

*Pragnę podziękować całemu Zespołowi Kliniki, z którym miałam przyjemność pracować, za życzliwość i cierpliwość podczas czynności związanych z realizacją tego projektu. Pragnę podziękować także mojemu promotorowi doc. Krzysztofowi Kaliszewskiemu za merytoryczną pomoc, zaangażowanie oraz mobilizację.*

*Szczególne podziękowania kieruję do **Pana Profesora Jerzego Rudnickiego Kierownika Kliniki**, który od początku pracy był dla mnie ogromnym wsparciem zarówno w pracy zawodowej jak i naukowej.*

*Dziękuję.*

**AGATA KASPRZYK**

**LECZENIE PRZETOK ODBYTU Z ZASTOSOWANIEM OSOCZA  
BOGATOPŁYTKOWEGO W PORÓWNANIU DO LECZENIA  
W SPOSÓB TRADYCYJNY**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**PROMOTOR**

**Dr hab. n. med. KRZYSZTOF KALISZEWSKI**

**KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ, MAŁOINWAZYJNEJ  
I ENDOKRYNOLOGICZNEJ  
UNIwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
KIEROWNIK PROF. JERZY RUDNICKI**

## SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	4
1.1 Epidemiologia i etiopatogeneza przetok odbytu.....	5
1.2 Klasyfikacja anatomiczna przetok odbytu.....	10
1.3 Fizjologia i patofizjologia gojenia ran.....	16
1.3.1 Fizjologia gojenia ran.....	16
1.3.2 Patofizjologia gojenia ran.....	20
1.4 Leczenie chirurgiczne przetok odbytu.....	24
1.5 Rola osocza bogatopłytkowego w gojeniu ran.....	30
1.5.1 Krótka charakterystyka najważniejszych czynników wzrostu.....	33
2. Założenia i cel pracy.....	38
3. Materiały i metody.....	39
4. Wyniki.....	45
5. Dyskusja.....	70
6. Wnioski.....	88
7. Piśmiennictwo.....	88
8. Streszczenie.....	107
9. Summary.....	110

## 1. Wstęp.

Jak dotąd podstawową formą leczenia przetok odbytu pozostaje chirurgia. Pomimo powstawania coraz większej liczby oddziałów chirurgicznych o profilu koloproktologicznym, przetoki odbytu bardzo często leczone są na oddziałach ogólnochirurgicznych. Wynika to z faktu, iż ropień i przetoka odbytu to różne stadia tej samej choroby, a ropnie odbytu jako ostra faza tej choroby leczone są najczęściej w ramach ostrych dyżurów chirurgicznych. Tak więc zgodnie z niepisaną zasadą jaka panuje w szeroko rozumianej chirurgii, kontynuacją leczenia bardzo często zajmuje się oddział, w którym to leczenie zostało rozpoczęte. Jest to częsta sytuacja, jaka występuje w tego rodzaju schorzeniach, która poniekąd tłumaczy fakt wieloletniego prowadzenia chorych z trudno gojącymi się ropniami i przetokami przez ośrodki o profilu niekoniecznie proktologicznym. Jednakże, warto podkreślić, iż niepowodzenia czy powikłania po leczeniu operacyjnym ropni i przetok odbytu, jak chociażby szybkie nawroty czy nawet nieotrzymanie gazów i stolca, pojawiają się także w najbardziej wyspecjalizowanych jednostkach. Taka sytuacja zmusza specjalistów zajmujących się tą, jakże czasami trudną dziedziną chirurgii, do poszukiwania nowych, alternatywnych sposobów leczenia. W chorobie Leśniowskiego–Crohna często rekomendowanym przez wielu autorów leczeniem pierwszego rzutu są przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor–alfa, TNF–α*) [1]. Kolejnym przykładem może być zastosowanie płytkopochodnych czynników wzrostu, które w znaczący sposób wpływają na poprawę gojenia przewlekłych ran.

Wraz z Zespołem Kliniki Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej (w momencie rozpoczęcia mojego przewodu doktorskiego pełna nazwa kliniki brzmiała: Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Proktologicznej) postanowiłam

przeprowadzić prospektywne badanie mające na celu ocenę skuteczności leczenia pacjentów z przetokami odbytu z wykorzystaniem alternatywnej formy leczenia, jaką było miejscowe stosowanie bogatopłytkowego osocza (*platelet rich plasma, PRP*). Do udziału w badaniu zaprosiłam Pacjentów leczonych w naszej Klinice, a wyniki analizy przedstawiłam w formie rozprawy doktorskiej.

### **1.1 Epidemiologia i etiopatogeneza przetok odbytu.**

Najbardziej wiarygodne i udokumentowane opisy występowania i leczenia przetok odbytu pochodzą już z czasów starożytnych, kiedy to Hipokrates (460-377 p.n.e.) przedstawił swoje autorskie formy leczenia przetok za pomocą przecinania zwieraczy podwiązką [2]. Jednakże wyraźny wzrost zainteresowania schorzeniami okolicy anorektalenj a co za tym idzie wzrost liczby opisów nastąpił dopiero w XVII wieku n.e. Wiązało się to prawdopodobnie z faktem, iż ówczesny król Francji Ludwik XIV cierpiał z powodu przetoki odbytu [3]. Wtedy to, największe doświadczenie w leczeniu przetok odbytu posiadał ówczesny nadworny królewski chirurg, który to po długoletnich przygotowaniach podjął się leczenia swojego władcy. Charles Francois Felix za przeprowadzenie skutecznej operacji otrzymał od króla tytuł szlachecki oraz jedno z najwyższych w historii medycyny honorariów [3]. Dopiero w 1976 roku pojawienie się opracowania Parksa i wsp. [4] dotyczącego nazewnictwa i klasyfikacji przetok okolicy odbytu spowodowało dalszy rozwój współczesnej proktologii. Jednym z największych współczesnych opracowań dotyczących epidemiologii i występowania przetok odbytu jest praca Sainio [5], który w 1984 roku opublikował swoje doświadczenia i obserwacje zdobyte podczas pracy w Centralnym Szpitalu w Helsinkach. Na podstawie analizy 510 tysięcy osób zbadanych w ciągu 10 kolejnych

lat, zaobserwował iż, zachorowalność na przetokę odbytu występuje z częstością 8,6 na 100 tysięcy zbadanych, przy czym na 100 tys. przebadanych kobiet przetokę odbytu stwierdził u 5,6 pacjentek, natomiast u mężczyzn stosunek ten wynosił 12,3 do 100 tys. Średnia wieku kobiet i mężczyzn w momencie zachorowania wynosiła odpowiednio 38,4 i 38,2 lata. Tak więc schorzenie to dotyczyło w przeważającej większości mężczyzn, co dodatkowo potwierdza fakt, iż wszyscy przebadani pacjenci poniżej 15 roku życia byli płci męskiej. Inni autorzy także potwierdzają zdecydowaną przewagę mężczyzn w tej grupie schorzeń [5,6].

Zgodnie z europejskimi opracowaniami populacyjnymi występowanie przetok odbytu w Europie szacuje się na 1-2 na 100 000 przebadanych osób [7]. Średnio występowanie przetok odbytu w europejskich krajach takich jak Finlandia, Hiszpania czy Włochy ocenia się odpowiednio na 8,6 na 100 000 mieszkańców, 1,04 na 10 000 mieszkańców oraz 2,32 także na 10 000 mieszkańców [5,6]. Jednak opracowania te dotyczą nieco wcześniejszych lat, więc mogą różnić się nieco od stanu aktualnego. Według Garcia-Olmo i wsp. [8] aktualne występowanie przetok odbytu w Europie ocenia się na 1,69 na 100 000 mieszkańców ogólnej populacji. Inni autorzy ocenili, iż w 2017 roku w Wielkiej Brytanii zachorowalność na przetoki odbytu wynosiła 1,8 na 10 000 mieszkańców, przy czym 25% przypadków mogła być związana z chorobą Leśniowskiego–Crohna [1,9].

Według Polskiego Klubu Koloproktologii [10] zachorowalność na przetoki odbytu wynosi około 8 na 100 000 mieszkańców na rok. Natomiast stosunek w obrębie płci wynosi około 2(4):1 ze szczytem zachorowalności w wieku 40-50 lat [10].

Za podstawową przyczynę powstawania przetok odbytu uważa się infekcję krypt odbytowych [11]. Jak podaje wielu autorów większość przetok odbytu występuje idiopatycznie (nawet do 90% przypadków) i ma związek właśnie z infekcją

krypt wewnątrz odbytu [1,5,8,12-14]. Za twórcę tzw. teorii kryptogennej uważa się Chiariego, który już w 1878 roku dokładnie opisał mechanizm powstawania choroby [15,16]. Następnie wykazano, iż do powstania czynnika inicjującego schorzenie, czyli infekcji niezbędne jest torbielowate poszerzenie tych gruczołów [11,15].

Pomimo bardzo popularnej teorii kryptogennej powstawania ropni i przetok odbytu, część autorów nie potwierdza jednak związku pomiędzy występowaniem niektórych rodzajów przetok a zapaleniem krypt. Przykładem może tutaj być cytowany już wcześniej Parks [4], który zdecydowanie odrzucił związek pomiędzy zapaleniem krypt odbytu a powstawaniem przetok pozazwieraczkowych i podśluzowych [4,11,15]. Dlatego w opinii wielu badaczy większość ropni powstaje na skutek tworzenia się ognisk zapalnych w przestrzeni międzyzwieraczkowej [11]. Kolejną istotną kwestią, którą należy uwzględnić omawiając etiopatogenezę przetok i ropni odbytu jest zmienność lokalizacji, liczby, głębokości i kształtu gruczołów odbytowych [11]. Część autorów uważa, iż większą liczbę występowania schorzeń zapalnych na tylnej ścianie kanału odbytu można tłumaczyć większą liczbą ujść gruczołowych w tej okolicy [5,16]. Z drugiej strony są tacy, którzy uważają, iż rozkład ujść gruczołów odbytowych na całym obwodzie jest symetryczny [17]. Jednak jak podają w swej książce Kołodziejczak i Sudoł-Szopińska [11], niekwestionowanymi czynnikami odgrywającymi ogromną rolę w powstawaniu najpierw infekcji a następnie ropni i przetok jest śródmięśniowe położenie gruczołów oraz wytwarzanie przez nich śluzu. Dlatego według tych autorek, część płytkich przetok odbytu może być leczona ich prostym przecięciem wraz z przecięciem zwieracza wewnętrznego odbytu [11].

Przetoki odbytu są także związane z innymi schorzeniami jak choroba Leśniowskiego–Crohna, ziarnica weneryczna pachwin, ropnie mnogie pach czy inne

choroby przenoszone drogą płciową [5,18-21]. Osobną grupą przetok w aspekcie ich etiologii są przetoki powstałe na skutek głębokich uszkodzeń nabłonka kanału odbytu i odbytnicy. W pierwszej kolejności należy tu wymienić zranienia przez ciała obce jak przypadkowo połknięta ość, kość kurczaka, ponadto różnego rodzaju przyrządy używane podczas stosunków seksualnych lub samogwałtów. Jednak opracowania na temat epidemiologii i etiologii w/w przykładów są dosyć rzadkie [1,9].

Ropnie powstałe w przebiegu choroby Leśniowskiego–Crohna są liczną grupą, o bardziej skomplikowanej etiologii, co wymaga dość specyficznego podejścia i leczenia. U tych chorych częstość występowania przetok odbytnicznych wg różnych źródeł szacuje się na 17-50%, przy czym u 35% pacjentów stwierdza się co najmniej jeden epizod występowania przetoki odbytu w okresie trwania choroby [22-25]. Według innych autorów w Europie występowanie przetok odbytu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna wynosi 3,4-6,0% [8]. Przyjmuje się, iż około 0,2% przetok odbytu związanych jest z gruźlicą, a 3,3% jest pourazowych [5]. Około 7% pacjentów z ziarniniakiem wenerycznym pachwin oraz 80-91% pacjentów z gruźlicą okolicy anorektalnej prezentuje objawy przetoki odbytnicznej [21]. Obecnie uważa się, iż u około 0,3-1,2% pacjentów leczonych chirurgicznie rozpoznaje się przetoki odbytniczne [26-29]. Wielu autorów traktuje je jako zupełnie odrębną grupę schorzeń wymagającą nieco innego postępowania. Naturalne jest, iż najczęściej są obserwowane po zabiegach proktologicznych, ginekologicznych oraz zaopatrzeniu chirurgicznym krocza po porodzie [11].

Kolejną, etiologicznie odmienną grupą przetok odbytu są przetoki wywołane stosowaniem radioterapii na obszar miednicy i krocza [18]. Wśród kobiet najczęstszym powodem stosowania promieniowania w tej okolicy są nowotwory narządu rodnoego [11,18]. Według wielu autorów tego rodzaju przetoki stanowią



bardzo duży problem terapeutyczny. Z uwagi na bardzo ograniczone możliwości ich gojenia lub czasami wręcz brak możliwości wyleczenia z uwagi na masywne popromienne zmiany zapalne, jedynym możliwym sposobem postępowania jest wyłonienie stomii jelitowej [11,18].

Kolejnymi, równie istotnymi przyczynami przetok odbytu są choroby nowotworowe odbytnicy i kanału odbytu, uchyłkowatość esicy, promienica, chłoniaki, AIDS oraz choroby ogólnoustrojowe jak na przykład cukrzyca [1,9,30-34]. Wielu autorów uważa, iż cukrzyca stanowi szczególny czynnik ryzyka powstawania przetok odbytu z uwagi na duże prawdopodobieństwo mikrourazów skóry tej okolicy, infekcji oraz tworzenia się ropni [33]. W przypadku choroby uchyłkowej jelita grubego jako potencjalnej przyczyny tworzenia się przetok, mamy do czynienia raczej z przetokami jelitowo-pęcherzowymi lub, u kobiet, jelitowo-pochwowymi [1,35,36].

Z uwagi na dość szeroką grupę potencjalnych czynników etiologicznych przetok odbytu bardzo ważne jest prawidłowe ustalenie ich przyczyny jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Każda z nich wymaga bowiem innego podejścia, a w przypadku przetok powstających jako konsekwencja innego schorzenia, ważne jest równoległe leczenie choroby podstawowej.

## **1.2 Klasyfikacja anatomiczna przetok odbytu.**

Przetokę odbytu można najprościej zdefiniować jako nieprawidłowe, anatomiczne połączenie pomiędzy kanałem odbytu a skórą okolicy odbytu [1,12]. Zgodnie z definicją Polskiego Klubu Koloproktologii [10], zasadniczym elementem przetoki odbytu jest kanał określany często „traktem”, który wysłany jest ziarninującą tkanką lub częściowo nabłonkiem. Łączy on wewnętrzny otwór z ujściem

zewnątrznym znajdującym się w okolicy anodermy lub skóry odbytu. Ujście wewnętrzne z reguły znajduje się w krypcie kanału odbytu [10].

Klasyfikacje przetok odbytu, choć cały czas dodawane, modyfikowane lub uzupełniane przez wielu badaczy, opierają się najczęściej na starych, stosunkowo prostych, stąd i przejrzystych, klasyfikacjach będących w praktycznym zastosowaniu od kilkudziesięciu lat. Najbardziej rozpowszechniony podział przetok odbytu został zaproponowany już w 1976 roku przez Parksa i wsp. [4], który podzielił je w zależności od anatomicznego przebiegu kanału względem zwieracza zewnętrznego odbytu.

Parks podzielił przetoki odbytu na cztery typy:

Typ I – przetoka międz zwieraczowa, która przebiega pomiędzy zwieraczem zewnętrznym odbytu a zwieraczem wewnętrznym, stanowi około 70% wszystkich przetok,

Typ II – przetoka przez zwieraczową, która przebiega przez zwieracz zewnętrzny odbytu na różnej jego wysokości, stanowi około 23% wszystkich przetok,

Typ III – przetoka nadzwieraczowa, która obejmuje swoim przebiegiem cały zwieracz zewnętrzny odbytu, stanowi około 2% wszystkich przetok,

Typ IV – przetoka pozazwieraczowa, która omija zwieracz wewnętrzny i zewnętrzny odbytu, przebiega przez dół kulszowo-odbytniczy i kończy się w ścianie odbytnicy. Stanowi około 5% wszystkich przetok.

Podany odsetek występowania poszczególnych typów przetok odnosi się do danych zaproponowanych przez Polski Klub Koloproktologii [10].

W oryginalnym opracowaniu, na podstawie grupy 400 przebadanych chorych, Parks [4] podał nieco inny odsetek poszczególnych typów przetok odbytu. Typ I prezentowało 45% pacjentów, typ II 30%, typ III 20%, a typ IV tylko 5% [4]. Co ciekawe, Parks w swoim podziale nie uwzględnił płytkich przetok podskórnych i podśluzowych, które według autora, jak już wcześniej wspominałam, nie mają pochodzenia odkryptowego. Według Parksa, wszystkie płytke przetoki odbytu mają charakter wtórny i powstają na skutek urazu, chorób zapalnych lub jako zejście właściwych przetok [4]. Oczywiście podział jaki zaproponował Parks, choć bardzo praktyczny, ma charakter ogólny i jest podstawowym usystematyzowaniem tej grupy schorzeń. Niemniej jednak jak podkreślają inni autorzy, przetoka każdego typu może mieć przebieg prosty (posiadać pojedynczy kanał) lub może posiadać jedno lub więcej ślepych zakończeń, tworząc w ten sposób przetokę o bardziej skomplikowanym przebiegu [11]. Dodatkowo przetoki międzyzwieraczowe zostały podzielone na cztery typy [10]:

Typ 1 - przetoka międzyzwieraczowa prosta bez wtórnego traktu,

Typ 2 - przetoka międzyzwieraczowa z wysokim ślepym kanałem,

Typ 3 - przetoka międzyzwieraczowa z wysokim kanałem przebijającym się do odbytnicy,

Typ 4 - przetoka międzyzwieraczowa z wysokim traktem prowadzącym do miednicy, ale nie uchodząca na krocze.

Dodatkowo autorzy wielu opracowań zwracają uwagę na występowanie innych rodzajów przetok, które nie do końca spełniają kryteria wymienionych typów lub podtypów, a z uwagi na swój specyficzny przebieg anatomiczny muszą być

uwzględnione [11]. I tak przede wszystkim należy wymienić przetoki niekompletne, przetoki ślepe wewnętrznie i zewnętrznie, w których nie stwierdza się ujścia, odpowiednio, wewnętrznego i zewnętrznego.

Jak już wspomniałam, w literaturze dostępnych jest wiele klasyfikacji przetok odbytu, jednak większość z nich nie doczekała się tak szerokiego zastosowania jak chociażby wcześniej zaprezentowane. Według wielu autorów na uwagę zasługuje jednak podział Thompsona, który przetoki odbytu podzielił w zależności od ich przebiegu w stosunku do pętli mięśnia łonowo-odbytniczego [15,37,38]. Jak wiadomo mięsień łonowo-odbytniczy pełni szczególną rolę w mechanizmie trzymania stolca, dlatego wg Thompsona powinien on stanowić punkt odniesienia we wszystkich zabiegach wykonywanych w jego anatomicznym otoczeniu [37].

Thompson podzielił przetoki odbytu na dwa typy:

Typ I - przetoki proste, tj. te, które przechodzą poniżej pętli mięśnia łonowo-odbytniczego, oraz

Typ II - przetoki złożone, czyli te, które przechodzą powyżej pętli mięśnia łonowo-odbytniczego, mają ujście wewnętrzne powyżej kresy grzebieniastej lub obejmują swoim kanałem ponad  $\frac{3}{4}$  masy zwieracza zewnętrznego odbytu.

Kolejną klasyfikacją jest podział zaproponowany przez Stelznera [39-41]. Wg tej klasyfikacji istnieją trzy grupy przetok:

Grupa I - przetoki międzyszwieraczowe,

Grupa II - przetoki przezszwieraczowe,

Grupa III - przetoki pozaszwieraczowe.

Jak widać klasyfikacja Stelznera jest bardzo zbliżona do tej zaproponowanej przez Parksa [4], jednak Stelzner całkowicie odrzucił występowanie przetok nadzwieraczowych [40,41].

Ciekawą klasyfikację, jednak w pewnym stopniu zbliżoną do wcześniejszych, zaproponowali w swoich opracowaniach Goodsall i Miles [42,43]. Wyróżnili oni pod kątem przebiegu względem zwieracza zewnętrznego następujące typy przetok:

Typ I - przetoki kompletne,

Typ II - przetoki ślepe zewnętrznie,

Typ III - przetoki ślepe wewnętrznie.

Ponadto w swej klasyfikacji wyróżnili także:

- przetoki podskórne,

- przetoki podśluzowe oraz

- przetoki podmięśniowe.

Od 1934 roku dostępny jest kolejny podział przetok okołoodbytniczych zaproponowany na łamach czasopisma „Lancet” przez dwóch chirurgów Milligana i Morgana [44]. Podział ten jednak jest bardzo zbliżony do tego zaproponowanego przez Parksa [4]. Wyróżnia on:

- przetoki niskie,

- przetoki wysokie oraz

- przetoki odbytniczo-odbytowe.

Milligan i Morgan w swojej klasyfikacji także kierowali się przebiegiem kanału przetoki w stosunku do pierścienia odbytowo–odbytniczego [44].

Kolejny podział przetok został zaproponowany przez Golighera [2], który wprowadził podział przetok wysokich na:

- przetoki kulszowo-odbytnicze oraz
- przetoki miedniczno-odbytnicze.

Wg tej koncepcji wysokie przetoki kulszowo–odbytnicze przebiegają poniżej dźwigacza odbytu, podczas gdy wysokie przetoki miedniczno–odbytnicze przebiegają powyżej [2].

Z kolei nieco bardziej oryginalne podejście do swojej klasyfikacji zaprezentował Eisenhammer [17,45,46], który podzielił je na:

- przetoki niskie międzywieraczowe,
- przetoki wysokie międzywieraczowe oraz
- przetoki przezwieraczowe.

Eisenhammer negował teorię odkryptowego pochodzenia wszystkich przetok wysokich i odbytniczych. Ich występowanie łączył bardziej z jatrogennymi działaniami chirurgicznymi, co potwierdza także część polskich autorów [11,17,45,46].

Co do udziału polskich autorów w tworzeniu klasyfikacji przetok odbytu, ważne miejsce zajmuje podział zaproponowany przez Tylickiego [16]. Jego klasyfikacja opiera się w dużej części na tej zaproponowanej przez Parksa [4], jednak zostały tutaj wprowadzone dodatkowo dwie grupy:

- przetoki tylne, które posiadają otwór wewnętrzny na tylnym obwodzie odbytu w zakresie kąta 60 stopni oraz

- przetoki przednie, które posiadają otwór wewnętrzny w zakresie przedniego obwodu odbytu w zakresie kąta 300 stopni.

Na koniec warto jeszcze podkreślić, iż w klinice bardzo często posługujemy się określeniem dzielącym przetoki na dwie duże grupy, a więc na

- przetoki niskie – obejmujące mniej niż 30% masy zwieracza zewnętrznego oraz

- przetoki wysokie – obejmujące powyżej 30% masy zwieracza zewnętrznego.

Podział, chociaż bardzo ogólny, jednak doskonale sprawdzający się w codziennej praktyce proktologicznej, jak chociażby przy wyborze metody operacyjnej.

### **1.3 Fizjologia i patofizjologia gojenia ran.**

#### **1.3.1 Fizjologia gojenia ran.**

Rana jest ubytkiem skóry i tkanki podskórnej, a także struktur położonych głębiej. Gojenie się ran jest wykształcone w przebiegu rozwoju filogenetycznego człowieka. Jest złożonym i dynamicznym procesem przywracania struktur tkanek. W niepowikłanej, prawidłowo gojącej się ranie występują wzajemnie nachodzące na siebie fazy. Są to fazy:

- zapalna,
- proliferacji oraz
- włóknienia i remodelingu.

#### Faza zapalna.

W wyniku urazu tkanki dochodzi do aktywacji procesów prowadzących do hemostazy. Pod wpływem miejscowo uwalnianych katecholamin – norepinefryny i epinefryny oraz tromboksanu A<sub>2</sub> oraz prostaglandyny 2 $\alpha$  dochodzi do skurczu naczyń krwionośnych. Jednocześnie rozpoczyna się wewnątrznacyniowa formacja skrzepu poprzez aktywację trombocytów przez kolagen będący inicjatorem procesu aktywacji i agregacji płytek krwi. Pobudzone płytki uwalniają substancje indukujące krzepnięcie. Są to czynnik von Willebranda (vWF), fibrynogen, fibronektyna oraz trombospondyna. Doprowadzają one do hemostazy poprzez wytworzenie skrzepu. Zaktywowane trombocyty w procesie degranulacji uwalniają także serotoninę, prostaglandyny, histaminę oraz czynniki wzrostu m.in. płytkowy czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor, PDGF*), transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$  i  $\beta$  (*transforming growth factor  $\alpha$ ,  $\beta$ ; TGF*), czynnik wzrostu nabłonka (*epidermal growth factor, EGF*) oraz czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular-endothelial growth factor, VEGF*). Ważną rolę w niemal wszystkich etapach gojenia ran odgrywają PDGF i TGF  $\beta$ , biorące udział w tworzeniu macierzy pozakomórkowej ziarniny, a także w angiogenezie i remodelingu. PDGF i TGF  $\beta$  to chemokiny i stymulatory mitogenezy dla leukocytów i fibroblastów – stymulują napływanie oraz proliferację komórek stanu zapalnego i fibroblastów. Mechanizmy te sprzyjają eliminacji mikroorganizmów oraz pobudzają procesy naprawcze [47-49]. Faza zapalna trwa około 2-4 dni i ma swój początek w przeciągu 6-8 godzin od zranienia.



Pod wpływem uwalnianych wazodylatorów jak histamina, prostaglandyny i leukotrieny dochodzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych i tworzenia wysięku, co klinicznie manifestuje się jako obrzęk i zaczerwienienie okolicy rany. Pod wpływem czynników, takich jak fibronektyna, leukotrien B<sub>4</sub>, czynnik aktywujący płytki krwi (*platelet-activating factor, PAF*), PDGF i TGF β, napływają leukocyty (początkowo głównie neutrofile), które oczyszczają ranę z bakterii oraz resztek tkankowych. Mają one zdolność fagocytozy, wydzielają proteazy, które niszczą drobnoustroje, rozkładają tkanki martwicze i włóknik. Około drugiej doby w miejscu stanu zapalnego neutrofile są stopniowo zastępowane napływającymi monocytami, które pod wpływem kontaktu z macierzą pozakomórkową po opuszczeniu naczyń krwionośnych przekształcają się w makrofagi o właściwościach żernych. Oczyszczają one obszar rany. Makrofagi wydzielają liczne cytokiny będące aktywatorami leukocytów i fibroblastów, m.in. czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor, FGF*), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1, IGF-1*), PDGF, TGF α i β, interleukinę 1 (*IL-1*) oraz czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor, TNF-α*). Stymulują one tworzenie nowych naczyń oraz proces naskórkowania [50-55]. W praktyce chirurgicznej faza ta charakteryzuje się typowymi objawami stanu zapalnego: obrzękiem, zaczerwienieniem, bólem oraz wzmożonym ociepleniem [54].

Faza proliferacji.

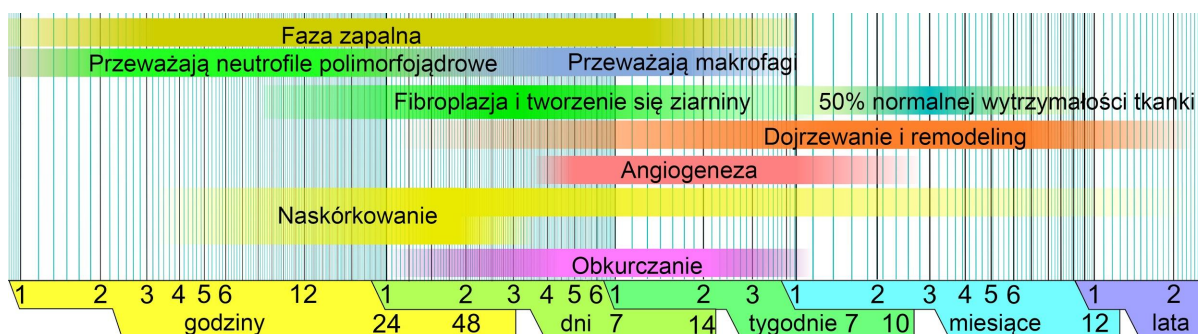
Po fazie zapalnej następuje faza proliferacji. Około 3-5tego dnia od urazu następuje faza proliferacji, która trwa kilka tygodni. Aktywowane przez cytokiny fibroblasty syntetyzują kolagen, początkowo typu III a następnie typu I, który jest bardziej wytrzymały. Biorą one ponadto udział w tworzeniu ziarniny, która jest

prekursorem przyszłej tkanki bliznowatej. Największa produkcja kolagenu występuje między 14 a 28 dniem. Następnie dynamika jego wytwarzania stopniowo się zmniejsza z powodu zwiększonej aktywności kolagenaz. Ziarnina jest złożona z leukocytów, fibroblastów, naczyń włosowatych, miofibroblastów zawieszonych w macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix, ECM*). W skład ECM wchodzi głównie włókna kolagenu, elastyny i fibronektyny, glikozaminoglikany (*GAG*) oraz proteoglikany. Tworzą one podłoże do migracji komórek, które biorą udział w procesie gojenia ran. Wraz z wytwarzaniem ziarniny dochodzi do naskórkowania i tworzenia sieci nowych naczyń krwionośnych. Keratynocyty na bazie nowo utworzonej ziarniny przesuwają się z obwodu rany ku jej środkowi. Proces ten zachodzi dzięki stymulacji komórek naskórka przez czynniki wzrostu (*FGF, TGF  $\alpha$ , EGF*), kolagen i fibronektynę zawarte w ECM oraz przez czynnik wzrostu keratynocytów (*keratinocyte growth factor, KGF*) wytwarzany przez fibroblasty. Komórki naskórka ulegają przemianie – zanikają desmosomy i hemodesmosomy oraz formują się pseudopodia umożliwiające ich migrację. Po całkowitym przykryciu powierzchni rany warstwą naskórka rozpoczyna się proces proliferacji szerzący się od brzegów ran ku środkowi. Zachodzi on poprzez podział epidermalnych komórek macierzystych znajdujących się w mieszkach włosowych. Namnażanie się komórek jest również skutkiem działania czynników wzrostu oraz oddziaływań keratynocytów z białkami podłoża. Neowaskularyzacja jest natomiast skomplikowanym procesem, którego podstawowym induktorem jest hipoksja, która stymuluje komórki nabłonka, trombocyty i makrofagi do produkcji czynników wzrostu: *PDGF, VEGF, FGF, TGF*. Pobudzają one komórki macierzyste śródbłonna naczyń, w wyniku czego tworzą się nowe naczynia krwionośne. Na skutek tych procesów wewnątrz rany jest odseparowane od szkodliwych czynników środowiska zewnętrznego a nowo

utworzone naczynia zaopatrują tkankę w składniki odżywcze oraz w tlen.

Faza włóknienia i remodelingu.

Faza ta rozpoczyna się pomiędzy 3 a 7 dniem od urazu. W jej przebiegu dochodzi do zwiększonej produkcji kolagenu przez fibroblasty oraz przekształcenia części z nich w miofibroblasty mające zdolność kurczenia się dzięki zawartości mikrofilamentów aktynowych podobnych do tych w komórkach mięśni gładkich. Dzięki temu ziarnina jest stopniowo zastępowana tkanką włóknistą, a rana ulega obkurczaniu się – proces ten jest najintensywniejszy między 5 a 15 dniem od zranienia. Stan, w którym degradacja kolagenu równoważy jego produkcję, jest sygnałem do rozpoczęcia fazy remodelingu. Faza remodelingu rozpoczyna się z chwilą zrównoważenia wytwarzania kolagenu z jego degradacją przez kolagenazy. Rozpoczyna się organizacja włókien kolagenu w regularne struktury. Kolagen typu III, którego produkcja dominuje we wczesnym etapie, zostaje zastępowany kolagenem typu I, który tworzy wytrzymałą bliznę. Faza remodelingu trwa od kilku do kilkunastu miesięcy w zależności od wielkości i rodzaju rany. Po zakończeniu przebudowy tkanka blizny osiąga do 80% wytrzymałości zdrowej skóry [50,51,54,55]. Fazy gojenia rany wraz z czasem ich trwania zostały przedstawione w formie graficznej (Rycina 1).



**Ryc. 1** Przybliżony czas trwania poszczególnych etapów gojenia rany z zaznaczoną zmiennością w zależności od wielkości i warunków gojenia. Formowanie ziarniny przedstawiono w zielonym polu w dniach i tygodniach.

### 1.3.2 Patofizjologia gojenia ran.

#### Rana przewlekła

Rana przewlekła natomiast jest to ubytek skóry spowodowany najczęściej procesem chorobowym lub urazem, który nie goi się w normalnym przedziale czasowym dla innych ran, nawet pomimo zastosowania prawidłowego leczenia. Kryterium czasowe definiujące ranę przewlekłą nie jest jednoznacznie ustalone, jednak spora część autorów proponuje określenie rany jako przewlekła w przypadku trwania jej leczenia powyżej 6-8 tygodni [50]. Według innych autorów rana, która po 21 dniach nie wykazuje wyraźnej poprawy może być klasyfikowana jako przewlekła [56].

Do najczęstszych ran przewlekłych możemy zaliczyć:

- owrzodzenia żyłne goleni ( ok. 75%),
- rany niedokrwienne goleni (ok. 14%),
- zespół stopy cukrzycowej (ok. 5%),
- rany o mieszanej etiologii (żylna-niedokrwienna) oraz
- odleżyny.

Pozostałe rany to:

- rany powstałe w przebiegu przetok przewodu pokarmowego (do których zaliczyłam przetoki odbytu),
- rany o podłożu niedoborów układu immunologicznego,
- rany w przebiegu schorzeń hematologicznych,
- ropne zgorzelinowe zapalenie skóry,
- owrzodzenia w przebiegu chorób nowotworowych,
- rany towarzyszące wrodzonym patologiom naczyniowym oraz
- rany pourazowe o nieznanym przyczynie [50].

Na proces gojenia wpływa także zaawansowany wiek, stan zdrowia pacjenta i choroby współistniejące takie jak: niedożywienie, choroby układowe i metaboliczne, niewydolność nerek, choroby nowotworowe, otyłość, niewydolność krążenia. Na patologiczne gojenie rany wpływają również czynniki lokalne jak obecność obfitego wysięku, obrzęk tkanek, biofilm bakteryjny, obecność tkanek martwiczych czy powtarzające się urazy. Podobne czynniki lokalne panują także w przetoce odbytu [51,55]. Ocenia się, że na świecie chorych z trudno gojącymi się ranami jest 0,2-1%, z czego około 3% to populacja powyżej 60 roku życia, a 15% jest w wieku starszym [57]. W Polsce liczba pacjentów z ranami przewlekłymi szacowana jest na około 0,5 mln, natomiast na całym świecie to ok. 20 mln pacjentów [57]. Oprócz aspektów zdrowotnych rany przewlekłe są poważnym problemem ekonomicznym i społecznym [57,58]. W ranie przewlekłej obserwujemy nieprawidłowy proces gojenia – zostaje on zatrzymany w fazie zapalnej oraz tworzenia ziarniny. Nie następuje obkurczenie, prawidłowe bliznowacenie czy naskórkowanie rany. Nadmierny, niekontrolowany stan zapalny tkanek oraz namnożenie się bakterii zaburzają mechanizmy obronne organizmu w ranie. Nie dochodzi do prawidłowego oczyszczenia rany i

przygotowania do dalszych procesów naprawczych. Proces ten jest przyczyną nadmiernego wysięku, który zawiera cytokiny i enzymy proteolityczne. Dochodzi do patologicznej nadprodukcji i nadaktywności proteaz, które w fizjologicznie gojącej się ranie są regulowane przez szereg sprzężonych ze sobą reakcji. W ranie przewlekłej natomiast z powodu destabilizacji tych procesów dochodzi do zmniejszenia tkankowego inhibitora metaloproteinaz, zwiększenia się poziomu kolagenaz, metaloproteinaz oraz żelatynaz uszkadzających białka macierzy komórkowej oraz dezaktywujących czynniki wzrostu. W związku z degradacją macierzy pozakomórkowej, keratynocyty nie mają możliwości migracji do wnętrza rany, a efektem tego jest „zianie” rany. W związku z powyższym leczenie ran przewlekłych może trwać wiele miesięcy a nawet lat. Duży odsetek z nich nie udaje się wyleczyć do końca życia chorego [54,59].

Jedną z teorii zaburzenia gojenia ran jest niedobór, brak lub nieprawidłowa postać fibronektyny w macierzy rany, co stwierdza się w trudno gojących się ranach [54,59]. Jest ona niezbędna do pojawienia się fibroblastów, które są ważnym czynnikiem fizjologicznie gojącej się rany. W jednym z badań wysięk z przewlekłych owrzodzeń zawierał fragmenty fibronektyny [59]. Okazało się, iż przyczyną mogło być rozregulowanie fizjologicznych mechanizmów a następnie wydzielanie nadmiernej ilości rozkładających fibronektynę proteaz serynowych oraz degradacja ochronnych dla fibronektyny inhibitorów proteaz serynowych [59]. Wydaje się jednak, iż proces ten jest bardziej złożony. Za degradację lub brak fibronektyny odpowiadają również inne czynniki, które zostały opisane w kilku badaniach jako możliwe przyczyny patologicznego gojenia ran [53,60].

W mechanizmach gojenia ran bardzo ważną rolę pełnią komórki macierzyste będące prekursorami komórek wyspecjalizowanych. Funkcjonowanie komórek skóry

jak i komórek macierzystych jest uzależnione, jak już wspomniano powyżej, od wielu związków i struktur w tym: cytokin, macierzy zewnątrzkomórkowej oraz aktywnych biologicznie czynników wzrostu. Zaburzona praca komórek macierzystych oraz niektórych czynników wzrostu może mieć wpływ na powstawanie trudno gojących się przewlekłych ran [47,61,62].

Osocze bogatopłytkowe (*platelet-rich plasma, PRP*) jako substancja posiadająca w swoim składzie płytkopochodne czynniki wzrostu, stała się od pewnego czasu swego rodzaju alternatywą terapeutyczną dla trudno gojących się ran. PRP prezentuje właściwości mitogenne, angiogenne i chemotaktyczne [63]. Wszystkie te właściwości sprawiły, iż podjęto próby wykorzystania preparatów zawierających czynniki wzrostu do leczenia trudno gojących się ran [64]. Nieprawidłowości w wytwarzaniu bądź aktywności własnych czynników wzrostu u chorych z ranami przewlekłymi mogą być spowodowane m.in. obecnością bakterii, brakiem substratów do wytwarzania białek (niedożywienie), słabym ukrwieniem, czy też przyjmowaniem leków cytotoksycznych (pacjenci onkologiczni). Warto jednak zaznaczyć, iż w leczeniu ran przewlekłych, oprócz wspomnianych czynników wzrostu, ogromne znaczenie mają także: przygotowanie chirurgiczne rany, a więc jej oczyszczenie przez usunięcie martwiczych tkanek czy też zwykłe przepłukanie, prawidłowe ukrwienie okolicy rany, stopień kontaminacji przez bakterie oraz współistnienie schorzeń przewlekłych [48,65].

#### **1.4 Leczenie chirurgiczne przetok odbytu.**

Pomimo postępu jaki dokonuje się w medycynie, a także w koloproktologii, podstawowym sposobem leczenia przetok odbytu nadal pozostają zabiegi

chirurgiczne, które przez wiele przeprowadzane są w niezmienionej formie. Choć pojawiły się w ostatnim czasie metody mniej inwazyjnego leczenia, postępowanie operacyjne nadal wymieniane jest jako leczenie pierwszego wyboru. Trudności w gojeniu przetok, mnogość ich postaci, występowanie ciężkich powikłań oraz nawrotowy, a czasem ich przewlekły charakter, czynią chirurgię przetok odbytu jedną z najbardziej wymagających w chirurgii koloproktologicznej. Dokładna przedoperacyjna lokalizacja przetoki z precyzyjnym umiejscowieniem ujścia zewnętrznego i wewnętrznego jest podstawowym warunkiem do skutecznego i bezpiecznego przeprowadzenia zabiegu. Z jednej strony operacja powinna być na tyle radykalna, ażeby w maksymalnym stopniu uchronić pacjenta przed wystąpieniem nawrotu, a z drugiej strony na tyle bezpieczna, żeby nie doprowadzić do wystąpienia ciężkich powikłań jakim jest na przykład niewydolność zwieraczy. Kolejnym aspektem dobrze przeprowadzonego zabiegu jest precyzyjna wcześniejsza diagnostyka. Pomimo dobrze zebranego wywiadu i dokładnie przeprowadzonego badania fizykalnego, jesteśmy w stanie, w najlepszym przypadku, ustalić prawidłowy przebieg przetoki u 48% chorych [66]. Należy zatem w każdym przypadku poszerzyć diagnostykę przedoperacyjną o co najmniej jedną z technik obrazowych. Aktualnie najwięcej cennych informacji przed zabiegiem dostarcza nam rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging, MRI*), chociaż ultrasonografia przezodbytnicza (*transrectal ultrasound, TRUS*) stanowi nadal cenne narzędzie w poszukiwaniu ujścia wewnętrznego przetoki [67,68].

Pomimo wielu technik operacyjnych stosowanych w leczeniu przetok odbytu, zabieg operacyjny składa się z pewnych niezmiennych elementów, które występują w każdym typie operacji. Do zasadniczych etapów zaliczamy:

- zlokalizowanie otworu wewnętrznego,



- umiejscowienie kanału przetoki w stosunku do mięśnia zwieracza zewnętrznego odbytu i mięśnia łonowo-odbytniczego,

- analiza informacji uzyskanych w badaniu obrazowym jak np. TRUS wykonanym przed leczeniem operacyjnym.

Dopiero w tym momencie powinien nastąpić wybór techniki operacyjnej oraz decyzja co do sposobu zamknięcia rany. Cięcie skórne wokół otworu zewnętrznego prowadzi się w kształcie elipsy nakierowanej na odbyt, a dokładniej na kryptę, gdzie może znajdować się otwór wewnętrzny. Następnie wyczuwając pod palcem kanał przetoki wycina się ją używając nożyczek lub elektrokoagulacji. Jeżeli przetoka posiada dodatkowe ujścia boczne usuwa się je po wycięciu kanału głównego [11]. Decyzja co do metody operacji przetoki odbytu uzależniona jest przede wszystkim od stopnia wydolności zwieraczy odbytu oraz od stosunku anatomicznego przetoki do zwieraczy, a w szczególności do zwieracza zewnętrznego odbytu oraz mięśnia łonowo-odbytniczego. Według polskich autorów [11] do najczęściej stosowanych metod operacji należą:

- rozcięcie przetoki (fistulotomia),
- wycięcie przetoki wraz z otworem wewnętrznym oraz rozgałęzieniami (fistulektomia),
- wycięcie przetoki wraz z rozcięciem zwieraczy odbytu a następnie z ich rekonstrukcją,
- wycięcie przetoki z etapowym przecinaniem zwieraczy za pomocą gumki lub niewchłaniałnej nici (operacja Hipokratesa),
- zamknięcie otworu wewnętrznego z użyciem przesuniętego płata śluzówkowo-mięśniówkowego odbytnicy z tunelizacją kanału przetoki,

- wycięcie kanału przetoki oraz zamknięcie ujścia wewnętrznego za pomocą przesuniętego płata anodermy,

- wycięcie przetoki z zamknięciem otworu wewnętrznego z użyciem szwu chirurgicznego.

W ogólnym założeniu wszystkie wymienione typy zabiegów powinny zakończyć się wygojeniem przetoki. Są jednak pewne sytuacje gdzie gojenie nie jest tak dobre, a całkowite wyleczenie przetoki jest bardzo trudne. W tych sytuacjach już na początku podejmowania decyzji co do sposobu leczenia należy się zastanowić, czy nie rozłożyć całego procesu terapeutycznego na kilka faz. Z reguły jest to trój etapowe postępowanie, które zazwyczaj wystarcza ażeby osiągnąć zadowalający efekt. Pierwszy etap to wyłonienie stomii jelitowej. W drugim etapie podejmuje się próbę wycięcia przetoki. Jest to etap zasadniczy trójstopniowego procesu leczenia, który zazwyczaj polega na wycięciu i założeniu setonu lub wycięciu i pokryciu ujścia wewnętrznego płatem śluzowo-mięśniowym odbytnicy. Ten etap powinien trwać odpowiednio długo, a przejście do trzeciego etapu, czyli zabiegu zamykającego wcześniej wyłonioną przetokę jelitową, powinno nastąpić w optymalnym czasie. Na podstawie własnych doświadczeń muszę przyznać, że jest to bardzo trudny czas zarówno dla pacjenta jak i operatora, zwłaszcza w przypadku młodszych chorych. Uważam, iż nie należy jednak ulegać presji pacjentów co do skracania czasu pomiędzy drugim a trzecim etapem leczenia, gdyż bardzo często zbyt wczesna likwidacja stomii powoduje nawrót przetoki. Zgodzę się tutaj z polskimi autorkami [11], iż okres 12 miesięcy jest okresem minimalnym i optymalnym. W mojej obserwacji większość nawrotów chirurgicznie leczonych przetok występowała przed upływem jednego roku, więc taki okres obserwacji wydaje się wystarczający do podjęcia decyzji o zamknięciu stomii.

Zdecydowanie najprostszym typem zabiegu, który teoretycznie może być wykonany w ramach każdego oddziału chirurgicznego jest fistulotomia. O ile zaletą tej operacji jest łatwość przeprowadzenia, o tyle właściwe ustalenie wskazań do tego typu zabiegu wiąże się już z koniecznością posiadania dużego doświadczenia. W przypadku pojawienia się pewnych błędów merytorycznych przy wykonaniu lub kwalifikacji do fistulotomii, należy się liczyć z szybkim nawrotem przetoki, co może mieć miejsce nawet do 6,5% chorych [69,70]. Fistulotomia może być także wykonana przy leczeniu bardziej rozległych przetok, jak na przykład przetoki podkowiaste, jednak tutaj konieczne jest wnikliwe ustalenie wskazań [66].

Przetoki odbytu, które mają swoje ujście wewnętrzne w kryptach z reguły nie wymagają trójfazowego leczenia, natomiast bardzo często wymagają takiego podejścia następujące przypadki:

- ogromna większość przetok, których ujście wewnętrzne znajduje się powyżej linii grzebieniastej,

- część przetok tzw. pourazowych lub powypadkowych. W tych sytuacjach, ponieważ tacy chorzy bardzo często po urazie trafiają na ostry dyżur chirurgiczny, pierwszy etap, a więc wyłonienie przetoki jelitowej, jest wykonywane w ośrodku pełniącym dyżur chirurgiczny. Postępowanie takie wydaje się jak najbardziej uzasadnione, ponieważ w pierwszej kolejności zabezpiecza chorego przed rozprzestrzenianiem się zakażenia, a z drugiej strony nie komplikuje leczenia zasadniczego, jakim jest leczenie potencjalnie powstałej przetoki,

- niektóre przetoki jatrogenne,

- część przetok tzw. wysokich lub nieodkryptowych, zwłaszcza w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit [71,72],

- prawie wszystkie przetoki powikłane ropowicą krocza lub zespołem Fourniera.

Przetoki, które są konsekwencją innych chorób ogólnoustrojowych wymagają najpierw leczenia systemowego lub podejścia jednoczasowego, ale z uwzględnieniem obu schorzeń. Dobrym przykładem tej sytuacji klinicznej jest leczenie przetok w chorobie Leśniowskiego–Crohna [73-76].

Drugim typem operacji, który podobnie jak fistulotomia jest szeroko stosowany jest fistulektomia [11]. Choć zabieg technicznie trudniejszy, to jednak często zalecany zwłaszcza w płytkich przetokach podśluzowych, międzyzwieraczowych czy przezwieraczowych tylnych i przednich, ale przy spełnieniu warunku, iż przetoka nie zajmuje więcej niż odpowiednio 50 i 30% masy zwieracza zewnętrznego w obu typach przetok.

Do zabiegów wymagających już znacznie bardziej doświadczonego zespołu operacyjnego na pewno można zaliczyć fistulektomię z przecięciem mięśni zwieraczy z następową ich rekonstrukcją. Ten typ zabiegu przydaje się zwłaszcza w leczeniu nawrotowych przetok, które były już wiele razy operowane ze złym skutkiem [77-79].

Kolejnym typem operacji, który z wielu względów zasługuje na przypomnienie jest operacja Hipokratesa. Pomimo tego, iż stosowana jest od bardzo dawna, technika jej wykonania jak i główne założenia właściwie nie uległy zmianie. Z praktycznego punktu widzenia, właśnie to wycięcie przetoki ze stopniowym przecinaniem zwieraczy za pomocą gumki, niewchłaniającej nici lub setonu jest bardzo przydatne. Jest to sytuacja kiedy to operujący ocenia, że jednoczasowy zabieg przetoki może grozić nieotrzymaniem stolca lub po prostu doświadczenie operującego jest zbyt małe, żeby zastosować inną, bardziej radykalną operację [11]. Oczywiście nie są to jedyne, ani główne wskazania do stosowania tej metody.

Zabieg wykonywany jest dwuetapowo. W pierwszej fazie wycina się przetokę ze wszystkimi jej odgałęzieniami z zaoszczędzeniem zwieracza zewnętrznego, na który zakłada się niewchłaniającą nitkę. Tak przecinamy mięsień zwieracz zewnętrzny. Natomiast bardzo ważne jest, żeby nitka obejmowała tylko ten mięsień. Przecina się go w drugim etapie, w momencie, gdy wytworzy się blizna mocująca ten mięsień na obwodzie. Metoda bardzo stara, jednak wciąż aktualna. Być może dlatego istnieje szereg opracowań, które prezentują często dość sprzeczne wyniki analiz. Są na przykład autorzy, którzy wyrażają się dosyć krytycznie na temat tej metody [80,81], ale są również tacy, którzy wskazują na niewielki odsetek powikłań [82-84].

Kolejną, dosyć starą metodą leczenia przetok odbytu jest operacja z zamknięciem ujścia wewnętrznego za pomocą przesuniętego płata śluzówkowo-mięśniowego odbytnicy wraz z tunelizacją kanału przetoki. Pierwszy opis tego zabiegu pojawił się już w 1902 roku [85]. Istotą tego zabiegu jest całkowite, radykalne wycięcie przetoki wraz z jej odgałęzieniami przy zachowaniu nieprzeciętych mięśni zwieraczy odbytu. Ujście wewnętrzne przetoki, które także powinno zostać wycięte jednak od strony kanału odbytu pokrywane jest prawie pełnościenne płatem odbytnicy. Pozostawieniu ulega jedynie mięśniówka okrężna jelita. Jednym z najważniejszych elementów tej operacji jest użycie ściany odbytnicy, dlatego metoda ta nie będzie miała zastosowania w przetokach powstałych na skutek stanów zapalnych tej okolicy z uszkodzeniem lub objęciem błony śluzowej jelit. Typowym przykładem może być ostra faza ich nieswoistych zapaleń. Niemniej jednak technika ta sprawdza się bardzo dobrze w przetokach odbytniczo-pochwowych, nadzwieraczowych i pozazwieraczowych [86-88]. Choć jednym z poważniejszych powikłań tej metody jest martwica uszypułowanego płata, to jednak zdaniem polskich autorów technika ta jest bardzo szeroko stosowana z dobrym efektem [11].

Niewątpliwie zaletą tej techniki jest pozostawienie praktycznie całej masy mięśniowej, tj. zarówno mięśnia zwieracza wewnętrznego jak i zewnętrznego. Ogólnie uważa się, iż skuteczność tej metody jest wysoka sięgająca nawet 90% dla przetok odkryptowych i aż 70% u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna [89,90].

Operacja przetok okołodbytnicznych wykorzystująca przemieszczenie płata anodermi do kanału odbytu była stosowna z powodzeniem od wielu lat w nieco innych schorzeniach tej okolicy jak chociażby zwężenia odbytu. Aktualnie stosowana jest także do leczenia skomplikowanych przetok odbytu takich jak nadzwieraczowe, wysokie przezwierzaczowe, przednie przezwierzaczowe oraz odbytniczo-pochwowe. Stosowanych jest co najmniej kilka kształtów uformowanych płatów anodermi, z których najczęstsze to:

- wyspowe,
- w kształcie rombu,
- w kształcie domu,
- w kształcie litery „U”,
- w kształcie liter „V-Y”.

Uważa się, iż płaty anodermi posiadają lepsze ukrwienie i są przez to bezpieczniejsze w zastosowaniu od pełnościennych płatów śluzówkowo-mięśniówkowych odbytnicy, niemniej jednak należy pamiętać, iż aby móc bezpiecznie go stosować, nie należy przekraczać odległości 2 cm w głąb kanału odbytu. Napięcie płata może spowodować pogorszenie jego ukrwienia [89,91,92].

Ostatnią już z tzw. „podstawowych” metod leczenia przetok odbytu jest operacja wycięcia kanału przetoki z wycięciem otworu wewnętrznego i założeniem szwów chirurgicznych na miejsce po usuniętym otworze. Operacja nieco rzadziej stosowana, jednak mająca zastosowanie w przypadkach przetok obejmujących dużą

masę mięśni zwieraczy odbytu lub po nieskutecznych zabiegach z przesunięciem płata śluzówkowo-mięśniowego.

### **1.5 Rola osocza bogatopłytkowego w gojeniu ran.**

Osocze bogatopłytkowe (*platelet-rich plasma, PRP*) jest autogennym preparatem krwiopochodnym zawierającym zawiesinę skoncentrowanych płytek krwi w małej objętości osocza [93]. Został on opracowany pod koniec lat 70-tych XX wieku lecz dopiero rozwój technik i systemów pozyskiwania gotowych substancji pozwolił na jego szersze zastosowanie. Whitman i wsp. [94] w 1997 roku jako pierwsi zilustrowali metodę otrzymywania PRP oraz żelu bogatopłytkowego. Preparat zawierający skoncentrowane płytki krwi (*PLT*) otrzymuje się poprzez odwirowanie pełnej krwi obwodowej pobranej od pacjenta. Pod wpływem wirowania dochodzi do rozdzielenia poszczególnych elementów morfotycznych w zależności od ich ciężaru czego wynikiem jest zagęszczenie PLT. Po aktywacji trombocytów przez jony wapnia oraz kolagen zawarty w macierzy pozakomórkowej dochodzi do uwolnienia płytkopochodnych czynników wzrostu, tj. białek sygnałowych wydzielanych z ziarnistości  $\alpha$ , których zadaniem jest stymulacja procesów naprawczych i regeneracyjnych co jest istotą działania PRP. Czynniki wzrostu stymulują migrację komórek do miejsca uszkodzenia, ich namnażanie i różnicowanie, a także proliferację naczyń krwionośnych. Od kilkunastu lat terapia czynnikami wzrostu jest powszechnie używana w chirurgii szczękowo-twarzowej, ortopedii, stomatologii, dermatologii, chirurgii plastycznej, chirurgii ogólnej, medycynie sportowej oraz szeroko pojętej medycynie estetycznej [95]. Medycyna regeneracyjna jest w dzisiejszych czasach bardzo popularną i szybko rozwijającą się dyscypliną ze względu m.in. na małąinwazyjność stosowanych procedur. Jak do tej pory nie

przeprowadzono wielu randomizowanych badań oceniających skuteczność terapii z zastosowaniem PRP co pozwoliłoby na wystandaryzowanie metod pozyskiwania i podawania tego preparatu. Jednak niewielka liczba opracowań o tej tematyce paradoksalnie skłoniła mnie to podjęcia tego badania.

Obecnie na rynku pojawiło się wiele systemów do pozyskiwania PRP. W zależności od metody możemy uzyskać zagęszczenie PLT 2-9 razy większe w jednostce objętości PRP aniżeli we krwi pełnej (norma: 150-400 G/l). Badania wykazały, że stężenia poniżej dwukrotności normalnego zagęszczenia płytek krwi we krwi pełnej nie sprzyjają szybszemu gojeniu się ran [93]. Nie wykazano również pozytywnego działania w zakresie gojenia ran przy zastosowaniu systemów znacznie zwiększających stężenie PLT [96]. PRP zawiera czynniki wzrostu (*growth factors, GFs*), które ulegają sekrecji w procesie degranulacji ziarnistości  $\alpha$  PLT po aktywacji procesów krzepnięcia. Czynniki wzrostu są białkami magazynowanymi oraz wydzielanymi w formie nieaktywnej z ziarnistości  $\alpha$  PLT. Trombocyty są źródłem ponad 30 GFs. Transformacja do postaci bioaktywnej odbywa się w momencie aktywacji PLT. Ponad 95% czynników wzrostu wydziela się w czasie pierwszej godziny po aktywacji PLT [97].

Najważniejsze czynniki wzrostu występujące w PRP oraz mające duży wpływ na gojenie ran to: płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor, PDGF*), transformujący czynnik wzrostu  $\beta 1$  (*transforming growth factor  $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$* ), nabłonkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor, EGF*), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1, IGF-1*), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular-endothelial growth factor, VEGF*) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor, FGF*) [98,99].



**Tab. 1** Czynniki wzrostu w osoczu bogatopłytkowym i ich funkcje.

Czynnik wzrostu	Funkcja
<b>Transformujący czynnik wzrostu-<math>\beta</math>1 (TGF-<math>\beta</math>1, transforming growth factor-<math>\beta</math>1)</b>	- Promuje tworzenie macierzy pozakomórkowej - Reguluje metabolizm osteoblastów
<b>Czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, fibroblast growth factor)</b>	- Promuje wzrost i różnicowanie chondrocytów i osteoblastów
<b>Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, platelet-derived growth factor)</b>	- Stymuluje replikację komórek mezenchymalnych i osteoblastów - Czynn timer chemotaktyczny dla fibroblastów - Promuje syntezę kolagenu - Czynn timer proangiogeny
<b>Nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF, epidermal growth factor)</b>	- Czynn timer chemotaktyczny dla komórek śródbłnka - Reguluje aktywność kolagenozy - Promuje różnicowanie i replikację komórek nabłonkowych
<b>Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular-endothelial growth factor)</b>	- Czynn timer proangiogeny
<b>Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, insulin-like growth factor 1)</b>	- Czynn timer chemotaktyczny dla fibroblastów - Promuje różnicowanie i replikację osteoblastów
<b>Czynnik płytkowy 4 (PF-4, platelet factor 4)</b>	- Czynn timer chemotaktyczny dla fibroblastów
<b>Ludzki płytkopochodny czynnik wzrostu śródbłnka (PDGF, human platelet-derived endothelial growth factor)</b>	- Promuje replikację keratynocytów i fibroblastów
<b>Czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, hepatocyte growth factor)</b>	- Czynn timer proangiogeny - Czynn timer mitogeny dla komórek śródbłnka

### 1.5.1 Krótka charakterystyka najważniejszych czynników wzrostu.

PDGF ( płytkopochodny czynnik wzrostu, *platelet-derived growth factor*).

W połowie lat siedemdziesiątych kilka zespołów badawczych wykazało istnienie głównego czynnika wzrostu dla fibroblastów, komórek mięśni gładkich i

komórek gleju pochodzącego z płytek krwi [100-102]. Został on nazwany płytkopochodnym czynnikiem wzrostu (*PDGF*). Kilka lat później oczyszczono PDGF, ażeby w następnych latach odkryć, iż receptor dla tego czynnika posiada aktywność kinazy tyrozynowej [103]. Grupa PDGF obejmuje 5 izoform o odmiennych właściwościach biologicznych (*PDGF-AA*, *PDGF-BB*, *PDGF-AB*, *PDGF-CC*, *PDGF-DD*). PDGF jest jednym z najważniejszych stymulatorów w procesie gojenia ran począwszy od pierwszych godzin od zranienia aż do zagojenia rany [104]. Oprócz trombocytów źródłem PDGF są fibroblasty, keratynocyty, komórki śródbłonka oraz migrujące do rany makrofagi. Działa on na zasadzie chemotaksji na monocyty, neutrofile, fibroblasty oraz komórki macierzyste mezenchymalne szpiku (*mesenchymal stem cells, MSCs*) [61]. Receptory dla PDGF występują także na płytkach krwi oraz komórkach endotelium pobudzając angiogenezę. Czynniki te pobudzają namnażanie się fibroblastów, zmianę fenotypu na miofibroblasty a w konsekwencji obkurczanie się rany oraz wpływa na produkcję struktur macierzy pozakomórkowej [48]. W badaniu przeprowadzonym na zwierzętach udowodniono, iż zewnętrzna aplikacja PDGF na ranę w większym stężeniu przyspiesza ich gojenie [64]. Lepsze gojenie ran przy obniżonym stężeniu PDGF uzyskano natomiast w badaniach przeprowadzonych u chorych z ranami przewlekłymi oraz ze stopą cukrzycową [105]. Zwiększone wydzielanie PDGF występuje w mechanizmie patologicznego, nadmiernego wytwarzania ECM co w konsekwencji powoduje dysfunkcję, świąd oraz ból. Powoduje także defekt kosmetyczny w postaci tworzenia się keloidów [106].

EGF (naskórkowy czynnik wzrostu, *epidermal growth factor*).

Najważniejsze w tej grupie czynników wzrostu, odgrywające nadrzędną rolę w procesie gojenia i regeneracji trudno gojących się ran to: EGF, TGF-alfa, HB-EGF. Są one ważnymi regulatorami w migracji oraz namnażaniu się komórek naskórka. Ich stężenie wzrasta po urazie. Są one wytwarzane głównie przez makrofagi oraz neutrofile, które migrują do rany. Dodatkowym źródłem TGF-alfa są keratynocyty występujące na obrzeżach rany. W regeneracji naskórka oraz tworzeniu ziarniny istotną rolę pełni HB-EGF, który jest mitogenem dla keratynocytów i fibroblastów [47]. Wiążą się z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej.

FGF (czynnik wzrostu fibroblastów, *fibroblast growth factor*).

Grupę FGF stanowią 22 białka, które łączą się z receptorami transbłonowymi o aktywności kinazy tyrozynowej. Ważną cechą FGF jest ich interakcja z heparyną oraz proteoglikanami działającymi na nie stabilizująco [107]. Czynniki FGF stymulują namnażanie się wielu komórek (poza FGF-7, który oddziałuje tylko na keratynocyty), aktywują migrację komórek do rany oraz właściwe różnicowanie komórek [108]. FGF-2 (zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów) jest wytwarzany przez komórki endotelium najczęściej po głębokim zranieniu lub oparzeniu, a następnie przez migrujące do rany makrofagi [109].

TGF-beta (transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ).

Grupa tych czynników jest złożona z trzech białek TGF-beta-1, TGF-beta-2 oraz TGF-beta-3 wytwarzanych głównie przez trombocyty w strefie urazu tkanki. Uczestniczą w gojeniu zarówno poprzez oddziaływanie stymulujące jak i hamujące na komórki skóry. Łączą się z receptorami o aktywności kinazy serynowo-treoninowej. TGF-beta oddziałuje w mechanizmie chemotaksji w stosunku do

fibroblastów, makrofagów oraz neutrofilów, które w późniejszych etapach gojenia wytwarzają różne czynniki wzrostu, również TGF-beta. Jest on silnym mitogenem dla fibroblastów [110]. W życiu płodowym po zranieniu wytwarzany jest TGF-beta-3, natomiast po urodzeniu TGF-beta-1 oraz TGF-beta-2. Uważa się, iż z tego powodu rany płodu regenerują się bez pozostawiania blizny [47].

VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, *vascular-endothelial growth factor*).

Najistotniejszym działaniem tej grupy białek jest stymulowanie angiogenezy. U człowieka występują 4 izoformy VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C oraz VEGF-D) będące ligandami dla receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych na powierzchni komórek śródbłonka [111]. VEGF w leczeniu ran wytwarzany jest głównie przez keratynocyty, fibroblasty, makrofagi, komórki endotelium, neutrofile oraz trombocyty [112]. VEGF stymuluje namnażanie się komórek endotelium oraz ich prekursorów. Komórki progenitorowe śródbłonka odpowiadają za budowę nowych naczyń na matrycy z komórek macierzy pozakomórkowej oraz kolagenu [61]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że VEGF sprzyja regeneracji rany u płodów bez pozostawienia blizny oraz przyspiesza proces gojenia. Dodatkowo wykazano spadek stężenia VEGF w ranie wraz z dojrzałością płodu zwierzęcego [47]. W innych badaniach u chorych na cukrzycę wykazano również zmniejszone stężenie VEGF w obrębie ran w przebiegu stopy cukrzycowej. Powierzchnowa aplikacja VEGF na rany przewlekłe u zwierząt chorych na cukrzycę znamienne przyspieszyło gojenie tych ran w mechanizmie pobudzenia komórek prekursorowych endotelium [113].

IGF (insulinopodobny czynnik wzrostu, *insulin-like growth factor*).

W naprawie tkanki po zranieniu bierze udział również IGF, którego ilość w skórze znacznie wzrasta dopiero kilka dni po uszkodzeniu mechanicznym lub oparzeniu. Występuje w 2 izoformach: IGF-1, IGF-2. Główne działanie wykazuje IGF-1. Aktywuje on komórki naskórka oraz prekursorzy tych komórek. Tak jak uprzednio, czynnik ten występuje w obniżonym stężeniu w ranach osób z cukrzycą. Duże nadzieje pokłada się w wykorzystaniu tego peptydu w leczeniu ran przewlekłych [64]. Z drugiej zaś strony ponadfizjologiczne stężenie IGF w ranie może doprowadzić do patologicznego bliznowacenia w szczególności u pacjentów z ranami pooparzeniowymi [114].

HGF (czynnik wzrostu hepatocytów, *hepatocyte growth factor*).

Po aktywacji HGF jest czynnikiem proangiogennym oraz reguluje migrację i różnicowanie komórek macierzystych naskórka [115].

Podsumowując, proces gojenia ran jest złożonym cyklem powiązanych i oddziałujących na siebie reakcji. Aktualnie prowadzonych jest wiele badań klinicznych nad zastosowaniem czynników wzrostu oraz komórek macierzystych aplikowanych miejscowo, w postaci iniekcji czy też podawanych systemowo. Wyniki tych badań z pewnością pozytywnie wpłyną na poprawę gojenia przewlekłych ran. Należy zwrócić uwagę, że w kompleksowym leczeniu trudno gojących się ran, oprócz czynników wzrostu i wielu rodzajów komórek, ogromne znaczenie odgrywa debridement rany. Jej oczyszczenie poprzez usunięcie z powierzchni martwiczych tkanek, treści ropnej oraz bakterii ma istotne znaczenie w prawidłowym procesie gojenia. W przypadku przetok odbytu ranę należy oczyścić poprzez jej przemycie,

płukanie 0,9% NaCl lub ewentualnie poprzez opracowanie chirurgiczne w tym delikatne łyżeczkowanie.

## **2. Założenia i cel pracy.**

Obecnie główną metodą leczenia przetok odbytu, a w szczególności tych skomplikowanych, czyli wysokich i rozgałęzionych, jest zabieg operacyjny. Operacja wiąże się jednak z możliwością wystąpienia powikłań. Do najcięższych zaliczamy uszkodzenie zwieraczy odbytu oraz inkontynencję (0-40% w zależności od ośrodka oraz metody). Z zabiegiem operacyjnym dodatkowo wiąże się ryzyko pojawienia się powikłań, które mogą wystąpić w związku ze znieczuleniem. Szacuje się, iż odsetek nawrotów po chirurgicznym leczeniu przetok odbytu wynosić 0-73%. Na podstawie licznych obserwacji dotyczących sposobów gojenia się ran, można przyjąć, iż przetoka odbytu jest rodzajem trudno gojącej się przewlekłej rany. Zawarte w PRP czynniki wzrostu zastosowane w tego rodzaju ranach mogą przyspieszyć ich gojenie głównie przez aktywację procesów naprawczych.

Celem pracy jest zbadanie wpływu PRP na gojenie przetok odbytu, a następnie porównanie skuteczności tej metody z klasycznym ich leczeniem, a więc zabiegiem chirurgicznym. Metodę podawania PRP do kanału przetoki wybrano w oparciu o zastosowanie tego preparatu w trudno gojących się ranach o innej lokalizacji. W przypadku otrzymania pozytywnych wyników pracy, można oczekiwać, iż metoda z zastosowaniem PRP mogłaby stać się alternatywną formą leczenia przetok odbytu jako małoinwazyjna, przeprowadzana ambulatoryjnie, stosunkowo tania i co najważniejsze ogólnodostępna metoda.

### **3. Materiały i metody.**

Badanie z zastosowaniem PRP przeprowadzono w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej (wtedy pełna nazwa: Klinika Chirurgii Małoinwazyjnej i Proktologicznej) Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2016-2018, kierowanej przez prof. dr hab. Jerzego Rudnickiego.

Na przeprowadzenie badań uzyskano pisemną i świadomą zgodę każdego pacjenta. Protokół badania został zaakceptowany i dopuszczony do realizacji przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod przewodnictwem prof. dr hab. Jana Kornafela, numer sygnatury KB-197/2016.

Pacjentów kwalifikowano na podstawie badania proktologicznego oraz usg transrektalnego. W niektórych przypadkach przedoperacyjną diagnostykę uzupełniono o dodatkowe badania obrazowe w postaci rezonansu magnetycznego miednicy (MRI). Tak więc wszyscy zakwalifikowani do badania pacjenci przed zaplanowaną procedurą zabiegową lub niezabiegową musieli posiadać minimum jedno badanie obrazowe przetoki. Podstawowym badaniem, którym dysponowali wszyscy pacjenci była transrektalna ultrasonografia (100%). Jednak u chorych z wysokimi przetokami, gdzie istniało duże podejrzenie wystąpienia odgałęzień przetoki, warunkiem włączenia do badania było posiadanie MRI (71 chorych, 68%). 13(12,3%) chorych oprócz transrektalnego badania ultrasonograficznego lub MRI posiadało badanie tomografii komputerowej (TK). Jednak to badanie było traktowane wyłącznie jako badanie uzupełniające z uwagi na jego niską wartość diagnostyczną. Wszyscy zakwalifikowani do badania pacjenci mieli dodatkowo wykonaną rektosigmoidoskopię (100%).

Z badania wykluczani byli pacjenci z chorobami krwi, chorobami nowotworowymi (aktualnymi lub przebytymi), chorzy zażywający antykoagulanty, kobiety w ciąży oraz w okresie laktacji, a także pacjenci z zaostrzeniem chorób autoimmunologicznych. Część pacjentów objętych początkowo programem badań zostało zdyskwalifikowanych z powodu nie zgłaszania się na wizyty kontrolne, konieczności wykonania zabiegu operacyjnego w trakcie trwania badania, zajścia w ciążę, zdiagnozowania chorób wykluczających możliwość podania PRP, pojawienia się w trakcie badania konieczności zażywania antykoagulantów oraz niestosowania się do zaleceń.

#### *Badanie pacjenta i przygotowanie do procedury zabiegowej lub niezabiegowej.*

Przed zabiegiem operacyjnym lub podaniem PRP każdy zakwalifikowany do badania pacjent przechodził pełne badanie proktologiczne niezależnie od wcześniejszego badania ambulatoryjnego, nawet jeżeli miało ono miejsce jeden dzień wcześniej. Najważniejsze dla mnie było zlokalizowanie ujścia wewnętrznego przetoki i określenie czy znajduje się ono na przednim czy tylnym obwodzie. W celu zminimalizowania ewentualnych powikłań pooperacyjnych ale także po podaniu PRP, istotne było określenie dokładnego przebiegu kanału przetoki oraz ustalenie obecności ewentualnych odgałęzień.

Z każdym z pacjentów przeprowadziłam rozmowę na temat możliwości leczenia przetoki z użyciem PRP oraz leczenia tradycyjnego, czyli wykonania zabiegu operacyjnego. Wszyscy pacjenci po podjęciu decyzji co do sposobu leczenia podpisali świadomą zgodę.

Łącznie do badania zostało włączonych 105(100%) chorych z przetokami przezwieraczowymi (45,7%), międzyzwieraczowymi (48,6%), nadzwieraczowymi



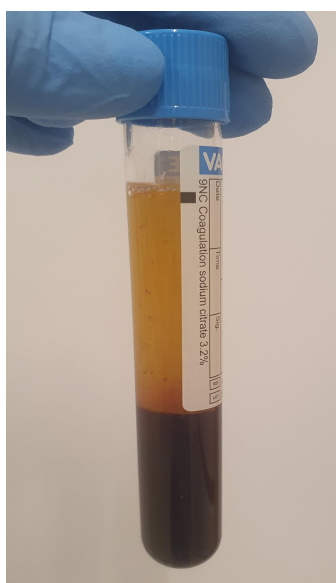
(3,8%) oraz 2 chorych z przetoką podkowiastą (1,9%). 52 osoby zostały poddane zabiegowi operacyjnemu (Grupa A; 22 kobiety w wieku 22-55 lat i 30 mężczyzn w wieku 19-60 lat, śr. 39,1 lat), natomiast u 53 osób zastosowano PRP (Grupa B; 16 kobiet w wieku 22-61 lat i 37 mężczyzn w wieku 21-72 lat, śr. 43,9 lat).

Procedura podania PRP polegała na dokładnym zebraniu wywiadu lekarskiego, przeprowadzeniu badania proktologicznego, a następnie pobraniu 9-18 ml krwi pełnej od każdego pacjenta. Wykonywano to przy użyciu jałowego systemu Vacutainer wykorzystującego podciśnienie. Krew pobierano do 9 ml próbki Vacuette służącej do izolacji czystego osocza zawierającej antykoagulant w postaci 3,2% buforowanego roztworu cytrynianu sodu trisodowego (0,109 mol/l) w stosunku 1:9 do pobranej krwi (8,1ml pobranej krwi, 0,9ml cytrynianu sodu). Następnie krew odwirowywano za pomocą wirówki kątovej Zenithlab 80-1 przy 1500 rpm przez 12 minut (Rycina 2).



**Ryc. 2** Wirówka kątovej służąca do odwirowywania krwi pacjenta.

Po odwirowaniu otrzymywano w probówce 3 podstawowe warstwy: na dnie erytrocyty z usytuowanym tuż ponad kożuszką leukocytarną, środkowa warstwa zawierała osocze bogatopłytkowe, natomiast wierzchnią warstwę stanowiło osocze ubogopłytkowe (Rycina 3).



**Ryc. 3** Odwirowana krew pacjenta.

Następnie za pomocą strzykawki z długą igłą 21G pobierano dolne 2cm<sup>3</sup> frakcji PRP. Szczególnie ważne było wykonanie tych czynności bez wstrząsania probówką. Do PRP dodawano 0,1cm<sup>3</sup> 10% CaCl<sub>2</sub> celem aktywacji PLT. Preparat wstrzykiwano do kanału przetoki po jej wcześniejszym przygotowaniu (przeplukaniu strumieniem 0,9% NaCl i poszerzeniu ujścia zewnętrznego) za pomocą kaniuli dożylniej 21G jednocześnie dokonując pomiaru długości przetoki. Procedura była przeprowadzana z uwzględnieniem faktu, iż 95% czynników wzrostu jest gwałtownie uwalnianych z PLT w ciągu pierwszej godziny po aktywacji z zastosowaniem CaCl<sub>2</sub> [97]. Płynną postać wybrano ze względu na specyfikę rany jaką jest wąski kanał

przetoki odbytu oraz obawę jatrogennego pogorszenia jej stanu pod wpływem wytworzonego ciśnienia przez zagęszczony preparat.

Ze względu na wykazaną w piśmiennictwie największą aktywność fibroblastów pomiędzy 14 a 28 dniem po aktywacji [50,51] częstotliwość aplikacji PRP ustalono na 4 razy w miesięcznych odstępach. Całkowity okres obserwacji wszystkich chorych wynosił 12 miesięcy.

Rodzaj zabiegu operacyjnego u każdego chorego był dobierany indywidualnie z uwzględnieniem przebiegu przetoki, jej położenia oraz występowania ewentualnych rozgałęzień. Wszyscy pacjenci byli operowani przez ten sam zespół chirurgów z dużym doświadczeniem w leczeniu przetok odbytu. Zabieg operacyjny rozpoczynał się od identyfikacji otworu zewnętrznego i wewnętrznego, jako pierwszego kluczowego etapu operacji. W przypadku wątpliwości co do przebiegu przetoki używaliśmy błękitu metylenowego w celu określenia i wybarwienia kanału głównego i ew. odgałęzień. Następnie wycinano kanał główny przetoki oraz w miarę możliwości wszystkie odgałęzienia jeżeli występowały. U wszystkich chorych przeprowadzono jednoczesne leczenie przetoki odbytu z wykorzystaniem jednej z technik jak np. wycięcie części pozazwieraczowej przetoki wraz z rozgałęzieniami z prostym zeszcieniem otworu wewnętrznego lub zastosowanie przemieszczonych płatów błony śluzowej w celu zamknięcia otworu wewnętrznego przetoki.

Ocenę skuteczności obu metod (w grupie pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu oraz w grupie chorych leczonych przy użyciu PRP) dokonano po 3, 14, 30, 180 i 365 dniach. Do 3 dni po zastosowanej procedurze (zabiegowej lub niezabiegowej) oceniano występowanie: infekcji/ ropienia rany, krwawienia z rany, zatrzymania moczu, zakrzepicy splotu żylnego, dolegliwości bólowych określanych w skali VAS, obrzęku i wysięku z rany. Oceniano także czas hospitalizacji po zabiegu

lub podaniu PRP oraz konieczność stosowania leków przeciwbólowych. Po 14 dniach oceniane były infekcja/ropienie rany, wysięk z rany, obrzęk, ból, konieczność stosowania leków przeciwbólowych, pogorszenie trzymania gazów i stolca, krwawienie, świąd odbytu, pieczenie, uczucie wilgoci, konieczność noszenia podpasek, występowanie zmian skórnych, utworzenie zbiornika płynowego, wycofanie z życia społecznego, unikanie kontaktów seksualnych, ograniczenie umiarkowanej aktywności sportowej np. rekreacyjnej jazdy na rowerze. Po 1 miesiącu oceniano: powstałą infekcję/ropienie rany, wysięk z rany, nawrót ropnia, wytworzenie się kolejnego ropnia, nawrót przetoki, powstanie kolejnej przetoki, obrzęk, ból, konieczność stosowania leków przeciwbólowych, pogorszenie trzymania gazów i stolca, krwawienie, świąd, pieczenie, uczucie wilgoci w okolicy odbytu, konieczność noszenia podpasek, występowanie zmian skórnych, wycofanie z życia społecznego, unikanie kontaktów seksualnych, ograniczenie umiarkowanej aktywności sportowej. Po 6 miesiącach oceniano: wygojenie przetoki (z całkowitym zagojeniem ubytku) potwierdzone klinicznie w badaniu proktologicznym oraz w okazanym badaniu obrazowym (transrektalne USG lub MR), nawrót przetoki potwierdzone klinicznie w badaniu fizykalnym lub obrazowym, powstanie odgałęzień potwierdzone klinicznie lub w badaniu obrazowym, powstanie ropnia, niewydolność zwieraczy w odczuciu chorego i badaniu fizykalnym pod postacią mimowolnego oddawania gazów i stolca, zniekształcenie odbytu powodujące defekt estetyczny, zniekształcenie odbytu powodujące defekt czynnościowy potwierdzony w badaniu proktologicznym, zwężenie odbytu, ból, wysięk, świąd, pieczenie, odczucie wilgoci, konieczność noszenia podpasek, unikanie kontaktów seksualnych, ograniczenie aktywności sportowej. Po 12 miesiącach ocenie podlegały: wygojenie przetoki, nawrót przetoki, powstanie odgałęzień przetoki, powstanie kolejnej przetoki

potwierdzonej w badaniu proktologicznym lub obrazowym, powstanie ropnia, konieczność dodatkowej hospitalizacji w 12 miesięcznym okresie obserwacji, powrót do pracy zawodowej, zaburzenia trzymania gazów i stolca. Dodatkowo poddano analizie sumaryczną ilość dni absencji od pracy zawodowej u poszczególnych pacjentów udokumentowaną za pomocą druków ZUS-ZLA porównując je w obu metodach zastosowanego leczenia.

#### Analiza statystyczna.

Analizę wyników przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego TIBCO Statistica 13.3. Wyniki analiz przedstawiono w tabelach statystyk opisowych oraz na wykresach i macierzach korelacji. Statystyki opisowe dla zmiennych kategoryalnych przedstawiono w postaci liczebności oraz procentów. Do porównania częstości występowania wartości zmiennych kategoryalnych w obu grupach zastosowano test  $\chi^2$  Pearsona oraz dokładny test  $\chi^2$  Fishera. Normalność rozkładów zmiennych ilościowych w poszczególnych grupach oceniono testem Shapiro-Wilka, natomiast homogeniczność wariancji oceniono testem Levene'a. Przy spełnieniu wszystkich warunków parametryczności, do oceny istotności różnicy średnich arytmetycznych tej samej zmiennej w analizowanych grupach wykorzystano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych (zmienne: „wiek”, „długość przetoki”). W przypadku niespełnienia poszczególnych warunków parametryczności zmienne ilościowe porównywano testem U Manna-Whitneya (zmienna: „czas do wygojenia przetoki”). Analizę korelacyjną zmiennych „długość przetoki” oraz „czas do wygojenia przetoki” przeprowadzono posługując się współczynnikiem korelacji rho-Spearmana. W celu wyodrębnienia zmiennych będących predyktorami braku wygojenia przetoki w ciągu

12 miesięcy od wdrożenia leczenia wykorzystano regresję logistyczną. Dla każdej analizy za istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie  $p \leq 0,05$ .

## 4. Wyniki.

### 4.1 Charakterystyka podstawowa.

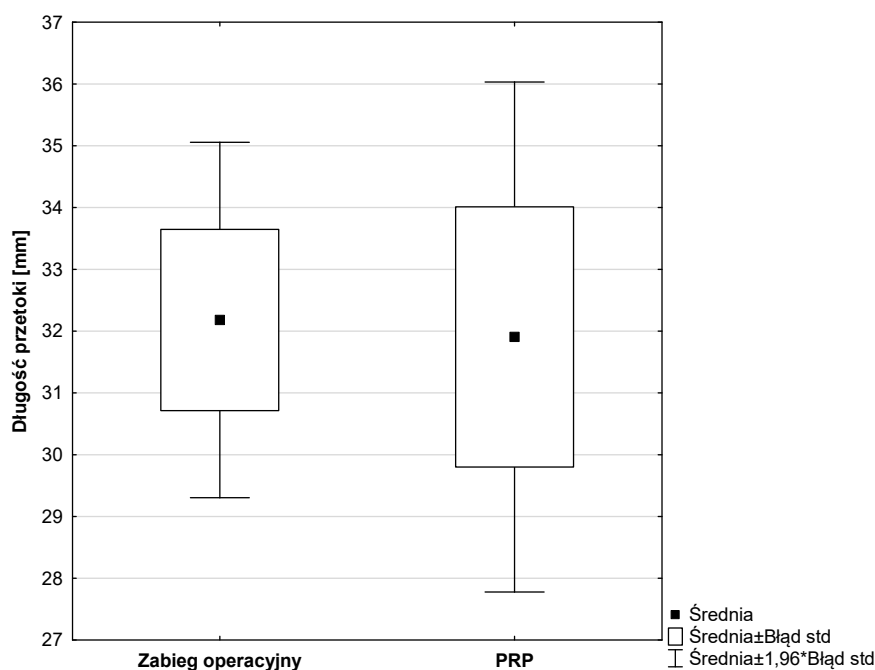
Podstawowe dane socjodemograficzne oraz kliniczne obu grup przedstawiono w tabeli 2 (Tabela 2). Średni wiek w grupie A (zabieg operacyjny) wynosił  $39,1 \pm 10,6$  lat, natomiast w grupie B (PRP)  $43,9 \pm 14,2$  lat ( $p=0,06$ ). Grupy liczyły odpowiednio 30 (57,7%) i 37 (69,8%) mężczyzn ( $p=0,19$ ). Dominującym rodzajem przetoki w obu grupach była przetoka międzyzwieraczowa ( $p=0,13$ ). Odsetek przetok o umiejscowieniu wysokim ( $p=0,31$ ), przetok odgałęzionych ( $p=0,08$ ) oraz przetok nawrotowych ( $p=0,31$ ) był porównywalny w obu grupach. Zaobserwowano również podobną częstość współwystępowania choroby Leśniowskiego-Crohna ( $p=0,98$ )

**Tab. 2** Charakterystyka socjodemograficzna oraz kliniczna badanych grup pacjentów.

Zmienna	Cała populacja n=105	Zabieg operacyjny Grupa A n=52 (49,5%)	PRP Grupa B n=53 (50,5%)	Wartość p
<b>Wiek, średnia (SD)</b>	41,5 (12,7)	39,1 (10,6)	43,9 (14,2)	0,06
<b>Płeć; n (%)</b>				0,19
Kobieta	38 (36,2)	22 (42,3)	16 (30,2)	
Mężczyzna	67 (63,8)	30 (57,7)	37 (69,8)	
<b>Rodzaj przetoki, n (%)</b>				0,13
Przezwieraczowa	48 (45,7)	18 (34,6)	21 (39,6)	
Międzyzwieraczowa	51 (48,6)	30 (57,7)	30 (56,6)	
Nadzwieraczowa	4 (3,8)	3 (5,8)	1 (1,9)	
Podkowiasta	2 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	
<b>Umiejscowienie przetoki, n (%)</b>				0,31
Niska	31 (29,5)	13 (25,0)	18 (34,0)	
Wysoka	74 (70,5)	39 (75,0)	35 (66,0)	

<b>Przetoka odgałęziona, n (%)</b>				0,08
Nie	82 (78,1)	37 (71,2)	45 (84,9)	
Tak	23 (21,9)	15 (28,8)	8 (15,1)	
<b>Przetoka nawrotowa, n (%)</b>				0,31
Nie	74 (70,5)	39 (75,0)	35 (66,0)	
Tak	31 (29,5)	13 (25,0)	18 (34,0)	
<b>Choroba Leśniowskiego-Crohna, n (%)</b>				0,98
Nie	99 (94,3)	49 (94,2)	50 (94,3)	
Tak	6 (5,7)	3 (5,8)	3 (5,7)	

Długość przetoki oceniona przed zabiegiem nie różniła się istotnie pomiędzy grupami: w grupie A wynosiła  $32,2 \pm 10,8$  mm, natomiast w grupie B  $31,9 \pm 15,3$  mm ( $p=0,91$ ) (Rycina 4).



**Ryc. 4** Porównanie długości przetok w obu grupach.

#### 4.2 Charakterystyka pacjentów w 3 dobie po leczeniu (zabieg operacyjny vs. PRP).

Powikłania obecne w 3 dobie po leczeniu przedstawiono w tabeli 3 (Tabela 3). W grupie A zaobserwowano znamienne częstsze występowanie obrzęku rany w porównaniu do grupy B (80,8% vs. 18,9%;  $p < 0,001$ ). Stwierdzono również większy odsetek pacjentów z zakrzepicą splotu żylnego (11,5% vs. 0%;  $p = 0,01$ ). Częstość występowania pozostałych powikłań była porównywalna w obu grupach.

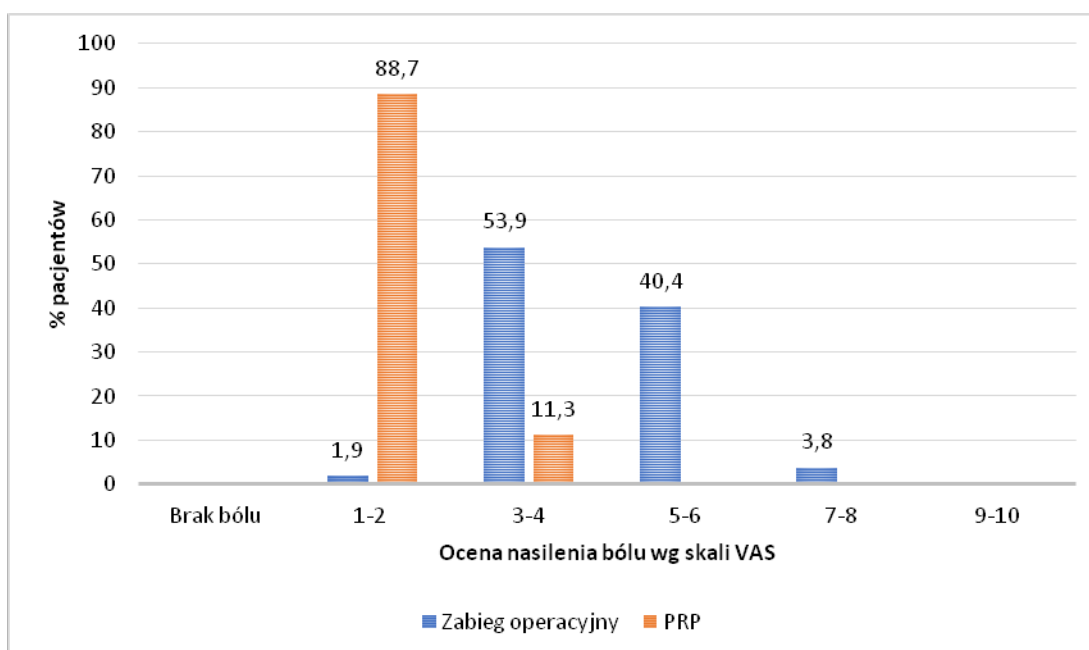
**Tab. 3** Częstość występowania powikłań/objawów niepożądanych w 3 dobie po zabiegu.

Powikłanie	Zabieg operacyjny	PRP	Wartość p
	Grupa A (n=52)	Grupa B (n=53)	
<b>Ropienie rany</b> , n (%)			0,24
Tak	2 (3,8)	0 (0)	
Nie	50 (96,2)	53 (100)	
<b>Krwawienie</b> , n (%)			0,36
Tak	3 (5,8)	1 (1,9)	
Nie	49 (94,2)	52 (98,1)	
<b>Zatrzymanie moczu</b> , n (%)			0,06
Tak	4 (7,7)	0 (0)	
Nie	48 (92,3)	53 (100)	
<b>Zakrzepica splotu żylnego</b> , n (%)			0,01
Tak	6 (11,5)	0 (0)	
Nie	46 (88,5)	53 (100)	
<b>Obrzęk rany</b> , n (%)			<0,001*
Tak	42 (80,8)	10 (18,9)	
Nie	10 (19,2)	43 (81,1)	
<b>Wysięk z rany</b> , n (%)			1
Tak	52 (100)	53 (100)	
Nie	0 (0)	0 (0)	
<b>Zakażenie układu moczowego</b> , n (%)			0,24
Tak	2 (3,8)	0 (0)	
Nie	50 (96,2)	53 (100)	

\* - istotne statystycznie

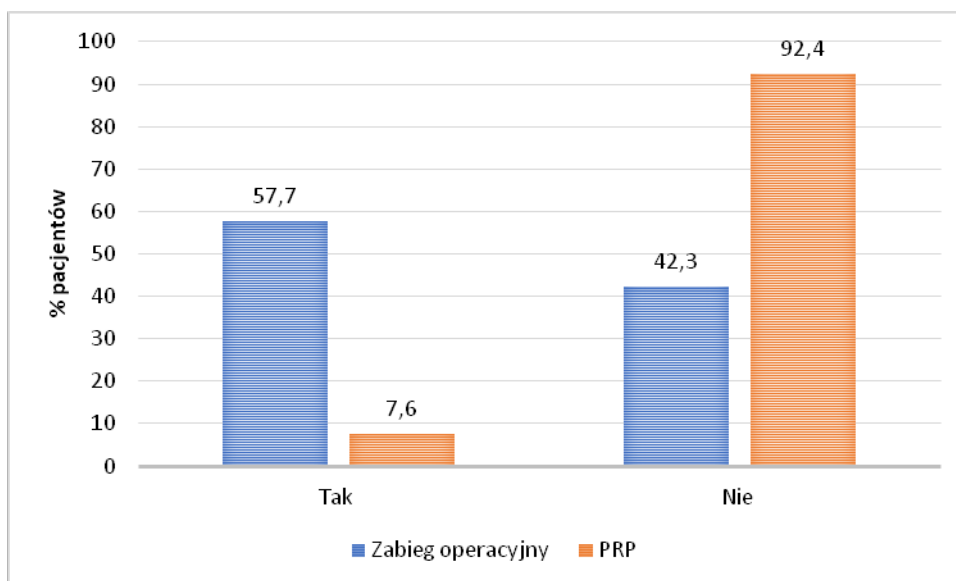


Wyniki uzyskane wg skali VAS w 3 dobie po zabiegu przedstawiono na rycinie 5 (Rycina 5). W grupie A nasilenie bólu było najczęściej oceniane na 3-4 punkty (n=28; 53,9%), natomiast w grupie B zdecydowana większość pacjentów (n=47; 88,7%) oceniła swój ból na 1-2 punkty. Uzyskane wyniki wskazują, że leczenie operacyjne było w sposób istotny związane z większymi dolegliwościami bólowymi w 3 dobie po zabiegu ( $p < 0,001$ ).



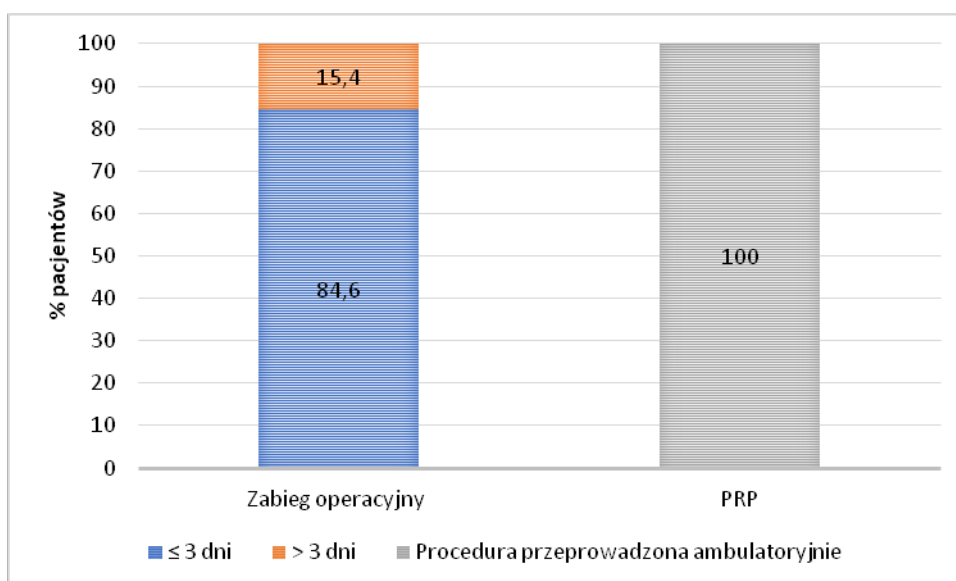
**Ryc. 5** Ocena nasilenia bólu wg skali VAS w 3 dobie po zabiegu

Ponad połowa pacjentów (n=30, 57,7%) w grupie A wymagała leczenia przeciwbólowego w 3 dobie po zabiegu, natomiast w grupie B odsetek ten wynosił 7,6%, tj. 4 chorych (Rycina 6). Różnica ta była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).



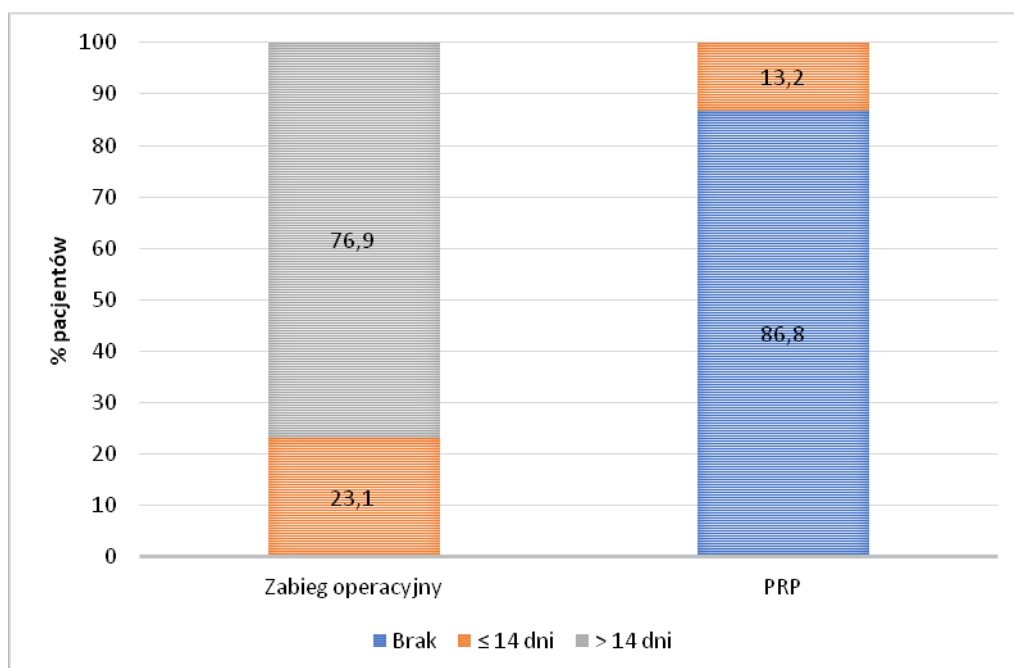
**Ryc. 6** Konieczność stosowania leków przeciwbólowych w ciągu pierwszych 3 dni od zabiegu.

Większość pacjentów leczonych operacyjnie została wypisana ze szpitala w ciągu 3 dni po zabiegu (n=44; 84,6%). Pozostałych 8 chorych (15,4%) było hospitalizowanych powyżej 3 dni. Procedura z wykorzystaniem PRP była przeprowadzana wyłącznie ambulatoryjnie (Rycina 7).



### Ryc. 7 Czas hospitalizacji.

Wszyscy pacjenci w grupie A wymagali wystawienia ZUS-ZLA, z czego 40(76,9%) z nich na okres dłuższy niż 14 dni. W grupie B zdecydowana większość chorych nie wymagała wystawienia ZUS-ZLA (n=46; 86,8%) (Rycina 8). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie ( $p < 0,001$ ).



Ryc. 8 Konieczność wystawienia ZUS-ZLA.

### 4.3 Charakterystyka pacjentów w 14 dobie po leczeniu (zabieg operacyjny vs. PRP).

Niepożądane objawy obecne w 14 dobie od zabiegu przedstawiono w tabeli 4 (Tabela 4). W grupie A stwierdzono istotnie częstsze występowanie świądu odbytu w porównaniu do grupy B (13,5% vs. 0%;  $p=0,005$ ). Częstość występowania pozostałych objawów była porównywalna w obu grupach.

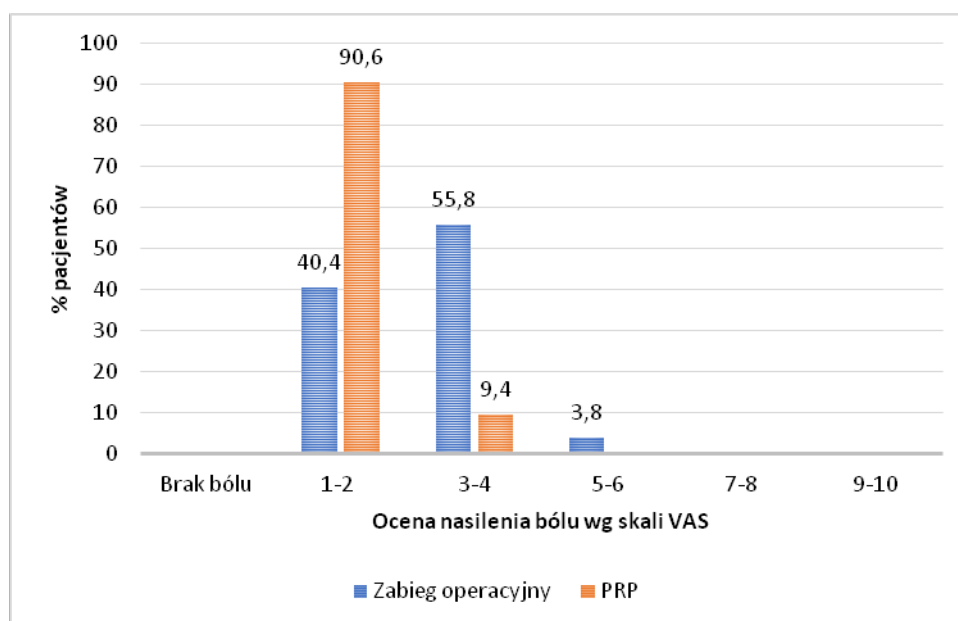
**Tab. 4** Częstość występowania powikłań/objawów niepożądanych w 14 dobie po zabiegu.

Powikłanie	Zabieg operacyjny		Wartość p
	Grupa A (n=52)	PRP Grupa B (n=53)	
<b>Ropienie rany</b> , n (%)			0,49
Tak	1 (1,9)	0 (0)	
Nie	51 (98,1)	53 (100)	
<b>Krwawienie</b> , n (%)			0,99
Tak	1 (1,9)	1 (1,9)	
Nie	51 (98,1)	52 (98,1)	
<b>Wysięk z rany</b> , n (%)			1
Tak	52 (100)	53 (100)	
Nie	0 (0)	0 (0)	
<b>Uczucie wilgoci w okolicy odbytu</b> , n (%)			1
Tak	52 (100)	53 (100)	
Nie	0 (0)	0 (0)	
<b>Świąd odbytu</b> , n (%)			0,005*
Tak	7 (13,5)	0 (0)	
Nie	45 (86,5)	53 (100)	
<b>Pieczenie odbytu</b> , n (%)			0,56
Tak	14 (26,9)	17 (32,1)	
Nie	38 (73,1)	36 (67,9)	

<b>Obrzęk, n (%)</b>			0,41
Tak	38 (80,8)	34 (64,2)	
Nie	14 (19,2)	19 (35,8)	
<b>Zmiany skórne okolicy odbytu, n (%)</b>			0,98
Tak	2 (3,9)	3 (5,7)	
Nie	50 (96,1)	50 (94,3)	
<b>Pogorszenie trzymania stolca, n (%)</b>			0,24
Tak	2 (3,9)	0 (0)	
Nie	50 (96,1)	53 (100)	
<b>Utworzenie zbiornika, n (%)</b>			1
Tak	0 (0)	0 (0)	
Nie	52 (100)	53 (100)	

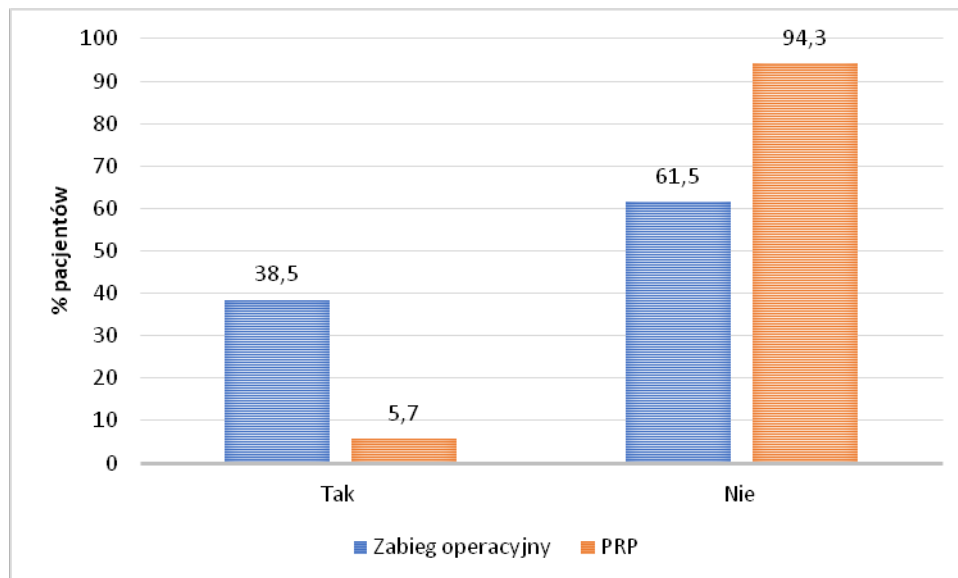
\* - istotne statystycznie

Wyniki uzyskane wg skali VAS w 14 dobie po zabiegu przedstawiono na rycinie 9 (Rycina 9). W grupie A nasilenie bólu było najczęściej oceniane na 3-4 punkty (n=29; 55,8%), natomiast w grupie B zdecydowana większość pacjentów (n=48; 90,6%) oceniła swój ból na 1-2 punkty. Uzyskane wyniki wskazują, że leczenie operacyjne było w sposób istotny związane z większymi dolegliwościami bólowymi w 14 dobie po zabiegu ( $p < 0,001$ ).



**Ryc. 9** Ocena nasilenia bólu wg skali VAS w 14 dobie po zabiegu.

Odsetek pacjentów wymagających leczenia przeciwbólowego w 14 dobie po zabiegu był znacząco wyższy w grupie A w porównaniu do grupy B (n=20; 38,5% vs. n=3; 5,7%;  $p < 0,001$ ) (Rycina 10).



**Ryc. 10** Konieczność stosowania leków przeciwbólowych w 14 dobie po zabiegu.

#### **4.4 Charakterystyka pacjentów w 30 dobie po leczeniu (zabieg operacyjny vs. PRP).**

Powikłania/objawy niepożądane obecne w 30 dobie po zabiegu przedstawiono w tabeli 5 (Tabela 5). W grupie A stwierdzono istotnie większy odsetek pacjentów z obrzękiem rany (21,2% vs. 3,8%;  $p = 0,007$ ), pieczeniem odbytu (42,3% vs. 11,3%;  $p < 0,001$ ) oraz tych, u których nastąpiło pogorszenie trzymywania gazów i stolca (19,2%

vs. 0%;  $p < 0,001$ ). Wysięk z rany (90,4% vs. 100%;  $p = 0,03$ ) oraz świąd odbytu (38,5% vs. 58,5%;  $p = 0,04$ ) występowały znacznie częściej u chorych w grupie B. Częstość występowania pozostałych powikłań w obu grupach była porównywalna.

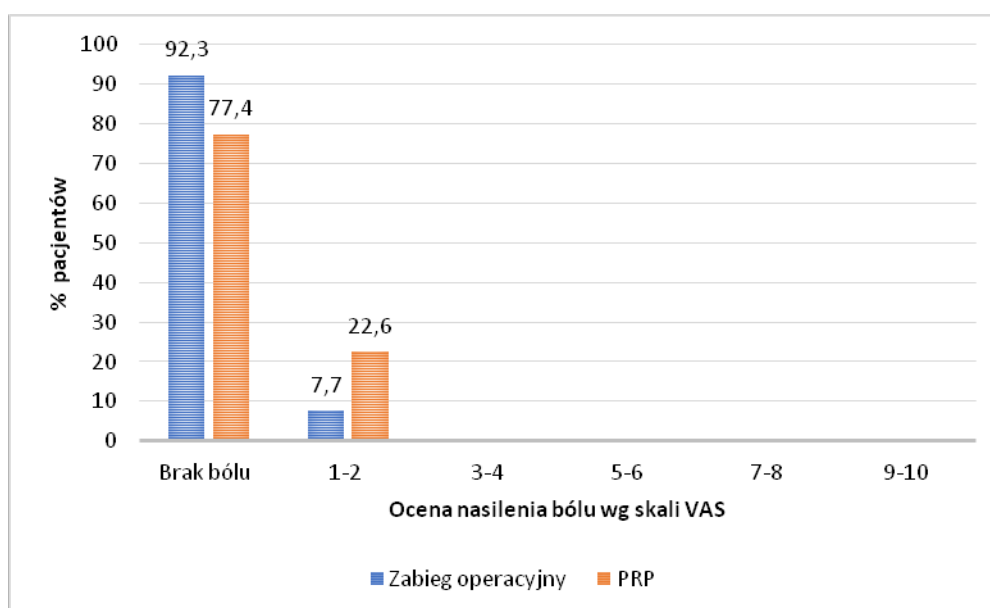
**Tab. 5** Częstość występowania powikłań/objawów niepożądanych w 30 dobie po zabiegu.

Powikłanie	Zabieg operacyjny		Wartość p
	Grupa A (n=52)	PRP Grupa B (n=53)	
<b>Powstanie ropnia, n (%)</b>			0,66
Tak	2 (3,9)	3 (5,7)	
Nie	51 (96,1)	50 (94,3)	
<b>Zakażenie rany n (%)</b>			0,67
Tak	3 (5,8)	2 (3,8)	
Nie	49 (94,2)	51 (96,2)	
<b>Wysięk z rany, n (%)</b>			0,03
Tak	47 (90,4)	53 (100)	
Nie	5 (9,6)	0 (0)	
<b>Uczucie wilgoci w okolicy odbytu, n (%)</b>			1
Tak	52 (100)	53 (100)	
Nie	0 (0)	0 (0)	
<b>Świąd odbytu, n (%)</b>			0,04
Tak	20 (38,5)	31 (58,5)	
Nie	32 (61,5)	22 (41,5)	
<b>Pieczenie odbytu, n (%)</b>			<0,001*
Tak	22 (42,3)	6 (11,3)	
Nie	30 (57,7)	47 (88,7)	
<b>Obrzęk, n (%)</b>			0,007*
Tak	11 (21,2)	2 (3,8)	
Nie	41 (78,8)	51 (96,2)	
<b>Zmiany skórne okolicy odbytu, n (%)</b>			0,56
Tak	5 (9,6)	7 (13,2)	
Nie	47 (90,4)	46 (86,8)	
<b>Pogorszenie trzymania stolca, n (%)</b>			<0,001*
Tak	10 (19,2)	0 (0)	
Nie	42 (80,8)	53 (0)	
<b>Powstanie kolejnej przetoki, n (%)</b>			1

Tak	0 (0)	0 (0)
Nie	52 (100)	53 (100)

\* - istotne statystycznie

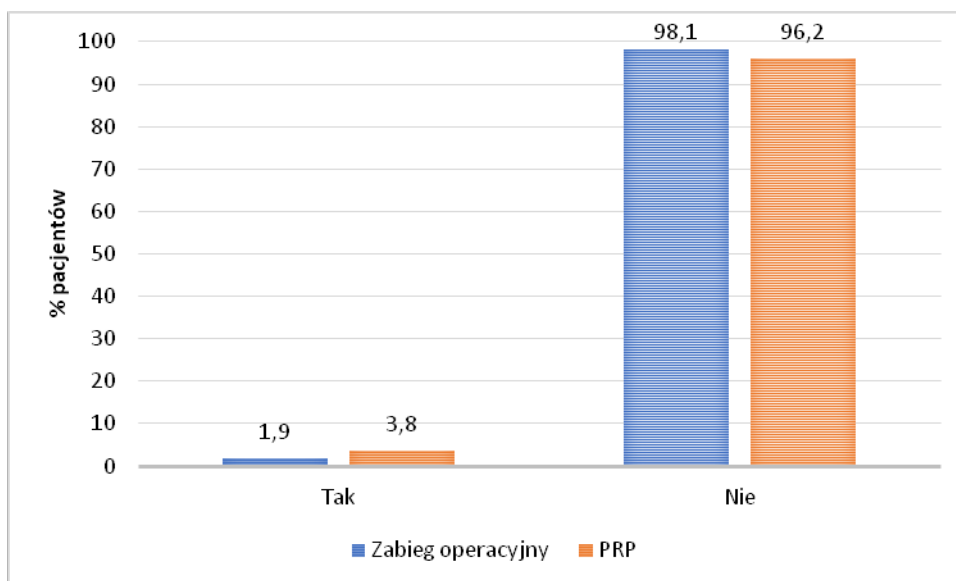
Wyniki uzyskane wg skali VAS w 30 dobie po zabiegu przedstawiono na rycinie 11 (Rycina 11). Zarówno w grupie A (n=48; 92,31%), jak i w grupie B (n=41; 77,4%), większość pacjentów nie zgłaszała żadnych dolegliwości bólowych. Pozostali pacjenci - 4 (7,7%) w grupie A i 12 (22,6%) w grupie B - oceniło stopień nasilenia bólu na 1-2 punkty. Uzyskane wyniki wskazują, że leczenie PRP było w sposób istotny związane z większymi dolegliwościami bólowymi w 30 dobie po zabiegu (p=0,03).



**Ryc. 11** Ocena nasilenia bólu wg skali VAS w 30 dobie po zabiegu.

Liczba pacjentów wymagających leczenia przeciwbólowego w 30 dobie po zabiegu wynosiła odpowiednio 1 (1,9%) oraz 2 (3,8%) w grupie A i B (Rycina 12). Różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,61).





**Ryc. 12** Konieczność stosowania leków przeciwbólowych w 30 dobie po zabiegu.

#### **4.5 Charakterystyka pacjentów w 180 dobie po leczeniu (zabieg operacyjny vs. PRP).**

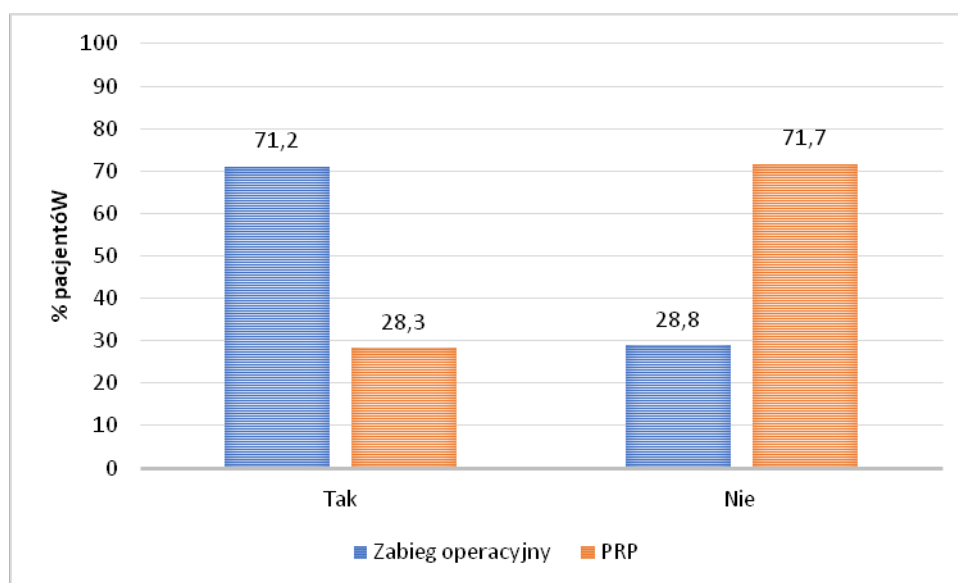
Powikłania/objawy niepożądane obecne 6 miesięcy po zabiegu przedstawiono w tabeli 6 (Tabela 6). W grupie A stwierdzono istotnie większy odsetek pacjentów z obecnością ropnia (13,5% vs. 1,9%;  $p=0,03$ ). W porównaniu do grupy B, znamienne częściej obserwowano również zniekształcenie odbytu powodujące defekt estetyczny (17,3% vs. 3,8%;  $p=0,03$ ) oraz nawrót przetoki (13,5% vs. 0%;  $p=0,005$ ). Wysiłek z rany (17,3% vs. 71,7%;  $p<0,001$ ) oraz pieczenie odbytu (19,2% vs. 41,2%;  $p=0,002$ ) występowały znamienne częściej w grupie B. Odsetek pozostałych powikłań był porównywalny w obu grupach.

**Tab. 6** Częstość występowania powikłań/objawów niepożądanych 6 miesięcy po zabiegu

Powikłanie	Zabieg operacyjny		Wartość P
	Grupa A (n=52)	PRP Grupa B (n=53)	
<b>Powstanie ropnia, n (%)</b>			0,03
Tak	7 (13,5)	1 (1,9)	
Nie	45 (86,5)	52 (81,1)	
<b>Wysięk z rany, n (%)</b>			<0,001*
Tak	9 (17,3)	38 (71,7)	
Nie	43 (82,7)	15 (28,3)	
<b>Świąd odbytu, n (%)</b>			0,21
Tak	12 (23,1)	18 (34,0)	
Nie	40 (76,9)	35 (66,0)	
<b>Pieczenie odbytu, n (%)</b>			0,002*
Tak	10 (19,2)	25 (41,2)	
Nie	42 (80,8)	28 (52,8)	
<b>Zwężenie odbytu, n (%)</b>			1
Tak	0 (0)	0 (0)	
Nie	52 (100)	53 (100)	
<b>Niewydolność zwieraczy, n (%)</b>			1
Tak	0 (0)	0 (0)	
Nie	52 (100)	53 (100)	
<b>Zniekształcenie odbytu powodujące defekt estetyczny, n (%)</b>			0,03*
Tak	9 (17,3)	2 (3,8)	
Nie	43 (82,7)	51 (96,2)	
<b>Zniekształcenie odbytu powodujące defekt czynnościowy, n (%)</b>			1
Tak	0 (0)	0 (0)	
Nie	52 (100)	53 (100)	
<b>Nawrót przetoki, n (%)</b>			0,005*
Tak	7 (13,5)	0 (0)	
Nie	45 (86,5)	53 (100)	
<b>Powstanie odgałęzień, n (%)</b>			0,61
Tak	2 (3,8)	1 (1,9)	
Nie	50 (96,2)	51 (98,1)	

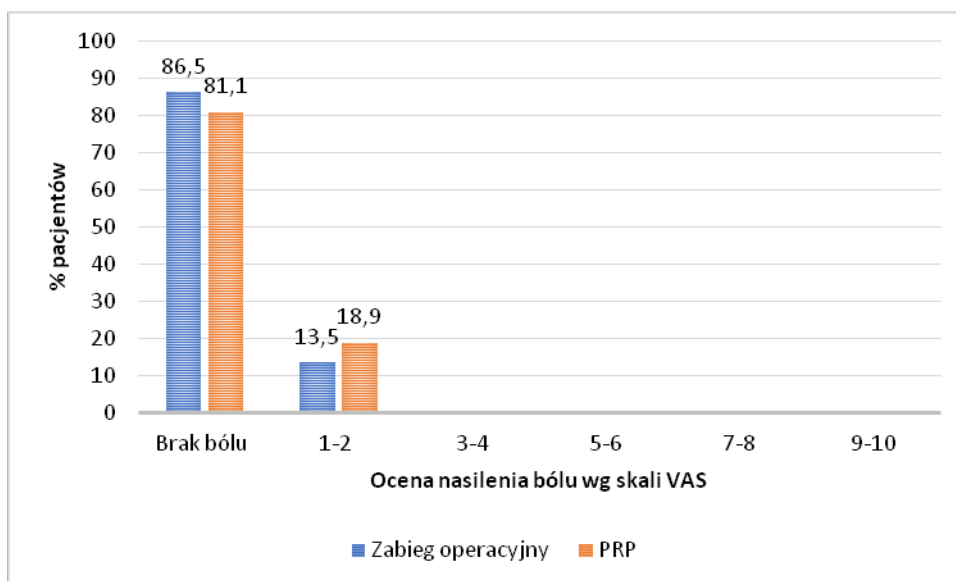
- istotne statystycznie

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło wygojenie przetoki w ciągu 6 miesięcy po zabiegu przedstawiono na rycinie 13 (Rycina 13). W tym czasie stwierdzono wyższy odsetek wygojeń przetok w grupie A (n=37; 71,2%) w porównaniu do grupy B (n=15; 28,3%) ( $p < 0,001$ ).



**Ryc. 13** Wygojenie przetoki w ciągu 6 miesięcy po zabiegu.

Wyniki uzyskane wg skali VAS 6 miesięcy po zabiegu przedstawiono na rycinie 14 (Rycina 14). Zarówno w grupie A (n=45; 86,5%), jak i w grupie B (n=43; 81,1%), większość pacjentów nie zgłaszała jakichkolwiek dolegliwości bólowych. Pozostali pacjenci - 7 (13,5%) w grupie A oraz 10 (18,9%) w grupie B - oceniło stopień nasilenia bólu na 1-2 punkty. Uzyskane wyniki wskazują brak istotnych różnic pomiędzy grupami ( $p = 0,45$ ).



**Ryc. 14** Ocena nasilenia bólu wg skali VAS 6 miesięcy po zabiegu.

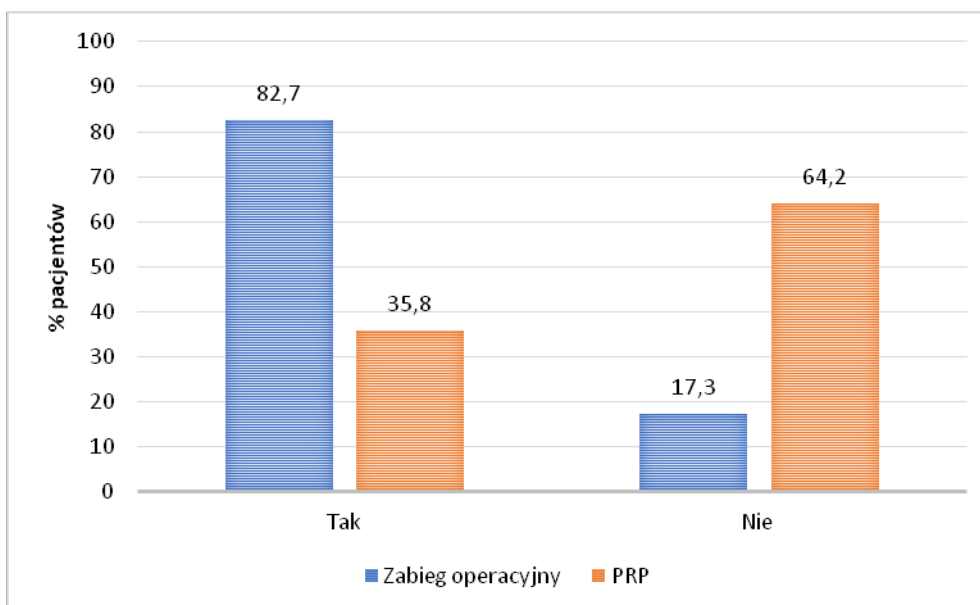
#### **4.6 Charakterystyka pacjentów w 365 dobie po leczeniu (zabieg operacyjny vs. PRP).**

Powikłania/objawy niepożądane obecne 12 miesięcy po zabiegu przedstawiono w tabeli 7 (Tabela 7). Odsetek powikłań w obu grupach był porównywalny.

**Tab. 7** Częstość występowania powikłań/objawów niepożądanych 12 miesięcy po zabiegu.

Powikłanie	Zabieg operacyjny	PRP	Wartość p
	Grupa A (n=52)	Grupa B (n=53)	
<b>Powstanie ropnia , n (%)</b>			0,61
Tak	2 (3,8)	1 (1,9)	
Nie	50 (96,2)	52 (98,1)	
<b>Zaburzenia trzymania gazów i stolca, n (%)</b>			1
Tak	0 (0)	0 (0)	
Nie	52 (100)	53 (100)	
<b>Nawrót przetoki, n (%)</b>			0,72
Tak	6 (11,5)	5 (9,4)	
Nie	46 (88,5)	48 (90,6)	
<b>Powstanie kolejnej przetoki, n (%)</b>			0,36
Tak	3 (5,8)	1 (1,9)	
Nie	49 (94,2)	52 (98,1)	
<b>Powstanie odgałęzień, n (%)</b>			0,49
Tak	0 (100)	2 (3,8)	
Nie	52 (100)	51 (96,2)	

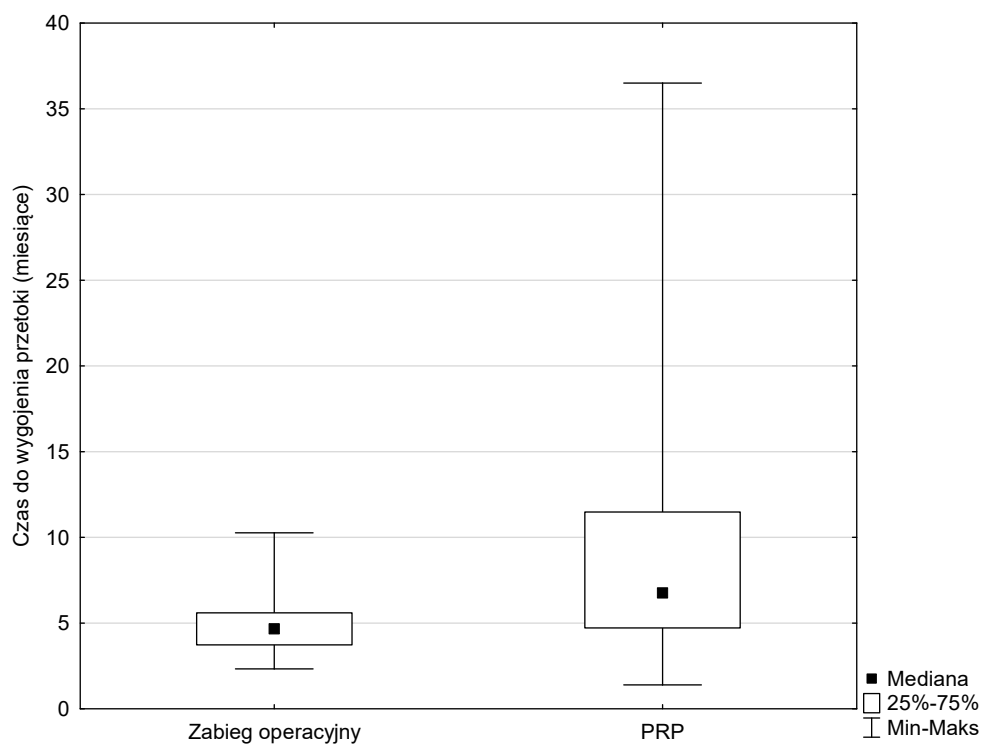
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło wygojenie przetoki w ciągu 12 miesięcy po zabiegu przedstawiono na rycinie 15 (Rycina 15). W tym czasie stwierdzono wyższy odsetek wygojeń przetok w grupie A (n=43; 82,7%) w porównaniu do grupy B (n=19; 35,8%) ( $p < 0,001$ ).



**Ryc. 15** Wygojenie przetoki w ciągu 12 miesięcy po zabiegu.

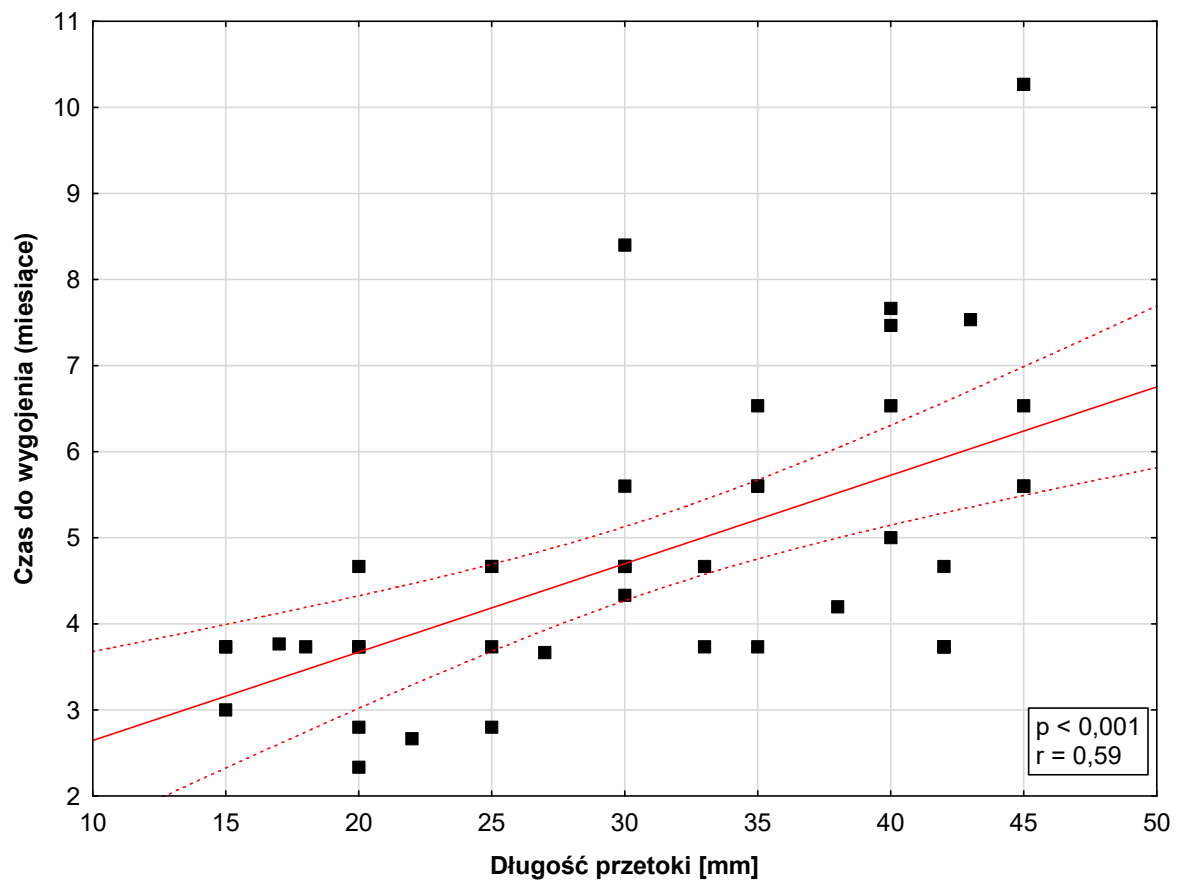
#### **4.7 Charakterystyka pacjentów leczonych operacyjnie oraz z wykorzystaniem PRP.**

Poddając analizie czas do całkowitego wygojenia się przetoki (Rycina 16), stwierdzono, że był on istotnie krótszy u pacjentów w grupie A (mediana 4,66), w porównaniu z pacjentami w grupie B (mediana 6,76) ( $p < 0,001$ ).



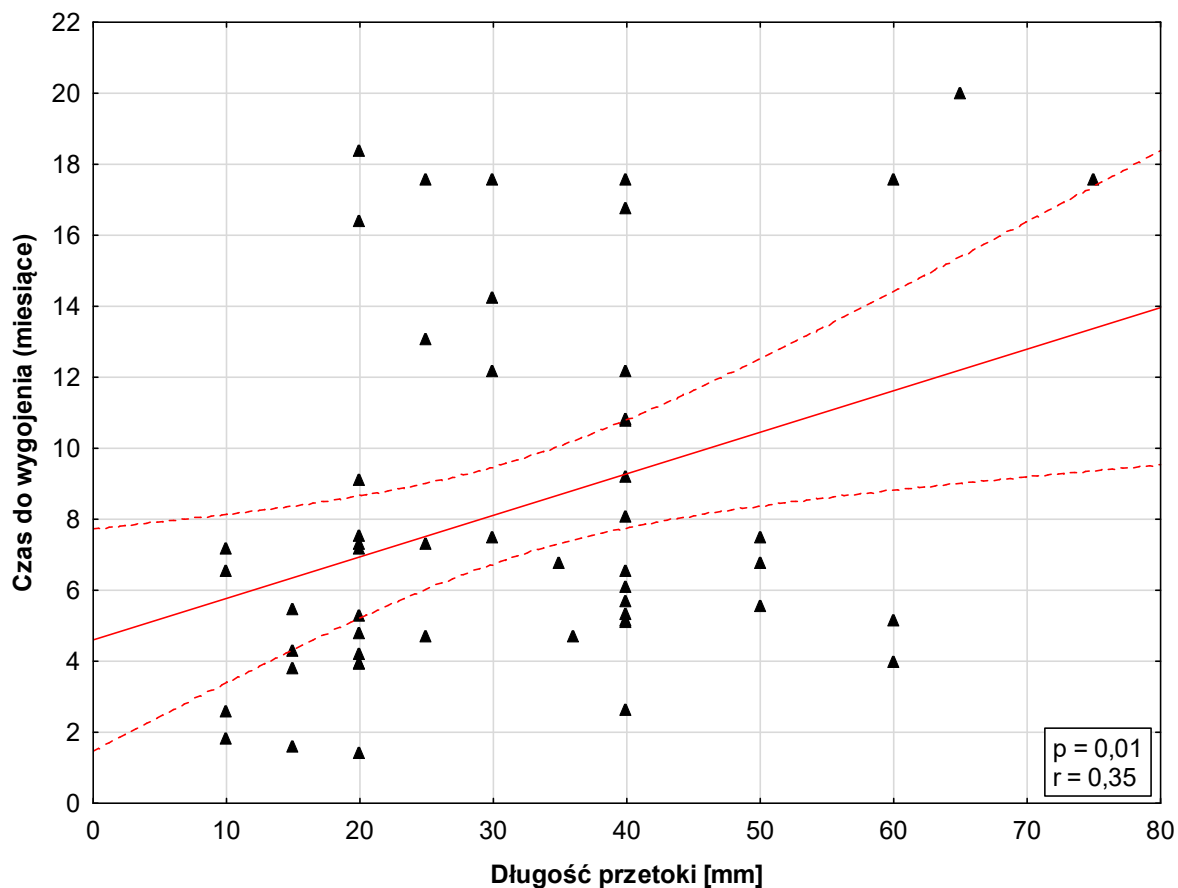
**Ryc. 16** Czas do całkowitego wygojenia przetoki.

W obu grupach stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy długością przetoki a czasem wygojenia się przetoki (Rycina 17 oraz Rycina 18). W grupie A obserwowana siła zależności była wysoka ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,59$ ), natomiast w grupie B obserwowana siła zależności była przeciętna ( $p = 0,01$ ;  $r = 0,35$ ).



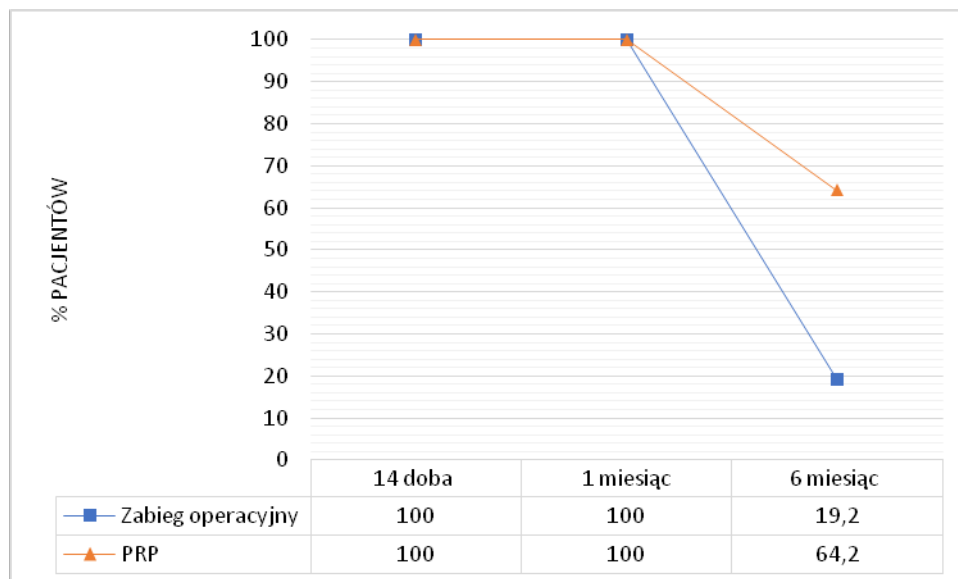
**Ryc. 17** Zależność długości przetoki do czasu wygojenia (grupa A - zabieg operacyjny).





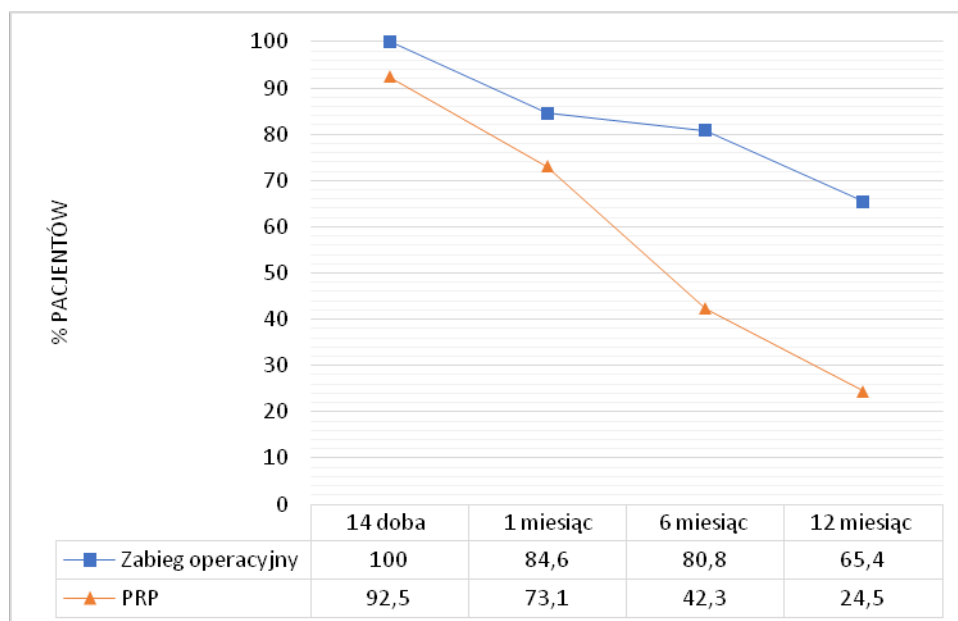
**Ryc. 18** Zależność długości przetoki do czasu wygojenia (grupa B - PRP).

Odsetek pacjentów noszących opatrunki w grupie A i B (Rycina 19) nie różnił się istotnie w 14 oraz 30 dobie po zabiegu (wszyscy pacjenci wymagali noszenia opatrunku w obu grupach), natomiast 6 miesięcy po zabiegu odsetek chorych noszących opatrunki był znacząco niższy w grupie A (19,2% vs. 64,2%;  $p < 0,001$ ).



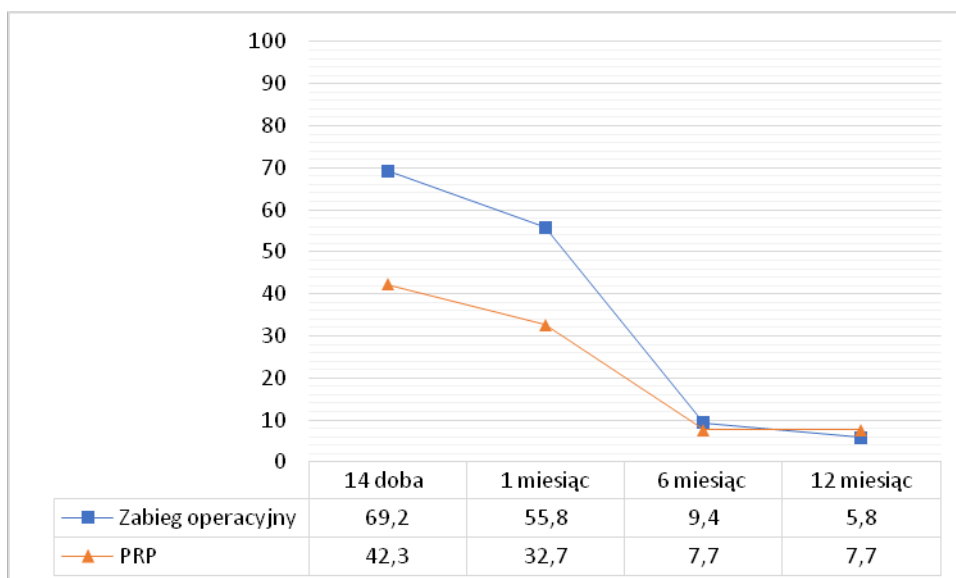
**Ryc. 19** Konieczność noszenia opatrunku.

Odsetek pacjentów unikających kontaktów seksualnych w grupie A i B (Rycina 20) nie różnił się istotnie w 14 dobie (100% vs. 92,5%;  $p=0,11$ ) oraz 30 dobie po zabiegu (84,6% vs. 73,1%;  $p=0,14$ ). 6 miesięcy po zabiegu, odsetek chorych unikających kontaktów seksualnych był znamienne wyższy w grupie A w porównaniu do grupy B (80,8% vs. 42,3%;  $p=0,02$ ). W 12 miesiącu po zabiegu było to odpowiednio 65,4% w grupie A oraz 24,5% pacjentów w grupie B ( $p<0,001$ ).



**Ryc. 20** Unikanie kontaktów seksualnych.

W grupie A stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów unikających umiarkowanej aktywności sportowej w 14 dobie (69,2% vs. 42,3%;  $p=0,004$ ) oraz 30 dobie po zabiegu (55,8% vs. 32,7%;  $p=0,01$ ). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami 6 miesięcy (9,4% vs. 7,7%;  $p=0,71$ ) oraz 12 miesięcy po zabiegu (5,8% vs. 7,7%;  $p=0,74$ ) (Rycina 21).



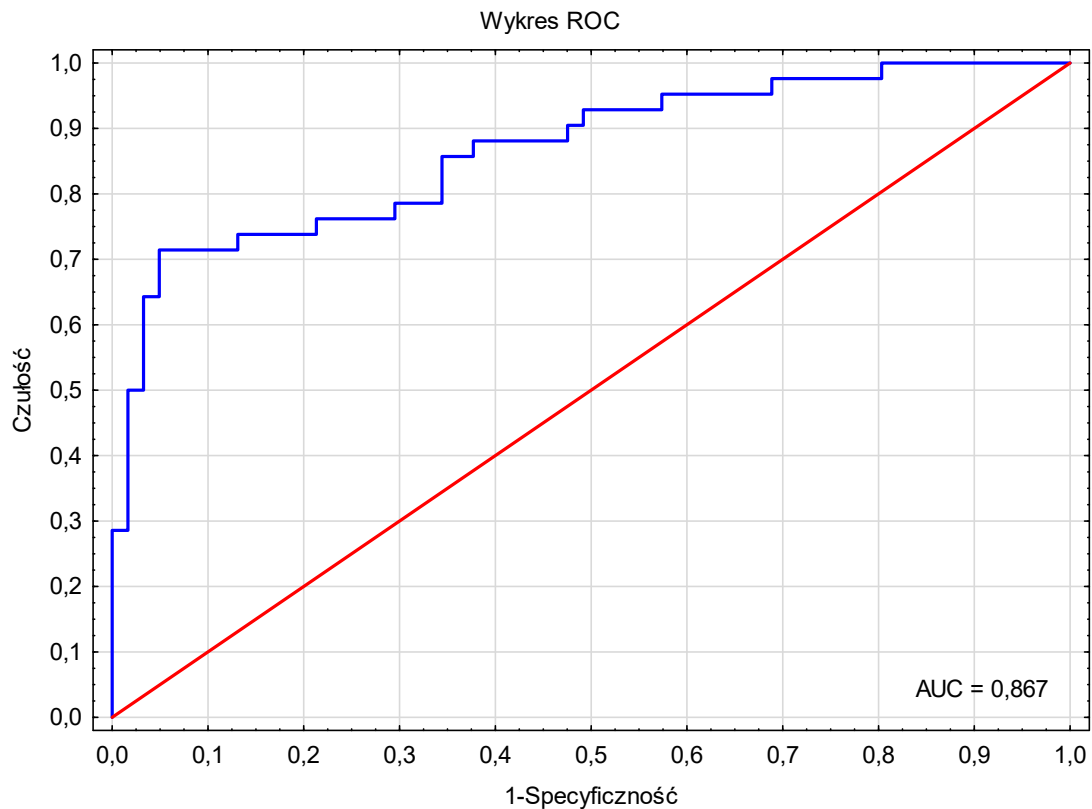
**Ryc. 21** Unikanie umiarkowanej aktywności sportowej.

W modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej czynnikami istotnie związanymi z brakiem wygojenia przetoki w ciągu 12 miesięcy od wdrożenia leczenia okazały się wyłącznie długość przetoki (OR=1,08; 95%CI 1,03-1,11; p=0,001) oraz procedura PRP (OR=10,11; 95%CI 3,19-32,04; p<0,001) (Tabela 8). Oznacza to ponad 10-krotnie większe ryzyko braku wygojenia przetoki w ciągu 12 miesięcy w przypadku zastosowania PRP w porównaniu do zabiegu operacyjnego.

**Tab. 8** Jednoczynnikowa oraz wieloczynnikowa regresja logistyczna – ocena czynników predykcyjnych braku wygojenia przetoki w ciągu 12 miesięcy od zabiegu.

Zmienna	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa		
	OR	95 % CI	Wartość p	OR	95 % CI	Wartość p
Wiek	1,03	0,94 - 1,06	0,11	-	-	-
Długość przetoki	1,05	1,02 – 1,09	0,003*	1,08	1,03 – 1,13	0,001*
Umiejscowienie: wysoka	1,39	0,58 - 3,29	0,46	-	-	-
Przetoka odgałęziona: tak	2,08	0,85 - 5,26	0,11	-	-	-
Przetoka nawrotowa: tak	3,46	1,53 - 7,82	0,002*	2,31	0,79 – 6,80	0,127
Rodzaj interwencji: PRP	8,55	3,43 - 21,27	<0,001*	10,11	3,19 – 32,04	<0,001*

Analiza pola powierzchni pod krzywą ROC (AUC=0,867) potwierdziła dobre dopasowanie stworzonego modelu (Rycina 22).



**Ryc. 22** Wykres krzywej ROC dla zbudowanego modelu.

## 5. Dyskusja.

Skuteczne leczenie ropni i przetok okołodbytnicznych to jedno z najtrudniejszych wyzwań w chirurgii koloproktologicznej. Ich przewlekłość, częste nawroty oraz uciążliwość w codziennym funkcjonowaniu sprawiają, iż wymieniane są przez pacjentów wśród najcięższych schorzeń przewodu pokarmowego. Choć pierwsze wzmianki na temat ich leczenia pojawiły się już w V wieku p. n. e., to jednak ogólne zasady ich leczenia pozostają praktycznie niezmiennie. Co więcej, warto zauważyć, iż pomimo coraz większej precyzji oraz rosnącego bezpieczeństwa podczas wykonywania wszystkich procedur chirurgicznych, nadal zdarzają się powikłania, które były opisywane setki lat wcześniej. Jako przykład można podać zaburzenia trzymywania gazów i stolca, które pojawiają się po leczeniu chirurgicznym nawet teraz, czyli w dobie zwiększonego bezpieczeństwa przy wykonywaniu zabiegów chirurgicznych. To wszystko sprawia, iż cały czas poszukiwane są nowe, mniej inwazyjne metody leczenia, których zastosowanie nie pociąga za sobą ryzyka wystąpienia tak ciężkich powikłań. Nieskutecznie i długo leczone przetoki często prowadzą do postępującego zakażenia tkanek okołodbytnicznych powodując powstawanie nowych, kolejnych ropni, a te z kolei przechodząc z fazy ostrej w fazę przewlekłą powodują formowanie się przetok przewlekłych. Ogólnie przyjmuje się, iż większość przetok odbytu rozpoczyna się od zakażenia gruczołów odbytowych, a punktem zapalnym jest zatkanie przewodów wyprowadzających. Niestety w praktyce proktologicznej mamy do czynienia także z bardzo trudnymi w leczeniu przetokami, które powstają w przebiegu chorób ogólnoustrojowych jak chociażby choroba Leśniowskiego–Crohna (w badanej grupie znalazło się 6 takich chorych, po dwie osoby w grupie A i B), gruźlica, HIV czy nowotwory (w badanej grupie, żaden z

chorych nie prezentował trzech ostatnich schorzeń). Tak więc zaburzenie bardzo ważnej funkcji gruczołów odbytu, jaką jest nawilżanie kanału odbytu prowadzi w pierwszej kolejności do gromadzenia się wydzieliny śluzowej wewnątrz gruczołów, odczynu zapalnego a następnie ropni. Przystępując do ich leczenia warto pamiętać, iż gruczoły odbytu nie tylko występują i mają swoje ujścia w zatokach Morgagniego, ale penetrują w głąb warstwy podśluzowej, przebijają zwieracz wewnętrzny i przechodzą do przestrzeni międzyszwieraczowej. Bardzo często dochodzi do powstania przewlekłego zakażenia czemu sprzyja utrudniony odpływ wydzieliny, częste nadkażanie rany oraz proces epitelializacji ujścia co z kolei prowadzi do powstania przetok przewlekłych. Prawidłowe, a więc przede wszystkim skuteczne leczenie przetok wymaga dokładnej znajomości patofizjologii oraz anatomii dna miednicy oraz kanału odbytu. W prezentowanym badaniu, u każdego chorego przed przystąpieniem do leczenia niezwykle ważne było określenie przebiegu przetoki oraz ewentualnych jej odgałęzień. Każdy pacjent niezależnie od zastosowanej metody (operacyjnej lub z użyciem PRP) miał dokładnie określone ujście zewnętrzne i wewnętrzne przetoki, co znacznie podnosiło szanse na właściwe przeprowadzenie procedury.

Mnogość sposobów leczenia przetok odbytu, zarówno chirurgicznych jak i niechirurgicznych, z których większość jest cały czas stosowana dowodzi, iż nie ma jednej najskuteczniejszej metody postępowania. Począwszy od najbardziej „pierwotnej” i „prostej” metody jaką jest rozcięcie kanału przetoki (fistulotomia), poprzez jej proste wycięcie (fistulektomia), następnie zakładanie przecinających lub luźnych setonów czy w końcu plastyki ujścia wewnętrznego płatem przesuniętym, dochodzimy do coraz bardziej nowatorskich metod niezabiegowych. Z uwagi na dość duży odsetek nawrotów sięgający 55% przypadków po leczeniu chirurgicznym oraz

częstość nietrzymania stolca dochodząca nawet do 35% cały czas trwają poszukiwania nowych, alternatywnych, mniej okaleczających sposobów leczenia. Polski Klub Koloproktologii [10] jako przykład dopuszczalnego postępowania podaje dwie alternatywne metody zachowawczego postępowania z przetokami odbytu. Pierwsza dotyczy wstrzykiwania kleju tkankowego (*fibryn glue, FG*), co wg zamieszczonych danych pozwala na zamknięcie około 15-30% przetok, natomiast druga polega na wprowadzeniu do kanału przetoki „zatyczki” (*anal fistula plug, AFP*), co prowadzi do wyleczenia nawet 85% chorych [10]. Dostępna jest metoda z wykorzystaniem systemu Surgisis® AFP, która polega na wprowadzeniu do kanału przetoki „zatyczki” w formie stożka. Zakłada się go od strony kanału odbytu (od ujścia wewnętrznego do ujścia zewnętrznego), po czym w drugim etapie przycina się go na poziomie obu ujść. Od strony wewnętrznej pokrywa się go dodatkowo śluzówkowym szwem ósemkowym, a otwór zewnętrzny szyje się pojedynczymi luźnymi szwami skórnymi tak ażeby zapewnić swobodny odpływ wydzieliny. Początki stosowania metod z wykorzystaniem kolagenowych lub syntetycznych zatyczek cieszyły się dużym entuzjazmem oraz dużymi nadziejami na poprawę skuteczności nieinwazyjnego, a przez to bezpieczniejszego leczenia przetok odbytu. Jednak zaraz potem pojawiło się szereg doniesień, w których zaprezentowano nieco mniej optymistyczne dane [116-118]. Wg tych autorów skuteczność w/w metod wynosi 35-50%, co i tak moim zdaniem nie jest złym wynikiem. Chan i wsp. [117], upatrują gorszych wyników leczenia przy zastosowaniu zatyczek w złym przygotowaniu przetok do tej procedury. Jednak wydaje się, iż duże znacznie ma nieodpowiednie dobranie pacjentów do tej metody oraz popełnianie częstego błędu już na samym początku leczenia polegającego na pominięciu bocznych odgałęzień przetoki co skutkuje pojawieniem się nowych przetok. Na pewno źle dobranymi kandydatami do



tego typu leczenia będą chorzy z przetrwałą jamą ropnia odbytniczego, niewyleczonym zakażeniem otaczających tkanek, niemożnością określenia ujścia wewnętrznego i zewnętrznego przetoki oraz pacjentki z przetokami zbiornikowo-pochwowymi i odbytowo-pochwowymi. Jednak pomimo wielu głosów negujących tą metodę, warto podkreślić jej niewątpliwe zalety jak chociażby małą inwazyjność, znikome ryzyko uszkodzenia zwieraczy czy już wcześniej wspomnianą 50% skuteczność, która, jak już zauważyłam, nie jest złym wynikiem. Są oczywiście i tacy, którzy argumentując małą skuteczność tej metody i duże ryzyko nawrotu przetoki podnoszą dodatkowo dość wysokie koszty zastosowania tej metody, co pewnie skutecznie zniechęci część potencjalnych pacjentów i klinicystów [119]. W moim badaniu w grupie pacjentów, u których zastosowano PRP jako przykład małoinwazyjnej metody leczenia po 12 miesiącach obserwacji całkowite wyleczenie przetoki stwierdzono u 19 chorych, czyli skuteczność metody wyniosła 35,8%. Dla porównania, w grupie pacjentów, u których zastosowano tradycyjny, czyli chirurgiczny sposób postępowania, całkowite wyleczenie po 12 miesiącach stwierdzono u 43 chorych, czyli skuteczność tradycyjnej metody była „niestety” istotnie wyższa ( $p < 0,001$ ). Oczywiście wydaje się być fakt, iż proste, niepowikłane, międzyzwieraczowe przetoki nie powinny być kwalifikowane od razu do nowatorskich, małoinwazyjnych sposobów leczenia, ponieważ w tych przypadkach zwykle proste przecięcie (fistulotomia) daje bardzo wysoką wyleczalność przy niskim ryzyku powikłań. Poza tym stosunek kosztów metody do zysków wydaje się przemawiać za wyżej przedstawioną opinią.

Dosyć duże zainteresowanie w środowisku koloproktologów wzbudziła swego czasu metoda określana akronimem *LIFT (ligation of intrasphincteric fistula tract)*. Jest to metoda, która podobnie jak metody z zastosowaniem zatyczek, wypełnia

obszar pomiędzy leczeniem operacyjnym przetok, a leczeniem w pełni zachowawczym jak na przykład stosowanie klejów tkankowych. Polega ona na podwiązaniu i przecięciu kanału przetoki w przestrzeni międzyszwieraczowej. Dostęp do tego miejsca uzyskuje się poprzez nacięcie bruzdy pomiędzy zwieraczem wewnętrznym i zewnętrznym. Zabieg ten ma na celu zamknięcie traktu przetoki maksymalnie blisko ujścia wewnętrznego bez naruszania struktury zwieracza wewnętrznego i co oczywiste również zwieracza zewnętrznego. Pierwsze doniesienia opisujące skuteczność tej metody były bardzo obiecujące [120,121], jednak w miarę upływu czasu oraz wydłużającego się okresu obserwacji, początkowy entuzjazm nieco zmalał [122]. Jednak pomimo, iż metoda LIFT została wprowadzona i opisana już w 2007 roku, prospektywne badania porównujące ją z innymi metodami i określające jej skuteczność trwały praktycznie do dziś. Ostatnie przeglądy piśmiennictwa i metaanalizy wykazały, iż wskaźnik skuteczności wyleczeń przy zastosowaniu tej metody sięga nawet 76,5%, a ryzyko nietrzymania stolca nie przekracza 1,4% przypadków [123]. Ostatnio pojawiły się publikacje opisujące także wysoką skuteczność metody LIFT, jednak autorzy z Ottawy zastosowali dodatkową modyfikację tej metody [124]. Modyfikacja metody LIFT określana akronimem BioLIFT polega na wprowadzeniu biologicznej siatki do przestrzeni międzyszwieraczowej, co znacznie poprawia tempo gojenia przetok. Autorzy retrospektywnie porównali 119 pacjentów z przetokami przez zwieraczowe (75 było leczonych za pomocą międzyszwieraczowego podwiązania przetoki, natomiast 44 z zastosowaniem metody BioLIFT). Wskaźnik wyleczenia wyniósł odpowiednio 58,7% i 75,0% ( $p=0,08$ ), natomiast powikłania wystąpiły z częstością odpowiednio 17,3% i 22,7% ( $p=0,48$ ). Nie zaobserwowano różnic czasowych wystąpienia nawrotów

między badanymi grupami chorych. Autorzy podkreślają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo nowej metody leczenia. Jedyną wadą jest jej wyższy koszt [124].

W 2012 roku Meinero i Mori [125] opisali i opublikowali dość nowatorską jak na tamte czasy technikę diagnostyczno-terapeutyczną z użyciem fistuloskopu (*video assisted anal fistula treatment – VAAFT*), mającą na celu jednocześnie podczas zabiegu operacyjnego zobrazować główny trakt przetoki z jej wszystkimi odgałęzieniami oraz ujściem wewnętrznym. Metoda eliminowała konieczność wykonywania fistulografii zapewniając pod kontrolą wzroku skuteczne oczyszczenie przetoki, jej obliterację oraz zamknięcie ujścia wewnętrznego. Choć na początku do zamknięcia ujścia wewnętrznego przetoki używano staplera, to jednak z uwagi na dość duży koszt zastąpiono go prostym zeszcieniem lub przesuniętym płatem. Obie te techniki dawały 87% wyleczeń w 6 miesięcznej obserwacji bez niekorzystnych następstw czynnościowych [125]. Oczywiście metoda ta zyskała duże uznanie wśród ogromnej rzeszy koloproktologów i z powodzeniem jest stosowana do dzisiaj. W prezentowanym badaniu podczas sześciomiesięcznej obserwacji w grupie pacjentów, u których zastosowano PRP całkowite wyleczenie przetoki stwierdzono u 15(28,3%) chorych, natomiast w grupie pacjentów, u których wykonano klasyczny zabieg operacyjny, całkowite wyleczenie stwierdzono u 37(71,2%) chorych, a więc skuteczność tradycyjnego leczenia była istotnie wyższa ( $p < 0,001$ ). Wynik po 6 miesiącach obserwacji mógł być jeszcze wyższy na korzyść metody klasycznej, jednak w tym czasie aż u 7(13,5%) chorych stwierdziliśmy niestety nawrót już zagojonej przetoki. Co ciekawe w tym czasie w grupie pacjentów leczonych za pomocą PRP u żadnego nie stwierdziliśmy nawrotu już zagojonej przetoki.

Ostatnio pojawiła się publikacja opisująca wyniki 3-letniej wieloośrodkowej obserwacji chorych po zastosowaniu metody VAAFT [126]. Wg autorów 84,4%

pacjentów deklarowało wyleczenie, natomiast obiektywne badanie skuteczności metody przez chirurga proktologa wykazało podobny wynik czyli 83,3% całkowitych wyleczeń [126]. Nie zaobserwowano natomiast poważniejszych śródoperacyjnych i pooperacyjnych powikłań u żadnego pacjenta. U wszystkich chorych z nawrotem przetoki zastosowano ponownie metodę VAAFT, która dała 100% skuteczność. Jedno- i wieloczynnikowa analiza zmiennych potencjalnie mających wpływ na niepowodzenie leczenia wykazała, iż jedynie wiek chorych równy lub powyżej 50 lat stanowi czynnik ryzyka nawrotu choroby [126].

Pojawiające się cały czas i wciąż opisywane powikłania po leczeniu przetok odbytu, nawet z zastosowaniem metod minimalnie inwazyjnych jak chociażby wspomniane wcześniej metody LIFT czy VAAFT, z założenia „bardziej bezpieczne”, powodują, iż nie maleje zainteresowanie metodami całkowicie zachowawczymi. Do takich metod należą na pewno stosowane od dawna tzw. kleje tkankowe. Wg wielu autorów dedykowane są one przede wszystkim dla przetok niskich obejmujących niewielki fragment zwieracza zewnętrznego odbytu, jednak pojawiają się prace opisujące dobre efekty stosowania tych metod w przypadku przetok wysokich [127-129]. Jak podkreślają autorzy niewątpliwą zaletą stosowania klejów tkankowych jest niski koszt leczenia, bezpieczeństwo oraz mniejszy ból. Mogą być stosowane z powodzeniem w przypadku prostych nierozgałęzionych przetok przezwieraczowych i międzyzwieraczowych co czyni je uznaną alternatywną formą leczenia tych przetok [129]. Podkreśla się także krótszy okres gojenia rany (średnio 12 dni) co w porównaniu z fistulotomią (średnio 34 dni) czy fistulektomią (średnio 41 dni) ma duże znaczenie [11]. Wiąże się to także, co podkreślają pacjenci, z szybszym powrotem do normalnej aktywności rodzinnej, społecznej i zawodowej [127]. W prezentowanym badaniu w grupie chorych leczonych chirurgicznie stwierdzono istotnie wyższy

odsetek pacjentów unikających umiarkowanej aktywności sportowej w 14 dobie (69,2% vs. 42,3%;  $p=0,004$ ) oraz w 30 dobie po zabiegu (55,8% vs. 32,7%;  $p=0,01$ ). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami 6 miesięcy (9,4% vs. 7,7%;  $p=0,71$ ) oraz 12 miesięcy po zabiegu (5,8% vs. 7,7%;  $p=0,74$ ). Także odsetek pacjentów unikających kontaktów seksualnych w grupie leczonej chirurgicznie i przy użyciu PRP nie różnił się istotnie w 14 dobie (100% vs. 92,5%;  $p=0,11$ ) oraz w 30 dobie po zabiegu (84,6% vs. 73,1%;  $p=0,14$ ). 6 miesięcy po zabiegu, odsetek chorych unikających kontaktów seksualnych był znamienne wyższy w grupie A w porównaniu do grupy B (80,8% vs. 42,3%;  $p=0,02$ ). W 12 miesiącu po zabiegu było to odpowiednio 65,4% w grupie leczonej chirurgicznie oraz 24,5% pacjentów w grupie, w której zastosowano PRP ( $p<0,001$ ). W swej analizie Zmora i wsp. [127] wykazali, iż pomimo pewnych ograniczeń klejów tkankowych i ich umiarkowanej skuteczności, ich zastosowanie może uchronić nawet połowę chorych leczonych tą metodą przed rozległymi zabiegami operacyjnymi. Większość klejów tkankowych jest produkowana na bazie autologicznej fibryny, przy czym pewną modyfikacją stosowaną przez część autorów jest nasączenie ich antybiotykami [11,130]. Początki stosowania tej metody wiązały się oczywiście, jak można przypuszczać, z licznymi doniesieniami opisującymi jej wysoką skuteczność. Patrli i wsp. [131] opublikowali wyniki badania przeprowadzonego u 69 chorych, u których zastosowali mieszkankę kleju fibrynowego i antybiotyku (*Tisseel, Immuno Ltd., Vienna, Austria*). U 74% pacjentów uzyskali całkowite wyleczenie. Autorzy zwrócili jednak uwagę na fakt, iż według ich doświadczenia przetoki równe lub krótsze niż 3,5cm powinny być leczone w tradycyjny sposób chirurgiczny. Leczenie z użyciem klejów tkankowych rekomendują raczej jako alternatywną zachowawczą formę leczenia dla przetok długich, z licznymi odgałęzieniami oraz wysokich [131]. Jest to spowodowane czynnikiem określającym

stosunek korzyści do ryzyka operacyjnego. Wiadomo, iż leczenie chirurgiczne tak skomplikowanych przetok wiąże się z większym ryzykiem powikłań w postaci chociażby pooperacyjnego nietrzymania stolca. U chorych zagrożonych ryzykiem pojawienia się takich powikłań próba zastosowania alternatywnych form leczenia na pewno ma dużą wartość. Podobne wyniki opublikowali Maralcan i wsp. [132]. W badaniu prospektywnym, dosyć długim w porównaniu z innymi pracami bo trwającym 4,5 roku, dowiedli dużej skuteczności tej metody. W sumie zbadali 46 chorych. Pełne wyleczenie stwierdzili u 40 pacjentów (86,95%). Nawroty przetok rozpoznano u 19 chorych (41,3%). Podczas długiego okresu obserwacji całkowita skuteczność tej metody ocenili na 63,04%. Wyniki te pozwoliły im na wyciągnięcie wniosków, iż leczenie przetok przewieraczowych i międzywieraczowych z użyciem kleju fibrynowego jest prostą, bezpieczną, akceptowalną i gwarantującą pełen sukces terapeutyczny metodą, która może być przez to alternatywną formą leczenia tych schorzeń. Autorzy zwrócili jednak uwagę, iż bardzo ważny ich zdaniem jest odpowiedni dobór pacjentów. Zauważyli oni, podobnie zresztą jak poprzedni autorzy [131], iż przetoki o długim kanale (tutaj jednak jako punkt odcięcia podali nieco dłuższy rozmiar bo 4cm), oraz bez odgałęzień mogą być skutecznie leczone z użyciem tej metody [132]. W prezentowanym badaniu w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej czynnikami istotnie związanymi z brakiem wygojenia przetoki w ciągu 12 miesięcy od wdrożenia leczenia okazały się wyłącznie długość przetoki (OR=1,08; 95%CI 1,03-1,11; p=0,001) oraz procedura PRP (OR=10,11; 95%CI 3,19-32,04; p<0,001). Oznacza to „niestety” ponad 10-krotnie większe ryzyko braku wygojenia przetoki w ciągu 12 miesięcy w przypadku zastosowania PRP w porównaniu do zabiegu operacyjnego. Jednak świadczy to również o

niekwestionowanej roli leczenia chirurgicznego ciężkich schorzeń jakimi są przetoki odbytu.

Na uwagę zasługują także badania opisujące wyniki leczenia przetok okołoodbytniczych z użyciem cyjanoakrylatu. Barillari i wsp. [133] opisali wyniki swojej pracy, w której dowiedli, iż użycie tego związku dało dobre wyniki w postaci całkowitego wyleczenia przetok u ponad 70% pacjentów już po jednorazowym użyciu, i aż u ponad 90% chorych, u których cyjanoakrylat był użyty więcej niż jeden raz [133]. Autorzy pracy uważają, iż jest to bardzo skuteczny sposób leczenia przetok, a przy tym tani, bezpieczny, powtarzalny i co najważniejsze nie obarczony ryzykiem uszkodzenia zwieraczy. Autorzy ponadto podają, iż w czasie 18-miesięcznego okresu obserwacji nie stwierdzili nawrotów choroby w postaci przetoki czy ropnia u żadnego pacjenta [133]. Podobne wyniki w swoim badaniu otrzymał Jain i wsp. [134]. Choć ich okres obserwacji wyniósł tylko 6 miesięcy, to jednak mimo wszystko dowiedli skuteczności tej metody.

W miarę upływu czasu stosowania klejów tkankowych i wydłużającego się czasu obserwacji chorych poddanych tej metodzie leczenia, zaczęły pojawiać się prace, których wyniki nie były już aż tak zachęcające, chociaż analizując skalę problemu nie aż tak pesymistyczne. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa i dostępnych danych Cirocchi i wsp. [135] ocenili skuteczność klejów fibrynowych w porównaniu do metod konwencjonalnych leczenia przetok czyli chirurgicznych. Z ich analizy wynika, iż w literaturze światowej dostępne były jedynie dwa duże randomizowane kontrolowane badania porównujące tradycyjne postępowanie chirurgiczne z leczeniem klejem fibrynowym. Chociaż w swoim opracowaniu nie podają żadnego istotnego statystycznie wyniku, to jednak stwierdzili, że wskaźnik gojenia pozostawał wyższy u pacjentów poddanych tradycyjnemu chirurgicznemu

leczeniu ( $p=0,68$ ), przy czym wskaźnik inkontynencji był bardzo niski w grupie chorych leczonych klejem ( $p=0,08$ ). Niemniej jednak na podstawie zebranych danych autorzy analizy nie stwierdzili, iż leczenie klejem fibrynowym daje większe korzyści niż leczenie tradycyjne czyli chirurgiczne. Co więcej wykazali, iż dodawanie antybiotyków wewnątrzadhezyjnych do preparatów fibrynowych nie poprawia szybkości gojenia ( $p=0,65$ ) [135]. W prezentowanym badaniu podczas całego okresu obserwacji u żadnego chorego leczonego zarówno w sposób inwazyjny jak i nieinwazyjny nie stwierdzono najcięższego powikłania jakim jest trwałe uszkodzenie zwieraczy powodujące inkontynencję.

Oprócz popularnych klejów tkankowych opartych na preparatach fibryny lub innych substancjach jak wspomniany już cyjanoakrylat, duże zainteresowanie wzbudzają czynniki wzrostu, a przez to płytki krwi (*PLT*). Jak już wcześniej wspomniałam, *PLT* odgrywają fundamentalną rolę w procesach hemostazy. Stanowią także naturalne źródło czynników wzrostu [136]. Są one magazynowane w alfa-granulkach *PLT* (*PDGF*, *IGF*, *VEGF*, *PDAF*, *TGF-beta*). Są wyzwalane przez aktywację *PLT*, która może zostać zainicjowana przez różne substancje lub bodźce, takie jak trombina, chlorek wapnia lub kolagen. Wszystkie te właściwości spowodowały, iż postanowiłam przeprowadzić badanie, które wykaże (lub zaneguje) ich skuteczność w bardzo trudnych do prowadzenia schorzeniach jakimi są przetoki odbytu. Czynniki wzrostu są zaangażowane w kluczowe etapy gojenia się ran i procesy regeneracyjne, w tym chemotaksję, proliferację, różnicowanie komórek i tkanek oraz angiogenezę [137]. Zgodnie z założeniem oraz intencją leczniczego działania PRP w praktyce wykorzystuje się fakt, iż wszystkie wymienione czynniki wzrostu występują w tych komórkach w zwiększonych stężeniach. Przygotowanie preparatu PRP jest także stosunkowo prostą i taną metodą. Oczywistym jest więc



fakt, iż właśnie ta właściwość w dużej mierze zachęciła mnie do przeprowadzania tego badania. Warto także zauważyć, iż oprócz czynników wzrostu (*growth factors*, *GFs*), PLT uwalniają wiele innych substancji, jak chociażby opisywane wcześniej fibronektyny, które są ważne w gojeniu ran. Dlatego wydaje się, iż przewagą stosowania PRP nad dostarczaniem pojedynczego rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu jest uwalnianie całej grupy czynników wzrostu oraz substancji wyzwalanych po aktywacji PLT [136-138]. To także było ważnym elementem wyboru i decyzji o przeprowadzeniu prezentowanego doświadczenia. Co więcej w momencie przygotowywania się do prezentowanego badania, tak pod względem logistycznym jak i merytorycznym, dostępne były już prace opisujące morfologiczną i molekularną strukturę PRP, które udowadniały, iż PRP jest zrębem fibryny rozkładającym się nad płytkami krwi, co może wspomagać macierz regeneracyjną tkanek [139,140]. Uzasadnieniem zastosowania PRP w chirurgii jest jego potencjalny korzystny wpływ na szereg procesów, jak na przykład przyspieszenie unaczynienia tkanek, poprawa gojenia się uszkodzonych fragmentów śluzówki, ograniczenie pooperacyjnej zachorowalności oraz zwiększenie regeneracji tkanki kostnej [141]. Niewątpliwymi zaletami stosowania autologicznego PRP są brak ryzyka wystąpienia reakcji krzyżowej, innych reakcji immunologicznych oraz zakażenia chorobami zakaźnymi [136,142]. Nie ukrywam, iż był to kolejny ważny element skłaniający mnie do podjęcia się przeprowadzenia prezentowanej pracy. Postanowiłam wykorzystać niewątpliwe zalety PRP do leczenia bardzo trudnych i specyficznych ran, jakimi są przetoki odbytu. Moje zainteresowanie zostało ukierunkowane przede wszystkim na zawartość pęcherzyków alfa PLT. Do pracy zmotywował mnie także fakt, iż kilka lub nawet kilkanaście czynników wzrostu PLT, które jak wiadomo są w stanie stymulować angiogenezę oraz wpływać na różnicowanie fibroblastów, zostało już

wcześniej wykorzystanych w procesach gojenia tkanek [143]. Co więcej, zauważono, iż PRP nie tylko przyspiesza gojenie rany, ale także w dużym stopniu powstawanie nabłonka (143,144). To z kolei pozytywnie wpływa na tworzenie się blizn. PDGF oraz EGF są głównymi czynnikami wzrostu zaangażowanymi w migrację fibroblastów ich proliferację oraz syntezę kolagenu. Zwiększone stężenie tych czynników jest prawdopodobnie przyczyną 2-3 razy szybszego gojenia się tkanek [144]. Zauważono, iż w przypadku tkanki kostnej czynniki wzrostu uwalniane z PRP oddziałują na lokalne żywe komórki jak chociażby osteoblasty. Dodanie PRP do komórek zrębu wykazało angiogenne i osteogenne właściwości w modelach zwierzęcych [145]. Zastosowanie PRP do zwiększenia regeneracji kości zostało udokumentowane w wadach przyzębia [146-148], gojeniu gniazd ekstrakcyjnych [149] oraz regeneracji kości wokół implantów [150,151]. Liczne opracowania naukowe dotyczące wykorzystania PRP w różnych gałęziach chirurgii w pełni pozwalały na podjęcie próby zastosowania PRP w leczeniu przetok odbytu. Chociaż wyniki, które otrzymałam w mojej analizie nie są tak zachęcające jak chociażby w przetoczonych pracach dotyczących niezabiegowego leczenia przetok odbytu, to jednak udowodniłam, że u pewnej grupy chorych zastosowana przeze mnie metoda może dać dobre efekty. Dodatkową wartością mojego badania jest to, iż jest ono jednym z niewielu prac poszukujących nowych, innowacyjnych i w pełni bezpiecznych metod terapii przetok odbytu. Aktualnie duży nacisk kładzie się przede wszystkim na tzw. „bezpieczne dla zwieraczy” metody leczenia. Obecnie w piśmiennictwie bardzo często używa się określenia *sphincter saving techniques* lub *sphincter sparing techniques (SST)*, które odnosi się do wszystkich, przynajmniej z założenia, bezpiecznych technik zachowawczych i małoinwazyjnych leczenia przetok odbytu. O tym jak bardzo żmudne i czasami wieloetapowe może być leczenie

przetoki odbytu świadczy chociażby fakt, iż pomimo wielu najnowocześniejszych metod ich leczenia, cały czas powraca się do tych, które były znane i stosowane setki lat wcześniej. Otóż, paradoksalnie możemy przyjąć, iż jedną z takich małoinwazyjnych metod oszczędzających zwieracz (SST) jest zastosowanie zwykłego drenażu luźnym setonem. Co więcej, metodę tę stosuje się czasami do najbardziej skomplikowanych przetok, często wysokich. W części przypadków, jest ona także wstępną fazą do właściwego leczenia przetok. Wtedy jej zasadniczym zadaniem jest „zamiana” przetoki skomplikowanej (np. rozgałęzionej lub wysokiej) na przetokę prostą [152].

Zachowawcze, niezabiegowe metody leczenia przetok odbytu bardzo często wiąże się z podstawowymi, prostymi metodami zabiegowymi. Otóż, w przypadku leczenia niskich przetok odbytu, polegających na przecięciu – fistulotomii – lub wycięciu – fistulektomii – przetoki, bardzo często zastosowanie mają obliteracja przetoki włóknem laserowym, czy też zabieg z użyciem kleju, zatyczki lub pasty [152]. Przy czym trzeba tu podkreślić, iż połączenia te mają zastosowanie tylko i wyłącznie w przypadku niewydolności zwieraczy. W przypadku przetok niskich u chorych z wydolnymi zwieraczami, z reguły wystarcza zwykłe przecięcie lub wycięcie przetoki [152]. Samodzielne zastosowanie metod minimalnie inwazyjnych także ma swoją wartość. Głównych zalet upatruje się wtedy przede wszystkim w znikomym odsetku powikłań. Omówione wcześniej na przykład kleje tkankowe mają w praktyce zastosowanie w leczeniu krótkich przetok przez zwieraczowych o małej średnicy i prostym przebiegu, najlepiej bez odgałęzień. W przetokach rozgałęzionych ich zastosowanie jest znikome. Warto tutaj wspomnieć, iż w Polsce metody z zastosowaniem klejów tkankowych nadal pozostają w grupie leczenia doświadczonego. Brak refundacji tych metod, dość wysokie koszty oraz wysoki

odsetek nawrotów z pewnością nie spowodują wpisanie ich na stałe jako jednych z możliwych form leczenia koloproktologicznego. Nawet po 30 latach doświadczeń w stosowaniu klejów tkankowych, największy odsetek skutecznych wyleczeń pacjentów, jaki był opisywany przez autorów stosujących w swojej praktyce kleje tkankowe to 63,04% [132]. W moim badaniu odsetek ten wynosi 35,8% jednak dotyczy oczywiście nie klejów tkankowych lecz PRP. Oczywiście, jak łatwo się domyślić, główną przewagą tych metod w porównaniu z metodami klasycznymi był brak powikłań w postaci nietrzymania gazów i stolca. Inne prace, które prezentowały wyniki leczenia z zastosowaniem klejów tkankowych, podawały wyniki wyleczeń na poziomie wyników przy zastosowaniu metod tradycyjnych [153].

W grupie metod niezabiegowych leczenia przetok odbytu zastosowanie mają także tzw. pasty kolagenowe, które od niedawna dostępne są także w Polsce [154]. Jest to jałowa bezkomórkowa matryca kolagenowa skóry świńskiej zawieszona w soli fizjologicznej. Choć metoda ta nie jest jeszcze szeroko opisywana, to jednak są pojedyncze przypadki użycia tej metody z dobrym skutkiem, zwłaszcza, iż jak podają polscy autorzy, zastosowano ją u chorych z nawrotowymi, wielokrotnie operowanymi przetokami [154].

Obliteracja kanału przetoki włóknem laserowym FiLaC® została już raz wspomniana przy okazji łączenia metod zabiegowego leczenia przetok odbytu z metodami mniej inwazyjnymi. Metoda ta wydaje się skuteczna tylko i wyłącznie przy zastosowaniu jej w przypadku ściśle określonych przetok [155]. Powinny to być przetoki nierozgałęzione, o prostym przebiegu, mające otwór wewnętrzny oraz średnicę poniżej 6mm. Jest to spowodowane tym, iż promień obliteracji włókna radialnego wynosi max. do 6mm. Jak podają autorzy, stosujący tą metodę, można wykorzystać ją do leczenia przetok wysokich, gdzie z oczywistych względów będzie

miała zastosowanie oraz do leczenia przetok niskich. W tym przypadku natomiast oczywiste wydaje się, iż w konkurencji ze zwykłym tanim i skutecznym przecięciem przetoki, metoda ta będzie rzadziej stosowana [154,155]. Przed zastosowaniem tej metody, wielu autorów zachęca do co najmniej kilkutygodniowego drenażu przetoki luźnym setonem [152,154,155]. Warto wspomnieć, iż pomimo tego, iż metoda ta jest uważana za minimalnie inwazyjną, to jednak nie jest wolna od powikłań. W przypadku wykonania niedoszczętnej obliteracji, czyli odcinkowego braku zamknięcia przetoki, z powodu braku odpływu wydzieliny zapalnej i powstania wolnej, niezobliterowanej przestrzeni, może dojść do powstania ropnia. To oczywiście będzie wymagać jego natychmiastowego otwarcia i zdrenowania oraz niestety powrotu do punktu wyjścia, a więc ponownego założenia luźnego setonu [152,154,155].

W leczeniu przetok złożonych bardzo ważne miejsce zajmuje terapia podciśnieniowa (*negative pressure wound therapy, NPWT*). Metoda ta szczególnie chętnie wykorzystywana jest w przypadku przetok wysokich, rozgałęzionych, obejmujących kilka przestrzeni jak np. przestrzeń międzyszwieraczową, pozaszwieraczową czy naddźwigaczową. Podobnie bardzo często stosuje się ją w przetokach współistniejących z mnogimi ropniami. Z uwagi na bardzo skomplikowany charakter tych przetok, metoda podciśnieniowa często jest tylko wstępem do długiego, wieloetapowego leczenia. Ma ona za zadanie jedynie ograniczyć proces ropny, ich drenaż a przez to przygotowanie do leczenia właściwego. Leczeniem właściwym może być każda z wcześniej zaprezentowanych metod. Z uwagi na nieliczne doniesienia opisujące zastosowanie takiego postępowania z użyciem podciśnienia bardzo trudno ocenić jego skuteczność [156]. W dużym uproszczeniu metoda ta polega na założeniu drenu obszytego gąbką w najgłębsze miejsce przetoki, lub w przypadku obecności ujścia wewnętrznego leczonej przetoki pod to

ujście. Miejsce wyprowadzenia drenu przez ujście zewnętrzne powinno być szczelnie obszyte. Wartości stosowanego podciśnienia ograniczają się zazwyczaj w przedziale od -120 do -100 mmHg. Opatrunki powinny być zmieniane co 2-3 dni, a dren ssący powinien być zakładany coraz płycej. Choć metoda ta stanowi bardzo ważną alternatywną formę postępowania szczególnie w trudnych, bardzo skomplikowanych przetokach, to jednak konieczność jej długiego stosowania oraz przymus zmiany opatrunków w warunkach bloku operacyjnego zniechęca wielu jej zwolenników.

Na koniec chciałabym jeszcze wspomnieć o zastosowaniu komórek macierzystych w leczeniu przetok odbytu. Jak na razie metoda ta wydaje się być bardzo obiecującą formą terapii, jednak skierowana jest do dość wyselekcjonowanej grupy chorych, jak np. do pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna. W jednym z nielicznych opracowań opisujących zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu przetok odbytu w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna udokumentowano skuteczność tej metody na poziomie 57% [157]. Podobny odsetek wyleczeń uzyskali nieco wcześniej inni autorzy [158].

Właściwe postępowanie w przebiegu pooperacyjnym przetok odbytu jest tak samo ważne jak prawidłowe wykonanie zabiegu. Szczególną uwagę należy zwrócić na sposób i tempo gojenia się rany. Po prawidłowym wycięciu przetoki rana powinna goić się od dna. Jest to główny warunek zapobiegania nawrotom. Częsta zmiana opatrunków, częste obfite płukanie rany oraz częsta wymiana setonów to warunki, które muszą być spełnione, żeby osiągnąć sukces w postaci całkowicie zagojonej przetoki [159].

Reasumując, mnogość wdrażanych metod w leczeniu przetok odbytu ze szczególnym uwzględnieniem metod minimalnie inwazyjnych świadczy o tym jak ważny i jak dotąd nie w pełni rozwiązany jest to problem. Z uwagi na specyfikę

operowanej okolicy, możliwe powikłania, ich ciężkość oraz bardzo często żmudne, długie leczenie wielu autorów poszukuje nowych, dotąd nie wykorzystywanych w proktologii metod. Niestety wprowadzenie nowego rozwiązania bardzo często wiąże się z dużymi kosztami, które jak dotąd nie są pokrywane przez powszechne ubezpieczenie zdrowotne. Koszty te w tej sytuacji spadają na ośrodek wdrażający nową metodę lub na pacjenta. Jest to sytuacja, która na pewno nie pomaga w poszukiwaniu i pełnym wdrażaniu nowych rozwiązań.

### **Ograniczenia pracy**

Pomimo dokładnego zaplanowania badania, ścisłego doboru chorych, prospektywnego charakteru pracy, podczas realizacji określonych zadań, pojawiły się pewne ograniczenia, które chciałabym wymienić:

1. Pacjenci, którzy byli kwalifikowani do leczenia zabiegowego lub niezabiegowego nie przeszli pełnego profilu badań (m.in. badania wirusologiczne, immunologiczne) w celu wykluczenia schorzeń współistniejących. Wiadomo, iż przetoki odbytu w niektórych schorzeniach goją się znacznie gorzej, co w przypadku współistnienia takich chorób niewątpliwie wpłynęło na wyniki badania (HIV, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego).
2. Wpływ systematycznego płukania przetoki u chorych leczonych osoczem mógł mieć niewielki, jednak nieoznaczalny wpływ na końcowy efekt badania.
3. Wiadomo jest, iż efekt leczenia przetok odbytu może zależeć także od wieku pacjentów. W moim badaniu nie zdecydowałam się na podzielenie chorych na

podgrupy w zależności od wieku chorych, z uwagi na stosunkowo niewielką liczbę ostatecznie zakwalifikowanych do badania pacjentów, oraz potencjalne występowania po kilka osób w danej stworzonej podgrupie.

## **6. Wnioski.**

Zastosowanie PRP w leczeniu przetok odbytu na obecnym etapie badań nie może stanowić metody leczenia równoważnej z innymi metodami stosowanymi do tej pory. Niewątpliwie największą zaletą metody wykorzystującej PRP jest nieinwazyjny sposób leczenia przetok odbytu. Pomimo gorszego efektu terapeutycznego jakim jest całkowite wyleczenie przetoki odbytu, metoda wykorzystująca PRP dała dobry efekt u niewielkiej grupy pacjentów. To sprawia, iż PRP może stanowić alternatywną formę leczenia u pewnej ściśle wyselekcjonowanej grupy chorych, jak chociażby pacjenci wielokrotnie operowani ze złym skutkiem, lub chorzy, u których wykorzystano już inne formy leczenia, które także nie przyniosły dobrego efektu terapeutycznego.

## **7. Piśmiennictwo.**

1. Hokkanen SR, Boxall N, Khalid JM, Bennett D, Patel H. Prevalence of anal fistula in the United Kingdom. *World J Clin Cases*. 2019 Jul 26;7(14):1795-1804.
2. Goligher J. *Surgery of the anus rectum and colon*. London 1984; 193-195.
3. Lyons SA, Petrucelli RJ. *Ilustrowana historia medycyny. Opracowanie naukowe wydania polskiego*. Łysnakowski M. Warszawa 1996; Penta: 454.



4. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula in ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
5. Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol*. 1984;73(4):219-224.
6. Read DR, Abcarian H. A prospective survey of 474 patients with anorectal abscess. *Dis Colon Rectum* 1979; 22: 566-568.
7. Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I, Pascual M, Herreros D, García-Olmo D. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:1459–1462.
8. García-Olmo D, Van Assche G, Tagarro I, Carmen Diez M, Richard MP, Khalid JM. The prevalence of perianal fistulas in Europe: estimate from literature review and from a United Kingdom population-based database analysis. In ESCP, Nice, France, 2018.
9. Charlap S, Shani J, Schulhoff N, Herman B, Lichstein E. R- and S-wave amplitude changes with acute anterior transmural myocardial ischemia. Correlations with left ventricular filling pressures. *Chest*. 1990;97:566–571.
10. Dostępne pod adresem: <https://www.pkk.org.pl/lekarz-02c.php>
11. Kołodziejczak M, Sudół-Szopińska I. Diagnostyka i leczenie ropni i przetok odbytu. PZWL Warszawa 2016.
12. Gosselink MP, van Onkelen RS, Schouten WR. The cryptoglandular theory revisited. *Colorectal Dis*. 2015;17:1041–1043.
13. Cohen R, Windsor A, editors. *Anus: Surgical Treatment and Pathology* [Internet]. London: SpringerVerlag; 2014; [//www.springer.com/gb/book/9781848820906](http://www.springer.com/gb/book/9781848820906)

14. Parks AG. Pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br Med J* 1961; 1: 463-469.
15. Seow-Choen F, Nicholls RJ. Anal fistula. *Br J Surg* 1992; 79: 197-205.
16. Tylicki M. *Zarys proktologii lekarskiej*. PZWL Warszawa 1984.
17. Eisenhammer S. The final evaluation and classification of the surgical treatment of primary anorectal cryptoglandular intermuscular (intersphincteric) fistulous abscess and fistula. *Dis Colon Rectum* 1978; 21: 237-254.
18. *Colorectal Surgery – Print E-Book - 5th Edition* [Internet]. [cited 22 Aug 2018] Available from: <https://www.elsevier.com/books/colorectal-surgery-print-and-e-book/phillips/978-0-7020-4965-1>.
19. Felt-Bersma RJ, Bartelsman JF. Haemorrhoids, rectal prolapse, anal fissure, peri-anal fistulae and sexually transmitted diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23:575–592.
20. Scieux C, Barnes R, Bianchi A, Casin I, Morel P, Perol Y. Lymphogranuloma Venereum: 27 Cases in Paris. *J Infect Dis* 1989; 160: 662–668.
21. Gupta PJ. Ano-perianal tuberculosis--solving a clinical dilemma. *Afr Health Sci* 2005; 5: 345-347.
22. Schwartz DA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875–880.
23. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML., Jr National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*. 1979;77:914–920.
24. Steinberg DM, Cooke WT, Alexander-Williams J. Abscess and fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1973;14:865–869.

25. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980; 21: 525–527.
26. Sielezneff I, Salle E, Lécuyer J, Brunet C, Sarles JC, Sastre B. Early postoperative morbidity after hemorrhoidectomy using the Milligan-Morgan technic. A retrospective studies of 1,134 cases. *J Chir (Paris)* 1997;134:243–247.
27. Milito G, Lisi G, Aronadio E, Campanelli M, Venditti D, Grande S, Grande M. Ligasure™ hemorrhoidectomy: how we do. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63:44–49.
28. Sultan S, Rabahi N, Etienney I, Atienza P. Stapled haemorrhoidopexy: 6 years' experience of a referral centre. *Colorectal Dis*. 2010;12:921–926.
29. Bjelanovic Z, Draskovic M, Veljovic M, Lekovic I, Karanikolas M, Stamenkovic D. Transanal hemorrhoid dearterialization is a safe and effective outpatient procedure for the treatment of hemorrhoidal disease. *Cir Esp*. 2016;94:588–594.
30. Jensen SL, Shokouh-Amiri MH, Hagen K, Harling H, Nielsen OV. Adenocarcinoma of the anal ducts. A series of 21 cases. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 268-272.
31. Wang D, Yang G, Qiu J, Song Y, Wang L, Gao J, Wang C. Risk factors for anal fistula: a case-control study. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 635-639.
32. Montague TJ, Ikuta RM, Wong RY, Bay KS, Teo KK, Davies NJ. Comparison of risk and patterns of practice in patients older and younger than 70 years with acute myocardial infarction in a two-year period (1987-1989). *Am J Cardiol* 1991; 68: 843-847.

33. Lenton S, Crouchman M. Keeping babies in prison. *BMJ* 1992; 304: 1511
- Rau R, Höckel S. Piroxicam gel versus diclofenac gel in active gonarthroses. *Fortschr Med* 1989; 107: 485-488.
34. González EL, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LA. Trends in the prevalence and incidence of diabetes in the UK: 1996-2005. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63: 332-336.
35. Boswell Award of the SAVA: 1991. Dr. D. G. Catton. *J S Afr Vet Assoc* 1992; 63: 81-82.
36. Kalin NH. Stress and psychopathology: an overview. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 Suppl 1 Pt A: 151A152A.
37. Thompson H. The orthodox conception of fistula in ano and the treatment. *Proc R Soc Med.* 1962; 55: 754-756.
38. Arendt J, Trompeta J, Podwiński A, Rdes J. Przetoka okołodbytnicza – problemy rozpoznawcze i leczenie. *Chir Polska* 2002; 4: 73-80.
39. Stelzner F. Anorectal fistulas. *Zentralbl Chir.* 1999; 124 Suppl 2: 21-22.
40. Stelzner F. Diagnosis and treatment of anal fistula. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1989: 789-792.
41. Stelzner F. Complicated anorectal abscesses and fistulae. *Chirurg.* 1986 May; 57(5): 297-303.
42. Goodsall DH, Miles WE. Anorectal fistula. *Dis Col Rectum* 1982; 25: 262-278.
43. Antepowicz J. History of treatment of perianal fistula in Polish medical literature. *Wiad Lek* 1981; 34: 957-961.
44. Milligan ETC, Morgan CN. Surgical anatomy of the anal canal with special reference to anorectum fistulae. *Lancet* 1934; II: 1213-1217.

45. Eisenhammer S. The anorectal fistulous abscess and fistula. *Dis Colon Rectum*. 1966; 9: 91-106.
46. Eisenhammer S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. *Surg Gynecol Obstet*. 1959; 109: 583-590.
47. Atala A, Lanza R, Thomson J.A, Nerem R. *Principles of Regenerative Medicine*. Elsevier, New York 2011.
48. Martin P. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997; 276: 75-81.
49. Staniszevska M, Słuczanska-Głabowska S, Drukała J. Stemcells and skin regeneration. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011; 49:375-380.
50. Skórkowska-Telichowska K, Bugajska-Prusak A, Pluciński P et al. Fizjologia i patologia przewlekle niegojących się owrzodzeń oraz sposoby ich miejscowego leczenia w świetle współczesnej wiedzy medycznej. *Dermatologia Praktyczna* 2009; (5)15-29.
51. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am j of Surg* 1998; 176(2): 26-38.
52. Singer Aj, Clark RAF: Cutaneous Wound Healing. *N Engl j Med* 1999; 341: 738-746.
53. Nowak L, Olejek A. Biologiczno-molekularne aspekty leczenia ran pooperacyjnych. *Ginekologia Praktyczna* 2004; (6): 26-30.
54. Dąbrowiecki S. Fizjologia i patofizjologia procesu gojenia ran. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2(4): 283.

55. James SE, Booth S, Gilbert P et al.: Clinical Approaches to Skin Regeneration. [In:] Santin M (ed.): Strategies in regenerative medicine: integrating biology with materials design. Springer 2009: 161-165.
56. Kawecki M, Glik J, Wróblewski P, Trzaska M: Oparzenia. W: Dziki A (red.) Przegląd Piśmiennictwa Chirurgicznego Tom XXI, Polska: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, 2013, str.207-217.
57. Schreml S., Szeimies R.M., Prantl L., Landthaler M., Babilas P.: Wound healing in the 21st century. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 63: 866-88.
58. Burgdorf W.H., Plewig G., Wolff N.H., Landthaler M.: Braun-Falco Dermatologia, Wyd. Czelej, Lublin 2011.
59. Herrick S.E., Sloan P., McGurk M. i wsp.: Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am. J. Pathol.*, 1992; 141: 1085–1095.
60. Bonnefoy A., Legrand C.: Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase. *Thromb. Res.*, 2000; 98: 323–332.
61. Werner S., Grose R.: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 835-870.
62. Wight T.N., Potter-Perigo S.: The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2011; 301: 950-955.
63. Conde Montero E: PRP in wound healing; in Alves R, Grimalt R (eds): Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology. Barcelona, Ediciones Mayo, 2016, pp 59–72.

64. Lanza R., Langer R., Vacanti J.: Principles of Tissue Engineering, Elsevier, 2007.
65. Moffatt C.J., Doherty D.C., Smithdale R., Franks P.J.: Clinical predictors of leg ulcer healing. Br. J. Dermatol., 2010; 162: 51-58.
66. Inceoglu R, Gencosmanoglu R. Fistulotomy and drainage of deep postanal space abscess in the treatment of posterior horseshoe fistula. BMC Surgery 2003; 3: 3-10.
67. Schaefer A.O., Baumann T., Langer M.: MRI for the detection of anorectal fistulas. RoFo, 2006; 178: 1095-1104. Buchanan G.N., Halligan S., Williams A.: Effect of MRI on clinical outcome of recurrent fistula-in-ano. Lancet 2002; 360: 1661-1662.
68. Adamczyk T., Kluczevska E., Waniczek D. i wsp.: Przetoki okołodbytnicze – diagnostyczne metody obrazowe i ich zastosowanie. Pol J Radiol 2009; 74(3):1-5.
69. Yang CY. Fistulotomy and marsupialization for simple fistula-in-ano. Singapore Med. J 1992; 33: 268-270.
70. Sangwan YP, Rosen L, Riether RD, Stasik JJ, Sheets JA, Khubchandani IT. Is simple fistula-in-ano simple? Dis Colon Rectum 1994; 37: 885-889.
71. Kołodziejczak M, Sudół-Szopińska I, Zych W. Współczesne leczenie przetok odbytu w chorobie Leśniowskiego-Crohna – problem interdyscyplinarny. Nowa Med. 2017; 24: 86-97.
72. Kołodziejczak M: Rozpoznawanie i leczenie przetok w chorobie Leśniowskiego--Crohna. [W:] Kołodziejczak M, Sudół-Szopińska I (red.): Diagnostyka i leczenie ropni i przetok odbytu. Wydawnictwo Borgis, Warszawa 2008: 207-215.

- 73.Kaur M, Panikkath D, Yan X et al.: Perianal Crohn's Disease is Associated with Distal Colonic Disease, Strictureing Disease Behavior, IBD-Associated Serologies and Genetic Variation in the JAK-STAT Pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(4): 862-869.
- 74.Scharl M, Rogler G: Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 205-212.
- 75.Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E et al.: Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 975-981.
- 76.Marzo M, Felice C, Pugliese D et al.: Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(5): 1394-1403.
- 77.Perez F, Arroyo A, Serrano P, Sánchez A, Candela F, Perez MT, Calpena R. Randomized clinical and manometric study of advancement flap versus fistulotomy with sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano. *Am J Surg.* 2006 Jul;192(1):34-40.
- 78.Perez F, Arroyo A, Serrano P, Candela F, Perez MT, Calpena R. Prospective clinical and manometric study of fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the management of recurrent complex fistula-in-ano. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Sep;21(6):522-6. Epub 2005 Oct 20.
- 79.Perez F, Arroyo A, Serrano P, Candela F, Sanchez A, Calpena R. Fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano: prospective study of clinical and manometric results. *J Am Coll Surg.* 2005 Jun;200(6):897-903.



80. Hämäläinen KP, Sainio AP. Cutting seton for anal fistulas: high risk of minor control defects. *Dis Colon Rectum*. 1997 Dec;40(12):1443-6; discussion 1447.
81. Isbister WH, Al Sanea N. The cutting seton: an experience at King Faisal Specialist Hospital. *Dis Colon Rectum*. 2001 May;44(5):722-7.
82. Pearl RK, Andrews JR, Orsay CP, Weisman RI, Prasad ML, Nelson RL, Cintron JR, Abcarian H. Role of the seton in the management of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1993 Jun;36(6):573-7; discussion 577-579.
83. Lentner A, Wienert V. Long-term, indwelling setons for low transsphincteric and intersphincteric anal fistulas. Experience with 108 cases. *Dis Colon Rectum*. 1996 Oct;39(10):1097-101.
84. Kołodziejczak M. Kliniczna ocena odległych wyników chirurgicznego leczenia przetok odbytu. Rozprawa doktorska, Warszawa 1996.
85. Noble GH. New operation for complete laceration of the perineum designed for the purpose of eliminating danger of infection from the rectum. *Trans Am Gynecol Soc* 1902; 27: 363.
86. Kodner IJ, Mazor A, Shemesh EI, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH. Endorectal advancement flap repair of rectovaginal and other complicated anorectal fistulas. *Surgery*. 1993; 114: 682-689; discussion 689-690.
87. Ortíz H, Marzo J. Endorectal flap advancement repair and fistulectomy for high trans-sphincteric and suprasphincteric fistulas. *Br J Surg*. 2000; 87: 1680-1683.
88. Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, Oteiza F, Armendáriz P, de Miguel M. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano. *Br J Surg*. 2009; 96: 608-612.

89. Mitalas LE, Gosselink MP, Zimmerman DD, Schouten WR. Repeat transanal advancement flap repair: impact on the overall healing rate of high transsphincteric fistulas and on fecal continence. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50: 1508-1511.
90. Wexner SD, Rosen L, Lowry A, Roberts PL, Burnstein M, Hicks T, Kerner B, Oliver GC, Robertson HD, Robertson WG, Ross TM, Senatore PJ Jr, Simmang C, Smith C, Vernava AM 3rd, Wong WD. Practice parameters for the treatment of mucosal ulcerative colitis--supporting documentation. The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40: 1277-1285.
91. Zimmerman DD, Briel JW, Gosselink MP, Schouten WR. Anocutaneous advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2001 Oct;44(10):1474-80.
92. Sungurtekin U, Sungurtekin H, Kabay B, Tekin K, Aytekin F, Erdem E, Ozden A. Anocutaneous V-Y advancement flap for the treatment of complex perianal fistula. *Dis Colon Rectum*. 2004 Dec;47(12):2178-83.
93. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001.
94. Whitman D. H., Berry R. L., Green D. M.: Platelet Gel: an autologous alternative to fibrin glue with application in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997, 55, 1294-1299.
95. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008.

96. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009.
97. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998. doi:10.1016/S1079-2104(98)90029-4.
98. Christgau M, Moder D, Hiller KA, Dada A, Schmitz G, Schmalz G. Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J Clin Periodontol.* 2006. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00991.x.
99. Eppley B.L., Woodell J.E., Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 1502–1508.
100. Kohler, N.; Lipton, A. Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp. Cell. Res.* 1974, 87, 297–301.
101. Ross, R.; Glomset, J.; Kariya, B.; Harker, L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974, 71, 1207–1210.
102. Westermarck, B.; Wasteson, A. A platelet factor stimulating human normal glial cells. *Exp. Cell. Res.* 1976, 98, 170–174.
103. Cherubino M., Rubin J.P., Miljkovic N., Kelmendi-Doko A., Marra K.G.: Adipose-derived stem cells for wound healing applications. *Ann. Plast. Surg.*, 2011; 66: 210-215.

104. Pierce G.F., Tarpley J.E., Tseng J., Bready J., Chang D., Kenney W.C., Rudolph R., Robson M.C., Vande Berg J., Reid P.: Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic non-healing wounds. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 1336-1350.
105. Beer H.D., Longaker M.T., Werner S.: Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *J. Invest. Dermatol.*, 1997; 109: 132-138.
106. Niessen F.B., Andriessen M.P., Schalkwijk J., Visser L., Timens W.: Keratinocyte-derived growth factors play a role in the formation of hypertrophic scars. *J. Pathol.*, 2001; 194: 207-216.
107. Johnson D.E., Williams L.T.: Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family. *Adv Cancer Res.* 1992;60:1-41.
108. Itoh N., Ornitz D.M.: Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J. Biochem.*, 2011; 149: 121-130.
109. Gibran N.S., Isik F.F., Heimbach D.M., Gordon D.: Basic fibroblast growth factor in the early human burn wound. *J. Surg. Res.*, 1994; 56: 226-234.
110. Lal B.K., Saito S., Pappas P.J., Padberg F.T.Jr., Cerveira J.J., Hobson R.W.2nd, Duran W.N.: Altered proliferative responses of dermal fibroblasts to TGF- $\beta$ 1 may contribute to chronic venous stasis ulcer. *J. Vasc. Surg.*, 2003;37:1285-1293.
111. Gale N.W., Yancopoulos G.D.: Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev.*, 1999; 13: 1055-1066.

112. Bao P., Kodra A., Tomic-Canic M., Golinko M.S., Ehrlich H.P., Brem H.: The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J. Surg Res.*, 2009; 153: 347-358.
113. Demidova-Rice T.N., Wolf L., Deckenback J., Hamblin M.R., Herman I.M.: Human platelet-rich plasma- and extracellular matrix- -derived peptides promote impaired cutaneous wound healing in vivo. *PLoS One*, 2012; 7: e32146 .
114. Ghahary A., Shen Y.J., Nedelec B., Scott P.G., Tredget E.E.: Enhanced expression of messenger-RNA for insulin-like growth factor-I in post-burn hypertrophic scar tissue and its fibrogenic role by dermal fibroblasts. *Mol. Cell. Biochem.*, 1995;148:25-32.
115. Toyoda M., Takayama H., Horiguchi N., Otsuka T., Fukusato T., Merlino G., Takagi H., Mori M.: Overexpression of hepatocyte growth factor/scatter factor promotes vascularization and granulation tissue formation in vivo. *Febs Lett.*, 2001; 509: 95-100.
116. De la Portilla F., Rada R., Jimenez-Rodriguez R. i wsp.: Evaluation of a new synthetic plug in the treatment of anal fistulas: results of a pilot study. *Dis. Colon Rectum*, 2011; 54: 1419–1422.
117. Chan S., McCullough J., Schizas A. i wsp.: Initial experience of treating anal fistula with the Surgisis anal fistula plug. *Tech. Coloproctol.*, 2012; 16: 201–206.
118. Cintron J.R., Abcarian H., Chaudhry V. i wsp.: Treatment of fistula-in-ano using a porcine small intestinal submucosa anal fistula plug. *Tech. Coloproctol.*, 2013; 17: 187–191.

119. Ommer A., Herold A., Joos A. i wsp.: Gore BioA Fistula Plug in the treatment of high anal fistulas—initial results from a German multicenter-study. *Ger. Med. Sci.*, 2012; 10: Doc13
120. Abcarian A.M., Estrada J.J., Park J. i wsp.: Ligation of intersphincteric fistula tract: early results of a pilot study. *Dis. Colon Rectum*, 2012; 55: 778–782.
121. Shanwani A., Nor A.M., Amri N.: Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano. *Dis. Colon Rectum*, 2010; 53: 39–42.
122. Liu W.Y., Aboulian A., Kaji A.H. i wsp.: Long-term results of ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) for fistula-in-ano. *Dis. Colon Rectum*, 2013; 56: 343–347.
123. Samalavicius NE, Klimasauskiene V, Nausediene V, Cereska V, Dulskas A. LIFT procedure for a transsphincteric posterior anal fistula - a video vignette. *Colorectal Dis.* 2020 Apr 30. [Epub ahead of print].
124. Zwiep TM, Gilbert R, Boushey RP, Schmid S, Moloo H, Raiche I, Williams L, Musselman RP. Comparison of Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract and BioLIFT for the Treatment of Transsphincteric Anal Fistula: A Retrospective Analysis. *Dis Colon Rectum.* 2020 Mar;63(3):365-370.
125. Meinero P., Mori L.: Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech. Coloproctol.*, 2011; 15: 417–422.
126. Regusci L, Fasolini F, Meinero P, Caccia G, Ruggeri G, Serati M, Braga A. Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT) for complex anorectal fistula: efficacy and risk factors for failure at 3-year follow-up. *Tech Coloproctol.* 2020 Apr 21. doi: 10.1007/s10151-020-02213-w. [Epub ahead of print]

127. Zmora O, Neufeld D, Ziv Y, Tulchinsky H, Scott D, Khaikin M, Stepansky A, Rabau M, Koller M. Prospective, multicenter evaluation of highly concentrated fibrin glue in the treatment of complex cryptogenic perianal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2005 Dec;48(12):2167-72.
128. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2006 Mar;49(3):371-6.
129. Cestaro G, De Rosa M, Gentile M. Treatment of fistula in ano with fibrin glue: preliminary results from a prospective study. *Minerva Chir*. 2014 Aug;69(4):225-8.
130. Mishra A, Shah S, Nar AS, Bawa A. The role of fibrin glue in the treatment of high and low fistulas in ano. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(5):876-879.
131. Patrlj L, Kocman B, Martinac M, Jadrijevic S, Sosa T, Sebecic B, Brkljacic B. Fibrin glue-antibiotic mixture in the treatment of anal fistulae: experience with 69 cases. *Dig Surg*. 2000;17(1):77-80.
132. Maralcan G, Başkonuş I, Gökalp A, Borazan E, Balk A. Long-term results in the treatment of fistula-in-ano with fibrin glue: a prospective study. *J Korean Surg Soc*. 2011 Sep;81(3):169-75. doi: 10.4174/jkss.2011.81.3.169.
133. Barillari P, Basso L, Larcinese A, Gozzo P, Indinnimeo M. Cyanoacrylate glue in the treatment of ano-rectal fistulas. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Dec;21(8):791-4. Epub 2006 Apr 20.
134. Jain SK, Kaza RC, Pahwa M, Bansal S. Role of cyanoacrylate in the management of low fistula in ano: a prospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Apr;23(4):355-8.

135. Cirocchi R, Farinella E, La Mura F, et al. Fibrin glue in the treatment of anal fistula: a systematic review. *Ann Surg Innov Res.* 2009;3:12. Published 2009 Nov 14.
136. Wang HL, Avila G. Platelet rich plasma: myth or reality? *Eur J Dent.* 2007 Oct;1(4):192-4.
137. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993;165:728-737.
138. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:93-103.
139. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007;78:661-669.
140. Fernandez-Barbero JE, Galindo-Moreno P, Avila-Ortiz G, Caba O, Sanchez-Fernandez E, Wang HL. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:687-693.
141. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529-535.
142. Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:693-699.



143. Petrungaro PS. Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22:729-732, 734, 736 passim; quiz 746.
144. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91:4-15.
145. Lucarelli E, Donati D, Cenacchi A, Fornasari PM. Bone reconstruction of large defects using bone marrow derived autologous stem cells. *Transfus Apher Sci* 2004;30:169-174.
146. Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2004;75:1668-1677.
147. Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, et al. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. *J Periodontol* 2005;76:890-898.
148. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol* 2002;73:198-205.
149. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, di Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:766-770.

150. Monov G, Fuerst G, Tepper G, Watzak G, Zechner W, Watzek G. The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:461-465.
151. Kim SG, Kim WK, Park JC, Kim HJ. A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1018-1025.
152. Dudukgian H, Abcarian H. Why do we have so much trouble treating anal fistula? *World J Gastroenterol* 2011;17(28):3292-6.
153. Liao FT, Chang CJ. Initial experience with fibrin glue treatment of anal fistulae in children. *Am Surg* 2018;84(6):1105-9.
154. Kołodziejczak M, Ciesielski P. Przetoki odbytu – co nowego w diagnostyce i leczeniu. *Chirurgia po dyplomie*. 2020; 02:343-17.
155. Kołodziejczak M, Ciesielski P. Atlas technik operacyjnych w proktologii. Warszawa: Borgis, 2019.
156. Banasiewicz T, Hermann J, Krokowicz L, et al. "Sandwich technique" with bridging, a modification of negative pressure wound therapy for anal fistulas. *Tech Coloproctol* 2015;19(3):173-5.
157. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, et al. Efficacy of injection of freshly collected autologous adipose tissue into perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019;156(8):2208-16.
158. Scott LJ. Darvadstrocel: a review in treatment-refractory complex perianal fistulas in Crohn's disease. *BioDrugs* 2018;32(6):627-34.
159. Bakhtawar N, Usman M. Factors increasing the risk of recurrence in fistula-in-ano. *Cureus* 2019;11(3):e4200.

## 8. Streszczenie.

**Wstęp.** Jak dotąd podstawową formą leczenia przetok odbytu pozostaje chirurgia. Jednak częste niepowodzenia oraz ryzyko wystąpienia powikłań po leczeniu przetok odbytu zmusza wielu autorów do poszukiwania nowszych, skuteczniejszych, a przede wszystkim mniej ryzykownych sposobów leczenia.

**Cel:** Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia przetok odbytu z wykorzystaniem osocza bogatopłytkowego (*platelet-rich plasma, PRP*) oraz porównanie tej metody z klasyczną metodą postępowania, jaką jest leczenie operacyjne.

**Materiał i metody.** Prospektywne nierandomizowane badanie zostało przeprowadzone w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Proktologicznej w latach 2016-2018. Do badania włączono 105 chorych z przetokami przezzwieraczowymi (45,7%), międzyzwieraczowymi (48,6%), nadzwieraczowymi (3,8%) oraz 2 chorych z przetoką podkowiastą (1,9%). 52 osoby zostały poddane zabiegowi operacyjnemu (Grupa A; 22 kobiety w wieku 22-55 lat i 30 mężczyzn w wieku 19-60 lat, śr.  $39,1 \pm 10,6$  lat), natomiast u 53 osób zastosowano PRP (Grupa B; 16 kobiet w wieku 22-61 lat i 37 mężczyzn w wieku 21-72 lat, śr.  $43,9 \pm 14,2$  lat;  $p=0,06$ ). Całkowity okres obserwacji wszystkich chorych wynosił 12 miesięcy.

**Wyniki.** Długość przetoki oceniona przed zabiegiem nie różniła się istotnie pomiędzy grupami: w grupie A wynosiła  $32,2 \pm 10,8$  mm, natomiast w grupie B  $31,9 \pm 15,3$  mm ( $p=0,91$ ). W 3 dobie po leczeniu operacyjnym w grupie A zaobserwowano znamienne częstsze występowanie obrzęku rany w porównaniu do grupy B (80,8% vs. 18,9%;  $p<0,001$ ). Stwierdzono również większy odsetek pacjentów z zakrzepicą splotu żylnego (11,5% vs. 0%;  $p=0,01$ ). W grupie A nasilenie bólu ocenione wg skali

VAS było najczęściej oceniane na 3-4 punkty (n=28; 53,9%), natomiast w grupie B zdecydowana większość pacjentów (n=47; 88,7%) oceniła swój ból na 1-2 punkty. Zatem, leczenie operacyjne było w sposób istotny związane z większymi dolegliwościami bólowymi w 3 dobie po zabiegu ( $p<0,001$ ). W 14 dobie pooperacyjnej w grupie A stwierdzono istotnie częstsze występowanie świądu odbytu w porównaniu do grupy B (13,5% vs. 0%;  $p=0,005$ ). W 30 dobie pooperacyjnej w grupie A stwierdzono istotnie większy odsetek pacjentów z obrzękiem rany (21,2% vs. 3,8%;  $p=0,007$ ), pieczeniem odbytu (42,3% vs. 11,3%;  $p<0,001$ ) oraz tych, u których nastąpiło pogorszenie trzymania gazów i stolca (19,2% vs. 0%;  $p<0,001$ ). Wysiłek z rany (90,4% vs. 100%;  $p=0,03$ ) oraz świąd odbytu (38,5% vs. 58,5%;  $p=0,04$ ) występowały znamienne częściej u chorych w grupie B. W 180 dobie pooperacyjnej w grupie A stwierdzono istotnie większy odsetek pacjentów z obecnością ropnia (13,5% vs. 1,9%;  $p=0,03$ ). W porównaniu do grupy B, znamienne częściej obserwowano również zniekształcenie odbytu powodujące defekt estetyczny (17,3% vs. 3,8%;  $p=0,03$ ) oraz nawrót przetoki (13,5% vs. 0%;  $p=0,005$ ). Wysiłek z rany (17,3% vs. 71,7%;  $p<0,001$ ) oraz pieczenie odbytu (19,2% vs. 41,2%;  $p=0,002$ ) występowały znamienne częściej w grupie B. W tym czasie stwierdzono wyższy odsetek wygojeń przetok w grupie A (n=37; 71,2%) w porównaniu do grupy B (n=15; 28,3%) ( $p<0,001$ ). Po 12-miesięcznej obserwacji stwierdzono wyższy odsetek wygojeń przetok w grupie A (n=43; 82,7%) w porównaniu do grupy B (n=19; 35,8%) ( $p<0,001$ ). Poddając analizie czas do całkowitego wygojenia się przetoki (Rycina 14), stwierdzono, że był on istotnie krótszy u pacjentów w grupie A (mediana 4,66), w porównaniu z pacjentami w grupie B (mediana 6,76) ( $p<0,001$ ). W obu grupach stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy długością przetoki a czasem wygojenia się przetoki. W grupie A obserwowana siła zależności była

wysoka ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,59$ ), natomiast w grupie B obserwowana siła zależności była przeciętna ( $p = 0,01$ ;  $r = 0,35$ ). W grupie A stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów unikających umiarkowanej aktywności sportowej w 14 dobie (69,2% vs. 42,3%;  $p = 0,004$ ) oraz 30 dobie po zabiegu (55,8% vs. 32,7%;  $p = 0,01$ ). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami 6 miesięcy (9,4% vs. 7,7%;  $p = 0,71$ ) oraz 12 miesięcy po zabiegu (5,8% vs. 7,7%;  $p = 0,74$ ). W modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej czynnikami istotnie związanymi z brakiem wygojenia przetoki w ciągu 12 miesięcy od wdrożenia leczenia okazały się wyłącznie długość przetoki (OR=1,08; 95%CI 1,03-1,11;  $p = 0,001$ ) oraz procedura PRP (OR=10,11; 95%CI 3,19-32,04;  $p < 0,001$ ). Oznacza to ponad 10-krotnie większe ryzyko braku wygojenia przetoki w ciągu 12 miesięcy w przypadku zastosowania PRP w porównaniu do zabiegu operacyjnego.

**Wnioski.** Zastosowanie PRP w leczeniu przetok odbytu na obecnym etapie badań nie może stanowić metody leczenia równoważnej z innymi metodami stosowanymi do tej pory. Niewątpliwie największą zaletą metody wykorzystującej PRP jest nieinwazyjny sposób leczenia przetok odbytu. Pomimo gorszego efektu terapeutycznego jakim jest całkowite wyleczenie przetoki odbytu, metoda wykorzystująca PRP może dać dobry efekt u pewnej grupy pacjentów. Sprawia to, iż PRP może stanowić alternatywną formę leczenia u pewnej ściśle wyselekcjonowanej grupy chorych, jak chociażby pacjenci wielokrotnie operowani ze złym skutkiem lub chorzy, u których wykorzystano już inne formy leczenia, które także nie przyniosły dobrego efektu terapeutycznego.

## 9. Summary.

**Introduction.** So far, surgery has remained the primary form of treatment for anal fistulas. However, frequent failures and the risk of complications after the treatment of anal fistulas force many authors to seek newer, more effective and, above all, less risky methods of treatment.

**Aim of the study:** The aim of the study is to evaluate the effectiveness of anal fistula treatment with the use of platelet-rich plasma (PRP) and to compare this method with the classical method of treatment, i.e. surgery.

**Material and methods.** A prospective non-randomized study was conducted at the Department of General, Minimally Invasive and Proctological Surgery in 2016-2018. The study included 105 patients with transsphincteric (45.7%), intersphincteric (48.6%), suprasphincteric (3.8%) fistulas and 2 patients with horseshoe fistula (1.9%). 52 people underwent surgery (Group A; 22 women aged 22-55 years and 30 men aged 19-60 years, mean  $39.1 \pm 10.6$  years), while 53 patients underwent PRP (Group B; 16 women aged 22-61 and 37 men aged 21-72, mean  $43.9 \pm 14.2$  years;  $p = 0.06$ ). The total follow-up period for all patients was 12 months.

**Results.** The length of the fistula assessed before the procedure did not differ significantly between the groups: in group A it was  $32.2 \pm 10.8$  mm, while in group B it was  $31.9 \pm 15.3$  mm ( $p = 0.91$ ). On day 3 after surgery, the occurrence of wound edema was significantly more frequent in group A compared to group B (80.8% vs. 18.9%;  $p < 0.001$ ). There was also a higher percentage of patients with venous plexus thrombosis (11.5% vs. 0%;  $p = 0.01$ ). In group A, the severity of pain assessed according to the VAS scale was most often rated at 3-4 points ( $n = 28$ ; 53.9%), while in group B the vast majority of patients ( $n = 47$ ; 88.7%) rated their pain as 1-2 points.

Thus, surgical treatment was significantly associated with greater pain symptoms on the 3rd day after surgery ( $p < 0.001$ ). On the 14th postoperative day, in group A the incidence of anal pruritus was significantly more frequent than in group B (13.5% vs. 0%;  $p = 0.005$ ). On the 30th postoperative day in group A there was a significantly higher percentage of patients with wound edema (21.2% vs. 3.8%;  $p = 0.007$ ), anal burning (42.3% vs. 11.3%;  $p < 0.001$ ) and those with deterioration in gas and stool retention (19.2% vs. 0%;  $p < 0.001$ ). Wound exudate (90.4% vs. 100%;  $p = 0.03$ ) and anal pruritus (38.5% vs. 58.5%;  $p = 0.04$ ) were significantly more frequent in patients in group B. On postoperative day 180 in group A there was a significantly higher percentage of patients with abscess (13.5% vs. 1.9%;  $p = 0.03$ ). Compared to group B, anal deformity causing aesthetic defect was also significantly more frequent (17.3% vs. 3.8%;  $p = 0.03$ ) and fistula recurrence (13.5% vs. 0%;  $p = 0.005$ ). Wound exudate (17.3% vs. 71.7%;  $p < 0.001$ ) and anal burning (19.2% vs. 41.2%;  $p = 0.002$ ) were significantly more frequent in group B. In the same period fistula healing rate was much higher in group A ( $n = 37$ ; 71.2%) compared to group B ( $n = 15$ ; 28.3%) ( $p < 0.001$ ).

After 12 months of follow-up, a higher rate of fistula healing was found in group A ( $n = 43$ ; 82.7%) compared to group B ( $n = 19$ ; 35.8%) ( $p < 0.001$ ). Analyzing the time to complete healing of the fistula (Figure 14), the study found that it was significantly shorter in patients in group A (median 4.66) compared to patients in group B (median 6.76) ( $p < 0.001$ ). In both groups, a statistically significant positive correlation was found between the length of the fistula and the time it took to heal the fistula. In group A, the observed strength of dependence was high ( $p < 0.001$ ;  $r = 0.59$ ), while in group B, the observed strength of dependence was average ( $p = 0.01$ ;  $r = 0.35$ ). In group A, a significantly higher percentage of patients avoiding moderate sports activity was

found on day 14 (69.2% vs. 42.3%;  $p = 0.004$ ) and on day 30 after surgery (55.8% vs. 32.7%;  $p = 0.01$ ). There were no differences between the groups 6 months (9.4% vs. 7.7%;  $p = 0.71$ ) and 12 months after surgery (5.8% vs. 7.7%;  $p = 0.74$ ). After 12 months using the multivariate logistic regression model, only the fistula length (OR = 1.08; 95% CI 1.03-1.11;  $p = 0.001$ ) and the PRP procedure (OR = 10.11, 95% CI 3.19-32.04,  $p < 0.001$ ) were attributed to the low rate of fistula healing. This means that the risk of the fistula not healing within 12 months after procedure is more than 10 times greater with PRP compared to surgery.

**Conclusions.** The use of PRP in the treatment of anal fistulas at the present stage of research cannot be an equivalent to other methods used so far. Undoubtedly, the greatest advantage of the method using PRP is the non-invasive aspect of treating anal fistulas. Despite being less effective in reaching a complete healing of the anal fistula, the PRP method may be practical in a certain group of patients. As a result, PRP may be an alternative form of treatment in a certain carefully selected group of patients, such as patients who have been operated on repeatedly with poor results or patients who have already used other forms of treatment, which also did not bring a good therapeutic effect.