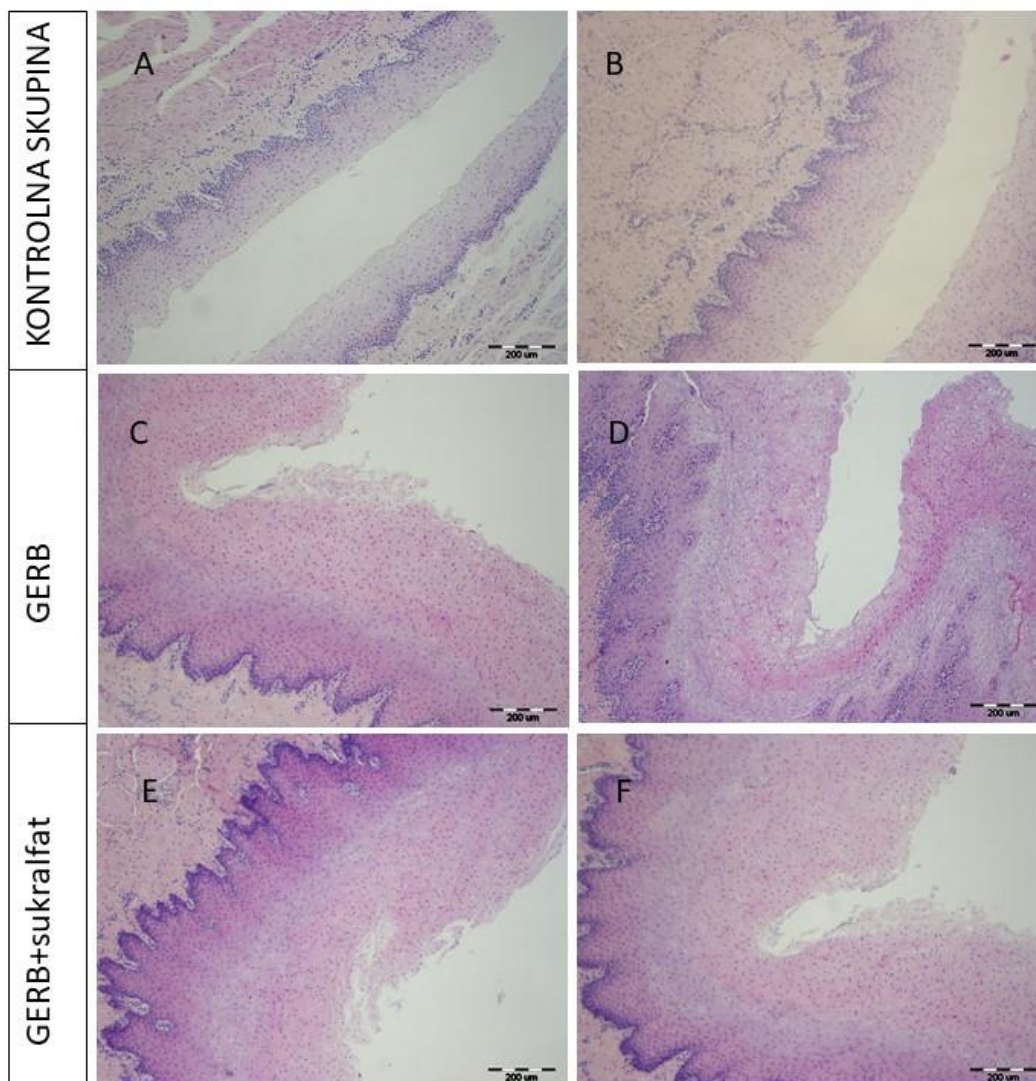
U kontrolnoj skupini u 50% dostavljenih uzoraka uočena su oštećenja epitela sluznice do 10% koja zahvaćaju samo površinske slojeve što odgovara prvom stupnju oštećenja, na ostalim uzorcima nisu uočena oštećenja površinskog epitelnog sloja sluznice.

U skupini GERB u svim dostavljenim uzorcima na većini sluznice jednjaka prisutna oštećenja kategorizirana su drugim stupnjem. Uočava se nekroza 10 - 50% sluznice. Multifokalno na manje od 5% površine sluznice oštećenje prelazi 50% što predstavlja treći stupanj oštećenja. U svim rezovima unutar submukoze vidljiv je blagi limfocitno-plazmocitni infiltrat s manjim brojem eozinofila. U jednom uzorku unutar skupine uočeni su tangencijalni presjeci nematodnog parazita veličine 400-700 µm.

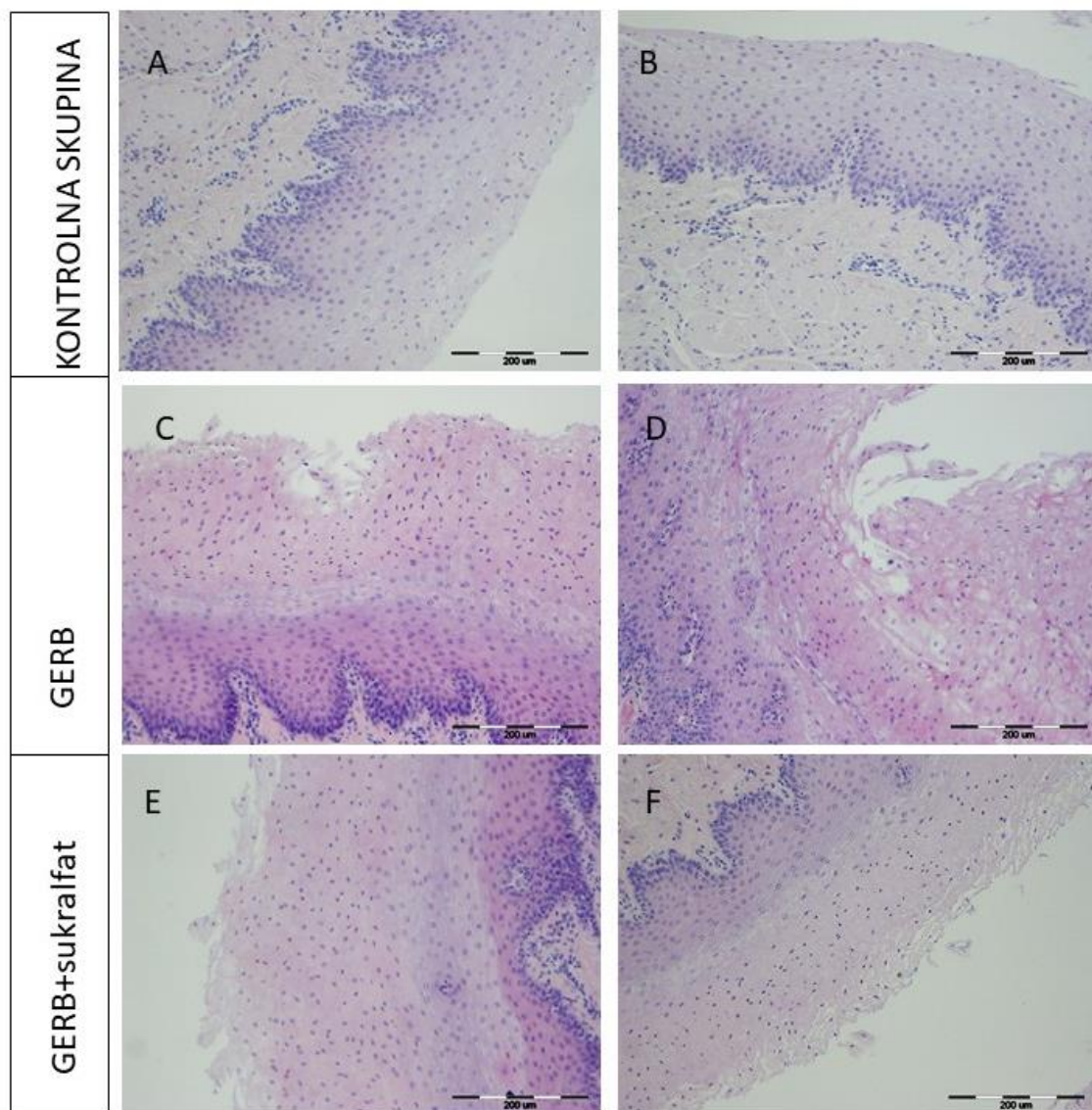
U skupini GERB+sukralfat na više od 90% površine sluznice prisutna su multifokalna do stapajuća oštećenja sluznice 10 do 50% epitelnog sloja (2. stupanj prema DI SIMONE i sur., 2012.) dok ostatak površine čine oštećenja 3. stupnja. U submukozi je uočen blagi limfoplazmacitni infiltrat s rijetko prisutnim eozinofilima i prisutnim slabijim multifokalnim krvarenjima. Zastupljenost stupnja oštećenja prikazana je u tablici 14. dok se njihov histološki izgled prema skupinama prikazan na slikama 14. i 15.

**Tablica 14.** Prikaz zastupljenosti i stupnja histološki uočenih oštećenja (prema DI SIMONE i sur. 2012.) ispitanih uzoraka sluznice jednjaka podijeljenih prema navedenim skupinama.

Naziv skupine	Broj uzoraka	Stupanj oštećenja
Kontrola	3	0. stupanj
	3	1. stupanj
GERB	6	2. i 3. stupanj
GERB+sukralfat	6	2. i 3. stupanj



Slika 14. Histološki prikaz reprezentativnih uzoraka presjeka jednjaka uzoraka razvrstanih prema skupinama (povećanje 10X). Na slici A i B prikaz površine sluznice bez oštećenja. Slika D i E prikazuju 2. stupanj oštećenja. Slika C i F prikazuju 3. stupanj oštećenja (svi preparati obojani su hematoksilin-eozinom, pod povećanjem 10X).



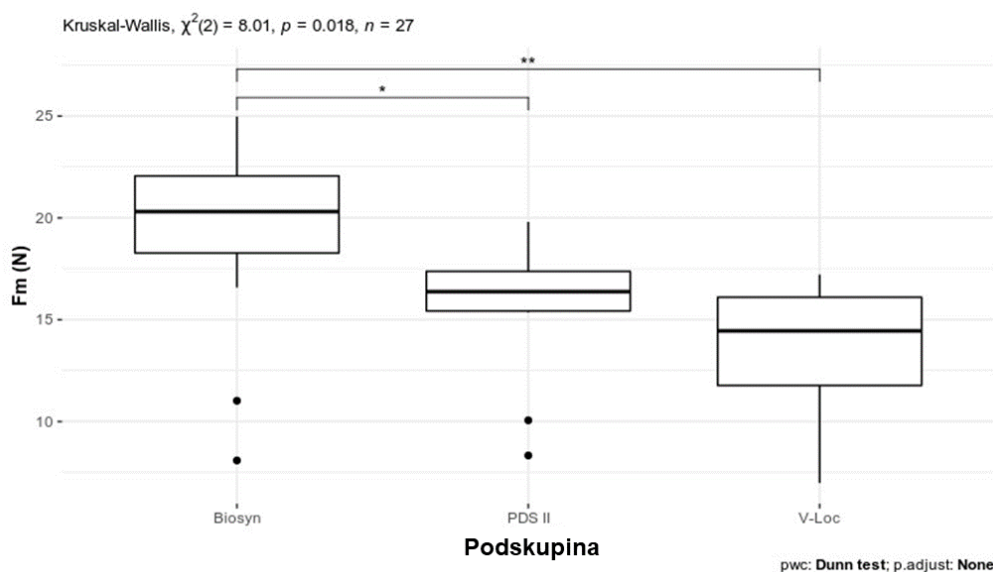
Slika 15. Histološki prikaz reprezentativnih uzoraka presjeka jednjaka uzoraka razvrstanih prema skupinama (povećanje 20X). Na slici A prikaz oštećenja površine sluznice prvog stupnja, B prikaz površine sluznice bez oštećenja. Slika C, E i F prikazuju 2. stupanj oštećenja. Slika D prikazuje 3. stupanj oštećenja (svi preparati obojani su hematoksilin-eozinom, pod povećanjem 20X).



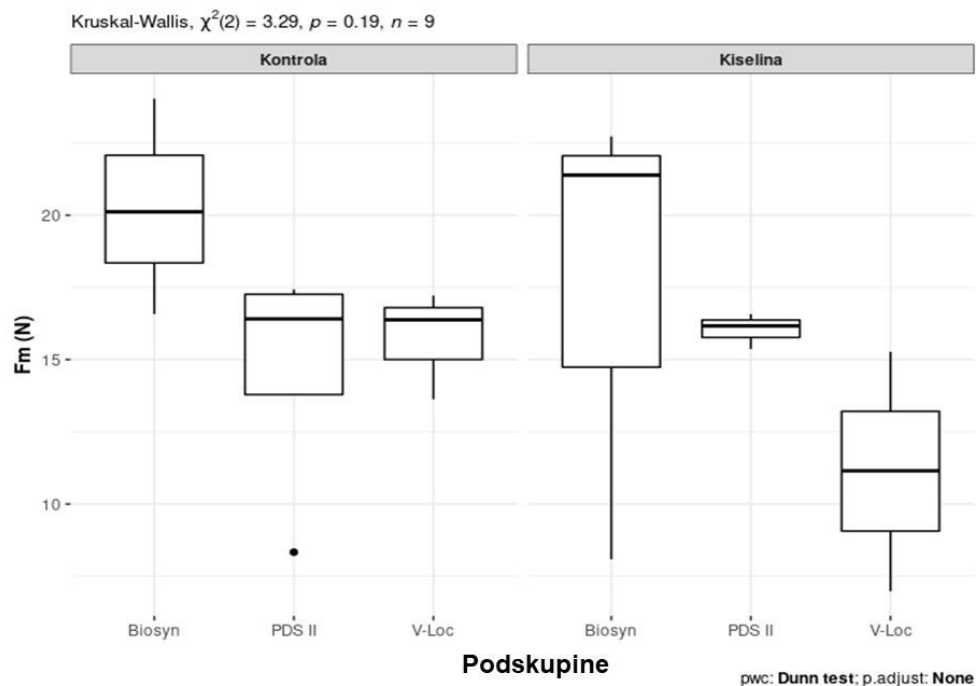
## 5.5 STATIČNI VLAČNI TEST - USPOREDBA VRSTA KIRURŠKIH ŠIVAĆIH MATERIJALA

Ispitivanju statičke vlačne čvrstoće podvrgnuta su ukupno 27 uzorka iz skupine Biosyn (n=5), Biosyn-K (n=6), PDS II (n=7), PDS II-K (n=3), V-Loc (n=3) i V-Loc-K (n=3). Uzorci materijala koji su se tokom testiranja vlačne čvrstoće razvezali ili je do pucanja došlo unutar samog čvora bili su isključeni iz statističke obrade. Tako je iz statističke obrade isključeno 2 uzorka iz skupine Biosyn, 3 uzorka iz skupine PDS, te 3 uzorka iz skupine Biosyn-K te je ukupno statistički obrađeno 19 uzoraka materijala.

Ukupno gledano vlačna čvrstoća (Fm) je značajno ovisila o vrsti kirurških šivaćih materijala (slika 16.) promatrano u obje skupine tretmana materijala gdje je vlačna čvrstoća V-Loc materijala bila značajno niža od vlačne čvrstoće Biosyna. Promatrano vrijednosti vlačne čvrstoće unutar tretmana ta ovisnost se izgubila te nije bilo značajne razlike u vlačnim čvrstoćama različitih vrsta kirurških šivaćih materijala, niti u skupinama tretiranim s kiselinom niti u kontrolnim skupinama ( $p=0,2$ ), što je prikazano na slici 17.

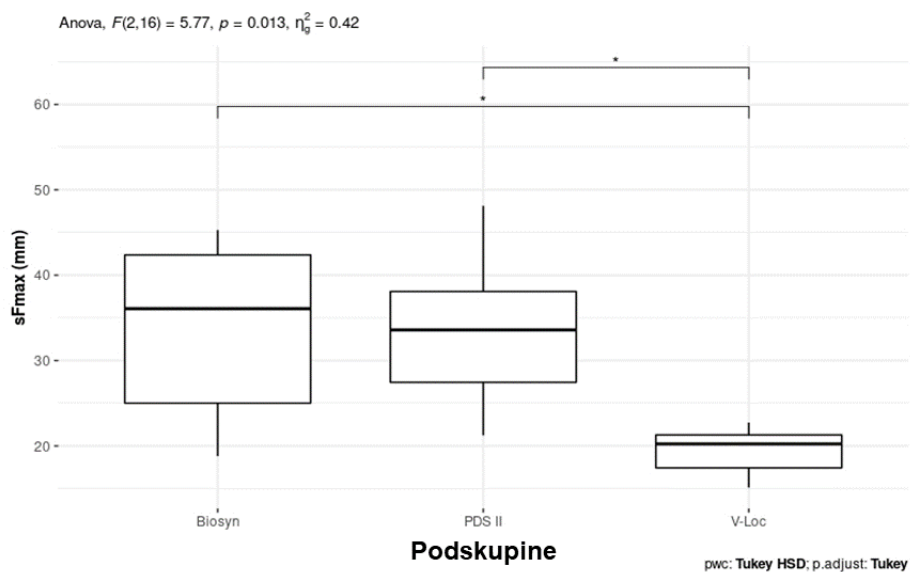


Slika 16. Prikaz vlačne čvrstoće između pojedinih vrsta šivaćih materijala neovisnih o pripadnosti skupinama (\* $p=0,01$ ).

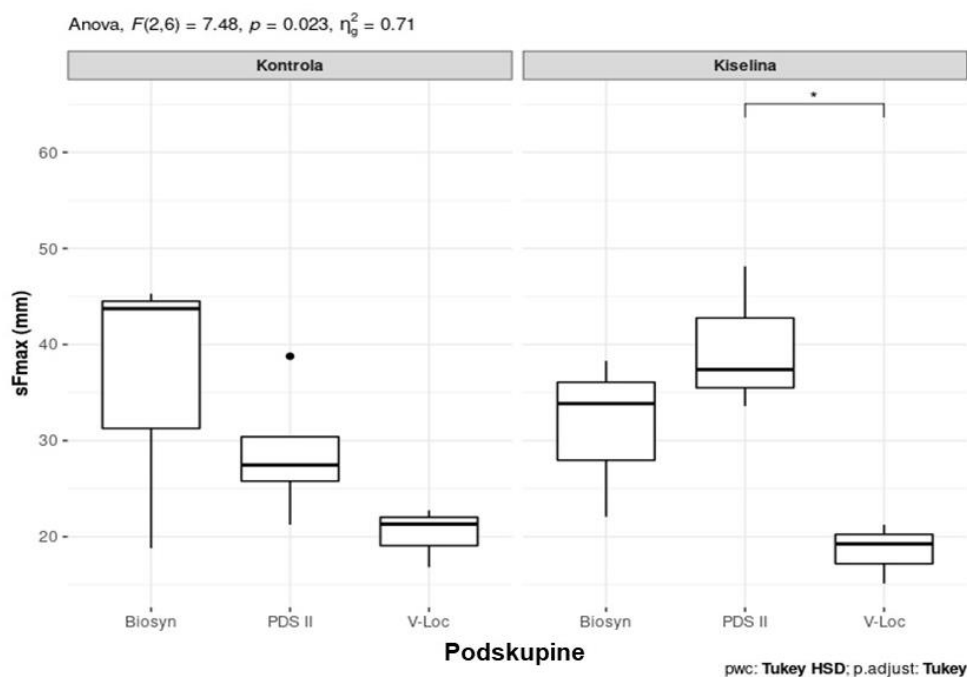


Slika 17. Prikaz vlačne čvrstoće pojedinih vrsta šivaćih materijala prema podskupinama i skupinama.

Vrijednosti maksimalnog produljenja niti (sFmax) značajno su ovisile o vrsti kirurških šivaćih materijala gdje je V-Loc<sup>TM</sup>90 imao značajno nižu srednju vrijednost maksimalnog produljenja od PDS II i Biosyn-a ( $T=5,77$ ;  $dF=16$ ,  $p=0,013$ ,  $\eta^2=0,42$ ) (Slika 18). Gledano unutar skupine tretmana kiselinom V-Loc<sup>TM</sup> 90 je zadržao značajno manju vrijednost maksimalnog produljenja niti samo ako se uspoređi s podskupinom PDS II unutar skupine tretirane kiselinom ( $T=7,48$ ;  $dF=6$ ,  $p=0,02$ ;  $\eta^2=0,71$ .) što je prikazano na slici 19.



Slika 18. Prikaz sFmax između podskupina prema pojedinim vrstama šivaćih materijala (\* $p < 0,05$ ).



Slika 19. Prikaz sFmax između pojedinih podskupina prema vrsta šivaćih materijala unutar kontrolne skupine te skupine tretirane kiselinom (\* $p < 0,05$ ).

## 6. RASPRAVA

Danas GERB predstavlja multifaktorijalnu bolest koja pogađa 25,9 % do 27,8 % populacije stanovništva zemalja zapadnog svijeta te se zbog toga ubraja u jednu od kroničnih bolesti s najvećom prevalencijom u populaciji (EL-SERAG i sur., 2014.; HERREGODS i sur., 2015.). Zbog učestale primjene PPI u populaciji 2006. prihvaćena je izmijenjena „Montrealska definicija“ GERB-a i danas ga smatramo stanjem koje se razvija kada refluks želučanog sadržaja dovodi do zabrinjavajućih simptoma i/ili komplikacija (VAKIL i sur., 2006.). Nakon što refluksni materijal iz želuca dođe u lumen jednjaka glavni obrambeni mehanizam jednjaka od kiselih uvjeta čine mehaničko uklanjanje refluksnog materijala pomoću peristaltike i kemijska neutralizacija pomoću bikarbonata iz sline. Ako se uklanjanje kiselog sadržaja uspori ili umanjí iz bilo kojeg razloga posljedično će se povećati izloženost sluznice jednjaka kiselom sadržaju (HERREGODS i sur., 2015.). Zdravi jednjak obložen je čvrstom barijerom pločastih epitelnih stanica koje odvajaju štetne supstance unutar lumena jednjaka od perifernih nociceptora smještenih unutar *lamina propria*. U pacijenata s ezofagitisom uočava se jasan proboj ove barijere što omogućava prolazak štetnih tvari do nociceptora što dovodi do percepcije refluksa u jedinke (WEIJENBORG i BREDENOORD, 2013.). U posljednje vrijeme smatra se da mikroskopska oštećenja sluznice jednjaka mogu biti patofiziološki čimbenik prilikom nastanka simptoma u slučajevima ne-erozivne refluksne bolesti (engl. *nonerosive reflux disease – NERD*) (WOODLAND i SIFRIM, 2014.).

Kiseli uvjeti unutar lumena jednjaka koji se javljaju kod GERB-a, osim što mogu imati štetan učinak na samu sluznicu, mogu utjecati i na vlačnu čvrstoću šivaćih materijala. Utjecaj različitih vrijednosti pH te prisustvo bakterija u *in vitro* uvjetima dokazano utječu na održavanje vlačne čvrstoće šivaćih materijala (CHUNG i sur., 2009.; GREENBERG i sur., 2004.). Operacijski zahvati na jednjaku u ljudi i životinja koriste se prilikom kirurških metoda liječenja brojnih bolesti poput perforacija, novotvorenina ili GERB-a te pri uklanjanju stranog tijela. Upotreba šivaćih materijala prilikom operacijskog zahvata uvelike ovisi o samom kirurgu koji svoj odabir materijala treba temeljiti na poznavanju njegovih karakteristika kako bi umanjio rizike mikrobiološke kontaminacije te poboljšao približavanje rubova rane i u konačnosti smanjio formiranje ožiljkastog tkiva (BYRNE, 2019.). Povoljne karakteristike svakog šivaćeg materijala

uključuju najveću predvidivu dosljednu vlačnu čvrstoću (ovisnu o veličini kirurškog šivaćeg materijala), dobre karakteristike rukovanja te postavljanje sigurnog čvora (JOHNSON & JOHNSON, 2004.) Razvoj tehnoloških dostignuća i znanja omogućio je danas proizvodnju novih kirurških šivaćih materijala zavidnih fizikalnih i mehaničkih osobina koje su pridonijele njihovim antimikrobnim svojstvima te uklanjanju samog čvora iz kirurške rane. Uklanjanje čvora iz kirurške rane postiže se upotrebom kirurških šivaćih materijala s postranim kukicama (BYRNE, 2019.).

Ovo istraživanje napravljeno je kako bi se ispitale pretpostavke da je vrijeme primjene sukralfata u trajanju 5 minuta dovoljno kako bi se smanjio utjecaj HCl-a i pepsina na šav ezofagotomije te da je potrebno 60 minuta izloženosti sluznice jednjaka otopini 1% pepsina i HCl-a pH 2 da se simuliraju uvjeti GERB-a i uzrokuju promjene u izdržljivosti šava ezofagotomije. Kako bismo ispitali ove pretpostavke, utjecaj pepsina i HCl-a te sukralfata na šav ezofagotomije utvrđivali smo novim modelom mjerenja intraluminalnog tlaka, histološkom analizom uzoraka jednjaka te testiranjem vlačne čvrstoće korištenih šivaćih materijala.

Jedan od ciljeva ovog istraživanja je da se usporede dvije metode mjerenja intraluminalnog tlaka pri propuštanju. Da bi se to učinilo obje tehnike uspoređivane su na istim uzorcima. Na ispitanim uzorcima intraluminalni tlak mjeren pomoću ove 2 metode pokazuje pozitivnu korelaciju odnosno što je tlak mjeren standardnom metodom bio veći, veći je i intraluminalni tlak mjeren novom metodom što potvrđuje naš cilj da je se nova metoda može sigurno koristiti za mjerenje intraluminalnog tlaka. Vrijednosti intraluminalnog tlaka mjerene standardnom metodom pomoću komorice pokazuje značajno niže vrijednosti od nove metode što se može objasniti time da je nova metoda mnogo dinamičnija jer lumen jednjaka nije kontinuirano izložen višem tlaku tekućine već samo u određenom kraćem vremenskom periodu. Na ovaj način lumen jednjaka opterećen je tlakom na sličan način poput fizioloških uvjeta gutanja tekuće i krute hrane. Također možemo reći da izvođenje mjerenja intraluminalnog tlaka pri propuštanju prvo standardnom metodom, a potom novom metodom nije utjecalo na vrijednosti tlaka jer intraluminalni tlak pri propuštanju bio je značajnije veći prilikom testiranja novom metodom te prethodno mjerenje nije dovelo do rastezanja ili slabljenja stijenke ili slabljenja šava ezofagotomije.

Testiranje intraluminalnog tlaka pri propuštanju pomoću otopine metilenskog modrila i komorice za mjerenje tlaka često se koristi u *ex vivo* modelima, pri čemu koncentracija metilenskog modrila u otopini može biti različita. U istraživanju CHU i sur. (2020.) prilikom testiranja početnog intraluminalnog tlaka pri propuštanju anastomoza crijeva na kadaverskim uzorcima tankih crijeva korištena je otopina 20 ml metilenskog modrila u 5 L izotonične otopine koja se aplicirala brzinom 999 ml/h. NELSON i HASSEL (2014.) testiranje anastomoza crijeva u konja radili su pri drugačijim koncentracijama od prethodnih te su koristiti 5 ml metilenskog modrila u 5 L 0,9% NaCl kojeg su potom propuštali brzinom od 1L/min. Sličnom tehnikom testiranja intraluminalnog tlaka u *ex vivo* intestinalnom modelu svinja koristili su se THOMPSON i sur. (2018.) koji su obojanu tekućinu ubrizgavali pomoću uređaja za testiranje propuštanja pri čemu su obojanu tekućinu s metilenskim modrilom ubrizgavali pri tlaku od 120 mmHg/min dok se propuštanje testiralo u tekućini. Bez obzira na to koja se od ovih prethodno opisanih tehnika propuštanja s metilenskim modrilom koristi, smatramo da je uočavanje početnog propuštanja subjektivno te će ono ovisiti o koncentraciji metilenskog modrila u tekućini. Smatramo da je ovu tehniku teško objektivizirati te smo i sami uočili u našem istraživanju da je uočavanje propuštanja metilenskog modrila ponekad otežano jer ako se koristi otopina metilenskog modrila većeg razrjeđenja njegovo propuštanje se teže uočava. Također ako se koristi šivaći materijal većeg promjera ili igla većeg promjera prolaskom kroz tkivo tekućina će lakše proći kroz veći otvor koji je napravljen na tkivu.

Uočena razlika broja šavova između pojedinih skupina u našem istraživanju je mala i iznosi 1,5 proboda. Kako je riječ o maloj razlici od jednog proboda smatramo da ovaj podatak nema klinički značajnu vrijednost. Razmaci između pojedinih proboda planirani su na udaljenosti između 2-3 mm što na ukupnu udaljenost od 4 cm pretpostavlja se da će ukupno biti učinjeno 13-20 proboda. Jednak razmak između međusobnih proboda te između rezne rane korišten je i istraživanju SCHENK i sur. (2018.). Dobivene prosječne vrijednosti broja proboda nalaze se unutar pretpostavljenog intervala za ispitivane skupine GERB i GERB+sukralfat no u kontrolnoj on je veći za 1. Kako taj broj nije utjecao na daljnju statističku obradu on nema kliničkog značaja. Kako bi se rekonstrukcija učinila uniformnom ona je učinjena od strane jednog kirurga. Također u

našem istraživanju uočili smo da upotreba *ex vivo* modela otežava manipulaciju pri rekonstrukciji te je održavanje pretpostavljenog intervala otežano.

DEMYTTENAERE i sur. (2009.) uspoređivanjem propuštanja enterotomija i njihovog cijeljenja pri upotrebi monofilamenta i šivaćih materijala s postranim kukicama u svinja međusobno uspoređuju V-Loc 2-0 te Maxon 3-0. Vrijednosti intraluminalnih tlakova pri propuštanju enterotomija svinja trećeg dana bile su 27 mmHg (u skupini Maxon 2-0) te 25 mmHg (V-Loc). U našem istraživanju vrijednosti intraluminalnog tlaka pri propuštanju u skupini gdje je rekonstrukcija učinjena V-Loc šivaćim materijalom srednja vrijednost tlaka iznosila je 35,06 ( $\pm 8,89$ ) mmHg. Nešto više vrijednosti dobivenog tlaka bez obzira na manji promjer korištenog materijala (4-0) možemo objasniti razlikom u rekonstruiranom tkivu jer u našem istraživanju koristio se jednjak koji ima znatno deblju mišićnicu od mišićnice tankog crijeva što doprinosi samoj čvrstoći šava ezofagotomije. SCHENK i sur. (2018.) uspoređujući intraluminalne tlakove pri propuštanju šava ezofagotomije koristi polidioksanon veličine 4-0, a dobivene vrijednosti vrlo su slične onima u našem istraživanju gdje njihove vrijednosti iznose 38,7 mmHg, a naše 28,9 mmHg. Ovu razliku možemo objasniti time što je u njihovom istraživanju rez na jednjaku bio za 1 cm kraći pa se njegovom rekonstrukcijom produžnom tehnikom stvara manji broj proboda kroz tkivo, a kako je rekonstruirana rana kraća i sam šav je sigurniji.

U našem istraživanju niže vrijednosti intraluminalnog tlaka mjerenog standardnom metodom uočene su u svim podskupinama šivaćih materijala osim u podskupini PDS II pri oponašanju unosa tekućeg sadržaja što može biti povezano s malim brojem uzoraka u toj skupini. Među skupinama različitih vrsta materijala uočena je značajna razlika intraluminalnog tlaka mjerenog novom metodom u skupini V-Loc. Veće vrijednosti tlaka u toj skupini možemo objasniti time što se on pomoću svojih postranih kukica zapravo sidri unutar tkiva kroz koje prolazi te na taj način pridonosi ravnomjernijoj distribuciji sile na samu ranu od konvencionalnih produžnih šavova pa ih možemo konceptualno promatrati kao produžne pojedinačne šavove bez prisutnih čvorova (GREENBERG, 2010.). PARIKH i sur. (2009.) uspoređujući monofilamentne šivaće materijale i šivaće materijale s postranim kukicama prilikom rekonstrukcije tetiva uočavaju prednosti u rekonstrukciji korištenjem materijala s postranim kukicama prilikom čega se ne uočava popuštanje šava tenorafije zbog pucanja unutar šava ili

izvlačenja niti već zbog pucanja same niti. Važno je napomenuti da u spomenutoj podskupini u našem istraživanju uočeno je propuštanje šava ezofagotomije na mjestu prvog proboda u 5 od 6 uzoraka dok pri korištenju monofilametnih materijala u produžnoj tehnici ono je uočeno na središnjem dijelu šava ezofagotomije. Na mjestu prvog čvora pri korištenju V-Loc<sup>TM</sup>90 šivaćeg materijala igla je provučena kroz već izrađenu omču te to mjesto po našem mišljenju može predstavljati mjesto smanjene otpornosti šava. Uočeno češće propuštanje šava na mjestu prvog proboda nije značajno ovisilo odnosno koreliralo s vrijednosti izmjerenog intraluminalnog tlaka pri propuštanju usporedno s ostalim šivaćim materijalima, niti je pokazalo značajnu razliku naspram mjesta propuštanja ostalih skupina kirurških šivaćih materijala. RUFF (2013.) tako smatra da zbog dizajna završnog dijela šivaćeg materijala s jednosmjernim postranim kukicama tj. omče koja služi da osigura liniju produžnog šava mjesto prvog proboda kroz tkivo posjeduje potencijal za razvoj ishemične nekroze tkiva i posljedične dehiscencije rubova rane jer na probodnoj liniji ne postoje 2 reda kukica koje bi osigurale međusobno sidrenje u tkivu.

NELSON i HASSEL (2014.) u istraživanju tlaka popuštanja anastomoze međusobno su uspoređivali V-Loc<sup>TM</sup> 90 te Biosyn pri čemu su uočili značajno niže vrijednosti tlakova pri propuštanju prilikom korištenja V-Loc<sup>TM</sup> 90. Iako su oba kirurška šivaća materijala sastavljena od iste tvari međusobno se razlikuju u prisustvu postranih kukica oni smatraju da one čine V-Loc<sup>TM</sup> 90 manje fleksibilnim te prilikom njegovog korištenja tenzija odnosno trakcija tkiva je veća te tkivo lakše propušta. U našem istraživanju usporedno gledano V-Loc<sup>TM</sup> 90 i druge šivaće materijale uočena je jedino razlika u skupini GERB+sukralfat, no u njoj V-Loc<sup>TM</sup> 90 ima značajno više vrijednosti tlaka pri propuštanju. Dobivene više vrijednosti tlaka možemo objasniti time što se sukralfat vezao na kukice i mjesto prolaska šivaćeg materijala kroz tkivo čime je mogao okludirati manje pukotine nastale prolaskom igle kroz tkivo. Veličina pukotine ovisi i o obliku i veličini same igle. Kako je u našem istraživanju korišten isti oblik i veličina igle u svim skupinama uočena razlika između pojedinih skupina nije uzrokovana njenim oblikom ili veličinom.

Histološkom pretragom uočene promjene na sluznici jednjaka uzoraka izloženih otopini pepsina i HCl-a odgovaraju promjenama koje su DI SIMONE i sur. (2012.) prikazali u istraživanju. Prema njihovom istraživanju 78% uzoraka jednjaka pokazuje oštećenja 2 stupnja prilikom izloženosti HCl-a pH 1,47 u trajanju od 60 minuta no



povećavanjem izloženosti u trajanju 90 minuta taj tip oštećenja uočen je na 100% uzoraka. Dodatak pepsina u istoj koncentraciji kao u našem istraživanju povećao je postotak oštećenja pri vremenu izloženosti od 60 minuta kao i sam stupanj oštećenja. U našem istraživanju svi uzorci pokazuju oštećenja drugog i trećeg stupnja ukoliko su bili izloženi djelovanju pepsina i HCl-a u istoj koncentraciji stoga smatramo da taj model predstavlja dobar modela za simulaciju GERB-a u *ex vivo* studijama. U skupini GERB+sukralfat nije uočen manji udio zahvaćenosti oštećenja sluznice, ali se nije uočila ni veća zatupljenost trećeg stupnja oštećenja od skupine izložene samo kiselini i pepsinu. Prema istraživanju DOBROZSI i sur. (1999.) vodene otopine sukralftata se lako ispiru sa sluznice jednjaka za razliku od gel formulacija lijeka koje se na samoj sluznici jednjaka zadržavaju u 2-3 puta većoj količini. Zbog navedenog smatramo da je prilikom ispiranja uklonjen stanoviti dio sukralfata te je on zaštitio sluznicu jednjaka samo od stvaranja dubljih oštećenja uzrokovanih djelovanjem kiseline i pepsina. Kod modela induciranog ezofagitisa u štakora HAYAKAWA i sur. (2019.) jasno pokazuje zaštitnu ulogu sukralfata i sukroznog oktasulfata kao njegovog sastavnog dijela na razvoj erozija i ulceracija sluznice jednjaka, no u *ex vivo* uvjetima sukrozni oktasulfat blokira djelovanje pepsina tek u dozama koje su značajno više od onih koje se koriste u liječenju. Uz lako ispiranje sukralfata s površine sluznice problem predstavlja također i brzina prolaska sukralfata kroz jednjak. Zbog lakog ispiranja i brzine prolaska on se teže veže na sluznicu i formira gel sloj. Vezanje sukralfata za ulcerirani dio sluznice dokazan je u prethodnim istraživanjima s označenim spojevima (NAGASHIMA i HIRANO, 1980.; NAGASHIMA i sur., 1980.). NAKAZAWA i sur. (1981.) dokazuju čak 6-7 x veću količinu sukralfata na ulceriranim mjestima od ostatka sluznice te donose zaključak da njegovo vezanje za površinu ulceriranog mjesta zapravo stvara zaštitni sloj koji omogućava procese cijeljenja. Kako je naše istraživanje provedeno na jednjacima svinja koji prethodno nisu imali znakove oštećenja sluznice sam sukralfat nije se mogao vezati na sluznicu osim na mjestima samog reza te s obzirom na to da je riječ o *ex vivo* uvjetima procesi cijeljenja nisu se mogli uočiti.

Glavnu ulogu u obrani od nastanka erozivnog ezofagitisa nastalog posljedično utjecaju kiselih uvjeta (i pepsina) ima sama sluznica jednjaka (CASTELL i sur., 2004.). Dokaz postojanja obrane sluznice jednjaka proizlazi iz Bernstein-ovog testa pri čemu izloženost sluznice jednjaka HCl-u pH 1,1 u trajanju 30 minuta neće dovesti do razvoja

oštećenja (BERNSTEIN i BARKER, 1958.). Također dokaz postojanja obrane sluznice uočeni su i u rezultatima pH monitoringa pri čemu je potreban kumulativni učinak djelovanja pepsina i HCl-a u zbirnom trajanju ~ 1 – 3 h dnevno da se razviju znaci GERB-a (SCHLESINGER i sur., 1985., CASTELL i sur., 2004.). Prema svome tumačenju ORLANDO (2000.) smatra da tu obranu sluznice čini u prvom redu tanak sloj ne izmiješane vode s određenim puferkim mogućnostima (slabija obrambena sposobnost) te u drugom redu debeli sloj pločastih epitelnih stanica. Ukoliko pre-epitelna obrana vodenog sloja s bikarbonatima iz sline i sekreta jednjačkih submukoznih žlijezda zakaže, jedini mehanizam obrane ostaje epitelni sloj koji se brani od kiselih uvjeta pomoću: 1. gustog sloja stanica koje sprečavaju dublje prodiranje kiseline, 2. staničnim i međustaničnim puferima koji neutraliziraju kiselinu te 3. ionskim transporterima stanične membrane koji uklanjaju kiselinu iz staničnog citosola (ORLANDO 2000., LAYDEN i sur. 1992., TOBEY i sur., 1993.). Uvjerljiv dokaz štetnog djelovanja kiseline i kiseline + pepsina koje u prvom redu dovodi do oštećenja međustaničnog prostora je povećanje propusnosti koje rezultira zakiseljavanjem staničnog citosola s posljedičnim edemom stanica i njihovom smrću (ORLANDO 2000.) Povećavanjem kiselosti međustaničnog prostora dolazi do podražavanja perifernih nociceptora koji su odgovorni za neugodan osjećaj žgaravice ili boli (RODRIGO i sur., 1975). Drugo objašnjenje mehanizma stvaranja glavnog simptoma GERB-a je proširenje odnosno distenzija jednjaka. Naime TIPNIS i sur. (2007.) u istraživanju uočavaju veću površinu presjeka lumena jednjaka u pacijenata s GERB-om od kontrolne skupine, no ta veća površina presjeka nije se razlikovala od epizoda refluksa koje ne uzrokuju simptome. Uz prethodno opisane mikroskopske učinke kiseline i pepsina na sluznicu jednjaka, u našem istraživanju uočili smo i značajnu razliku između promjera jednjaka prije i nakon testiranja gdje u skupinama tretiranim kiselinom i pepsinom razlika promjera jednjaka veća je od kontrolne skupine. Također značajna razlika je uočena i u skupini tretmana GERB+sukralfat te smatramo da sukralfat nije zaštitio jednjak od djelovanja kiseline što uočavamo i u mikroskopskim preparatima.

KAHRILAS i sur. (1998.), u istraživanju učinka nefunkcionalne peristaltike na prijenos bolusa sadržaja u jednjaku ljudi uočili su da pri amplitudi peristaltike 21-30 mmHg distalnog dijela jednjaka u 19 od 32 ispitanika dolazi do zaostajanja sadržaja u jednjaku (engl. *barium escape*). Ukoliko se ta amplituda poveća na vrijednost 31 – 45

mmHg to zaostajanje se uočava rijetko. Slično su opazili TUTUIAN i CASTELL (2004.) koji predlažu da se kako bi se utvrdila neučinkovita jednjačka pokretljivost IEM (engl. *ineffective esophageal motility*) potrebno je zabilježiti nisku amplitudu jednjačke peristaltike do 30 mmHg na 2 distalna mjesta jednjaka i to 5 i 10 cm od spoja jednjaka i želuca te funkcionalno uočiti veći broj zaostalih bolusa prilikom gutanja tekuće i viskozne hrane. Prema ovim saznanjima u istraživanju smo naše rezultate mjerenja intraluminalnog tlaka podijelili u 2 skupine prema amplitudi oponašanja peristaltike od 30 mmHg kako bismo uočili distribuciju pojave propuštanja šava ezofagotomije u IEM kao prognostičkog čimbenika pri odabiru šivaćeg materijala. Što se tiče usporedbe ove dvije tehnike mjerenja intraluminalnog tlaka visok broj propuštanja pri IEM u kontrolnoj skupini u odnosu na pokusnu skupinu ukazuje na to da pri korištenju standardne tehnike dolazi do propuštanja značajno češće te kao takva tehnika može pokazati ne vjerodostojne rezultate. Pojavnost propuštanja pri oponašanju IEM nije bila različita u podskupinama stoga možemo reći da odabir jednog od korištenih kirurških šivaćih materijala nema utjecaj na čvrstoću šava ezofagotomije.

Lumen jednjaka u ljudi prilikom mirovanja prosječnog je promjera 18-26 mm no može se u svom laterolateralnom smjeru distendirati do 3 cm (HIRANO, 2009.) U našem istraživanju jednjaci koji su pri propuštanju postigli vrijednost promjera veću od 3 cm označeni su kao dilatirani. Ova dilatacija zabilježena je samo u 4 uzorka stoga možemo reći da je do propuštanja došlo u fiziološkim uvjetima bilo da je testiranje tlaka rađeno novom ili standardnom tehnikom te jednjaci nisu bili pretjerano prošireni.

Prema USP sintetski monofilamenti veličine 4-0 (1,5 EP) trebaju osigurati srednju vrijednost minimalne vlačne čvrstoće od 9,5 N pri 5 mjerenja (RESORBA, 2011.) te su sve vrste testiranih uzoraka osigurale propisanu vlačnu čvrstoću. Ukupno gledano neovisno o tretmanu Biosyn je pokazao najviše vrijednosti vlačne čvrstoće te je ona iznosila 18,82 N, dok je PDS II imao vlačnu čvrstoću 15,24 N, a V-Loc 13,43 N. Ako promatramo zasebne vrijednosti vlačne čvrstoće kontrolne skupine i skupine koja je tretirana kiselinom možemo uočiti da su srednje vrijednosti unutar skupina Biosyn i V-Loc tretiranim kiselinom manje od onih u kontrolnoj skupini. Pri tome Biosyn je zadržao 86, 11 % , PDS II nije umanjio svoje vrijednosti, a V-Loc je zadržao 70,71 % svoje početne vlačne čvrstoće nakon izlaganja kiselinom uvjetima. U istraživanju EL-

MAHROUKY i sur. (1987.) također je zabilježen mali gubitak vlačne čvrstoće polidioksanona pri vrijednostima pH od 6,3 do 7 unutar prvih 6 dana, no pri vrijednosti 9 vrlo brzo je izgubio svoju čvrstoću, što tumače njegovom građom. S obzirom da je on načinjen od kiseline polidioksanona lužnata vrijednost pH znatno mijenja njegova fizikalna svojstva. TOMIHATA i sur. (2001.) uočavaju gubitak oko 50 % početne vlačne čvrstoće Biosyna i PDS II 7 dana nakon imerzije u otopini pH 1, te nakon 2 tjedna izlaganja pH 1 on nije zadržao mjerljivu vlačnu čvrstoću. U istom istraživanju prilikom mikroskopskog pregleda površine nisu uočena oštećenja površine nakon 7 dana izlaganja kiseloj otopini. Navedene promjene smanjenja čvrstoće smatraju da su nastale zbog građe samog PDS II odnosno dioksanona, a promjene u smanjenju njegovog promjera zbog veće kristalnosti centralne jezgre od vanjskog prstena. U istraživanju KARABULUT i SUR. (2010.) prilikom 5 dana izlaganja kiselim uvjetima pH 5 Biosyn 5-0 je zadržao 100% inicijalne vlačne čvrstoće dok se u našem istraživanju ona smanjila za 13,89 % . Možemo pretpostaviti da je dodatak pepsina u kiselom mediju utjecao na smanjenje vlačne čvrstoće. Za razliku od prethodnih rezultata u istraživanju CHUNG i sur. (2009.) Biosyn je izgubio više od 40 % početne vlačne čvrstoće nakon 7 dana pri pH vrijednostima 5,6 i 7,8 uz dodatak inokuliranih bakterija te od ostalih ispitanih materijala pokazao je najbrži progresivni gubitak vlačne čvrstoće u periodu od 7, 14 i 28 dana. Razliku korištene veličine pritom objašnjavaju prema usporedbi vlačne čvrstoće polipropilena sa i bez postranih kukica iz istraživanja RASHID i sur. (2007.) gdje je vlačna čvrstoća polipropilena s postranim kukicama veličine 2-0 negdje između vrijednosti vlačne čvrstoće polipropilena 2-0 i 3-0 (nešto bliže vrijednostima veličine 3-0). Uz navedeno polipropilen s postranim kukicama znatno je krući te pokazuje manju mogućnost produljivanja prije samog pucanja.

Iako su Biosyn i V-Loc<sup>TM</sup> 90 građeni od istog materijala te se međusobno razlikuju samo u prisustvu postranih kukica ne pokazuju iste vrijednosti vlačnih čvrstoća ni u kontrolnoj niti u skupini tretiranoj kiselinom gdje se uočava veći gubitak početne vlačne čvrstoće u skupini V-Loc od skupine Biosyn. Uočene promjene možemo objasniti time što specifična građa V-Loc<sup>TM</sup> 90 kukica može omogućiti lakše prodiranje kiseline u središte materijala. Da bi se ova pretpostavka istražila preporuča se istražiti mikroskopske promjene uočljive na površini oba kirurška šivaća materijala u kiselim uvjetima.

Vrijednosti sFmax ukupnih uzoraka kirurških šivaćih materijala pokazuju da je V-Loc imao manje vrijednosti od ostalih skupina. Za Biosyn one su iznosile 33,67 mm, PDS II 33,43 mm dok je V-Loc imao vrijednost 19,41mm. Slično opažanje o nižoj vrijednosti produljenja polipropilena s postranim kukicama od polipropilena bez postranih kukica iste veličine uočili su i RASHID i sur. (2007.).

Kiseli uvjeti umanjili su vrijednosti sFmax Biosyna za 12,63%, kod PDS II ona se povećala za 20,06 % dok je kod V-Loc<sup>TM</sup> 90 šivaćeg materijala ona se smanjila za 8,62 %. Ovo povećanje rastezljivosti zbog djelovanja niskog pH i pepsina na PDS II utječe na njegovu vlačnu čvrstoću čime se on više izduljio prije pucanja te je na taj način svoju čvrstoću očuvao. Početne vrijednosti maksimalnog produljenja niti prije pucanja bila su najniže u skupini V-Loc kao i vrijednosti vlačne čvrstoće te kiseli uvjeti doveli su do smanjenja njegove rastezljivosti čime je on postao krući te je lakše pucao usporedno s drugim vrstama kirurških šivaćih materijala.

Novi model tehnike testiranja intraluminalnoga tlaka pri propuštanju zbog svoje tehničke izvedbe odnosno dostupnosti anesteziološkog uređaja pri operacijskim zahvatima omogućava korištenje i u *in vivo* uvjetima. Na ovaj način primjenom novog modela testiranja čvrstoće šava moguće je smanjiti stopu komplikacija koje mogu proizaći iz operacijskih tehnika na jednaku te ukoliko je potrebno primijeniti dodatne operacijske tehnike učvršćivanja.

Kako bi se smanjio broj živih životinja u istraživanjima danas se sve češće koriste *ex vivo* modeli. Primijenjeni *ex vivo* model GERB-a pokazuje dovoljno dobre i ponovljive rezultate učinka otopine pepsina i HCL-a a ne uključuje primjenu živih životinja u istraživanjima. Ovaj model pogodan je za istraživanja učinka GERB-a na sluznicu jednjaka koji ne uključuju procese cijeljenja ili odgovora organizma na kisele uvjete u jednaku.

Ograničenja ovog istraživanja svakako je dizajn studije u vidu korištenja *ex vivo* modela te se na taj način nisu mogle ispitati reparacijske mogućnosti sluznice jednjaka. Također limit istraživanja je mali broj uzoraka te jedna vremenska točka procjene učinka djelovanja HCL-a i pepsina na vlačnu čvrstoću i maksimalno produljenje niti korištenih šivaćeg materijala

## 7. ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja utjecaja gastroezofagealnoga refluksa na kirurške šivaće materijale pri ezofagotomiji svinja u *ex vivo* studiji omogućuju donošenje sljedećih zaključaka:

1. Novi model tehnike testiranja intraluminalnog tlaka pri propuštanju šava ezofagotomije pokazuje dovoljno pouzdane i ponovljive rezultate te može služiti kao daljnji model ispitivanja intraluminalnoga tlaka pri propuštanju.
2. Primijenjen model simulacije GERB-a pokazuje vidljive histološke promjene na sluznici jednjaka te se kao takav može koristiti kao *ex vivo* model istraživanja same bolesti.
3. Izloženost šava ezofagotomije otopini HCl-a i 1% pepsina pH 2 u trajanju od 60 minuta nije utjecala na vrijednosti intraluminalnog tlaka pri propuštanju, a time i na čvrstoću samog šava.
4. Izloženost lumena jednjaka tekućem obliku sukralfata u trajanju od 5 minuta nije umanjila štetan učinak otopine 1% pepsina i HCl-a pH 2.
5. V-Loc<sup>TM</sup> 90 posjeduje manju vlačnu čvrstoću od Biosyna iste debljine iako su građeni od istog materijala, te je vrijednost maksimalnog produljenja niti V-Loc<sup>TM</sup> 90 manja od PDS II i Biosyna.
6. Izloženost kirurških šivaćih materijala otopini HCl-a i 1% pepsina pH 2 unutar termostata u trajanju 5 dana dovodi do smanjenja vlačne čvrstoće V-Loc<sup>TM</sup> 90 šivaćeg materijala i Biosyna, ali ne i PDS II.
7. Izloženost otopini 1% pepsina i HCl-a pH 2 unutar termostata u trajanju 5 dana povećava vrijednosti maksimalnog produljenja niti PDS II dok se kod Biosyna i V-Loc<sup>TM</sup> 90 produljenje smanjuje.

## 8. POPIS LITERATURE

ABDULNOUR-NAKHOUL, S., N. L. NAKHOUL, S. A. WHEELER, S. HAQUE, P. WANG, K. BROWN, G. ORLANDO, R.C. ORLANDO (2007): Characterization of esophageal submucosal glands in pig tissue and cultures. *Digest. Dis. Sci.* 52, 3054–3065. doi: 10.1007/s10620-006-9739-3.

ATTWOOD, S., L. HARRISON, S. PRESTON, J. JANKOWSKI (2008): Esophageal Adenocarcinoma in “Mice and Man“: Back to Basics!. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 2367-2372. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02004.x.

BEARD, J. D., M. L. NICHOLSON, R. D. SAYERS, D. LLOYD, N. W. EVERSON (1990): Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: A prospective, randomized trial. *Brit. J. Surg.* 77, 1095–1097. doi:10.1002/bjs.1800771006.

BERNSTEIN, L. M., L. A. BAKER (1958): A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology.* 34, 760–781.

BINGHAM, J., M. LALLEMAND, M. BARRON, J. KUCKELMAN, P. CARTER, K. BLAIR, M. MARTIN (2016): Routine intraoperative leak testing for sleeve gastrectomy: is the leak test full of hot air?. *Am. J. Surg.* 211, 943–947. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.02.002.

BRINSTER, C. J., S. SINGHAL, L. LEE, M. B. MARSHALL, L. R. KAISER, J. C. KUCHAR-CZUK (2004): Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann. Thorac. Surg.* 77, 1475-1483. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.08.037.

BONADIO, C., R. POLLARD, P. DAYTON, C. LEONARD, S. MARKS (2009): Effects of Body Positioning on Swallowing and Esophageal Transit in Healthy Dogs. *J.Vet. Intern. Med.* 23, 801-805.

doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0325.x.

BROERING, D.C., J.WALTER, Z. HALATA (2009): Surgical Anatomy of the Esophagus. U: *Surgery of the Esophagus.* (Izbicki J.R. i sur., Ur.), Steinkopff Verlag, Njemačka, str. 3-10.

BYRNE, M., A. ALY (2019): The Surgical Suture. *Aesthet. Surg. J.* 39, 567-572.

doi: 10.1093/asj/sjz036.

CAMERON, A. J., C. T. LOMBOY, M. PERA, H. A. CARPENTER (1995): Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction and Barrett's Esophagus. *Gastroenterology.* 109, 1541-1546.

doi: 10.1016/0016-5085(95)90642-8.

CANNON, W.B. (1907): Oesophageal peristalsis after bilateral vagotomy. *Am. J. Physiol.* 19, 436-444.

CASTELL, D. O., J. A. MURRAY, R. TUTUIAN, R. C. ORLANDO, R. ARNOLD (2004): Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment. Pharm. Ther.* 20, 14-25.

doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02238.x.

CHERNOUSOV, A. F., N. ROCH, P. M. BOGOPOLSKI, D. C. BROERING, H. W.SCHEREIBER (2009): Surgical Treatment of Esophageal Fistula and perforation. U: *Surgery of the Esophagus.* (Izbicki J.R. i sur., Ur.), Steinkopff Verlag, Njemačka, str. 283-292.



CHIRICA, M., A. CHAMPAULT, X. DRAY, L. SULPICE, N. MUNOZ-BONGRAND, E. SARFATI, P. CATTAN (2010): Esophageal Perforations. *J. Visc. Surg.* 147, e117-e128.

doi: 10.1016/j.jviscsurg.2010.08.003.

CHRISTIE, K. N., C. THOMSON, D. HOPWOOD (1995): A comparison of membrane enzymes of human and pig oesophagus; the pig oesophagus is a good model for studies of the gullet in man. *Histochem. J.* 27, 231-239.

CHO, J. S., Y. D. KIM, Y. W. KIM, H. SEOK I, M. S. KIM (2011): Thoracoscopic Primary Esophageal Repair in Patients With Boerhaave's Syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* 91, 1552-1555.

doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.082.

CHU C. C. (1997a): Classification and General Characteristics of Suture Materials. U: Wound Closure Biomaterials and Devices (Chu C.C. i sur., Ur.). CRC Press. New York, SAD. str. 39-64.

CHU C. C. (1997b): Chemical Structure and Manufacturing Processes. U: Wound Closure Biomaterials and Devices (Chu C.C. i sur., Ur.). CRC Press. New York, SAD. str. 65-106.

CHU, K. L., D. J. DUFFY, M. D. VIESON, G. E. MOORE (2020): *Ex vivo* comparison of leakage pressures and leakage location with a novel technique for creation of functional side-to-side canine small intestinal anastomoses. *Vet. Surg.* 49, 1024-1034.

doi: 10.1111/vsu.13408.

CHUNG, E., N. MCPHERSON, A. GRANT. (2009): Tensile Strength of Absorbable Suture Materials: In Vitro Analysis of the Effects of pH and Bacteria. *J.Surg. Educ.* 66, 208–211.

doi:10.1016/j.jsurg.2009.06.007.

CELIK, S., N. ALMALI, A. ARASI, Ö. YILMAZI, R. KIZILTAN (2017): Intraoperatively Testing the Anastomotic Integrity of Esophagojejunostomy Using Methylene Blue. *Scand.J.Surg.* 106, 62-67.

doi: 10.1177/1457496916630652.

DE CAESTECKER, J. S., J. N. BLACKWELL, A. PRYDE, R.C. HEADING (1987): Daytime Gastro-Oesophageal Reflux is Important in Oesophagitis. *Gut.* 28, 519-526.

doi: 10.1136/gut.28.5.519.

DEMYTTENAERE, S. V., P. NAU, M. HENN, C. BECK, J. ZARUBY, M. PRIMAVERA, D. KIRSCH, J. MILLER, J. J. LIU, A. BELLIZZI, W. S. MELVIN (2009): Barbed Suture for Gastrointestinal Closure: A Randomized Control Trial. *Surg. Innov.* 16, 237-242.

doi:10.1177/1553350609342988.

DENNIS, C., S. SETHU, S. NAYAK, L. MOHAN, Y. MORSI, G. MANIVASAGAM (2016): Suture materials — Current and emerging trends, *J. Biomed. Mater. Res. A.* 104, 1544-1559.

doi: 10.1002/jbm.a.35683.

DeVAULT K. R. (2010): Gastroesophageal Reflux Disease. U:Practical Gastroenterology and Hepatology. Esophagus and Stomach (Talley N.J, K. R. DeVault, D.E.Fleicher, Ur.). Wiley-Blackwell, UK. str. 219-228.

DIAMANT N.E. (2012): Functional Anatomy and Physiology of Swallowing and Esophageal Motility. U: The Esophagus-5th.ed. (Richter J. E., D. O. Castell, Ur.). Wiley-Blackwell, UK, str. 65-96.

DI SIMONE, M. P., F. BALDI, V. VASINA, F. SCORRANO, M. L. BACCI, A. FERRIERI, G. POGGIOLI (2012): Barrier effect of Esoxx<sup>®</sup> on esophageal mucosal damage: experimental study on *ex-vivo* swine model. Clin. Exp. Gastroenterol. 5, 103-107.

doi: 10.2147/CEG.S31404.

DOBROZSI, D. J., R. L. SMITH, A. A. SAKR (1999): Comparative muco retention of sucralfate suspensions in an everted rat esophagus model. Int. J. Pharmacol. 189, 81-9.

doi: 10.1016/s0378-5173(99)00244-6.

DOODLEY, C. P., B. SCHLOSSMACHER, J. E. VENEZUELA (1988): Effects of alterations in bolus viscosity on esophageal peristalsis in humans. Am. J. Physiol. 254, G8-11.

doi: 10.1152/ajpgi.1988.254.1.G8.

EL-MAHROUKY, A., J. McELHANEY, F. F. BARTONE, L. KING (1987): In vitro comparison of the properties of polydioxanone, polyglycolic acid and catgut sutures in sterile and infected urine. J Urology. 318, 913-915.

doi: 10.1016/s0022-5347(17)43415-x.

ELSBORG, L., F. JØRGENSEN (1991): Sucralfate Versus Cimetidine in Reflux Oesophagitis. A Double-Blind Clinical Study. Scand. J. Gastroentero. 26, 146-150

doi: 10.3109/00365529109025024.

EL-SERAG, H. B., S. SWEET, C. C. WINCHESTER, J. DENT (2014): Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 63, 871–880.

doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.

FANG, A. H., W. CHAO, M. ECKER (2020): Review of Colonic Anastomotic Leakage and Prevention Methods. *J. Clin. Med.* 9, 4061-4078.

doi: 10.3390/jcm9124061.

FEALEY, M. J., P. J. REGIER, C. STEADMAN, J. B. CASE, F. GARCIA-PEREIRA (2020): Initial leak pressures of four anastomosis techniques in cooled cadaveric canine jejunum. *Vet. Surg.* 49, 480-486.

doi:10.1111/vsu.13392.

FESTI, D., E. SCAIOLI, F. BALDI, A. VESTITO, F. PASQUI, A. R. DI BIASE, A. COLECCHIA (2009): Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World. J. Gastroentero.* 15, 1690-701.

doi: 10.3748/wjg.15.1690.

FRAZZONI, M., N. DE BARTOLI, L. FRANZZONI, S. TOLONE, V. SAVARINO, E. SAVARINO (2017): Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. *Digest. Dis. Sci.* 62,1881-1889.

doi: 10.1007/s10620-017-4625-8.

FROOTAN, M., H. ZOJAJI, M. J.EHSANI, M. DARVISHI (2018): Advances in the Diagnosis of GERD Using the Esophageal pH Monitoring, Gastro-Esophageal Impedance-pH Monitoring, and Pitfalls. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 6, 1934-1940.

doi: 10.3889/oamjms.2018.410.

GAYAWALI, C. P., P. J. KAHRILAS, E. SAVARINO, F. ZERBIB, F. MION, A. J. P.M. SMOUT, M. VAEZI, D. SIFRIM, M. R. FOX, M. F. VELA, R. TUTIAN, J.TACK, A.J. BERENOORD, J. PANDOLFINO, S. ROMAN (2018): Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 67, 1351-1362.  
doi:10.1136/gutjnl-2017-314722

GIUSTO, G., V. CARAMELLO, F. COMINO, M. GANDINI (2019): Ex vivo comparison of barbed and unbarbed sutures for the closure of caecal and pelvic flexure enterotomies in horses. *Vet. Ital.* 55, 269-274.  
doi: 10.12834/VetIt.691.3383.2.

GREENBERG, C., E. DAVIDSON, D. BELLMER, R. MORTON, M. PAYTON (2004): Evaluation of the tensile strengths of four monofilament absorbable suture materials after immersion in canine urine with or without bacteria. *Am. J. Vet. Res.* 65, 847-853.  
doi: 10.2460/ajvr.2004.65.847.

GREENBERG J. A. (2010): The use of barbed sutures in obstetrics and gynecology. *Rev. Obstet. Gynecol.* 3, 82-91.

GREENBERG, J. A., R. H. GOLDMAN (2013): Barbed suture: a review of the technology and clinical uses in obstetrics and gynecology. *Rev. Obstet. Gynecol.* 6, 107-115.

GRIFFITS, E. A., N. YAP, J. POULTER, M. T. HENDRICKSE, M. KHURNSHID (2009): Thirty-four cases of esophageal perforation: the experience of a district general hospital in UK. *Dis. Esophagus.* 22, 616-625.  
doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.00959.x.

GONZALEZ, L. M., A. J. MOESER, A. T. BLIKSLAGER (2015): Porcine models of digestive disease: the future of large animal translational research. *Transl. Res.* 166, 12-27.

doi: 10.1016/j.trsl.2015.01.004.

GUPTA, N. M., L. KAMAN (2004): Personal management of 57 consecutive patients with esophageal perforations. *Am. J. Surg.* 187, 58-63.

doi: 10.1016/j.amjsurg.2002.11.004.

HAYAKAWA, T., S. KAWASAKI, Y. HIRAYAMA, T. TSUTSUI, E. SUGIYAMA, K. ADACHI, R. KON, M. SUEMATSU, Y. SUGIURA (2019): A thin layer of sucrose octasulfate protects the oesophageal epithelium in reflux oesophagitis. *Sci. Rep-UK.* 9, 3559-3569.

doi: 10.1038/s41598-019-39087-4.

HERREGODS, T. V. K., A. J. BREDENOORD, A. J. P. M. SMOUT (2015): Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroent. Motil.* 27, 1202–1213.

doi:10.1111/nmo.12611.

HIGUCHI, D., C. SUGAWA, S. H. SHAH, S. TOKIOKA, C. E. LUCAS (2003): Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: a 10-year experience in an urban emergency hospital. *J. Gastrointest. Surg.* 7, 836-842.

doi:10.1007/s11605-003-0027-7

HIRANO I. (2009): Esophagus: anatomy and developmental and structural anomalies. U: *Textbook of Gastroenterology – 5th. ed.* (Yamada T. Ur.). Wiley-Blasckwell, UK. str. 719-739.

HOLLIS, J. B., D. O. CASTELL (1975): Effect of dry swallows and wet swallows of different volumes on esophageal peristalsis. *J. Appl. Physiol.* 38, 1161-1164.  
doi:10.1152/jappl.1975.38.6.1161.

INGLE, N. P., M.W. KING, M. A. ZIKRY (2010): Finite element analysis of barbed sutures in skin and tendon tissues, *J. Biomech.* 43, 879-886.  
doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.11.012.

IVANOV, D., R. CVIJANOVIĆ, LJ. GVOZDENOVIĆ (2011): Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 139, 333-338.  
doi: 10.2298/sarh1106333i.

IVATURY, R. R., F. A. MOORE, W. BIFFL, A. LEPPENIEMI, L. ANSALONI, F. CATENA, A. PEITZMAN, E. E. MOORE (2014): Oesophageal injuries: Position paper, WSES, 2013. *World. J. Emerg. Surg.* 9, 9-16.  
doi: 10.1186/1749-7922-9-9.

JANSSENS, J., P. VALEMBOIS, J. HELLEMANS, G. VANTRAPPEN, W. PELEMANS (1974): Studies of the necessity of a bolus for the progression of secondary peristalsis in the canine seophagus. *Gastroenterology.* 67, 245-251.

JHONSON & JHONSON (2004): Ethicon Wound Closure Manual. Dostupno na: [https://www.lvhn.org/sites/default/files/uploads/research\\_education/EmergencyMedicineMedStudents/EthiconWCMFeb2004.pdf](https://www.lvhn.org/sites/default/files/uploads/research_education/EmergencyMedicineMedStudents/EthiconWCMFeb2004.pdf) (2. veljače 2021. godine).

JONES, D. B., C. W. HOWDEN, D. W. BURGET, G. D. KERR, R. H. HUNT (1987): Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antiseecretory drugs. *Gut.* 28, 1120-1127.  
doi: 10.1136/gut.28.9.1120.

JONES, R., J. P. GALMICHE (2005): Review: What do we mean by GERD? – definition and diagnosis. *Aliment. Pharm. Therap.* 22, 2-10.

doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02610.x.

KADIRKAMANATHAN, S. S., E. YAZAKI, D. F. EVANS, C. C. HEPWORTH, F. GONG, C. P. SWAIN (1999): An ambulant porcine model of acid reflux used to evaluate endoscopic gastroplasty. *Gut.* 44, 782–788.

doi: 10.1136/gut.44.6.782.

KAHRILAS, P. J., W. J. DODDS, W. J. HOGAN (1998): Effect of Peristaltic Dysfunction on Esophageal Volume Clearance. *Gastroenterology.* 94, 73-80.

doi:10.1016/0016-5085(88)90612-9.

KAMAR, R., J. IQBAL, B. KUNDIL, R. KOCHHAR (2010): Management of Esophageal Perforations in Adults. *Gastroenterology. Res.* 3, 235-244.

doi:10.4021/gr263w.

KANG, S. S., W. IRVIN, J. R. PEREZ-SANZ, H. P. GREISLER (1997): Suture Techniques and Selection. *U: Wound Closure Biomaterials and Devices (Chu C.C. i sur., Ur.)*. CRC Press, New York, SAD, str. 289-306.

KAPOOR, H., K. R. LOHANI, T. H. LEE, D. K. AGRAWAL, S. K. MITTAL (2015): Animal Models of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma-Past, Present, and Future. *Clin. Transl. Sci.* 8, 841-847.

doi: 10.1111/cts.12304.

KARABULUT, R., K. SONMEZ, Z. TURKYILMAZ, B. BAGBANCI, A. CAN BASAKLAR, N. KALE (2010): An In Vitro and In Vivo Evaluation of Tensile Strength and Durability of Seven Suture Materials in Various pH and Different Conditions: An Experimental Study in Rats. *Indian J. Surg.* 72, 386-390.

doi: 10.1007/s12262-010-0158-5.



KATZ, P. O., D. O. CASTELL (1998): Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol. Clin. N.* 27, 153-167.

doi: 10.1016/s0889-8553(05)70351-4.

KATZ, P. O., E. M. STEIN (2012): Medical Management of Gastroesophageal Reflux Disease. U: Richter J. E., D. O. Castell (Ur.). *The Esophagus-5th.ed.* Wiley-Blackwell, UK, str. 462-482.

KINOSHITA, Y., N. ISHIMURA, S. ISHIHARA (2018): Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J. Neurogastroenterol.* 24, 182-196.

doi: 10.5056/jnm18001.

KIRBY, G. C., C. A. W. MACANO, S. M. NYASAVAJJALA, M. SAHLOUL, R. NIJJAR, M. DASKALAKIS, M. RICHARDSON, R. SINGHAL (2017): The Birmingham experience of high-pressure methylene blue dye test during primary and revisional bariatric surgery: A retrospective cohort study. *Ann. Med. Surg.* 23, 32-34.

doi: 10.1016/j.amsu.2017.09.015.

KOMATSU, F., R. MORI, Y. UCHIO (2006): Optimum surgical suture material and methods to obtain high tensile strength at knots: problems of conventional knots and the reinforcement effect of adhesive agent. *J. Orthop.Sci.* 11, 70-74.

doi: 10.1007/s00776-005-0973-x.

KORN, O., J. C. OÑATE, R. LÓPEZ (2007): Anatomy of the Boerhaave syndrome. *Surgery.* 144, 222-228.

doi: 10.1016/j.surg.2006.06.034.

KÖNIG, H. E., J. STAUTET, H. G. LIEBICH (2009a): Probavni sustav. U: Zobundija M., K. Babić, V. Gjurčević *Kantura(ur.) Anatomija domaćih sisavaca.* Naklada Slap, Republika Hrvatska, str. 335-336.

KÖNIG H. E., J. RUBERTE, H.G. LIEBICH (2009b): Krvožilni sustav. U: Zobundžija M., K. Babić, V. Gjurčević Kantura(ur.) *Anatomija domaćih sisavaca*. Naklada Slap, Republika Hrvatska, str. 453-488.

KÖNIG, H. E., H. G. LIEBICH, G. ČERVENY (2009c): Živčani sustav. U: Zobundžija M., K. Babić, V. Gjurčević Kantura (ur.) *Anatomija domaćih sisavaca*. Naklada Slap, Republika Hrvatska, str. 503-580.

KRISHNAMOORTHYA, B., N. SHEPHERDB, W. R. CRITCHLEYB, J. NAIRA, N. DEVANA, A. NASIRA, J. B. BARNARDA, R. V. VENKATESWARANA, P.D. WATERWORTH, J. E. FILDESB, N. YONAN (2016): A randomized study comparing traditional monofilament knotted sutures with barbed knotless sutures for donor leg wound closure in coronary artery bypass surgery. *Interact.Cardiov.Th.* 22, 161–167.  
doi:10.1093/icvts/ivv314.

KRÜGER, L., L. M. GONZALEZ, T. A. PRIDGEN, S. J. McCALL, R.J. VON FRUSTENBERG, I. HARNDEN, C. E., CARNIGHAN, A. M. COX, A. T. BLIKSLAGER, K. S. GARMAN (2017): Ductular and Proliferative Response of Esophageal Submucosal Glands in a Porcine Model of Esophageal Injury and Repair. *Am. J. Physiol-Gastr. L.* 313, G180-G191.

KYLES, A. E. (2012): Esophagus. U: *Veterinary Surgery; Small Animal*. (Tobias K.M., S.A. Johnston, Ur.), Elsevier Sanders, St. Luis, SAD, str. 1461- 1483.

KWON, S., M. ARDEN, R. BILLINGHAM, J. FRANKHOUSE, K. HORVATH, M. JOHNSON, S. MCNEVIN, A. SIMONS, R. SYMONS, S. STEELE, R. THIRLBY, M. WHITEFORD, D. R. FLUM (2012): Routine leak testing in colorectal surgery in the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Arch. Surg-Chicago.* 147, 345-51.  
doi: 10.1001/archsurg.2012.12.

LAI, S. Y., D. G. BECKER, R. F. EDLICH (2009.): Sutures and needles. U: emedicine from WebMD (Sclafani AP, Ur.), Vol 2009.

LARSEN, K., B. S. JENSEN, F. AXELSEN (1983): Perforation and Rupture of the Esophagus. *Scand. J. Thorac. Card.* 17, 311–316.

doi:10.3109/14017438309099370

LAYDEN, T. J., L. SCHMIDT, L. AGNONE, P. LISITZA, J. BREWER, J. L. GOLDSTEIN (1992): Rabbit esophageal cell cytoplasmic pH regulation: role of Na(+)-H<sup>+</sup> antiport and Na<sup>(+)</sup>-dependent HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport systems. *Am.J.Physiol.* 263, G407-413.  
doi: 10.1152/ajpgi.1992.263.3.G407.

LICHT, H., R. S. FISHER (2012.): Rupture and Perforation of the Esophagus. U: The Esophagus-5th.ed. (Richter J.E., D.O. Castell, Ur.). Wiley-Blackwell, UK, str. 753-762.

McCRACKIN, M. A., M. M. SWINDLE (2016): Gastrointestinal Procedures. U: Swindle M.M., A.C. Smith (ur.) *Swine in the Laboratory*. Third edition. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York, SAD, str. 105-134.

MURAKAWA, K., K. ONO, Y. YAMAMURA, H. NIWA, H. YAMAMOTO, J. MUTO, K. KATO, M. ICHINOKAWA, T. YOSHIOKA, S. OTHAKE (2017): Minimally invasive surgery for eophageal cancer after esophageal perforation. *Asian J. Endosc. Surg.* 10, 407-410.

doi: 10.1111/ases.12379.

MURTHA, A. P., A. L. KAPLAN, M. J. PAGLIA, B. B. MILLS, M. L. FELDSTEIN, G. L. RUFF (2006): Evaluation of a Novel Technique for Wound Closure Using a Barbed Suture. *Plast. Reconstr. Surg.* 117, 1769–1780.

doi:10.1097/01.prs.0000209971.08264.b0.

NAGASHIMA, R., T. HIRANO (1980): Selective binding of sucralfate to ulcer lesion. I. Experiments in rats with acetic acid-induced gastric ulcer receiving unlabelled sucralfate. *Arzneimittelforsch.* 30, 80-83.

NAGASHIMA, R., Y. HINOHARA, T. HIRANO, Y. TOHIRA, H. KAMIYAMA (1980): Selective binding of sucralfate to Ulcer lesion. II Experiments in rats with gastric ulcer receiving <sup>14</sup>C-sucralfate or potassium <sup>14</sup>C-sucrose sulfate. *Arzneimittelforsch.* 30, 84-88.

NAKANO, T., C. SATO, T. SAKURAI, K. KAMIYA, T. KAMEI, N. OHUCHI (2016): Thoracoscopic esophageal repair with barbed suture material in a case of Boerhaave`s syndrome. *J. Thorac. Dis.* 8, E1576-E1580  
doi: 10.21037/jtd.2016.12.46.

NAKAZAWA, S., R. NAGASHIMA, I. M. SAMLOFF (1981). Selective binding of sucralfate to gastric ulcer in man. *Digest. Dis. Sci.*, 26, 297–300.  
doi:10.1007/bf01308368.

NELSON, B. B, D. M. HASSEL (2014): In vitro comparison of V-Loc™ versus Biosyn™ in a one-layer end-to-end anastomosis of equine jejunum. *Vet. Surg.* 43, 80-84.  
doi: 10.1111/j.1532-950X.2013.12081.x.

NIRULA R. (2014): Esophageal perforation. *Surg. Clin. N. Am.* 94, 35-41  
doi: 10.1016/j.suc.2013.10.003.

ORLANDO R. C. (2000): Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: offensive factors and tissue resistance. U: Orlando R.C.( ur.), *Gastroesophageal Reflux Disease.* Marcel Dekker, New York, SAD, str. 165–192.

ORLANDO, R. C., N. A. TOBAY (1990): Why Does Sucralfate Improve Healing in Reflux Esophagitis?. *Scand. J. Gastroenero.* 173, 17-21.

doi: 10.3109/00365529009091919.

PARIKH, P. M., S. P. DAVISON, J. P. HIGGINS (2009): Barbed suture tenorrhaphy: an *ex vivo* biomechanical analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 124, 1551-1558.

doi: 10.1097/PRS.0b013e3181babb77.

PEARSON, J. P., S. PARIKH (2011): Review article: nature and properties of gastro-oesophageal and extra-oesophageal refluxate. *Aliment. Pharm. Ther.* 33, 1-7.

PILLAI, C. K. S., C. P. SHARMA (2010): Review paper: absorbable polymeric surgical sutures: chemistry, production, properties, biodegradability, and performance. *J. Biomater. Appl.* 25, 291-366.

doi: 10.1177/0885328210384890.

POUDEROUX, P., G. SHI, R. P. TATUM, P. J. KAHRILAS (1999): Esophageal Solid Bolus Transit: Studies Using Concurrent Videofluoroscopy and Manometry. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 1457-1463.

doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01126.x.

RAMAN, V., C. E. MACGLAFLIN, C. P., ERKMEN (2015): Noninvasive Positive Pressure Ventilation Following Esophagectomy. Safety Demonstrated in a Pig model. *Chest.* 147, 356-361.

doi: 10.1378/chest.14-2826.

RASHID, R., M. SARTORI, L. E. WHITE, M. T. VILLA, S. S. YOO, M. ALAM (2007): Breaking Strength of Barbed Polypropylene Sutures. *Arch. Dermatol.* 143, 869-872.

doi:10.1001/archderm.143.7.869.

RESORBA (2011): Suture Manual. RESORBA Wundversorgung GmbH & Co. Dostupno na: [https://eltident.com/wp-content/uploads/2016/12/41\\_suturmanual-5.pdf](https://eltident.com/wp-content/uploads/2016/12/41_suturmanual-5.pdf) (6. ožujak 2021. godine).

RICHTER, J. E., W. C. WU, D. N. JOHNS, J. N. BLACKWELL, J. L. NELSON III, J. A. CASTEL, D. O. CASTELL (1987): Esophageal Manometry in 95 Healty Adult Volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. Digest. Dis. Sci. 32, 583-592.  
doi: 10.1007/BF01296157.

RICHTER J.E. (1994): Severe Reflux Esophagitis. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 4, 677-698.

RICHTER J. E. (2009): Gastroesophageal reflux disease. U: Textbook of Gastroenterology – 5th. ed. (Yamada T. Ur.). Wiley-Blasckwell, UK, str. 772 – 801.

RODRIGO, J., C. J. HERNANDEZ, M. A. VIDAL, J. A. PEDROSA (1975): Vegetative innervation of the esophagus. III. Intraepithelial endings. Acta. Anat. 92, 242–58.  
doi: 10.1159/000144444.

ROSIN E. (1973): Surgery of canine esophagus. Vet. Clin. N. Am. 2, 17-27.  
doi: 10.1016/s0091-0279(72)50002-3.

RUFF G. L. (2013): The history of barbed sutures. Aesthet. Surg. J. 33, 12S-6S.  
doi: 10.1177/1090820X13498505.

SCHENK, A. P., F. A. MANN, J. R. MIDDLETON, K. A. AESCHLIMANN (2018): Evaluation of leak pressure and closure time for double-layer esophagotomy closure with an interrupted or a continuous suture pattern. *Am. J. Vet. Res.* 79, 787-791.

doi: 10.2460/ajvr.79.7.787.

SCHLESINGER, P. K., P. E. DONAHUE, B. SCHMID, T. J. LAYDEN (1985): Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. *Gastroenterology.* 89, 797–804.

doi: 10.1016/0016-5085(85)90575-x.

SCHMIEDT C. W. (2012): Suture Material, Tissue Staplers, Ligaton Devices, and Closure Methods. U: Veterinary Surgery; Small Animal. (Tobias K.M., S.A. Johnston, Ur.), Elsevier Saunders, St. Luis, SAD, str. 187-200.

SCHOPF, B.W., G. BLAIR, S. DONG, K.TROGER (1997): A Porcine Model of Gastroesophageal Reflux. *J. Invest. Surg.* 10, 105-114.

doi: 10.3109/08941939709032140.

SIFRIM D. (2004): Acid, Weakly Acidic and Non-Acid Gastro-Oesophageal Reflux: Differences, Prevalence and Clinical relevance. *Eur. J. Gastroen. Hepat.* 16, 823-830.

doi: 10.1097/00042737-200409000-00002.

SIFRIM, D., D. CASTELL, J. DENT, P. J. KAHRILAS (2004): Gastro-oesophageal monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid , non-acid , and gas reflux. *Gut.* 53, 1024-1031.

doi: 10.1136/gut.2003.033290.

SIMON, B., P. MUELLER (1987): Comparison of the Effect of Sucralfate and Ranitidine in Reflux Esophagitis. *Am. J. Med.* 83, 43-47.

doi: 10.1016/0002-9343(87)90826-6.

SLACK J. M. W. (1986): Epithelial metaplasia and the second anatomy. *Lancet*. 2, 268-271.

doi: 10.1016/s0140-6736(86)92083-0.

SMITH, S., W. MCGEEHIN, R. A. KOZOL, D. GILES (2007): The efficacy of intraoperative methylene blue enemas to assess the integrity of a colonic anastomosis. *BMC. Surg.* 7, 15–19.

doi: 10.1186/1471-2482-7-15.

STACHER, G., G. SCHMIERER, M. LANDGRAF (1979): Tertiary esophageal contractions evoked by acoustical stimuli. *Gastroenterology*. 77, 49-54.

SWANSON, S. J., P. LINDEN (2002): Esophagectomy for esophageal cancer. *Minerva Chir.* 57, 795-810.

TAJIRIAN, A. L., D. J. GOLDBERG (2010): A review of sutures and other skin closure materials. *J. Cosmet. Laser Ther.* 12, 296–302.

doi:10.3109/14764172.2010.538413.

TATUM, R. P., C. A. PELLEGRINI (2010): Surgery for Benign Esophageal Disease. U: *Practical Gastroenterology and Hepatology, Esophagus and Stomach* (Talley N.J, K. R. DeVault, D.E.Fleicher, Ur.). Wiley-Blackwell, UK, str. 304-314.

THOMPSON, S. E., M. T. YOUNG, M. T. LEWIS, S. M. BORONYAK, J. W. CLYMER, E. J. FEGELMAN, D. A. NAGLE (2018): Initial Assessment of Mucosal Capture and Leak Pressure After Gastrointestinal Stapling in a Porcine Model. *Obes. Surg.* 28, 3446-3453.

doi: 10.1007/s11695-018-3363-0.



TIPNIS, N. A., P. L. RHEE, R. K. MITTAL (2007): Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid inhibition and correlation with symptoms. *Am. J. Physiol-Gastr. L.* 293, G469-G474.

doi: 10.1152/ajpgi.00019.2007.

TOBEY, N. A., S. P. REDDY, W. E. KHALBUSS, S. M. SILVERS, E. J. JR. CRAGOE, R. C. ORLANDO (1993): Na(+)-dependent and -independent Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchangers in cultured rabbit esophageal epithelial cells. *Gastroenterology.* 104, 185–95.

doi: 10.1016/0016-5085(93)90851-3.

TOBEY, N. A., S. S. HOSSEINI, C. CAYMAZ-BOR, H. R. WYATT, G. S. ORLANDO, R. C. ORLANDO (2001): The Role of Pepsin in Acid Injuri to Esophageal Epithelium. *Am. J. Gastroenterol.* 96, 3062-3070.

doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.05260.x.

TOBIAS, K. M., C. E. KIDD, P. MULON, X. ZHU (2020). Tensile properties of synthetic, absorbable monofilament suture materials before and after incubation in phosphate-buffered saline. *Vet. Surg.* 49, 550-560.

doi:10.1111/vsu.13326.

TOMIHATA, K., M. SUZUKI, Y. IKADA (2001): The pH dependence of monofilament sutures on hydrolytic degradation. *J. Biomed. Mater. Res.* 58, 511–518.

doi:10.1002/jbm.1048.

TUTUIAN, R., D. O. CASTEL (2004): Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility; studies using combined impedance-manometry. *Clin. Gastroenterol. H.* 2, 230-236.

doi: 10.1016/s1542-3565(04)00010-2.

VAKIL, N., S. V. VAN ZANTEN, P. KAHRILAS, J. DENT, R. JONES (2006): The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 1900–1920.

doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.

VALLBÖHMER, D., A. H. HÖLSCHER, M. HÖLSCHER, M. BLUDAU, C. GUTSCHOW, D. STIPPEL, E. BOLLSCHWEILER, W. SCHRÖDER (2010): Options in the management of esophageal perforations: analysis over a 12-year period. *Dis. Esophagus.* 23, 185-190.

doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.01017.x.

VAN HEERDEN J.(2005): Comparison of inflammatory response to polyglytone 6211 and polyglecaprone 25 in a rat model. *S. Afr. Med. J.* 95, 972-974.

WALKER, R. L., M. EGGEL (2020): From Mice to Monkeys? Beyond Orthodox Approaches to the Ethics of Animal Model Choice. *Animals.* 10, 70-86.

doi: 10.3390/ani10010077.

WEIJENBORG, P. W., A. J. BREDENOORD (2013): How reflux causes symptoms: reflux perception in gastroesophageal reflux disease. *Best. Pract. Res. Cl. Ga.* 27, 353–364.

doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.003.

WHITE, R. K., D. M. MORRIS (1992): Diagnosis and Management of Esophageal Perforations. *Am. Surgeon.* 58, 112-119.

WOODLAND, P., D. SIFRIM (2014): Esophageal mucosal integrity in nonerosive reflux disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 48, 6–12.

doi: 10.1097/MCG.0b013e318299f181.

YEGINSU, A., M. ERGIN, U. ERKORKMAZ (2007): Strenght of Esophageal Closure Techniques With and Without Tissue Reinforcement. *World. J. Surg.* 31, 1445-1448  
doi: 10.1007/s00268-007-9084-5.

ZHOUQIAO, W., R. C. J. VAN DE HAAR, C. L. SPARREBOOM, G. S. A. BOERSEMA, Z. LI, J. JI, J. JEEKEL, J. F. LANGE (2016): Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis. *Int.J.Colorectal.Dis.* 31, 1409-1417.  
doi: 10.1007/s00384-016-2616-4.

## 9. PRILOZI

### 9.1 POPIS KORIŠTENIH SKRAĆENICA

**GERB** – gastroezofagealna refluksna bolest

**GER** – gastroezofagealni refluks

**MII** – višekanalna intraluminalna impedanca

**PPI** – inhibitori protonске pumpe (engl. *proton pump inhibitors*)

**kgf** – kilogram sile

**N** - Newton

**USP** – farmakopeja Sjedinjenih Američkih Država

**EP** – Europska farmakopeja

**HCl** – klorovodična kiselina

**H<sub>2</sub>O** – voda

**PEEP** – pozitivan tlak na kraju izdisaja (engl. *positive end expiratory pressure*)

**PIP** – viši inspiracijski tlak (eng. *peak inspiratory pressure*)

**CO<sub>2</sub>** – ugljični dioksid

**F<sub>m</sub>** – vlačna čvrstoća

**sF<sub>max</sub>** – maksimalno produljenje niti

**IEM** - neučinkovita jednjačka pokretljivost (engl. *ineffective esophageal motility*)

**NERD** – ne erozivna refluksna bolest (engl. *nonerosive reflux disease*)

## 9.2 POPIS SLIKA

<b>Slika 1.</b> Izgled pojedinih vrsta šivaćih materijala s postranim kukicama. ....	22
<b>Slika 2.</b> Slikovni prikaz građe kirurške igle. ....	29
<b>Slika 3.</b> Prikaz izvođenja reza na jednjaku (a) te mjerenje same duljine reza (b) te po mjerenju način izvođenja rekonstrukcije (c). ....	38
<b>Slika 4.</b> Mjerenje stisnutog promjera jednjaka pomoću pomičnog mjerila .....	39
<b>Slika 5.</b> Prikaz mjerenja intraluminalnog tlaka pri propuštanju pomoću standardne metode. ....	43
<b>Slika 6.</b> Uočavanje mjehurića zraka iz šava ezofagotomije prilikom testiranja intraluminalnog tlaka novom tehnikom.....	45
<b>Slika 7.</b> Prikaz kidalice Beta 50-5 (a) te postavljanje niti šivaćeg materijala na prihvata kidalice (b) i pravilan način pucanja niti (c).....	48
<b>Slika 8.</b> Prikaz korelacije tlakova 1 i 2 unutar kontrolne skupine te njihove distribucije izmjerenih vrijednosti.....	51
<b>Slika 9.</b> Usporedba varijanci tlaka 1 i 2 unutar kontrolne skupine. ....	52
<b>Slika 10.</b> Prikaz razlika tlaka (vrijednost tlaka 2 umanjena za vrijednost tlaka 1) unutar kontrolne skupine prema podskupinama s obzirom na korišteni šivaći materijal. ....	54
<b>Slika 11.</b> Prikaz tlaka pri propuštanju šava ezofagotomije unutar skupina različitih tretmana te podskupina obzirom na vrstu šivaćeg materijala.....	59
<b>Slika 12.</b> Prikaz vrijednosti razlike promjera jednjaka po skupinama.....	60
<b>Slika 13.</b> Prikaz korelacija omjera i razlike promjera jednjaka prije testiranja intraluminalnog tlaka i u trenutku propuštanja prikazanih s obzirom na podskupine....	60
<b>Slika 14.</b> Histološki prikaz reprezentativnih uzoraka presjeka jednjaka uzoraka razvrstanih prema skupinama (povećanje 10X). ....	62
<b>Slika 15.</b> Histološki prikaz reprezentativnih uzoraka presjeka jednjaka uzoraka razvrstanih prema skupinama (povećanje 20X). ....	63
<b>Slika 16.</b> Prikaz vlačne čvrstoće između pojedinih vrsta šivaćih materijala neovisnih o pripadnosti skupinama.....	64

**Slika 17.** Prikaz vlačne čvrstoće pojedinih vrsta šivaćih materijala prema podskupinama i skupinama..... 65

**Slika 18.** Prikaz maksimalnog produljenja niti između podskupina prema pojedinim vrstama šivaćih materijala . ..... 66

**Slika 19.** Prikaz maksimalnog produljenja niti između pojedinih podskupina prema vrsta šivaćih materijala unutar kontrolne skupine te skupine tretirane kiselinom. .... 66

### 9.3 POPIS TABLICA

<b>Tablica 1.</b> Prikaz podjela faza akta gutanja .....	6
<b>Tablica 2.</b> Prikaz učestalosti uzroka perforacije jednjaka te njihove lokalizacije .....	15
<b>Tablica 3.</b> Prikaz primjera pojedinih vrsta monofilamentnih i multifilamentnih kirurških šivaćih materijala .....	21
<b>Tablica 4.</b> Prikaz određenih veličina kirurških šivaćih materijala i njihove vlačne čvrstoće izražene u kilogramima sile .....	24
<b>Tablica 5.</b> Prikaz različitih vrsta kirurških šivaćih materijala i njihovog promjera .....	25
<b>Tablica 6.</b> Prikaz vrsta kirurških šivaćih materijala s jednosmjernim postranim kukicama, sastav materijala i njihovih osobina. ....	28
<b>Tablica 7.</b> Prikaz podjela metoda testiranja intraluminalog tlakam pri provjeri rekonstrukcijskih tehnika na probavnom sustavu .....	35
<b>Tablica 8.</b> Shematski prikaz korištenog šivaćeg materijala pri rekonstrukciji ezofagotomije s obzirom na uvjete rekonstrukcije prema skupinama .....	41
<b>Tablica 9.</b> Opis podjele oštećenja sluznica jednjaka uzrokovanih djelovanjem kiseline. ....	47
<b>Tablica 10.</b> Prikaz vrijednosti intraluminalnog tlaka pri propuštanju šava ezofagotomije i vrste sadržaja mjeren novom metodom .....	53
<b>Tablica 11.</b> Prikaz učestalosti propuštanja šava ezofagotomije pri oponašanju peristaltike krutog i tekućeg sadržaja prema skupinama i podskupinama. ....	56
<b>Tablica 12.</b> Prikaz učestalosti propuštanja pri vrijednostima tlakova koje odgovaraju različitim vrsta peristaltike jednjaka unutar pojedinih skupina i podskupina .....	57
<b>Tablica 13.</b> Prikaz prosjeka intraluminalnog tlaka pri propuštanju prema skupinama različitih tretmana jednjaka te njihove standardne devijacije .....	58
<b>Tablica 14.</b> Prikaz zastupljenosti i stupnja histološki uočenih oštećenja ispitanih uzoraka sluznice jednjaka podijeljenih prema navedenim skupinama .....	61

## 10. KRATKA BIOGRAFIJA

Valentina Plichta (rođ. Gusak) rođena je 22. svibnja 1984. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Srednju veterinarsku školu završava 2002. godine kada upisuje prediplomski integrirani studij veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, te je 2009. godine diplomirala je s temom: „Novotvorenine slezene u pasa“, pod mentorstvom prof. dr. sc. Dražena Vnuka. Od 2009. do 2010. odrađuje pripravnički staž na klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, nakon čega tamo i volontira do 2011. godine kada se zapošljava na klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju kao stručni suradnik i upisuje doktorski studij veterinarske znanosti na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2016. godine do danas radi kao asistent na klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju.

### STRUČNO USAVRŠAVANJE:

2010. - 1<sup>st</sup> VEPRA Conference – International Conference on Physical Therapy and rehabilitation of Animals, Veterinarski fakultet, Zagreb  
-Veterinarski seminar male prakse iz područja gastroenterologije pasa i mačaka, DDL Zagreb
2011. -tečaj iz: Emergency and Therapeutic Surgery of the Airway, Tuttlingen, Njemačka  
-Simpozij veterinarara male prakse SIVEMAP 2011, Beograd, Srbija
2012. -27<sup>th</sup> SAVAB-Flanders Congress Emergency medicine and Surgery, Blankenberge, Belgija  
-stručno usavršavanje iz anesteziologije, Maisons-Alfort Veterinary School, Francuska, u trajanju od 17.-30.04.2012.  
-Pre-congres Seminar Small animal Neurology, Beograd, Srbija  
-Simpozij veterinarara male prakse Srbije SIVEMAP 2012, Beograd, Srbija



2013. -workshop in "Cytology in veterinary medicine (Body cavity effusions)", Veterinarski fakultet, Zagreb
2014. -Belgrade Veterinary Neurology Conference 2014, Beograd, Srbija  
-Veterinarski dani 2014, znanstveno-stručni skup s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, Hrvatska
2015. -XXVIII. simpozij o aktualnih bolestima malih životinja  
Portorož, Slovenija
2018. Eastern European Regional Veterinary Conference, Zagreb, Hrvatska
2019. -Eyelid Surgery Symposium, Fadd, Mađarska  
-8th International Congress "Veterinary Science and Profession 2019", Zagreb, Hrvatska
2021. virtual „15th ACVO William Magrane Basic Science Course in Veterinary and Comparative Ophthalmology“

**POZVANO PREDAVANJE:**

2014. Veterinarski dani 2014., znanstveno-stručni skup s međunarodnim sudjelovanjem; 15. -18. listopada 2014., Opatija, Sekcija mala praksa – praktični tečaj iz tehnika lokalne i regionalne anestezije

## POPIS OBJAVLJENIH ZNANSTVENIH RADOVA

### Radovi objavljeni u časopisima indeksiranim u WoSCC (*Web of Science Core Collection*), Scopus i Medline bazi

STEVANOVIC, V., I. TABAIN, T. VILIBIC-CAVLEK, M. MAURIC MALJKOVIC, I. BENVIN, Z. HRUSKAR, S. KOVAC, I. SMIT, G. MILETIC, S. HADINA, V. STARESINA, L. RADIN, **V. PLICHTA**, B. SKRLIN, Z. VRBANAC, M. BRKLJACIC, M. CVETNIC, J. HABUS, K. MARTINKOVIC, I. ZECEVIC, G. JURKIC, I. FERENCAK, Z. STRITOF, M. PERHARIC, L. BUCIC, LJ. BARBIC (2021): The Emergence of SARS-CoV-2 within the Dog Population in Croatia: Host Factors and Clinical Outcome. *Viruses*. 13, 1430-1443.  
doi:10.3390/v13081430.

KIŠ, I., M. BRKLJAČIĆ, M. TORTI, I. MAYER, I. ŠMIT, J. GOTIĆ, D. VNUK, **V. GUSAK**, V. TURKOVIĆ, V. MATIJATKO (2016): Clinical findings, laboratory data and outcome in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism in Croatia. *Vet. Arh.* 86, 77-94.

VNUK, D., H. CAPAK, **V. GUSAK**, D. MATIČIĆ, M. POPOVIĆ, N. BRKLJAČA BOTTEGARRO (2016): Metal projectile injuries in cats: review of 65 cases (2012-2014). *J. Feline. Med. Surg.* 18, 626-631.  
doi:10.1177/1098612X15590869.

VNUK, D., **V. GUSAK**, I. SCHWENDENWEIN, B. HAAS, A. MUSULIN, D. MATIČIĆ (2014): Klinische Befunde und Behandlungserfolg bei 43 Hunden mit Milztumoren. *Wien. Tierarztl. Monat.* 101, 273-280.

**GUSAK, V.**, V. TURKOVIC, V. NESEK-ADAM, I. LEROTIC, M. POPOVIC, N. BRAJENOVIC, I. BRCIC KARACONJI, D. VNUK (2013): Lidocaine serum concentration after epidural administration in combination with morphine and fentanyl in rabbit – A preliminary study. *Res. Vet. Sci.* 94, 651–655.  
doi:10.1016/j.rvsc.2012.10.001

### **Radovi u časopisima indeksiranim u ostalim publikacijama**

MAMIĆ, M., B. PIRKIĆ, **V. PLICHTA**, T. KOVAČ, P. DMITROVIĆ (2020): Liječenje pasa s grudno-slabinskim sindromom. Vet. Stanica, 51, 276–280.

doi:10.46419/vs.51.3.4

MUSULIN, A., A. MARTINOVIĆ, **V. PLICHTA**, M. VUČKOVIĆ, D. VNUK (2019): Strano tijelo u jednjaku pasa. Vet. Stanica. 50, 167-173.

VRBANAC, Z., M. EFENDIĆ, N. BRKLJAČA BOTTEGARO, **V. GUSAK**, P. KOSTEŠIĆ, H. CAPAK, D. STANIN (2016): Akutna kokcigealna miopatija u psa – limber tail sindrom. Hrvatski veterinarski vjesnik - Hrvatska veterinarska komora. 24, 40-43.

### **Znanstveni i stručni radovi u zbornicima skupova**

BERIĆ LEROTIĆ, S., M. POPOVIĆ, G. MRŠIĆ, D. ŠPOLJARIĆ, K. ŠPIRANEC, J. CRNJAC, I. LEROTIĆ, A. ČUK, B. PIRKIĆ, A. MUSULIN ET AL. (2014): Utjecaj sevoflurana na kinetiku Cpd45+ stanica periferne krvi kunića. Zbornik radova Veterinarski dani 2014. Harapin I. (Ur.), Zagreb. Hrvatska 2014. str. 161-165.

CAPAK, D., B. RADIŠIĆ, J. SELANEC, M. PEĆIN, **V. GUSAK**, M. MAJHUT, N. BRKLJAČA BOTTEGARO (2014): Ileo-ilealna invaginacija u konja. Zbornik radova Veterinarski dani 2014. Harapin I. (Ur.). Zagreb, Hrvatska 2014. str. 103-106.

### **Sažeci znanstvenih radova objavljenih u zbornicima međunarodnih i domaćih znanstvenih skupova**

VUKELIĆ, S., M. VUČKOVIĆ, A. MUSULIN, D. CAPAK, P. KOSTEŠIĆ, **V. PLICHTA**, D. MATIČIĆ, D. VNUK (2019): Comparison of Two Different Suturing (Closing) Techniques After Partial Lung Lobectomy on Ovine Model – Ex Vivo Study. Book of Abstracts 8th International Congress "Veterinary Science and Profession". Brkljača Bottegaro, N., Zdolec, N., Vrbanac Z. (ur.). Zagreb: Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, 2019. str. 81-81.

MAMIĆ, M., O. SMOLEC, **V. PLICHTA**, A. SMAJLOVIĆ, S. VUKELIĆ, D. VNUK (2019): Surgical management of paraphimosis in dog – a case report. Book of Abstracts 8th International Congress "Veterinary Science and Profession". Brkljača Bottegaro, N., Zdolec, N., Vrbanac Z. (ur.). Zagreb: Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, 2019. str. 145-145.

GOTIĆ, J., D. GRDEN, K. ARIFOVIĆ, **V. PLICHTA**, N. BRKLJAČA BOTTEGARO (2019): Mechanical fragmentation of urethral calculi removal in mare. Book of Abstracts 8th International Congress "Veterinary Science and Profession". Brkljača Bottegaro, N., Zdolec, N., Vrbanac Z. (ur.). Zagreb: Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, 2019. str. 99-99.

**PLICHTA, V.**, M. MAMIĆ, Z. VRBANAC, T. KOVAČ, H. CAPAK, N. BRKLJAČA BOTTEGARO, D. VNUK, B. PIRKIĆ (2019): Osseous metaplasia in ciliary body of guinea pig – case report. Book of Abstracts 8th International Congress "Veterinary Science and Profession". Brkljača Bottegaro, N., Zdolec, N., Vrbanac Z. (ur.). Zagreb: Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, 2019. str. 129-129.

KRIŠTIĆ, M., I. ŠMIT, **V. PLICHTA**, J. ŠURAN, D. BROZIĆ, L. RADIN, N. BRKLJAČA BOTTEGARO, Z. VRBANAC (2017): Lactate concentration changes during treadmill exercise in cats. Book of Abstracts 7th International Congress "Veterinary Science and Profession". Brkljača Bottegaro, N., Zdolec, N., Vrbanac Z. (ur.). Zagreb: Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, 2017. str. 137-137.

VRBANAC, Z., M. EFENDIĆ, N. BRKLJAČA BOTTEGARO, **V. GUSAK**, P. KOSTEŠIĆ, H. CAPAK, D. STANIN (2015): Limber tail syndrome in Weimaraner dog – a case report. Book of Abstracts 6th International Congress "Veterinary Science and Profession". Horatek Tomić D., Severin K., Slavica A. (ur.). Zagreb: Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, 2015. str. 115-115.

ŠMIT, I., M. CRNOGAJ, M. TORTI, G. JURKIĆ KRSTESKA, **V. GUSAK**, D. POTOČNIAK (2013): Oesophageal and gastric foreign bodies in dogs: endoscopic removal. Book of Abstracts 5th International Congress "Veterinary Science and Profession". Horatek Tomić D., Severin K., Slavica A. (ur.). Zagreb: Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, 2013. str. 81-81.