



## بررسی ارتباط سطح سرمی CRP با نشت آناستوموز لگنی در روزهای اول پس از عمل جراحی Low Anterior Resection در بیماران مبتلا به سرطان رکتوم

محمد رضا کرامتی: بخش جراحی کولورکتال، مرکز تحقیقات کولورکتال، گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (✉ نویسنده مسئول) [mr-keramati@tums.ac.ir](mailto:mr-keramati@tums.ac.ir)

امیر رضا فاضلی: بخش جراحی کولورکتال، مرکز تحقیقات کولورکتال، گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
امیر مسعود کریمی: بخش جراحی کولورکتال، مرکز تحقیقات کولورکتال، گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
سید محسن احمدی تفتی: بخش جراحی کولورکتال، مرکز تحقیقات کولورکتال، گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
بهنام بهبودی: بخش جراحی کولورکتال، مرکز تحقیقات کولورکتال، گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
امیر کشوری: بخش جراحی کولورکتال، مرکز تحقیقات کولورکتال، گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
محمد صادق فاضلی: بخش جراحی کولورکتال، مرکز تحقیقات کولورکتال، گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
علیرضا کاظمینی: بخش جراحی کولورکتال، مرکز تحقیقات کولورکتال، گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

کلیدواژه‌ها  
C-Reactive Protein  
نشت آناستوموز،  
کanser رکتوم،  
Lower Anterior  
Resection

**زمینه و هدف:** نشت آناستوموز یک عارضه جدی و شایع پس از Lower Anterior Resection (LAR) است که با افزایش میزان مرگ و میر بیماران و عوارض ناتوان کننده بعد از عمل جراحی مرتبط می‌باشد. تشخیص زودهنگام این عارضه می‌تواند مرگ و میر و کوموربیدیتی همراه را کاهش بدهد و در شروع زودهنگام درمان مناسب بسیار موثر باشد.

**روش کار:** در این مطالعه مشاهده‌ای، توصیفی، تحلیلی، تمامی بیماران مبتلا به کانسر رکتوم که در بخش‌های جراحی کولورکتال بیمارستان امام خمینی (ره) تهران در سال ۱۴۰۰ تحت عمل جراحی LAR قرار گرفته‌اند (در صورت عدم ابتلا به نقص ایمنی یا سابقه جراحی‌های شکمی و عدم نقص در اطلاعات) وارد مطالعه شدند. اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی مرتبط جمع‌آوری شدند و پس از ورود در نرم افزار SPSS، تحت آنالیزهای کای اسکوار، T مستقل و ROC قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران، ۵۵/۸۶±۱۴/۲۹ سال و مورثالیتی ۲/۸۶٪ بوده است. بین نشت آناستوموز لگنی بعد از عمل جراحی LAR با سایر عوارض بعد از عمل جراحی و نیز In-hospital mortality ارتباط معناداری یافت شد ( $P<0/05$ ). میانگین سنی افرادی که لیک آناستوموز داشتند به طور معناداری از گروه دیگر بیشتر بود ( $P<0/05$ ). میزان میانگین CRP در روزهای دوم، چهارم، و ششم، به طور معناداری در گروه دارای نشت آناستوموز از گروه دیگر بیشتر بوده است ( $P<0/05$ ). توانایی بیشتر CRP روز ششم در تمایز دقیق موارد دارای لیک آناستوموز و گروه فاقد آن با AUC (area under the curve) برابر با ۰/۸۸ نشان داده شد.

**نتیجه‌گیری:** سطح سرمی CRP به ویژه در روز ششم بعد از جراحی، می‌تواند یک فاکتور پیش‌گویی کننده مفید برای ارزیابی نشت آناستوموز در بیمارانی که تحت LAR قرار گرفته‌اند باشد که با مداخله درمانی مناسب نیز، امکان کاهش عوارض متعاقب آن وجود خواهد دارد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.  
**منبع حمایت کننده:** حامی مالی ندارد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۱  
تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۵/۲۴

### شیوه استناد به این مقاله:

Keramati MR, Fazeli AR, Karimi AM, Ahmadi-Tafti SM, Behboudi B, Keshvari A, Fazeli MS, Kazemini A. Evaluation of the Relationship between Serum CRP Level and Pelvic Anastomotic Leakage in the First Days after Low Anterior Resection Surgery in Patients with Rectal Cancer. Razi J Med Sci. 2024(14 Aug);31.89.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

## Evaluation of the Relationship between Serum CRP Level and Pelvic Anastomotic Leakage in the First Days after Low Anterior Resection Surgery in Patients with Rectal Cancer

- Mohammad Reza Keramati:** Division of Colorectal Surgery, Colorectal Research Center, Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\* Corresponding Author) [mr-keramati@tums.ac.ir](mailto:mr-keramati@tums.ac.ir)
- Amir Reza Fazeli:** Division of Colorectal Surgery, Colorectal Research Center, Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- Amir Masoud Karimi:** Division of Colorectal Surgery, Colorectal Research Center, Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- Seyed Mohsen Ahmadi-Tafti:** Division of Colorectal Surgery, Colorectal Research Center, Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- Behnam Behboudi:** Division of Colorectal Surgery, Colorectal Research Center, Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- Amir Keshvari:** Division of Colorectal Surgery, Colorectal Research Center, Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- Mohammad Sadegh Fazeli:** Division of Colorectal Surgery, Colorectal Research Center, Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- Alireza Kazemeini:** Division of Colorectal Surgery, Colorectal Research Center, Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** Colorectal cancer is the third leading cause of cancer-related deaths globally. Despite advancements in chemotherapy and radiotherapy for rectal cancer, surgical resection remains the primary treatment. Among various surgical techniques, low anterior resection (LAR) is particularly common. However, the procedure's complication rates are significant. Anastomotic leakage, a serious complication post-rectal resection, occurs in 1-19% of cases and can result in prolonged hospital stays, infections, permanent stoma formation in 25% of patients, and even mortality. Patients with anastomotic leakage often require surgical intervention to prevent death. In such cases, most surgeons choose anastomosis takedown with the Hartmann procedure, which is complex and carries significant risks. Consequently, many patients face permanent stomas, negatively impacting their quality of life. Therefore, preventing anastomotic leakage is crucial. Diagnosing anastomotic leakage is challenging and often delayed. Clinical assessments by surgeons have low predictive value for this complication, and there is frequently a lag between the onset of leakage and changes in vital signs or leukocyte counts. C-reactive protein (CRP), an acute phase serum protein, rises following rectal resection and may indicate postoperative infectious complications, including anastomotic leakage. This study aims to evaluate serum CRP levels post-LAR in rectal cancer patients, assessing its association with anastomotic leakage.

**Methods:** This prospective cohort study included rectal cancer patients who underwent LAR surgery at Imam Khomeini Hospital in Tehran during 2021-2022. Based on inclusion and exclusion criteria, 66 patients were selected. Inclusion criteria involved patients undergoing LAR for rectal cancer, while exclusion criteria included immunodeficiency, previous abdominal surgeries, and incomplete data. Eligible patients were followed post-surgery, and demographic data (age, sex, BMI, diabetes history, smoking, distant metastases, neoadjuvant chemoradiotherapy history, TNM staging, leukocyte levels on postoperative days two, four, and six, complications, hospital stay length, and mortality rate) were collected. Serum CRP levels were assessed on postoperative days two, four, and six. Anastomotic leakage was identified based on clinical and radiological findings, and patients were categorized into leakage and non-leakage groups. The incidence of anastomotic leakage and its relationship with clinical/laboratory factors were statistically analyzed. The predictive value of

### Keywords

Anastomosis leakage,  
C-Reactive Protein,  
Rectal cancer,  
Lower anterior resection

Received: 02/03/2024

Published: 14/08/2024

postoperative serum CRP levels for early detection of anastomotic leakage was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves, and CRP levels were compared between the two groups across different postoperative days.

**Results:** The study included 66 patients (43 men, 23 women), aged 25-77. Anastomotic leakage occurred in 23.3% of men and 26.1% of women. Among the participants, 10.6% had diabetes and 16.7% smoked. Notably, 57.1% of diabetics and 27.3% of smokers experienced anastomotic leakage. 75.8% received neoadjuvant chemotherapy, and 80.3% had neoadjuvant radiotherapy, with leakage observed in 28% and 26.4%, respectively. 15.2% had distant metastases, with anastomotic leakage in 40% of these cases. Two patients (3.86%) died within 30 days post-surgery, both with a history of leakage and infection. Anastomotic leakage incidence by TMN stage was 33.3% for stage one, 23.5% for stage two, 41.2% for stage three, and 80% for stage four. Chi-square tests assessed the correlation between postoperative pelvic anastomotic leakage and factors like sex, diabetes history, smoking, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant radiotherapy, postoperative complications, in-hospital mortality, and distant metastasis. Significant associations were found between leakage and postoperative complications and in-hospital mortality ( $p=0.000$  and  $0.001$ , respectively). No significant associations were observed for other factors. No significant correlation was found between leakage and TMN stage ( $p=0.148$ ), but a significant association was observed between leakage and age groups ( $p=0.001$ ). Independent t-tests comparing mean serum leukocyte levels indicated no statistical significance ( $p$ -values of 0.20, 0.07, and 0.06 on days two, four, and six, respectively). Mean CRP levels were 100.5 mg/L (leakage group) and 72.42 mg/L (non-leakage group) on day two, 105.68 mg/L and 75.92 mg/L on day four, and 153.12 mg/L and 103.16 mg/L on day six. Independent t-tests comparing CRP levels indicated significance ( $p$ -values of 0.0001, 0.0100, and 0.0000) across these days. ROC curve analysis established cut-off values of 98 mg/L for CRP on days two, four, and six, maximizing sensitivity and specificity for predicting leakage.

**Conclusion:** In our study, CRP levels on days two, four, and six were significantly higher in the leakage group. ROC analysis yielded cut-off values of 98 mg/L on postoperative days two, four, and six, demonstrating higher predictive power for leakage on day six. Previous studies also identified CRP as a predictor of anastomotic leakage. Ortega-Deballon et al. found CRP on days two and four as strong predictors of leakage and other septic complications, with day four showing areas under the curve of 0.804 and 0.787. Their cut-off of 125 mg/L on day four showed high sensitivity and negative predictive value for leakage. In our study, serum leukocyte levels in the leakage group exceeded those of the control group on all assessed days, though differences were not statistically significant. The consideration of WBC as a marker for leakage has been sparsely addressed, with some researchers reporting no significant correlation. Our findings revealed that 55.17% of patients with anastomotic leakage experienced other complications, and all patients with these complications also demonstrated leakage during hospitalization. Among those with leakage, 25% had diabetes, while 6% of the control group were diabetic, indicating a higher prevalence in the leakage group. Xiaoti Lin et al.'s meta-analysis linked diabetes independently with increased mortality risk due to leakage in colorectal surgeries, while Ziegler et al. found no impact on leakage but indicated higher mortality among diabetic patients with leakage. The average age of patients with leakage was significantly greater than that of the control group. Other studies also indicated that age correlates significantly with leakage risk. Lin et al. identified age over 70 as an independent risk factor for leakage.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Keramati MR, Fazeli AR, Karimi AM, Ahmadi-Tafti SM, Behboudi B, Keshvari A, Fazeli MS, Kazemini A. Evaluation of the Relationship between Serum CRP Level and Pelvic Anastomotic Leakage in the First Days after Low Anterior Resection Surgery in Patients with Rectal Cancer. *Razi J Med Sci.* 2024(14 Aug);31.89.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

## مقدمه

سرطان کولورکتال سومین عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است (۱، ۲). درمان سرطان های کولورکتال و به ویژه سرطان رکتوم، علاوه بر بهبودی عامل اصلی و کنترل موضعی، شامل حفظ عملکرد اسفنکتر، عملکرد مثانه و فعالیت جنسی می باشد (۳). با وجود پیشرفت های اخیر شیمی درمانی و رادیوتراپی برای سرطان کولورکتال، رزکسیون جراحی همچنان درمان غالب است. در میان روش های جراحی مختلف برای سرطان کولورکتال، روش low anterior resection (LAR) یکی از روش های پرطرفدار است (۴) لازم به ذکر است در گذشته، بیماران مبتلا به سرطان رکتوم (میانی تا دیستال) باید تحت رزکسیون ابدومینوپرینئال (Abdominoperineal resection) قرار می گرفتند تا به کلیانس انکولوژیکال کافی برسند. با پیشرفت در زمینه تجهیزات و تکنیک های جراحی، روش low anterior resection یا LAR با آناستوموز کولورکتال یا کولوآنال به روش انتخابی تبدیل شده است. این امر باعث حفظ اسفنکتر بدون به خطر انداختن نتیجه انکولوژیک می شود. جراحی LAR طور کلی، به عنوان رزکسیون تعریف می شود که در آن، سطح آناستوموز زیر رفلکشن صفاقی است که خطر نشت آناستوموز به میزان قابل توجهی افزایش می یابد (۵).

از میان عوارض قابل انتظار، anastomotic leakage یا لیک آناستوموز، یک عارضه ی جدی و خطرناک پس از رزکسیون رکتوم است که شیوع ۱-۱۹ درصد دارد (۶). این عارضه می تواند باعث مواردی همچون افزایش طول دوره بستری در بیمارستان، بروز عفونت صفاقی و لگنی پس از عمل که ممکن است تکثیر و مهاجرت سلول های سرطانی را افزایش دهد و نیز تعبیه استومی دائمی در ۲۵ درصد بیماران و بعضاً مرگ و میر گردد (۷-۱۱). بیماران مبتلا به نشت آناستوموز با وخامت علائم بالینی، سپسیس یا نارسایی چند عضوی، معمولاً برای جلوگیری از مرگ و میر نیاز به مداخله جراحی دارند. در این موقعیت ها، اکثر جراحان برداشتن آناستوموز و روش هارتمن را انجام می دهند. در این بیماران، معکوس کردن روش هارتمن پیچیده است و با خطرات جراحی قابل توجهی همراه است فلذا نهایتاً با

استومی دائمی مواجه می شوند که ممکن است تأثیر منفی قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیمار داشته باشد و بر سلامت جسمی و روانی تأثیر بگذارد. در نتیجه به طور کلی جلوگیری از این عارضه یعنی لیک آناستوموز در بیماران بسیار حائز اهمیت می باشد (۱۲).

چالش دیگر این است که اگرچه برخی از نشت ها در روزهای ابتدایی بعد از جراحی ظاهر می شوند، برخی دیگر می توانند با سیر پنهان تری ظاهر شوند و از نظر بالینی تا ۸-۱۲ روز بعد از عمل آشکار شوند (۱۰).

ریسک فاکتورهای این عارضه با موقعیت پایین تومور، جنسیت مرد، چاقی، مصرف استروئید، سیگار کشیدن، خونریزی حین جراحی و ... ارتباط دارد (۷، ۱۳). علاوه بر آن، ایسکمی یا تنش در محل آناستوموز و هماتوم های پره ساکرال یا کالکشن مایع، می توانند منجر به عفونت های زمینه ای گردند که بیماران را مستعد نشت آناستوموز می کنند (۱۴). مطالعات نشان داده اند که ارزیابی بالینی جراحان، ارزش پیش گویی کننده پایینی برای لیک آناستوموز جراحی دارد. بنابراین، با توجه به عوارض سنگین ناشی از نشت آناستوموز، تحقیقات در جهت پیدا کردن روش هایی برای تشخیص بهتر نشت آناستوموزها ضروری می باشد (۱۵). تشخیص زودهنگام نه تنها توانایی کاهش مرگ و میر و کوموربیدیتی را دارد بلکه می تواند منجر به کاهش عود سرطان در دراز مدت شود (۱۶).

پروتئین واکنش پذیر C (CRP) یک پروتئین واکنش دهنده فاز حاد سرم است که تقریباً منحصراً در کبد تولید می شود. این پروتئین در پاسخ به تحریک توسط سایتوکین های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۶ و Tumor Necrosis Factor (TNF) آزاد می گردد (۱۷). به دلیل نیمه عمر کوتاه و نسبتاً ثابت (۱۹ ساعت)، CRP یک نشانگر قابل اعتماد، اما غیراختصاصی التهاب حاد است و به عنوان شاخص اولیه عوارض عفونی پس از جراحی شکم مورد بررسی قرار گرفته است (۱۸-۲۰). هم چنین نشان داده شده است که افزایش CRP به دنبال رزکسیون رکتوم برای کانسر رکتوم، پیش بینی کننده عوارض عفونی پس از عمل، از جمله لیک آناستوموز است و ممکن است نشانگر نشت آناستوموز باشد (۱۰، ۲۱، ۲۲).

مطالعه ای که در سال ۲۰۱۰ توسط Pablo

به‌عنوان یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده مؤثر شناخته شد (۱۴).

در سال ۲۰۲۰، Stephensen و همکاران یک مطالعه آینده‌نگر چند مرکزی را انجام دادند که به ارزیابی تغییرات سطح CRP در بیماران بزرگسال تحت جراحی رزکسیون کولورکتال پرداخته بود. در این مطالعه، ۹۳۳ بیمار از ۲۰ مرکز در استرالیا، نیوزیلند، انگلستان و اسکاتلند بررسی شدند. ۴۱ نفر از بیماران دچار نشت آناستوموز شدند. نتایج نشان داد که افزایش بیش از ۵۰ میلی‌گرم در لیتر در سطح CRP بین هر ۲ روز بعد از جراحی، حساسیت ۸۵ درصدی برای تشخیص نشت آناستوموز داشت و تغییرات در روزهای ۳ تا ۵ پس از عمل بالاترین حساسیت (۹۶ تا ۹۷ درصد) را برای پیش‌بینی نیاز به مداخله جراحی داشت (۲۵).

در سال ۲۰۱۳، Denise E. Yeung و همکاران یک متا‌آنالیز را منتشر کردند که بررسی می‌کرد آیا میانگین سطح CRP در بیماران دچار نشت آناستوموز بعد از جراحی‌های روده‌ای با بیماران بدون نشت متفاوت است یا خیر. این مطالعه شامل ۲۳ مقاله با ۶۶۴۷ بیمار بود و یافته‌ها حاکی از آن بود که نشت آناستوموز با سطوح بالای CRP در روزهای اول تا هفتم پس از جراحی مرتبط است. نتایج تحلیل ROC نشان داد که در روز سوم بعد از جراحی، سطح CRP بالای ۱۴۸ میلی‌گرم بر لیتر می‌تواند به‌عنوان یک مقدار مرزی برای پیش‌بینی نشت آناستوموز با حساسیت و اختصاصیت ۹۵ درصد استفاده شود (۱۱).

به طور کلی، مطالعات پیشین سعی در شناسایی بیومارکرهایی داشته‌اند که در تشخیص زودهنگام نشت آناستوموز به‌عنوان یک عارضه‌ی قابل توجه جراحی‌های کولورکتال کمک کنند. در این میان، CRP یکی از پرطرفدارترین نشانگرهای زیستی در پژوهش‌های اخیر بوده است. بر همین اساس، در این مطالعه ما بر آن شدیم تا با ارزیابی سطح سرمی CRP بعد از اعمال جراحی LAR در بیماران مبتلا به کانسر رکتوم با آناستوموز‌های کولورکتال، به بررسی ارتباط آن با بروز

Ortega-Deballon و همکاران در فرانسه انجام شد، نشان داد که سطح CRP بین روزهای دوم تا چهارم بعد از جراحی به‌عنوان یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده قوی برای نشت آناستوموز به کار می‌رود. در این مطالعه، سطح cut-off برای CRP برابر ۱۲۵ میلی‌گرم در لیتر تعیین شده است، که دقت تشخیصی آن بین ۷۱٫۵ تا ۸۴٫۵ درصد بود (۲۳).

در سال ۲۰۱۲ Almeida و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی ۱۷۳ بیماری که تحت جراحی کولورکتال با آناستوموز قرار گرفته بودند پرداختند. در این مطالعه میزان CRP و شمارش کامل سلول‌های خونی آن‌ها با نشت آناستوموز با گروه بیمارانی که بعد از آناستوموز دچار نشت نشده بودند مورد مقایسه قرار گرفتند. میانگین روزانه‌ی سطح سرمی CRP به طور معنی‌داری در گروه بیماران با نشت آناستوموز بالاتر بود که از روز دوم بعد از عمل، این اختلاف معنادار مشاهده شده و تا زمان تشخیص نشت آناستوموز همچنان معنادار باقی مانده بود. میزان Cut-off ۱۴۰ میلی‌گرم بر لیتر در روز سوم بعد از عمل جراحی دارای بالاترین حساسیت (۷۸٪) و ویژگی (۸۶٪) برای تخمین خطر نشت آناستوموز گزارش شد. در مقایسه میانگین WBC بعد از عمل جراحی، هیچ تفاوت آماری معناداری تا روز ششم بعد از عمل جراحی در بین دو گروه مشاهده نشد (۲۴).

در سال ۲۰۱۷، مطالعه‌ای توسط Reynolds و همکاران در ایرلند به بررسی سطح CRP در پیش‌بینی لیک آناستوموز بعد از رزکسیون قدامی رکتوم پرداخت. این مطالعه گذشته‌نگر شامل ۲۱۱ بیمار بود و نتایج آن نشان داد که میانگین سطح CRP در روزهای ۵ تا ۷ پس از عمل در بیماران دچار لیک آناستوموز، به‌طور معناداری بیشتر از بیماران بدون نشت بود. سطح CRP برابر با ۱۳۲ میلی‌گرم در لیتر در روز پنجم تحت آنالیز ROC قرار گرفت و با دقت تشخیصی ۷۵ درصد، حساسیت ۷۰ درصد، و ویژگی ۷۶٫۶ درصد مشخص شد. این یافته‌ها نشان داد که استفاده از CRP می‌تواند به تشخیص زودهنگام لیک آناستوموز کمک کند و این نشانگر

نشت آناستوموز بپردازیم.

## روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه کوهورت آینده نگر (مشاهده ای، توصیفی، تحلیلی) است. تمامی بیماران مبتلا به کنسر رکتوم که در بخش جراحی کولورکتال بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۱۴۰۰ تحت عمل جراحی low anterior resection قرار گرفته‌اند، با در نظر گیری معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند. معیار ورود، بیمارانی که تحت عمل جراحی LAR در زمینه ی کنسر رکتوم قرار گرفته و معیارهای خروج شامل بیماران مبتلا به نقص ایمنی، داشتن سابقه قبلی جراحی های شکمی، و موارد دارای نقص در اطلاعات گردآوری شده، بوده است. گفتنی است طبق محاسبات آماری انجام شده، حجم نمونه برابر با ۵۹ برآورد شده بوده است که در نهایت، مطالعه‌ی ما تعداد ۶۶ بیمار را مورد بررسی قرار داد.

بیمارانی که دارای معیارهای ورود مطالعه بودند، پیگیری شده و پس از جراحی LAR، با استفاده از یک فرم جمع آوری اطلاعات، اطلاعات دموگرافیک ایشان شامل سن و جنس، نمایه توده بدنی، سابقه دیابت و مصرف دخانیات، متاستاز دوردست، سابقه کمورادیوتراپی نئوادجوانت، TNM staging تومور، سطح لکوسیت سرمی در روزهای دوم، چهارم، و ششم بعد از جراحی، عوارض بعد از عمل (عفونت‌ها شامل عفونت زخم، عفونت مجاری ادراری، پنومونی یا عفونت central line)، طول مدت بستری، و میزان مرگ و میر جمع آوری شد. هم چنین بعد از جراحی در روزهای دوم، چهارم، و ششم بعد از عمل، سطح CRP سرم بررسی شد که تعیین این روزها با بررسی یافته‌های حاصل از بررسی متون علمی مشابه با مطالعه حاضر و همچنین نظرات حاصل از تجارب اساتید صاحب نظر حاصل شد. هم چنین بروز نشت آناستوموز با استفاده از مشخصه‌های بالینی و رادیولوژیک به عنوان پیامد اولیه مطالعه در نظر گرفته شد و بر اساس وجود یا عدم وجود لیک، بیماران در دو گروه قرار گرفتند. نشت آناستوموز تحت عنوان نشت محتویات luminal از محل

جراحی آناستوموز بین دو احشا توخالی که توسط stapler و یا توسط بخیه به یکدیگر متصل شده‌اند در نظر گرفته شد. در پایان بازه زمانی مورد مطالعه، میزان بروز نشت آناستوموز کولورکتال در بیماران تعیین شد و سپس ارتباط بروز نشت آناستوموز با فاکتور های آزمایشگاهی و بالینی با استفاده از روش های آماری تعیین شد. هم چنین، ارزش پیش گویی کننده سطح سرمی CRP بعد از عمل جراحی در تشخیص زودهنگام بروز نشت آناستوموز با استفاده از نمودار ROC تعیین شد و نیز سطح سرمی CRP بین دو گروه در روز های مختلف مورد مقایسه قرار گرفت. داده ها پس از جمع آوری در نرم افزار SPSS (V. 25) وارد شدند و تحت آنالیز قرار گرفتند.

در خصوص ملاحظات اخلاقی، با توجه به اینکه مطالعه مداخله ای نبوده بلکه به صورت پرونده خوانی می باشد فلذا هزینه ای به بیماران تحمیل نگردید. رضایت نامه کتبی از بیماران اخذ نشد؛ اما در مواردی که نیاز به برقراری ارتباط با بیماران و اخذ شرح حال بود، اهداف مطالعه و سؤالات به طور کامل برای بیماران توضیح داده شد. مجری متعهد گردید که از ذکر نام و نام خانوادگی بیماران در پایان نامه، مقاله و کلیه اسناد و مدارک مرتبط با آن خودداری نماید و همچنین مجری متعهد گردید که کد گذاری اطلاعات جهت محرمانه نگه داشتن و حفظ اسرار بیماران در تمام مراحل اجرای طرح به درستی انجام شود. همچنین مجری متعهد گردید که هیچ یک از اموری که طی این تحقیق رصد شده است، خارج از مراقبت استاندارد نباشد و همگی روتین و استاندارد درمان باشند. مجوز و معرفی نامه از امور دانشگاهی بیمارستان جهت ارائه به مرکز مورد مطالعه و هماهنگی با آنان قبل از جمع آوری داده‌ها اخذ شد.

داده‌ها وارد نرم افزار آماری SPSS (V. 25) شد و برای تحلیل اطلاعات توصیفی از شاخص های مرکزی و شاخص های پراکندگی استفاده شد. ارزش پیش گویی کننده سطح سرمی CRP بعد از عمل جراحی در تشخیص زودهنگام بروز نشت آناستوموز با استفاده از نمودار receiver operating characteristic (ROC) نام

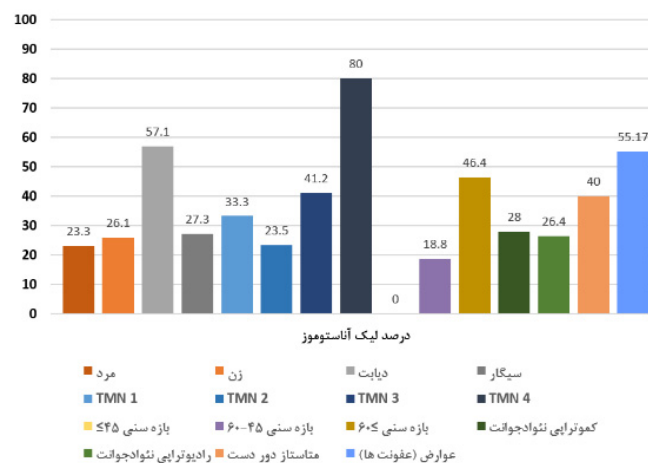
دیابتیک بودند و ۱۱ بیمار (۱۶٫۷٪) مصرف دخانیات داشته اند. ۴ بیمار معادل ۵۷٫۱٪ دیابتیک ها و ۳ بیمار معادل ۲۷٫۳٪ افرادی که مصرف دخانیات داشتند، لیک آناستوموز نشان دادند. ۵۰ بیمار (۷۵٫۸٪) تحت کموتراپی نئوادجوانت و ۵۳ بیمار (۸۰٫۳٪) تحت رادیوتراپی نئوادجوانت قرار گرفته بودند که از میان آن ها به ترتیب ۱۴ بیمار (۲۸٪) و ۱۴ بیمار (۲۶٫۴٪) لیک آناستوموز نشان دادند. هم چنین از میان بیماران، ۱۰ بیمار (۱۵٫۲٪) متاستاز دوردست داشتند که از میان آن ها ۴ بیمار (۴۰٪) لیک آناستوموز نشان دادند. به طور کلی، میانگین مدت بستری در بیمارستان،  $10,08 \pm 4,04$  روز بوده است. از میان بیماران، ۲ بیمار در طول مدت ۳۰ روز پس از جراحی فوت شدند (معادل مورتالیتی ۳٫۸۶٪) که یکی از بیماران، یک مرد ۷۰ ساله و دیگری یک زن ۵۹ ساله بود که هر دو سابقه ی لیک و عفونت در سیر بستری را دارا بودند. در صد لیک آناستوموز در موارد دارای کدسر TMN ۱ استیج یک ۳۳٫۳٪ (بیمار، ۱) استیج دو ۲۳٫۵٪ (۴ بیمار)، در استیج سه ۴۱٫۲٪ (بیمار، ۷) در استیج چهار ۸۰٪ (۴ بیمار)، بوده است. بازه‌های سنی طبق visual binning انجام شده، برابر با کوچک تر یا مساوی ۴۵، ۴۵-۶۰ سال و بیشتر یا مساوی ۶۰ بوده است که در بازه اول ۰٪ بیماران، بازه ی سنی دوم ۱۸٫۸٪ بیماران (۳ بیمار)، و در بازه ی

تعیین شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی سطح سرمی CRP (cut-off) در تأیید نشت آناستوموز کولورکتال محاسبه شد و هم چنین از آنالیزهای کای اسکوار و T مستقل برای بیان آمار تحلیلی استفاده شد. سطح معنی داری کمتر از ۰٫۰۵ در نظر گرفته شد ( $P < 0,05$ ).

## یافته‌ها

در این پژوهش ۶۶ بیمار شامل ۴۳ مرد (معادل ۶۵٫۲٪) و ۲۳ زن (معادل ۳۴٫۸٪) وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران،  $55,86 \pm 14,29$  سال بوده است. کم ترین سن مربوط به یک مرد ۲۵ ساله و بالاترین سن مربوط به یک مرد ۷۷ ساله بوده است (رنج ۷۷-۲۵).

به طور کلی، در ۱۶ بیمار (۲۴٫۲٪) لیک آناستوموز و در ۲۹ بیمار (۴۳٫۹٪) سایر کامپلیکیشن‌ها (عفونت‌ها شامل عفونت زخم، عفونت مجاری ادراری، پنومونی، یا عفونت central line) دیده شد. ۱۶ بیمار معادل ۵۵٫۱۷٪ افرادی که در سیر بستری کامپلیکیشن‌های عنوان شده را نشان دادند، در سیر بستری لیک آناستوموز نیز نشان دادند. به تفکیک جنسیت، لیک آناستوموز در ۲۳٫۳٪ مردان (۱۰ بیمار مرد)، و در ۲۶٫۱٪ زنان (۶ بیمار زن) دیده شد. از بین بیماران مورد مطالعه، ۷ بیمار (۱۰٫۶٪)



نمودار ۱- درصد لیک آناستوموز بر حسب متغیرهای مورد مطالعه

جدول ۱- بررسی ارتباط بین نشت آناستوموز لگنی بعد از عمل جراحی LAR با متغیرهای مورد مطالعه

P Value	گروه بدون نشت آناستوموز	گروه دارای نشت آناستوموز	متغیرها
۰,۷۹۰	۶۶٪ نفر ۳۳	۶۲,۵٪ نفر ۱۰	مرد
	۳۴٪ نفر ۱۷	۳۷,۵٪ نفر ۶	زن
۰,۰۵۳	۶٪ نفر ۳	۲۵٪ نفر ۴	سابقه ابتلا به دیابت
۰,۵۳۲	۱۶٪ نفر ۸	۱۸,۸٪ نفر ۳	سابقه مصرف دخانیات
۰,۱۷۹	۷۲٪ نفر ۳۶	۸۷,۵٪ نفر ۱۴	شیمی درمانی نئوآدجوانت
۰,۳۳۲	۷۸٪ نفر ۳۹	۸۷,۵٪ نفر ۱۴	رادیوتراپی نئوآدجوانت
۰,۰۰۰	۲۸٪ نفر ۱۴	۱۰۰٪ ۰٪	عوارض بعد از عمل جراحی (عفونت)
۰,۰۰۱	۰٪ نفر ۰	۱۲,۵٪ نفر ۲	In-hospital mortality
۰,۱۹۱	۱۲٪ نفر ۶	۲۵٪ نفر ۴	متاستاز دوردست

آناستوموز لگنی بعد از عمل جراحی LAR با TMN stage ارتباط معناداری وجود ندارد (P Value=۰,۱۴۸). اما ارتباط بین نشت آناستوموز لگنی بعد از عمل جراحی LAR با بازه های سنی (طبق visual binning عنوان شده) معنادار بوده است (P Value=۰,۰۰۱) (جدول ۱).

میانگین سطح لکوسیت سرم در گروهی که لیک داشتند و گروه دیگر به ترتیب در روز دوم،  $9,81 \pm 1,86$  و  $10,43 \pm 2,99$  و در روز چهارم،  $8,11 \pm 1,86$  و  $8,68 \pm 2,22$  و در روز ششم  $11,39 \pm 1,75$  و  $11,91 \pm 1,91$  بوده است. با استفاده از آزمون T مستقل میانگین سطح لکوسیت سرم بین این دو گروه مقایسه شد که معنادار نبود و نتایج نشان داد که P Value در روزهای دوم، چهارم و ششم به ترتیب،  $0,007$ ،  $0,020$ ،  $0,006$  بوده است.

میانگین CRP، در روز دوم در گروه دارای لیک آناستوموز  $100,5$  و در گروه دیگر  $72,42$  بوده است. در روز چهارم میانگین CRP در گروه دارای لیک آناستوموز  $105,68$  و در گروه دیگر  $75,92$  و در روز

سوم  $46,4\%$  بیماران (۱۳ بیمار) لیک آناستوموز نشان دادند.

در نمودار ۱، در صد لیک آناستوموز بر حسب متغیرهای گوناگون مورد مطالعه، نشان داده شده است. جهت بررسی ارتباط بین نشت آناستوموز لگنی بعد از عمل جراحی LAR با جنسیت، سابقه ابتلا به دیابت، سابقه مصرف دخانیات، شیمی درمانی نئوآدجوانت، رادیوتراپی نئوآدجوانت، عوارض بعد از عمل جراحی (عفونت)، In-hospital mortality، و متاستاز دوردست آزمون کای اسکوار انجام شد که P Value محاسبه شده به ترتیب برابر با  $0,790$ ،  $0,053$ ،  $0,179$ ،  $0,332$ ،  $0,000$ ،  $0,001$  و  $0,191$  محاسبه شد. بنابراین بین نشت آناستوموز لگنی بعد از عمل جراحی LAR با عوارض بعد از عمل جراحی (عفونت) شامل عفونت زخم، عفونت مجاری ادراری، پنومونی یا عفونت (central line) و نیز In-hospital mortality ارتباط معناداری یافت شد و در سایر موارد ارتباط معنادار نبوده است که نتایج در جدول ۲، مشهود است. از سوی دیگر آزمون کای اسکوار نشان داد که بین نشت

۸

**جدول ۲-** بررسی و مقایسه مقادیر میانگین CRP، cut-off value، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، و ارزش اخباری منفی متناظر بین روزهای دوم، چهارم، و ششم پس از جراحی

روز ششم پس از جراحی	روز چهارم پس از جراحی	روز دوم پس از جراحی	
۱۵۳.۱۲۵۰	۱۰۵.۶۸۷۵	۱۰۰.۵۰۰۰	میانگین CRP در گروه دارای لیک آناستوموز
۱۰۳.۱۶	۷۵.۹۲	۷۲.۴۲	میانگین CRP در گروه بدون لیک آناستوموز
۰.۰۰۰۰۵	۰.۰۱	۰.۰۰۰۰۱	P Value
۰.۸۶	۰.۷۴	۰.۷۹	AUC
۱۱۷.۰۰۰۰	۹۸.۰۰۰۰	۹۸.۰۰۰۰	Cut-off CRP
۰.۸۷۵	۰.۶۲۵	۰.۷۵۰	Sensitivity
۰.۸۸۰	۰.۸۸۰	۰.۸۶۰	Specificity
۷۰	۶۲.۵	۶۳.۲	PPV (%)
۹۵.۷	۸۸	۹۱.۵	NPV (%)

CRP: C-reactive protein; AUC: area under curve; PPV: positive predictive value; NPV: Negative predictive value

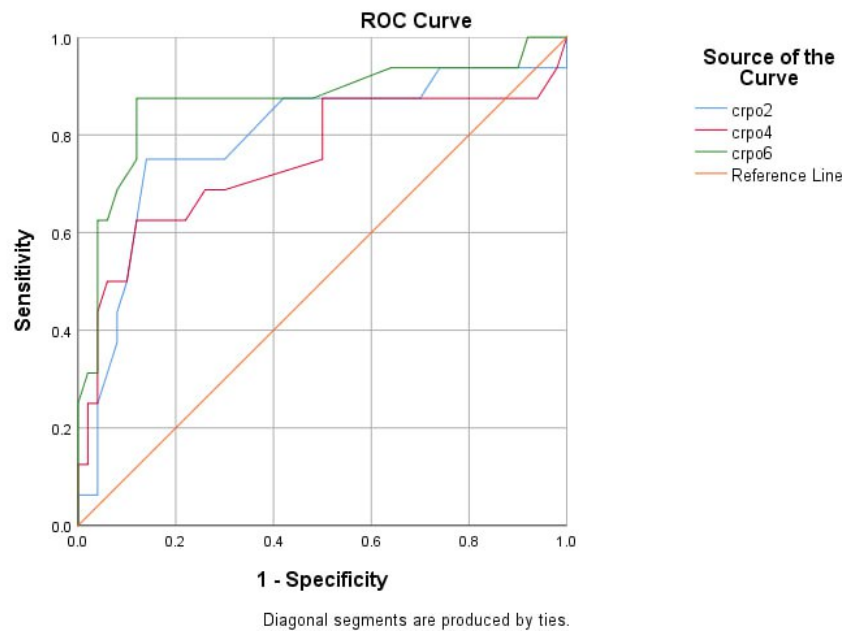
ششم میانگین CRP در گروه دارای لیک آناستوموز ۱۵۳،۱۲ و در گروه دیگر ۱۰۳،۱۶ بوده است. آزمون T مستقل انجام شده که میانگین میزان CRP را بین دو گروهی که لیک نشان دادند و لیک نداشتند مقایسه کرد، نشان داد که P Value محاسبه شده در روزهای دوم، چهارم، و ششم به ترتیب ۰،۰۱۰۰، ۰،۰۰۰۱ و ۰،۰۰۰۰ بوده است که میزان CRP در این روزها، به طور معناداری در گروه دارای نشت آناستوموز از گروه بدون نشت آناستوموز بیشتر بوده است. بر اساس ارزیابی منحنی های ROC (نمودار ۲)، مقدار cut-off ۹۸ میلی گرم در لیتر، و ۱۱۷ میلی گرم در لیتر، به ترتیب در روزهای دوم، چهارم، و ششم بعد از جراحی حساسیت و ویژگی CRP سرم را در پیش بینی خطر نشت به حداکثر رساندند (جدول ۲). هم چنین نواحی زیر منحنی برای ارزیابی دقت در نشت های آناستوموز در روزهای دوم، چهارم و ششم بعد از جراحی در جدول ۲ نشان داده شده است که حاکی از توانایی بیشتر CRP روز ششم در تمایز دقیق موارد دارای لیک آناستوموز و گروه فاقد آن می باشد و در واقع قدرت تمایز یا دقت بالاتری در پیش بینی نشتی دارد.

ششم میانگین CRP در گروه دارای لیک آناستوموز ۱۵۳،۱۲ و در گروه دیگر ۱۰۳،۱۶ بوده است. آزمون T مستقل انجام شده که میانگین میزان CRP را بین دو گروهی که لیک نشان دادند و لیک نداشتند مقایسه کرد، نشان داد که P Value محاسبه شده در روزهای دوم، چهارم، و ششم به ترتیب ۰،۰۱۰۰، ۰،۰۰۰۱ و ۰،۰۰۰۰ بوده است که میزان CRP در این روزها، به طور معناداری در گروه دارای نشت آناستوموز از گروه بدون نشت آناستوموز بیشتر بوده است. بر اساس ارزیابی منحنی های ROC (نمودار ۲)، مقدار cut-off ۹۸ میلی گرم در لیتر، و ۱۱۷ میلی گرم در لیتر، به ترتیب در روزهای دوم، چهارم، و ششم بعد از جراحی حساسیت و ویژگی CRP سرم را در پیش بینی خطر نشت به حداکثر رساندند (جدول ۲). هم چنین نواحی زیر منحنی برای ارزیابی دقت در نشت های آناستوموز در روزهای دوم، چهارم و ششم بعد از جراحی در جدول ۲ نشان داده شده است که حاکی از توانایی بیشتر CRP روز ششم در تمایز دقیق موارد دارای لیک آناستوموز و گروه فاقد آن می باشد و در واقع قدرت تمایز یا دقت بالاتری در پیش بینی نشتی دارد.

### بحث

پژوهش حاضر با هدف کلی "بررسی رابطه سطح سرمی CRP با وجود نشت آناستوموز لگنی در روزهای اولیه بعد از اعمال جراحی LAR در مبتلایان به کاذب رکتوم" انجام شد. به طور کلی یافته‌های مطالعه ما نشان داد که:

۱. در این پژوهش ۶۶ بیمار شامل ۴۳ مرد و ۲۳ زن



**نمودار ۲-** منحنی Receiver operator characteristic (ROC) جهت تحلیل cut-off سطح سرمی CRP در روزهای دوم، چهارم، و ششم پس از جراحی.

۴. میزان CRP در روزهای دوم و چهارم و ششم، به طور معناداری در گروه دارای نشت آناستوموز از گروه دیگر بیشتر بوده است. توانایی بیشتر CRP روز ششم در تمایز دقیق موارد دارای لیک آناستوموز و گروه فاقد آن نشان داده شد.

همان طور که اشاره شد، در مطالعه‌ی ما میزان CRP در روزهای دوم و چهارم و ششم، به طور معناداری در گروه دارای نشت آناستوموز از گروه دیگر بیشتر بوده است. بر اساس ارزیابی منحنی‌های ROC، مقدار cut-off ۹۸، ۹۸، و ۱۱۷ میلی گرم در لیتر به ترتیب در روز دوم، چهارم، و ششم بعد از جراحی، حساسیت و ویژگی CRP سرم را در پیش‌بینی خطر نشت به حداکثر رساند. هم‌چنین نواحی زیر منحنی، توانایی بیشتر CRP روز ششم را در تمایز دقیق موارد دو گروه نشان داد. مطالعات مشابهی وجود دارد که CRP را به عنوان یک مارکر پیش‌بینی‌کننده لیک آناستوموز معرفی کرده است. در این خصوص، مطالعه‌ی Ortega-Deballon و همکاران نشان داد که CRP در روزهای دوم و چهارم بعد از عمل، پیش‌بینی‌کننده خوبی برای

وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران،  $55.86 \pm 14.29$  سال بوده است و مورتالیتی، ۳،۸۶٪ بوده است.

۲. بیش از نیمی از دیابتیک‌ها و بیش از یک چهارم مصرف‌کنندگان دخانیات، لیک آناستوموز نشان دادند. درصد لیک آناستوموز در استیج ۴ TMN نسبت به بقیه استیج‌ها و در افراد مساوی یا بزرگتر از ۶۰ سال نسبت به سایر بازه‌های سنی بیشتر بود. همه‌ی افرادی که در سیر بستری آناستوموز را نشان دادند، سایر کامپلیکیشن‌ها (عفونت‌ها شامل عفونت زخم، عفونت مجاری ادراری، پنومونی، یا عفونت central line) را نیز تجربه کرده بودند.

۳. بین نشت آناستوموز لگنی بعد از عمل جراحی LAR با سایر عوارض بعد از عمل جراحی (عفونت‌ها شامل عفونت زخم، عفونت مجاری ادراری، پنومونی یا عفونت central line) و نیز In-hospital mortality ارتباط معناداری یافت شد. هم‌چنین میانگین سنی افرادی که لیک آناستوموز داشتند به طور معناداری از گروه دیگر بیشتر بود.

لیتر برای CRP در روز سوم پس از جراحی ارتباط معنی داری با وجود نشت آناستوموز دارد (۲۴). Lagoutte و همکاران مقدار cut-off ۱۲۵ میلی گرم در لیتر را در روز چهارم پس از جراحی گزارش کردند (۲۹). در حالی که Granero-Garcia و همکاران گزارش داد که cut-off ۱۳۵ میلی گرم در لیتر در روز پنجم پس از جراحی پیش‌بینی‌کننده خوبی برای نشت آناستوموز بود (۲۶). از طرفی دیگر، در مطالعه ما، میانگین سطح لکوسیت سرمی در گروهی که لیک آناستوموز داشتند، از گروه دیگر در تمامی روزهای برر سی (روزهای دوم، چهارم، و ششم بعد از جراحی) بیشتر بوده است هر چند تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبود. از جهت در نظرگیری WBC به عنوان نشانگر لیک آناستوموز، این مورد توسط برخی از محققین مورد بررسی قرار نگرفته است و یا گزارش شده است که ارتباطی با لیک آناستوموز وجود ندارد، اما آنها فقط بیماران دارای لیک آناستوموز علامت دار و مقادیر مقادیر ثابت را به جای سیر آن‌ها در نظر می‌گیرند (۳۰).

در مطالعه ما، بین نشت آناستوموز لگنی و نیز In-hospital mortality ارتباط معناداری یافت شد و مورتالیتی، ۳،۸۶٪ بوده است. هر چند نیاز است که جهت تأیید نتایج، این مطالعه در حجم نمونه‌های وسیع‌تر نیز انجام گردد. هم‌چنین میانگین طول مدت بستری در گروه لیک نسبت به گروه دیگر بیشتر بوده است (هرچند از نظر آماری معنادار نبود). مشابه با مطالعه ما، Kube و همکاران، به بررسی اثرات لیک آناستوموز با مرگ و میر و نیز پیامدهای آنکولوژیک پرداختند. طبق مطالعه ایشان، مرگ و میر بیمارستانی پس از لیک آناستوموز ۱۸/۶٪ بود که از مطالعه ما بیشتر بوده است. هم‌چنین در مطالعه آن‌ها درصد مورتالیتی ۲/۶٪ برای بیماران بدون لیک آناستوموز رپورت شد. عوارض ثانویه مربوط به لیک آناستوموز در ۶۲/۷٪ موارد رخ داد، در حالی که بیماران بدون لیک آناستوموز درصد متناظر ۱۹/۹٪ داشتند. در مطالعه ما، در ۵۵،۱۷٪ موارد لیک آناستوموز و سایر عوارض‌ها (شامل عفونت زخم، عفونت مجاری ادراری، پنومونی یا

نشت آناستوموز) به ترتیب با نواحی زیر منحنی ۰،۷۱۵ و ۰،۸۴۵) و سایر عوارض سپتیک بعد از عمل (نواحی زیر منحنی ۰،۸۰۴ و ۰،۷۸۷) بود که بالاترین دقت را در بین داده‌های بالینی و آزمایشگاهی نشان داد. طبق مطالعه ما، cut-off ۱۲۵ میلی گرم در لیتر برای CRP در روز چهارم پس از عمل، حساسیت ۸۱،۸٪ و ارزش اخباری منفی ۹۵،۸٪ را برای تشخیص نشت آناستوموز به همراه داشت. آن‌ها نتیجه گرفتند که CRP می‌تواند یک راه ساده برای اطمینان از ترخیص ایمن از بیمارستان پس از جراحی الکتیو کولورکتال باشد و بیماران با مقادیر CRP برابر با ۱۲۵ میلی گرم در لیتر در روز چهارم پس از عمل، نباید مرخص شوند (۲۳). هم‌چنین در مطالعه ما، Garcia-Granero و همکاران، پروکلسی تونین و CRP هر دو به عنوان پیش‌بینی‌کننده قابل اعتماد نشت آناستوموزی پس از رزکشن کولورکتال معرفی شدند که افزایش غلظت سرمی آن‌ها در روزهای ۳ تا ۵ بعد از عمل، ارزیابی دقیق بیمار را قبل از ترخیص ضروری می‌کند؛ اگرچه پروکلسی تونین پیش‌بینی‌کننده دقیق‌تری عنوان شد (۲۶). Su'a و همکاران در آنالیز ۱۱ مطالعه در مورد نشت آناستوموز، تنوع گسترده‌ای در مقادیر cut-off CRP، از ۹۴ تا ۱۹۰ میلی گرم در لیتر، در روز بعد از عمل شناسایی کردند که البته داروهایی مانند کورتیکواستروئیدها و استاتین‌ها نیز ممکن است این پاسخ را تغییر دهند، سطح سرمی CRP را کاهش دهند و تفسیر سطوح cut-off را تغییر دهند (۲۷). از سوی دیگر نشان داده شد که رویکرد جراحی نیز بر سطح سرمی CRP تأثیر می‌گذارد. Waterland و همکاران سطوح CRP بالاتری را در بیمارانی که تحت عمل جراحی باز قرار گرفتند، نسبت به افرادی که تحت عمل جراحی لاپاراسکوپی قرار گرفتند، نشان دادند. آنها گزارش کردند که سطح ۱۲۳،۵ میلی گرم در لیتر در روز چهارم پس از جراحی، پیش‌بینی‌کننده‌ترین برای نشت آناستوموز بود که مطالعه آنها فقط شامل جراحی‌های الکتیو کولورکتال بود (۲۸). Almeida و همکاران چندین نوع رزکشن کولورکتال را ارزیابی کردند و دریافتند که سطح cut-off ۱۴۰ میلی گرم در

و در مصرف‌کنندگان الکل در مقایسه با غیر الکی‌ها در بیماران که تحت رزکسیون کولون یا رکتوم با آناستوموز قرار گرفته بودند، افزایش یافت (۳۵). از سویی دیگر در مطالعه‌ی ما میانگین سنی گروهی که لیک آناستوموز را نشان دادند، به طور معناداری نسبت به گروه دیگر بیشتر بوده است. مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که سن به طور قابل توجهی با لیک آناستوموز مرتبط است. یک مطالعه آینده نگر بر روی بیماران تحت عمل جراحی سرطان رکتوم که توسط Lin و همکاران انجام شد، سن بالای ۷۰ سال را به عنوان یک عامل خطر مستقل برای لیک آناستوموز معرفی کرد (۳۶). همچنین، یک مطالعه گذشته نگر منتشر شده در سال ۲۰۰۸ توسط Jung و همکاران، که شامل ۱۳۹۱ بیمار تحت عمل جراحی سرطان رکتوم بود، نشان داد که سن بالای ۶۰ سال یک عامل خطر مستقل برای لیک آناستوموز است (۳۷). اما، در بعضی از مطالعات بررسی شده نیز، سن بیمار ارتباط آماری معنی داری با میزان لیک آناستوموز نداشت؛ به طور مثال، یک متاآنالیز انجام شده توسط Pommergaard و همکاران بر روی ۱۱۰۲۷۲ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، نشان داد که سن به طور قابل توجهی با لیک آناستوموز مرتبط نیست (۳۸). با این حال، در یک مطالعه گذشته نگر انجام شده توسط Bakker و همکاران، بر روی ۱۵۶۶۷ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، مشخص شد که افزایش سن یک عامل خطر مهم برای مرگ پس از لیک آناستوموز است که با ۳۰،۱٪ مرگ و میر در بیماران بالای ۸۰ سال در مقایسه با ۱۸،۳٪ مرگ در سنین ۶۵-۸۰ سال و ۵،۲٪ مرگ و میر در سن کم تر از ۶۵ سال همراه بود و از جهت آماری، تفاوت‌ها معنادار بودند (۳۹).

در مورد اثر شیمی درمانی نئوادجوانت و رادیوتراپی بر لیک آناستوموز نتایج متناقضی در مطالعات یافت می‌شود. در یک مطالعه گذشته نگر که توسط Park و همکاران بر روی ۱۶۰۹ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم در کره انجام شد، مشخص شد که شیمی درمانی نئوادجوانت با افزایش خطر لیک آناستوموز مرتبط نیست. با این حال، در زیر گروهی از بیماران بدون

عفونت central line داشتند)، هر دو دیده شدند و از سوی دیگر همه‌ی افرادی که در سیر بستری سایر عوارض شامل عفونت زخم، عفونت مجاری ادراری، پنومونی یا عفونت central line داشتند، در سیر بستری لیک آناستوموز را نیز نشان دادند. در مطالعه Kube و همکاران، کسانی که مبتلا به لیک آناستوموز بودند، نتایج انکولوژیک درازمدت ضعیف‌تری داشتند. به طور کلی آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که لیک آناستوموز بعد از عمل جراحی رزکشن تومور کولون با عوارض قابل توجه و میزان مرگ و میر بیمارستانی و با پیامدهای انکولوژیک ضعیف‌تر همراه است (۳۱). در مطالعه Krarup و همکاران، بروز لیک آناستوموز ۶/۴٪ بود که با افزایش مرگ و میر درازمدت همراه بود. آن‌ها نیز نتیجه‌گیری کردند که لیک آناستوموز به طور قابل توجهی با افزایش میزان عود و مرگ و میر طولانی مدت مرتبط بود که هم‌چنین آن‌ها لغو یا تأخیر در تجویز شیمی درمانی کمکی را به عنوان یکی از دلایل احتمالی این موضوع عنوان کردند (۳۲).

طبق نتایج مطالعه‌ی ما، از بین افرادی که لیک آناستوموز نشان دادند ۲۵٪ و از بین گروه دیگر ۶٪ دیابت داشتند؛ بنابراین میزان ابتلا به دیابت در بین افرادی که لیک آناستوموز داشتند، نسبت به گروه دیگر بیشتر بوده است (هرچند از نظر آماری معنادار نبود). در مطالعه‌ی متاآنالیز Xiaoti Lin و همکاران، برای اولین بار شواهد قوی ارائه شد که دیابت به طور قابل توجه و مستقلاً با افزایش خطر مرگ و میر ناشی از لیک آناستوموز در جراحی‌های کولورکتال مرتبط است (۳۳). البته این در حالی است که مطالعه‌ی Ziegler و همکاران نشان داد که وجود دیابت بر وجود نشت آناستوموز تأثیری نداشت؛ اما بیماران دیابتی که لیک آناستوموز داشتند، بیش از ۴ برابر بیشتر از بیماران غیر دیابتی مرگ و میر نشان دادند (۳۴). در مطالعه‌ی ما مصرف دخانیات به طور معنادار با بروز لیک آناستوموز همراهی نداشت؛ البته درصد بالاتری از گروه دارای لیک نسبت به گروه دیگر مصرف دخانیات داشتند. در مطالعه Sørensen و همکاران، خطر ابتلا به لیک آناستوموز در افراد سیگاری در مقایسه با غیرسیگاری‌ها

عوارض ناتوان کننده و بعضاً مهلک وقوع نشت آناستوموز را کاهش دهد و در نهایت میزان بقا و کیفیت زندگی بیماران را افزایش دهد.

**محدودیت‌ها:** مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی است که باید مورد توجه قرار گیرد. این محدودیت‌ها شامل انجام مطالعه در یک بیمارستان خاص، تاریخچه زمانی مطالعه، انتخاب نمونه و حذف بیماران و روش جمع‌آوری داده‌ها است. انجام مطالعه در یک بیمارستان خاص می‌تواند قابلیت تعمیم نتایج را محدود کند. همچنین، مطالعه در یک زمان خاص و دوره‌ی زمانی یک ساله انجام شده است که اثر خود را در اندازه‌ی حجم نمونه دارد. علاوه بر این، انتخاب نمونه و حذف بیماران به دلیل نقص اطلاعات می‌تواند به تعارضات در نمونه‌گیری و نمایندگی جامعه‌ی هدف منجر شود. به طور کلی نیاز است که نتایج در آینده با مطالعاتی در مقیاس وسیع تر تأیید شود. در نهایت، استفاده از روش‌های مشاهده‌ای و توصیفی ممکن است به وجود خطاها و تعاملات محقق با مشاهدات منجر شود و در نتیجه در دقت و قابلیت تکرار مطالعه تأثیر بگذارد که نیاز به مطالعات آتی را شفاف می‌سازد.

**پیشنهادات:** پیشنهادها برای مطالعات آتی شامل افزایش اندازه نمونه، بررسی عوامل و اضافه کردن متغیرهای دیگر، پیگیری طولانی مدت، مطالعات مقایسه‌ای و مطالعات تجربی بیشتر می‌باشند. با افزایش اندازه نمونه، دقت و قدرت آماری مطالعات آتی افزایش یافته و نتایج قابل اعتماد تری به دست می‌آید. همچنین، بررسی عوامل دیگر مانند عوامل غذایی و سابقه بیماری‌های مزمن دیگر می‌تواند رابطه بین آن‌ها و بروز نشت آناستوموز را بررسی کند. پیگیری طولانی مدت مطالعه، تأثیر بروز نشت آناستوموز بر طول عمر بیماران و نتایج بالینی بیشتری را مورد بررسی قرار می‌دهد. مطالعات مقایسه‌ای و مطالعات تجربی با طراحی‌های کنترل شده تصادفی و مطالعات آزمایشگاهی می‌توانند در درک بهتر مکانیسم‌ها و روابط بین متغیرها کمک کنند. این پیشنهادها می‌توانند به توسعه دانش و بهبود مراقبت‌های پزشکی برای بیماران مبتلا به کنسر رکتوم کمک کنند.

استومی محافظ، نشان داده شد که شیمی درمانی نئوآدجوانت خطر لیک آناستوموز را افزایش می‌دهد (۴۰). در مقابل، یک مطالعه گذشته نگر انجام شده توسط Chang و همکاران، نشان داد که شیمی درمانی نئوآدجوانت خطر لیک آناستوموز را پس از برداشتن سرطان رکتوم افزایش نمی‌دهد (۴۱). یک متآنالیز انجام شده توسط Qu و همکاران. نشان داد که شیمی درمانی نئوآدجوانت با ایجاد لیک آناستوموز همراه بود (۴۲). در مطالعه‌ی ما نیز، در گروه دارای لیک آناستوموز نسبت به گروه دیگر، درصد بیشتری از افراد تحت شیمی درمانی نئوآدجوانت و رادیوتراپی نئوآدجوانت قرار گرفته بودند. با این حال، یک RCT انجام شده توسط Marijnen و همکاران نشان داد که تفاوت معنی داری در میزان لیک آناستوموز با یا بدون پرتودرمانی قبل از عمل وجود ندارد (۴۳). به دلیل نتایج متناقض، مطمئناً باید مطالعات بیشتری برای تعیین تأثیر شیمی درمانی نئوآدجوانت و رادیوتراپی نئوآدجوانت در لیک آناستوموز طراحی شود.

بروز نشت آناستوموز بعد از جراحی‌های کولورکتال می‌تواند بسیار قابل توجه و با مرگ و میر بالایی همراه باشد. این عارضه بیش از یک سوم مرگ و میرهای بیمارستانی پس از جراحی‌های کولورکتال را تشکیل می‌دهد. این عامل، ضرورت تشخیص زودرس نشت آناستوموز را روشن می‌سازد. با این حال، این تشخیص همیشه در اوایل دوره پس از عمل آسان نیست. تشخیص زود هنگام این عارضه برای انجام به موقع درمان ضروری است و اهمیت استفاده از نشانگرهای اولیه را روشن می‌سازد (۲۴).

### نتیجه‌گیری

در این خصوص، نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد سطح سرمی CRP به ویژه در روز ششم بعد از جراحی، می‌تواند یک فاکتور پیش‌گویی کننده مفید برای ارزیابی نشت آناستوموز در بیمارانی باشد که تحت LAR قرار می‌گیرند تا عوارض بعد از این جراحی را به حداقل برساند و به دنبال آن مدت زمان بستری بیماران در بیمارستان، وقت و هزینه‌های درمانی تحمیلی،

of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96(5):462-72.

6. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg*. 2015;102(5):462-79.

7. Bertelsen C, Andreasen A, Jørgensen T, Harling H, Group DCC. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis*. 2010;12(1):37-43.

8. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayastha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:711-23.

9. den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenbarg EM-K, Rutten HJ, Wiggers T, et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(4):297-303.

10. Singh P, Zeng I, Srinivasa S, Lemanu D, Connolly A, Hill A. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *J Br Surg*. 2014;101(4):339-46.

11. Yeung DE, Peterknecht E, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torrance AW. C-reactive protein can predict anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:1147-62.

12. Toh JWT, Wang H, Collins G, Beinke C, Zhang E, Escott A, et al. Transanal minimally invasive surgery to rescue anastomosis following leak after low anterior resection: A case report. *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*. 2021.

13. Toh JWT, Wang H, Collins G, Beinke C, Zhang E, Escott A, et al. Transanal minimally invasive surgery to rescue anastomosis following leak after low anterior resection: A case report. *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*. 2021;4(4):121-4.

14. Reynolds I, Boland M, Reilly F, Deasy A, Majeed M, Deasy J, et al. C-reactive protein as a predictor of anastomotic leak in the first week after anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2017;19(9):812-8.

15. Karliczek A, Harlaar N, Zeebregts C, Wiggers T, Baas P, Van Dam G. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:569-76.

16. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1021-6.

## تقدیر و تشکر

این مقاله منتج از پایان نامه آقای دکتر امیرمسعود کریمی دانشجوی مقطع پزشکی عمومی دانشگاه علوم پزشکی تهران می باشد.

## مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان این مقاله در تمام قسمت‌های پژوهش از ایده پردازی، طراحی، اجرا، جمع آوری داده‌ها و نگارش نقش کافی داشته‌اند.

## ملاحظات اخلاقی

در اجرای این پژوهش، محققان متعهد گردیدند که از ذکر اطلاعات شخصی بیماران خودداری نمایند و همچنین کدگذاری اطلاعات جهت محرمانه نگه داشتن و حفظ اسرار بیماران در تمام مراحل اجرای طرح به درستی انجام گردید. همچنین مجری متعهد گردید که هیچ یک از اموری که طی این تحقیق رصد شده است، خارج از مراقبت استاندارد نباشد و همگی روتین و استاندارد درمان باشند.

## References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
2. Ye L, Huang M, Huang Y, Yu K, Wang X. Risk factors of postoperative low anterior resection syndrome for colorectal cancer: A meta-analysis. *Asian J Surg*. 2022;45(1):39-50.
3. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg*. 1999;230(4):544-52; discussion 52-4.
4. Watanabe T, Miyata H, Konno H, Kawai K, Ishihara S, Sunami E, et al. Prediction model for complications after low anterior resection based on data from 33,411 Japanese patients included in the National Clinical Database. *Surgery*. 2017;161(6):1597-608.
5. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis

17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
18. Bianchi RA, Silva NA, Natal ML, Romero MaC. Utility of base deficit, lactic acid, microalbuminuria, and C-reactive protein in the early detection of complications in the immediate postoperative evolution. *Clin Biochem.* 2004;37(5):404-7.
19. Warschkow R, Tarantino I, Ukegjini K, Beutner U, Müller SA, Schmied BM, et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery. *Langenbeck's archives of surgery.* 2012;397:727-36.
20. Warschkow R, Ukegjini K, Tarantino I, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after pancreatic surgery. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2012;19(4):492-500.
21. Kingham PT, Pachter LH. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *Journal of the American College of Surgeons.* 2009;208(2):269-78.
22. Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg.* 2010;34:140-6.
23. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010;34:808-14.
24. Almeida A, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2012;10(2):87-91.
25. Stephensen B, Reid F, Shaikh S, Carroll R, Smith S, Pockney P. C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *J Br Surg.* 2020;107(13):1832-7.
26. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Predictors of Anastomotic Leak in Colorectal Surgery: A Prospective Observational Study. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(4):475-83.
27. Su'a B, Mikaere H, Rahiri J-L, Bissett I, Hill A. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *J Br Surg.* 2017;104(5):503-12.
28. Waterland P, Ng J, Jones A, Broadley G, Nicol D, Patel H, et al. Using CRP to predict anastomotic leakage after open and laparoscopic colorectal surgery: is there a difference? *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:861-8.
29. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visceral Surg.* 2012;149(5):e345-e9.
30. El Zaher HA, Ghareeb WM, Fouad AM, Madbouly K, Fathy H, Vedin T, et al. Role of the triad of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cell count in the prediction of anastomotic leak following colorectal resections. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):33.
31. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahm M, Schmidt U, et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(2):120-4.
32. Krarup P-M, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic Leak Increases Distant Recurrence and Long-Term Mortality After Curative Resection for Colonic Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Ann Surg.* 2014;259(5):930-8.
33. Lin X, Li J, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, et al. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery. *J Surg Res.* 2015;196(2):294-301.
34. Ziegler MA, Catto JA, Riggs TW, Gates ER, Grodsky MB, Wasvary HJ. Risk Factors for Anastomotic Leak and Mortality in Diabetic Patients Undergoing Colectomy: Analysis From a Statewide Surgical Quality Collaborative. *Arch Surg.* 2012;147(7):600-5.
35. Sørensen L, Jørgensen T, Kirkeby L, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *J Br Surg.* 1999;86(7):927-31.
36. Lin JK, Yueh TC, Chang SC, Lin CC, Lan YT, Wang HS, et al. The influence of fecal diversion and anastomotic leakage on survival after resection of rectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:2251-61.
37. Jung SH, Yu CS, Choi PW, Kim DD, Park IJ, Kim HC, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:902-8.
38. Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglind E, Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2014;16(9):662-71.
39. Bakker I, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *J Br Surg.* 2014;101(4):424-32.
40. Park JS, Choi G-S, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter analysis of risk factors for

anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg.* 2013;257(4):665-71.

41. Chang JS, Keum KC, Kim NK, Baik SH, Min BS, Huh H, et al. Preoperative chemoradiotherapy effects on anastomotic leakage after rectal cancer resection: a propensity score matching analysis. *Ann Surg.* 2014;259(3):516-21.

42. Qu H, Liu Y, Bi D-s. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endoscopy.* 2015;29:3608-17.

43. Marijnen C, Kapiteijn E, Van de Velde C, Martijn H, Steup W, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):817-25.