

CHIRURGIA POLSKA

Numer 1, Tom 16
Rok 2014

Polsko-Niemieckie Towarzystwo
Chirurgów Naczyniowych
Der Deutsch-Polnischen
Gefäßchirurgische Gesellschaft



Miejsce suplementów diety o działaniu flebotropowym w praktyce lekarskiej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną

Nutritional venoactive supplements in clinical practice in patients with chronic venous insufficiency
Damian Ziąja

Cilostazol w leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych

Cilostazol in the therapy of lower limb ischemia
Jerzy Chudek, Damian Ziąja

Przydatność badania występowania zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) w praktyce klinicznej

Usefulness of testing for the prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in clinical practice
Grzegorz Hadasik, Karolina Hadasik, Agnieszka Świąszek

Małoinwazyjne operacje przepuklin pachwinowych z dostępu otwartego

Minimally invasive preperitoneal groin hernia repair through an anterior approach
Sławomir Kozieł, Mateusz Majewski, Bartosz Pułtorak, Zbigniew Lorenc, Piotr Papaj

Ocena ekspresji TNF- α oraz kolagenu I i III w tkance raka żołądka

Assessment of TNF- α and collagen type I and III expression in the gastric carcinoma tissue
Robert Partyka, Daniel Knap, Grażyna Biedrzyńska-Macyszyn, Janusz Kobiela, Przemysław Jałowicki, Danuta Kokocińska

Rana przewlekła pochodzenia jatrogennego — zdarzenie niepożądane czy błąd lekarsko-pielęgniarski?

Chronic wound of iatrogenic origin — an adverse event or a medical error?
Mariola Sznajka, Grzegorz Biolik, Jacek Kostecki, Damian Ziąja

Primary male neuroendocrine breast carcinoma — case report

Pierwotny neuroendokrynnny rak piersi u mężczyzny — opis przypadku
Konrad Wroński, Leszek Frąckowiak, Mariusz Koda

Odpowiedzialność prawna lekarza za niewysłanie do badania histopatologicznego wycinka znamienia skórniego — opis przypadku i analiza prawna sytuacji

Physician's legal liability for not sending removed skin tumor to pathological examination — case presentation and legal analysis of the situation
Konrad Wroński, Kamil Frąckowiak, Leszek Frąckowiak

CHIRURGIA POLSKA

Numer 1, Tom 16
Rok 2014

POLISH SURGERY

Number 1, Volume 16
Year 2014

www.chirurgia.med.pl

Redaktor Naczelny/Editor-in-Chief Krzysztof Ziaja (Katowice)

Zastępca Redaktora Naczelnego/Vice-Editor-in-Chief Walerian Staszkiwicz (Warszawa), Piotr Szyber (Wrocław)

Sekretarz Redakcji/Secretary Wacław Kuczmik, Tomasz Urbanek (Katowice)

Komitet Naukowy/Scientific Committee

Andrzej Bochenek (Katowice, Polska), Andrzej Borówka (Warszawa, Polska), Jeffrey P. Carpenter (Philadelphia, Stany Zjednoczone), Lucien D. Castellani (Tours, Francja), Fausto Castriota (Catignola, Włochy), Andrzej Dorobisz (Wrocław, Polska), Leandro Gennari (Rozzano/Milano, Włochy), Andrzej Górecki (Warszawa, Polska), Andreas Gussmann (Bad Saarow, Niemcy), Wolfgang Hepp (Hann, Niemcy), Arkadiusz Jawień (Bydgoszcz, Polska), Piotr Kasprzak (Regensburg, Niemcy), Igor Kobza (Lwów, Ukraina), Karl Lutz Lauterjung (München, Niemcy), Marek Maruszyński (Warszawa, Polska), Alfred Jerzy Meissner (Warszawa, Polska), Grzegorz Namysłowski (Zabrze, Polska), Attilio Otero (Pavia, Włochy), Jerzy Polański (Warszawa), Vincent Riambau (Barcelona, Hiszpania), Marek Rudnicki (Chicago, Stany Zjednoczone), Friedrich Wilhelm Schildberg (München, Niemcy), Claudio Schönholz (Charleston, Stany Zjednoczone), Małgorzata Szczerbo-Trojanowska (Lublin, Polska), Martin Storck (Karlsruhe, Niemcy), Eric L.G. Verhoeven (Groningen, Holandia), Jerzy Walecki (Warszawa, Polska), Jerzy August Wesolowski (Warszawa, Polska), Marian Zembala (Zabrze, Polska),

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji
Opinions presented in the articles not necessarily represent the opinions of the Editors

Chirurgia Polska (ISSN 1507–5524) jest czasopismem wydawanym przez „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk,
tel.: (58) 320–94–94, faks: 320–94–60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, dim@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Redakcja „Chirurgii Polskiej”

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
tel./faks: (32) 353–95–93

Reklamy: należy kontaktować się z Via Medica,
Dział Reklam, ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk,
tel.: (58) 320 94 52; e-mail: dsk@viamedica.pl

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.
Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/cp/about/legalNote>

Objęte międzynarodową rejestracją w EMBASE oraz Scopus. Ocena pisma w rankingu Index Copernicus (4,21)

Chirurgia Polska (ISSN 1507–5524) is published by Via Medica,
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland,
tel: (+48 58) 320–94–94, fax: (+48 58) 320–94–60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, dim@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Editorial Office of “Polish Surgery”

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice (Poland)
tel/fax: (+48 32) 353–53–93

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising/sales department,
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel: (+48 58) 320 94 52;
e-mail: dsk@viamedica.pl

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Legal note: <http://czasopisma.viamedica.pl/cp/about/legalNote>

Indexed in EMBASE, Scopus and Index Copernicus

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 4 pkt.
Za prenumeratę czasopisma Chirurgia Polska przysługuje 5 pkt edukacyjnych*

*na podstawie rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów (Dz.U. 04.231.2326 z dnia 22 października 2004 r.)



Copyright © by Via Medica

SPIS TREŚCI

■ PRACE POGLĄDOWE

Miejsce suplementów diety o działaniu flebotropowym w praktyce lekarskiej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną

Damian Ziaja1

Cilostazol w leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych

Jerzy Chudek, Damian Ziaja6

Przydatność badania występowania zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) w praktyce klinicznej

Grzegorz Hadasik, Karolina Hadasik, Agnieszka Świąszek12

Małoinwazyjne operacje przepuklin pachwinowych z dostępu otwartego

Sławomir Kozieł, Mateusz Majewski, Bartosz Pułtorak, Zbigniew Lorenc, Piotr Papaj20

■ PRACE ORYGINALNE

Ocena ekspresji TNF- α oraz kolagenu I i III w tkance raka żołądka

Robert Partyka, Daniel Knap, Grażyna Biedrzyńska-Macyszyn, Janusz Kobiela, Przemysław Jałowiecki, Danuta Kokocińska28

Rana przewlekła pochodzenia jatrogennego — zdarzenie niepożądane, czy błąd lekarsko-pielęgniarski?

Mariola Sznapka, Grzegorz Biolik, Jacek Kostecki, Damian Ziaja36

■ PRACE KAZUISTYCZNE

Primary male neuroendocrine breast carcinoma — case report

Konrad Wroński, Leszek Frąckowiak, Mariusz Koda45

Odpowiedzialność prawna lekarza za niewysłanie do badania histopatologicznego wycinka znamienia skórniego — opis przypadku i analiza prawna sytuacji

Konrad Wroński, Kamil Frąckowiak, Leszek Frąckowiak49

CONTENTS

■ REVIEW ARTICLES

Nutritional venoactive supplements in clinical practice in patients with chronic venous insufficiency Damian Ziąja	1
Clostrazol in the therapy of lower limb ischemia Jerzy Chudek, Damian Ziąja	6
Usefulness of testing for the prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in clinical practice Grzegorz Hadasik, Karolina Hadasik, Agnieszka Świąszek	12
Minimally invasive preperitoneal groin hernia repair through an anterior approach Sławomir Kozieł, Mateusz Majewski, Bartosz Pułtorak, Zbigniew Lorenc, Piotr Papaj	20

■ ORIGINAL ARTICLES

Assessment of TNF-α and collagen type I and III expression in the gastric carcinoma tissue Robert Partyka, Daniel Knap, Grażyna Biedrzyńska-Macyszyn, Janusz Kobiela, Przemysław Jałowicki, Danuta Kokocińska	28
Chronic wound of iatrogenic origin — an adverse event or a medical error? Mariola Sznajka, Grzegorz Biolik, Jacek Kostecki, Damian Ziąja	36

■ CASE REPORTS

Pierwotny neuroendokryny rak piersi u mężczyzny — opis przypadku Konrad Wroński, Leszek Frąckowiak, Mariusz Koda	45
Physician's legal liability for not sending removed skin tumor to pathological examination — case presentation and legal analysis of the situation Konrad Wroński, Kamil Frąckowiak, Leszek Frąckowiak	49

Miejsce suplementów diety o działaniu flebotropowym w praktyce lekarskiej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną

Nutritional venoactive supplements in clinical practice in patients with chronic venous insufficiency

Damian Ziąja

Zakład Fizjoterapii Katedry Fizjoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of Physiotherapy, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

Streszczenie

Suplement diety według wielu definicji i objaśnień to produkt, który ma uzupełniać niedobory normalnej diety. Zgodnie z obowiązującymi ustawami i rozporządzeniami, preparaty te dopuszczone do dystrybucji na terenie Rzeczypospolitej Polskiej muszą spełniać odpowiednie normy oraz sprostać określonym wymaganiom. Obecnie, wraz z rozwojem farmakologii oraz poszerzeniem wiedzy, nazwa „suplement diety” przestaje być tylko postrzegana jako coś, co ma uzupełnić niedobory. Coraz częściej produkty te stają się nieodzownym elementem w procesie leczniczym, na równi są wykorzystywane w terapii lub nawet zastępują stosowane wcześniej leki. Takim preparatem jest produkt sprzedawany pod postacią wygodnych w stosowaniu kapsułek. Forma kapsułki nie tylko poprawia komfort przyjmowania, ale także skraca czas wchłaniania w przewodzie pokarmowym. W skład preparatu wchodzi wyciąg z ruszczyka kolczastego (*Ruscus aculeatus*), hesperydyna oraz kwas L-askorbinowy. Preparat ten wykazuje działanie antyoksydacyjne, uszczelnia błonę wewnętrzną naczyń żylnych, działa przeciwzapalnie i immunostymulacyjnie. Głównym jednak efektem działania jest poprawa tonusu ściany naczyń żylnych oraz sprawności zastawek żylnych. Dlatego sprawdza się w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej.

Słowa kluczowe: suplement diety, przewlekła niewydolność żylna, przewlekła choroba żylna, lek flebotropowy, flawonoidy

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 1–5

Abstract

The supplement of dietary according to many definitions and explanations is a product designed to complement the deficiency of a normal diet. In accordance with applicable laws and regulations, these preparations approved for distribution in Polish Republic must have been complied with the relevant standards and meet certain requirements. Nowadays, with the development of pharmacology and broadening of knowledge, the term “dietary supplement” ceases to be just seen as something that has to make up the shortfall. Increasingly these products have become an indispensable element in the treatment process on an equal footing are used in therapy or even replace the previously used drugs. Such a formulation is the product sold under the form of capsules for convenient application. The form of the capsule not only improves the quality of the reception, but also reduces the absorption time in the gastrointestinal tract. The supplement consists of: an extract of butcher’s broom (*Ruscus aculeatus*), hesperidin and L-ascorbic acid. This formulation exhibits antioxidant activity, seals the inner membrane blood vessel; anti-inflammatory and immunostimulatory. But the main effect is to improve the tonus of venous vessel wall and the efficiency of the venous valves. Therefore that product, works in the treatment of chronic venous disease.

Key words: dietary supplement, chronic venous insufficiency, chronic venous disease, venoactive drug, flavonoids

Polish Surgery 2014, 16, 1, 1–5

Suplement diety [1–5] według wielu definicji i objaśnień to produkt, który ma uzupełnić niedobory normalnej diety. Najczęściej dotyczy to niedoboru witamin, mikro- i makroelementów, ale także może dotyczyć białka, węglowodany, tłuszcze oraz inne substancje. Zgodnie z obowiązującymi ustawami i rozporządzeniami, preparaty te dopuszczone do dystrybucji na terenie Rzeczypospolitej Polskiej muszą spełniać odpowiednie normy oraz sprostać określonym wymaganiom [1–5].

Suplementy zazwyczaj produkowane są w postaci tabletek, kapsułek, syropów, zawiesin lub innych. Umożliwia to skondensowanie danej substancji oraz ułatwia aplikację. Dodatkowo suplementy mogą być wzbogacone o walory smakowe, które pomagają w podaży w najmłodszych grupach wiekowych.

W dzisiejszych czasach, kiedy odpowiednie zapotrzebowanie na poszczególne substancje jest dobrze znane, suplementy diety są specjalnie przygotowywane dla różnych grup ludności narażonych na brak konkretnego składnika diety. Jednym z najbardziej znanych przypadków jest proces jodowania soli. Dzięki zastosowaniu suplementów endemiczne występowanie wola występującego powszechnie wśród ludności zamieszkującej tereny górskie zostało znacznie ograniczone.

Obecnie, wraz z rozwojem farmakologii oraz poszerzeniem wiedzy, nazwa „suplement diety” przestaje być tylko postrzegana jako coś, co ma uzupełnić niedobory. Coraz częściej produkty te stają się nieodzownym elementem w procesie leczniczym, na równi są wykorzystywane w terapii lub nawet zastępują stosowane wcześniej leki. I niezależnie od tego, że są sprzedawane bez wymaganej recepty powinny być zalecane przez specjalistów w danej dziedzinie. Jednakże akurat w omawianym przypadku, preparaty o charakterze flebotropowym (poprawiające pracę układu żylnego) powinny podlegać szczególnej kontroli lekarskiej. Nie umniejszając znajomości tematu farmaceutom, wielokrotnie spotykamy się z brakiem fachowości oraz bezmyślnym stosowaniem tej samej substancji chemicznej przez wiele lat, która jest sprzedawana pod inną nazwą firmową. Dodatkowo, dochodzi do zwiększania dawek, kumulowania ich, co nie zawsze daje odpowiedni efekt leczniczy. Ostatecznie, na przykład po 3 latach przyjmowania tego samego leku, ale pod innymi nazwami, pacjent słyszy: „no to teraz to już Pan/Pani musi skorzystać z porady chirurga naczyniowego” („naczyniowca”).

Na szczęście, leki z grupy o charakterze flebotropowym, poza nielicznymi wyjątkami, są pochodzenia roślinnego, o niskim poziomie działań niepożądanych na organizm ludzki. Odpowiednie zalecenie ich przyjmowania może w znaczący sposób poprawić funkcjonowanie pacjentów z przewlekłą chorobą żylną, co można, a nawet należy, określić jako działanie lecznicze.

Takim preparatem jest suplement diety Cyclovena o działaniu flebotropowym. Preparat ten jest sprzedawany pod postacią wygodnych w stosowaniu kapsułek. Forma kapsułki nie tylko poprawia komfort przyjmowania, ale także skraca czas wchłaniania w przewodzie pokarmowym.

W skład opisywanego preparatu wchodzi:

- wyciąg z ruszczyka kolczastego (*Ruscus aculeatus*), rodzina myszoptochowatych — pochodzi z rejonu morza śródziemnego i choć jako roślina lecznicza jest mało znana, zdobywa coraz większą popularność szczególnie w flebologii; ekstrakt z kłącza zawiera wiele substancji z grupy saponin i flawonoidów, a te powodują zwiększenie tonusu ściany i zastawek żylnych oraz zwiększają elastyczność i sprawność działania; wyciąg wykazuje także działanie przeciwobrzękowe, przeciwzapalne oraz przeciwbólowe;
- hesperydyna [6] — należy do flawonoidów, wpływa korzystnie na szczelność naczyń żylnych, poprawia tonus, reguluje (zmniejsza adhezję) przepływ przyścienny elementów morfotycznych krwi;
- kwas L-askorbinowy — chyba najlepiej poznany związek chemiczny ze składu tego preparatu, wykazuje działanie antyoksydacyjne oraz uszczelnia błonę wewnętrzną naczyń żylnych; działa przeciwzapalnie i immunostymulacyjnie.

Skład preparatu zawiera więc to, co według lekarzy zajmujących się terapią objawów przewlekłej niewydolności żylną jest najważniejsze. Preparat jest dobrze wyselekcjonowany a dawka odpowiednio dobrana, co ma sprzyjać szybkiemu zmniejszeniu lub nawet ustąpieniu dokuczliwych objawów.

Przewlekła choroba żylna (dawna nazwa, ale powszechnie używana — przewlekła niewydolność żylna) stanowi zespół objawów związanych z upośledzeniem odpływu krwi z kończyn dolnych. Kończyny górne praktycznie nigdy nie są dotknięte tym problemem (istnieje kilka doniesień naukowych, ale tylko w nieznacznym stopniu dotyczą niniejszej publikacji). Przewlekła niewydolność żylna ze względu na częstość występowania zaliczana jest do chorób społecznych. Dostępne piśmiennictwo donosi, że około 60% populacji kobiet oraz 50% mężczyzn jest objętych tym procesem chorobowym [6, 7]. Dane dotyczące społeczeństwa polskiego klasyfikują się na niższym poziomie, ale i tak dotyczą nawet do 45% populacji (wg różnych źródeł), natomiast częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem [6, 7]. Jest to o tyle ważne, że obecna populacja Europy, w tym Polski, starzeje się. Czynniki, które także wpływają na nasilanie się objawów przewlekłej niewydolności żylnych są problemy socjalne i ekonomiczne. Przewlekła choroba żylna, jako termin medyczny, coraz częściej zastępuje termin przewlekła niewydolność żylna, ponieważ pod tym określeniem zawiera się cały zespół objawów: od niewydolnych zastawek żylnych, po patologię na poziomie mikrokrążenia oraz komórki śródbłonna żylnego. Układ żył kończyn dolnych podzielono na:

- układ żył głębokich;
- układ żył powierzchownych;
- układ żył przeszywających;
- mikrokrążenie.

Układ głęboki odprowadza z kończyny około 80% krwi, a powierzchowny 20% [8–11]. Przepływ krwi w ży-

łach przesywających w warunkach prawidłowych przebiega w kierunku od układu powierzchownego do głębokiego. Przewlekła niewydolność żylna może dotyczyć jednego lub wszystkich układów, ale nie należy traktować ich jako odrębnych jednostek, bowiem stanowią funkcjonalną całość.

Przewlekła niewydolność żylna to przede wszystkim zmiany na poziomie komórki śródbłonna. Wydzielane mediatory reakcji prozapalnych oraz adhezja leukocytów prowadzą do przebudowy ścian i zastawek w naczyniach żylnych. Naczynia objęte procesem zapalnym stają się mniej sprężyste, a w konsekwencji tracą właściwości prawidłowego funkcjonowania. Jest to początek kaskady kolejnych etapów choroby, które są odczuwane przez pacjenta jako narastanie dyskomfortu w kończynach dolnych. Upośledzona funkcja zastawek żylnych oraz ściany naczyń doprowadza do nadciśnienia żylnego, które w dalszym etapie, w szczególności gdy nie podejmuje się odpowiedniego leczenia, uszkadza siatkę mikrokrążenia. Zaburzenia przepływu na poziomie mikrokrążenia doprowadzają do złego funkcjonowania mięśni, natomiast upośledzone przewodnictwo nerwowe oraz zmiany skórne na poziomie kończyn dolnych dają świadectwo rozwoju choroby.

Inną przyczyną przewlekłej niewydolności żylniej jest utrudnienie odpływu z powodu przewężenia naczynia żylnego. Podłożem tego może być przebyty proces zakrzepowy [11], nowotworowe i następne zwężenie po radioterapii, ucisk z zewnątrz [ucisk prawej tętnicy biodrowej wspólnej na lewą żyłę biodrową wspólną (zespół Maya-Thurnera)] lub inna patologia utrudniająca odpływ (np. guz zapalny lub nowotworowy z czopem w świetle naczynia).

Najczęściej obserwowanym choć nie jedynym objawem przewlekłej niewydolności żylniej są żylaki kończyn dolnych. Pacjenci skarżą się na ból kończyn dolnych, obrzęki, skurcze nocne mięśni, uczucie ciężkości kończyn. Czasem objawom tym towarzyszy uczucie drętwienia kończyn oraz to, co dość często wprowadza w błąd lekarza — objaw marznięcia stóp (kojarzony głównie z miażdżycą tętnic kończyn dolnych). Dodatkowo pojawiają się teleangiektazje (potocznie nazywane pajęczkami). Nasilenie i wydłużanie się nieleczzonego procesu chorobowego prowadzi do kolejnych zmian:

- zmiany skórne występujące pod postacią stwardnienia skóry;
- hiperpigmentacja skóry;
- owrzodzenie żyłne.

Owrzodzenie żyłne, najczęściej zlokalizowane na poziomie goleni, może przebiegać pod postacią od małych płytkich otarć naskórka, aż po okrężne i rozległe, trudno gojące się rany. Charakter każdego owrzodzenia powinien być potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego w celu wykluczenia podłoża nowotworowego [9, 10].

Etiologia przewlekłej niewydolności żylniej obejmuje postać wrodzoną, pierwotną i wtórną. Ta pierwsza dotyczy zaburzeń związanych z rozwojem układu żylnego na etapie waskulogenezy w życiu płodowym i wczesno dziecięcym, czyli powstawania naczyń *de novo* z komó-

rek macierzystych (angioblastów). Dochodzi wtedy do niedorozwoju lub w ogóle do niewykształcenia (agenezy) struktur naczyniowych. Przykładem takich zaburzeń jest zespół Klippel-Trenaunaya, charakteryzujący się triadą objawów: żylakami wrodzonymi, przerostem kończyn i naczyniakami skórnymi.

Najczęstszą przyczyną wtórnej przewlekłej niewydolności żylniej jest zakrzepica żylna [12]. Naturalny przebieg zakrzepicy żylniej związany jest z powstaniem zakrzepu w naczyniu żylnym, a następnie z procesem rekanalizacji i włóknienia skrzepliny przylegającej do ściany lub płatków zastawki. Proces ten doprowadza do stałego upośledzenia funkcji tych struktur. Tylko szybkie włączenie leczenia trombolitycznego (streptokinaza, urokinaza, tkanekowy aktywator plazminogenu) daje szansę na ustąpienie procesu zakrzepowego bez następnego uszkodzenia zastawek żylnych. W sytuacji, kiedy skrzeplina nie rozpuszcza się całkowicie, naczynie pozostaje niedrożne — krew wtedy odpływa drogami alternatywnymi, w przypadku niedrożności układu głębokiego krew przepływa przez żyły powierzchowne, poszerzając je w widoczny sposób (żylaki). Układ ten nie jest przygotowany do sprawnego odprowadzenia tak dużej ilości krwi. Pozostałe przyczyny wtórnej przewlekłej niewydolności żylniej to między innymi uraz lub nadciśnienie w obrębie jamy brzusznej.

Lekarz, do którego najczęściej w pierwszej kolejności zgłasza się pacjent z objawami przewlekłej niewydolności żylniej, to lekarz pierwszego kontaktu. Bardzo często pacjent nie jest badany, tylko od razu zostaje skierowany do chirurga naczyniowego lub angiologa, albo dostaje karteczkę z nazwą jednego z ogólnie dostępnych bez recepty specyfików, a dawkowanie pozostaje pochodną informacji zawartych w ulotce, „tego co powiedziała sąsiadka”, informacji z reklam telewizyjnych, może zaleceń farmaceuty i w końcu lekarza. Ponadto, farmaceuta może dodatkowo zmienić zalecenie na inny preparat niż ten zalecony przez lekarza. Jest to o tyle niepokojące, że proponowane leki lub suplementy diety nie są przyjmowane prawidłowo. Przykładowy suplement diety Cyclovena, przyjmowany w odpowiedni sposób (tzn. 1 kaps. 2 ×/dzien.), w znaczącym stopniu może poprawić komfort funkcjonowania pacjenta z przewlekłą niewydolnością żylną.

Termin oczekiwania na wizytę do specjalisty w Polsce jest dość długi. Pacjent w tym okresie przeważnie pozostaje bez żadnej pomocy, a zalecony lek lub suplement diety przyjmowany jest zbyt krótko (często tylko jedno opakowanie), w niezalecanej dawce, o niewłaściwej porze dnia lub zmieniany jest na inny w krótkim czasie, co nie pozwala na wysycenie w organizmie i prawidłowe działanie.

Prawidłowo zbadany pacjent oraz zebrany dokładny wywiad potwierdzi diagnozę podejrzewanej przewlekłej niewydolności żylniej i może to zrobić lekarz pierwszego kontaktu. Bardzo ważnym elementem badania przedmiotowego jest potwierdzenie obecności tętna na poziomie stopy na tętnicach: piszczelowej tylnej i przedniej. To pozwala każdemu lekarzowi (nie tylko lekarzowi rodzinemu) na wdrożenie kilku elementów terapii: zastosowanie kompresjoterapii, farmakoterapii i zaproponowanie zmiany za-

Tabela I. Różnicowanie stopni kompresji gotowych wyrobów uciskowych [8]
Table I. Differentiation of compression level of finished compression products [8]

Klasa ucisku (mm Hg)*	Szwajcaria	Niemcy	Wielka Brytania	Francja
I	18–21	18–21	14–17	10–15
II	25–33	25–32	18–24	15–20
III	36–48	36–46	25–35	20–36
IV	> 54	> 58	> 35	> 36

*Wartości ciśnienia zawarte w tabeli zostały zaokrąglone przez autora artykułu i odpowiadają zaleceniom w poszczególnych państwach. O doborze odpowiedniego produktu decyduje wyłącznie lekarz. W każdym z wymienionych państw funkcjonują producenci pochodzący z innych rynków, ich produkty są odpowiednio dostosowane do wymogów obowiązujących w danym kraju

chowań oraz pouczenie pacjenta, czego powinien unikać. Dodatkowo pacjent powinien mieć wykonane badanie ultrasonograficzne (USG Doppler) oraz podstawowe badania laboratoryjne — szczególnie konieczne u pacjentów obciążonych innymi schorzeniami towarzyszącymi. W wielu przypadkach przeprowadzona w odpowiedni sposób podstawowa diagnostyka różnicująca pozwala od razu ukierunkować dalsze postępowanie lecznicze.

Do usystematyzowania przewlekłej niewydolności żyłnej stosuje się kilka skal klasyfikacyjnych. Klasyfikacje Widmera oraz Potera mają charakter ogólny i obecnie są rzadko używane. Funkcjonują także inne skale przewlekłej niewydolności żyłnej, takie jak: VSDS (*venous segmental disease score*) — wskaźnik uszkodzenia segmentów żylnych, VDS (*venous disability score*) — wskaźnik inwalidztwa żylnego, ale są raczej wykorzystywane incydentalnie lub w ściśle konkretnych celach, szczególnie dla potrzeb projektów badawczych. Najbardziej rozbudowaną i ujednoliconą, pozwalającą najdokładniej opisać stan układu żylnego kończyn dolnych, uwzględniającą podział na układ żył kończyn dolnych jest stosowana na całym świecie klasyfikacja CEAP:

- C (*clinical*) — objawy kliniczne;
- E (*etiology*) — etiologia;
- A (*anatomy*) — anatomia;
- P (*pathology*) — patofizjologia;

Każdy z wymienionych punktów został podzielony na kolejne, co pozwala w bardzo dokładny sposób opisać zaistniałą patologię. Tak rozbudowany i sprecyzowany opis pozwala innemu lekarzowi odczytać bardzo dokładnie postawioną wcześniej diagnozę. Szczególnie dotyczy to pacjentów podróżujących, którzy mogą lub muszą korzystać z opieki medycznej w różnych miejscach na świecie.

W dostępnym piśmiennictwie na pierwszym miejscu w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej wymienia się kompresjoterapię [6]. Zastosowanie gotowego, odpowiednio dobranego wyrobu uciskowego w znaczący sposób zmniejsza dolegliwości pacjenta. Wymienia się 4 stopnie/klasy kompresji, różniące się nieco siłą ucisku w zakresie tego samego stopnia (tab. 1) w różnych państwach, z których pochodzą wyroby uciskowe (dotyczy to także samego producenta) [8].

Obecnie wyroby uciskowe wyglądem nie odbiegają od ogólnie dostępnych wyrobów, a wraz ze wzrostem ceny rośnie nie tylko ich jakość, ale i atrakcyjność. Pozostaje tylko, żeby pacjent nauczył się je nosić (przyzwyczaił się do nich) i regularnie stosował według zaleceń oraz pamiętał o wymianie w przypadku zużycia.

Wyroby uciskowe mają jednak kilka wad:

- osoby w podeszłym wieku mają duży problem z ich nałożeniem;
- nie można ich stosować u pacjentów dotkniętych miażdżycą i/lub cukrzycą (jeżeli ABI > 0,9 — z wielką ostrożnością);
- nadwaga często uniemożliwia ubranie wyrobu uciskowego bez pomocy drugiej osoby;
- w ciepłe dni występuje dyskomfort termiczny;
- inne wady podawane indywidualnie przez pacjentów to na przykład złe układanie się w dole podkolanowym.

U pacjentów, u których z różnych przyczyn nie udaje się dobrze gotowego wyrobu uciskowego, pozostaje użycie odpowiedniego bandaża elastycznego. W zależności od wskazań — o małym lub dużym stopniu rozciągliwości. Te pierwsze znajdują zastosowanie w leczeniu owrzodzeń, drugie są zamiennikiem gotowych wyrobów uciskowych. Stosując jednak to rozwiązanie, ważne jest, aby odpowiednio przeszkolić pacjenta lub opiekuna (członka rodziny) w prawidłowej technice bandażowania. O ile zabandażowanie kończyny do poziomu stawu kolanowego nie stanowi większego problemu, o tyle zabandażowanie w razie konieczności całej kończyny staje się problemem dla pacjenta nie do zaakceptowania na dłuższy okres.

Zmiana złych nawyków to kolejny element leczenia. Dotyczy to przede wszystkim wprowadzenia zmian w życiu codziennym:

- zwiększenie wysiłku fizycznego (z naciskiem na spacer), ale nie przemęczenie;
- zmiana diety (nie tylko w celu zmniejszenia masy ciała, ale także unikania potraw powodujących wzdęcia i zaparcia);
- umiejętności uruchomienia pompy łydkowej w przypadku zawodów związanych z długotrwałym przebywaniem w pozycji siedzącej lub stojącej;
- dobieranie odpowiedniego ubioru (szczególnie podczas podróży).

W określonych przypadkach, gdy nie mamy do czynienia z zaawansowaną chorobą, sama zmiana złych nawyków rozwiązuje problem przewlekłej niewydolności żyłnej.

Kolejną grupą pacjentów są tacy, u których nie można zastosować powyższych metod leczenia lub ci, u których trzeba zastosować terapię skojarzoną. Dotyczy to pacjentów z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością żylną. W ich przypadku rozwiązaniem jest odpowiednio prowadzona farmakoterapia. Leki flebotropowe (związki chemiczne wykazujące powinowactwo do ściany naczy-

nia żylnego) lub dostępne suplementy diety, w tym Cyclovena, poprawiają funkcjonowanie układu żylnego kończyn dolnych. Niestety, dostępność biologiczna naturalnego preparatu pozostaje ograniczona. Dopiero odpowiednia kondensacja w kapsułce pozwala na lepsze i wydajniejsze zastosowanie w terapii. Leki flebotropowe, w tym suplementy diety zawierające na przykład flawonoidy, należą do grupy medykamentów o niskim stopniu szkodliwości oraz wykazują znikomą ilość działań niepożądanych. Ponadto bardzo rzadko wchodzi w interakcje z innymi stosowanymi przez pacjenta lekami. Ich zadaniem jest między innymi:

- poprawa tonusu żylnego;
- aktywność antyoksydacyjna;
- poprawa reologii krwi;
- zmniejszenie lepkości krwi;
- zmniejszenie adhezji elementów morfotycznych krwi;
- zmniejszenie aktywności leukocytów;
- polepszenie odpływu z układu żylnego.

Wykazano także, że posiadają działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Potwierdzono pośrednie działanie na układ limfatyczny, co poszerza wskazania do stosowania o kolejną grupę chorych. Właściwości te redukują obrzęki kończyn dolnych, skurcze łydek (szczególnie w nocy), uczucie pieczenia i mrowienia. W znaczący sposób poprawiają komfort życia. Suplementy diety oraz leki o charakterze flebotropowym pochodzenia roślinnego dzieli się na kilka grup:

- kumaryny;
- saponiny (pochodne z kasztanowca, escyna);
- flawonoidy (diosmina, hesperydyna, trokserutyna, rutozyd) — nazwa pochodzi od greckiego *flawa* (żółty) [6];
- inne (wyciągi z winogron i borówki).

Niewielką grupę stanowią leki o pochodzeniu syntetycznym.

Za atut można też przyjąć niewielką ilość działań niepożądanych, jakie wywołują: bóle brzucha i głowy, reakcje alergiczne na preparat. Także niewielka liczba przeciwwskazań do stosowania stawia Cyclovenę jako preparat, który może być stosowany w grupie pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną. Do przeciwwskazań w stosowaniu wyciągu z ruszczyka zalicza się nadciśnienie tętnicze oraz przerost gruczołu krokowego; brakuje natomiast badań dotyczących zastosowaniu preparatu u kobiet w ciąży i karmiących matek.

Najbardziej popularne w użyciu są preparaty z grupy flawonoidów zawierające samą diosminę. Najwięcej flawonoidów zawierają owoce cytrusowe i winorośl. Obecne są zarówno w liściach, łydych, owocach, pestkach i korzeniach. Pod względem chemicznym flawonoidy należą do grupy polifenolów zbudowanych na bazie 15 atomów węgla. Obecnie wyodrębniono kilka tysięcy tych związków chemicznych naturalnego pochodzenia.

Preparaty złożone dostępne na rynku wykazują szersze spektrum działania [6]. Suplementem diety należącym do tej grupy, godnym polecenia w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną, jest Cyclovena. Dodatkowo jest on alternatywą dla chorych prowadzonych długotrwale bez zmiany leku. Powoduje zmniejszenie obrzęków, niweluje uczucie pieczenia, zmniejsza napięcie skurczy mięśni łydek, znosi uczucie ciężkości kończyn dolnych.

Polecany preparat Cyclovena powinien być przyjmowany 2 × na dobę. Opakowanie zawiera 30 kapsulek, co poprawia zaplanowanie miesięcznej kuracji. Nie bez znaczenia pozostaje aspekt ekonomiczny — cena leku wydaje się niezbyt wygórowana. Połączenie suplementu z odpowiednio dobraną kompresjoterapią oraz zmianą trybu życia stanowi nowe rozwiązanie na lepsze, bardziej komfortowe życie pacjenta z przewlekłą niewydolnością żylną. Pozostaje także preparatem z wyboru u tych chorych, u których nie można zastosować kompresjoterapii. Należy jednak pamiętać, że opisywany suplement diety nie jest „tabletką od bólu głowy”, a na pełny efekt działania pacjent musi poczekać około 14 dni, choć pierwsze pozytywne objawy można dostrzec już kilka dni od rozpoczęcia zażywania. Inne preparaty, głównie te zawierające diosminę, deklarują pełny efekt działania dopiero około 21. dnia. Opisywany suplement diety ma szansę stać się podstawowym preparatem w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną.

Piśmiennictwo (References)

1. Rozporządzenie (WE) Nr 178/2002 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 28 stycznia 2002 r. ustanawiającym ogólne zasady i wymagania prawa żywnościowego, powołującym Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności oraz ustanawiającym procedury w zakresie bezpieczeństwa żywności (Dz. U. UE L. 31 z 01.02.2002 r. str. 1).
2. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2010 r. Nr 136, poz. 914 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi w sprawie znakowania środków spożywczych (Dz. U. z 2007 r. Nr 137, poz. 966 z późn. zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2007 r. w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety (Dz. U. z 2007 r. Nr 196, poz. 1425 z późn. zm.).
5. Rozporządzenie (WE) Nr 1924/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie oświadczeń żywieniowych i zdrowotnych dotyczących żywności (sprostowanie Dz. U. UE. L. 12 z 18.01.07. s. 3).
6. Noszczyk W. Chirurgia tętnic i żył obwodowych. Wyd. II. PZWL, Warszawa 2007.
7. Jawień A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of CVI in Poland. *Phlebology* 2003; 18: 110–122.
8. Ramelet AA, Monti M., *Flebologia*. Przewodnik. Via Medica, Gdańsk 2003.
9. Hach W, Gruß JD, Hach-Wunderle V, Jünger M. *Chirurgia żył. Podręcznik dla chirurgów ogólnych, chirurgów naczyniowych, angiologów, dermatologów i flebologów. Tom I. Galaktyka, Łódź 2009.*
10. Hach W, Gruß JD, Hach-Wunderle V, Jünger M. *Chirurgia żył. Podręcznik dla chirurgów ogólnych, chirurgów naczyniowych, angiologów, dermatologów i flebologów. Tom II. Galaktyka, Łódź 2010.*
11. Rybak Z. *Flebologia kliniczna*. Blackhorse, Warszawa 2008.
12. Tomkowski W. *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w gabinecie lekarza rodzinnego*. Via Medica, Gdańsk 2010.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

dr hab. n. med. Damian Ziąja
Zakład Fizjoterapii Katedry Fizjoterapii ŚUM
ul. Ziłowa 45/47, 40–635 Katowice
tel.: (032) 359–82–75; 359–81–98; faks: (032) 202–95–77
e-mail: damianziaja@op.pl

Cilostazol w leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych

Cilostazol in the therapy of lower limb ischemia

Jerzy Chudek¹, Damian Ziąja²

¹Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii, Wydziału Lekarskiego w Katowicach, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Department of Pathophysiology, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

²Zakład Fizjoterapii Katedry Fizjoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of Physiotherapy, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

Streszczenie

Cilostazol jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 3, który hamuje agregację płytek oraz działa wazodylatacyjnie. Ze względu na swoje działanie lek ten jest stosowany w terapii objawowego, przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Lek jest stosowany na świecie od ponad 15 lat, jednak dotychczas nie był powszechnie dostępny w Polsce.

W randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem placebo wykazano, że lek ten stosowany w dawce 100 mg 2 razy dziennie wydłuża dystans chromania o średnio 30–40 metrów. Ponadto obserwacje kliniczne wskazują na potencjalne korzyści ze stosowania cilostazolu w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych — mniejszą częstość amputacji i szybsze gojenie się owrzodzeń.

Stosowanie cilostazolu, podobnie jak kwasu acetylosalicylowego, zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a u chorych po zabiegach wewnątrznaczyniowych (stentowania w odcinku udowo-podkolanowym) zmniejsza ryzyko zakrzepicy stentu i restenozy. Potencjalne korzyści ze stosowania cilostazolu łącznie z innymi lekami przeciwplateletowymi są kwestionowane i pozostają przedmiotem naukowych debat.

Ostatnio opublikowane wyniki badań wskazują na potencjalne korzyści związane ze zwolnieniem przebiegu choroby Alzheimera i obniżeniem ciśnienia w tętnicy płucnej wśród pacjentów leczonych preparatami cilostazolu.

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej stosowania cilostazolu i jego ograniczeń w leczeniu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych z uwzględnieniem zaleceń Europejskiej Agencji Leków z 2013 roku.

Słowa kluczowe: cilostazol, przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, miażdżyca kończyn dolnych, chromanie przestankowe

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 6–11

Abstract

Cilostazol is a selective, reversible inhibitor of phosphodiesterase type 3, which inhibits platelet aggregation and exerts a vasodilation effect. These therapeutic properties justified its use in the conservative treatment of chronic lower limb ischemia. Cilostazol is used worldwide for over 15 years, but has not been widely available in Poland.

Randomized clinical trials with placebo showed that the drug used at a dose of 100 mg twice daily increases the claudication distance of by an average of 30–40 meters. In addition, clinical observations indicate its potential benefits in patients with critical ischemia of the lower limbs, pointing out lower incidence of amputation and acceleration of ulcers healing.

The use of cilostazol, like aspirin, reduces the risk of stroke, and in patients after endovascular treatment (the femoro-popliteal stenting) reduces the risk of stent thrombosis and restenosis. The potential benefits of cilostazol in the combination with other antiplatelet agents are being questioned and remain subject to scientific debates.

Recently published studies indicate the potential benefits related to slowing progression of Alzheimer's disease and reduced pulmonary artery pressure in patients treated with cilostazol.

This article summarizes current knowledge on the use of cilostazol and its limitations in the treatment of chronic ischemia of the lower limbs, and presenting the recommendations of the European Medicines Agency issued in 2013.

Key words: cilostazol, chronic lower limb ischemia, atherosclerosis of the lower extremities, intermittent claudication

Polish Surgery 2014, 16, 1, 6–11

Wprowadzenie

Miażdżyca zarostowa kończyn dolnych jest chorobą postępującą, prowadzącą do zwężeń, a następnie niedrożności tętnicy udowej powierzchownej (w 70%), zwykle zlokalizowanej w jej środkowym odcinku — tak zwanym kanale przywodzicieli. U większości pacjentów blok udowo-podkolanowy kończy się ponad szparą stawu kolanowego, ale czasami obejmuje on trójkąt tętnicy podkolanowej. Rzadziej występuje niedrożność aortalno-biodrowa. Naczyniem zwykle niezmiennym miażdżycowo jest tętnica głęboka uda, która stanowi naturalne źródło krążenia obocznego i u części pacjentów w starszym wieku zapewnia zadawalający komfort życia. W następstwie niedrożności tętnicy udowej powierzchownej, podkolanowej i u części jej trójkąta rozwija się przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych objawiające się chromaniem przestankowym. Pacjenci zwykle zwracają uwagę na dyskomfort poruszania się, gdy objawy bólowe w obrębie goleni lub przy niedrożności aortalno-udowej w obrębie pośladków pojawiają się po przejściu około 400 m (odcinek między przystankami komunikacji, droga do sklepu, kościoła itp.). Dalszy postęp choroby prowadzi do skrócenia dystansu chromania, a następnie do pojawienia się bólów spoczynkowych i nocnych. Kolejnym etapem choroby, związanym z niewydolnością krążenia obocznego i zaburzeniami w mikrokrążeniu, są: krytyczne niedokrwienie i obwodowe zmiany martwicze.

Miażdżyca kończyn dolnych dotyka 6–18% Europejczyków w 55. roku życia, 20% w wieku 70 lat i aż 60% po 85 roku życia [1]. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Czynniki ryzyka, poza wiekiem i płcią, są: palenie tytoniu, cukrzyca, zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze [1].

Natomiast objawowe przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych rozpoznawane na podstawie wartości wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) poniżej 0,9, występuje rzadziej: u 0,9% osób poniżej 50. roku życia, wzrastając do 6,7% w wieku 50–70 lat, by osiągnąć odsetek powyżej 14,5% po 70. roku życia [2].

Rozpoznanie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, poza zebraniem wywiadu i przeprowadzeniem starannego zbadania tętna obwodowego, wymaga oceny ABI i wykonania badania USG metodą duplex Doppler. Uzupełnieniem diagnostyki u chorych z dystansem chromania krótszym niż 200 m, wstępnie akceptujących podjęcie leczenia zabiegowego, jest wykonanie badania angio-CT (lub angio-MRI).

Po zdiagnozowaniu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych klinicysta powinien zaplanować strategię leczenia, która obejmuje postępowanie zachowawcze oraz zabiegowe u chorych z dystansem chromania poniżej 200 m.

Postępowanie zachowawcze zawsze obejmuje modyfikację czynników ryzyka (zaprzestanie palenia tytoniu, leczenie otyłości, optymalizację leczenia cukrzycy, zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego), wykonywanie ćwiczeń i regularny trening marszowy, stosowanie leków przeciwplatekcyjnych (głównie z powodu zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego) i wydłużających dystans chromania przestankowego (cilostazol, pentoksyfilina). Rehabilitacja ruchowa, nie będąc metodą leczenia kontraktowaną przez NFZ w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych, często nie jest akceptowana przez pacjentów i nie jest stosowana, zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby. U chorych z krytycznym niedokrwieniem w trakcie hospitalizacji stosowane są analogi prostaglandyn: iloprost lub alprostatyl (brak randomizowanych badań potwierdzających ich skuteczność), heparyny drobnocząsteczkowe lub sulodeksyd.

Postępowanie zabiegowe obejmuje metody endowaskularne (plastykę balonową z implantacją stentu naczyniowego lub bez niej), a jeśli z przyczyn technicznych nie jest możliwe ich przeprowadzenie, należy kwalifikować chorych do klasycznego leczenia operacyjnego z wszczepieniem pomostu naczyniowego. Elementem leczenia zabiegowego jest amputacja, której nie należy odwlekać przy istniejących wskazaniach do jej wykonania. Przed podjęciem decyzji o wykonaniu amputacji należy rozważyć wykonanie farmakologicznej lub operacyjnej sympatektomii lędźwiowej. U części chorych zabiegi te umożliwiają obniżenie poziomu amputacji z zachowaniem stawu kolanowego.

Planując strategię leczenia, należy uwzględnić nie tylko stopień zaawansowania choroby, ale również stan ogólny chorego, zaawansowanie chorób współistniejących, aktywność zawodową, wydolność fizyczną, stopień niesprawności i oczekiwania chorego.

Niniejsza praca omawia jedynie aspekt stosowania leków wydłużających dystans chromania przestankowego, ze szczególnym uwzględnieniem ostatnio wprowadzonych na rynek preparatów generycznych cilostazolu. Preparat oryginalny cilostazolu (Pletal®) nigdy w Polsce nie był powszechnie dostępny.

Działanie biologiczne cilostazolu

Cilostazol jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 3. Zablokowanie aktywności tego enzymu powoduje zahamowanie hydrolizy cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP) i cyklicznego 3',5'-guanozynomonofosforan (cGMP) w trombocytach, komórkach mięśni gładkich naczyń, komórkach śródbłonka i innych komórkach zawierających fosfodiesterazę typu 3 [3]. Efektem zahamowania rozkładu, głównie cAMP, jest zahamowanie aktywacji i agregacji trombocytów, hamowanie skurczu i proliferacji komórek gładkich mięśni naczyń i w konsekwencji zwiększenie przepływu krwi w kończynach dolnych [3].

Cilostazol hamuje agregację płytek mniej efektywnie od kwasu acetylosalicylowego czy klopidoogrelu. Po 2-tygodniowej monoterapii stwierdzono wydłużenie czasu krwawienia o 55% przy stosowaniu 325 mg kwasu acetylosalicylowego, o 137% przy stosowaniu 75 mg klopidoogrelu i 26% przy stosowaniu cilostazolu w dawce 100 mg 2 ×/dobę [4]. Największe wydłużenie czasu krwawienia obserwowano przy stosowaniu łącznie kwasu acetylosalicylowego i klopidoogrelu (o 305%), a dołączenie cilostazolu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krwawienia [4]. Przytoczone badanie wskazuje, że działanie przeciwplatek cilostazolu nie jest działaniem bardzo silnym, i nie może zastąpić leków przeciwplatekowych stosowanych w profilaktyce wtórnej epizodów sercowo-naczyniowych, jak również że łączenie cilostazolu z innymi lekami przeciwplatekowymi (podwójna terapia) jest bezpieczne. Ponadto wolno sądzić, że hamowanie agregacji płytek nie jest jedynym działaniem, które powoduje wydłużeniu dystansu chromania u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych leczonych cilostazolem.

Istotnym efektem działania cilostazolu jest nasilenie zależnej od śródbłonka wazodylatacji tętniczek prawdopodobnie w krążeniu obocznym, związanej z aktywacją śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) i nasileniem wydzielania przez endotelium tlenu azotu [5]. Zwiększenie wydzielania tlenu azotu ma również stymulować proces neoangiogenezy [6]. Działania te przekładają się na niewielką poprawę ABL, wykazaną jedynie w niektórych badaniach klinicznych u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych [7].

Ponadto cilostazol w badaniach doświadczalnych stymuluje proces śródbłonkowania stentów poprzez mobilizację komórek progenitorowych, hamuje proliferację miocytów ściany naczyniowej i powstawanie neointymy po zabiegach rewaskularyzacyjnych [8]. Wykazano również w modelu doświadczalnym korzystny wpływ cilostazolu na układ limfatyczny — stymulację przepływu limfatycznego [9].

Dodatkowo cilostazol wywiera korzystne działanie na profil lipidowy, prawdopodobnie zwiększając aktywność lipazy lipoproteinowej, powodując około 15% obniżenie stężenie triglicerydów i 10% wzrost stężenia frakcji HDL cholesterolu w surowicy [10], oraz zmniejsza nasilenie układowej reakcji zapalnej i stresu oksydacyjnego [11]. Działania te są korzystne u chorych z miażdżycą i mogą

przyczynić się do hamowania progresji miażdżycy, jak i przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych.

Farmakokinetyka i jej implikacje kliniczne

Cilostazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po niespełna 3 godzinach. Wiąże się w 95–98% z białkami, głównie z albuminami. W procesie jego eliminacji uczestniczą izoenzymy układu cytochromu P450: głównie CYP3A4, a w mniejszym stopniu CYP2C19. Powstające metabolity (dehydro-cilostazol, monohydroksy-cilostazol) są wydalane z moczem. Część z nich wykazuje aktywność biologiczną [12]. Przewlekła choroba nerek, aż do stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nie powoduje ryzyka kumulacji leku i jego metabolitów w organizmie. Ze względu na dominujący udział wątroby w eliminacji leku nie należy go stosować u pacjentów z marskością wątroby.

Zalecana dawka cilostazolu wynosi 100 mg 2 ×/dobę. Cilostazol należy przyjmować 30 minut przed śniadaniem oraz 30 minut przed wieczornym posiłkiem. Wykazano, że przyjmowanie cilostazolu z posiłkiem zwiększa maksymalne stężenie cilostazolu w osoczu, co może powodować większą częstość działań niepożądanych [13].

Do leków często stosowanych w praktyce klinicznej należą inhibitory pompy protonowej. Omeprazol, esomeprazol i lanzoprazol należą do leków silnie hamujących aktywność CYP2C19, powodujących zwolnienie metabolizmu cilostazolu [14]. Dlatego u chorych stale stosujących te leki zaleca się zmniejszenie dawki do 50 mg 2 ×/dobę.

Bezpieczeństwo leczenia

Do najczęstszych działań niepożądanych cilostazolu należą: bóle głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Spośród raportowanych działań niepożądanych w badaniach nieinterwencyjnych największą grupę stanowią krwawienia (8% działań niepożądanych) oraz tachykardia i zaburzenia rytmu (5% działań niepożądanych) [15]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych cilostazol nie zwiększał ryzyka udaru mózgu i zawału serca [16, 17]. Nie wykazano również, aby cilostazol zwiększał ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Nie zmienia to faktu, że stosowanie tego leku jest przeciwwskazane w zastoinowej niewydolności serca, przy wydłużonym odstępie QTc oraz częstoskurczu komorowym, migotaniu komór lub wieloogniskowej ekstrasystolii komorowej w wywiadzie. Przeciwwskazaniem jest również niestabilna dławica piersiowa, przebyty w ostatnich 6 miesiącach zawał serca lub interwencja w obrębie naczyń wieńcowych w ostatnich 6 miesiącach [15]. Analizy retrospektywne wskazują na bezpieczeństwo stosowania cilostazolu również u chorych z zastoinową niewydolnością serca [18].

Ograniczenia te wynikają przede wszystkim z braku stosownych badań wskazujących na bezpieczeństwo stosowania cilostazolu w tych grupach chorych oraz złe doświadczenia związane ze stosowaniem innego inhibitora fosfodiesterazy typu 3 — milrinonu [19].

Skuteczność cilostazolu w badaniach klinicznych u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych

Chromanie przestankowe

W badaniach klinicznych u pacjentów z objawowym przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych skuteczność cilostazolu określano na podstawie wydłużenia wolnego od bólu dystansu chromania. Wyniki 7 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem placebo podsumowano w 2008 roku [20]. Czas obserwacji w podsumowanych badaniach obejmował okres 12–24 tygodni. Wyniki tej metaanalizy wskazują, że zastosowanie cilostazolu w dawce 100 mg 2 ×/dobę zwiększa dystans chromania o 31 (95% CI: od 21 do 41) metrów. Podobny efekt uzyskano stosując dawkę 50 mg 2 ×/dobę — wydłużenie dystansu chromania o 41 (95% CI: od –7 do 90) metrów. Ponadto przeprowadzona metaanaliza nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych cilostazolem.

We wcześniej przeprowadzonej metaanalizie opartej na tych samych badaniach klinicznych obejmujących 2399 chorych oceniano względne, wyrażone procentowo względem wartości wyjściowej, wydłużenie dystansu chromania wolnego od bólu [21]. W grupie leczonej cilostazolem dystans chromania zwiększył się o 50% po 12 tygodniach i o 67% po 24 tygodniach leczenia. Natomiast w grupie otrzymującej placebo zwiększenie dystansu chromania było znacząco mniejsze (22% po 12 i 40% po 24 tyg.).

Rendell i wsp. wykazali podobną skuteczność cilostazolu u chorych z objawowym przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych bez względu na współwystępowanie cukrzycy [22]. Ostatnio wykazano również, że cilostazol może zmniejszać ryzyko wystąpienia stopy cukrzycowej. W trwającej 16 miesięcy obserwacji chorych z cukrzycą i niedokrwieniem kończyn dolnych u 25% pacjentów leczonych przez 24 tygodnie cilostazolem i u 48% nieleczonych tym lekiem pojawiło się owrzodzenie stopy [23]. Wyniki tej obserwacji klinicznej wymagają potwierdzenia w badaniu randomizowanym.

Wydłużenie dystansu chromania jest już istotne po 4 tygodniach stosowania cilostazolu [24]. Jednak dopiero przy nieuzyskaniu poprawy w ciągu 3 miesięcy leczenie należy uznać za nieskuteczne i przerwać terapię [15]. Poprawy można oczekiwać u około 70% pacjentów systematycznie przyjmujących cilostazol [25].

Część badań wskazuje na zależność uzyskanej poprawy od zastosowanej dawki cilostazolu. Beebe i wsp. w wieloośrodkowym badaniu randomizowanym z udziałem 516 chorych z objawowym przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych wykazali zwiększenie dystansu chromania o 51% (ze 132 do 199 m) przy stosowaniu dawki 50 mg 2 ×/dobę i o 99% (ze 130 do 259 m) przy stosowaniu dawki 100 mg 2 ×/dobę przez 24 tygodnie [24].

Należy podkreślić, że wszystkie analizy porównawcze wskazują na wyższą skuteczność cilostazolu w porównaniu z pentoksyfiną w wydłużaniu dystansu chromania [21, 26]. Dlatego w konsensusie TASC II z 2007 roku nie

zaleca się stosowania pentoksyfiny w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych [27].

W badaniach klinicznych wydłużenie dystansu chromania wiązało się również z poprawą jakości życia. Obserwowano zwłaszcza poprawę aspektów zdrowia fizycznego (*physical summary scores*), która była proporcjonalna do stopnia wydłużenia dystansu chromania ($r = 0,29$, $p < 0,001$) [28].

Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych

Wydaje się, że cilostazol zastosowany u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych, zdyskwalifikowanych z leczenia rewaskularyzacyjnego, zmniejsza ryzyko amputacji kończy dolnych. Zastosowany u 23 chorych z krytycznym niedokrwieniem spowodował istotną poprawę kliniczną u 5 chorych. W ciągu przeciętnie 11,8 miesięcy w obserwowanej grupie zaistniała konieczność przeprowadzenia tylko jednej większej amputacji [29].

Ponadto rozpoczęcie terapii cilostazolem u chorych z owrzodzeniami niedokrwieniami kończyn dolnych, bez przeprowadzenia rewaskularyzacji wydaje się zwiększać szansę na ich zagojenie. W badaniu retrospektywnym, w grupie 82 pacjentów, prowadząc terapię cilostazolem średnio przez 278 dni, obserwowano 50-procentową szansę na wygojenie owrzodzeń bez przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji, amputacji i przeszczepu skóry [30].

Wyniki tych obserwacji wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Drożność stenów udowo-podkolanowych

Obecnie obowiązującym standardem w zapobieganiu wczesnej zakrzepicy po implantacji stentów metalowych w odcinku udowo-podkolanowym jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem) co najmniej przez miesiąc. Natomiast w późniejszej profilaktyce zakrzepicy i restenozy zalecane jest stosowanie samego kwasu acetylosalicylowego. Podwójna terapia przeciwplatekowa oparta na kwasie acetylosalicylowym w połączeniu z kłopidogrelem nie okazała się bardziej skuteczna w zapobieganiu występowania restenozy [31]. Ostatnio opublikowano wyniki randomizowanego badania *Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol* (STOP-IC), w którym jako drugi lek przeciwplatekowy zastosowano cilostazol [32]. W badaniu tym wykazano, że dołączenie cilostazolu do kwasu acetylosalicylowego po 12 miesiącach zmniejsza ryzyko potwierdzonej angiograficznie restenozy z 49 do 20% po implantacji długich stentów metalowych (12,8 ± 8,6 cm). Częstość występowania restenozy była również znacznie niższa niż w innych, wcześniej przeprowadzonych badaniach z implantacją długich stentów metalowych i stosowaniu kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce zakrzepicy i restenozy (badanie VIENNA ABSOLUTE — 37% [33]).

Wyniki badania STOP-IC mogą mieć istotny wpływ na rekomendacje dotyczące profilaktyki restenozy u chorych po stentowaniu w odcinku udowo-podkolanowym, zwłaszcza u chorych z opornością na kłopidogrel, przenosząc doświadczenia nabyte przy stentowaniu tętnic wień-

cowych i szyjnych [34, 35]. Ponadto leczenie takie można rozważyć jako leczenie sekwencyjne po zakończeniu zalecanej miesięcznej terapii klopidogrelem oraz w przypadku występowania poważnych epizodów krwawień przy standardowej podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Redukcja ryzyka mózgowo-naczyniowego

Chorzy z objawowym niedokrwieniem kończyn dolnych ze względu na wiek i stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w krążeniu wieńcowym i mózgowym charakteryzują się bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Śmiertelność sercowo-naczyniowa jest znacznie wyższa niż częstość amputacji kończyn. Roczna śmiertelność od chwili rozpoznania przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych jest szacowana na 20%, a 5-letnie ryzyko amputacji na 2%. Natomiast w przypadku krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych roczne ryzyko amputacji jest wyższe od ryzyka zgonu (45% v. 30%) [36].

W randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano, aby cilostazol wpływał na śmiertelność sercowo-naczyniową u pacjentów z chromaniem przestankowym. Jednak badana populacja (ok. 1400 chorych) była eksponowana na działanie leku stosunkowo krótko — nie dłużej niż 24 tygodnie [20]. Natomiast metaanalizy badań randomizowanych obejmujące również pacjentów po stentowaniu tętnic wieńcowych i z miażdżycą naczyń mózgowych wykazały, że cilostazol zmniejsza względem placebo ryzyko epizodu mózgowo-naczyniowego o 42%, lecz nie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe [37]. A w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym zmniejsza o 73% ryzyko udaru krwotocznego i o 28% ryzyko wystąpienia połączonych punktów końcowego (udar, zwał, zgon sercowo-naczyniowy), przy mniejszym ryzyku krwawienia z przewodu pokarmowego [38], i podobnej skuteczności wtórnej prewencji udaru mózgu [39]. Ponadto u chorych z udarami lakunarnymi cilostazol zmniejszał nasilenie objawów neurologicznych [40]. W chwili obecnej nie rozstrzygnięto jednoznacznie, czy cilostazol jest skuteczniejszy od kwasu acetylosalicylowego w zmniejszaniu ryzyka udaru mózgu. Przytoczone wyniki analiz wskazują jednak na potencjalną korzyść, jaką mogą odnieść chorzy z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych leczeni cilostazolem zamiast kwasu acetylosalicylowego. Trudniej odpowiedzieć na pytanie, jaki jest wpływ terapii dwulekowej (kwas acetylosalicylowy + cilostazol) na ryzyko mózgowo-naczyniowe przy niewątpliwie nieco większym ryzyku działań niepożądanych, w tym krwawień.

Inne potencjalne korzyści

Stosunkowo częstym problemem u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych są zespoły otępienne, w tym choroba Alzheimera. Istnieją pierwsze przesłanki kliniczne wskazujące na hamowanie postępu choroby Alzheimera u pacjentów leczonych nawet mniejszymi od standardowych dawkami cilostazolu (100 mg/dz.) [41]. Mechanizm tego działania jest związany ze stymulacją wydzielania metaloproteiny-10, enzymu trawiącego białko prekursorowe amyloidu β i zapobiegającemu jego odkładaniu w mózgu [42].

Pewne korzyści ze stosowania cilostazolu mogą odnieść pacjenci ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym. Wykazano, że 6-miesięczne stosowanie cilostazolu u chorych z niewielkim lub umiarkowanym nadciśnieniem płucnym towarzyszącym przewlekłemu niedokrwieniu kończyn dolnych zmniejsza nadciśnienie płucne o 3 mm Hg [43].

Podsumowanie

Chromanie przestankowe jest dolegliwością, która powoduje podobne ograniczenie wydolności fizycznej jak klasa III zastoinowej niewydolności serca [44]. Związane z występowaniem chromania przestankowego ograniczenie sprawności funkcjonalnej utrudnia, a z czasem uniemożliwia zaspakajanie potrzeb codziennych i prowadzi do narastającej izolacji społecznej.

U znaczącego odsetka chorych leczenie interwencyjne nie może zostać wdrożone z powodu ogólnego stanu zdrowia i współistnienia wielu chorób. U tych chorych leczenie zachowawcze, wydłużające dystans chromania i w ten sposób poprawiające jakość życia ma szczególne znaczenie.

Zgodnie z przytoczonym konsensusem TASC II z 2007 cilostazol jest jedynym lekiem zalecanym w celu wydłużenia dystansu chromania. Stosowanie zgodne z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2013 roku umożliwi bezpieczne korzystanie z tego leku, minimalizując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jednocześnie zalecenia uniemożliwiają stosowanie cilostazolu u chorych z zastoinową niewydolnością serca, wieloogniskową ekstrastolią komorową, tachyarytmiami serca w wywiadzie oraz w pierwszych miesiącach po przebyciu udaru mózgu i zawału serca.

Piśmiennictwo (References)

1. Bennett PC, Silverman S, Gill PS, Lip GY. Ethnicity and peripheral artery disease. *QJM* 2009; 102: 3–16.
2. Noszczyk W. Chirurgia tętnic. In: Szmidt J, Kuźdźał J, Gruca Z *et al.* (ed.) *Podstawy chirurgii. Medycyna Praktyczna* 2009: 1181–1281.
3. Reilly MP, Mohler ER 3rd. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 48–56.
4. Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, Throm RC, Gaughan JP, Rao AK. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg.* 2003; 38: 710–713.
5. Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis* 2006; 189: 350–357.
6. Hori A, Shibata R, Morisaki K, Murohara T, Komori K. Cilostazol stimulates revascularisation in response to ischaemia via an eNOS-dependent mechanism. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43: 62–65.
7. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL *et al.* Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1998; 27: 267–274.
8. Kawabe-Yako R, Ii M, Masuo O, Asahara T, Itakura T. Cilostazol activates function of bone marrow-derived endothelial progenitor cell for re-endothelialization in a carotid balloon injury model. *PLoS One* 2011; 6: e24646.

9. Kimura T, Hamazaki TS, Sugaya M *et al.* Cilostazol improves lymphatic function by inducing proliferation and stabilization of lymphatic endothelial cells. *J Dermatol Sci.* 2014; 74: 150–158.
10. Elam MB, Heckman J, Crouse JR *et al.* Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1942–1947.
11. Agrawal NK, Maiti R, Dash D, Pandey BL. Cilostazol reduces inflammatory burden and oxidative stress in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Pharmacol Res.* 2007; 56: 118–123.
12. Bramer SL, Forbes WP, Mallikaarjun S. Cilostazol pharmacokinetics after single and multiple oral doses in healthy males and patients with intermittent claudication resulting from peripheral arterial disease. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37 (Suppl. 2): 1–11.
13. Lee D, Lim LA, Jang SB *et al.* Pharmacokinetic comparison of sustained- and immediate-release oral formulations of cilostazol in healthy Korean subjects: a randomized, open-label, 3-part, sequential, 2-period, crossover, single-dose, food-effect, and multiple-dose study. *Clin Ther.* 2011; 33: 2038–2053.
14. Suri A, Bramer SL. Effect of omeprazole on the metabolism of cilostazol. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37 (Suppl. 2): 53–59.
15. European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines. EMA/98571/2013. 22 marca 2013. <http://www.ema.europa.eu>
16. Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 28D–33D.
17. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg.* 2008; 47: 330–336.
18. Leeper NJ, Bauer-Mehren A, Iyer SV, Lependu P, Olson C, Shah NH. Practice-based evidence: profiling the safety of cilostazol by text-mining of clinical notes. *PLoS One* 2013; 8: e63499.
19. Smith AH, Owen J, Borgman KY, Fish FA, Kannankeril PJ. Relation of milrinone after surgery for congenital heart disease to significant postoperative tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 1620–1624.
20. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: CD003748.
21. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1314–1319.
22. Rendell M, Cariski AT, Hittel N, Zhang P. Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: 479–487.
23. de Franciscis S, Gallelli L, Battaglia L *et al.* Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Int Wound J.* 2013 [Epub ahead of print].
24. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS *et al.* A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2041–2050.
25. Lee C, Nelson PR. Effect of cilostazol prescribed in a pragmatic treatment program for intermittent claudication. *Vasc Endovascular Surg.* 2014; 48: 224–229.
26. Stevens JW, Simpson E, Harnan S *et al.* Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012; 99: 1630–1638.
27. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45 (Suppl. S): S5–S67.
28. Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ *et al.* Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 1939–1946.
29. Shalhoub J, Davies AH, Franklin IJ. Cilostazol may improve outcome in critical limb ischemia. *Int Angiol.* 2009; 28: 363–366.
30. Resnick KA, Gordon IL. Effects of cilostazol on arterial wound healing: a retrospective analysis. 2014; 28: 1513–1521.
31. Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD002071.
32. Iida O, Yokoi H, Soga Y *et al.* Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation* 2013; 127: 2307–2315.
33. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C *et al.* Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1879–1888.
34. Ha SJ, Kim SJ, Hwang SJ *et al.* Effect of cilostazol addition or clopidogrel doubling on platelet function profiles in diabetic patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2013; 24: 690–697.
35. Nakagawa I, Wada T, Park HS *et al.* Platelet inhibition by adjunctive cilostazol suppresses the frequency of cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2014; 59: 761–767.
36. Davies MG. Critical limb ischemia: epidemiology. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2012; 8: 10–14.
37. Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S *et al.* Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18: 482–490.
38. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H *et al.* Meta-analysis of cilostazol versus aspirin for the secondary prevention of stroke. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 1230–1234.
39. Qian Y, Bi Q. Systematic study of cilostazol on secondary stroke prevention: a meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2013; 18: 53.
40. Nakase T, Sasaki M, Suzuki A. The effect of acute medication with cilostazol, an anti-platelet drug, on the outcome of small vessel brain infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23: 1409–1415.
41. Sakurai H, Hanyu H, Sato T *et al.* Effects of cilostazol on cognition and regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease: a pilot study. *Geriatr Gerontol Int.* 2013; 13: 90–97.
42. Lee HR, Shin HK, Park SY *et al.* Cilostazol suppresses β -amyloid production by activating a disintegrin and metalloproteinase 10 via the upregulation of SIRT1-coupled retinoic acid receptor- β . *J Neurosci Res.* 2014; 92: 1581–1590.
43. Sahin M, Alizade E, Pala S *et al.* The effect of cilostazol on right heart function and pulmonary pressure. *Cardiovasc Ther.* 2013; 3: e88–e93.
44. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1608–1621.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek
Katedra Patofizjologii
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
tel./faks.: 32 252–60–91
e-mail: chj@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.10.2014 r.

Przydatność badania występowania zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) w praktyce klinicznej

Usefulness of testing for the prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in clinical practice

Grzegorz Hadasik¹, Karolina Hadasik², Agnieszka Świąszek³

¹Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Wojewodzki Szpital Specjalistyczny „Megrez”, Tychy (Department of General and Oncological Surgery, Specialistic Hospital „Megrez”, Tychy, Poland)

²Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Department of Dermatology, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

³Oddział Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Angiologii, Górnośląskie Centrum Medyczne, Katowice (Department of General and Vascular Surgery and Angiology, Upper Silesian Medical Center, Katowice, Poland)

Streszczenie

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) po raz pierwszy opisano w 1991 roku, jako zespół objawów łatwy do zdefiniowania klinicznego. Nie powinien być on traktowany jako rozpoznanie, a raczej jako obraz kliniczny zmian w poziomach mediatorów ostrej fazy, stan nierównowagi całego organizmu będący jego reakcją na uraz, na przykład uraz operacyjny. Już od prawie 25 lat kolejne pokolenia lekarzy zadają sobie pytanie, czy stwierdzenie SIRS u badanego chorego ma sens, a jeśli tak, to jaki? Opublikowano wiele badań zawierających dowody na to, że rozpoznanie SIRS ma związek z: rozwojem niewydolności jedno- lub wielonarządowej, wzrostem częstości zgonów; wydłużeniem czasu hospitalizacji, wydłużeniem czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii, rozwojem infekcji, sepsy, ciężkiej sepsy. Podsumowując, należy stwierdzić, że podstawową zaletą używania SIRS jako skali prognostycznej jest łatwość i szybkość badania jego kryteriów, a także praktycznie brak związanych z tym kosztów. Wielokrotnie udowodniono jej dobrą korelację ze znacznie droższymi i trudnymi skalami prognostycznymi, jak APACHE II, APACHE III, SAPS, ISS, MODS. Ocena kryteriów zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, możliwa do wykonania przy łóżku chorego, pozwala lekarzowi na przeprowadzenie szybkiej selekcji chorych i dzięki wyróżnieniu tych, u których jest większe ryzyko poważnych powikłań, włączenie właściwej terapii, zwiększenie czujności oraz ewentualne wykonanie kolejnych rozszerzonych testów laboratoryjnych.

Słowa kluczowe: zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, definicja, patofizjologia, diagnostyka

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 12–19

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was first described in 1991 as a group of syndromes which are easy to define clinically. SIRS should not be perceived as a diagnosis, but rather the clinical picture of changes in the levels of acute phase mediators, or a state of imbalance of the whole body in response to trauma, e.g. surgical trauma. For nearly twenty-five years subsequent generations of physicians have been trying to answer the question whether diagnosing SIRS in a patient makes sense, and if so, why. A number of published studies contain the evidence that the diagnosis of SIRS is associated with the following factors: development of single or multiple organ failure; increase in the incidence of deaths; longer hospitalization; longer stay in the Intensive Care Unit; development of infection, sepsis or severe sepsis. The overall conclusion is that the primary advantage of using SIRS as a prognostic scale is the ease and speed of testing for its criteria, and virtually no related costs. It has been repeatedly proven that it is in good correlation with the much more expensive and difficult prognostic scales, such as APACHE II, APACHE III, SAPS, ISS or MODS. Assessment of the criteria for systemic inflammatory response syndrome, feasible at the patient's bedside, allows the physician to perform a swift selection of patients

and recognize those with a higher risk of serious complications, thus introducing appropriate therapy, increasing vigilance and possibly performing subsequent extended laboratory tests.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, definition, pathophysiology, diagnostics

Polish Surgery 2014, 16, 1, 12–19

Definicja, etiologia, patogeneza SIRS

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) po raz pierwszy opisano w 1991 roku [1] jako zespół objawów łatwy do zdefiniowania klinicznego. Nie powinien być on traktowany jako rozpoznanie, a raczej jako obraz kliniczny zmian w poziomach mediatorów ostrej fazy [2], stan nierównowagi całego organizmu [3] będący jego reakcją na uraz, na przykład uraz operacyjny [4, 5].

Inne przyczyny rozwoju SIRS to: infekcja, uraz, ostre zapalenie trzustki [2], ciało obce (materiał użyty do produkcji endograftów stosowanych w chirurgii naczyń) [6, 7].

Kryteria SIRS (należy rozpoznać 2 lub więcej spośród następujących):

1. temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$;
2. częstość akcji serca $> 90/\text{min}$;
3. częstość oddechów $> 20/\text{min}$ lub $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$;
4. liczba leukocytów $> 12\ 000/\mu\text{l}$ lub $< 4000/\mu\text{l}$ albo więcej niż 10% niedojrzałych granulocytów obojętnochnych [1].

Stres spowodowany urazem operacyjnym doprowadza do aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, co skutkuje uwolnieniem katecholamin oraz kortyzolu z odpowiednio rdzenia i kory nadnerczy [8, 9]. Hormony te powodują wzrost wydzielania prostaglandyny E1 i E2 przez makrofagi oraz hamują wydzielanie przez nie interleukiny IL-12. Wspólne działanie noradrenaliny i kortyzolu oraz zmniejszenie stężenia IL-12 prowadzi do zaburzenia równowagi między limfocytami pomocniczymi (*T-helper lymphocyte*) Th1 i Th2, a konkretnie spadku aktywności Th1, a wzrostu aktywności Th2 [8, 10]. To zaś wywołuje zmianę stężeń poszczególnych produkowanych przez nie cytokin, a co za tym idzie — spadek odporności komórkowej [11]. Udowodniono, że osłabienie odpowiedzi Th1 zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych, takich jak zapalenie płuc, ropienie ran czy bakteremia [12, 13]. Dodatkowym czynnikiem osłabiającym odpowiedź komórkową organizmu jest spadek stężenia argininy (spowodowany wzrostem aktywności arginazy-1, produkowanej przez komórki supresorowe pochodzenia szpikowego [14, 15]).

W przypadku operacji wykonywanych z powodu niedokrwienia kończyn istotny jest również inny mechanizm rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej organizmu, a konkretnie zespół niedokrwienia–reperfuzji. W trakcie zabiegu operacyjnego mającego na celu przywrócenie „fizjologicznego” przepływu krwi dochodzi do wzrostu stężenia tych produktów przemiany materii, które powstają w przebiegu przewlekłego lub ostrego niedokrwienia kończyn dolnych

Definition, etiology and pathogenesis of SIRS

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was first described in 1991 [1] as a group of syndromes which are easy to define clinically. SIRS should not be perceived as a diagnosis, but rather the clinical picture of changes in the levels of acute phase mediators [2], or a state of imbalance of the whole body [3] in response to trauma, e.g. surgical trauma [4, 5].

Other reasons for the development of SIRS include: infection, acute pancreatitis [2], foreign body (material used for the production of endografts applied in vascular surgery) [6, 7].

SIRS criteria (2 or more of the following should be diagnosed):

1. body temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$;
2. heart rate $> 90 \text{ bpm}$;
3. respiratory rate $> 20 \text{ bpm}$ or $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$;
4. total leukocytes $> 12\ 000/\mu\text{l}$, $< 4\ 000/\mu\text{l}$ or more than 10% of immature neutrophilic granulocytes [1].

Stress induced by surgical trauma leads to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which results in the release of catecholamines from the adrenal medulla and cortisol from the adrenal cortex [8, 9]. These hormones cause an increase in the release of prostaglandins E1 and E2 by macrophages, and inhibit the release of interleukin 12 (IL-12). The combined effect of noradrenaline and cortisol, and decreased IL-12 concentration, leads to Th1 and Th2 imbalance, namely to decrease in the activity of Th1 and increase in the activity of Th2 [8, 10]. That in turn causes a change in the concentrations of individual cytokines produced by them, and thus a decrease in cellular immunity [11]. It has been proven that the weakening of the Th1 response increases the risk of infectious complications such as pneumonia, suppuration of wounds or bacteremia [12, 13]. Another factor weakening the body's cellular response is a decrease in the level of arginine (caused by increased activity of arginase-1 produced by myeloid-derived suppressor cells [14, 15]).

With surgeries due to limb ischemia, another mechanism responsible for the development of the body's generalized inflammatory response, namely the ischemia-reperfusion syndrome, is also significant. During a surgery aimed at the restoration of the 'physiological' blood flow, the concentration of such products of metabolism that are generated in the course of chronic or acute lower limb ischemia rises and the proinflammatory mediators, such as IL-1, IL-6 or TNF- α , get activated [3, 16–18]. Only

oraz do aktywacji mediatorów prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6 czy TNF- α [3, 16–18]. Nieliczne doniesienia dowodzą również zmian w stężeniu chemokin RANTES, a także MCP-1, które odgrywają istotną rolę w różnicowaniu komórek T [19, 20]. Uraz typu niedokrwienie–reperfuzja wywołuje również wzrost powstawania wolnych rodników tlenowych [21]. Niedokrwienie może powodować nadmierną reakcję makrofagów tkankowych na lipopolisachrydy obecne na błonach komórkowych bakterii Gram(-) i, co za tym idzie, uszkodzenie narządów [22, 23]. Im stopień niedokrwienia kończyny jest wyższy, tym większe jest ryzyko infekcji bakteryjnej i następczego rozwoju SIRS.

Pomijając rolę regulatorową osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, należy zaznaczyć, że same obrażenia (doznania uraz) doprowadzają do aktywacji dopełniacza, makrofagów tkankowych, monocytów, komórek tłuszcznych, śródbłonna oraz płytek krwi [24]. Niektóre z wymienionych komórek migrują do ogniska zapalenia celem usunięcia czynników uszkodzających, takich jak fragmenty tkanek, komórek czy kompleksy immunologiczne, a następnie pod wpływem wolnych rodników tlenowych, tlenu azotu oraz prostaglandyn uwolnionych z uszkodzonych komórek wydzielają szereg mediatorów zapalnych [5, 25–28]. Najszybciej, bo już po godzinie od urazu, wzrasta stężenie TNF- α oraz IL-1. Również w pierwszej dobie w dużej ilości wydzielana jest IL-6 [23, 29]. Te pierwsze „alarmowe” cytokiny, działając lokalnie i ogólnoustrojowo, odpowiadają między innymi za wzrost temperatury ciała, uwolnienie ACTH przez przysadkę mózgową, syntezę białek ostrej fazy przez wątrobę (takich jak CRP, fibrynogen, większość antyproteaz) [2, 30] oraz uwolnienie molekuł adhezyjnych (ICAM, ELAM, VCAM), z którymi wiążą się leukocyty, płytki krwi i makrofagi, co powoduje aktywację tych komórek i dalszą produkcję cytokin [31]. Inne ważniejsze produkowane mediatory prozapalne to IL-4, IL-8, INF-gamma, PAF, TXA 2, leukotrieny. Kolejnymi skutkami ich działania mogą być ból, obrzęk, zaczerwienienie, rozszerzenie naczyń, zwiększona przepuszczalność naczyń, nieszczelność ściany przewodu pokarmowego z następczą translokacją bakterii i ich toksyn [1, 32]. Pełny rozwój zapalenia trwa zwykle 24–48 godzin [2]. Koniecznie należy dodać, że prawie równocześnie z aktywacją mechanizmów prozapalnych rozpoczynana jest przeciwzapalna odpowiedź organizmu. Produkowane są substancje mające na celu hamowanie rozwoju zapalenia, jak na przykład antagoniści receptora TNF- α czy receptora IL-1. Jeśli proces ten jest dobrze kontrolowany przez ustrój, to po pewnym czasie objawy uogólnionej reakcji zapalnej całkowicie ustępują. Łatwo można to obserwować po zabiegach chirurgicznych. Na przykład gorączka ustępuje zwykle po 2–3 dniach, a po operacjach w jamie brzusznej pełny powrót perystaltyki następuje po 3–4 dniach [2].

Bywa jednak, że siły obronne organizmu nie są w stanie wyciszyć postępującego procesu zapalnego. Gdy objawom SIRS towarzyszą niewydolność narządowa, ograniczona hipoperfuzja (patrz niżej) lub hipotensja mówimy o ciężkim SIRS. Kolejnym etapem jest wstrząs, kiedy to mimo właściwej resuscytacji płynowej nie da się utrzy-

a few reports also prove the changes in the concentration of the chemokine RANTES, and MCP-1, which play an important role in the differentiation of T-cells [19, 20]. Ischemia-reperfusion trauma also causes an increase in the formation of oxygen free radicals [21]. Ischemia may cause excessive reaction of tissue macrophages towards the lipopolysaccharides present in the cell membranes of the Gram-negative bacteria and thus damage to body organs [22, 23]. The higher the degree of limb ischemia, the greater is the risk of bacterial infection and a subsequent development of SIRS.

Apart from the regulatory role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, it should be noted that the trauma itself leads to the activation of complements, tissue macrophages, monocytes, mast cells, the endothelium and blood platelets [24]. Some of these cells migrate to the inflammatory focus to remove the damaging agents such as fragments of tissue or cells and immune complexes, and then, under the influence of oxygen free radicals, nitrogen oxide and prostaglandins released from the injured cells, they secrete a number of inflammatory mediators [5, 25–28]. Very soon, that is after an hour of the injury, the levels of TNF- α and IL-1 increase. Also in the first day, a large amount of IL-6 is secreted [23, 29]. These first ‘alarming’ cytokines, by acting locally and systemically, are responsible (among other things) for the increase in body temperature, release of ACTH by the pituitary gland, the synthesis of acute phase proteins by the liver (such as CRP, fibrinogen, most antiproteases) [2, 30] and the release of adhesion molecules (ICAM, ELAM, VCAM), to which leukocytes, blood platelets and macrophages bind; that results in the activation of these cells and subsequent production of cytokines [31]. Other important proinflammatory mediators produced are IL-4, IL-8, INF-gamma, PAF, TXA 2 and leukotrienes. The further consequences of their actions may include pain, swelling, redness, vasodilation, increased vascular permeability and leakage of the alimentary tract wall with subsequent translocation of bacteria and bacteria toxins [1, 32]. Full development of inflammation usually takes 24–48 hours [2]. It must be also added that almost simultaneously to the activation of the proinflammatory mechanisms, anti-inflammatory response of the body is also initiated. Substances to inhibit the development of inflammation, such as TNF- α or IL-1 receptor antagonists, are produced. If the process is well controlled by the system, the symptoms of generalized inflammatory response disappear completely over time. It is easy to observe that after surgeries. For example, fever usually subsides after two to three days; after abdominal surgery a complete recovery of peristalsis occurs after three to four days [2].

Sometimes, however, the body’s defensive forces are not able to eradicate the ongoing inflammatory process. If the symptoms of SIRS are accompanied by organ failure, limited hypoperfusion (see below) or hypotension, we are dealing with severe SIRS. The next stage is a shock: despite appropriate fluid resuscitation, it is impossible to maintain a proper organ perfusion. The state in which the patient exhibits failure of at least two organs or sys-

mać prawidłowej perfuzji narządowej. Stan, w którym u chorego doszło do niewydolności co najmniej dwóch narządów lub układów: centralnego układu nerwowego, układu krążenia, niewydolności oddechowej, niewydolności wątroby lub niewydolności nerek, a homeostaza nie może być utrzymana bez odpowiedniej interwencji, nazywamy MODS (dawniej MOF — *multi-organ failure*), czyli zespół niewydolności wielonarządowej [1, 2].

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej może więc poprzedzać uszkodzenie narządów (SOF, MODS) [2, 16, 33, 34].

Tabela definicji (tab. III z piśm. [23]) oraz schemat:

SIRS* → ciężki SIRS → wstrząs → MODS

*pojęcie SIRS często kojarzone jest z sepsą, która jest zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej spowodowanej zakażeniem. Choć w okresie pooperacyjnym trudno jest rozróżnić te dwa stany kliniczne [35, 36], to jednak niektórzy autorzy uważają, że ich patogeniza jest inna [2, 37, 38].

Przydatność kliniczna SIRS

Roboczą hipotezą konferencji ACCP/SCCM z 1991 roku było założenie, że wczesne wykrycie sepsy może ostrzeżać przed ryzykiem pogorszenia stanu pacjentów, a dzięki temu skuteczniejszą ich selekcję. Drugim celem było stworzenie wystandaryzowanych definicji, dzięki którym łatwo będzie porównywać wyniki prac badawczych oraz prób klinicznych leczenia sepsy oraz wstrząsu septycznego. Głównym ograniczeniem zaproponowanych definicji był brak badań oceniających ich rzeczywistą wartość kliniczną [1, 39]. Już od prawie 25 lat kolejne pokolenia lekarzy zadają sobie pytanie, czy stwierdzenie SIRS u badanego chorego ma sens, a jeśli tak, to jaki? Liczni autorzy stwierdzają, że kryteria rozpoznania tego zespołu są zbyt szerokie, by na ich podstawie próbować ocenić ryzyko powikłań [28, 35, 40–44]. Na przykład Pittet i wsp. wykazali, że wśród pacjentów oddziału intensywnej opieki pooperacyjnej SIRS występował aż u 93%, natomiast śmiertelność była na poziomie 8%. Na podstawie tych wyników stwierdzili, że test ten jest zbyt czuły i nie koreluje z wynikami leczenia [35]. Kolejni autorzy posuwają się dalej w krytyce, argumentując, że SIRS nie pomaga lekarzowi w wyjaśnieniu patofizjologii sepsy, a wręcz zmniejsza jego czujność i osłabia dążenie do określenia źródła ewentualnej infekcji [43, 45–47].

Niektórzy badacze uważają, że błąd często leży w złym zrozumieniu definicji SIRS. Mówi ona, że objawy zespołu są spowodowane nieznaną przyczyną. Tymczasem na przykład w przypadku chorych operowanych już sam zabieg może być powodem rozwoju SIRS. Podobnie jest wśród pacjentów urazowych [5, 28]. Sibbald i wsp. głoszą, że wskazane jest powtarzanie badania w kolejnych godzinach, bowiem do 24 godzin po operacji na podstawie obecności SIRS nie można prognozować dalszych losów chorego [28].

Jednak mimo powyższych kontrowersji SIRS był przez lata przedmiotem wielu badań i wiele z nich dowiodło jego wartości prognostycznych.

Okazuje się, że bardzo wielu informacji dostarcza już pierwsze badanie pacjenta. Autorzy japońscy przeprowadzili badanie retrospektywne obejmujące 2180 pacjen-

tems (the central nervous and cardiovascular systems; respiratory, liver or kidney failure) and when homeostasis cannot be maintained without adequate intervention is referred to as MODS (formerly MOF), which stands for multiple organ dysfunction syndrome [1, 2].

SIRS may therefore precede damage to organs (SOF, MODS) [2, 16, 33, 34].

Definition table (Table III from ref. [23]) and the following schematic pattern:

SIRS* → heavy SIRS → shock → MODS

*the concept of SIRS is often associated with sepsis, that is a systemic inflammatory response syndrome induced by infection. Although it is difficult to distinguish between these two clinical conditions in the postoperative period [35, 36], some authors believe that their pathogenesis differ [2, 37, 38].

Clinical relevance of SIRS

The working hypothesis for the ACCP/SCCM Conference in 1991 was the assumption that early detection of sepsis may serve as a warning method against the risk of deterioration in the patient's condition, and thus provide for a more effective selection. The second objective was to develop some standardized definitions which would make it easier to compare the results of research and clinical trials for the treatment of sepsis and septic shock. The main limitation of the proposed definitions was a lack of studies evaluating their actual clinical value [1, 39]. For nearly twenty-five years subsequent generations of physicians have been trying to answer the question whether diagnosing SIRS in a patient makes sense, and if so, why. Many authors state that the criteria for diagnosing that syndrome are too extensive to suffice as the basis for attempts at assessing the risk of complications [28, 35, 40–44]. For example, Pittet *et al.* showed that SIRS occurred in up to 93% of patients of Postoperative Intensive Care Units, while the mortality rate reached 8%. Based on these results, they found that the test is overly sensitive and does not correlate with the results of treatment [35]. Subsequent authors have gone further in the criticism, arguing that SIRS does not help a physician explain the pathophysiology of sepsis, and it even reduces their alertness and decreases the desire to determine the source of possible infection [43, 45–47].

Some researchers believe that the problem often lies in the poor understanding of the definition of SIRS which states that the symptoms of the syndrome are induced by an unknown cause. However, in the case of patients operated on, the very surgery may be the reason for the development of SIRS. It is similar with trauma patients [5, 28]. Sibbald *et al.* state that it is desirable to repeat the test within consecutive hours, as after 24 hours post surgery the patient's prognosis cannot be based on the presence of SIRS [28].

However, despite these controversies, systemic inflammatory response syndrome was the subject of research for many years and the results often proved its prognostic value.

tów przywiezionych przez zespoły ratownicze do szpitali. U 14,6% z nich SIRS stwierdzono już dwie godziny po pojawieniu się na izbie przyjęć, a u 17,8% w czasie całej hospitalizacji. Tylko u 71 (18,3%) z 389 chorych z obecnym SIRS zespół ten rozwinął się dopiero po przyjęciu na oddział. To sugeruje, że SIRS skutecznie wskazuje rzeczywistość ciężko chorych pacjentów przyjmowanych na izbę przyjęć w trybie nagłym [39].

Podobne wnioski wyciągają Stephenson i wsp., 179 chorych badanych na chirurgicznej izbie przyjęć podzielili na dwie grupy w zależności od stwierdzenia SIRS bądź nie. Udowodnili, że ci pierwsi statystycznie częściej wymagali stosowania procedur terapeutycznych, a szczególnie interwencji chirurgicznych. Dłuższy był również czas ich hospitalizacji oraz wyższa śmiertelność [48]. Powyższe wyniki pozostają w zgodzie z rezultatami innych prac dotyczących chorych zjawiających się na izbę przyjęć [49, 50].

Opublikowano wiele badań zawierających dowody na to, że rozpoznanie SIRS ma związek z:

- rozwojem niewydolności jedno lub wielonarządowej [51, 52];
- wzrostem częstości zgonów [4, 39, 48, 50, 52, 53–57];
- wydłużeniem czasu hospitalizacji [4, 48, 51, 55, 58–61];
- wydłużeniem czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii [4, 62];
- rozwojem infekcji, sepsy, ciężkiej sepsy [39, 51–55, 57–61, 63].

Niektórzy autorzy starają się zwiększyć swoistość badań, których przedmiotem jest SIRS. Badania dotyczyły zależności wyników leczenia między innymi z czasem trwania zespołu oraz liczby rozpoznanych pozytywnych kryteriów.

Na przykład Talmor i wsp. po zbadaniu 2300 chorych na oddziale intensywnej opieki pooperacyjnej stwierdzili, że co prawda istnieje silny związek częstości występowania SIRS w pierwszym dniu pobytu na oddziale, ale to samo badanie w dniu drugim dostarcza już kolejnych informacji dotyczących także przeżycia chorych, długości ich hospitalizacji na oddziale oraz w szpitalu, co pozostaje w silnym związku z dokładniejszymi skalami, jak na przykład APACHE II i III oraz MODS. Zauważyli również, że u zmarłych liczba stwierdzonych pozytywnych kryteriów była większa każdego dnia hospitalizacji. Największa zaś śmiertelność dotyczyła chorych, u których odnotowano 4 pozytywne kryteria w drugim lub trzecim dniu leczenia. Ciekawe jest również to, że spośród pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia uogólnionej odpowiedzi zapalnej z dnia pierwszego na drugi, pobyt na oddziale był wyraźnie krótszy [4].

Zależność między ustępowaniem SIRS lub wydłużeniem się czasu jego trwania a wynikami leczenia obserwowali również inni autorzy [64, 65].

Po ciekawym wielośrodkowym badaniu kohortowym przeprowadzonym z udziałem ponad 3000 chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii Sprung i wsp. wyciągnęli wniosek, że stwierdzenie 3 lub 4 dodatknych kryteriów SIRS ma silny związek z infekcją, rozwojem ciężkiej sepsy, a nawet wstrząsu septycznego. Niezależnie od obecności lub braku infekcji wzrost nasilenia omawianego zespołu wiązał się z wydłuże-

It turns out that a lot of information is already provided by the first examination of the patient. Japanese authors conducted a retrospective study involving 2180 patients taken to hospitals by rescue teams. In 14.6% of them SIRS was found as early as after two hours of admission to the Admissions Room, and in 17.8% during the entire period of hospitalization. Only in 71 (18.3%) out of 389 patients with SIRS present, the syndrome developed after admission to a specific unit. This suggests that SIRS effectively indicates the critically ill patients admitted to the Admissions Room due to emergency [39].

Similar conclusions were drawn by Stephenson *et al.*, 179 patients studied in the Surgical Admissions Room were divided into two groups: one of those diagnosed with a generalized inflammatory reaction, and the other without such diagnosis. They proved that the former group statistically more often required the use of therapeutic procedures, especially surgical interventions. The time of their hospitalization was also longer and the mortality rate was higher [48]. These results are in agreement with the results of other studies related to those patients who reported to the Emergency Room [49, 50].

A number of published studies contain the evidence that the diagnosis of SIRS is associated with the following factors:

- development of single or multiple organ failure [51, 52];
- increase in the incidence of deaths [4, 39, 48, 50, 52, 53–57];
- longer hospitalization [4, 48, 51, 55, 58–61];
- longer stay in the Intensive Care Unit [4, 62];
- development of infection, sepsis or severe sepsis [39, 51–55, 57–61, 63].

Some authors try to increase the specificity of their studies focusing on the systemic inflammatory response syndrome. The studies related to the relationship between treatment results, e.g. the duration of syndrome and the number of any positive criteria identified.

Talmor *et al.* for example, having examined two thousand three hundred patients in the Postoperative Intensive Care Unit, concluded that while there is a strong relationship between the incidence of SIRS on the first day of hospitalization in the unit, the patient's examination repeated on the second day provides further information related to the survival of patient, the length of their stay in the unit and the hospital itself, which is strictly connected with more accurate scales, e.g. APACHE II and III and MODS. They also noted that the number of positive criteria found in the deceased patients got higher each day of their hospitalization. The greatest mortality is related to those patients who exhibited four positive criteria on the second or third day of treatment. It is also interesting that among the patients who reported reduced severity of the generalized inflammatory response on the second day as compared to the first day, their stay in the unit was significantly shorter [4].

The relationship between the regression of SIRS or extension of its duration and treatment outcomes was also observed by other authors [64, 65].

Similarly, after an interesting multicenter cohort study conducted among over three thousand patients treated

niem czasu hospitalizacji, rozwojem niewydolności narządowej oraz wzrostem śmiertelności, dobrze korelując ze skalą SAPS II [51].

NeSmith i wsp. udowodnili, że ciężka postać SIRS (4 dodatnie kryteria) w dniu przyjęcia daje możliwość przewidzenia wydłużenia czasu leczenia na oddziale intensywnej terapii prawie tak samo dobrze jak skala ISS, która jest standardem w określaniu długości pobytu na takich oddziałach [62].

Stephenson i wsp. zbadali również możliwość prognozowania w zależności od rodzaju stwierdzonego kryterium SIRS. Okazało się, że najsilniejszy związek z koniecznością operacji oraz śmiertelnością wśród chorych przyjmowanych na chirurgiczną izbę przyjęć ze wskazań nagłych ma częstość oddechu. Mniej swoiste jest stężenie leukocytów, a najmniej wspólnie szybkość akcji serca oraz temperatura ciała [48].

Ciekawy eksperyment zastosowali Sugita i wsp., wprowadzając nowe pojęcie jakim jest DSOF, definiwane jako czas od momentu pierwszego rozpoznania SIRS do czasu rozpoznania wstrząsu lub niewydolności narządowej. Wykazali oni, że DSOF krótszy niż 24 godziny jest dobrym czynnikiem prognostycznym śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii z powodu sepsy [56].

Jeszcze dalej posunęli się Asayama i Aikawa, tworząc definicję tak zwanej *high-risk* SIRS. Jej warunki są spełnione, gdy u chorego prezentującego objawy SIRS stwierdzi się dodatkowo co najmniej jedno z wymienionych kryteriów: częstość akcji serca > 140/min, stężenie CRP > 5,0 mg/dl, liczbę płytek krwi < 120 000/ μ l. Wykazali, że wartość predykcyjna dodatnia dla śmiertelności w przypadku *high-risk* SIRS rozpoznanego na izbie przyjęć wynosi około 30%, natomiast w przypadku „prostego” SIRS 12,3% [39].

Podsumowując, należy stwierdzić, że podstawową zaletą używania SIRS jako skali prognostycznej jest łatwość i szybkość badania jego kryteriów, a także praktycznie brak związanych z tym kosztów. Jedynym bowiem ocenianym wskaźnikiem laboratoryjnym jest liczba leukocytów w mililitrze krwi, a przecież badanie morfologii jest podstawowym badaniem laboratoryjnym wykonywanym i często powtarzającym u właściwie wszystkich pacjentów izb przyjęć, szpitalnych oddziałów ratunkowych oraz oddziałów wewnątrzszpitalnych. Wielokrotnie udowodniono jego dobrą korelację ze znacznie droższymi i trudnymi skalami prognostycznymi, takimi jak APACHE II, APACHE III, SAPS, ISS, MODS [4, 51]. Trzeba podkreślić, że zastosowanie tych skal w praktyce jest często niemożliwe i ogranicza się praktycznie do oddziałów intensywnej terapii. Ocena kryteriów zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, możliwa do wykonania przy łóżku chorego, pozwala lekarzowi na przeprowadzenie szybkiej selekcji chorych i dzięki wyróżnieniu tych, u których większe jest ryzyko poważnych powikłań, włączenie właściwej terapii, zwiększenie czujności oraz ewentualne wykonanie kolejnych rozszerzonych testów laboratoryjnych [51]. Ocena SIRS może dostarczyć pożytecznych informacji także ratownikom medycznym i

at the Intensive Care Unit, Sprung *et al.* concluded that finding three or four positive criteria for SIRS is closely related to infection and development of severe sepsis or even septic shock. Regardless of the presence or absence of infection, increase in the severity of the syndrome under discussion was associated with longer hospitalization, development of organ failure and increased mortality, correlating well with SAPS II [51].

Nesmith *et al.* demonstrated that a severe form of SIRS (four positive criteria met) found on the day of admission provides for the opportunity to predict the extension of treatment in the ICU almost as well as ISS which is the standard for determining the length of stay in such units [62].

Stephenson *et al.* also examined the possibility of forecasting according to the nature of the SIRS criterion found. It turned out that respiratory rate has the closest relationship with the necessity of surgery and mortality among patients admitted to the Surgical Admissions Room due to emergency. Less specific is the level of leukocytes, and the least specific are jointly the heart rate and body temperature [48].

An interesting experiment applied by Sugita *et al.* introduced a new concept of DSOF, defined as the time from the first diagnosis of SIRS to the moment when shock or organ failure is diagnosed. They proved that DSOF shorter than 24 hours is a good predictor of in-hospital mortality among patients treated in the ICU due to sepsis [56].

Even further went Asayama and Aikawa, who created a definition of the so-called high-risk SIRS. Its conditions are met, if the patient presenting symptoms of SIRS additionally shows at least one of the following criteria: heart rate > 140 bpm; CRP > 5.0 mg/dl; blood platelet count < 120 000/ μ l. The authors showed that the positive predictive value for mortality in the case of high-risk SIRS identified in the Admissions Room is approximately 30%, whereas in the case of ‘simple’ SIRS, it is 12.3% [39].

The overall conclusion is that the primary advantage of using SIRS as a prognostic scale is the ease and speed of testing for its criteria, and virtually no related costs. After all, the only laboratory indicator assessed here is the number of leukocytes per milliliter of blood, and yet the study of morphology is the basic laboratory test performed, often repeated in virtually all patients in Admissions Rooms, Hospital Emergency Departments and in-hospital units. It has been repeatedly proven that it is in good correlation with the much more expensive and difficult prognostic scales, such as APACHE II, APACHE III, SAPS, ISS or MODS [4, 51]. It should be emphasized that the use of these scales in practice is often impossible and practically confined to the Intensive Care Units. Assessment of the criteria for systemic inflammatory response syndrome, feasible at the patient’s bedside, allows the physician to perform a swift selection of patients and recognize those with a higher risk of serious complications, thus introducing appropriate therapy, increasing vigilance and possibly performing subsequent extended laboratory tests [51]. Rating SIRS may also provide useful information to

pielęgniarkom. Ratownicy medyczni mogą posiąć tą wiedzę podczas podejmowania decyzji o transporcie chorych do szpitali, z kolei pielęgniarki, szacując długość pobytu pacjenta na oddziale, mogą po rozpoznaniu SIRS stwierdzić potrzebę ułożenia chorego na materacu przeciwoleżynowym [62].

Piśmiennictwo (References)

1. Bone R, Balk R, Cerra F *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies and sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
2. Nystrom PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41 (Suppl. A): 1–7.
3. Beal A, Cerra F. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1994; 27: 226–233.
4. Talmor M, Hydo L, Barie P. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation” *Arch Surg.* 1999; 134: 81–87.
5. Menger MD, Vollmar B. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in surgical patients. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 616–617.
6. Galle G, De Maertelaer V, Motte S *et al.* Early inflammatory response after elective abdominal aneurysm repair: a comparison between endovascular procedure and conventional surgery. *J Vasc Surg.* 2000; 32: 234–246.
7. Boyle J, Goodall S, Thompson J *et al.* Endovascular AAA repair attenuates the inflammatory and renal responses associated with conventional surgery. *J Endovasc Ther.* 2000; 7: 359–371.
8. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1024: 138–146.
9. Marik PE. Critical illness related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009; 135: 181–193.
10. O’Sullivan ST, Lederer JA, Rodrick ML *et al.* Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin 12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg.* 1995; 222: 482–490.
11. Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F *et al.* Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T helper cell balance, suggesting down-regulation of cell mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 1996; 119: 316–325.
12. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999; 11: 153–159.
13. Faist I, Kupper TS, Baker CC *et al.* Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg.* 1986; 121: 1000–1005.
14. Ochoa JB, Strange J, Kearney P *et al.* Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *J Parenter Enteral Nutr.* 2001; 25: 23–29.
15. Woodburn K, May J, White G. Endoluminal abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg.* 1998; 85: 435–443.
16. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2003; 37: 600–606.
17. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73: 802–808.
18. Tan LR, Waxman K, Clark L *et al.* Superoxide dismutase and allopurinol improve survival in an animal model of hemorrhagic shock. *Am Surg.* 1993; 59: 797–800.
19. Jedynak M, Siemiątkowski A, Gacko M, Mroczo B, Borkowski J. Serum concentrations of MCP-1 and RANTES in patients during aortic surgery: the relationship with ischemia-reperfusion. *Arch Immunol Ther Exp.* 2004; 52: 201–207.
20. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117–126.
21. Lorne E, Zmijewski JW, Zhao X *et al.* Role of extracellular superoxide in neutrophil activation: interactions between xanthine oxidase and TLR4 induce proinflammatory cytokine production. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 294: C985–C993.
22. Liu P, McGuire GM, Fisher MA, Farhood A, Smith CW, Jaeschke H. Activation of Kupffer cells and neutrophils for reactive oxygen formation is responsible for endotoxin-enhanced liver injury after hepatic ischaemia. *Shock* 1995; 3: 56–62.
23. Ziegenfuss T, Wanner GA, Grass C *et al.* Mixed agonistic-antagonistic cytokine response in whole blood from patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 279–287.
24. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15: 74–80.
25. Kaźmierczuk T. Zespół uogólnionej reakcji zapalnej w ostrym zapaleniu trzustki. Praca doktorska, Zabrze 2000.
26. Waxman K. Shock: ischaemia, reperfusion, and inflammation. *New Horizons* 1996; 4: 153–160.
27. Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH. Differential alterations in plasma IL-6 and TNF concentrations after trauma and hemorrhage. *Am J Physiol.* 1991; 260: 167–171.
28. Sibbald WJ, Doig G, Inman KJ. Sepsis, SIRS and infection. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 299–301.
29. Swartbol P, Truedsson L, Norgren L. Inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 21: 393–400.
30. Morikage N, Esato K, Zenpo N *et al.* Is endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms less invasive regarding the biological responses? *Surg Today* 2000; 30: 142–146.
31. Engelberts I, Samyo SK, Leeuwenberg JF, van der Linden CJ, Buurman WA. A role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF during septic shock. *J Surg Res.* 1992; 53: 136–144.
32. Murray MJ, Coursin DB. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Yale J Biol Med.* 1993; 66: 501–510.
33. Norwood M, Bown M, Lloyed P, Bell P, Sayers R. The clinical value of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 27: 292–298.
34. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, Isaka M, Sutoh M. Prospective study of systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery as a effective indicator. *Kyobu Geka* 2004; 57: 455–458.
35. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N *et al.* Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 1–6.

36. Novotny AR. Biomarkers in SIRS and sepsis: Quo vadis?. *J Emerg Trauma Shock* 2010; 3: 36–38.
37. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem.* 2008; 15: 581–587.
38. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91: 117–120.
39. Asayama K, Aikawa N. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome criteria as a predictor of mortality in emergency patients transported by ambulance. *Keio J Med.* 1997; 47: 19–27.
40. Bone RC. Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Gulliver in Laputa. JAMA* 1995; 273: 155–156.
41. Opal SM. The uncertain value of the definition for SIRS. *Chest* 1998; 113: 1442–1443.
42. Vincent JL. Sepsis definitions. *Lancet* 2002; 2: 135.
43. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med.* 1997; 25: 372–374.
44. Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.*, for the International Sepsis Definitions Conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 530–538.
45. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA *et al.* Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Time for reevaluation. *Crit Care Med.* 2000; 28: 232–235.
46. Cohen J, Guyatt G, Bernard GR. New strategies for clinical trials in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2001; 29: 880–886.
47. Zahorec R. Definitions for the septic syndrome should be reevaluated. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1870.
48. Stephenson JA, Gravante G, Butler NA, Sorge R, Sayers RD, Bown MJ. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) — number and type of positive criteria predict interventions and outcomes in acute surgical admissions. *World J Surg.* 2010; 34: 2757–2764.
49. Jaimes F, Garces J, Cuervo J *et al.* The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1368–1371.
50. Sun D, Aikawa N. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome and the evaluation of SIRS criteria as a predictor of severity in patients hospitalized through emergency services. *Keio J Med* 1999; 48: 28–37.
51. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL *et al.* An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 421–427.
52. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117–123.
53. Yoshimoto Y, Tanaka T, Hoya K. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1989–1993.
54. Afessa B. Systemic inflammatory response syndrome in patients hospitalized for gastrointestinal bleeding. *Crit Care Med.* 1999; 27: 554–557.
55. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV *et al.* European Sepsis Group. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 77–84.
56. Sugita H, Kinoshita Y, Baba H. The duration of SIRS before organ failure is a significant prognostic factor of sepsis. *Int J Emerg Med.* 2012; 5: 44.
57. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36: 692–709.
58. Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, McCarter RJ, Scalea TM. Systemic Inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. *J Trauma* 2001; 50: 817–820.
59. Malone DL, Kuhls D, Napolitano LM, McCarter R, Scalea TM. Back to basics: validation of the admission systemic inflammatory response syndrome score in predicting outcome in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 458–463.
60. Napolitano LM, Ferrer T, McCarter R, Scalea TM. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts. *J Trauma* 2000; 49: 647–652.
61. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (Suppl. 1): S64–S74.
62. NeSmith EG, Weinrich SP, Andrews JO, Medeiros RS, Hawkins ML, Weinrich M. Systemic inflammatory response syndrome score and race as predictors of length of stay in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2009; 18: 339–346.
63. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009; 17: 67.
64. Haga Y, Beppu T, Doi K *et al.* Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med.* 1997; 25: 1994–2000.
65. Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M *et al.* Persistent systemic inflammatory response syndrome is predictive of nosocomial infection in trauma. *J Trauma* 2002; 53: 245–250.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

dr n. med. Grzegorz Hadasik
Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny „Megrez”
ul. Edukacji 102, 43–100 Tychy
e-mail: hadasik.g@gmail.com
tel.: 796–583–737

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.09.2014 r.

Małoinwazyjne operacje przepuklin pachwinowych z dostępu otwartego

Minimally invasive preperitoneal groin hernia repair through an anterior approach

Sławomir Koziel¹, Mateusz Majewski², Bartosz Pułtorak², Zbigniew Lorenc², Piotr Papaj¹

¹Beskidzkie Centrum Onkologii — Szpital Miejski, Oddział Chirurgii Ogólnej (Beskid Center of Oncology — Municipal Hospital, General Surgery Ward)

²Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary, Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej, Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (St. Barbara Hospital Sosnowiec, Department of General, Colorectal and Trauma Surgery)

Streszczenie

Operacja przepukliny pachwinowej jest jedną z najczęściej wykonywanych na oddziałach chirurgii ogólnej. Obecnie stosowane metody beznapięciowe z wszczepieniem materiału syntetycznego (najczęściej operacja Lichtensteina) pozwoliły zredukować liczbę nawrotów poniżej 1%. Problemem natomiast pozostają przewlekłe dolegliwości bólowe, które dotyczą nawet 40% operowanych pacjentów.

Techniki laparoskopowe (endoskopowe) pozwoliły zmniejszyć odsetek powikłań bólowych. W metodach tych unika się uszkodzenia nerwów powstające przez rozległe preparowanie w pachwinie, a siatkę umieszcza się w beznaczyniowej przestrzeni przedotrzewnowej. Mimo opisanych korzyści laparoskopia (endoskopia) ma również swoje wady, spośród których należy wymienić wysoką cenę instrumentarium używanego podczas operacji oraz długą krzywą uczenia.

Obecnie wielu autorów wiąże duże nadzieje z przedotrzewnowym umieszczaniem siatki poprzez małe otwarte cięcia. W ostatnim czasie pojawiło się kilka propozycji takich operacji. W artykule autorzy dokonali przeglądu najnowszych metod pod kątem używanych technik oraz osiągniętych rezultatów.

Słowa kluczowe: plastyka przepukliny pachwinowej, przepuklina pachwinowa, przestrzeń przedotrzewnowa, chirurgia minimalnie inwazyjna

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 20–27

Abstract

Inguinal herniorrhaphy is one of the most common operations in general surgery wards worldwide. Tension free techniques with mesh implantation (among Lichtenstein most common) reduced recurrence rate to less than 1%. Chronic pain comprising up to 40% of operated patients still remains a clinical problem.

Laparoscopic (endoscopic) techniques avoid extensive preparation in the groin, what is more hernia mesh is placed in avascular space of Bergius which contribute to reduction in chronic pain level. Apart from mentioned advantages laparoscopy (endoscopy) have drawbacks as well, among which high cost and long learning curve has to be taken into account.

Currently many authors are keen on preperitoneal non laparoscopic minimal incision hernioplasty which result in few recently published operation techniques. In the article we present new hernioplasty methods and discuss them.

Key words: groin hernia repair, preperitoneal approach, open approach, minimal invasive surgery

Polish Surgery 2014, 16, 1, 20–27

Wstęp

Plastyka przepukliny pachwinowej jest jednym z najczęstszych zabiegów na oddziałach chirurgii ogólnej w Polsce i na świecie. W Holandii rocznie wykonuje się 30 000 plastyk, w Stanach Zjednoczonych procedura ta dotyczy aż 750 000 pacjentów w ciągu roku [1]. W Anglii operowanych jest 70 000 pacjentów rocznie co stanowi 0,14% populacji [2]. W Polsce wykonuje się rocznie około 30 000–60 000 operacji przepuklin [3]. W ciągu całego życia ryzyko wystąpienia przepukliny w pachwinie jest oceniane na około 30% u mężczyzn i 3% u kobiet [1].

Użycie syntetycznych siatek implantowanych celem uniknięcia napięcia przy wykonywaniu plastyki pozwoliła wydatnie zmniejszyć liczbę nawrotów w porównaniu z metodami napięciowymi (4,9% v. 2,0%) [4]. Problemem pozostały jednak przewlekłe dolegliwości bólowe, na które uskarża się nawet 15–40% operowanych metodą Lichtensteina [5]. Z tej grupy 8% pacjentów cierpiących na przewlekłe dolegliwości decyduje się na leczenie operacyjne [6]. Poprzez zastosowanie metod laparoskopowych (TAPP) i endoskopowych (TEP) uzyskano (najpewniej) obniżenie odsetka powikłań bólowych w stosunku do operacji otwartych [2, 7], choć metaanaliza z 2013 roku obejmująca 13 randomizowanych badań nie pozwoliła na ostateczne potwierdzenie tego faktu [8]. Ta obserwacja wraz z minusami metod laparoskopowych (endoskopowych) ożywiły dyskusję dotyczącą naprawy w przestrzeni przedotrzewnowej, ale wykonywanej z dostępu otwartego.

Zabiegi te, czerpiąc doświadczenia z chirurgii otwartej, mogą być wykonane w znieczuleniu miejscowym, nie wymagają drogiego instrumentarium laparoskopowego, unika się także długiej krzywej uczenia laparoskopii. Z kolei, poprzez unikanie rozległego preparowania i szycia w obrębie kanału pachwinowego, cechują się mniejszym bólem pooperacyjnym, a raportowana liczba nawrotów jest niewielka.

Koncepcja plastyki poprzez umieszczenie siatki w okolicy przedotrzewnowej pojawiła się w latach 50. i 60. XX wieku [9]. Podstaw anatomicznych dostarczył Fruchaud wraz z opisem rozworu mięśniowo-grzebieniowego (MPO, *musculo-pectineal hiatus*) jako potencjalnych wrót przepukliny [10]. Praktycznie koncepcję opracowali Nychus i Read w Stanach Zjednoczonych oraz Stoppa i Rives we Francji [11]. Filozofia naprawy ubytku w powięzi (wrót przepukliny) jest diametralnie różna od klasycznego już dzisiaj sposobu Lichtensteina. Zauważono mianowicie, interpretując powszechnie znane prawo Pascala, że z fizycznego punktu widzenia korzystniejsze jest umieszczenie płaskiej siatki przedotrzewnowo, podpowięziowo (*sublay*), tak, aby ciśnienie wewnątrzbrzuszne docisnęło implant do powięzi [12]. To samo ciśnienie w technikach nadpowięziowych (*onlay*) działa na siatkę w niekorzystny sposób, niejako chcąc oderwać ją od powięzi. Zasadę tę można wytłumaczyć przykładem z korkowaniem pełnej beczki od zewnątrz lub od środka.

Przy siatce dostatecznie dużej ponadto zrezygnować z masywnego, wielopunktowego mocowania siatki, zostawiając ubytek powięzi niezszyty, aby uniknąć napięcia w linii szwów. Techniki te pierwotnie miały służyć kolejnym reoperacjom nawrotów w pachwinie, w sytu-

Introduction

Groin hernia repair is one of the most frequently performed operations in general surgery wards in Poland, as well as around the world. In Holland 30 000 repairs are performed annually, and in the USA the procedure is performed on as many as 750 000 patients each year [1]. In England 70 000 patients, 0.14% of the population [2], undergo the operation every year. In Poland there are 30 000 up to 60 000 hernia repairs performed annually [3]. The risk of developing groin hernia at any point of a person's life is estimated as 30% in men and 3% in women [1].

The use of synthetic mesh for implantation in the repair operations has radically reduced the number of relapses in comparison with natural tissue repairs (4.9% vs 2.0%) [4]. However, the chronic pain, experienced by as many as 15–40% of patients operated with the Lichtenstein method [5], still is a problem. In this group 8% patients experiencing chronic pain decide to undergo surgical treatment [6]. The use of laparoscopy (TAPP) and endoscopy (TEP) has most probably allowed to decrease the percentage of complications, causing pain, in comparison with anterior approach operations [2, 7], but the 2013 meta-analysis comprising of 13 randomized studies has not allowed for that assertion to be finally confirmed [8]. This information, as well as the disadvantages of laparoscopy (or endoscopy) has stirred the discussion concerning groin hernia repair in the preperitoneal area with the open approach.

These operations can use the experience gathered in the field of open surgery, may be performed using local anesthesia, do not need the expensive laparoscopy equipment to be performed, and let the doctors evade the long learning curve, which is inevitable with laparoscopy. On the other hand, this kind of operation allows the doctor to avoid extensive preparation and stitching of the inguinal canal, which diminishes the pain patients experience after the operation, and the reported number of relapses is small.

The idea to perform hernia repairs by placing a mesh in the preperitoneal area was developed in the 1950s and the 1960s [9]. The anatomical basis was provided by Fruchaud with his description of the musculo-pectineal hiatus as the potential hernia ring [10]. In practical terms, the concept was developed by Nychus and Read in the USA, and by Stoppa and Rives in France [11]. The methodology of fascia (ring) repairs is drastically different from the Lichtenstein method, which has already come to be regarded as classic. It was observed, through an interpretation of the widely known Pascal's law, that from the point of view of physics it is more beneficial to put a flat mesh in the preperitoneally, using the sublay technique, so that intra-abdominal pressure presses the mesh against the fascia [12]. When onlay techniques are used, the same intra-abdominal pressure has negative effect on the mesh, as if it was trying to detach the mesh from the fascia. It can be explained by an analogy: it is like trying to cork a full barrel from the inside or from the outside.

acjach kiedy następne interwencje były ryzykowne lub w ogóle niemożliwe („*the ultimate weapon*” [12]), również dobrze mogą służyć pierwotnym plastykom.

Przez wiele lat operacje w przestrzeni przedotrzewnowej nie uzyskały powszechnej akceptacji czy to z powodu stosowania rozległego implantu, czy niechęci chirurgów w dobie dominacji operacji otwartych do rozległych dyssekcji w rzadko używanej do innych celów przestrzeni Borgiosa. Stosowane obecnie techniki przedpowięziowe to obustronna plastyka Stoppy, jednostronna plastyka Wantza, TIPP, Kugel Patch, plastyka sposobem Ugahary, ONSTEP oraz TREPP.

Operacje Stoppy i Wantza, podobnie jak opisywane wcześniej przez Rivesa, Alexandre, Schumpelicka i Reada TIPP, wykonywane są z rozległych cięć skórnych, co nie jest przedmiotem zainteresowania niniejszej publikacji i nie będą opisywane [13–16]. Dopiero niedawne modyfikacje metody TIPP przedstawiane przez Pelissiera, Berrevoeta, Maillarta i Koninga pozwalają na zakwalifikowanie metody jako małoinwazyjnej [13, 17–21].

Trans inguinal pre peritoneal (TIPP)

W 2006 Pelissier opisał technikę *trans inguinal pre peritoneal* (TIPP). Do plastyki używał przyciętej siatki z własnoręcznie przyszywanym elastycznym pierścieniem wykonanym z polidioxanonu (PDS) [22]. W kolejnym roku własnoręcznie wykonaną łatę zastąpiono prefabrykowanym implantem Polysoft Patch [17]. Do roku 2009 Pelissier przy przepuklinie skośnej nacinał boczny brzeg łaty, tworząc dwie odnogi, które obejmowały powrózek. Na podstawie własnych doświadczeń oraz publikacji innych autorów zaniechał tego wariantu, stosując w przepuklinach prostych i skośnych łatę nienaciętą [23].

Berrevoet wykonywał 3-centymetrowe cięcie, rozpoczynając je w połowie więzadła pachwinowego i kierując się ku dołowi oraz 30 stopni przyśrodkowo od więzadła. Po przecięciu rozciągnął skośnego zewnętrznego zawsze sprawdzał powrózek w kierunku worka przepukliny skośnej, który resekował lub wgłabiał. Przez poszerzony pierścień wewnętrzny po zidentyfikowaniu i odciążeniu naczyń nabrzusznymi preparował przestrzeń przedotrzewnową „na tępo”, z użyciem gazy. Bocznie powrózek oddzielany był od otrzewnej do punktu przejścia przez otrzewną naczyń jądrowych i nasieniowodu w taki sposób, aby zmieścić łatę w całości, eliminując potrzebę jej nacinania i odtwarzania pierścienia głębokiego. W przypadku przepukliny prostej dostęp do przestrzeni przedotrzewnowej był osiąganym przez defekt (tj. dół pachwinowy przyśrodkowy — trójkąt Hasselbacha) bez poszerzania zamkniętego pierścienia głębokiego (co może mieć ochronny wpływ na późniejsze ewentualne nawroty). Po umieszczeniu siatki na miejscu pacjent proszony był o chwilowe parcie, co pomagało sprawdzić, czy zakres pokrycia rozworu Fruchauda jest wystarczający [20].

Pierwsze doniesienia z lat 2007–2009, obejmujące jeszcze krzywą uczenia, wykazywały liczbę nawrotów na poziomie 1,2–1,3% oraz niski poziom bólu pooperacyjnego, jakkolwiek pewnych kontrowersji dotyczyło wspomniane

With a large enough mesh the massive fastening, tying the mesh, could be abandoned in favor of leaving the fascia loss unstitched to avoid tension at the stitch line. Originally, these techniques were supposed to serve the purpose of consequent operations in case of relapses in the groin area, if another intervention was risky or even impossible (the ultimate weapon [12]), but they could be used by the original repair surgeons as well.

For many years preperitoneal operations have not gained widespread acceptance, possibly because of the use of a large implant, or because doctors of the age when open surgery dominated did not like to perform extensive dissection in the Borgioso area, rarely operated upon for any other purposes. Currently numerous subfascial techniques are used: the unilateral Stoppa repair, bilateral Wantz technique, TIPP, Kugel Patch, Ugahary repair, ONSTEP and TREPP.

Stoppa and Wantz repairs are performed through deep incisions in the skin, like the TIPP operations described previously by Rives, Alexandre, Schumpelick and Read and therefore are not the subject of this publication and shall not be discussed [13–16]. The most recent modifications in the TIPP method, described by Pelissier, Berrevoet, Maillart and Koning allow for it to be described as minimally invasive [13, 17–21].

Trans-Inguinal, Pre-Peritoneal (TIPP)

Pelissier described the TIPP technique in 2006. He used a cut piece of mesh with an elastic PDS ring [22], hand-sewn to the mesh. In the following year the hand-made patch was replaced with a prefabricated PolySoft Patch implant [17]. Until 2009 in case of indirect inguinal hernia Pelissier used to cut the side of the patch to create two pieces that could embrace the spermatic cord. Taking into account his own experience, as well as the publications by other authors, he abandoned that variant. Now he uses an uncut patch in both direct and indirect inguinal hernia operations [23].

Berrevoet would perform a 3-centimeter cut, beginning in the middle of the peritoneal ligament and proceeding downwards, 30 degrees medially to the ligament. After the anterior abdominal aponeuroses were cut, he would bring the spermatic cord towards the indirect hernia, which he would either resect or invaginate. After the epigastric veins were identified and dragged away through the widened outer inguinal ring, he would proceed to prepare the preperitoneal area, using gauze. On the side, the spermatic cord was separated from the peritoneum up to the point where the testicular veins and vas deferens cross the aponeuroses to fit the patch as a whole, eliminating the need to cut the mesh and recreate the deep inguinal ring. In case of direct hernia he used to reach the preperitoneal space through a defect without widening the closed deep ring (which could affect relapses that might occur). After the mesh was in place, the patient was asked to push their abdomen so that it could be determined if Fruchaud’s hiatus was sufficiently covered [20].

nacinanie bocznego brzegu łątki i obejmowanie powrózka powstałymi po nacięciu odnogami oraz wielkość gotowej siatki [23]. Wyniki leczenia wydawały się obiecujące. W randomizowanym, prospektywnym porównaniu TIPP z plastyką sposobem Lichtensteina (PL) odsetek nawrotów był niższy w grupie przedotrzewnowej (TIPP) (1,4% v. 2,6%). Również odsetek przewlekłego bólu pooperacyjnego w spoczynku, jak i w trakcie aktywności był niższy (odpowiednio 3,5% v. 12,9% oraz 8,5% v. 38,7%) [21]. Ponadto stan zdrowia pacjentów w rok po operacji był znacząco lepszy w grupie TIPP [24]. Metoda opisywana jest jako prosta i powtarzalna, a rezultaty upoważniają do podjęcia dalszych badań porównujących ją zarówno z LP, jak i TEP [24].

Kugel Patch

W 1998 Kugel opisał swoją technikę umieszczania łątki zaopatrzonej w elastyczny pierścień z pamięcią kształtu w przestrzeni przedotrzewnowej z 3-centymetrowego, poprzecznego, nieco skośnego nacięcia pośrodku linii łączącej kolec biodrowy przedni górny z guzkiem łonowym. Następnie autor naciął rozciągnię mięśnia skośnego zewnętrznego, rozwarstwiając włókna mięśniowe, natomiast powięź poprzeczną naciął pionowo. Po odwarstwieniu otrzewnej do powstałej przestrzeni wprowadzał nawiniętą na palec łątkę „Kugel Patch”, którą rozwijał równoległe do więzadła pachwinowego i zabezpieczał pojedynczym szwem przed przemieszczaniem [25]. Rezultaty, które autor metody opublikował w 2003 roku były obiecujące. Poziom nawrotów po zoperowaniu blisko 1500 chorych wyniósł tylko 0,4% [26, 27]. Okazało się jednak, że tak doskonałe rezultaty ciężko powtórzyć. Technika opisywana była jako trudna, a poziom nawrotów u innych autorów był jednak wyższy i sięgał 27,8% [26, 28].

Metoda ta ma jednak swoich zwolenników i nadal jest stosowana po modyfikacjach łątki w 2005 roku z dobrym efektem [29]. W wieloośrodkowym badaniu prospektywnym na 450 leczonych chorych autorzy podali liczbę nawrotów na poziomie 1,9% oraz 3,5% odsetek przewlekłego bólu [30]. W kolejnym badaniu autorzy porównując plastykę Lichtensteina z metodą Kugel nie znaleźli istotnych różnic w liczbie nawrotów i natężeniu bólu, wnioskując, że opisywana metoda przedotrzewnowa jest metodą małoinwazyjną, o skuteczności porównywalnej z operacją Lichtensteina [31]. Li i wsp. zmotywowani doniesieniami o licznych nawrotach, po niewielkiej modyfikacji sposobu umieszczania łątki uzyskali dobre wyniki, odnotowując jeden nawrót, brak bólu przewlekłego oraz tylko 2 pacjentów z dyskomfortem w pachwinie po wykonaniu operacji u 122 chorych i okresie obserwacji wynoszącym od 4 miesięcy do 2 lat [32].

Plastyka sposobem Ugahary

Ugahary opisał swoją metodę w 1998 roku. Cięcie długości 3 cm wykonywał nieco wyżej niż w poprzednio opisywanej metodzie, to znaczy 2 palce powyżej i nieco bocznie od pierścienia głębokiego, którego położenie określał w stosunku do więzadła pachwinowego, krzy-

The first reports from 2007–2009, which still took the learning curve into account, demonstrated 1.2–1.3% of relapses and low levels of post-operational pain, even though the aforementioned cuts in the mesh to embrace the spermatic cords, as well as the size of the mesh, were a source of some controversy [23]. The results of this treatment were thought of as promising. In a randomized, prospective comparison of TIPP with the Lichtenstein method (PL) the percentage of relapses was lower in the preperitoneal (TIPP) group (1.4% vs 2.6%). The percentage of cases of chronic post-operational pain, at rest as well as during activity, was also lower (respectively 3.5% vs 12.9% and 8.5% vs 38.7%) [21]. What is more, the overall state of the patients within a year from the operation was generally better in the TIPP group [24]. The method is described as simple and reproducible, and the results make it sensible to conduct more research to compare it with LP, as well as with TEP [24].

Kugel Patch

In 1998 Kugel described his technique of placing a patch with an elastic shape-memory ring in the preperitoneal area through a 3-centimeter transverse incision, somewhat slanted, in the middle of the line connecting the iliac crest and the pubic tubercle. Subsequently the author would cut the aponeurosis of the external abdominal oblique muscle, delaminate the myofibers, and cut the transverse fascia vertically. After the aponeurosis was delaminated, he would put the Kugel Patch rolled around his finger into the space, unroll it parallel to the inguinal ligament, and put a single stitch on it to prevent movement [25]. In 2003 he published promising results. The percentage of relapses in almost 1500 patients was as low as 0.4% [26, 27]. Later it was shown that such brilliant results are difficult to reproduce. The technique was described as difficult, and with other authors as much as 27.8% of relapses occurred [26, 28].

Still, the method has its proponents and still is used to good effect after the patch was modified in 2005 [29]. In a study, taking into account many medical centers and 450 patients, the doctors have given the number of relapses as 1.9%, and the percentage of patients experiencing chronic pain as 3.5% [30]. In a subsequent study the authors have compared the Kugel method with Lichtenstein repair and have not found any significant difference in the number of relapses or pain levels, which led them to conclude that the described preperitoneal method is a minimally invasive technique of efficacy comparable to the Lichtenstein method [31]. Li *et al.*, motivated by reports of numerous relapses, have slightly modified the patch and have obtained good results, noting only one relapse, no chronic pain, and only 2 out of 122 patients feeling discomfort after the operation. The patients were observed for periods of 4 months up to 2 years [32].

Ugahary repair

Ugahary described his method in 1998. He would perform a 3-centimeter incision a little higher than in

żujące pod kątem prostym naczynia nabrzusne dolne odchodzące od tętnicy udowej. Po nacięciu rozciągną i rozwarstwieniu mięśnia powięź nacinał poprzecznie. Po rozwarstwieniu przestrzeni przedotrzewnowej siatkę o rozmiarach 10 × 15 cm nawiniętą na 2 peany umieszczał i rozwijał za pomocą narzędzi tak, by zachodziła ona na kość łonową i pokrywała MPO. Siatka była mocowana pojedynczym rozpuszczalnym szwem do mięśnia poprzecznego [33]. Po zoperowaniu 427 pacjentów Ugahary obserwował odsetek nawrotów na poziomie 1,7% [34]. W retrospektywnym badaniu jednośrodkowym w 2-letniej obserwacji po zoperowaniu 366 chorych liczba nawrotów wyniosła 6,5%, nie podano natomiast odsetka bólu przewlekłego. Wszystkie nawroty miały miejsce w pierwszym roku obserwacji i tylko jeden z chirurgów etatowych odpowiedzialny był za połowę niepowodzeń wśród specjalistów, co może świadczyć o błędzie technicznym. Rezydenci mieli średnio 2 razy więcej nawrotów niż specjaliści, co przemawia za długą krzywą uczenia i skomplikowaniem technicznego wykonania metody [35].

ONSTEP

Lourenço i da Costa opublikowali wstępne doniesienia o metodzie ONSTEP w 2013 roku. Plastyka była wykonywana z użyciem preformowanej protezy polipropylenowej PolySoft z przerwany elastycznym pierścieniem pamięci kształtu (podobnym jak w operacji TIPP i TREPP). W metodzie tej poprzeczne cięcie skórne ma długość 3–4 cm. Prowadzi się je dwa palce powyżej spojenia łonowego, rozpoczynając dwa palce do boku od linii pośrodkowej w kierunku bocznym. Po nacięciu rozciągną mięśnia skośnego zewnętrznego bocznie i dogłównowo wytwarzana jest przestrzeń na węższą część protezy. Powrózek nasienny jest podnoszony powyżej linii skóry i sprawdzany pod kątem worka przepukliny skośnej. Na tępo palcem rozwarstwiana jest powięź poprzeczna, a otrzewna jest odwarstwiana z użyciem gazy 20 × 20 cm wkładanej do przestrzeni przedotrzewnowej. Proteza PolySoft jest nacinana od węższej strony, a następnie zszywana dookoła powrózka i umieszczana szerszą częścią w okolicy przedotrzewnowej a węższą pod rozciągnięciem mięśnia skośnego zewnętrznego. W dwuosrodkowym badaniu w grupie 693 pacjentów w trakcie rocznej obserwacji odsetek nawrotów wniósł 0,6%. Po 6 miesiącach jedynie 4 chorych miało niewielkie dolegliwości bólowe, w 3 przypadkach ustąpiły one całkowicie po usunięciu pierścienia z pamięcią kształtu, a w jednym przypadku ustąpiły samoistnie. Po roku autorzy nie odnotowali dolegliwości bólowych u żadnego z badanych chorych, konkludując więc, że metoda jest prosta, ma krótką krzywą uczenia, cechuje się także krótkim czasem wykonania zabiegu oraz zapewnia niski odsetek powikłań (1%) [36].

Transrectus sheath preperitoneal mesh repair (TREPP)

Technika została opisana po raz pierwszy w 2012 roku przez Koninga. W metodzie tej cięcie skórne o długości 5–6 cm przebiega wzdłuż linii Langerera. Rozpoczyna się

the previously described technique, exactly the width of 2 fingers higher and somewhat to the side of the deep ring, the position of which he determined in relation to the inguinal ligament. The cut was perpendicular to the epigastric veins, connected to the femoral artery. After cutting the aponeuroses and delaminating the muscle he would make a perpendicular cut in the fascia. When the preperitoneal area was delaminated, he put inside a 10 by 15 centimeter mesh, rolled onto two hemostats, and unroll it using his tools so that it would overlap with the pubic bone and cover the MPO. The mesh was connected to the transverse muscle with a single, soluble stitch [33]. Ugahara observed 1.7% of relapses after he had operated 427 patients [34]. In a retrospective study, performed in one medical centre, where 366 operated patients were under observation for two years after the operation, the percentage of relapses was 6.5%, but the percentage of chronic pain was not given. All the relapses happened during the first year of observation and just one of the surgeons employed there was responsible for 50% of the failures, which might indicate a technical error. Residents had twice as many relapses as specialist doctors, which suggests a long learning curve and the fact that the method is technically complicated [35].

ONSTEP

Lourenco and da Costa have published introductory information about the ONSTEP method in 2013. The repair was performed using a preproduced polypropylene PolySoft patch with an interrupted shape-memory ring (similar to ones used in TIPP and TREPP operations). When this method is applied, the skin incision is 3 to 4 centimeters in length. It is performed two fingers' breadth below the pubic symphysis, in a lateral direction. After the aponeurosis of the external abdominal oblique muscle is cut laterally and frontally, a space is created for the thinner side of the implant. The spermatic cord is raised above the skin line and checked for indirect hernia. The transverse fascia is delaminated with a finger, and the peritoneum is delaminated using a 20 by 20 centimeters piece of gauze, put into the preperitoneal space. The PolySoft implant is cut on the thinner side and, sewn around the spermatic cord, and then the broader part is put inside the preperitoneal space, and the thinner one below the aponeurosis of the external abdominal muscle. A study, conducted in two medical centers on 693 patients, has shown 0.6% of relapses within a year's observation after the operation was performed. In 6 months only 4 of the patients had experienced minor pain, which in 3 cases have been completely remedied by removing the shape-memory ring, and in the remaining 1 case have ceased by themselves. After a year from the operation the authors have not observed pain in any of the patients, which led them to conclude that the method is easy to perform, has a short learning curve, and can be performed quickly and with a small percentage of complications (1%) [36].

1 cm bocznie od linii pośrodkowej, na szerokość palca powyżej kości łonowej, biegnąc bocznie i dogłowo. Pochewkę mięśnia prostego i rozciągnię mięśnia skośnego zewnętrznego nacina się równoległe do cięcia skóry. Powięź poprzeczna jest odsłaniana przez przyśrodkowe przesunięcie mięśnia prostego i nacięta, odsłaniając przestrzeń przedotrzewnową. Naczynia nabrzusne dolne są przytrzymywane przyśrodkowo za pomocą haka. Przyśrodkowo przestrzeń Retziusa preparowana na tępo palcem ku dołowi za kość łonową. Następnie w kierunku bocznym odwarstwiana jest przestrzeń Borgiosa. W powstałej przestrzeni należy zlokalizować naczynia jądrowe oraz nasieniowód. Przepuklina prosta najczęściej jest odprowadzana już w momencie preparowania przestrzeni przedotrzewnowej, worek przepukliny skośnej czy udowej najczęściej można wydzielić, stosując lekką trakcję. Wszystkie dotychczasowe manewry, jak i umieszczenie siatki z pierścieniem pamięci Polysoft można wykonywać pod kontrolą wzroku. Siatka umieszczana jest do przodu od powrózka (jak w TEP) pokrywając cały wzróż Fruchauda, nie ma potrzeby fiksowania siatki [37, 38]. W pierwszym doniesieniu, po zoperowaniu 50 pacjentów i 2 latach obserwacji nie zanotowano nawrotów ani bólu przewlekłego [39]. Jednak kolejna analiza w grupie 1000 przypadków z 2014 roku pokazała, że liczba nawrotów może wynosić 1,2–3,7%, a odsetek bólu przewlekłego jest na poziomie 5,3%. Ciekawe jest spostrzeżenie, że zadowolenie pacjentów po operacji sięgało 98%, co nie przystaje do odsetka bólu przewlekłego czy liczby nawrotów. Autor wysuwa przypuszczenie, że pacjenci wydają się akceptować powikłania bardziej niż chirurdzy [39]. Znakomite wyniki, prostota metody, a więc i krótka krzywa uczenia oraz niska liczba zdarzeń niepożądanych w trakcie i po operacji upoważniają do przeprowadzenia badania randomizowanego, które zostało zaplanowane [40].

Dyskusja

Użycie siatki do plastyki kanału pachwinowego jest obecnie rekomendowane przez *European Hernia Society* (EHS) i Polski Klub Przepuklinowy. W metodzie Lichtensteina, będącej metodą referencyjną w leczeniu przepukliny pachwinowej, przewlekłe dolegliwości bólowe mogą być związane z uchwyceniem nerwu w szew, z urazem okołoperacyjnym nerwu, wciągnięciem nerwu w bliźnię pooperacyjną, jak i z reakcją zapalną w odpowiedzi na ciało obce. Powyższych zdarzeń niepożądanych można uniknąć, umieszczając siatkę w przestrzeni przedotrzewnowej unikając (TREPP) lub minimalizując (TIPP, Kugel, Ugahary) preparowanie w okolicy pachwiny. Analogicznie do efektów TEP i TAPP pozwala to zmniejszyć odsetek pooperacyjnego bólu przy niskiej nawrotowości (< 1%), poprawia jakość życia oraz najprawdopodobniej daje korzyści finansowe wynikające z krótkiej hospitalizacji, ograniczonego niezbędnego instrumentarium oraz szybkiego powrotu do pełnej aktywności fizycznej i zawodowej [41]. Niebagatelne znaczenie ma również uniknięcie konieczności znieczulenia ogólnego oraz relatywnie długa krzywa uczenia obecnych przy metodach laparoskopowych [42, 43].

Transrectus Sheath Preperitoneal Mesh Repair (TREPP)

The technique was described for the first time in 2012, by Koning. In this case the skin incision of 5 to 6 centimeters of length is performed along the Langer line. It begins 1 centimeter to the side from the midline, a finger's breadth above the pubic bone, and is performed laterally and cephalad. The sheath of the rectus abdominis muscle, as well as the aponeurosis of the external abdominal oblique muscle are cut collaterally to the skin incision. The transverse fascia is revealed through a medial movement of the rectus abdominis muscle, and then it is cut to reveal the preperitoneal space. The epigastric veins are held medially by a retractor. The Retzius' space is prepared with a finger, downwards, toward the pubic bone. Next, the Borgioso space is delaminated laterally. In the space thus created testicular veins and the vas deferens have to be found. Direct hernia is usually pushed back into the abdomen as the preperitoneal space is being prepared, and indirect femoral hernia can usually be separated. All the aforementioned actions, as well as the positioning of the PolySoft mesh with a shape-memory ring can be performed under ocular supervision. The mesh is shaped in front of the spermatic cord (like in the case of TEP), covering the whole Fruchaud's hiatus. There is no need to fix the mesh inside the body [37, 38]. In the first report, documenting operations on 50 patients who have been under observation for 2 years, neither relapses nor chronic pain were observed [39]. However, another analysis on a group of a 1000 patients, published in 2014, has shown that the relapse percentage can be 1.2 up to 3.7%, and the chronic pain percentage is 5.3%. It is interesting to note that 98% of the patients were content after the operation was performed, which does not correspond with the percentages of relapses or chronic pain. The author suggests that the patients might be less distressed by the complications, than the surgeons [39]. Great results, the simplicity of this method and its short learning curve, as well as the low number of adverse effects during and after the operation legitimize the randomized study, which has already been planned for this technique [40].

Discussion

The use of a mesh for inguinal canal repairs is currently recommended by the European Hernia Society and the Polish Hernia Club. In the Lichtenstein method, which is the trademark treatment in inguinal hernia, the pain may be related to a nerve being caught in the stitch, nerve damage during the operation, a nerve being caught in the post-operational scar or inflammation caused by the foreign object in the body. These adverse effects may be avoided by avoiding (TREPP) or minimizing (TIPP, Kugel, Ugahary) the preparation taking place around the groin. Analogically to TEP and TAPP effects, this allows for a decrease in post-operational pain and low relapse rate (< 1%), increases the quality of life and lets the patients save money, for their hospital stay is short, the operation

Techniki plastyki przedotrzewnowej z dostępu otwartego budzą obecnie żywe zainteresowanie badaczy i twórców nowych metod. W ostatnim czasie pojawiło się kilka nowych technik możliwych do wdrożenia również dzięki nowoczesnym rozwiązaniom technicznym, takim jak elastyczny pierścień z pamięcią kształtu stosowany w użytych łąkach. Obawy, czy sztywny pierścień może przyczynić się do zwiększenia dolegliwości bólowych wydają się bezpodstawne [32]. Wyjątkiem może być ONSTEP, w którym węższa (boczna) część łaty znajduje się pod rozciągniętym mięśniem skośnym zewnętrznym (jak w metodzie Lichtensteina) i u osób szczupłych może być wyczuwalna przez skórę, powodując dyskomfort.

Pryncypia naprawy przedotrzewnowej zostały sformułowane przez Akkersdijka i odzwierciedlają całą filozofię i pokładane w niej nadzieje [37]:

1. użycie prostej, łatwej do nauczenia techniki otwartej, unikającej dostępu laparoskopowego i endoskopowego wraz z ich znaczącą krzywą uczenia, powikłaniami; taniej i efektywnej;
2. unikanie dyssekcji kanału pachwinowego, a więc i uszkodzenia nerwów w tej okolicy;
3. ułożenie siatki w przestrzeni przedotrzewnowej, daleko od nerwów;
4. brak potrzeby przyszywania siatki;
5. unikanie rekonstrukcji kanału pachwinowego.

Dostęp przedotrzewnowy stanowi ciekawą alternatywę dla otwartych operacji przepuklin. Warto jednak zauważyć, że metody małoinwazyjnej plastyki przez minimalne cięcia skórne mają też swoich przeciwników. Nyhus, jeden z twórców i gorących propagatorów dostępu przedotrzewnowego uważa, że: „Tendencja do używania cięcia wielkości ‘dziurki od klucza’ wraz z rozdzielaniem tkanek palcem na ślepo oraz rozmieszczaniem siatki palcem bez kontroli wzroku nie jest akceptowalną modyfikacją operacji z otwartego dostępu przedotrzewnowego” [44]. Aby jednak ustalić miejsce powyższych metod w chirurgii przepuklin, potrzebne są dalsze badania i twarde dowody naukowe [45]. Warto pamiętać, że urządzenia i techniki będą stale ewoluowały i chirurdzy na całym świecie będą wybierać spośród wielu opcji, z różnych powodów, niekoniecznie udowodnionych naukowo [46]. Cytując Johna Bruce’a z Edynburga: „Ostatnie słowo na temat leczenia przepuklin nie zostało jeszcze powiedziane” [47].

Piśmiennictwo (References)

1. Koning GG, Adang EM, Stalmeier PF *et al.* TIPP and Lichtenstein modalities for inguinal hernia repair: a cost minimisation analysis alongside a randomised trial. *Eur J Health Econ* 2013; 14: 1027–1034.
2. McCormack K, Wake B, Perez J *et al.* Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair systematic review of effectiveness and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005; 9: 1–203
3. Matyja A. <http://pl.scribd.com/doc/110751925/EPIDEMIOLOGIA-PRZEPUKLIN> (stan z dnia 29.03.2014).
4. EU Hernia Trialists Collaboration. Repair of Groin Hernia With Synthetic Mesh Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2002; 235: 322–332.

does not require too much equipment and the patient can quickly resume his or her activity, both physical exercise and professional tasks [41]. It is not to be overlooked, that such operations eliminate the need for general anesthesia and the relatively long learning curve, which are both features of the current laparoscopy methods [42, 43].

Preperitoneal repair techniques with an anterior approach are currently very interesting both to researchers and to the creators of new surgical methods. The most recently developed techniques could be introduced with the help of modern technological developments, such as the elastic shape-memory ring used in the patches. The fears that a stiff ring might increase pain seem to be unsubstantiated [32]. ONSTEP might be an exception, because there the thinner (lateral) part of the patch is located under the aponeurosis of the external abdominal oblique muscle (like in the Lichtenstein method) and in slim patients it may be felt through the skin, causing discomfort.

The principles of preperitoneal repairs were formulated by Akkersdijk and they reflect all the philosophy it is based upon and the hopes it gives for better treatment [37].

1. use a simple technique that is easy to learn. Avoid laparoscopy and endoscopy with their long learning curve and complications. The operations should be cheaper and more effective;
2. avoid dissecting the inguinal canal, which would entail nerve damage in its vicinity;
3. put the mesh in the preperitoneal space, far away from the nerves;
4. there is no need to stitch the mesh;
5. avoid reconstructing the inguinal canal.

The preperitoneal approach is an interesting alternative to open surgery in cases of hernia. Nevertheless, we should note that minimally invasive repairs, performed through minimal skin incisions are also opposed by some doctors. Nyhus, one of the creators and avid promoters of the preperitoneal approach, claims that “the tendency to use a keyhole-sized incision together with delaminating the tissues with a finger, without looking at them, and placing the mesh with a finger without being able to see where it goes, is not an acceptable version of an operation through an anterior approach through the preperitoneal area” [44]. However, to assess the place these methods should occupy in hernia surgery we need more research and hard scientific proof [45]. We should remember that surgical equipment and techniques shall be evolving constantly, and that surgeons around the world shall be able to choose from many possibilities, not necessarily for scientific reasons [46]. To quote John Bruce of Edinburgh: “The final word on hernia will probably never be written” [47].

5. Koning GG, de Schipper HJ, Oostvogel HJ *et al.* The Tilburg double blind randomised controlled trial comparing inguinal hernia repair according to Lichtenstein and the transinguinal preperitoneal technique. *Trials* 2009; 10: 89.

6. Courtney CA, Duffy K, Serpell M G *et al.* Outcome of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. *Br J Surg.* 2002; 89: 1310–1314.
7. McCormack K, Scott N, Go PM *et al.* Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001785.
8. Koning GG, Wetterslev J, van Laarhoven CJ *et al.* The totally extraperitoneal method versus Lichtenstein's technique for inguinal hernia repair: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2013; 8: e52599.
9. Read RC. Crucial steps in the evolution of the preperitoneal approaches to the groin: an historical review. *Hernia* 2011; 15: 1–5.
10. Fruchaud H. *L'Anatomie Chirurgicale des hernies de L'Aine.* Dion and Co, Paris 1956: 96–134.
11. Kurzer M. Extraperitoneal or preperitoneal open repair of groin hernias using prosthetic reinforcement. In: Kingsnorth AN, LeBlanc KA (ed.) *Management of abdominal hernias.* Springer 2013: 255.
12. Gilbert AI, Graham MF, Walter JV. Inguinal hernia: anatomy and management. http://www.medscape.org/viewarticle/420354_3.
13. Maillart JF, Vantournhout P, Piret-Gerard G. Transinguinal preperitoneal groin hernia repair using a preperitoneal mesh a good alternative to Lichtenstein's technique. *Hernia* 2011; 15: 289–295.
14. Read RC. Preperitoneal exposure of inguinal herniation. *Am J Surg.* 1968; 116: 653–658.
15. Kurzer M. Extraperitoneal or preperitoneal open repair of groin hernias using prosthetic reinforcement. W: Kingsnorth AN, LeBlanc KA (ed.) *Management of abdominal hernias.* Springer 2013: 258.
16. Arlt G, Schumpelick V. Die transinguinale praperitoneale Netzplastik (TIPP) in der Versorgung der Rezidivleistenhernie. *Chirurg* 1997; 68: 1235–1238.
17. Pélissier EP, Monek O, Blum D *et al.* The Polysoft_patch: prospective evaluation of feasibility, postoperative pain and recovery. *Hernia* 2007; 11: 229–234.
18. Pélissier EP, Blum D, Ngo Ph *et al.* Transinguinal preperitoneal repair with the polysoft patch: prospective evaluation of recurrence and chronic pain. *Hernia* 2008; 12: 51–56.
19. Berrevoet F, Maes L, Reyntjens K *et al.* Transinguinal preperitoneal memory ring patch versus Lichtenstein repair for unilateral inguinal hernias. *Lang Arch Surg.* 2010; 395: 557–562.
20. Berrevoet F, Sommeling C, De Gendt S *et al.* The preperitoneal memory-ring patch for inguinal hernia: a prospective multicentric feasibility study. *Hernia* 2009; 13: 243–249.
21. Koning GG, Keus F, Koeslag L *et al.* Randomized clinical trial of chronic pain after the transinguinal preperitoneal technique compared to Lichtenstein's method for inguinal hernia repair. *Br J Surg.* 2012; 99: 1365–1373.
22. Pélissier EP. Inguinal hernia preperitoneal placement of a memory-ring patch by anterior approach. Preliminary experience. *Hernia* 2006; 10: 248–252.
23. Pélissier EP. Preperitoneal memory-ring patch for inguinal hernia. *Hernia* 2009; 13: 451–452.
24. Koning GG, de Vries J, Borm GF *et al.* Health status one year after Transinguinal PrePeritoneal inguinal hernia repair and Lichtenstein's method: an analysis alongside a randomized clinical study. *Hernia* 2013; 17: 299–306.
25. Kugel R. Minimally invasive, nonlaparoscopic preperitoneal, and sutureless, inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg.* 1999; 178: 298–302.
26. Awad SS, Fagan SP. Current approaches to inguinal hernia repair. *Am J Surg.* 2004; 188 (6A Suppl.): 9S–16S.
27. Kugel RD. The Kugel repair for groin hernias. *Surg Clin North Am.* 2003; 83: 1119–1139.
28. Schroder DM, Lloyd LR, Boccaccio JE *et al.* Inguinal hernia recurrence following preperitoneal Kugel patch repair. *Am Surg.* 2004; 70: 132–136.
29. Kurihara Y, Yamakawa T, Yoshino M *et al.* Experience with direct Kugel patch method for repair of adult inguinal hernia. *J Nippon Med Sch.* 2008; 75: 28–31.
30. Van Nieuwenhove Y, Vansteenkiste F, Vierendeels T *et al.* Open, preperitoneal hernia repair with the Kugel patch: a prospective, multicentre study of 450 repairs. *Hernia* 2007; 11: 9–13.
31. Dogru O, Girgin M, Bulbuler N *et al.* Comparison of Kugel and Lichtenstein operations for inguinal hernia repair: results of a prospective randomized study. *World J Surg.* 2006; 30: 346–350.
32. Li J, Zhang Y, Hu H *et al.* Preperitoneal groin hernia repair with Kugel patch through an anterior approach. *ANZ J Surg.* 2008; 78: 899–902.
33. Ugahary F. Groin hernia repair via a grid-iron incision: an alternative technique for preperitoneal mesh insertion. *Hernia* 1998; 2: 123–125.
34. Ugahary F. The gridiron hernioplasty. In: Bendavid R, Abrahamson J, Arregui ME (ed.) *Abdominal wall hernias.* Springer 2001: 407–411.
35. Veenendaal LM, de Borst GJ, Davids PHP *et al.* Preperitoneal gridiron hernia repair for inguinal hernia: single-center experience with 2 years of follow-up. *Hernia* 2004; 8: 350–353.
36. Lourenço A, da Costa RS. The ONSTEP inguinal hernia repair technique: initial clinical experience of 693 patients, in two institutions. *Hernia* 2013; 17: 357–364.
37. Koning GG, Andeweg CS, Keus F *et al.* The transrectus sheath preperitoneal mesh repair for inguinal hernia: technique, rationale, and results of the first 50 cases. *Hernia* 2012; 16: 295–299.
38. Lange JF, Lange MM, Voropai DA. Trans rectus sheath extra-peritoneal procedure (TREPP) for inguinal hernia: the first 1,000 patients. *World J Surg.* 2014; 38: 1922–1928.
39. Koning GG, Andeweg CS, Keus F *et al.* The transrectus sheath preperitoneal mesh repair for inguinal hernia: technique, rationale, and results of the first 50 cases. *Hernia* 2012; 16: 295–299.
40. Prins MW, Koning GG, Keus EF *et al.* Study protocol for a randomized controlled trial for anterior inguinal hernia repair transrectus sheath preperitoneal mesh repair. *Trials* 2013; 14: 65.
41. Gillion JF, Chollet JM. Chronic pain and quality of life (QoL) after transinguinal preperitoneal (TIPP) inguinal hernia repair using a totally extraperitoneal, parietalized, Polysoft® memory ring patch. *Hernia* 2013; 17: 683–692.
42. Choi YY, Kim Z, Hur KY. Learning curve for laparoscopic totally extraperitoneal repair of inguinal hernia. *Can J Surg* 2012; 55: 33–36.
43. Kuhry E, van Veen RN, Langeveld HR *et al.* Open or endoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair A systematic review. *Surg Endosc.* 2007; 21: 161–166.
44. Nyhus LM. The posterior (preperitoneal) approach and iliopubic tract repair of inguinal and femoral hernias — an update. *Hernia* 2003; 7: 63–67.
45. Willaert W, De Bacquer D, Rogiers X *et al.* Open preperitoneal techniques versus lichtenstein repair for elective inguinal hernias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7: CD008034.
46. Greenburg AC. Should we be wary of hernia mesh devices with reinforcement? *Hernia* 2013; 17: 355–356.
47. Legutko J, Pach R, Solecki R *et al.* The history of treatment of groin hernia. *Folia Med Cracov.* 2008; 49: 57–74.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

dr n. med. Sławomir Kozieł
 Beskidzkie Centrum Onkologii — Szpital Miejski, Oddział Chirurgii Ogólnej
 tel.: 601-380-950
 e-mail: slawek.koziel@gmail.com

Ocena ekspresji TNF- α oraz kolagenu I i III w tkance raka żołądka

Assessment of TNF- α and collagen type I and III expression in the gastric carcinoma tissue

Robert Partyka¹, Daniel Knap³, Grażyna Biedrzyńska-Macyszyn², Janusz Kobiela¹, Przemysław Jałowiecki¹, Danuta Kokocińska¹

¹Katedra Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (Department of Anesthesiology, Intensive Treatment and Emergency Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

²Katedra Patomorfologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (Department of Pathomorphology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

³Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (Department of Radiology and Nuclear Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

Streszczenie

Wstęp: Nowotwory są drugą, po chorobach naczyń, przyczyną zgonów w Polsce. Ostatnio zachorowalność na raka żołądka się zmniejszyła, ale śmiertelność jest stale na wysokim poziomie.

Materiał i metody: Materiał do badań stanowiły tkanki pobrane od 24 pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznie rakiem gruczołowym żołądka. Pacjentów podzielono na dwie grupy: pacjentów bez przerzutów do wątroby (G1) i pacjentów z przerzutami (G2). RNA izolowano z homogenatów po wstępnym kruszeniu komórek w ciekłym azocie. Stężenie RNA oznaczano techniką spektrofotometryczną z zastosowaniem RNA/DNA kalkulator „Gene Quant” (LKB Pharmacia Biotech). Ocenie poddano ekspresję tkankową genów dla TNF- α , kolagenu typu I i kolagenu typu III.

Wyniki: Zwiększoną ekspresję genu dla TNF- α zaobserwowano jedynie u 2 pacjentów z grupy G1, podczas gdy w grupie G2 wyższą ekspresję zaobserwowano u 5 z 12 chorych w porównaniu ze zdrową tkanką. Zwiększoną ekspresję kolagenu I stwierdzono u 6 z 12 pacjentów z grupy G1 w porównaniu ze zdrową tkanką. W tkankach z przerzutami (G2) podwyższoną ekspresję genu dla kolagenu typu I stwierdzono w 5 badanych tkankach w porównaniu z marginesem. Zwiększoną ekspresję genu dla kolagenu III w porównaniu z marginesem stwierdzono w 8 z 12 badanych tkanek z grupy G1. Podwyższoną ekspresję w grupie II zaobserwowano także w 8 z 12 tkanek w porównaniu z wartością graniczną w grupie I. Analiza korelacji wykazała korelację między kolagenem I i TNF- α tylko w zdrowej tkance ($r = -0,603$, $p < 0,05$).

Wnioski: Statystycznie nieznamienne zwiększenie ekspresji genu kodującego TNF- α , kolagen typu I i III oraz brak ich wzajemnych korelacji przemawia za faktem, że są to parametry niezależne. Niezamienny statystycznie wzrost ekspresji genu kodującego TNF- α i kolagen typu I oraz ujemna korelacja między nimi wskazuje, że TNF- α nie może wpływać na syntezę kolagenu I.

Słowa kluczowe: TNF- α , kolagen I, kolagen III, rak żołądka

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 28–35

Abstract

Introduction: Neoplasms are the second most frequent cause of death in Poland after vascular diseases. Recently, gastric cancer morbidity has decreased, but mortality is still at a high level.

Material and methods: Tissues from 24 patients with a histopathologically diagnosed mucosal and adenomucosal gastric cancer have been tested. Patients were divided in two equal groups: patients without metastases (G1) and patients with metastases in the liver (G2). RNA was isolated from homogenates after preliminary powdering of tissues in liquid nitrogen. RNA concentration was determined using spectrophotometer with RNA/DNA calculator 'Gene Quant' (LKB Pharmacia Biotech). The tissue expression of the TNF- α , collagen type I and collagen type II encoding genes were assessed.

Results: Higher TNF- α RNA expression was observed only for 2 patients from group G1, while in G2 group higher expression was observed in 5 from 12 patients in comparison to mean expression in margin. Higher expression of collagen I was found in 6 of 12 patients from the G1 group in comparison to margin. In the tissues with metastases (G2) higher expression of collagen type I was found in 5 tested tissues in comparison to margin. Higher expression of collagen III gene in comparison to margin was found in 8 from 12 tested tissues from G1 group. Higher expression in group 2 was also observed in 8 out of 12 tissues, in comparison to margin value in group I. Correlation analysis showed correlation between collagen I and TNF- α only in the healthy tissue ($r = -0.603$; $p < 0.05$).

Conclusions. A statistically non-significant increase in expression of the TNF- α coding genes, type I and III collagen and lack of their mutual correlation weighs in favor of the fact that they are independent parameters. A statistically non-significant increase in expression of the TNF- α and collagen type I coding genes and a negative correlation between them indicates that TNF can't affect the synthesis of collagen I.

Key words: TNF- α , collagen I, collagen III, gastric cancer

Polish Surgery 2014, 16, 1, 28–35

Wstęp

Rak żołądka jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych [1]. Pod względem występowania zajmuje trzecie miejsce, po raku płuc i jelita grubego, wśród mężczyzn oraz czwarte, po raku piersi, szyjki macicy i jelita grubego, u kobiet [2]. Jest jedynym nowotworem, którego zachorowalność i umieralność maleje. Tkanka raka charakteryzuje się w swojej strukturze wysoką twardością w porównaniu z innymi nowotworami, co może mieć związek ze zwiększoną zawartością kolagenu, głównie typu I i III lub zaburzeniami ich degradacji.

Przegląd piśmiennictwa, szczególnie z 2008 roku, wskazuje na podjęcie prób wyjaśnienia powyższego zagadnienia przez poszukiwanie związku między zawartością wyżej wymienionych kolagenów a produkcją i uwalnianiem cytokin, głównie TNF- α .

Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) jest cytokiną regulującą reakcje zapalne, podstawową cytokiną prozapalną i odpornościową. Działa poprzez dwa receptory: p55 TNF receptor 1 i p75 TNF receptor 2. Indukuje powstawanie innych prozapalnych cytokin, między innymi interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny-6 (IL-6), pobudza migrację leukocytów przez zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych w komórkach śródbłonna i leukocytach.

Ostatnio sugeruje się, że TNF- α może być czynnikiem powodującym wzrost akumulacji kolagenu i proliferacji miofibroblastów jelit, oraz że dodatkowo występuje w połączeniu z insulinozależnym czynnikiem wzrostu (IGF, *insulin growth factor*). Czynniki TNF- α i IGF-1 stymulują akumulację kolagenu typu I oraz syntezę jego DNA [3, 4].

Kolagen należy do rodziny bogatych w glicynę i prolinę białek włókninowych (fibrylarnych), które tworzą siatkę w tkance łącznej. Kolageny są głównymi składnikami polipeptydowymi macierzy zewnątrzkomórkowej, a w efekcie całego organizmu, stanowiąc 25% masy białkowej człowieka. Poza rolę strukturalną kolagen bierze także udział w transdukcji sygnałów przez wiązanie z integrynami [5].

Istotną cechą kolagenu jest wieloetapowa synteza, obejmująca procesy niezależne od zapisu genetycznego.

Introduction

Gastric carcinoma is one of the most common malignant carcinomas [1]. It is the third most common carcinoma after lung and colon carcinomas in men and the fourth most common carcinoma after breast carcinoma, cervical carcinoma and colon carcinoma in women [2]. It is the only carcinoma, which morbidity and mortality decreases. Carcinoma tissue is characterized by a high hardness in comparison to other carcinomas, which may be related to the increased content of collagen type I and III, or disturbances in their degradation.

Literature review, and particularly the literature from 2008, indicates that many studies have been done in order to explain the above mentioned issue by searching for a correlation between collagens content and production and release of cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α).

TNF- α is a cytokine regulating basic inflammatory and immune processes. It has two receptors: p55 TNF receptor 1 and p75 TNF receptor 2. It induces production of other pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6), induces leucocyte migration by increasing expression of adhesion molecules in endothelial cells and leucocytes.

Recently, it has been suggested that TNF- α can be a factor inducing increase in collagen accumulation and proliferation of intestinal myofibroblasts, and it is present in combination with insulin-dependent growth factor (IGF). TNF- α and IGF-1 stimulate accumulation of collagen type I and synthesis of its RNA [3, 4].

Collagen belongs to the family of fibril proteins rich in glycine and proline, which create a net in the connective tissue. Collagens are main polypeptide components of the extracellular matrix, therefore they consist 25% of the human protein body mass. Apart from the structural role, collagen also takes part in signal transduction by binding with integrins [5].

The crucial characteristic of collagen is its multi-step synthesis comprising of the processes independent from the genetic information. It gives a possibility of production of countless numbers of different proteins in the same

Daje to możliwość wytworzenia wręcz nieskończonej liczby odmiennych białek również u tego samego osobnika, mimo że są one produktem tych samych genów. Ta heterogenność, której regulacyjne zasady nie są znane, jest zapewne przyczyną zróżnicowania kolagenu w poszczególnych tkankach. Być może jest to klucz do zrozumienia wielu procesów patofizjologicznych dotyczących tkanki łącznej [6].

Cel pracy

Celem pracy była ocena ekspresji genu dla TNF- α i genów kodujących kolagen typu I i III.

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiły fragmenty tkanek pobranych w czasie zabiegu operacyjnego od 24 chorych; kobiet i mężczyzn; z potwierdzonym histopatologicznie rakiem gruczołowym żołądka, średnio i dobrze zróżnicowanym. Chorych podzielono na dwie grupy, z czego grupę I (G1) stanowiło 12 chorych bez przerzutów do wątroby, a grupę II (G2) 12 chorych z przerzutami. Obydwie grupy były zbliżone pod względem wieku i płci. Średnia wieku chorych wynosiła: w grupie G1 — 64,16 roku, a w grupie G2 — 63,25 roku. W obu grupach wykonano przedoperacyjnie test ureazowy na obecność *Helicobacter pylori*. W G1 pozytywny wynik uzyskano u 4, a w G2 u 5 chorych.

Stopień zaawansowania raka określono według międzynarodowej klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*) oraz na podstawie danych uzyskane w badaniu klinicznym, USG jamy brzusznej i miednicy małej, tomografii komputerowej oraz badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Szczegółową charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli I.

Podczas zabiegu operacyjnego raka żołądka pobierano wycinki zmienionej chorobowo tkanki oraz tkanki marginesu w odległości przynajmniej 5 cm od guza. Pobrane fragmenty tkanek umieszczono w pojemniku z ciekłym azotem, a następnie zamrożono w temperaturze -70°C . Za kryterium zróżnicowania między tkanką raka a podścieliskiem przyjęto ocenę ilości komórek martwiczych.

Diagnostyka stanowiąca metody biologii molekularnej objęła ocenę ekspresji genów dla TNF- α i kolagenu I i III. RNA izolowano z homogenatów po wstępnym kruszeniu komórek w ciekłym azocie. Stężenie kwasu nukleinowego w ekstrakcie zostało wyznaczone techniką spektrofotometryczną z zastosowaniem RNA/DNA kalkulator *Gene Quant* (LKB Pharmacia Biotech). Do ekstrakcji RNA została zastosowana zmodyfikowana metoda chloroformowo-fenolowa, opisana przez Chomczyńskiego i Sacchi (Total RNA Prep. Plus, A&A Biotechnology) [7, 8].

Kryteria włączenia do badań:

- rozpoznany klinicznie i potwierdzony histopatologicznie rak żołądka gruczołowy i gruczołowo-śluzowy;
- pisemna zgoda chorego na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badań:

- rozpoznanie histopatologiczne nowotworu innego niż rak żołądka;
- niewydolność wątroby;

Tabela I. Charakterystyka chorych i podział według klasyfikacji TNM

Table I. The group characteristics and TNM classification

	Grupa I / /Group 1 (G1) n = 12	Grupa II / /Group 2 (G2) n = 12
Wiek (wartość średnia w latach)/ <i>Agen (mean)</i>	64,16	63,25
Przedział wiekowy/ <i>Age interval</i>	43–81	45–81
Płeć K/M/ <i>Gender F/M</i>	3/9	3/9
Zaawansowanie raka wg Klasyfikacji TNM/ <i>Cancer advancement according to TNM classification</i>	(n)	(n)
T ₁ N ₁ M ₀	8	0
T ₂ N ₁ M ₀	4	0
T ₂ N ₁ M ₁	0	9
T ₃ N ₁ M ₁	0	3
Rodzaj wykonywanego zabiegu/ <i>Type of performed surgery</i> :		
Całkowita resekcja żołądka/ <i>Total gastrectomy</i>	12	4

organism, despite the fact that they are encoded by the same genes. This heterogeneity, the regulatory rules of which are unknown, is probably responsible for collagen differentiation in particular tissues. Therefore, this may be a key to understand many pathophysiological processes related with connective tissue [6].

Aim of work

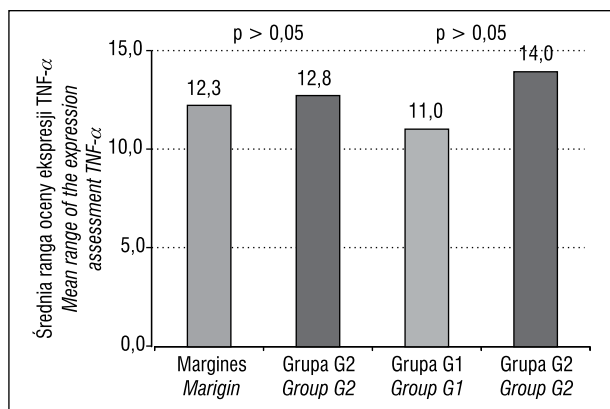
The aim of work is to assess expression of the genes encoding TNF- α and collagen type I and III.

Materials and methods

The material included tissue fragments collected intraoperatively from 24 patients, men and women, with histopathologically confirmed gastric adenocarcinoma, well and intermediary differentiated. The patients were divided into two groups: group I (G1) were 12 patients without metastases, group II (G2) were 12 patients with metastases to liver. Both groups were matched for age and sex. The mean age was: in the group G1 — 64.16 years, and in the group G2 — 63.25 years. The test for urease for the presence of *Helicobacter pylori* was performed before operation. Positive results were obtained in 4 patients from the group I and in 5 patients from the group II.

Carcinoma progression stage was assessed according to the international TNM classification and on the basis of data from the clinical examination, ultrasonography of abdomen and small pelvis, CT and chest X-ray. Detailed characteristic of the patients is showed in Table I.

During operation, the tissue fragments were taken from the changed tissue and its margin at least 5 cm from the carcinoma. The collected tissue fragments were placed in liquid nitrogen, then moved to -70°C . The number of necrotic cells were used as a criterion for differentiation between carcinoma tissue and its interstitium.



Rycina 1. Wynik testu Manna-Whitneya w ocenie różnic ekspresji genu dla TNF- α między tkanką zdrową (marginies) i grupą G2 oraz grupami G1 i G2

Figure 1. The Mann-Whitney test results of the comparison between the TNF- α gene expression between the healthy tissue (margin) and group G2 as well as Group 1 and Group 2

Tabela II. Wynik testu Wilcoxon w ocenie różnicy ekspresji genu dla TNF- α między tkanką zdrową (marginies) a grupą G1

Table II. Wilcoxon test results of an evaluation of the difference in the TNF- α gene expression between the healthy tissue (margin) and expression in the Group 1 tissue

Gen/Gene	Test Wilcoxon/Wilcoxon test	Różnica/Difference
TNF- α	$p > 0,05$	$G1 \approx \text{marginies/margin}$

- choroby autoimmunologiczne;
- procesy zapalne i owrzodzenia;
- obecność innej złośliwej choroby nowotworowej;
- brak zgody chorego na udział w badaniu.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie wykorzystując program Microsoft Excel. Weryfikację hipotez statystycznych przeprowadzono wykorzystując nieparametryczne testy Manna-Whitneya (porównania tkanki zdrowej z grupą G1 oraz grupy G1 z G2) i Wilcoxon (porównanie tkanki zdrowej z grupą G1). Przyjęto poziom znaczenia statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki

Wyniki ekspresji genu dla TNF- α zobrazowano na rycinie 1 i w tabeli II.

Tylko u 2 z 12 chorych z G1 (16,6%) zaobserwowano większą ekspresję genu dla TNF- α , natomiast w grupie G2, w porównaniu ze średnią wartością ekspresji w marginesie, zwiększenie takie zaobserwowano u 5 z 12 tkanek, co stanowi 41,7%. Średnie wartości wynosiły:

- tkanka marginesu G1 — 0,88;
- grupa I (G1, bez przerzutów) — 0,59;
- grupa II (G2, z przerzutami) — 1,00.

Uzyskane wyniki nie są statystycznie znaczące, zarówno między badanymi grupami chorych na raka żołądka bez przerzutów (G1) i z przerzutami (G2), ani każdej z grup w stosunku do marginesu ($p > 0,05$).

Molecular biology diagnostics included assessment of gene expression for TNF- α and collagen type I and III. RNA was isolated from homogenates after preliminary powdering of tissues in liquid nitrogen. RNA concentration was determined using spectrophotometer with RNA/DNA calculator "Gene Quant" (LKB Pharmacia Biotech). Modified chloroform-phenol method described by Chomczyński and Sacchi was used for extraction of RNA (Total RNA Prep. Plus, A&A Biotechnology) [7, 8].

Inclusion criteria:

- clinically recognized and histopathologically confirmed gastric adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma;
- written patient's consent for participation in study.

Exclusion criteria:

- histopathological recognition of a carcinoma other than gastric carcinoma;
- hepatic failure;
- autoimmune diseases;
- inflammatory processes;
- other malignant carcinoma;
- no patient's consent.

The results were statistically analyzed using Microsoft Excel software. Statistical hypotheses were verified using non-parametric Mann-Whitney's (comparison of healthy tissue with G1 group and G1 with G2) and Wilcoxon's tests (comparison of healthy tissue with G1 group). The statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results

TNF- α RNA expression is shown in Figure 1 and Table II.

Higher TNF- α RNA expression was observed only for 2 of 12 patients from the group I, (16,6%), while in G2 group higher expression was observed in 5 from 12 tissues (41,7%) in comparison to mean expression in margin. The mean values were:

- margin tissue G1 — 0.88;
- group I (G1, no metastases) — 0.59;
- group II (G2, with metastases) — 1.00.

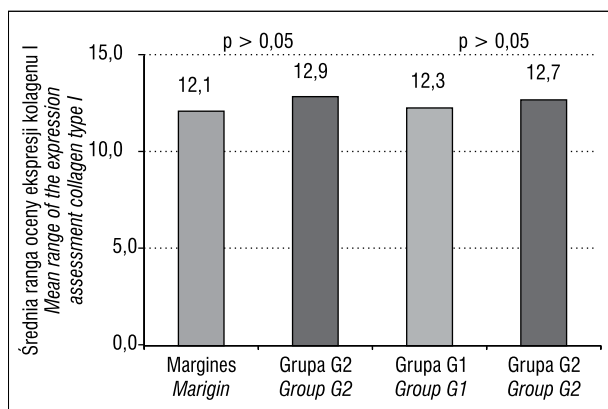
The obtained results are not statistically significant both between the tested patients group without metastases (G1) and with metastases (G2), and for any of the groups in comparison to the margin ($p > 0.05$).

Gene expression results for collagen I is shown in Figure 2 and Table III.

Higher expression of collagen I was found in 6 out of 12 tested tissues from the G1 group (50%) in comparison to margin. In the carcinoma tissues with metastases (group II) higher expression was found in 5 out of 12 tested tissues (41,7%) in comparison to mean margin expression. The mean values were:

- margin tissue G1 — 0.83;
- group I (G1, without metastases) — 0.83;
- group II (G2, with metastases) — 0.85.

No statistically significant differences between the tested groups G1 and G2 were found ($p > 0.05$) and between the tested groups and the margin ($p_1 > 0.05$; $p_2 > 0.05$).



Rycina 2. Wynik testu Manna-Whitneya w ocenie różnic ekspresji genu dla kolagenu I między tkanką zdrową (margines) i grupą G2 oraz grupami G1 i G2

Figure 2. The Mann-Whitney test results of the comparison between the collagen type I gene expression between the healthy tissue (margin) and group G2 as well as Group 1 and Group 2

Tabela III. Wynik testu Wilcozona w ocenie różnicy ekspresji genu dla kolagenu I pomiędzy tkanką zdrową (margines) a grupą G1

Table III. Wilcoxon test results of an evaluation of the difference in the collagen type I gene expression between the healthy tissue (margin) and expression in the Group 1 tissue

Gen/Gene	Test Wilcozona/Wilcoxon test	Różnica/Difference
Kolagen I/Collagen II	$p > 0,05$	$G1 \approx \text{margines/margin}$

Wyniki ekspresji genowej dla kolagenu I przedstawiono na rycinie 2 oraz w tabeli III.

W stosunku do marginesu większą ekspresję genu dla kolagenu I stwierdzono u 6 z 12 badanych tkanek grupy G1, co stanowi 50%. W tkankach chorych z przerzutami, czyli z grupy II większą ekspresję w stosunku do średniej wartości ekspresji w marginesie obserwowano w 5 z 12 tkanek, co stanowi 41,7%. Średnie wartości wynosiły:

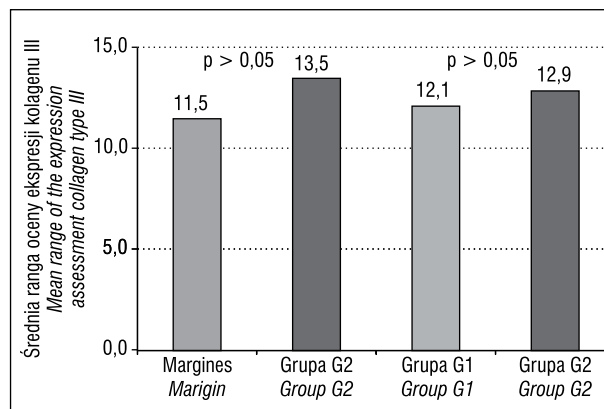
- tkanka marginesu G1 — 0,83;
- grupa I (G1, bez przerzutów) — 0,83;
- grupa II (G2, z przerzutami) — 0,85.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic między badanymi grupami G1 i G2 ($p > 0,05$) oraz każdej z badanych grup w stosunku do marginesu ($p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$).

Większą ekspresję genu dla kolagenu III w stosunku do marginesu stwierdzono u 8 z 12 badanych tkanek z grupy G1, co stanowi 66,7%. W G2 z przerzutami zwiększenie ekspresji zaobserwowano także w 8 z 12 tkanek, w porównaniu z wartością średnią marginesu G1, co stanowi 66,7%. Średnie wartości wynosiły:

- tkanka marginesu G1 — 0,57;
- grupa I (G1, bez przerzutów) — 0,62;
- grupa II (G2, z przerzutami) — 0,67.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic zarówno między badanymi grupami G1 i G2 w stosunku do marginesu ($p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$) ani między badanymi grupami ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono na rycinie 3 i w tabeli IV.



Rycina 3. Wynik testu Manna-Whitneya w ocenie różnic ekspresji genu dla kolagenu III między tkanką zdrową (Margines) i grupą G2 oraz grupami G1 i G2

Figure 3. The Mann-Whitney test results of the comparison between the collagen type III gene expression between the healthy tissue (margin) and group G2 as well as Group 1 and Group 2

Tabela IV. Wynik testu Wilcozona w ocenie różnicy ekspresji genu dla kolagenu III pomiędzy tkanką zdrową (margines) a grupą G1

Table IV. Wilcoxon test results of an evaluation of the difference in the collagen type III gene expression between the healthy tissue (margin) and expression in the Group 1 tissue

Gen/Gene	Test Wilcozona/Wilcoxon test	Różnica/Difference
Kolagen III/Collagen III	$p > 0,05$	$G1 \approx \text{margines/margin}$

Higher expression of collagen III gene in comparison to margin was found in 8 from 12 tested tissues from G1 group, which consists 66.7%. Higher expression in group II was also observed in 8 out of 12 tissues, in comparison to the mean margin value in group I, which makes 66.7%. The mean values were:

- margin tissue G1 — 0.57;
- group I (G1, without metastases) — 0.62;
- group II (G2, with metastases) — 0.67.

No statistically significant differences between the tested groups G1 and G2 in comparison to the margin ($p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$), and between the tested groups ($p > 0,05$) were found. The results are shown in Figure 3 and Table IV.

The assessment of the correlation between expression of the genes encoding TNF- α and collagen type I and III in the healthy tissues (margin) and in G1 and G2 groups was performed. The results were shown in Figure 4. Analysis of correlations showed correlation between collagen I and TNF- α only in the healthy tissue ($r = -0.603$; $p < 0.05$). Results are shown in Figure 4.

Discussion

Tissue hardness in gastric carcinoma resulting from the high content of collagen, mainly type I and III, attracts constant interest of researchers. Increased synthesis of collagens and/or disturbances in its degradation attracts

Podjęto ponadto próbę oceny korelacji między ekspresją genów kodujących TNF- α i kolagen typu I i III w obrębie tkanki zdrowej (margines) oraz w grupach G1 i G2. Wyniki przedstawiono na rycinie 4. Analiza wyników wzajemnych zależności przedstawionych powyżej ekspresji genów wykazała istnienie korelacji między kolagenem I i TNF- α tylko w tkance zdrowej ($r = -0,603$; $p < 0,05$). Wyniki przedstawiono na rycinie 4.

Dyskusja

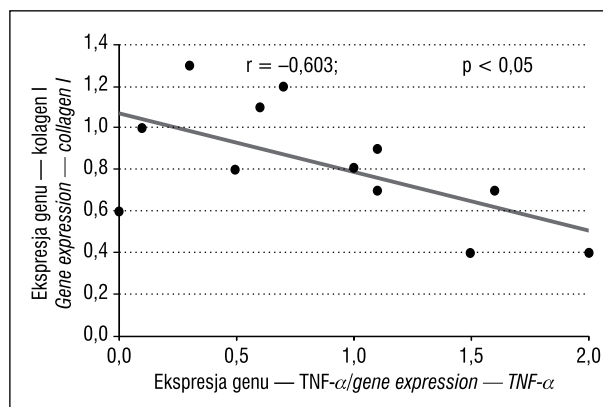
Stałe zainteresowanie badaczy wzbudza twardość tkanki raka żołądka wynikająca z dużej zawartości kolagenu, głównie typu I i III. Dyskusje koncentrują się wokół wzmoczonej syntezy kolagenów i/lub zaburzenia ich degradacji. W pracy podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy w tkance raka żołądka dochodzi do nadprodukcji kolagenów poprzez ocenę ekspresji genów kodujących te białka oraz czy TNF- α wpływa na zwiększoną syntezę kolagenu I.

Ocena uzyskanych wyników nie potwierdziła tych oczekiwań. Różnice ekspresji genów dla kolagenów I i III obu badanych grup G1 i G2 nie wykazują znamienności statystycznej w stosunku do marginesu ($p > 0,05$; $p > 0,05$) ani pomiędzy sobą ($p > 0,05$).

Trudno porównywać własne wyniki z uzyskanymi przez innych badaczy, gdyż właściwie nie ma doniesień na temat zachowania się wymienionych wyżej kolagenów w tkance raka żołądka. Badacze ograniczają się przede wszystkim do weryfikacji dominacji kolagenów w tkance zmienionej chorobowo, głównie metodami immunohistochemicznymi [9–11]. Konsekwencją tych badań są stwierdzenia, że dominującą formą kolagenu jest kolagen typu I i III.

Tymczasem autorzy doniesień z ostatnich 6–8 lat skupiają swoje zainteresowania na kolagenie typu IV i jego prognostycznym znaczeniu w pooperacyjnym monitorowaniu chorych z potwierdzonym rakiem przewodu pokarmowego. Wang i wsp. wykazali, że kolagen typu IV — główny składnik błony podstawnej — odpowiedzialny jest za adhezję komórek i ma ścisły związek z inwazyjnością raka i przerzutami [13]. Podobne spostrzeżenia opublikowali David i wsp. Ich badania potwierdziły przydatność wykrywania wczesnej postaci raka przez dodatni wynik obecności kolagenu IV w błonie podstawnej metodami immunohistochemicznymi. Stwierdzono, że obecność kolagenu IV stanowi ryzyko wystąpienia przerzutów do wątroby [14]. Wydaje się, że kolagen IV sprzyja inwazyjności raka, a zdaniem Baba i wsp. szczególnie przydatna diagnostycznie jest ocena łańcuchów α -5 i α -6 tego białka [15].

Wyniki naszych badań nie potwierdzają sugestii Theiss i wsp. z 2005 roku, że TNF- α może zwiększać proliferację i akumulację kolagenu w tkance raka [3]. Ocena uzyskanych wyników nie potwierdziła znamiennej statystycznego wzrostu ekspresji genu dla TNF- α w tkankach badanych grup chorych G1 i G2 w stosunku do marginesu ($p > 0,05$; $p > 0,05$), znamienności statystycznej nie odnotowano także między badanymi grupami chorych ($p > 0,05$).



Rycina 4. Korelacja między ekspresją genów dla TNF- α i kolagenu I wyznaczona dla tkanki zdrowej (margines)
Figure 4. Correlation between the TNF- α gene expression and the expression of collagen type I gene in the healthy tissue (margin)

particular attention. This paper was aimed at checking whether overexpression of collagens takes place in the adenocarcinoma tissue by assessment of expression of the genes encoding these proteins and whether TNF- α influences upon the increased collagen I synthesis.

The obtained results did not confirm these expectations. The differences in gene expression for collagens I and III in both tested G1 and G2 group show no statistical significance in relation to the margin ($p > 0.05$; $p > 0.05$), or no statistical significance between them ($p > 0.05$).

It is difficult to compare own results with the results obtained by other researchers, since there has been few papers on collagens expression in the gastric carcinoma tissue. Most studies are limited to the verification of collagen dominance in carcinoma tissue, mostly using immunohistochemistry [9–11]. As a consequence, collagen type I and III are believed to be the dominating collagen forms.

However, it is collagen IV and its prognostic value in post-operative monitoring of the patients with confirmed gastrointestinal tract carcinoma, which has attracted researchers' interest for the past 6–8 years. Wang *et al.* showed that collagen type IV — a main component of lamina propria — is responsible for cell adhesion and it has a close relationship with carcinoma invasiveness and metastases [13]. Similar conclusions were published by David *et al.* This study confirmed usefulness of detection of an early carcinoma form by a positive result of collagen IV presence in lamina propria using immunohistochemical methods. The presence of collagen IV posed a risk of metastases to liver [14]. It seems that collagen IV increases cancer invasiveness, and according to Baba *et al.*, assessment of α -5 and α -6 chains of this protein is diagnostically particularly useful [15].

Our results do not confirm conclusions of Arianne Theis *et al.* from 2005, that TNF- α can increase proliferation and accumulation of collagen in carcinoma tissue [3]. The obtained results showed no statistically significant increase in gene expression for TNF- α in the tissues of the tested patients groups G1 and G2 in comparison to margin

Analiza statystyczna uzyskanych wyników wykazała ujemną, znamioną statystycznie, korelację między kolagenem I a TNF- α tylko w tkance zdrowej żołądka. Nie stwierdzono żadnej korelacji między TNF- α i kolagenem I w tkance raka żołądka charakteryzującej się dużą zawartością kolagenu I i dużą twardością. Wydaje się, że wysokie stężenie kolagenu I w tkance raka żołądka jest wynikiem działania nieznanymi mechanizmami.

Obok interleukiny 6 właśnie TNF- α jest najczęściej oznaczaną cytokiną prozapalną. Najwięcej publikacji eksponuje podwyższone stężenie TNF- α w surowicy krwi lub ekspresję genu kodującego TNF- α w procesach zapalnych, chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, choroby tarczycy, toczeń rumieniowaty itp.

Od wielu lat zwraca się uwagę na wzrost ekspresji genów wielu cytokin, w tym TNF- α , w procesach nowotworowych. W odpowiedzi na obecność raka, podobnie jak w reakcji ostrej fazy, dochodzi do zwiększonej produkcji wielu cytokin, głównie IL-1, IL-6 i omawianego TNF- α [15–17].

Obydwie cytokiny prozapalne mają bezpośredni wpływ na syntezę białka ostrej fazy — CRP. Należy zwrócić uwagę, że podwyższone stężenie CRP wiąże się ze współistniejącym stanem zapalnym i jest złym czynnikiem prognostycznym, na co już przed wieloma latami zwrócili uwagę Nowacki i Szymendera wiążąc gorączkę pooperacyjną ze złym czynnikiem rokowniczym [18]. Nie można zapomnieć, że TNF- α jest cytokiną proangiogenną, stymulującą tworzenie nowotworowych naczyń krwionośnych, oplatających guz i ułatwiających głównie proces przerzutowania. Mimo poznania wielu funkcji, które pełni TNF- α , nie udało się znaleźć związku między tą cytokiną a nadmiarem kolagenu I i III zgromadzonego w tkance raka żołądka [18].

Wnioski

1. Statystycznie nieznamienne zwiększenie ekspresji genu kodującego TNF- α , kolagen typu I i III oraz brak ich wzajemnych korelacji przemawia za faktem, że są to parametry niezależne.
2. Niezamienny statystycznie wzrost ekspresji genu kodującego TNF- α i kolagen typu I oraz ujemna korelacja między nimi wskazuje, że TNF- α nie może wpływać na syntezę kolagenu I.

Podziękowania. Badania przeprowadzono w ramach projektu badawczego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (NN-1-159/06).

Piśmiennictwo (References)

1. Szczeklik A (ed.) Choroby wewnętrzne. In: Zatoński WA, Didkowska J, Olszewski W. Epidemiologia nowotworów i badania przesiewowe. Kraków 2005, t. II: 1983.
2. Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. *Am Fam Physician* 2004; 69: 1145.
3. Theiss AL, Simmons JG, Jobin C, Lund KP. Tumor necrosis factor (TNF) α increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *J Biol Chem*. 2005; 280: 36099–36109.

($p > 0.05$; $p > 0.05$), no statistically significant differences were found between the tested patient groups ($p > 0.05$).

Statistical analysis of the obtained results showed a negative, statistically significant correlation between collagen I and TNF- α in healthy stomach tissue only. There was no correlation between TNF- α and collagen I in gastric cancer tissue with a high concentration collagen I and high hardness. It seems that the high concentration of collagen in gastric cancer tissue is the result of unknown mechanisms.

TNF- α , apart from interleukin 6, is the most commonly detected pro-inflammatory cytokine. The highest number of papers shows increased TNF- α concentration in serum or TNF- α expression in inflammatory processes, auto-immunological diseases such as: rheumatoid arthritis, diabetes, thyroid diseases, lupus erythematosus, etc.

The increase in expression of many cytokine genes, including TNF- α , in carcinogenic processes has been noticed. In the response to the carcinoma presence, increased production of many cytokines, mainly of IL-1, IL-6 and described TNF- α takes place, similarly as during acute phase reaction [15–17].

Both pro-inflammatory cytokines have a direct influence upon synthesis of an acute phase protein — CRP. One should pay attention to the fact that CRP concentration is related with a co-existing inflammatory state and it consists a poor prognostic factor, as it was shown by Nowacki and Szymendera many years ago, who reported a post-operative fever as a poor prognostic factor [18]. TNF- α is a pro-angiogenic cytokine, stimulating angiogenesis in tumors and facilitating metastatic process. Despite many functions of TNF- α , no correlation between this cytokine and excess of collagen I and III accumulated in gastric carcinoma tissue was found [18].

Conclusions

1. A statistically non-significant increase in expression of the TNF- α coding genes, type I and III collagen and lack of their mutual correlation weighs in favor of the fact that they are independent parameters.
2. A statistically non-significant increase in expression of the TNF- α and collagen type I coding genes and a negative correlation between them indicates that TNF can't affect the synthesis of collagen I.

Acknowledgment. The study was carried out as a research project supported by grant of Medical University of Silesia (NN-1-159/06).

6. Ohno S, Tachibana M, Fujii T, Ueda S, Kubota H, Nagasue N. Role of stromal collagen in immunomodulation and prognosis of advanced gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 97: 770–774.
7. Epstein RJ. *Biologia molekularna człowieka*. Lublin 2005; wyd. I pol.: 238–239.
8. Chomczyński P, Sacchi N. Single step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*. 1987; 162: 156–159.
9. Chomczyński P. A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cells and tissue samples. *Biotechniques* 1993, 15: 532–537.
10. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4368–4380.
11. Afify M, Samy N, Hashim M, Essam T. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in Egyptian colorectal cancer patients. *Int J Integr Biol*. 2008; 40: 100–107.
12. Prakobwong S, Pinlaor S, Yongvanit P, Sithithaworn P, Pairojkul C, Hiraku Y. Time profiles of the expression of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteases, cytokines and collagens in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* with special reference to peribiliary fibrosis and liver injury. *Int J Parasit*. 2009; 39: 825–835.
13. Wang ZN, Xu HM. Relationship between collagen IV expression and biological behavior of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2000; 6: 438–439.
14. David L, Nesland JM, Holm R *et al*. Expression of laminin, collagen IV, fibronectin and type IV collagenase in gastric carcinoma. An immunohistochemical study of 87 patients. *Cancer* 1994; 73: 518–527.
15. Baba Y, Iama K, Ikeda K *et al*. Differential expression of basement membrane type IV collagen alpha chains in gastric intramucosal neoplastic lesions. *J Gastroenterol*. 2007, 42: 874–880.
16. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249–257.
17. Muc-Wierzgon M, Nowakowska-Zajdel E, Kokot T *et al*. Genetic dysregulation of TNF alpha and TNF alpha type II receptors in colon cancer at the II and III stage of disease. *J Biol Regul & Homeost Agents* 2006; 20: 10–14.
18. Chwaliński M, Nowacki MP, Rutkowski A *et al*. Prognostyczne znaczenie przedoperacyjnych oznaczeń CEA i CRP u chorych na raka jelita grubego. *Nowotwory* 2000; 50: 33–34.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

dr n. med. Robert Partyka
Clinical Division of Anesthesiology and Intensive Treatment of the Department of Anesthesiology, Intensive Treatment and Emergency Medicine SUM in Katowice
Plac Medyków 1, 41–200 Sosnowiec
e-mail: anestsos@sum.edu.pl
tel./faks: 32 368 27 39, 602 446 808, faks: 32 368 20 26
e-mail: robertpartyka@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.04.2014

Rana przewlekła pochodzenia jatrogennego — zdarzenie niepożądane czy błąd lekarsko-pielęgniarski?

Chronic wound of iatrogenic origin — an adverse event or a medical error?

Mariola Sznapka¹, Grzegorz Biolik², Jacek Kostecki², Damian Ziaja³

¹Oddział Chirurgii Ogólnej, Naczyni i Angiologii SPSK nr 7, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice (Department of General, Vascular Surgery and Angiology SPSK no 7, Katowice, Poland)

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice (Department of General and Vascular Surgery Faculty of Silesian Medical Academy, Katowice, Poland)

³Katedra i Zakład Fizjoterapii Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice (Department of Physiotherapy Silesian Medical Academy, Katowice, Poland)

Streszczenie

Rana przewlekła najczęściej jest postrzegana jako owrzodzenie żyłne, rzadziej niedokrwienne. Liczne doniesienia dotyczą problematyki odleżyn, które powinny być traktowane jako powikłanie pielęgnacji chorego na OIT, OIOM lub na oddziale, nie tylko chirurgicznym.

Problematyka rany przewlekłej pochodzenia jatrogennego rzadko jest tematem doniesień zjazdowych, jak i literaturowych. Autorzy opisują 16 pacjentów z różnego rodzaju ranami pochodzenia jatrogennego zlokalizowanymi w obrębie kończyn dolnych, których przyczyn należy upatrywać w zaniechaniu dokładnego zebrania wywiadu lekarsko-pielęgniarskiego, zaniechaniu lub niezbyt dokładnym badaniu tętna na obwodzie kończyny czy powikłań stosowanej metody leczenia.

Autorzy zwracają uwagę na fakt nadrzędności ratowania życia, u części chorych kosztem zdrowia, jakości życia czy następowego kalectwa związanego z utratą kończyny. Zwracają uwagę na konieczność dokładnego zebrania wywiadu, badania przedmiotowego, zlecenia badań dodatkowych u chorych przed leczeniem operacyjnym, szczególnie u tych, u których stosowana procedura leczenia wymaga dobrego ukrwienia obwodu kończyn dolnych.

Słowa kluczowe: rana przewlekła, przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, ABI

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 36–44

Abstract

A chronic wound is more frequently considered as venous ulceration rather than ischemic ulceration. Numerous reports concern the issue of decubitus ulcers, which should be treated as a complication during patient nursing at intensive care units and, not only surgical, hospital departments.

The issue of the chronic wound of iatrogenic origin is rarely the subject matter of both conference and literature reports. We describe 16 patients with a wide range of wounds of iatrogenic origin, located within lower extremities. Obviously, they resulted from negligence in having taken proper medical and nursing history data, no or insufficiently precise sphygmography at the periphery of a limb, or complications due to a chosen treatment method. We emphasize the prevalence of a need for saving some patients' lives over the following: their health condition, the quality of life, or the resulting cripplehood associated with the loss of one's extremity. We also pay attention to the necessity of taking an accurate patient's medical history data, carrying out a proper physical examination, ordering additional tests and examinations in preoperative patients, especially the ones, in whom used therapeutic procedures require good blood supply in the periphery of their lower extremities.

Key words: chronic wound, chronic ischemia of lower extremities, ABI

Wstęp

Wraz ze wzrostem liczby wykonywanych małoinwazyjnych zabiegów często kosmetycznych, szczególnie we flebologii, jak i wzrostem liczby urazów kończyn dolnych pojawił się problem rany przewlekłej powstałej w wyniku zabiegu leczniczego. Innym problemem jest niewielka dostępność naczyń własnych wykorzystywanych do pomostowania naczyń wieńcowych i obwodowych — na przykład żył odpiszczelowych. Coraz większy odsetek chorych przebył zabieg usunięcia lub obliteracji naczyń żylnych kończyn dolnych, co dodatkowo zmniejsza dostępność własnopochodnego materiału do rekonstrukcji naczyniowych.

Zgodnie z definicją rana przewlekła to rana niegojąca się przez co najmniej kilka tygodni. Najczęściej opisywane są 2 rodzaje ran przewlekłych: owrzodzenie żyłne i owrzodzenie tętnicze, u części chorych mieszane. Kolejny problem to stopa cukrzycowa i jej powikłania [1, 2].

Autorzy postanowili skupić się na opisie zebranych przypadków ran powstałych w wyniku powikłań, zdarzeń niepożądanych powstałych u chorych, u których procedura lecznicza była wykonana z należytą starannością techniczną, ale w wyniku zaniechania lub niestarannego badania tętna na obwodzie, nieanalizowania skarg chorego przez personel lekarski, jak i pielęgniarzki doszło do uformowania się rany przewlekłej pochodzenia jatrogennego na podłożu niedokrwiennym [3, 4].

W wytycznych obejmujących leczenie rany przewlekłej nie znaleziono opisu metod postępowania i zapobiegania uformowaniu się rany przewlekłej powstałej w wyniku celowego leczenia operacyjnego [1, 4, 5, 9, 11].

Celem pracy była analiza powikłań w obrębie kończyn dolnych związanych z wykonaniem procedury leczniczej na kończynie z zaburzeniami ukrwienia tętniczego.

Material i metody

Pacjentów do badania rekrutowano na Oddziale Chirurgii Ogólnej, Naczyń i Angiologii SPSK7 SUM, NZOZ PHU „Navimed Pol dwa” oraz indywidualnej praktyce lekarskiej „Prywatne Gabinety Lekarskie” w Katowicach. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od etiologii powstania rany przewlekłej.

Grupa 1

Grupę 1 stanowili pacjenci leczeni z powodu niestabilnej choroby wieńcowej pomostowaniem naczyń wieńcowych przy użyciu własnopochodnej żyły odpiszczelowej ($n = 7$).

W wywiadach zebranych u chorych z uformowaną raną przewlekłą wszyscy pacjenci podawali dystans chromania około 50 m, przy $ABI \leq 0,4$. W badaniu przedmiotowym stwierdzono brak tętna na tętnicach stopy, u 5 było ono wyczuwalne palpacyjnie jedynie na tętnicy udowej poniżej więzadła pachwinowego, u 2 pozostałych odnotowano blok aortalno-udowy. Dwóch pacjentów zgłaszało bóle nocne, 3 dalszych parestezje i spowodowaną tym bezsenność.

U wszystkich pobrano żyłę odpiszczelową od okolicy kostki do 2/3 górnych uda. Skórę zszyto szwem ciągłym.

Introduction

As the number of minimally invasive, often cosmetic procedures performed particularly in phlebology, as well as the number of lower limb trauma events are on the increase, they are associated with an emerging problem of chronic wounds resulting from medical procedures. Another problem is due to the poor availability of patient's own vessels for use in coronary and peripheral bypass grafts, including great saphenous veins as well as the arteries and veins of the brachium. An increasing percentage of patients had undergone removal or obliteration of lower limb veins, additionally reducing the availability of autogenous material for vascular reconstructions.

According to the definition, a chronic wound is a wound that is not healed over a period of at least several weeks. Most commonly reported types of chronic wounds include venous or arterial ulcers, with mixed-type ulceration reported in some patients. Another problem consists of diabetic foot and related complications [1, 2].

The authors decided to focus on reporting the collected cases of wounds of iatrogenic origin and ischemic background that developed as a result of complications, adverse events occurring in patients in whom the treatment procedure was performed with due technical diligence but peripheral pulse measurement had not been performed or performed in a neglectful manner, patient's complaints being ignored by the medical and nursing staff [3, 4].

No procedures for the management and prevention of chronic wounds resulting from intentional surgical treatment have been found in the chronic wound management guidelines [1, 4, 5, 9, 11].

The analysis of complications occurring within lower limbs in relation to medical procedures being performed in limbs with arterial circulation disorders.

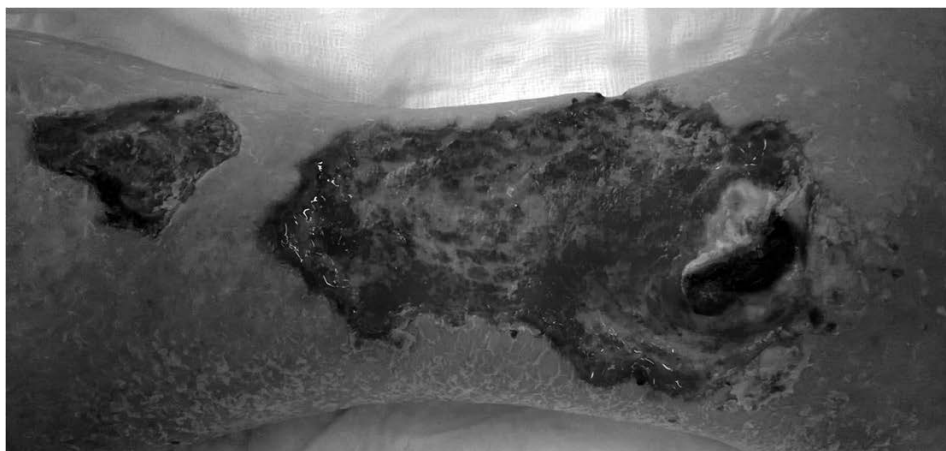
Material and methods

The study subjects were recruited in the Chair and Department of General and Vascular Surgery and Angiology of the Medical University of Silesia, "PHU Navimed Pol dwa" independent health care center as well as in individual medical practice "Prywatne Gabinety Lekarskie" in Katowice. Patients were divided into several groups depending on the etiology of the chronic wound.

Group 1

Patients treated for unstable coronary disease by means of coronary bypass grafts of autogenous great saphenous vein ($n = 7$).

In the interviews collected from patients with chronic wounds, all patients reported claudication distance of ca. 50 m; the ABI values were ≤ 0.4 . Physical examination revealed no pulse in dorsalis pedis arteries; in 5 patients, pulse was palpable only within the femoral vein below the inguinal ligament; aortofemoral block was observed in the remaining 2 patients. Two patients reported night pains, while three other patients reported paresthesias and related insomnia.



Rycina 1. Rana przewlekła uformowana u pacjenta po CABG po pobraniu VSM celem wykonania pomostowania naczyń wieńcowych (zbiory własne)

Figure 1. 7–14 days ater CABG — the wound formation after removing of saphenous vein, ABI < 0.4 (authors files)

Pacjentów wypisywano do leczenia ambulatoryjnego między 6. a 11. pooperacyjną dobą ze szwami, z zaleceniem ich zdjęcia w poradni chirurgicznej. Po upływie 7–14 dni początkowo dochodziło do rozejścia rany i uformowania się nieogojącego, zwykle zakażonego owrzodzenia, następnie rany przewlekłej bezskutecznie leczonej różnymi metodami. Pacjentów w różnym stadium uformowania się rany kierowano do konsultacji i leczenia do chirurga naczyniowego (ryc. 1).

Po konsultacji w Poradni Leczenia Chorób Naczyń lub w gabinetach chirurgii naczyniowej i wykonaniu badania tętna oraz ABI u części zlecano wykonanie angio-CT celem oceny technicznych możliwości leczenia wewnątrznaczyniowego. Zabieg rekonstrukcyjny z przyczyn technicznych był utrudniony lub niemożliwy (brak żyły, zakażona rana, $ABI \leq 0,4$, brak naczyń napływu poniżej szpary stawu kolanowego).

Pacjenci byli leczeni zachowawczo, u 2 wobec postępu zmian martwiczych wykonano amputację na poziomie uda ze wskazań życiowych, pozostałych 5 jest leczonych ambulatoryjnie. Chorzy ci w niektórych przypadkach kierowani są do wykonania farmakologicznej sympatektomii. Zwykle nie rokują wyleczenia.

Grupa 2

Grupę 2 stanowili pacjenci po urazach leczeni za pomocą pełnego opatrunku gipsowego.

U 2 chłopców w wieku 3 i 5 lat leczonych w wyżej wymieniony sposób, mimo zgłaszania dolegliwości bólowych, uformowania się ciekających ran na palcach, braku ruchu palców stopy gips został zdjęty dopiero w 3. i 5. dobie. W obu przypadkach zmiany martwicze (martwica rozplywna), obejmowały stopę i staw skokowy (u chłopca w wieku 3 lat udało się zachować piętę, obecnie porusza się sprawnie w buciku ortopedycznym).

Dziewczynkę w wieku 12 lat, ze złamaniem dalszej nasady kości piszczelowej wyjściowo leczono opatrunkiem gipsowym okrężnym. Z powodu zmian niedokrwienionych, po próbach leczenia zachowawczego dziewczynce wykonano amputację podudzia, kikut wygoił się przez

All patients had undergone GSV collection between the ankle region and the upper 2/3 of the thigh. The skin was sutured using a continuous stitch. Patients were discharged for further outpatient treatment between day 6 and day 11 after the surgery, with stitches to be removed in outpatient setting. Initially, wound dehiscence would develop after 7–14 days, leading to non-healing, usually infected ulceration and further to chronic wound treated with no effect using different methods. Patients were referred to vascular surgery specialists for consultation and treatment at various stages of wound development (Fig. 1).

Following consultations at the Outpatient Clinic of Vascular Diseases or vascular surgeon's offices and the measurements of pulse add ABI, some patients were referred to an angio-CT examination for the assessment of technical possibilities of intravascular treatment. Reconstruction procedures were difficult or impossible for technical reasons (no GSV, wound infected, $ABI \leq 0,4$, no inflowing vessels below the articular space of the knee joint).

Patients were treated in a conservative manner; leg amputation was performed at the femoral level for life-saving reasons due to progressive necrosis in two patients; the remaining five patients continue the treatment in the outpatient setting. Sometimes, patients are referred for pharmacological sympatectomy. Usually, no prognosis of curative outcome can be made.

Group 2

Patients with trauma treated using full plaster casts.

In two boys treated by this method, aged 3 and 5, plaster casts were removed on the third and the fifth day after placement, despite the reports of pain, leaking toe wounds and inability to move the toes. In both cases, necrotic lesions (liquefactive necrosis) involved the foot and ankle joint. Heel has been conserved in the 3-year-old boy, who is ambulating in an orthopedic boot.

A girl, aged 12, was initially treated using a circular plaster cast for the fracture of the distal tibial epiphysis.



Rycina 2. Stan po złamaniu kości piszczelowej leczony okrężnym opatrunkiem gipsowym, puls na stopie, gips rozcięto po 5 dniach (zbiory własne)

Figure 2. Patients treated full plaster casts because of the distal tibia fracture, plaster casts was removed after 5 days (authors files)

rychłozrost, dziecko porusza się swobodnie przy użyciu protezy podudziowej.

Chłopca w wieku 5 lat po operacyjnym leczeniu stopy końsko-szpotawej leczono opatrunkiem gipsowym. Mimo wcześniejszych licznych zgłaszanych przez matkę i dziecko dolegliwości bólowych, informacji o ochłodzeniu, zasinieniu i braku ruchu palców gips rozcięto dopiero po 4 dniach unieruchomienia — martwica obejmowała całe przodostopie oraz częściowo piętę. U chłopca przekazanego do Kliniki Chirurgii Naczyń, po nieskutecznych próbach leczenia zachowawczego wykonano amputację podudzia tuż powyżej stawu skokowego. Kikut nie jest wystarczająco dobrze ukrwiony, wydaje się, że w przyszłości pacjent będzie wymagać reamputacji. Dziecko skarży się na bóle kikuta, porusza się w protezie podudziowej.

Bezdomny przywieziony na oddział urazowy z powodu złamania kości piszczelowej, leczony opatrunkiem gipsowym obejmującym stopę i 1/2 uda. Mimo skarg na ból, zaburzenia ruchomości i czucia dopiero w 4. dobie rozcięto gips i przesłano chorego na ostry dyżur naczyniowy. Tętno było wyczuwalne na obu tętnicach stopy, ABI > 0,9, gra włóściwna zachowana. Praktycznie stwierdzono okrężną martwicę skóry, rana była cuchnąca, zakażona (ryc. 2). Pobrano materiał do badań bakteriologicznych oraz ze względu na obraz rany do badań histopatologicznych. Po 5 dniach leczenia zachowawczego, oczyszczeniu rany podudzia chorego przesłano na oddział leczenia oparzeń celem wykonania przeszczepów skórnych.

Pacjent, 39 lat, leczony z powodu otwartego złamania kości piszczelowej oraz uszkodzenia naczyń tętniczych podudzia. W trakcie zabiegu nie podjęto próby rekonstrukcji naczyń tętniczych, poprzestając na ich podwiązaniu bez konsultacji naczyniowej. W 24. dobie po operacji chorego skierowano do prywatnego gabinetu lekarskiego, poinformowano go o konieczności leczenia za pomocą przeszczepu naczyniowego (ryc. 3).

Stwierdzono: brak tętna na stopie, brak przepływu dopplerowskiego na obu tętnicach stopy, brak tętna na tętnicy podkolanowej. W USG z kolorowym obrazowaniem przepływu stwierdzono ukrwienie kończyny na dro-

Following the attempts of conservative treatment, the girl underwent shank amputation, the stump healed by primary adhesion and the girl ambulates freely using a shank prosthesis.

A boy, aged 5, was treated using a plaster cast following a surgical treatment of talipes equinovarus. The plaster cast was cleaved after four days of immobilization, despite of pain, coldness, bluish skin and inability to move the toes being reported numerous times by the child and the mother. Necrosis involved the entire forefoot and partially the heel. The patient was transferred into the Vascular Surgery Clinic; following failed attempts of conservative treatment, he was subjected to shank amputation right above the ankle joint — circulation in stump is insufficient, appears to require reamputation in future. The child complains of stump pains. He ambulates using a shank prosthesis.

A homeless man brought into the Trauma Department with tibial fracture, treated with plaster cast encompassing the foot till the 1/2 half of the thigh. Despite the complaints of pain, compromised mobility and paresthesias, the plaster cast was cleaved only on the fourth day, and the patient was transferred to vascular emergency. In the absence of a vascular surgery team, the patient was admitted by an admission room physician.

The pulse was palpable in both foot arteries, ABI > 0,9, capillary peristalsis maintained. Practically circular skin necrosis, wound stinking, infected. Material for bacteriological examination and, due to the wound presentation, a histopathological specimen was collected (Fig. 2).

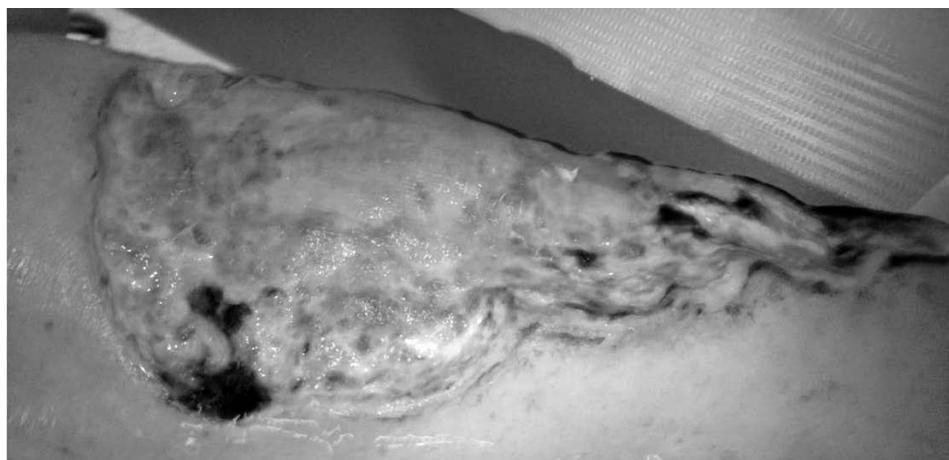
After 5 days of conservative treatment and wound cleansing, the patient was transferred into the Department of Burns Treatment for skin graft placement.

A patient, aged 39, treated for open tibial fracture and damaged shank arteries. No reconstruction of arteries was attempted; instead, arterial ligation was performed without consulting vascular specialists. On day 24 after the surgery, the patient was referred to a private medical practice and informed about the necessity of vascular graft treatment (Fig. 3).



Rycina 3. Stan po otwartym złamaniu kości piszczelowej z uszkodzeniem tętnicy odpiszczelowej przedniej i tylnej bez podjęcia próby rekonstrukcji (zbiory własne)

Figure 3. Patient with tibia fracture without vessels reconstruction — 24 days after operations (authors files)



Rycina 4. Rana przewlekła u pacjentki po usunięciu znamiona barwnikowego średnicy 3 mm — brak tętna na obwodzie kończyny (zbiory własne)

Figure 4. Chronic wound formatioun after operation of the 3 mm in size pigmented naevus (authors files)

dze krążenia obocznego. Chorego skierowano na oddział wykonujący pierwotny zabieg celem amputacji kończyny.

Grupa 3

Zabiegi kosmetyczne

Pacjentka po wycięciu znamienia barwnikowego o średnicy 3 mm w prywatnym gabinecie chirurgicznym twierdzi, że nie miała badanego tętna na obwodzie kończyny oraz że nie była pytana o chromanie przestankowe. W znieczuleniu miejscowym nasiękowym wycięto zmianę skórną z marginesem 5 mm z tylnej powierzchni podudzia (wg pacjentki 1/2 śródkowa). Wynik histopatologiczny — znamię barwnikowe *eksctio completa*. Rana uległa zakażeniu i w ciągu 3 miesięcy obejmowała praktycznie całą tylną powierzchnię podudzia. Chorą leczono za pomocą komory hiperbarycznej, gdzie podjęto nieudaną próbę leczenia przeszczepem skórnym. Pozostaje w leczeniu ambulatoryjnym.

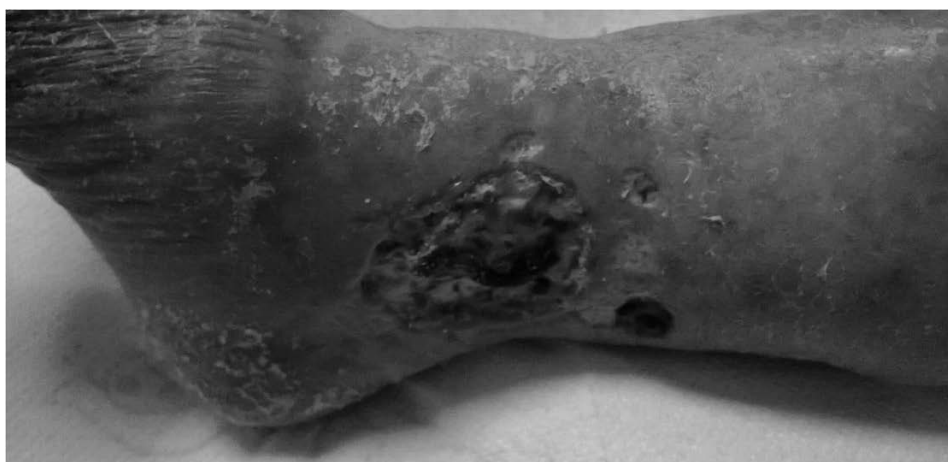
Konsultacja w poradni chirurga naczyniowego: tętno wyczuwalne na tętnicy udowej — poniżej brak; przepływ

No palpable pulse in the foot, no Doppler flow in both foot arteries, no pulse in popliteal artery. Color Doppler ultrasound scan revealed collateral circulation providing blood to the limb. The patient was referred to the department performing the initial procedure.

Group 3

Cosmetic procedures

A patient after excision of a pigmented nevus, 3 mm in diameter, in a private surgical practice. The patient reported no pulse being measured at limb circumference and no questions of intermittent claudication being asked. The skin lesion was excised with a 5-mm margin from the posterior shank surface (medial 1/2, according to the patient) under local infiltration anesthesia. Histopathological result: pigmented nevus, complete excision). The wound become infected and spread practically onto the entire posterior shank surface. Patient was treated using a hyperbaric oxygen chamber with a failed attempt to apply a skin graft. Patient continues the treatment in the outpatient setting.



Rycina 5. Rana przewlekła u pacjentki po leczeniu żyłaków metodą *radiofrequency* — brak tętna na obwodzie kończyny (zbiory własne)

Figure 5. Chronic wound formation after radiofrequency treatment of the varicous vein (authors files)

dopplerowski na stopie: tętnica grzbietowa stopy — przepływ jednofazowy, tętnica piszczelowa tylna — brak sygnału (ABI < 0,2). Chora zgłasza bóle nocne. Rana zakażona. W wykonanym angio-CT brak technicznych możliwości leczenia wewnątrznacyniowego (ryc. 4).

Chorej zaproponowano wykonanie sympatektomii farmakologicznej, na którą w chwili obecnej nie wyraziła zgody. Pacjentka pozostaje w leczeniu w poradni chirurgicznej w miejscu zamieszkania.

Pacjentka, 59 lat, leczona w prywatnym gabinecie flebologicznym z powodu (wg relacji chorej) niewielkich żyłaków podudzia, za pomocą metody *radiofrequency*. Według pacjentki — nie miała badanego tętna na obwodzie kończyny, nie oznaczono ABI, podawała chromanie poniżej 100 m, okresowe cierpięcia kończyn dolnych w porze nocnej, kurcze oraz objawy niespokojnych i ciężkich nóg. Bezpośrednio po zabiegu wystąpiło zasinienie podudzia oraz bardzo silny ból, który zmusił ją do zdjęcia bandaży elastycznego, w kolejnych dniach stan kończyny ulegał pogorszeniu — została poinformowana przez lekarza leczącego, że są to normalne następstwa zabiegu. Lekarz POZ skierował chorą do chirurga naczyniowego (ryc. 5).

Stwierdzono brak tętna na stopie, obustronny blok udowo-podkolanowy, ABI = 0,3. Pacjentka podawała okresowe bóle nocne — kilka razy w tygodniu, wiązała je ze zmianą pogody, dystans chromania określała na około 20–30 m.

Chorą skierowano na badanie angio-CT: stwierdzono rozległe zmiany miażdżycowe obejmujące tętnicę udową, podkolanową i jej trójpodział. Pacjentkę zakwalifikowano do wykonania plastyki tętnicy głębokiej uda, na który to zabieg nie wyraziła zgody, po poinformowaniu o możliwości utraty kończyny. Zalecono dalsze leczenie objawowe w miejscu zamieszkania.

Pacjentka, 63 lata, po zabiegu laseroterapii z powodu żyłaków podudzia. W 7. dobie po leczeniu, po zdjęciu bandaży pojawił się według chorej siny, bardzo bolesny obrzęk, a następnie uformowało się owrzodzenie, które mocno krwawiło. W poradni chirurgicznej założono szew

Patient consulted by a vascular surgery specialist: pulse palpable within the femoral artery, impalpable below, Doppler flow within the foot: dorsalis pedis monophasic, posterior tibial no signal. ABI < 0,2. The patient reports night pains. Wound infected. Angio CT — no technical possibility to perform intravascular treatment (Fig. 4).

The patient was proposed pharmacological sympatectomy; no consent has been given to date. The patient continues the treatment at the surgical outpatient clinic at the site of residence.

A patient, aged 59, undergoing radiofrequency treatment in a private phlebological practice for small varices of the shank (according to the patient's report). According to the patient, no pulse along the limb circumference had been measured and no ABI had been determined. The patient reported claudication distance of less than 100 m, as well as periodical numbness of lower limbs during night, cramps and symptoms of restless and heavy legs. Immediately after the procedure, patient experienced shank bruising and strong pain that made her remove the elastic bandage; over the following days, the condition of the limb deteriorated — the attending physician informed the patients that these were the usual consequences of the procedure. The primary care physician referred the patient to a vascular surgery specialist (Fig. 5).

No pulse was palpable within the foot, bilateral femoropopliteal block was detected. ABI = 0.3; patient reported periodical night pains several times a week, attributed these pains to changes in weather; reported claudication distance of ca. 20–30 m.

The patient was referred to an angio CT scan that revealed extensive atherosclerotic lesions involving the femoral artery, the popliteal artery and popliteal trifurcation. The patient was qualified for angioplasty of the deep femoral artery; she gave no consent for the procedure after being informed of a the risk of losing her limb. Continued symptomatic treatment at site of residence was recommended.

hemostatyczny i opatrunek uciskowy. Pacjentkę skierowano do chirurga naczyniowego. Stwierdzono tętno tętnicy grzbietowej i odpiszczelowej tylnej. Rana bardzo szybko się oczyściła i pojawiła się czysta ziarnina. Chorą skierowano do dalszego leczenia w miejscowej poradni chirurgicznej.

Grupa 4

Inne

Pacjent, 58 lat, operowany z powodu raka żołądka — wykonano całkowitą resekcję żołądka. Przed zabiegiem stwierdzono tętno symetryczne na obu stopach. Chory był wydolny krążeniowo i oddechowo elektrodę bierną umieszczono na goleni prawej po jej odtłuszczeniu. Po zabiegu, w trakcie jej odklejania stwierdzono zasinienie skóry. W pierwszej dobie po zabiegu chory zgłaszał silny ból goleni. Wypisany w 7. dobie po zabiegu do leczenia ambulatoryjnego.

Po 21 dniach pacjent został skierowany przez onkologa do konsultacji chirurgicznej — stwierdzono zakażoną ranę goleni w miejscu przymocowania płytki elektrody biernej. Chory nadal pozostaje w leczeniu ambulatoryjnym. Nie zgłasza dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jest kwalifikowany do chemioterapii.

Pacjent, 65 lat, od 2 lat nieskutecznie leczony w poradni POZ z powodu owrzodzenia żylnego goleni, został skierowany do konsultacji do chirurga naczyniowego. Stwierdzono: tętno na stopach, symetryczne ocieplenie kończyn, duże żyłki C-2 wg CEAP, wieczorem obrzęki, skurcze nocne, dodatni objaw niespokojnych nóg. W badaniu USG u pacjenta nie stwierdzono cech zakrzepicy w układzie głębokim. Zalecono stosowanie opatrunków hydrożelowych oraz bandaży elastyczny na podudzie. Po 7 dniach stosowania zaobserwowano pogorszenie stanu miejscowego, zakażenie uprzednio suchej rany pod strupem oraz jej 2-krotne powiększenie. Zmieniono leczenie na okłady z octeniseptu.

Dyskusja

Rana przewlekła pochodzenia jatrogennego rzadko jest powikłaniem dyskutowanym w piśmiennictwie, jak i w trakcie zjazdów naukowych [3, 6, 7].

Pacjent akceptuje możliwość wystąpienia powikłania po pobraniu żyły odpiszczelowej celem rewaskularyzacji mięśnia sercowego, zwykle jednak nie jest poinformowany o innych możliwościach uzyskania autogenicznego materiału do wykonania pomostowania wieńcowego, jakim jest tętnica piersiowa wewnętrzna, żyły i tętnice kończyn górnych czy wreszcie — w sytuacji wskazań życiowych — użycie protezy naczyniowej z tworzywa sztucznego. Oddzielnym problemem jest niedokładna ocena ukrwienia kończyny, z której ma być pobrana żyła odpiszczelowa.

Podstawowy czynnik zwiększający bezpieczeństwo pacjenta, ale i lekarza oraz pielęgniarki, to dokładne zebranie wywiadu od pacjenta. Należy przy tym pamiętać, że chory jest człowiek, a nie jego narząd. Część pacjentów neguje dokładne wykonanie badania tętna przed zabie-

A female patient, aged 63, following laser treatment of shank varices. According to patient's reports, bluish and painful edema developed on day 7 after the procedure, followed by intensely bleeding ulceration. Hemostatic stitch and compression dressing was placed in the surgical outpatient clinic. The patient was referred to a vascular surgery specialist. Pulse was palpable in the foot in both dorsal and posterior tibial artery. The wound has cleansed very fast and clear granulation tissue started forming. The patient was referred for further treatment in local surgery clinic.

Group 4

Other causes

A male patient, aged 58, operated for gastric cancer — complete gastric resection was performed. Symmetric pulse was measured in both feet before the procedure. The patient was cardiovascularly and respiratorily stable; the passive electrode was placed on the right shin after degreasing. Skin bruising was observed after the procedure upon electrode removal. On the first day after the procedure, the patient reported strong pain within the shank. The patient was discharged for continued outpatient treatment 7 days after the surgery.

After 21 days, the patient was referred for surgical consultation by an oncologist — an infected wound developed in at the shank at the passive electrode plate placement site. The patient continues the treatment in outpatient setting. He reports no gastrointestinal complaints. Patient is qualified to undergo chemotherapy.

A patient, aged 65, treated with no effects at the primary health care center for venous ulceration of shin for 2 years. Patient referred for consultation to a specialist in vascular neurology. Dorsalis pedis pulse, limb heat symmetrical, large grade C-2 varices, evening edemas, night cramps, positive restless legs syndrome. USG scan revealed no features of thrombosis within the deep vein system. Hydrogel dressings and elastic bandage recommended on the calf. Worsening of local condition was observed after 7 days, with an infection under the crust in the previously dry wound and a twofold increase in the wound size. The treatment was switched to OcteniSept compresses.

Discussion

Chronic wounds of iatrogenic origin are complications rarely discussed either in the literature or during research congresses [3, 6, 7].

Patients accept the possibility of complications following the collection of saphenous vein for cardiac revascularization; however, they are usually not informed about other possible ways to obtain autogenous material for coronary bypasses such as internal thoracic artery or upper limb veins and arteries, or about the possible use of artificial vascular prostheses in life-saving situations. Another problem is posed by inaccurate evaluation of blood supply in the limb from which the GSV is to be collected. The main factor increasing the

giem, brak oceny ABI czy w przypadkach braku tętna na tętnicy udowej wykonania angio-CT. Pacjenci z powstałą raną przewlekłą są odsyłani do różnych specjalistów, w tym do chirurga naczyniowego. Po wykonaniu oceny ukrwienia zwykle spostrzega się niedrożność tętnicy udowej z $ABI \leq 0,4$. Takiego chorego nie można zapewnić o możliwości wygojenia rany, a czasami, ze wskazań życiowych, po wyczerpaniu wszelkich możliwości leczenia zachowawczego, jak i rekonstrukcyjnego należy amputować kończynę dolną. Pacjent tym problemem obciąża chirurga naczyniowego, bowiem zwykle jest wydolny krążeniowo, zaś uprzednie dolegliwości o typie chromania przestankowego były kładzione na karb niewydolności krążenia pochodzenia sercowego [5, 7].

Lekceważenie przez lekarza i pielęgniarkę skarg pacjenta, u którego z różnych, ale najczęściej urazowych przyczyn, założono okrężny opatrunek gipsowy na kończynę dolną jest czasami przyczyną martwicy i w konsekwencji utraty kończyny lub jej części. Pacjenci zwykle bardzo precyzyjnie informują personel lekarski, jak i pielęgniarski o narastającym bólu, parestezjach i zaburzeniach ruchu palców, o formujących się pęcherzach w obrębie palców, o wycieku posokowatego płynu z nieobjętych gipsowym opatrunkiem części kończyny.

Rozcięcie opatrunku gipsowego dopiero po upływie 6 godzin pełnego niedokrwienia jest przyczyną utraty kończyny lub jej części, jednak najczęściej początkowo obserwuje się utrudniony odpływ krwi układem żylnym spowodowany obrzękiem i narastaniem ciasnoty, co powoduje ból, narastające zaburzenia czucia i w konsekwencji zaniechania zmiany bezpowrotne [3, 7, 8, 10].

W przekonaniu autorów dyskusyjnym problemem jest zakładanie opatrunków hydrożelowych na zakażone owrzodzenie żyłne. Zakażona rana leczona takim opatrunkiem bardzo często cuchnie w sposób nieakceptowalny nie tylko dla chorego, ale dla jego otoczenia, co u części chorych jest przyczyną izolowania chorego od pozostałych członków rodziny [1, 5].

Bezdiskusyjnymi elementami leczenia chorego z jakąkolwiek uformowaną raną przewlekłą kończyn dolnych są:

- jego dokładne zbadanie w pozycji stojącej i leżącej;
- wykluczenie czynnej zakrzepicy lub zespołu pozakrzepowego;
- dokładna ocena tętna na obwodzie kończyny, a w przypadku jego braku wykonanie ABI,
- gdy ABI jest niższe niż 0,8 zlecenie badania dupleks doppler oraz u części chorych wykonanie angio-CT kończyn dolnych;

Przed zastosowaniem leczenia wyrobami uciskowymi wykonanie badania tętna oraz ABI jest według autorów obligatoryjne. Wskaźnik $ABI < 0,8$ jest jednoznacznym przeciwwskazaniem do stosowania wyrobów uciskowych. Pacjent powinien być zawsze poinformowany, że w przypadku odczuwania dyskomfortu po zastosowaniu kompresjoterapii, należy wyrób zdjąć i ponownie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, którzy go zalecili [10].

Zamiast wniosku — skargi pacjenta powinny być zawsze dokładnie wysłuchane i przeanalizowane przez lekarza, jak i pielęgniarkę, zaś chory starannie zbadany.

safety of both the patient and the physician and nurse is the though interview of the patient; it must be kept in mind that the subject of the disease is the patient and not their organ.

According to some patients, no accurate pulse measurements, no ABI assessments, or no angio-CT scans (in case of no pulse in femoral artery) are performed prior to the procedure. Patients with chronic wounds are referred to various specialists, including vascular surgeons. Following the assessment of circulation, obstruction of the femoral artery is usually observed, with $ABI \leq 0,4$. Such patients may not be assured that the wound could be healed, and sometimes, limb amputation may be necessary for life saving purposes after all possibilities of both conservative and reconstruction treatment have been exhausted. These patients usually put blame for the problem on the vascular surgeons, as patients are usually cardiovascularly stable and the earlier symptoms of intermittent claudication are being attributed to a circulatory failure of cardiac origin [5, 7].

Physician's or nurse's disregard for the complaints reported by patients with circular plaster casts placed for various, most commonly trauma-related reasons, may sometimes lead to necrosis and consequently to the loss of the limb or a part thereof. Patients usually precisely inform the health care staff, both physicians and nurses, on the escalating pain, paresthesias and digit movement disorders, blisters forming within the digits, or sanies leaking from parts of the limb not covered by the dressing.

Cleavage of plaster cast after 6 h of complete ischemia leads to the loss of the limb or a part thereof; most commonly, however, hindered venous outflow of blood due to the edema and increasing obstruction, leading to pain and increasing paresthesias may be observed, leading to irreversible changes upon failure to counteract [3, 7, 8, 10].

In the opinion of the authors, application of hydrogel dressings on infected venous ulcers is controversial. The infected wound treated with a hydrogel dressing often stinks in a manner unacceptable for both the patient and their relatives, leading to patients being isolated from the rest of the family in some cases [1, 5].

An unarguable element of the management of patients with any type of chronic wound within the lower limbs consists of:

- a thorough examination of patient in both standing and lying positions;
- ruling out active thrombosis or post-thrombotic syndrome;
- exact assessment of the peripheral pulse within the limb;
- if no pulse detected, evaluation of the ankle-brachial index;
- if $ABI < 0,8$, duplex Doppler scan and, in some patients; angio-CT of lower limbs should be performed.

In the opinion of the authors, measurements of the pulse and the ABI are compulsory before any treatment

Piśmiennictwo (References)

1. Wytyczne postępowania miejscowego i ogólnego w ranach objętych procesem infekcji. Polskie Towarzystwo Leczenia Ran. Leczenie Ran 2012; 9: 59–75
2. Neuhaus K, Meuli M, Koenigs I, Schiestl C. Management of “difficult” wounds. Eur J Pediatr Surg. 2013; 23: 365–374.
3. Harrison RK, Magnussen RA, Flanigan DC. Avoiding complications in patellofemoral surgery. Sports Med Arthrosc. 2013; 21: 121–128.
4. Hoffman M. Atypical ulcers. Dermatol Ther. 2013; 26: 222–235.
5. Skorkowska-Telichowska K, Czemplik M, Kulma A, Szopa J. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. J Am Acad Dermatol. 2013; 68: e117–e126.
6. Sultan HY, Boyle AA, Sheppard N. Necrotising fasciitis. BMJ 2012; 345: e4274.
7. Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H *et al.* The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. Tissue Eng Part B Rev. 2010; 16: 427–434.
8. Sloan A, Hussain I, Maqsood M *et al.* The effects of smoking on fracture healing. Surg J R Coll Surg Edinb Irel. 2010; 8: 111–116.
9. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. Clin Chem Lab Med. 2010; 48: 749–756.
10. Ghaly A, Marsh DR. Ischaemia-reperfusion modulates inflammation and fibrosis of skeletal muscle after contusion injury. Int J Exp Pathol. 2010; 91: 244–255.
11. Regis D, Sandri A, Magnan B, Bartolozzi P. Six-year follow-up of a preformed spacer for the management of chronically infected total hip arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg. 2010; 130: 1111–1115.
12. Urbanek T, Krasinski Z. Pourazowe unieruchomienie kończyny dolnej leczonej w opatrunku gipsowym — za i przeciw profilaktyce przeciwzakrzepowej. Ortop Traumat Rehab. 2011; 13: 203–212.
13. Ziąja D, Biolik G, Koceńak P. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych (POAD) w praktyce lekarza rodzinnego. Gabinet Prywatny 2011; 3–5: 17–24.
14. Ziąja K, Biolik G, Ziąja D, Chudek J. Miażdżycza — choroba czy proces starzenia? Chir Pol. 2010; 12: 4–11.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Mgr Mariola Sznapka
Oddział Chirurgii Ogólnej, Naczyni i Angiologii, SPSK 7 SUM
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
e-mail: msznapka@gcm.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 02.09.2014 r.

Primary male neuroendocrine breast carcinoma — case report

Pierwotny neuroendokryny rak piersi u mężczyzny — opis przypadku

Konrad Wroński^{1, 2}, Leszek Frąckowiak^{1, 3}, Mariusz Koda⁴

¹Department of Oncology, Faculty of Medicine, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Olsztyn, Poland

²Department of Surgical Oncology, Hospital Ministry of Internal Affairs with Warmia and Mazury Oncology Center, Olsztyn, Poland

³Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Hospital Ministry of Internal Affairs with Warmia and Mazury Oncology Center, Olsztyn, Poland

⁴Department of Pathomorphology, Białystok Oncology Center in Białystok, Białystok, Poland

Abstract

Primary male neuroendocrine breast carcinoma (NEBC) is extremely rare neoplasm. This type of breast carcinoma has been reported sporadically in men. The authors of this article found described only two cases neuroendocrine breast carcinoma (NEBC) in men. Most neuroendocrine tumors are mainly located in the gastrointestinal tract and are heterogeneous group of rare tumors with positive reaction to neuroendocrine makers in at least 50% of cells. Neuroendocrine breast cancer was first time recognized by the WHO in 2003. Epidemiology, histogenesis and biology of this cancer are still unknown. There is no standard treatment protocol in neuroendocrine breast carcinoma.

The authors of this article presented a case of a 65-year-old Caucasian man who was treated in the hospital because of primary neuroendocrine breast cancer. The authors performed a literature review on primary neuroendocrine breast cancer diagnosis and treatment.

Key words: neuroendocrine, male, breast cancer, NEBC, neoplasm, treatment

Polish Surgery 2014, 16, 1, 45–48

Streszczenie

Pierwotny neuroendokryny rak piersi (NEBC) u mężczyzny jest niezwykle rzadkim nowotworem. Ten typ raka sutka występuje bardzo rzadko u mężczyzny. Autorzy tego artykułu znaleźli opisane tylko dwa przypadki NEBC u mężczyzny. Większość guzów neuroendokrynych zlokalizowane jest głównie w przewodzie pokarmowym i są one niejednorodną grupą rzadkich nowotworów z pozytywną reakcją na markery neuroendokryne w co najmniej 50% komórek. Neuroendokryny rak piersi został pierwszy raz uznany przez WHO w 2003 roku. Epidemiologia, histogeneza i biologia tego nowotworu jest nadal nieznaną. Nie ma standardowego protokołu leczenia neuroendokrynnego raka piersi.

Autorzy tego artykułu przedstawili przypadek 65-letniego mężczyzny rasy białej, który został przyjęty do szpitala z powodu NEBC. Autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa na temat diagnostyki i leczenia NEBC.

Słowa kluczowe: neuroendokryny, mężczyzna, rak piersi, NEBC, nowotwór, leczenie

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 45–48

Introduction

Primary male neuroendocrine breast carcinoma (NEBC) is extremely rare neoplasm [1, 2]. This type of breast carcinoma has been reported sporadically in men [1]. Most neuroendocrine tumors are located in the gastrointestinal tract and are heterogeneous group of rare tumors with positive reaction to neuroendocrine makers in at least 50% of cells [3, 4]. Neuroendocrine breast cancer was first time recognized by the WHO in 2003 [3, 4]. Epidemiology, histogenesis and biology of this cancer are still unknown. There is no standard treatment protocol in neuroendocrine breast carcinoma due to rarity of this disease [1, 3].

Case report

A 65-year-old Caucasian man was referred to the Department of Surgical Oncology Hospital Ministry of Internal Affairs with Warmia and Mazury Oncology Center in Olsztyn due to breast tumor discovered in palpable examination. The size of this tumor in ultrasound was 31 x 28 mm and it was located in the nipple of the left breast. The tumor was confirmed by imaging ultrasonography and mammogram studies. The mammography found the tumor diameter of about 30 mm, BIRADS V (Fig. 1). The patient had no other symptoms; there was no history of weight loss and loss of appetite. The patient was treated chronically for benign prostatic hyperplasia (BPH). He had no surgeries and there was no history of carcinoma in patient family. Blood test and other routine hematological examinations and biochemical tests were within normal limits.

Palpation for the nipple revealed palpable tumor, approximately 3 cm in diameter, painless, movable relative to the surrounding tissues. The patient suffered from gynecomastia of both breasts. Lymph nodes located in the left axilla were enlarged — a diameter of 15 mm.

In the Department of Surgical Oncology the patient had open surgical biopsy of the left breast tumor (Fig. 2).

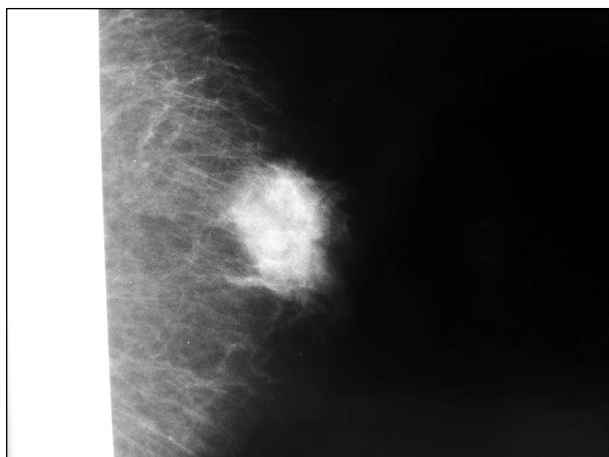


Figure 1. Primary male neuroendocrine breast carcinoma (NEBC) on mammography picture



Figure 2. Gynecomastia of both breasts. The scar after open surgery biopsy of the neuroendocrine tumor located in the left breast

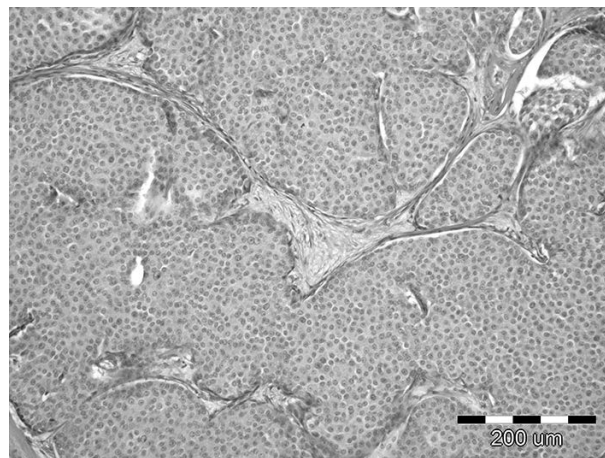


Figure 3. Neuroendocrine tumor cells in the male breast. Hematoxylin-Eosin staining, 100x

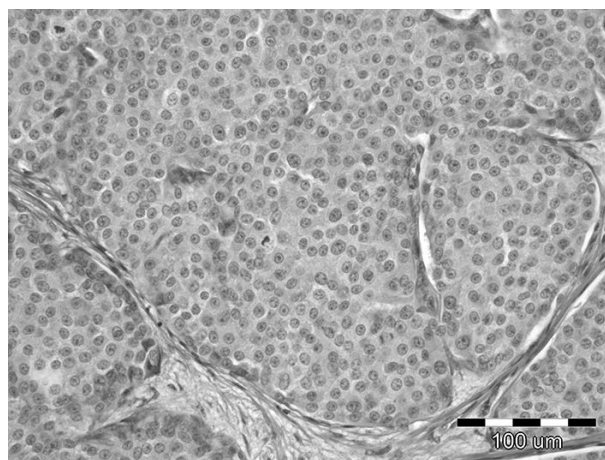


Figure 4. Neuroendocrine tumor cells in the male breast. Hematoxylin-Eosin staining, 200x

Next day after the surgical biopsy, the patient left the department in good condition.

Pathological diagnosis showed neuroendocrine tumor well-differentiated (Fig. 3 and 4). Tumor cells were

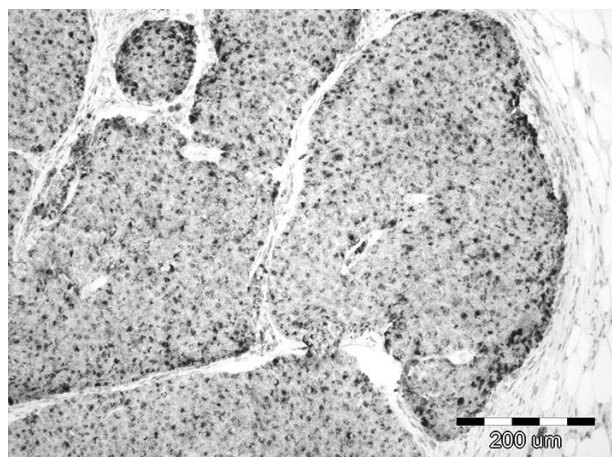


Figure 5. Tumor cells are positive to chromogranin (100×)

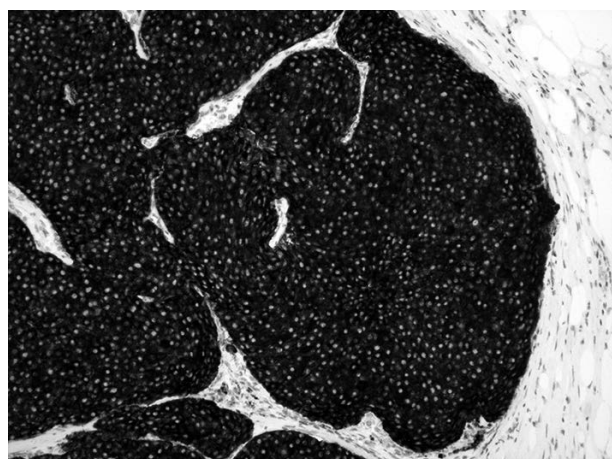


Figure 6. Tumor cells are positive to synaptophysin (100×)

chromogranin (+++), synaptophysin (++), ER and PR positive in 95%, Ki67 (+) in 20%, E-cadherin (++) and Her2 (0) (Fig. 5 and 6).

The patient was re-admitted to The Department of Surgical Oncology to be subjected to amputation of the left breast with axillary lymphadenectomy left-sided. The patient underwent surgery and left the Department of Surgical Oncology three days after surgery.

Histopathology examination showed metastases in 11 among 17 removed lymph nodes in the left armpit (Fig. 7). The patient was referred for further systemic treatment — chemotherapy.

Discussion

Primary neuroendocrine breast carcinoma (NEBC) is extremely rare type of breast tumor in male population and has been reported sporadically even in female [1, 2]. It is estimated that NEBC occurs up to 0.5% of all breast cancer specimens [2, 5]. According to Ogawa *et al.*, it accounts for less than 0.1% of all breast cancers and less than 1% of all neuroendocrine tumors [6]. This neoplasm in the majority of cases has been described in women.

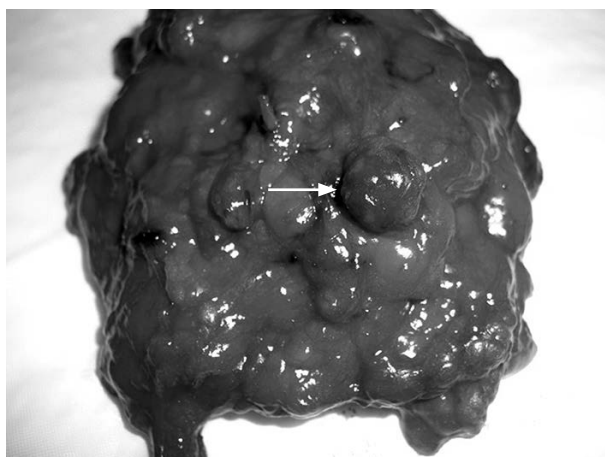


Figure 7. Removed enlarged axillar lymph nodes

This cancer occurs more often in white women than in black women [7]. The authors of this article found described only two cases of neuroendocrine breast carcinoma (NEBC) in men [1, 8]. This neoplasm was first time described by Feyrter and Harmann in 1963 [9]. This type of breast cancer was first time recognized by the WHO in 2003 and defined as the expression of neuroendocrine markers in more than 50% of tumor cells [3, 4]. WHO divided neuroendocrine carcinomas into three subtypes:

- neuroendocrine tumor, well-differentiated;
- neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated/ /small cell carcinoma and
- invasive breast carcinoma with neuroendocrine differentiation [3, 4].

Pathologists rely on using two most sensitive and specific neuroendocrine markers: chromogranin A or B and synaptophysin [10]. More than 80% of neuroendocrine breast carcinomas have positive progesterone receptor (PR) or estrogen receptor (ER) [11]. Her-2 expression is nonexistent or rarely present in neuroendocrine tumors [7, 12]. The same situation was in the case described by the authors of the following article. Tumor cells were positive to chromogranin and synaptophysin, but also positive for progesterone and estrogen receptors.

Prognosis seems to correlate with the stage of disease [10]. The majority of tumors are up to 20 mm and it means that patients are in early stage breast cancer. There are no specific recommendation regarding surgical, chemotherapeutical or radiotherapeutical management. Patients should be treated similarly to invasive ductal carcinoma, depending on clinical stage and location of the tumor [13]. It is estimated that about 50% of the regional lymph nodes are involved at the time of diagnosis, similarly as in our case.

Adjuvant radiation and chemotherapy plays important role in systemic treatment of neuroendocrine breast carcinomas [14]. It is important to choose the ideal type of cytotoxic therapy. In the literature there are some examples reported: paclitaxel alone; adriamycin and cytoxan or cisplatin; etoposimide and carboplatin or cis-

platin. Also estrogen and progesterone receptors positive patients should have hormonal therapy [15]. In our case, ER and PR receptors were positive and HER-2 negative so hormonal therapy was accordingly prescribed.

The primary neuroendocrine breast carcinomas may give distant metastasis [6, 7]. The most often distant metastases are observed in bones and liver [7]. Other distant metastases were observed in imaging studies in lungs, mediastinal lymph nodes, adrenal glands and fallopian tubes [7].

The treatment of neuroendocrine breast carcinomas should be conducted in oncological centers and patients need multimodal therapy. Surgery is still very important part of treating this neoplasm.

References

1. Jundt G, Schulz A, Heitz PU *et al.* Small-cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. Immunocytochemical and ultrastructural investigations. *Vurchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1984; 404: 213–221.
2. Gunhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustun EE *et al.* Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. *Eur Radiol.* 2003; 13: 788–793.
3. Ellis P, Schnitt SJ, Sastre-Garau X. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Deyilee P, editors. *Tumors of the Breast and Female Genital Organ: Pathology and Genetics.* Lyon, France, IARC Press 2003.
4. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S *et al.* WHO Classif. Tumours Breast, IARC Press, Lyon 2012: 62–63.
5. Lopez-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G *et al.* Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinic-pathological features and immunohistochemical profiling. *Oncol Rep.* 2008; 20: 1369–1374.
6. Ogawa H, Nishio A, Satake H *et al.* Neuroendocrine tumor in the breast. *Radiat Med.* 2008; 26: 28–32.
7. Wei B, Ding T, Xing Y *et al.* Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 4463–4473.
8. Papotti M, Tanda F, Bussolati G *et al.* Argyrophilic neuroendocrine carcinoma of the male breast. *Ultrastruct Pathol.* 1993; 17: 115–121.
9. Feyrter F, Harmann G. On the carcinoid growth form of the carcinoma mammae, especially the carcinoma solidum (gelatinosum) mammae (in German). *Frankf Z Pathol.* 1963; 73: 24039.
10. Papotti M, Macri L, Finzi G *et al.* Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast: a study of 51 cases. *Semi Diagn Pathol.* 1989; 6: 174–188.
11. Alkaied H, Harris K, Brenner A *et al.* Does hormonal therapy have a therapeutic role in metastatic primary small-cell neuroendocrine breast carcinoma? Case report and literature review. *Clin Breast Cancer.* 2012; 12: 226–230.
12. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M *et al.* Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity. *Breast* 2003; 12: 251–257.
13. Richter-Ehrenstein C, Arndt J, Buckendahl AC *et al.* Solid neuroendocrine carcinomas of the breast: metastases or primary tumors? *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124: 413–417.
14. Tian Z, Wei B, Tang F *et al.* Prognostic significance of tumor grading and staging in mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol.* 2011; 42: 1169–1177.
15. Bourhaleb Z, Uri N, Haddad H *et al.* Neuroendocrine carcinoma with large cell of the breast: case report and review of the literature. *Cancer Radiother.* 2009; 13: 775–777.

Author's address:

Konrad Wroński MD, PhD, MBA
General Surgery Consultant, Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine
University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Poland
al. Wojska Polskiego 37, PL-10228 Olsztyn
tel.: +48 505 818 126
e-mail: konradwronski@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.10.2014 r.

Odpowiedzialność prawna lekarza za niewysłanie do badania histopatologicznego wycinka znamienia skórniego — opis przypadku i analiza prawna sytuacji

Physician's legal liability for not sending removed skin tumor to pathological examination — case presentation and legal analysis of the situation

Konrad Wroński^{1, 2}, Kamil Frąckowiak³, Leszek Frąckowiak^{1, 4}

¹Katedra Onkologii Wydział Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (Chair of Oncology, Faculty of Medical Sciences, University of Warmia and Mazury, Olsztyn)

²Oddział Chirurgii Onkologicznej Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie (Department of Surgical Oncology, Hospital of the Ministry of Internal Affairs with Warmia and Mazury Oncology Center, Olsztyn)

³Katedra Prawa Karnego Materialnego Wydział Prawa i Administracji Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (Chair of Substantive Criminal Law, Faculty of Law and Administration, University of Warmia and Mazury, Olsztyn)

⁴Oddział Ginekologiczny i Ginekologii Onkologicznej, Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie (Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Hospital of the Ministry of Internal Affairs with Warmia and Mazury Oncology Center, Olsztyn)

Streszczenie

W XXI wieku prawa pacjenta stanowią integralną część i konkretyzację szeroko rozumianych praw człowieka. Na całym świecie prawa te wyrastają ze wspólnego charakterystycznego dla XXI wieku poczucia zagrożenia podmiotowych praw i godności jednostki ludzkiej. Akty prawne zapisane w ustawodawstwie krajowym, jak i międzynarodowym chronią pacjenta przed usługami medycznymi, które nie odpowiadają aktualnej wiedzy medycznej. Ustawodawstwo krajowe nakłada na lekarza obowiązek udzielania świadczeń medycznych odpowiadających aktualnej wiedzy medycznej i wykonywania swojej pracy z należytą starannością. Jest to obecnie jedno z najważniejszych praw pacjenta, które często nie jest przestrzegane przez personel medyczny.

Autorzy niniejszego artykułu przedstawili przypadek 50-letniego pacjenta, u którego lekarz po wycięciu zmiany skórnej nie przesłał wycinka do rutynowego badania histopatologicznego. Po 22 miesiącach u chorego stwierdzono przerzut czerniaka do węzła chłonного w dole pachowym. Zaniechanie przekazania wyciętego guza do badania mikroskopowego jest błędem w sztuce lekarskiej i często opóźnia rozpoznanie do momentu, gdy nie będzie już możliwe skuteczne leczenie onkologiczne. W niniejszym artykule autorzy przedstawili konsekwencje prawne mogące grozić lekarzowi, który nie wysyła do rutynowego badania histopatologicznego wyciętej wcześniej zmiany skórnej.

Słowa kluczowe: prawo, medycyna, leczenie, czerniak

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 49–55

Abstract

In the twenty-first century, patient's rights are an integral part and concretization of broader human rights. Around the world those rights arise from a common characteristic of the twenty-first century sense of violating subjective rights and dignity of the human person. Instruments recorded in national and international legislation protect the patient against medical services that do not meet current medical knowledge. National legislation imposes an obligation on the physician to provide medical services corresponding to current medical knowledge and perform their work with due diligence. It is now one of the most important rights of the patient, which is often not observed by medical personnel.

The authors of this article present the case of a 50-year-old patient in whom the surgeon excising skin lesion failed to send the excised material for routine pathological examination. After 22 months patient had melanoma metastatic lymph node in the axilla. Failure to transfer the tumor excised for microscopic examination is a mistake in the art of medicine and the diagnosis is often delayed until effective treatment of neoplasm disease is no longer possible. In this article the authors present the legal consequences that may threaten a physician who does not send excised skin lesion for routine pathological examination.

Key words: law, medicine, treatment, melanoma

Polish Surgery 2014, 16, 1, 49–55

Wstęp

W XXI wieku prawa pacjenta stanowią integralną część i konkretyzację szeroko rozumianych praw człowieka [1–4]. Akty prawne zapisane w ustawodawstwie krajowym, jak i międzynarodowym chronią pacjenta przed usługami medycznymi, które nie odpowiadają aktualnej wiedzy medycznej [5, 6]. Ustawodawstwo krajowe nakłada na lekarza obowiązek udzielania świadczeń medycznych odpowiadających aktualnej wiedzy medycznej i wykonywania swojej pracy z należytą starannością [6–8]. Jest to obecnie jedno z najważniejszych praw pacjenta, które często nie jest przestrzegane przez personel medyczny.

W Polsce, w sytuacji gdy lekarz udziela świadczenia medyczne nieodpowiadające aktualnej wiedzy medycznej i z nienależytą starannością może zostać pociągnięty zarówno do odpowiedzialności karnej, cywilnej, jak i zawodowej.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 50 lat został przyjęty na Oddział Chirurgii Onkologicznej Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii z powodu powiększonego węzła chłonного w dole pachowym prawym. W przeprowadzonym wywiadzie z chorym, powiększony węzeł chłonny wyczuwany był przez chorego od 6 miesięcy. W ciągu ostatniego miesiąca chory zauważył szybki wzrost guza w dole pachowym. W wywiadzie przeprowadzonym przed zabiegiem operacyjnym chory negował zabiegi operacyjne. Pacjent nie leczył się na choroby przewlekłe, a w rodzinie u chorego nie występowały wcześniej choroby onkologiczne. W badaniach laboratoryjnych u chorego nie stwierdzono odchyleń od normy.

Chory został przyjęty na oddział w stanie ogólnym dobrym, stabilnym, w pełnym kontakcie słowno-logicznym. Czynność serca była miarowa — 90/minutę, tony serca głośnie, ciśnienie tętnicze — 130/70 mm Hg. W badaniu palpacyjnym brzuch był miękki, niebolesny, bez objawów otrzewnowych. W badaniu palpacyjnym węzłów chłonnych w dołach pachowych wyczuwalny był powiększony węzeł chłonny w pasze prawej o średnicy około 50 mm (ryc. 1).

W badaniu USG dołów pachowych stwierdzono powiększony węzeł chłonny w dole pachowym prawym o wielkości 43 × 45 mm.

Introduction

In the 21st century, patients' rights represent an integral part and concretization of broadly understood human rights [1–4]. Legal acts laid down in national and international legislation protect the patient from medical services which are not consistent with current medical knowledge [5, 6]. National legislation imposes on physicians the obligation to provide medical services which conform to the current state of medical knowledge, and to carry out their work with due care [6–8]. This is currently one of the most important patients' rights which, however, is often infringed upon by medical staff.

In Poland, a physician who provides medical services which are inconsistent with current medical knowledge, and who fails to exercise the duty of due care, faces criminal, civil and professional liability.

Case report

A man, aged 50 years, was admitted to the Department of Surgical Oncology at the Hospital of the Ministry of Internal Affairs with Warmińsko-Mazurskie Oncology Centre due to an enlarged lymph node in the right axillary fossa. The patient's medical history revealed that the enlarged lymph node had been palpable for six months preceding hospital admission. During the past month, the patient observed rapid tumor growth in the axillary fossa. During history taking before the surgical procedure, the patient denied any prior surgery. He had not been treated for chronic diseases, and his family's medical history was unremarkable for oncologic diseases. No abnormalities were identified in laboratory tests.

The patient was admitted to the Department in a good, stable general condition, in full verbal and logical contact. He had a regular heart rate, 90 bpm, and loud heart sounds. The blood pressure was 130/70 mm Hg. The patient's abdomen was soft on palpation, non-tender, with no peritoneal symptoms. A palpation examination of lymph nodes in both axillary fossas identified a palpably enlarged lymph node, ca. 50 mm in diameter, in the right axilla (Fig. 1).

An ultrasound examination of the axillary fossas demonstrated an enlarged lymph node, measuring 43 × 45 mm, in the right axilla.



Rycina 1. Flamastrem zaznaczono wyczuwalny w badaniu palpacyjnym powiększony węzeł chłonny w dole pachowym prawym

Figure 1. Marker indicated palpable enlarged lymph node in the right armpit region

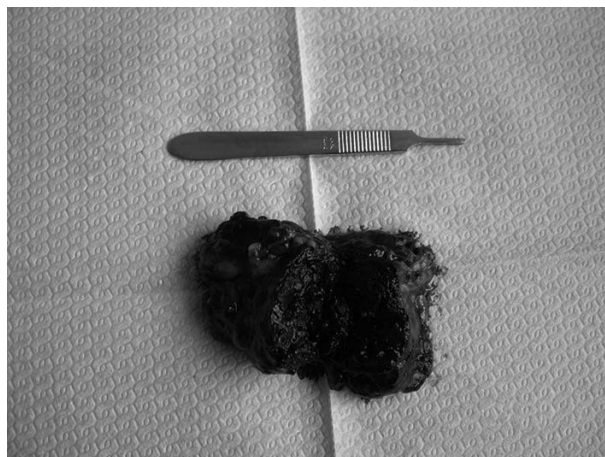


Rycina 2. Widoczny śródoperacyjnie przerzutowy węzeł chłonny w kolorze czarnym

Figure 2. Intraoperatively visible black metastatic lymph node

Pacjenta zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego w trybie planowym. Chory był operowany w znieczuleniu ogólnym, po wykonaniu cięcia w dole pachowym prawym dotarto do powiększonego węzła chłonnego prawego średnicy około 40 mm (ryc. 2). Czarny kolor węzła chłonnego wskazywał na przerzut czerniaka do węzła chłonnego (ryc. 3). Po wycięciu węzła chłonnego został on przesłany do rutynowego badania histopatologicznego, w którym potwierdzono przerzut czerniaka. Po wycięciu powiększonego węzła chłonnego dokonano kontroli hemostazy, a następnie zszyto tkankę podskórną i skórę. Czas trwania zabiegu operacyjnego wynosił 30 minut.

Ze względu na obraz makroskopowy wyciętego węzła chłonnego, po zabiegu operacyjnym u chorego dwóch lekarzy specjalistów chirurgii onkologicznej dokonało komisijnego badania całej skóry ciała, nie stwierdzając podejrzanych zmian skórnych ani blizn po wcześniejszych zabiegach operacyjnych. Podczas ponownie zebranego



Rycina 3. Widoczny wycięty przerzutowo zmieniony (czarny — charakterystyczny dla czerniaka) węzeł chłonny średnicy 40 milimetrów

Figure 3. Shown cut metastatic changed (black — characteristic for melanoma) lymph node diameter of 40 millimeters

The patient was scheduled for an elective surgical procedure. He was operated on under general anesthesia. An incision was made in the right axillary fossa to expose the enlarged right axillary lymph node with a diameter of ca. 40 mm (Fig. 2). The black color of the lymph node was suggestive of a metastasis of malignant melanoma (Fig. 3). The excised lymph node was sent for a routine histopathological examination which confirmed metastatic melanoma. Following excision of the lymph node, hemostasis was checked, and the subcutaneous tissue and skin were sutured. The surgical procedure took 30 minutes.

Due to the macroscopic characteristics of the excised lymph node, two specialists in surgical oncology collectively examined the patient's entire skin surface after the surgical procedure. No suspicious skin lesions or scars from prior surgery were found. The patient's medical history was collected again, revealing that he had undergone an excision of a skin lesion located under the nail plate. The procedure was performed 22 months previously in a private surgical practice. As the patient said, the surgeon who performed the procedure suggested not sending the excised material for a routine histopathological examination as a cost-cutting measure. The patient agreed to the surgeon's suggestion. The excised skin fragment was then thrown away as waste.

The patient's postoperative course was uncomplicated. On the first day after the surgery, the patient was discharged in a good general condition.

Discussion

The above case report concerns a patient who had an excision of a skin lesion located under the nail plate, but the excised fragment was not sent for a routine histopathological examination. The specialists in surgical oncology who collectively examined the patient found that he had undergone an excision of acral lentigo melanoma (ALM) 22 months previously. ALM is a type of melanoma

wywiadu z chorym okazało się, że 22 miesiące wcześniej miał on wycinaną zmianę skóry zlokalizowaną pod płytką paznokciową. Zmiana skórna była wycinana w gabinecie prywatnym. Chory stwierdził, że chirurg wykonujący zabieg operacyjny zaproponował mu dla zaoszczędzenia kosztów nie wysyłanie wyciętego materiału do rutynowego badania histopatologicznego. Pacjent zgodził się na propozycję chirurga. Wycięte znamię skórne trafiło do „kosza”.

Przebieg pooperacyjny u pacjenta był niepowikłany. Chory w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym.

Omówienie

W opisanym powyżej przypadku u chorego dokonano wycięcia zmiany skórnej zlokalizowanej pod płytką paznokciową, której nie wysłano do rutynowego badania histopatologicznego. Badający komisyjnie chorego lekarze specjaliści w zakresie chirurgii onkologicznej orzekli, że u chorego 22 miesiące wcześniej dokonano wycięcia czerniaka typu podpaznokciowo-kończynowego (ALM, *acral lentigo melanoma*). Ten typ czerniaka występuje w 5–8% przypadków i jest trudny zarówno do rozpoznania, jak i do leczenia. Bez względu na okoliczności, każdy chirurg wycinający znamię skórne ma obowiązek wysłania wyciętego materiału do rutynowego badania histopatologicznego. Lekarz niewysyłający wyciętego materiału do badania histopatologicznego popełnia błąd medyczny i naraża się na konsekwencje prawne.

Zgodnie z przepisem art. 8 Kodeksu Etyki Lekarskiej lekarz powinien przeprowadzać wszelkie postępowanie diagnostyczne, lecznicze i zapobiegawcze z należytą starannością, poświęcając im niezbędny czas. Podobne brzmienie przyjmuje przepis art. 4 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Stanowi on, że lekarz ma obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.

Odpowiedzialność karna lekarza

Odpowiedzialność karna lekarza związana jest z popełnieniem błędu medycznego. Powszechnie przyjmuje się, że takim błędem jest postępowanie (działanie bądź zaniechanie) wbrew podstawowym, powszechnie uznawanym zasadom współczesnej (aktualnej) wiedzy lekarskiej.

Pociągnięcie lekarza do odpowiedzialności karnej możliwe jest wyłącznie w wyniku kumulatywnego zaistnienia 4 przesłanek. Są to:

- błąd lekarski, czyli czyn lekarza sprzeczny z wiedzą i praktyką medyczną;
- ujemny skutek w postaci naruszenia lub narażenia na bezpośrednie niebezpieczeństwo dobra prawnego;
- ustalenie związku przyczynowego między zachowaniem lekarza a negatywnym skutkiem dla zdrowia lub życia pacjenta;
- wina lekarza.

which only occurs in 5–8% of melanoma cases, and it is difficult both to diagnose and treat. Regardless of circumstances, every surgeon removing a skin lesion is obliged to send excised material for a routine histopathological examination. Physicians who fail to send excised material for a histopathological examination commit a medical error and expose themselves to legal consequences.

Under Article 8 of the Polish Code of Medical Ethics, every physician ought to perform all necessary diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures while exercising due care and devoting an appropriate amount of time. A similarly worded provision can be found in Article 4 of the Act the Professions of Doctor and Dentist, which states that every physician is obliged to exercise their profession according to current medical recommendations, available methods and means of preventing, diagnosing and treating diseases, in compliance with professional ethical principles and the duty of due care.

Criminal liability of physicians

Criminal liability of a physician is related to committing a medical error. The term “medical error” is commonly understood as referring to a conduct (an act or an omission) which contradicts basic and widely recognized principles of contemporary (current) medical knowledge.

A physician can be held criminally liable only when the following four prerequisites are cumulatively satisfied:

- a medical error, i.e. an act committed by a physician which contradicts medical knowledge and practice;
- a negative effect manifesting as a violation or exposure of a legal interest to immediate danger;
- an established causal relationship between the physician's conduct and negative effects to the patient's health or life;
- the physician's fault.

Criminal liability for a medical error relies on general principles of liability for offences against life and health. It essentially represents liability for unintentional offences with ensuing criminal consequences (financial effects).

The situation discussed here involves a diagnostic error of omission. By failing to send the excised skin lesion for a histopathological examination, the surgeon precluded a quick verification and establishment whether the excised pathological lesion contained cancer cells. In accordance with the current state of medical knowledge and widely accepted practice, histopathological examination is performed in such situations on a routine basis as a justified measure. A diagnosis of malignant melanoma based on histopathological findings would have enabled immediate medical actions potentially resulting in an improvement of the patient's chances of being cured.

Past judicial decisions demonstrate that cases of medical error, depending on their effects, are usually classified under the following provisions of the Penal Code:

- Article 155 of the Penal Code — involuntary manslaughter:

“Whoever unintentionally kills a human being shall be subject to the penalty of the deprivation of liberty for a term of between 3 months and 5 years”;

Odpowiedzialność karna za błąd lekarski opiera się na ogólnych zasadach odpowiedzialności za przestępstwa przeciwko zdrowiu i życiu. Jest to zasadniczo odpowiedzialność za przestępstwa nieumyślne materialne (skutkowe).

W przedmiotowej sytuacji mamy do czynienia z błędem diagnostycznym z zaniechania. Lekarz chirurg poprzez niewysłanie wyciętego znamienia w celu przeprowadzenia badania histopatologicznego uniemożliwił szybką weryfikację i rozpoznanie czy usunięta chirurgicznie zmiana patologiczna zawierała komórki nowotworowe. Zgodnie z obowiązującą wiedzą medyczną i powszechną praktyką w analogicznych sytuacjach takie badanie, jako celowe, jest rutynowo wykonywane. Natychmiastowe działania medyczne w przypadku zdiagnozowania (na podstawie badań histopatologicznych) czerniaka mogłyby istotnie zwiększyć szanse pacjenta na wyleczenie.

Z praktyki orzeczniczej wynika, że przypadki popełnienia błędu lekarskiego, w zależności od spowodowanego skutku, najczęściej kwalifikowane są na podstawie następujących przepisów kodeksu karnego:

— Art. 155 kodeksu karnego — nieumyślne spowodowanie śmierci:

„Kto nieumyślnie powoduje śmierć człowieka, podlega karze pozbawienia wolności od 3 miesięcy do lat 5”;

— Art. 156 §2 kodeksu karnego — nieumyślne spowodowanie ciężkiego uszczerbku na zdrowiu:

„Kto (działając nieumyślnie) powoduje ciężki uszczerbek na zdrowiu w postaci:

- 1) pozbawienia człowieka wzroku, słuchu, mowy, zdolności płodzenia,
 - 2) innego ciężkiego kalectwa, ciężkiej choroby nieuleczalnej lub długotrwałej, choroby realnie zagrażającej życiu, trwałej choroby psychicznej, całkowitej albo znacznej trwałej niezdolności do pracy w zawodzie lub trwałego, istotnego zszpecenia lub zniekształcenia ciała, podlega karze pozbawienia wolności do lat 3”;
- Art. 157 §3 kodeksu karnego — nieumyślne naruszenie czynności narządu ciała lub rozstrój zdrowia inny niż ciężki uszczerbek na zdrowiu:

„Kto (działając nieumyślnie) powoduje naruszenie czynności narządu ciała lub rozstrój zdrowia, inny niż określony w art. 156 §1 albo

Kto (działając nieumyślnie) powoduje naruszenie czynności narządu ciała lub rozstrój zdrowia trwający nie dłużej niż 7 dni, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do roku.”

Powszechnie przyjmuje się, że jako znamię skutku może występować również narażenie na niebezpieczeństwo. Zatem czyn lekarza można kwalifikować zgodnie z treścią przepisu art. 160 kodeksu karnego, co we wskazanym przypadku wydaje się najodpowiedniejsze. Z przepisu art. 160 §3 kodeksu karnego wynika, że jeżeli sprawca, na którym ciąży obowiązek opieki nad osobą narażoną na niebezpieczeństwo (działając nieumyślnie), naraża człowieka na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do roku.

— Article 156 §2 of the Penal Code — involuntary infliction of grievous bodily harm:

“Whoever (acting unintentionally) causes grievous bodily harm in a form which:

- 1) deprives a human being of sight, hearing, speech or the ability to procreate, or
- 2) causes another serious disability, a severe incurable or prolonged illness, a disease posing a serious threat to life, a permanent mental illness, a permanent total or substantial incapacity to work in an occupation, or a permanent severe bodily disfigurement or deformation shall be subject to the penalty of the deprivation of liberty for a term of up to three years”;

— Article 157 §3 of the Penal Code — involuntary impairment of functioning of a bodily organ or a disturbance of health other than grievous bodily harm;

“Whoever (acting unintentionally) causes an impairment of functioning of a bodily organ or a disturbance of health other than specified in Article 156 §1, or

Whoever (acting unintentionally) causes an impairment of functioning of a bodily organ or a disturbance of health lasting not longer than seven days, shall be subject to a fine, the penalty of restriction of liberty or the penalty of deprivation of liberty for a term of up to one year”.

It is generally accepted that an exposure to danger can also satisfy the attribute of effect. Therefore, an act committed by a physician can be classified under provisions laid down in Article 160 of the Penal Code, which seems the most appropriate option in the case discussed here. Article 160 §3 of the Penal Code provides that if a perpetrator having a duty of care over a person exposed to danger (acting unintentionally) exposes a human being to an immediate danger of loss of life or a grievous bodily harm, he/she shall be subject to a fine, the penalty of restriction of liberty or the penalty of deprivation of liberty for a term of up to one year.

Civil liability of physicians

Pursuant to Article 415 of the Civil Code: “Whoever by his fault causes an injury to another person shall be obliged to redress it”.

A physician can be held civilly liable only when the following three prerequisites are cumulatively satisfied:

- a medical error, i.e. an injury-causing event;
- a (material or non-material) injury understood as a detriment to legally protected interests whose occurrence is attributable to the physician;
- a causal relationship between the injury-causing event and the injury.

An injured party can demand from the doctor damages for the inflicted damage and a compensation for the sustained injury. Provisions laid down in Article 444 of the Civil Code specify the scope of rights to which patients are entitled and which they may invoke while claiming damages. Accordingly, pursuant to Article 444 of the Civil Code:

„§1. In the case of a bodily harm or a disturbance of health, the redress of injury shall include all costs arising

Odpowiedzialność cywilna lekarza

Na podstawie przepisu art. 415 kodeksu cywilnego: „Kto z winy swej wyrządził drugiemu szkodę, obowiązany jest do jej naprawienia”.

Pociągnięcie lekarza do odpowiedzialności cywilnej możliwe jest wyłącznie w wyniku kumulatywnego zaistnienia 3 przesłanek. Są to:

- błąd lekarski, czyli zdarzenie wyrządzające szkodę;
- szkoda (materialna lub niematerialna) rozumiana jako uszczerbek w dobrach prawnie chronionych, za której wystąpienie lekarz ponosi winę;
- związek przyczynowy między zdarzeniem wyrządzającym szkodę a ową szkodą.

Osoba poszkodowana może domagać się od lekarza odszkodowania za wyrządzoną szkodę oraz zadośćuczynienia za doznaną krzywdę. Treść przepisu art. 444 kodeksu cywilnego określa zakres przysługujących poszkodowanemu pacjentowi praw, z których może skorzystać żądając odszkodowania. I tak, zgodnie z przepisem art. 444 kodeksu cywilnego:

„§1. W razie uszkodzenia ciała lub wywołania rozstroju zdrowia naprawienie szkody obejmuje wszelkie wyniki z tego powodu koszty. Na żądanie poszkodowanego zobowiązany do naprawienia szkody powinien wyłożyć z góry sumę potrzebną na koszty leczenia, a jeżeli poszkodowany stał się inwalidą, także sumę potrzebną na koszty przygotowania do innego zawodu.

§2. Jeżeli poszkodowany utracił całkowicie lub częściowo zdolność do pracy zarobkowej albo jeżeli zwiększyły się jego potrzeby lub zmniejszyły widoki powodzenia na przyszłość, może on żądać od zobowiązanego do naprawienia szkody odpowiedniej renty.

§3. Jeżeli w chwili wydania wyroku szkody nie da się dokładnie ustalić, poszkodowanemu może być przyznana renta tymczasowa”.

W związku z powyższym odszkodowanie za doznaną przez pacjenta szkodę powinno obejmować wszelkie wydatki wynikające z konieczności leczenia następstw wywołanego przez lekarza błędu, to znaczy koszty lekarstw, zabiegów, rehabilitacji, a także utracone zarobki.

Natomiast podstawę prawną żądania zadośćuczynienia stanowi art. 445 §1 kodeksu cywilnego:

„W wypadkach przewidzianych w artykule poprzedzającym (art. 444 kodeksu cywilnego — przytoczony powyżej) sąd może przyznać poszkodowanemu odpowiednią sumę tytułem zadośćuczynienia pieniężnego za doznaną krzywdę”.

Zadośćuczynienie może zostać przyznane przez sąd za krzywdę niematerialną, to znaczy ból, cierpienie, poniżenie czy też inne cierpienia fizyczne i psychiczne.

Dodatkowo należy zauważyć, że lekarz, wykonując działalność leczniczą, zobowiązany jest do zawarcia obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej za szkody będące następstwem udzielania świadczeń zdrowotnych albo niezgodnego z prawem zaniechania udzielania świadczeń zdrowotnych.

Warto pamiętać także o tym, iż roszczenie o naprawienie szkody wyrządzonej czynem niedozwolonym ulega

therefrom. Upon the request of the injured person, the person obliged to redress the injury shall pay in advance the sum required to cover the costs of medical treatment and, if the injured person becomes disabled, also the sum required to cover the costs of training for an alternative occupation.

§2. If the injured person loses, either wholly or partially, the ability to do paid work or if the injured person's needs increase or their prospects for future success diminish, the injured person may demand from the obliged person an appropriate pension as a means of redressing the injury.

§3. If at the time of pronouncing judgment the injury suffered by the injured person cannot be assessed precisely, they can be granted a temporary pension”.

In connection with the above, damages for the injury suffered by the patient should cover all costs associated with the treatment of effects arising from the error committed by the doctor, i.e. costs of medication, procedures, rehabilitation, as well as lost income.

A legal basis for demanding a compensation can be found in Article 445 §1 of the Civil Code: “In cases provided for in the preceding article (Article 444 of the Civil Code — cited above), the court may grant the injured party an appropriate amount of money as a pecuniary compensation for the suffered injury”.

The court may grant a compensation for a non-material injury, i.e. pain, distress, humiliation or any other type of physical and mental suffering.

In addition, it must be noted that a physician who is engaged in therapeutic activity is obliged to take out mandatory civil liability insurance for injuries potentially arising as a result of provision of medical services or unlawful omission to provide health services.

It also needs to be stressed that claims for the redress of injury inflicted through an unlawful act is barred by the statute of limitations after the expiry of a three-year period from the day on which the injured party learns about the injury and about the person obliged to redress it. The time limit, however, may not be longer than ten years from the day of occurrence of the injury-causing event.

Therefore, the time limit runs from the moment when the patient learns about the medical error and about the person liable for it. Counting from that moment, the injured person may bring a suit within a period of three years. If, however, over ten years have passed from the occurrence of the event, the claim is considered time-barred.

Professional liability of physicians

Furthermore, pursuant to Articles 53 and 83 of the Act on Chambers of Physicians, physicians are subject to professional liability for breaching the principles of medical ethics and provisions related to practicing the profession of a physician. Proceedings concerning the professional liability of physicians are held regardless of criminal or disciplinary proceedings pertaining to the same act. They may, however, be suspended until the completion of criminal or disciplinary proceedings, if their

przedawnieniu z upływem 3 lat od dnia, w którym poszkodowany dowiedział się o szkodzie i o osobie obowiązanej do jej naprawienia. Jednakże termin ten nie może być dłuższy niż 10 lat od dnia, w którym nastąpiło zdarzenie wywołujące szkodę.

Zatem czas liczy się od chwili, kiedy pacjent dowiedział się o błędzie lekarskim i o osobie za niego odpowiedzialnej. Od tego momentu poszkodowany ma 3 lata na złożenie pozwu. Jeśli jednak od chwili zdarzenia upłynęło już ponad 10 lat, roszczenie jest przedawnione.

Odpowiedzialność zawodowa lekarza

Ponadto, na podstawie przepisu art. 53 i 83 ustawy o izbach lekarskich, lekarze podlegają odpowiedzialności zawodowej za naruszenie zasad etyki lekarskiej oraz przepisów związanych z wykonywaniem zawodu lekarza. Postępowanie w przedmiocie odpowiedzialności zawodowej lekarzy toczy się niezależnie od postępowania karnego lub postępowania dyscyplinarnego dotyczącego tego samego czynu. Może być ono jednak zawieszona do czasu ukończenia postępowania karnego lub dyscyplinarnego, o ile ich wynik może mieć wpływ na rozstrzygnięcie w postępowaniu w przedmiocie odpowiedzialności zawodowej lekarzy.

Przepis art. 83 ustawy stanowi, że: „Sąd lekarski może orzekać następujące kary:

- 1) upomnienie;
- 2) nagana;
- 3) kara pieniężna;
- 4) zakaz pełnienia funkcji kierowniczych w jednostkach organizacyjnych ochrony zdrowia na okres od roku do pięciu lat;
- 5) ograniczenie zakresu czynności w wykonywaniu zawodu lekarza na okres od sześciu miesięcy do dwóch lat;
- 6) zawieszenie prawa wykonywania zawodu na okres od roku do pięciu lat;
- 7) pozbawienie prawa wykonywania zawodu.

Sąd lekarski, orzekając karę przewidzianą w pkt 5 lub 6, może dodatkowo orzec karę wymienioną w pkt 4”.

Podsumowanie

Lekarz wycinający znamię skórne jest zobowiązany do wysłania wyciętego materiału do rutynowego badania histopatologicznego. Zaniechanie przekazania wyciętego guza do badania mikroskopowego jest błędem w sztuce lekarskiej i może opóźnić rozpoznanie do momentu, gdy nie będzie już możliwe skuteczne leczenie onkologiczne.

Piśmiennictwo (References)

1. Wroński K. Prawa pacjenta. *Nowotwory J Oncol.* 2007; 3: 326–332.
2. Wroński K. Znajomość praw pacjenta przez osoby chore leczone w Klinice Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. *Onkologia Polska* 2007; 2: 75–83.

outcome may have an effect on the resolution of proceedings concerning the professional liability of physicians.

Article 83 provides that “a medical court may adjudicate the following penalties:

- 1) admonition;
- 2) reprimand;
- 3) financial penalty;
- 4) ban on holding managerial positions in healthcare organizational units for a period from one to five years;
- 5) limitation of the scope of activities in practicing the profession of a physician for a period from six months to two years;
- 6) suspension of the right to practice the profession for a period from one to five years;
- 7) deprivation of the right to practice the profession.

Adjudicating the penalty provided for in section 5 or 6, a medical court may additionally adjudicate the penalty provided for in section 4”.

Summary

Every doctor excising a skin lesion is obliged to send the excised material for a routine histopathological examination. Omission to send an excised tumor for macroscopic assessment constitutes an error in the art of medicine which can delay a patient’s diagnosis until such a time when effective oncological treatment is no longer possible.

3. Wroński K, Okraszewski J, Bocian R. Prawne konsekwencje ujawnienia tajemnicy lekarskiej. *Nowotwory* 2008; 58: 186–189.
4. Wroński K, Bocian R, Cywiński J, Dziki A. Prawne konsekwencje związane z ujawnieniem dokumentacji medycznej osobom nieuprawnionym. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2008; 5: 463–465.
5. Safjan D. Prawo pacjenta do informacji o rozpoznaniu i prognozowanych metodach leczenia. *Antidotum* 1993; 1: 26–28.
6. Nestorowicz M. *Prawo medyczne*. Toruń 2000.
7. Boratyńska M, Konieczniak P. *Prawa pacjenta*. Warszawa, Wydawnictwo Difin 2001.
8. Gubiński A. *Komentarz do kodeksu Etyki Lekarskiej*. Warszawa 1995.

Wykaz wykorzystanych aktów prawnych:

1. Kodeks Etyki Lekarskiej z 14 grudnia 1991 roku ze zmianami.
2. Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. — Kodeks cywilny ze zmianami.
3. Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. — Kodeks karny ze zmianami.
4. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty ze zmianami.
5. Ustawa z dnia 2 grudnia 2009 r. o izbach lekarskich ze zmianami.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr n. med. Konrad Wroński
Oddział Chirurgii Onkologicznej
Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych
z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie
ul. Aleja Wojska Polskiego 37, 10–228 Olsztyn
e-mail: konradwronski@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.08.2014 r.

Chirurgia Polska

Zasady edycji oraz informacje dla autorów

ZASADY EDYCJI ORAZ INFORMACJE OGÓLNE
ZASADY RECENZOWANIA PRAC. Nadesłane prace są oceniane przez Redakcję „Chirurgii Polskiej” przede wszystkim pod względem ich walorów naukowych/edukacyjnych i sposobu przedstawienia tematu. Prace niespełniające podstawowych warunków publikacji są odrzucane. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w sposób niezgodny z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły będą zarejestrowane i następnie przekazane do niezależnej recenzji. Decyzję o zakwalifikowaniu manuskryptu do publikacji Redakcja przesyła do Autorów wraz z podaniem numeru referencyjnego, który powinien być używany w trakcie dalszych kontaktów z Wydawcą.

KONFLIKT INTERESÓW. Jednocześnie ze złożeniem manuskryptu Autorzy prac powinni ujawnić wszelkie zobowiązania finansowe między Autorami i firmą, której produkt ma istotne znaczenie w nadesłanej pracy. Informacje te nie będą ujawniane recenzentom i nie wpłyną na decyzję o opublikowaniu pracy. Po akceptacji manuskryptu do druku Redakcja ustali z Autorami formę, w jakiej informacje o Źródłach finansowania powinny zostać udostępnione Czytelnikom.

ASPEKTY PRAWNE. Przesyłając manuskrypt (pracę) wraz z ilustracjami i tabelami, Autor (Autorzy) oświadcza (oświadczają), że nadesłana praca nie była wcześniej publikowana ani nie została złożona do redakcji innego czasopisma (z wyłączeniem streszczeń nie przekraczających 400 słów). Ponadto oświadcza (oświadczają), że automatycznie i nieodpłatnie przenosi (przenoszą) na Wydawcę całość praw autorskich i praw zależnych do wydawania i rozpowszechniania nadesłanych materiałów — we wszystkich znanych i mogących powstać w przyszłości formach wydawniczych lub do innego sposobu rozpowszechniania pracy oraz na wszystkich znanych i mogących powstać w przyszłości polach eksploatacji — pod warunkiem, że praca ta została zaakceptowana do publikacji i opublikowana.

Jednocześnie Autor (Autorzy) zgadza (zgadzają) się, że nie złoży (złożą) manuskryptu do publikacji gdziekolwiek i w jakimkolwiek języku bez wcześniejszej pisemnej zgody nabywcy praw autorskich, jakim jest Wydawca. Nagrodą za przesłanie artykułu jest publikacja w czasopiśmie Wydawcy.

Niezależnie od wymienionych wcześniej skutków Autor (Autorzy), w celu zwolnienia się z odpowiedzialności wobec osób trzecich, powinien (powinni) dołączyć do przesyłanego manuskryptu list przewodni, zawierający oświadczenie Autora (Autorów) potwierdzające powyższe fakty oraz że wszyscy wymienieni współautorzy wyrażają zgodę na jej publikację. Ponadto Autor (Autorzy) potwierdza (potwierdzają), że zapoznał (zapoznali) się z regulaminem nadsyłania prac w czasopiśmie „Chirurgia Polska” i zobowiązuje się do jego przestrzegania.

Materiały ilustracyjne poprzednio publikowane należy zaopatrzyć w pisemną zgodę Wydawcy na ponowną publikację. Do zdjęć przedstawiających osoby, które można zidentyfikować, należy dołączyć ich pisemną zgodę na publikację zdjęć.

Wszelkie ewentualne spory dotyczące publikacji rozstrzygane będą przez Sąd Rejonowy właściwy dla siedziby Wydawcy. Stosunki prawne łączące Wydawcę i Autora podlegają prawu polskiemu i obowiązującym Polskę konwencjom międzynarodowym. Podstawą prawną nabycia praw autorskich jest art. 921

§ 3 zdanie 3 kodeksu cywilnego w związku z art. 50 ustawy o prawie autorskim i prawach pokrewnych i odpowiednich konwencji międzynarodowych.

OGRANICZENIE ODPOWIEDZIALNOŚCI. Redakcja oraz Wydawca dokładają wszelkich starań, by informacje opublikowane w „Chirurgii Polskiej” były wiarygodne i dokładne. Jednak opinie wyrażane w artykułach czy reklamach są publikowane na wyłączną odpowiedzialność autorów lub reklamodawców. W związku z tym ani Redakcja, ani Wydawca nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania jakichkolwiek nieścisłych informacji. Dawki leków i inne wartości liczbowe są sprawdzane z należytą starannością, jednak wszelkie schematy leczenia opisywane w „Chirurgii Polskiej” powinny być stosowane zgodnie z informacjami o leku publikowanymi przez producenta.

PRZYGOTOWANIE MANUSKRYPTU

Pracę należy zapisać w formacie „.doc” (MS Word). Zaleca się stosowanie standardowych czcionek o rozmiarze 12 oraz zachowanie półtora odstępu między wierszami.

Praca powinna zawierać następujące elementy: stronę tytułową, streszczenie (polskie i angielskie), słowa kluczowe (polskie i angielskie), tekst, piśmiennictwo, tabele i ryciny (podpisy polskie i angielskie). Skróty, pochodzące od słów angielskich, wraz z rozwinięciem, należy podawać w nawiasie za skracanym określeniem przy pierwszym jego wystąpieniu w tekście. Należy unikać skrótów nieakceptowanych przez międzynarodowe grupy ekspertów.

STRUKTURA NADSYŁANYCH PRAC

Strona tytułowa powinna zawierać: pełny tytuł pracy (polski i angielski), tytuł skrócony (polski i angielski) zawierający maksimum 40 znaków (łącznie z odstępami), imiona i nazwiska oraz tytuły naukowe wszystkich autorów, nazwę instytucji, a także imię i nazwisko, adres, numer telefonu i faksu oraz adres e-mailowy autora odpowiedzialnego za korespondencje z Redakcją.

Streszczenie (polskie i angielskie) nie powinno zawierać więcej niż 400 słów. Pod streszczeniem należy umieścić od 3 do 10 słów lub wyrażań kluczowych (polskich i angielskich), w miarę możliwości zgodnych z *Medical Subject Headings Index Medicus*.

Tekst. Nie należy przekraczać zalecanych objętości prac: praca poglądowa — 8000 słów, opis przypadku — 2000 słów, list — 1000 słów. Przedstawione limity nie obejmują streszczenia, tabel i piśmiennictwa. Dodatkowe informacje i podziękowania mogą się znaleźć po zakończeniu tekstu, przed wykazem piśmiennictwa.

Piśmiennictwo. Należy numerować pozycje zgodnie z kolejnością cytowania w tekście (nie w porządku alfabetycznym).

Czasopisma. Należy podać: kolejny numer pozycji, nazwiska autorów i pierwsze litery imion (jeśli autorów jest nie więcej niż sześciu, należy wymienić wszystkich, jeśli siedmiu i więcej, należy podać trzech pierwszych z dopiskiem „et al.”), tytuł pracy, tytuł czasopisma (skrót tytułów czasopism powinny być zgodne z *Index Medicus*), rok, tom (cyframi arabskimi), numery stron początkowej i końcowej. Prosimy nie używać określeń: „w druku”, „w przygotowaniu”, „informacja ustna”. W uzasadnionych

wypadkach można je zastosować w odpowiednim miejscu w tekście.

Przykład: Eliasson M, Jansson J, Nilsson P, Asplund K. Increased levels of tissue plasminogen activator antigen in essential hypertension. A population-based study in Sweden. *J Hypertens.* 1997; 15: 349–356.

Książki. Należy podać: kolejny numer pozycji, nazwisko i inicjały imion autora, tytuł, wydawcę, miejsce i rok wydania. Powołując się na treść rozdziału książki, należy podać: nazwisko autora rozdziału, inicjały imion, tytuł rozdziału, nazwisko autora (redaktora) książki, inicjały imion, tytuł książki, wydawcę, miejsce i rok wydania, przedział stron.

Przykład (autor jest redaktorem): Braunwald E. Heart disease. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1992: 393–418.

Przykład (autor i redaktor są różnymi osobami): Rosen MR. Principles of cardiac electrophysiology. W: Kelley WN (ed.). Internal medicine. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1992: 90–95.

Tabele, ryciny, fotografie. Kolorowe lub czarnobiałe; powinny być ponumerowane i zapisane w formacie „.jpg”, „.tif”, lub „.eps” (o rozdzielczości nie mniejszej niż 300 dpi). Podpisy do tabel, rycin i fotografii powinny być zapisane po polsku

i po angielsku. Materiały ilustracyjne poprzednio publikowane należy zaopatrzyć w pisemną zgodę Wydawcy na ponowną publikację.

WYSYŁANIE MANUSKRYPTU DO REDAKCJI

Pracę należy przesłać do redakcji drogą elektroniczną na adres e-mail: urbanek.tom@interia.pl wraz z tabelami, rycinami i zdjęciami. Do każdego manuskryptu należy dołączyć list przewodni stwierdzający, że:

- praca nie została opublikowana ani nie została złożona do innej redakcji;
- praca została zaaprobowana przez wszystkich współautorów i kierownictwo oddziałów, w których powstała;
- Autor (Autorzy) zgadza (zgadzają) się na automatyczne i nieodpłatne przeniesienie wszelkich praw autorskich na Wydawcę w momencie zaakceptowania materiałów do publikacji;
- ujawniono wszelkie Źródła finansowania;
- Autor (Autorzy) zna (znają) zasady edycji i informacje dla autorów ogłaszane w „Chirurgii Polskiej” i będzie (będą) ich przestrzegać;
- autor(autorzy) jest gotów pokryć ewentualne koszty wydrukowania kolorowych ilustracji.

Wzór listu przewodniego jest dostępny na stronie: www.chirurgia.med.pl

Polish Surgery

Editorial policy & instructions for authors

EDITORIAL RULES AND BASIC INFORMATION

MANUSCRIPT REVIEW RULES. Submitted manuscripts are evaluated by Editorial Board as to whether they present educational value and the adequate mode of presentation. Manuscripts that do not comply with the basic standards of scientific publication are rejected. The manuscripts that are either incomplete or not prepared according to the rules below will be sent back to the authors without scientific review. Accepted manuscripts are registered and submitted for the independent review. The acceptance of the manuscript for print is sent to the authors together with the reference number which should be used for further correspondence with the Editorial Office.

CONFLICT OF INTEREST. At the time of submission the authors of research articles are required to disclose any financial arrangement they may have with the company whose product has significant impact on the work delivered or with competing company. This information will not be revealed to the reviewers and will not influence the decision concerning the acceptance of the manuscript. After the manuscript is accepted for publication the Editorial Board will usually discuss with the authors the manner in which the information concerning the financial sources should be provided to the readers.

LEGAL ASPECTS. By sending the manuscript with figures and charts the author (authors) declares (declare) it has been neither published nor submitted to the Editorial Board of any other journal (not including the abstracts 400 words or less). Moreover, it is assumed that the copyright for publishing and distribution of the submitted material (in all known now and developed in the future forms and fields of exploitation) are automatically and free-of-charge transferred to the Publisher, under condition that those materials are accepted for publication.

The authors accept the fact, that the work will not be published anywhere and in any language without the prior written consent of the owner of the copyrights, i.e. the Publisher.

Independently to the formerly mentioned effects, author (authors) due to release from the responsibilities to the third parties, shall (should) attach the cover letter to the manuscript. The cover letter shall contain declaration of the author (authors) confirming formerly described facts and that all co-authors of the manuscript agree for the publication. Moreover the author (authors) confirm that they have acquainted themselves with the editorial policy in "Polish Surgery" and they oblige to respect the policy. The reward for sending the manuscript is publication in the journal.

The written permission from the previous Publisher for the reprint should be enclosed to the materials (pictures, photos, figures, etc.) that have been printed previously. If the data presented in case reports, figures or in the text enable identification of the persons their written consent to the publication should be enclosed.

Any potential conflict of interest will be dealt with by the local court specific to the Publisher.

Legal relations between the Publisher and the author(s) are in accordance with Polish law and with international conventions binding to Poland. The legal bases to acquiring the copyright are article 921 section 3 sentence 3 of the civil code in connec-

tion with article 50 of the copyright law and related law as well as the international conventions binding to Poland.

DISCLAIMER. The Editorial Board and the Publisher make continuous efforts to ensure reliability and accuracy of the information published in "Polish Surgery". However, the opinions expressed in the articles or commercials are published exclusively at the responsibility of the respective authors, sponsors or advertisers. Thus, neither the Editorial Board nor the Publisher accept no liability for the consequences of the use of any inaccurate information. The drug doses and other quantitative reference values are checked with the thorough care, however any treatment schemes described in "Polish Surgery" should be used in accordance with the information about the drug published by the manufacturer.

MANUSCRIPT PREPARATION

The text of the manuscript should be written in „.doc” (MS Word). Is it advised to you the font size 12 and 1.5 space between the lines. The manuscript should contain: Title page, Abstract (Polish and English), Key words (Polish and English), Text, Acknowledgements (Polish and English), References, Charts and Figures (description Polish and English). Abbreviations, if used, should be defined in brackets on their first appearance in the text. The abbreviations, that are not accepted by the international groups of experts, should be avoided.

STRUCTURE OF THE SUBMITTED MANUSCRIPTS

Title page should include the full title of the paper (Polish and English), a short title (Polish and English) of no more than 40 characters including spaces, full names of the authors, academic degrees, affiliations, the name, address, phone and fax numbers as well as e-mail address of the person responsible for editorial correspondence.

Abstract (Polish and English). Should not exceed 400 words. The abstract should be followed by 3 to 10 key words or phrases (Polish and English), in accordance with Medical Subject Headings Index Medicus if possible.

Text. The papers should not exceed the following limitations: review — 8000 words, case report — 2000 words, letter — 1000 words. The aforementioned limits do not include abstract, tables and references. Any additional information and acknowledgements can be placed between the text and references.

References. Should be listed and numbered consecutively according to their appearance in the text (not the alphabetical order).

Journals. Should include: the consecutive reference number, names of the authors (if there are up to six authors — list all, if there are seven or more — list three first with annotation "et al."), title, journal title (abbreviated in accordance with Index Medicus), year, volume (Arabic numerals), number of the first and the last page. Please do not use the phrases 'in press', 'in preparation', 'oral communication', they can be used in the reasonable cases in the text.

Example: Eliasson M, Jansson J, Nilsson P, Asplund K. Increased levels of tissue plasminogen activator antigen in essential hypertension. A population-based study in Sweden. *J Hypertens.* 1997; 15: 349–356.

Books. The consecutive reference number, author, title, the editor, the place and the year of publication should be given. Reference to the specific chapter should include: name of the author and his initials, chapter title, pages, name of the author (editor) of the book and his initials, the editor, year and place of publication and pages.

Example (author is the editor): Braunwald E. Heart disease. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1992: 393–418.

Example (author and editor are different): Rosen MR. Principles of cardiac electrophysiology. W: Kelley WN (red.). Internal medicine. J.B. Lipipincott Company, Philadelphia 1992: 90–95.

Tables, figures, photographs can be black and white or colour, numbered, send in „.jpg“, „.tif“, or „.eps“. format file (at least 300 dpi resolution) along with descriptions of the tables, figures and photographs as well as the captions of tables and figures (Polish and English). Previously printed visual materials should be supplied electronically together with the written consent of the publisher for reprint.

DELIVERY OF THE MANUSCRIPT TO THE JOURNAL

All articles (together with tables, figures and photographs) should be submitted electronically to the **email address: urbanek.tom@interia.pl**. All manuscripts should be submitted with the cover letter confirming that:

- manuscript has been neither printed nor submitted for print in any other journal;
- manuscript has been approved by all co-authors, as well as the authorities of the institutions where research was performed
- author(s) consents (consent) to the automatic and free-of-charge
- copyright transfer to the Publisher when manuscript is accepted for publication;
- all sources of financial support have been disclosed;
- author(s) is (are) familiar with the Editorial Policy and the Information for Authors issued in “Polish Surgery” and is (are) willing to obey them;
- Author(s) agree to accept appropriate invoice from the Publisher in case color illustrations are implemented.

The cover letter scheme is available at:

www.chirurgia.med.pl