

# Analiza reaktivnosti resorbirajućih, neresorbirajućih i bioloških ugradbenih materijala u kirurgiji hernije na modelu štakora

---

Filipović Čugura, Jakša

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:249523>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

Jakša Filipović Čugura

**ANALIZA REAKTIVNOSTI  
RESORBIRAJUĆIH, NERESORBIRAJUĆIH I  
BIOLOŠKIH UGRADBENIH MATERIJALA U  
KIRURGIJI HERNIJE NA MODELU  
ŠTAKORA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2015.



UNIVERSITY OF ZAGREB  
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Jakša Filipović Čugura

**REACTIVITY ANALYSIS OF RESORPTIVE,  
NON-RESORPTIVE AND BIOLOGICAL  
EMBEDDING MATERIAL IN HERNIA  
SURGERY ON THE EXAMPLE OF RATS**

PhD THESIS

Zagreb, 2015



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Jakša Filipović Čugura

**ANALIZA REAKTIVNOSTI  
RESORBIRAJUĆIH, NERESORBIRAJUĆIH I  
BIOLOŠKIH UGRADBENIH MATERIJALA U  
KIRURGIJI HERNIJE NA MODELU  
ŠTAKORA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:  
Prof.dr.sc. August Mijić

Zagreb, 2015.

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Augustu Mijiću na razumijevanju.

Zahvaljujem dr.sc. Ranku Stojkoviću, dr.med.vet., voditelju Pogona laboratorijskih životinja pri Zavodu za molekularnu medicinu Instituta «Ruđer Bošković» na stručnoj pomoći pri radu s laboratorijskim životinjama.

Zahvaljujem prof .dr. sc. Mirku Lojkiću, dr. vet. med., iz Hrvatskog veterinarskog instituta u Zagrebu koji mi je omogućio radni prostor za infektivni materijal i stručnu pomoć.

Zahvaljujem dr.med. Željku Ferenčiću, spec. patologije na pomoći pri analizi mikropatoloških preparata.

Zahvaljujem dr.med. Peri Hrabaču za stručnu statističku analizu podataka i rezultata.

Supruzi Moniki hvala na strpljenju i bezgraničnoj pomoći.

Posvećeno Luki, Niki, Roku i Klari

## **ANALIZA REAKTIVNOSTI RESORBIRAJUĆIH, NERESORBIRAJUĆIH I BIOLOŠKIH UGRADBENIH MATERIJALA U KIRURGIJI HERNIJE NA MODELU ŠTAKORA**

Ova studija je učinjena da bi se analizirao smjer razvoja mrežica od neresorptivnih do bioloških mrežica. Niti jedan do danas korišten materijal ne zadovoljava sve navedene uvjete, no prepoznata su neka mjesta ugradnje i stanja organizma u kojima jedna vrsta materijala ima prednost nad drugom. Tako se pri direktnom kontaktu mrežice s visceralnim organima koriste resorptivne mrežice, a za ugradnju u kontaminirana ili potencijalno kontaminirana područja preporučuju se biološki materijali. Iako je još uvijek najčešće korišten materijal u kirurgiji hernije polipropilen i prošireni politetrafluoretil (e-PTFE), predviđa se kako bi u bliskoj budućnosti biološki materijali mogli imati vrlo veliku ulogu u reparacijama velikih defekata abdominalne stijenke i u dijafragmalnim hernijama.

Cilj istraživanja bio je usporediti tri vrste ugradbenih materijala koji se koriste u modernoj kirurgiji hernije – neresorbirajuće materijale (predstavljene mrežicom TiMesh proizvođača GfE), resorbirajuće materijale (predstavljene kroz mrežicu Vypro II proizvođača Ethicon) i biološke (mrežica Surgisis proizvođača Cook Surgical).

U studiji su prikazani rezultati sumarno i pregledno razmotreni s aspekta promatranih parametara (upala, vaskularizacija, fibroza, odlaganje kolagena, stanična proliferacija i formiranje granuloma) te su donijeti zaključci nastali i od promatranih aspekata interakcije ugrađene mrežice i domaćina. Parametri su razmotreni na način kako bi se rezultati objasnili logički, u smislu slijeda događaja kojima je karakterizirana interakcija organizma domaćina, ugrađenog materijala i posljedica kirurškog zahvata. U ovoj studiji se pokazuje prednost biomaterijala naspram ostalih dviju mrežica u vidu načina stvaranja povoljnog okvira za cijeljenje rane i inkorporaciju ugrađenog materijala, pravilnije odlaganje kolagena, veći intenzitet proliferacije fibroblasta i neovaskularizacije, slabije izražene reakcije stranog tijela i na potvrđenu prednost u inficiranom mediju biomaterijala.

## **REACTIVITY ANALYSIS OF RESORPTIVE, NON-RESORPTIVE AND BIOLOGICAL EMBEDDING MATERIAL IN HERNIA SURGERY ON THE EXAMPLE OF RATS**

This study was performed to analyze the direction of mesh development, from non-resorptive to biological mesh. None of the materials used today meet all these requirements, but some embedding locations and body condition in which one type of material has an advantage over the other have been recognized. Thus, in case of a direct contact of the mesh with visceral organs, resorptive mesh is used, whereas for installation in contaminated or potentially contaminated areas, biological materials are recommended. Although polypropylene and expanded polytetrafluoroethylene (e-PTFE) remain the most commonly used materials in surgery, it is anticipated that in the near future biological materials could have a major role in repairing large defects of the abdominal wall and diaphragmatic hernia.

The aim of the study was to compare three types of embedding materials used in modern hernia surgery - non-resorptive materials (presented with TiMesh manufactured by GfE), resorptive materials (presented with Vypro II mesh manufactured by Ethicon) and biological (Surgisis mesh manufactured by Cook Surgical).

The study presents the results summarized and clearly discussed in terms of observed parameters (inflammation, vascularization, fibrosis, collagen deposition, cell proliferation and granuloma formation) and makes conclusions on the basis of the observed aspects of the interaction between the embedded mesh and host. The parameters are discussed in a way to explain the results logically, in terms of sequence of events, which is characterized by the interaction of the host organism, embedded material and the result of a surgical procedure. This study shows the advantage of biomaterials over the other two types of mesh in terms of the way of creating a favourable framework for wound healing and incorporation of the embedded material, more regular collagen deposition, greater intensity of fibroblast proliferation and neovascularization, less visible foreign body reaction, as well as the confirmed advantage in the infected medium of biomaterials.

## **POPIS KRATICE I OZNAKA**

e-PTFE prošireni politetrafluoretil

PTFE Politetrafluoroetilen

GPRVS giant prosthesis for the reinforcement of the visceral sac

TAPP transabdominalni preperitonealni pristup

TEP totalnu ekstraperitonealnu proceduru

FGF faktora rasta fibroblasta

CFU colony forming units

FBG reakcija na strano tijelo stvaranjem granuloma

VEGF faktor rasta vaskularnog endotela

IL-1, IL-6, IL-8 interleukin 1, 6, 8

TGF- $\beta$  Faktor rasta tumora (prema eng. „tumour growth factor“) beta

MMP-9 metaloproteinaza matriksa 9

PP polipropilen

PBS – puferirana otopina fosfatnih soli (prema engl. „phosphate buffered saline“)

HSS-HRP – prema engl. „High Sensitivity Streptavidin-HRP Conjugate,„

DAB - 3,3'- diaminobenzidin tetrahidroklorid

EtOH - etanol



## KLJUČNE RIJEČI

hernije

ugradbenih materijala -mrežice

kirurgiji

neresorbirajuće

biološke

resorbirajuće

vaskularizacija

fibroza

kolagena

stanična proliferacija

granuloma

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Povijesni pregled ugradbenih materijala u kirurgiji .....	1
1.2. Prvi ugradbeni materijali .....	1
1.3. Plastični ugradbeni materijali .....	2
1.3.1. Polipropilen.....	2
1.3.2. Politetrafluoroetilen (PTFE) .....	3
1.4. Resorptivni materijali .....	3
1.5. Biološki materijali .....	4
1.6. Metode istraživanja i pokazatelji funkcije mrežica .....	5
1.7. Etiologija nastanka hernija .....	8
1.7.1. Povijesni pregled.....	8
1.7.2. Recentne teorije i rizični čimbenici nastanka hernija .....	8
1.7.3. Operativne tehnike liječenja hernija .....	10
1.8. Upotreba mrežica u kirurgiji hernije .....	13
1.8.1. Uvod.....	13
1.8.2. Prednosti ugradnje mrežice.....	13
1.8.3. Nedostaci ugradnje mrežice .....	13
1.9. Budućnost ugradbenih materijala u kirurgiji hernije .....	17
2. MATERIJALI I POSTUPCI .....	18
2.1. Cilj istraživanja.....	18
2.2. Svrha rada .....	18
2.3. Životinje i ugradbeni materijal .....	19
2.4. Korištene ljestvice i markeri.....	22

2.5. Statistička obrada.....	27
3. REZULTATI.....	28
3.1. Dijafragma .....	30
3.2. Ekstraperitonealno .....	42
3.3. Supkutano .....	54
3.4. Želudac .....	66
3.5. Sumarni pregled rezultata prema parametru.....	78
3.6. Rezultati u inficiranom operativnom polju.....	91
3.7. Sumarni pregled rezultata prema lokaciji .....	105
4. RASPRAVA .....	113
5. ZAKLJUČAK .....	119
6. LITERATURA .....	119
7. PRILOZI.....	129
7.1. Sažetak.....	129
7.2. Summary.....	130
8. ŽIVOTOPIS AUTORA.....	131

## **1. UVOD**

### **1.1. Povijesni pregled ugradbenih materijala u kirurgiji**

Povijest ugradbenih materijala u kirurgiji hernije počinje korištenjem zavoja u kompresiji abdominalnog sadržaja. U Francuskoj u 14. stoljeću Guy de Chauliac koristi opasače, s čime nastavlja i Ambroise Pare u vrijeme renesanse. Početkom 19. stoljeća Wutzer koristi drveni čep za okluziju unutrašnjeg ingvinalnog prstena. Krajem 19. stoljeća Bassini razvija vlastitu tehniku operacije ingvinalne hernije koja uklanja potrebu korištenja opasača. Svoje višegodišnje praćenje bolesnika i vrlo nisku stopu recidiva objavljuje u uglednom njemačkom kirurškom časopisu<sup>1</sup>. Krajem 19. stoljeća djeluje i Billroth koji uviđa potrebu za umjetnim materijalom koji bi mogao čvrstoćom i karakteristikama nadomjestiti ljudsko tkivo u operacijama hernije.

### **1.2. Prvi ugradbeni materijali**

Prvi materijal korišten za šivanje bilo je zlato. Koristili su ga stari Grci, Rimljani i kirurzi srednjeg vijeka vjerujući kako je zlato zbog svoje inertnosti u tijelu 'prijatelj prirode'. Početkom 19. stoljeća kirurg Physick koristi olovnu žicu, dok dvadesetak godina kasnije Mettauer i Sims počinju koristiti svilene šavove. Bassini u svojim operacijama također koristi svilene šavove, no njegovi nasljednici se zbog visoke incidencije sepse povezane sa svilom okreću korištenju srebrnih materijala.

Krajem 19. stoljeća (1894. godine) Phelps koristi srebrne navoje u modificiranoj operaciji po Bassiniju<sup>2</sup>. Njegov postupak šest godina kasnije opisuju Witzel i Goepel<sup>3</sup>. Oni su ručno izradili srebrni filigran, što danas smatramo prvom mrežicom. Upotreba ovakvih metalnih mrežica nastavlja se do 60-ih godina dvadesetog stoljeća. Ipak, zbog rigidnosti, nekompatibilnosti i razvoja fibroze sa stvaranjem sinusa počinje potraga za modernijim ugradbenim materijalima. Tental, iako po svojim karakteristikama inertan, uskoro pokazuje slične probleme. Najboljim od korištenih metala pokazao se nehrđajući čelik, međutim rigidnost trbušnog zida, nefleksibilnost materijala i opacitet na rendgenskim slikama dovode konačno do prevage plastičnih materijala u izradi mrežica.

### **1.3. Plastični ugradbeni materijali**

Jedno od najvećih komercijalnih dostignuća 20. stoljeća bilo je otkriće plastike. Prvi široko dostupan plastični materijal bio je najlon. Melick 1942. godine objavljuje rad o korištenju najlonskog konca u herniologiji<sup>4</sup>. U usporedbi s najlonom, svila pokazuje učestaliji razvoj sepse, reakcije stranog tijela i stvaranja sinusa, te je najlon polako u potpunosti zamjenjuje. Aquaviva i Bounet objavljuju svoja iskustva u korištenju plastičnih mrežica u Francuskoj<sup>5</sup>. S vremenom se pokazuju nedostaci najlona kao ugradbenog materijala, posebice gubitak tenzilne snage uslijed hidrolize kao i nužnost odstranjenja takvih mrežica u uvjetima infekcije. Tako se nastavlja potraga za prikladnijim ugradbenim materijalima.

#### *1.3.1. Polipropilen*

Novi poliolefini spoj Merlex počeo se reklamirati sredinom 20. stoljeća kao polimer vrlo dobrih karakteristika. Mogao se izvući u monofilamentne niti, bio je čvrst, inertan, otporan na kidanje i visoke temperature. Francis C. Usher uvidio je izvanredne karakteristike ovog polimera i zatražio da se po njegovim vlastitim specifikacijama izradi mrežica za korištenje u kirurgiji<sup>6</sup>. Zatim je provodio pokuse na životinjskim modelima kako bi utvrdio optimalnu debljinu, tenzilnu snagu, veličinu pora i rastezljivost nove mrežice. Mrežice je ugrađivao u sterilne ili kontaminirane defekte trbušnog zida, toraksa i ošita pasa. Za razliku od svih do tada korištenih materijala Merlex se, zahvaljujući velikim porama, uspješno ugrađivao unatoč uvjetima lokalne infekcije.

1962. godine počelo je korištenje polipropilena, novog plastičnog materijala s poboljšanim karakteristikama. Od njega su napravljene mrežice čvrstih rubova, rastezljive u dva smjera, koje su se mogle oblikovati prema potrebama kirurga i brzo su se integrirale u ljudski organizam. U tkivu su potakle inicijalnu upalnu reakciju s kasnijom fibrozom, što je dodatno očvrstnulo početni defekt.

Francis Usher nije zaslužan samo za direktnu izradu i korištenje prve moderne mrežice u kirurgiji hernije, već i za niz tehničkih inovacija. On je prvi predložio premoštavanje defekta umjesto dotadašnjeg ojačavanja tkiva u području oko defekta, omogućujući na taj način oporavak tkiva bez tenzije. On je također naglasio kako mrežica mora biti 2-3 centimetra veća od samog defekta te zašivena za okolno tkivo s dva reda polipropilenskog konca.

1939. godine u Engleskoj je sintetiziran polimer etilen glikola i tereftalske kiseline. Pod nazivom Mersilene i Dacron koristili su ga Wolstenholme (1956), a kasnije Rives (1967), Stoppa (1969) i Wantz (1989). Iako reklamiran zbog gipkosti i adherencijskih karakteristika, većina kirurga preferirala je monofilamenti polipropilen prvenstveno zbog njegove veće otpornosti na infekciju. Korištenje Dacrona bilo je povezano s aktivacijom komplementa i upalnim odgovorom posredovanim makrofagima.

### *1.3.2. Politetrafluoroetilen (PTFE)*

Teflon odnosno multifilamentni politetrafluoroetilen prvi je put korišten u kirurgiji hernije 1959. godine. Du Pont počinje koristiti teflon zbog njegove inertnosti, no ubrzo su se uvidjeli i nedostaci: slaba integracija u tkivo domaćina, mala tenzilna snaga i slabo odolijevanje infekcijama.

Pet godina kasnije Oshige, djelujući na proces proizvodnje politetrafluoroetilena, mijenja njegove karakteristike. Dobiveni proizvod, prošireni tetrafluoroetilen (ePTFE), jednolike je građe, sadrži pore i vrlo je čvrste strukture. 1975. godine Gore oblikuje vaskularnu protezu od proširenog tetrafluoroetilena, a 1980. godine počinje njegova uporaba u kirurgiji hernije. Prošireni tetrafluoroetilen korišten je pretežno za intraabdominalnu ugradnju prvenstveno zbog stvaranja male količine adhezija. Incidencija ileusa, stvaranja fistula i apscesa bila je manja u usporedbi s polipropilenom.

Slaba ugradnja tih mrežica pripisuje se malim porama i odsutnost tkivne reakcije zbog čega je došlo do razvoja kompozitnih materijala s vanjskim slojem od polipropilena ili titana.

## **1.4. Resorptivni materijali**

Glavna karakteristika resorptivnih materijala je njihova hidroliza pod utjecajem enzima u organizmu. Osnovu im čini poliglikolna kiselina, a dolaze u obliku mono ili polifilamentnih niti. Počeli su se koristiti u kirurgiji 70-ih godina prošlog stoljeća, uglavnom za izradu kirurških konaca. Prednost resorptivnih materijala je njihova dobra tolerancija u tkivima i slabo stvaranje priraslica, međutim nisu postojani u uvjetima lokalne infekcije.

Danas se od resorptivnih materijala izrađuju različite vrste visceralnih proteza, kirurške mrežice, stapleri i klipovi. Novijeg su datuma djelomično resorptivni ugradbeni materijali,

nastali kombinacijom resorptivnih materijala s vanjske i neresorptivnih s unutarnje strane. Na taj se način željela postići kombinacija dobre integracije u tkivo domaćina s postojanošću i čvrstoćom osnovnog materijala.

## **1.5. Biološki materijali**

Potruga za idealnim ugradbenim materijalom nastavila se intenzivno zadnjih petnaest godina, kada nova tehnološka dostignuća omogućuju i razvoj novih materijala. Materijali koji se dobivaju preradom tkiva postaju popularni u kirurgiji zbog svoje biokompatibilnosti i sposobnosti ugradnje u okolno tkivo. Koriste se pogotovo za reparaciju ventralnih incizijskih hernija. Nakon ugradnje bilo kojeg sintetičkog materijala događa se upalna reakcija koja traje i nekoliko godina nakon implantacije ukazujući na trajno oštećenje tkiva<sup>7</sup>. Materijali koji se dobivaju preradom tkiva (submukoza tankog crijeva svinje, dermalni kolagenski graftovi) dobro se integriraju u tkivo domaćina i pokazuju minimalnu upalnu reakciju i reakciju stranog tijela<sup>8,9</sup>. Nakon reparacije ventralnih incizijskih hernija na životinjskim modelima, ta vrsta materijala pokazuje bolju rezistenciju prema bakterijskim infekcijama u usporedbi sa sintetičkim mrežicama.

Materijali koji nastaju preradom tkiva dobivaju se na nekoliko načina, procesima koje zovemo tkivni inženjering. Tkivni inženjering definiran je kao „interdisciplinarno područje koje koristi metode inženjeringa i bioloških znanosti u stvaranju supstitucijskih materijala koji se integriraju u tkivo domaćina“<sup>10</sup>. Tri su glavna pristupa u tkivnom inženjeringu. Prvi pristup je in situ regeneracija korištenjem biokompatibilnih materijala, odnosno ugradnja bioloških prijenosnika ili faktora rasta s namjerom poticanja stanične proliferacije i regeneracije tkiva. Drugi pristup je ugradnja stanica unutar bioloških prijenosnika ili matriksa, dok se u trećem pristupu koriste in vitro dobivene stanične kulture nasadene na sintetički ili biološki prijenosnik.

Iako je polipropilen još uvijek najčešće korišten materijal u kirurgiji hernije, predviđa se kako bi u bliskoj budućnosti biološki materijali mogli imati vrlo veliku ulogu u reparacijama velikih defekata abdominalne stijenke i dijafragmalnim hernijama. Lokalna primjena faktora rasta, kao jedna od metoda korištenih u tkivnom inženjeringu, mogla bi se pokazati vrlo korisnom za aktivaciju i proliferaciju stanicu na mjestu operacije hernije te na taj način dodatno učvrstiti abdominalnu stijenku.

## **1.6. Metode istraživanja i pokazatelji funkcije mrežica**

O poželjnim i nepoželjnim svojstvima mrežica najviše se naučilo tijekom uspješnih (a možda i više tijekom neuspješnih) kirurških zahvata reparacije hernija u ljudi, kao i na različitim animalnim modelima. Pokazalo se naime da su manje životinje poput štakora, zečeva i zamoraca pogodnije za proučavanje svojstava mrežice poput upalne reakcije i biokompatibilnosti, dok su veće životinje poput svinja, pasa i ovaca pogodnije za modele funkcije i elastičnosti<sup>11</sup>. Budući da se ovo istraživanje temelji upravo na animalnom modelu, ukratko će biti prikazani rezultati prethodnih ispitivanja na životinjama. Ovdje se neće detaljnije ulaziti u objašnjavanje animalnih modela hernije kao ni operativnih pristupa jer to nije tema ove radnje. Određeni molekularni mehanizmi poput odnosa kolagena I i kolagena III<sup>12</sup> te aktivnosti određenih metaloproteinaza (osobito tipova 2, 8 i 13)<sup>13</sup>, za koje se smatra da imaju ključnu važnost u nastanku, cijeljenju i ponovnoj pojavi i hernija<sup>14</sup> i drugih defekata<sup>15</sup>, također izlaze iz teme ovog rada.

Ispitivanja **na velikim životinjama** išla su u smjeru definiranja najpoželjnije kirurške tehnike kao i poželjnog tipa mrežice. Ispitivanje na svinjama<sup>16</sup> tako nije pronašlo razliku između klasičnog i laparoskopskog pristupa korištenjem mrežice Gore-Tex Dualmesh Biomaterial. Druga ispitivanja na istom modelu dovela su do daljnjih otkrića – poliesterske mrežice obložene kolagenom pokazuju manje adhezije od polipropilenskih<sup>17</sup>, ali su isto tako pokazale slabiju kontrakciju i manju čvrstoću od polipropilenskih (potonje se odnosi na poliesterske mrežice bez kolagena)<sup>18</sup>. Među mnogim sličnim studijama koje su ispitivale različite vrste mrežica na svinjskom<sup>19,20</sup> ili psećem<sup>21</sup> modelu, osobitu pažnju privlači koncept usporedbe mrežice izrađene od alogenog biomaterijala sa sintetičkim mrežicama poput onih izrađenih od Gore-Texa<sup>22</sup>. Pokazalo se da su, 3 i 9 mjeseci po ugrađivanju, različite vrste mrežica usporedive po kriterijima rekurencije, rastezljivosti, adhezije, biomehaničke postojanosti, dok je po kriteriju vaskularizacije mrežica načinjena od alogenog acelularnog dermalnog matriksa bila superiorna sintetičkoj mrežici.

Ispitivanja **na malim životinjama** koriste se za nešto drugačije aspekte ove problematike od onih provedenih na velikim životinjama. Ipak, određeni rezultati pokazali su se održivima u oba modela, što je od važnosti za naše istraživanje jer demonstrira mogućnost generalizacije rezultata s modela malih životinja na model velikih životinja, a time i čovjeka. Tako se pokazalo da i na takvom modelu biorazgradive mrežice (humani acelularni dermalni matriks i biorazgradivi svileni fibroin) imaju određenih prednosti pred polipropilenskom mrežicom,



osobito u smislu manjeg ožiljkivanja i adhezije i brže regeneracije tkiva<sup>23</sup>. Na štakorskom modelu utvrđeni su i drugi koncepti koji bi se mogli pokazati korisnima u primjeni u ljudi – oblaganje polipropilenske mrežice titanijem nije pokazalo pozitivne učinke<sup>24</sup>, a polipropilenska mrežica pokazala se inferiornom mrežici PTFE obloženoj celulozom<sup>25</sup>. Također, modeli na zamorcima pokazali su da se adhezija može učinkovito spriječiti oblaganjem polipropilenskih mrežica Allodermom<sup>®26</sup> ili kompleksom kolagena i glikozaminoglikana<sup>27</sup>. Daljnje studije većeg broja mrežica na štakorskom modelu u kojem su mrežice postavljane intraperitonealno, s izravnim kontaktom s visceralnim organima pokazale su da kompozitne mrežice s kolagenom i one obložene s celuloznom hijaluronatom imaju najmanji stupanj adhezije, a pokazuju najjaču inkorporaciju mrežice na mjesto ugradnje i najveću tenzilnu snagu, tj. kapacitet opterećenja po jedinici površine<sup>28</sup>.

Pored materijala od kojega su mrežice izrađene, iskustvo je pokazalo da mnogi drugi parametri imaju bitan utjecaj na prije spomenute poželjne parametre koje bi mrežica morala zadovoljavati. Na temelju nekoliko preglednih radova koji izvrsno prikazuju ovu problematiku (osobito Brown i suradnici<sup>29</sup>), kratko će se prikazati najvažniji parametri koji utječu na performanse mrežica:

- **Tenzilna snaga** odnosno napetost abdominalnog zida ili druge šuplje strukture ovisi o tlaku u strukturi, debljini njezine stijenke i njezinoj veličini, tj. promjeru šupljeg organa. Istraživanja su pokazala da najveći tlak koji mrežice moraju podnijeti iznosi oko 180 mm Hg i pojavljuje se pri radnjama poput kihanja i defekacije, kada je intraabdominalni tlak najviši. Praktički sve mrežice koje se nalaze na tržištu i sve koje su korištene u ovom istraživanju zadovoljavaju taj parametar<sup>30</sup>.
- **Veličina otvora** u mrežici značajna je iz najmanje tri razloga. Prvo, mrežica s većom veličinom pora biti će lakša od mrežice načinjene od identičnog materijala, ali s manjom veličinom pora. Drugo, razmak između pora izravno utiče na prerastanje granulomskog tkiva između individualnih niti mrežice. Stoga će u mrežici s manjim porama granulomsko prerastanje i fibroza biti jače izraženi nego u mrežici s većim porama. Konačno, otvor među porama mrežice mora biti najmanje 75 μm jer u suprotnom neće biti moguće urastanje kolagena i krvnih žila te migracija stanica<sup>31</sup>.
- **Težina mrežice**, kako je već prije opisano, ovisi o vrsti i debljini niti od kojih se sastoji, kao i o veličini pore. Gušće (i teže) mrežice dovest će do intenzivnije tkivne reakcije sa svim pozitivnim i negativnim posljedicama – doći će do bržeg zarastanja ali i većeg ožiljka, manje elastičnosti i izrazitije boli. Veća otpornost težih mrežica prema

vršnim vrijednostima intraabdominalnog tlaka svakako je pozitivna osobina, ali se pokazala nepotrebnom. Naime, u kliničkim ispitivanjima i teoretskim radovima pokazalo se da u svakodnevnoj praksi nema objektivne potrebe za mrežicama tako velike snage te da je početna procjena o potrebi jakosti mrežice bila pogrešna, što je dovelo do nepotrebno velike težine i složenosti prvih mrežica za koje se danas ponekad upotrebljava izraz „overengineered“<sup>32</sup>.

- **Biokompatibilnost** je kompleksna osobina svakog sintetičkog materijala koja se odnosi na postupak kojim strani materijal biva prihvaćen od organizma domaćina te na popratne reakcije organizma na takav materijal - u ovom slučaju mrežicu. Iako su moderne mrežice fizikalno i kemijski potpuno inertne, mehanizam kojim se integriraju u tkivo značajno se razlikuje od uobičajenog odgovora organizma na ozljedu te pored inicijalne upalne reakcije uključuje kasniju fibrozu i formiranje granulomskog tkiva<sup>33</sup>. Iako intenzitet upalne reakcije izravno korelira s količinom nastalog vezivnog tkiva<sup>34</sup>, veća količina veziva ne mora nužno implicirati i bolje zarastanje i veću čvrstoću nastalog tkiva, nego može negativno utjecati na čvrstoću ožiljka i okolnog abdominalnog zida<sup>35,36</sup>. Reakcija organizma na strani materijal pritom manje ovisi o tipu materijala, a više o njegovoj količini. Ovo ponovno naglašava vrlo važnu ulogu veličine pore (te posredno težine mrežice i količine alogenog materijala) na integraciju u tkivo.
- **Elastičnost** je daljnja važna osobina mrežice jer omogućava normalno funkcioniranje implantata u okruženju abdominalnog zida koji neprestano mijenja svoj oblik i napetost. Elastičnost svake strukture, pa tako i abdominalnog zida izražava se u postocima. Pri normalnim vrijednostima intraabdominalnog tlaka, zdravi abdominalni zid pokazuje elastičnost od oko 38%<sup>30</sup>. Očekivano, lakše mrežice imaju veću elastičnost (do oko 35%) koja je značajno bliža elastičnosti abdominalnog zida, u usporedbi s težim mrežicama čija elastičnost često ne prelazi 10%. Bitno je uočiti da se elastičnost mora kretati u okvirima koji su usporedivi s elastičnošću abdominalnog zida, tj. ni premala ni prevelika elastičnost nisu poželjne osobine mrežice<sup>37</sup>.
- **Stezanje** mrežice posljedica je procesa stvaranja ožiljka pa se ožiljak steže na površinu koja odgovara oko 60% inicijalne površine rane. Postoje različita mišljenja o stezanju mrežica s obzirom na njihovu težinu<sup>38</sup>, odnosno veličinu pora, ali mrežice s većim porama pokazuju slabiju tendenciju savijanja nakon ugradnje, pa na taj način poboljšavaju izgled za oporavak<sup>39</sup>. Ta osobina bit će dodatno razmotrena i kasnije, pri opisivanju komplikacija ugradnje mrežica.

## **1.7. Etiologija nastanka hernija**

### *1.7.1. Povijesni pregled*

Uspješno liječenje hernija nije bilo moguće bez dobrog poznavanja anatomije prednjeg trbušnog zida i ingvinalnog područja kao ni bez uvida u uzroke nastajanja i recidiva hernija. Prva saznanja o nastanku i liječenju hernija datiraju iz najranijih vremena. Rimski enciklopedist A.K.Celsus još je u prvom stoljeću prije Krista opisao sadržaj kilne vreće i promjene kod hidrocele. Galen u drugom stoljeću smatra kako do hernije dolazi uslijed cijepanja peritoneuma, a kao rezultat tog cijepanja nastaje istežanje fascija i mišića koji se nalaze iznad oštećenog dijela. U sedmom stoljeću Paul od Aegine opisuje kilu, a drži kako je jedini razlog njezina nastanka vezan uz prisutnost testisa u tom području. Smatra kako kila ne može biti posljedica cijepanja peritoneuma, već da nastaje u procesu njegova naprežanja. To mišljenje dijeli i Guy de Chauliac u svom radu „Hirurgia magna“ iz 1363. godine. U 18. stoljeću i Morgagni zastupa isto stajalište, a dilema oko cijepanja peritoneuma i nastajanja kila definitivno je razriješena radovima Ruyscha i Petita. Prvo prepoznavanje femoralne hernije pripisuje se Guy de Chauliacu, a Cooper u svojem radu iz 1807. godine govori o nastanku i mogućem liječenju femoralnih hernija. Kongenitalnu herniju prvi je opisao Pott u 18. stoljeću, a kasnije i braća Hunter. Prve embrionalne studije o nastanku kongenitalnih hernija provodio je John Hunter. Ambroise Pare prvi je 1579. godine opisao dijafragmalnu herniju, a istu je herniju 1761. godine opisao i Morgagni.

### *1.7.2. Recentne teorije i rizični čimbenici nastanka hernija*

Prve teorije nastanka hernija temeljile su se isključivo na anatomskim poremećajima, bilo traumatskog ili kongenitalnog podrijetla. Nastanak ingvinalne hernije povezan je s perzistentnim vaginalnim procesusom te čini temelj kongenitalnoj teoriji. Sakularna teorija, nastala početkom dvadesetog stoljeća, čiji je začetnik Russel, zastupa mišljenje kako je svaka hernija u patološkom smislu stečena, a prisutnost peritonealnog divertikuluma neophodan je za nastanak hernije. Recidiv hernije smatran je isključivo pogreškom kirurga.

Keith 1924. godine ističe kako i drugi sisavci imaju perzistentni vaginalni procesus, no kod njih je hernijacija rijetkost. Mišljenja je kako uspravni položaj pridonosi nastanku ingvinalne hernije, no ipak ne može objasniti visoku incidenciju hernija kod djece. Naglašava također

ulogu oslabljenog vezivnog tkiva i životne dobi s nastankom hernija. Harrison smatra kako je glavni problem prilikom nastanka hernije u transverzalnoj fasciji i njezinoj slabosti da se odupre povećanom intraabdominalnom tlaku.

Razvojem biologije i temeljnih medicinskih znanosti u drugoj polovici dvadesetog stoljeća sve se veća važnost u etiologiji nastanka hernija pridaje biološkim faktorima. Wirtschafer i Bentley 1964. godine naglašavaju kako defekti u sazrijevanju kolagena mogu dovesti do hernijacije kod štakora te da se na sličan način mogu objasniti i kongenitalne hernije kod ljudi<sup>40</sup>. Slijedi niz studija koje donose detaljne dokaze o kvalitativnim i kvantitativnim nedostacima kolagena uglavnom u pušača<sup>41,42,43,44</sup>. Zaključeno je kako su kod navedene skupine bolesnika hernije manifestacija sistemske bolesti vezivnog tkiva.

Osim strukturnih promjena kolagena, važan je i omjer tipova kolagena. Kolagen tipa I i tipa III čine 95% ukupnog kolagena, s tim da kolagena tipa I ima četiri puta više. Friedmanova studija<sup>45</sup> prva je pokazala značajno manji omjer kolagena tipa I i III kod bolesnika s ingvinalnom hernijom. Fibroblasti iz kože bolesnika pokazuju dvostruko veću gensku ekspresiju za tip III kolagena nego kod zdravih pojedinaca, a onemogućeno je unakrsno povezivanje s kolagenom tipa I. Kao rezultat nastaju tanka, slaba i lako lomljiva kolagenska vlakna.

Cannon i Read 1981. godine opisuju pojačanu elastolitičku aktivnost sa smanjenom aktivnošću alfa-1-antitripsina kod bolesnika s emfizemom i ingvinalnom hernijom<sup>46</sup>.

Tkivne metaloproteaze su enzimi koji razgrađuju komponente izvanstaničnog matriksa. Prisutni su u ranama, područjima zahvaćenim artritismom, cirozom i malignim bolestima. Jackson je 1996. godine<sup>47</sup> prvi opisao pojačanu aktivnost ovih enzima u bolesnika s hernijama, što je i naknadno potvrđeno<sup>48,49</sup>.

Duhanski dim snažno je povezan s nastankom više različitih bolesti i karcinoma. Sinteza kolagena u fibroblastima kože in vitro smanjena je pod utjecajem duhanskog dima. Koža pušača sadrži znatno više metaloproteinaza i manje njihovih inhibitora nego koža nepušača, čime se objašnjava njezino prerano starenje i nastanak bora. S bzirom na to da je učinak duhanskog dima sistemski, dolazi do slabljenja i propadanja vezivnog tkiva u čitavom organizmu<sup>50</sup>.

Poznata je obiteljska sklonost nastanku ingvinalne hernije. Studija provedena u Kini na 280 obitelji s indirektnim ingvinalnim hernijama ukazuje na autosomno dominantno nasljeđivanje s varijabilnom penetracijom<sup>51</sup>. Brojne bolesti vezivnog tkiva nastaju zbog genetskih mutacija. Takve su bolesti dislokacija kuka u djetinjstvu, homocistinurija, kongenitalna elastoza,

Marfanov i Ehlers-Danlosov sindrom. Kod svih navedenih bolesti prisutna je i visoka incidencija multiplih i obiteljskih hernija<sup>52</sup>.

Zadnjih godina puno se pažnje u etiologiji nastanka hernije pridaje lijekovima. Pokazalo se da inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima utječu na ekspresiju kolagena tako što blokiraju signalne putove u mitohondrijima, a postavlja se sumnja da utječu i na aktivnost metaloproteinaza, TNF, citokina i interleukina. U tom su kontekstu su nedavno takvi antihipertenzivi imenovani važnim uzrokom recidiva nakon operativnog liječenja ingvinalne hernije<sup>53,54</sup>. Blokatori kalcijevih kanala pokazali su i neovisnu povezanost s razvojem aneurizme abdominalne aorte<sup>55</sup>. Inhibitori dušičnog oksida povećavaju ekspresiju metaloproteinaze MMP-9 u stijenci aorte, povećavajući tako mogućnost nastanka aneurizme sa ili bez koincidentalne hernijacije<sup>56</sup>. Poznato je kako nedostatak ili nedovoljna aktivnost inzulina kod dijabetičara oštećuje intermolekularni transport kroz stanicu i usporava zacjeljivanje rana<sup>57</sup>.

Zaključno - nastanak i recidiv hernija vezani su uz brojne poremećaje na razini strukture, vrste i omjera kolagena, naslijeđe, životne navike, dob bolesnika i lijekove koje uzima, zbog čega je nužno ne samo optimalno liječenje hernija uz minimalnu traumu tkiva, već i prevencija uslijed poznatih rizičnih čimbenika.

### *1.7.3. Operativne tehnike liječenja hernija*

Razvoj operativnih tehnika pratio je napredak u poznavanju anatomije hernije. Otvaranje fascije vanjskog trbušnog zida, postupak koji je u Americi razvio Henry O. Marcy, važan je napredak u operativnom liječenju hernije. Taj postupak omogućio je visoko podvezivanje kilne vreće i na taj način otvorio put za reparaciju transverzalne fascije Hasselbachovog trokuta. Lucas Championniere je 1881. godine učinio inciziju fascije vanjskog kosog trbušnog mišića i ostavio je otvoren ingvinalni kanal, omogućivši time prilaz kilnoj vreći i preciznije definiranje direktne od indirektno hernije.

Ferguson je 1899. godine predložio obično podvezivanje kilne vreće. On je, uz visoku ligaturu koristio i šavove na unutrašnjem kosom trbušnom mišiću. Navedeni postupak kasnije je korišten za korekciju kongenitalnih hernija kod djece.

Zatvaranje transverzalne fascije na razini unutrašnjeg ingvinalnog prstena ili čitavom dužinom stražnjeg ingvinalnog zida dalje je unaprijedilo poslijeoperacijske rezultate.

Zatvaranje unutrašnjeg ingvinalnog prstena posebno su naglasili Bassini 1887. godine i Halsted 1890. godine.

Začetnik modernog doba u kirurgiji hernije je talijanski kirurg Eduardo Bassini (1844-1929). Primjena kombiniranih tehnika otvorila je mogućnost Bassiniju da uspješno uvede vlastiti operativni postupak. Njegov prijedlog nije bio da se obliterira ingvinalni kanal, već da se on anatomski očuva uz rekonstrukciju vanjskog ingvinalnog prstena zajedno s prednjim i stražnjim zidom. Predložena metoda u sebi nosi brojna originalna rješenja: rekonstrukciju kosog pravca ingvinalnog kanala, upotrebu transverzalne fascije, bilateralnu herniotomiju, intervenciju kod kriptorhizma i upotrebu pojedinačnih šavova. Nedugo nakon Bassinija, njegov su operativni postupak promijenili njegovi učenici te prestaje interes za njegovo korištenje. Ipak, temelj danas vrlo popularne i uspješne Shouldice metode upravo je Bassinijev *triple layer* koncept. Poslijeoperacijsko praćenje bolesnika i izvješćivanje o neposrednim i kasnim rezultatima također se vezuju uz Bassinija<sup>58</sup>.

Halstedov prijedlog operativnog liječenja preponske kile sastojao se u dislokaciji spermatične vrpce iznad duplikature fascije vanjskog kosog trbušnog mišića. On je, slično Bassiniju, vodio računa o jačini i reparaciji medijalne strane prema pubičnoj kosti, pogotovo ako je zajednička tetiva bila slaba.

Upotrebu ligamenata u operaciji ingvinalnih hernija prvi je predložio Cooper. Ruggi je 1892. godine predložio visoku ligaturu i zatim šavove između Cooperovog ligamenta i ruba preponske sveze. To je tehnika koju je kasnije prihvatio Moschcowitz, a Lotheissen je, u pokušaju da riješi problem recidiva kod žena, prišio mišić za pubični ligament. Bassini je 1884. godine predložio upotrebu donjeg ili femoralnog pristupa, a tu je metodu kasnije razradio Fabricius. Veliku ulogu u kirurgiji ingvinalnog područja imao je i McVay (1911-1987). Taj je poznati kirurg i anatom iz Chicaga ponovno skrenuo pozornost na upotrebu stražnjeg ingvinalnog zida i Cooperovog ligamenta kao osnove za reparaciju ingvinalne hernije.

Daljnji napredak u operativnom liječenju hernije omogućen je upotrebom gornjeg preperitonealnog pristupa. Gornji ili transabdominalni pristup u kombinaciji s Bassinijevom tehnikom opisao je La Roque 1919. godine. Srednji pristup kroz lineu albu bez otvaranja peritoneuma predložio je Cheatle 1920. godine. Njegov postupak je ubrzo napušten da bi ponovo ušao u praksu 15 godina kasnije radovima A.K.Henrya. Engleski kirurg McEvedy modificira Henryjevu metodu koristeći jednostrani kosi pristup koji ide i u lateralni dio fascije pravog trbušnog mišića odvajajući transverzalnu fasciju koja je ispod, povlačeći mišić

medijalno, pa tako prilazi femoralnoj kili s gornje strane kroz preperitonealni pristup. U isto vrijeme u Americi djeluju Musgrove i Mc Cready, predlažući slična operativna rješenja. Na temelju dotadašnjih iskustava Nyhus, Condon i Harkins predlažu prilagođeni preperitonealni pristup, koji je i danas poznat po njima. Oni su, umjesto dotadašnjeg korištenja ingvinalnog ligamenta u reparaciji predložili ileopubični trakt. Read modificira navedeni pristup na taj način što poslije otvaranja fascije pravog trbušnog mišića ima gotovo transverzalni pristup koji omogućuje bolji uvid u čitavo ingvinalno područje.

Osim za razvoj Merlex mrežice, Francis Usher zaslužan je i za niz tehničkih inovacija na području kirurgije hernije. Umjesto dotadašnjeg *overlay* pojačanja šavova, Usher je predložio *inlay tension-free* reparaciju. Prilikom reparacija incizijskih hernija stavljao je proteze duboko u muskulaturu. Savjetovao je i profilaktičko postavljanje Merlex implantata bolesnicima s visokim rizikom dobivanja incizijske hernije nakon laparotomije. Uveo je prednji preperitonealni pristup za nadomještanje oslabljene fascije transverzalnog mišića u ingvinalnom kanalu.

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća Stoppa je usavršio Usherove tehnike i razvio nekoliko vlastitih ideja koje su ušle u široku uporabu. On je pokazao kako velike mrežice postavljene preperitonealno ostaju fiksirane na mjestu postavljanja zbog velikog intraabdominalnog tlaka. Na taj način trajno se zatvara kilni otvor, a mrežica ostaje na mjestu bez potrebe prišivanja za abdominalni zid. Stoppina iskustva sa GPRVS (*giant prosthesis for the reinforcement of the visceral sac*) pokazala su se ključnima devedesetih godina prošlog stoljeća, kada su laparoskopičari preuzeli GPRVS principe u svojim metodama rada.

Laparoskopski zahvati počeli su se izvoditi početkom 20. stoljeća, najprije u obliku dijagnostičkih a kasnije i terapijskih zahvata. Prvu laparoskopsku adheziologiju izveo je Fervers 1933. godine. Otkriće koje je dovelo do široke primjene laparoskopije u različitim vrstama operacija jest kompjuterska videokamera. Prvi pokušaji laparoskopske operacije s prostetskim čepovima nisu bili uspješni zbog nedovoljne intraperitonealne fiksacije. Arregui<sup>59</sup> je 1993. godine primijenio Stoppine GPRVS principe koristeći transabdominalni preperitonealni pristup (TAPP). Iste godine McKernan i Laws koriste totalnu ekstraperitonealnu proceduru (TEP) koju danas koristi većina laparoskopičara. U ingvinalnoj regiji laparoskopski pristup vrlo je koristan kod bilateralnih i rekurentnih hernija jer se obje strane mogu operirati u isto vrijeme. I na drugim lokacijama laparoskopija se pokazala kao vrlo korisna i danas najčešće korištena metoda. Neke od prednosti laparoskopije su kraće

vrijeme oporavka, manja postoperativna bol i manja incizija, no ne treba zaboraviti značajan broj komplikacija i ozljeda povezanih s laparoskopskim operacijama<sup>60</sup>.

## **1.8. Upotreba mrežica u kirurgiji hernije**

### *1.8.1. Uvod*

Prilikom reparacije ingvinalne hernije koriste se uglavnom sintetički materijali. Otvorenu tension-free metodu uveo je Lichtenstein 1984. godine. Ova metoda, kao i njene kasnije modifikacije pokazala se vrlo učinkovitom u liječenju ingvinalne hernije, a incidencija recidiva vrlo je niska i kreće se oko 1%<sup>61</sup>.

Za reparaciju ventralne incizijske hernije korišteni su i sintetički i biološki materijali s različitim uspjehom ovisno o operativnoj tehnici i vrsti korištenog materijala. Incidencija recidiva kreće se oko 10%, no značajno je niža nego prilikom reparacija u kojima se ne koristi nikakav ugradbeni materijal<sup>62</sup>.

Kongenitalne i stečene dijafragmalne hernije kirurški su liječene sintetičkim materijalima koristeći klasični ili laparoskopski pristup. Za reparaciju kongenitalnih dijafragmalnih preporučeni materijal je politetrafluoroetilen<sup>63</sup>. Kližuće hijatalne, paraezofagealne i traumatske hernije operacijski se liječe sintetičkim ugradbenim materijalima i primarnom reparacijom<sup>64</sup>.

### *1.8.2. Prednosti ugradnje mrežice*

Glavna prednost korištenja mrežica u reparaciji hernija je značajno smanjena incidencija recidiva. Na taj način vraća se funkcionalnost i snaga ranije oslabljene stijenke, skraćuje se vrijeme oporavka, povećava se sposobnost za rad i kvaliteta života.

### *1.8.3. Nedostaci ugradnje mrežice*

Korištenje mrežica dovelo je do značajnog smanjenja recidiva, pa tako npr. Kark i suradnici navode samo jedan slučaj recidiva na 909 primarnih hernija operiranih u dnevnoj bolnici<sup>65</sup>. Ipak, brojne su akutne i kronične komplikacije vezane uz ugradnju prostetskog materijala u



ljudski organizam. Vrsta i težina komplikacije ovise o korištenom materijalu i operativnoj tehnici, kao i o čimbenicima vezanim uz bolesnika i operatera.

Slijedi kratki pregled mogućih komplikacija pri ugradnji mrežice:

- **Serom.** Pojava seroma vezana je upalnu reakciju koju mrežica izaziva u tkivu u koje je ugrađena. Posljedično, biološke mrežice kod kojih je ova reakcija znatno manje izražena rjeđe dovode do ove komplikacije. Veličina pora mrežice također ima učinak na učestalost pojave seroma, koja je manja u mrežica s većim porama<sup>66</sup>. Prema vlastitom iskustvu i literaturnim navodima<sup>67</sup> moguće je zaključiti da je incidencija pojave seroma manja kod upotrebe mrežica s većim porama. Metoda fiksacije mrežice (kako bi se smanjila vjerojatnost recidiva) nije se pokazala povezanom s incidencijom seroma<sup>68</sup>, a isto je moguće zaključiti i za težinu mrežice<sup>69</sup> i operativni pristup<sup>70</sup>.
- **Hematom.** Pojava hematoma u pravilu se smatra jednostavnom komplikacijom koja prolazi sama od sebe i ne traži posebno liječenje<sup>71</sup>, iako postoje iznimke koje potvrđuju ovo pravilo<sup>72</sup>. U prospektivnom istraživanju koje je trajalo 5 godina i uključivalo više od 1000 operacija hernije, Malik i suradnici opisuju relativno nisku incidenciju seroma (2%), kao i hematoma (1,07%) sa zanemarivim udjelom ovih komplikacija koje su zahtijevale evakuaciju<sup>73</sup>. U metaanalizi koja je uključivala 10 randomiziranih i 2 komparativna ispitivanja pacijenata s hernijom i u kojoj su uspoređene tehnike otvorenog preperitonealnog pristupa i Lichtensteinova tehnika, pokazalo se da je incidencija hematoma nešto veća, u ukupno 76 od promatranih 2488 ispitanika, tj. 3,05%<sup>74</sup>.
- **Infekcije.** Infekcije (uz posljedično moguće daljnje kompliciranje apscesom) su svakako jedna od najvažnijih komplikacija povezanih s upotrebom mrežica u kirurgiji općenito. S obzirom na njihovu važnost bit će kratko razmotreni različiti aspekti vezani uz pojavu infekcije kao komplikacije postavljanja mrežice u kirurgiji hernije. Incidencija infekcija kreće se od 1% do 8%<sup>75</sup>, a u literaturi su opisani slučajevi pojave u razdoblju od 2 tjedna pa do više od 3 godine postoperativno<sup>76</sup>. Ta je komplikacija bila osobito izražena u mrežicama s malom veličinom pora. Naime, najčešći uzročnici infekcija, bakterije iz skupina stafilokoka, streptokoka, anaerobnih i eneterobakterija<sup>76</sup> promjera su do nekoliko mikrometara, što je značajno manje od makrofaga i drugih krvnih stanica. Posljedično, bakterije su lako prodirale kroz mrežice s malom

veličinom otvora, a stanice iz krvnog optoka domaćina nisu ih mogle slijediti što je omogućavalo povoljnu okolinu za razvoj infekcije. Uvođenjem mrežica s većim porama taj je problem smanjen, ali nije nestao. Lokalna upalna reakcija koju mrežica izaziva u tkivu u koje je ugrađena može dodatno otežavati stanični odgovor domaćina, iako postoje mišljenja da upala sa seroznom eksudacijom sprječava prodor bakterija<sup>77,78</sup>.

U preglednom radu iz 2004. godine, Falagas i suradnici<sup>75</sup> navode 4 moguća pristupa prevenciji infekcija:

- Ispiranje rane otopinom koja sadrži antibiotik,
- Lokalna ugradnja implantata (tampona) koji polako otpušta antibiotik u razdoblju nakon operativnog zahvata,
- Upotreba mrežica koje već sadrže antibiotik i
- Perioperativna primjena intravenskih antibiotika.

O uspješnosti navedenih metoda postoje različita mišljenja<sup>77</sup>, razmatranje kojih nadilazi opseg ovog rada. Moguće je zaključiti da samo sustavno ispitivanje većih serija animalnih eksperimenata i zahvata na ljudima može donijeti konačan odgovor na pitanje koji je optimalan pristup u sprječavanju ove komplikacije.

- **Adhezije.** Uzrok stvaranja adhezija je prilijevanje mrežice uz stijenku abdominalnih organa. U ispitivanju 8 različitih vrsta mrežica koje su bile izravno prislonjene uz abdominalne organe u 200 štakora, Burger i suradnici<sup>28</sup> opisuju postotak adhezije (u smislu udjela zahvaćene površine mrežice) 7 i 30 dana nakon ugradnje. Daleko najmanji stupanj adhezije pokazale su mrežice načinjene od biomaterijala (Tutomes) i od kompozitnog materijala (Parietex Composite). Mrežice koje su se u cijelosti sastojale od sintetičkih materijala kao ePTFE ili kombinacije titana i polipropilena imale su, očekivano, višestruko veći postotak adhezije. Budući da neki autori navode kako se neki od tih učinaka gube nakon 30 dana<sup>79</sup>, potrebno je promatrati duži vremenski period kako bi se mogao donijeti odgovarajući zaključak. Ovaj nalaz pokazuje da čak ni s novim biomaterijalima adhezija kao komplikacija ne može biti u cijelosti eliminirana, iako je njezinu učestalost moguće drastično smanjiti.
- **Stvaranje fistula.** Iz podataka koji su na raspolaganju u literaturi teško je procijeniti točnu incidenciju pojave fistula u postoperativnom tijeku. Mehanizam nastanka fistula najvjerojatnije počinje izravnim kontaktom mrežice s abdominalnim organima, što dovodi do adhezije tkiva za mrežicu i do kasnijeg razvoja komplikacija<sup>80</sup>.

Komplikacija je gotovo u svim opisanim slučajevima bila povezana s postavljanjem trajne mrežice, uz najčešće polazište fistule iz tankog<sup>81,82</sup> ili debelog<sup>83,84</sup> crijeva.

- **Skupljanje mrežice.** Pod navedenim terminom misli se na smanjivanje dimenzija mrežice nakon implantacije, tj. na pojam poznat kao *shrinkage* u anglosaksonskoj literaturi. Izražena i produljena kronična upala koja se javlja kod nekih tipova mrežica odgovorna je za prorastanje vezivnog tkiva i posljedično smanjivanje i, općenito promatrano, promjenu oblika mrežice. U eksperimentalnoj studiji provedenoj korištenjem monofilamentnih i multifilamentnih mrežica u pasa, Klinge i suradnici opisuju smanjenje površine mrežice koje je 4 tjedna nakon ugradnje iznosilo od 55% do 66%, ovisno o tipu mrežice<sup>39</sup>.
- **Migracija.** Migracija odnosno pomicanje mrežice nakon ugradnje jedna je od nuspojava koja se pojavljuje osobito nakon laparoskopskih zahvata kod kojih pristup i vizualizacija u operativnom polju mogu biti ograničeni. Agrawal i suradnici migracije mrežice dijele na primarne kod kojih se mrežica pomiče putem najmanjeg otpora a zbog neadekvatne fiksacije ili djelovanja vanjske sile te sekundarne kod kojih dolazi do postupnog i polaganog pomicanja mrežice zbog niza uzroka<sup>85</sup>.
- **Arozija.** Za nastajanje defekata u stijenci crijeva i drugih abdominalnih organa vrijedi isto što je već napomenuto kod drugih komplikacija poput stvaranja fistula, tj. izravni kontakt mrežice sa stijenkom organa je *okidač* koji dovodi do kasnije komplikacije.
- **Bol i neurološki poremećaji.** Kako je već prije napomenuto, jedan od značajnijih problema u kirurškom zbrinjavanju hernija bio je visok postotak recidiva koji je drastično smanjen rutinskom upotrebom mrežica. Na taj su način druge komplikacije, koje su prije smatrane sporednima, dobile na važnosti. Bol se tako pojavljuje kao jedan od češćih elemenata koji narušavaju postoperativnu kvalitetu života ovih pacijenata. Li i suradnici u već spomenutoj opsežnoj metaanalizi tako opisuju prisutnost kronične boli (tj. boli u trajanju duljem od 6 mjeseci) u 7,09% pacijenata operiranih preperitonealnim pristupom i u 12,33% onih koji su operirani Lichtensteinovom metodom<sup>74</sup>. Veći udio pacijenata s ovom komplikacijom u potonjoj skupini opisan je već ranije<sup>86</sup> i pretpostavlja se da je posljedica specifičnosti tog pristupa s njegovim širokim zahvatom u strukturu ingvinalnog zida. Pojedinačne studije donose čak i veće incidencije kronične boli<sup>87</sup> pa se može pretpostaviti da pored operativne tehnike i drugi (sociološki?) čimbenici imaju važnu ulogu.

Također se može očekivati da slični ili identični mehanizmi koji uzrokuju bol ujedno uzrokuju i neurološke poremećaje poput parestezija ili utrnulosti, iako ne treba isključiti ni pogreške tijekom operativnog zahvata<sup>88</sup>. Osobito je teško procijeniti učestalost simptoma poput utrnulosti jer je njihova izraženost dobrim dijelom subjektivna kategorija, ali naše iskustvo kao i literaturne reference navode na zaključak da se radi o manje od 10% operiranih osoba<sup>89</sup>. Zanimljiv je i podatak o 21,6% operativnih zahvata reparacije hernija Lichtensteinovom metodom, u kojima je oštećen jedan ili više živaca<sup>90</sup>.

- **Rigidnost trbušnog zida.** U studiji na štakorima, Klinge i suradnici razvili su eksperimentalni model za procjenu rigidnosti (*stiffness*) trbušnog zida metodom trodimenzionalne fotogrametrije<sup>91</sup>. Pokazali su da ugradnja mrežice smanjuje fleksibilnost trbušnog zida i to nekoliko tjedana nakon ugradnje. Čini se da su u nastanku rigidnosti veću ulogu imale upalna reakcija i urastanje vezivnog tkiva. Primjena mrežica male težine smanjuje učestalost ove nuspojave<sup>92</sup>, kao i za osjećaja stranog tijela koji opisuju neki pacijenti<sup>93</sup>.

## 1.9. Budućnost ugradbenih materijala u kirurgiji hernije

Unatoč činjenici da se ugradbeni materijali u kirurgiji razvijaju već dugi niz godina, idealni materijal još nije nađen. Materijal s takvim „idealnim“ karakteristikama trebao bi biti inertan, biokompatibilan, čvrst, odolijevati infekciji i ne mijenjati svoje karakteristike u tkivu. Biokompatibilnost definiramo kao dobru integraciju u okolno tkivo s minimalnom upalnom reakcijom i adhezijama za intraabdominalne strukture.

Niti jedan do danas korišten materijal ne zadovoljava sve navedene uvjete, no prepoznata su neka mjesta ugradnje i stanja organizma u kojima jedna vrsta materijala ima prednost nad drugom, pa se tako pri direktnom kontaktu mrežice s visceralnim organima koriste resorptivne mrežice, a za ugradnju u kontaminirana ili potencijalno kontaminirana područja preporučuju se biološki materijali.

Budući da se u tri četvrtine operacija hernije koristi neka vrsta ugradbenog materijala, a doživotni rizik dobivanja hernije kreće se, ovisno o spolu i vrsti hernije, od 3-30%, interes za razvoj optimalnih materijala i operativnih tehnika ne jenjava.

Kao zaključak ovoga uvodnog dijela mogli bismo navesti citat Sir Bruce od Edinburgha: „Posljednja riječ o hernijama vjerojatno nikada neće biti napisana“<sup>94</sup>.

## **2. MATERIJALI I POSTUPCI**

### **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj istraživanja je odrediti reaktivnost ispitivanih grupa ugradbenih materijala u različitim anatomskim područjima operativnog zbrinjavanja hernija, kao i u različitim patofiziološkim uvjetima u organizmu modela. Rezultati istraživanja približit će nas izboru najkvalitetnije grupe ugradbenog materijala u kirurgiji hernije.

Svrha istraživanja je primjena novog ugradbenog materijala, biološkog podrijetla u usporedbi s danas najčešće primjenjivanim ugradbenim materijalima. Proučavat će se ponašanje ugradbenog materijala u različitim anatomskim područjima ugradnje te u uvjetima lokalne infekcije, kako bi se moglo usporediti ponašanje materijala koji se sada primjenjuju i novog biološkog materijala, kako na mjesto, tako i na uvjete ugradnje.

Istraživanje će pokazati postoje li prednosti biološkog materijala u kirurgiji hernije u usporedbi s materijalom koji se danas učestalo primjenjuje.

Metodologija koja će se primjenjivati u ovom istraživanju je eksperimentalni kirurški rad na modelu štakora vrste Winstar albino uz poštivanje svih uvjeta principa brige o laboratorijskim životinjama. Nakon kirurškog zahvata i ugradnje materijala izvršit će se klinička, histopatološka, imunohistokemijska i mikrobiološka analiza.

Metodologija koja se koristi je adekvatna i precizna za postizanje ciljeva istraživanja.

### **2.2. Svrha rada**

Glavni problem kirurgije hernije, klasične i s umetkom mrežice je recidiv hernije.

Moguće komplikacije vezane uz kirurgiju hernije s umetkom mrežice su:

- infekcija
- adhezivni ileus

- migracija mrežice
- različito ponašanje ugradbenog materijala u odnosu na anatomske lokalizacije i fiziopatološke uvjete pojedinih anatomske regije

Nakon uvođenja bioloških mrežica u kirurgiju hernije, nema dostupnih podataka je li učinjen pomak u smislu navedenih komplikacija kod upotrebe resorbirajućih i neresorbirajućih ugradbenih materijala. Svrha rada bila bi usporediti i analizirati tri glavne grupe ugradbenih materijala kroz više zadanih parametara upotrebom resorbirajućih (Vypro II mesh-Ethicon), neresorbirajućih (TiMesh-GfE) i bioloških (Surgisis-Cook Surgical) ugradbenih mrežica, u istovjetnim uvjetima tkiva sa ili bez lokalne infekcije na modelu Wistar albino štakora.

Analiza dobivenih parametara istaknula bi prednosti i mane korištenog materijala u zadanim uvjetima, te moguću pozitivnu implementaciju u humanoj kirurgiji hernije.

### **2.3. Životinje i ugradbeni materijal**

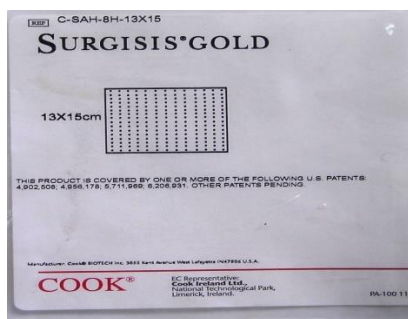
U izradi rada korišteni su štakori vrste Wistar albino težine 300-350 g, dobiveni iz Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada, Ksaverska cesta 2, Zagreb. Životinje su uzgojene u standardnim laboratorijskim uvjetima pri temperaturi od 20 do 24°C, pri relativnoj vlažnosti od 50 do 60%, uz režim s 12 sati svjetlosti i 12 sati tame, sa standardnim hranjenjem i raspoloživom vodom za sve životinje.

Preoperativno sve životinje su bile anestetizirane korištenjem intramuskularne injekcije xylazine (0,1 ml otopine od 2% razrijeđeno u 0,2 ml fiziološke otopine na 0,9%) u dozi od 5 mg/kg, i ketaminom (0,35 ml otopine na 50 mg/ml) u dozi od 50 mg/kg.

Ugradbeni materijal podijeljen je u tri skupine: resorbirajući (Vypro II mesh-Ethicon), neresorbirajući (TiMesh-GfE) i biološki (Surgisis-Cook Surgical). Usporedni pregled najvažnijih osobina triju upotrijebljenih mrežica, kao i izgled pakiranja u kojima mrežice dolaze u ruke kirurgu, prikazani su u donjoj tablici.

**Tablica 1** – Osnovne značajke mrežica korištenih u istraživanju

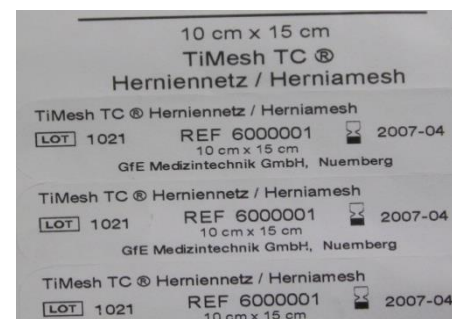
	<b>SIS</b>	<b>Vypro II</b>	<b>TiMesh</b>
<b>materijal</b>	100%	PP 50% Polyglactin	100% PP coated with titanium 30 nm
<b>struktura</b>	ekatrancelularni matriks	multifilamentna	monofilamentna
<b>težina</b>	100 g/m <sup>2</sup>	35 g/m <sup>2</sup>	16 g/m <sup>2</sup>
<b>građa</b>	kompaktan s perforacijama	2–5 mm/mrežica	<1,0 mm/mrežica
<b>veličina</b>	7 x 20cm	10 x 15cm	10 x 15cm
<b>izvor</b>	Surgisis, Cook Bloomington, IN, USA	Vypro 2, Ethicon, Somerville, NJ, USA	GfE Medizintechnik GmbH Hoefener Strasse 45, 90431 Nuremberg, Germany



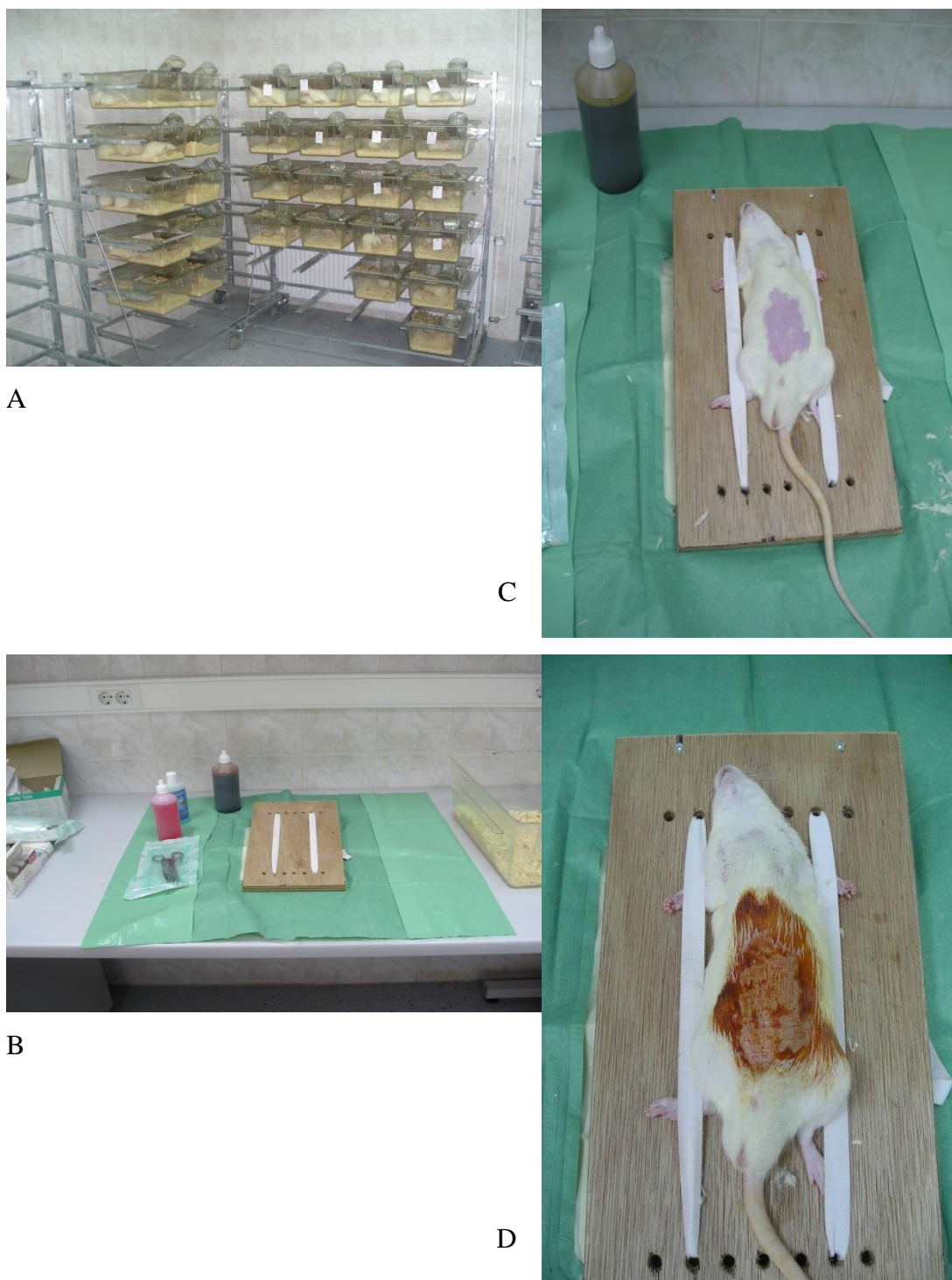
**Slika 1** – Mrežica SIS, pakiranje



**Slika 2** – Mrežica Vypro II, pakiranje



**Slika 3** – Mrežica TiMesh, pakiranje



**Slika 4** – Uvjeti provođenja eksperimenta na Institutu Ruđer Bošković. A) Prostorije za uzgoj životinja korištene tijekom istraživanja; B) Izgled operativnog stola za eksperimentalne životinje s pripremljenom opremom za provođenje operativnog zahvata; C) Eksperimentalna životinja fiksirana za operativni stol nakon provođenja anestezije; D) Izgled ugrađenog materijala (mrežice) na eksperimentalnoj životinji.

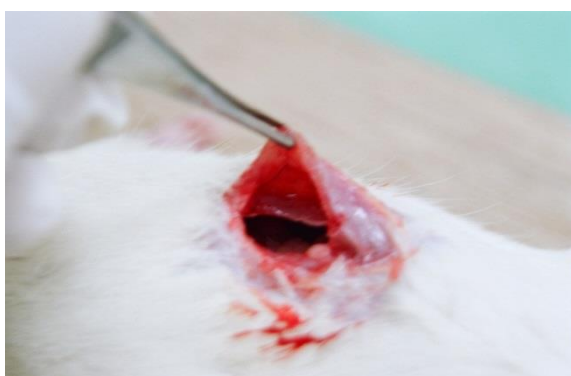




A



B



C

**Slika 5** – Provođenje eksperimenta na eksperimentalnim životinjama, prikaz operativnih pristupa. A) Operativno polje šupljeg organa; B) Operativno polje na dijafragmi; C) Operativno polje pri ekstrapertonealnoj ugradnji mrežice

#### 2.4. Korištene ljestvice i markeri

Skupine su sadržavale 30 štakora (tzv. mala skupina) te su sve radnje sa životinjama provedene po principima brige o laboratorijskim životinjama. Životinje su žrtvovane 7., 21. i 90. dan nakon operativnog zahvata, prije opisanom metodom, a potom su izvršeni sljedeći postupci:

- Određivanje različitosti kliničkog statusa (score) s obzirom na vrstu ugradbenog materijala. Postupak je proveden ispitivanjem znakova lokalne infekcije u području operativnog zahvata i postoperativnog funkcionalnog kliničkog statusa ugradbenog materijala.
- Analiza reaktivnosti ugradbenih mrežica spram okolnog tkiva - urastanje, skvrčavanje, migracija, vezivna reakcija, upalna reakcija i reakcija odbacivanja.

- Histopatološka analiza tkiva promatranjem jačine i sadržaja upalnog infiltrata, jačine vaskularizacije, količine vezivnog i masnog tkiva.
- Imunohistokemijska analiza određivanjem markera stanične proliferacije Ki 67 i čimbenika/faktora rasta fibroblasta (FGF).

Korištena metodologija biti će detaljnije opisana u odlomcima koji slijede.

**Imunohistokemijske metode** provedene su prema sljedećem postupniku:

<b>Korak</b>	<b>Opis</b>	<b>Broja ponavljanja ili vrijeme trajanja</b>
1.	rezanje parafinskih blokova	-
2.	sušenje stakala u termostatu	-
3.	deparafiniranje do destilirane vode	-
4.	kuhanje u 10% citratnom puferu u mikrovalnoj pećnici	3x5 minuta
5.	ohlađena stakla isprana destiliranom vodom	-
6.	ispiranje u PBS-u	-
7.	reagens za blokiranje djelovanja peroksidaze	5 minuta
8.	ispiranje u PBS-u	2 x
9.	inkubiranje sa reagensom za blokiranje seruma	15 minuta
10.	inkubiranje sa reagensom za blokiranje avidina	15 minuta
11.	ispiranje u PBS-u	-
12.	inkubiranje sa reagensom za blokiranje biotina	15 minuta
13.	ispiranje u PBS-u	-
14.	inkubiranje u primarnom protutijelu 2 sata	2 sata
15.	ispiranje u PBS-u	2 x
16.	inkubiranje sa biotiniliranim sekundarnim protutijelom	1 sat
17.	ispiranje u PBS-u	2 x
18.	inkubiranje u HSS-HRP	30 minuta
19.	ispiranje u PBS-u	2 x
20.	inkubiranje sa DAB i kromogenom	10 minuta
21.	ispiranje u destiliranoj vodi	10 minuta
22.	hemalaun	30 sekundi
23.	ispiranje u običnoj vodi	10 minuta
24.	alkoholni uzlazni niz od 96% etanola do ksilena	-
25.	poklapanje i označavanje	-

Bojanje metodom hematoksilin-eozin provedeno je prema sljedećem postupniku:

<b>Korak</b>	<b>Opis</b>	<b>Broja ponavljanja ili vrijeme trajanja</b>
1.	fiksacija u 4% neutralnom formalinu	
2.	rezanje parafinskih blokova	
3.	deparafiniranje u ksilolu	1-5 minuta
4.	ispiranje destiliranom vodom	-
5.	deparafiniranje u ksilolu	2-5 minuta
6.	rehidracija u 100% etanolu	5 minuta
7.	rehidracija u 96% etanolu	5 minuta
8.	ispiranje destiliranom vodom	-
9.	hematoksilin (Myer)	5 minuta
10.	ispiranje običnom vodom	-
11.	ispiranje destiliranom vodom	-
12.	ispiranje u 96% etanolu	10 x
13.	eozin	1,5 minuta
14.	dehidracija 96% etanolom	5 minuta
15.	dehidracija 100% etanolom	5 minuta
16.	dehidracija ksilolom	3-5 minuta
17.	dehidracija ksilolom	4-5 minuta
18.	uklapanje u DPX	-

Bojanje metodom po Malloryju provedeno je prema sljedećem postupniku:

<b>Korak</b>	<b>Opis</b>	<b>Broja ponavljanja ili vrijeme trajanja</b>
1.	rezanje parafinskih blokova	
2.	potapanje u toluen	2 x 5 minuta
3.	potapanje u 100% otopinu EtOH	2 x 5 minuta
4.	potapanje u 95% EtOH	5 minuta
5.	potapanje u 70% EtOH	5 minuta
6.	potapanje u otopini A*	5 minuta

7.	ispiranje s običnom vodom	5 minuta
8.	potapanje u kiselom fuksinu (0,5% u destiliranoj vodi)	3 minute
9.	potapanje u anilinsku otopinu	30 minuta
10.	potapanje u 95% EtOH	3 x 1 minuta
11.	potapanje u 100% EtOH	2 x 3 minute
12.	potapanje u toluenu	2 x 5 minuta
13.	uklapanje u permount	5 minuta

Otopine:

Otopina A:

1g amonijevog željeznog (III) sulfata u 50 ml destilirane vode + 0.8 ml sulfatne kiseline + 50 ml 95% EtOH + 0.5g hematoksilina + 18mg kalijevog permanganata + destilirane vode do 100 ml.

Anilinska otopina:

4g orange G + 2g fosfotungsične kiseline + 1g anilinskog modrila + destilirane vode do 200 ml

Nakon histološke obrade preparata gore navedenim metodama, promatrani su sljedeći parametri:

- **Ki67.** Promatran je marker Ki67, čija ekspresija je mjerena korištenjem odgovarajućeg protutijela (DAKO, Glostrup, Danska). Navedeno protutijelo omogućuje mjerenje razine nuklearnog antigena Ki67 koji je marker stanične proliferacije. Marker je pozitivan u fazama S, G1, G2 i M staničnog ciklusa, dok je u fazi G0 nalaz negativan, tj. nije moguće detektirati mjerljivu ekspresiju markera<sup>95</sup>. Na taj način je moguće pratiti stupanj proliferacije stanica s preciznošću dostatnom za ovo istraživanje.

Korištenja je sljedeća ljestvica za određivanje ekspresije Ki67:

- o 1) <25% pozitivnih stanica,
  - o 2) od 25-50% pozitivnih stanica,
  - o 3) 50% ili više pozitivnih stanica.
- **Fibroza.** Stupanj fibroze promatran je kroz proliferaciju fibroblasta prema metodi opisanoj od Hookera i suradnika<sup>96</sup>.

Korištena je sljedeća ljestvica proliferacije fibroblasta:

- 1) minimalna,
- 2) srednja i
- 3) jaka.

- **Upala.** Za procjenu jačine tkivne upale korišten je sličan semikvantitativni sustav (ljestvica) ocjenjivanja:

- 1) blaga,
- 2) srednja i
- 3) jaka.

Dodatno je ocjenjivana reakcija na strano tijelo, iako postoje autori koji su ovu reakciju promatrali u sklopu upale.

- **Vaskularizacija.** Stupanj vaskularizacije procijenjen je iz histoloških preparata kao:

- 1) blaga 1,
- 2) srednje jaka 2 i
- 3) jaka.

- **Kolagen.** Kriterij koji je primjenjivan kod ocjene strukture kolagena temeljio se na usporednosti odnosno pravilnoj poredanosti kolagenih vlakana:

- 1) grubi poredak/nered vlakana,
- 2) umjerena usporednost i
- 3) pravilna usporednost/poredak vlakana.

U dijelu istraživanja koje se odnosilo na osobine ugradbenog materija u miljeu inficiranog operativnog polja postupano je kako slijedi:

- Korišten je *Staphylococcus aureus*, soj ATCC25923, American Type Culture Collection, Manassas, VA, SAD),
- Bakterije su inokulirane u količini od  $10^8$  bakterija u 0,5 ml PBS u operativno područje na mjestu ugrađene mrežice,
- Po žrtvovanju štakora (životinje su ubijene udisanjem etera i potom sterilno pripravljene za ekstirpaciju mrežice korištenjem povidona), uzete su mrežice koje su isprane nakon inkubacije te inhibirane u triptoznom bujonu,
- Mrežice su isprane vortex metodom pet puta u fosfatnom puferu te potom smještene u staklene cijevi s 10 ml sojinog bujona (Allegiance Healthcare, McGaw Park, IL, SAD) i inkubirane u vodi na 37 ° C tijekom 8 h. Slabo pričvršćene bakterije su isprane, a

sojin bujon poslužio je kao medij za rast bakterija koje su ostale na mrežici, omogućavajući daljnju kvantifikaciju.

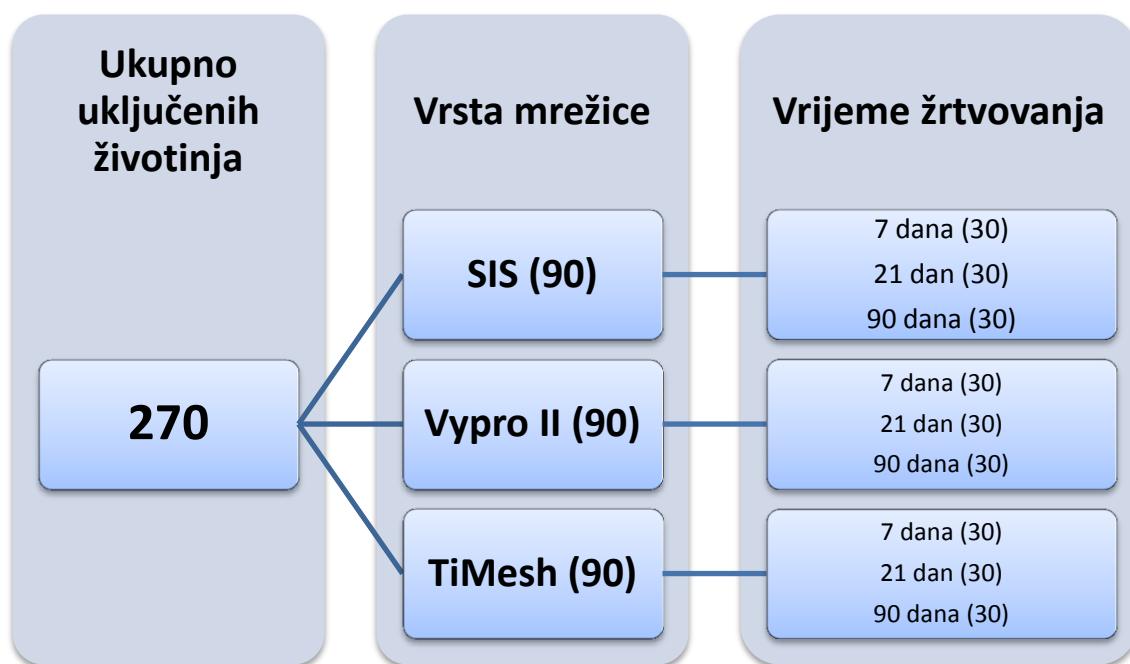
- Broj bakterija je određen upotrebom serijskog razrjeđenja i nasadivanja na ploču (spot), te kvantificiran kao broj CFU (colony forming units) po kvadratnom centimetru mrežice iz otopine za ispiranje bujona (tzv. "wash count") odnosno iz bujona (tzv. „broth count“).

## **2.5. Statistička obrada**

U ovom je radu statistička obrada provedena pomoću programskih paketa Statistica v 12 i SPSS v18.0. Skupine su podijeljene prema vrsti implantiranog materijala (TiMesh, SIS, Vypro II), a uspoređivani su rezultati i komplikacije zahvata. Dobivene vrijednosti za sve ispitivane kontinuirane numeričke varijable prikazane su opisno pomoću srednjih vrijednosti sa standardnim pogreškama, standardnim devijacijama, rasponom podataka, minimalnim i maksimalnim vrijednostima i ukupnim zbrojem. Prikazana je i distribucija pojedinih odgovora, pomoću incidencije javljanja i postotkom od ukupnog broja ispitanika. Utvrđeno je da dobivene vrijednosti u sve tri skupine nisu normalno distribuirane te je odbačena obrada pomoću parametrijskih metoda ispitivanja. Sve ispitivane varijable su konvertirane u ordinalne, izračunate su vrijednosti medijana i 25. i 75. percentile, a skupine uspoređene pomoću Friedmanove usporedbe rangova za neovisne uzorke, uz razinu statističke značajnosti  $p < 0.05$ . Rezultati pojedinih usporedbi su grafički prikazani.

### 3. REZULTATI

Kako je već prije navedeno, u istraživanje je bilo uključeno ukupno 270 životinja. Životinje su podijeljene u 3 jednake skupine od kojih se svaka sastojala od 90 jedinki. Životinjama u svakoj od tako definiranih skupina ugrađivana je različita vrsta mrežica. Detalji o samoj proceduri ugrađivanja kao i o mrežicama i ostalim elementima bitnima za istraživanje već su navedeni. Tri vrste ugrađivanih mrežica bile su: SIS, Vypro II i TiMesh. U svakoj od triju skupina s po 90 uključenih životinja provedena je daljnja podjela na podskupine od po 30 životinja. Svaka od tako nastalih podskupina (3 podskupine od po 30 životinja za svaku vrstu mrežice) bila je žrtvovana nakon 7, 21 odnosno 90 dana. Radi bolje preglednosti, raspodjela životinja po skupinama shematski je prikazana na donjoj slici.



Slika 6 – Raspodjela životinja po skupinama

Nadalje, svaka od mrežica je u ispitivanih životinja ugrađena na ukupno 4 lokacije:

- dijafragmalno,
- ekstraperitonealno,
- supkutano i
- u želudac.

Korišteni su sljedeći parametri prema kojima je ocjenjivana kvaliteta pojedine mrežice:

- Upala,

- Vaskularizacija,
- Fibroza,
- Kolagen,
- Ki67 i
- reakcija na strano tijelo stvaranjem granuloma (FBG).

Parametri su također opisani prije pa o njima ovdje neće biti riječi.

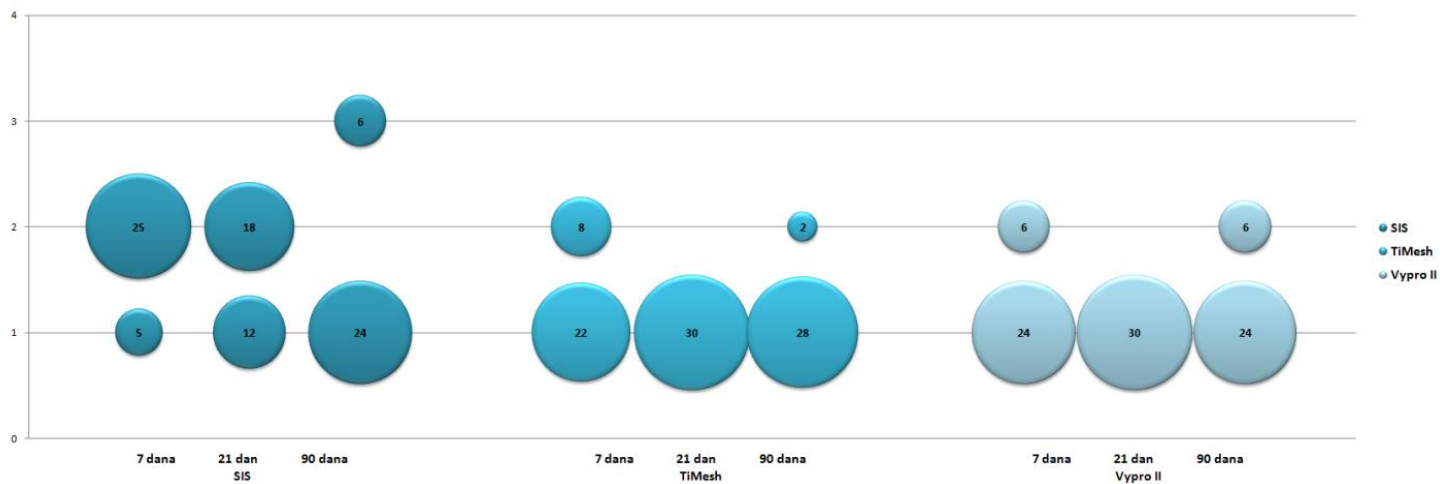
Podaci u prvih 6 tablica koje slijede (Tablica 2 - Tablica 7) prikazuju kretanje promatranih parametara na lokaciji dijafragme u sva tri vremena žrtvovanja. U svakoj tablici prikazano je kretanje jednoga od parametara tijekom sve tri promatrane posjete. Vrijednost „p“ označava statističku značajnost razlika između tri promatrane skupine dok tri najdesnija stupca u tablici prikazuju rezultate post-hoc testiranja navedenih razlika. Grafikoni koji slijede iza svake tablice omogućuju vizualizaciju razlika među promatranim mrežicama.

Na prvoj tablici vidljiva je statistički značajna razlika u parametru upale između mrežice SIS i preostale dvije korištene mrežice. Mrežica SIS izazivala je statistički značajno jaču upalnu reakciju od preostale dvije mrežice na 7. i 21. dan. Kod životinja žrtvovanih na 90. dan, razlike nisu bile statistički značajne, iako je jedino mrežica SIS dovela do pojave jako izražene upalne reakcije.



### 3.1. Dijafragma

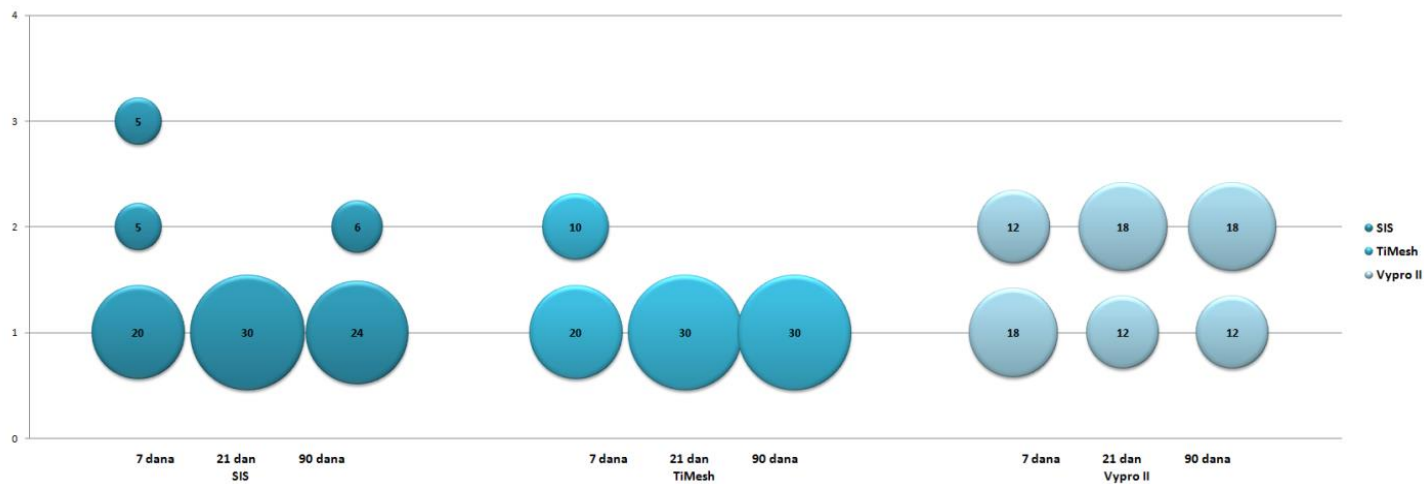
Tablica 2								
<i>Lokacija: Dijafragma; Parametar: Upala</i>								
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	<0,001	blaga	5 (16,7%)	22 (73,3%)	24 (80%)	SIS	0,000	0,000
		srednje jaka	25 (83,3%)	8 (26,7%)	6 (20%)	TiMesh	0,000	1,000
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	1,000
Dan 21	<0,001	blaga	12 (40%)	30 (100%)	30 (100%)	SIS	0,000	0,000
		srednje jaka	18 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	TiMesh	0,000	1,000
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	1,000
Dan 90	0,218	blaga	24 (80%)	28 (93,3%)	24 (80%)	SIS	-	-
		srednje jaka	0 (0%)	2 (6,7%)	6 (20%)	TiMesh	-	-
		jaka	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	-	-



Slika 7 - Slikovni prikaz - Lokacija: Dijafragma; Parametar: Upala

Tablica koja slijedi (Tablica 3) prikazuje razlike u vaskularizaciji na lokaciji dijafragme za sva tri termina žrtvovanja. Za razliku od prethodnog parametra, vaskularizacija se statistički značajno razlikuje kod mrežice Vypro II u usporedbi s preostale dvije mrežice. Statistička razlika vidljiva je 21. i 90. dan, dok u prvom terminu žrtvovanja (7. dan) razlike nisu statistički značajne. Vaskularizacija je kod mrežice Vypro II bila jače izražena u usporedbi s preostale dvije mrežice.

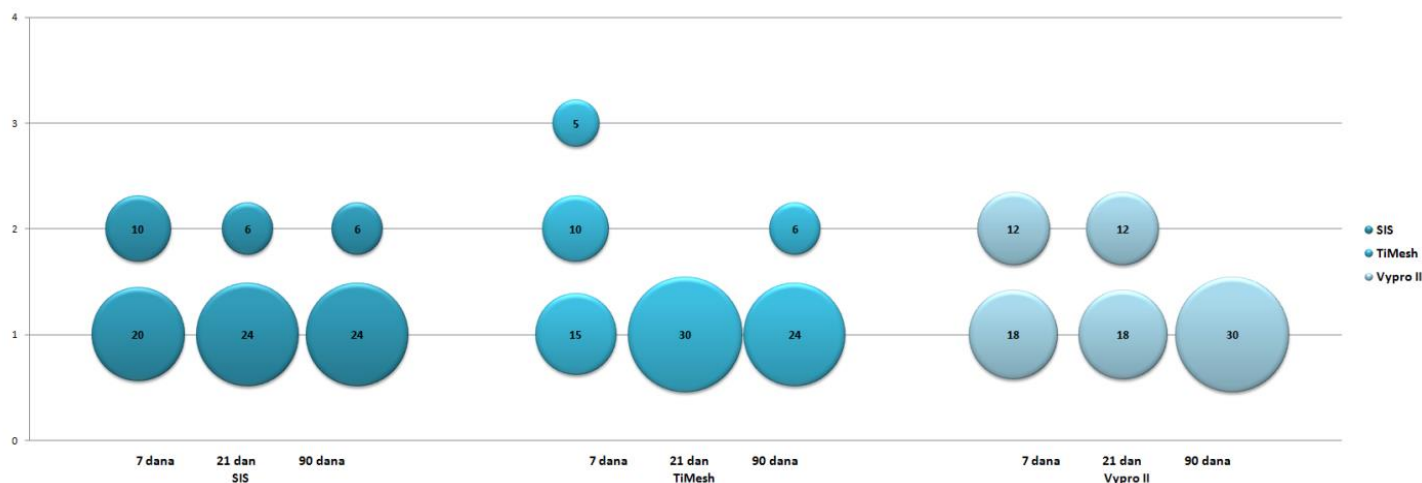
Tablica 3									
<i>Lokacija: Dijafagma; Parametar: Vaskularizacija</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II	
Dan 7	0,854	blaga	20 (66,7%)	20 (66,7%)	18 (60%)	<b>SIS</b>	-	-	-
		srednje jaka	5 (16,7%)	10 (33,3%)	12 (40%)	<b>TiMesh</b>	-	-	-
		jaka	5 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	-	-	-
Dan 21	<0,001	blaga	30 (100%)	30 (100%)	12 (40%)	<b>SIS</b>		1,000	0,000
		srednje jaka	0 (0%)	0 (0%)	18 (60%)	<b>TiMesh</b>	1,000		0,000
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,000	0,000	
Dan 90	<0,001	blaga	24 (80%)	30 (100%)	12 (40%)	<b>SIS</b>		0,546	0,023
		srednje jaka	6 (20%)	0 (0%)	18 (60%)	<b>TiMesh</b>	0,546		0,000
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,023	0,000	



**Slika 8** - Slikovni prikaz - Lokacija: Dijafagma; Parametar: Vaskularizacija

Tablica 4 prikazuje intenzitet fibroze na lokaciji dijafragma. U prvom vremenu žrtvovanja (7. dan), razlike nisu bile statistički značajne, a slično je bilo i 90. dan, gdje je vrijednost testa statistički značajna, ali post-hoc analiza ne upućuje na značajne razlike među mrežicama. Statistička značajnost identificirana u životinja žrtvovanih 21. dan upućuje na statistički značajno jače izraženu fibrozu kod mrežice Vypro II u usporedbi s mrežicom TiMesh, dok ostale usporedbe nisu bile statistički značajne.

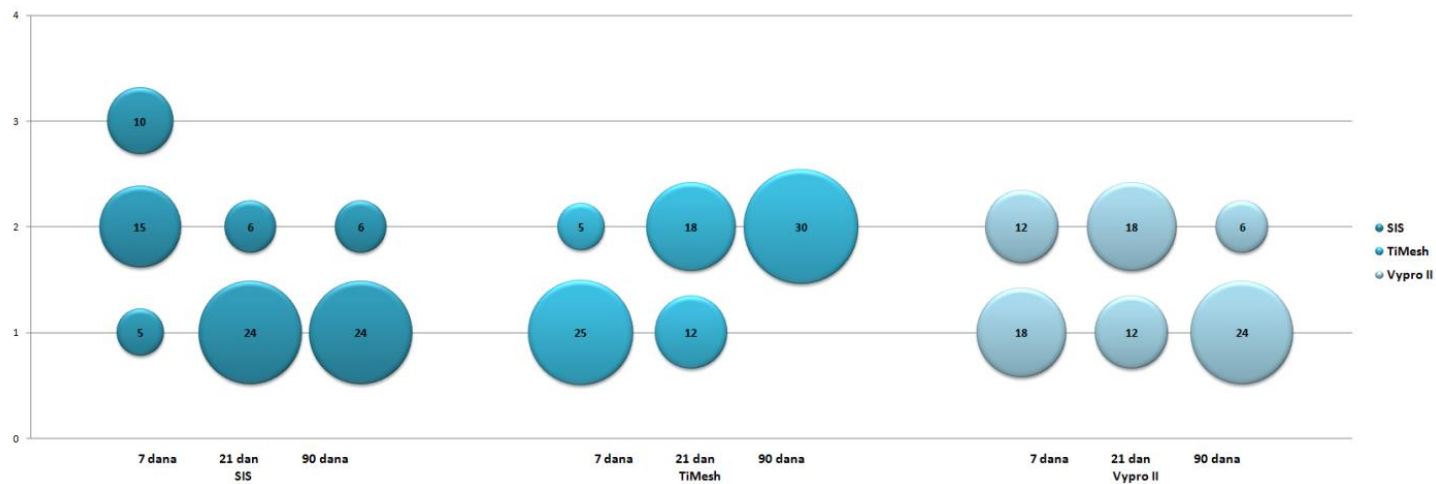
Tablica 4									
<i>Lokacija: Dijafragma; Parametar: Fibroza</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II	
Dan 7	0,199	minimalna	20 (66,7%)	15 (50%)	18 (60%)	SIS	-	-	-
		srednja	10 (33,3%)	10 (33,3%)	12 (40%)	TiMesh	-	-	-
		jaka	0 (0%)	5 (16,7%)	0 (0%)	Vypro II	-	-	-
Dan 21	0,001	minimalna	24 (80%)	30 (100%)	18 (60%)	SIS		0,546	0,546
		srednja	6 (20%)	0 (0%)	12 (40%)	TiMesh	0,546		0,023
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,546	0,023	
Dan 90	0,033	minimalna	24 (80%)	24 (80%)	30 (100%)	SIS		1,000	0,546
		srednja	6 (20%)	6 (20%)	0 (0%)	TiMesh	1,000		0,546
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,546	0,546	



**Slika 9** - Slikovni prikaz -Lokacija: Dijafragma; Parametar: Fibroza

U sljedećoj tablici (Tablica 5) prikazuje se usporedba poredanosti kolagenskih vlakana okolnoga tkiva na lokaciji dijafragme. Statistički značajna razlika pronađena je u sva tri promatrana vremena, pri čemu je mrežica SIS statistički značajno odskakala od preostalih dviju mrežica, osim u slučaju životinja žrtvovanih 90. dan gdje je statistički značajna razlika uočena samo između mrežica SIS i TiMesh. Vidljiva je prisutnost pravilno poredanih vlakana kolagena u slučaju mrežice SIS na 7. danu, što kod preostale dvije mrežice nije nađeno. U životinja žrtvovanih 21. dan, mrežica SIS pokazuje veći udio grubo poredanih vlakana kolagena u usporedbi s preostale dvije mrežice, a ta razlika ostaje očuvana i 90. dan, ali samo prema mrežici TiMesh, dok mrežica Vypro II pokazuje identične rezultate kao i SIS.

Tablica 5									
<i>Lokacija: Dijafragma; Parametar: Kolagen</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	<0,001	gruba	5 (16,7%)	25 (83,3%)	18 (60%)	SIS		0,000	0,001
		umjerena	15 (50%)	5 (16,7%)	12 (40%)	TiMesh	0,000		0,499
		pravilna	10 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,001	0,499	
Dan 21	0,002	gruba	24 (80%)	12 (40%)	12 (40%)	SIS		0,023	0,023
		umjerena	6 (20%)	18 (60%)	18 (60%)	TiMesh	0,023		1,000
		pravilna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,023	1,000	
Dan 90	<0,001	gruba	24 (80%)	0 (0%)	24 (80%)	SIS		0,000	1,000
		umjerena	6 (20%)	30 (100%)	6 (20%)	TiMesh	0,000		0,000
		pravilna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	1,000	0,000	

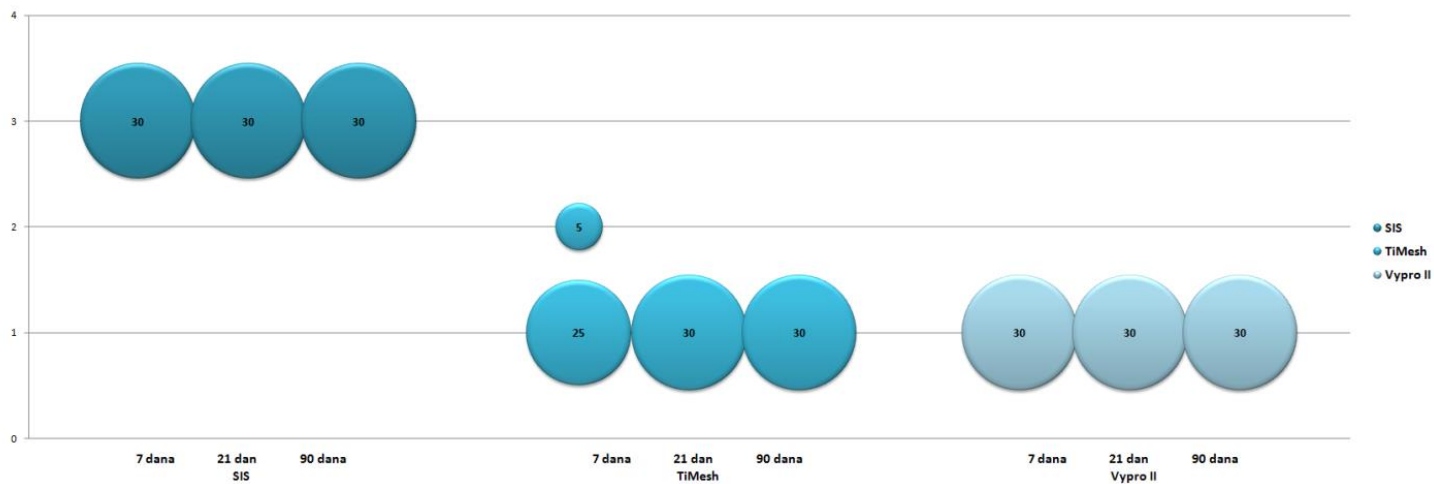


Slika 10 - Slikovni prikaz - Lokacija: Dijafagma; Parametar: Kolagen



Razlike među mrežicama u sljedećem promatranom parametru – ekspresiji Ki67 prikazane su u donjoj tablici (Tablica 6). Stupanj proliferacije induciran stranim tijelom, kojega je ovaj marker indikator, statistički je značajno jače izražen kod mrežice SIS u usporedbi s obje preostale mrežice u sve tri promatrane vremenske točke.

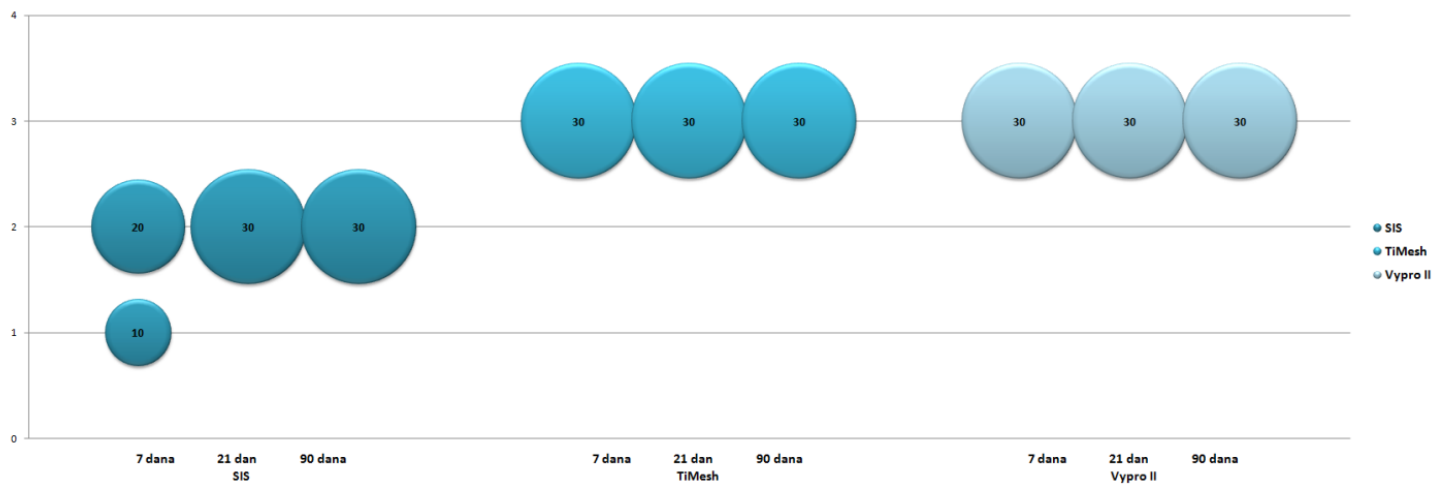
Tablica 6									
<i>Lokacija: Dijafragma; Parametar: Ki67</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	<0,001	<25%	0 (0%)	25 (83,3%)	30 (100%)	SIS		0,000	0,000
		25-50%	0 (0%)	5 (16,7%)	0 (0%)	TiMesh	0,000		1,000
		>50%	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	1,000	
Dan 21	<0,001	<25%	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	SIS		0,000	0,000
		25-50%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	TiMesh	0,000		1,000
		>50%	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	1,000	
Dan 90	<0,001	<25%	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	SIS		0,000	0,000
		25-50%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	TiMesh	0,000		1,000
		>50%	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	1,000	



**Slika 11** - Slikovni prikaz - Lokacija: Dijafragma; Parametar: Ki67

Tablica 7 prikazuje granulomsku reakciju mrežica na lokaciji dijafragme. U sve tri promatrane vremenske točke reakcija je bila statistički značajno slabije izražena u mrežice SIS u usporedbi s preostale dvije mrežice.

Tablica 7								
<i>Lokacija: Dijafragma; Parametar: Granulom</i>								
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	10 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	20 (66,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		jaka	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		jaka	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		jaka	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000

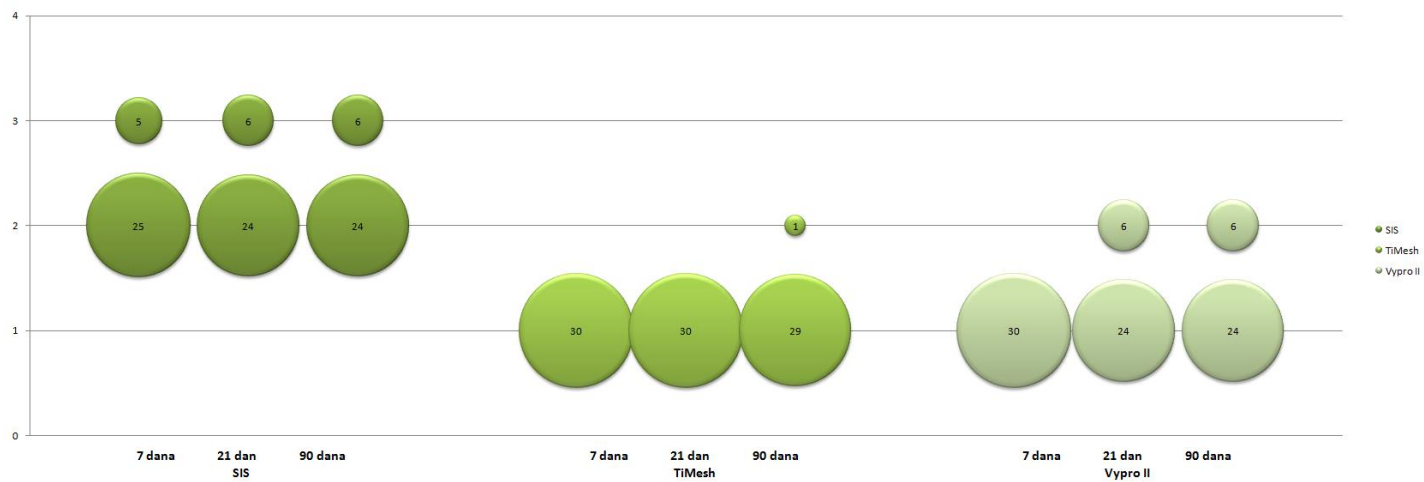


**Slika 12** - Slikovni prikaz - Lokacija: Dijafragma; Parametar: Granulom

### 3.2. Ekstraperitonealno

Tablica 8 prikazuje promjene intenziteta upale za ekstraperitonealnu lokaciju. Vidljivo je statistički značajno odstupanje mrežice SIS od preostalih dviju mrežica u ovom parametru. Upala je u mrežice SIS bila izražena statistički značajno jače nego u preostale dvije mrežice.

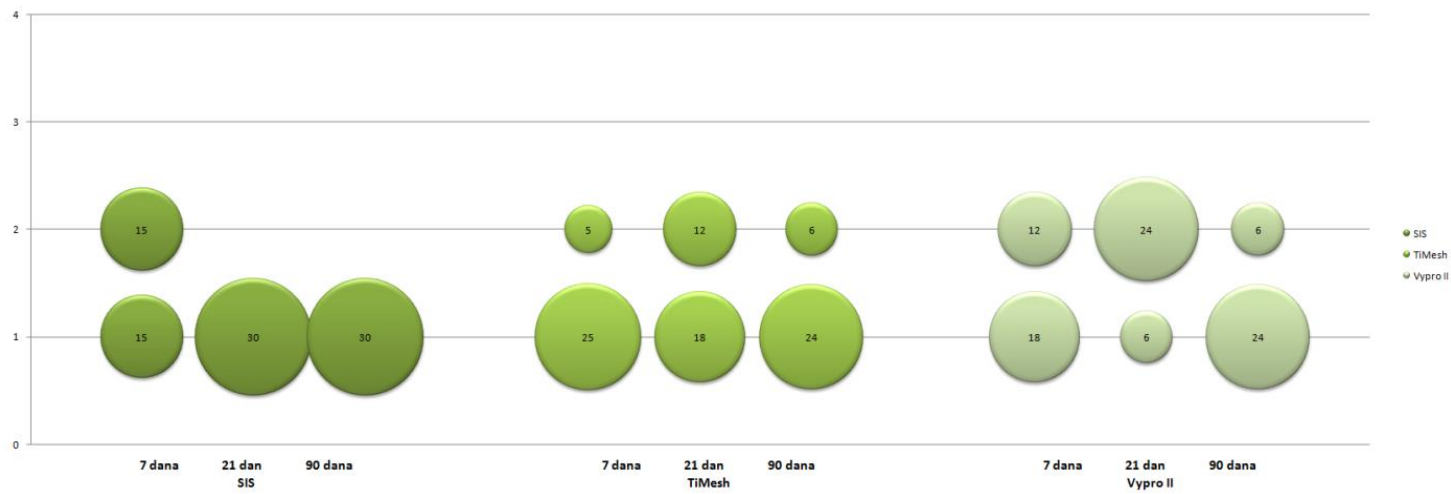
Tablica 8									
<i>Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Upala</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	<0,001	blaga	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		0,000	0,000
		srednje jaka	25 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	0,000		1,000
		jaka	5 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,000	1,000	
Dan 21	<0,001	blaga	0 (0%)	30 (100%)	24 (80%)	<b>SIS</b>		0,000	0,000
		srednje jaka	24 (80%)	0 (0%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	0,000		0,639
		jaka	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,000	0,639	
Dan 90	<0,001	blaga	0 (0%)	29 (96,7%)	24 (80%)	<b>SIS</b>		0,000	0,000
		srednje jaka	24 (80%)	1 (3,3%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	0,000		0,898
		jaka	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,000	0,898	



**Slika 13** - Slikovni prikaz - Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Upala

Sljedeća tablica (Tablica 9) prikazuje razlike u vaskularizaciji na ekstraperitonealnoj lokaciji. Statistički značajne razlike među mrežicama uočene su samo u životinja žrtvovanih 21. dan. Razlike su bile statistički značajne za sve kombinacije mrežica. Najslabija vaskularizacija uočena je u mrežice SIS, dok je u mrežice Vypro II uočena najviša frekvencija srednje jake vaskularizacije.

Tablica 9								
<i>Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Vaskularizacija</i>								
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	0,023	blaga	15 (50%)	25 (83,3%)	18 (60%)	SIS	0,078	1,000
		srednje jaka	15 (50%)	5 (16,7%)	12 (40%)	TiMesh	0,078	0,359
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	1,000	0,359
Dan 21	<0,001	blaga	30 (100%)	18 (60%)	6 (20%)	SIS	0,023	0,000
		srednje jaka	0 (0%)	12 (40%)	24 (80%)	TiMesh	0,023	0,023
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	0,023
Dan 90	0,033	blaga	30 (100%)	24 (80%)	24 (80%)	SIS	0,546	0,546
		srednje jaka	0 (0%)	6 (20%)	6 (20%)	TiMesh	0,546	1,000
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,546	1,000

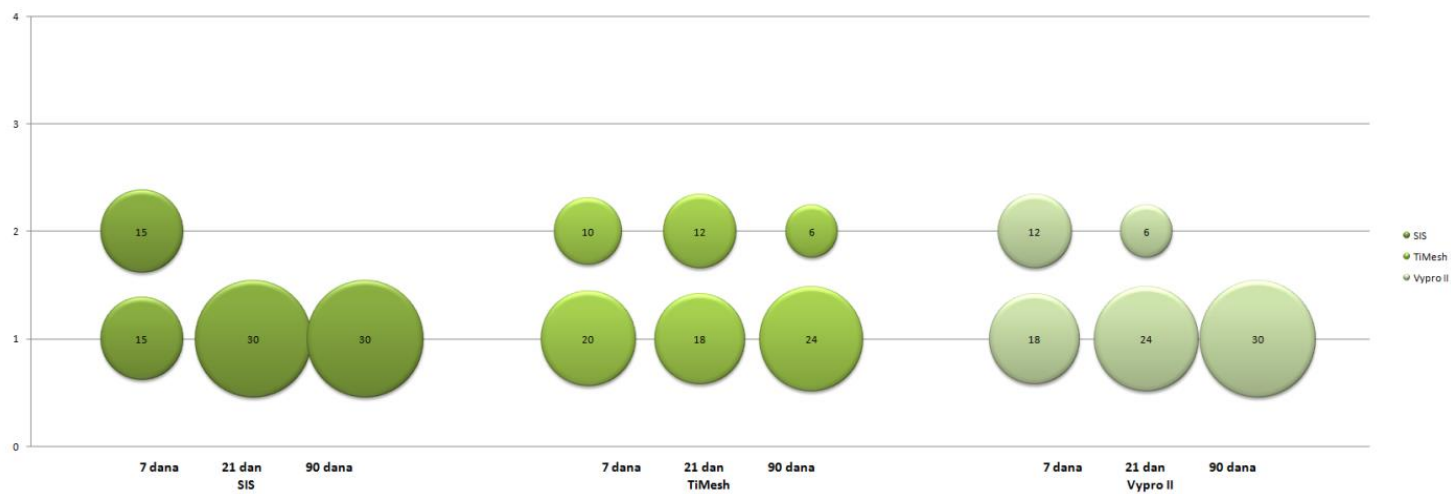


**Slika 14** - Slikovni prikaz - Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Vaskularizacija



Jedina uočena razlika u parametru fibroze uočena je između mrežica SIS i TiMesh u životinja žrtvovanih 21. dan (Tablica 10). Mrežica SIS pokazala je značajno slabiji stupanj fibroze od mrežice TiMesh.

Tablica 10									
<i>Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Fibroza</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	0,422	minimalna	15 (50%)	20 (66,7%)	18 (60%)	<b>SIS</b>	-	-	-
		srednja	15 (50%)	10 (33,3%)	12 (40%)	<b>TiMesh</b>	-	-	-
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	-	-	-
Dan 21	<0,001	minimalna	30 (100%)	18 (60%)	24 (80%)	<b>SIS</b>		0,023	0,546
		srednja	0 (0%)	12 (40%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	0,023		0,546
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,546	0,546	
Dan 90	0,002	minimalna	30 (100%)	24 (80%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		0,546	1,000
		srednja	0 (0%)	6 (20%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	0,546		0,546
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	1,000	0,546	



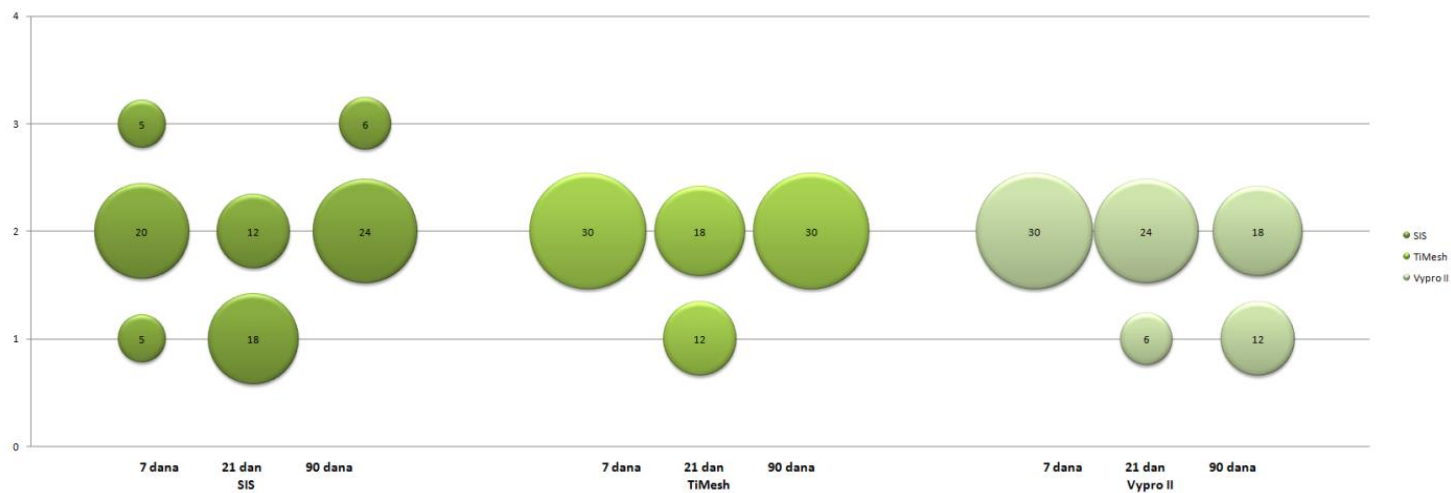
Slika 15 - Slikovni prikaz - Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Fibroza

Prema parametru kolagena (tj. načinu na koji su vlakna bila poredana), statistički značajne razlike među mrežicama nađene su u životinja žrtvovanih 21. i 90. dan. U prvom slučaju (21. dan) mrežica SIS imala je značajno viši udio grubo poredanih vlakana od mrežice Vypro II, dok je 90. dan u mrežice SIS uočen određeni udio vlakana pravilnog poretka, što nije bio slučaj s preostale dvije mrežice.

Tablica 11

Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Kolagen

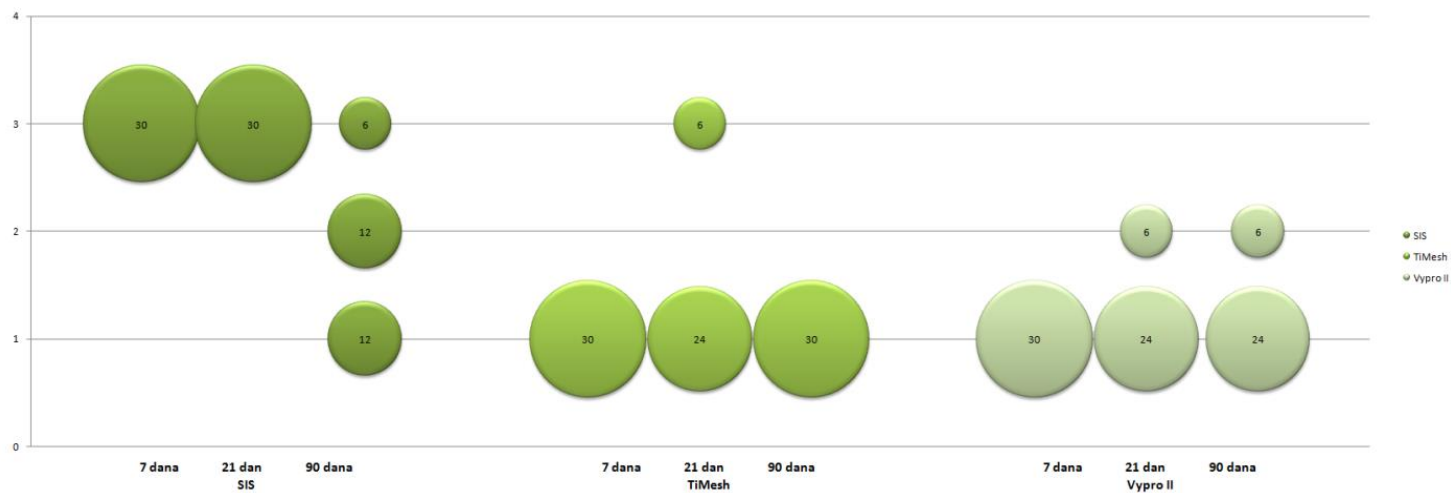
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II	
Dan 7	1,000	gruba	5 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	-	-	-
		umjerena	20 (66,7%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>TiMesh</b>	-	-	-
		pravilna	5 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	-	-	-
Dan 21	0,007	gruba	18 (60%)	12 (40%)	6 (20%)	<b>SIS</b>		0,546	0,023
		umjerena	12 (40%)	18 (60%)	24 (80%)	<b>TiMesh</b>	0,546		0,546
		pravilna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,023	0,546	
Dan 90	<0,001	gruba	0 (0%)	0 (0%)	12 (40%)	<b>SIS</b>		0,743	0,001
		umjerena	24 (80%)	30 (100%)	18 (60%)	<b>TiMesh</b>	0,743		0,038
		pravilna	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,001	0,038	



**Slika 16** - Slikovni prikaz - Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Kolagen

Prema izraženosti markera Ki67 uočena je statistički značajna razlika između mrežice SIS i preostalih dviju mrežica i to u svim promatranim vremenima (Tablica 12). Mrežica SIS dovela je do statistički značajno viših vrijednosti tog parametra u usporedbi s preostale dvije mrežice.

Tablica 12									
<i>Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Ki67</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		25-50%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		1,000
		>50%	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000	
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	24 (80%)	24 (80%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		25-50%	0 (0%)	0 (0%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		1,000
		>50%	30 (100%)	6 (20%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000	
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	12 (40%)	30 (100%)	24 (80%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,013</b>
		25-50%	12 (40%)	0 (0%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		0,639
		>50%	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,013</b>	0,639	



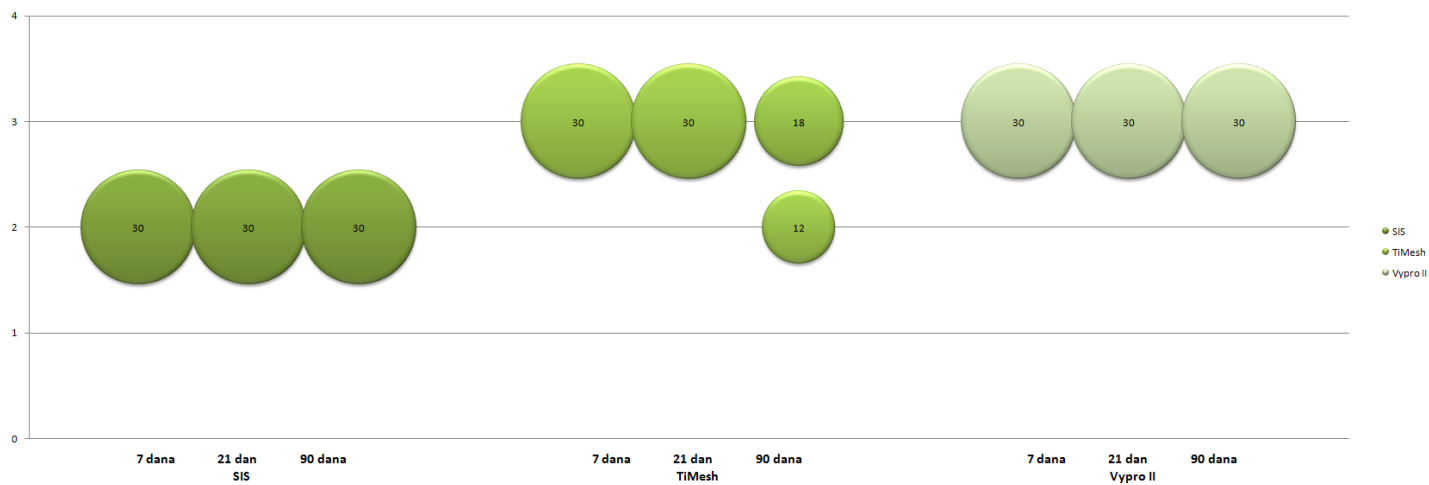
Slika 17 - Slikovni prikaz - Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Ki67

Intenzitet formiranja granuloma (Tablica 13) bio je statistički značajno različit u slučaju mrežice SIS kada je uspoređen s preostale dvije mrežice. Formiranje granulomskog tkiva bilo je značajno slabije kod mrežice SIS u usporedbi s mrežicama TiMesh i Vypro II u svim promatranim vremenskim točkama. Dodatno, u životinja žrtvovanih 90. dan, razlika je uočena i između mrežica TiMesh i Vypro II, pri čemu je parametar bio jače izražen u potonjoj mrežici.

Tablica 13

*Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Granulom*

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	<0,001	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	SIS	0,000	0,000
		srednje jaka	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	TiMesh	0,000	1,000
		jaka	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	Vypro II	0,000	1,000
Dan 21	<0,001	blaga	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	SIS	0,000	0,000
		srednje jaka	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	TiMesh	0,000	1,000
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	1,000
Dan 90	<0,001	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	SIS	0,000	0,000
		srednje jaka	30 (100%)	12 (40%)	0 (0%)	TiMesh	0,000	0,023
		jaka	0 (0%)	18 (60%)	30 (100%)	Vypro II	0,000	0,023



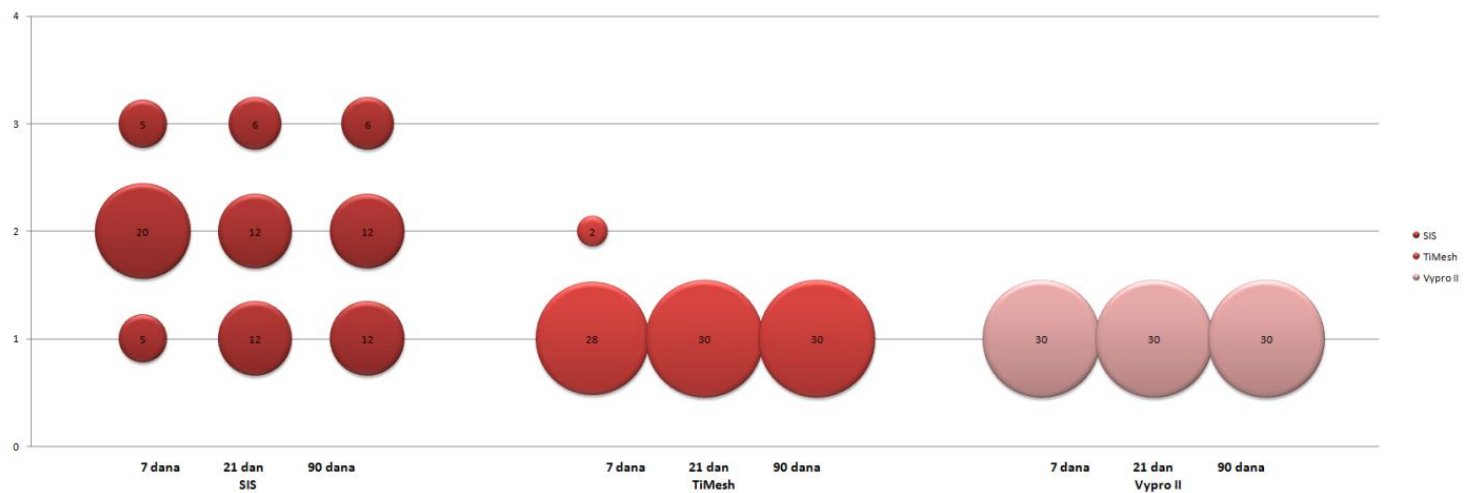
Slika 18 - Slikovni prikaz - Lokacija: Ekstraperitonealno; Parametar: Granulom



### 3.3. Supkutano

U supkutanoj lokaciji upala je bila statistički značajno jače izražena u mrežice SIS nego u preostalih dviju mrežica (Tablica 14). Razlika je uočena u svim trima vremenskim skupinama, tj. u životinja žrtvovanih 7., 21. i 90. dan.

Tablica 14									
<i>Lokacija: Supkutano; Parametar: Upala</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	5 (16,7%)	28 (93,3%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	20 (66,7%)	2 (6,7%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		1,000
		jaka	5 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000	
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	12 (40%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	12 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		1,000
		jaka	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000	
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	12 (40%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	12 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		1,000
		jaka	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000	



Slika 19 - Slikovni prikaz - Lokacija: Supkutano; Parametar: Upala

Prema parametru vaskularizacije na lokaciji supkutano, jedine statistički značajne razlike uočene su u životinja žrtvovanih 90. dan, između mrežica SIS i TiMesh. Vaskularizacija je u mrežice SIS u ovom slučaju bila značajno slabije izražena.

Tablica 15

*Lokacija: Supkutano; Parametar: Vaskularizacija*

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	0,672	blaga	15 (50%)	15 (50%)	18 (60%)	<b>SIS</b>	-	-	-
		srednje jaka	15 (50%)	15 (50%)	12 (40%)	<b>TiMesh</b>	-	-	-
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	-	-	-
<b>Dan 21</b>	0,167	blaga	18 (60%)	24 (80%)	18 (60%)	<b>SIS</b>	-	-	-
		srednje jaka	12 (40%)	6 (20%)	12 (40%)	<b>TiMesh</b>	-	-	-
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	-	-	-
<b>Dan 90</b>	0,006	blaga	30 (100%)	18 (60%)	24 (80%)	<b>SIS</b>		0,023	0,546
		srednje jaka	0 (0%)	12 (40%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	0,023		0,546
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,546	0,546	



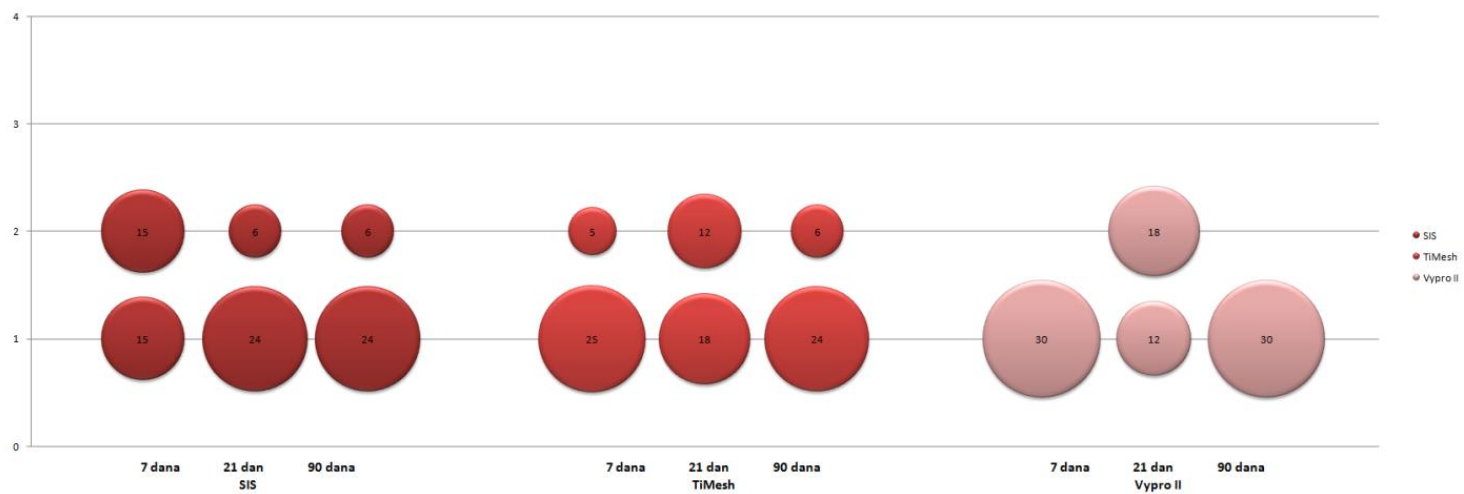
Slika 20 - Slikovni prikaz - Lokacija: Supkutano; Parametar: Vaskularizacija

Prema parametru fibroze na supkutanoj lokaciji (Tablica 16) statistički značajne razlike među mrežicama uočene su između mrežice SIS i mrežice Vypro II u životinja žrtvovanih 7. i 21. dan. U prvom slučaju (7. dan), mrežica Vypro II pokazala je statistički značajno slabiju fibrozu u usporedbi s mrežicom SIS, dok je u skupini žrtvovanoj 21. dan obrnuto.

Tablica 16

*Lokacija: Supkutano; Parametar: Fibroza*

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	minimalna	15 (50%)	25 (83,3%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		0,078	<b>0,003</b>
		srednja	15 (50%)	5 (16,7%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	0,078		0,799
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,003</b>		0,799
<b>Dan 21</b>	<b>0,007</b>	minimalna	24 (80%)	18 (60%)	12 (40%)	<b>SIS</b>		0,546	<b>0,023</b>
		srednja	6 (20%)	12 (40%)	18 (60%)	<b>TiMesh</b>	0,546		0,546
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,023</b>		0,546
<b>Dan 90</b>	<b>0,033</b>	minimalna	24 (80%)	24 (80%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		1,000	0,546
		srednja	6 (20%)	6 (20%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	1,000		0,546
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,546		0,546



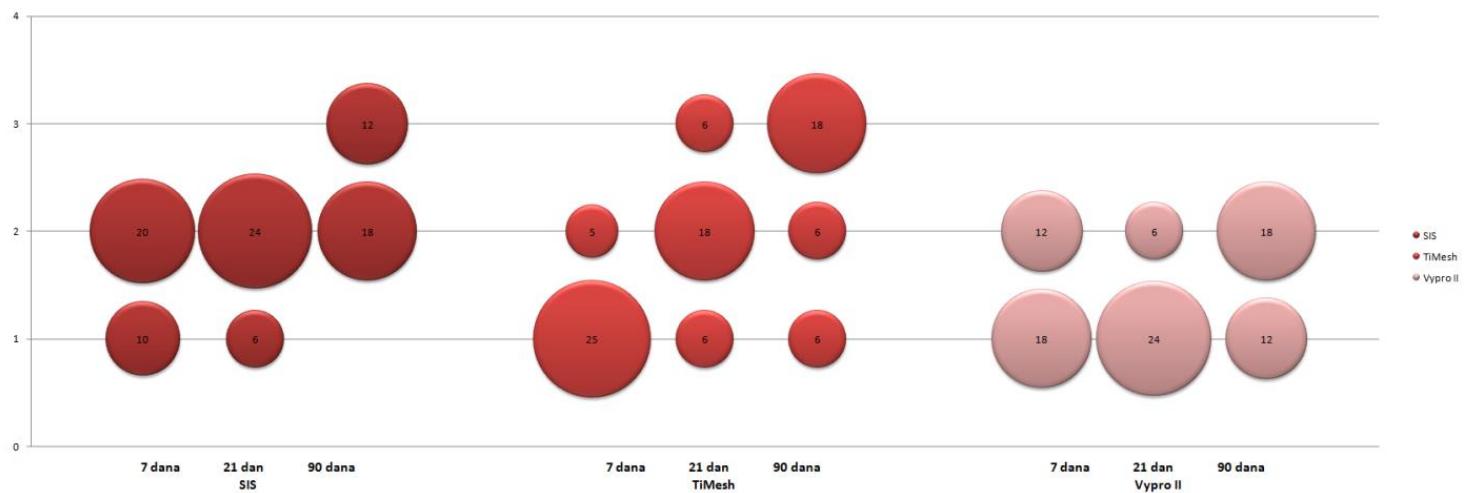
Slika 21 - Slikovni prikaz - Lokacija: Supkutano; Parametar: Fibroza

Prema strukturi kolagena na supkutanoj lokaciji statistički značajne razlike uočene su u sve tri vremenske točke. U početnoj skupini (7. dan) mrežica TiMesh pokazala je statistički značajno grublju strukturu kolagena od mrežice SIS. U preostala dva slučaja (21. i 90. dan), mrežica Vypro II imala je značajno grublju strukturu kolagena od preostalih dviju mrežica.

Tablica 17

*Lokacija: Supkutano; Parametar: Kolagen*

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	gruba	10 (33,3%)	25 (83,3%)	18 (60%)	<b>SIS</b>		<b>0,003</b>	0,226
		umjerena	20 (66,7%)	5 (16,7%)	12 (40%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,003</b>		0,359
		pravilna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,226	0,359	
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	gruba	6 (20%)	6 (20%)	24 (80%)	<b>SIS</b>		1,000	<b>0,001</b>
		umjerena	24 (80%)	18 (60%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	1,000		<b>0,000</b>
		pravilna	0 (0%)	6 (20%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	gruba	0 (0%)	6 (20%)	12 (40%)	<b>SIS</b>		1,000	<b>0,000</b>
		umjerena	18 (60%)	6 (20%)	18 (60%)	<b>TiMesh</b>	1,000		<b>0,000</b>
		pravilna	12 (40%)	18 (60%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	

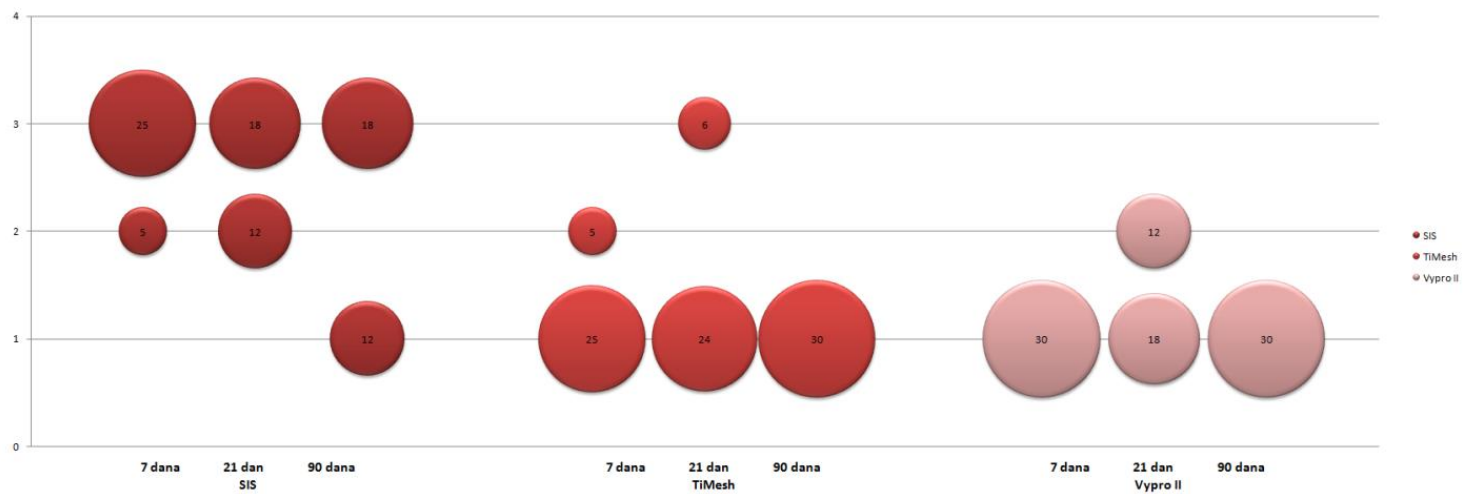


Slika 22 - Slikovni prikaz - Lokacija: Supkutano; Parametar: Kolagen



U dvije tablice koje slijede (Tablica 18 i Tablica 19) uočavaju se statistički značajne razlike između mrežice SIS i preostalih dviju mrežica u sve tri vremenske točke. Tako je marker Ki67 bio značajno jače izražen u mrežice SIS, dok je granulomska reakcija bila izražena značajno slabije.

Tablica 18									
<i>Lokacija: Supkutano; Parametar: Ki67</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	25 (83,3%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		25-50%	5 (16,7%)	5 (16,7%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		1,000
		>50%	25 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000	
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	24 (80%)	18 (60%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		25-50%	12 (40%)	0 (0%)	12 (40%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		1,000
		>50%	18 (60%)	6 (20%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000	
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	12 (40%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		25-50%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>		1,000
		>50%	18 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000	

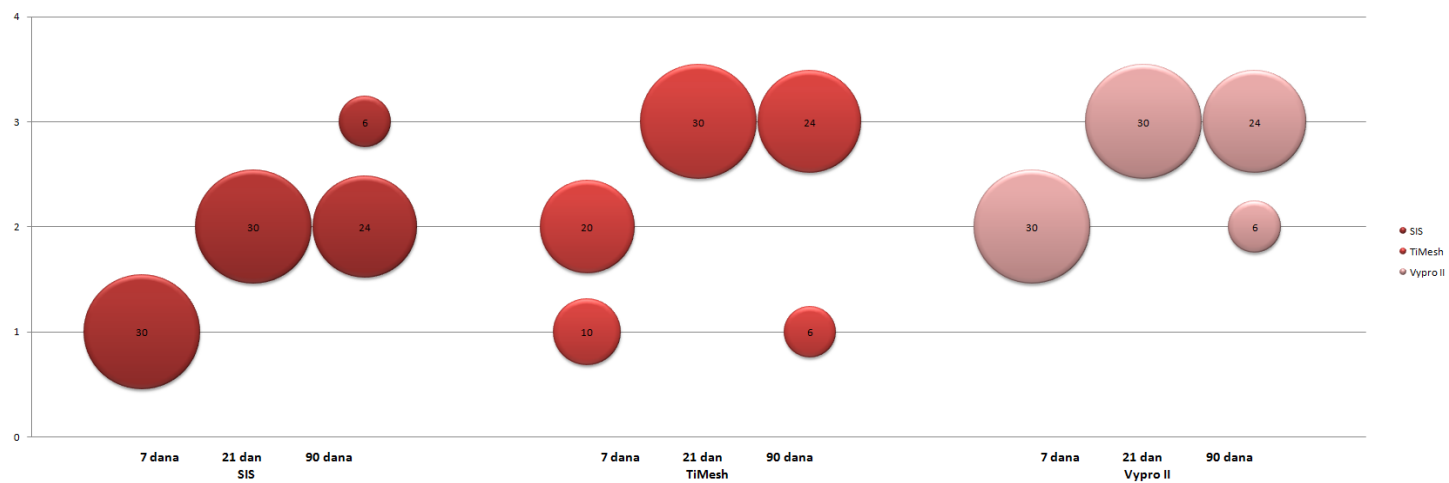


Slika 23 - Slikovni prikaz - Lokacija: Supkutano; Parametar: Ki67

Tablica 19

Lokacija: Supkutano; Parametar: Granulom

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	30 (100%)	10 (33,3%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	0 (0%)	20 (66,7%)	30 (100%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	0,078
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	0,078
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		jaka	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	6 (20%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>
		srednje jaka	24 (80%)	0 (0%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,004</b>	1,000
		jaka	6 (20%)	24 (80%)	24 (80%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,001</b>	1,000

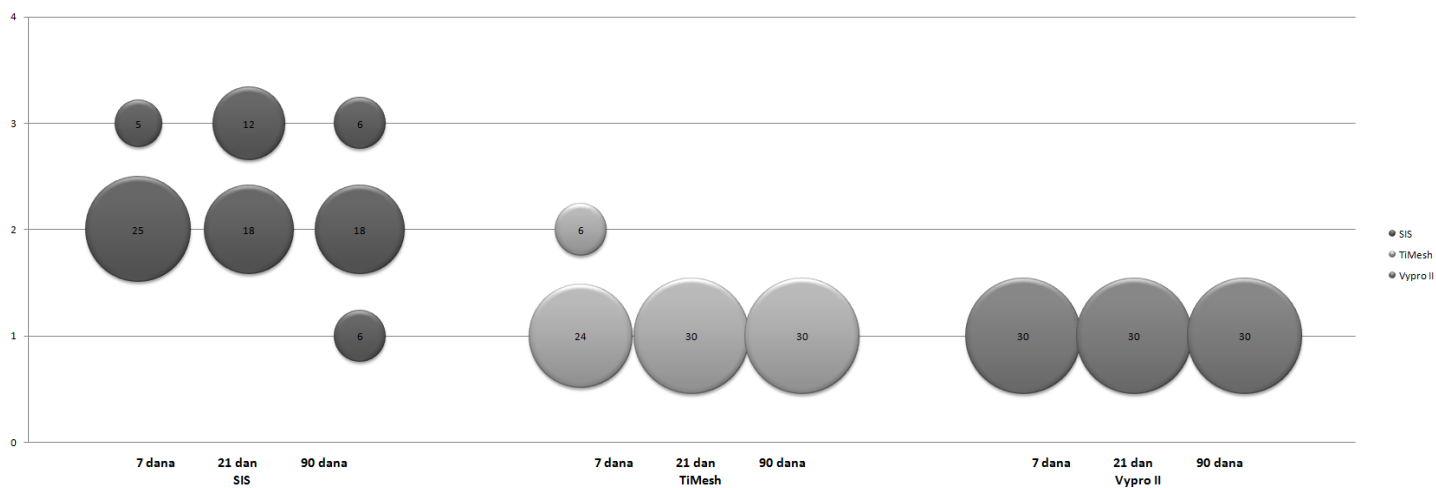


**Slika 24** - Slikovni prikaz - Lokacija: Supkutano; Parametar: Granulom

### 3.4. Želudac

Parametar upale, promatran na lokaciji želuca, pokazao je statistički značajne razlike u sve tri vremenske točke (Tablica 20). U svim je slučajevima upala bila značajno jače izražena u mrežici SIS nego u preostale dvije mrežice.

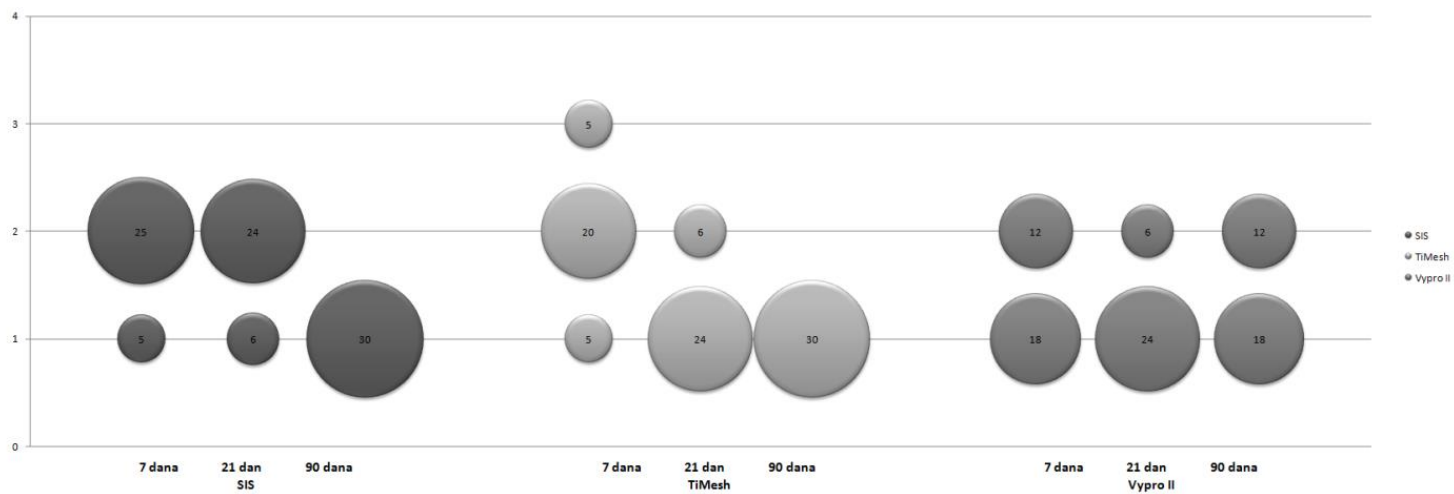
Tablica 20								
<i>Lokacija: Želudac; Parametar: Upala</i>								
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	24 (80%)	30 (100%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	25 (83,3%)	6 (20%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	0,623
		jaka	5 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	0,623
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	18 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		jaka	12 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	6 (20%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	18 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		jaka	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000



Slika 25 - Slikovni prikaz - Lokacija: Želudac; Parametar: Upala

Promatrajući vaskularizaciju (Tablica 21), statistički značajne razlike uočene su u sva tri promatrana slučaja, tj. u životinja žrtvovanih 7., 21. i 90. dan. U prvom slučaju (7. dan), mrežica Vypro II imala je značajno blaže izraženu vaskularizaciju od preostalih dviju mrežica, dok je 90. dan situacija bila dijametralno suprotna, ali također statistički značajna. Na 21. dan mrežica SIS pokazala je značajno jaču vaskularizaciju u usporedbi s druge dvije mrežice.

Tablica 21									
<i>Lokacija: Želudac; Parametar: Vaskularizacija</i>									
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	0,001	blaga	5 (16,7%)	5 (16,7%)	18 (60%)	SIS		1,000	0,019
		srednje jaka	25 (83,3%)	20 (66,7%)	12 (40%)	TiMesh	1,000		0,001
		jaka	0 (0%)	5 (16,7%)	0 (0%)	Vypro II	0,019	0,001	
Dan 21	<0,001	blaga	6 (20%)	24 (80%)	24 (80%)	SIS		0,000	0,000
		srednje jaka	24 (80%)	6 (20%)	6 (20%)	TiMesh	0,000		1,000
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	1,000	
Dan 90	<0,001	blaga	30 (100%)	30 (100%)	18 (60%)	SIS		1,000	0,023
		srednje jaka	0 (0%)	0 (0%)	12 (40%)	TiMesh	1,000		0,023
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,023	0,023	

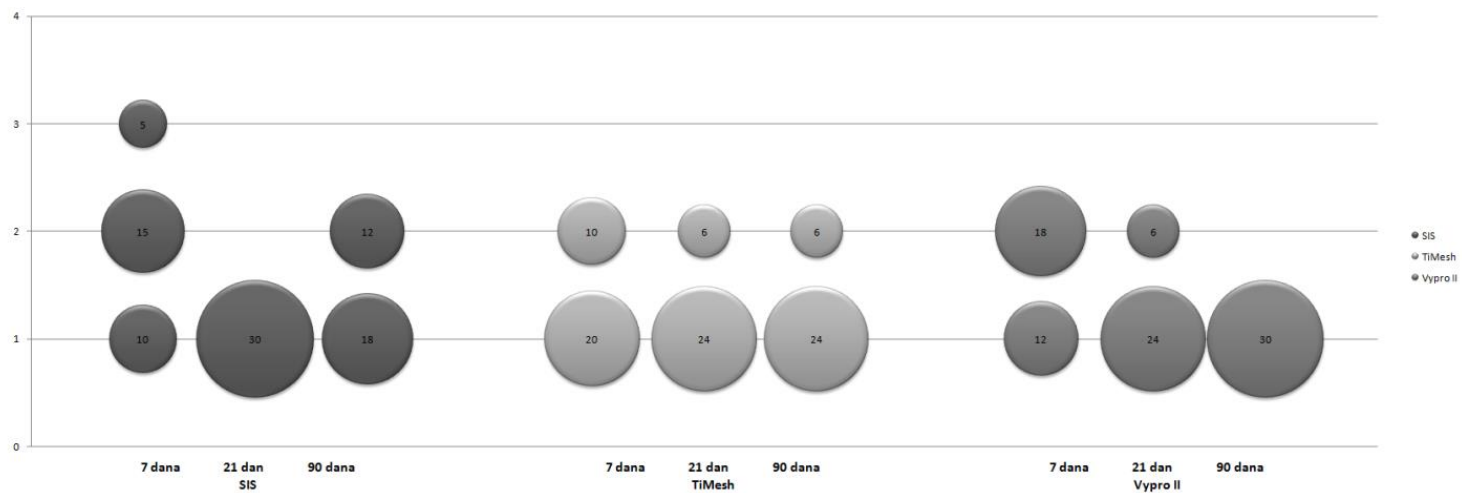


Slika 26 - Slikovni prikaz - Lokacija: Želudac; Parametar: Vaskularizacija



Intenzitet fibroze na lokaciji želuca (Tablica 22) pokazao se statistički značajno različitim između triju promatranih mrežica u životinja žrtvovanih 7. i 90. dan. U prvom slučaju (7. dan), razlika je uočena između mrežica SIS i TiMesh, dok je 90. dan razlika postojala između mrežica SIS i Vypro II. U oba slučaja je intenzitet fibroze bio jače izražen u mrežici SIS.

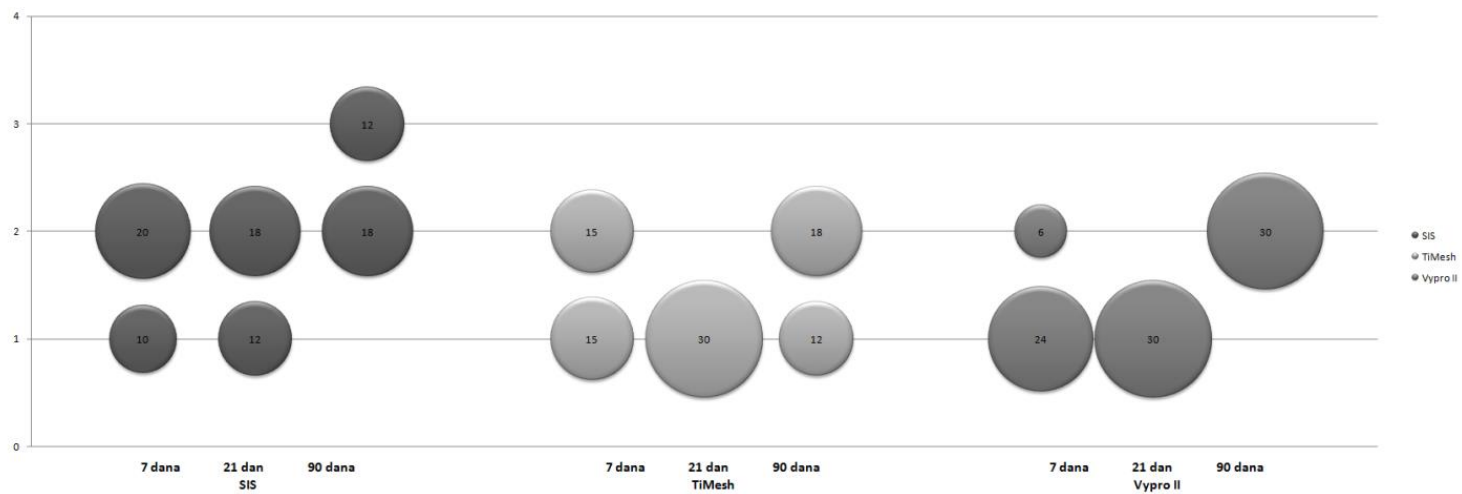
Tablica 22								
<i>Lokacija: Želudac; Parametar: Fibroza</i>								
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>0,009</b>	minimalna	10 (33,3%)	20 (66,7%)	12 (40%)	<b>SIS</b>	<b>0,021</b>	0,933
		srednja	15 (50%)	10 (33,3%)	18 (60%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,021</b>	0,279
		jaka	5 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,933	0,279
<b>Dan 21</b>	<b>0,033</b>	minimalna	30 (100%)	24 (80%)	24 (80%)	<b>SIS</b>	0,546	0,546
		srednja	0 (0%)	6 (20%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	0,546	1,000
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,546	1,000
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	minimalna	18 (60%)	24 (80%)	30 (100%)	<b>SIS</b>	0,546	<b>0,023</b>
		srednja	12 (40%)	6 (20%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	0,546	0,546
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,023</b>	0,546



Slika 27 - Slikovni prikaz - Lokacija: Želudac; Parametar: Fibroza

Prema parametru poredanosti vlakana kolagena, na lokaciji želuca razlike su uočene u sve tri vremenske točke (Tablica 23). 7. dan razlika je uočena između mrežica SIS i Vypro II, 21. dan između mrežice SIS i preostalih dviju mrežica, a 90. dan između mrežica SIS i TiMesh. U svim slučajevima mrežica SIS je u prosjeku pokazivala pravilniju strukturu kolagena.

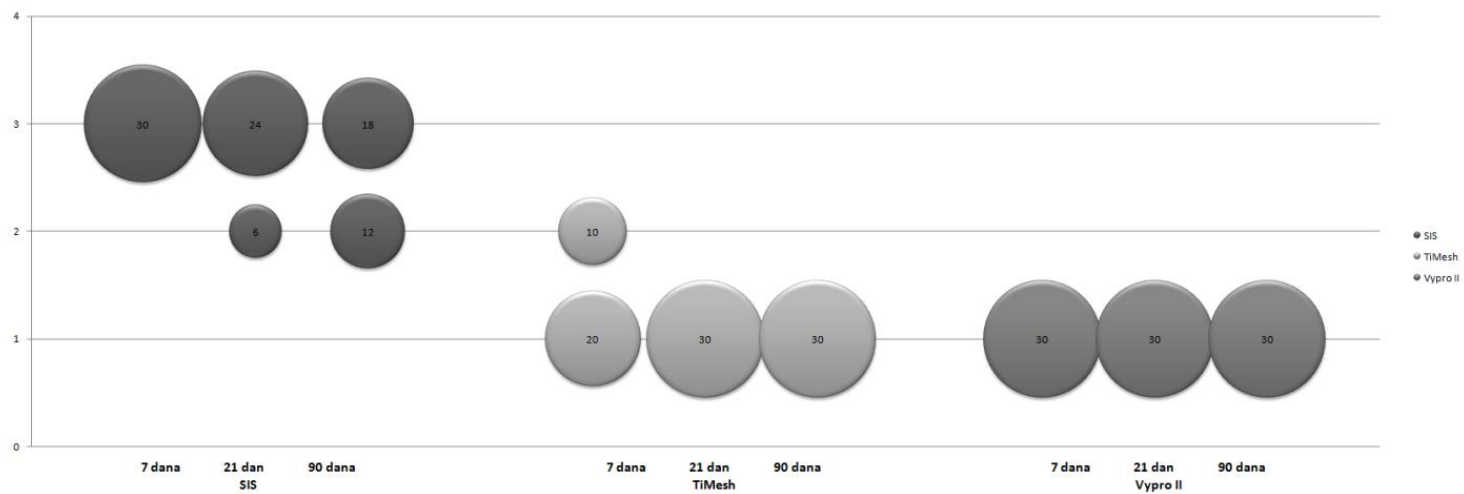
Tablica 23								
<i>Lokacija: Želudac; Parametar: Kolagen</i>								
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	0,001	gruba	10 (33,3%)	15 (50%)	24 (80%)	SIS	0,799	0,006
		umjerena	20 (66,7%)	15 (50%)	6 (20%)	TiMesh	0,799	0,136
		pravilna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,006	0,136
Dan 21	<0,001	gruba	12 (40%)	30 (100%)	30 (100%)	SIS	0,000	0,000
		umjerena	18 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	TiMesh	0,000	1,000
		pravilna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,000	1,000
Dan 90	<0,001	gruba	0 (0%)	12 (40%)	0 (0%)	SIS	0,000	0,062
		umjerena	18 (60%)	18 (60%)	30 (100%)	TiMesh	0,000	0,062
		pravilna	12 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,062	0,062



Slika 28 - Slikovni prikaz - Lokacija: Želudac; Parametar: Kolagen

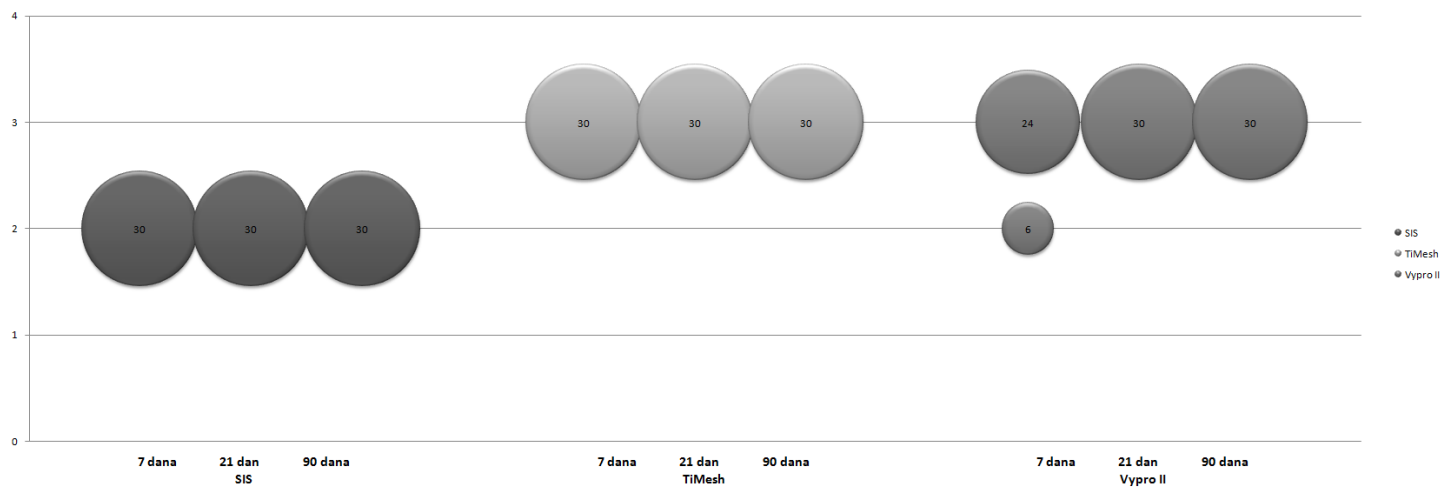
Slično prethodno razmotrenim lokacijama, i u želucu je moguće prepoznati isti uzorak u slučaju markera Ki67 i granulomske reakcije (Tablica 24 i Tablica 25). U oba slučaja statistički značajna razlika bila je prisutna u svim vremenima žrtvovanja i to između mrežice SIS i preostalih dviju mrežica. Očekivano, mrežica SIS pokazivala je jače izraženi marker Ki67 te slabiju granulomsku reakciju.

Tablica 24								
<i>Lokacija: Želudac; Parametar: Ki67</i>								
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	20 (66,7%)	30 (100%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		25-50%	0 (0%)	10 (33,3%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	0,415
		>50%	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	0,415
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		25-50%	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		>50%	24 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		25-50%	12 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		>50%	18 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000



Slika 29 - Slikovni prikaz - Lokacija: Želudac; Parametar: Ki67

Tablica 25								
<i>Lokacija: Želudac; Parametar: Granulom</i>								
Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>0,001</b>	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	30 (100%)	0 (0%)	6 (20%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	0,546
		jaka	0 (0%)	30 (100%)	24 (80%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	0,546
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		jaka	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		srednje jaka	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,000</b>	1,000
		jaka	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,000</b>	1,000



Slika 30 - Slikovni prikaz - Lokacija: Želudac; Parametar: Granulom



### **3.5. Sumarni pregled rezultata prema parametru**

Grafikoni koji se nalaze na sljedećim stranicama predstavljaju sumarni prikaz dobiven zbrajanjem rezultata za sve promatrane lokacije. Iako se mehanizmi koji se nalaze u pozadini promatranih zbivanja (upala, proliferacija, vaskularizacija, odlaganje kolagena i reakcija stranog tijela) donekle razlikuju između različitih tkiva i lokacija (npr. stijenka šupljeg organa naspram potkožnog tkiva), ovakvim sumarnim promatranjem postižu se dva cilja. Prvo, dobiva se pregled procesa uvjetno rečeno generaliziran na cijeli organizam i drugo, zbrajanje opažanja rezultira većim uzorkom i samim time većom statističkom snagom testiranja.

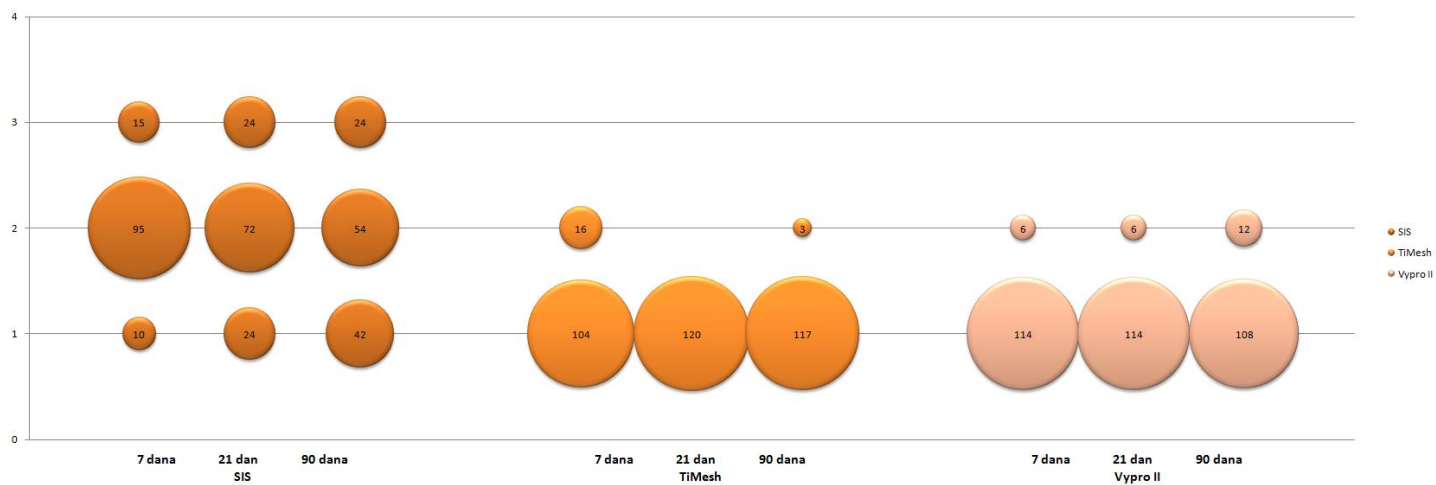
Rezultati dobiveni sumarnom analizom mogu se promatrati u dvije skupine:

- U prvoj skupini promatrat će se parametri kod kojih je uočena najveća razlike među promatranim skupinama (mrežicama). To su upala, proliferacija i reakcija stranog tijela. Iz grafikona i statističke analize vidljivo je da mrežica SIS pokazuje značajno izraženiju upalnu reakciju kombiniranu sa značajno jačom staničnom proliferacijom i slabijom reakcijom stranog tijela u odnosu na mrežice TiMesh i VyPro II. Ovaj učinak prisutan je za sva tri parametra i to 7., 21. i 90. dan.
- Drugu skupinu čine parametri kod kojih se jačina učinka (engl. „effect size“) nešto manje razlikuje između promatranih skupina. To su parametri vaskularizacije, fibroze te odlaganja kolagena. Kod vaskularizacije mrežica SIS pokazuje jači intenzitet vaskularizacije u početnom promatranju (7. dan), dok se potom razlika gubi i intenzitet je usporediv ili slabiji od drugih mrežica. Sličan uzorak, s jače izraženim početnim efektom kod mrežice SIS koji se kasnije gubi ili postaje manje očit, prisutan je i kod preostalih dvaju parametara.

Tablica 26

Sve lokacije; Parametar: Upala

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	10 (8,3%)	104 (86,7%)	114 (95%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		srednje jaka	95 (79,2%)	16 (13,3%)	6 (5%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>0,026</b>
		jaka	15 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,026</b>	-
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	24 (20%)	120 (100%)	114 (95%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		srednje jaka	72 (60%)	0 (0%)	6 (5%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>0,013</b>
		jaka	24 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>	-
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	42 (35%)	117 (97,5%)	108 (90%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		srednje jaka	54 (45%)	3 (2,5%)	12 (10%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>0,016</b>
		jaka	24 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,016</b>	-

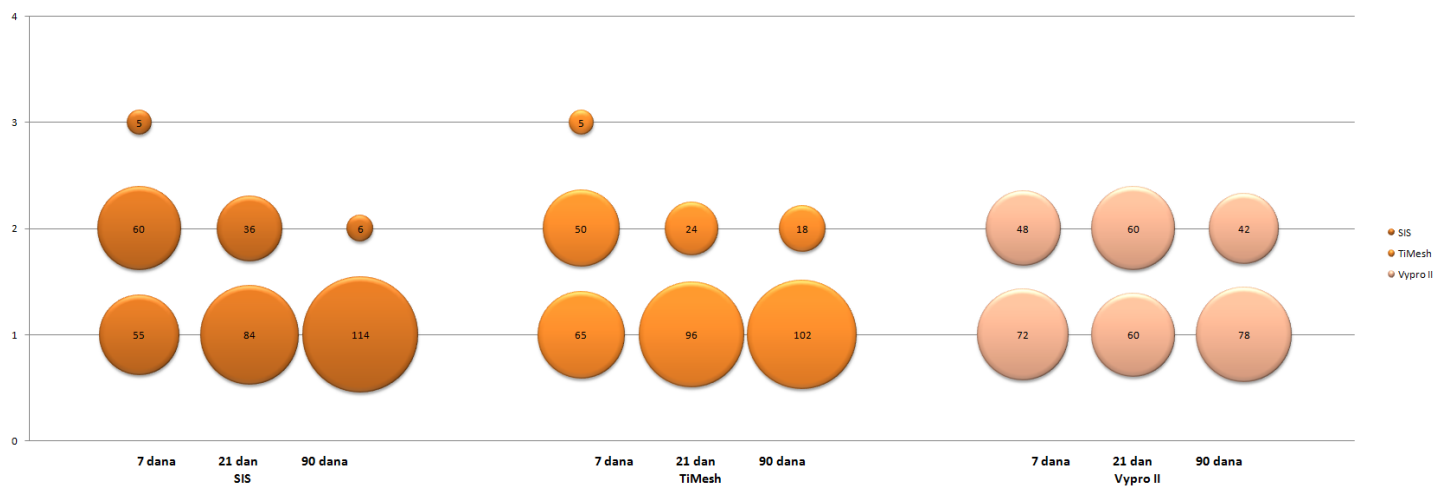


Slika 31 - Slikovni prikaz - Sve lokacije; Parametar: Upala

Tablica 27

Sve lokacije; Parametar: Vaskularizacija

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
Dan 7	0,011	blaga	55 (45,8%)	65 (54,2%)	72 (60%)	SIS	-	0,418	<0,001
		srednje jaka	60 (50%)	50 (41,7%)	48 (40%)	TiMesh	0,418	-	0,067
		jaka	5 (4,2%)	5 (4,2%)	0 (0%)	Vypro II	<0,001	0,067	-
Dan 21	<0,001	blaga	84 (70%)	96 (80%)	60 (50%)	SIS	-	0,073	0,023
		srednje jaka	36 (30%)	24 (20%)	60 (50%)	TiMesh	0,073	-	<0,001
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	0,023	<0,001	-
Dan 90	<0,001	blaga	114 (95%)	102 (85%)	78 (65%)	SIS	-	0,009	<0,001
		srednje jaka	6 (5%)	18 (15%)	42 (35%)	TiMesh	0,009	-	<0,001
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Vypro II	<0,001	<0,001	-

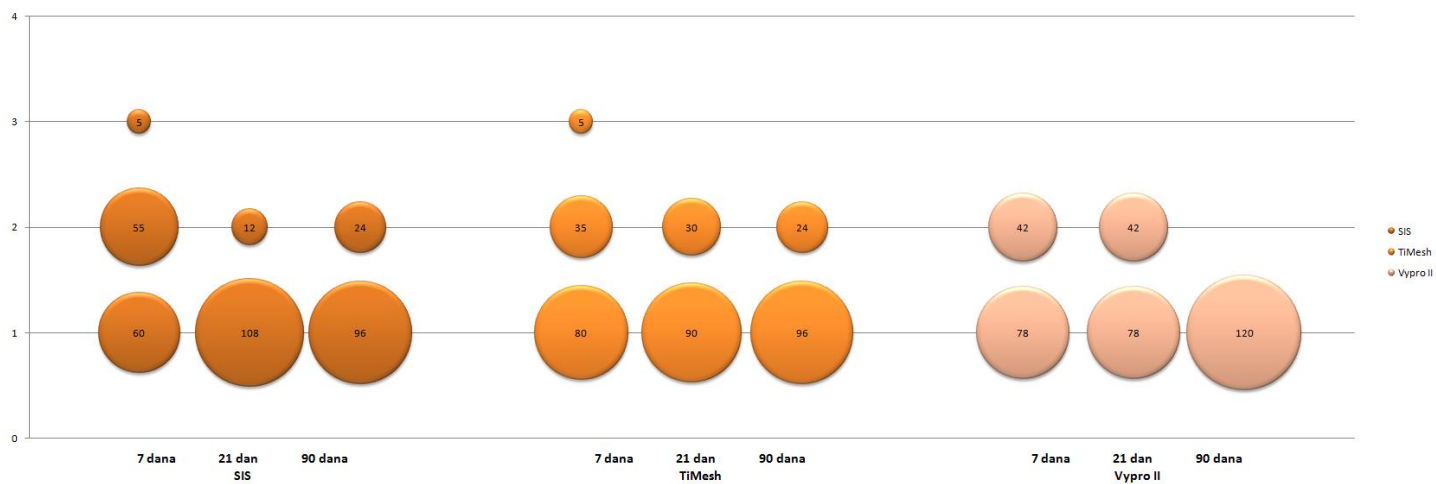


Slika 32 - Slikovni prikaz - Sve lokacije; Parametar: Vaskularizacija

Tablica 28

*Sve lokacije; Parametar: Fibroza*

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)	SIS	TiMesh	Vypro II	
<b>Dan 7</b>	<b>0,064</b>	minimalna	60 (50%)	80 (66,7%)	78 (65%)	<b>SIS</b>	-	<b>0,025</b>	<b>&lt;0,001</b>
		srednje jaka	55 (45,8%)	35 (29,2%)	42 (35%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,025</b>	-	0,058
		jaka	5 (4,2%)	5 (4,2%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,058	-
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	minimalna	108 (90%)	90 (75%)	78 (65%)	<b>SIS</b>	-	<b>0,002</b>	<b>0,015</b>
		srednje jaka	12 (10%)	30 (25%)	42 (35%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,002</b>	-	0,091
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>0,015</b>	0,091	-
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	minimalna	96 (80%)	96 (80%)	120 (100%)	<b>SIS</b>	-	-	0,448
		srednje jaka	24 (20%)	24 (20%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	-	-	<b>&lt;0,001</b>
		jaka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	0,448	<b>&lt;0,001</b>	-



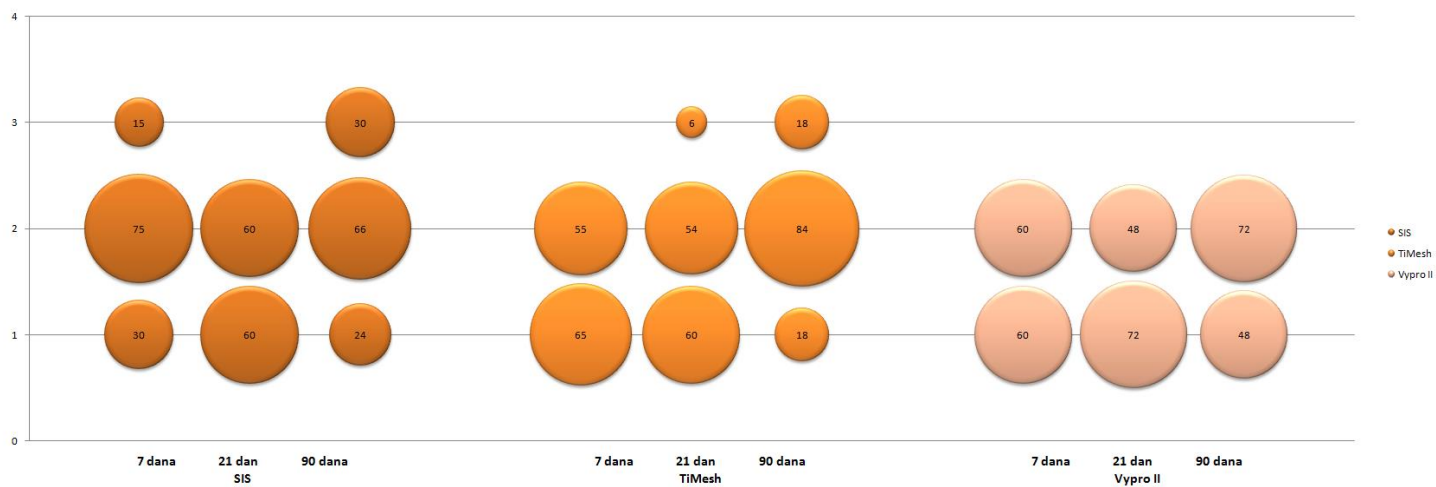
Slika 33 - Slikovni prikaz - Sve lokacije; Parametar: Fibroza

Tablica 29

Sve lokacije; Parametar: Kolagen

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	gruba	30 (25%)	65 (54,2%)	60 (50%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		umjerena	75 (62,5%)	55 (45,8%)	60 (50%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	0,518
		pravilna	15 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,518	-
<b>Dan 21</b>	<b>0,005</b>	gruba	60 (50%)	60 (50%)	72 (60%)	<b>SIS</b>	-	<b>0,042</b>	-
		umjerena	60 (50%)	54 (45%)	48 (40%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,042</b>	-	<b>0,024</b>
		pravilna	0 (0%)	6 (5%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	-	<b>0,024</b>	-
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	gruba	24 (20%)	18 (15%)	48 (40%)	<b>SIS</b>	-	<b>0,049</b>	<b>&lt;0,001</b>
		umjerena	66 (55%)	84 (70%)	72 (60%)	<b>TiMesh</b>	<b>0,049</b>	-	<b>&lt;0,001</b>
		pravilna	30 (25%)	18 (15%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	-



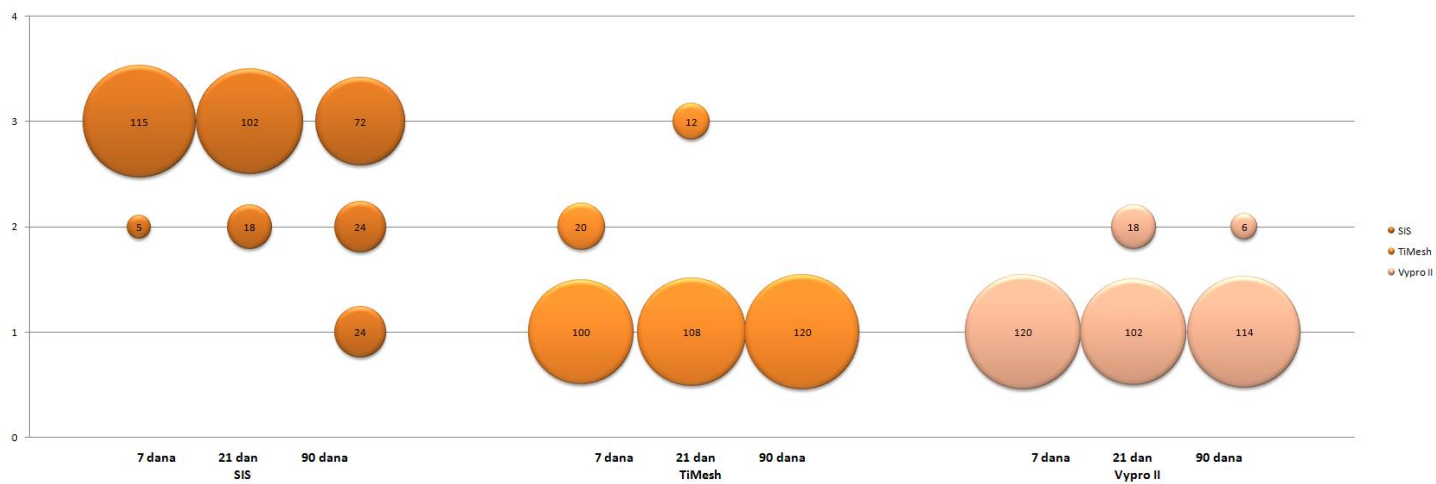


Slika 34 - Slikovni prikaz - Sve lokacije; Parametar: Kolagen

Tablica 30

Sve lokacije; Parametar: Ki67

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	100 (83,3%)	120 (100%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		25-50%	5 (4,2%)	20 (16,7%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>&lt;0,001</b>
		>50%	115 (95,8%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	-
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	0 (0%)	108 (90%)	102 (85%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		25-50%	18 (15%)	0 (0%)	18 (15%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>&lt;0,001</b>
		>50%	102 (85%)	12 (10%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	-
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	<25%	24 (20%)	120 (100%)	114 (95%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		25-50%	24 (20%)	0 (0%)	6 (5%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>0,013</b>
		>50%	72 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>	-

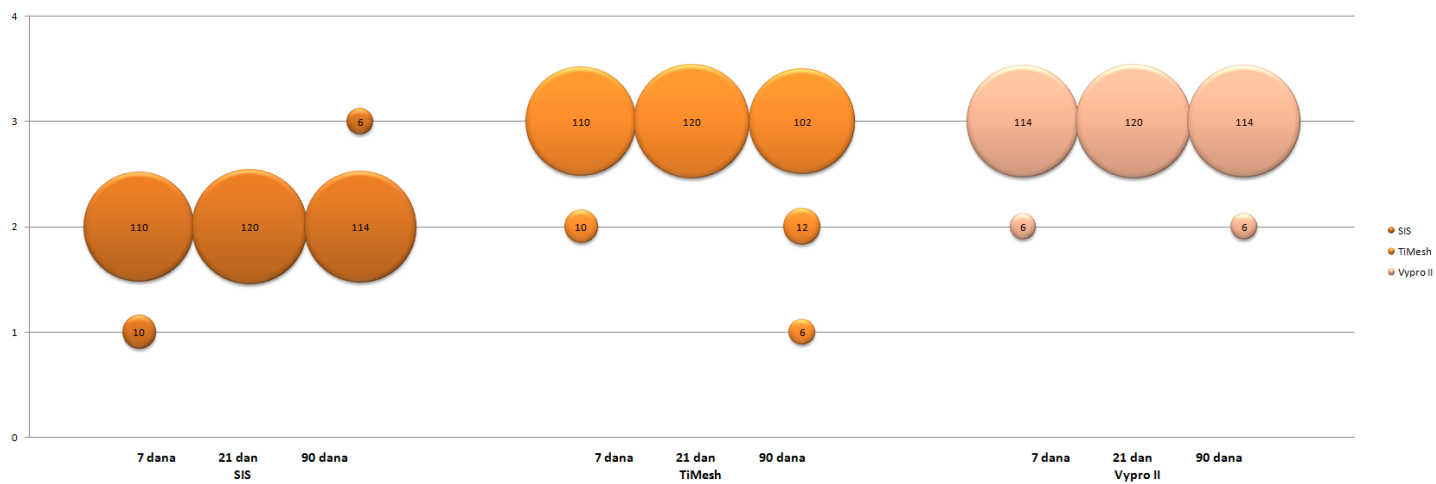


Slika 35 - Slikovni prikaz - Sve lokacije; Parametar: Ki67

Tablica 31

Sve lokacije; Parametar: Granulom

Vrijeme žrtvovanja	p	Kategorija	SIS N (%)	TiMesh N (%)	Vypro II N (%)		SIS	TiMesh	Vypro II
<b>Dan 7</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	10 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		srednje jaka	110 (91,7%)	10 (8,3%)	6 (5%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	0,300
		jaka	0 (0%)	110 (91,7%)	114 (95%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,300	-
<b>Dan 21</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		srednje jaka	120 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	-
		jaka	0 (0%)	120 (100%)	120 (100%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	-
<b>Dan 90</b>	<b>&lt;0,001</b>	blaga	0 (0%)	6 (5%)	0 (0%)	<b>SIS</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		srednje jaka	114 (95%)	12 (10%)	6 (5%)	<b>TiMesh</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>0,013</b>
		jaka	6 (5%)	102 (85%)	114 (95%)	<b>Vypro II</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>	-



Slika 36 - Slikovni prikaz - Sve lokacije; Parametar: Granulom

### 3.6. Rezultati u inficiranom operativnom polju

Tablice koje se nalaze na ovoj i sljedećim stranicama (Tablica 32 - Tablica 37) prikazuju parametre promatrane nakon inokulacije infektivnog materijala pokusnim životinjama. Metodologija inokulacije opisana je prije u ovom dokumentu. Životinje su žrtvovane na isti postoperativni dan, a promatrane su dvije lokacije: ekstraperitonealna i supkutana.

Tablica 32 prikazuje postotke životinja kod kojih su pronađeni znaci lokalne infekcije prema lokaciji i tipu korištene mrežice. Statističkim testiranjem pronađena je značajna razlika između prisutnosti znakova lokalne infekcije u ekstraperitonealnom i supkutanom prostoru ( $p=0,004$ , odnosno  $p=0,008$ ).

U oba slučaja mrežica SIS pokazivala je značajno češće znakove lokalne infekcije u usporedbi s preostale dvije mrežice.

Tablica 32					
<i>Znaci lokalne infekcije</i>					
		ne		da	
Mrežica	Lokacija	N	%	N	%
SIS	EP	8	25,0%	24	75,0%
	SK	0	0,0%	32	100,0%
	<b>Ukupno SIS</b>	<b>8</b>	<b>12,5%</b>	<b>56</b>	<b>87,5%</b>
TiMesh	EP	16	50,0%	16	50,0%
	SK	8	25,0%	24	75,0%
	<b>Ukupno TiMesh</b>	<b>24</b>	<b>37,5%</b>	<b>40</b>	<b>62,5%</b>
Vypro II	EP	24	75,0%	8	25,0%
	SK	8	25,0%	24	75,0%
	<b>Ukupno Vypro II</b>	<b>32</b>	<b>50,0%</b>	<b>32</b>	<b>50,0%</b>
<b>Ukupno sve mrežice</b>		<b>64</b>	<b>33,3%</b>	<b>128</b>	<b>66,7%</b>

Prema kriteriju promjene oblika (Tablica 33), u supkutanom prostoru nije uočen niti jedan slučaj kod bilo koje od triju mrežica. Ekstraperitonealno, jedino u mrežice TiMesh uočena je promjena oblika mrežice i to u ukupno 8 promatranih životinja ( $p=0,003$ ).

Tablica 33

*Promjena oblika*

Mrežica	Lokacija	ne		da	
		N	%	N	%
SIS	EP	32	100,0%	0	0,0%
	SK	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno SIS</b>	<b>64</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
TiMesh	EP	24	75,0%	8	25,0%
	SK	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno TiMesh</b>	<b>56</b>	<b>87,5%</b>	<b>8</b>	<b>12,5%</b>
Vypro II	EP	32	100,0%	0	0,0%
	SK	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno Vypro II</b>	<b>64</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Ukupno sve mrežice</b>		<b>184</b>	<b>95,8%</b>	<b>8</b>	<b>4,2%</b>

Slično prethodno promatranom parametru, ni migracija mrežice (Tablica 34) nije uočena u nijednoj promatranj žvotinji u supkutanoj lokaciji. Također, identično prethodnom parametru, u ukupno 8 žvotinja s mrežicom TiMesh došlo je do migracije mrežice (p=0,003). Potrebno je napomenuti da se ovdje radi o istih 8 žvotinja kod kojih je uočena i promjena oblika mrežice.

Tablica 34

*Migracija*

		<b>ne</b>		<b>da</b>	
<b>Mrežica</b>	<b>Lokacija</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>SIS</b>	<b>EP</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>SK</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno SIS</b>	<b>64</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>TiMesh</b>	<b>EP</b>	24	75,0%	8	25,0%
	<b>SK</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno TiMesh</b>	<b>56</b>	<b>87,5%</b>	<b>8</b>	<b>12,5%</b>
<b>Vypro II</b>	<b>EP</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>SK</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno Vypro II</b>	<b>64</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Ukupno sve mrežice</b>		<b>184</b>	<b>95,8%</b>	<b>8</b>	<b>4,2%</b>



Ni jedna životinja na nijednoj od promatranih lokacija nije odbacila mrežicu (Tablica 35).

Tablica 35					
<i>Odbacivanje</i>					
		<b>ne</b>		<b>da</b>	
<b>Mrežica</b>	<b>Lokacija</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>SIS</b>	<b>EP</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>SK</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno SIS</b>	<b>64</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>TiMesh</b>	<b>EP</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>SK</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno TiMesh</b>	<b>64</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Vypro II</b>	<b>EP</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>SK</b>	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno Vypro II</b>	<b>64</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Ukupno sve mrežice</b>		<b>192</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>

Veživna reakcija promatrana je korištenjem ljestvice s tri vrijednosti, kako je prikazano u donjoj tablici (Tablica 36). U oba su slučaja razlike među mrežicama bile statistički značajne ( $p < 0,001$ ). Mrežica SIS pokazala je općenito nešto slabiju reakciju.

Tablica 36							
<i>Veživna reakcija</i>							
		slaba		srednja		jaka	
Mrežica	Lokacija	N	%	N	%	N	%
SIS	EP	16	50,0%	8	25,0%	8	25,0%
	SK	24	75,0%	8	25,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno SIS</b>	<b>40</b>	<b>62,5%</b>	<b>16</b>	<b>25,0%</b>	<b>8</b>	<b>12,5%</b>
TiMesh	EP	0	0,0%	32	100,0%	0	0,0%
	SK	0	0,0%	24	75,0%	8	25,0%
	<b>Ukupno TiMesh</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>56</b>	<b>87,5%</b>	<b>8</b>	<b>12,5%</b>
Vypro II	EP	8	25,0%	16	50,0%	8	25,0%
	SK	16	50,0%	16	50,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno Vypro II</b>	<b>24</b>	<b>37,5%</b>	<b>32</b>	<b>50,0%</b>	<b>8</b>	<b>12,5%</b>
<b>Ukupno sve mrežice</b>		<b>64</b>	<b>33,3%</b>	<b>104</b>	<b>54,2%</b>	<b>24</b>	<b>12,5%</b>

Prema kliničkom funkcionalnom statusu (Tablica 37) razlike među mrežicama bile su statistički značajne na obje promatrane lokacije. Najveći udio statusa „odličan“ u oba slučaja uočen je u mrežice Vypro II.

Tablica 37							
<i>Klinički funkcionalni status</i>							
		loš		dobar		odličan	
Mrežica	Lokacija	N	%	N	%	N	%
SIS	EP	0	0,0%	16	50,0%	16	50,0%
	SK	0	0,0%	32	100,0%	0	0,0%
	<b>Ukupno SIS</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>48</b>	<b>75,0%</b>	<b>16</b>	<b>25,0%</b>
TiMesh	EP	8	25,0%	16	50,0%	8	25,0%
	SK	0	0,0%	24	75,0%	8	25,0%
	<b>Ukupno TiMesh</b>	<b>8</b>	<b>12,5%</b>	<b>40</b>	<b>62,5%</b>	<b>16</b>	<b>25,0%</b>
Vypro II	EP	0	0,0%	8	25,0%	24	75,0%
	SK	0	0,0%	16	50,0%	16	50,0%
	<b>Ukupno Vypro II</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>24</b>	<b>37,5%</b>	<b>40</b>	<b>62,5%</b>
<b>Ukupno sve mrežice</b>		<b>8</b>	<b>4,2%</b>	<b>112</b>	<b>58,3%</b>	<b>72</b>	<b>37,5%</b>

Tablica 38 prikazuje broj bakterija izmjeren nakon inokulacije, prema lokaciji i mrežici. U statističkoj analizi ispitana je značajnost sljedećih dviju razlika:

- Razlike između broja bakterija u supkutanom i ekstraperitonealnoj lokaciji, bez obzira na vrstu mrežice i
- Razlike između broja bakterija za sve tri mrežice, bez obzira na lokaciju.

Razlike su bile visoko statistički značajne u oba slučaja ( $p < 0,001$ ). Generalno gledano, u slučaju mrežice SIS uočen je najveći broj životinja s iznimno visokim ( $>10^5$ ) brojem bakterija. Razlike između mrežice SIS i svake od preostalih dviju mrežica stoga su također bile statistički značajne ( $p < 0,001$ ), dok razlike među drugim dvjema mrežicama (TiMesh <-> Vypro II, bez obzira na lokaciju) nisu bile statistički značajne ( $p = 0,682$ ).

Prema lokaciji broj bakterija bio je značajno manji u ekstraperitonealnom prostoru u usporedbi sa supkutanom lokacijom.

Mrežica	Lokacija	Broj bakterija				
		$10^2$	$10^3$	$10^4$	$10^5$	$>10^5$
SIS	EP	0	16	0	0	16
SIS	SK	0	0	0	0	32
TiMesh	EP	8	16	0	0	8
TiMesh	SK	0	24	0	0	8
Vypro II	EP	7	17	0	8	0
Vypro II	SK	8	8	8	1	7
Ukupno sve mrežice		23	81	8	9	71

U tablicama koje slijede (Tablica 39 - Tablica 44) prikazane su vrijednosti 6 već prije razmatranih parametara. Parametri upale, vaskularizacije, fibroze, kolagena, markera Ki67 i granulomske reakcije razmatrani su u dvije skupine ispitivanih životinja – u životinja kojima je bio inokuliran infektivni materijal te u preostalim životinja. Kako su navedeni parametri razmatrani odvojeno za svaku od 4 lokacije na koje su mrežice bile ugrađene (ne-inficirane životinje), odnosno za svaku od dvije lokacije (inficirane životinje), u tablicama je prikazan ukupan broj lokacija za koje su na raspolaganju vrijednosti navedenih parametara. Tako je za svaku mrežicu na raspolaganju 360 (90 životinja x 4 lokacije) opažanja u neinficiranih

životinja te 64 opažanja (32 životinje x 2 lokacije) u inficiranih životinja. Grafikoni dodatno ilustriraju razliku među skupinama.

Rezultate prikazane na sljedećim stranicama moguće je kratko sumirati kako slijedi.

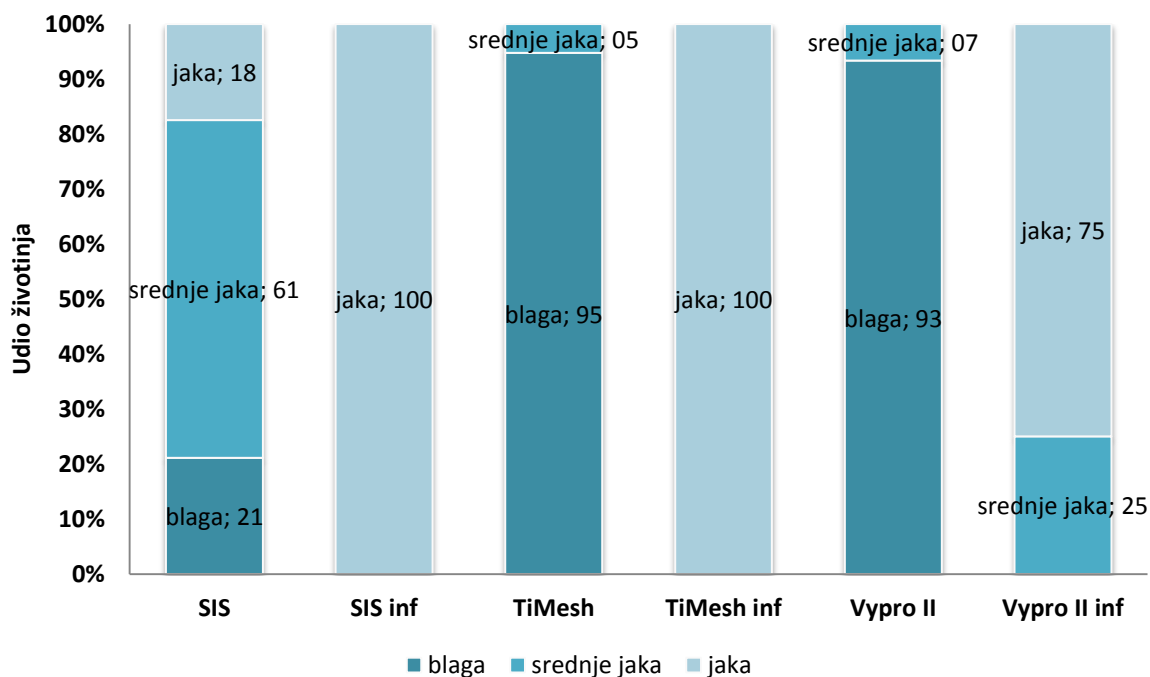
Pri usporedbi inficiranih i neinficiranih uzoraka iste mrežice (SIS <-> SIS inf; TiMesh <-> TiMesh inf; Vypro II <-> Vypro II inf):

- Uočene su statistički značajno izraženija upala, vaskularizacija i fibroza u inficiranih životinja.
- U inficiranih životinja granulomska reakcija bila je statistički značajno slabije izražena.
- Izraženost markera Ki67 bila je statistički značajno slabija u inficiranih životinja s mrežicom SIS u usporedbi sa životinjama s istom mrežicom, ali neinficiranim. Kod preostalih dviju mrežica rezultati su suprotni, tj. neinficirane životinje imaju značajno slabiju izraženost ovog markera u usporedbi s inficiranim životinjama.
- Prema parametru vlakana kolagena, poredanost je statistički značajno grublja u inficiranih životinja s mrežicom SIS u usporedbi s neinficiranim životinjama s istom mrežicom. Za preostale dvije mrežice razlika između inficiranih i neinficiranih životinja nije bila statistički značajna.

Pri usporedbi inficiranih uzoraka različitih mrežica (SIS inf <-> TiMesh inf; SIS inf <-> TiMesh inf; TiMesh inf <-> Vypro II inf):

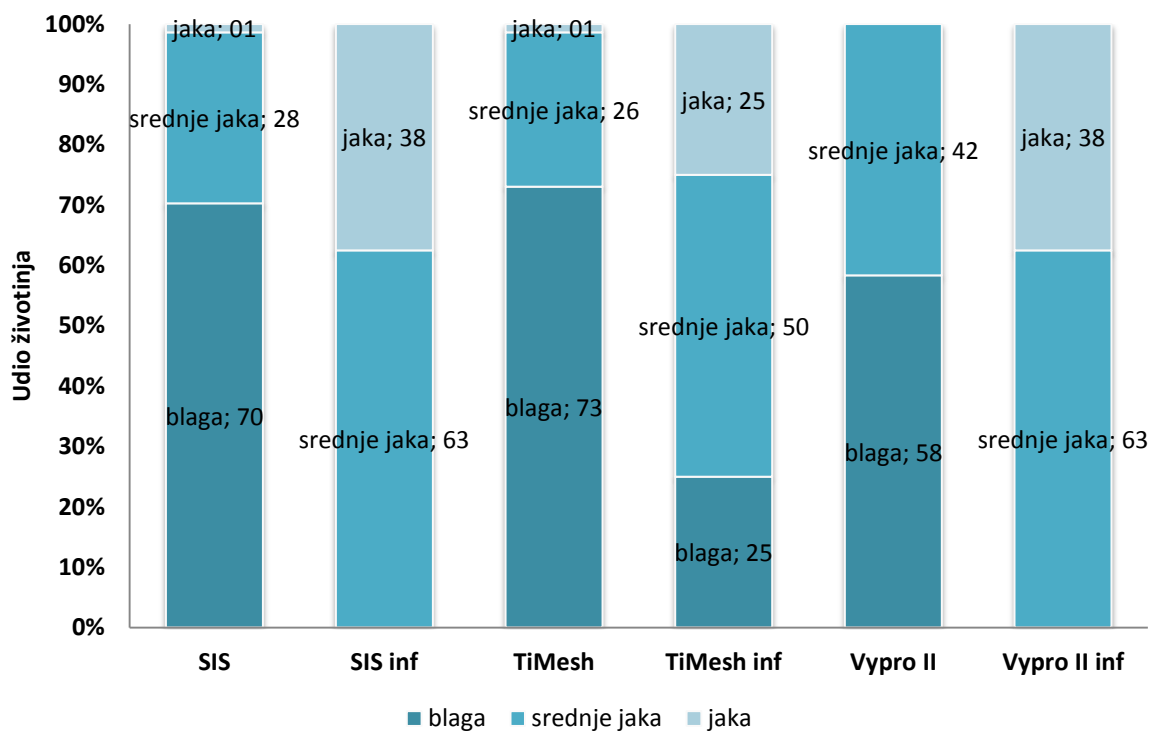
- Mrežica SIS imala je usporedivu jačinu upale, fibroze i izgled kolagenih vlakana s mrežicom TiMesh, ali je pokazivala statistički značajno jaču vaskularizaciju te slabije razine Ki67 i granulomske reakcije.
- Mrežica SIS imala je usporedivo izražene razine vaskularizacije, fibroze i izgleda kolagenih vlakana s mrežicom Vypro II, ali je pokazivala statistički značajno jaču upalu te slabije razine Ki67 i granulomske reakcije.
- Mrežica TiMesh bila je usporediva s mrežicom Vypro II u parametrima kolagena, Ki67 i granulomske reakcije, ali je pokazivala statistički značajno izraženiju upalu a slabije izražene vaskularizaciju i fibrozu u usporedbi s mrežicom Vypro II.

Tablica 39						
Upala						
	blaga		srednje jaka		jaka	
	N	%	N	%	N	%
<b>SIS</b>	76	21,11	221	61,39	63	17,50
<b>SIS inf</b>	0	0,00	0	0,00	64	100,00
<b>TiMesh</b>	341	94,72	19	5,28	0	0,00
<b>TiMesh inf</b>	0	0,00	0	0,00	64	100,00
<b>Vypro II</b>	336	93,33	24	6,67	0	0,00
<b>Vypro II inf</b>	0	0,00	16	25,00	48	75,00



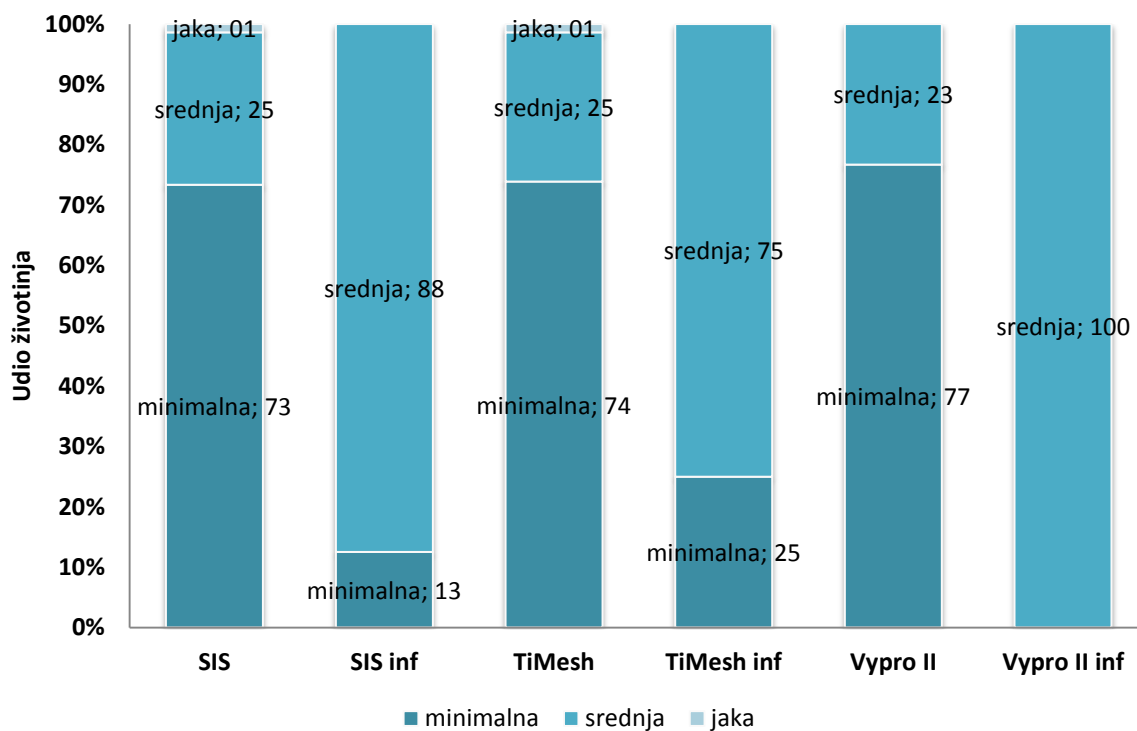
**Slika 37** - Slikovni prikaz – Upala u životinja kojima je inokuliran infektivni materijal i u ostalih životinja

Tablica 40						
Vaskularizacija						
	blaga		srednje jaka		jaka	
	N	%	N	%	N	%
<b>SIS</b>	253	70,28	102	28,33	5	1,39
<b>SIS inf</b>	0	0,00	40	62,50	24	37,50
<b>TiMesh</b>	263	73,06	92	25,56	5	1,39
<b>TiMesh inf</b>	16	25,00	32	50,00	16	25,00
<b>Vypro II</b>	210	58,33	150	41,67	0	0,00
<b>Vypro II inf</b>	0	0,00	40	62,50	24	37,50



**Slika 38** - Slikovni prikaz – Vaskularizacija u životinja kojima je inokuliran infektivni materijal i u ostalih životinja

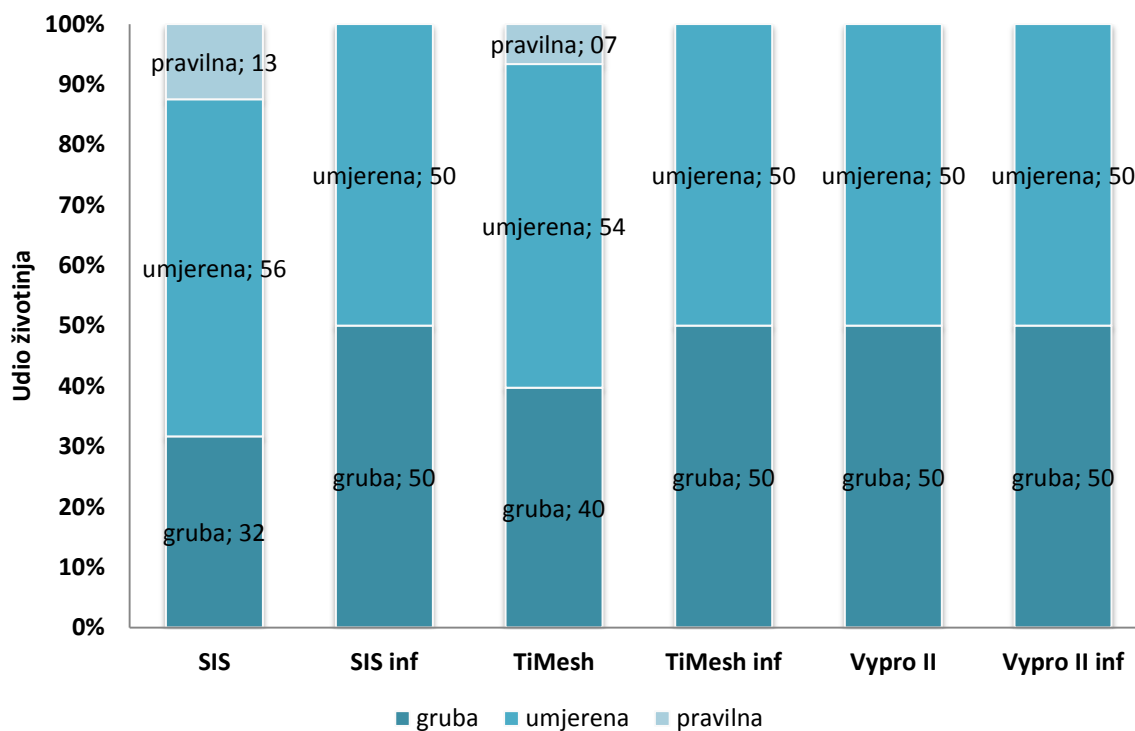
Tablica 41						
Fibroza						
	minimalna		srednja		jaka	
	N	%	N	%	N	%
<b>SIS</b>	264	73,33	91	25,28	5	1,39
<b>SIS inf</b>	8	12,50	56	87,50	0	0,00
<b>TiMesh</b>	266	73,89	89	24,72	5	1,39
<b>TiMesh inf</b>	16	25,00	48	75,00	0	0,00
<b>Vypro II</b>	276	76,67	84	23,33	0	0,00
<b>Vypro II inf</b>	0	0,00	64	100,00	0	0,00



Slika 39 - Slikovni prikaz - Fibroza u životinja kojima je inokuliran infektivni materijal i u ostalih životinja

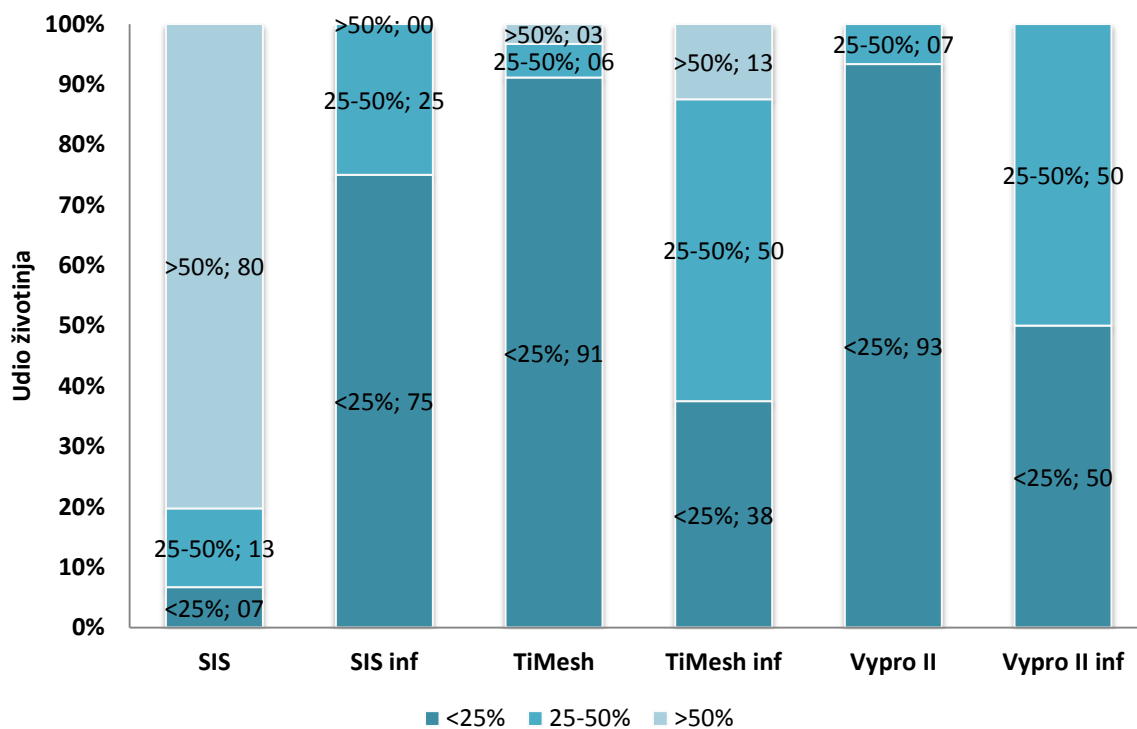


Tablica 42						
Kolagen						
	gruba		umjerena		pravilna	
	N	%	N	%	N	%
<b>SIS</b>	114	31,67	201	55,83	45	12,50
<b>SIS inf</b>	32	50,00	32	50,00	0	0,00
<b>TiMesh</b>	143	39,72	193	53,61	24	6,67
<b>TiMesh inf</b>	32	50,00	32	50,00	0	0,00
<b>Vypro II</b>	180	50,00	180	50,00	0	0,00
<b>Vypro II inf</b>	32	50,00	32	50,00	0	0,00



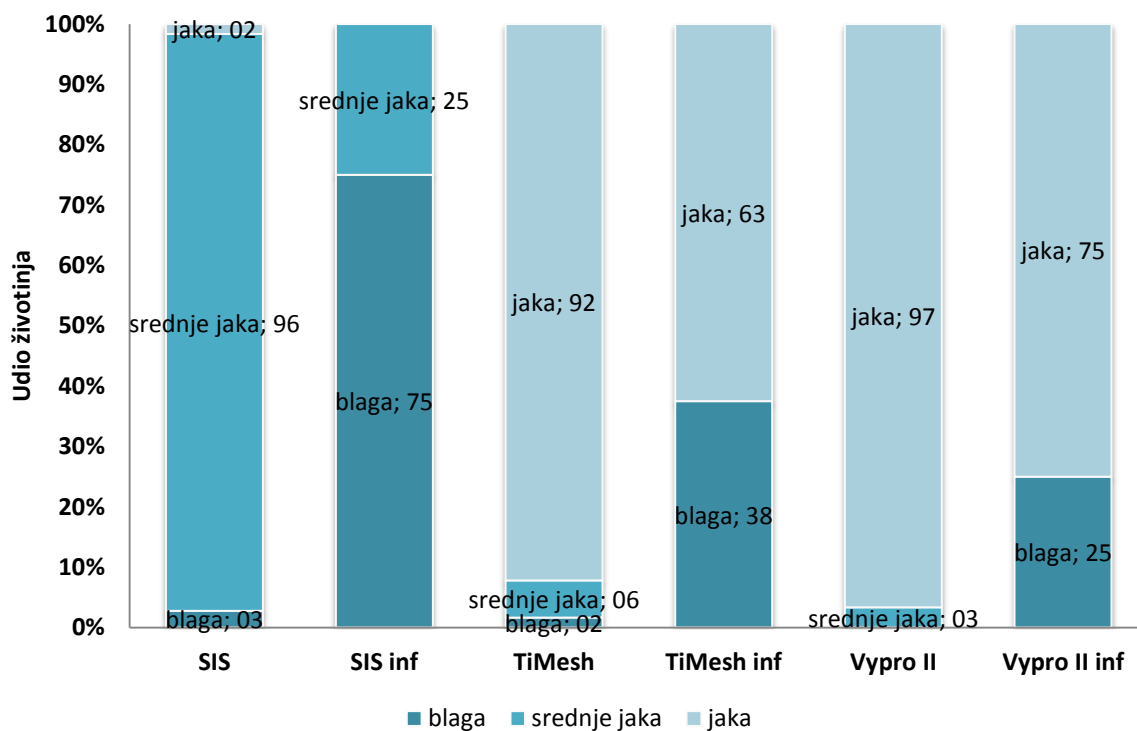
**Slika 40** - Slikovni prikaz – Izgled kolagenih vlakana u životinja kojima je inokuliran infektivni materijal i u ostalih životinja

Tablica 43						
Ki67						
	<25%		25-50%		>50%	
	N	%	N	%	N	%
<b>SIS</b>	24	6,67	47	13,06	289	80,28
<b>SIS inf</b>	48	75,00	16	25,00	0	0,00
<b>TiMesh</b>	328	91,11	20	5,56	12	3,33
<b>TiMesh inf</b>	24	37,50	32	50,00	8	12,50
<b>Vypro II</b>	336	93,33	24	6,67	0	0,00
<b>Vypro II inf</b>	32	50,00	32	50,00	0	0,00



**Slika 41** - Slikovni prikaz – Ekspresija Ki67 u životinja kojima je inokuliran infektivni materijal i u ostalih životinja

Tablica 44						
FBG						
	blaga		srednje jaka		jaka	
	N	%	N	%	N	%
<b>SIS</b>	10	2,78	344	95,56	6	1,67
<b>SIS inf</b>	48	75,00	16	25,00	0	0,00
<b>TiMesh</b>	6	1,67	22	6,11	332	92,22
<b>TiMesh inf</b>	24	37,50	0	0,00	40	62,50
<b>Vypro II</b>	0	0,00	12	3,33	348	96,67
<b>Vypro II inf</b>	16	25,00	0	0,00	48	75,00



**Slika 42** - Slikovni prikaz – Reakcija stranog tijela u životinja kojima je inokuliran infektivni materijal i u ostalih životinja

### **3.7. Sumarni pregled rezultata prema lokaciji**

#### **Dijafragmalna lokacija**

##### *Parametar: Upala*

Uočene su značajne razlike među mrežicama u početnim mjerenjima (7. dan i 21. dan), dok je na trećem mjerenju (90. dan) razlika nestala. Mrežica SIS pokazala je značajno jači intenzitet upale u ranoj fazi cijeljenja, dok su u kasnijoj fazi te razlike zanemarive pa je moguće zaključiti da se, nakon početnih razlika, mrežice ne razlikuju tijekom kasnije faze cijeljenja.

##### *Parametar: Vaskularizacija*

Vaskularizacija je bila sličnog (usporedivog) intenziteta u sve tri mrežice prilikom prvog mjerenja (7. dan), dok su u nastavku istraživanja uočene statistički značajne razlike. Razlike nisu uočene između mrežica SIS i TiMesh ni u jednom od promatranih mjerenja (7. dan/21. dan/90. dan), ali je mrežica Vypro odskakala od ovih dvaju mrežica prosječno jačim intenzitetom vaskularizacije u kasnijem tijeku istraživanja, tj. u dvama kasnijim mjerenjima.

##### *Parametar: Fibroza*

Za razliku od prije promatranog parametra upale, kod fibroze je uočen donekle suprotni uzorak razlika među ugrađenim mrežicama. Na prvom mjerenju (7. dan) razlika nije bilo, sve mrežice pokazivale su praktički identične rezultate fibroze. Razlika se pojavljuje na drugom mjerenju (21. dan), te ostaje (statistički gledano) podjednako izražena do kraja razmatranog razdoblja (90. dan). Ipak, primjećuju se gotovo identične vrijednosti fibroze kod mrežice SIS tijekom cijelog promatranog perioda, smanjivanja intenziteta fibroze kod mrežice Vypro te „kolebanje“ rezultata kod mrežice TiMesh.

##### *Parametar: Kolagen*

Razlike u parametru kolagena uočljive su na sva tri mjerenja, tj. tijekom cijelog promatranog perioda od 7. do 90. dana. Detaljne razlike među ugrađenim mrežicama opisane su u poglavlju „Rezultati“, a ovdje je dovoljno napomenuti da su mrežice SIS i TiMesh bile usporedive u prva dva mjerenja (a obje su se značajno razlikovale od mrežice Vypro), dok je

na trećem mjerenju situacija bila suprotna (identični rezultati za SIS i Vypro, ali statistički različito od mrežice TiMesh u oba slučaja).

*Parametar: Ki67*

Ki67, kao parametar proliferacije stanica značajno se razlikovao među promatranim trima mrežicama u svim trima mjerenjima. Dok su mrežice TiMesh i Vypro pokazivale usporedive vrijednosti nižeg stupnja izraženosti ovog markera, kod mrežice SIS Ki67 bio je maksimalno izražen u sva tri mjerenja.

*Parametar: Granulom*

Suprotno od prethodno promatranog parametra proliferacije stanica, granulomska reakcija bila je statistički značajno jača i identičnog intenziteta u mrežicama Vypro i TiMesh na sva tri promatrana mjerenja. Reakcija je po intenzitetu bila slabija u mrežici SIS u usporedbi s prethodnim dvjema, također u svim promatranim mjerenjima.

**Zaključak:**

Uočljive su razlike između mrežica, što se posebno odnosi na mrežicu SIS u usporedbi s mrežicama TiMesh i Vypro. Najstalnije razlike, primijećene tijekom cijelog promatranog perioda od 7. do 90. dana, uočene su u parametrima stanične proliferacije koja je bila jače izražena u mrežici SIS i granulomske reakcije slabije izražene u mrežici SIS.

## **Ekstraperitonealna lokacija**

### *Parametar: Upala*

Na promatranoj (ekstraperitonealnoj) lokaciji upala je bila statistički značajno jače izražena na sva tri promatrana mjerenja za mrežicu SIS, dok su mrežice TiMesh i Vypro imale međusobno usporedive rezultate.

### *Parametar: Vaskularizacija*

Dok je na prvom mjerenju (7. dan) vaskularizacija bila slično (usporedivo) izražena u sve tri mrežice, na kasnijim mjerenjima je razina upale bila blaga za sve životinje s mrežicom SIS, dok su kod preostalih dviju mrežica neke životinje imale srednje jako izraženu upalu. Ipak, razlike je moguće označiti značajnima samo 21. dan, dok su u kasnijem mjerenju (90. dan), vrijednosti ponovno usporedive.

### *Parametar: Fibroza*

Slično prethodno promatranom parametru, i intenzitet fibroze moguće je promatrati kao usporediv među svim trima mrežicama 7. i 90. dan, tj. na početku i na kraju istraživanja. Kao i u slučaju fibroze, 21. dan uočena je značajna razlika među skupinama s određenim udjelom srednje jake fibroze u skupinama TiMesh i Vypro, dok je u skupini SIS fibroza bila minimalno izražena.

### *Parametar: Kolagen*

Unatoč razlikama u broju životinja prema ugrađenoj mrežici gledano prema kriteriju redanja vlakana kolagena, proporcije životinja moguće je smatrati usporedivima u prva dva mjerenja, 7. i 21. dan i to između svih triju skupina. Tek na trećem mjerenju (90. dan) pojavljuju se razlike između mrežice SIS i Vypro, pri čemu je potonja pokazivala grublje redanje vlakana kolagena.

### *Parametar: Ki67*

Kako je već prije uočeno, stanična proliferacija je najjače izražena u mrežice SIS, osobito 7. i 21. dan, dok se kasnije (90. dan) gubi iako ostaje jače izražena nego u preostale dvije mrežice.

Kod mrežica TiMesh i Vypro uočena je slabija proliferativna aktivnost tijekom cijelog promatranog perioda.

*Parametar: Granulom*

Intenzitet granulomske reakcije ponovno je, kao što je već uočeno u prethodnoj lokaciji, bio slabiji kod mrežice SIS i to u sva tri promatrana perioda, tj. 7. dan, 21. dan te na kraju promatranog perioda (90. dan).

**Zaključak:**

Tijekom čitavog promatranog perioda od 7. do 90. dana, u životinja s ugrađenom mrežicom SIS uočena je značajno jača upala, proliferacija stanica te značajno slabija granulomska reakcija u usporedbi s preostale dvije mrežice.

## **Supkutana lokacija**

### *Parametar: Upala*

Sukladno uočenim promjenama u prethodne dvije razmatrane lokacije (dijafragmalnoj i ekstraperitonealnoj), intenzitet upale ponovno se pokazao u prosjeku statistički značajno jačim u životinja kojima je ugrađena mrežica SIS u usporedbi s preostale dvije skupine. Slabiji intenzitet upale bio je uočljiv na svim promatranim mjerenjima od prvoga (životinje žrtvovane 7. dan), pa sve do kraja promatranog perioda na 90. dan.

### *Parametar: Vaskularizacija*

Prema parametru vaskularizacije, mrežice su na supkutanoj lokaciji bile usporedive tijekom početnog perioda istraživanja, tj. na mjerenjima provedenim 7. i 21. dan. Tek na kraju promatranog razdoblja (90. dan), uočava se statistički značajno slabiji intenzitet vaskularizacije u životinja s ugrađenom mrežicom SIS, u usporedbi s preostale dvije skupine.

### *Parametar: Fibroza*

Izraženost fibroze bila je usporediva tijekom čitavog promatranog perioda za mrežice SIS i TiMesh. U životinja s mrežicom Vypro uočene su razlike 7. i 90. dan, gdje je fibroza bila slabije izražena u usporedbi s preostale dvije mrežice.

### *Parametar: Kolagen*

Redanje vlakana kolagena pokazivalo je razlike između triju promatranih skupina u sva tri mjerenja, tj. 7., 21. i 90. dan. Pri prvom mjerenju odskakali su rezultati mrežice TiMesh, gdje je u najvećem broju životinja nađen grubi poredak vlakana. U preostala dva mjerenja grubi poredak ostao je jače izražen u životinja s mrežicom Vypro, dok je kod onih s ugrađenim mrežicama SIS i TiMesh poredak u većeg broja slučajeva bio umjereno grub ili pravilan.

### *Parametar: Ki67*

Za razliku od prethodno promatranih lokacija ugradnje mrežice, stanična proliferacija u supkutanom prostoru bila je nešto slabije „naznačena“ u korist mrežice SIS u usporedbi s mrežicama TiMesh i Vypro nego što je to bilo uočeno ranije. Ipak, i ovdje je moguće zaključiti da životinje kojima je ugrađena mrežica SIS imaju u prosjeku značajno jaču



proliferaciju stanica u usporedbi sa životinjama u preostalim dvjema skupinama, te da to vrijedi za sva tri mjerenja.

*Parametar: Granulom*

Kako je bilo navedeno za prethodno razmatrani parametar stanične proliferacije, i kod granulomske reakcije moguće je uočiti nešto slabiju naznačenost rezultata u životinja s mrežicom SIS, kada se promatraju u kontekstu prije opisanih lokacija. Međutim, i u ovom slučaju je granulomska reakcija prosječno uvijek slabija u životinja s ugrađenom mrežicom SIS, u usporedbi s preostalim dvjema mrežicama za sva tri mjerenja.

**Zaključak:**

Kod supkutane lokacije mrežica ponovno je uočen isti „uzorak“ rezultata s jačom upalnom reakcijom, izraženijom proliferacijom stanica i manje uočljivim granulomima u životinja s mrežicom SIS. Ipak, razlike su bile slabije izražene nego u slučaju dviju prethodno promatranih lokacija – dijafragmalne i ekstrapéritonealne.

## **Želučana lokacija**

### *Parametar: Upala*

Kako je i očekivano s obzirom na rezultate u prethodnim trima promatranim lokacijama (dijafragma, ekstraperitonealno i želučano), u životinja kojima je ugrađena mrežica SIS nađene su statistički značajno više razine upale nego u preostale dvije skupine, a takav rezultat je vidljiv na sva tri mjerenja od 7. do 90. dana istraživanja.

### *Parametar: Vaskularizacija*

Prema parametru vaskularizacije, mrežica SIS pokazuje značajno jači intenzitet ovog parametra u usporedbi s ostale dvije mrežice, ali samo pri mjerenju na 21. dan (kada preostale dvije mrežice imaju identične rezultate). Na prvom mjerenju (7. dan) i zadnjem mjerenju (90. dan) SIS ima jaču vaskularizaciju od mrežice Vypro, te usporedivu s TiMesh-om.

### *Parametar: Fibroza*

Izraženost fibroze bila je uvjetno govoreći usporediva između mrežica, unatoč uočenim statistički značajnim razlikama u statističkoj analizi kao i razlikama u broju životinja u pojedinoj kategoriji. Grafički prikaz u tom kontekstu omogućuje objektivniji uvid u razlike među mrežicama koje, iako nominalno značajne, ne moraju imati kliničkih implikacija.

### *Parametar: Kolagen*

Slično kao i za prethodno promatrani parametar fibroze vrijedi i za kolagen. Češća prisutnost grube poredanosti vlakana koja je na početku istraživanja (7. dan) vidljiva samo u mrežice Vypro, u kasnijem mjerenju (21. dan) postaje identična kao u mrežice TiMesh (tj. prisutna u svih životinja), dok na kraju promatranog perioda (90. dan) dolazi do promjene prema umjereno nepravilnom poretku vlakana. U životinja s mrežicom SIS uočljiv je pomak prema pravilnijem poretku vlakana nego u preostale dvije mrežice.

### *Parametar: Ki67*

Kako je i očekivano iz prethodno analiziranih rezultata, životinje kojima je ugrađena mrežica SIS pokazuju znatno jače izraženu staničnu proliferaciju od onih u preostale dvije skupine.

*Parametar: Granulom*

Također analogno prethodno pokazanom, životinje s mrežicom SIS imale su u prosjeku slabiju granulomsku reakciju u svim trima promatranim vremenskim periodima, tj. 7., 21. i 90. dan istraživanja.

**Zaključak:**

Slično prethodno promatranim lokacijama, i ovdje je uočena značajno jača upala, jača stanična proliferacija i slabija granulomska reakcija u mrežice SIS u usporedbi s mrežicama TiMesh i Vypro.

## 4. RASPRAVA

Hernija, bez obzira na vrstu, jedna je od najčešći bolesti s kojima se kirurg susreće. Sve od trenutka uvođenja mrežica u kirurgiju hernije od strane Ushera 1959. godine<sup>97</sup>, kirurgija hernije postaje nezamisliva bez primjene mrežica različitih vrsta i oblika. U početku njihove upotrebe mrežice nisu smatrane odgovornima za klinički tijek u osoba kojima su bile ugrađene<sup>9</sup>. Drugim riječima, mrežice su smatrane inertnima, međutim to mišljenje je ubrzo promijenjeno uočavanjem prvih komplikacija. Iako je danas udio komplikacija nemjerljivo manji, ipak one ostaju važan parametar u liječenju ovih bolesnika. Primarni razlog je sama učestalost hernija kao bolesti, što i vrlo malu učestalost komplikacija čini važnim javnozdravstvenim, a time i financijskim problemom kada se promatraju apsolutne brojke. Stoga je važno općenito ispitati ulogu mrežice u hernijama, njihovu funkcionalnost, dugovječnost kao i biokompatibilnost mrežica te na temelju dobivenih rezultata unaprijediti postojeću razinu znanja.

Ovo se posebno intenziviralo posljednjih 15 do 20 godina, na temelju brojnih studija i ispitivanja. Moderne mrežice po svojim su fizičkim i kemijskim svojstvima stabilan i inertan materijal bez imunogeničnog odgovora te su netoksične. Unatoč tome, u recentnim, a i u starijim radovima pokazuje se na njihovo svojstvo pokretanja različitih reakcija *in vivo*, uključujući upalu, fibrozu, kalcifikaciju te pojavu infekcije kao jedne od najvažnijih komplikacija.

U početku se smatralo da će najbolja mrežica biti ona koja će moći podnijeti najveće opterećenje i koja će moći dovesti do najjače fibrozne reakcije. Fibrozna reakcija, iako poželjna u kontekstu cijeljenja, pokazala se negativnom u smislu komplikacija, osobito zato što izaziva bol i ograničava opseg pokreta u operirane osobe. Kako bi se smanjila fibrozna reakcija, bilo je potrebno smanjiti površinu mrežice, a to je za sobom neodvojivo povlačilo i smanjivanje snage i otpornosti mrežice, jer ista proporcionalno ovisi o njenoj površini. Stoga je napredak u razvoju mrežica, kako je već istaknuto u Uvodu, doveo do razvoja lakših i tanjih mrežica koje su eliminirale navedene probleme. To ipak nije značilo da je pronađena idealna mrežica jer su drugi problemi poput infekcije i adhezije i dalje ostali prisutni kod većeg ili manjeg broja bolesnika. Kompozitne mrežice omogućile su prikladno rješavanje problema adhezije, osobito u intraperitonealnoj primjeni, ali tek dolazak mrežica načinjenih od biomaterijala omogućuje adekvatno remodeliranje tkiva potpunim inkorporiranjem

mrežice. Ipak, ni taj proces nije bez mana jer uključivanje mrežice u tkivo prorastanjem i degradacijom mrežice nužno vodi njezinoj smanjenoj snazi<sup>29</sup>.

Ova studija je učinjena da bi se analizirao smjer razvoja mrežica od neresorptivnih do bioloških mrežica. Niti jedan do danas korišteni materijal ne zadovoljava sve navedene uvjete, no prepoznata su neka mjesta ugradnje i stanja organizma u kojima jedna vrsta materijala ima prednost nad drugom, pa se tako pri direktnom kontaktu mrežice s visceralnim organima koriste resorptivne mrežice, a za ugradnju u kontaminirana ili potencijalno kontaminirana područja preporučuju se biološki materijali. Iako je još uvijek najčešće korišten materijal u kirurgiji hernije polipropilen i prošireni politetrafluoretil (e-PTFE), predviđa se kako bi u bliskoj budućnosti biološki materijali mogli imati vrlo veliku ulogu u reparacijama velikih defekata abdominalne stijenke i dijafragmalnim hernijama.

Cilj istraživanja bio je usporediti tri vrste ugradbenih materijala koji se koriste u modernoj kirurgiji hernije: neresorbirajuće materijale (predstavljene mrežicom TiMesh proizvođača GfE), resorbirajuće materijale (predstavljene kroz mrežicu Vypro II proizvođača Ethicon) i biološke (mrežica Surgisis proizvođača Cook Surgical).

Količina relevantne znanstvene literature koja se bavi različitim aspektima ugradnje mrežica u operaciji hernija i drugim kirurškim indikacijama vrlo je velika, osobito zahvaljujući postojanju specijaliziranih časopisa (npr. *Hernia* izdavača Springer Paris koja izlazi kontinuirano od 1997. godine), ali i sve većem broju mrežica na tržištu. Coda i suradnici su u recentnom istraživanju<sup>98</sup> tako pobrojali 166 različitih proizvoda dostupnih kirurgu koji radi u okruženju dobro organiziranog i adekvatno financiranog zdravstvenog sustava. Ipak, unatoč brojnim informacijama, prema saznanjima autora, ne postoji istraživanje koje bi bilo usporedivo s ovdje izloženim podacima, tj. koje bi usporedilo navedene tri kategorije mrežica i omogućilo odgovarajuću evaluaciju primjene (relativno) nove biološke mrežice u usporedbi s mrežicama koje se već dulje vremena nalaze na tržištu.

U tekstu koji slijedi rezultati će (detaljno prikazani u poglavlju 4) biti sumarno i pregledno razmotreni s aspekta promatranih parametara (upala, vaskularizacija, fibroza, odlaganje kolagena, stanična proliferacija i formiranje granuloma), te će se donijeti zaključak za svaki od promatranih aspekata interakcije ugrađene mrežice i domaćina. Parametri će biti razmatrani na način kako bi se rezultati razmotrili logički u smislu slijeda događaja kojima je karakterizirana interakcija organizma domaćina, ugrađenog materijala i posljedica kirurškog zahvata. Razmotrit će se slijed događaja od migracije stanica, nastanka upale, proliferacije

fibroblasta i krvnih žila, izlučivanja produkata novonastalih stanica i reakcije stranog tijela. Sekvenca ovih događaja, kvantificirana kroz odgovarajuće parametre, po mišljenju autora, ukazuje na prednosti biološkog materijala u kirurškom liječenju hernija.

Upalna reakcija ključna je u svakom procesu cijeljenja, pa tako i postoperativno nakon primjene mrežice<sup>99</sup>. Očekivano je da mrežica načinjena od biomaterijala dopusti lakšu migraciju mononukleara koji pokreću kaskadu događaja nužnih za cijeljenje i integraciju ugrađenog materijala u tkivo. Dodatni element u provokaciji imunološkog odgovora može biti i prisutnost zaostalog nuklearnog materijala u inače acelularnoj mrežici<sup>100</sup>. U studiji upalne stanice kod mrežica TiMesh i Vypro II nisu imala velika odstupanja u broju upalnih stanica u svim pozicijama i vremenskim intervalima, dok SIS mrežica ima znatno jači intenzitet broja upalnih stanica u vremenskim intervalima uz različiti disperziju po mjestu ugradnje i to najkonzistentnije u ekstraperitonealom području. Karakteristika SIS mrežice je da 7. dan ima najveći broj upalnih stanica u histološkoj skali 2, dok u ostalim intervalima dolazi do pada broja upalnih stanica. Moguće je zaključiti da mrežica načinjena od biomaterijala pokazuje najizraženiju upalnu reakciju tijekom čitavog promatranog perioda od 7. do 90. dana, pa na taj način stvara povoljan okvir za cijeljenje rane i inkorporaciju ugrađenog materijala.

Prisutni milje u kojemu je izražena lokalna upala s prisustvom upalnih stanica poput makrofaga dovodi do izlučivanja značajne količine različitih citokina (primarno IL-1, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$  i faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF)) koji dovode do proliferacije stanica, osobito fibroblasta, te urastanja novih krvnih žila koje će omogućiti nesmetan tijek daljnjih procesa<sup>101</sup>. Već je prije pokazano da biomaterijali, za razliku od sintetičkih materijala, izazivaju jači citokinski i općenito histološki odgovor<sup>102</sup>, a rezultati dobiveni u ovom istraživanju na tragu su takvog zaključka. Povoljna osobina mrežice SIS u ovom kontekstu ogleda se kroz vidljivo izraženiju staničnu proliferaciju, praćenu markerom Ki 67. Iako su taj marker već i drugi autori<sup>103,104,105</sup> koristili u istraživanjima biokompatibilnosti mrežica, ovo istraživanje prvo je u kojemu se uspoređuju navedene tri kategorije mrežica. Mrežica načinjena od biomaterijala pokazala je izrazitu razliku prema preostalim dvjema mrežicama u smislu značajno jače proliferativne reakcije. To je osobito izraženo dijafragmalno, te u nešto manjoj mjeri ekstraperitonealno, iako je razlika očigledna na svim razmatranim lokacijama ugradnje. Razlike između preostalim dvjema mrežicama manje su izražene, ovisne o lokaciji i periodu promatranja, pa je nemoguće donijeti konačni zaključak o razlikama između mrežica TiMesh i Vypro II.

Spomenuti marker Ki67 pokazatelj je proliferacije stanica u promatranom području te je indikativan za rast svih stanica. Ipak, u ovom radu promatrani su prvenstveno fibroblasti i njihova proliferacija kao pokazatelj stupnja i brzine kojim se ugrađeni materijal integrira u tkivo domaćina. Značajne razlike uočene su u prvom promatranju koje je provedeno 7. dan. Proliferacija fibroblasta u ovom slučaju bila je jače izražena supkutano te kod ugradnje mrežice uz šuplji organ (želudac), dok su rezultati na ostalim lokacijama ugradnje bili općenito usporedivi. Jedna od uloga fibroblasta u području upale je stvaranje kolagena. Presudnu ulogu kolagena u procesu cijeljenja prepoznali su i proizvođači mrežica pa korištenjem različitih cijanatnih, gluteraldehinskih ili fotooksidirajućih procesa<sup>106,107</sup> nastoje simulirati proces povezivanja kolagenih vlakana već pri izradi mrežica, povećavajući im tako čvrstoću i otpornost na djelovanje enzima domaćina. Odlaganje kolagena od strane fibroblasta pak dovodi integracije mrežice u tkivo te konačno postizanja funkcionalne regeneracije tkiva. S obzirom na to da je cilj istraživanja bila evaluacija mrežice od biomaterijala, važno je napomenuti da je u kontekstu odlaganja kolagena pored kvalitete (strukture) novonastalih kolagenih vlakana važna i dinamika odlaganja. Naime, bitna osobina biomaterijala jest njihova razgradivost nakon ugradnje. Ako se mrežica u cijelosti ili većim dijelom razgradi prije no što dođe do pravilnog i dostatnog odlaganja kolagenih vlakana, može doći do smanjene kvalitete (u smislu tenzilne snage i čvrstoće) oporavka i posljedično kasnijeg ispada u funkciji zahvaćenog organa ili trbušne stijenke<sup>108</sup>. Situacija koja bi bila neadekvatna u suprotnom smislu, tj. ona u kojoj bi se mrežica razgradila prekasno, u osnovi bi poništila barem neke od prednosti biološke mrežice jer je zakašnjela (ili nikakva) razgradnja jedna od osobina sintetskih mrežica koju se pokušava zaobići uvođenjem bioloških mrežica. U ovom istraživanju mrežica SIS sumarno gledano pokazuje nešto pravilnije odlaganje kolagena no što je to slučaj s preostale dvije promatrane mrežice. Iako nalaz varira s obzirom na promatrani period (7., 21. ili 90. dan) kao i na lokaciju o kojoj je riječ, superiornost spram mrežice TiMesh osobito je izražena u supkutanoj lokaciji kao i prilikom ugradnje u kontaktu sa želucem, dok su u usporedbi s mrežicom Vypro II razlike uz želudac uočljive i pri ekstraperitonealnoj ugradnji.

Treći promatrani element u kaskadi cijeljenja i inkorporacije ugrađenog materijala (nakon proliferacije fibroblasta i odlaganja kolagena) jest vaskularizacija u području ugradnje mrežice. Kako je već spomenuto, jedan od produkata mononukleara koji migriraju na mjesto upale je i VEGF koji stimulira urastanje krvnih žila. Opisano je da su već oko mjesec dana nakon ugradnje vidljivi „kanali“<sup>108,109</sup> (originalni termin koji koriste autori, iako bi bilo

pravilnije govoriti o „tunelima“ kao trodimenzionalnoj strukturi) omeđeni endotelnim stanicama oko kojih proliferiraju druge vrste stanica. Druga skupina autora opisala je identičnu pojavu neovaskularizacije koja je tri mjeseca nakon ugradnje materijala bila prisutna u svim promatranim uzorcima tkiva<sup>100</sup>, stvarajući povoljnu okolinu za rast stanica i odlaganje kolagena. Mrežica SIS imala je jače izražen stupanj stvaranja novih krvnih žila na najranijem od tri spomenuta mjerenja, dok se kasnije ta razlika gubi te rezultati postaju usporedivi s drugim mrežicama ili druge mrežice pokazuju jaču neovaskularizaciju. To se osobito odnosi na mrežicu TiMesh u kasnijim opservacijama, tj. 21. i 90. dan, na kojima ta mrežica ima iste ili bolje rezultate od preostalih dviju.

Ovaj odlomak moguće je sumirati na sljedeći način: pozitivne osobine koje mrežica SIS pokazuje pri usporedbi s preostalim dvjema mrežicama ogledaju se u izraženijem stupnju stanične proliferacije općenito, koja odražava aktivnost upalnog procesa. Mrežica SIS također pokazuje veći intenzitet proliferacije fibroblasta i neovaskularizacije u ranijoj fazi (7. dan postoperativno), s čim je u skladu i uzorak odlaganja kolagena. Moguće je općenito zaključiti da biološka mrežica osigurava kvalitetniju lokalnu okolinu za cijeljenje i remodeliranje tkiva, osobito u ranoj postoperativnoj fazi, čime dovodi do kvalitetnijih rezultata u praksi.

Konačno, reakcija stranog tijela također se značajno razlikovala između tri promatrane mrežice. U svim promatranim lokacijama pozicijama mrežica SIS pokazivala je reakciju po tipu 2 koja se sastojala od histocita, veziva, početnih granuloma i rijetkih orijaških stanica, dok su preostale dvije mrežice imale reakciju tipa 3 s formiranim granulomima, histocitima, vezivom, i filamentima u orijaškim stanicama. Reakcija stranog tijela općenito je bila slabije izražena kod mrežice SIS u svim promatranim lokacijama i u sve tri vremenski odvojene opservacije, od 7. do 90. dana postoperativno. Ovdje je ponovno riječ o značajnoj prednosti za mrežicu SIS jer je u literaturi poznata činjenica da jako izražena i produljena reakcija stranog tijela značajno komplicira cijeljenje rane i produljuje oporavak<sup>110</sup>. Naši rezultati u tom kontekstu razlikuju se od nekih prije objavljenih studija<sup>111</sup>, dok su s drugima u skladu<sup>100</sup>. Očigledno, kao i u toliko drugih aspekata korištenja mrežica u ovoj indikaciji, tek dodatna istraživanja mogu donijeti konačan zaključak.

Pored već razmotrenih rezultata, jedan je od ciljeva ovog istraživanja bio i evaluacija upotrebe triju mrežica u inficiranom operativnom polju. Metodologija rada već je opisana, kao i najčešći uzročnici infekcije. Prema očekivanjima autora, mrežice načinjene od biomaterijala pokazale su se lošijima u ovoj indikaciji od preostala dvaju razmatranih tipova mrežica. To se



primarno očitivalo u značajno većem broju bakterija pronađenih u mrežici SIS, u usporedbi s preostale dvije mrežice, ali i u nekim drugim razmatranim parametrima kao što su znaci lokalne infekcije. U preostalim parametrima kao što su migracija mrežice, promjena oblika, vezivna reakcija i klinički funkcionalni status moguće je govoriti o usporedivosti ili, uvjetno, čak i o superiornosti biomaterijala, ali u svjetlu prije spomenutih parametara naši rezultati ne opravdavaju njihovu ugradnju u inficiranom području, što je nalaz koji su opisali i drugi autori<sup>112,113</sup>.

## **5. ZAKLJUČAK**

Na temelju ovog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

Mrežica načinjena od biomaterijala pokazuje najizraženiju upalnu reakciju tijekom čitavog promatranog perioda, pa na taj način stvara povoljan okvir za cijeljenje rane i inkorporaciju ugrađenog materijala.

-Mrežica načinjena od biomaterijala pokazuje izrazitu razliku u odnosu na ostale dvije mrežice u smislu značajno jače proliferativne reakcije. Povoljna osobina mrežice SIS u ovom kontekstu ogleda se kroz vidljivo izraženiju staničnu proliferaciju, praćenu markerom Ki 67.

Mrežica od biomaterijala sumarno gledano pokazuje nešto pravilnije odlaganje kolagena u odnosu na preostale dvije promatrane mrežice.

Mrežica od biomaterijala također pokazuje veći intenzitet proliferacije fibroblasta i neovaskularizacije u ranijoj fazi (7. dan postoperativno), s čim je u skladu i uzorak odlaganja kolagena. Moguće je općenito zaključiti da biološka mrežica osigurava kvalitetniju lokalnu okolinu za cijeljenje i remodeliranje tkiva, osobito u ranoj postoperativnoj fazi, čime dovodi do kvalitetnijih rezultata u praksi.

Reakcija stranog tijela općenito je bila slabije izražena kod mrežice SIS u svim promatranim lokacijama i u sve tri vremenski odvojene opservacije.

Mrežice načinjene od biomaterijala pokazale su se lošijima u indikaciji kod inficiranog medija od preostalih dvaju razmatranih tipova mrežica.

U preostalim parametrima kao što su migracija mrežice, promjena oblika, vezivna reakcija i klinički funkcionalni status moguće je govoriti o usporedivosti ili, uvjetno, čak i o superiornosti biomaterijala.

## **6. LITERATURA**

- <sup>1</sup> Bassini E Ueber de behandlung des listenbruches. Arch Klin Chir 1890; 40:429-476
- <sup>2</sup> Phelps AM A new operation of hernia. N Y Med J 1894; 60:291-296
- <sup>3</sup> Goepel R Uber die verschliessung von bruchpforten durch einheilung geflocuhtener fertiger silberdrahtnetze Verh Deutsch Ges Chir 1900; 9:174-179
- <sup>4</sup> Melick DW Nylon sutures. Ann Surg 1942;115:475-476
- <sup>5</sup> Aquaviva D, Bounet P Cure d'une volumineuse eventration par plaque de Crinofil. Extraits Bull Soc Chir de Marseille 17:1944
- <sup>6</sup> Read RD Francis C.Usher, herniologist of the twentieth century. Hernia 1999;3:167-171
- <sup>7</sup> Prevel CD, Eppley BL, Summerlin DJ, Jackson JR, McCarty M, Badylak SF Small intestinal submucosa: utilisation for repair of rodent abdominal wall defects. Ann Plast Surg 1995;35:374-380
- <sup>8</sup> Holl-Allen RTJ Porcine dermal collagen implants in men. J R Coll Surg Edinb 1984; 29:151-153
- <sup>9</sup> Vacanti JP, Langer R Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. Lancet 1999; 354 Suppl I: SI32-34
- <sup>10</sup> Amid PK Liechstein tension-free hernioplasty for the repair of primary and recurrent inguinal hernias. In: Fitzgibbons RJ, Greenburg AG (eds) Hyhus and Condon's Hernia, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2002;149-156
- <sup>11</sup> Penttinen R, Gronroos JM. Mesh repair of common abdominal hernias: a review on experimental and clinical studies. Hernia 2008;12:337–344.
- <sup>12</sup> Si Z, Rhanjit B, Rosch R, Mertens PR, Klosterhalfen B, Klinge U Impaired balance of type I and type III procollagen mRNA in cultured Wbroblasts of patients with incisional hernia. Surgery 2002;131:324–331
- <sup>13</sup> Rosch R, Lynen-Jansen P, Junge K, Knops M, Klosterhalfen B, Klinge U, Mertens PR, Schumpelick V Biomaterial-dependent MMP-2 expression in Wbroblasts from patients with recurrent incisional hernias. Hernia 2006;10:125–130
- <sup>14</sup> Donahue TR, Hiatt JR, Busuttill RW Collagenase and surgical disease. Hernia 2006;10:478–485

- <sup>15</sup> Rahkonen O, Su M, Hakovirta H, Koskivirta I, Hormuzdi SG, Vuorio E, Bornstein P, Penttinen R Mice with a deletion in the Wrst intron of the Coll1a1 gene develop age-dependent aortic dissection and rupture. *Circ Res* 2004;94:83–90
- <sup>16</sup> Brockman JB, Patterson NW, Richardson WS Burst strength of laparoscopic and open hernia repair. *Surg Endosc* 2004;18:536–539
- <sup>17</sup> DuVy AJ, Hogle NJ, LaPerle KM, Fowler DL Comparison of the two composite meshes using two Wxation devices in a porcine laparoscopic ventral hernia repair model. *Hernia* 2004;8:358–364
- <sup>18</sup> Gonzalez R, Fugate K, McClusky D 3rd, Ritter EM, Lederman A, Dillehay D, Smith CD, Ramshaw BJ Relationship between tissue ingrowth and mesh contraction. *World J Surg* 2005;29:1038–1043
- <sup>19</sup> Uen YH Comparative laparoscopic evaluation of the PROLENE Polypropylene Hernia System vs. the PerFix Plug repair in a porcine groin hernia repair model. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004;14:368–373
- <sup>20</sup> Winslow ER, Diaz S, Desai K, Meininger T, Soper NJ, Klingensmith ME Laparoscopic incisional hernia repair in a porcine model: what do transWxion sutures add? *Surg Endosc* 2004;8:529–535
- <sup>21</sup> Greca FH, Souza-Filho ZA, Giovanini A, Rubin MR, Kuenzer RF, Reese FB, Araujo LM The inXuence of porosity on the integration histology of two polypropylene meshes for the treatment of abdominal wall defects in dogs. *Hernia* 2008;12:45–49
- <sup>22</sup> Silverman RP, Li EN, Holton LH 3rd, Sawan KT, Goldberg NH Ventral hernia repair using allogenic acellular dermal matrix in a swine model. *Hernia* 2004;8:336–342
- <sup>23</sup> Gobin AS, Butler CE, Mathur AB Repair and regeneration of the abdominal wall musculofascial defect using silk Wbroinchitosan blend. *Tissue Eng* 2006;12:3383–3394
- <sup>24</sup> Junge K, Rosch R, Klinge U, Saklak M, Klosterhalfen B, Peiper C, Schumpelick V Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: eVect on biocompatibility. *Hernia* 2005;9:115–119
- <sup>25</sup> Demir U, Mihmanli M, Coskun H, Dilege E, Kalyoncu A, Altinli E, Gunduz B, Yilmaz B Comparison of prosthetic materials in incisional hernia repair. *Surg Today* 2005;35:223–227
- <sup>26</sup> Butler CE, Navarro FA, Orgill D Reduction of abdominal adhesions using composite collagen-GAG implants for ventral hernia repair. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)* 2001;58:75–80

- <sup>27</sup> Butler CE, Prieto VG Reduction of adhesions with composite AlloDerm/Polypropylene mesh implants for abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:464–473
- <sup>28</sup> Burger JW, Halm JA, Wijsmuller AR, ten Taa S, Jeekel J Evaluation of new prosthetic meshes for ventral hernia repair. *Surg Endosc* 2006;20:1320–1325
- <sup>29</sup> Brown CN, Finch JG. Which mesh for hernia repair? *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 May;92(4):272-8.
- <sup>30</sup> Klosterhalfen B, Junge K, Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert Rev Med Devices*; 2005;2: 103–17.
- <sup>31</sup> Orenstein SB, Saberski ER, Kreutzer DL, Novitsky YW. Comparative analysis of histopathologic effects of synthetic meshes based on material, weight, and pore size in mice. *J Surg Res*. 2012 Aug;176(2):423-9.
- <sup>32</sup> Cobb WS, Kercher KW, Heniford BT. The argument for lightweight polypropylene mesh in hernia repair. *Surg Innov* 2005;12:63.
- <sup>33</sup> Gonzalez R, Ramshaw BJ. Comparison of tissue integration between polyester and polypropylene prostheses in the preperitoneal space. *Am Surg* 2003;69:471–476; discussion 476–477.
- <sup>34</sup> Sadava EE, Krpata DM, Gao Y, Rosen MJ, Novitsky YW. Wound healing process and mediators: Implications for modulations for hernia repair and mesh integration. *J Biomed Mater Res A*. 2013 Apr 30
- <sup>35</sup> Klosterhalfen B, Klinge U, Schumpelick V. Functional and morphological evaluation of different polypropylene-mesh modifications for abdominal wall repair. *Biomaterials* 1998 ;19:2235–2246.
- <sup>36</sup> Novitsky YW, Harrell AG, Cristiano JA, Paton BL, Norton HJ, Peindl RD, Kercher KW, Heniford BT. Comparative evaluation of adhesion formation, strength of ingrowth, and textile properties of prosthetic meshes after long-term intra-abdominal implantation in a rabbit. *J Surg Res* 2007;140:6–11.
- <sup>37</sup> C.R. Deeken, M.S. Abdo, M.M. Frisella, B.D. Matthews. Physicomechanical evaluation of polypropylene, polyester, and polytetrafluoroethylene meshes for inguinal hernia repair. *J Am Coll Surg* 2011;212, pp. 68–79
- <sup>38</sup> Zogbi L, Trindade EN, Trindade MR. Comparative study of shrinkage, inflammatory response and fibroplasia in heavyweight and lightweight meshes. *Hernia* 2013 Dec;17(6):765-72.

- <sup>39</sup> Klinge U, Klosterhalfen B, Müller M, Ottinger AP, Schumpelick V. Shrinking of polypropylene mesh in vivo: an experimental study in dogs. *Eur J Surg*. 1998 Dec;164(12):965-9.
- <sup>40</sup> Wirtschafter ZT, Bentley JP., Hernias as a collagen maturation defect. *Am Surg* 1964 160:852.
- <sup>41</sup> Read RC, Wagh PV, Sun CN, et al. Inguinal herniation in men. Possible collagen disease (Abstract) *Eur Surg Research* 1973;5 (Suppl2):38
- <sup>42</sup> Sun CN, White HJ, Wagh PV et al. Alteration of collagen fibrils in direct inguinal herniation in men. *Eight Int Cong Electron Micros* 1974;11:482-483
- <sup>43</sup> Wagh PV, Leverich AP, Sun CN, White HJ, Read RC Direct inguinal herniation in men: a disease of collagen. *J Surg Res* 1974;17(6):425-33
- <sup>44</sup> Weitz JJ, Crowley KA, Landman SL, Lipman BI, Yu J. Increased neutrophil elastase activity in cigarette smokers. *Ann Intern Med* 1987;107(5):680-2
- <sup>45</sup> Friedman DW, Boyd CD, Norton P, Greco RS, Boyarsky AH, Mackenzie JW, Deak SB. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias. *Ann Surg* 1993;218(6):754-60
- <sup>46</sup> Cannon DJ, Read RC. Metastatic emphysema: a mechanism for acquiring inguinal herniation. *Ann Surg*. 1981 Sep;194(3):270-8.
- <sup>47</sup> Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1996;15;347(9016):1658-61
- <sup>48</sup> Bellón JM, Buján J, Honduvilla NG, Jurado F, Gimeno MJ, Turnay J, Olmo N, Lizarbe MA. Study of biochemical substrate and role of metalloproteinases in fascia transversalis from hernial processes. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(6):510-6
- <sup>49</sup> Bellón JM, Bajo A, Ga-Honduvilla N, Gimeno MJ, Pascual G, Guerrero A, Buján J. Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression. *Ann Surg*. 2001 Feb;233(2):287-91
- <sup>50</sup> Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res* 2000;292(4):188-94
- <sup>51</sup> Gong Y, Shao C, Sun Q et al. Genetic study of indirect inguinal hernia. *J Med Genet* 1994; 31:187-192
- <sup>52</sup> Uden A, Lindhagen T. Inguinal hernia in patients with congenital dislocation of the hip: a sign of general connective tissue disorder. *Acta Orthop Scand* 1988;59 (6):667-668

- <sup>53</sup> Linz W, Wiemer G, Schaper J, et al. ACE inhibitors affect expression of collagen I and III by blocking mitochondrial signaling pathways. *Mol Cell Biochem* 1995;147:89-97
- <sup>54</sup> Junge K, Klinge U, Klosterhalfen B, et al. Review of wound healing with reference to an unreparable abdominal hernia. *Eur J Surg* 2002;168:67-73
- <sup>55</sup> Wilmink ABM, Vardulaki KA, Hubbard CS, et al. Are antihypertensive drugs associated with abdominal aortic aneurysms? *J Vasc Surg* 2002;36:751-757
- <sup>56</sup> Eagleton MJ, Peterson DA, Sullivan VV, et al. Nitric oxide inhibition increases aortic wall matrix metalloproteinase-9 expression. *J Surg Res* 2002;104:15-21
- <sup>57</sup> Rosenberg CS. Wound healing in the patient with diabetes mellitus. *Nurs Clin North Am.* 1990 Mar;25(1):247-61.
- <sup>58</sup> Shumpelick V, Klinge U, Klosterhalfen B. Biomaterials for the repair of abdominal wall hernia: structure and compositional consideration. In: Fitzgibbons RJ, Greenburg AG (eds) *Hyhus and Condon's Hernia*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2002; pp 551-566
- <sup>59</sup> Arregui ME, Navarrete J, Davis CJ, Castro D, Nagan RF Laparoscopic inguinal herniorrhaphy: techniques and controversies. *Surg Clin North Am* 1993;73:513-527
- <sup>60</sup> Bhojru S, Vierra MA, Nezhat CR, Krummel TM, Way LW Trocar injuries in laparoscopic surgery. *J Am Col Surgeons* 2001;192:677-683
- <sup>61</sup> Fang Z, Zhou J, Ren F, Liu D. Self-gripping mesh versus sutured mesh in open inguinal hernia repair: system review and meta-analysis. *Am J Surg* 2014 May;207(5):773-781.
- <sup>62</sup> Marshall JS, DeBord JR Complications of ventral incisional hernia repair. In: Fitzgibbons RJ, Greenburg AG (eds) *Hyhus and Condon's Hernia*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2002; pp 367-372
- <sup>63</sup> Woods RK, Ashcraft KW Congenital diaphragmatic hernia. In: Fitzgibbons RJ, Greenburg AG (eds) *Hyhus and Condon's Hernia*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2002; pp 476-478
- <sup>64</sup> Ryan EA An analysis of 313 consecutive cases of indirect sliding inguinal hernias. *Surg Gynec Obstet* 1956;102:45-48
- <sup>65</sup> Kark AE, Kurzer M, Waters KJ. Tension-free mesh hernia repair: review of 1098 cases using local anaesthesia in a day unit. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995 Jul;77(4):299-304.
- <sup>66</sup> Amid PK. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia* 1997;(1):15-21

- <sup>67</sup> Scheidbach H, Tannapfel A, Schmidt U, Lippert H, Köckerling F. Influence of titanium coating on the biocompatibility of a heavyweight polypropylene mesh. *Eur Surg Res* 2004; 36: 313–7.
- <sup>68</sup> Kaul A, Hutfless S, Le H, Hamed SA, Tymitz K, Nguyen H, Marohn MR. Staple versus fibrin glue fixation in laparoscopic total extraperitoneal repair of inguinal hernia: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2012 May;26(5):1269-78.
- <sup>69</sup> Currie A, Andrew H, Tonsi A, Hurley PR, Taribagil S. Lightweight versus heavyweight mesh in laparoscopic inguinal hernia repair: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2012 Aug;26(8):2126-33.
- <sup>70</sup> Karthikesalingam A, Markar SR, Holt PJ, Praseedom RK. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open mesh repair of recurrent inguinal hernia. *Br J Surg*. 2010 Jan;97(1):4-11.
- <sup>71</sup> Fingerhut A. [Postoperative complications after inguinal hernia repair]. *Rev Prat*. 2003 Oct 15;53(15):1659, 1662-6.
- <sup>72</sup> Shah DK, Sagar J. Massive penoscrotal haematoma following inguinal hernia repair: a case report. *J Med Case Rep*. 2008 Nov 21;2:357.
- <sup>73</sup> Malik AM, Khan A, Talpur KAH, Laghari AA. Open Mesh Repair Of Different Hernia. Is The Technique Free Of complications? *BJMP* 2009;2(3) 38-41.
- <sup>74</sup> Li J, Ji Z, Cheng T. Comparison of open preperitoneal and Lichtenstein repair for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Surg*. 2012 Nov ;204(5):769-78.
- <sup>75</sup> Falagas ME, Kasiakou SK. Mesh-related infections after hernia repair surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Jan;11(1):3-8.
- <sup>76</sup> Taylor SG, O'Dwyer PJ. Chronic groin sepsis following tension-free inguinal hernioplasty. *Br J Surg* 1999; 86: 562–565.
- <sup>77</sup> Carbonell AM, Mathews BD, Dreau D, Foster M, Austin CE, Kercher KW et al. The susceptibility of prosthetic materials to infection, *Surg Endosc* 2005; 19: 430–5.
- <sup>78</sup> Malaisrie SC, Malekzadeh S, Biedlingmaier JF In vivo analysis of bacterial biofilm formation on facial plastic bioimplants. *Laryngoscope* 1998;108: 1733–1738
- <sup>79</sup> Schreinemacher MHF, Emans PJ, Gijbels MJ, Greve JW, Beets GL, Bouvy ND. Degradation of mesh coatings and intraperitoneal adhesion formation in an experimental model. *Br J Surg* 2009; 96: 305–313.



- <sup>80</sup> Losanoff JE, Richman BW, Jones JW. Entero-colocutaneous fistula: a late consequence of polypropylene mesh abdominal wall repair: case report and review of the literature. *Hernia*. 2002 Sep;6(3):144-7.
- <sup>81</sup> Kazantsev GB, Balli JE, Franklin ME Laparoscopic management of enterocutaneous fistula. *Surg Endosc* 2000;14:87
- <sup>82</sup> Patsner B, Mann WJ, Chalas E, Orr JW Intestinal complications associated with use of the Dexon mesh sling in gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol* 1990;38:146–148
- <sup>83</sup> Dayton MT, Buchelle BA, Shirazi SS, Hunt LB Use of an absorbable mesh to repair contaminated abdominal-wall defects. *Arch Surg* 1986;121:954–960
- <sup>84</sup> DeMaria EJ, Moss JM, Sugerman HJ Laparoscopic intraperitoneal polytetrafluoroethylene (PTFE) prosthetic patch repair of ventral hernia. Prospective comparison to open prefascial polypropylene mesh repair. *Surg Endosc* 2000;14:326–329
- <sup>85</sup> Agrawal A, Avill R. Mesh migration following repair of inguinal hernia: a case report and review of literature. *Hernia*. 2006 Mar;10(1):79-82.
- <sup>86</sup> Fränneby U, Sandblom G, Nordin P, et al. Risk factors for long-term pain after hernia surgery. *Ann Surg* 2006;244:212–9.
- <sup>87</sup> Bay-Nielsen M, Perkins FM, Kehlet H, et al. Pain and functional impairment 1 year after inguinal herniorrhaphy: a nationwide questionnaire study. *Ann Surg* 2001;233:1–7.
- <sup>88</sup> Eubanks S, Newman L 3rd, Goehring L, Lucas GW, Adams CP, Mason E, Duncan T. Meralgia paresthetica: a complication of laparoscopic herniorrhaphy. *Surg Laparosc Endosc*. 1993 Oct;3(5):381-5.
- <sup>89</sup> Tzovaras G, Symeonidis D, Koukoulis G, Baloyiannis I, Georgopoulou S, Pratsas C, Zacharoulis D. Long-term results after laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernia repair under spinal anesthesia. *Hernia*. 2012 Dec;16(6):641-5.
- <sup>90</sup> Campanelli G, Pascual MH, Hoferlin A, Rosenberg J, Champault G, Kingsnorth A, Miserez M. Randomized, controlled, blinded trial of Tisseel/Tissucol for mesh fixation in patients undergoing Lichtenstein technique for primary inguinal hernia repair: results of the TIMELI trial. *Ann Surg*. 2012 Apr;255(4):650-7.
- <sup>91</sup> Klinge U, Klosterhalfen B, Conze J, Limberg W, Obolenski B, Ottinger AP, Schumpelick V. Modified mesh for hernia repair that is adapted to the physiology of the abdominal wall. *Eur J Surg*. 1998 Dec;164(12):951-60.

- <sup>92</sup> Hernández-Gascón B, Peña E, Pascual G, Rodríguez M, Bellón JM, Calvo B. Long-term anisotropic mechanical response of surgical meshes used to repair abdominal wall defects. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2012 Jan;5(1):257-71.
- <sup>93</sup> Sajid MS, Kalra L, Parampalli U, Sains PS, Baig MK. A systematic review and meta-analysis evaluating the effectiveness of lightweight mesh against heavyweight mesh in influencing the incidence of chronic groin pain following laparoscopic inguinal hernia repair. *Am J Surg.* 2013 Jun;205(6):726-36.
- <sup>94</sup> Bruce J Foreword. In: Nyhus LM, Harkins HN (eds) *Hernia*. Forst edn. Lippincott, Philadelphia 1964
- <sup>95</sup> Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984 Oct;133(4):1710-5.
- <sup>96</sup> Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh - A randomized, controlled study. *Surgery* 1999;125:211-216.
- <sup>97</sup> Usher FC, Ochsner J, Tuttle LL., Jr Use of Marlex mesh in the repair of incisional hernias. *Am Surg.* 1958;24:969-974.
- <sup>98</sup> Coda A, Lamberti R, Martorana S Classification of prosthetics used in hernia repair based on weight and biomaterial. *Hernia* 2012;16(1):9-20
- <sup>99</sup> Sandor M, Xu H, Connor J, et al. Host response to implanted porcine-derived biologic materials in a primate model of abdominal wall repair. *Tissue Eng Part A.* 2008;14:2021-2031.
- <sup>100</sup> de Castro Brás LE, Shurey S, Sibbons PD. Evaluation of crosslinked and non-crosslinked biologic prostheses for abdominal hernia repair. *Hernia.* 2012 Feb;16(1):77-89.
- <sup>101</sup> Orenstein SB, Qiao Y, Kaur M, Klueh U, Kreutzer DL, Novitsky YW. Human monocyte activation by biologic and biodegradable meshes in vitro. *Surg Endosc.* 2010;24:805-811.
- <sup>102</sup> Pierce LM, Rao A, Baumann SS, Glassberg JE, Kuehl TJ, Muir TW. Long-term histologic response to synthetic and biologic graft materials implanted in the vagina and abdomen of a rabbit model. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 May;200(5):546.e1-8.

- <sup>103</sup> Jacob DA, Schug-Pass C, Sommerer F, Tannapfel A, Lippert H, Köckerling F. Comparison of a lightweight polypropylene mesh (Optilene® LP) and a large-pore knitted PTFE mesh (GORE® INFINIT® mesh)--Biocompatibility in a standardized endoscopic extraperitoneal hernia model. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Feb;397(2):283-9.
- <sup>104</sup> Rosch R, Binnebösel M, Klink CD, Otto J, Junge K, Neumann UP. Impact of pressure and gas type on adhesion formation and biomaterial integration in laparoscopy. *Surg Endosc.* 2011 Nov;25(11):3605-12.
- <sup>105</sup> Schug-Pass C, Sommerer F, Tannapfel A, Lippert H, Köckerling F. The use of composite meshes in laparoscopic repair of abdominal wall hernias: are there differences in biocompatibility?: experimental results obtained in a laparoscopic porcine model. *Surg Endosc.* 2009 Mar;23(3):487-95.
- <sup>104</sup> Khor E. Methods for the treatment of collagenous tissues for bioprotheses. *Biomaterials* 1997;18:95–105.
- <sup>106</sup> Schmidt CE, Baier JM. Acellular vascular tissues: Natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering. *Biomaterials* 2000;21:2215–2231.
- <sup>108</sup> Xu H, Wan H, Sandor M, et al Host response to human acellular dermal matrix transplantation in a primate model of abdominal wall repair. *Tissue Eng Part A.* 2008; 14:2009–2019.
- <sup>109</sup> Novitsky YW, Rosen MJ. The biology of biologics: basic science and clinical concepts. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Nov;130(5 Suppl 2):9S-17S.
- <sup>110</sup> Klinge U, Klosterhalfen B, Müller M, Schumpelick V. Foreign body reaction to meshes used for the repair of abdominal wall hernias. *Eur J Surg.* 1999 Jul;165(7):665-73.
- <sup>111</sup> Petter-Puchner AH, Fortelny RH, Silic K, Brand J, Gruber-Blum S, Redl H. Biologic hernia implants in experimental intraperitoneal onlay mesh plasty repair: The impact of proprietary collagen processing methods and fibrin sealant application on tissue integration. *Surg Endosc.* 2011; 25:3245–3252.
- <sup>112</sup> Ueno T, Oga A, Takahashi T, Pappas TN. Small intestinal submucosa (SIS) in the repair of a cecal wound in unprepared bowel in rats. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:918–922.
- <sup>113</sup> Helton WS, Fisichella PM, Berger R, Horgan S, Espat NJ, Abcarian H. Short-term outcomes with small intestinal submucosa for ventral abdominal hernia. *Arch Surg.* 2005 ;140: 549–560; discussion 560–562.

## **7. PRILOZI**

### **7.1. Sažetak**

Ova studija je učinjena da bi se analizirao smjer razvoja mrežica od neresorptivnih do bioloških mrežica. Niti jedan do danas korišten materijal ne zadovoljava sve navedene uvjete, no prepoznata su neka mjesta ugradnje i stanja organizma u kojima jedna vrsta materijala ima prednost nad drugom. Tako se pri direktnom kontaktu mrežice s visceralnim organima koriste resorptivne mrežice, a za ugradnju u kontaminirana ili potencijalno kontaminirana područja preporučuju se biološki materijali. Iako je još uvijek najčešće korišten materijal u kirurgiji hernije polipropilen i prošireni politetrafluoretil (e-PTFE), predviđa se kako bi u bliskoj budućnosti biološki materijali mogli imati vrlo veliku ulogu u reparacijama velikih defekata abdominalne stijenke i u dijafragmalnim hernijama.

Cilj istraživanja bio je usporediti tri vrste ugradbenih materijala koji se koriste u modernoj kirurgiji hernije – neresorbirajuće materijale (predstavljene mrežicom TiMesh proizvođača GfE), resorbirajuće materijale (predstavljene kroz mrežicu Vypro II proizvođača Ethicon) i biološke (mrežica Surgisis proizvođača Cook Surgical).

U studiji su prikazani rezultati sumarno i pregledno razmotreni s aspekta promatranih parametara (upala, vaskularizacija, fibroza, odlaganje kolagena, stanična proliferacija i formiranje granuloma) te su donijeti zaključci nastali i od promatranih aspekata interakcije ugrađene mrežice i domaćina. Parametri su razmotreni na način kako bi se rezultati objasnili logički, u smislu slijeda događaja kojima je karakterizirana interakcija organizma domaćina, ugrađenog materijala i posljedica kirurškog zahvata. U ovoj studiji se pokazuje prednost biomaterijala naspram ostalih dviju mrežica u vidu načina stvaranja povoljnog okvira za cijeljenje rane i inkorporaciju ugrađenog materijala, pravilnije odlaganje kolagena, veći intenzitet proliferacije fibroblasta i neovaskularizacije, slabije izražene reakcije stranog tijela i na potvrđenu prednost u inficiranom mediju biomaterijala.

## **7.2. Summary**

This study was performed to analyze the direction of mesh development, from non-resorptive to biological mesh. None of the materials used today meet all these requirements, but some embedding locations and body condition in which one type of material has an advantage over the other have been recognized. Thus, in case of a direct contact of the mesh with visceral organs, resorptive mesh is used, whereas for installation in contaminated or potentially contaminated areas, biological materials are recommended. Although polypropylene and expanded polytetrafluoroethylene (e-PTFE) remain the most commonly used materials in surgery, it is anticipated that in the near future biological materials could have a major role in repairing large defects of the abdominal wall and diaphragmatic hernia.

The aim of the study was to compare three types of embedding materials used in modern hernia surgery - non-resorptive materials (presented with TiMesh manufactured by GfE), resorptive materials (presented with Vypro II mesh manufactured by Ethicon) and biological (Surgisis mesh manufactured by Cook Surgical).

The study presents the results summarized and clearly discussed in terms of observed parameters (inflammation, vascularization, fibrosis, collagen deposition, cell proliferation and granuloma formation) and makes conclusions on the basis of the observed aspects of the interaction between the embedded mesh and host. The parameters are discussed in a way to explain the results logically, in terms of sequence of events, which is characterized by the interaction of the host organism, embedded material and the result of a surgical procedure. This study shows the advantage of biomaterials over the other two types of mesh in terms of the way of creating a favourable framework for wound healing and incorporation of the embedded material, more regular collagen deposition, greater intensity of fibroblast proliferation and neovascularization, less visible foreign body reaction, as well as the confirmed advantage in the infected medium of biomaterials.

## **8. ŽIVOTOPIS AUTORA**

Rođen 27. lipnja 1963. g. u Sinju.

Medicinski fakultet 1982-1988. u Zagrebu.

Volontiranje u KBC Zagreb, Kirurgija 1988-1990.

Specijalizacija iz Kirurgije u KBC "Sestre milosrdnice" 1990-1995.

U Domovinskom ratu od 1992. član mobilnih kirurških ekipa pri I Gardijskog brigadi-II bojna.

Stjecanje zvanja magistra znanosti na Poslijediplomskom studiju na Medicinskom fakultetu 2003.

Stjecanje zvanja subspecijalist abdominalne kirurgije 2009.

Stjecanje zvanja primarijus 2012.

Predavač na Aesculap Akademiji u Zagrebu od utemeljenja u KBC "Sestre Milosrdnice".

Članstvo u: European Association For Endoscopic Surgery; Hrvatskom kirurškom društvu; Hrvatskom društvu za endoskopsku kirurgiju (član Upravnog odbora).

Prva objava u svijetu operativnog zahvata Singl port TEP / unilateral i bilateral/- hernioplastika Single-incision laparoscopic surgery (SILS) for totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair: first case. Surg Endosc. 2009 Jan 27;: 19172350 Cit:28

Zaposlen u KBC "Sestre milosrdnice", Klinika za kirurgiju.