Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ:

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΩΝ / ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑ ΒΑΡΕΙΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Συμβολή στην Παρεντερική / Εντερική Διατροφή Ασθενών

Ελένη-Ανδριανή Κριτσέλη

Bachelor of Science (B.Sc.) in Nutritional Sciences, Πανεπιστήμιο Cornell, ΗΠΑ.

Master of Public Health (M.P.H.) με διττή εξειδίκευση Chronic Disease Epidemiology and Global Health, Πανεπιστήμιο Yale, ΗΠΑ.

Υπότροφος Κοινωφελούς Ιδρύματος «Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης».

ΑΘΗΝΑ 2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 7
Αγγλική περίληψη 9
Ελληνική περίληψη 11

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ 7
1.1 Σκοπός μελέτης 19
1.2 Σημασία μελέτης 19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ 23
2.1 Αλβουμίνη ορού 25
2.2 Αλβουμίνη ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς 29
2.3 Περιεγχειρητικές μεταβολές αλβουμίνης ορού 33
2.4 Μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία 36
α) Μετά καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις 36
β) Μετά θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις 37
γ) Μετά ογκολογικές επεμβάσεις 38
δ) Μετά σύνθετες εγχειρήσεις καρκίνου (εξεντερώσεις πυέλου) 40
2.5 Επιπτώσεις υποαλβουμιναιμίας 42
2.2 Χορήγηση αλβουμίνης 49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 59
3.1 Σκοποί μελέτης 61
3.2 Σχεδιασμός μελέτης 61
3.3 Αρχικός πληθυσμός μελέτης 62
α) Ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας 62
β) Ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας 64
3.4 Κριτήρια αποκλεισμού 65
3.5 Τελικός πληθυσμός 65
3.6 Συλλογή υλικού 66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ 69
4.1 Στατιστική ανάλυση 72
4.2 Υπολογισμός απαραίτητου πληθυσμού μελέτης 72

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 73
5.1 Πληθυσμός μελέτης 75
5.2 Μεταβολές ολικών λευκωμάτων ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς 79
5.3 Μεταβολές αλβουμίνης ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς 91
5.4 Μεταβολές σφαιρινών ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς 103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ 111

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 127

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 133

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ 163

Dedicated to my Dad,

for teaching me the value of the less beaten path…

"Two roads diverged in a yellow wood,
And sorry I could not travel both
And be one traveler, long I stood
And looked down one as far as I could
To where it bent in the undergrowth;

Then took the other, as just as fair,
And having perhaps the better claim,
Because it was grassy and wanted wear…

Two roads diverged in the wood, and I-
I took the one less traveled by,
And that has made all the difference."

The Road Not Taken (1920)
Robert Frost

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστίες εκφράζονται προς το Κοινωφελές Ίδρυμα «Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης», το οποίο με ετίμησε με την χορήγηση υποτροφίας για διδακτορικές σπουδές στην Ελλάδα, με σκοπό την αποκτηση διδακτορικού διπλώματος στην Διατροφή/Διαιτολογία. Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζονται προς την κ. Φ. Παπαθάνου, για την υποστήριξη της εκπόνησης και ολοκλήρωσης της παρούσας έρευνας.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζονται προς τους Καθηγητές κ.κ. Ε. Πολυχρονόπουλο, Α. Ζαμπέλα και Α. Μαχαίρα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζονται προς τον Καθηγητή κ. Δ. Παναγιωτάκο, για την καθοδήγηση και ανεκτίμητη βοήθεια του στην ολοκλήρωση της μεθοδολογικής και στατιστικής ανάλυσης των ευρημάτων της παρούσας έρευνας.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, το οποίο νοσήλευσε τους ασθενείς της μελέτης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

SUMMARY

POST-OPERATIVE SERUM ALBUMIN AND PROTEIN LEVELS FOLLOWING MAJOR ABDOMINAL SURGERY AMONG CANCER PATIENTS

The Role of Parenteral / Enteral Nutrition among Surgical Cancer Patients

Background: Acute changes in serum albumin and protein levels following surgical procedures have been associated with adverse postoperative morbidity and mortality. The assessment of changes in postoperative serum albumin and protein levels in cancer patients contribute to the determination of their levels of depletion, as well as the necessity of albumin administration, in order to effectively diminish the occurrence and severity of postoperative adverse outcomes among cancer patients following abdominal surgery.

Objectives: To compare post-operative changes in serum albumin, protein, and globulin levels among cancer patients following major (versus minor) abdominal surgery. To identify potential pre- and peri-operative risk factors for postoperative hypoalbuminemia and hypoproteinemia.

Methods: A prospective cohort study was conducted. The study population consisted of 115 surgical cancer patients. The exposed group (n=81) consisted of cancer patients undergoing major or comprehensive abdominal surgery (pelvic exenteration). The non-exposed group (n=34) consisted of cancer patients undergoing minor abdominal surgery. Serum albumin, protein, and globulin levels were assessed both pre-operatively and daily throughout the first 8 postoperative days. In addition, hematologic and biochemical parameters of interest were also assessed during the aforementioned period.

Results: Preoperatively, mean serum albumin, protein, and globulin levels, respectively, did not differ significantly between the two patient groups examined. However, postoperatively, while an acute diminishment of mean serum albumin levels was observed on the 1st postoperative day among both exposed and unexposed cases, mean serum albumin levels significantly differed between the patient groups examined (p=0.001). Moreover, percent change in serum albumin levels on the 1st postoperative day was 19.9% and 12.2% among the exposed and unexposed

groups examined, respectively (p=0.0002). Percent change in serum albumin levels remained significantly greater among cases on the 2nd (p<0.0001), 3rd (p=0.002), and 4th (p=0.008) postoperative days, respectively. In addition, similar differentials regarding both mean and percentage change of serum protein levels was also observed between the patient groups examined during the postoperative period. Specifically, mean serum protein levels on the 1st postoperative day were 5.16 ± 0.88 g/dL and 5.91 ± 0.60 g/dL among cases and controls, respectively (p<0.001). Percent change of serum protein levels among exposed and unexposed patients during the 1st postoperative day were 24.5% and 12.4%, respectively (p<0.0001). Furthermore, percent change of serum protein levels were significantly greater among cases during the consequent three days (p<0.0001). While mean serum protein levels during postoperative days 5 through 8 were not observed to significantly differ, percent change of serum protein levels were significantly greater among patients with major abdominal surgery throughout this period. Finally, postoperative mean serum globulin levels between the two patient groups evaluated differed throughout the first postoperative week, with the exception of popstoperative day 6. Percentage differentials of pre- and post-operative serum globulin levels differed significantly between patient groups examined throughout the post-operative study period examined. Postoperative hypoalbuminemia was dependent upon the duration of surgery, as well as volumes of blood, fresh frozen plasma, and Ringer's lactated solution administered intraoperatively. In addition, postoperative hypoalbuminemia was associated with preoperative serum albumin, hemoglobin, and hematocrit levels. The multivariate regression analyses (Hosmer και Lemeshow Goodness of Fit Test p=0.309) indicated that postoperative hypoalbuminemia following major abdominal surgery was independently associated with the duration of surgery (RR: 1.68, 95% CI: 1.16-2.44) and preoperative serum albumin levels (RR: 0.21, 95 %, CI: 0.06-0.80).

Conclusions: The study findings indicate that significant diminishment of serum albumin, protein, and globulin levels are observed among cancer patients following major abdominal surgery. Post-operative hypoalbuminemia is associated with decreased colloid osmotic pressure, enhanced risk of post-operative shock, multiple organ failure, and immunodeficiency with consequent enhancement of the associated risks of developing post-operative complications and infections. Thus, the study findings support the necessity for colloid and/or albumin solution administration during both the perioperative and acute postoperative period in order to effectively manage the depletion of serum albumin and protein levels and consequently ameliorate cancer patients' postoperative morbidity and mortality.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΩΝ / ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑ ΒΑΡΕΙΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Συμβολή στην παρεντερική / εντερική διατροφή ασθενών

Εισαγωγή

Μετά από χειρουργικές επεμβάσεις παρατηρείται συχνά πτώση του επιπέδου της αλβουμίνης ή και των ολικών λευκωμάτων ορού με δυσμενείς συνέπειες στην μετεγχειρητική εξέλιξη των ασθενών και αυξημένη συχνότητα επιπλοκών. Η εκτίμηση και αξιολόγηση των ειδικών ελλειμμάτων αλβουμίνης ορού συμβάλλει στην διερεύνηση της ανάγκης και αξίας της χορήγησης διαλυμάτων αλβουμίνης ή πλάσματος, προς μείωση της συχνότητας και βαρύτητας των μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις, δεδομένου ότι, η σχετική βιβλιογραφία παραμένει ακόμη και σήμερα αντιφατική και αντικρουόμενη.

Επίσης, ελάχιστες είναι οι δημοσιεύσεις που αναφέρονται στον έλεγχο των επιπτώσεων βαρειών ογκολογικών χειρουργικών επεμβάσεων κοιλίας στην αλβουμίνη και τα λευκώματα ορού καρκινοπαθών ασθενών. Τούτο, παρά το γεγονός ότι, οι εγχειρήσεις αυτές είναι πολύωρες και πολυαίμακτες, όπως και οι καρδιοχειρουργικές (για τις οποίες όμως υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία), με συνέπεια προβλεπομένη ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης και λευκωμάτων στον ορό και, παρά το γεγονός ότι, οι ασθενείς αυτοί προεγχειρητικά συχνά εμφανίζουν υποαλβουμιναιμία, λόγω υποθρεψίας ή και της εξέλιξης του καρκινώματος, η οποία, μόνη, συνεπάγεται δυσμενή πρόγνωση, αυξημένη νοσηρότητα ή και θνησιμότητα. Το κενό αυτό γνώσης αποσκοπεί να καλύψει η μελέτη αυτή.

Σκοποί μελέτης

Η διερεύνηση και αξιολόγηση των μετεγχειρητικών μεταβολών της αλβουμίνης, των ολικών λευκωμάτων και των σφαιρινών ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις και η σύγκρισή τους προς εκείνες καρκινοπαθών επίσης ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις μικρότερης βαρύτητας. Προς τούτο, στους

ασθενείς αυτούς καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν: (1) η τιμή αλβουμίνης, ολικών λευκωμάτων και σφαιρινών ορού (σε απόλυτες τιμές και ως εκατοστιαία μεταβολή της προεγχειρητικής), τόσον προεγχειρητικά, όσον και μετεγχειρητικά, μέχρι και την 8η μετεγχειρητική ημέρα, και (2) οι παράγοντες κινδύνου (ως προς τις βιοχημικές, αιματολογικές και χειρουργικές παραμέτρους) για την ανάπτυξη μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας και υπολευκωματαιμίας,

Σχεδιασμός μελέτης

Έγινε προοπτική μελέτη σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν και υποβλήθηκαν σε βαρείες σύνθετες ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση καρκινωμάτων του γαστρεντερικού κυρίως συστήματος (ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας) ή σε εγχειρήσεις γενικής χειρουργικής, μέτριας βαρύτητας (ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας). Ο κύριος παράγων έκθεσης υπό αξιολόγηση ήταν η βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης. Η πρωταρχική έκβαση υπό αξιολόγηση ήταν η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία και υπολευκωματαιμία.

Πληθυσμός μελέτης

Σε 115 καρκινοπαθείς ασθενείς έγιναν καταμετρήσεις του επιπέδου αλβουμίνης, λευκωμάτων και σφαιρινών ορού, πριν και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η πρώτη (ομάδα ασθενών: n=81) περιλαμβάνει ασθενείς πού υποβλήθηκαν σε βαρείες ή εξαιρετικά βαρείες σύνθετες ογκολογικές εγχειρήσεις κοιλίας (εξεντερώσεις), για την ριζική εξαίρεση πρωτοπαθών ή, κυρίως, υποτροπιαζόντων καρκινωμάτων. Στην δεύτερη ομάδα (ομάδα σύγκρισης, n=34), περιλαμβάνονται καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συνήθεις εγχειρήσεις μικρότερης βαρύτητας.

Συλλογή υλικού

Χρησιμοποιήθηκαν βιοχημικές και αιματολογικές παράμετροι των ομάδων ασθενών και μαρτύρων, καθώς επίσης και οι τιμές αλβουμίνης, ολικών λευκωμάτων και σφαιρινών ορού, τόσον προεγχειρητικά, όσον και επί οκτώ ημέρες μετεγχειρητικά.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των πρωτογενών δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SAS v.9. και το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας ήταν $p<0.05$. Σχετικά με τις μεταβολές των τιμών αλβουμίνης, λευκωμάτων και σφαιρινών αίματος, μετά από χειρουργικές επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς ασθενείς, εφαρμόσθηκαν οι ακόλουθες στατιστικές μέθοδοι : Η κανονικότητα της

κατανομής των συνεχόμενων μεταβλητών έγινε με την δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχόμενες μεταβλητές οι οποίες δεν είχαν κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με την δοκιμασία Wilcoxon rank sum. Εκείνες με κανονική κατανομή συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων των ασθενών με την δοκιμασία t-test. Οι διχοτομημένες μεταβλητές συγκρίθηκαν με την δοκιμασία X^2. Η δοκιμασία repeated measures of analysis of variance χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των μετεγχειρητικών τιμών των παραμέτρων της μελέτης. Η πιθανότητα της εκδήλωσης της μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ή/και υπολευκωματαιμίας αξιολογήθηκε με την μέθοδο Mantel-Haenszel. Η πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των πιθανών προ- και διεγχειρητικών παραγόντων κινδύνου ως προς την εκδήλωση μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ή/και υπολευκωματιμίας.

Αποτελέσματα

Σε 115 καρκινοπαθείς ασθενείς έγιναν καταμετρήσεις του επιπέδου αλβουμίνης, λευκωμάτων και σφαιρινών ορού, πριν και μετά από βαρείες ή συνήθεις χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας. Ανάλογα με την βαρύτητα των εγχειρήσεων, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η πρώτη (ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας, n=81) περιελάμβανε ασθενείς πού υποβλήθηκαν σε βαρείες σύνθετες ογκολογικές εγχειρήσεις κοιλίας. Στην δεύτερη ομάδα (ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις, n=34), περιελήφθησαν καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συνήθεις εγχειρήσεις κοιλίθας (λαπαρατομίες μικρής βαρύτητας).

Προεγχειρητικά, η μέση τιμή αλβουμίνης ορού, στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (4.24 ± 0.56 g/dL), δεν διέφερε σημαντικά από εκείνη της ομάδας με απλές επεμβάσεις κοιλίας (4.31 ± 0.49 g/dL). Επίσης, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά, ως προς την μέση τιμή λευκωμάτων ορού, μεταξύ της ομάδας ασθενών με βαρείες (6.88 ± 0.66 g/dL) και απλές (6.80 ± 0.80 g/dL) επεμβάσεις κοιλίας. Τέλος, στην περίπτωση των σφαιρινών ορού, των οποίων η προεγχειρητική τιμή στην ομάδα ασθενών (2.66 ± 0.55 g/dL) δεν διέφερε επίσης από εκείνη της ομάδας ελέγχου (2.52 ± 0.63 g/d), αντίστοιχα.

Μετεγχειρητικά, μεγάλη πτώση του επιπέδου αλβουμίνης ορού παρατηρήθηκε κατά την 1η μετεγχειρητική ημέρα, τόσο στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας, όσο και στους ασθενείς με απλές επεμβάσεις, είτε ως απόλυτη τιμή (3.34 ± 0.58 g/dL και 3.83 ± 0.46 g/dL, αντίστοιχα), είτε και ως εκατοστιαία αναλογία της προεγχειρητικής τιμής (ελάττωση κατά 20.5% και 10.7%, αντίστοιχα). Η διαφορά πάντως, της τιμής αλβουμίνης ορού, μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικώς σημαντική ($p<0.0005$).

Ως στατιστικώς σημαντική αξιολογήθηκε η διαφορά του επιπέδου αλβουμίνης ορού μεταξύ των δύο ομάδων, πού εξετάσθηκαν και κατά τις τρείς επόμενες (2η έως 4η) μετεγχειρητικές ημέρες (2η μετεγχειρητική ημέρα: $p<0.0001$, 3η μετεγχειρητική ημέρα: $p=0.004$, και 4η μετεγχειρητική ημέρα: $p=0.005$). Η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε και κατά τις υπόλοιπες μετεγχειρητικές ημέρες (5η έως 8η), χωρίς όμως στην περίπτωση αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική.

Ανάλογες, αλλά στατιστικώς σημαντικές μέχρι και την 8η μετεγχειρητική ημέρα, υπήρξαν οι διαφορές στις μετεγχειρητικές τιμές των ολικών λευκωμάτων και σφαιρινών ορού των ιδίων ασθενών, τόσον σε απόλυτες τιμές, όσον και ως εκατοστιαία αναλογία της προεγχειρητικής τιμής. Ειδικότερα :

Οι απόλυτες τιμές ολικών λευκωμάτων ορού για τις ομάδες ασθενών και ελέγχου κατά την 1η μετεγχειρητική ημέρα ήσαν 5.16 ± 0.88 g/dL και 5.91 ± 0.60 g/dL ($p<0.001$) , αντίστοιχα, ενώ, ως προς την εκατοστιαία αναλογία της προεγχειρητικής τιμής αυτών, παρατηρήθηκε ελάττωση κατά 24.6% και 12.6% ($p<0.0001$), αντίστοιχα.

Στατιστικώς σημαντική διαφορά του επιπέδου ολικών λευκωμάτων ορού μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρήθηκε και κατά τις τέσσερεις επόμενες μετεγχειρητικές ημέρες ($p<0.001$). Επιπλέον, η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικώς σημαντική την $7^{η}$ και $8^{η}$ (τελευταία) ημέρα ελέγχου.

Τέλος, οι μετεγχειρητικές μεταβολές των σφαιρινών ορού μεταξύ της ομάδας ασθενών με βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας και της ομάδας εκείνης ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας, πού εξετάσθηκαν, υπήρξαν προς την ιδία κατεύθυνση μεν, όπως οι ανωτέρω αναφερόμενες, αλλά στατιστικώς σημαντικές ευρέθησαν την $1^{η}$ εως και την $5^{η}$ μετεγχειρητική ημέρα. Αντίθετα, οι διαφορές της εκατοστιαίας αναλογίας, ως προς την προεγχειρητική τιμή σφαιρινών ορού μεταξύ των δύο ανωτέρω ομάδων ασθενών, υπήρξαν πλέον έκδηλες και στατιστικώς σημαντικές, μέχρι και την 8η μετεγχειρητική ημέρα.

Η συχνότητα μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ήταν αυξημένη καθ'όλη την διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας στους καρκινοπαθείς ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε βαρείες επεμβάσεις κοιλίας. Συνολικά, κατά την διάρκεια της εβδομάδας αυτής, η ομάδα των

καρκινοπαθών αυτών ασθενών είχαν αυξημένη πιθανότητα να εκδηλώσουν μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία μετά βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (ΣΚ: 3.12; 95% ΔΕ: 1.64-5.91). Σημειώνεται ότι, η πιθανότητα εκδήλωσης μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ήταν ιδιαίτερα αυξημένη την 5^{η} και 7^{η} μετεγχειρητική ημέρα.

Βάσει των αποτελεσμάτων της έρευνας αυτής προκύπτει ότι, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία εξαρτάται από την διάρκεια (και βαρύτητα) της χειρουργικής επέμβασης, από τον όγκο του χορηγηθέντος κατ΄αυτήν αίματος, πλάσματος και κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, καθώς επίσης και από την προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης αίματος, αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτου. Η πολυπαραγοντική ανάλυση (Hosmer και Lemeshow Goodness of Fit Test P=0.309) έδειξε ότι, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις στους διερευνηθέντες ασθενείς συσχετίζεται ανεξάρτητα προς την διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων (Σχετικός Κίνδυνος, ΣΚ: 1.68, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης, ΔΕ: 1.16-2.44) και την προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης ορού (ΣΚ: 0.21, 95 %, ΔΕ: 0.06-0.080).

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν την ιδιαίτερα σημαντική ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης, ολικών λευκωμάτων και σφαιρίνης ορού αμέσως μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Το γεγονός αυτό και, ειδικότερα, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία είναι γνωστόν ότι, συνεπάγεται ελάττωση της κολλοειδωσμωτικής πίεσης, ευπάθεια στο μετεγχειρητικό shock και δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, ανοσοκαταστολή ή και ελάττωση της κυτταρικής ανοσίας, διαταραχή των επουλωτικών διεργασιών των ιστών, κ.ά., με συνέπεια την αύξηση της συχνότητας μετεγχειρητικών επιπλοκών, λοιμώξεων, κ. ά.

Κλινική σημασία και συμβολή στην παρεντερική / εντερική διατροφή ασθενών

Ως εκ των ανωτέρω, σε ασθενείς, ιδίως καρκινοπαθείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, προφανής είναι η ανάγκη διεγχειρητικής και άμεσης μετεγχειρητικής αποκατάστασης των ελλειμμάτων λευκωμάτων και, κυρίως, αλβουμίνης, με την χορήγηση πλάσματος ή διαλυμάτων αλβουμίνης. Η θεραπευτική αυτή παρέμβαση στους συγκεκριμένους καρκινοπαθείς ασθενείς, πλήν της διατήρησης της ενδαγγειακής κολλοειδωσμωτικής πίεσης, θα έχει ως αποτέλεσμα την επίταση των επουλωτικών διεργασιών των ιστών και την αύξηση της ανοσοαντοχής και κυτταρικής ανοσίας των ασθενών. Ευεργετική συνέπεια των ανωτέρω είναι η πρόληψη ή μείωση της συχνότητας και βαρύτητας των μετεγχειρητικών επιπλοκών και η βελτίωση της νοσηρότητας , ή ακόμη, και θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς. Ειδικότερα :

Η κλινική σημασία των ευρημάτων της έρευνας αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου ότι, έγκειται στην απόκτηση, τεκμηρίωση και εδραίωση της γνώσης ότι:

i. οι επιπτώσεις της εγχειρητικής πράξης στο επίπεδο ολικών λευκωμάτων και, κυρίως, της αλβουμίνης ορού καρκινοπαθών ασθενών, είναι ιδιαίτερα σημαντική μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, για την εξαίρεση εκτεταμένων καρκινωμάτων,
ii. η υποαλβουμιναιμία / υπολευκωματαιμία αυτή παρ΄όλο ότι είναι ιδιαίτερα έκδηλη κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, συνήθως διατηρείται και στην απώτερη μετεγχειρητική περίοδο,
iii. η υποστηρικτική αγωγή με ολική παρεντερική διατροφή, η οποία συνήθως εφαρμόζεται στις περιπτώσεις αυτές, ακόμη και εάν αυτή είναι lege artis, σύμφωνα με τις σύγχρονες σχετικές απόψεις, προφανώς δεν καλύπτει τα μεγάλα ελλείμματα αλβουμίνης και λευκωμάτων των ως άνω ασθενών και, ως εκ τούτου,
iv. απολύτως απαραίτητη είναι η, επιπλέον αυτής, συμπληρωματική υποστήριξη των ασθενών αυτών, με επαναλαμβανόμενες εγχύσεις πλάσματος και, κυρίως, διαλυμάτων αλβουμίνης.

Με την εφαρμογή στην κλινική πράξη των γνώσεων, οι οποίες προκύπτουν από την παρούσα έρευνα, θα είναι δυνατή η βελτίωση της νοσηρότητας στους ασθενείς αυτούς, η οποία, όπως είναι γνωστόν, άλλως, είναι τριπλασία του συνήθους, αλλά και, κατ΄επέκταση, και της θνησιμότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρεντερική διατροφή σε εξασθενημένους ασθενείς ή μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, ιδίως του γαστρεντερικού συστήματος, ελάττωσε σε μεγάλο βαθμό την νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών αυτών. Σήμερα, το ενδιαφέρον στον τομέα αυτόν έχει πλέον στραφεί στον έλεγχο της σημασίας βασικών στοιχείων διατροφής, τα οποία είναι και στοιχεία του αίματος, όπως π.χ. η αλβουμίνη, τα λευκώματα, αμινοξέα, κλπ για την ευνοϊκή εξέλιξη των ασθενών, ιδίως σε περίπτωση οξείας έλλειψής τους, όπως π.χ. μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, ιδίως μεγάλης βαρύτητας ή σε βαρείς τραυματισμούς και καταστάσεις σήψης.

Αρα, η εκτίμηση των διεγχειρητικών απωλειών αλβουμίνης είναι ουσιαστικής σημασίας για τον καθορισμό των ειδικών ελλειμμάτων και των αναγκών σε παρεντερική χορήγηση αυτής, προς εξασφάλιση της καλής μετεγχειρητικής πρόγνωσης των ασθενών.

Οι διεγχειρητικές απώλειες αλβουμίνης έχουν εκτεταμένα διερευνηθεί σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ή ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας, στους οποίους κυρίως εφαρμόζεται ευρέως η παρεντερική χορήγηση αυτής.

Αντίθετα, περιορισμένες είναι οι δημοσιεύσεις επί των μεταβολών του επιπέδου αλβουμίνης ορού μετά εγχειρήσεις καρκίνου, παρ΄όλον ότι, έχει ιδιαίτερα μελετηθεί η δυσμενής προγνωστική σημασία της υποαλβουμιναιμίας στους καρκινοπαθείς ασθενείς. Ειδικά, στους ασθενείς αυτούς, η υποαλβουμιναιμία είναι περισσότερο έκδηλη λόγω: α) της νεοπλασματικής παθήσεως και β) της μεγάλης βαρύτητας των χειρουργικών επεμβάσεων, οι οποίες είναι δυνατόν να αφορούν ακόμη και πολλαπλές εξαιρέσεις οργάνων και να επεκτείνονται σε μεγάλη συχνά έκταση της περιτοναικής κοιλότητας. Απότοκος της υποαλβουμιναιμίας αυτής είναι η μεγάλη νοσηρότητα και ουσιαστική θνητότητα, με τις οποίες επιβαρύνονται οι εγχειρήσεις καρκίνου.

1.1 Σκοπός Μελέτης

Η εκτίμηση και αξιολόγηση των ειδικών ελλειμμάτων αλβουμίνης ορού συμβάλλει στην επιβεβαίωση της αξίας της χορήγησης διαλυμάτων αλβουμίνης ή πλάσματος, προς μείωση της

συχνότητας και βαρύτητας των μετεγχειρητικών επιπλοκών ή, ίσως, και της θνησιμότητας σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις.

Σκοπός της έρευνας αυτής είναι η αξιολογηση των μετεγχειρητικών μεταβολών της αλβουμίνης ή και των λευκωμάτων του ορού σε χειρουργημένους καρκινοπαθείς ασθενείς.

Συγκεκριμένα, πρωτογενής ερευνητικός στόχος είναι η συγκριτική αξιολόγηση των μεταβολών ολικών λευκωμάτων και αλβουμίνης ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες (ή απλές) εγχειρήσεις κοιλίας. Επιπλέον,

Δευτερογενείς ερευνητικοί στόχοι είναι:

- Η αξιολόγηση της πιθανότητας εκδήλωσης μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας ή/και υποαλβουμιναιμίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας.
- Ο προσδιορισμός εκλυτικών παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας ή/και υποαλβουμιναιμίας, παρά την χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής.

Τελικός σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση της ανάγκης χορήγησης διαλυμάτων αλβουμίνης, προς μείωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας ή/και θνησιμότητας μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς ασθενείς.

1.2 Σημασία – Πρωτοτυπία Μελέτης

Επειδή η διατροφική υποστήριξη με την χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης είναι δυνατόν να βελτιώσει την νοσηρότητα και θνησιμότητα ασθενών μετά βαρείες εγχειρήσεις, η προσφορά της μελέτης αυτής συνίσταται στην επακριβή γνώση των μεταβολών της αλβουμίνης ορού μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, δεδομένου ότι τα σχετικά στοιχεία είναι ιδιαίτερα περιορισμένα.

Ως εκ τούτου, η σημασία της προτεινόμενης μελέτης έγκειται στο ότι, όπως προκύπτει από την αναδίφηση της σχετικής προσιτής επιστημονικής βιβλιογραφίας εώς σήμερα:

α) Υπάρχουν δύο μόνον δημοσιευμένες μελέτες (Fiorica et al.,1991; Orr et al.,1988) ελέγχου των μεταβολών του επιπέδου αλβουμίνης ορού μετά από σύνθετες χειρουργικές επεμβάσεις καρκίνου (εξεντερώσεις πυέλου) σε 28 και 31 ασθενείς αντίστοιχα, οι οποίες παρουσίαζαν αποκλειστικά και μόνον γυναικολογικά καρκινώματα.

Η πρώτη εξ αυτών, αφορά στον συγκριτικό έλεγχο των μεταβολών του επιπέδου αλβουμίνης ορού, κατά την 1η και 10η μόνον μετεγχειρητική ημέρα, προς έλεγχο τυχόν διαφορών μετά χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης ή κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, σε γυναίκες ασθενείς, οι οποίες υποβλήθηκαν σε εξεντερώσεις πυέλου (Fiorica et al.,1991).

Κυρίως αντικείμενο μελέτης της δεύτερης από τις δημοσιεύσεις αυτές (Orr et al.,1988), ήταν οι μεταβολές αιμοδυναμικών παραμέτρων, ενώ οι μετρήσεις αλβουμίνης αναφέρονται ως παράπλευρη παρατήρηση, διεγχειρητική κυρίως, δεδομένου ότι, κατεγράφησαν κατά την διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων και, για 48 μόνον ώρες, από την έναρξη των πολύωρων αυτών εγχειρήσεων.

β) Υπάρχουν ολιγάριθμες μόνον, αναδρομικές κυρίως, δημοσιεύσεις επί των μετεγχειρητικών μεταβολών του επιπέδου αλβουμίνης ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε οποιοδήποτε άλλο είδος εγχειρήσεων, πλην των εξαιρετικώς βαρειών συνθέτων λαπαρατομιών (Nilson et al,1980; de Oca et al., 1982; Sun et al, 1988; Hu et al, 1988; Lepage et al, 1999; Duda et al, 2003; Ryan et al., 2007; Yan et al, 2009). Τέλος,

γ) Σε όλες σχεδόν τις δημοσιευμένες μελέτες, η παρακολούθηση των μετεγχειρητικών μεταβολών αλβουμίνης ορού δεν έχει γίνει για σειρά ημερών, ώστε να μπορεί να εκφρασθεί σαφής άποψη, αλλά για περιορισμένο χρόνο (ακόμη και ωρών μόνον) και σε περιορισμένη έκταση.

Η **κλινική σημασία των ευρημάτων** της έρευνας αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική και βασίζεται :

α) στον επακριβή προσδιορισμό και γνώση των επιπτώσεων βαρειών χειρουργικών επεμβάσεων σε καρκινοπαθείς ασθενείς, στο επίπεδο λευκωμάτων / αλβουμίνης ορού και, βάσει αυτών,

β) στην επιβεβαίωση της ανάγκης συμπληρωματικής χορήγησης πλάσματος και διαλυμάτων αλβουμίνης στους συγκεκριμένους αυτούς ασθενείς, δεδομένου ότι, όπως

απεδείχθη, η εφαρμοζόμενη σήμερα παρεντερική αγωγή, ακόμη και εάν αυτή γίνεται lege artis, δεν φαίνεται ότι, καλύπτει τις μετεγχειρητικές ανάγκες τους, προς διασφάλιση άριστου θεραπευτικού αποτελέσματος.

Συνεπώς, με την εφαρμογή στην κλινική πράξη των γνώσεων, οι οποίες προκύπτουν από την παρούσα έρευνα, θα είναι δυνατή η βελτίωση της νοσηρότητας στους ασθενείς αυτούς, η οποία, άλλως, είναι τριπλασία του συνήθους, αλλά και, κατ΄επέκταση, και της θνησιμότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1 ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΟΡΟΥ

Η αλβουμίνη (λευκωματίνη) είναι πρωτείνη μοριακού βάρους 69000 D., η οποία συντίθεται αποκλειστικά και μόνον από τα ηπατοκύτταρα και υπερτερεί ποσοτικά μεταξύ των πρωτεινών πού παράγονται από το ήπαρ, δεδομένου ότι, αντιστοιχεί σε 50% των πρωτεινών του πλάσματος και η συνολική ποσότητά της ανέρχεται σε 5 g/kg (Doumas, 1972; Rothchild, 1972; Lien et al., 2004).

Η βιολογική σημασία της αλβουμίνης είναι ιδιαίτερη και ουσιαστική, δεδομένου ότι, αυτή είναι υπεύθυνη γιά το 80% της κολλοειδωσμωτικής πίεσης (ΚΩΠ) του αίματος (Hoye et al., 1970; Margarson & Soni, 1998). Τούτο, παρ΄όλον ότι, φυσιολογικά, μόνον 30% της συνολικής αλβουμίνης του σώματος κυκλοφορεί στον ενδαγγειακό χώρο, ενώ η υπόλοιπη ευρίσκεται στον εξωαγγειακό χώρο (Rothchild et al., 1979). Ο ρυθμός ανταλλαγής της αλβουμίνης μεταξύ αίματος και εξωαγγειακού χώρου αποτελεί την κυρία αιτία των ποσοτικών μεταβολών της στον ορό (Fleck et al., 1985), έχει δε υπολογισθεί ότι, ο ρυθμός αυτός είναι 10-πλάσιος, εκείνου της σύνθεσης και διάσπασης της αλβουμίνης (Fleck et al., 1985).

Η ενδογενής αλβουμίνη συμβάλλει ουσιαστικά στην διατήρηση του κυκλοφορουμένου ενδαγγειακού όγκου και την εξασφάλιση φυσιολογικής ΚΩΠ, με αποτέλεσμα την διατήρηση της νεφρικής και πνευμονικής λειτουργίας, την ενυδάτωση των ιστών, την ηλεκτρολυτική ισορροπία του οργανισμού, κ.ά. Επί πλέον, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ευεργετική είναι η αντιοξειδωτική δράση την οποία εμφανίζει, καθώς επίσης και, η αυξημένη συνάφεια του μορίου της προς λίπη, φαρμακευτικές ουσίες και τοξίνες (Emerson, 1989; Fritz et al., 2003).

Φυσιολογικά, στους ενήλικες, οι πρωτείνες συντίθενται και αποδομούνται συνεχώς, εξασφαλιζομένων έτσι των αναγκών του οργανισμού, υπό μεταβαλλόμενες συνθήκες (ισοζύγιο αζώτου). Στους καρκινοπαθείς όμως ασθενείς, η αποδόμηση των πρωτεινών υπερβαίνει την σύνθεσή τους, με συνέπεια υπολευκωματαιμία και υποαλβουλιναιμία .

Ο ρυθμός σύνθεσης της αλβουμίνης στο ήπαρ είναι 150-200 mg/kg/24ωρο, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 17-20 ημέρες. Ο χρόνος αυτός υπόκειται σε διακυμάνσεις και ελαττούται σε περίπτωση μεγάλων απωλειών σε αλβουμίνη, όπως αυτές συμβαίνουν σε

περίπτωση εντεροπαθειών ή μετεγχειρητικής συνδρομής βραχέος εντέρου (λόγω εκτομής μεγάλου μήκους λεπτού εντέρου) ή σε περίπτωση νεφρωσικού συνδρόμου ή ακόμη και σε περιπτώσεις χρονίας ηπίας παρεμβάσεως στην περιτοναική κοιλότητα, όπως π.χ. χρόνιας παροχέτευσης της. Αύξηση της σύνθεσης της λευκωματίνης, μέχρι και κατά 100%, μπορεί να παρατηρηθεί σε καταστάσεις πού συνεπάγονται μείωση του επιπέδου της στον ορό ή ελάττωση καθ΄ οιονδήποτε τρόπο της ενδαγγειακής ΚΩΠ.

Η σύνθεση της αλβουμίνης ρυθμίζεται από: α) την θρεπτική κατάσταση των ατόμων, β) την ενδαγγειακή κολλοειδωσμωτική πίεση και γ) την ορμονική ισορροπία του οργανισμού. Αξιοσημείωτο είναι, ότι και οι τρείς αυτοί παράγοντες, επηρεάζονται ουσιαστικά κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, ιδίως βαρειών, ή και μετά από αυτές.

α) Η θρεπτική κατάσταση των ασθενών είναι βασικής σημασίας μεταξύ των ανωτέρω παραγόντων, δεδομένου ότι, η σύνθεση της αλβουμίνης ελαττώνεται επί υποθρεψίας, επειδή επηρεάζεται ιδιαίτερα από τα διαθέσιμα αμινοξέα και, κυρίως, την τρυπτοφάνη.

β) Η ρύθμιση της σύνθεσης της αλβουμίνης μέσω της ενδαγγειακής ΚΩΠ γίνεται βάσει των μεταβολών της τελευταίας, σε κάθε ελάττωση της οποίας το ηπατοκκύταρο ανταποκρίνεται με αύξηση του ρυθμού σύνθεσης της αλβουμίνης. Η ρύθμιση αυτή φαίνεται ότι, γίνεται από την ωσμωτική πίεση του ενδιαμέσου ηπατικού όγκου, μικρό μόνον μέρος του οποίου διατίθεται για την κατανομή της αλβουμίνης στον ορό.

γ) Η ορμονική ισορροπία του οργανισμού και ειδικότερα, ορμονικοί παράγοντες, όπως οι κορτικοειδείς ορμόνες ή η αυξητική ορμόνη, αλλά και η θυροξίνη προάγουν την σύνθεση αλβουμίνης. Η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, σε άλλοτε άλλο βαθμό, κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, αλλά και μετά από αυτές. Τούτο εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το είδος και την βαρύτητα των χειρουργικών επεμβάσεων.

Αντίθετα όμως προς τα ανωτέρω, ελάχιστα είναι γνωστά ως προς την αποδόμηση της αλβουμίνης. Τούτο διότι, παρ΄όλον ότι, υπολογίζεται πως καθημερινά αποδομείται το 4% αυτής και ότι, ο ρυθμός αποδόμησης της αλβουμίνης περιορίζεται σε κάθε ελάττωση της πρόσληψης

πρωτεϊνών με την διατροφή, άγνωστοι παραμένουν ο μηχανισμός, ο τόπος και οι παράγοντες, οι οποίοι ρυθμίζουν την αποδόμηση της αυτή.

Βάσει των ανωτέρω, προφανές είναι ότι, σήμερα η εκτίμηση της θρέψης ασθενών βασίζεται κυρίως στο επίπεδο αλβουμίνης ορού (Moss, 1988) και σε μικρότερο μόνον βαθμό σε ανθρωπομετρικές παραμέτρους (κυρία των οποίων είναι η απώλεια σωματικού βάρους). Η σημασία της αλβουμίνης ορού επιβεβαιούται και από το γεγονός ότι, η τιμή αυτής συμπεριλαμβάνεται σε δύο τύπους, οι οποίοι αφορούν ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο: τον τύπο Mullen και συν. (1980) και εκείνον των Christou και συν. (1981).

Ως εκ των ανωτέρω, το επίπεδο αλβουμίνης στον ορό αποτελεί αξιόπιστο αντικειμενικό κριτήριο διατροφής, ηλικιωμένων ιδίως ατόμων (Moss, 1988; Smeets et al., 1994; Sacks et al., 2000), επηρεάζεται δε αρνητικά από την ύπαρξη τραύματος, εγχειρητικού stress (Gibbs et al., 1999) ή οξειών καταστάσεων και λοιμώξεων (Cafiero et al., 1989), καθώς επίσης και από κακή θρέψη, συνεπεία ελλειπούς πρόσληψης ή απορρόφησης τροφής, ή, ακόμη και συνεπεία αυξημένου μεταβολισμού, αιμορραγίας, κ.ά. (Lien et al, 2004).

Χαμηλές τιμές αλβουμίνης ορού έχουν περιγραφεί και αναφέρονται σε νοσηλευομένους ασθενείς άνω των 75 ετών, στους οποίους φυσιολογικές τιμές αλβουμίνης ανευρέθησαν σε ποσοστό μόνον 17.6 % (Kagansky et al., 2005), σε υποσιτιζόμενα βρέφη ή παιδιά (McFarlane et al., 1969), καθώς επίσης και σε πληθυσμούς αναπτυσσομένων χωρών, στους οποίους συνυπάρχουν με άλλους δείκτες κακής διατροφής. Το τελευταίο δεν παρατηρείται μετά πειραματική πρόκληση ασιτίας (James et al., 1976; Freedman et al., 1984).

Ως προς την δράση της αλβουμίνης σχετικά με το αντικείμενο της μελέτης αυτής υπάρχουν πολυάριθμα στοιχεία, τα οποία αποδεικνύουν ότι, η ενδογενής αλβουμίνη εμφανίζει προστατευτική δράση έναντι της μετεγχειρητικής νοσηρότητας κυρίως, αλλ΄ ίσως και της θνησιμότητας (Engelman et al., 1999; Gibbs et al., 1999; Goldwasser & Feldman, 1997; Vincent et al., 2003; Vincent et al., 2004; Dubois et al., 2006). Η ευεργετική αυτή δράση της αλβουμίνης συνεπάγεται βελτίωση της καρδιαγγειακής, πνευμονικής ή νεφρικής λειτουργίας και οφείλεται προφανώς στην διατήρηση της ΚΩΠ και την πρόληψη διαταραχής στην κατανομή υγρών, μεταξύ του ενδαγγειακού και εξωαγγειακού χώρου, όπως π.χ. συμβαίνει στο πνευμονικό οίδημα. Ακόμη, δυσμενής επίδραση στις επουλωτικές εξεργασίες, ως αποτέλεσμα προεγχειρητικής

υπολευκωματαιμίας, αναφέρονται σε ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση μεταστάσεων στην σπονδυλική στήλη (McPhee et al., 1998).

Επίσης, ίδιαίτερα ενδιαφέρουσα, σχετικά με το αντικείμενο της μελέτης αυτής, είναι η δράση της αλβουμίνης στις επουλωτικές εξεργασίες των ιστών και η συμβολή της στην καλή εξέλιξη ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Η δράση αυτή της αλβουμίνης καταδεικνύεται και από πρόσφατη δημοσίευση των Visschers και συν. (2008), οι οποίοι μετά διερεύνηση 135 ασθενών που παρουσίαζαν μετεγχειρητικά εντεροδερματικά συρίγγια, αναφέρουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του προεγχειρητικού επιπέδου αλβουμίνης ορού και της αυτόματης σύγκλεισης των συριγγίων ή της ανάγκης χειρουργικής αντιμετώπισής τους. Ειδικότερα, σε ασθενείς με προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης ορού > 2.5 g/dL, τα συρίγγια συνεκλείσθησαν αυτόματα και, κυρίως, με μηδενική θνησιμότητα. Αυτό δεν συνέβη όμως στους 25 ασθενείς με προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης ορού < 2.5 g/dL, στους οποίους κατέστη άφευκτη η χειρουργική επέμβαση, με ουσιαστική όμως θνησιμότητα, δηλαδή 32% (Visschers et al., 2008).

Αυξημένη διαβατότητα της αλβουμίνης από τον ενδαγγειακό προς τον εξωαγγειακό χώρο παρατηρείται σε ασθενείς υπερήλικες, καρδιοπαθείς ή καρκινοπαθείς, ή σε ασθενείς πού ευρίσκονται σε βαρεία σήψη (Fleck et al., 1985). Στην τελευταία περίπτωση, αύξηση της διαπερατότητας του τριχοειδικού ενδοθηλίου από την αλβουμίνη είναι δυνατόν να οφείλεται στον παράγοντα νεκρώσεως όγκου - TNF (Deehan et al., 1994; Rady et al., 1998).

Με βάση τις ανωτέρω γνώσεις και τα στοιχεία πού συνέλεξαν, οι Arozullah και συν. (2000) περιέλαβαν την υποαλβουλιναιμία (αλβουμίνη <3.0 g/dL) ως ένα των κυρίων παραγόντων προγνωστικού «δείκτου» προεγχειρητικής πρόβλεψης πιθανής μετεγχειρητικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (Respiratory Failure Risk Index, RFRI), σε χειρουργημένους ασθενείς. Η πολυκεντρική αυτή αναδρομική μελέτη βασίσθηκε σε στοιχεία 81719 ασθενών, νοσηλευθέντων σε 132 Νοσοκομεία Απομάχων (Veterans Administaration, VA) των ΗΠΑ.

2.2 ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΟΡΟΥ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ασθενείς με προιούσα κακοήθη νόσο εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό (ακόμα και 66%), άλλοτε άλλη απώλεια σωματικού βάρους (ή ακόμη και καχεξία), η οποία εξαρτάται απο την ανατομική εντόπιση και την εξέλιξη του καρκινώματος και είναι δυνατόν να αποτελέσει ακόμη και αιτία θανάτου τους (Nixon et al., 1980; Inagaki et al., 1974; DeWys et al., 1980; Fearan et al., 1988; Holroyde & Reichard, 1986). Κυρία εργαστηριακή εκδήλωση της καχεξίας αυτής είναι η υπολευκωματαιμία και υποαλβουμιναιμία.

Η διατροφική αυτή διαταραχή των καρκινοπαθών ασθενών οφείλεται σε πλημελλή πρόσληψη θερμίδων, ανορεξία ή δυσαπορρόφηση, είτε σε διατραραχή του μεταβολισμού, αποτόκων της βασικής τους νόσου. Ειδικότερα, η ελαττωμένη πρόσληψη σιτίων είναι δυνατόν να οφείλεται σε ανατομικά αίτια (απόφραξη γαστρεντερικού σωλήνα, συρίγγια), είτε σε επιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων («βραχύ έντερο», «παρακάμψεις», κ.ά), είτε σε παρεντέργειες της ακτινοθεραπείας (μετακτινικό σύνδρομο, ακτινική εντερίτις, κλπ) ή της χημειοθεραπείας (ναυτία, βλεννογονίτις, κ.ά), ή, τέλος, και του φυσιολογικού μετεγχειρητικού ειλεού (Woods & Kelley, 1999), αλλ΄ακόμη και στην, απότοκο όλων των ανωτέρω, υποαλβουμιναιμία, η οποία επηρεάζει δυσμενώς την απορροφητική λειτουργία του εντέρου, δημιουργουμένου ως εκ τούτου «φαύλου κύκλου» (Pietsch, 1985; Ford et al., 1987; Brinson et al., 1987; Moss, 1988).

Ως εκ των ανωτέρω, καρκινοπαθείς ασθενείς εμφανίζουν συχνά περιορισμένη περιεκτικότητα του ορού σε λευκώματα και, κατ΄εξοχήν, της αλβουμίνης, δεδομένου ότι, είναι συνήθως υπερήλικες και έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε άλλες θεραπείες ή και εγχειρήσεις. Ειδικότερα, το επίπεδο αλβουμίνης στον ορό στην περίπτωση των ασθενών αυτών είναι συνήθως χαμηλό και αποτελεί ουσιώδη και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της εξέλιξης και της επιβίωσής τους (Fleck et al., 1985). Το γεγονός αυτό έχει παρατηρηθεί και καταγραφεί ασχέτως του ιστολογικού τύπου ή της ανατομικής εντόπισης του καρκινώματος, όπως π.χ. σε καρκίνωματα παγκρέατος (Falconer et al., 1995; Su et al., 1999) ή του προστάτου (Berry et al., 1979), στο μελάνωμα (Sirott et al., 1993) ή σε λευχαιμία (Keating et al., 1982), αλλά και στο καρκίνωμα παχέος εντέρου (Hickman et al. 1980; Ondrula et al., 1992).

Η κακή διατροφή και ο υποσιτισμός πού συχνά παρατηρούνται σε καρκινοπαθείς ασθενείς, αποτελούν προάγγελο «δεινών» και δείκτες διάγνωσης και εκτίμησης αυτών (όπως π.χ. ο Subjective Global Assessment, Nutritional Risk Index) αποτελούν αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς πού υπεβλήθησαν σε μεγάλες κοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις (Sungustekin και συν., 2004). Ως εκ τούτου, πιστεύεται ότι, ασθενείς με διαταραχή της θρέψης και απώλεια 10% του σωματικού βάρους ή με επίπεδο αλβουμίνης ορού <2.5 gr/dL, πρέπει απαραιτήτως να υποβάλλονται σε εντερική ή παρεντερική διατροφή επί 7-10 ημέρες προεγχειρητικά. Η διατροφική αυτή υποστήριξη απεδείχθη ότι ελαττώνει την μετεγχειρητική νοσηρότητα (Heys et al., 1997) και, κυρίως, την θνησιμότητα, μέχρι και κατά 17% (Deitel et al., 1978).

Υποαλβουμιναιμία και αύξηση των α1- και α2-σφαιρινών παρατηρείται σε πολλούς καρκινοπαθείς ασθενείς και αποδίδεται στην έκκριση κυττοκινών, λόγω της εξέλιξης του καρκινώματος, της νέκρωσης του όγκου ή φλεγμονής περί τον όγκο (Wigmore et al., 2001; Kushner & Rzewnicki, 1994; Gabay & Kushner, 1999; Moshage, 1997).

Σχετικά, σήμερα γίνεται κοινά αποδεκτή η γνώση ότι, η υποαλβουλιναιμία και υπολευκωματαιμία των καρκινοπαθών συμπεριλαμβάνονται στους ανεξάρτητους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες της εξέλιξης τους, μαζί με την προχωρημένη ηλικία, την ανατομική εντόπιση, διαφοροποίηση και επέκταση του καρκινώματος (στάδιο κατά Duke, κ.ά), αλλά και την ύπαρξη επιπλοκών εξ αυτού, όπως π.χ. εντερικής απόφραξης, διάτρησης ή ασκίτου κ.ά (Cafiero et al., 1989; Ondrula et al., 1992; Deans et al., 1992; Longo et al., 2000).

Βάσει των ανωτέρω, οι Chwals και Blackburn (1986) θεωρούν ότι, καρκινοπαθείς ασθενείς, υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση, με αλβουμίνη ορού κάτω των 3.0 g/dL ή με απώλεια βάρους σώματος άνω των 10-15% εμφανίζουν ιδιαίτερο κίνδυνο μετεγχειρητικών λοιμώξεων και, ως εκ τούτου, συνιστάται διατροφική υποστήριξη τους με πρωτείνη (1.2-1.5 gr/ kg/ d), είτε από του στόματος, είτε παρεντερικά.

Ειδικά, στην περίπτωση του καρκινώματος παχέος εντέρου, οι Heys και συν. (1998) κατέγραψαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές του επιπέδου τόσο της αλβουμίνης, όσο και των ολικών λευκωμάτων ορού ($p<0.0005$ και $p<0.001$, αντίστοιχα) σε ασθενείς διαφόρων σταδίων της νόσου, σύμφωνα με την σταδιοποίηση κατά Duke. Από την ίδια μελέτη προκύπτει επίσης

ότι, χαμηλές τιμές λευκωμάτων και ειδικότερα αλβουμίνης ορού, σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνωμα κόλου, προδικάζουν δυσμενή πρόγνωση και περιορισμένη επιβίωση. Επί πλέον, οι ίδιοι ερευνητές παρετήρησαν ότι, κάθε ελάττωση της αλβουμίνης ορού κατά 0.5 g/dL κάτω των φυσιολογικών τιμών συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου θανάτου των ασθενών κατά 25% (Heys et al., 1998). Επίσης, στην περίπτωση του καρκινώματος παχέος εντέρου φαίνεται ότι, η τιμή αλβουμίνης στον ορό των ασθενών είναι εκ διαμέτρου αντίθετη προς τις διαστάσεις και το παθολογοανατομικό στάδιο του καρκινώματος (Cengiz et al., 2006).

Ως εκ των ανωτέρω, το προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης του ορού είναι δυνατόν να υποδεικνύει την βιολογική συμπεριφορά του καρκινώματος. Ειδικότερα, με αναδρομική μελέτη των Cengiz και συν. (2006) κατεδείχθη ότι, χαμηλές προεγχειρητικές τιμές αλβουμίνης ορού (<3.0 g/dL) υποδηλούν αυξημένη κακοήθεια του καρκινώματος και προμηνύουν κακή πρόγνωση και περιορισμένη επιβίωση των ασθενών μετά χειρουργική επέμβαση.

Επίσης, ιδιαίτερα χαμηλές τιμές αλβουμίνης ορού παρατηρήθηκαν σε 20 ασθενείς με καρκίνωμα στομάχου, εφ΄όσον συνυπήρχαν και ηπατικές μετάστάσεις (Afanaseva & Evtusenko, 2004), ενώ, φαίνεται ότι, η ύπαρξη χαμηλών τιμών αλβουμίνης ορού προεγχειρητικά, σε ασθενείς πού χειρουργούνται, προδικάζει αυξημένη πιθανότητα ταχείας μετεγχειρητικής ανάπτυξης ηπατικών μεταστάσεων (Cengiz et al., 2006). Σχετικά προς τα ανωτέρω, οι Schindl και συν. (2005), σε αναδρομική μελέτη τους γιά την ανάπτυξη και αξιολόγηση «προγνωστικού δείκτου» επί ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνωμα του παχέος εντέρου, διαπίστωσαν ότι, η υποαλβουμιναιμία αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, ο οποίος θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ΄όψη, πριν αποφασισθεί ηπατεκτομή στους ασθενείς αυτούς.

Πρόσφατες αναδρομικές μελέτες των Dixon και συν. (2003), των Boonpipattanapong και Chewatanakonkul (2006) και των Sun και συν. (2009) αναφέρονται στην προγνωστική αξία της υποαλβουμιναιμίας σε συνάρτηση προς το CEA ορού σε ασθενείς με καρκίνωμα παχέος εντέρου. Ειδικότερα, οι Dixon και συν. (2003), έδειξαν ότι, ασθενείς με καρκίνωμα κόλου σταδίου IV, με επίπεδο αλβουμίνης ορού κάτω των 2.7 g/dL και CEA άνω των 275 ng/ml έχουν σημαντικά μικρότερη επιβίωση, από εκείνους με επίπεδο αλβουμίνης άνω των 2.7 g/dL και CEA κάτω των 275 ng/ml. Επίσης, οι Boonpipattanapong και Chewatanakonkul (2006), παρετήρησαν ότι, η προεγχειρητική συνύπαρξη συνδυασμού χαμηλών τιμών αλβουμίνης (<3.5 g/dL) και υψηλών τιμών CEA (>5 ng/ml), σε ασθενείς με καρκίνωμα παχέος εντέρου, αποτελεί δυσμενή

προγνωστικό παράγοντα, ως προς την πενταετή επιβίωση, η οποία διαφέρει σημαντικά ($p<0.001$), από εκείνη ασθενών με επίπεδο αλβουμίνης ορού >3.5 g/dL και CEA <5 ng/ml . Τέλος, πλέον πρόσφατα, οι Sun και συν. (2009) διαπίστωσαν ότι, το επίπεδο αλβουμίνης και CEA ορού ασθενών με καρκίνωμα παχέος εντέρου, καθώς επίσης και το κλινικό στάδιο της νόσου αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της επιβίωσης των ασθενών.

Με βάση τις ανωτέρω γνώσεις οι Clark και συν. (2001) πρότειναν «προγνωστικό δείκτη» για ασθενείς με καρκίνωμα ωοθηκών, κατά την αξιολόγηση του οποίου παρετήρησαν ότι, το επίπεδο αλβουμίνης ορού αποτελεί το πλέον αξιόλογο στοιχείο του δείκτου αυτού. Επίσης, η περιεκτικότης σε αλβουμίνη του ορού (μαζί με την χολερυθρίνη και τον αριθμό και το μέγεθος των μεταστατικών εστιών καρκινώματος) αποτελεί κύριο παράγοντα του προγνωστικού δείκτου «Tokyo Score» για ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ο οποίος προτάθηκε από τους Taleishi και συν. (2005), ανάλογο δε δείκτη πρότειναν και οι Schindl και συνεργάτες (2005), οι οποίοι, και αυτοί, ανεγνώρισαν την αξία της αλβουμίνης ως ανεξάρτητου δείκτη κακής πρόγνωσης.

2.3 ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ ΟΡΟΥ

Οι επιπτώσεις της εγχειρητικής πράξης στα λευκώματα και την αλβουμίνη του ορού άρχισαν να διερευνώνται αρχικά σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, υποβαλλομένων σε εγχειρήσεις γενικής χειρουργικής, άλλοτε άλλης βαρύτητας. Μετέπειτα, η έρευνα επεκτάθηκε κυρίως σε μεγάλο αριθμό ασθενών, υποβαλλομένων σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Τούτο, λόγω των ακραίων μεταβολών της κολλοειδοωσμωτικής πίεσης (ΚΩΠ) στη διάρκεια των εγχειρήσεων αυτών, οι οποίες είχαν συχνά δυσμενή αποτελέσματα για τους ασθενείς, οι οποίοι παρουσίαζαν αυξημένη θνησιμότητα. Υπολευκωματαιμία / υποαλβουμιναιμία παρατηρούνται όμως και μετά εκτεταμένες εγχειρήσεις κοιλίας και, ιδίως, σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από νεοπλασίες του γαστρεντερικού κυρίως συστήματος (Yamamori et al., 1997).

Στην περίπτωση αυτή, η υποαλβουμιναιμία και υπολευκωματαιμία δεν οφείλονται μόνον στις απώλειες αλβουμίνης, λόγω των πολυαίμακτων εγχειρητικών πράξεων, είτε λόγω μετακινήσεων υγρών προς τον εξωαγγειακό χώρο, ή και τον ενδοκυττάριο ή εξωκυττάριο χώρο (Smeets et al., 1994). Επι πλέον όμως, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία οφείλεται και στην μειωμένη σύνθεση της αλβουμίνης, η οποία λαμβάνει χώρα κατά την διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων, ακόμη και εάν είναι περιορισμένης βαρύτητας (Taggart et al., 1991; Barle et al., 2004).

Οι επιπτώσεις της μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας και, ειδικότερα, της υποαλβουλιναιμίας συνίστανται κατά κύριο λόγο σε δυσμενή επίδραση στις επουλωτικές διεργασίες των ιστών και την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού, σε επίταση των αρνητικών επιδράσεων αιμορραγικού shock, δυσμενή επίδραση στις επουλωτικές διεργασίες των ιστών και αύξηση της συχνότητας μετεγχειρητικών λοιμώξεων (Law et al., 1974; Naini et al., 1988; Almogy et al., 2001; Kudsk et al., 2003).

Σειρά αναδρομικών επιδημιολογικών μελετών απέδειξε ότι, η μειωμένη περιεκτικότητα του ορού ασθενών σε λευκώματα και, ειδικότερα σε αλβουμίνη, είναι συνήθως προάγγελος δυσμενούς πρόγνωσης και αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης μετεγχειρητικών επιπλοκών. (Kagancy et al., 2005). Η μειωμένη περιεκτικότητα του ορού ασθενών σε λευκώματα ή, ειδικά,

σε αλβουμίνη, είναι συχνά προάγγελος αυξημένης νοσηρότητας, δεδομένου ότι συνυπάρχει με μεγάλη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών (Cafiero et al., 1989; Smeets et al., 1994). Ενδεικτικά, οι Almogy και συν. (2001), σε αναδρομική μελέτη τους, παρατήρησαν ότι, χαμηλές τιμές αλβουμίνης ορού (<2.8 g/dL) ήταν ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγων σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι είχαν χειρουργηθεί για ελκώδη κολίτιδα.

Οι δυσμενείς επιπτώσεις της προεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας στην μετεγχειρητική εξέλιξη ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές εγχειρήσεις οισοφάγου, στομάχου, παγκρέατος ή κόλου και, ειδικότερα, οι επιπτώσεις στην νοσηρότητα, την συχνότητα και βαρύτητα επιπλοκών, στην διάρκεια νοσηλείας και την θνησιμότητα μετά από αυτές εξαρτώνται απόλυτα από το προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης/λευκωμάτων στον ορό και είναι αντιστρόφως ανάλογες πρός αυτό (Kudsk et al., 2003). Ως εκ τούτου, οι ίδιοι ερευνητές, θεωρούν ως απολύτως απαραίτητη την εντερική ή και παρεντερική κυρίως διατροφική υποστήριξη ασθενών με επίπεδο αλβουμίνης κάτω των 3.25 g/dL (Kudsk et al., 2003).

Οι Machado και συν. (2008) σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (15.8 % και 8.2 %, αντίστοιχα) μετά χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς άνω των 70 ετών αναφέρουν ότι, η αλβουμίνη ορού αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης των ασθενών και ότι, αύξηση του επιπέδου της στον ορό κατά 1 g/dL συνεπάγεται ελάττωση της μετεγχειρητικής θνησιμότητας κατά 63%.

Στην περίπτωση καρκινοπαθών ασθενών, στους οποίους λόγω της φύσης της πάθησής τους ιδιαίτερα συχνά υπάρχει υποαλβουμιναιμία και υπολευκωματαιμία, οι Longo και συν. (2000), σε αναδρομική διανοσοκομειακή μελέτη ασθενών του Συστήματος Veterans Administration Medical Centers των ΗΠΑ, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για την αντιμετώπιση καρκινώματος παχέος εντέρου, έδειξαν ότι, η προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία αποτελεί κυρία δυσμενή προγνωστική παράμετρο, ενδεικτική αυξημένης μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τούτο διότι, κατά την έρευνά τους, η υποαλβουμιναιμία συνεπάγεται διπλάσια μετεγχειρητική θνησιμότητα, από εκείνη ασθενών με φυσιολογική τιμή αλβουμίνης ορού. Επιπλέον, υπολογίσθηκε ότι, η πιθανότητα μετεγχειρητικής θνησιμότητας διπλασιάζεται, με την ελάττωση της αλβουμίνης ορού κατά 1.0 g/dL, ενώ, αντίθετα, υποδιπλασιάζεται σε κάθε αύξηση της αλβουμίνης ορού κατά 1.0 g/dL. Ταυτόχρονα, στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε ευεξήγητα αυξημένη νοσηρότητα, με κύριες εκδηλώσεις την σήψη, την μετεγχειρητική πνευμονία, την αυξημένη ανάγκη διασωλήνωσης, αλλά και την δυσκολία «απογαλακτισμού»

από αναπνευστήρα μετ΄αυτήν, κ.ά. (Longo et al., 2000). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν τα αναφερόμενα σε προηγουμένη έρευνα/δημοσίευση των Dailey και συν.(1997).

Επίσης, οι Reddy και συν. (2003) σε προοπτική μελέτη ασθενών χειρουργημένων λόγω καρκινώματος παχέος εντέρου, παρατήρησαν ότι, προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης ορού κατά 1.0 g/dL κάτω της φυσιολογικής, συνεπάγεται αύξηση της νοσηρότητας και, ως εξ αυτής, της μέσης διάρκειας νοσηλείας τους, κατά 3.7 ημέρες. Ανάλογα υπήρξαν προηγούμενα ευρήματα των Hickman και συν. (1980), κατά τον έλεγχο της σημασίας του προεγχειρητικού επιπέδου της αλβουμίνης ορού και του βάρους σώματος γιά την μετεγχειρητική πρόγνωση, σε 83 ασθενείς με καρκίνωμα κόλου. Ο έλεγχος αυτός έδειξε υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας σε: α) υποαλβουμιναιμικούς ή β) υπέρβαρους ασθενείς, ενώ, ειδικά σε γ) υποαλβουμιναιμικούς και υπέρβαρους ασθενείς η μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα ήταν 70% και 42%, αντίστοιχα (Hickman et al., 1980).

2.4 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΥΠΟΑΛΒΟΥΜΙΝΑΙΜΙΑ

Οι συνέπειες της προεγχειρητικής υποαλβουλιναιμίας, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για καρκινοπαθείς χειρουργικούς ασθενείς, περιλαμβάνουν δυσμενή επίδραση στις επουλωτικές διεργασίες, αύξηση της ευαισθησίας στο αιμορραγικό shock, αλλά και αύξηση στην συχνότητα μετεγχειρητικών λοιμώξεων, κυρίως λόγω ανοσοκαταστολής (Law et al., 1974; Naini et al., 1988). Επί πλέον, η υποαλβουμιναιμία ή υπολευκωματαιμία επηρεάζει την απορροφητική λειτουργία του εντέρου, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για χειρουργικούς ασθενείς, στους οποίους παρατείνεται υπέρμετρα ο φυσιολογικός μετεγχειρητικός ειλεός (Moss, 1988; Prien et al., 1990). Οι δυσμενείς αυτές επιπτώσεις της προεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας επιτείνονται μετεγχειρητικά και επηρεάζουν δυσμενώς την μετεγχειρητική εξέλιξη και, ειδικότερα, την νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών, οι οποίες εξαρτώνται απόλυτα από το επίπεδο αλβουμίνης στον ορό (Cafiero et al., 1989; Longo et al., 2000; Kudsk et al., 2003; Reddy et al., 2003; Machado et al., 2008).

2.4.α Μετά καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις:

Βαρεία υποαλβουμιναιμία (αλβουμίνη ορού: <3.5 g/dL) παρατηρείται κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Η υποαλβουλιναιμία αυτή είναι άμεση, αλλά παροδική και θεωρείται φυσιολογικό φαινόμενο, το οποίο αποδίδεται σε ανακατανομή της αλβουμίνης και υγρών μεταξύ ενδοαγγειακού και εξωαγγειακού χώρου. Η μη επάνοδος όμως, στους ασθενείς αυτούς, του επιπέδου αλβουμίνης ορού στα προεγχειρητικά πλαίσια, θεωρείται δυσμενές προγνωστικό σημείο, ιδίως ως προς την μετεγχειρητική θνησιμότητα (Smeets et al., 1994).

Η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία των καρδιοχειρουργικών ασθενών οφείλεται κυρίως (σε ποσοστό 77%) σε ανακατανομή της αλβουμίνης μεταξύ ενδοαγγειακού και εξωαγγειακού χώρου και, μόνον, σε ποσοστό 18% και 6% αντίστοιχα, στην διεγχειρητική απώλεια αίματος και στον καταβολισμό της αλβουμίνης, όπως έδειξαν οι Smeets και συν. (1994). Οι ίδιοι, ως άνω, ερευνητές έκαναν έλεγχο των μεταβολών του επιπέδου αλβουμίνης στον ορό 17 ασθενών, 11

των οποίων είχαν υποβληθεί σε εγχειρήσεις αορτής και 6 σε εγχειρήσεις μικρής βαρύτητας και παρατήρησαν στατιστικώς σημαντική ελάττωσή του, μόνον στους ασθενείς της πρώτης ομάδας. Η μεγαλύτερη ελάττωση τού επιπέδου αλβουμίνης στον ορό (30.5% του προεγχειρητικού) παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες τέσσαρες ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση και αποκαταστάθηκε βαθμιαία στα προεγχειρητικά επίπεδα, εντός τριών ημερών (Smeets et al., 1994).

Οι Fritz και συν. (2003), σε αναδρομική μελέτη ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε εγχειρήσεις παράκαμψης (by-pass) στεφανιαίων αγγείων, παρατήρησαν ότι, επίπεδα αλβουμίνης κάτω των 1.8 g/dL, μετά την 2η μετεγχειρητική ημέρα, αποτελούν ιδιαίτερα δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, ιδίως ως προς την μετεγχειρητική θνησιμότητα. Ειδικότερα, κατά την αναδρομική διερεύνηση των επιπτώσεων της μετεγχειρητικής (από 2ης έως 10ης ημέρας) υποαλβουμιναιμίας στην εξέλιξη ασθενών, διαπιστώθηκε ότι, η μετεγχειρητική τιμή αλβουμίνης στους ασθενείς αυτούς ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγων θνησιμότητας (OR: 0.86; 95% CI: 0.84-0.89). Χαρακτηριστικά, επί τιμών αλβουμίνης ορού κάτω των 1.8 g/dL, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.001$), τόσον ως πρός την θνησιμότητα των ασθενών (20.8% έναντι 4.5%), όσον και ως πρός την διάρκεια νοσηλείας τους (6 αντί για 3 ημέρες) σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΜΕΘ (Fritz et al., 2003).

Πάντως, οι ανωτέρω δυσμενείς επιπτώσεις της μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας, στους ασθενείς αυτούς, αντιμετωπίζονται με την διεγχειρητική και, κυρίως, την μετεγχειρητική χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης, η οποία, όπως αποδείχθηκε, συνεπάγεται ελάττωση της μετεγχειρητικής θνησιμότητας κατά 25% (Sedrakyan et al., 2003).

2.4.β Μετά θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις:

Σε προοπτικό έλεγχο των μετεγχειρητικών μεταβολών λευκωμάτων και αλβουμίνης ορού, μετά ριζικές εγχειρήσεις γιά καρκίνωμα οισοφάγου και κόλου, σε 44 ασθενείς, οι deOca και συν. (1992) παρατήρησαν έκδηλη υπολευκωματαιμία και υποαλβουμιναιμία. Η υπολευκωματαιμία ανατάχθηκε στο προεγχειρητικό επίπεδο, μέχρι την 6η μετεγχειρητική ημέρα, ενώ η υποαλβουμιναιμία διατηρήθηκε και μετ' αυτήν, παρά την συμπληρωματική χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής.

Επίσης, διερεύνηση των μεταβολών λευκωμάτων και αλβουμίνης ορού μετά θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις σε 19 καρκινοπαθείς ασθενείς (11 με καρκίνωμα οισοφάγου, 8 με καρκίνωμα πνεύμονος και 9 μη καρκινοπαθείς – μάρτυρες, με διαφραγματοκήλη) έγινε από τους Naini και συν.(1998), οι οποίοι καταμέτρησαν τις παραμέτρους αυτές προεγχειρητικά, αλλά και κατά την 2η, 7η και 14η μετεγχειρητική ημέρα. Η τιμή των λευκωμάτων ορού μειώθηκε και στις τρείς ομάδες ασθενών, αμέσως μετεγχειρητικά και αποκαταστάθηκε βαθμιαία, ώστε, την 14η μετεγχειρητική ημέρα, να μην διαφέρει από την προεγχειρητική. Αντίθετα, η μείωση της τιμής της αλβουμίνης ορού, σε όλες τις ομάδες ασθενών, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη, διατηρήθηκε μέχρι και το τέλος της μελέτης, την 14η μετεγχειρητική ημέρα, και ουδέποτε επανήλθε στο επίπεδο της προεγχειρητικής τιμής.

Σε αναδρομική μελέτη τους, οι Ryan και συν. (2007) καταμέτρησαν τόσο προεγχειρητικά, όσο και μετεγχειρητικά, το επίπεδο αλβουμίνης ορού ασθενών΄με καρκίνωμα οισοφάγου, οι οποίοι είχαν χειρουργηθεί. Διαπίστωσαν διπλάσια πιθανότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών (54% έναντι 28%, $p<0.011$) σε ασθενείς με επίπεδο αλβουμίνης ορού < 2.0 g/dL την 1η μετεγχειρητική ημέρα, έναντι εκείνων με αλβουμίνη ορού > 2.0 g/dL.

2.4.γ Μετά ογκολογικές εγχειρήσεις:

Οι Nilsson και συν. (1980) έλεγξαν μετεγχειρητικά 59 ασθενείς με καρκίνωμα κόλου: σε 29 από αυτούς, οι οποίοι προεγχειρητικά εμφάνιζαν υποαλβουμιναιμία, χορηγήθηκαν 60 - 75 gr αλβουμίνης, ενώ οι υπόλοιποι 30 χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Την 4η μετεγχειρητική ημέρα, η τιμή αλβουμίνης ορού στην ομάδα των υποαλβουμιναιμικών ασθενών, στους οποίους είχε χορηγηθεί αλβουμίνη , ήταν μόνον κατά 5% μικρότερη της προεγχειρητικής, ενώ αντίθετα, η τιμή αλβουμίνης ορού στους μάρτυρες ήταν κατά 20% μικρότερη αυτής.

Σε προοπτική μελέτη των μετεγχειρητικών μεταβολών χοληστερίνης, οι Sun και συν. (1998) παρατήρησαν άμεση και σημαντική ελάττωση (κατά 30% περίπου) της αλβουμίνης και των λευκωμάτων ορού των ασθενών, ευθέως ανάλογη προς την διεγχειρητική απώλεια αίματος και αντιστρόφως ανάλογη προς την διεγχειρητική παρεντερική χορήγηση υγρών. Ταχεία αποκατάσταση του επιπέδου των ολικών λευκωμάτων ορού, αλλ΄ όχι και της αλβουμίνης παρατηρήθηκε μετά παρεντερική σίτιση των ασθενών, όπως προηγουμένως είχε αναφερθεί και από άλλους ερευνητές (Karlawish et al., 1994).

Συναφής, αλλ΄όχι ακριβώς επί του θέματος, δεδομένου ότι δεν αφορά ογκοχειρουργικές επεμβάσεις, είναι η προοπτική τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη των Hu και συν.(1998), σε 35 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις σπονδυλικής στήλης. Μετεγχειρητικά, στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε σημαντική ($p<0.025$) ελάττωση της αλβουμίνης ορού και παράλληλη αύξηση της συχνότητας επιπλοκών ($p<0.035$), εφ΄όσον δεν ελάμβαναν συμπληρωματική ολική παρεντερική διατροφή. Επίσης, οι Laluenta και συν. (2005), σε αναδρομική μελέτη των μεταβολών λευκωμάτων και αλβουμίνης, 24-48 ώρες μετά χειρουργικές επεμβάσεις στην σπονδυλική στήλη, σε 31 νεαρά άτομα (μέσης ηλικίας 18 ετών), χωρίς διατροφικά προβλήματα, παρατήρησαν στατιστικώς σημαντική ελάττωση της αλβουμίνης και των ολικών λευκωμάτων του ορού. Τέλος, κατά την 5η μετεγχειρητική ημέρα μετά αρθροπλαστική ισχίου, σε 220 ασθενείς με φυσιολογικά προεγχειρητικά επίπεδα αλβουμίνης, οι Pushkarish-May και συν. (1996) παρατήρησαν σημαντική ελάττωση της αλβουμίνης ορού (2.5+0.33 g/dL έναντι 4.04+0.37 g/dL, $p<0.01$), ασχέτως προς την ηλικία των ασθενών.

Επίσης, οι Lepage και συν. (1999), σε αναδρομική μελέτη τους, αναφέρουν στατιστικώς σημαντική ελάττωση κατά 8 - 23% ($p <0.01$) του επιπέδου αλβουμίνης ορού, την 3η μετεγχειρητική ημέρα μετά ηπατεκτομή (10 ασθενείς), κολεκτομή (7 ασθενείς) και πλαστική κοιλιοκήλης (9 ασθενείς).

Οι Gibbs και συν. (1999), σε ευρεία αναδρομική μελέτη τους, απο Νοσοκομεία του Συστήματος Απομάχων (Veterans Administration) των ΗΠΑ, παρατήρησαν σημαντική ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ορού (από 4.6 g/dL σε 2.1 g/dL) μετά εγχειρήσεις γενικής χειρουργικής. Η υποαλβουμιναιμία αυτή συνυπήρχε με αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας, από 10% σε 65%, και της μετεγχειρητικής θνησιμότητας, από 1 % σε 29 %. Ως εκ τούτου, ευνόητο είναι το συμπέρασμα τους ότι, το επίπεδο αλβουμίνης στον ορό των ασθενών αποτελεί τον καλλίτερο προγνωστικό δείκτη της μετεγχειρητικής εξέλιξής τους και συνιστούν την συχνότερη χρησιμοποίηση και αξιολόγησή του στην κλινική πράξη.

Ανάλογα υπήρξαν τα ευρήματα των Lobo και συν. (2002), κατά τον παράπλευρο έλεγχο επί εξαήμερο, των μετεγχειρητικών μεταβολών του επιπέδου αλβουμίνης, σε 20 ασθενείς, στα πλαίσια έρευνας της λειτουργικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, μετά εγχειρήσεις του παχέος εντέρου και την χορήγηση υγρών και χλωριούχου νατρίου.

Για την αξιολόγηση της μετεγχειρητικής υποαλβουλιναιμίας οι Duda και συν. (2003) καταμέτρησαν επί τετραήμερο την αλβουμίνη ορού καρκινοπαθών ασθενών μετά μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και παρατήρησαν ότι, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία εξαρτάται από το προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης ορού και την ηλικία των ασθενών, είναι ανάλογη προς την βαρύτητα και διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και είναι πλέον έκδηλη την 3η μετεγχειρητική ημέρα. Σ΄εκείνους τους ασθενείς, οι οποίοι προεγχειρητικά εμφάνιζαν υποαλβουμιναιμία, μετεγχειρητικά χορηγήθηκε διάλυμα αλβουμίνης, χωρίς όμως ουσιαστική αύξηση του επιπέδου αλβουμίνης ορού.

Επίσης, οι Yuan και συν. (2008), σε προοπτική μελέτη υποαλβουμιναιμικών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις γαστρεντερικού συστήματος, μετεγχειρητικά παρατήρησαν ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ορού ($\rho<0.01$), η οποία διατηρήθηκε και μετά την 7η μετεγχειρητική ημέρα.

Τέλος, οριακή ελάττωση των ολικών λευκωμάτων και της αλβουμίνης ορού παρατηρήθηκε σε 91 καρκινοπαθείς ασθενείς, κατά την 3η και 6η εβδομάδα μετά την έναρξη ακτινοθεραπείας, χημειοθεραπείας ή συνδυασμού τους με χειρουργική επέμβαση (Usharani et al., 2004).

2.4.δ Μετά σύνθετες εγχειρήσεις καρκίνου (εξεντερώσεις πυέλου):

Στους ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, μεγάλη σημασία έχει όχι μόνον η μετεγχειρητική ελάττωση της αλβουμίνης ορού, αλλά και το προεγχειρητικό επίπεδο αυτής. Παρ’όλα αυτά, ελάχιστες είναι οι σχετικές δημοσιεύσεις μέχρι σήμερα, προφανώς λόγω της σπανιότητας των σχετικών περιπτώσεων και, και κυρίως, των εγχειρήσεων. Πράγματι, στη σχετική βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μία δημοσίευση ελέγχου των μετεγχειρητικών μεταβολών αλβουμίνης μετά σύνθετες εγχειρήσεις κοιλίας (εξεντερώσεις πυέλου), ενώ σε μία προηγούμενη δημοσίευση, η οποία αφορά στον έλεγχο αιμοδυναμικών παραμέτρων, κατά την εκτίμηση των μεταβολών της κολλοειδο-ωσμωτικής πίεσης των ασθενών έγινε και καταγραφή των τιμών αλβουμίνης ορού. Ειδικότερα:

Οι Fiorica και συν. (1991), σε αναδρομική διερεύνηση 28 ασθενών, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε εξεντέρωση πυέλου για γυναικολογικά καρκινώματα, παρατήρησαν ταχεία

κατακρήμνιση της αλβουμίνης ορού, τουλάχιστον κατά 50%, αμέσως μετεγχειρητικά και για τις επόμενες 10 ημέρες ελέγχου, παρά την καθημερινή παρεντερική χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης σ΄αυτές. Κύριος όμως στόχος της μελέτης αυτής ήταν η σύγκριση των αποτελεσμάτων χορήγησης υπέρπυκνου διαλύματος αλβουμίνης σε δέκα ασθενείς και η σύγκρισή τους προς εκείνα δέκα οκτώ μαρτύρων.

Προηγουμένως, οι Orr και συν. (1988), είχαν προβεί σε προοπτική διερεύνηση πολλαπλών αιμοδυναμικών παραμέτρων, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (για 48 μόνον ώρες, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου της εγχείρησης), σε 31 ασθενείς με γυναικολογικά καρκινώματα, οι οποίες υποβλήθηκαν σε εξεντέρωση πυέλου. Οι ερευνητές, ως παράπλευρο εύρημα της μελέτης αναφέρουν στατιστικώς σημαντική ($p < 0.0048$) πτώση του επιπέδου αλβουμίνης ορού και σημαντική ($p<0.001$) αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών, κατά 4.6 – 15.9 %, ανάλογα με την διάρκεια της εγχείρησης.

2.5 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΥΠΟΑΛΒΟΥΜΙΝΑΙΜΙΑΣ

Υποαλβουμιναιμία παρατηρείται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, ήπατος, νεφρών, κλπ, σε εγκαυματίες και πολυτραυματίες, αλλά και μετά χειρουργικές επεμβάσεις, ανάλογα με τη βαρύτητα τους. Η υποαλβπουμιναιμίοα αυτή παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, κατά τη διάρκεια των οποίων, αλλά και μετά από αυτές, απαραίτητη είναι η αποκατάσταση των ελλειμάτων αλβουμίνης (Mullen et al., 1980). Αντίθετα, οι επιπτώσεις βαρειών χειρουργικών επεμβάσεων, στο επίπεδο ορού αλβουμίνης, σε καρκινοπαθείς ασθενείς ελάχιστα είναι γνωστές.

Η ενδογενής αλβουμίνη εμφανίζει ως γνωστόν πολυμερή ευεργετική δράση η οποία οφείλεται κυρίως στην διατήρηση της κολλοειδωσμωτικής πίεσης του αίματος και την πρόληψη της διαταραχής της ισορροπίας των υγρών, μεταξύ ενδαγγειακού και εξωαγγειακού χώρου, όπως πχ. συμβαίνει στο πνευμονικό οίδημα (Zetterstrom & Hedstrand, 1981; Nicholson et al., 2000; Vincent et al., 2003; Quinlan et al. 2004). Πλήν των ανωτέρω, η ελάττωση της αλβουμίνης στον ορό μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας και, ως εξ αυτής, σε περιπτωση χειρουργικών ασθενών, σε δυσμενή προ- ή μετεγχειρητική πρόγνωση (Lien et al., 2004). Για τον λόγο αυτό, θεωρείται απαραίτητη η χορήγηση σε υποαλβουμιναιμικούς ασθενείς συμπληρωματικής μετεγχειρητικής παρεντερικής ή εντερικής αγωγής ή/και διαλυμάτων αλβουμίνης (Lien et al., 2004).

Η γνώση των επιπτώσεων της υποαλβουμιναιμίας στην εξέλιξη και επιβίωση ασθενών γενικώς, και ειδικότερα, εκείνων πού υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις, επιβεβαιώνει την σημασία των μετεγχειρητικών μεταβολών του επιπέδου αλβουμίνης ορού για την συνολική εξέλιξη των ασθενών και, ως εξ αυτής, της ανάγκης της διερεύνησης και γνώσης τους, καθώς επίσης και της προληπτικής ή θεραπευτικής αντιμετώπισής τους.

Οι πιθανές επιπτώσεις της υποαλβουμιναιμίας στην πρόγνωση ασθενών είναι ευνόητες, εαν ληφθούν υπ΄όψη οι γνωστές ευεργετικές δράσεις της ενδογενούς αλβουμίνης του ορού σε ζωτικές λειτουργίες. Ως εκ της απουσίας των δράσεων αυτών, είναι γνωστό ότι, χαμηλά επίπεδα ολικών λευκωμάτων ή και αλβουμίνης στον ορό, αλλά και της εξαρτώμενης από αυτά

κολλοειδωσμωτικής πίεσης του αίματος, συνεπάγονται αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Οι συνέπειες της μετεγχειρητικής υποαλβουλιναιμίας περιλαμβάνουν δυσμενή επίδραση στις επουλωτικές διεργασίες, αύξηση της ευαισθησίας στο αιμορραγικό shock, αλλά και ανοσοκαταστολή και αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών λοιμώξεων (Naini et al., 1988; Dowelko & Nompleggi, 1991). Οι δυσμενείς αυτές επιπτώσεις της προεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας στην μετεγχειρητική εξέλιξη και, ειδικότερα, στην νοσηρότητα και θνησιμότητα ασθενών εξαρτώνται απόλυτα από το επίπεδο αλβουμίνης στον ορό (Dowelko & Nompleggi, 1991; Kudsk et al., 2003).

Ειδικά, οι Kudsk και συν. (2003) σε αναδρομική μελέτη τους αναφέρουν ότι, είναι απολύτως απαραίτητη η σχετική προεγχειρητική διερεύνηση και η προεγχειρητική /μετεγχειρητική διατροφική υποστήριξη ασθενών με επίπεδο αλβουμίνης ορού < 3.25 g/dL. Τούτο διότι, με βάση τα στοιχεία από την αναδρομική αυτή μελέτη, το προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης ορού ευρέθη αντιστρόφως ανάλογο προς την μετεγχειρητική νοσηρότητα, την διάρκεια νοσηλείας και την θνησιμότητα ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις του πεπτικού συστήματος. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα προκειμένου περί υπερήλικων ασθενών, στους οποίους συχνά παρατηρείται υποαλβουμιναιμία και υπολευκωματαιμία. Σχετικά, οι Takeushi και συν.(2004), σε αναδρομική μελέτη υπερηλίκων ασθενών, έδειξαν ότι, το επίπεδο αλβουμίνης ορού, σε ασθενείς άνω των 85 ετών, ήταν σημαντικά μικρότερο ($p<0.001$), από εκείνο ασθενών 75-84 ετών. Αντίθετα, και στις δύο ομάδες ασθενών, η θνησιμότητα ήταν αντιστρόφως ανάλογη προς την τιμή αλβουμίνης ορού ($p <0.0477$).

Κατά συνέπεια, η υποαλβουμιναιμία, η οποία είναι συχνή σε οξείες/βαρείες καταστάσεις, προδικάζει αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας, λόγω αύξησης της συχνότητας επιπλοκών (de Oca et al., 1992; Goldwasser & Feldman, 1997) και, από πολλούς, θεωρείται ως ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων νοσηρότητας των ασθενών (Lohsiriwat et al., 2008). Σχετικά, οι Llop και συν. (2001) μετά παρακολούθηση 1953 υποαλβουμιναιμικών ασθενών, διαπίστωσαν ότι, ακόμη και η χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροιφής σε αυτούς δεν βελτίωσε τον κίνδυνο νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Σχετικά, ο Delmore (1997) αναφέρει ότι, σοβαρή υποαλβουμιναιμία (<2.4 g/dL), ή και απώλεια σωματικού βάρους, μεγαλύτερη του 5% αυτού κατά μήνα, αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες κακής μετεγχειρητικής εξέλιξης χειρουργικών ασθενών και ότι, οι

δείκτες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή των ασθενών εκείνων, οι οποίοι θα πρέπει να υποβληθούν σε προεγχειρητική διατροφική υποστήριξη. Επίσης, οι McClave και συν.(1999), για κάθε ασθενή με αλβουμίνη ορού κάτω των 2.5 g/dL και απώλεια σωματικού βάρους, συνιστούν προεγχειρητική παρεντερική / εντερική υποστήριξη, επί 7-10 ημέρες, πριν από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.

Οι Cafiero και συν. (1989) σε αναδρομική μελέτη τους, παρατήρησαν και αναφέρουν αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων σε 63 ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν γιά καρκινώματα του πεπτικού σωλήνα, εφ΄όσον οι προεγχειρητικές τιμές αλβουμίνης, ολικών λευκωμάτων ή και σφαιρινών ορού ήσαν χαμηλές. Επίσης, οι Marrelli και συν. (2000) σε αναδρομική μελέτη υπερηλίκων ασθενών (>80 ετών), οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε εγχειρήσεις για καρκινώματα του γαστρεντερικού συστήματος αναφέρουν την προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία σαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Μεταγενέστερα, οι Anthony και συν. (2003), σε προοπτική μελέτη 97 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κολεκτομή για καρκίνωμα του κόλου, αναφέρουν την προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία, ως σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα μετεγχειρητικών επιπλοκών, ενώ οι Fouladiun και συν. (2007) θεωρούν ότι, η επιβίωση ασθενών είναι δυνατόν να προβλεφθεί ασφαλώς από το επίπεδο αλβουμίνης ορού και την απώλεια σωματικού βάρους.

Τα ανωτέρω έχουν ελεγχθεί με σειρά αναδρομικών μελετών. Χαρακτηριστικά, οι Seve και συν. (2006) σε μελέτη ασθενών με καρκίνωμα «αγνώστου πρωτοπαθούς» διαπίστωσαν ότι, το χαμηλό επίπεδο αλβουμίνης ορού αποτελεί τον πλέον ισχυρό δυσμενή προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Ανάλογα υπήρξαν τα ευρήματα των Vigano και συν. (2000) σε ασθενείς τελικού σταδίου, στους οποίους διαπιστώθηκε ότι, τιμή αλβουμίνης ορού κάτω των 3.5 gr/dL αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα δυσμενούς εξέλιξης, αλλά και των Lam και συν. (2007), οι οποίοι απέδειξαν ότι, η αλβουμίνη ορού είναι ένας ανεξάρτητος και ιδιαίτερα αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης, σε 170 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα πνεύμονος, ήπατος ή παχέος εντέρου.

Οι Aguilar - Nascimento και συν. (2007), με πρόσφατη προοπτική μελέτη σε 32 ασθενείς, έδειξαν ότι, προεγχειρητικές τιμές αλβουμίνης ορού <3.0 gr/dL, σε συνδυασμό με υψηλές τιμές CRP και IL-6 ορού, είναι αξιόπιστοι προγνωστικοί παράγοντες μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα αναδρομικής μελέτης των Leitch και συν.(2007),

ενώ σχετικά, οι Falconer και συν. (1995) είχαν παρατηρήσει προηγουμένως ότι, ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνωμα παγκρέατος και χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης, αλλά υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτείνης παρουσιάζουν κακή πρόγνωση.

Οι Dixon και συν. (2003), σε αναδρομικό έλεγχο ασθενών με καρκίνωμα κόλου, σταδίου IV, έδειξαν ότι, ασθενείς με επίπεδο αλβουμίνης ορού κάτω των 2.7 g/dL και CEA άνω των 275 ng/ml, έχουν σημαντικά μικρότερη επιβίωση, από εκείνους με επίπεδο αλβουμίνης άνω των 2.7 g/dL και CEA κάτω των 275 ng/ml. Πλέον πρόσφατα, οι Sun και συν. (2009), μετά αναδρομική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα παχέος εντέρου διαπίστωσαν ότι, το επίπεδο αλβουμίνης και CEA ορού, καθώς επίσης και το κλινικό στάδιο της νόσου αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της επιβίωσης των ασθενών.

Βάσει των ανωτέρω, σήμερα είναι κοινά αποδεκτή η γνώση ότι, η υποπρωτειναιμία, η υποαλβουμιναιμία και ο υποσιτισμός σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε μεγάλες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις, αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες δυσμενούς μετεγχειρητικής πορείας (Sungurtekin et al., 2004). Η άποψη αυτή επιβεβαιώθηκε και πλέον πρόσφατα, από αναδρομική μελέτη των Lohsiriwat και συν. (2008), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι, η προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων επιπλοκών, μετά την εγχειρητική αντιμετώπιση καρκινώματος ορθού. Τούτο διότι, η συχνότητα επιπλοκών σε 56 ασθενείς με προεγχειρητική υποαλβουλιναιμία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνην, ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα αλβουμίνης (37.5% έναντι 21.3%, $p<0.014$), με συνέπεια μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας (13 έναντι 10 ημέρες, $p<0.03$) των ασθενών αυτών.

Σχετικά, οι Beghetto και συν. (2009), σε όλως πρόσφατη δημοσίευση αναδρομικής μελέτης 434 ασθενών, παρατήρησαν ότι, η τιμή αλβουμίνης ορού αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο και μόνο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης νοσοκομειακών λοιμώξεων και θνησιμότητας. Επι πλέον, από την προοπτική μελέτη των Amar και συν. (2007) προκύπτει ότι, ασθενείς, οι οποίοι, μετά θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, εμφάνισαν φλεγμονώδεις επιπλοκές, είχαν χαμηλώτερο προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης ορού, από εκείνους χωρίς επιπλοκές (3.75 ± 0.65 έναντι 4.28 ± 0.33 gr/dL, $p<0.003$). Προηγουμένως, σε προοπτική μελέτη τους, οι Delgado-Rodriguez και συν. (2002) παρατήρησαν ότι, το προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης ορού ήταν αντιστρόφως ανάλογο πρός την νοσηρότητα, την διάρκεια νοσηλείας και την θνησιμότητα στους ελεγχθέντες ασθενείς και, μάλιστα, σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό ($p<0.001$), ώστε να αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της νοσηλείας τους.

Επίσης, ο έλεγχος της αλβουμίνης και CRP ορού, σε ασθενείς με ανέγχειρητο γαστροοισοφαγικό καρκίνωμα, έδειξε ότι, και οι δύο, αποτελούν ανεξάρτητους δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες εξέλιξης και επιβίωσης (Crumley et al., 2006). Πλέον πρόσφατα, σε προοπτικό έλεγχο ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών, οι Carriere και συν. (2008) διαπίστωσαν προγνωστική συνέργεια διατροφικών παραγόντων και δεικτών φλεγμονής και αυξημένο κίνδυνο πρωίμου θανάτου σε άνδρες με χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού και υψηλά επίπεδα CRP και IL-6 στον ορό.

Στον τομέα της καρδιοχειρουργικής, οι Rady και συν. (1997), σε αναδρομική μελέτη 325 ασθενών, οι οποίοι προεγχειρητικά παρουσίαζαν υποαλβουμιναιμία, παρατήρησαν ότι, μετεγχειρητικά εμφάνισαν αυξημένη συχνότητα οργανικών δυσλειτουργιών, λοιμώξεων και, ως εξ αυτών, μακράς νοσηλείας ή και θανάτων. Επίσης, σε μεταγενέστερες αναδρομικές μελέτες τους (Rady et al., 1998; Rady et al., 2001), απέδωσαν κυρία προγνωστική σημασία, γιά την εξέλιξη καρδιοχειρουργικών ασθενών, ηλικίας άνω των 75 ετών, στην προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία (<4.0 gr/dL). Ειδικά οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν αυξημένη νοσηρότητα (54%) και θνησιμότητα (8%). Στους ιδίους αυτούς ασθενείς, η πρόγνωση ήταν ακόμη περισσότερο δυσμενής, εφ΄όσον το χαμηλό επίπεδο αλβουμίνης ορού συνυπήρχε με μεγάλη απώλεια αίματος, μετάγγιση περισσοτέρων των 10 μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων, εγχειρητικό χρόνο άνω των 140 min και παράταση του χρόνου ισχαιμίας.

Ανάλογα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης ορού <3.5 g/dL και υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων ή αντικατάστασης καρδιακών βαλβίδων. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα, σε σύγκριση με εκείνους, οι οποίοι είχαν φυσιολογικά επίπεδα αλβουμίνης (Paison et al., 2000).

Οι Engelman και συν. (1999), με αναδρομική μελέτη τους, σε ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παρακαμπτήριες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, έδειξαν ότι, η υποαλβουλιναιμία (αλβουμίνη ορού <2.5 g/dL) και ο μικρός δείκτης μάζας σώματος (<20 kg/m2) συνυπήρχαν (ανεξάρτητα) με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών.

Στον τομέα της γενικής χειρουργικής / χειρουργικής ογκολογίας, χαμηλά προεγχειρητικά επίπεδα αλβουμίνης ορού, σε ασθενείς με καρκίνωμα κόλου, συνεπάγονται σημαντικά αυξημένο

(p <0.02) κίνδυνο νοσοκομειακών λοιμώξεων ή και θνησιμότητας (Delgado-Rodriguez et al., 2002), η συχνότητα των οποίων ευρέθη να ανέρχεται σε 70 % και 42%, αντίστοιχα, εφ΄όσον με την προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία συνυπήρχε και σημαντική απώλεια σωματικού βάρους (Hickman et al., 1980).

Οι Longo και συν.(2000), σε αναδρομική μελέτη τους, έδειξαν ότι, η προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία αποτελεί κυρία προγνωστική παράμετρο της μετεγχειρητικής εξέλιξης ασθενών, οι οποίοι χειρουργήθηκαν γιά καρκίνωμα παχέος εντέρου και επηρεάζει δυσμενώς την μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα τους. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν προηγούμενη δημοσίευση αναδρομικής μελέτης των Dailey και συν.(1997).

Επίσης, οι Su και συν. (1999), κατά την αναδρομική αναζήτηση των αιτίων της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας μετά ριζική παγκρεατο-δωδεκαδακτυλεκτομή, παρατήρησαν την ανεξάρτητη συμβολή των εξής (κατά σημασιολογική σειρά) παραγόντων: α) της τιμής αλβουμίνης ορού <3.0 g/dL, β) της ηλικίας άνω των 75 ετών και γ) της υπάρξεως θετικών αιμοκαλλιεργειών.

Οι Lien και συν. (2004) έλεγξαν την σημασία της προεγχειρητικής τιμής αλβουμίνης ορού σε δύο ομάδες ασθενών, χειρουργημένων λόγω καρκινώματος καρδιακής μοίρας στομάχου. Η πρώτη ομάδα περιλάμβανε ασθενείς με φυσιολογική προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης ορού (>3.5 g/dL), ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας εμφάνιζαν υποαλβουμιναιμία (<3.5 g/dL). Η περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, στις δύο ομάδες, ήταν 5.7% και 22.3%, αντίστοιχα. Επιπλέον, στους ασθενείς με φυσιολογική προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης ή ολικών λευκωμάτων ορού, η εξαιρεσιμότητα του καρκινώματος ήταν καλύτερη (p<0.001) και η πενταετής μετεγχειρητική επιβίωση τους, σαφώς μεγαλύτερη (38.4% έναντι 19.1%, p<0.0003) .

Πλέον πρόσφατα, οι Cengiz και συν. (2006), σε αναδρομική μελέτη 99 ασθενών, οι οποίοι χειρουργήθηκαν, λόγω καρκινώματος κόλου, απέδειξαν ότι, χαμηλά προεγχειρητικά επίπεδα αλβουμίνης ορού αποτελούν αξιόπιστο δυσμενή προγνωστικό δείκτη. Επίσης, οι McPhee και συν. (1998), σε αναδρομική μελέτη 75 ασθενών, οι οποίοι είχαν χειρουργηθεί γιά μεταστάσεις στην σπονδυλική στήλ, και, προεγχειρητικά, παρουσίαζαν υποαλβουμιναιμία ή υπολευκωματαιμία, παρατήρησαν στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπλοκών από το εγχειρητικό τραύμα.

Τέλος, οι El Tamer και συν. (2007), σε προοπτική μελέτη γυναικών, οι οποίες υποβλήθηκαν σε διαφόρους τύπους μαστεκτομής, παρατήρησαν ότι, μοναδικοί δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες επιπλοκών απο το τραύμα στις ασθενείς αυτές ήταν η υποαλβουμιναιμία και η παθολογική παχυσαρκία (BMI > 30).

2.6 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ

Η σημερινή ουσιαστική ελάττωση της νοσηρότητας ή ακόμη και της θνησιμότητας, μετά βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις, οφείλεται, εν μέρει μόνον, στις σύγχρονες εγχειρητικές μεθόδους και τεχνικές (Orr et al., 1982; Orr et al., 1983; Vermaas et al., 2007), κυρίως όμως, οφείλεται στην βελτίωση της μετεγχειρητικής υποστηρικτικής θεραπευτικής αγωγής, δηλαδή στην παρεντερική χορήγηση υγρών / ηλεκτρολυτών (Bozzetti et al., 2009; Kirby, 2012) .

Οι γνώσεις, ως προς την παρεντερική χορήγηση υγρών, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, εξελίσσονται συνεχώς. Κύριοι στόχοι της θεραπευτικής αυτής αγωγής είναι η αποκατάσταση των λευκωμάτων και, κυρίως, της αλβουμίνης ορού και, κατά συνέπεια, του κυκλοφορουμένου ενδαγγειακού όγκου, η εξασφάλιση φυσιολογικής κολλοειδωσμωτικής πίεσης του αίματος, η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, η ενυδάτωση και η ηλεκτρολυτική ισορροπία του οργανισμού, αλλά και η θερμιδική κάλυψη των διατροφικών αναγκών των ασθενών (Karlawish et al., 1994; Brown et al., 1988; Heyland et al., 2001; Heyland et al., 2003; Shaw & Forni, 2006; Bozzetti et al., 2009; Kirby, 2012).

Συνήθως, κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, παρατηρείται σημαντική υποαλβουμιναιμία, η οποία συνυπάρχει με αύξηση του σωματικού βάρους κατά 3.5% περίπου, γεγονός, το οποίο αποδίδεται κατά κύριο λόγο σε πιθανό οίδημα των ιστών και έξοδο υγρών και ηλεκτρολυτών προς τον εξωαγγειακό χώρο, όπου και κατακρατούνται, ενώ ανάλογη είναι και η μεταβολή των καρδιαγγειακών παραμέτρων (Wojtysiak et al., 1992; Dubois et al., 2006).

Το είδος των χορηγουμένων υγρών και ηλεκτρολυτών σε οξείες καταστάσεις (π.χ. σήψης, υποογκαιμίας, πολυτραυματισμών, κλπ) ή μετά βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας αποτελεί συχνά αντικείμενο διαφορετικών απόψεων και διαφωνιών. Σε κάθε περίπτωση όμως, στόχος της μετεγχειρητικής παρεντερικής αγωγής είναι η εξασφάλιση των καλυτέρων συνθηκών νεφρικής, καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, η οποία επιτυγχάνεται με την διατήρηση ικανού κυκλοφορουμένου όγκου και κολλοειδωσμωτικής πίεσης αίματος, αλλά και της ενυδάτωσης και ηλεκτρολυτικής ισορροπίας. Ολα των ανωτέρω ευνοούνται από την αποκατάσταση της υποαλβουμιναιμίας, η οποία συνήθως συνυπάρχει στις περιπτώσεις αυτές

(Hoye et al., 1972; Siegel et al., 1973; Abbott et al., 1983; Tayburn et al., 1986; de Vault, 1989; Karlawish et al, 1994; Kirby, 2012).

Ουσιαστικής σημασίας είναι η υποογκαιμία, η οποία είναι ιδιαίτερα συχνή στους χειρουργουμένους ασθενείς, ανάλογα πρός την βαρύτητα των εγχειρήσεων ή σε πολυτραυματίες ή και σε ασθενείς σε σήψη ή shock. Στις τελευταίες αυτές περιπτώσεις, η υποογκαιμία παρατηρείται χωρίς εμφανή απώλεια υγρών και είναι απότοκος αγγειοδιαστολής ή διαταραχής του ενδοθηλιακού φραγμού, η οποία οδηγεί σε διάχυτη τριχοειδική διαπήδηση λευκωμάτων ορού, και κυρίως, της αλβουμίνης (Boldt, 2003). Επίσης, μεγάλη απώλεια υγρών στους ασθενείς αυτούς είναι δυνατόν να προέρχεται από: 1) βλάβη των ενδοθηλίων, 2) αυξημένη διαβατότητα (διαπερατότητα) τους, 3) απώλεια πρωτεινών, επι πλέον της ως άνω διαπήδησής τους και 4) μετακίνηση υγρών από τον ενδαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο (Fleck et al., 1985). Συνέπεια των ανωτέρω είναι αιμοδυναμικές μεταβολές και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, οι οποίες οδηγούν σε βαθμιαία βλάβη των ιστών και, δυνητικά, σε λειτουργική έκπτωση πολλαπλών οργάνων (Boldt, 2003).

Λόγω των προαναφερθέντων, τα διαλύματα, τα οποία χορηγούνται παρεντερικά είναι θεμελιώδη για την αντιμετώπιση βαρέως πασχόντων ασθενών, οι οποίοι, ως εκ της βαρύτητας της πάθησής τους, νοσηλεύονται συνήθως σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Σήμερα, η έρευνα στον τομέα αυτόν στρέφεται όχι μόνον στην αποκατάσταση του κυκλοφορουμένου όγκου αίματος, αλλά και στην κάλυψη των θερμιδικών αναγκών των ασθενών, με στόχο την παρασκευή «ιδανικών» διαλυμάτων ολικής παρεντερικής διατροφής και, κυρίως, διαλυμάτων αμινοξέων και λιπιδίων ή λιπών, τα οποία καλύπτουν και τις θερμιδικές ανάγκες των ασθενών (Bozzetti et al., 2009; Kirby, 2012).

Για την αντιμετώπιση του ελλείμματος όγκου, το οποίο υπάρχει στις περιπτώσεις αυτές, χρησιμοποιούνται δύο κυρίως κατηγορίες παρεντερικών διαλυμάτων: α) τα κολλοειδή και β) τα κρυσταλλοειδή (ηλεκτρολυτικά κυρίως) διαλύματα.

Στην πρώτη κατηγορία (κολλοειδή διαλύματα), πλήν του πλάσματος ή αίματος, περιλαμβάνονται διαλύματα αλβουμίνης, αλλά και νεώτερα διαλύματα συνθετικών κολλοειδών. Εξ αυτών, η μετάγγιση αίματος έχει θεωρηθεί από ορισμένους ότι, συνοδεύεται από αρνητικές επιπτώσεις, ως προς την τελική επιβίωση των ασθενών, ιδίως καρκινοπαθών (Arnoux et al., 1988; Braga et al., 1992), ενώ, αντιθέτως, υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές σχετικά με την

ευεργετική δράση της παρεντερικής χορήγησης αλβουμίνης (Fiorica et al., 1991; Margarson & Soni, 1998; Sednrakyan et al., 2003).

Τα συνθετικά κολλοειδή διαλύματα (Hetastarch-HES,κλπ) συντελούν στην αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου και της κολλοειδωσμωτικής πίεσης (ΚΩΠ) του αίματος, δράση ανάλογη εκείνης των διαλυμάτων αλβουμίνης (Zetterstrom & Handstrand, 1981).

Χαρακτηριστικά, με πολυκεντρική μελέτη αποδείχθηκε ότι, η διεγχειρητική χρήση συνθετικών κολλοειδών συνεπάγεται μείωση των χορηγουμένων παρεντερικά υγρών και υποδιπλασιασμό των μετεγχειρητικών επιπλοκών (33% έναντι 51%, p=0.013). Ειδικότερα, μειώθηκαν οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα (7% έναντι 24%, p=0.007) και εκείνες των επουλωτικών διεργασιών των ιστών (16% έναντι 31%, p=0.04), αλλά και η θνησιμότητα των ασθενών (από 4.7% σε 0 %, p=0.12) (Brandstrup et al., 2003).

Παρά την ως άνω δράση τους, όμως, τα συνθετικά κολλοειδή διαλύματα θεωρείται ότι δεν εμφανίζουν ουσιαστική ευεργετική επίδραση στην νοσηρότητα των χειρουργουμένων ασθενών, δεδομένου ότι, στερούνται των γνωστών δράσεων της αλβουμίνης στην αποκατάσταση της λειτουργικότητας πολλαπλών οργανικών συστημάτων, την βελτίωση των επουλωτικών εξεργασιών των ιστών και την αποκατάσταση της υποαλβουμιναιμίας, η οποία είναι ιδιαίτερα συχνή και εκσεσημασμένη σε καρκινοπαθείς ασθενείς και, κυρία αιτία των περισσοτέρων επιπλοκών (Ernest et al., 1999; Alderson et al., 2000; Bozzetti, 2001; Bozzetti et al., 2003; Gianotti, 2006).

Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα, χορηγούμενα μόνα, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, προκαλούν πτώση της κολλοειδωσμωτικής πίεσης και υποαλβουμιναιμία, καθώς και έξοδο υγρών απο τον ενδαγγειακό προς τον εξωαγγειακό χώρο, στην περιφέρεια και τους πνεύμονες, γεγονός το οποίο δεν συμβαίνει με την χρήση αλβουμίνης ή συνθετικών κολλοειδών διαλυμάτων. Ως εκ τούτου, κυρία διαφορά μεταξύ των διαλυμάτων αλβουμίνης ή συνθετικών κολλοειδών και των συνήθων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων είναι ότι, τα πρώτα συμβάλλουν στην διατήρηση της κολλοειδωσμωτικής πίεσης (ΚΩΠ) και, ως εξ αυτής, για την διατήρηση της πνευμονικής, καρδιοαγγειακής και νεφρικής λειτουργίας και στην πρόληψη ή την ελαχιστοπόίηση της ανάπτυξης περιφερικού οιδήματος (Emerson, 1989; Ferguson et al., 1999).

Τα διαλύματα αλβουμίνης χρησιμοποιούνται από μακρού, σε άλλοτε άλλη πυκνότητα και δοσολογία για την θεραπευτική αντιμετώπιση βαρέως πασχόντων ασθενών (Finlayson,1980), Σύμφωνα με τις οδηγίες του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, US FDA) κύριες αποδεκτές ενδείξεις για την χρησιμοποίηση διαλυμάτων αλβουμίνης αποτελούν η υποογκαιμία, το shock, τα εγκαύματα, οι βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, οι βαρείς τραυματισμοί, η σήψη, η περιτονίτις ή οξεία παγκρεατίτις, η υποαλβουμιναιμία ή υποπρωτειναιμία διαφόρου αιτιολογίας, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπαρκείας, η αιμοδιάλυση, η οξεία νεφρίτιδα, η υπερχολερυθριναιμία, η οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ο ασκίτης (Prescribing information for Albumin (Human), License No,140, No 1281, No 744, No 850, No 8). Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, η χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης συνεπάγεται αύξηση της αλβουμίνης ορού (Foley et al., 1990), παράλληλα με την αύξηση του κυκλοφορουμένου όγκου αίματος (Rackow et al.,1983; Ernest et al.,1999), της κολλοειδωσμωτικής πίεσης, κλπ (Grundmann & Heistermann, 1985; Heyland et al., 2003).

Ειδικά, στους χειρουργικούς ασθενείς και, δεδομένων των αυξημένων απωλειών αλβουμίνης, αλλά και της μειωμένης σύνθεσής της, ακόμη και μετά εγχειρήσεις μειωμένης βαρύτητας (Barle et al., 2004), η χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης, μετά βαρείες ιδίως εγχειρήσεις κοιλίας, αίρει τις δυσμενείς επιδράσεις της μετεγχειρητικής υποαλβουλιναιμίας στις επουλωτικές διεργασίες των ιστών, στην ανταπόκριση στο αιμορραγικό shock, στην αποκατάσταση του μετεγχειρητικού ειλεού (Emerson, 1989; Prien et al., 1990; Woods & Kelly, 1993; Jones et al., 2003), αλλά και στη πρόκληση ανοσοκαταστολής και, ως εξ αυτής, στην αύξηση της συχνότητας μετεγχειρητικών λοιμώξεων (Naini et al., 1988; Emerson, 1989; Ferguson et al., 1999). Οι δυσμενείς αυτές επιπτώσεις της προεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας στην μετεγχειρητική εξέλιξη και, ειδικότερα, την νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών, εξαρτώνται απόλυτα από το επίπεδο αλβουμίνης στον ορό και δεν φαίνεται να επηρεάζονται σημαντικά από τα συνθετικά κολλοειδή διαλύματα (Kudsk et al., 2003).

Η χρησιμοποίηση διαλυμάτων αλβουμίνης για την αποκατάσταση του επιπέδου αλβουμίνης στον ορό και, ως εξ αυτής, του ενδοαγγειακού όγκου και της κολλοειδωσμωτικής πίεσης φαίνεται ευεξήγητη και δελεαστική, δεδομένου ότι, με τα διαλύματα αυτά, αποκαθίσταται η υπάρχουσα υποαλβουμιναιμία. Επί πλέον, με την χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης, βελτιώνεται η πρόγνωση των ασθενών, δεδομένου ότι, μειώνεται η μετεγχειρητική νοσηρότητα και, πιθανόν και, η θνησιμότητα τους (Bozzetti, 2001; Bozzetti et al., 2003; Sedrakyan et al., 2003; Vincent et al., 2004; Gianotti, 2006), παρ΄όλον ότι, το τελευταίο δεν

φαίνεται να γίνεται αποδεκτό από άλλους ερευνητές (Cook & Choi, 1999; Wikes & Navickios, 2001; Mahkovic-Hergpouth & Kompan, 2011).

Χαρακτηριστικά, οι Brown και συν. (1988), μετά τυφλή συγκριτική μελέτη 61 υποαλβουμιναιμικών ασθενών, παρατήρησαν ότι, η προσθήκη διαλύματος αλβουμίνης στην ολική παρεντερική διατροφή, είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της νοσηρότητας των ασθενών. Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώνεται και από μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων 27 δημοσιευμένων ερευνών, σύμφωνα με την οποία, μόνη η ολική παρεντερική διατροφή (χωρίς την προσθήκη διαλυματος αλβουμίνης) ελάχιστα μόνον επηρεάζει την μετεγχειρητική νοσηρότητα ασθενών (Heyland et al., 2001).

Ως προς την διάρκεια δράσης της αλβουμίνης οι Rehm και συν.(2001) απέδειξαν ότι, 30 λεπτά μετά την προεγχειρητική χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης 5%, σε 10 ασθενείς, μόνον 26% αυτού παρέμεινε στον ενδαγγειακό χώρο, και, ως εκ τούτου, δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές στην περιεκτικότητα του ορού σε ολικά λευκώματα. Επίσης, η ιδία ομάδα ερευνητών αναφέρει ότι, ανάλογη ήταν και η συμπεριφορά του συνθετικού κολλοειδούς διαλύματος Hetastarch, 30 λεπτά μετά την έγχυση του οποίου, στον ενδαγγειακό χώρο παρέμεινε ποσοστό μόνον 43%, από την χορηγηθείσα ποσότητα του διαλύματος (Rehm et al., 2001). Επί πλέον, οι Boldt και συν.(2006), σε τυχαιοποιημένη μελέτη, σύγκρισης μεταξύ της χορήγησης διαλύματος αλβουμίνης και συνθετικών κολλοειδών σκευασμάτων, σε 50 ασθενείς, διαπίστωσαν ότι, μόνον μετά την χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης, το επίπεδο ολικών λευκωμάτων διατηρείται ανεπηρέαστο, ενώ αυξάνεται σημαντικά ($p < 0.05$) εκείνο της ιντερλευκίνης-6 του ορού.

Παρά την προαναφερομένη ταχεία απομάκρυνση της εξωγενώς χορηγουμένης αλβουμίνης από τον ενδαγγειακό χώρο, μετ΄αυτήν κλινικά παρατηρείται σταθερή μετεγχειρητική πορεία των ασθενών, μικρότερη ανάγκη για χορήγηση υγρών (ελάττωση των απαιτουμένων ποσοτήτων κατά 50% περίπου), αυξημένη πίεση δεξιού κόλπου, διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση της διούρησης και ελάττωση του αποτόκου της κατακράτησης υγρών στον εξωκυττάριο χώρο οιδήματος των ιστών (Fiorica et al., 1991).

Οι Zetterstrom και Hedstrand (1981) διερεύνησαν τις διαφορές ως προς την αξία της μετεγχειρητικής χορήγησης διαλύματος αλβουμίνης 5% ή ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων, σε προοπτική μελέτη 18 ασθενών, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για ανεύρυσμα αορτής και αναφέρει ότι, στην ομάδα αλβουμίνης, για την διατήρηση της κολλοειδωσμωτικής πίεσης (ΚΩΠ)

απαιτήθηκε μικρότερος όγκος υγρών, ενώ στους ασθενείς – μάρτυρες, στους οποίους χορηγήθηκαν ηλεκτρολυτικά διαλύματα, η κολλοειδωσμωτική πίεση παρέμεινε ελαττωμένη κατά 60%, ακόμη και 8 ώρες μετεγχειρητικά. Ανάλογα ήσαν τα αποτελέσματα σε παρόμοια μελέτη, με χρήση διαλύματος αλβουμίνης 20%, μετά εγχειρήσεις κοιλίας (Zetterstrom,1981).

Σχετικά προς το θέμα αυτό, σε τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη συγκριτικής αξιολόγησης της χορήγησης διαλύματος αλβουμίνης 5% ή ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων, σε 86 παιδιά, ηλικίας 3 ημερών έως 4 ετών και σωματικού βάρους κάτω των 14 kg, τα οποία υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι Riegger και συν. (2002) παρατήρησαν ότι, η έγχυση διαλύματος αλβουμίνης είχε σαν αποτέλεσμα αρνητικό ισοζύγιο ύδατος, αύξηση της κολλοειδωσμωτικής πίεσης και του επιπέδου αλβουμίνης ορού, ελάττωση του αιματοκρίτου και, μικρή μόνο και παροδική, αύξηση του σωματικού βάρους, λόγω του περιορισμού της εξαγγείωσης υγρών.

Μεταγενέστερα, οι ερευνητές της ομάδας SAFE, με διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη χορήγησης διαλύματος αλβουμίνης 4 % ή ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων σε 2541 ασθενείς, υποαλβουμιναιμικούς (αλβουμίνη >2.5 gr/dL) απέδειξαν ότι, η χορήγηση αλβουμίνης, κατ΄ ουδένα τρόπο δεν αύξησε την θνησιμότητα των ασθενών (SAFE study investigators, 2004).

Οι επιπτώσεις της χορήγησης διαλυμάτων αλβουμίνης στην επιβίωση ασθενών αποτέλεσαν αντικείμενο πολλών μελετών, αλλά και επιστημονικών αντεγκλείσεων. Αιτία των τελευταίων ήταν η μετα-ανάλυση 24 τυχαιοποιημένων μελετών, από ερευνητική ομάδα της ασφαλιστικής εταιρείας Cochrane (Cochrane Injuries Group). Η ομάδα αυτή, παραγνωρίζοντας τα γνωστά οφέλη από την χορήγηση αλβουμίνης, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, τα διαλύματα αλβουμίνης όχι μόνον δεν ελαττώνουν την θνησιμότητα στους ασθενείς, στους οποίους χορηγούνται, αλλ΄ ίσως και να την αυξάνουν. Αξιοσημείωτο είναι ότι, η παρατήρηση αυτή δεν αφορούσε σε χειρουργικούς ασθενείς ή πολυτραυματίες, αλλ΄αποκλειστικά και μόνον σε εγκαυματίες και υποαλβουμιναιμικούς ασθενείς, συνεπεία χρονίων παθήσεων ήπατος, νεφρών, κλπ (Cochrane, 1998).

Η άποψη/δημοσίευση αυτή έτυχε πολλαπλής δυσμενούς κριτικής (Frame & Moiemen, 1998; Soni, 1998; Choi et al., 1999; Allison & Lobo, 2000; Boldt, 2003), λόγω σημαντικών σφαλμάτων μεθοδολογίας και, τελικά, απεδείχθηκε εσφαλμένη, από την ίδια ερευνητική ομάδα (Cochrane), η οποία ανασκεύασε το προηγούμενο δημοσίευμα της, δεδομένου ότι, τα ευρήματα

του δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερη νέα μετα-ανάλυση, μετά την προσθήκη 18 νέων, μελετών, σε εκείνες οι οποίες είχαν αναλυθεί αρχικά (Cochrane, 2000). Επίσης, τα αρχικά ευρήματα της ομάδας αυτής, δεν επαληθεύθηκαν και από οποιαδήποτε άλλη ερευνητική ομάδα (Wilkes & Navickis, 2001; Vincent et al., 2003; Dubois et al., 2004; Vincent et al., 2005).

Ειδικότερα, οι Wilkes και Navickis (2001), δημοσίευσαν διπλή/ανεξάρτητη μετα-ανάλυση 55 μελετών, οι οποίες αφορούσαν συνολικά 3504 ασθενείς και έκαναν σύγκριση μεταξύ αγωγής με κρυσταλλοειδή διαλύματα και χορήγηση μεγαλυτέρων ή μικροτέρων δόσεων αλβουμίνης. Κατά την ανάλυση των δεδομένων δεν παρατήρησαν διαφορές, από άπόψη θνησιμότητας, σε χειρουργικούς ασθενείς (27 μελέτες), εγκαυματίες (4 μελέτες), υποαλβουμιναιμικούς ασθενείς (5 μελέτες), ασθενείς με ασκίτη (5 μελέτες) και ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ίκτερο και σηπτικό ή υποογκαιμικό shock (8 μελέτες). Επίσης, από την μελέτη αυτή προέκυψε ότι, οι βαρύτερα πάσχοντες από τους ασθενείς, παρ΄όλο ότι, είχαν επιλεγεί για να τους χορηγηθούν κρυσταλλοειδή διαλύματα, πολύ συχνά, εξ ανάγκης, λόγω επιδείνωσης της κατάστασής τους, πήραν διαλύματα αλβουμίνης, ενώ ποτέ δεν συνέβη το αντίθετο, με τους ασθενείς, οι οποίοι είχαν επιλεγεί να πάρουν διάλυμα αλβουμίνης (Wilkes, Navickis,2001). Σε ανάλογα αποτελέσματα, ως προς την θνησιμότητα, κατέλήξαν αργότερα και οι Finfer και συν.(2004), με διπλή τυφλή μελέτη 6997 ασθενών Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, ηλικίας άνω των 18 ετών (Amanullah & Venkataraman, 2004)

Επίσης, οι Haynes και συν (2003), γιά να ελέγξουν την αξία της μετεγχειρητικής χορήγησης διαλυμάτων αλβουμίνης προέβησαν σε μετα-ανάλυση 79 τυχαιοποιημένων μελετών, σε 4755 συνολικά χειρουργικούς ασθενείς. Η χορήγηση αλβουμίνης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς είχε σαν αποτέλεσμα την άναγκη μικροτέρου όγκου υγρών μετεγχειρητικά, την αύξηση της κολλοειδωσμωτικής πίεσης (ΚΩΠ) και την ελάττωση της πιθανότητας πνευμονικού οιδήματος ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπαρκείας (ARDS). Σε ασθενείς γενικής χειρουργικής, εκτός από την ελάττωση των αναγκών σε υγρά, η χορήγηση αλβουμίνης είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της πιθανότητας πνευμονικού οιδήματος και την ταχύτερη κινητοποίηση του εντέρου, μετά την χειρουργική επέμβαση. Η χορήγηση αλβουμίνης επί υποαλβουμιναιμίας μείωσε την συχνότητα επιπλοκών, ενώ επί σήψης, συγκρινομένη προς την χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος (Haynes et al., 2003).

Βέβαια, θα πρέπει να ληφθεί υπ'όψη ότι, η μετα-ανάλυση στην περίπτωση αυτή είναι ιδιαίτερα επισφαλής, δεδομένου ότι, στις διάφορες δημοσιευμένες μελέτες, η χορήγηση της αλβουμίνης έγινε είτε διεγχειρητικά, είτε μετεγχειρητικά, είτε σε συνδυασμό με ηλεκτρολυτικά διαλύματα, ή η χορήγηση ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων συνδυάσθηκε με μετάγγιση αίματος ή πλάσματος, τα οποία και αυτά περιέχουν αλβουμίνη (McClelland,1998; Erstad, 1999; Cole, 1999; Sheldon, 1999; von Hoegen & Waller, 2001). Επιπλέον, σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες, ουδέποτε ελέγχθηκε η επίδραση της αλβουμίνης στην νοσηρότητα και την συχνότητα και βαρύτητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών, ως εξ αυτής (Fried et al., 2002).

Το κενό αυτό συμπληρώθηκε με την μετα-ανάλυση των Vincent και συν. (2003, 2004) 71 τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου των επιπτώσεων της χορήγησης αλβουμίνης ή ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων, σε 3782 χειρουργικούς ή οξέως πάσχοντες ασθενείς. Η μετα-ανάλυση αυτή έτυχε ευρείας αξιολόγησης, η οποία έδειξε ότι, η χορήγηση αλβουμίνης είχε ως αποτέλεσμα στατιστικώς σημαντική ελάττωση της νοσηρότητας των ασθενών, γεγονός το οποίο αντίκειται στα ευρήματα των προηγουμένων μελετών. Ειδικότερα, η χορήγηση αλβουμίνης ελάττωσε σημαντικά ($p<0.002$) τις μετεγχειρητικές επιπλοκές (risk ratio: 0.92; 95% CI: 0.86-0.98), σε σύγκριση προς 32 μελέτες, στις οποίες είχαν χορηγηθεί ηλεκτρολυτικά διαλύματα, με συνέπεια σαφώς μεγαλύτερο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών στους ασθενείς, που περιλαμβάνοντο σ΄αυτές (risk ratio: 0.77; 95% CI: 0.67-0.88). Ανάλογα παρατηρήθηκαν σε 20 μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκε μικρή δόση αλβουμίνης (risk ratio: 0.89; 95% CI: 0.80-1.00), αλλά και σε 19 μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση αλβουμίνης (risk ratio : 1.07, 95% CI: 0.96-1.20) (Vincent et al., 2004).

Επιπλέον, οι Dubois και συν (2006), σε τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη 100 υποαλβουμιναιμικών ασθενών (αλβουμίνη < 3.0 gr/dL), η οποία σχολιάζεται από τους Shaw και Forni (2006) απέδειξαν ότι, η χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης δεν επηρέασε μεν την θνησιμότητα και διάρκεια νοσηλείας των ασθενών, αλλ΄ είχε σαν αποτέλεσμα την βελτίωση των ζωτικών λειτουργιών τους, αύξησε σημαντικά τον δείκτη Sequential Organ Failure Assesment Score, SOFAS (3.1 ± 1.0 έναντι 1.4 ± 1.1 των ασθενών-μαρτύρων) και συνέτεινε στην μείωση, κατά 300%, της κατακράτησης υγρών στους ασθενείς αυτούς.

Σημαντική όμως ελάττωση (κατά 25%) της θνησιμότητας (2.47% έναντι 3.03%, $p<0.02$), μετά την χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης, σε σχέση με εκείνη, μετά χορήγηση συνθετικών κολλοειδών, παρατήρησαν και αναφέρουν οι Sendrakyan και συν. (2003), σε αναδρομική

διερεύνηση της θεραπευτικής αξίας τους, σε πληθυσμό 8984 συνολικά ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Η επιβεβαίωση της ασφάλειας στην χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης έγινε τελικά με την διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη πολυεθνική μελέτη της ερευνητικής ομάδας SAFE (Saline vs. Albumin Fluid Evaluation), σε 6045 υποογκαιμικούς ασθενείς Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, με επίπεδα αλβουμίνης ορού μεγαλύτερα ή μικρότερα των 2.5 gr/dL, αντίστοιχα. Με την μελέτη αυτή αποδείχθηκε ότι, η χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης 4% ή φυσιολογικού ορού, με στόχο μόνον την αποκαστάσταση του όγκου αίματος, δεν συνεπάγεται διαφορές ως προς την θνησιμότητα και διάρκεια νοσηλείας των ασθενών, αντικρουομένης έτσι απόλυτα της αρχικής μελέτης της ομάδας Cochrane (SAFE study investigators, 2004; Finfer et al., 2004; Amanullah & Venkataraman, 2004; ANZICS Clinical Trials Group, 2006).

Κυρίως όμως, η θεωρία της ομάδας Cochrane, περί υποτιθέμενης επικινδυνότητας της αλβουμίνης, κατακρημνίσθηκε από το γεγονός ότι, η ευρεία χρήση διαλυμάτων αλβουμίνης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, για μεγάλο χρονικό διάστημα, είχε ευεργετικά και ελάχιστα μόνον δυσμενή αποτελέσματα και, βέβαια, δεν προκάλεσε αύξηση της θνησιμότητας στους ασθενείς, στους οποίου χορηγήθηκε (Alderson et al., 2000; Rennie, 1998; Cole, 1999; Ferguson et al., 1999; Webb, 2000, McCoelland,1998; von Hoegen & Waller, 2001).

Τέλος, η θερμιδική υποστήριξη των ασθενών, η οποία όμως εκφεύγει των ορίων της μελέτης αυτής, αποτελεί μία άλλη πτυχή της ολικής παρεντερικής διατροφής, η οποία κυρίως αφορά την προεγχειρητική και την απώτερη μετεγχειρητική αντιμετώπιση χειρουργικών ασθενών. Προς τούτο, απολύτως απαραίτητη είναι η εξατομικευμένη εκτίμηση και γνώση των σχετικών αναγκών των ασθενών, για την θερμιδική κάλυψη τους, με κατάλληλα διαλύματα, και, ως εκ τούτου, σήμερα, η έρευνα στον τομέα αυτόν στρέφεται προς την παρασκευή «ιδανικών» διαλυμάτων ολικής παρεντερικής διατροφής και, κυρίως, διαλυμάτων αμινοξέων και λιπιδίων ή λιπών (Kirby, 2012).

Στους χειρουργικούς ασθενείς και, ιδίως, μετά από βαρείες σύνθετες πολυοργανικές εγχειρήσεις, σήμερα η ολική παρεντερική διατροφή προτιμάται να εφαρμόζεται κυρίως για όσο μετεγχειρητικό χρόνο δεν είναι δυνατή η χρησιμοποίηση του γαστρεντερικού συστήματος. (Margarson, Soni, 1998; Nehra et al.,1999; Simon, 2004; Akbarshahi et al., 2008). Μετέπειτα υποκαθίσταται βαθμιαία από εντερική διατροφή με ειδικά εμπλουτισμένα διαλύματα. Η αγωγή

αυτή προτιμάται σήμερα, διότι είναι περισσότερο «φυσιολογική» και εύκολη στην εφαρμογή της, στερείται των συχνών ειδικών επιπλοκών της παρεντερικής διατροφής και εμφανίζει μικρότερο κόστος. Ετσι, με την εντερική διατροφή, μειώνεται η νοσηρότητα και θνησιμότητα και βραχύνεται τελικά η νοσηλεία των ασθενών (Giannoti et al., 1997; Braga et al., 1998; Waltzberg et al., 1999; Braga et al, 2002; Heyland et al., 2003; Gramlich et al., 2004; Woien, Bjork, 2006; Wermeman, 2008; Wu et al., 2008; Jensen et al., 2011).

Συμπερασματικά, σήμερα, είναι αποδεδειγμένο και γίνεται αποδεκτό ότι, η χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης και ολικής παρεντερικής διατροφής ή και εντερικής διατροφής ελαττώνει τη μετεγχειρητική νοσηρότητα ή, ακόμη και, θνησιμότητα χειρουργικών ασθενών, ιδίως μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις (Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group, 1991; Sandstrom et al., 1993; Vemeulen et al., 1995; Torosian, 1999; Waltzberg et al., 1999; ASPEN Clinical Guidelines, 2002; Gianotti, 2006; Bozzetti et al., 2007; Stapleton et al., 2007; Bozzetti et al., 2009).

Ειδικότερα, σε σύγκριση προς την χορήγηση ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων, η προσθήκη διαλυμάτων αλβουμίνης, σε συνδυασμό ή όχι με ολική παρεντερική διατροφή, είναι απολύτως ευεργετική:

α) σε ασθενείς πού υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, υπερέχουσα κατά πολύ της έγχυσης συνθετικών κολλοειδών διαλυμάτων,

β) σε οξέως πάσχοντες υποογκαιμικούς, χειρουργικούς ή μή ασθενείς, και

γ) σε ασθενείς (ιδίως καρκινοπαθείς), οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες σύνθετες και πολυ-οργανικές χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας.

Στους ασθενείς αυτούς, η χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης, σε συνδυασμό ή μη, με την ενδεδειγμένη ειδική ολική παρεντερική διατροφή, ή και, την ειδική εντερική διατροφή, μετά την λειτουργική αποκατάσταση του γαστρεντερικού συστήματος, συμβάλλει ουσιαστικά στην ελάττωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών και της εν γένει νοσηρότητας ή, ακόμη και, της θνησιμότητας των ασθενών. Σημασία όμως έχει, ο καθορισμός των αναγκαίων, κατά περίπτωση, ποσοτήτων διαλυμάτων αλβουμίνης, ο οποίος αποτέλεσε έναυσμα της έρευνας αυτής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Σκοποί μελέτης

Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν η αξιολογηση των μετεγχειρητικών μεταβολών της αλβουμίνης ή και των λευκωμάτων του ορού σε χειρουργημένους καρκινοπαθείς ασθενείς.

Συγκεκριμένα, πρωτογενής ερευνητικός στόχος ήταν η συγκριτική αξιολόγηση των μεταβολών ολικών λευκωμάτων και αλβουμίνης ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες (ή απλές) εγχειρήσεις κοιλίας. Επιπλέον,

Δευτερογενείς ερευνητικοί στόχοι ήταν:

- Η αξιολόγηση της πιθανότητας εκδήλωσης μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας ή/και υποαλβουμιναιμίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας.
- Ο προσδιορισμός εκλυτικών παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας ή/και υποαλβουμιναιμίας, παρά την χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής.

Η αξιολόγηση των ανωτέρω είχε ως τελικό στόχο την εκτίμηση της αξίας της χορήγησης πλάσματος ή διαλυμάτων αλβουμίνης, προς μείωση της συχνότητας και βαρύτητας των μετεγχειρητικών επιπλοκών, ή/και της θνησιμότητας, σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, για την ριζική αντιμετώπιση εκτεταμένων καρκινωμάτων του γαστρεντερικού και ουροποιογεννητικού συστήματος.

3.2 Σχεδιασμός μελέτης

Έγινε προοπτική μελέτη (prospective cohort study) σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες σύνθετες ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις, για την αντιμετώπιση καρκινωμάτων του γαστρεντερικού και ουροποιογεννητικού συστήματος (ομάδα ασθενών με βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας) ή σε εγχειρήσεις κοιλίας, γενικής χειρουργικής, περιωρισμένης βαρύτητας (ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας). Κύριος παράγων έκθεσης (primary

exposure of interest) υπό αξιολόγηση ήταν η βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης. Πρωταρχική έκβαση (primary outcome of interest) υπό αξιολόγηση ήταν η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία ή υπολευκωματαιμία.

3.3 Αρχικός πληθυσμός μελέτης

Ως ασθενείς προς έλεγχο (αρχικός πληθυσμός μελέτης) επελέγησαν καρκινοπαθείς με εκτεταμένα πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή καρκινώματα κοιλίας (γαστρεντερικού η ουροποιογεννητικού συστήματος), οι οποίοι αποτελούν ιδιαίτερο πληθυσμό, με συχνά διατροφικά ελλείμματα και συνήθη υποαλβουμιναιμία / υπολευκωματαιμία, των οποίων οι δυσμενείς επιπτώσεις στην γενική πρόγνωση των ασθενών έχουν ιδιαίτερα μελετηθεί.

Στην μελέτη αυτή περιελήφθησαν καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν από την ίδια πάντοτε χειρουργική ομάδα σε μεγάλες, βαρείες ή εξαιρετικά βαρείες χειρουργικές δωεπεμβάσεις της Χειρουργικής Ογκολογίας ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας και νοσηλεύθηκαν στο Α΄ Χειρουργικό Τμήμα του Ειδικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Πειραιά – «ΜΕΤΑΞΑ», ειδικού νοσοκομείου τριτοβάθμιας φροντίδας. Τούτο διότι, η επιλογή του συγκεκριμένου πληθυσμού ασθενών θεωρήθηκε ότι συμβάλλει στην μείωση της πιθανής επίδρασης ενδεχομένων επιδημιολογικών σφαλμάτων, τα οποία λόγω της θεραπευτικής προσέγγισης ενέχονται στον συγκεκριμένο σχεδιασμό μελέτης, όπως π.χ. το σφάλμα αποκλεισμού (exclusion bias) και το σφάλμα ταξινόμησης (misclassification bias). Σημειώνεται ότι, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν αποκλειστικά σε ενδοτραχειακή γενική αναισθησία.

3.3α Ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας

Ως ομάδα ασθενών επελέγησαν καρκινοπαθείς με πρωτοπαθή ή, κυρίως, υποτροπιάζοντα κακοήθη νεοπλάσματα κοιλίας, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες σύνθετες ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις. Ως προς το είδος των χειρουργικών επεμβάσεων, στην έρευνα αυτή επελέγη η διερεύνηση του επιπέδου αλβουμίνης, λευκωμάτων και σφαιρινών ορού μετά από εξαιρετικά βαρείες λαπαρατομίες, δηλαδή σύνθετες εξαιρέσεις οργάνων - «εξεντερώσεις πυέλου».

Οι χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες έγιναν στους ασθενείς αυτούς, όπως αναφέρεται και ανωτέρω, συνίστανται σε σύνθετες εξαιρέσεις ιστών και οργάνων, για την ριζική αντιμετώπιση καρκινωμάτων (συνηθέστερα εξ υποτροπής) και, ανάλογα με την βαρύτητά τους, διακρίνονται σε βαρείες και εξαιρετικώς βαρείες επεμβάσεις. Συγκεκριμένα, στις βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση καρκινωμάτων του γαστρεντερικού συστήματος περιλαμβάνονται: (1) η κοιλιοπερινεϊκή εξαίρεση ορθού, (2) η χαμηλή πρόσθια εξαίρεση ορθού, (2) η εκτεταμένη ή συνθετη κολεκτομή, (3) η ηπατεκτομή, και (4) η ριζική άτυπη σύνθετη εξαίρεση καρκινωμάτων ελάσσονος πυέλου. Εξαιρετικά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση των ιδίων πρωτοπαθών ή δευτεροπαθών, κυρίως, καρκινωμάτων, χαρακτηρίζονται οι επεμβάσεις εκείνες, οι οποίες συνίστανται σε εκκένωση της ελάσσονος πυέλου με σύνθετη εξαίρεση πολλαπλών οργάνων και ιστών («εξεντερώσεις πυέλου»), οι οποίες, από απόψεως τεχνικής και εκτάσεως, διακρίνονται, κατά σειρά βαρύτητας, σε: α) ολική, β) προσθία και γ) οπισθία εξεντέρωση πυέλου.

Σύμφωνα με προσφατα στοιχεία (Nakafusa et al., 2004), οι εγχειρήσεις αυτές συνεπάγονται τριπλασία της συνήθους συχνότητα επιπλοκών και νοσηρότητα, από ότι οι απλές εγχειρήσεις για την έξαίρεση των ιδίων καρκινωμάτων. Μία από τις αιτίες της διαφοράς αυτής, ως προς την νοσηρότητα, είναι η μετεγχειρητική κατακρήμνιση της αλβουμίνης ορού.

Ιδιαίτερης σημασίας για τον ερευνητικό στόχο της μελέτης αυτής είναι οι εξαιρετικά βαρείες εγχειρήσεις «εξεντέρωσης πυέλου» (pelvic exenterations). Τούτο διότι, οι εγχειρήσεις αυτές, είναι πολυαίμακτες και μεγάλης χρονικής διάρκειας, δεδομένου ότι, συνίστανται σε ταυτόχρονη συνεξαίρεση καρκινωμάτων και πολλαπλών οργάνων (ορθό, παχύ έντερο, ουροδόχος κύστη, μήτρα-σάλπιγγες-ωοθήκες, κόλπος ή και αιδοίο ή προστάτης, κόκκυγας ή ιερό οστούν, κ.α.), και εικάζεται ότι, συνεπάγονται περισσότερο έντονες μετεγχειρητικές μεταβολές του επιπέδου αλβουμίνης ορού και, ως εκ τούτου, εκρίθησαν ιδιαίτερης σημασίας για τον ερευνητικό στόχο της μελέτης αυτής. Οι εγχειρήσεις όμως αυτές γίνονται ιδιαίτερα σπάνια και μόνον σε ολίγα εξειδικευμένα Κέντρα διεθνώς. Αυτή είναι η αιτία, πού στην προσιτή επιστημονική βιβλιογραφία υπάρχει μία μόνο δημοσίευση αξιολόγησης των μετεγχειρητικών μεταβολών αποκλειστικά της αλβουμίνης ορού, σε 28 μόνον ασθενείς με γυναικολογικά καρκινώματα, οι οποίες υπεβλήθησαν σε εξεντέρωση πυέλου, ενώ μία δεύτερη δημοσίευση, σε ανάλογο αριθμό ασθενών, αναφέρεται στις μεταβολές αιμοδυναμικών παραμέτρων και, ως

παράπλευρο μόνον εύρημα, στις μεταβολές του επιπέδου αλβουμίνης ορού, διεγχειρητικά και κατά το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο.

Μετεγχειρητικά, κατά την παρούσα έρευνα, όλοι οι ασθενείς και των δύο ομάδων έλαβαν παρεντερικά το σύνηθες σχήμα υγρών - ηλεκτρολυτών, ανάλογα με τον σωματότυπό τους, το είδος και την διάρκεια της εγχείρησης, κ.ά. Πλήν των ανωτέρω, στους ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες σύνθετες εγχειρήσεις, έγιναν εξατομικευμένα οι απαιτούμενες μεταγγίσεις αίματος και πλάσματος (FFP, fresh frozen plasma, σε ασκούς των 150 – 200 ml, εμπεριέχοντες 30-40 gr πρωτεινών), ανάλογα με την βαρύτητα της εγχειρήσεως και την απώλεια αίματος. Τέλος, στους ασθενείς της ομάδας αυτής, εχορηγούντο καθημερινά 50-100 gr διαλύματος αλβουμίνης 5 % ενδοφλεβίως, δεδομένου ότι, βάσει της αρχικής πιλοτικής εμπειρίας και βιβλιογραφικών δεδομένων, απολύτως αντιδεοντολογική εκρίθη η αποστέρρηση του ευεργετικού αυτού θεραπευτικού παράγοντος για την μετεγχειρητική εξέλιξη των ασθενών.

Η ενδεδειγμένη ολική παρεντερική διατροφή των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις έγινε εξατομικευμένα, ανάλογα με ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες και τις ειδικές θερμιδικές ανάγκες τους, ως εκ της μετεγχειρητικής εξέλιξής τους, κ.ά., με βάση τις σύγχρονες γνώσεις, ως προς τις θερμιδικές ανάγκες χειρουργικών ασθενών, δηλ. 30-35 Kcal/kg την ημέρα, υπό μορφή υδατανθράκων και λιπιδίων, σε αναλογία 50-70% και 20-30%, αντίστοιχα, με προσθήκη διαλυμάτων αμινοξέων (Waltzberg et al., 1999, Akbarshahi et al., 2008).

3.3β Ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας

Ως ομάδα ελέγχου (non-exposed group) επελέγησαν καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μικρότερης βαρύτητας χειρουργικές επεμβάσεις, με στόχο την παρηγορική αντιμετώπιση καρκινωμάτων του γαστρεντερικού συστήματος ή επιπλοκών τους και περιλαμβάνουν: (1) ερευνητικές λαπαροτομίες, (2) δημιουργία παρα φύσιν έδρας (κολοστομίας), (3) παρακάμψεις εντέρου, (4) αποκαταστάσεις κοιλιοκηλών, μετά ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις, (5) χολοκυστεκτομές, κ.ά επεμβάσεις κοιλίας.

3.4 Κριτήρια αποκλεισμού

Κανένα κριτήριο αποκλεισμού για συμμετοχή στην μελέτη δεν εφαρμόστηκε ως προς την ηλικία, το φύλο και άλλους κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες (πχ. ασφαλιστικό ταμείο, επάγγελμα, τόπο μόνιμης κατοικίας, κ.α.) των ασθενών.

Από τον αρχικό πληθυσμό της μελέτης αποκλείσθηκαν ασθενείς με α) οξείες χειρουργικές καταστάσεις ή τραύματα, β) εγκαύματα, γ) προυπάρχουσες ή συνυπάρχουσες παθήσεις, οι οποίες επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λευκωμάτων, όπως βαρεία καχεξία, παθήσεις ήπατος (κίρρωση, ηπατίτιδα, κλπ) ή νεφρών (πρωτεινουρία, κλπ) και δ) ασθενείς, σε χρονία αγωγή με κορτιζόνη ή/και ινσουλίνη.

Επίσης, από τον πληθυσμό της μελέτης αποκλείσθηκαν ασθενείς για τους οποίους για οποιονδήποτε λόγο δεν ήτο δυνατή η συνεχής εργαστηριακή εκτίμηση των τιμών αλβουμίνης, ολικών λευκωμάτων και σφαιρινών ορού για περισσότερο από μία (1) ημέρα μετεγχειρητικής νοσηλείας.

3.5 Τελικός πληθυσμός μελέτης

Συνολικά διερευνήθηκαν και καταγράφηκαν στοιχεία 115 καρκινοπαθών ασθενών. Για την ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας διερευνήθηκαν τα στοιχεία 81 χειρουργηθέντων ασθενών, εκ των οποίων 35 ήσαν γυναίκες και 46 ήσαν άνδρες. Η μικρή διαφορά κατανομής κατά φύλο του διερευνηθέντος πληθυσμού ασθενών οφείλεται αποκλειστικά και μόνον στο είδος της παθήσεώς τους, το οποίο προδικάζει το είδος και την βαρύτητα των χειρουργικών επεμβάσεων, στις οποίες υποβλήθηκαν και ουδόλως επηρεάζει τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής.

Ως ομάδα ελέγχου (non-exposed group) χρησιμοποιήθηκαν 34 καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις μικρότερης βαρύτητας. Τούτο, προς έλεγχο των τυχόν διαφορών, ως προς τις μετεγχειρητικές μεταβολές του επιπέδου αλβουμίνης, λευκωμάτων και σφαιρινών ορού, μεταξύ της ομάδας των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις και αυτών.

3.6 Συλλογή υλικού

Γιά την μελέτη των επιπτώσεων χειρουργικών επεμβάσεων στην περιεκτικότητα του ορού καρκινοπαθών ασθενών σε αλβουμίνη, λευκώματα και σφαιρίνες συνελέγησαν και χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία (αποτελέσματα αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων, ανθρωπομετρικές μετρήσεις, ενημερωτικά σημειώματα φακέλλων ιστορικού νοσηλείας, πρακτικά εγχειρήσεως, πρακτικά αναισθησίας, παθολογοανατομικές εξετάσεις, κλπ.). Τα στοιχεία αυτά ελήφθησαν από τους φακέλλους ιστορικού νοσηλείας των ασθενών και καταγράφηκαν, χωριστά για κάθε ασθενή, σε ειδικό συνοπτικό έντυπο, τόσον προεγχειρητικά, όσον και διεγχειρητικά, αλλά και, μετέπειτα, καθημερινά μετεγχειρητικά, επί οκταήμερον τουλάχιστον ή μέχρι της εξόδου του ασθενούς από το τμήμα νοσηλείας, διαφυλασσομένου πάντοτε του απορρήτου των προσωπικών δεδομένων των ασθενών.

Γιά την υλοποίηση της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ειδικό έντυπο, στο οποίο, γιά κάθε ένα απο τους ελέγχθέντες ασθενείς καταγράφηκαν τα εξής στοιχεία :
Στοιχεία ταυτότητος (αρχικά ονόματος - αριθμ.μητρώου)

- Φύλο – ηλικία
- Βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος (σε kg/m2)
- Ανατομική εντόπιση και ιστολογικός τύπος καρκινώματος
- Είδος εγχείρησης
- Βαρύτητα εγχείρησης
- Διάρκεια εγχείρησης
- Διεγχειρητική χορήγηση αίματος – πλάσματος – υγρών (σε μονάδες ή ml).

Γιά την εκτίμηση των μετεγχειρητικών μεταβολών της αλβουμίνης και των λευκωμάτων ορού στους ελεγχθέντες ασθενείς έγινε καθημερινή αιμοληψία και καταγραφή των τιμών των εξής παραμέτρων ορού :

- Αλβουμίνη ορού (σε g/dL, φυσιολ.τιμή 3.5 – 5.0 g/dL)
- Ολικά λευκώματα (σε g/dL, φυσιολ.τιμή 6.2 - 7.8 g)Σφαιρίνη (σε g/dL, φυσιολ.τιμή 1.9 – 3.3 g/dL)
- Πηλίκο αλβουμίνης/σφαιρίνης (A/G, φυσιολ.τιμή 1.2 – 2.5)

οι οποίες μετρήθηκαν αμέσως πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση, επί οκτώ ημέρες, τουλάχιστον.

Από τις υπόλοιπες αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις κατεγράφησαν οι εξής

- Αιμοσφαιρίνη
- Αιματοκρίτης
- Λευκά αιμοσφαίρια
- Ουρία (σε mg/dL, φυσιολ.τιμή 15 – 40 mg/dL)
- Κρεατινίνη (σε mg/dL, φυσιολ.τιμή 0.6 – 1,1 mg/dL)
- Σάκχαρο (σε mg/dL, φυσιολ.τιμή 70 – 105 mg/dL)
- γ-Γλουταμινική τρανσφεράση, γ - GT (σε U/L, φυσιολ.τιμή < 30 U/L)
- Τρανσαμινάση AST, SGOT (σε U/L, φυσιολ.τιμή 10 – 40 U/L)
- Τρανσαμινάση ALT, SGPT (σε U/L, φυσιολ.τιμή 10 - 35 U/L)
- Αλκαλική φωσφατάση (σε U/L, φυσιολ.τιμή 53 – 128 U/L)
- Χολερυθρίνη ολική (σε mg/dL, φυσιολ.τιμή 0.2 – 1.0 mg/dL)
- Χολερυθρίνη άμεση (σε mg/dL, φυσιολ.τιμή mg/dL)
- Κάλιο ορού (σε mmol/L, φυσιολ.τιμή 3.5 – 5.1 mmol/L)
- Νάτριο ορού (σε mmol/L, φυσιολ.τιμή 136 - 145 mmol/L)
- Χλωριούχα ορού (σε mmol/L, φυσιολ.τιμή 98 - 106 mmol/L)
- Ασβέστιο ορού (σε mg/dL, φυσιολ.τιμή 8.4 – 10.2 mg/dL)
- Φωσφόρος ορού (σε mg/dL, φυσιολ.τιμή 2.0 – 4.3 mg/Dl)
- Γαλακτική αφυδρογονάση – LDH (σε U/L, φυσιολ.τιμή 100 – 190 U/L)

Ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος έγινε αρχικά προεγχειρητικά, και, στην συνέχεια, κατά την ημέρα της εγχειρήσεως και μετεγχειρητικά, καθημερινά, επί 8 τουλάχιστον ημέρες ή μέχρι της εξόδου του ασθενούς, εφ΄όσον αυτή τυχόν συνέβη νωρίτερα.

Ο προσδιορισμός των αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων έγινε με χρήση των αυτομάτων αναλυτών του Αιματολογικού και Βιοχημικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου, ο έλεγχος της αξιοπιστίας των οποίων και η καταγραφή των αποτελεσμάτων τους έγινε όπως συνήθως.

Οι αιμοληψίες εγένοντο καθημερινά, την ιδία περίπου πρωινή ώρα (8-9 π.μ.).

Παράλληλα προς τα ανωτέρω κατεγράφοντο η διεγχειρητική και ημερησία χορήγηση αλβουμίνης, αίματος (πεπλυμένων ερυθρών), πλάσματος και κρυσταλλοειδών διαλυμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

4.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση των πρωτογενών δεδομένων πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή του στατιστικού προγράμματος SAS v.9. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις εφαρμόσθηκε το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας $p<0.05$.

Σχετικά με τις μεταβολές τιμών αλβουμίνης, λευκωμάτων και σφαιρινών αίματος μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στους ελεγχθέντες καρκινοπαθείς ασθενείς εφαρμόσθηκαν οι ακόλουθες στατιστικές μέθοδοι. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των συνεχόμενων μεταβλητών έγινε με την δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχόμενες μεταβλητές, οι οποίες δεν είχαν κανονική κατανομή, συγκρίθηκαν με την δοκιμασία Wilcoxon rank sum. Εκείνες με κανονική κατανομή, συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων των ασθενών, με την δοκιμασία t-test. Οι διχοτομημένες μεταβλητές συγκρίθηκαν με την δοκιμασία X^2.

Η δοκιμασία repeated measures of analysis of variance (RANOVA) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των μετεγχειρητικών τιμών των παραμέτρων της μελέτης. Η πιθανότητα της εκδήλωσης της μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ή/και υποπρωτεϊναιμίας αξιολογήθηκε με την μέθοδο Mantel-Haenszel. Η μονοπαραγοντική (univariate logistic regression analysis) και πολυπαραγοντική (multivariate logistic regression analysis) ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των πιθανών προ- και διεγχειρητικών παραγόντων κινδύνου, ως προς την εκδήλωση μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ή/και υποπρωτεϊναιμίας.

4.2 Υπολογισμός απαραίτητου πληθυσμού μελέτης

Για τον καθορισμό του απαραίτητου πληθυσμού της μελέτης εφαρμόσθηκε το πρόγραμμα EpiInfo 6. Βάσει των βιβλιογραφικών δεδομένων (Fiorica et al., 1991), των ορίων αξιοπιστίας 95% και ισχύος 90%, υπολογίσθηκε ότι, ο απαραίτητος πληθυσμός μελέτης, με αναλογία εκτεθειμένων – μη εκτεθειμένων ασθενών 1:2, είναι 34 καρκινοπαθείς ασθενείς με απλές επεμβάσεις κοιλίας και 8167 καρκινοπαθείς ασθενείς με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=101).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1. Πληθυσμός μελέτης

Συνολικά διερευνήθηκαν και καταγράφηκαν στοιχεία σε 115 καρκινοπαθείς ασθενείς, μέσης ηλικίας 66.0 ± 11.7 ετών (± σταθερή απόκλιση, ΣΑ) (εύρος ηλικίας: 23-85 έτη), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαρατομίες διαφόρου βαρύτητας. Από τους ασθενείς αυτούς, 81 (70.4%) υποβλήθηκαν σε βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις και 34 (29.6%) υποβλήθηκαν σε απλές επεμβάσεις κοιλίας μικρής βαρύτητας (βλ.Πίνακα 1).

Οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν διέφεραν, ως προς το φύλο (1.25 έναντι 1.12, p= 0.400), την ηλικία και τον δείκτη σωματικής μάζας (βλ.Πίνακα 1). Η στατιστικά ασήμαντη διαφορά κατανομής κατά φύλο του διερευνηθέντος πληθυσμού ασθενών είναι τυχαία και οφείλεται αποκλειστικά και μόνον στο είδος της πάθησής τους, το οποίο προδίκασε το είδος και την βαρύτητα των χειρουργικών επεμβάσεων, στις οποίες υποβλήθηκαν και ουδόλως επηρεάζει τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής.

Επίσης, οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν διέφεραν, ως προς τις προεγχειρητικές τιμές αλβουμίνης ορού, αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και λευκών αιμοσφαιρίων. Η μέση διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων ήταν διπλασία και πλέον στην ομάδα βαρειών χειρουργικών επεμβάσεων, παρά στην ομάδα σύγκρισης, ανάλογες δε ήταν και οι διαφορές, ως προς τον χορηγούμενο διεγχειρητικά όγκο αίματος, πλάσματος και κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (βλ.Πίνακα 1).

Ειδικότερα, στην ομάδα καρκινοπαθών ασθενών με βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις ο εγχειρητικός χρόνος ήταν 5.23 ± 2.17 ώρες και οι διεγχειρητικές απώλειες αποκαταστάθηκαν με μετάγγιση 4.32 ± 2.03 μονάδων αίματος, 5.29 ± 3.49 μονάδων πλάσματος και την χορήγηση 4.44 ± 2.00 λίτρων ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων (βλ. Πίνακα 1).

Στην ομάδα καρκινοπαθών ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας (ομάδα σύγκρισης), ο εγχειρητικός χρόνος ήταν 2.00 ± 1.10 ώρες και, σε όλους τους ασθενείς, πλήν επτά, διεγχειρητικά χορηγήθηκαν μόνον ηλεκτρολυτικά διαλύματα (2.12 ± 0.88 λίτρα). Στους υπολοιπομένους επτά ασθενείς απαραίτητη ήταν η μετάγγιση 1.83 ± 0.75 μονάδων αίματος και

1.60 ± 0.05 μονάδων πλάσματος (βλ. Πίνακα 1). Κατά την μετεγχειρητική περίοδο, σε κανένα από τους ασθενείς της ομάδας αυτής δεν χρειάσθηκε να χορηγηθεί αίμα, πλάσμα ή αλβουμίνη, ενώ ταχύτατα άρχισε η επανασίτιση τους.

Οι τιμές όλων των υπολοίπων βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων (βλ. Κεφάλαιο 3^{ο}, Μεθοδολογία Μελέτης: Συλλογή υλικού), των οποίων έγινε καθημερινός έλεγχος στην διάρκεια της έρευνας, κυμάνθηκαν σε φυσιολογικά όρια.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της έρευνας

	Συνολικά (n=115)	**Βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας (n=81)**	**Απλές εγχειρήσεις κοιλίας (n=34)**	**p**
Αρρενες, n (%)	63 (54.8%)	45 (55.5%)	18 (52.9%)	0.400 †
Ηλικία (μέση τιμή ± ΣΑ)	66.0 ± 11.7	67.1 ± 11.2	64.7 ± 11.2	0.100 ‡
Δείκτης Μάζας Σώματος (μέση τιμή kg/m^2± ΣΑ)	21.2 ± 3.3	21.1 ± 3.2	21.8 ± 3.5	0.418 ‡
Προεγχειρητικές τιμές :				
Αιμοσφαιρίνη (μέση τιμή g/dL ± ΣΑ)	11.9 ± 2.0	11.7 ± 2.1	12.3 ± 1.8	0.182 ‡
Αιματοκρίτης (μέση τιμή ± ΣΑ)	36.3 ± 5.6	36.0 ± 5.6	37.2 ± 5.3	0.325 ‡
Λευκά αιμοσφαίρια (μέση τιμή ± ΣΑ)	7587 ± 2748	7188 ± 2244	7744 ± 2921	0.381 ‡
Αλβουμίνη ορού (μέση τιμή g/dl ± ΣΑ)	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.6	4.3 ± 0.5	0.603 ‡
Διεγχειρητική αγωγή				
Αίμα, μονάδες (μέσος αριθμός ± ΣΑ)	4.1 ± 3.0	4.3 ± 3.0	1.8 ± 0.8	0.014 ‡
Πλάσμα, μονάδες (μέσος αριθμός ± ΣΑ)	5.0 ± 3.5	5.3 ± 3.5	1.6 ± 0.6	0.003 ‡
Διάλυμα Ringer's, L (μέσος όγκος ± ΣΑ)	4.0 ± 2.0	4.4 ± 2.0	2.1 ± 0.9	<0.0001 ‡
Διάρκεια επέμβασης, μέση (ώρες ± ΣΑ)	4.6 ± 2.4	5.2 ± 2.2	2.0 ± 1.1	<0.0001 ‡

† Δοκιμασία X^2 p

‡ Δοκιμασία Wilcoxon p

5.2 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΟΛΙΚΩΝ ΛΕΥΚΩΜΑΤΩΝ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΑΡΕΙΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ

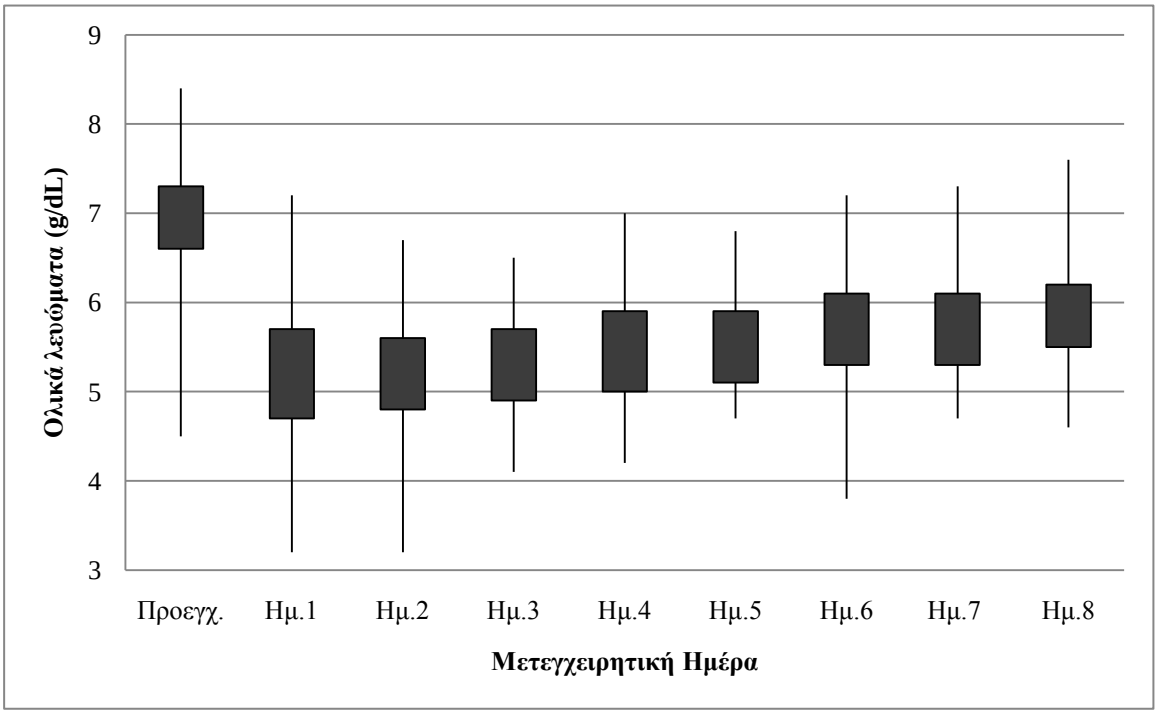
5.2.α Απόλυτες μεταβολές ολικών λευκωμάτων ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς

Η μέση τιμή (και σταθερή απόκλιση.ΣΑ) των ολικών λευκωμάτων ορού, τόσο προεγχειρητικά, όσο και μετεγχειρητικά, κατά τις οκτώ ημέρες της έρευνας, στις ομάδες καρκινοπαθών ασθενών με βαρείες ή απλές επεμβάσεις κοιλίας παρουσιάζονται στα σχηματογραφήματα 1α και 1β. Σημειώνεται ότι, κατά την προεγχειρητική μέτρηση, η μέση τιμή ολικών λευκωμάτων ορού στην ομάδα ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις δεν διέφερε σημαντικά, από εκείνη της ομάδας ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλές επεμβάσεις κοιλίας (βλ. Πίνακα 2).

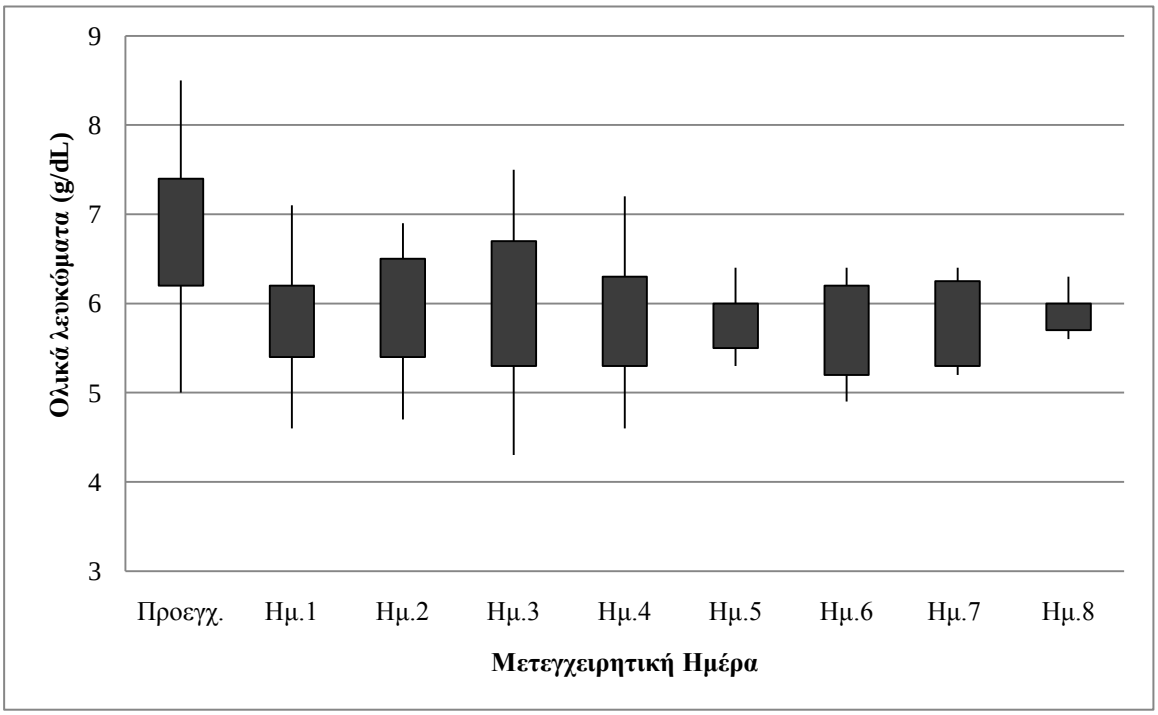
Το επίπεδο ολικών λευκωμάτων ορού κατακρημνίσθηκε και στις δύο υπό έλεγχο ομάδες ασθενών την 1η μετεγχειρητική ημέρα (βλ. σχηματογράφημα 2). Μετέπειτα, καθ΄όλη την ελεγχόμενη μετεγχειρητική περίοδο, τα επίπεδα ολικών λευκωμάτων ορού στην ομάδα ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις, ήσαν πάντοτε κατώτερα εκείνων, τα οποία ευρέθησαν στους ασθενείς μετα απλές λαπαρατομίες, με εξαίρεση την 6η μετεγχειρητική ημέρα, κατά την οποία δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών της παρούσας έρευνας (βλ. Πίνακα 2).

Συγκεκριμένα, η πτώση του επιπέδου των ολικών λευκωμάτων ορού στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα ήταν κατακόρυφη ($p<0.001$) (βλ. Πίνακα 2 και σχηματογράφημα 2). Επιπλέον, στην ομάδα καρκινοπαθών ασθενών, κατά την 2η έως και την 4η μετεγχειρητική (ΜΤΧ) ημέρα, η διαφορά ολικών λευκωμάτων ορού (σε απόλυτες τιμές) μεταξύ των ομάδων ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας, και των ασθενών της ομάδας σύγκρισης υπήρξε στατιστικώς σημαντική (2η ΜΤΧ ημέρα: $p=0.001$, 3η ΜΤΧ ημέρα: $p<0.0001$ και 4η ΜΤΧ ημέρα: $p<0.0001$, αντίστοιχα) (βλ. Πίνακα 2). Αντίθετα, κατά την έκτη και εβδόμη μετεγχειρητική ημέρα, ηι μέση τιμή ολικών λευκωμάτων ορού, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ

των δύο ως άνω ομάδων ασθενών, και παρέμειναν πάντοτε σε χαμηλότερο επίπεδο από εκείνο της προεγχειρητικής περιόδου (βλ. Πίνακα 2).



Σχηματογράφημα 1α: Κατανομή τιμών ολικών λευκωμάτων ορού (μέση τιμή ± ΣΑ) προ- και μετ-εγχειρητικά μετά βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς (n=81).

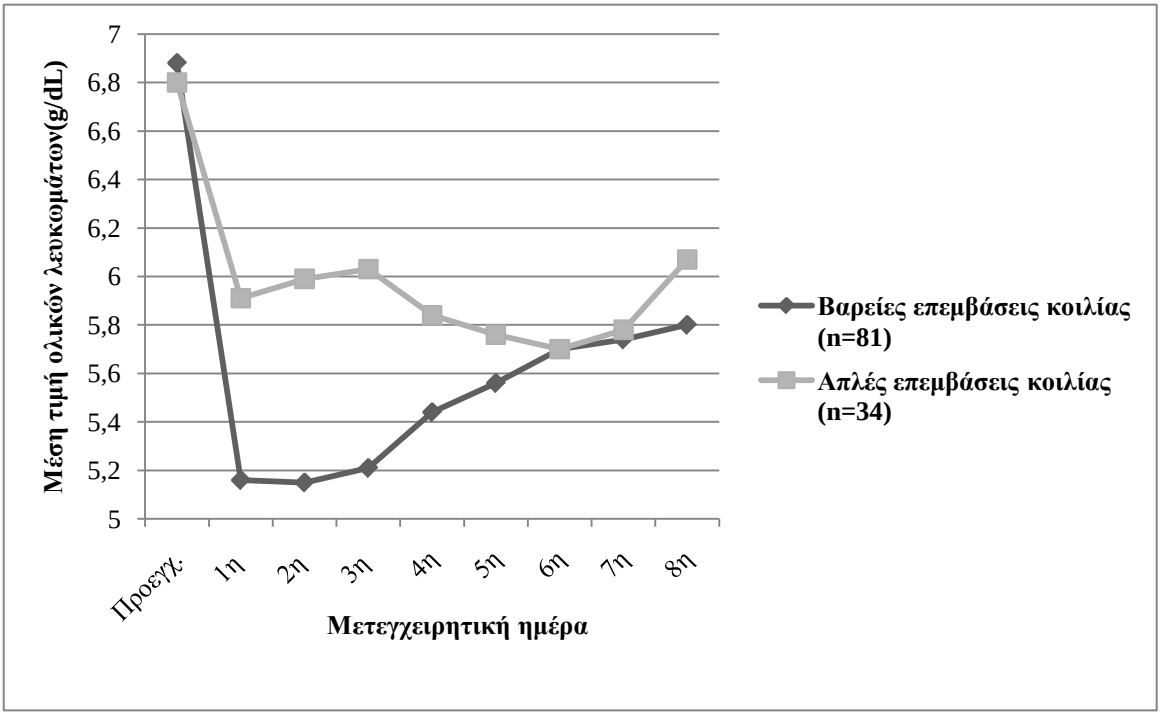


Σχηματογράφημα 1β: Κατανομή τιμών ολικών λευκωμάτων ορού (μέση τιμή ± ΣΑ) προεγχειρητικά και μετά απλές επεμβάσεις κοιλίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς (n=34).

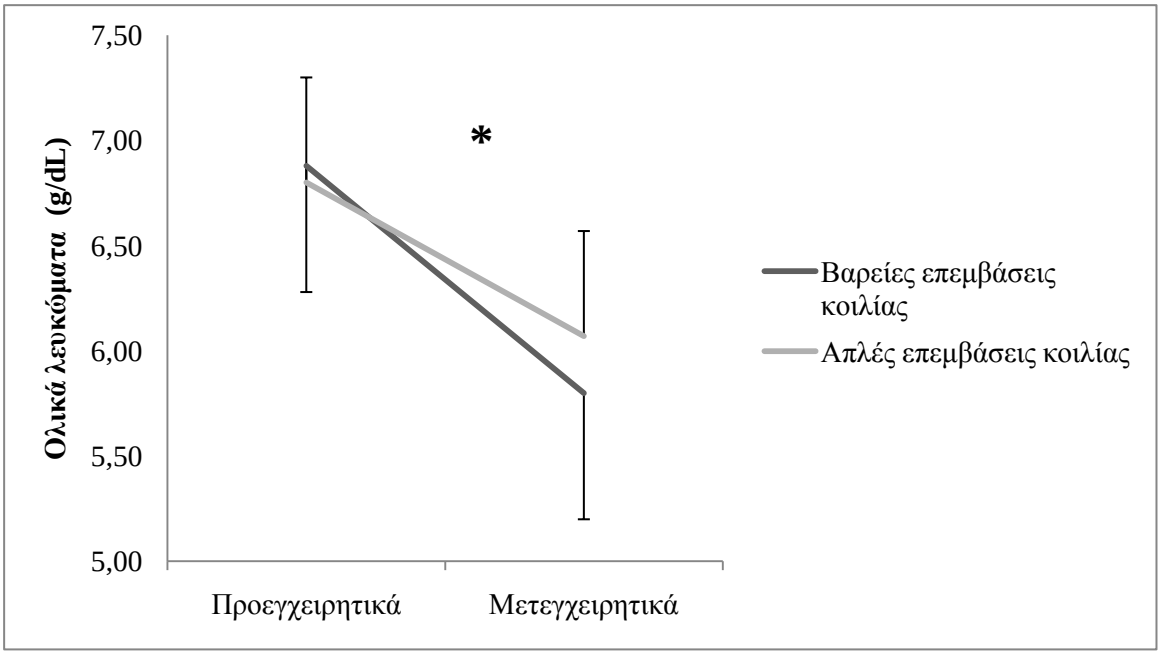
Πίνακας 2. Σύγκριση μετεγχειρητικών τιμών ολικών λευκωμάτων ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς με βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

	Βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81)	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34)**	**F-value‡**	**p‡**
Προεγχειρητική ημέρα [a]	6.88 ± 0.66	6.80 ± 0.80		0.590†
Μετεγχειρητική ημέρα [a]				
1η	5.16 ± 0.88	5.91 ± 0.60	18.63	<0.001
2η	5.15 ± 0.69	5.99 ± 0.65	23.89	<0.001
3η	5.21 ± 0.54	6.03 ± 0.73	32.69	<0.0001
4η	5.44 ± 0.58	5.84 ± 0.67	17.93	<0.0001
5η	5.56 ± 0.52	5.76 ± 0.40	11.58	0.001
6η	5.70 ± 0.52	5.70 ± 0.57	3.41	0.069
7η	5.74 ± 0.60	5.78 ± 0.57	6.41	0.015
8η	5.80 ± 0.67	6.07 ± 0.48	13.81	0.001

[a] Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή (g/dL) ± ΣΑ
† Δοκιμασία Wilcoxon p
‡ ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις



Σχηματογράφημα 2. Μετεγχειρητικές τιμές ολικών λευκωμάτων (μέση τιμή ± ΣΑ) σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες (σε σύγκριση με απλές) επεμβάσεις κοιλίας.



Σχηματογράφημα 3. ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της μέσης τιμής (± ΣΑ) των ολικών λευκωμάτων ορού προεγχειρητικά και την 8η μετεγχειρητική ημέρα σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες ή απλές επεμβάσεις κοιλίας (F-value: 13.81; p=0.001).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, μετεγχειρητικά, στην ομάδα ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις, (σε αντίθεση προς την ομάδα ασθενών μετά απλές επεμβάσεις), η τιμή ολικών λευκωμάτων ορού ουδέποτε αποκαταστάθηκε στο προεγχειρητικό επίπεδο, αλλά αντίθετα, στο τέλος της περιόδου ελέγχου (8η μετεγχειρητική ημέρα) ανευρέθη κατά 14.3% κατώτερη αυτού (F-value: 13.81; p=0.001) (βλ. σχηματογράφημα 3).

5.2.β Εκατοστιαία μεταβολή ολικών λευκωμάτων ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι μετεγχειρητικές μεταβολές (σε απόλυτες τιμές) των ολικών λευκωμάτων ορού σε ασθενείς με βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας. Σημειώνεται ότι, παρατηρήθηκαν αρνητικές μεταβολές των τιμών ολικών λευκωμάτων ορού, σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο, και στις δύο ομάδες ασθενών. Όμως, οι μεταβολές αυτές ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας καθόλη την διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης τους για τους σκοπούς της μελέτης.

Στο σχηματογράφημα 4 απεικονίζεται η επί τοις εκατό μεταβολή της μέσης τιμής των ολικών λευκωμάτων ορού, η οποία παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών υπό αξιολόγηση. Σημειώνεται ότι, η προεγχειρητική μέση τιμή των ολικών λευκωμάτων ορού και στις δύο ως άνω ομάδες ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ή σε απλές εγχειρήσεις, δεν ευρέθη να διαφέρει στατιστικά σημαντικά. .

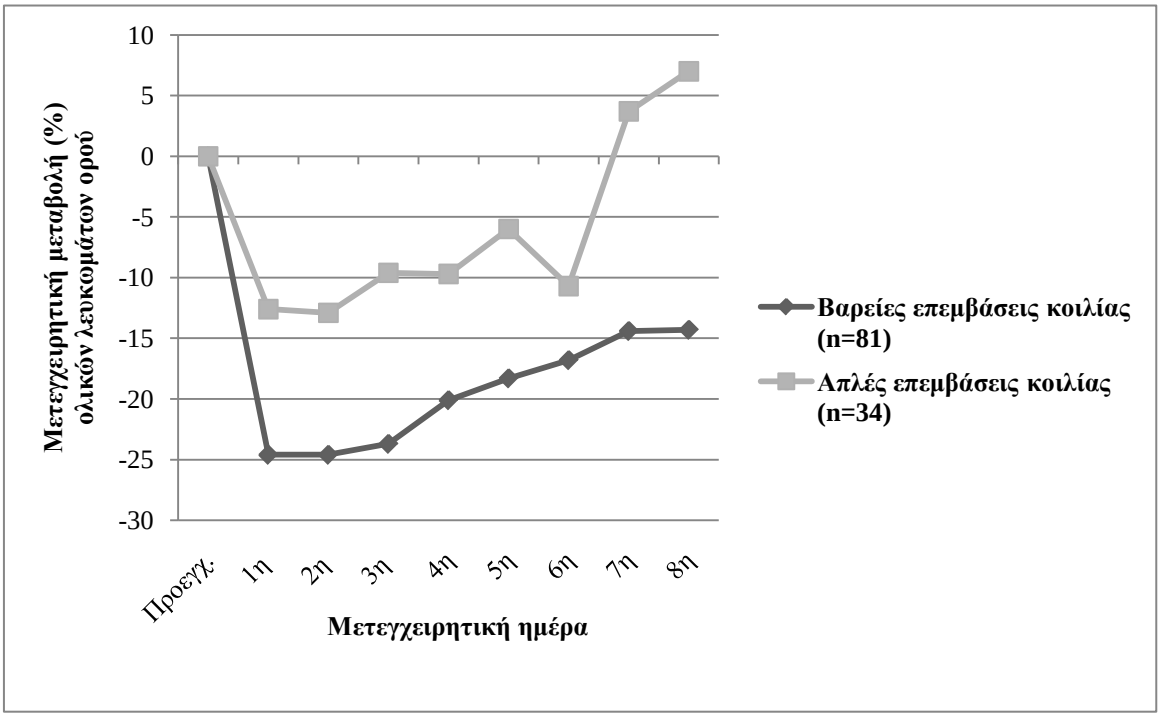
Στην ομάδα ασθενών με απλές εγχειρήσεις κοιλίας η μεγαλύτερη εκατοστιαία μεταβολή της μέσης τιμής ολικών λευκωμάτων ορού (άνω του -12.4%) παρατηρήθηκε κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Επιπρόσθετα, η εκατοστιαία μετεγχειρητική μεταβολή των ολικών λευκωμάτων ορού στην ομάδα αυτή ασθενών διατηρήθηκε κάτω του -5.8%, μέχρι και την έκτη μετεγχειρητική ημέρα, μετά την οποία, το επίπεδο των ολικών λευκωμάτων ορού εξισώθηκε προς εκείνο της προεγχειρητικής περιόδου.

Πίνακας 3. Σύγκριση μετεγχειρητικών μεταβολών (σε απόλυτες τιμές) των ολικών λευκωμάτων ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

Μετεγχειρητική ημέρα [a]	**Βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81)**	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34)**	**p †**
1η	-1.7 ± 1.0	-0.9 ± 0.7	<0.0001
2η	-1.7 ± 0.8	-0.8 ± 0.6	<0.0001
3η	-1.6 ± 0.7	-0.8 ± 0.6	<0.0001
4η	-1.4 ± 0.7	-0.5 ± 0.6	<0.0001
5η	-1.3 ± 0.7	-0.4 ± 0.6	0.0003
6η	-1.1 ± 0.8	-0.4 ± 0.7	0.014
7η	-1.0 ± 0.8	0.0 ± 0.7	0.007
8η	-1.0 ± 0.8	0.2 ± 0.6	0.003

[a] Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή μεταβολής ± ΣΑ σε σχέση με την προεγχειρητική ημέρα

† Δοκιμασία Wilcoxon p



Σχηματογράφημα 4: Μετεγχειρητική εκατοστιαία μεταβολή (%) των ολικών λευκωμάτων ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

Στους ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας, η μεγαλύτερη εκατοστιαία (%) μεταβολή της τιμής των ολικών λευκωμάτων ορού παρατηρήθηκε επίσης κατά την 1η μετεγχειρητική ημέρα (βλ. Πίνακα 4), οπότε ήταν άνω του -20%. Η μεταβολή αυτή, διατηρηθηκε και κατά τις τέσσερεις αρχικές μετεγχειρητικές ημέρες και ήταν πάντοτε διπλάσια ή και τριπλάσια εκείνης των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις μικρότερης βαρύτητας ($p< 0.0001$).

Επίσης, την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, παρατηρήθηκε ότι, στους ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, η επί τοις % μεταβολή της τιμής ολικών λευκωμάτων ορού, σε σύγκριση πρός εκείνη, η οποία καταμετρήθηκε προεγχειρητικά, ήταν της τάξεως του - 24.5%, δηλαδή διπλασία εκείνης, η οποία παρατηρήθηκε στην ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας ($p<0.0001$). Επίσης, σε σύγκριση με την προεγχειρητική περίοδο, η εκατοστιαία μεταβολή ολικών λευκωμάτων ορού σε ασθενείς με βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις παρέμεινε σε επίπεδο κάτω του -15.0%, μέχρι και το πέρας της μετεγχειρητικής παρακολούθησης (8η μετεγχειρητική ημέρα) και διέφερε σημαντικά, από εκείνη, η οποία παρατηρήθηκε στην ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4. Σύγκριση μετεγχειρητικών μεταβολών (επί τοις % της προεγχειρητικής τιμής) των τιμών ολικών λευκωμάτων ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

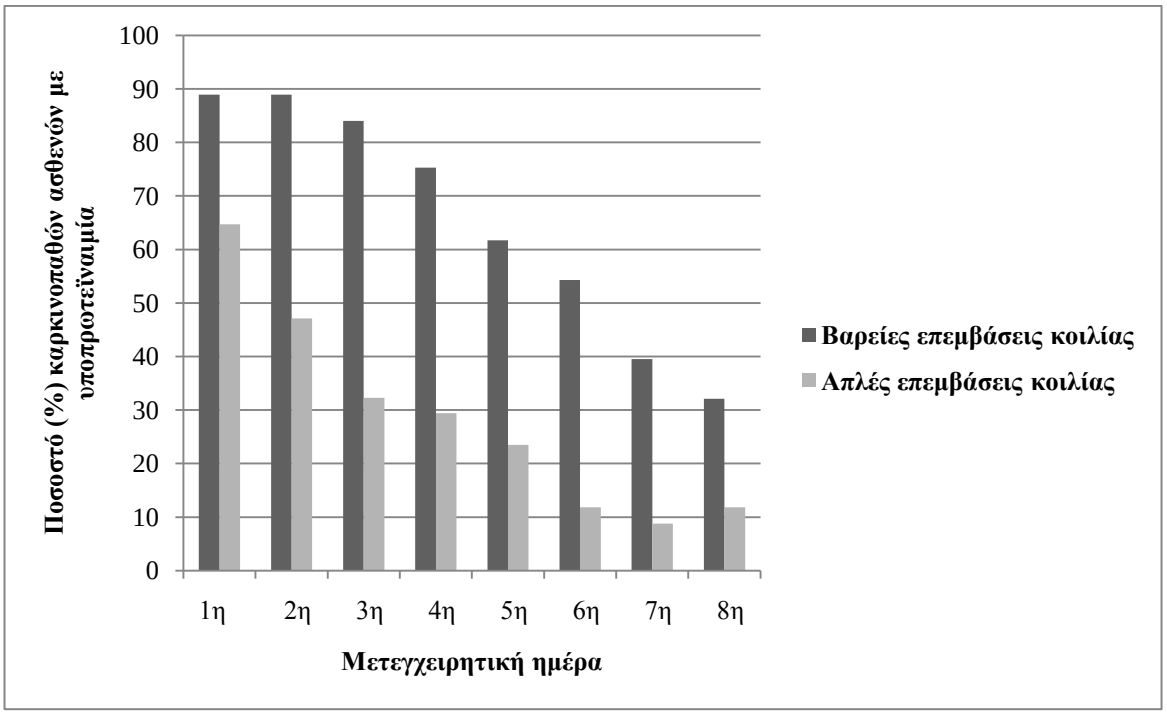
Μετεγχειρητική ημέρα [a]	**Βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81)**	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34)**	**p †**
1η	-24.6 ± 13.0	-12.6 ± 9.2	<0.0001
2η	-24.6 ± 11.4	-11.9 ± 12.4	<0.0001
3η	-23.7 ± 9.1	-9.6 ± 9.5	<0.0001
4η	-20.1 ± 9.5	-9.7 ± 6.4	<0.0001
5η	-18.3 ± 10.4	-6.0 ± 10.5	0.002
6η	-16.8 ± 9.1	-10.7 ± 8.0	0.056
7η	-14.4 ± 13.4	3.7 ± 13.1	0.020
8η	-14.3 ± 12.4	7.0 ± 11.0	0.006

[a] Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ποσοστού μεταβολής (%) ± ΣΑ σε σχέση με την προεγχειρητική ημέρα

† Δοκιμασία Wilcoxon p

5.2.γ Πιθανότητα μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας

Το πλείστον των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, παρουσίασαν υπολευκωματαιμία από την 1η μέχρι και την 6η μετεγχειρητική ημέρα (βλ. σχηματογράφημα 5).



Σχηματογράφημα 5. Ποσοστό καρκινοπαθών ασθενών με μετεγχειρητική υποπρωτεϊναιμία μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας

Η υποπρωτειναιμία αυτή ήταν 11.32-πλασία κατά την 2η μετεγχειρητική ημέρα (95% ΔΕ: 3.43-37.40) απ΄ ότι στην ομάδα ασθενών μετά απλές επεμβάσεις κοιλίας και, μεγίστη, την 3η μετεγχειρητική ημέρα (ΣΚ: 30.57 95% ΔΕ: 5.44-171.83). Ειδικά, στους ασθενείς αυτούς, η συχνότητα υποπρωτειναιμίας ήταν μεγαλύτερη καθ'ολη την διάρκεια της μελέτης, από ότι ευρέθη στην ομάδα ασθενών μετά απλές επεμβάσεις κοιλίας, ενώ μετά την 5η μετεγχειρητική ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές, μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Πάντως, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, ποσοστό 61.5% (16/26) των ασθενών, οι οποίοι εμφάνιζαν υπολευκωματαιμία, ακόμη και κατά την 8η μετεγχειρητική ημέρα, είχαν υποβληθεί στην πλεον εκτεταμένη των χειρουργικών επεμβάσεων (ολική εξεντέρωση πυέλου) (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5. Πιθανότητα εκδήλωσης μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

Μετεγχειρητική ημέρα	**Βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας (n=81) n (%)**	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34) n (%)**	**Σχετικός Κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)**
1η	72 (88.9%)	22 (64.7%)	3.53 (1.31-9.53)
2η	72 (88.9%)	16 (47.1%)	11.32 (3.43-37.40)
3η	68 (84.0%)	11 (32.3%)	30.57 (5.44-171.83)
4η	61 (75.3%)	10 (29.4%)	4.95 (1.23-19.89)
5η	50 (61.7%)	8 (23.5%)	0.61 (0.06-5.86)
6η	44 (54.3%)	4 (11.8%)	2.00 (0.31-13.01)
7η	32 (39.5%)	3 (8.8%)	1.23 (0.11-14.23)
8η	26 (32.1%)	4 (11.8%)	1.32 (0.19-9.35)

5.2.δ Παράγοντες κινδύνου μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίες

Από τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής προκύπτει ότι, οι παράμετροι, οι οποίες εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση προ- και δι-εγχειρητικά με την μετεγχειρητική υπολευκωματαιμία είναι η ηλικία, η προεγχειρητική τιμή λευκωμάτων ορού και η βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης. Καμμία άλλη από τις παραμέτρους, οι οποίες εξετάσθηκαν, δεν συνδυάζεται με μετεγχειρητική υπολευκωματαιμία. Επι πλέον, η πολυπαραγοντική ανάλυση (multivariate regression analysis) των αποτελεσμάτων της έρευνας αυτής, έδειξε επίσης ότι, στους καρκινοπαθείς ασθενείς, ως προγνωστικοί παράγοντες μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας ήταν η ηλικία, το προεγχειρητικό επίπεδο λευκωμάτων και η βαρύτητα/διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6. Προ- και δι-εγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς, μετά από βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

	Μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression)		**Πολυπαραγοντική ανάλυση (multivariate regression)**	
	ΣΚ (95% ΔΕ)	**p**	**ΣΚ (95% ΔΕ)**	**p**
Ηλικία (έτη)	1.05 (1.01-1.09)	0.012	1.04 (1.00-1.08)	0.037
Φύλο (άρρεν/ θήλυ)	1.10 (0.52-2.34)	0.800	-	-
Προγχειρητική τιμή ολικών λευκωμάτων ορού (g/dL)	0.45 (0.24-0.84)	0.012	0.46 (0.23-0.92)	0.029
Διεγχειρητική αγωγή :				
Αίμα, μονάδες	1.18 (0.94-1.48)	0.161	-	-
Πλάσμα,μονάδες	1.05 (0.88-1.26)	0.586	-	-
Διάλυμα Ringer's, L	1.18 (0.91-1.52)	0.210	-	-
Διάρκεια επέμβασης (ώρες)	1.20 (0.98-1.48)	0.084	-	-
Είδος επέμβασης	2.84 (1.24-6.47)	0.013	2.65 (1.01-6.95)	0.048

5.3 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΑΡΕΙΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ

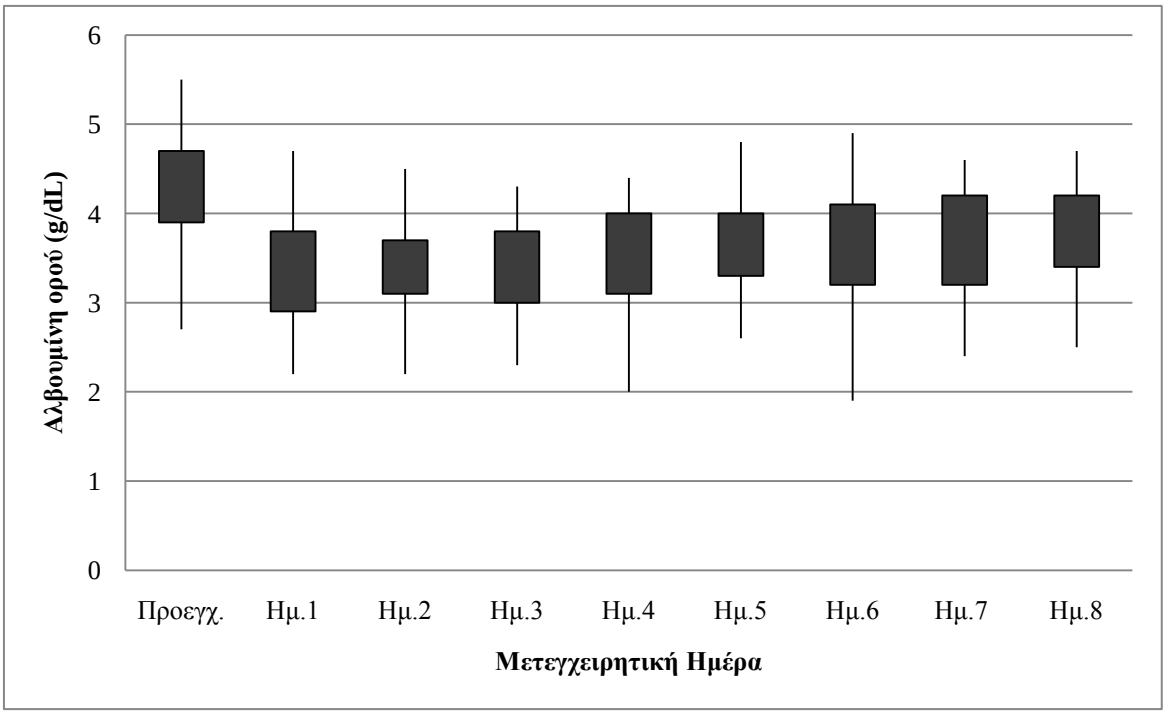
5.3.α Απόλυτες μεταβολές αλβουμίνης ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς

Για τους σκοπούς της μελέτης, καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν οι τιμές αλβουμίνης ορού προ- και μετεγχειρητικά, στους ασθενείς υπό μελέτη, τουλάχιστον μέχρι την 8η μετεγχειρητική ημέρα, ή και μέχρι το πέρας της νοσηλείας τους.

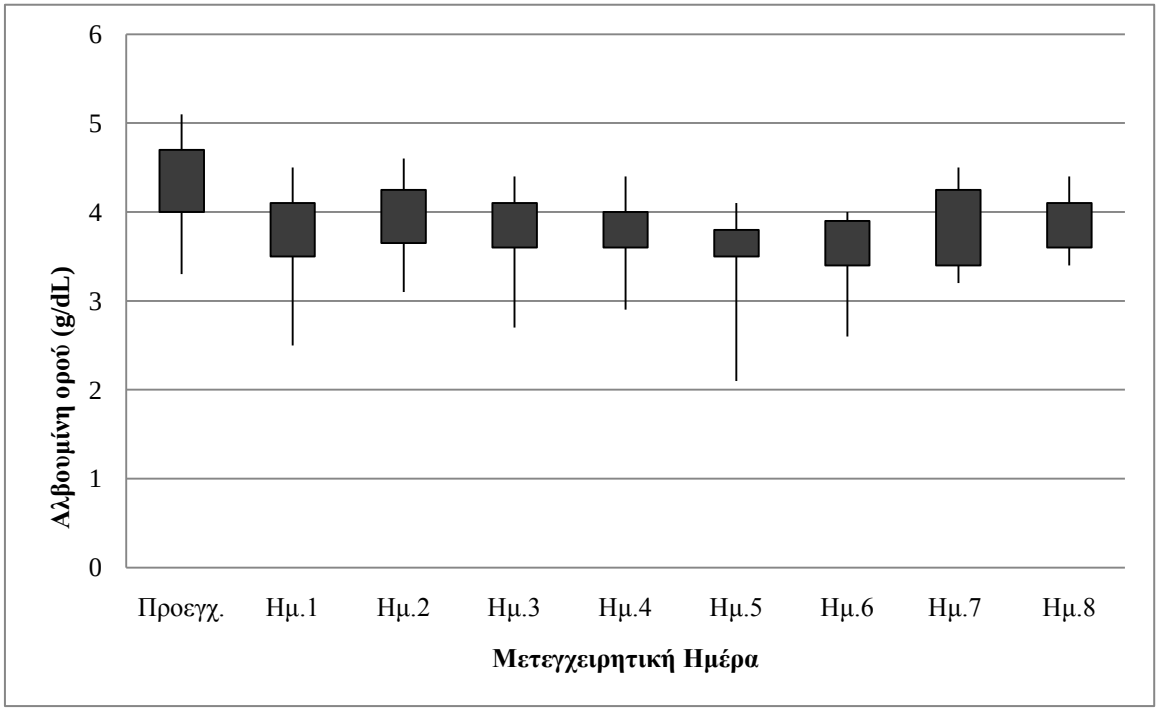
Στα σχηματογραφήματα 6α και 6β παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και οι διακυμάνσεις των τιμών αλβουμίνης ορού, κατά την προ- και μετεγχειρητική περίοδο, στις ομάδες ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις (βλ. σχηματογράφημα 6α) ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας (βλ. σχηματογράφημα 6β) και διερευνήθηκαν στα πλαίσια της μελέτης αυτής. Καταφανές είναι ότι, και στις δύο ομάδες των υπό αξιολόγηση ασθενών, παρατηρήθηκε μεγάλη πτώση της μέσης τιμής αλβουμίνης ορού, ιδιαίτερα κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα.

Για την αξιολόγηση των μετεγχειρητικών μεταβολών της αλβουμίνης ορού, στις ομάδες εκτεθειμένων και μη καρκινοπαθών ασθενών σε βαρείες επεμβάσεις κοιλίας κεχωρισμένα, συγκρίθηκε η μέση απόλυτη τιμή της κάθε μετεγχειρητικής ημέρας, προς εκείνη της προεγχειρητικής περιόδου. Στον Πίνακα 7 καταγράφονται, οι μέσες τιμές αλβουμίνης ορού (απόλυτες τιμές) και στις δύο ελεγχόμενες ομάδες καρκινοπαθών ασθενών, οι οποίες απεικονίζονται και στο σχηματογράφημα 7.

Σημειώνεται ότι, προεγχειρητικά, στους ελεγχθέντες καρκινοπαθείς ασθενείς, η μέση τιμή αλβουμίνης ορού σε εκείνους, οι οποίοι μετέπειτα υποβλήθηκαν σε βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (4.24 ± 0.56 g/dL), δεν διέφερε σημαντικά από εκείνη της ομάδας ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλές επεμβάσεις κοιλίας (4.31 ± 0.49 g/dL, p=0.532) (βλ. Πίνακα 7).



Σχηματογράφημα 6α: Κατανομή τιμών αλβουμίνης ορού (μέση τιμή ± ΣΑ), προ- και μετ-εγχειρητικά, σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81).



Σχηματογράφημα 6β: Κατανομή τιμών αλβουμίνης ορού (μέση τιμή ± ΣΑ), προ- και μετ-εγχειρητικά μετά από απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34).

Πίνακας 7. Σύγκριση μετεγχειρητικών μέσων τιμών αλβουμίνης ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

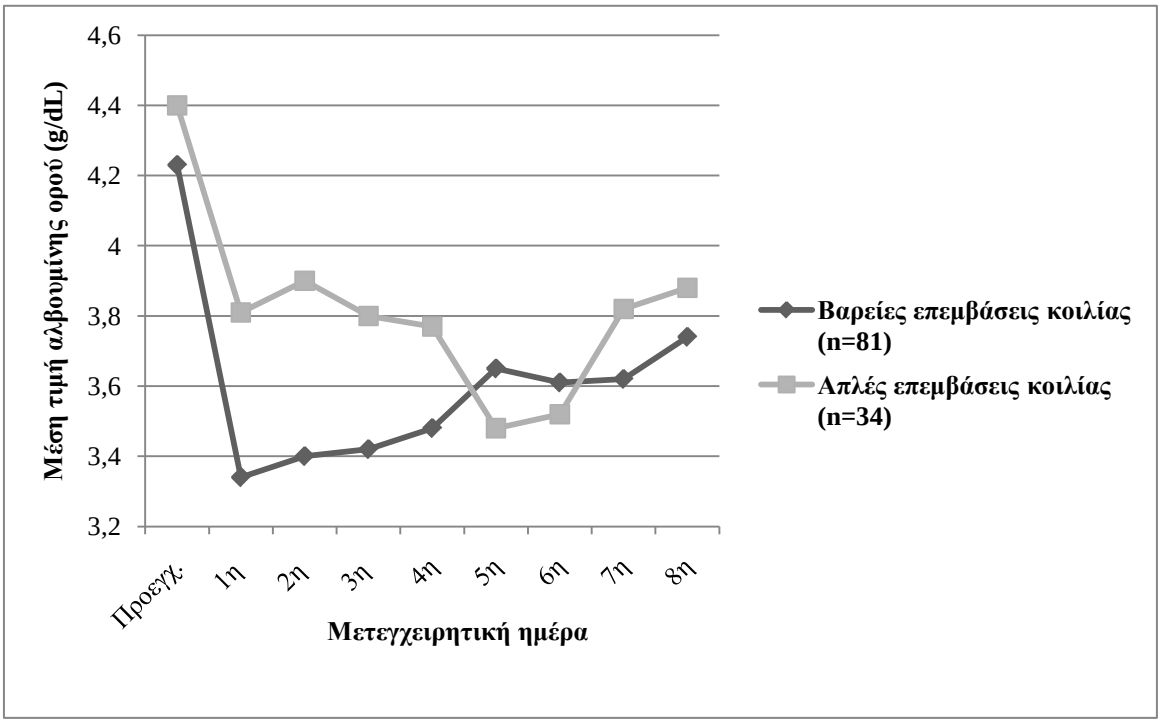
	Βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81)	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34)**	**F-value**	**p†**
Προεγχειρητική ημέρα [a]	4.24 ± 0.56	4.31 ± 0.49		0.532‡
Μετεγχειρητική ημέρα [a]				
1η	3.34 ± 0.58	3.83 ± 0.46	11.32	0.001
2η	3.35 ± 0.48	3.87 ± 0.43	18.87	<0.0001
3η	3.42 ± 0.49	3.79 ± 0.40	9.76	0.002
4η	3.51 ± 0.52	3.74 ± 0.39	8.32	0.005
5η	3.59 ± 0.53	3.55 ± 0.58	1.24	0.270
6η	3.72 ± 0.55	3.66 ± 0.45	1.25	0.268
7η	3.63 ± 0.62	3.80 ± 0.44	1.93	0.170
8η	3.70 ± 0.55	3.88 ± 0.35	3.07	0.085

[a] Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή (g/dL) ± ΣΑ

†ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις p

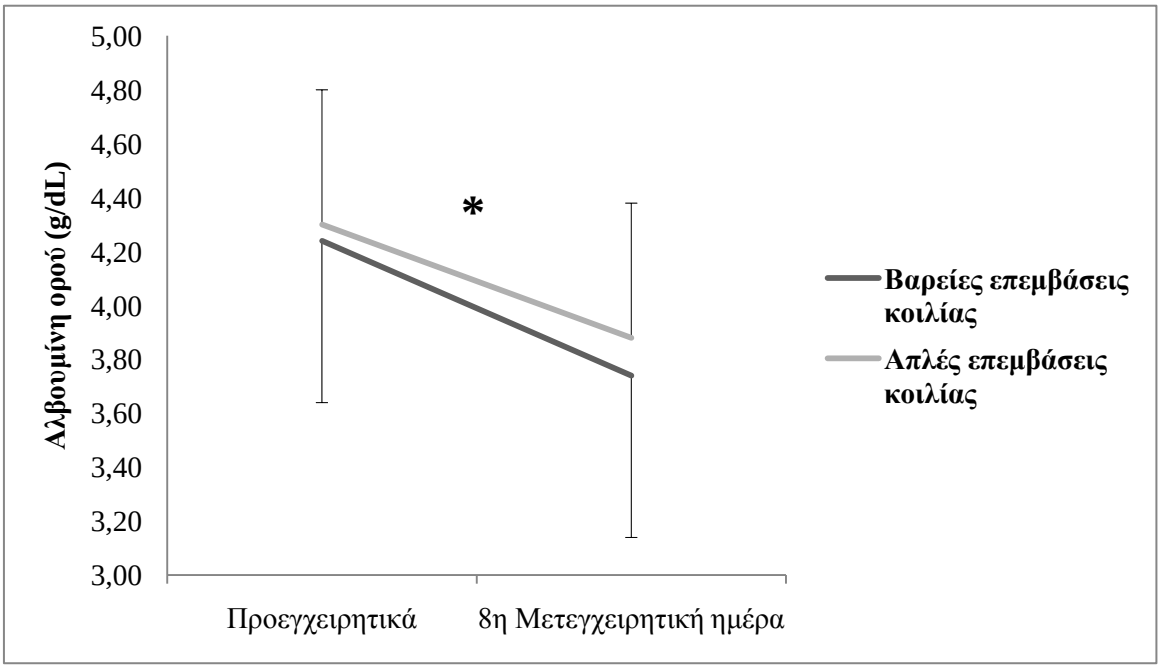
‡Δοκιμασία t-test p

Αντίθετα, μετεγχειρητικά, στην πρώτη ομάδα, η πτώση της τιμής αλβουμίνης ορού, ιδιαίτερα κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, ήταν κατακόρυφη. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή αλβούμινης ορού στην ομάδα ασθενών διαφέρει σημαντικά, από εκείνη της ομάδας ελέγχου (βλ. Πίνακα 7).



Σχηματογράφημα 7: Μέσες τιμές αλβουμίνης ορού προ- και μετ-εγχειρητικά, σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες (n= 81) ;hαπλές (n=34) επεμβάσεις κοιλίας.

Οι τιμές αλβουμίνης ορού ελαττώθηκαν και στις δύο ομάδες ασθενών κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (βλ. Πίνακα 7). Παρ΄όλα αυτά, η αντίδραση στην εγχειρητική πράξη στις δύο ομάδες ασθενών ήταν διαφορετική, κατά τις διάφορες μετεγχειρητικές (ΜΤΧ) ημέρες της μελέτης. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε ότι, η τιμές αλβουμίνης ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας την 1η ΜΤΧ ημέρα (F-value:11.32, p=0.001), την 2η ΜΤΧ ημέρα (F-value: 18.87, p<0.0001, την 3η ΜΤΧ ημέρα (F-value: 9.76, p=0.002) και, τέλος, την 4η ΜΤΧ ημέρα (F-value: 8.32, p=0.005). Παρ’όλα αυτά, το αποτέλεσμα αυτό δεν διατηρήθηκε καθ΄όλη την διάρκεια της αρχικής μετεγχειρητικής εβδομάδας των ασθενών (Greenhouse-Geisser Epsilon: 0.591, adjusted p=0.132), όπως εμφαίνεται στο σχηματογράφημα 8.



Σχηματογράφημα 8. Repeated measures analysis of variance της μέσης τιμής (± ΣΑ) της αλβουμίνης ορού προεγχειρητικά και την 8η μετεγχειρητική ημέρα σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες (σε σύγκριση προς απλές) εγχειρήσεις κοιλίας (Greenhouse-Geisser Epsilon: 0.591; adjusted p=0.132).

5.3.β Εκατοστιαίες μεταβολές αλβουμίνης ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς

Η σύγκριση μετεγχειρητικών μεταβολών των απόλυτων τιμών αλβουμίνης ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας καταγράφεται στον Πίνακα 8. Παρατηρήθηκε ότι, τόσο η ομάδα των ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας, όσο και η ομάδα με απλές εγχειρήσεις κοιλίας, εκδήλωσαν αρνητικές μεταβολές τιμών αλβουμίνης ορού καθόλη την μετεγχειρητική παρακολούθηση τους.

Η ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας είχαν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερες αρνητικές μεταβολές τιμών αλβουμίνης ορού, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, κατά τις πρώτες τέσσερεις μετεγχειρητικές ημέρες. Επιπλέον, σημειώνεται ότι, η ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας είχαν σημαντικά μεγαλύτερη αρνητική μεταβολή αλβουμίνης ορού ακόμα και την 8η μετεγχειρητική ημέρα (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8. Σύγκριση μετεγχειρητικών απόλυτων μεταβολών τιμών αλβουμίνης ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

Μετεγχειρητική ημέρα [a]	**Βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81)**	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34)**	**p †**
1η	-0.9 ± 0.7	-0.5 ± 0.5	0.0005
2η	-0.9 ± 0.6	-0.4 ± 0.4	<0.0001
3η	-0.8 ± 0.6	-0.4 ± 0.5	0.004
4η	-0.7 ± 0.6	-0.3 ± 0.5	0.005
5η	-0.6 ± 0.6	-0.4 ± 0.5	0.190
6η	-0.5 ± 0.6	-0.3 ± 0.4	0.172
7η	-0.5 ± 0.6	-0.2 ± 0.4	0.102
8η	-0.5 ± 0.6	-0.1 ± 0.2	0.037

[a] Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή μεταβολής ± ΣΑ σε σχέση με την προεγχειρητική ημέρα

† Δοκιμασία Wilcoxon p

Στον Πίνακα 9 καταγράφεται αναλυτικά η εκατοστιαία μεταβολή της μέσης τιμής αλβουμίνης ορού, η οποία παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά, στις δύο ομάδες καρκινοπαθών ασθενών της έρευνας. Η μεταβολή αυτή απεικονίζεται στο σχηματογράφημα 9.

Σχηματογράφημα 9: Μετεγχειρητικές μεταβολές μέσης τιμής αλβουμίνης ορού, σε καρκινοπαθείς ασθενείς, μετά από βαρείες (n=81) ή απλές (n=34) επεμβάσεις κοιλίας.

Αξιοσημείωτο είναι ότι, κατά τις τέσσερεις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, παρά την χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής, στους ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, η εκατοστιαία (%) μείωση του επιπέδου αλβουμίνης ορού ήταν διπλασία και πλέον εκείνης των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλές επεμβάσεις κοιλίας (βλ. Πίνακα 9).

Συγκεκριμένα, στην ομάδα καρκινοπαθών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες επεμβάσεις κοιλίας, κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, παρατηρήθηκε ελάττωση της τάξης των -20.5%, της επί τοις εκατό (%), μεταβολής της μέσης τιμής αλβουμίνης ορού (βλ. Πίνακα 9) δηλαδή σχεδόν διπλάσια εκείνης, η οποία παρατηρήθηκε στην ομάδα ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλές επεμβάσεις κοιλίας (p=0.0002).

Πίνακας 9. Σύγκριση μετεγχειρητικών εκατοστιαίων μεταβολών αλβουμίνης ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

Μετεγχειρητική ημέρα [a]	**Βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81)**	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34)**	**p †**
1η	-20.5 ± 14.9	-10.7 ± 11.0	0.0002
2η	-20.2 ± 12.2	-9.1±9.5	<0.0001
3η	-18.1 ± 12.7	-8.4 ± 13.0	0.002
4η	-16.2 ± 12.6	-6.7 ± 13.0	0.008
5η	-13.9±13.3	-10.6 ± 13.0	0.250
6η	-10.9 ± 13.0	-7.1 ± 10.7	0.149
7η	-11.8 ± 15.0	-3.8 ± 9.1	0.149
8η	-10.4 ± 14.0	-1.7 ± 5.7	0.034

[a] Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ποσοστού μεταβολής (%) ± ΣΑ σε σχέση με την προεγχειρητική ημέρα

† Δοκιμασία Wilcoxon p

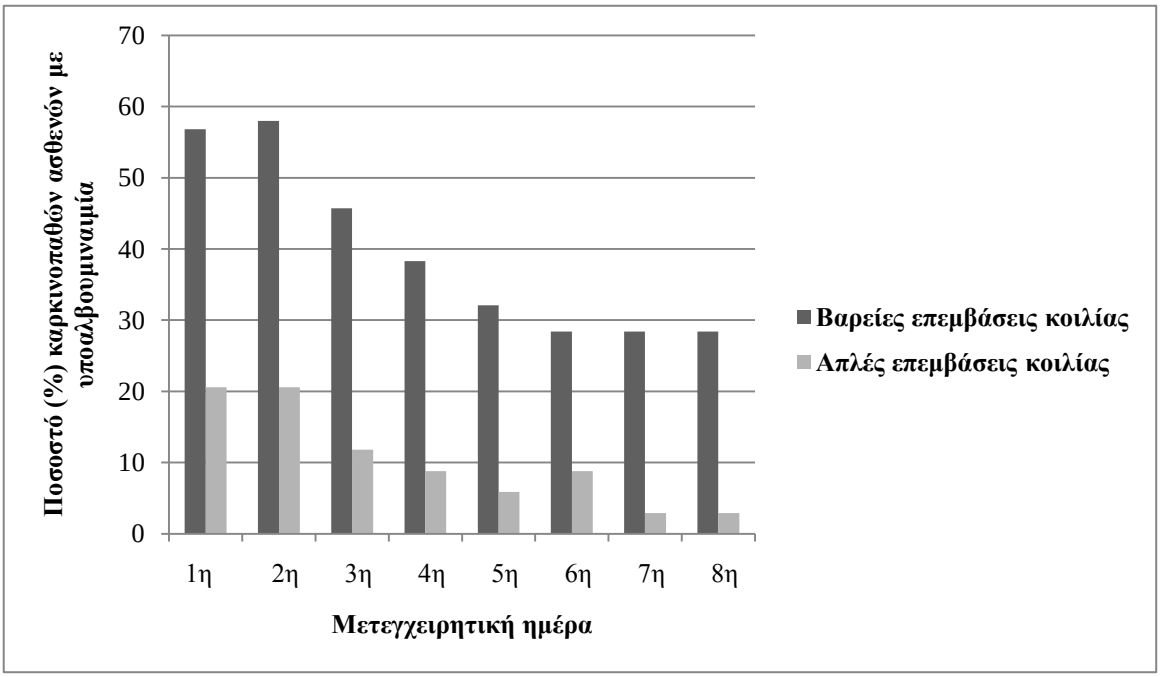
Επίσης, στην ιδία ομάδα, η επί τοις εκατό (%) μεταβολή της τιμής αλβουμίνης ορού, σε σύγκριση με την προεγχειρητική τιμή της, παρέμεινε στο επίπεδο κάτω του -16.0%, μέχρι και την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα, ενώ ήταν σημαντικά διαφορετική από εκείνη, η οποία παρετηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλές επεμβάσεις κοιλίας (2η μετεγχειρητική ημέρα: $p<0.0001$, 3η μετεγχειρητική ημέρα: $p=0.002$ και 4η μετεγχειρητική ημέρα: $p=0.008$).

Τέλος, σημειώνεται ότι, μέχρι το πέρας της παρακολούθησης (8η μετεγχειρητική ημέρα), οι τιμές της εκατοστιαίας μεταβολής αλβουμίνης ορού, σε σύγκριση προς την προεγχειρητική τιμή αυτής, στην ομάδα ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες επεμβάσεις κοιλίας, παρέμειναν αρνητικές και, ειδικότερα, κάτω του -10% (βλ. Πίνακα 9). Με εξαίρεση την όγδοη μετεγχειρητική ημέρα, οι μεταβολές αυτές, κατά την 5η – 7η μετεγχειρητική ημέρα, δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές, από εκείνες, οι οποίες παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλές επεμβάσεις κοιλίας (βλ. Πίνακα 9 - σχηματογράφημα 9).

Στην ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας, η πιο έκδηλη εκατοστιαία μεταβολή της μέσης τιμής αλβουμίνης ορού (-10.7%) παρατηρήθηκε την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Επιπρόσθετα, σημειώνεται ότι, οι επί τοίς % μετεγχειρητικές μεταβολές αλβουμίνης ορού παρέμειναν κάτω των -5%, μέχρι και την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα (βλ. Πίνακα 9 και σχηματογράφημα 9). Ομως, στην ομάδα αυτή, μετά την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα, η επί τοίς εκατό (%) μεταβολή της τιμής αλβουμίνης ορού, σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο, ήταν μικρότερη από -3%.

5.3.γ Πιθανότητα μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας μετά βαρείες επεμβάσεις κοιλίας

Το πλείστον των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, παρουσίασαν υποαλβουμιναιμία από την 1η μέχρι και την 6η μετεγχειρητική ημέρα (βλ. σχηματογράφημα 10).



Σχηματογράφημα 10. Ποσοστό καρκινοπαθών ασθενών με μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας

Η πιθανότητα μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ήταν αυξημένη στους καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας, καθ'όλη την διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας (βλ. Πίνακα 10). Συνολικά, κατά την περίοδο αυτή, η ομάδα των καρκινοπαθών αυτών ασθενών είχε αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσει υποαλβουμιναιμία (Σχετικός Κίνδυνος, ΣΚ: 3.12; 95% ΔΕ: 1.64-5.91) και η πιθανότητα αυτή ήταν ιδιαίτερα αυξημένη την 5η και 7η μετεγχειρητική ημέρα.

Πίνακας 10. Πιθανότητα μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

Μετεγχειρητική Ημέρα	**Βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας (n=81) n (%)**	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34) n (%)**	**Σχετικός Κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)**
1η	46 (56.8)	7 (20.6)	3.30 (1.56-6.95)
2η	47 (58.0)	7 (20.6)	3.41 (1.62-7.20)
3η	37 (45.7)	4 (11.8)	4.16 (1.57-10.97)
4η	31 (38.3)	3 (8.8)	4.34 (1.42-13.23)
5η	26 (32.1)	2 (5.9)	5.15 (1.32-20.14)
6η	23 (28.4)	3 (8.8)	3.02 (1.01-9.08)
7η	23 (28.4)	1 (2.9)	8.70 (1.25-60.44)

5.3.δ Παράγοντες κινδύνου μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας:

Όπως εμφαίνεται στον Πινακα 11, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία εξαρτάται από την διάρκεια (και βαρύτητα) της χειρουργικής επέμβασης, τον όγκο του χορηγηθέντος αίματος, πλάσματος και κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, καθώς επίσης και από τις προεγχειρητικές τιμές αλβουμίνης αίματος, αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτου (βλ. Πίνακα 11).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση (Hosmer και Lemeshow Goodness of Fit Test p=0.309) έδειξε ότι, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις στους διερευνηθέντες ασθενείς συσχετίζεται ανεξάρτητα προς την διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων (Σχετικός Κίνδυνος, ΣΚ: 1.68, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης, ΔΕ: 1.16-2.44) και την προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης ορού (ΣΚ: 0.21, 95 %, ΔΕ: 0.06-0.08) (βλ. Πίνακα 11).

Πίνακας 11. Προ- και δι-εγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

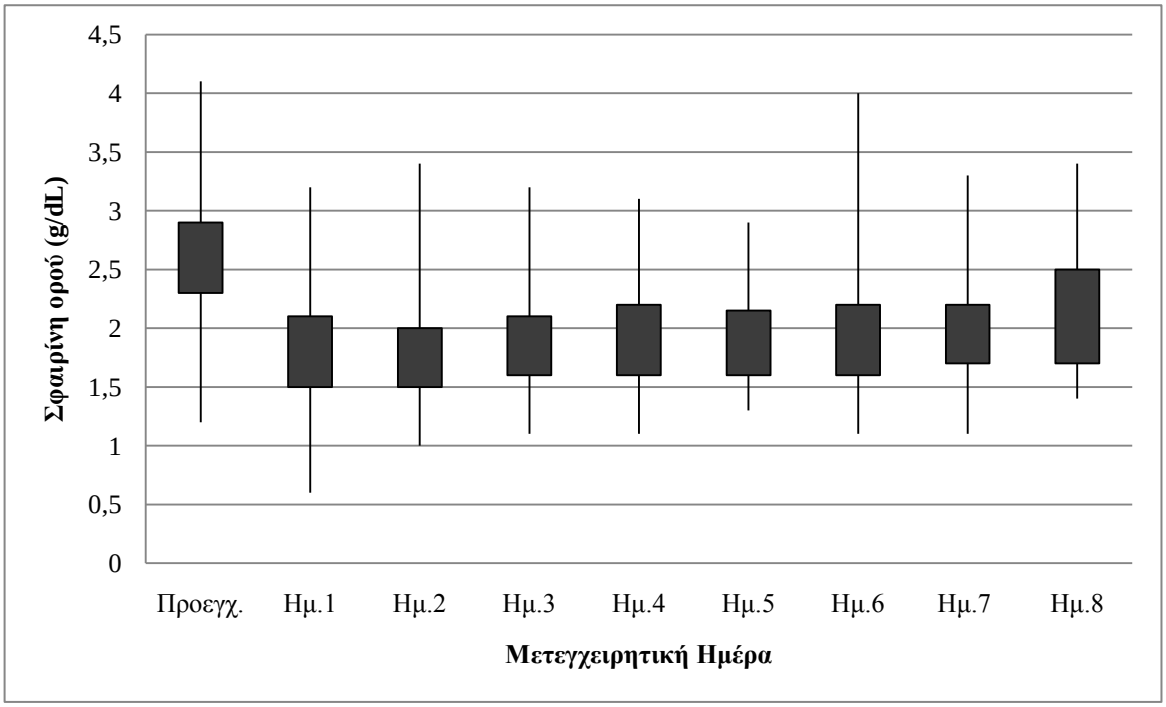
	Μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression)			**Πολυπαραγοντική ανάλυση (multivariate regression)**		
	β	**SE**	**ΣΚ (95% ΔΕ)**	**β**	**SE**	**ΣΚ (95% ΔΕ)**
Ηλικία (έτη)	0.01	0.02	1.01 (0.97-1.04)			-
Φύλο (άρρεν /θήλυ)	-0.36	0.38	0.70 (0.33-1.46)			-
Προεγχειρητική τιμή:						
Αλβουμίνης ορού (g/dL)	-1.42	0.42	0.24 (0.11-0.55)	-1.55	0.68	0.21 (0.06-0.80)
Αιμοσφαιρίνης (g/dL)	-0.32	0.11	0.73 (0.59-0.89)			-
Αιματοκρίτη (%)	-0.09	0.04	0.91 (0.85-0.98)			-
Λευκών αιμοσφαιρίων	-0.05	0.07	0.95 (0.83-1.09)			-
Διεγχειρητική χορήγηση						-
Αίματος (μονάδες)	0.38	0.17	1.46 (1.04-2.04)			-
Πλάσματος (μονάδες)	0.24	0.13	1.28 (1.00-1.64)			-
Διαλύματος Ringer's (L)	0.42	0.16	1.52 (1.12-2.07)			-
Διάρκεια χειρουργείου (ώρες)	0.56	0.14	1.76 (1.32-2.36)	0.52	0.19	1.68 (1.16-2.44)

SE: Standard Error ; ΣΚ (95% ΔΕ): Σχετικός Κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

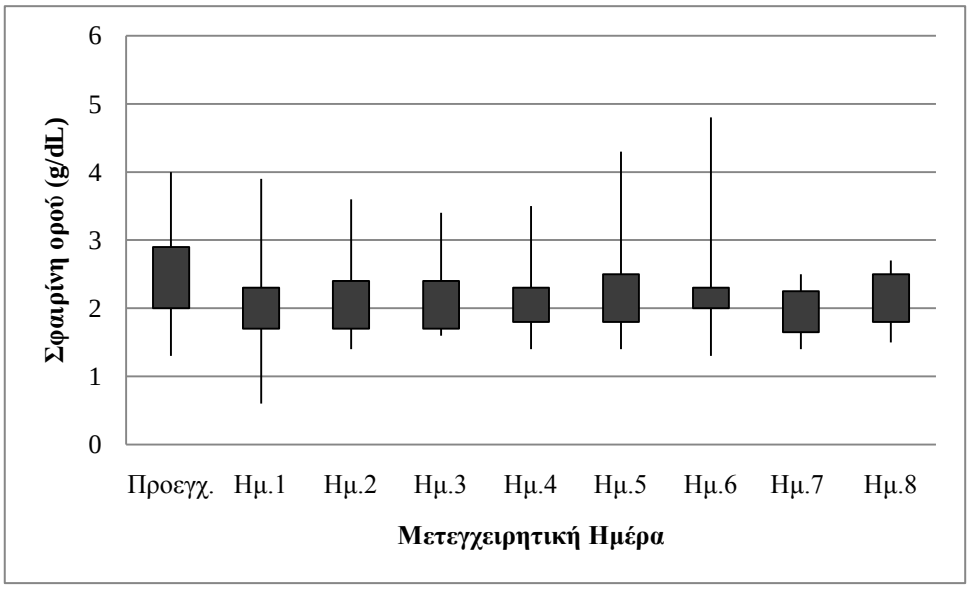
5.4 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΦΑΙΡΙΝΩΝ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΑΡΕΙΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ

5.4.α Απόλυτες μεταβολές σφαιρινών ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς

Στις ομάδες ασθενών της παρούσας έρευνας έγινε καταμέτρηση και των τιμών σφαιρινών ορού προ- και μετεγχειρητικά. Στα σχηματογραφήματα 11α και 11β απεικονίζονται οι τιμές σφαιρινών ορού (μέσες τιμές και διακυμάνσεις) στις δύο ομάδες των χειρουργηθέντων ασθενών της έρευνας. Υποσημειώνεται ότι, τόσο στην ομάδα καρκινοπαθών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις, όσο και στην ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας, κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα παρατηρήθηκε ιδιαίτερα σημαντική πτώση της μέσης τιμής σφαιρινών ορού.



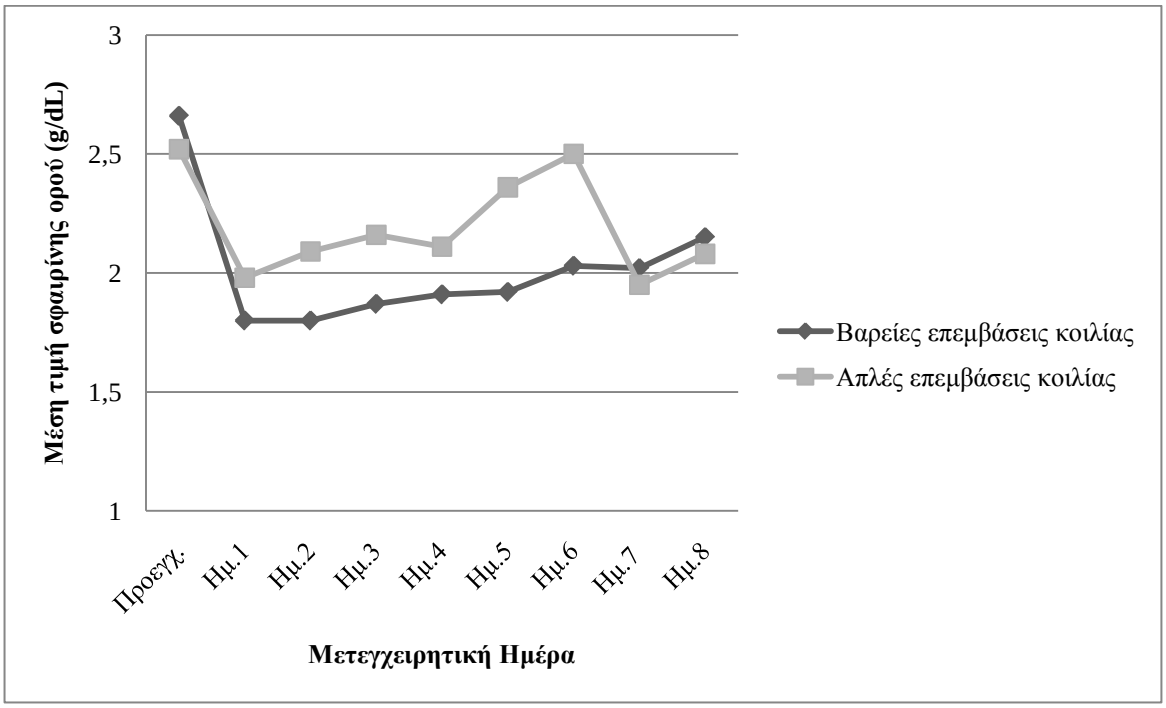
Σχηματογράφημα 11a: Κατανομή τιμών σφαιρινών ορού προ- και μετ-εγχειρητικά στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81).



Σχηματογράφημα 11β: Κατανομή τιμών σφαιρινών ορού προ- και μετ-εγχειρητικά στην ομάδα ασθενών πού υποβλήθηκαν σε απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34).

Η στατιστική αξιολόγηση των μετεγχειρητικών μεταβολών των σφαιρινών ορού έγινε μετά σύγκριση των τιμών τους κάθε μετεγχειρητικής ημέρας, προς εκείνη της προεγχειρητικής περιόδου. Στα σχηματογραφήματα 9α και 9β απεικονίζονται οι μέσες τιμές σφαιρινών ορού (μέσες τιμές ± ΣΑ) στις δύο ομάδες καρκινοπαθών ασθενών, οι οποίοι αποτέλεσαν αντικείμενο της παρουσιαζόμενης έρευνας και υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

Στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας, η μέση τιμή σφαιρινών ορού, τόσο προεγχειρητικά, όσο και κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα δεν διαφέρουν σημαντικά από εκείνη της ομάδας σύγκρισης (βλ. Πίνακα 12). Ομως, μετά από την πρώτη και, μέχρι και την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα, στην ομάδα ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας, οι μέσες τιμές σφαιρινών ορού ήσαν σημαντικά χαμηλότερες ($p=0.014$ και $p<0.0001$, αντίστοιχα). Επιπλέον, βάσει των ως άνω αποτελεσμάτων, οι μέσες τιμές σφαιρινών ορού διαφέρουν σημαντικά και στις δύο ομάδες της μελέτης, και κατά την έβδομη και όγδοη μετεγχειρητική ημέρα



Σχηματογράφημα 12: Μέσες τιμές σφαιρινών ορού προ- και μετ-εγχειρητικά σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρειές (n=81) ή απλές (n=34) εγχειρήσεις κοιλίας.

Στον Πίνακα 13 παρουσιάζεται η σύγκριση των μετεγχειρητικών μεταβολών της απόλυτης τιμής σφαιρινών ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας. Σημειώνεται ότι, αρνητική μεταβολή των επιπέδων σφαιρινών ορού παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες τέσσερεις μετεγχειρητικές ημέρες και στις δύο ομάδες καρκινοπαθών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ή απλές χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας. Όμως, οι μεταβολές αυτές ήταν σημαντικά πιο έκδηλες στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας. Αντίθετα, στην ομάδα καρκινοπαθών ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας, τις τελευταίες ημέρες της μετεγχειρητικής περιόδου ελέγχου, παρατηρήθηκε θετική μεταβολή στις τιμές σφαιρινών ορού, γεγονός το οποίο δεν διαπιστώθηκε στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (βλ. Πίνακα 13).

Πίνακας 12. Μέση τιμή σφαιρινών ορού προ- και μετ-εγχειρητικά σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

	Βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας (n=81)	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34)**	**p†**
Προεγχειρητική Ημέρα [a]	2.66 ± 0.55	2.52 ± 0.63	0.246‡
Μετεγχειρητική Ημέρα [a]			
1η	1.80 ± 0.46	1.98 ± 0.61	0.014
2η	1.80 ± 0.44	2.09 ± 0.50	0.014
3η	1.87 ± 0.41	2.16 ± 0.53	0.003
4η	1.91 ± 0.40	2.11 ± 0.54	0.018
5η	1.92 ± 0.39	2.36 ± 0.82	<0.0001
6η	2.03 ± 0.53	2.50 ± 1.34	0.241
7η	2.02 ± 0.46	1.95 ± 0.45	0.008
8η	2.15 ± 0.47	2.08 ± 0.50	0.001

[a] Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή (g/dL) ± ΣΑ; †ANOVA επαναλαμβανόμενες μετρήσεις p; ‡ Δοκιμασία t-test

Πίνακας 13. Σύγκριση μετεγχειρητικών μεταβολών σφαιρινών ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας.

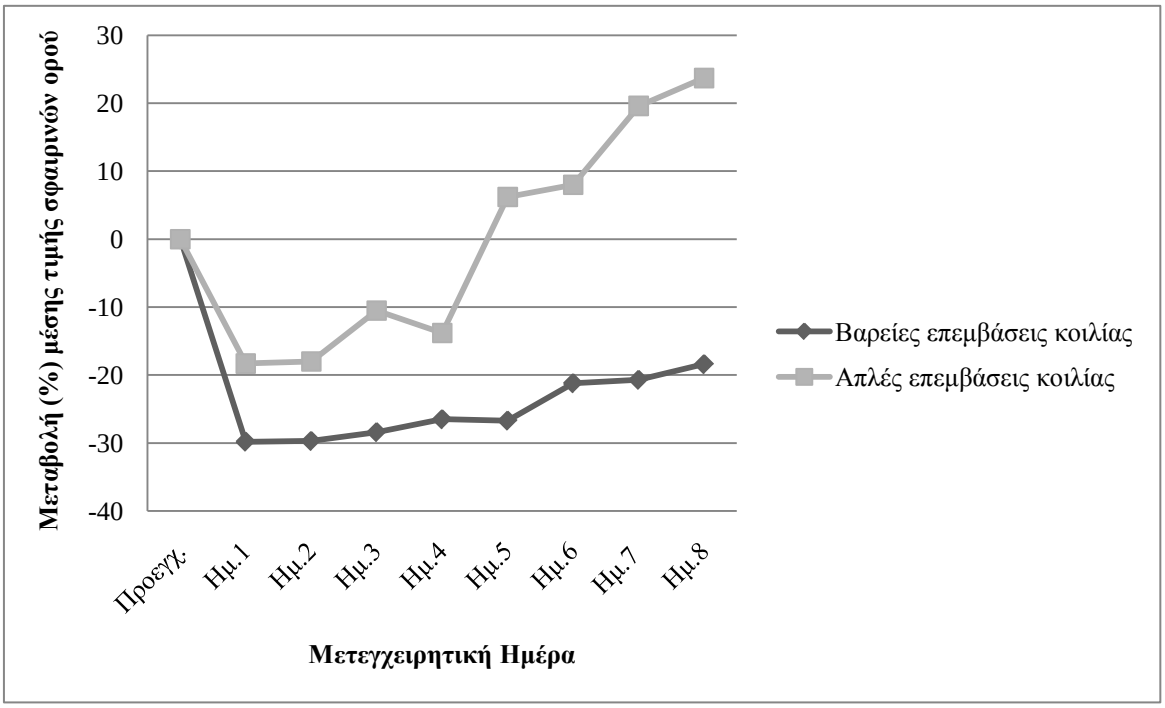
Μετεγχειρητική ημέρα [a]	**Βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (n=81)**	**Απλές επεμβάσεις κοιλίας (n=34)**	**p †**
1η	-0.8 ± 0.6	-0.5 ± 0.7	0.002
2η	-0.8 ± 0.5	-0.5 ± 0.5	0.003
3η	-0.8 ± 0.5	-0.4 ± 0.6	0.003
4η	-0.7 ± 0.5	-0.4 ± 0.5	0.019
5η	-0.8 ± 0.5	0.0 ± 0.6	0.001
6η	-0.6 ± 0.6	-0.3 ± 1.0	0.449
7η	-0.6 ± 0.6	0.2 ± 0.7	0.026
8η	-0.5 ± 0.4	0.3 ± 0.8	0.020

[a] Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή μεταβολής ± ΣΑ σε σχέση με την προεγχειρητική ημέρα

† ΔοκιμασίαWilcoxon p

5.4.β Εκατοστιαία μεταβολή σφαιρινών ορού μετά από βαρείες επεμβάσεις κοιλίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς

Στο σχηματογράφημα 13 απεικονίζονται οι διαφορές, ως προς την επί τοις % μεταβολή των μέσων τιμών σφαιρινών ορού, οι οποίες παρατηρήθηκαν μεταξύ των ομάδων ασθενών και σύγκρισης της μελέτης.



Σχηματογράφημα 13: Μετεγχειρητικές μεταβολές μέσης τιμής σφαιρινών ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά βαρείες (n=81) ή απλές (n=34) χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας.

Στην ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας, η πλέον έκδηλη επί τοις εκατό (%) μεταβολή της μέσης τιμής σφαιρινών ορού (-18.3%) παρατηρήθηκε την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα Επιπρόσθετα, στην ομάδα αυτή ασθενών, η εκατοστιαία μετεγχειρητική μεταβολή σφαιρινών ορού παρέμεινε κάτω του -10%, μέχρι και την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα. Παρ'όλα αυτά, αξιοσημείωτο είναι ότι, η επί τοίς εκατό μεταβολή των μετεγχειρητικών τιμών σφαιρίνης ορού στην ομάδα αυτή ήταν θετική μετά την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα (βλ. Πίνακα 14).

Στην ομάδα ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις, κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα παρατηρήθηκε κατακόρυφη πτώση της επί τοις % μεταβολής (-29.8%) των σφαιρινών ορού, η οποία διέφερε σημαντικά από εκείνη της ομάδας σύγκρισης (p=0.001). Επι πλέον, στην ομάδα αυτή ασθενών, αντίθετα προς την ομάδα σύγκριση,ς παρατηρήθηκε παρατεταμένη αρνητική εκατοστιαία μεταβολή της τιμής σφαιρινών ορού, καθ'όλη την διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης (δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα: -29.7%, μέχρι και όγδοη μετεγχειρητική ημέρα: -18.4%). Οι μεταβολές αυτές ήταν σημαντικά διαφορετικές, από εκείνες, οι οποίες παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών με απλές κοιλιακές επεμβάσεις (δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα: p=0.001, μέχρι όγδοη μετεγχειρητική ημέρα: p=0.031) (βλ. Πίνακα 14).

Πίνακας 14. Μετεγχειρητικές μεταβολές μέσης τιμής σφαιρίνης ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς με βαρείες ή απλές εγχειρήσεις κοιλίας

	Βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας (n=81)	**Απλές εγχειρήσεις κοιλίας (n=34)**	**p†**
Μετεγχειρητική ημέρα:			
1η	-29.8 ± 20.7	-18.3 ± 21.4	0.001
2η	-29.7 ± 15.8	-18.0 ± 15.5	0.014
3η	-28.4 ± 15.2	-10.5 ± 19.8	0.003
4η	-26.5 ± 16.1	-13.8 ± 15.9	0.018
5η	-26.7 ± 17.8	6.2 ± 25.7	<0.0001
6η	-21.2 ± 23.8	8.0 ± 33.6	0.241
7η	-20.7 ± 22.8	19.6 ± 51.3	0.008
8η	-18.4 ± 16.0	23.7 ± 53.6	0.001

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή % μεταβολής ± ΣΑ

† Δοκιμασία Wilcoxon p

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα έρευνα αξιολογεί τις μεταβολές του επιπέδου λευκωμάτων και αλβουμίνης ορού και αποσκοπεί στον καθορισμό και την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας ή και υποαλβουμιναιμίας σε ομάδα καρκινοπαθών ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας, για την εξαίρεση καρκινωμάτων του γαστρεντερικού και ουροποιογεννητικού συστήματος, σε σύγκριση προς άλλους, καρκινοπαθείς επίσης ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις κοιλίας μικρότερης βαρύτητας. Μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ασθενών δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, το φύλο και τον δείκτη σωματικής μάζας, αλλ΄ ούτε και ως προς το προεγχειρητικό επίπεδο των ολικών λευκωμάτων ή της αλβουμίνης ορού.

Το τελευταίο αυτό εύρημα της παρουσιαζόμενης μελέτης, αντίκειται σε υπάρχουσες δημοσιεύσεις, σχετικά προς την διατροφική κατάσταση καρκινοπαθών ασθενών (Yan et al., 1992; Sunguertekin et al., 2004; Bozetti- SCRINIO Group, 2009), αλλά και μελετών, σύμφωνα με τις οποίες, 45% των χειρουργουμένων καρκινοπαθών ασθενών, εμφανίζουν προεγχειρητικά αυξημένο καταβολισμό πρωτεϊνών, λόγω της ανάπτυξης των καρκινικών όγκων (Curtis et al., 1995; Dworzak et al. 1998; Antoun et al., 2009). Πάντως, η προφανής αυτή αντίθεση ενισχύει την αξιοπιστία των παρουσιαζομένων αποτελεσμάτων, δεδομένου ότι, κατά την στατιστική αξιολόγηση τους, δεν υπεισήλθαν διαφορές, ως προς τα προεγχειρητικά επίπεδα των ασθενών, σε λευκώματα ή αλβουμίνη ορού.

Ειδικότερα, στην παρουσιαζόμενη μελέτη, έγινε προοπτικός έλεγχος, καταγραφή και στατιστική αξιολόγηση των μεταβολών του επιπέδου ολικών λευκωμάτων, αλβουμίνης και σφαιρινών ορού σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, μεγάλης διάρκειας (ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας). Σύγκριση έγινε προς τις μεταβολές των ιδίων παραμέτρων άλλων καρκινοπαθών ασθενών (ομάδα μαρτύρων), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συνήθεις εγχειρήσεις κοιλίας. Κατ΄ αυτόν τον τρόπο αναζητήθηκαν και αποδείχθηκαν οι διαφορές, μετά από εγχειρήσεις διαφορετικής βαρύτητας, ως προς τις μετεγχειρητικές επιπτώσεις στο επίπεδο ορού, σε ολικά λευκώματα, αλβουμίνη και σφαιρίνες, σε ασθενείς ιδίου υποστρώματος, δηλαδή αποκλειστικά και μόνον καρκινοπαθείς.

Ελάττωση του επιπέδου λευκωμάτων/αλβουμίνης ορού παρατηρήθηκε κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο και στις δύο ομάδες ασθενών, οι οποίοι εξετάσθηκαν στην διάρκεια της μελέτης αυτής, δηλαδή τόσο μετά βαρείες, όσο και μετά μικρότερης βαρύτητας χειρουργικές επεμβάσεις. Παρά τούτο όμως, μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ασθενών, υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές, υπό την έννοια της πλέον έκδηλης υπολευκωματαιμίας και υποαλβουμιναιμίας, μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις.

Με βάση τα αποτελέσματα της παρουσιαζόμενης έρευνας, αποδεικνύεται ότι, κύριος αιτιολογικός παράγων της μετεγχειρητικής υπολευκωματαιμίας και υποαλβουμιναιμίας είναι η βαρύτητα ή, άλλως, η μεγάλη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων και, σε μικρότερο βαθμό, ο όγκος του μεταγγισθέντος κατά την εγχείρηση αίματος ή πλάσματος, η προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία, η ηλικία και η γενική και διατροφική κατάσταση των ασθενών (Dworzak et al., 1998; dos Santos et al., 2003; Bisshop et al., 2007; Bozzetti et al., 2007).

Τα ευρήματα της παρούσης μελέτης, μέρος των οποίων έχει ήδη δημοσιευθεί (Critselis et al, 2011α; Critselis et al, 2011β), ευρίσκονται σε αρμονία με προϋπάρχουσες δημοσιεύσεις (Tashıro et al., 1999; Kudsk et al., 2003), επιβεβαιώθηκαν από νεώτερες μελέτες (Montagnana et al., 2009) και αποδεικνύουν ότι, τουλάχιστον κατά την κρίσιμη αρχική μετεγχειρητική περίοδο, η μεγάλη έκταση του ενδοκοιλιακού εγχειρητικού τραύματος των ασθενών της πρώτης ομάδας, συνεπάγεται μεγάλη ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης και λευκωμάτων ορού και αυξημένη πιθανότητα υποαλβουμιναιμίας και υπολευκωματαιμίας. Τούτο, παρά την διατροφική υποστήριξη των συγκεκριμένων ασθενών με ολική παρεντερική διατροφή και χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης, πλάσματος ή υποκατάστατων του (Critselis et al., 2011; Critselis et al., 2012).

Εξ όσων είναι γνωστά από την διεθνή βιβλιογραφία, παρόμοια ενδελεχής διερεύνηση, η οποία να αφορά στον καθημερινό (και επί οκταήμερο) προσδιορισμό των μεταβολών των ολικών λευκωμάτων, της αλβουμίνης και των σφαιρινών ορού, πριν και αμέσως μετά από βαρείες χειρουργικές ογκολογικές επεμβάσεις, σε σημαντικό αριθμό ασθενών, αλλά και σε ομάδα σύγκρισης, όλων καρκινοπαθών, δεν έχει γίνει μέχρι σήμερα.

Ειδικότερα, οι πληροφορίες, σχετικά με τις επιπτώσεις βαρειών εγχειρήσεων κοιλίας, στο επίπεδο λευκωμάτων/ αλβουμίνης ορού, εκτός του ότι, είναι περιορισμένες, προέρχονται

από αναδρομικές κυρίως μελέτες και, συνήθως, αφορούν σε περιωρισμένο μόνον αριθμό ασθενών. Τούτο, παρ΄ όλον ότι, η βιβλιογραφία σχετικά με τις άμεσες μετεγχειρητικές μεταβολές της αλβουμίνης ορού μετά καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι εκτενής, κυρίως λόγω των αμέσων (διεγχειρητικών κυρίως) επιπτώσεων της υποαλβουμιναιμίας επί του κυκλοφορουμένου όγκου αίματος, με οδυνηρές συχνά συνέπειες (Smeets et al., 1994; Fritz et al., 2003).

Πράγματι, οι δημοσιευμένες μελέτες διερεύνησης της σχέσης μεταξύ βαρύτητας χειρουργικής επέμβασης και του μετεγχειρητικού επιπέδου αλβουμίνης ή και ολικών λευκωμάτων ορού (Haupt et al., 1999; Nicholson et al., 2000) και, ιδιαιτέρως, μετά εκτεταμένες σύνθετες λαπαρατομίες, όπως οι εξεντερώσεις πυέλου, είναι ιδιαίτερα περιορισμένες (Orr et al., 1983; Fiorica et al., 1991). Τούτο, παρά την πληθώρα γνώσεων, σχετικά με την αιτιολογική συσχέτιση της υπολευκωματαιμίας/υποαλβουμιναιμίας και της δυσμενούς γενικότερης εξέλιξης των ασθενών, ιδίως καρκινοπαθών (Hickman et al., 1980; Dailey et al., 1997; Heys et al., 1998; Cafiero et al., 1989; Ondrula et al., 1992; Deans et al., 1992; Longo et al., 2000; Almogy et al., 2001; Reddy et al., 2003; Dixon et al., 2003; Amar et al., 2007; Fouladium et al., 2007; Loshirivat et al., 2008; Beghetto et al., 2009; Sun et al., 2009).

Η μετεγχειρητική υπολευκωματαιμία / υποαλβουμιναιμία μπορεί να έχει άλλοτε άλλη ένταση και διάρκεια, πάντοτε όμως επηρεάζει δυσμενώς τις επουλωτικές διεργασίες των ιστών και την αποκατάσταση των εγχειρητικών τραυμάτων (Longo et al., 2000; Anthony et al., 2003; Ryan et al., 2007; Visschers et al., 2008) και, γενικά, την νοσηρότητα και θνησιμότητα των χειρουργουμένων ασθενών (Gibbs et al., 1999; Ryan et al, 2007; Vincent et al., 2008). Οι δυσμενείς αυτές εξελίξεις δυνατόν συχνά να αποτραπούν, με την χορήγηση αλβουμίνης, πλάσματος και ολικής παρεντερικής διατροφής με διαλύματα εμπλουτισμένα με αμινοξέα (ASPEN, 2002; Heyland et al., 2003; Rittler et al., 2009). Η χορήγηση όμως όλων των ανωτέρω, βάσει των υπαρχόντων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, δυνατόν να μην επαρκεί, για την διατήρηση του επιπέδου ολικών λευκωμάτων ή και αλβουμίνης ορού μετεγχειρητικά, ιδίως σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε εκτεταμένες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις (Rittler et al., 2009).

Με την παρούσα έρευνα αποδεικνύεται η ύπαρξη αυξημένου κινδύνου υπολευκωματαιμίας και υποαλβουμιναιμίας, τουλάχιστον κατά την κρίσιμη αρχική εβδομάδα, αμέσως μετά από βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, όταν δηλαδή συντελούνται οι διεργασίες

επουλώσεως, αλλά και όταν έχει εγκατασταθεί ο φυσιολογικός μετεγχειρητικός ειλεός στους ασθενείς. Τούτο, παρά την προαναφερόμενη ειδική υποστήριξη των συγκεκριμένων ασθενών, με την χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης, πλάσματος και της απαραίτητης παρεντερικής ή εντερικής διατροφής (Sendrakyan et al., 2003; Haynes et al., 2003; Vincent et al., 2003; Dubois et al., 2006). Αμεσο θεραπευτικό αποτέλεσμα της αγωγής αυτής είναι η πρόληψη και μείωση της συχνότητας και βαρύτητας των μετεγχειρητικών επιπλοκών ή, ακόμη, και της θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι είναι ιδιαίτερα επιβαρυμένοι και ανοσοκατασταλμένοι, λόγω της νεοπλασματικής πάθησής τους και των συνεπειών από αυτήν (υποθρεψία, υπολευκωματαιμία, υποοαλβουμιναιμία, ανοσοκαταστολή, κλπ). Ως εκ τούτου, τα ανωτέρω ισχύουν κυρίως επί ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες, ως εκ της βαρύτητάς τους, αλλά και των επιπτώσεων της καρκινικής νόσου συνεπάγονται τριπλασία συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών (Nakafusa et al., 2004; Sharma et al., 2005; Goldberg et al., 2006; Pawlik et al, 2006).

Παρά το γεγονός ότι, η βιβλιογραφία σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις της υποαλβουμιναιμίας ή και υπολευκωματαιμίας για την γενική πρόγνωση καρκινοπαθών ασθενών είναι εκτενής, δύο μόνον είναι οι δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις στο επίπεδο αλβουμίνης και λευκωμάτων ορού μετά από βαρείες σύνθετες εγχειρήσεις για την εξαίρεση καρκινωμάτων κοιλίας – εξεντερώσεις πυέλου (Orr et al., 1988; Fiorica t al., 1991).

Σε αντίθεση όμως προς την παρούσα έρευνα, αντικείμενο μελέτης της δημοσίευσης των Orr και συν. (1988) ήταν κατά βάση η διερεύνηση των μεταβολών αιμοδυναμικών κυρίως παραμέτρων, σε 31 ασθενείς με γυναικολογικά καρκινώματα, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε εξεντερώσεις πυέλου. Στην μελέτη αυτή, οι μετρήσεις αλβουμίνης αναφέρονται ως παράπλευρη παρατήρηση και, καταγράφηκαν για 48 μόνον ώρες, από την έναρξη των πολυώρων αυτών εγχειρήσεων, αποδεικνύουν όμως την διεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική κατακρήμνιση των τιμών αλβουμίνης.

Επίσης, η μελέτη των Fiorica και συν. (1991) διαφέρει ουσιαστικά από την παρούσα έρευνα, δεδομένου ότι, αφορά στον έλεγχο των μεταβολών μόνον της αλβουμίνης ορού, ο οποίος έγινε αμέσως μετεγχειρητικά και κατά την 1η και 10η μόνον μετεγχειρητική ημέρα, σε 28 ασθενείς με γυναικολογικά καρκινώματα, οι οποίες υποβλήθηκαν σε δάαφορους τύπους εξεντερώσεων πυέλου. Επιπλέον, διαφέρει κατά το ότι, στόχος της μελέτης αυτής ήταν ο

έλεγχος της αξίας της μετεγχειρητικής χορήγησης διαλυμάτων αλβουμίνης σε βαρέως πάσχουσες ασθενείς, τις οποίες διαχώρισαν σε δύο ομάδες, στην μία των οποίων, εκ 10 ασθενών, μετεγχειρητικά χορηγήθηκε αγωγή με πυκνό διάλυμα αλβουμίνης, πράγμα πού δεν έγινε στην δεύτερη ομάδα (μάρτυρες), από 18 ασθενείς. Μετεγχειρητικά, στις ασθενείς και των δύο ομάδων, παρατηρήθηκε ουσιαστική ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ορού, το οποίο δεν διέφερε μεταξύ αυτών, παρά μόνον κατά την πρώτη (1η) μετεγχειρητική ημέρα ($p<0.05$).

Επί πλέον των ανωτέρω, μέχρι και σήμερα, οι μελέτες πού αναφέρονται σε έλεγχο των μεταβολών του επιπέδου αλβουμίνης ή λευκωμάτων ορού μετά ογκολογικές εγχειρήσεις είναι περιορισμένες σε αριθμό και, σε αντίθεση με την παρούσα έρευνα, είναι κυρίως αναδρομικές, αφορούν σε μικρό συνήθως αριθμό ασθενών και σε βραχυχρόνια ή και μη προγραμματισμένη απώτερη παρακολούθηση των μεταβολών των ελεγχομένων βιοχημικών παραμέτρων.

Ειδικότερα, ενδεικτικά:

Οι Nilsson και συν. (1980) σε 59 ασθενείς με καρκίνωμα κόλου έλεγξαν το επίπεδο αλβουμίνης ορού μόνον την τετάρτη (4η) μετεγχειρητική ημέρα. Σε 29 από αυτούς, οι οποίοι προεγχειρητικά ήσαν υποαλβουμιναιμικοί χορηγήθηκε αγωγή με 60-75 gr αλβουμίνης, ενώ οι υπόλοιποι 30 χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Η τιμή αλβουμίνης ορού την 4η μετεγχειρητική ημέρα στην ομάδα των υποαλβουμιναιμικών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή με διάλυμα αλβουμίνης ήταν μόνον κατά 5% μικρότερη της προεγχειρητικής, ενώ αντίθετα, η τιμή αυτή στους μάρτυρες (οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί στην ιδία αγωγή) ήταν μικρότερη κατά 20% της προεγχειρητικής.

Οι deOca και συν. (1992), σε προοπτικό έλεγχο 44 ασθενών, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για καρκίνωμα οισοφάγου ή κόλου, με στόχο την αξιολόγηση δύο σχημάτων παρεντερικής διατροφής, παρατήρησαν, ως παράπλευρο εύρημα, υπολευκωματαιμία και υποαλβουμιναιμία. Εξ αυτών, μόνον η υπολευκωματαιμία αποκαταστάθηκε στο προεγχειρητικό επίπεδο, μέχρι την 6η μετεγχειρητική ημέρα, ενώ η υποαλβουμιναιμία διατηρήθηκε και μετ'αυτήν. Ανάλογα υπήρξαν τα ευρήματα προοπτικής μελέτης των Sun και συν. (1998), οι οποίοι, κατά την διερεύνηση των μετεγχειρητικών μεταβολών της χοληστερίνης ορού, παρατήρησαν άμεση και σημαντική ελάττωση (κατά 30% περίπου) της αλβουμίνης και των ολικών λευκωμάτων ορού των ασθενών. Ταχεία αποκατάσταση του επιπέδου των λευκωμάτων ορού, αλλ΄ όχι και της αλβουμίνης, παρατηρήθηκε μετά παρεντερική σίτιση των ασθενών αυτών.

Επίσης, στην αναδρομική μελέτη των Lepage και συν. (1999), αναφέρεται σημαντική ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ορού την 3η μετεγχειρητική ημέρα, σε 10 και 7 αντίστοιχα ασθενείς, μετά ηπατεκτομή και κολεκτομή και σε 9 ασθενείς μετά αποκατάσταση κοιλιοκήλης. Στην μελέτη όμως αυτή, έγινε έλεγχος ασθενών με τελείως διαφορετική παθολογία και είδος χειρουργικών επεμβάσεων, ενώ ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν φυσιολογικά άτομα. Αντίθετα, στην παρουσιαζόμενη έρευνα, η παθολογία και οι χειρουργικές επεμβάσεις ήταν ομοιογενείς, οι μάρτυρες ήταν και αυτοί καρκινοπαθείς και η μετεγχειρητική παρακολούθηση των υπό έλεγχο παραμέτρων ήταν συνεχής, επί οκταήμερο.

Τέλος, οι Gibbs και συν. (1999), με ευρεία αναδρομική μελέτη τους, διαπίστωσαν σημαντική μετεγχειρητική ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ορού (από 4.6 g/dL σε 2.1 g/dL) μετά εγχειρήσεις γενικής χειρουργικής σε μη καρκινοπαθείς ασθενείς. Ουσιώδης παρατήρηση της μελέτης αυτής είναι η αναφερομένη θεαματική αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας, από 10% σε 65% και της μετεγχειρητικής θνησιμότητας, από 1% σε 29%, επί υποαλβουμιναιμίας. Ομως, η έρευνα και δημοσίευση αυτή πάσχει από απόψεως μεθοδολογίας και παρουσιάζει πολλαπλές αιτίες δυσπιστίας, ως προς τα αποτελέσματά της, δεδομένου ότι, βασίζεται αποκλειστικά και μόνον σε ένα προεγχειρητικό και ένα μόνον μετεγχειρητικό προσδιορισμό, αποκλειστικά και μόνον της τιμής αλβουμίνης ορού, και αυτόν, σε απώτερο και μη προκαθορισμένο χρόνο. Σε αντίθεση προς αυτά, στην παρουσιαζόμενη έρευνα, μετεγχειρητικά έγινε επανειλημμένα προγραμματισμένος προσδιορισμός λευκωμάτων, αλβουμίνης και σφαιρινών, συνεχώς επί οκταήμερο.

Οι μεταβολές αυτές του επιπέδου αλβουμίνης ή και λευκωμάτων ορού δεν παρατηρούνται μόνον μετά βαρείες ογκολογικές εγχειρήσεις κοιλίας (Orr et al., 1983; Tashuro et al., 1999; Hallay et al., 2002), αλλά, σε μικρότερο βαθμό, και επί εγχειρήσεων κοιλίας περιορισμένης έκτασης, διάρκειας και βαρύτητας (Kudsk et al., 2003; Montagnana et al., 2009), και είναι πάντοτε αποτέλεσμα της μετακίνησης λευκωμάτων από τον ενδοαγγειακό προς τον εξωαγγειακό χώρο ή διαπήδησης λευκωμάτων στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή της ανάπτυξης μετεγχειρητικού ειλεού. Η μετεγχειρητική αυτή ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ή λευκωμάτων ορού παρατηρήθηκε ακόμη και σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποστηρίζοντο με ολική παρεντερική διατροφή και την χορήγηση αλβουμίνης (Fiorica et al., 1991), ή κολλοειδών διαλυμάτων (Vogt et al., 1999). Αυτό ακριβώς συνέβη και στους

ασθενείς, οι οποίοι περιλαμβάνονται στην έρευνα αυτή και υποβλήθηκσαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις.

Επί πλέον, συναφείς είναι οι δημοσιεύσεις των Hu και συν. (1998) και Laluenza και συν. (2005), σε μία τελείως διαφορετική ομάδα ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε εγχειρήσεις σπονδυλικής στήλης. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της αλβουμίνης ορού και παράλληλη αύξηση της συχνότητας επιπλοκών, εφ΄όσον δεν χορηγείτο σ΄αυτούς συμπληρωματική παρεντερική διατροφή. Επίσης, σε αναδρομική μελέτη των Pushkarish-May και συν. (1996) 220 ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε αρθροπλαστική ισχίου, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της αλβουμίνης ορού (2.5 ± 0.33 g/dL έναντι 4.04 ± 0.37 g/dL, $p<0.01$), της οποίας το ναδίρ εντοπίσθηκε στην 5η μετεγχειρητική ημέρα. Βεβαίως, οι εγχειρήσεις αυτές δεν αφορούν στην περιτοναϊκή κοιλότητα και, ως εκ τούτου, για αυτές δεν ισχύουν τα περισσότερα εκλυτικά αίτια υποαλβουμιναιμίας ή και υπολευκωματαιμίας, τα οποία ισχύουν στην περίπτωση εκτεταμένων λαπαρατομιών.

Αντίθετα προς όλα τα ανωτέρω, η παρούσα προοπτική μελέτη αφορά ικανό αριθμό (N=115) αποκλειστικά και μόνον καρκινοπαθών ασθενών, οι 81 των οποίων υποβλήθηκαν σε βαρείες σύνθετες ογκολογικές εγχειρήσεις κοιλίας, για την ριζική αντιμετώπιση εκτεταμένων καρκινωμάτων του γαστρεντερικού και ουρογεννητικού συστήματος, ενώ 34 (ομάδα ελέγχου), υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις μικρότερης βαρύτητας. Στους ασθενείς αυτούς, πλήν των άλλων αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων, έγινε προεγχειρητικός και καθημερινός μετεγχειρητικός έλεγχος των τιμών αλβουμίνης, λευκωμάτων και σφαιρινών ορού, επί επταήμερο μετά την χειρουργική επέμβαση.

Μετεγχειρητικά, κατά τις τέσσερεις πρώτες ημέρες, στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε μεγάλη ελάττωση της τιμής των παραμέτρων, οι οποίες ελέγχθηκαν. Πλέον διαρκείς μεταξύ αυτών ήταν οι μεταβολές στην τιμή των ολικών λευκωμάτων ορού, οι οποίες διατηρήθηκαν μέχρι και την 8η μετεγχειρητική ημέρα, ανάλογες δε, ήσαν και οι μετεγχειρητικές μεταβολές των σφαιρινών ορού.

Επί πλέον, η εκατοστιαία (%) ελάττωση της αλβουμίνης ορού κατά τις τέσσερεις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, στους ασθενείς, οι οποίοι περιλαμβάνονται στην έρευνα αυτή και υποβλήθηκαν σε εκτεταμένες εγχειρήσεις κοιλίας ήταν διπλασία και πλέον, από εκείνη των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις περιορισμένης βαρύτητας.

Τα ευρήματα της παρουσιαζόμενης έρευνας αποδεικνύουν ότι, σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι τιμές αλβουμίνης κατά τις πρώτες τέσσαρες μετεγχειρητικές ημέρες υπήρξαν σημαντικά μικρότερες, μετά εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας (παρά την ειδική υποστηρικτική αγωγή τους με ολική παρεντερική διατροφή, χορήγηση αλβουμίνης και πλάσματος) σε σύγκριση προς τους ασθενείς-μάρτυρες, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εγχειρήσεις περιορισμένης έκτασης.

Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν εν μέρει με προηγηθείσες δημοσιεύσεις, οι οποίες υποδεικνύουν ότι, η έκταση και βαρύτητα του εγχειρητικού τραύματος είναι στενά συνδεδεμένη με μεταβολές της αλβουμίνης και των ολικών λευκωμάτων αίματος, κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (ASPEN, 2002; Heyland et al., 2003; Duda et al., 2003). Σε αντίθεση όμως προς προηγούμενες μελέτες (Nillson et al., 1980), η εκατοστιαία ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ορού μετά βαρείες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις, παρ΄όλον ότι, ήταν σχετικά περιορισμένη στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, ευρέθη διπλάσια εκείνης των ασθενών-μαρτύρων. Τούτο αποδίδεται στην καθημερινή παρεντερική χορήγηση στους ασθενείς αυτούς πλάσματος και διαλύματος αλβουμίνης, επί πλέον των διαλυμάτων ολικής παρεντερικής διατροφής. Ανάλογη, διπλάσια ή και τριπλάσια εκείνης των ασθενών-μαρτύρων, ήταν η ελάττωση της τιμής των λευκωμάτων ορού, μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις.

Οι Duda και συν. (2003), σε καταμέτρηση -επί τετραήμερο μόνον- της αλβουμίνης ορού καρκινοπαθών ασθενών, μετά χειρουργικές επεμβάσεις θώρακος ή κοιλίας, παρατήρησαν ότι, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία είναι πλέον έκδηλη την 3η μετεγχειρητική ημέρα, εξαρτάται από το προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης ορού και την ηλικία του ασθενούς και είναι ανάλογη προς την βαρύτητα και την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η δημοσίευση όμως αυτή, σε αντίθεση προς την παρουσιαζομένη έρευνα, εκτός από την έλλειψη ομάδας μαρτύρων, αφορά α) σε περιωρισμένο αριθμό ασθενών, β) διαφορετική παθολογία και είδος εγχειρήσεων (θώρακος-κοιλίας) και γ) παρακολούθηση επί τετραήμερο μόνον. Διαφέρει επίσης και ως προς το ναδίρ της πτώσης των τιμών αλβουμίνης ορού, το οποίο τοποθετείται στην 3η μετεγχειρητική ημέρα, σε αντίθεση προς τα ευρήματά μας (ναδίρ την 1η μετεγχειρητική ημέρα).

Πολύ μετά την έναρξη της προσωπικής έρευνας μας, οι Ryan και συν. (2007), σε αναδρομικό προ- και μετεγχειρητικό έλεγχο της αλβουμίνης ορού ασθενών, οι οποίοι

χειρουργήθηκαν για καρκίνωμα οισοφάγου, διαπίστωσαν διπλασία πιθανότητα επιπλοκών στους ασθενείς, των οποίων το επίπεδο αλβουμίνης ορού την 1η μετεγχειρητική ημέρα ήταν κάτω των 2.0 g/dL, έναντι εκείνων με αλβουμίνη ορού άνω των 2.0 g/dL. Ομοίως, οι Yuan και συν. (2008), σε προοπτική μελέτη υποαλβουμιναιμικών ασθενών, οι οποίοι μετά εγχειρήσεις πεπτικού συστήματος, υποβλήθηκαν (ή όχι) σε αγωγή με ενδοφλέβιο χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης, παρατήρησαν σημαντική ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ορού, ακόμη και μετά την 7η μετεγχειρητική ημέρα.

Η ύπαρξη, η έκταση και η διάρκεια της μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ή και υπολευκωματαιμίας συσχετίζονται απόλυτα προς την βαρύτητα και την έκταση του εγχειρητικού τραύματος (Curtis et al., 1995; Nishigushi et al., 2001; Ordemann et al., 2001), ακόμη και σε ασθενείς με περιορισμένη νεοπλασματική εστία (Kawamura et al., 2008). Σύνθετες ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις μακράς διαρκείας, συνεπάγονται εκτεταμένο εγχειρητικό τραύμα (Tashiro et al., 1996; Gibbs et al., 1999; Pessaux et al., 2003) και μεγάλη απώλεια αίματος (Sun et al, 2009), με συνέπεια την παρατεταμένη και αυξημένη διαπήδηση πρωτεινών προς τον εξωαγγειακό χώρο και την περιτοναϊκή κοιλότητα, η οποία δυνατόν να οδηγήσει σε έκδηλη υποαλβουμιναιμία.

Η μετεγχειρητική χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης στους καρκινοπαθείς ασθενείς, η οποία έγινε σε πολλές από τις δημοσιευμένες μελέτες (Nilsson et al.,1980; deOca et al., 1980; Fiorica et al., 1988; Duda et al., 2003; Yuan et al., 2008, κ.ά.), ασχέτως του ερευνητικού στόχου τους, εφαρμόσθηκε και από εμάς στην μελέτη αυτή και βασίζεται στην γνωστή δράση της αλβουμίνης, για την βελτίωση ζωτικών λειτουργιών του οργανισμού και της όλης μετεγχειρητικής εξέλιξης των ασθενών (Fried et al., 2002; Vincent et al., 2003; Vincent et al. 2004; Dubois et al., 2006). Επομένως, βάσει των βιβλιογραφικών αυτών στοιχείων, η αποστέρηση των ασθενών αυτών από την ευεργετική δράση της αλβουμίνης, για ερευνητικούς και μόνον λόγους, θα ήταν απολύτως αντιδεοντολογική (Moore, 1970; Fried, 1974; Weinstein, 1974; Gordon, 1978; Relman, 1979; Fost, 1979; Zelen, 1979)

Επι πλέον των ανωτέρω, στην συγκεκριμένη έρευνα μας, η ενδοφλέβιος χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης, μόνον αύξηση του επιπέδου αλβουμίνης ορού θα μπορούσε να προκαλέσει, επηρεάζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, τα οποία όμως, ως εξ αυτής, θα ήταν ίσως ολιγότερο εντυπωσιακά. Δηλαδή, οι διαφορές ως προς την μετεγχειρητική μεταβολή

του επιπέδου αλβουμίνης ορού, μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, οι οποίες προκύπτουν από την έρευνα αυτή, στην πραγματικότητα είναι προφανώς πολύ μεγαλύτερες.

Στην παρουσιαζόμενη έρευνα, παρά την διατροφική υποστήριξη των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, το επίπεδο αλβουμίνης ορού δεν επανήλθε στο προεγχειρητικό επίπεδο, ούτε και κατά την 7η μετεγχειρητική ημέρα, αλλά παρέμεινε κατά 11.8% κατώτερο του προεγχειρητικού. Τα ευρήματα αυτά αντίκεινται στην μέχρι σήμερα αντίληψη ότι, το επίπεδο αλβουμίνης ή ολικών λευκωμάτων ορού αποκαθίσταται αμέσως μετά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες (Fiorica et al., 1991; Sun et al., 1998), ακόμη και σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι δεν έλαβαν ολική παρεντερική διατροφή (Tashiro et al., 1999; Usharani et al., 2004; Yuan et al., 2008).

Επί πλέον, από την έρευνά μας αυτή προκύπτει και αποκαλύπτεται ότι, ο σχετικός κίνδυνος μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας κατά την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα ήταν περίπου τριπλάσιος στους ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, παρά στους ασθενείς-μάρτυρες, η ένταση δε της υποαλβουμιναιμίας αυτής ήταν μεγαλύτερη κατά την 1η μετεγχειρητική ημέρα.

Από την ανάλυση των δεδομένων της παρουσιαζόμενης έρευνας προκύπτει ότι, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία εξαρτάται από την βαρύτητα (και συνεπώς και την διάρκεια) της χειρουργικής επέμβασης, τον όγκο αίματος ή πλάσματος και διαλύματος Ringer, ο οποίος χορηγήθηκε στην διάρκειά της, αλλά και από την προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης και λευκωμάτων ορού, αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτου. Ειδικότερα, ο κίνδυνος μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ευρέθη ότι, αυξάνεται κατά 1.68 φορές, ανά ώρα διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης, γεγονός το οποίο δυνατόν να αποτραπεί μόνο από την ύπαρξη προεγχειρητικής υπεραλβουμιναιμίας.

Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν εν μέρει με προηγούμενες δημοσιεύσεις, σχετικά με τις επιπτώσεις της βαρύτητας και διάρκειας χειρουργικών επεμβάσεων, σε περιορισμένο όμως αριθμό καρκινοπαθών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θωρακοχειρουργική εγχειρήση ή λαπαρατομία (Duda et al., 2003).

Επομένως, τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής συνηγορούν υπέρ του γεγονότος ότι, στους καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, η μεγάλη έκταση του εγχειρητικού τραύματος συνεπάγεται εκτεταμένες μεταβολές του επιπέδου αλβουμίνης και ολικών λευκωμάτων ορού, παρά την καθημερινή μετεγχειρητική χορήγηση σ΄αυτούς διαλύματος αλβουμίνης, πλάσματος και ολικής παρεντερικής διατροφής. Ως εκ τούτου, στους ασθενείς αυτούς, ο κίνδυνος υποαλβουμιναιμίας ή υπολευκωματαιμίας είναι ιδιαίτερα αυξημένος κατά την κρίσιμη αρχική εβδομάδα, μετά τις εγχειρήσεις αυτές. Η ένταση και διάρκεια των μετεγχειρητικών αυτών μεταβολών εξαρτάται από την ένταση του εγχειρητικού stress (Tashiro et al., 1996; Pessaux et al., 2003) και την διαπήδηση αλβουμίνης και λευκωμάτων στους ιστούς, γύρω από το εγχειρητικό τραύμα και τον εγκλωβισμό τους στον εξωαγγειακό χώρο, την ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα ή ακόμη και τον αυλό του εντέρου, λόγω του μετεγχειρητικού ειλεού. Επακόλουθο αυτού είναι η μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή (Sato et al, 2002) και η αναστολή παραγωγής κυτοκινών (Mokart et al., 2002), με συνέπεια την αύξηση των πιθανοτήτων μετεγχειρητικών επιπλοκών (Ryan et al., 2007), και, ειδικότερα, σήψης (Antoun et al., 2009).

Ως εκ των ανωτέρω, τα ευρήματα της μελέτης αυτής, σχετικά προς την έκταση των μετεγχειρητικών απωλειών αλβουμίνης ή και ολικών λευκωμάτων και τους κινδύνους μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας/υπολευκωματαιμίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, ενισχύουν την άποψη ότι, στους ασθενείς αυτούς, απολύτως απαραίτητη είναι η χορήγηση συμπληρωματικής αγωγής με ενδοφλέβιο χορήγηση διαλύματος αλβουμίνης ή και πλάσματος, επί πλέον της ολικής παρεντερικής διατροφής, η οποία χορηγείται συνήθως. Τούτο διότι, προφανώς, η συνήθως εφαρμοζόμενη παρεντερική διατροφική υποστήριξη των συγκεκριμένων ασθενών, φαίνεται ότι είναι ανεπαρκής στις συγκεκριμένες περιπτώσεις, έστω και εάν γίνεται lege artis και με όλες τις σύγχρονες σχετικές αντιλήψεις (ASPEN, 2002; Heyland et al, 2003; Kreyman et al., 2006). Η αγωγή αυτή στοχεύει στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας και υπολευκωματαιμίας και, ως εξ αυτής, των μετεγχειρητικών επιπλοκών, της νοσηρότητας ή ακόμη και θνησιμότητας, τις οποίες συνεπάγεται το βαρύ εγχειρητικό stress στην ομάδα αυτή ασθενών υψηλού κινδύνου (Nakafusa et al., 2004; Sharma et al., 2005; Goldberg et al., 2006; Pawlik et al., 2006).

Ισχυρό στοιχείο της παρουσιαζόμενης έρευνας είναι ότι:

i. είναι μία από τις ολίγες δημοσιευμένες μελέτες, για τον καθορισμό και την αξιολόγηση της μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας/υπολευκωματαιμίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εξαιρετικά βαρείες ενδοκοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις, δηλαδή σε σύνθετες εξαιρέσεις πολλαπλών ενδοκοιλιακών οργάνων και εξεντερώσεις πυέλου, οι οποίες είναι εγχειρήσεις αναλόγου βαρύτητας προς τις μεγάλες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και

ii. αφορά αποκλειστικά και μόνον σε ασθενείς με εκτεταμένα καρκινώματα γαστρεντερικού και ουροποιογεννητικού συστήματος, ενώ ως μάρτυρες αξιολογεί καρκινοπαθείς ασθενείς, αποκλειόμενης ως εκ τούτου της παρείσφρησης τυχόν διαφορών από τις επιπτώσεις πιθανής συνέργειας της νεοπλασματικής νόσου, κατά την διαμόρφωση του μετεγχειρητικού επιπέδου αλβουμίνης και λευκωμάτων ορού.

Ως **ασθενές σημείο της έρευνας** αυτής θα ήταν δυνατόν να θεωρηθεί το γεγονός ότι, δεν είναι ίσως απολύτως δυνατή η γενίκευση των παρουσιαζομένων αποτελεσμάτων σε γενικό πληθυσμό χειρουργικών ασθενών, δεδομένου ότι, τα παρουσιαζόμενα στοιχεία προέρχονται από τριτοβάθμιο ειδικό αντικαρκινικό νοσοκομείο.

Επίσης, ως μειονέκτημα της έρευνας αυτής, θα ήταν δυνατόν να προβληθεί η υποστήριξη των ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, σ΄όλη την διάρκεια της μετεγχειρητικής νοσηλείας τους, με την χορήγηση πλάσματος και παραγώγων του, διαλυμάτων αλβουμίνης και ολικής παρεντερικής διατροφής, με απώτερο θεραπευτικό στόχο την βελτίωση των βασικών λειτουργιών τους, και, ως εκ τούτου, και των κλινικών αποτελεσμάτων (Vincent et al., 2004; Dubois et al., 2006). Βέβαια, η τακτική αυτή εφαρμόσθηκε επανειλημμένα και από πολλούς ερευνητές (Nillson et al., 1980; Fiorica et al., 1991; Orr et al., 1983; Duda et al., 2003; Yuan et al, 2008). Τούτο διότι, το αντίθετο, δηλαδή η αποστέρηση των ασθενών από τις ήδη γνωστές και παγκοίνως αποδεκτές ευεργετικές επιδράσεις της θεραπευτικής αγωγής με αλβουμίνη, πλάσμα και ολική παρεντερική διατροφή, θα ήταν μεν ορθή από απόψεως μεθοδολογίας, αλλ΄ όμως, θα ήταν αντιδεοντολογική από απόψεως ιατρικής ηθικής (Moore, 1970; Fried, 1974; Weinstein, 1974; Gordon, 1978; Relman, 1979; Fost, 1979; Zelen, 1974; Zelen, 1979). Τούτο, δεδομένου ότι, οι προκείμενες έρευνες είναι κλινικές και όχι πειραματικές και, συνεπώς, στην περίπτωση αυτή η προσκόλληση στην μεθοδολογία αντιβαίνει στην θεμελιώδη Ιπποκρατική αρχή της προστασίας της υγείας των ασθενών.

Βέβαια, προς αντίκρουση των τυχόν αντιρρήσεων, ως προς την συγκεκριμένη τακτική, η οποία, όπως ήδη προαναφέρθηκε, ακολουθείται από πολλούς ερευνητές, προβάλλεται το αναντίρρητο γεγονός ότι, στην πραγματικότητα, μόνη επίδραση πού θα μπορούσε να έχει η θεραπευτική αγωγή με έγχυση αλβουμίνης ή και μετάγγιση πλάσματος στα αποτελέσματα της παρουσιαζόμενης έρευνας, θα ήταν η μετεγχειρητική αύξηση (και όχι ελάττωση) του επιπέδου της αλβουμίνης και των λευκωμάτων ορού των ασθενών, η οποία όμως, ουδέποτε παρατηρήθηκε, σε κανένα από τους ασθενείς, οι οποίοι διερευνήθηκαν. Αντίθετα, καθολική ήταν η ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης ή και λευκωμάτων ορού, σε όλους τους ελεγχθέντες ασθενείς, παρα την εφαρμογή της ως άνω υποστηρηκτικής αγωγής. Συνεπώς, αναντίρρητα, θα πρέπει να γίνει δεκτό το γεγονός ότι, αν μη τι άλλο, η μετεγχειρητική ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης και λευκωμάτων ορού, η οποία παρατηρήθηκε στους ασθενείς αυτούς και αναλύεται στην παρούσα έρευνα, θα ήταν πολύ μεγαλύτερη και πλέον εντυπωσιακή, εάν δεν είχε εφαρμοσθεί η υποστηρικτική αυτή αγωγή.

Ως εκ των ανωτέρω, πρακτικό αποτέλεσμα και ουσιαστικό όφελος από την μελέτη αυτή είναι η γνώση ότι, μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις για την εξαίρεση καρκινωμάτων του γαστρεντερικού και ουροποιογεννητικού συστήματος, η ολική παρεντερική διατροφή, η οποία χορηγείται συνήθως, προφανώς δεν επαρκεί για την κάλυψη των απωλειών αλβουμίνης και λευκωμάτων, οι οποίες δεν αποκαθίστανται πλήρως με την θεραπευτική αυτή αγωγή, ακόμη και εάν γίνεται lege artis, σύμφωνα με τις σημερινές γνώσεις και αντιλήψεις. Συνεπώς, η αγωγή αυτή, θα πρέπει απαραιτήτως να ενισχύεται με την συμπληρωματική επιπλέον χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης και πλάσματος, προς αποτροπή της υποαλβουμιναιμίας και υπολευκωματαιμίας και πρός εξασφάλιση αρίστων θεραπευτικών αποτελεσμάτων, δηλαδή την πρόληψη της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, οι οποίες, ούτως ή άλλως, είναι σημαντικές, λόγω του είδους των παθήσεων και της εκτάσεως και βαρύτητας των χειρουργικών επεμβάσεων, οι οποίες απαιτούνται για την ριζική αντιμετώπισή τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε 115 καρκινοπαθείς ασθενείς έγιναν καταμετρήσεις του επιπέδου αλβουμίνης, λευκωμάτων και σφαιρινών ορού, πρίν και μετά από βαρείες ή συνήθεις χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας. Ανάλογα με την βαρύτητα των εγχειρήσεων οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η πρώτη (ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας, n=81) περιλάμβανε ασθενείς πού υποβλήθηκαν σε βαρείες σύνθετες ογκολογικές εγχειρήσεις κοιλίας. Στην δεύτερη ομάδα (ομάδα ασθενών με απλές επεμβάσεις, n=34), περιελήφθησαν καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συνήθεις εγχειρήσεις - λαπαρατομίες μικρής βαρύτητας.

Προεγχειρητικά, η μέση τιμή αλβουμίνης ορού, στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (4.24 ± 0.56 g/dL), δεν διέφερε σημαντικά από εκείνη της ομάδας με απλές επεμβάσεις κοιλίας (4.31 ± 0.49 g/dL). Επίσης, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά, ως προς την μέση τιμή λευκωμάτων ορού, μεταξύ της ομάδας ασθενών με βαρείες (6.88 ± 0.66 g/dL) και απλές (6.80 ± 0.80 g/dL) επεμβάσεις κοιλίας. Τέλος, στην περίπτωση των σφαιρινών ορού, των οποίων η προεγχειρητική τιμή στην ομάδα ασθενών (2.66 ± 0.55 g/dL) δεν διέφερε επίσης από εκείνη της ομάδας ελέγχου (2.52 ± 0.63 g/d), αντίστοιχα.

Μετεγχειρητικά, μεγάλη πτώση του επιπέδου αλβουμίνης ορού παρατηρήθηκε κατά την 1η μετεγχειρητική ημέρα, τόσο στην ομάδα ασθενών με βαρείες επεμβάσεις κοιλίας, όσο και στους ασθενείς με απλές επεμβάσεις, είτε ως απόλυτη τιμή (3.34 ± 0.58 g/dL και 3.83 ± 0.46 g/dL, αντίστοιχα), είτε και ως εκατοστιαία αναλογία της προεγχειρητικής τιμής (ελάττωση κατά 20.5% και 10.7%, αντίστοιχα). Η διαφορά πάντως, της τιμής αλβουμίνης ορού, μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικώς σημαντική ($p<0.0005$).

Ως στατιστικώς σημαντική αξιολογήθηκε η διαφορά του επιπέδου αλβουμίνης ορού μεταξύ των δύο ομάδων, πού εξετάσθηκαν και κατά τις τρείς επόμενες (2η έως 4η) μετεγχειρητικές ημέρες (2η μετεγχειρητική ημέρα: $p<0.0001$, 3η μετεγχειρητική ημέρα: $p=0.004$, και 4η μετεγχειρητική ημέρα: $p=0.005$). Η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε και κατά τις υπόλοιπες μετεγχειρητικές ημέρες (5η έως 8η), χωρίς όμως στην περίπτωση αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική.

Ανάλογες, αλλά στατιστικώς σημαντικές μέχρι και την 8η μετεγχειρητική ημέρα, υπήρξαν οι διαφορές στις μετεγχειρητικές τιμές των ολικών λευκωμάτων και σφαιρινών ορού των ιδίων ασθενών, τόσον σε απόλυτες τιμές, όσον και ως εκατοστιαία αναλογία της προεγχειρητικής τιμής. Ειδικότερα :

Οι απόλυτες τιμές ολικών λευκωμάτων ορού για τις ομάδες ασθενών και ελέγχου κατά την 1η μετεγχειρητική ημέρα ήσαν 5.16 ± 0.88 g/dL και 5.91 ± 0.60 g/dL ($p<0.001$) , αντίστοιχα, ενώ, ως προς την εκατοστιαία αναλογία της προεγχειρητικής τιμής αυτών, παρατηρήθηκε ελάττωση κατά 24.6% και 12.6% ($p<0.0001$), αντίστοιχα.

Στατιστικώς σημαντική διαφορά του επιπέδου ολικών λευκωμάτων ορού μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρήθηκε και κατά τις τέσσερεις επόμενες μετεγχειρητικές ημέρες ($p<0.001$). Επιπλέον, η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικώς σημαντική την $7^{η}$ και $8^{η}$ (τελευταία) ημέρα ελέγχου.

Τέλος, οι μετεγχειρητικές μεταβολές των σφαιρινών ορού μεταξύ της ομάδας ασθενών με βαρείες εγχειρήσεις κοιλίας και της ομάδας εκείνης ασθενών με απλές επεμβάσεις κοιλίας, πού εξετάσθηκαν, υπήρξαν προς την ιδία κατεύθυνση μεν, όπως οι ανωτέρω αναφερόμενες, αλλά στατιστικώς σημαντικές ευρέθησαν την $1^{η}$ εως και την $5^{η}$ μετεγχειρητική ημέρα. Αντίθετα, οι διαφορές της εκατοστιαίας αναλογίας, ως προς την προεγχειρητική τιμή σφαιρινών ορού μεταξύ των δύο ανωτέρω ομάδων ασθενών, υπήρξαν πλέον έκδηλες και στατιστικώς σημαντικές, μέχρι και την 8η μετεγχειρητική ημέρα.

Η συχνότητα μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ήταν αυξημένη καθ'όλη την διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας στους καρκινοπαθείς ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε βαρείες επεμβάσεις κοιλίας. Συνολικά, κατά την διάρκεια της εβδομάδας αυτής, η ομάδα των καρκινοπαθών αυτών ασθενών είχαν αυξημένη πιθανότητα να εκδηλώσουν μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία μετά βαρείες επεμβάσεις κοιλίας (ΣΚ: 3.12; 95% ΔΕ: 1.64-5.91). Σημειώνεται ότι, η πιθανότητα εκδήλωσης μετεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας ήταν ιδιαίτερα αυξημένη την $5^{η}$ και $7^{η}$ μετεγχειρητική ημέρα.

Βάσει των αποτελεσμάτων της έρευνας αυτής προκύπτει ότι, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία εξαρτάται από την διάρκεια (και βαρύτητα) της χειρουργικής επέμβασης,

από τον όγκο του χορηγηθέντος κατ΄αυτήν αίματος, πλάσματος και κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, καθώς επίσης και από την προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης αίματος, αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτου. Η πολυπαραγοντική ανάλυση (Hosmer και Lemeshow Goodness of Fit Test P=0.309) έδειξε ότι, η μετεγχειρητική υποαλβουμιναιμία μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις στους διερευνηθέντες ασθενείς συσχετίζεται ανεξάρτητα προς την διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων (Σχετικός Κίνδυνος, ΣΚ: 1.68, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης, ΔΕ: 1.16-2.44) και την προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης ορού (ΣΚ: 0.21, 95 %, ΔΕ: 0.06-0.080).

Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν την ιδιαίτερα σημαντική ελάττωση του επιπέδου αλβουμίνης, ολικών λευκωμάτων και σφαιρινών ορού αμέσως μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ελάττωση της κολλοειδωσμωτικής πίεσης, ευπάθεια στο μετεγχειρητικό shock και δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, ανοσοκαταστολή ή και ελάττωση της κυτταρικής ανοσίας, διαταραχή των επουλωτικών διεργασιών των ιστών και της απορροφητικής λειτουργίας του εντέρου, κ.ά. Όλα αυτά συμβαίνουν στην ιδιαίτερης σημασίας, για την πρόγνωση των χειρουργουμένων ασθενών, άμεση μετεγχειρητική περίοδο, με συνέπεια την αύξηση της συχνότητας μετεγχειρητικών επιπλοκών, λοιμώξεων, κ. ά. και, συνεπακόλουθα, της μετεγχειρητικής θνησιμότητας.

Ως εκ των ανωτέρω, στους ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε βαρείες εγχειρήσεις, για την αντιμετώπιση εκτεταμένων καρκινωμάτων κοιλίας, προφανής είναι η ανάγκη άμεσης μετεγχειρητικής αποκατάστασης των ελλειμμάτων αυτών, με την χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης ή πλάσματος, επί πλέον της απαραίτητης παρεντερικής ή εντερικής διατροφικής υποστήριξης τους. Ευεργετική συνέπεια της θεραπευτικής αυτής παρέμβασης είναι η διατήρηση της ενδαγγειακής κολλοειδωσμωτικής πίεσης, η επίταση των επουλωτικών διεργασιών των ιστών, η επιτάχυνση της επαναλειτουργίας του εντέρου μετεγχειρητικά, καταλυομένου του παραλυτικού ειλεού και η αύξηση της ανοσοαντοχής και κυτταρικής ανοσίας των ασθενών. Αποτέλεσμα των ανωτέρω δράσεων είναι η πρόληψη και μείωση της συχνότητας και βαρύτητας των μετεγχειρητικών επιπλοκών, ή ακόμη και της θνησιμότητας, στους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι είναι ιδιαίτερα επιβαρυμένοι και ανοσοκατασταλμένοι, λόγω της νεοπλασματικής πάθησής τους και των συνεπειών από αυτήν (υπολευκωματαιμία, υποοαλβουμιναιμία, ανοσοκαταστολή, κλπ), με συνέπεια, τριπλασία του συνήθους, συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών και αυξημένη θνησιμότητα.

Η κλινική σημασία των ευρημάτων της έρευνας αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική και έγκειται στην απόκτηση και εδραίωση της τεκμηριωμένης γνώσης ότι:

i. η επίπτωση της εγχειρητικής πράξης στο επίπεδο ολικών λευκωμάτων και, κυρίως, της αλβουμίνης ορού, είναι αρνητική και, ιδιαίτερα σημαντική, μετά βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις, για την εξαίρεση εκτεταμένων νεοπλασματικών όγκων και εκφράζεται ως υποαλβουμιναιμία ή υπολευκωματαιμία,
ii. η υποαλβουμιναιμία ή υπολευκωματαιμία αυτή μετά τις ως άνω χειρουργικές επεμβάσεις είναι ιδιαίτερα έκδηλη άμεση μετεγχειρητική συνέπεια, η οποία, συνήθως, επεκτείνεται και στην απώτερη μετεγχειρητική περίοδο,
iii. η υποστηρικτική αγωγή με ολική παρεντερική διατροφή, η οποία εφαρμόζεται συνήθως στις περιπτώσεις αυτές, ακόμη και εάν αυτή είναι lege artis και σύμφωνα με τις σύγχρονες σχετικές απόψεις, προφανώς δεν καλύπτει τα ελλείμματα λευκωμάτων και αλβουμίνης των ως άνω ασθενών και, ως εκ τούτου,
iv. καθοριστικός είναι ο εξατομικευμένος κατά το δυνατόν προσδιορισμός των ειδικών αναγκών χειρουργουμένων ασθενών σε αλβουμίνη και, γενικά, σε λευκώματα,
v. απολύτως απαραίτητη είναι η, επιπλέον της ως άνω υποστηρικτικής αγωγής, συμπληρωματική υποστήριξη των συγκεκριμένων ασθενών, με επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις πλάσματος και, κυρίως, με χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης, υπό ταυτόχρονη παρακολούθηση του επιπέδου αλβουμίνης και λευκωμάτων ορού.

Με την εφαρμογή στην κλινική πράξη των γνώσεων, οι οποίες προκύπτουν από την παρούσα έρευνα, θα είναι δυνατή η βελτίωση της νοσηρότητας στους ασθενείς αυτούς (η οποία, άλλως, είναι τριπλασία του συνήθους), αλλά και, κατ΄επέκταση, και της θνησιμότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) Abbott WC, Echenique MM, Bistrian BR, Williams S, Blackburn GL. Nutritional care of the trauma patient. Surg Gynecol Obstet 1983; 157: 484–597.

2) Afanaséva ES, Evtuschenko VA. Conformation changes in albumin molecule as a marker of dissemination of the tumor process. Bull Exp Biol Med 2004; 137: 177-178.

3) Aguilar-Nascimento JE, Marra JG, Slhessarenko N, Fontes CJ. Efficacy of National Infection Surveillance score, acute – phase proteins and interleukin - 6 for predicting postoperative infections following major gastrointestinal surgery. Sao Paulo Med J 2007; 125: 34–41.

4) Akbarshahi H, Anderssen B, Norden M, Anderssen R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery - potential for improvement? Dig Surg 2008; 25: 165–174.

5) Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li W, Po A, Li I, Roberts I, Schiirhout G. (The Albumin Reviewers). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2.

6) Allison S, Lobo D. Debate: albumin administration should not be avoided. Crit Care 2000; 4: 147–150.

7) Almogy G, Sachar DB, Bodian CA, Greenstein AJ. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons. Changes in indications for surgery and outcome over time. Arch Surgery 2001; 136: 1306-1400.

8) Amanullah S, Venkataraman R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. Crit Care 2004, 8: (Evid. Based Med. J. Club):E2 (DOI 10,1186/cc3006).

9) Amar D, Zhang H, Park B, Heerdt PM, Fleisher M, Thaler HT. Inflammation and outcome after general thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 431-434.

10) Anthony T, Hynan L, Rosen D, Kim L, Nwarialu F, Jones C, Sarosi G. The association of pretreatment health-related quality of life with surgical complications for patients undergoing open surgical resection for colorectal Cancer. Ann Surg 2003; 238: 690-696.

11) Antoun S, Baracos V. Malnutrition in cancer patient: when to have a specialized consultation? Bull Cancer 2009; 96: 615-623.

12) Antoun S, Rey A, Béal J, Montange F, Pressoir M, Vasson MP, Dupoiron D, Gourdiat-Borye A, Guillaume A, Maget B, et al.. Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? World J Surg 2009; 33: 1633-1640.

13) ANZICS Clinical Trials Group and Institute for International Health, SAFE Study Investigators: The saline vs. albumin fluid evaluation (SAFE) Study (ISRCTN76588266). Design and conduct of multi-centre, blinded randomised controlled trial of intravenous fluid resuscitation in critically ill patients. http/bmj.com/cgi/content/full/326/7389/559/DCI 916 Mar 2006).

14) Arnoux R, Corman J, Peloquin A, Smeesters C, St-Louis G. Adverse effect of blood transfusions on patient survival after resection of rectal cancer. Can J Surg 1988; 31:121 - 126.

15) Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF (for the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program). Multi-factorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in man after major noncardiac surgery. Ann Surg 2000; 232:242–253.

16) ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN, J Parenter Enteral Nutr 2002; 26: 144 (1SA-138SA)

17) Barber MD, Ross JA, Fearon KCH. Cancer cachexia. Surg Oncol 1999; 8: 133–141.

18) Barle H, Hallstrom L, Essen P, Thorne A, McNurlan M A, Garlick P J,Wernerman J. The synthesis rate of albumin decreases during laparoscopic surgery. Clin Physiol Funct Imaging 2004; 24: 91-95.

19) Beghetto MG, Luft VC, Mello ED, Polanczyk CA. Accuracy of nutritional assessment tools for predicting adverse hospital outcomes. Nutr Hosp, 2009; 24: 56-62.

20) Berry WR, Laszlo J, Cox E, Walker A, Paulson D. Prognostic factors in metastatic and hormonaly unresponsive carcinoma of the prostate. Cancer 1979; 44: 763-775.

21) Bisshop PH, Klein S, Ackermans MT, Patterson BW, Endert E, van Lanschot JJB, Romijn JA, Sauerwein HP. Preoperative nutritional status does not alter the metabolic response to major gastrointestinal surgery in patients with esophageal cancer. Br J Nutr 2007; 98: 181-186.

22) Boldt J, Schölhorn T, Mayer J, Piper S, Suttner S. The value of an albumin-based intravascular volume replacement strategy in elderly patients undergoing major abdominal surgery. Anesth Analg 2006; 103: 191-199.

23) Boldt J. New Light on intravascular volume replacement regimes: what did we learn from the past three years? Anest Analg 2003; 97: 1595-1604.

24) Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative carcinoembryonic antigen and albumin in predicting survival in patients with colon and rectal carcinomas. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 592–595.

25) Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. Clin Nutr 2007; 26: 698-709.

26) Bozzetti F, SCRINIO Working Group. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. Support Care Cancer 2009; 17: 279-284.

27) Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zucher G, Muscaritoli, ESPEN. ESPEN Guidlines on Parenteral Nutrition : non-surgical oncology. Clin Nutr 2009; 26: 445–454.

28) Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V¨ Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, et al. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. Crit Care Med 1998; 26: 24–30.

29) Braga M, Gianotti L,Radaeiii G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. Surgery 2002; 132: 815–816.

30) Braga M,Vignali A, Radaelli G,Giannoti L, Di Carlo V. Association between perioperative blood transfusion and postoperative infection in patients having elective operations for gastrointestinal cancer. Eur J Surg 1992; 158: 531–536.

31) Brandstrup B, Tonnesen H, Beir-Holgersen R, Hjortso E,Ording H,Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng Ch, Walln L,The Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restrisction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens: A randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg 2003; 238: 641–648

32) Brinson RR, Curtis WD, Singh M. Diarrhea in the intensive care unit: The role of hypoaluminemia and the response to a chemically defined diet. J Am Coll Nutr 1987; 6: 517-523.

33) Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB, Luther RW. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. Crit Care Med 1988; 16: 1177–1182.

34) Cafiero F, Gipponi M, Bonalumi U, Vecchio C, Bonassi S, Bertolio S, Mereu P, Percivale F.: Pre-operative identification of patients at risk for septic complications after surgery for neoplasms of the digestive system: A multiphasic multicenter study. Minerva Chir 1989; 44: 2169-2180.

35) Cafiero F, Gipponi M, Moresco L, Cappuzio R, Mansuino P, Di Giorgio F, Verganelli E. Selection of pre-operative haematobiochemical parameters for the identification of patients at risk of infection undergoing surgery for gastrointestinal cancer. Eur J Surg Oncol 1989; 15: 247-252.

36) Carriere I, Dupuy A M, Lacroux A, Cristol JP, Delcourt C. Pathologies Oculaires Liées à l'Age Study Group. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 840 -846.

37) Cengiz O, Kocer B, Surmeli S, Santicky MJ, Soran A. Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma? Med Sci Monit 2006; 12: 240–247.

38) Choi PT-L, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. Crit Care Med 1999; 27: 200 – 210.

39) Christou NV, Meakins JL, Mac Lean LD. The predictive role of delayed hypersensitivity in preoperative patients. Surg Gynecol Obstet 1981; 152: 297 – 301.

40) Chwals WJ, Blackburn GL. Perioperative nutritional support in the cancer patient. Surg Clin N Am 1986; 66: 1137–1165.

41) Clark T G, Stewart M E, Altman D G, Gabra H, Smyth J F. A prognostic model for ovarian cancer. Br J Cancer 2001; 85: 944-952.

42) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. BMJ 1998; 317: 235–240.

43) Cole RP. The UK albumin debate.(Editorial). Burns 1999; 25: 565–568.

44) Cook D, Choi P. Albumin does not reduce death in critically ill patients with hypovolemia, burns or hypoalbuminemia. Evid Based Med 1999 1: 19.

45) Critselis E, Panagiotakos DB, Machairas A, Zampelas A, Critselis AN, Polychronopoulos E. Postoperative hypoproteinemia in cancer patients following extensive abdominal surgery, despite parenteral nutritional support. Nutr Cancer 2011; 63: 1021–1028.

46) Critselis E, Panagiotakos DB, Machairas A, Zampelas A, Critselis AN, Polychronopoulos E. Risk and predictive factors of hypoalbuminemia in cancer patients following extensive abdominal surgery despite total parenteraL nutrition. Int J Food Sci Nutr 2012; 63(2):208-215.

47) Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, McDonald AC, Stuart RC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable gastro-oesophageal cancer. Br J Cancer 2006; 94: 637-641.

48) Curtis GE, McAtear CA, Formela L, Walsh A, Shenkin A. The effect of nutritional status on cytokine and acute phase protein responses to elective surgery. Cytokine 1995; 380-388.

49) Dailey J, Khuri SF, Henderson WG. Risk adjustment of the postoperative morbidity rate for the comparative assessment of the quality of surgical care. J Am Coll Surg 1997; 185: 328–340.

50) de Oca J, Catalan A, Giraldez J. The value of plasma proteins in the postoperative follow-up of surgery on gastrointestinal tumors: the effect of nutritional support. Nutr Hosp 1992; 7: 120–129.

51) de Vault GA. Nutritional support of the critically ill: indications and nutrition components. Guidelines from providing optimal support in the ICU. J Crit Illnesses 1989; 4: 75–93.

52) De Wys WO, Begg C, Lavin PT and the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am J Med 1980; 69: 491-497.

53) Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, Spence RAJ. Prognostic factors in colorectal cancer. Br J Surg 1992; 79: 608-613.

54) Deehan DJ, Heys SD, Simpson W, Herriot R, Broom J, Franks C, Eremin O. Correlation of serum cytokine and acute phase reactant levels with alterations in weight and serum albumin in patients receiving immunotherapy with recombinant IL-2. Clin Exp Immunol 1994; 95: 366-372.

55) Deitel M, Vasic V, Alexander M. Specialized nutritional support and cancer. JPEN, J Parent Enteral Nutrition, 1978; 2: 671–675.

56) Delgado-Rodriguez M, Medina-Cuadros M, Gomez-Ortega A, Martinez-Gallego G, Mariscal-Ortiz M, Martinez-Gonzalez M A, Sillero-Arenas M. Cholesterol and serum albumin levels as predictors of cross infection, death and length of hospital stay. Arch Surg 2002; 137: 805–812

57) Delmore G. Assessment of nutritional status in cancer patients: widely neglected? Support Care Cancer 1997; 5: 376–380.

58) Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, Naghi J J, Arnell TD, Kumar RR, Stamos MJ. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. Arch Surg 2003; 138: 962-966.

59) dos Santos Junqueira JC, Cotrim Soares E, Rodrigues Corrêa Filho H, Fenalti Hoehr N, Oliveira Magro D, Ueno M: Nutritional risk factors for postoperative complications in Brazilian elderly patients undergoing major elective surgery. Nutrition 2003; 19: 321-326.

60) Doumas BT, Biggs HG. Determination of serum albumin. Standard Methods Clin Chem 1972; 7: 175–188.

61) Dowenko JP, Nompleggi DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology.Part III: Albumin and disease states. JPEN, J Parent Enteral Nutr 1991; 15: 476–483.

62) Dubois MJ, Orellana–Jimenez C, Melot C, De Baker D, Berre J, Leeman M, Brimioulle SW, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled pilot study. Crit Care Med 2006; 34: 2536–2540.

63) Duda K, Kolodziejski L, Sokolowski A, Kubisz A, Lobaziewicz W, Komorowski AL, Marzyk E. Factors determining the post-operative hypo-albuminaemia in cancer patients - step-wise regression analysis. Acta Chir Belg 2003; 103: 287-292.

64) Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Maiorana C, Bozzetti F. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. Cancer 1998; 82: 42-48.

65) El-Tamer MB, Ward BM, Schifftner T, Neumayer L, Khuri S, Henderson W. Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national bench marks for standards of care. Ann Surg 2007; 245: 665-671.

66) Emerson TE Jr. Unique features of albumin: a brief review. Crit Care Med 1989; 17: 690–694.

67) Engelman DT, Adams DH, Byrne JG, Aranki SF, Collins JJ,Jr, Couper GS, Allred EN, Cohn LH, Rizzo RRJ. Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. J Thor Cardiovasc Surg 1999; 118: 866-873.

68) Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. Crit Care Med 1999; 27: 46–50.

69) Erstad BL. Concerns with defining appropriate uses of albumin by meta-analysis. Am J Health Syst Pharm 1999; 56: 1451–1454.

70) Falconer JS,Fearon KCH, Ross JA, Elton R,Wigmore SJ,Garden FJ, Carter DC: Acute phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. Cancer 1995; 75: 2077-2082.

71) Fearan CHK, Carter CD..Cancer cachexia. AnnSurg 1988; 208: 1–9.

72) Ferguson ND, Stewart TE, Etchells EE. Human albumin administration in critically ill patients. Intensive Care Med 1999; 25: 323–325.

73) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Eng J Med 2004; 350: 2247–2256.

74) Finlayson JS. Albumin products. Semin Thromb Hemost 1980; 6: 85–120.

75) Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS, Barton DP, Finan MA, Lyman G, Cavanagh D. Concentrated albumin infusion as an aid to postoperative recovery after pelvic exenteration. Gynecol Oncol 1991; 43: 265-269.

76) Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter K, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in diasease and injury. Lancet 1985; 1(8432): 781-784.

77) Fleck A. The influence of the nature, severity and environmental temperature on the response to injury. In: Wilkinson AW, Cuthbertson DP, eds: “Metabolism and Response to Injury”. London, Pitman, 1976; 436–448.

78) Foley EF, Borlase BC, Dzik WH, Bistrian BR, Benotti PN. Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomized trial. Arch Surg 1990; 125: 739–742.

79) Ford EG, Jennings LM, Andrassy RJ. Serum albumin (oncotic pressure) correlates with enteral feeding tolerance in the pediatric surgical patients. J Pediatr Surg 1987; 22: 597-599.

80) Forse AR, Shizgal HM. Serum albumin and nutritional status. JPEN, J Parent Enter Nutr 1980; 4: 450–454.

81) Fost N. Consent as a barrier to research. N Engl J Med 1979; 300: 1272–1273.

82) Fouladiun M, Körner U, Gunnebo L, Sixt-Ammilon P, Bosaeus I, Lundholm K. Daily physical - rest activities in relation to nutritional state, metabolism, and quality of life in cancer patients with progressive cachexia. Clin Cancer Res 2007; 13: 6379-6385.

83) Frame JD, Moiemen M. Statisticians not trained in burns care should not evaluate data. Brit Med J 1998; 317: 884–885.

84) Freedman IA, Macaskill P, Smith AN. Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. Lancet 1984; II: 733-736.

85) Fried C. Medical Experimentation. Personal integrity and social policy. New York, Elsevier,1974.

86) Fritz HG, Brandes H, Breedle DL, Bitterlch A, Vollandt R, Specht M, Franke UF, Wahlers T, Meier-Hellman A. Post-operative hypo-albuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. Acta Anaesth Scand 2003; 47: 1276-1283.

87) Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic resaponses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340: 448-–454.

88) Gianotti L. Nutrition and infections. Surgical Infections 2006; 7(suppl.2): s.29 - s.32.

89) Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, DiCarlo V. Effect of route and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. Arch Surg 1997; 132: 1222–1229.

90) Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri S. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: Results from the National VA Surgical Risk Study. Arch Surg 1999; 134: 36–42.

91) Goldberg GL, Sukumvanich P, Einstein MH, Smith HO, Anderson PS, Fields AL. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine / Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). Gynecol Oncol 2006; 101: 261–268.

92) Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol 1997; 50: 693–703.

93) Gordon RS Jr. Cinical trials. N Engl J Med 1978; 298: 400-401.

94) Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcome in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. Nutrition 2004; 20: 843–848.

95) Grundmann R, Heistermann S. Postoperative albumin infusion therapy based on colloid osmotic pressure. A prospectively randomized trial. Arch Surg 1985; 120: 911–915.

96) Hallay J, Kovacs G, Kiss S, Farkas M, Lakos G, Sipka S, Bodolay E, Sápy P. Changes in the nutritional state and immune-serological parameters of esophagectomized patients fed jejunely with glutamine-poor and glutamine-rich nutriments. Hepatogastroenterology 2002; 49: 1555-1559.

97) Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J. Surgical outcome for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 424–429.

98) Hannisdal E, Thoirsen G. Regression analyses of prognostic factors in colorectal cancer. J Surg Oncol 1988; 37: 109-112.

99) Haupt W, Hohenberger W, Mueller R, Klein P Christou NV. Association between pre-operative acute-phase response and post-operative complications. Eur J Surg 1997; 163: 39–44.

100) Haupt W, Holtzheimer RG, Riese J, Klein P, Hohenberger W. Association of low pre-operative serum albumin concentrations and acute phase response. Eur J Surg 1999; 165: 307–313.

101) Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin administration – what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized contolled trials. Eur J Anaesth 2003; 20: 771–793.

102) Heyland DK, Dhaliwai R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. JPEN, J Parent Enteral Nutr 2003; 27: 355–373.

103) Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, KeefeL, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. Canad J Surg 2001; 44: 102–111.

104) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003; 27: 355-373.

105) Heys SD, Walker LG, Cremin G. The value of perioperative nutrition in the sick patient. Proc Nutr Soc 1997; 56: 443–457.

106) Heys SD, Walker LG, Deehan DJ, Eremin OE. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. J R Coll Surg Edinb 1998; 43: 163–168.

107) Hickman DM, Miller RA, Rombeau JL, Twomey PL, Frey CF. Serum albumin and body weight as predictors of postoperative course in colorectal cancer. JPEN, J Parenter Enter Nutr 1980; 4: 314-316.

108) Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. Comparison of surgical stress between laparascopic and open colonic resections. Surg Endosc 17, 242-246, 2003.

109) Hill DP Jr, Cooper DM, Robson MC. Serum albumin is a poor prognostic factor for pressure ulcer healing in controlled clinical trials. Wounds 1994; 6: 174–178.

110) Holoroyde CP, Reichard GA Jr. General metabolic abnormalities in cancer patients: anorexia and cachexia. Surg Clin North Am 1986; 66: 947–956.

111) Hoye RC, Bennett SH, Geelhoed GW, Gorschboth C. Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. JAMA 1972; 222: 1255-1261.

112) Hoye RC, Paulson DF, Ketcham A S. Total circulating albumin deficit occuring with extensive surgical procedures. Surg Gynecol Obstet 1970; 131: 943–972.

113) Hu S, Fontaine F, Kelly B, Bradford D. Nutritional depletion in staged spinal reconstructive surgery: The effect of total parenteral nutrition. Spine 1998; 23: 1401–1405.

114) Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of death in cancer patients. Cancer 1974; 33: 568–573.

115) Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM, Becker BF, Rehm M. Small-volume resuscitation with hypertonic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. Crit Care 2008; 12: R34.

116) James WPT, Sender PM, Waterlow IC. In: Bianchi R,Bariani G,Mc Farlane AS.(eds) Plasma Protein Turnover. London, MacMillan, 1976; 251.

117) Jensen JO, Turner S, Johnston AM. Nutritional management of critically ill trauma patients in the deployed military setting. J R Army Med Corps 2011; 157 (3): S344 – 349.

118) Jones S, Whitten CW, Despotis GJ, Monk TG. The influence of crystalloid and colloid replacement solutions in acute normovolemic hemodilution: a preliminary survey of hemostatic markers. Anesth Analg 2003; 96: 363-368.

119) Kagansky N, Berner Y,Koren-Morag N, Perelman L, Knobler H, Levy S. Poor nutritional habits are predictors of poor outcome in very old hospitalized patients. Am J Clin Nutr 2005; 82: 784–791.

120) Karcz W, Głuszek S, Kot M, Matykiewicz J. Influence of nutritional treatment on the postoperative course in patients with gastric cancer. Adv Med Sci 2006; 51: 278-282.

121) Karlawish J, Craig RM, Koretz R. The effect of total parenteral nutrition on serum albumin. J Clin Gastroenterol 1994; 19: 300–302.

122) Kawamura H, Okada K, Isizu H, Masuko H, Yamagami H, Honma S, Ueki S, Noguchi K, Kondo Y. Laparascopic gastrectomy for early gastric cancer targeting as a less invasive procedure. Surg Endosc 2008; 22: 81-85.

123) Keating KJ, Smith TL, Gehan EA, Mc Redie KB, Bodey GP, Freireich EJ. A prognostic factor analysis for use in development of predictive models for response in adult acute leukemia. Cancer 1982; 50: 457-465.

124) Kirby DF. Improving outcomes with parenteral nutrition. Gastroenterol Hepatol 2012; 8: 39–41.

125) Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, Fujita I, Tokunaga A, Tajiri T, Barbul A. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. J Gastrointest Surg 2005; 9: 313-319.

126) Koretz RL. Should patients with cancer be offered nutritional support: does the benefit outweigh the burden? Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 379–382.

127) Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition intensive care. Clin Nutr 2006; 25: 210-223.

128) Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S,King BK.:Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. JPEN, J Parent Enter Nutrition 2003; 27: 1-9.

129) Laluenza MP,Colomina MJ,Bago J, Clemente S, Godet C. Analysis of nutritional parameters in idiopathic scpliosis patients after major spinal surgery. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 720–722.

130) Lam PT, Leung MW, Tse CY. Identifying prognostic factors for survival in advanced cancer patients: a prospective study. Hong Kong Med J 2007; 13: 453–459.

131) Law DK, Dudrick SJ, Abdou NJ. The effects of protein calorie malnutrition on immune competence of the surgical patient. Surg Gynec Obstet 1974; 139: 257–266.

132) Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. Br J Cancer 2007; 97: 1266-1270.

133) Lepage R, Legare G, Racicot C, Brossard J-H, Lapointe R, Dagenais MD, Amour P. Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. J Clin Endocr Metabol 1999; 84: 2654–2658.

134) Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, Hsu HS, Hsu WH, Wang LS, Huang MH, Huang BS. Preopereative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. J Gastrointest Surg 2004; 8: 104–108.

135) Llop JM, Munoz C, Badia MB,Virgili N,Tubau M,Ramon JM,Pita A,Jodat JR.: Serum albumin as indicator of clinical evolution in patients on parenteral nutrition. Multivariate study. Clin Nutr 2001; 20: 77- 81.

136) Lohsiriwat V, Lohsiriwat D, Boonnuch W, Chinswangwatanakul V, Akaraviputh T, Lert-Akayamanee N. Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. World J Gastroenterol 2008; 14: 1248–1251.

137) Longo W, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vermava AM, Wade TP, Phelan MS, Henderson WG, Daley J, Khuri SF. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. Dis Colon Rectum 2000; 43: 83–91.

138) López Hellín J, Baena-Fustegueras JA, Sabín-Urkía P, Schwartz-Riera S, García-Arumí E. Nutritional modulation of protein metabolism after gastrointestinal surgery. Eur J Clin Nutr 2008; 62: 254-262.

139) Machado AN, do Carmo Sitta M, Filho WJ, Garcez-Leme LE. Prognostic factors for mortality among patients above the 6th decade undergoing non-cardiac surgery: (Cares–Clinical Assessment and Research in Elderly Surgical Patients). Clinics 2008; 63: 151–156.

140) Mahkovic-Hergpouth K, Kompan L. Is replacement of albumin in major abdominal surgery useful? J Clin Anaesth 2011; 23: 42–46.

141) Margarson MP, Soni N. Serum albumin: touchtone or totem? Anaesthesia 1998; 53: 789–803.

142) Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Vuolo G, Brandi C, Lottini M, Pinto E. Surgical treatment of gastrointestinal carcinoma in octogenarians: risk factors for complication and long-term outcome. Eur J Surg Oncol 2000; 26: 371- 376.

143) Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. CritCare Med 2002; 30: 2175– 2182.

144) McClave S, Snider H, Spain D. Preoperative issues in clinical nutrition. Chest 1999; 115: 64S–70S.

145) McClelland DB. Safety of human albumin as a constituent of biologic therapeutic products. Transfusion 1998; 38: 690–699.

146) McFarlane H, Ogbeide MI, Reddy S, Adcock KJ, Adeshina H, Gurney JM, Cooke A, Taylor GO, Mordie JA. Biochemichal assesment of protein-caloric malnutrition. Lancet 1969; I: 392-395.

147) McMillan DC, Preston T, Fearon KC, Burns HJ, Slater C, Shenkin A. Protein synthesis in cancer patients with inflammatory response: investigations with [15N]glycine. Nutrition 1994; 10: 232-240.

148) McPhee IB, Williams RP, Swanson CE. Factors influencing wound healing after surgery for metastatic disease of the spine. Spine 1998 23: 726–732.

149) Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. Nutr Clin Pract 2005; 20: 314–320.

150) Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, Martin C, Mege JL. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. Br J Surg 2002; 89: 1450-1456.

151) Montagnana M, Minicozzi AM, Salvagno GL, Danese E, Cordiano C, De Manzoni G, Guidi GC, Lippi G. Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastrointestinal cancer. Clin Lab 2009; 55: 187-192.

152) Moore FD. Therapeutic innovation: ethical boundaries in the initial clinical trials of new drugs and surgical procedures. Experimentation with Human subjects. Edited by PA Freund.New York, Brazilier, 1970: 358-378.

153) Moss G: Albumin. Nutr Support Serv 1988; 8: 6-7.

154) Moss GS, Siegel DC, Cochin A, Fresquez V. Effects of saline and colloid solutions on pulmonary function in hemmorhagic shock. Surg Gynecol Obstet 1971; 133: 53-58.

155) Mullen JL, Buzby GP, Mathews DC Smale BF, Rosato EF. Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutritional support. Ann Surg 1980; 192: 604–613.

156) Naini AB, Dickerson JWT, Brown MM. Preoperative and postoperative levels of plasma protein and amino acid in esophageal and lung cancer patients. Cancer 1988; 62: 355–360.

157) Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Miyazaki K. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. Dis Colon Rectum 2004; 47: 2055-2063.

158) Nehra V, Swalls W, Duerksen D, Babineau T, Bistrian BR. Indications for total parenteral nutrition in the hospitalized patient: a prospective review of evolving practice. J Nutr Biochem 1999; 10: 2–7.

159) Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. Brit J Anaesth 2000; 85: 599–610.

160) Nillsson E, Lamke LO, Liljedahl SO, Elfstrom K. Is albumin therapy worthwhile in surgery for colorectal cancer? Acta Chir Scand 1980; 146: 619–622.

161) Nishiguchi K, Okuda J, Toyota M, Tanaka K, Tanigawa N. Comparative evaluation of surgical stress of laparoscopic and open surgeries for colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2001; 44: 223-230.

162) Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE. Protein calorie under-nutrition in hospitalized cancer patients. Am J Med 1980; 68: 683–690.

163) Ondrula DP, Nelson RL, Prasad ML, Coyle BW, Abcarian H. Multifactorial index of preoperative risk factors in colon resections. Dis Colon Rectum 1992; 35: 117–122.

164) Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stosslein R, Muller JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. Surg Endosc 2001; 15: 600-608.

165) Orr JW, Shingleton HM, Hatch KD, Taylor PT, Austin JM, Partridge EG, Song SJ. Urinary diversion in patients undergoing pelvic exenteration. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 883–889.

166) Orr JW, Shingleton HM, Soong SJ, Hatch KD, Bryant JW, Partridge EG, Austin JM, Taylor PT, Pearce SC. Hemodynamic parameters following pelvic exenteration. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 882–892.

167) Ota DM, Frasier P, Guevara J, Foulkes M. Plasma Proteins as Indices of response to nutritional therapy in cancer patients. J Surg Oncol 1998; 29: 160–165.

168) Paison AT, Khuri SF, Birjiniuk V, Crittenden MD, Biswas KS. Impact of operative priority and albumin on mortality and morbidity in cardiac surgery. Chest 2000; 118(Suppl.): 178S.

169) Pawlik TM, Skibber JM, Rodriguez – Bigas MA. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancies. J Surg Oncology 2006; 13: 612–623.

170) Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay JM, Flamant Y, French Association for Surgical Research. Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal

abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. Arch Surg 2003; 138: 314-324.

171) Prien T, Backhaus N, Pelster F, Pircher W, Bunte H, Lawin P. Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. J Clin Anaesth 1990; 2: 317–323.

172) Puskarich-May CL, Syllivan DH, Nelson CL, Stroope HF, Walls RC. The change on serum protein concentration in response to the stress of total joint surgery: A companion of older versus younger patients. J Am Geriatrics Soc 1996; 44: 555–558.

173) Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. Crit Care Med 2004; 32: 755–759.

174) Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Siegel JS, Peckman MI, Haupt MT et al Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch and saline solution in patients with hypovolemic and septic shock. Crit. Care Med 1983; 11: 839–850.

175) Rady M, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. Crit Care Med 1998; 26: 225–235.

176) Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Clinical characteristics of preoperative hypoalbuminaemia predict outcome of cardiovascular surgery. JPEN, J Parent Enteral Nutr 1997; 21: 81–90.

177) Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. Crit Care Med 2001; 29(Suppl.): S163–S172.

178) Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2003; 6: 211-216.

179) Reddy KM, Meyer CER, Palazzo FF, Conaghan P, Blunt MC, Stebbings WSL, Leicester RJ, Cullen PT. Postoperative stay following colorectal surgery: a study of factors associated with prolonged hospital stay. Ann Roy Coll Surg Engl 2003; 85: 111-114.

180) Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H, Mayer S, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. Anesthesiology 2001; 95: 849-856.

181) Rehm M, Orth V, Scheigraber S, Kreimeier U, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Acid-Base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution: a randomized prospective study. Anesthesiology 2000; 93: 1174–1183.

182) Relman AS. The ethics of randomized clinical trials: Two perspectives. N Engl J Med 1979; 300: 1272-1273.

183) Rennie M. Human albumin- where are we now ? Br J Intens Care 1998; 8: 185.

184) Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, Malviya S, Tait AR, Mosca RS, Bove EL. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. Crit Care Med 2002; 30: 2649–2654.

185) Rittler P, Kuppinger D, Krick M, Demmelmair H, Koletzko B, Jauch KW, Harti WH. Differential regulation of protein synthesis in hepatic and intestinal tissue by amino acids: studies in patients recovering from major abdominal operations. Surgery 2009; 146: 113-121.

186) Robarts WB. Nature of the disturbance in the body fluid compartments during and after surgical operations. Br J Surg 1979; 66: 691–695.

187) Rothchild MA, Oratz M, Schreiber SS. Albumin synthesis. N Engl J Med 1972; 286: 748–757.

188) Rothchild MA, Oratz M, Schreiber SS. Extravascular albumin. N Engl J Med 1979; 301: 497–498.

189) Rubin H, Carlson S, DeMeo M, Ganger D, Craig RM.: Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. Crit Care Med 1997; 25: 249–252.

190) Ryan AM, Hearty A, Prichard RS, Cunningham A, Rowley SP, Reynolds JV. Association of hypoalbuminemia on the first postoperative day and complications following esophagectomy. J Gastrointest Surg 2007; 11: 1355-1360.

191) Sacks GS, Dearman K, Replogle WH, Cora VL, Meeks M, Canada T. Use of subjective global assessment to identify nutrition-associated complications and death in geriatric long-term care facility residents. Am J Coll Nutr 2000; 19: 570-577.

192) SAFE Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. BMJ 2006; 333: 1044–1049

193) Sandstrom R, Drott C, Hyltander A, Arfvidsson B, Schersten T, Wickstrom I, Lunholm K. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. Ann Surg 1993; 217: 185–195.

194) Sato N, Endo S, Kimura Y, Ikeda K, Aoki K, Iwaya T, Akiyama Y, Noda Y, Saito K. Influence of human protease inhibitor on surgical stress induced immunosuppression. Dig Surg 2002; 19: 300-305.

195) Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. Clin Nutr 2008; 27: 565-570.

196) Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laegle F, Garden OJ. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. Arch Surg 2005; 140: 183-189.

197) Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, Elefteriades JA. Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. Chest 2003; 123: 1853–1857.

198) Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, Negrier S, Dumontet C, Mackey JR.: Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. Cancer 2006; 107: 2698-2705.

199) Sharma S, Odunsi K, Driscoll D, Lele S. Pelvic exenterations for gynecological malignancies: twenty–year experience at Roswell Park Cancer Institute. Int Gynecol Cancer 2005; 15: 475–482.

200) Shaw CJM, Forni LG. Recently published papers: putting fluids in and taking fluids out. Crit Care 2006; 10: 179–182.

201) Sheldon TA. Systematic reviews and meta-analyses: the value for surgery. Brit J Surg 1999; 86: 977–978.

202) Siegel DC, Cochin A, Geocaris T, Mopss GS. Effects of saline and colloid resuscitation in renal function. Ann Surg 1973; 177: 51–57.

203) Simon A. Fluid, electrolytes and nutrition. Clin Med 2004; 4: 573-578.

204) Sirott MN, Bajorin DF, Wong GYC, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, Houghton AN. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. Cancer 1993; 72: 3091-3092.

205) Smeets HJ, Kievitt J, Dulfer FT, Hermans J, Moolenaar AJ. Analysis of post-operative hypalbuminaemia: a clinical study. Int Surg 1994; 79: 152-157.

206) Soni N. Human albumin administration in critically ill patients. Validity of review methods must be assessed. Brit Med J 1998; 317: 883–884.

207) Stapleton RD, Jones N, Heyland DK. Feeding critically ill patients: what is the optimal amount of energy? Crit Care Med 2007; 35: S535–S540.

208) Su CH, Shyr YM, Lui WY, P'eng FK. Factors affecting morbidity, mortality and survival after pancreatoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater. Hepatogastroenterology 1999; 46: 1973-1979.

209) Sun LC,Chu KS, Cheng SC, Lu CY, Kuo CH, Hsieh JS, Shih YL, Chang SJ, Wang JY.: Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. BMC Cancer 2009; 20: 288.

210) Sun X, Oberlander D, Huang J, Weissman C.: Fluid resuscitation, nutritional support and cholesterol in critically ill postsurgical patients. J Clin Anesth 1998; 10: 302–308.

211) Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. J Am Coll Nutr 2004; 23: 227-232.

212) Tan YS, Nambiar R, Yo SL. Prevalence of protein calorie malnutrition in general surgical patients. Ann Acad Med Singapore 1992; 21: 334-338.

213) Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Furukawa K, Nitta H, Toyoda Y, Sano W, Itabashi T, Nishiya K, Hirano J, Nakajima N. Changes in immune function following surgery for esophageal carcinoma. Nutrition 1999; 15: 760-766.

214) Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Morishima Y, Nakajima N. Effect of severity of stress on whole-body protein kinetics in surgical patients receiving parenteral nutrition. Nutrition 1996; 12: 763-765.

215) Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Sato S , Kolke Y, Fujishima T, Makuuchi M, Omata M. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. Gut 2005; 54: 419–425.

216) Tayburn W, Wolk R, Mercer N, Roberts J. Parenteral nutrition in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol Surv 1986; 41: 200–214.

217) The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350: 2247–2256.

218) Torosian MH. Perioperative nutrition support for patients undergoing gastrointestinal surgery : critical analysis and recommendations. WorldJSurg, 1999; 23: 565–569.

219) Tschantz P, Tuchschmid Y. Risk factors in elderly surgical patient A prospective study. Swiss Surg 1995; 3: 140–147.

220) Usharani K, Roy R, Vijayalakshmi, Prakash J. Nutritional status of cancer patients given different treatment modalities. Int J Food Sci Nutr 2004; 55: 363369.

221) Veneman TF, Oude Nijhuis J, Woittiez AJ. Human albumin and starch administration in critically ill patients: a prospective randomized clinical trial. Wien Klin Wochenschr 2004; 116: 305–309.

222) Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C, Nuyttens JJ, Marinelli AW, Wiggers T, Eggermont AM, de Wilt JH. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 452–458.

223) Vermeulen LC Jr, Ratko T A, Erstad B L, Brecher M E, Matuszewski K A. A paradigm for consensus: The University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. Arch Intern Med 1995; 155: 373-379.

224) Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative nutrition in surgical patients. NEnglJ Med 1991; 325: 525–532.

225) Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman S C, Fields A L, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. Arch Intern Med 2000; 160: 861868.

226) Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM: Orr JW, Shingleton HM, Hatch KD, Taylor PT, et al. Urinary diversion in patients undergoing pelvic exenteration. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 883–889

227) Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann Surg 2003; 237: 319–334.

228) Vincent J-L, Navickis R, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care Med 2004; 32: 2029–2038.

229) Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM. Sepsis occurrence in acutely ill patients. is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. Crit Care 2005; 9: R745754.

230) Visschers RGJ, Olde Damink SWM, Winkers B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. World J Surg 2008 32: 443–445.

231) Vogt N, Bothner U, Brinkmann A, de Petriconi R, Georgieff M. Peri-operative tolerance to large-dose 6% HES 200/05 in major urological procedures compared with 5% human albumin. Anaesthesia 1999; 54: 121-127.

232) von Hoegen I, Waller C. Safety of human albumin based on spontaneously reported serious adverse events. Crit Care Med 2001; 29: 994–996.

233) Waltzberg DL,Plopper C, Terra RM. Postoperative total parenteral nutrition World J Surg 1999; 23: 560564.

234) Webb AR. The appropriate role of colloids in managing fluid imbalance: a critical review of recent meta-analytic findings. Crit Care 2000; 4: Suppl2: S265-S32.

235) Weinstein MC. Allocation of subject in medical experiments. N Engl J Med 1974; 291: 1278-1275.

236) Wermeman J. Paradigm of early parenteral nutrition support in combination with insufficient enteral nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008; 11: 160–163.

237) Wigmore SJ, McMa AJ, Sturgeon CM, Fearon KCH. Acute phase protein response, survival and tumour recurrence in patients with colorectal cancer. Brit J Surg 2001; 88: 255-260.

238) Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intern Med 2001; 135: 149–164.

239) Woien H, Bjork IT. Nutrition of the critically ill patient and effects of implementing a nutritional support algorithm in ICU. J Clin Nurs 2006; 15: 168–177.

240) Wojtysiak SL, Brown RO, Robertson DE, Powers DA, Kudsk KA. Effect of hypoalbuminemia and parenteral nutrition on free water excretion and electrolyte-free water resorption. Crit Care Med 1992; 20: 164–169.

241) Woods MS, Kelley H. Oncotic pressure, albumin and ileus: the effect on albumin replacement on postoperative ileus. Am. Surg., 1993, 59 :758 – 763.

242) Wu MH,Libn MT,Chen WJ. Effect of perioperative parenteral nutritional support for gastric cancer patients undergoing gastrectomy. Hepatogastroenterology 2008; 55: 799–802.

243) Yang XJ, Li Y, Al-Shammaa H, Yang GL, Liu SL, Lu YL, Zhang JW, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 patients. Ann Surg Oncol 2009; 16: 345-351.

244) Yasuda K, Tahara K, Kume M, Tsutsui S, Higashi H, Kitano S. Risk factors for morbidity and mortality following abdominal surgery in patients on maintenance hemodialysis. Hepatogastroenterology 2007; 54: 2282-2284.

245) Yuan XY, Zhang CH, He YL, Yuan YX, Cai SR, Luo NX, Zhan WH, Cui J. Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery? A prospective randomized controlled trial. Am J Surg 2008; 196: 751-755.

246) Zelen M. A new desing for randomized clinical trials. N Engl J Med 1979; 300: 1242-1245.

247) Zelen M. Statistical options in clinical trials. Semin Oncol 1977; 4: 441-446.

248) Zetterstrom H, Hedstrand U. Albumin treatment following major surgery. I. Effects on plasma oncotic pressure, renal function and peripheral oedema. Acta Anaesthesiol Scand 1981; 25: 125–132.

249) Zetterstrom H. Albumin treatment following major surgery. II. Effects on postoperative lung function and circulatory adaptation. Anaesthesiol Scand 1981; 25: 133–141.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

This article was downloaded by: [Elena Critselis]
On: 15 September 2011, At: 10:43
Publisher: Routledge
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK

Nutrition and Cancer
Publication details, including instructions for authors and subscription information:
http://www.tandfonline.com/loi/hnuc20

Postoperative Hypoproteinemia in Cancer Patients Following Extensive Abdominal Surgery Despite Parenteral Nutritional Support

Elena Critselis [a], Demosthenes B. Panagiotakos [a], Anastasios Machairas [b], Antonis Zampelas [c], Anthony N. Critselis [d] & Evangelos Polychronopoulos [a]

[a] Department of Nutrition Science and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

[b] Third and Fourth University Department of Surgery, ""Attikon"" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Greece

[c] Unit of Human Nutrition, Department of Food Science and Technology, Agricultural University of Athens, Greece

[d] First Department of Surgery, ""Metaxas"" Memorial Cancer Hospital, Piraeus, Greece

Available online: 15 Sep 2011

To cite this article: Elena Critselis, Demosthenes B. Panagiotakos, Anastasios Machairas, Antonis Zampelas, Anthony N. Critselis & Evangelos Polychronopoulos (2011): Postoperative Hypoproteinemia in Cancer Patients Following Extensive Abdominal Surgery Despite Parenteral Nutritional Support, Nutrition and Cancer, DOI:10.1080/01635581.2011.606392

To link to this article: http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2011.606392

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan, sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

Nutrition and Cancer, 1–8, 2011
Copyright © Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 0163-5581 print / 1532-7914 online
DOI: 10.1080/01635581.2011.606392

Routledge
Taylor & Francis Group

Postoperative Hypoproteinemia in Cancer Patients Following Extensive Abdominal Surgery Despite Parenteral Nutritional Support

Elena Critselis and Demosthenes B. Panagiotakos
Department of Nutrition Science and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

Anastasios Machairas
Third and Fourth University Department of Surgery, "Attikon" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Greece

Antonis Zampelas
Unit of Human Nutrition, Department of Food Science and Technology, Agricultural University of Athens, Greece

Anthony N. Critselis
First Department of Surgery, "Metaxas" Memorial Cancer Hospital, Piraeus, Greece

Evangelos Polychronopoulos
Department of Nutrition Science and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

Downloaded by [Elena Critselis] at 10:43 15 September 2011

Determination of the predictors of hypoproteinemia among cancer patients following extensive surgery may enhance their nutritional management and clinical outcome. This study evaluated the predictive factors of postoperative hypoproteinemia among cancer patients following extensive abdominal surgery. An age- and gender-matched case-control study ($n = 115$) was conducted among cancer patients undergoing extensive (cases; $n = 81$) and moderate (controls; $n = 34$) abdominal surgery. Case patients received total parenteral nutrition (TPN), including 3 units of fresh frozen plasma and 200 mL 5% human albumin solution, for 8 postoperative days (POD). Case patients had lower mean total serum protein (TSP) levels throughout POD 8 (F value = 13.81; $P = 0.001$). Despite TPN, cases had greatest mean (±SD) TSP percent change on POD 1 (−24.6% ± 13.0, vs. −12.6% ± 9.2; $P < 0.0001$) and did not regain preoperative levels (POD 8: −14.3% ± 12.5 vs. 6.9% ± 13.4; $P = 0.006$). The likelihood of hypoproteinemia in this group was greatest on POD 3 (OR = 30.57; 95% CI 5.44–171.83). Multivariate regression analyses indicated that the determinants of postoperative hypoproteinemia were age [Adjusted OR (AOR) = 1.04; 95% CI 1.00–1.08), preoperative TSP (AOR = 0.46; 95% CI 0.23–0.92), and extensive surgery (AOR = 2.65; 95% CI 1.01–6.95). Tailored nutritional support, regarding extent of surgery, preoperative TSP, and patient age are needed to deter the occurrence of postoperative hypoproteinemia and consequent adverse surgical outcome among cancer patients.

Submitted 15 December 2010; accepted in final form 8 July 2011.
Address correspondence to Elena Critselis, MPH, Department of Nutrition Science and Dietetics, Harokopio University, 70 Eleftheriou Venizelou Street, Athens 17671, Greece. Phone: +302108010207. Fax: +302108010207. E-mail: ecritselis@yahoo.com

INTRODUCTION

Hypoproteinemia is adversely associated with postoperative infectious complications (1), wound dehiscence, extended hospital stay (2), and morbidity (1,3,4). Such associations have been partly attributed to the catabolic effects of surgery and mediating effects of protein-calorie malnutrition on postoperative morbidity and mortality (5), particularly among surgical cancer patients (4–7) with gastrointestinal malignancies (2,8,9). To this effect, total parenteral nutrition is administered perioperatively to deter the occurrence of postoperative hypoproteinemia and consequent adverse clinical outcome.

Total serum protein levels may be diminished among cancer patients (10) secondary to impaired nutritional status (11) and altered protein metabolic rates (12–14). Moreover, surgical interventions have been associated with the diminishment of serum protein levels (15–17) and transient hypoproteinemia during the immediate postoperative period (18). Such effects may be compounded by the magnitude of surgical stress induced by extensive surgical trauma (19–21).

Downloaded by [Elena Critselis] at 10:43 15 September 2011

To the best of our knowledge, the association between the magnitude of abdominal surgical intervention among cancer patients and postoperative depletion of serum protein levels and/or hypoproteinemia, despite the provision of parenteral nutritional support, has not been thoroughly examined either among large study samples and/or study populations consisting solely of cancer patients (22,23). Such evidence may contribute to the determination of the magnitude of depletion in serum protein levels and the consequent need for repletion with total parenteral nutritional support (24), in order to prevent adverse outcomes following extensive abdominal surgery among cancer patients. The first study aim was to compare mean and percent changes in postoperative serum protein levels between cancer patients following extensive and moderate abdominal surgery. The second study aim was to evaluate the predictive factors of postoperative hypoproteinemia among cancer patients following extensive abdominal surgery despite the administration of total parenteral nutritional support, including plasma and human albumin solution (HAS).

PATIENTS AND METHODS

Study Design

A matched case-control study design among cancer patients undergoing extensive (case group) and common and/or moderate (control group) abdominal surgery was conducted. Eligible case group participants were matched with control group patients with respect to both age and gender. All data collection was undertaken between September 1, 2005 and September 1, 2009. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of the "Metaxas" Cancer Hospital, and informed consent for study participation was obtained from participants. The study was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association.

Study Sample

The source population consisted of cancer patients hospitalized at the First Surgical Department of the tertiary public care "Metaxas" Cancer Hospital, in Piraeus, Greece. The "Metaxas" Cancer Hospital constitutes 1 of 2 oncological hospitals located in the Athens region and a national tertiary cancer care referral center.

The inclusion criteria for study participation were that study participants had a primary or recurrent carcinoma of the lower gastrointestinal and/or urogenital tract. In addition, study participants were to be operated on by the same surgical team, so as to diminish the potential introduction of either an exclusion or treatment bias, secondary to the extent of disease.

No exclusion criteria with regard to age, gender, and socioeconomic factors, including health insurance coverage, were applied. Patients were excluded from the study if any of the following applied: (a) surgical intervention for the occurrence of acute conditions; (b) patient history and/or concomitant presence of comorbid conditions which have affected protein metabolism, including severe cachexia, liver, or kidney diseases (i.e., cirrhosis, hepatitis, nephritis, and proteinurea); and/or (c) long-term administration of corticosteroids and/or insulin. Patients with serum albumin levels indicative of malnourishment (<3.0 g/dL) were also excluded from the study. Finally, study participants for whom assessment could not be undertaken for more than 2 consecutive days postoperatively were excluded from the study. The study population consisted of 115 cancer patients categorized according to the extent of surgical intervention incurred.

Extensive Abdominal Surgery (Case Group)

The case group ($n = 81$) included cancer patients hospitalized during the study period who presented with locally invasive and/or recurrent cancer of the gastrointestinal and/or urogenital tract. Extensive abdominal surgery for the therapeutic and/or palliative treatment of the aforementioned conditions consisted of multiple organ resection for recurrent or locally invasive abdominal carcinomas ($n = 81$), including 1) extensive/combined resection ($n = 65$) and 2) total pelvic exenteration ($n = 16$) of recurrent abdominal carcinomas of the lower gastrointestinal and/or urogenital tract.

To assist gradual replenishment of the preoperative protein losses, all patients were administered total parenteral nutrition, including 3 units of fresh frozen plasma (FFP) and 200 mL 5% human albumin solution (HAS) daily, during the first 8 postoperative days.

Moderate and/or Common Abdominal Surgery (Control Group)

The control group ($n = 34$) included cancer patients with tumors of the lower gastrointestinal and/or urogenital tract who were hospitalized at the same tertiary center during the predefined study period. Moderate abdominal surgical interventions were defined as 1) enteric bypass, colostomy, or ileostomy ($n = 14$); 2) cholecystectomy ($n = 13$); and 3) hernia repair ($n = 7$). Patients were randomly selected and matched with study case group participants with respect to age and gender. Control group patients did not receive postoperatively either FFP or HAS.

Measurements

For all study participants, age, weight, height, location, and histological type of the primary carcinoma, as well as presence of metastases, were recorded from patient records. The type and duration of the surgical operation, as well as intraoperative administration of fluids (e.g., blood volume, fresh frozen plasma, and crystalloid solution transfusions) were retrieved from the hospital records. To assess changes in serum protein levels, morning peripheral blood samples were retrieved on the preoperative day and every postoperative day thereafter for 8 days. Blood samples were collected at the identical time every

TABLE 1
Demographic and patient characteristics of the study population ($n = 115$)

Characteristic	Extensive abdominal surgery group ($n = 81$)	Moderate abdominal surgery group ($n = 34$)	P value
Male gender (n, %)	45 (55.5%)	18 (52.9%)	0.400†
Age (mean yr ± SD)	67.1 ± 11.2	64.7 ± 11.2	0.300‡
Body mass index (mean kg/m^2 ± SD)	21.1 ± 3.2	21.8 ± 3.5	0.390‡
Duration of surgery (mean h ± SD)	5.23 ± 2.17	2.0 ± 1.10	<0.0001‡
Intraoperative transfusion			
Blood volume (mean units ± SD)	4.33 ± 3.03	1.83 ± 0.75	<0.0001‡
Fresh frozen plasma (mean units ± SD)	5.29 ± 3.49	1.60 ± 0.55	<0.0001‡
Ringer's lactated soln. (mean L ± SD)	4.44 ± 2.00	2.12 ± 0.88	<0.0001‡

†Chi-squared test P value.
‡t-test for independent samples P value.

Downloaded by [Elena Critselis] at 10:43 15 September 2011

morning and from the same experienced study investigator blinded to the objectives of the study. Determination of plasma serum protein levels was conducted daily by the same laboratory investigator according to standardized automated analytical techniques at the biochemical laboratory onsite. Calibrated normal serum protein levels ranged between 6.2–7.8 g/dL. Hypoproteinemia was defined as serum protein levels <6.2 g/dL. Percent change in serum protein levels on each postoperative day was calculated based on each patient's preoperative serum protein value.

Statistical Analysis

All statistical analyses were conducted with the application of the SAS v. 9.1 software program (SAS Institute, Cary, NC). The chi-squared test was applied for the comparison of categorical variables regarding patient and demographic characteristics. The interaction of Time × Postoperative Mean Serum Protein Levels between groups were analyzed with repeated measures analysis of variance (ANOVA). Non-paramateric Wilcoxon test for 2 samples was used to compare percent change in postoperative serum protein levels between patient groups. Age and gender adjusted odds ratios (AOR) and respective 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for the comparative likelihood of hypoproteinemia between patient groups on every postoperative day. Univariate logistic regression analysis was applied to assess the association between selected pre- and intraoperative indicators and postoperative hypoproteinemia. Those factors found to be significant in the univariate analysis (Wald chi-square P value < 0.05) were entered in the multivariate regression model with stepwise selection to evaluate the predictors of postoperative hypoproteinemia. A 2-tailed P value of ≤ 0.05 was considered as the criterion for statistical significance.

The study sample size was computed with the EpiInfo v. 6.0 software program based upon 90% power, 95% CI, and expected odds ratio of 2.41 (25). Oversampling (20%) of cases was undertaken to address the potential occurrence of postoperative mortality.

RESULTS

The final study population consisted of 115 cancer patients, including 81 undergoing extensive abdominal surgery (case group) and 34 undergoing moderate abdominal surgery (control group). As shown in Table 1, patients of the case group did not significantly differ from those of the control group with respect to age, body mass index, or gender. Moreover, the patient groups evaluated did not significantly differ with respect to preoperative serum protein levels (Table 2). Extensive surgical cancer patients underwent significantly longer surgical operations and were administered intraoperatively greater volumes of blood, FFP, and crystalloid solutions (Table 1).

Mean serum protein levels were observed to be lowest among both patient groups on the first postoperative day (Table 2). The repeated measures ANOVA indicated that mean serum protein levels were lower among the extensive abdominal surgery group throughout the period examined with the exception of postoperative day 6. While mean total protein levels were observed to be lower among the case group on the 6th postoperative day, they did not differ from those of the control group (Table 2).

Among the extensive abdominal surgery group, the greatest percent change in serum protein levels was on the first postoperative day (Table 2) and was approximately 2 times greater than that of the moderate abdominal surgery group ($P < 0.0001$). In addition, percent change in serum protein levels among case group patients exceeded 20% throughout the first 4 postoperative days. Moreover, percent change in serum protein levels among case group patients was 2 and 3 times greater on the second ($P < 0.0001$) and third ($P < 0.0001$) postoperative days, respectively. It is noteworthy that while among the case group percent changes in serum protein levels gradually diminished during the course of the postoperative period, they remained significantly different from those of the control group throughout the period examined. Furthermore, among the extensive abdominal surgery group, serum protein levels remained lower by 14.3% of preoperative levels even on the 8th postoperative day. Thus,

TABLE 2
Comparison of postoperative mean and changes (% change of preoperative values) in total serum protein levels among cancer patients according to the extent of surgical intervention

Postoperative day (POD)	Extensive abdominal surgery group ($n = 81$)	Moderate abdominal surgery group ($n = 34$)	F value*	P value
Preoperative day (POD-1)	6.88 ± 0.66	6.80 ± 0.80		0.590†
POD 1				
Mean (g/dL) ± SD[a]	5.16 ± 0.88	5.91 ± 0.60	18.63	<0.001‡
Percent change (%) ± SD[b]	-24.6 ± 13.0	-12.6 ± 9.2		<0.0001†
POD 2				
Mean (g/dL) ± SD[a]	5.15 ± 0.69	5.99 ± 0.65	23.89	<0.001‡
Percent change (%) ± SD[b]	-24.6 ± 11.4	-11.9 ± 12.4		<0.0001†
POD 3				
Mean (g/dL) ± SD[a]	5.21 ± 0.54	6.03 ± 0.73	32.69	<0.0001‡
Percent change (%) ± SD[b]	-23.7 ± 9.1	-9.6 ± 9.5		<0.0001†
POD 4				
Mean (g/dL) ± SD[a]	5.44 ± 0.58	5.84 ± 0.67	17.93	<0.0001‡
Percent change (%) ± SD[b]	-20.1 ± 9.5	-9.7 ± 6.4		<0.0001†
POD 5				
Mean (g/dL) ± SD[a]	5.56 ± 0.52	5.76 ± 0.40	11.58	0.001‡
Percent change (%) ± SD[b]	-18.3 ± 10.4	-6.0 ± 10.5		0.002†
POD 6				
Mean (g/dL) ± SD[a]	5.70 ± 0.52	5.70 ± 0.57	3.41	0.069‡
Percent change (%) ± SD[b]	-16.8 ± 9.1	-10.7 ± 8.0		0.056†
POD 7				
Mean (g/dL) ± SD[a]	5.74 ± 0.60	5.78 ± 0.57	6.41	0.015‡
Percent change (%) ± SD[b]	-14.4 ± 13.4	3.7 ± 13.1		0.020†
POD 8				
Mean (g/dL) ± SD[a]	5.80 ± 0.67	6.07 ± 0.48	13.81	0.001‡
Percent change (%) ± SD[b]	-14.3 ± 12.4	7.0 ± 11.0		0.006†

[a]Data are expressed as mean (g/dL) ± SD (standard deviation).
[b]Data are expressed as percent change (%) ± SD (standard deviation) of preoperative levels.
†Wilcoxon test 2-tailed P-value.
‡F-value and P-value for 2-factor ($df = 1$) repeated measures ANOVA.

in contrast to cancer patients undergoing moderate abdominal surgery, patients undergoing extensive abdominal surgery were not observed to regain preoperative serum protein levels (Fig. 1).

The majority of cancer patients following extensive abdominal operations presented with hypoproteinemia from the first throughout the 6th postoperative day (Table 3). It is noteworthy that the likelihood of hypoproteinemia among case group patients was enhanced 11.32 times on the second day (95% CI 3.43–37.40), and was greatest on the third postoperative day (OR = 30.57; 95% CI = 5.44–171.83). Although the frequency of hypoproteinemia was greater throughout the postoperative period examined among extensive abdominal surgery patients, it did not differ from that observed among control group patients following the fifth postoperative day. However, it is noteworthy that among extensive abdominal surgery patients with hypoproteinemia on postoperative day 8 ($n = 26$) the majority ($n = 16$; 61.5%) had previously undergone total pelvic exenteration.

The univariate regression analyses indicated that the pre- and intraoperative indicators significantly associated with postoperative hypoproteinemia were patient age, preoperative total serum protein levels, and type of surgery. None of the other intraoperative indicators examined were associated with postoperative hypoproteinemia (Table 4). Moreover, the multivariate regression analyses indicated that the predictive factors of postoperative hypoproteinemia among cancer patients were age (AOR = 1.04; 95% CI 1.00–1.08 postoperative day 1.08), low preoperative protein levels, and extensive abdominal surgery (AOR = 2.65; 95% CI 1.01–6.95) (Table 4).

DISCUSSION

The present study evaluated postoperative changes in total serum protein levels and likelihood of postoperative

Downloaded by [Elena Critselis] at 10:43 15 September 2011

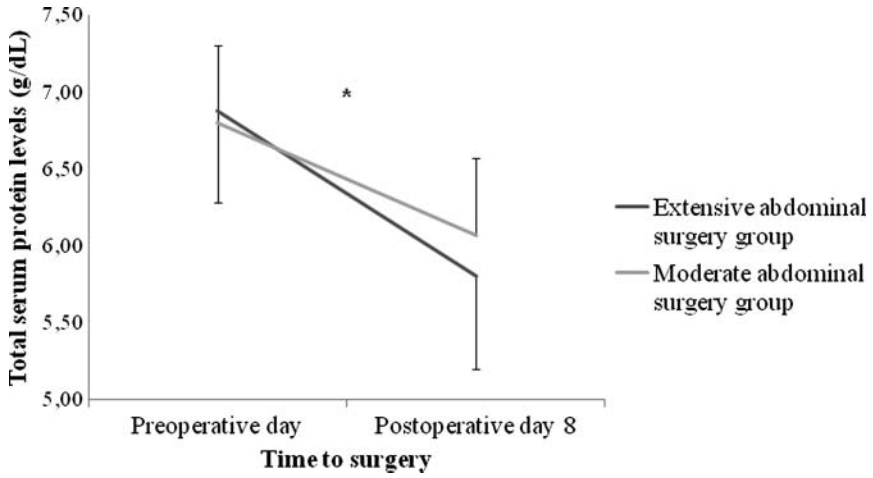


FIG. 1. Mean (± SD) total serum protein levels (g/dL) of cancer patients before and 8 days following abdominal surgery. Repeated measures ANOVA was used to compare the extensive ($n = 81$) and moderate ($n = 34$) abdominal surgery groups. *Significant main effect of time (F value: 13.81; $P = 0.001$).

Downloaded by [Elena Critselis] at 10:43 15 September 2011

hypoproteinemia among cancer patients with gastrointestinal or urogenital malignancies following extensive abdominal surgery. The study constitutes one of few of its kind to assess on a daily basis postoperative changes in serum protein levels among a study population consisting solely of cancer patients undergoing extensive abdominal surgery, while receiving appropriate parenteral nutritional support including plasma and HAS (26,27). Postoperative changes in serum protein levels following major surgery may be particularly notable among cancer patients hosting gastrointestinal malignancies as a result of altered protein turnover rates, protein transudation into the abdominal cavity, and fluid shifts toward and returning from the interstitial space. Such changes include acute phase proteins that are significantly lower following laparoscopic as opposed to open surgery, due to the diminishment of surgical trauma incurred (16,26,27). Because postoperative hypoproteinemia is characterized by both varying intensity and duration, hence adversely affecting both tissue repair and clinical outcome, it is currently deterred with the administration of fresh frozen plasma, HAS, and amino acid enriched solutions. Even so, among patients undergoing extensive operations the counteractive effects of such management may be deficient (30). The present study provides evidence regarding the adverse effects of extensive abdominal surgery among cancer patients on postoperative serum protein levels, despite the concomitantly indicated administration of total parenteral nutritional support.

The study findings indicated that preoperative mean total protein serum levels were similar and within normal range among both those cancer patient groups scheduled to undergo extensive or moderate abdominal surgery. This finding contrasts reports indicating that preoperative serum total protein levels are impaired among cancer patients (10,11). Approximately 45% of cancer patients scheduled to undergo major operations have augmented rates of protein metabolism (14), induced by the inherent metabolic needs of continuous malignant growth (13) and, in turn, diminished preoperative serum protein levels. Hence, the present study findings may be attributed to the preoperative

TABLE 3
Likelihood of postoperative hypoproteinemia among cancer patients according to the extent of surgical intervention

Postoperative day (POD)	Extensive abdominal surgery group ($n = 81$) n (%)	Moderate abdominal surgery group ($n = 34$) n (%)	Adjusted odds ratio* (95% CI)
1	72 (88.9%)	22 (64.7%)	3.53 (1.31–9.53)
2	72 (88.9%)	16 (47.0%)	11.32 (3.43–37.40)
3	68 (84.0%)	11 (32.4%)	30.57 (5.44–171.83)
4	61 (75.3%)	10 (29.4%)	4.95 (1.23–19.89)
5	50 (61.7%)	8 (23.5%)	0.61 (0.06–5.86)
6	44 (54.3%)	4 (11.8%)	2.00 (0.31–13.01)
7	32 (39.5%)	3 (8.8%)	1.23 (0.11–14.23)
8	26 (32.1%)	4 (11.8%)	1.32 (0.19–9.35)

*Adjusted odds ratio for age and gender.

TABLE 4
Univariate and multivariate regression analyses of selected pre- and intraoperative indicators associated with postoperative hypoproteinemia among cancer patients

Parameters	Univariate analysis Odds ratio (95% CI)	*P* value	Multivariate analysis Odds ratio (95% CI)	*P* value
Age (yr)	1.05 (1.01–1.09)	0.012	1.04 (1.00–1.08)	0.037
Gender (male vs. female)	1.10 (0.52–2.34)	0.800	—	—
Preoperative total serum protein level (g/dL)	0.45 (0.24–0.84)	0.012	0.46 (0.23–0.92)	0.029
Intraoperative transfusion				
Blood volume (units)	1.18 (0.94–1.48)	0.161	—	—
Fresh frozen plasma (units)	1.05 (0.88–1.26)	0.586	—	—
Ringer's lactated soln. (L)	1.18 (0.91–1.52)	0.210	—	—
Duration of surgery (h)	1.20 (0.98–1.48)	0.084	—	—
Type of surgery (extensive vs. moderate)	2.84 (1.24–6.47)	0.013	2.65 (1.01–6.95)	0.048

Downloaded by [Elena Critselis] at 10:43 15 September 2011

nutritional management of patients within the specific hospital setting.

Total serum protein levels among cancer patients remained significantly diminished during the first 8 postoperative days. Specifically, total serum protein levels were observed to decrease most dramatically on the first postoperative day, regardless of the extent of surgical intervention. This is in agreement with reports indicating that serum protein levels diminish after abdominal surgery, even among patients with benign diseases (22,31), and that preoperative malnutrition does not seem to alter the metabolic response in the cancer patients (32).

Mean total serum protein levels were found to be reduced by up to approximately 25% on the first postoperative day among patients undergoing extensive abdominal resections for gastrointestinal and gynecological malignancies. While both the frequency and magnitude of total serum protein level diminishment have been correlated with the extent of surgical trauma (14,28,29), even among those patients presenting with early stage cancer (17), the potential etiological association has not been elucidated.

The study findings also indicated that mean total serum protein levels were significantly lower among patients subjected to extensive resections on the second throughout the fourth postoperative days. Diminished total serum protein levels on the second postoperative day have been previously reported (33,34), despite intraoperative colloid administration (35). However, initially diminished total serum protein levels are observed to gradually increase thereafter (34), thus normalizing during the immediate postoperative period (33,36). However, the study findings indicated that despite intraoperative and postoperative supportive treatment with plasma and HAS, extensive abdominal surgical interventions are associated with lower mean serum protein levels throughout the first 8 postoperative days. The most notable postoperative changes in total serum protein levels among cancer patients undergoing extensive abdominal surgery were on the first 3 postoperative days since they were in excess of twice the magnitude than those of cancer patients undergoing moderate abdominal surgery. While postoperative changes in serum protein levels gradually diminished, they remained significantly greater among the extensive cancer surgery group throughout the study period. Thus, these patients did not negate adverse protein turnover effects in order to regain equilibrium with preoperative serum protein levels during the immediate postoperative period. A similar assessment, regarding daily percent change in total serum protein levels in patients receiving supportive treatment, has not been reported to date.

The frequency of postoperative hypoproteinemia was observed to be greater among cancer patients following extensive abdominal surgery. The occurrence of hypoproteinemia among this patient group was more than 3 times greater than that previously reported following common surgical interventions (37). However, it is noteworthy that such reports are derived from limited study populations of cancer patients undergoing cytoreductive (debulking) surgery, as opposed to multiple organ resections for tumor eradication.

Furthermore, the present study findings indicated that the likelihood of postoperative hypoproteinemia among extensive abdominal surgery cancer patients was in excess of 10 and 30 times greater on the second and third postoperative days, respectively. Although similar comparisons have not been reported to date, the present study provides evidence supporting that the extent of abdominal surgical trauma incurred among cancer patients is associated with postoperative hypoproteinemia, despite the parenteral nutritional support provided.

Finally, the multivariate analyses conducted indicated that the predictors of postoperative hypoproteinemia among cancer patients are extent of surgery, preoperative serum protein levels, and patient age. The augmented likelihood and duration of postoperative hypoproteinemia among extensive abdominal surgery patients may be confounded by the extent of surgical trauma incurred. Specifically, such effects may be compounded by the extent of surgical stress induced by major abdominal

operations (19–21) secondary to both protein sequestration and transudation into the tissues adjacent to the surgical wound and free peritoneal cavity, respectively. Dilution hypoproteinemia may also occur secondary to fluid shifts from the interstitial space following the acute postoperative period. Consequent diminished postoperative total serum protein levels are significant predictors of postoperative complications and sepsis (4). It has been suggested that the diminished immune response invoked by low protein levels may lead to infectious complications (33) secondary to immunosuppression (38) induced by altered protein turnover rates and deterred cytokine production (39). Therefore, the additional tailored perioperative nutritional support, regarding extent of surgery, preoperative TSP, and patient age, may deter the occurrence of postoperative hypoproteinemia and consequent adverse surgical outcome among cancer patients.

The strengths of the present investigation include that it is one of few studies conducted to assess the likelihood and determinants of postoperative hypoproteinemia among cancer patients following extensive abdominal surgery. Since the study population consisted solely of cancer patients with gastrointestinal and/or urogenital malignancies, the study design allowed for the assessment of the association between the extent of surgical intervention and postoperative hypoproteinemia by minimizing the potential confounding effects of malignant growth upon patients' protein status. Furthermore, because of the parenteral nutritional support provided to case group patients, the study findings reflect an underestimation of the true postoperative depletion in total serum protein levels and consequent needs for repletion of cancer patients following extensive abdominal surgery. Finally, both a measurement and reporting bias were deterred as the health professionals both in the ICU and the surgical wards associated with the study populations' care were blinded to the study objectives. The study limitations include that a population bias may have been introduced, as the study population included patients presenting with progressed gastrointestinal or genitourinary tract carcinomas and recruited from a single tertiary hospital. In addition, because of ethical considerations the efficacy of varying compositions of parenteral nutritional support for deterring the occurrence of postoperative hypoproteinemia could not be assessed.

In conclusion, the present study findings indicate that cancer patients following extensive abdominal surgery have an augmented likelihood for developing postoperative hypoproteinemia despite receiving supportive parenteral nutritional treatment. Furthermore, the study findings provide evidence supporting the imperative need of additional tailored perioperative nutritional support in relation to extent of surgery, preoperative TSP, and patient age, so as to deter the occurrence of postoperative hypoproteinemia and consequent risk of postoperative complications, morbidity, and mortality. Further randomized trials are necessary to determine the optimal perioperative nutritional management of cancer patients following extensive abdominal surgery.

ACKNOWLEDGMENTS

The present study was funded by the Alexander S. Onassis Public Benefit Foundation. The study sponsors had no involvement in the study design, data collection, analysis and interpretation of data, and composition of the manuscript.

REFERENCES

1. dos Santos Junqueira JC, Cotrim Soares E, Rodrigues Corrêa Filho H, Fenalti Hoehr N, Oliveira Magro D, et al.: Nutritional risk factors for postoperative complications in Brazilian elderly patients undergoing major elective surgery. *Nutrition* **19,** 321–326, 2003.
2. Lohsiriwat V, Lohsiriwat D, Boonnuch W, Chinswangwatanakul V, Akaraviputh T, et al.: Preoperative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. *World J Gastroenterol* **14,** 1248–1251, 2008.
3. Yasuda K, Tahara K, Kume M, Tsutsui S, Higashi H, et al.: Risk factors for morbidity and mortality following abdominal surgery in patients on maintenance hemodialysis. *Hepatogastroenterology* **54,** 2282–2284, 2007.
4. Antoun S, Rey A, Béal J, Montange F, Pressoir M, et al.: Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? *World J Surg* **33,** 1633–1640, 2009.
5. Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, et al.: Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr* **27,** 565–570, 2008.
6. Ondrula DP, Nelson RL, Prasad ML, Coyle BW, and Abcarian H: Multifactorial index of preoperative risk factors in colon resections. *Dis Colon Rectum* **35,** 117–122, 1992.
7. Longo W, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vermava AM, et al.: Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* **43,** 83–91, 2000.
8. Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laegle F, and Garden OJ: Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg* **140,** 183–189, 2005.
9. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, and Mariani L: Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* **26,** 698–709, 2007.
10. Tan YS, Nambiar R, and Yo SL: Prevalence of protein calorie malnutrition in general surgical patients. *Ann Acad Med Singapore* **21,** 334–338, 1992.
11. Bozzetti F and SCRINIO Working Group: Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* **17,** 279–284, 2009.
12. McMillan DC, Preston T, Fearon KC, Burns HJ, Slater C, et al.: Protein synthesis in cancer patients with inflammatory response: investigations with [15N]glycine. *Nutrition* **10,** 232–240, 1994.
13. Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Maiorana C, and Bozzetti F: Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer* **82,** 42–48, 1998.
14. Curtis GE, McAtear CA, Formela L, Walsh A, and Shenkin A: The effect of nutritional status on cytokine and acute phase protein responses to elective surgery. *Cytokine* **7,** 380–388, 1995.
15. Duda K, Kołodziejski L, Sokołowski A, Kubisz A, Łobaziewicz W, et al.: Factors determining the post-operative hypo-albuminaemia in cancer patients—stepwise regression analysis. *Acta Chir Belg* **103,** 287–292, 2003.
16. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, et al.: Comparison of surgical stress between laparascopic and open colonic resections. *Surg Endosc* **17,** 242–246, 2003.
17. Kawamura H, Okada K, Isizu H, Masuko H, Yamagami H, et al.: Laparascopic gastrectomy for early gastric cancer targeting as a less invasive procedure. *Surg Endosc* **22,** 81–85, 2008.

Downloaded by [Elena Critselis] at 10:43 15 September 2011

18. López Hellín J, Baena-Fustegueras JA, Sabín-Urkía P, Schwartz-Riera S, and García-Arumí E: Nutritional modulation of protein metabolism after gastrointestinal surgery. *Eur J Clin Nutr* **62,** 254–262, 2008.
19. Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Morishima Y, and Nakajima N: Effect of severity of stress on whole-body protein kinetics in surgical patients receiving parenteral nutrition. *Nutrition* **12,** 763–765, 1996.
20. Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay JM, and Flamant Y: Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. *Arch Surg* **138,** 314–324, 2003.
21. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, Fujita I, Tokunaga A, et al.: Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg* **9,** 313–319, 2005.
22. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, et al.: Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **27,** 1–9, 2003.
23. Antoun S, Baracos V: [Malnutrition in cancer patient: when to have a specialized consultation?] *Bull Cancer* **96,** 615–623, 2009.
24. Karcz W, Głuszek S, Kot M, and Matykiewicz J: Influence of nutritional treatment on the postoperative course in patients with gastric cancer. *Adv Med Sci* **51,** 278–282, 2006.
25. Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS, Barton DP, Finan MA, et al.: Concentrated albumin infusion as an aid to postoperative recovery after pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* **43,** 265–269, 1991.
26. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **26,** 144, 2002.
27. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, et al.: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **27,** 355–373, 2003.
28. Nishiguchi K, Okuda J, Toyota M, Tanaka K, Tanigawa N: Comparative evaluation of surgical stress of laparoscopic and open surgeries for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* **44,** 223–230, 2001.
29. Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stosslein R, and Muller JM: Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surg Endosc* **15,** 600–608, 2001.
30. Rittler P, Kuppinger D, Krick M, Demmelmair H, Koletzko B, et al.: Differential regulation of protein synthesis in hepatic and intestinal tissue by amino acids: studies in patients recovering from major abdominal operations. *Surgery* **146,** 113–121, 2009.
31. Montagnana M, Minicozzi AM, Salvagno GL, Danese E, Cordiano C, et al.: Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Lab* **55,** 187–192, 2009.
32. Bisschop PH, Klein S, Ackermans MT, Patterson BW, Endert E, et al.: Preoperative nutritional status does not alter the metabolic response to major gastrointestinal surgery in patients with esophageal cancer. *Br J Nutr* **98,** 181–186, 2007.
33. Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Furukawa K, et al.: Changes in immune function following surgery for esophageal carcinoma. *Nutrition* **15,** 760–766, 1999.
34. Hallay J, Kovacs G, Kiss S, Farkas M, Lakos G, et al.: Changes in the nutritional state and immune-serological parameters of esophagectomized patients fed jejunely with glutamine-poor and glutamine-rich nutriments. *Hepatogastroenterology* **49,** 1555–1559, 2002.
35. Vogt N, Bothner U, Brinkmann A, de Petriconi R, and Georgieff M: Perioperative tolerance to large-dose 6% HES 200/0.5 in major urological procedures compared with 5% human albumin. *Anaesthesia* **54,** 121–127, 1999.
36. Usharani K, Roy R, Vijayalakshmi K, Prakash J: Nutritional status of cancer patients given different treatment modalities. *Int J Food Sci* **55,** 363–369, 2004.
37. Yang XJ, Li Y, Al-Shammaa H, Yang GL, Liu SL, et al.: Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 patients. *Ann Surg Oncol* **16,** 345–351, 2009.
38. Sato N, Endo S, Kimura Y, Ikeda K, Aoki K, et al.: Influence of human protease inhibitor on surgical stress induced immunosuppression. *Dig Surg* **19,** 300–305, 2002.
39. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, et al.: Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg* **89,** 1450–1456, 2002.

Downloaded by [Elena Critselis] at 10:43 15 September 2011

International Journal of Food Sciences and Nutrition,
2011; Early Online: 1–8

informa
healthcare

Risk and predictive factors of hypoalbuminemia in cancer patients following extensive abdominal surgery despite total parenteral nutritional support

ELENA CRITSELIS[1], DEMOSTHENES B. PANAGIOTAKOS[1], ANASTASIOS MACHAIRAS[2], ANTONIS ZAMPELAS[3], ANTHONY N. CRITSELIS[4], & EVANGELOS POLYCHRONOPOULOS[1]

[1]*Department of Nutrition Science and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece,* [2]*Third and Fourth University Departments of Surgery, 'Attikon' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Greece,* [3]*Unit of Human Nutrition, Department of Food Science and Technology, Agricultural University of Athens, Athens, Greece, and* [4]*First Department of Surgery, 'Metaxas' Memorial Cancer Hospital, Piraeus, Greece*

Int J Food Sci Nutr Downloaded from informahealthcare.com by 85.75.126.255 on 09/23/11
For personal use only.

Abstract
Postoperative hypoalbuminemia is associated with adverse outcomes, particularly in cancer patients. The risk and predictors of hypoalbuminemia in cancer patients following extensive abdominal surgery (EAS), despite total parenteral nutrition (TPN) support, were evaluated. A prospective cohort study ($n = 115$) was conducted in patients with gastrointestinal and/or urogenital malignancies following extensive ($n = 81$) or moderate ($n = 34$) abdominal surgery (mean age ± standard deviation: 66.0 ± 11.7 years). EAS patients received daily TPN, including 200 mL of 5% human albumin solution. Serum albumin (SA) levels and hypoalbuminemia (SA < 3.5 g/dL) were assessed daily. EAS patients had an elevated risk of hypoalbuminemia during the first postoperative week [relative risk (RR): 3.12; 95% confidence interval (95% CI): 1.64–5.91]. Postoperative hypoalbuminemia was associated with surgery duration (RR: 1.76; 95% CI: 1.32–2.36), preoperative SA (RR: 0.24; 95% CI: 0.11–0.55), blood (RR: 1.46; 95% CI: 1.04–2.04) and Ringer's lactated solution (RR: 1.52; 95% CI: 1.12–2.07) volumes transfused intra-operatively. Therefore, despite TPN, cancer patients who underwent EAS had an elevated risk of postoperative hypoalbuminemia. Additional tailored nutritional support among this group is necessary to deter adverse clinical outcomes.

Keywords: *blood proteins, hypoalbuminemia, surgical procedures – operative, postoperative period, neoplasms, infusions – parenteral*

Introduction

The vital multifactorial role of serum albumin (SA) in maintaining colloid osmotic pressure and consequent deterrence of fluid extravasation is essential for enhancing clinical outcome in patients following abdominal surgery (Gibbs et al. 1999; Nicholson et al. 2000). Depleted SA levels may lead to compromised host immune response and postoperative prognosis (Dixon et al. 2003; Lien et al. 2004). Low SA levels, and mainly hypoalbuminemia, are associated with adverse clinical outcomes following abdominal surgery, including wound dehiscence (Visschers et al. 2008), elevated rates of complications (Arozullah et al. 2000; Cengiz et al. 2006; Antoun et al. 2009), morbidity (Beghetto et al. 2009) and mortality (Kudsk et al. 2003; Dubois et al. 2006; Machado et al. 2008), particularly among cancer patients (Longo et al. 2000; Sungurtekin et al. 2004; Lohsiriwat et al. 2008).

Cancer patients often present with depleted SA levels prior to surgery, which may be attributed to primary tumour location, stage (Cengiz et al. 2006) or progression (Curtis et al. 1995; Dworzak et al. 1998), as well as altered protein metabolic rates (Lien et al. 2004). Impaired nutritional status and/or cancer cachexia may also lead to serum protein level diminishment (Bozzetti and SCRINIO Working

Correspondence: E. Critselis, Department of Nutrition Science and Dietetics, Harokopio University, El. Venizelou Street, Athens 17671, Greece. Tel: + 302108010207. Fax: + 302108010207. E-mail: ecritselis@yahoo.com

ISSN 0963-7486 print/ISSN 1465-3478 online © 2011 Informa UK, Ltd.
DOI: 10.3109/09637486.2011.618825

Int J Food Sci Nutr Downloaded from informahealthcare.com by 85.75.126.255 on 09/23/11
For personal use only.

Group 2009). In addition, adjuvant therapies, including radiation and chemotherapy, are associated with diminution in SA levels (Usharani et al. 2004).

Furthermore, the extent of surgical intervention often required for radical tumour resection encompasses substantial trauma (Duda et al. 2003; Hildebrandt et al. 2003; López Hellín et al. 2008), the magnitude of which is proximally correlated with the degree of total serum protein depletion (Tashiro et al. 1996; Gibbs et al. 1999; Pessaux et al. 2003). In addition, intra-operative blood volume loss may compound SA level reduction (Sun et al. 2009). Thus, cancer patients are at enhanced risk for presenting with compromised SA levels and hypoalbuminemia following extensive abdominal surgery (EAS; Bozzetti et al. 2007; Lohsiriwat et al. 2008).

To deter the development of postoperative hypoalbuminemia and consequent adverse clinical outcomes (Longo et al. 2000), total parenteral nutritional support (TPN), including fresh frozen plasma (FFP) and human albumin solution (HAS), is often required to replete the side effects of operative blood volume losses and sustain optimal serum protein levels (Duda et al. 2003; Kudsk et al. 2003; Ryan et al. 2007). However, to date, prospective studies aimed at assessing the risk and predictive factors of postoperative hypoalbuminemia in cancer patients following EAS, despite TPN support, are limited (Orr et al. 1983; Fiorica et al. 1991; Kudsk et al. 2003). Such evidence may contribute to the determination of the magnitude of SA depletion incurred and the resulting necessity for repletion with TPN administration, thus deterring adverse outcomes in cancer patients undergoing abdominal surgery (Machado et al. 2008).

The primary aim of this study was to compare the risk of postoperative hypoalbuminemia in cancer patients following extensive, as compared to moderate, abdominal surgery despite TPN support. The secondary aim was to evaluate the predictive factors of postoperative hypoalbuminemia among the aforementioned patient groups.

Methods

Study design and population

A prospective cohort study ($n = 122$) was conducted among adult cancer patients with locally invasive and/or recurrent cancer of the gastrointestinal and/or urogenital tract hospitalized consecutively for scheduled surgical intervention at the First Surgical Department of the 'Metaxas' Cancer Hospital, Greece between 1 September 2005 and 1 September 2009. The 'Metaxas' Cancer Hospital is one of two tertiary public oncology hospitals located in the region and a national referral centre. The study protocol was approved by the local Ethical Review Board and completed in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Informed consent for participation was obtained from eligible participants.

Inclusion and exclusion criteria

Eligibility for study participation was assessed upon hospital admission and one day prior to surgery (Critselis et al. 2011). Eligible participants were aged between 18 and 85 years old with a primary or recurrent carcinoma of the lower gastrointestinal and/or urogenital tract. No exclusion criteria with regard to gender and/or socio-economic factors were applied. Patients were also excluded if any of the following applied: (1) SA levels indicative of malnourishment (< 3.0 g/dL); (2) concomitant comorbid conditions affecting protein metabolism, including liver or kidney diseases (e.g. cirrhosis, hepatitis, nephritis and proteinurea); (3) presence of metastases; (4) surgical intervention for acute conditions and/or (5) long-term administration of corticosteroids and/or insulin.

Of the original eligible cohort ($n = 122$), five patients (4.1%) were excluded due to the necessity of a second operation for the palliative therapy of postoperative complications during the first postoperative week, while two patients (1.6%) were excluded due to inability to assess postoperative albumin levels for more than two consecutive days. The final study population consisted of 115 cancer patients (loss to followup: 5.7%).

Extent of abdominal surgery

The main exposure of interest was the extent of abdominal surgery incurred. EAS ($n = 81$) was defined among patients who presented with locally invasive or recurrent cancer of the gastrointestinal and/or urogenital tract and who were scheduled to undergo multiple organ resections. Moderate abdominal surgery ($n = 34$) was defined among patients scheduled to undergo one of the following: (1) enteric bypass, colostomy or ileostomy ($n = 14$); (2) cholecystectomy ($n = 13$) and (3) hernia repair ($n = 7$). All patients were sedated with general anaesthesia and underwent laparotomy. Patients undergoing EAS received TPN, including three units of FFP and 200 mL of 5% HAS postoperatively daily for 7 days or until hospital discharge. Patients who underwent moderate abdominal surgery did not receive postoperative TPN support due to ethical considerations.

Main outcome

The main outcome of interest was postoperative hypoalbuminemia. Morning peripheral blood samples were collected preoperatively and on every

Int J Food Sci Nutr Downloaded from informahealthcare.com by 85.75.126.255 on 09/23/11
For personal use only.

postoperative day (POD) thereafter for a total of 7 days or until hospital discharge. Samples were collected every morning from a single experienced investigator blinded to the study objectives. Samples were analyzed immediately following collection onsite at the hospital's biochemical laboratory by an experienced laboratory technician according to standardized automated analytical techniques. Site-specific calibrated normal SA values ranged between 3.5 and 5.0 g/dL and hypoalbuminemia was defined as values <3.5 g/dL. Percent change in SA levels on each POD was calculated based on patients' respective preoperative value.

Measurements

Age, weight, height, location and histological type of the primary carcinoma, as well as haemoglobin (Hgb), haematocrit (Hct) and white blood cell (WBC) counts, were assessed on the preoperative day. The type, extent and duration of surgical operation, as well as intra-operative administration of fluids (e.g. blood volume, FFP and crystalloid solution transfusions) were recorded.

Statistical analysis

The normality of the distribution of continuous variables was assessed with the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables with non-normal distributions were compared between patient groups with the Wilcoxon rank sum test. Categorical variables were compared with the chi-square test. The interactions of time × postoperative SA levels were analyzed with repeated measures analysis of variance. The risk of hypoalbuminemia was evaluated with the Mantel–Haenszel method. Univariate logistic regression was used to assess the association between selected preoperative and intra-operative variables in relation to postoperative hypoalbuminemia. Stepwise multivariate logistic regression was applied to determine the predictors of postoperative hypoalbuminemia. The model fit was assessed with the Hosmer–Lemeshow Goodness-of-Fit test. Two-tailed $p < 0.05$ was the criterion for statistical significance. Statistical analyses were conducted with SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). The study sample size was calculated based on 90% power, 95% confidence intervals (95% CIs) and expected odds of 2.41 (Fiorica et al. 1991).

Results

The study sample consisted of 115 cancer patients undergoing abdominal surgery [mean age ± standard deviation (SD): 66.0 ± 11.7 years; range: 23–85 years]. Eighty-one (70.4%) patients underwent extensive and 34 (29.6%) moderate abdominal surgery, respectively (Table I). Patient groups did not differ with respect to age, gender (M/F ratio: 1.25 vs. 1.12; $p = 0.400$) and body mass index (BMI). Moreover, preoperative levels of SA, Hgb and Hct did not differ between groups. The mean duration of surgery was more than twofold longer among the EAS group and the administration of greater volumes of intra-operative transfusions for blood volume repletion (including blood units, FFP and Ringer's lactated solution) were required.

Postoperative SA levels following EAS

Mean SA levels were diminished in both patient groups during the immediate postoperative period (Table II). However, a significant interaction effect between time and SA levels was observed in patients following extensive, as compared to moderate, abdominal surgery on the first (F-value: 11.32; $p = 0.001$), second (F-value: 18.87; $p < 0.0001$), third (F-value: 9.76; $p = 0.002$) and fourth (F-value: 8.32; $p = 0.005$) POD. Such an effect was not sustained overall (Greenhouse–Geisser epsilon: 0.591; adjusted $p = 0.132$) during the first postoperative week (Figure 1).

Table I. Characteristics of cancer patients according to the extent of abdominal surgery incurred.

	Overall ($n = 115$)	Extensive abdominal surgery ($n = 81$)	Moderate abdominal surgery ($n = 34$)	p
Male gender, n (%)	63 (54.8)	45 (55.5)	18 (52.9)	0.400*
Age (mean years ± SD)	66.0 ± 11.7	67.1 ± 11.2	64.7 ± 11.2	0.100†
BMI (mean kg/m^2 ± SD)	21.2 ± 3.3	21.1 ± 3.2	21.8 ± 3.5	0.418†
Preoperative levels				
Hgb (mean g/dL ± SD)	11.9 ± 2.0	11.7 ± 2.1	12.3 ± 1.8	0.182†
Hct (mean ± SD)	36.3 ± 5.6	36.0 ± 5.6	37.2 ± 5.3	0.325†
WBC count (mean ± SD)	7587 ± 2748	7188 ± 2244	7744 ± 2921	0.381†
SA (mean g/dl ± SD)	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.6	4.3 ± 0.5	0.603†
Intra-operative transfusion				
Blood volume (mean units ± SD)	4.1 ± 3.0	4.3 ± 3.0	1.8 ± 0.8	0.014†
FFP (mean units ± SD)	5.0 ± 3.5	5.3 ± 3.5	1.6 ± 0.6	0.003†
Ringer's lactated solution (mean L ± SD)	4.0 ± 2.0	4.4 ± 2.0	2.1 ± 0.9	<0.0001†
Duration of surgery (mean h ± SD)	4.6 ± 2.4	5.2 ± 2.2	2.0 ± 1.1	<0.0001†

Note: Continuous data expressed as mean ± SD; * Chi-square test p-value; † Wilcoxon rank sum two-tailed p-value.

Table II. Postoperative changes in serum albumin levels in cancer patients following extensive (vs. moderate) abdominal surgery.

	Postoperative Day							
	Preoperative	1	2	3	4	5	6	7
SA (g/dL)								
EAS	4.2 ± 0.6	3.3 ± 0.6	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.6 ± 0.5	3.7 ± 0.6	3.6 ± 0.6
Moderate abdominal surgery	4.3 ± 0.5	3.8 ± 0.5	3.9 ± 0.4	3.8 ± 0.4	3.7 ± 0.4	3.6 ± 0.6	3.7 ± 0.4	3.8 ± 0.4
$p^{\star}$	0.532†	0.001	< 0.0001	0.002	0.005	0.270	0.268	0.170
Absolute change in serum albumin (g/dL)								
EAS	–	0.9 ± 0.7	0.9 ± 0.6	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.6	0.6 ± 0.6	0.5 ± 0.6	0.5 ± 0.6
Moderate abdominal surgery	–	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4
$p^{\ddagger}$	–	0.0005	< 0.0001	0.004	0.005	0.190	0.172	0.102
Percent (%) difference in serum albumin								
EAS	–	20.5 ± 14.9	20.2 ± 12.2	18.1 ± 12.7	16.2 ± 12.6	13.9 ± 13.3	10.9 ± 13.0	11.8 ± 15.0
Moderate abdominal surgery	–	10.7 ± 11.0	9.1 ± 9.5	8.4 ± 13.0	6.7 ± 13.0	10.6 ± 13.0	7.1 ± 10.7	3.8 ± 9.1
$p^{\ddagger}$	–	0.0002	< 0.0001	0.002	0.008	0.250	0.149	0.149

Note: Data expressed as mean ± SD; ⋆ Repeated measures analysis of variance *p*-value; † *T*-test *p*-value; ‡ Wilcoxon rank sum two-tailed *p*-value.

Int J Food Sci Nutr Downloaded from informahealthcare.com by 85.75.126.255 on 09/23/11
For personal use only.

It is noteworthy that despite TPN administration, the percent diminution in SA levels throughout the first four PODs was in excess of twofold greater among patients undergoing EAS (Table II). Furthermore, patients undergoing EAS were not observed to regain preoperative SA levels even on POD 7.

Risk of postoperative hypoalbuminemia following EAS

The occurrence of postoperative hypoalbuminemia was more frequent among patients following EAS throughout the first postoperative week (Table III). Overall, during this period patients following extensive, as compared to moderate, abdominal surgery were at increased risk of developing postoperative hypoalbuminemia [relative risk (RR): 3.12; 95% CI: 1.64–5.91]. It is noteworthy that the risk of postoperative hypoalbuminemia was markedly elevated on PODs 5 and 7.

Predictive factors of postoperative hypoalbuminemia

Postoperative hypoalbuminemia was associated with the duration of surgery, volumes of blood and Ringer's lactated solution transfused intra-operatively, as well as preoperative SA, Hgb and Hct levels (Table IV). The multivariate analyses (Hosmer–Lemeshow Goodness-of-Fit test, $p = 0.309$) indicated that postoperative hypoalbuminemia in cancer patients following EAS was independently associated with the duration of surgery (point estimate: 1.68; 95% CI: 1.16–2.44) and preoperative SA levels (point estimate: 0.21; 95% CI: 0.06–0.80).

Discussion

The present study evaluated the risk and predictive factors of postoperative hypoalbuminemia in cancer patients with gastrointestinal or urogenital malignancies following extensive, as compared to moderate, abdominal surgery. The findings indicated that despite TPN support, the extent of abdominal surgical trauma incurred in cancer patients is associated with marked diminishment in SA levels and an increased risk of postoperative hypoalbuminemia during the first postoperative week. Furthermore, the predictive factors of postoperative hypoalbuminemia in cancer patients following EAS include the duration of surgery and preoperative SA levels.

Despite the plethora of evidence regarding the relationship between hypoalbuminemia and adverse postoperative outcome, limited studies exist regarding the aetiological role of the extent of surgery upon observed SA levels (Haupt et al. 1999; Nicholson

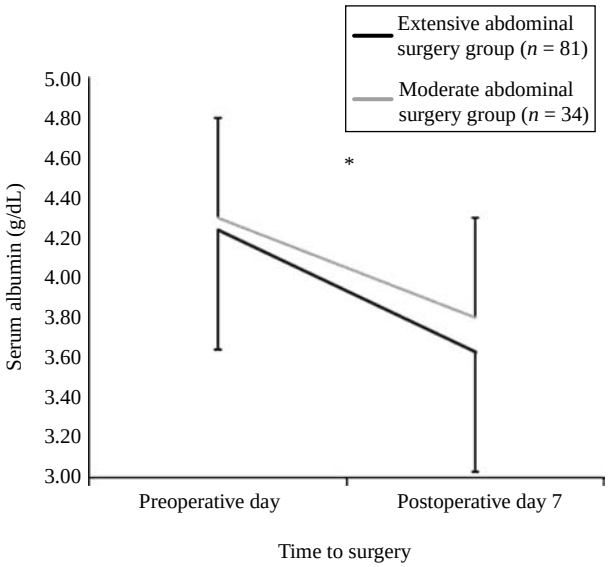


Figure 1. Repeated measures analysis of variance of mean (±SD) serum albumin levels preoperatively and on the seventh POD in cancer patients following extensive (vs. moderate) abdominal surgery.

Table III. Likelihood of postoperative hypoalbuminemia in cancer patients following extensive (vs. moderate) abdominal surgery.

POD	EAS ($n = 81$), n (%)	Moderate abdominal surgery ($n = 34$), n (%)	RR (95% CI)
1	46 (56.8)	7 (20.6)	3.30 (1.56–6.95)
2	47 (58.0)	7 (20.6)	3.41 (1.62–7.20)
3	37 (45.7)	4 (11.8)	4.16 (1.57–10.97)
4	31 (38.3)	3 (8.8)	4.34 (1.42–13.23)
5	26 (32.1)	2 (5.9)	5.15 (1.32–20.14)
6	23 (28.4)	3 (8.8)	3.02 (1.01–9.08)
7	23 (28.4)	1 (2.9)	8.70 (1.25–60.44)

et al. 2000), particularly in cancer patients following abdominal surgery (Orr et al. 1983; Fiorica et al. 1991). Since postoperative hypoalbuminemia may present with both varying intensity and duration, impeding tissue repair and recovery, it is often deterred with the administration of total parenteral and/or enteral nutritional support, including amino acid enriched solutions, HAS and FFP transfusions. However, such adjuvant nutritional management may be deficient, particularly among patients undergoing EAS (Rittler et al. 2009). The present findings support that, despite TPN administration, cancer patients undergoing EAS are at increased risk of postoperative hypoalbuminemia throughout the first postoperative week.

SA levels were reduced during the immediate postoperative period in all cancer patients assessed. SA levels are often reduced immediately following abdominal interventions (Orr et al. 1983; Tashiro et al. 1999; Hallay et al. 2002), including those limited in extent and duration (Kudsk et al. 2003; Montagnana et al. 2009), secondary to the transudation of proteins into the peritoneal cavity or development of postoperative ileus. Moreover, reduction of SA levels has also been reported among patients receiving TPN, including HAS (Fiorica et al. 1991) and/or colloid (Vogt et al. 1999) solutions. However, the present findings further indicated that despite TPN administration, mean SA levels were significantly lower in cancer patients following extensive, as compared to moderate, abdominal surgery throughout the first four PODs. Both the occurrence and magnitude of such diminishment have been correlated with the extent of surgical trauma (Curtis et al. 1995; Nishiguchi et al. 2001; Ordemann et al. 2001), even among patients with localized disease (Kawamura et al. 2008). Extensive abdominal surgical interventions incur an augmented degree of trauma (Tashiro et al. 1996; Gibbs et al. 1999; Pessaux et al. 2003) and blood volume loss (Sun et al. 2009). Hence, the consequent prolonged and increased protein transudation into the free peritoneal cavity may lead to further depletion in SA levels.

Furthermore, the percent diminution in SA levels in patients following extensive, as compared to moderate, abdominal surgery was in excess of twice greater throughout the first four PODs. These findings partly concord with previous reports indicating that the magnitude of surgical trauma is proximally associated with total serum protein changes during the immediate postoperative period (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force 2002; Heyland et al. 2003; Hildebrandt et al. 2003). The magnitude of percent SA depletion observed is smaller than previous reports (Nillsson et al. 1980) and may be attributed to the daily administration of TPN (including HAS and FFP) in this patient group.

However, despite TPN support, patients undergoing EAS did not regain preoperative SA levels even on POD 7. Specifically, SA levels remained 11.8% lower on POD 7 in cancer patients following EAS. This contrasts previous reports indicating that total serum protein levels normalize during the first few PODs (Fiorica et al. 1991), even among cancer patients not administered TPN (Tashiro et al. 1999; Usharani et al. 2004).

Table IV. Preoperative and intra-operative risk factors for postoperative hypoalbuminemia in cancer patients following extensive (vs. moderate) abdominal surgery.

	Univariate regression analysis				Multivariate regression analysis			
	Intercept	*SE*	*RR (95% CI)*	*p*	*Intercept*	*SE*	*RR (95% CI)*	*p*
Age (years)	0.01	0.02	1.01 (0.97–1.04)	0.675			–	–
Gender (male vs. female)	−0.36	0.38	0.70 (0.33–1.46)	0.343			–	–
Preoperative serum albumin (g/dL)	−1.42	0.42	0.24 (0.11–0.55)	0.0007	−1.55	0.68	0.21 (0.06–0.80)	0.016
Preoperative Hgb	−0.32	0.11	0.73 (0.59–0.89)	0.002			–	–
Preoperative Hct	−0.09	0.04	0.91 (0.85–0.98)	0.013			–	–
Preoperative WBC	−0.05	0.07	0.95 (0.83–1.09)	0.500			–	–
Intra-operative transfusion							–	–
Blood volume (mean units ± SD)	0.38	0.17	1.46 (1.04–2.04)	0.028			–	–
FFP (mean units ± SD)	0.24	0.13	1.28 (1.00–1.64)	0.054			–	–
Ringer's lactated solution (mean L ± SD)	0.42	0.16	1.52 (1.12–2.07)	0.0007			–	–
Duration of surgery (h)	0.56	0.14	1.76 (1.32–2.36)	0.0001	0.52	0.19	1.68 (1.16–2.44)	0.002

Note: SE, standard error; RR (95% CI), relative risk (95% confidence interval).

Int J Food Sci Nutr Downloaded from informahealthcare.com by 85.75.126.255 on 09/23/11
For personal use only.

Int J Food Sci Nutr Downloaded from informahealthcare.com by 85.75.126.255 on 09/23/11
For personal use only.

Furthermore, the RR of postoperative hypoalbuminemia during the first postoperative week was increased by approximately threefold among patients following extensive, as compared to moderate, abdominal surgery. The occurrence of postoperative hypoalbuminemia among the study population was greatest on POD 2. Similar reports have indicated that the nadir of postoperative hypoalbuminemia occurs on POD 3 (Duda et al. 2003). The observed discrepancy may be attributed to the beneficial effects of daily postoperative TPN administration in EAS patients of the present study.

Postoperative hypoalbuminemia was associated with surgery duration, volumes of blood and Ringer's lactated solution transfused intra-operatively, as well as preoperative SA, Hgb and Hct levels. The multivariate analyses indicated that the most significant independent predictor of postoperative hypoalbuminemia was the extended duration of surgery. Specifically, the risk of postoperative hypoalbuminemia was found to be augmented by 1.68-fold for each hour of abdominal surgery incurred. Moreover, postoperative hypoalbuminemia was deterred by elevated preoperative SA levels. These observations partly concord with previous reports in cancer patients following thoracic or abdominal surgery (Duda et al. 2003).

Hence, despite TPN, the extent of abdominal surgical trauma is associated with marked diminishment in SA levels and increased risk of postoperative hypoalbuminemia during the first postoperative week in cancer patients. The magnitude of surgical stress may compound postoperative depletion in SA levels (Tashiro et al. 1996; Pessaux et al. 2003) secondary to both protein sequestration and transudation into adjacent tissues of the surgical wound and free peritoneal cavity, respectively. Consequent diminished SA levels and hypoalbuminemia have been associated with immune suppression (Sato et al. 2002) and deterred cytokine production (Mokart et al. 2002), thus leading to an increased likelihood of complications (Ryan et al. 2007) and sepsis (Antoun et al. 2009). Therefore, the present findings regarding the magnitude of SA depletion, as well as the risk and predictive factors of postoperative hypoalbuminemia, in cancer patients following EAS may potentially complement current evidence regarding adjuvant nutritional management with TPN, including HAS and FFP infusions. Such nutritional interventions may deter postoperative complications, morbidity and mortality inherently attributed to the severity of surgical stress incurred and augmented by the consequent development of hypoalbuminemia among this high-risk surgical patient group (Nakafusa et al. 2004; Pawlik et al. 2006).

The strengths of the present investigation include that it is one of the few investigations conducted to assess the risk and predictive factors of postoperative hypoalbuminemia in cancer patients following EAS. In addition, since the study population consisted solely of cancer patients with gastrointestinal and/or urogenital malignancies, it is upheld that the confounding effects of malignant status upon SA levels were deterred. The study limitations include that the generalizability of the study findings may be limited since the study population was recruited from a single tertiary care centre and a population bias may have been introduced. Moreover, the potential mediating effects of cancer cachexia and/or the presence of distal hepatic metastases upon postoperative SA levels was not assessed due to the study design applied. Finally, the postoperative administration of TPN, including FFP and HAS, in patients following EAS was similar to previous reports (Fiorica et al. 1991; Duda et al. 2003) in order to enhance vital functions and clinical outcome (Vincent et al. 2004; Dubois et al. 2006). Deprivation of such adjuvant support for study purposes would have notably compromised bioethical standards. It is upheld that the administration of TPN in the present investigation could only bias the findings towards the null hypothesis. Consequently, the investigators uphold that the present findings represent an underestimation of the true risk of postoperative hypoalbuminemia following EAS in cancer patients.

Conclusions

In conclusion, despite daily TPN administration, the extent of abdominal surgical trauma incurred in cancer patients is associated with marked diminishment in SA levels and an increased risk of postoperative hypoalbuminemia during the first postoperative week. Moreover, in spite of preoperative normoalbuminemic status, the predictive factors of postoperative hypoalbuminemia in cancer patients following EAS include the duration of surgery and preoperative SA levels. The evidence provided supports the necessity for further enhancement of adjuvant nutritional management administered to cancer patients following EAS. Such interventions may deter adverse clinical outcomes attributed to the severity of surgical stress and augmented by the manifestation of hypoalbuminemia in cancer patients. Further studies are needed to assess the efficacy of such tailored nutritional interventions in optimizing the outcome of cancer patients following EAS.

Declaration of interest: The present study was funded by the 'Alexander S. Onassis' Public Benefit Foundation. The study sponsors had no involvement in the study design, data collection, analysis and interpretation of data, and composition of the manuscript.

References

Antoun S, Rey A, Béal J, Montange F, Pressoir M, Vasson MP, et al. 2009. Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what

Int J Food Sci Nutr Downloaded from informahealthcare.com by 85.75.126.255 on 09/23/11
For personal use only.

clinical and biological parameters should be routinely used? World J Surg 33:1633–1640.

Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. 2000. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in man after major noncardiac surgery. Ann Surg 232:242–253.

ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force 2002. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 26:144.

Beghetto MG, Luft VC, Mello ED, Polanczyk CA. 2009. Accuracy of nutritional assessment tools for predicting adverse hospital outcomes. Nutr Hosp 24:56–62.

Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. 2007. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. Clin Nutr 26:698–709.

Bozzetti F, SCRINIO Working Group. 2009. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. Support Care Cancer 17:279–284.

Cengiz O, Kocer B, Surmeli S, Santicky MJ, Soran A. 2006. Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma? Med Sci Monit 12: 240–247.

Critselis E, Panagiotakos DB, Machairas A, Zampelas A, Critselis AN, Polychronopoulos E. 2011. Postoperative hypoproteinemia in cancer patients following extensive abdominal surgery despite parenteral nutritional support. Nutr Cancer. doi:10.1080/01635581.2011.606392.

Curtis GE, McAtear CA, Formela L, Walsh A, Shenkin A. 1995. The effect of nutritional status on cytokine and acute phase protein responses to elective surgery. Cytokine 7:380–388.

Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, Naghi JJ, Arnell TD, Kumar RR, Stamos MJ. 2003. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. Arch Surg 138:962–966.

Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. 2006. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled pilot study. Crit Care Med 34: 2536–2540.

Duda K, Kolodziejski L, Sokolowski A, Kubisz A, Łobaziewicz W, Komorowski AL, Marczyk E. 2003. Factors determining the post-operative hypo-albuminaemia in cancer patients – step-wise regression analysis. Acta Chir Belg 103:287–292.

Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Maiorana C, Bozzetti F. 1998. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. Cancer 82:42–48.

Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS, Barton DP, Finan MA, Lyman G, Cavanagh D. 1991. Concentrated albumin infusion as an aid to postoperative recovery after pelvic exenteration. Gynecol Oncol 43:265–269.

Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. 1999. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. Arch Surg 134:36–42.

Hallay J, Kovacs G, Kiss S, Farkas M, Lakos G, Sipka S, et al. 2002. Changes in the nutritional state and immune-serological parameters of esophagectomized patients fed jejunely with glutamine-poor and glutamine-rich nutriments. Hepatogastroenterology 49:1555–1559.

Haupt W, Holtzheimer RG, Riese J, Klein P, Hohenberger W. 1999. Association of low pre-operative serum albumin concentrations and acute phase response. Eur J Surg 165:307–313.

Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. 2003. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 27:355–373.

Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. 2003. Comparison of surgical stress between laparascopic and open colonic resections. Surg Endosc 17:242–246.

Kawamura H, Okada K, Isizu H, Masuko H, Yamagami H, Honma S, et al. 2008. Laparascopic gastrectomy for early gastric cancer targeting as a less invasive procedure. Surg Endosc 22: 81–85.

Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S, King BK. 2003. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. JPEN J Parent Enter Nutr 27:1–9.

Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, Hsu HS, Hsu WH, Wang LS, et al. 2004. Preopereative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. J Gastrointest Surg 8:104–108.

Lohsiriwat V, Lohsiriwat D, Boonnuch W, Chinswangwatanakul V, Akaraviputh T, Lert-Akayamanee N. 2008. Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. World J Gastroenterol 14:1248–1251.

Longo W, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP, et al. 2000. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. Dis Colon Rectum 43:83–91.

López Hellín J, Baena-Fustegueras JA, Sabín-Urkía P, Schwartz-Riera S, García-Arumí E. 2008. Nutritional modulation of protein metabolism after gastrointestinal surgery. Eur J Clin Nutr 62:254–262.

Machado AN, do Carmo Sitta M, Filho WJ, Garcez-Leme LE. 2008. Prognostic factors for mortality among patients above the 6th decade undergoing non-cardiac surgery: cares – clinical assessment and research in elderly surgical patients. Clinics 63: 151–156.

Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, Martin C, Mege JL. 2002. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. Br J Surg 89:1450–1456.

Montagnana M, Minicozzi AM, Salvagno GL, Danese E, Cordiano C, De Manzoni G, et al. 2009. Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastrointestinal cancer. Clin Lab 55:187–192.

Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Miyazaki K. 2004. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. Dis Colon Rectum 47:2055–2063.

Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. 2000. The role of albumin in critical illness. Brit J Anaesth 85:599–610.

Nillsson E, Lamke LO, Liljedahl SO, Elfstrom K. 1980. Is albumin therapy worthwhile in surgery for colorectal cancer? Acta Chir Scand 146:619–622.

Nishiguchi K, Okuda J, Toyota M, Tanaka K, Tanigawa N. 2001. Comparative evaluation of surgical stress of laparoscopic and open surgeries for colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 44: 223–230.

Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stosslein R, Muller JM. 2001. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. Surg Endosc 15: 600–608.

Orr JW, Shingleton HM, Soong SJ, Hatch KD, Bryant JW, Partridge EE, et al. 1983. Hemodynamic parameters following pelvic exenteration. Am J Obstet Gynecol 146:882–892.

Pawlik TM, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA. 2006. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancies. J Surg Oncol 13:612–623.

Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay JM, Flamant Y. 2003. Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. Arch Surg 138:314–324.

Rittler P, Kuppinger D, Krick M, Rittler P, Kuppinger D, Krick M, et al. 2009. Differential regulation of protein synthesis in hepatic and intestinal tissue by amino acids: studies in patients recovering from major abdominal operations. Surgery 146: 113–121.

Ryan AM, Hearty A, Prichard RS, Cunningham A, Rowley SP, Reynolds JV. 2007. Association of hypoalbuminemia on the first postoperative day and complications following esophagectomy. J Gastrointest Surg 11:1355–1360.

Sato N, Endo S, Kimura Y, Ikeda K, Aoki K, Iwaya T, et al. 2002. Influence of human protease inhibitor on surgical stress induced immunosuppression. Dig Surg 19:300–305.

Sun LC, Chu KS, Cheng SC, Lu CY, Kuo CH, Hsieh JS, et al. 2009. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. BMC Cancer 20:288. doi: 10.1186/1471-2407-9-288.

Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. 2004. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. J Am Coll Nutr 23:227–232.

Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Furukawa K, Nitta H, et al. 1999. Changes in immune function following surgery for esophageal carcinoma. Nutrition 15:760–766.

Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Morishima Y, Nakajima N. 1996. Effect of severity of stress on whole-body protein kinetics in surgical patients receiving parenteral nutrition. Nutrition 12: 763–765.

Usharani K, Roy R, Vijayalakshmi, Prakash J. 2004. Nutritional status of cancer patients given different treatment modalities. Int J Food Sci Nutr 55:363–369.

Vincent JL, Navickis R, Wilkes MM. 2004. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care Med 32:2029–2038.

Visschers RGJ, Olde Damink SWM, Winkers B, Soeters PB, van Gemert WG. 2008. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. World J Surg 32: 443–445.

Vogt N, Bothner U, Brinkmann A, de Petriconi R, Georgieff M. 1999. Peri-operative tolerance to large-dose 6% HES 200/0.5 in major urological procedures compared with 5% human albumin. Anaesthesia 54:121–127.

Int J Food Sci Nutr Downloaded from informahealthcare.com by 85.75.126.255 on 09/23/11
For personal use only.