



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Загор Д. Загорац

**Процена утицаја интраабдоминалног
притиска на параметре структуре и функције
јетре код болесника подвргнутих
лапароскопским операцијама жучне кесе**

Докторска дисертација

Крагујевац 2020.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Zagor D, Zagorac

**Assessment of the influence of intra-abdominal
pressure on the parameters of liver structure and
function in patients undergoing laparoscopic
gallbladder surgery**

Doctoral Dissertation

Крагујевац 2020.

Аутор
Име и презиме: Загор Д. Загорац
Датум и место рођења: 03.07.1973. Брчко
Садашње запослење: лекар на Клиници за хирургију КБЦ Др Драгиша Мишовић Београд
Докторска дисертација
Наслов: Процена утицаја интраабдоминалног притиска на параметре структуре и функције јетре код болесника подвргнутих лапароскопским операцијама жучне кесе
Број страница: 47
Број слика: 15
Број библиографских података: 63
Установа и место где је рад израђен: Клиника за хирургију КБЦ Др Драгиша Мишовић Београд
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Проф. Др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 13.5.2019.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:
IV-03-910/12 од 13.11.2019.г
Комисија за оцену научне заскованости теме и испуњености услова кандидата:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник 2. Доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан 3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник 2. Доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан 3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
Датум одбране докторске дисертације:

АПСТРАКТ

Тридесет и четири године након прве лапароскопске холецистектомије (ЛХ), коју је извео *Mühe*, ЛХ је постала златни стандард у лечењу калкулозе и полипозе жучне кесе . Кључни елемент у лапароскопској хирургији који пружа јасну видљивост и простор за сигурну и ефикасну операцију је пнеумоперитонеум. Пнеумоперитонеум са високим интраабдоминалним притиском може утицати на респираторну, кардиоваскуларну, хепатичну и бубрежну функцију током и након лапароскопских операција. Могућност промена у функцији јетре изазване лапароскопском хирургијом може се смањити скраћивањем времена рада и применом нижег интраабдоминалног притиска (ИАП). Циљ ове студије је да процени ефекте CO_2 пнеумоперитонеума на структурне и функционалне тестове јетре током и након лапароскопске холецистектомије.

Кључне речи: Интраабдоминални притисак, лапароскопска холецистектомија, функционални тестови јетре, пнеумоперитонеум, калкулоза жучне кесе, полипоза жучне кесе.

ABSTRACT

Thirty-four years after the first laparoscopic cholecystectomy (LC), performed by Mühe, LC has become the gold standard in treating calculose and polyps of the gallbladder (1). The key element in laparoscopic surgery that provides visual clarity and space for safe and effective surgery is pneumoperitoneum (2). High-pressure pneumoperitoneum can effect on respiratory, cardiovascular, hepatic, and renal function during and after laparoscopic operations (2,3). The possibility of changes in hepatic function induced by laparoscopic surgery can be reduced by shortening in operation time and using lower intra-abdominal pressure (IAP) (2,4). The aim of this study is to evaluate the effects of CO₂ pneumoperitoneum on structural and functional tests of the liver during and after laparoscopic cholecystectomy.

Key words: Intraabdominal pressure, laparoscopic cholecystectomy, liver function tests, pneumoperitoneum, calculose of the gallbladder, polyps of the gallbladder.

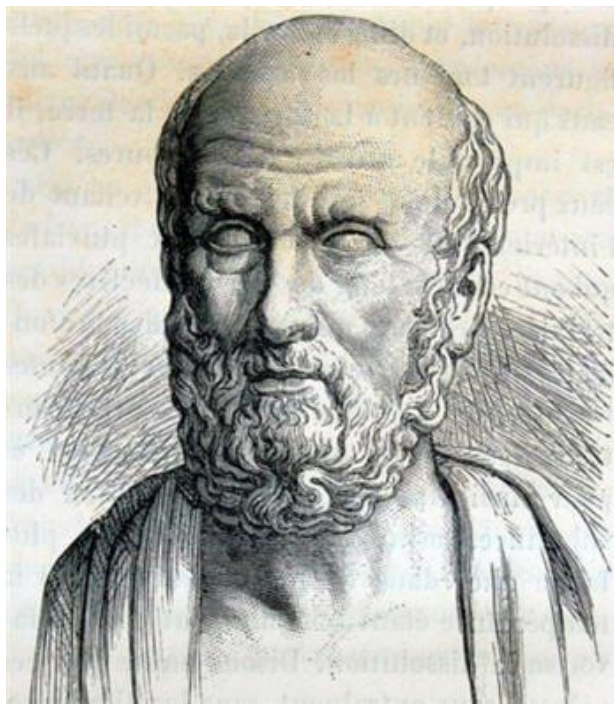
САДРЖАЈ

• УВОД	1
• ЕМБРИОЛОГИЈА ЈЕТРЕ	5
• ХИРУРШКА АНАТОМИЈА ЈЕТРЕ	7
▪ Васкуларизација јетре	8
▪ Инервација и лимфна дренажа јетре	9
▪ Билијарни систем	9
• ФИЗИОЛОГИЈА ЈЕТРЕ	11
• ПНЕУМОПЕРИТОНЕУМ	12
• ЦИЉ РАДА И ХИПОТЕЗЕ	15
▪ Циљеви студије	15
▪ Хипотезе студије	15
• МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА	16
• РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА	18
▪ Испитиване групе	18
▪ Пол	19
▪ Старост	20
▪ Трајање оперативног захвата	21
▪ Билирубин	22
▪ Аспартат аминотрансфераза	24
▪ Аланин аминотрансфераза	26
▪ Гама глутамилтрансфераза	28
▪ Лактат дехидрогеназа	30
▪ Албумин	32
▪ Фибриноген	34
• ДИСКУСИЈА	36
• ЗАКЉУЧЦИ	43
• ЛИТЕРАТУРА	44

УВОД

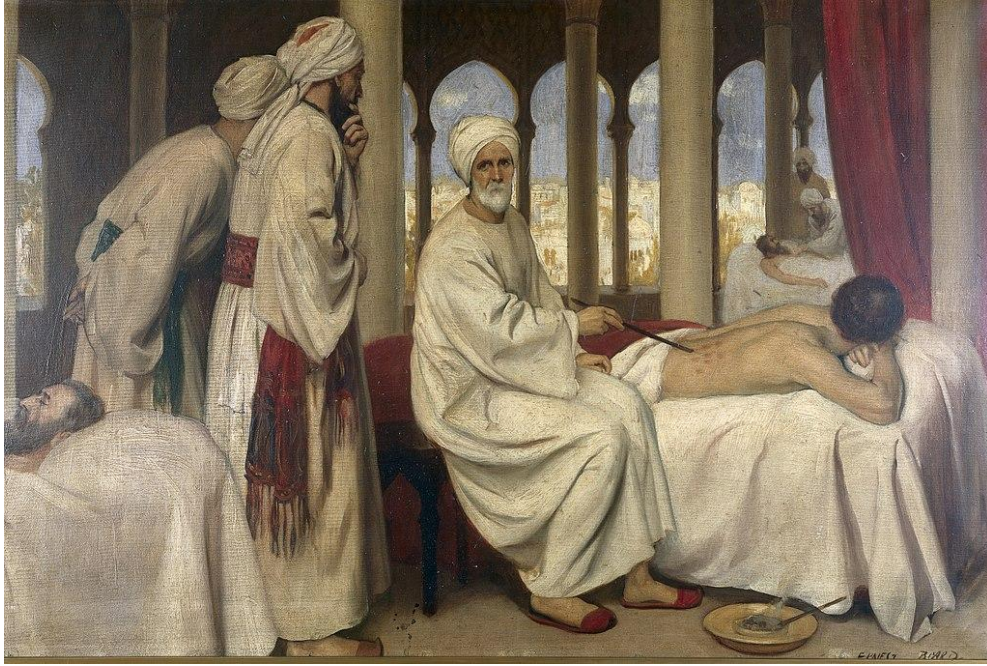
Минимално инвазивна хирургија (МИХ) представља посебан вид хирургије, код које се оперативне и дијагностичке процедуре изводе кроз мале инцизије на кожи или кроз природне отворе. Кроз учињене инцизије пласирају се троакари, а затим уводе хируршки инструменти и систем за визуализацију. МИХ потпуно поштује принципе отворене хирургије. Оно што разликује МИХ од отворене хирургије јесте то да се МИХ-ом избегавају велики хируршки резови чиме се смањује оперативна траума а то резултује у краћем постоперативном опоравку у односу на отворену хирургију. Данас свака хируршка грана примењује МИХ поред отворених хируршких процедура, као стандардан вид оперативног лечења пацијената.

Прву ендоскопску процедуру описао је Хипократ (Слика 1.) 400 година пре нове ере описујући преглед ректума, односно аналног канала примитивним аноскопом, односно ректалним спекулумом. Записи говоре да је проучавао феномен застоја у пасажу црева и узроке његовог настанка, попут фекалне импакције, интусусцепције и цревног волвулуса (1,2).



Слика 1. Хипократ (око 460 п.н.е.- 370 п.н.е.)

Према Авицени први који је увео употребу рефлектујућег светла системом огледала јесте багдадски лекар *Abu al-Qasim Khalaf ibn al-Abbas al-Zahrawi* (936 н.е.- 1013 н.е.) (Слика 2) којим врши преглед вагине и цервикса (1,2).



Слика 2. *Abu al-Qasim Khalaf ibn al-Abbas al-Zahrawi* превија пацијенту опекотине

Највеће заслуге за развој модерне ендоскопије има немачки лекар *Philipp Bozzini* (Слика 3).



Слика 3. *Philipp Bozzini* (25.5.1773- 4.4.1809. године)

Он је цео свој живот посветио конструисању и развоју примитивног ендоскопа тзв. *Lichtleiter* којим се светлост усмерава у телесне шупљине а потом слика преусмерава ка оку посматрача. Овим инструментом омогућено је посматрање средњег уха, уретре, ректума, женске бешике, цервикса, уста, носне шупљине и рана (1). Средином 19. века, тачније 1873. године француски хирург *Antoine Jean Desormeaux* (Слика 4.) први је у клиничкој пракси употребио *Bozzini*-ев *Lichtleiter*. Најчешћа компликација ових процедура биле су опекотине (1,2).



Слика 4. *Antoine Jean Desormeaux*

Maximilian Nitze 1876. године користи проналазак сијалице и усавршава први оптички ендоскоп са уграђеном сијалицом као извором светла. *Mikulitz* и *Shindler* крајем 19. века усвајају *Nitze*-ов принцип ригидног оптичког система и конструишу први клинички употребљаван гастроскоп. Прве успешне езофагогастроскопије изводе се у хируршкој клиници код *Theodora Billroth* у Бечу (2). *Georg Keling* из Дрездена био је први који је извео лапароскопију, тачније целиоскопију код пса користећи *Nitze*-ов ендоскоп 1901. године. Процедuru је описао у минхенском медицинском часопису јануара 1902. године (1). *Hans Kristijan Jakobeus* је направио прву лапароскопију и торакоскопију код човека. Он је описао неколико случајева лапароскопије и два случаја торакоскопије у октобру 1910. године у чланку у истом медицинском часопису као и *Keling*. Два месеца након објављивања овог чланка *Keling* даје одговор, да је он између 1901. и 1910. године направио неколико целиоскопија код човека. Нажалост то није и објавио тако да је *Jakobeus* примио ловорике као неко ко је први извео лапароскопску и торакоскопску процедуру код човека (1).

Прву лапароскопску операцију жучне кесе извео је *Erich Mühe* 12. септембра 1985. године, што је удружење немачких хирурга 1986. године у први мах осудило, да би 1992. године *Mühe* (Слика 5.) од истог удружења добио највишу награду које то удружење додељује (1).



Слика 5. *Erich Mühe* (23.5.1938-20.11.2005. године)

Данас не постоји ни једна класична операција на органима трбушне дупље која се не изводи лапароскопски.

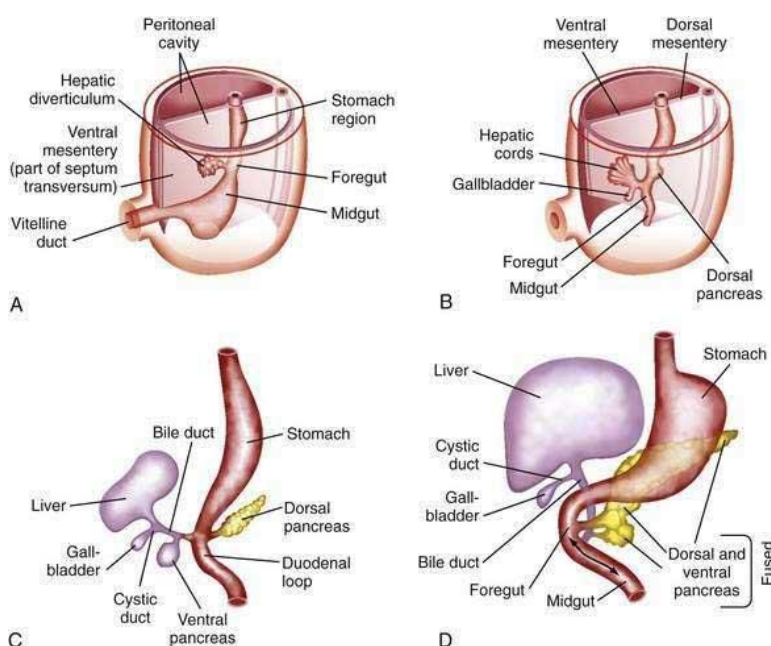
Развој МИХ са једне стране је условљен развојем нових хируршких технологија, развојем дијагностичких процедура, развојем и тренингом хируршког тима, а са друге стране сам развој МИХ је условио промену хируршке доктрине за велики број хируршких обољења. Операција жучне кесе због калкулозе или полипозе је прави пример за то.

Предности МИХ укључују смањење интраоперативне трауме, смањење постоперативног бола, бржи постоперативни опоравак пацијената, брже успостављање цревне перисталтике, брже отпочињање са пероралним уносом, смањену потребу за аналгетцима и инфузијама, смањење броја инфекција оперативне ране и постоперативних хернијација. Не треба занемарити ни естетски ефекат након операције, као и краће време хоспитализације овако оперисаних пацијената и бржи повратак свакодневним активностима (3).

Недостатци МИХ свакако представити цену лапароскопске опреме и потрошног санитетског материјала, али највећи проблем јесте извођење операције у дводимензионалној техници. Дакле недостаје трећа димензија, односно осећај дубине, што може представљати проблем за одређени број хирурга. Немогућност верификације анатомских структура током операција због одређених патолошких стања такође може представљати велики проблем при лапароскопским операцијама и условљавању превођења операције у класичну. У одређеним стањима постоји висок интраоперативни ризик због повишеног интраабдоминалног притиска са изведеним пнеумопритонеумом са угљен диоксидом (3,4).

ЕМБРИОЛОГИЈА ЈЕТРЕ

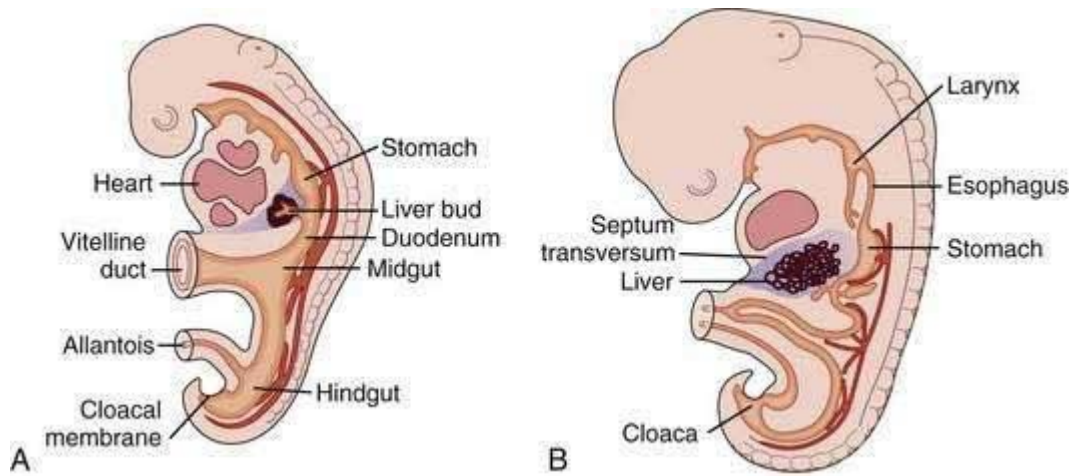
Многи потенцирају велики регенеративни капацитет јетре након трауме, а то је уједно и једно од ткива које имају набржи раст код сисара. Вероватно се овај процес темељи на рекапитулацији ембрионалних сигнала у јетри, међутим наше разумевање механизма јетриног развоја је врло слаб (4). Јетра представља највећи паренхиматозни орган и највећу жлезду људског организма (Slika 6). Тежина јетре износи приближно 1500 грама, што је око 2,5% од укупне тежине тела одрасле особе (5).



Slika 6. Embriološki razvoj jetre i žučne kese

Јетра је сачињена од различитих врста ћелија које имају различито ембриолошко порекло. Две главне врсте ћелија од којих је јетра сачињена јесу хепатоцити који чине 70% масе јетра и холангиоцити. Обе врсте ћелија су порекла ендодерма. Остале ћелије које граде јетру су ћелије хематопоетског система, Купферове ћелије, стромалне и стелатне ћелије. Све оне су мезодермалног порекла (5). Упркос хомогеном изгледу, сви хепатоцити не функционишу на исти начин. Они имају различите улоге које зависе од њиховог физичког положаја унутар хепатичног лобулуса, који представља функционалну јединицу јетре. Дакле, јетрин развој се не базира само на диференцијацији хепатоцита и холангиоцита него и на даљој диференцијацији унутар популације хепатоцита (5,6,7). Током треће недеље трудноће долази до појављивања јетриног примордијума по први пут као пораст вентралног ендодерма на каудалном крају предњег црева. Пролиферација епителијалних ћелија јетриног пупољка доводи до његовог раста и гранања, а то даље води расту пупољка у околни мезенхим, чиме долази до раста јетре и интрахепатичног билијарног стабла (6,7). Како расте каудално пролазећи кроз *septum transversum* (Slika 7.), стална веза између епитела унутрашњих грана билијарног стабла и предњег црева развија се у екстрахепатичне билијарне путеве

и жучну кесу. Хепатобласти се диференцирају у хепатоците и холангиоците. Коначна структура јетре наставља се развијати кроз постнатални период (6,7).

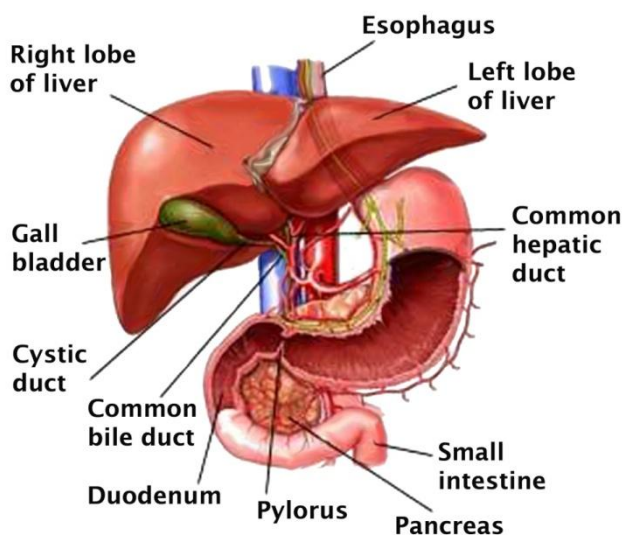


Slika 7. A. На стадијуму ембриона од 3 мм, пупољак јетре се формира као одговор на сигнале из срца у развоју. Б, У стадијуму од 5 мм, хепатобласти продиру у *septum transversum*

ХИРУРШКА АНАТОМИЈА ЈЕТРЕ

Јетра је положена у надмезоколичном спрату трбушне дупље испод саме дијафрагме. Она заузима комплетан десни хипохондријум, део епигастријума и мали део левог хипохондријума. На јетри разликујемо две стране, горњу (*facies diaphragmatica*), доњу (*facies visceralis*), и две ивице, предњедоњу и задњегорњу ивицу. Покривена је тзв *Glissonovom* капсулом, која представља фиброзни омотач, и која улази у паренхим јетре дуж крвних и билијарних судова.

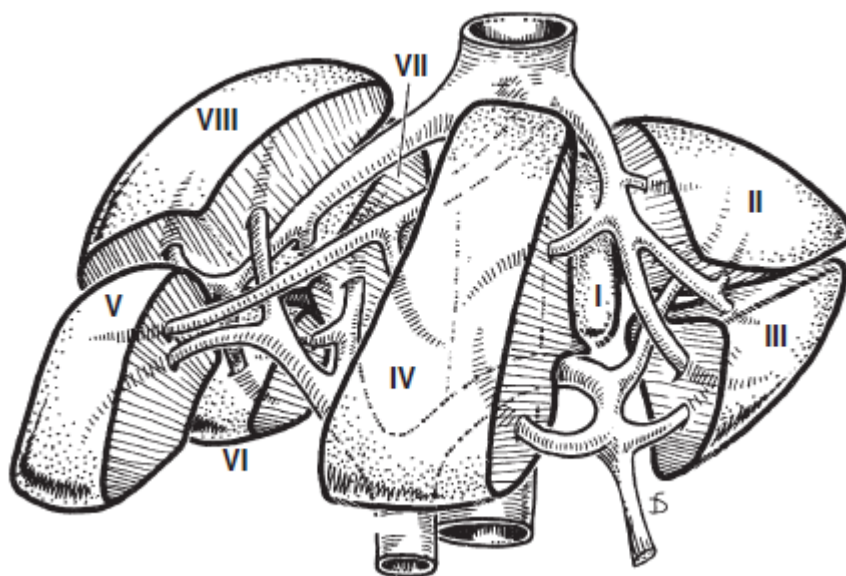
Горња страна јетре је благо конвексна и прати доњу страну дијафрагме, пројектује се на предњем трбушном зиду од четвртог интеркосталног простора десно до 5 интеркосталног простора лево.



Слика 8. Однос јетре са суседним органима

Јетра је потпуно обложена перитонеумом сем позади где се перитонеум са јетре пребацује на дијафрагму формирајући десни и леви триангуларни лигамент (8). Доња површина јетре је конкавна и протеже се ка напред и надоле до предње оштре ивице. Задња ивица јетре је троугаоног облика са базом усмереном ка десно, и овде јетра лежи између горњих и доњих листова триангуларних лигамената. Овај део јетре није покривен перитонеумом. Предња ивица јетре је смештена изнад доње ивице десног ребарног лука. Напред конвексна страна јетре лежи насупрот конкавној страни дијафрагме за коју је везана фалциформним лигаментом (*lig. falciforme hepatis*), левим триангуларним лигаментом и горњим слојем десног триангуларног лигамента (Слика 8.) (8,9).

Фалциформни лигамент у класичном анатомском смислу дели јетру на два лобуса: десни и леви. Међутим, у хируршком смислу, ова граница јетре не дели јетру на адекватан начин, у смислу положаја васкуларних и билијарних судова. Радовима *Couinauda* из 1954. године омогућена је потпуна спознаја функционалне сегментне анатомије јетре (Слика 9.).



Слика 9. Сегментна подела јетре

Граница између левог и десног лобуса јетре у хируршком смислу била би замишљена линија која напред полази од ложе жучне кесе до медијалне ивице субдијафрагмалног дела доње шупље вене, и ова линија се назива *Cantlie-va* линија (*fissura principalis*) (8,9). Поред *Cantlie-ve* линије, у пројекцији леве и десне хепатичне вене имамо акцесорне линије, десну и леву (*fissura accesoria dex. et sin.*), које деле десни односно леви лобус на два сектора. У десном лобусу то су постеролатерални и антеромедијални сектор. У левом лобусу се налазе антериорни и постериорни сектор. Сектори се даље деле у сегменте. У десном лобусу постеролатерални сектор се дели на VI и VII сегмент, а антеромедијални сектор на V и VIII сегмент. У левом лобусу леви антериорни сектор се дели на IV и III сегмент, постериорни сектор одговара сегменту II. Сегмент I, раније називан и *lobus caudatus* изузет је од уобичајене сегментне поделе. Он лежи између порте хепатис, фисуре венског лигамента (*fissura lig. venosi*) и сулкуса доње шупље вене. Васкуларизован је од стране обе хепатичне артерије, тако да је то део јетре у коме имамо васкуларну повезаност десног и левог хепатичног стабла. Венска крв се из овог сегмента одводи преко ретрохепатичних вена директно у доњу шупљу вену. Тако да се сегмент I може посматрати као аутономан (8,9).

Васкуларизација јетре

Јетра је изузетно добро васкуларизован орган. Крвни судови који допремају крв у јетру су *v. portae* и *a. hepatica propria*. Одводни крвни судови јетре су *vv. hepaticae* (8,9).

Портна вена представља функционални крвни суд јетре. Она настаје иза врата панкреаса из лијеналне (*v. lienalis*), горње и доње мезентеричне вене (*v. mesenterica inf. et sup.*), и њом се сва крв из црева, слезине и панкреаса допрема у јетру. Та крв садржи хранљиве материје апсорбоване у цревима, које се даље обрађују у јетри. У нивоу испод порте хепатис, *v. portae* се дели на своје завршне гране: десну (има јачи калибар) и леву грану. Уласком у јетру ове гране се даље деле на сегменталне, а потом и на интерлобарне гране које улазе у *Kiernan-ve* просторе, где дају огранке који улазе у лобусе јетре и изливају се у њеним синусоидима (3,8,9).

Хепатична артерија (*a.hepatica propria*), представља нутритивни крвни суд јетре. Настаје из заједничке хепатичне артерије (*a. hepatica communis*). Испод порте хепатис дели се на две завршне гране, леву и десну. Завршне гране улазе у јетру и даље се деле на сегменталне и интерлобарне гране (8).

Јетрине вене (*vv. hepaticae*), настају из малих централних вена (*vv. centrales*) јетриних режњића. Постоје три велике јетрине вене, лева, десна и средња, као и још око двадесетак мањих јетриних вена (Слика 10.). Све оне се уливају у доњу шупљу вену (9).



Слика 10. Ултразвук јетре приказује конфлуенс леве, средње и десне јетрине вене које се уливају у доњу шупљу вену.

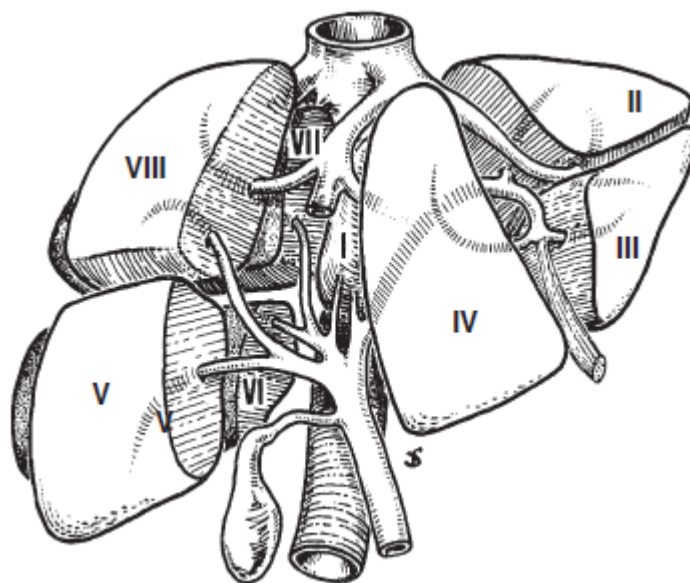
Инервација и лимфна дренажа јетре

Јетру инервише хепатични плексус (*plexus hepaticus*), који настаје из целијачног плексуса. Нервна влакна у јетру улазе кроз порту хепатис и даље прате кроз ткиво јетре крвне судове (9).

Лимфну дренажу јетре можемо поделити на површну и дубоку. Површни лимфни судови дренирају лимфу из јетриних омотача у лимфне чворове дуж хепатичне артерије, леве гастричне артерије и доње дијафрагмалне артерије. Дубоки лимфни судови дренирају лимфу из паренхима јетре највећим делом у лимфне чворове дуж хепатичне артерије, а мањим делом прате доњу шупљу вену и завршавају у натпречажним лимфним чворовима (8,9).

Билијарни систем

Билијарни систем представља систем канала који одводе жуч од јетриних ћелија до дванаестопалачног црева (Слика 11.). Састављен је од два система канала: интрахепатични жучни путеви и екстрахепатични жучни путеви (3,8,9).



Слика 11. Билијарна дренажа јетре

Интрахепатични жучни путеви почињу интралобуларно, од интралобуларних жучних каналића који полазе из центра лобуса ка периферији. Ови каналићи се по изласку из лобуса уливају у интерлобуларне каналиће (*ducti biliferi interlobulares*). Ови каналићи пролазе кроз *Kiernan*-ве интерлобарне просторе. Спајањем ових каналића настају жучни канали већег калибра, да би на крају њиховим спајањем настао десни и леви хепатични жучни вод (*ductus hepaticus dexter et sinister*). Ово су почетни делови екстрахепатичних жучних путева (8).

Спајањем десног и левог хепатичног жучног канала настаје заједнички хепатични жучни канал (*ductus hepaticus communis*). На свом путу дуж десне ивице хепатодуоденалног лигамента, он се спаја са каналом жучне кесе (*ductus cysticus*) градећи жучовод (*ductus choledochus*). Жучовод наставља свој пут кроз хепатодуоденални лигамент уз његову десну ивицу, затим пролази иза горњег дела дуоденума и главе панкреаса, те улази у медијални зид нисходног дела дуоденума. При пролазку кроз хепатодуоденални лигамент жучовод се налази испред и латерално од портне вене (8,9).

Десни и леви јетрин жучни вод, заједнички жучни вод и жучовод представљају главне екстрахепатичне жучне путеве. Споредне жучне путеве представљају жучну кеса и канал жучне кесе (9).

ФИЗИОЛОГИЈА ЈЕТРЕ

Јетра је орган који има централну улогу у метаболизму, варењу, детоксикацији и елиминацији супстанци из организма.

Комплетна крв из гастроинтестиналног тракта у којој се налазе нутритивни елементи, токсични отпадни производи, лекови итд. доспева у јетру. Она из системске циркулације прима распадне продукте метаболизма, које даље обрађује чиме врши детоксикацију. У њој се врши синтеза виталних супстанци и биотрансформација токсичних, ендокриних супстанци као и продуката метаболизма, чиме се онемогућава њихово штетно дејство и елиминација путем жучи или урином (8).

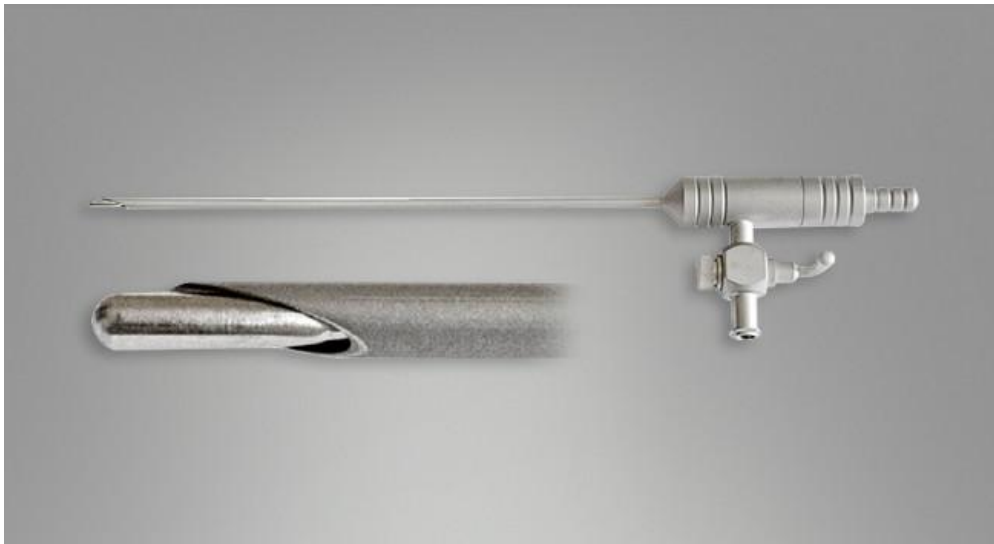
Основне улоге јетре су:

1. метаболизам материја (катаболизам и анаболизам):
 - a. синтеза скоро свих протеина, осим *von Willebrand* -ог фактора коагулације и имуноглобулина;
 - b. метаболизам глукозе - јетра регулише концентрацију глукозе у плазми тако што реагује на нервне и хормонске стимулансе (гликогенеза, гликогенолиза, глуконеогенеза, гликолиза);
 - c. метаболизам липида - синтеза триглицерида, холестерола, липопротеина.
2. складиштење супстанци (депо гликогена, масти у случају масне исхране или претеране конзумације алкохола, витамина-А, Д, Е, К, Б12).
3. синтеза жучних киселина - значај у варењу и апсорпцији липида и липосолубилних витамина и уклањању вишка холестерола.
4. биотрансформација ендогених супстанци, лекова и токсина - превођење из липофилног у хидрофилни облик (превођење амонијака у уреу, порфирина у билирубин и билирубин-глукуронид, пурина у мокраћну киселину).
5. катаболизам хормона (10).

У хирургији, јетра је један од централних органа за стресни и посттрауматски ток у одржавању хомеостазе и обезбеђењу повећаних метаболичких захтева у постоперативном току. Једино се у јетри синтетишу албумин, алфа и бета глобулини (10).

ПНЕУМОПЕРИТОНЕУМ

Пнеумоперитонеум представља један од кључних елемената за извођење лапароскопских операција. Њиме постижемо одизање предњег трбушног зида, чиме се стварају услови за оперативни рад интраабдоминално. Креирање пнеумоперитонеума се може извести на два начина: затвореном и отвореном техником. Затворена техника подразумева увођење *Veress* игле (Слика 12.) кроз малу инцијацију испод умбиликуса и инсуфлацију гаса уз помоћ инсуфлатора. То је једини моменат у току лапароскопске операције који се изводи без визуализације интраабдоминалних органа, због чега постоји ризик од повређивања истих неадекватном манипулацијом *Veress* иглом. Отворена техника подразумева да се кроз мини иницијацију испод умбиликуса отвара предњи трбушни зид под контролом ока, након чега се уводи троакар (Слика 13.) кроз који се инсуфлира гас (3).



Слика 12. *Veress* игла

Идеалан гас који би се користио за постизање пнеумоперитонеума мора да буде незапаљив, нетоксичан, да се лако елиминише из организма и да не утиче у значајну мери на метаболичке процесе у организму. Гас који се најчешће користи за креирање пнеумоперитонеума и који задовољава ове услове је угљен диоксид (CO_2). CO_2 је релативно инертан гас који дозвољава употребу електрокоагулације, лако се апсорбује преко перитонеума, безбојан је, високо растворљив у крви, са коефицијентом растворљивости од 0,49 на $37^\circ C$, уз способност да се са лакоћом елиминише преко плућа (3,4,11).



Слика 13. Пласирани троакари кроз предњи трбушни зид и уведени инструменти за рад

Данас постоје савремени инсуфлатори (Слика 14.) са високим протоком CO_2 (и до $15 L / \text{мин}$) који могу да компензују губитак гаса из перитонеалне дупље услед сукције, потом могу да се филтрирају CO_2 , омогућавајући рецикулацију гаса након уклањања дима који се ствара коришћењем електро ножа. Они су саставни део опреме за лапароскопију (Слика 15.)



Слика 14. Инсуфлатор гаса за лапароскопску хирургију

У лапароскопској хирургији нежељени ефекти које ствара креирање пнеумопитонеума су резултат повећања интраабдоминалног притиска са једне стране и коришћења CO_2 као гаса који инсуфлирамо у трбух са друге стране. Неке од промена хемодинамских параметара које настају креирањем пнеумопитонеума су повећање артеријског и централног венског притиска, повећање системског васкуларног отпора и пад минутног волумена (10). Поред овог документоване су и друге велике промене настале као последица пнеумопитонеума као што су: централна хипертензија, аритмије, смањен проток крви кроз мезентеричне крвне судове, хиперкапниа, ацидоза и повећано ослобађање вазопресина (3,4,10).



Слика 15. Стуб за лапароскопску хирургију

Поред CO_2 који се користи у лапароскопији за извођење пнеумоперитонеума, постоје тенденције за коришћење и других гасова као што су хелијум, аргон и азот оксид. Инсуфлација инертних гасова као што су аргон или хелијум има неке потенцијалне предности, укључујући и њихову мању растворљивост у води, чиме се избегавају проблеми везани за апсорпцију преко перитонеума и рањивих површина, а такође спречава се појава кондензације на оптичком уређају који користимо за лапароскопију. Ови "нови" гасови су још увијек у раној фази испитивања, а даља експериментална и клиничка истраживања ће проценити њихову ефикасност, сигурност и *cost / benefit* однос (3,10).

ЦИЉ РАДА И ХИПОТЕЗЕ

А. Циљеви студије

Циљеви ове студије су:

- I. Процена ефеката пнеумоперитонеума креираног угљен-диоксидам на структурне тестове јетре током и након лапароскопске холецистектомије. Параметри који указују на микроструктурна дешавања у јетри су:
 1. аспартат аминотрансфераза (AST)
 2. аланин аминотрансфераза (ALT)
 3. гама глутамилтрансфераза (GGT)
 4. укупни билирубин
 5. лактат дехидрогеназа (LDH).

- II. Процена ефеката пнеумоперитонеума креираног угљен-диоксидам на функционалне тестове јетре током и након лапароскопске холецистектомије. Параметри који указују на функционална дешавања у јетри су:
 1. албумин
 2. фибриноген.

Б. Хипотезе студије

- I. Краће време рада може смањити могућност промена структурних и функционалних параметара јетре индукованих лапароскопском хирургијом.

- II. Нижи интраабдоминални притисак може смањити могућност промена структурних и функционалних параметара јетре индукованих лапароскопском хирургијом.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Ова проспективна рандомизована клиничка студија прати три групе испитаника лечених на Клиници за хирургију КБЦ Др Драгиша Мишовић - Дедиње. Код свих пацијената учињена је лапароскопска холецистектомија у периоду од априла 2015. године до децембра 2016. године. Прва група пацијената обухватиће оне пацијенте који су током операције имали пнеумоперитонеум са интраабдоминалним притиском (ИАП) од 12 *mmHg*, друга група су пацијенти који су оперисани са ИАП од 14 *mmHg*, и трећа група су пацијенти који су током операције имали креиран пнеумоперитонеум са ИАП од 15 *mmHg*. Студију је одобрио Етички Одбор КБЦ "Др Драгиша Мишовић-Дедиње".

Критеријуми за укључивање пацијената у ову студију били су ти да пацијенти нису имали историју претходне болести јетре и да показују нормалне вредности преоперативних структурних и функционалних тестова јетре. Додатни критеријуми искључења из студије били су: специфичне срчане болести, болести плућа, болести бубрега и трудноћа. Рандомизација је заснована на запечаћеним ковертама које садрже случајне групе.

С обзиром да се концепт једнодневне хирургије за овај тип операције спроводи у нашој установи уназад петнаест година, сви пацијенти ће бити хоспитализовани 24 сата. За све пацијенте је коришћена стандардизована техника увода и вођења анестезије истим лековима. Лапароскопска холецистектомија је изведена коришћењем технике са четири троакара и са пацијентом у анти-Тренделенбурговом положају. Трбух је био инсуфлиран са CO_2 помоћу аутоматског инсуфлятора. Пнеумоперитонеум је креиран отвореном техником без визуелне контроле кроз мали рез испод умбиликуса. Сви пацијенти су били прегледани од стране хирурга укључених у ову студију на следећим посетама: седам дана и месец дана након операције у амбулантном хируршком одељењу.

Свим пацијентима преоперативно су урађене лабораторијске анализе у оквиру којих су се узимали и параметри чије вредности пратимо у овом истраживању: *AST*, *ALT*, *GGT*, *LDH*, албумини, фактори коагулације, директни и индиректни билирубин. Параметри који указују на микроструктурна дешавања у јетри (*AST*, *ALT*, *GGT*, *LDH*, укупни билирубин), узимали су се из крви пацијента венепункциом преоперативно, након 24 сата и након 7 дана од оперативног захвата, док су се параметри који указују на функционална дешавања у јетри (албумин и фибриноген) узимали из крви пацијента венепункциом преоперативно, 24 сата и 4 недеље после оперативног захвата. Промене параметара мерења се прате у односу на висину ИАП, али и у односу на висину ИАП и времена трајања оперативног захвата. Ултразвучним прегледом који се ради 24 сата и 7 дана после операције, пратила се евентуална појава видљивих структурних промена на јетри.

У студији је приказан 181 пацијент оперисан због калкулозе или полипозе жучне кесе лапароскопски.

Сви подаци добијени мерењима уношени су у компјутерску базу података и статистички су били обрађени уз помоћ стандардног статистичког пакета *IBM SPSS Statistics 22* (*IBM Corporation, Armonk, NY, USA*).

Детаљна статистичка анализа обухватила је пол, старост и време рада. Хематохемијски тестови били су изведени у истој лабораторији користећи само један

тип уређаја. Нормални распони за сваки од поменутих хематохемијских параметара су следећи: билирубин 3-20 $\mu\text{mol/L}$, *GGT* 15-85 i.j./L , *AST* 8-40 i.j./L , *ALT* 16-63 i.j./L , албумин 33-55 g/L , фибриноген 2-4 g/L , *LDH* 81-234 i.j./L .

За анализу примарних података користићемо дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза. Дескриптивне статистичке методе које ћемо користити су мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре). Статистичке хипотезе ћемо тестирати помоћу: анализа варијансе са *Turkey post hoc* тестом, хи-квадрат тестом, *Kruskal-Wallis* тестом и *Mann Whitney* тестом. За моделирање односа билирубина, *AST*, *ALT*, *LDH*, *GGT*, албумина и фибриногена као зависних варијабли са предикторима (групе ИАП, мерење времена и трајања операције), користићемо линеарни мешовити модел. Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

ИСПИТИВАНЕ ГРУПЕ

Испитиване групе	n	%
12 mmHg	69	38,1
14 mmHg	83	45,9
15 mmHg	29	16,0
Укупно	181	100,0

Табела 1. Групе испитаника укључених у студију

Од испитаника укључених у истраживање 69 (38,1%) је током интервенције имало ИАП 12 mmHg, 83 (45,9%) је имало 14 mmHg, док је 29 (16,0%) имало 15 mmHg (Табела 1.).



Графикон 1. Групе испитаника укључених у студију

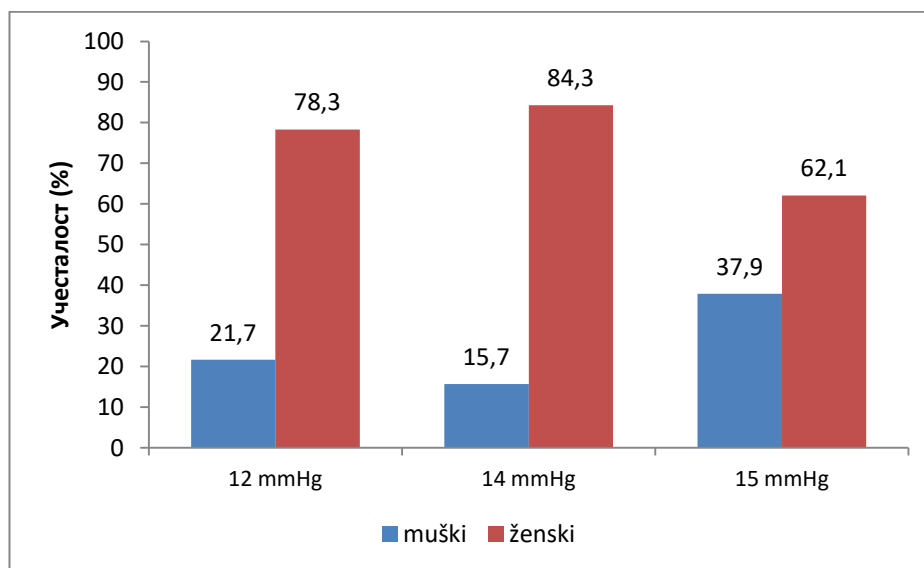
ПОЛ

Од свих испитаника укључених у истраживање 39 (21,5%) било је мушког пола, док је 142 (78,5%) било женског пола (Табела 2.).

Пол	12 mmHg		14 mmHg		15 mmHg	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
мушки	15	21,7	13	15,7	11	37,9
женски	54	78,3	70	84,3	18	62,1
Укупно	69	100,0	83	100,0	29	100,0

Табела 2. Дистрибуција испитаника према полу

Код пацијената са ИАП 12 mmHg 21,7% је било мушког а 78,3% женског пола. Код пацијената са ИАП 14 mmHg 15,7% је било мушког 84,3% женског пола. Код пацијената са ИАП 15 mmHg 37,9% је било мушког 62,1% женског пола (Графикон 2.). Постоји статистички значајна разлика у учесталости пола између испитиваних група ($Hi\text{-}kvadrat = 6,307; p = 0,043$).



Графикон 2. Дистрибуција испитаника према полу

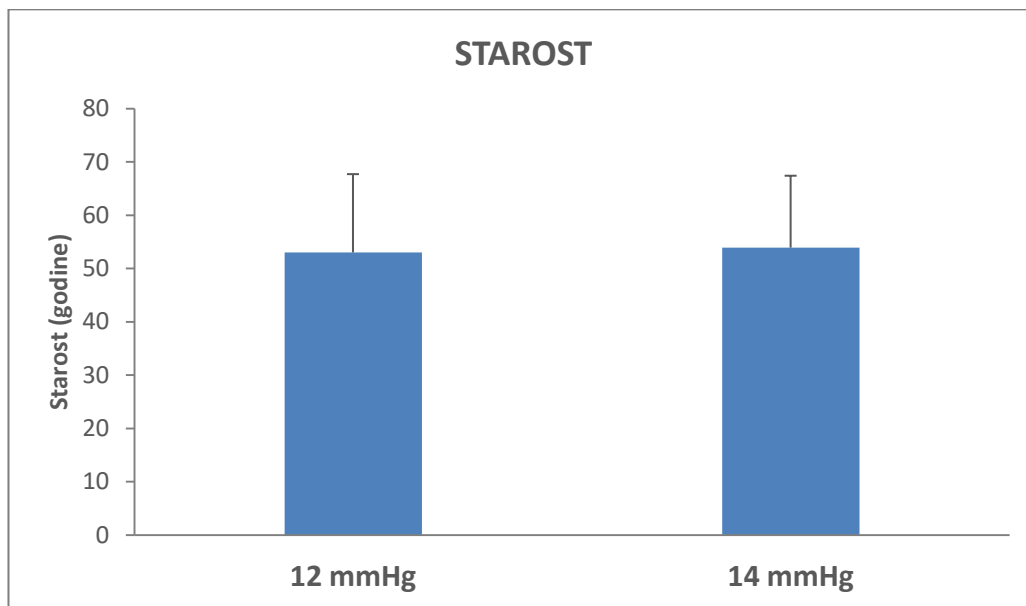
СТАРОСТ

Просечна старост свих испитаника је укључена у истраживање износи $54,1 \pm 13,8$ година. Најмлађи испитаник има 26,0 а најстарији 85,0 година (Табела 3.).

Испитиване групе	<i>n</i>	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
12 mmHg	69	53,0	14,7	54,0	28,0	85,0
14 mmHg	83	53,9	13,5	56,0	26,0	76,0
15 mmHg	29	57,0	12,5	61,0	30,0	78,0

Табела 3. Дистрибиција испитаника према старосној доби

Просечна старост код испитаника који су током интервенције имали ИАП 12 mmHg износи $53,0 \pm 14,7$ година, 14 mmHg износи $53,9 \pm 13,5$ година, док је просечна старост испитаника са ИАП 15 mmHg $57,0 \pm 12,5$ година (Графикон 3.). Не постоји статистички значајна разлика у просечној старости између испитиваних група ($F = 0,863$; $DF = 2, 178$; $p = 0,424$).



Графикон 3. Дистрибуција испитаника према старосној доби

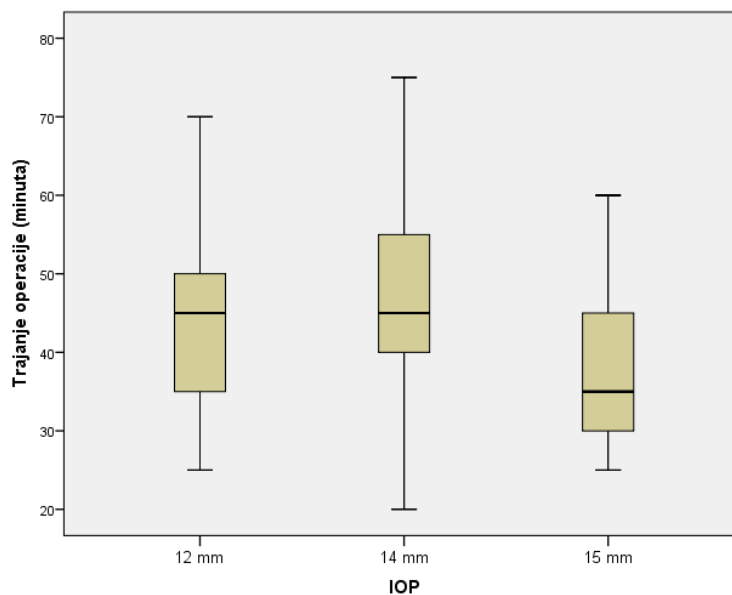
ТРАЈАЊЕ ОПЕРАТИВНОГ ЗАХВАТА

Медијана трајања операција свих испитаника укључених у истраживање износи 45,0 мин (опсег: 20,0-120,0).

Испитиване групе	<i>n</i>	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
12 mmHg	69	45,4	14,7	45,0	25,0	120,0
14 mmHg	83	49,6	16,0	45,0	20,0	95,0
15 mmHg	29	38,3	8,7	35,0	25,0	60,0

Табела 4. Дистрибуција испитаника према трајању операције

Медијана трајања операције код испитаника који су током интервенције имали ИАП 12 mmHg износи 45,0 (опсег: 25,0-120,0), код испитаника са ИАП 14 mmHg 45,0 (опсег: 20,0-95,0), док је код испитан са ИАП 15 mmHg 35,0 (опсег: 25,0-60,0), што је статистички значајна разлика ($Hi\text{-}kvadrat = 16,804; DF = 2; p < 0,001$) (Графикон 4.). Статистички значајна разлика у медијанама трајања операција постоји између испитаника са ИАП 15 mmHg у односу на 12 mmHg ($p = 0,008$) и 14 mmHg ($p < 0,001$), док не постоји између испитаника са 12 mmHg и 14 mmHg ($p = 0,059$).



Графикон 4. Дистрибуција пацијената према времену трајања оперативног захвата

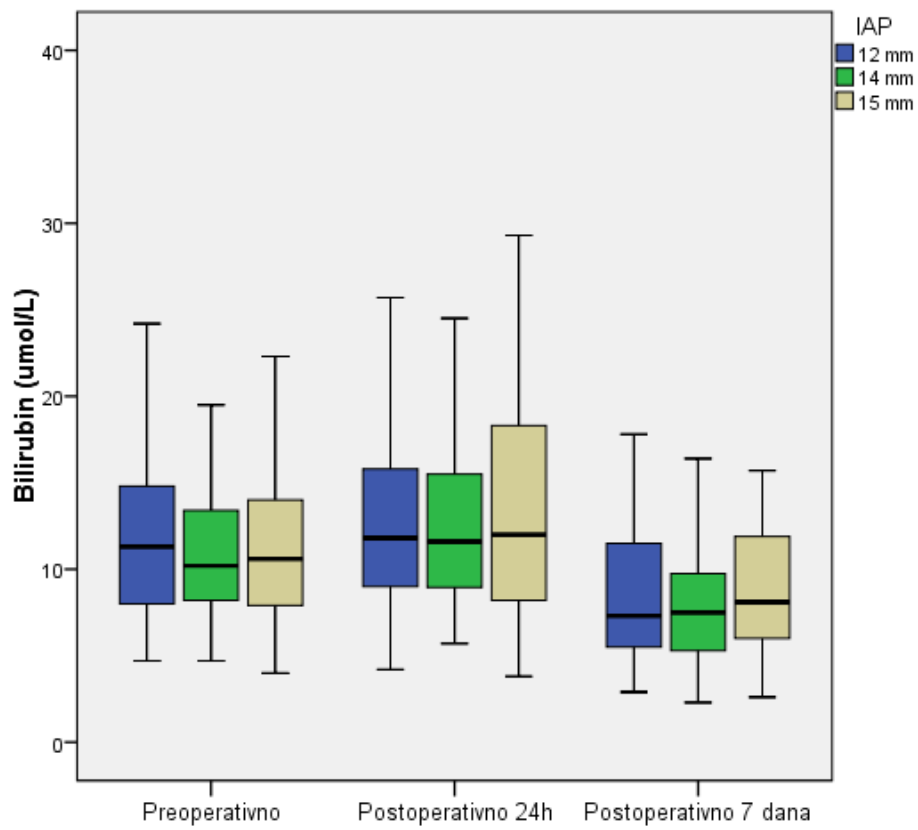
БИЛИРУБИН

Средње вредности и варијабилитет билирубина у односу на ИАП током испитиваног периода наведене су у табели 5.

Билирубин	ИАП (<i>mmHg</i>)	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Преоперативно	12	12,3	6,0	11,3	4,7	35,9
	14	11,6	5,8	10,2	4,7	37,9
	15	13,0	8,5	10,6	4,0	39,3
Постоперативно 24h	12	15,3	13,2	11,8	4,2	98,0
	14	14,0	9,6	11,6	5,7	69,1
	15	15,3	10,7	12,0	3,8	43,6
Постоперативно 7д	12	8,8	5,0	7,3	2,9	26,6
	14	8,5	4,8	7,5	2,3	31,7
	15	9,0	5,0	8,1	2,6	27,3

Табела 5. Средње вредности и варијабилитет билирубина у односу на ИАП

У посматраном интервалу не постоји статистички значајна разлика у вредностима билирубина између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = -0,557$; $p = 0,586$) и 14 *mmHg* ($b = -1,477$; $p = 0,148$). Вредности билирубина постоперативно 24h су статистички значајно веће ($b = 2,277$; $p = 0,001$), а постоперативно 7д статистички значајано мање ($b = -3,410$; $p < 0,001$) у односу на преоперативне вредности. Трајање операција није статистички значајно повезано са вредностима билирубина ($b = 0,035$; $p = 0,135$) (Графикон 5.).



Графикон 5. Средње вредности и варијабилитет билирубина у односу на ИАП

АСПАРТАТ АМИНОТРАНСФЕРАЗА

Средње вредности и варијабилитет *AST* у односу на ИАП током испитиваног периода приказане су у табели бр. 6.

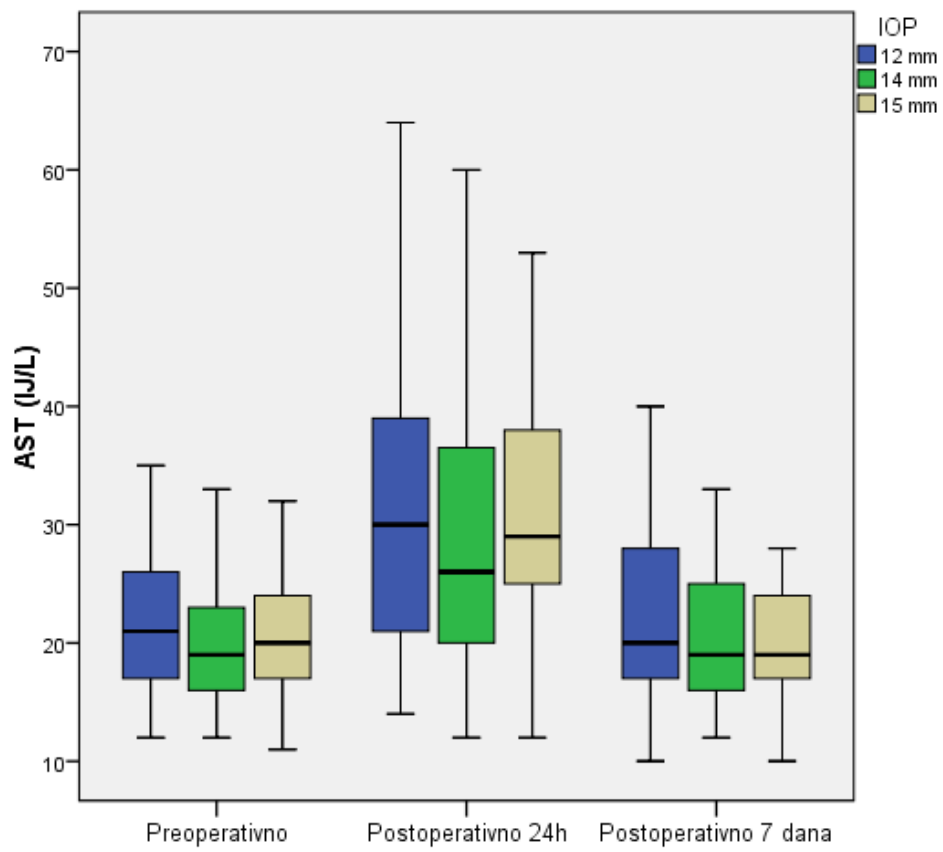
<i>AST</i>	ИАП (<i>mmHg</i>)	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Преоперативно	12	22,7	7,4	21,0	12,0	50,0
	14	21,1	12,1	19,0	12,0	116,0
	15	21,0	5,4	20,0	11,0	32,0
Постоперативно 24h	12	31,4	12,5	30,0	14,0	71,0
	14	36,2	36,2	26,0	12,0	282,0
	15	31,4	10,9	29,0	12,0	53,0
Постоперативно 7д	12	24,0	11,9	20,0	10,0	77,0
	14	22,7	11,5	19,0	12,0	65,0
	15	20,4	7,2	19,0	10,0	43,0

Табела 6. Средње вредности и варијабилитет *AST* у односу на ИАП

У посматраном интервалу не постоји статистички значајна разлика у вредности *AST* између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = 0,134$; $p = 0,951$) и 14 *mmHg* ($b = -0,201$; $p = 0,927$).

Вредности *AST* постоперативно 24h су статистички значајне веће ($b = 11,906$; $p < 0,001$), а постоперативно 7д се не разликује статистички значајано ($b = 1,182$; $p = 0,506$) у односу на преоперативне вредности.

Трајање операција је статистички значајно повезано са вредностима *AST* ($b = 0,227$; $p < 0,001$). Дуже трајање операције је повезано са вишим вредностима *AST* (Графикон 6.).



Графикон 6. Средње вредности и варијабилитет *AST* у односу на ИАП

АЛАНИН АМИНОТРАНСФЕРАЗА

Средње вредности и варијабилитет *ALT* у односу на ИАП током испитиваног периода приказане су у табели бр. 7.

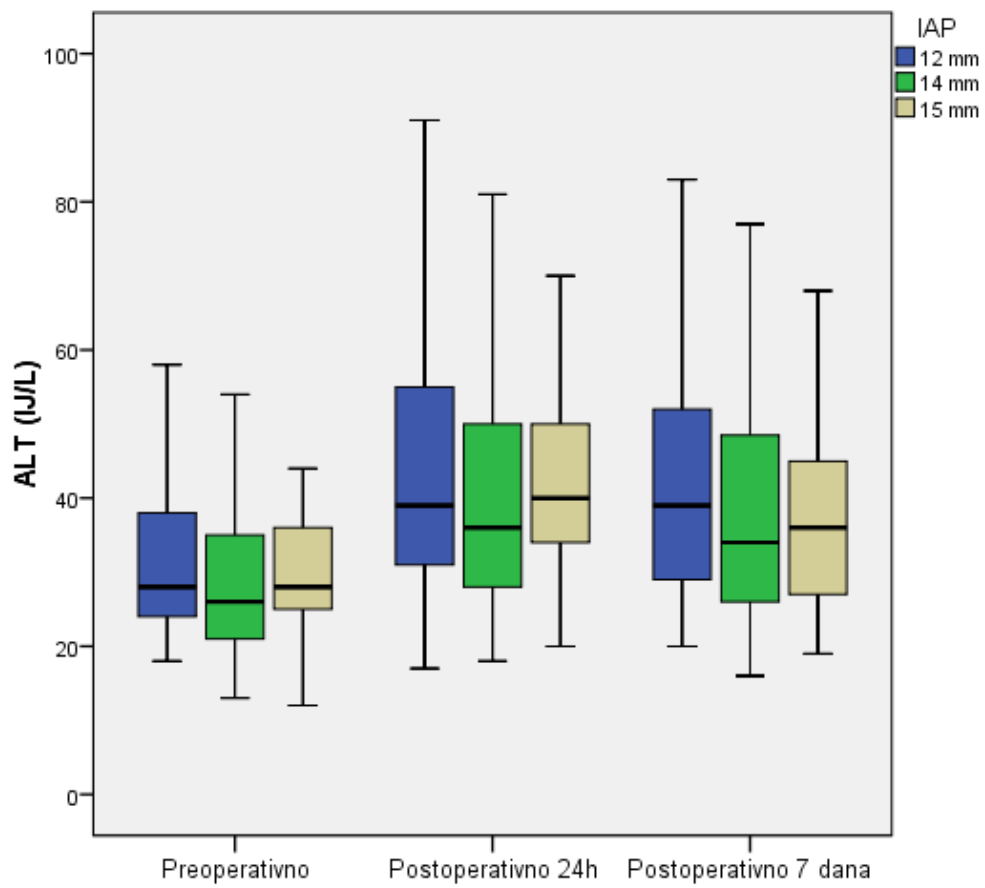
<i>ALT</i>	ИАП (<i>mmHg</i>)	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Преоперативно	12	34,5	17,3	28,0	18,0	99,0
	14	31,4	18,7	26,0	13,0	150,0
	15	29,4	9,4	28,0	12,0	55,0
Постоперативно 24h	12	45,4	21,2	39,0	17,0	108,0
	14	46,3	34,3	36,0	18,0	240,0
	15	42,0	13,3	40,0	20,0	70,0
Постоперативно 7д	12	45,2	24,8	39,0	20,0	148,0
	14	43,5	28,5	34,0	16,0	152,0
	15	37,3	13,4	36,0	19,0	68,0

Табела 7. Средње вредности и варијабилитет *ALT* у односу на ИАП

У посматраном интервалу не постоји статистички значајна разлика у вредности *ALT* између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = 3,295$; $p = 0,269$) и 14 *mmHg* ($b = 0,730$; $p = 0,806$).

Вредности АЛТ су статистички значајно веће постоперативно 24h ($b = 12,972$; $p < 0,001$) и постоперативно 7д ($b = 10,901$; $p < 0,001$) у односу на преоперативне вредности.

Трајање операција је статистички значајно повезано са вредностима *ALT* ($b = 0,304$; $p < 0,001$). Дуже трајање операције је повезано са вишим вредностима *ALT* (Графикон 7.).



Графикон 7. Средње вредности и варијабилитет *ALT* у односу на ИАП

ГАМА ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗА

Средње вредности и варијабилитет *GGT* у односу на ИАП током испитиваног периода приказане су у табели бр. 8.

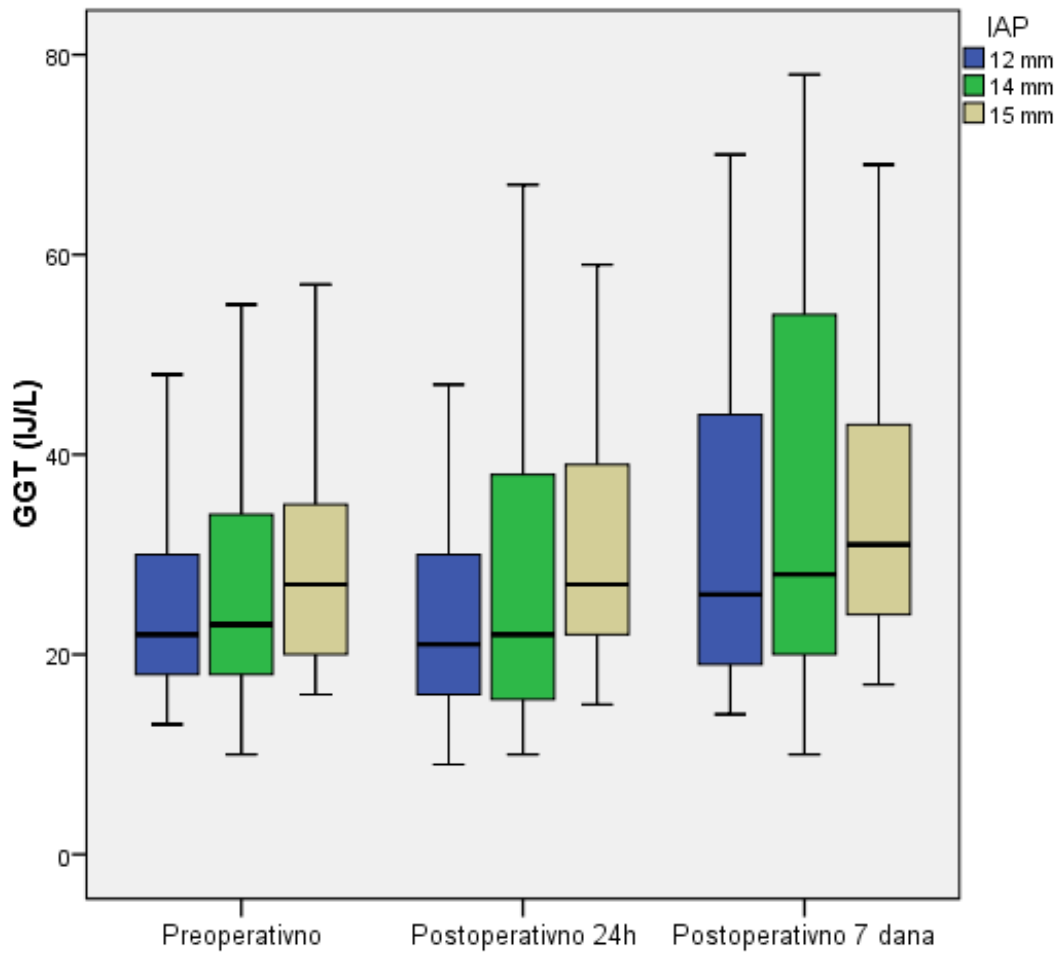
<i>GGT</i>	ИАП (<i>mmHg</i>)	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Преоперативно	12	35,7	35,4	22,0	13,0	188,0
	14	31,4	27,8	23,0	10,0	218,0
	15	30,3	13,9	27,0	16,0	77,0
Постоперативно 24h	12	32,7	30,7	21,0	9,0	147,0
	14	34,2	38,6	22,0	10,0	280,0
	15	33,1	16,8	27,0	15,0	79,0
Постоперативно 7д	12	37,9	31,0	26,0	14,0	142,0
	14	46,5	52,5	28,0	10,0	314,0
	15	36,0	17,6	31,0	17,0	80,0

Табела 8. Средње вредности и варијабилитет *GGT* у односу на ИАП

У посматраном интервалу не постоји статистички значајна разлика у вредности *GGT* између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = 0,391$; $p = 0,930$) и 14 *mmHg* ($b = 1,232$; $p = 0,781$).

Вредности *GGT* постоперативно 24h се не разликују статистички значајан ($b = 0,558$; $p = 0,877$), а постоперативно 7д су статистички значајне веће ($b = 8,630$; $p = 0,017$) у односу на преоперативне вредности.

Трајање операција је статистички значајно повезано са вредностима *GGT* ($b = 0,264$; $p = 0,010$). Дуже трајање операције је повезано са вишим вредностима *GGT* (Графикон 8.).



Графикон 8. Средње вредности и варијабилитет *GGT* у односу на ИАП

ЛАКТАТ ДЕХИДРОГЕНАЗА

Средње вредности и варијабилитет *LDH* у односу на ИАП током испитиваног периода приказане су у табели бр. 9.

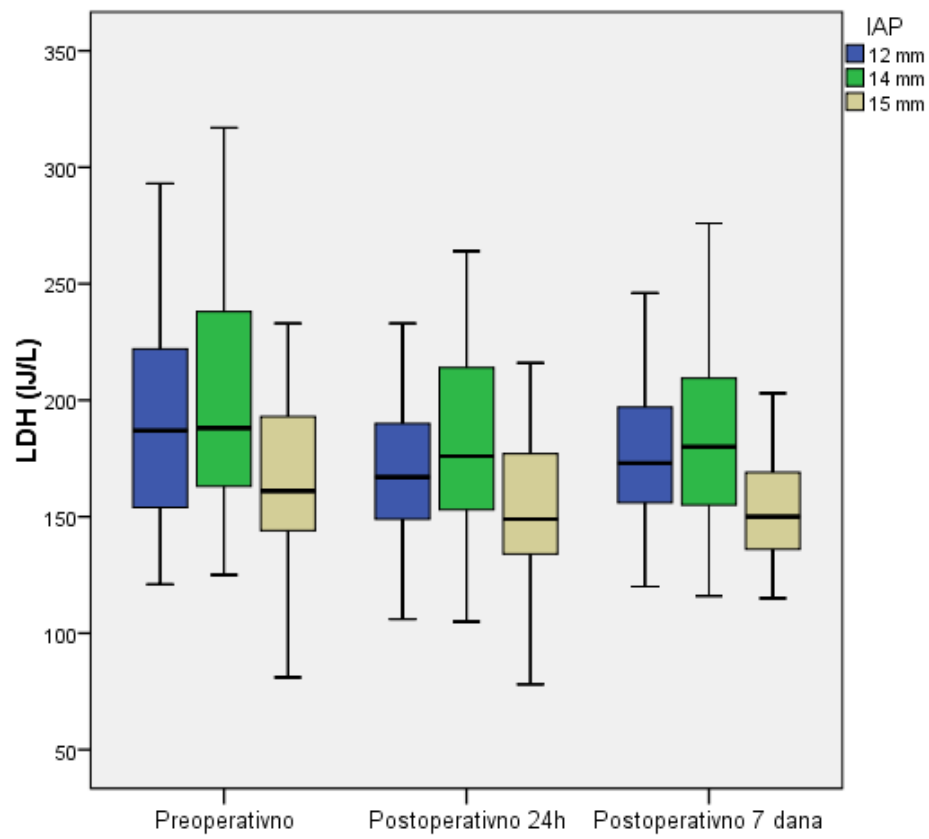
<i>LDH</i>	ИАП (<i>mmHg</i>)	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Преоперативно	12	191,2	45,9	187,0	121,0	361,0
	14	202,0	48,3	188,0	125,0	317,0
	15	170,2	41,1	161,0	81,0	277,0
Постоперативно 24h	12	170,9	31,9	167,0	106,0	258,0
	14	186,5	52,1	176,0	105,0	401,0
	15	153,7	33,5	149,0	78,0	216,0
Постоперативно 7д	12	177,2	29,8	173,0	120,0	246,0
	14	183,0	37,7	180,0	116,0	311,0
	15	152,0	28,3	150,0	68,0	203,0

Табела 9. Средње вредности и варијабилитет *LDH* у односу на ИАП

У посматраној интервалној вредности *LDH* је статистички значајан више између испитивања ИАП од 12 *mmHg* ($b = 20,679$; $p < 0,001$) и 14 *mmHg* ($b = 31,110$; $p < 0,001$) у односу на ИАП од 15 *mmHg*.

Вредности *LDH* су статистички значајно ниже постоперативно 24h ($b = -17,525$; $p < 0,001$) и постоперативно 7д ($b = -16,994$; $p < 0,001$) у односу на преоперативне вредности.

Трајање операција није статистички значајно повезано са вредностима *LDH* ($b = 0,064$; $p = 0,598$) (Графикон 9.).



Графикон 9. Средње вредности и варијабилитет *LDH* у односу на ИАП

АЛБУМИН

Средње вредности и варијабилитет албумина у односу на ИАП током испитиваног периода приказане су у табели бр. 10.

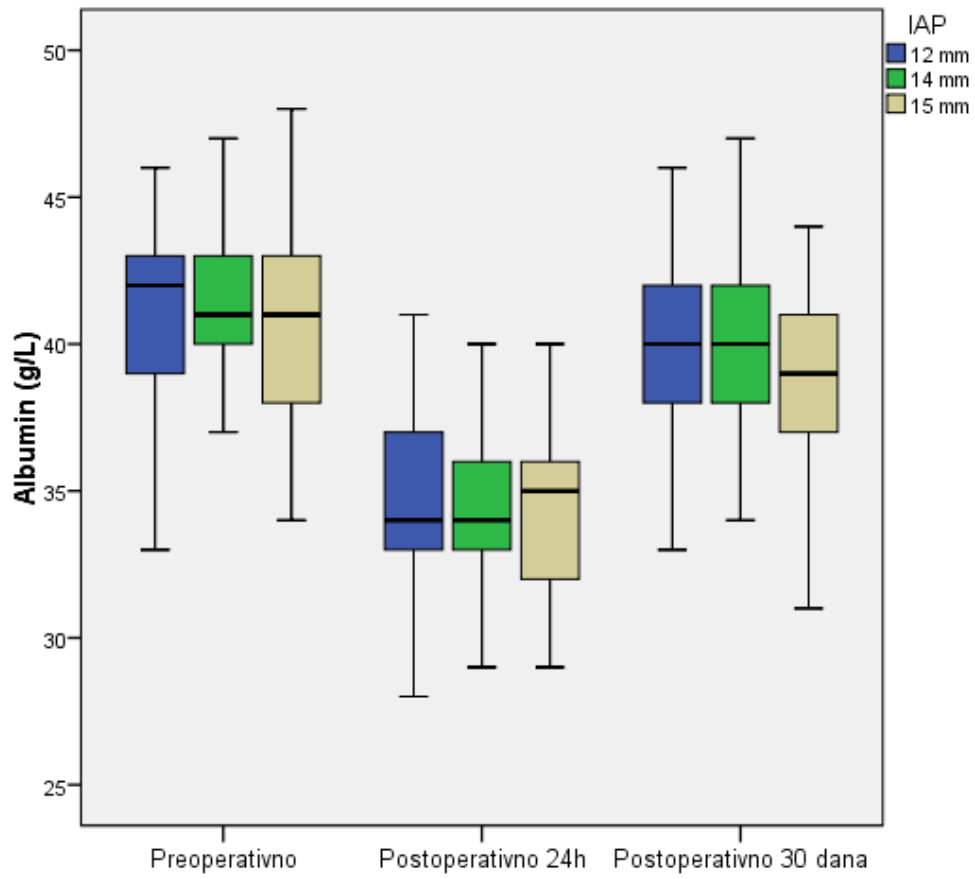
АЛБУМИН	ИАП (<i>mmHg</i>)	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Преоперативно	12	41,2	2,9	42,0	33,0	46,0
	14	41,5	3,2	41,0	32,0	48,0
	15	41,1	3,5	41,0	34,0	48,0
Постоперативни 24h	12	34,7	2,7	34,0	28,0	41,0
	14	34,5	2,6	34,0	27,0	44,0
	15	34,3	2,9	35,0	29,0	40,0
Постоперативни 30д	12	39,6	3,6	40,0	25,0	46,0
	14	39,6	3,0	40,0	29,0	47,0
	15	38,9	3,5	39,0	30,0	44,0

Табела 10. Средње вредности и варијабилитет албумина у односу на ИАП

У посматрачном интервалу није постојала статистички значајна разлика у вредностима албумина између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = 0,482$; $p = 0,223$) и 14 *mmHg* ($b = 0,576$; $p = 0,144$).

Вредности албумина су статистички значајно ниже постоперативно 24h ($b = -6,798$; $p < 0,001$) и постоперативно 30д ($b = -1,847$; $p < 0,001$) у односу на преоперативне вредности.

Трајање операција није статистички значајно повезано са вредностима албумина ($b = -0,012$; $p = 0,194$) (Графикон 10.).



Графикон 10. Средње вредности и варијабилитет албумина у односу на ИАП

ФИБРИНОГЕН

Средње вредности и варијабилитет фибриногена у односу на ИАП током испитиваног периода приказане су у табели бр. 11.

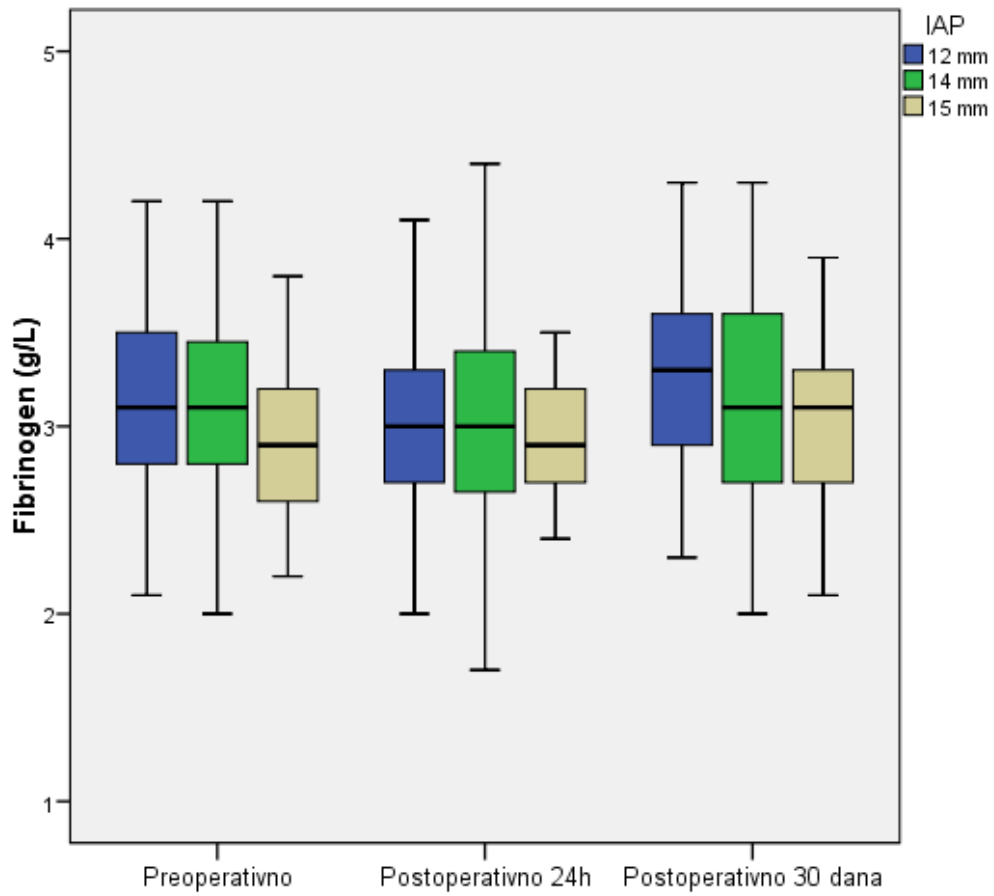
ФИБРИНОГЕН	ИАП (<i>mmHg</i>)	<i>as</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Преоперативно	12	3,1	0,6	3,1	2,1	4,7
	14	3,1	0,5	3,1	1,7	5,0
	15	3,0	0,5	2,9	2,2	4,2
Постоперативно 24h	12	3,0	0,5	3,0	2,0	4,1
	14	3,0	0,6	3,0	1,7	4,6
	15	3,0	0,3	2,9	2,4	3,5
Постоперативно 30д	12	3,4	0,7	3,3	2,3	6,5
	14	3,1	0,6	3,1	2,0	4,3
	15	3,0	0,4	3,1	2,1	3,9

Табела 11. Средње вредности и варијабилитет фибриногена у односу на ИАП

У посматраном интервалу вредности фибриногена су значајно више код испитаника са ИАП од 12 *mmHg* у односу на 15 *mmHg* ($b = 0,180$; $p = 0,011$), док не постоји статистички значајна разлика између испитаника са ИАП од 14 *mmHg* у односу на 15 *mmHg* ($b = 0,100$; $p = 0,159$).

Вредности фибриногена не разликују се статистички значајно постоперативно 24h ($b = -0,097$; $p = 0,094$) и постоперативно 30д ($b = 0,099$; $p = 0,085$) у односу на преоперативне вредности.

Трајање операција није статистички значајно повезано са вредностима фибриногена ($b = 0,002$; $p = 0,342$) (Графикон 11.).



Графикон 11. Средње вредности и варијабилитет фибриногена у односу на ИАП

ДИСКУСИЈА

Лапароскопска холецистектомија представља златни стандард у лечењу калкулозе жучне кесе. Пнеумоперитонеум креиран уз помоћ угљен-диоксида (CO_2) представља кључни елемент за извођење лапароскопских операција, којим се пружа визуелна јасноћа и обезбеђује простор за сигурну и ефикасну хирургију. Ставови о висини интраабдоминалног притиска (ИАП) у лапароскопским операцијама нису јасно дефинисани. Код лапароскопских операција у гинекологији се користи ИАП између 12 и 16 $mmHg$, у урологији ИАП између 8 и 20 $mmHg$ (12). У абдоминалној хирургији не постоји консензус о висини ИАП-а код лапароскопских операција. Висина ИАП-а код лапароскопских операција у абдоминалној хирургији се креће између 8 и 15 $mmHg$ (12). Директни ефекти пнеумоперитонеума креираног уз помоћ CO_2 су последица механичког дејства гаса, односно повећања ИАП, а индиректни ефекти су узроковани апсорпцијом гаса из трбуха (3,4,12,13).

Пнеумоперитонеум креиран са угљен-диоксидом може изазвати интраоперативно поремећаје респираторне, кардиоваскуларне, хепатичне и бубрежне функције (14,15,16,17). Пнеумоперитонеум са високим притиском смањује портални венски проток и узрокује физиолошке промене у функцији јетре (4,15,16,17,18).

У лапароскопској хирургији, нежељени ефекти пнеумоперитонеума као што смо претходно рекли су резултат повећаног интраабдоминалног притиска с једне стране и употребе CO_2 као гаса који инсуфлирамо у трбух са друге стране. Неке од промена хемодинамских параметара које произилазе из стварања пнеумоперитонеума су повећање артеријског и централног венског притиска, повећање системског васкуларног отпора и смањење минутног волумена (4,20). Поред тога, документоване су и друге значајне промене као последица пнеумоперитонеума, као што су централна хипертензија, аритмија, смањен проток крви кроз мезентеричне крвне судове, хиперкапнија, ацидоза и повећано ослобађање вазопресина (4,21).

Ishizaki и сарадници су у својој студији показали да је при ИАП од 16 $mmHg$ минутни волумен значајно смањен након првог сата од постизања пнеумоперитонеума, и његова вредност се прогресивно смањује током поступка. Системски васкуларни отпор је значајно повишен паралелно са променом минутног волумена. Иако проток кроз хепатичну артерију није значајно смањен, протоци кроз портну вену и горњу мезентеричну артерију су значајно умањени при ИАП од 16 $mmHg$, што резултира у смањењу укупног хепатичног протока (22). До значајнијих промена није дошло код ИАП од 8 или 12 $mmHg$. На основу овога се закључује да се вредности ИАП од 8 до 12 $mmHg$ препоручују за извођење лапароскопских операција, како би се избегле компликације изазване хемодинамским поремећајима (22).

Berg и сарадници су испитивали утицај положаја током лапароскопских операција жучне кесе и пнеумоперитонеума креираног са CO_2 на хемодинамске, респираторне и ендокрине параметре (17). Студија је извођена на 40 пацијената који нису имали претходни кардиолошка или плућна оболења, а ефекти узроковани положајем су одвојено посматрани од оних узрокованих инсуфлацијом CO_2 . Инсуфлација CO_2 довела је до повећања откуцаја срца у нултом положају за 12%, док је у статусу у ком се изводио оперативни захват износило до 18% (17). Слично се дешавало и са артеријским притиском који се у нултом положају повећава за 21%, односно 28% у положају пацијента позиционираног за оперативни захват. Пораст централног венског притиска ишао је до 200% после инсуфлације CO_2 (17). *End-Tidal CO₂* ($ETCO_2$) се повећао за 2,4 $mmHg$ код пацијената у нултом положају након инсуфлације CO_2 , а 5 $mmHg$ код

пацијената позиционираних за оперативни захват. Посматрани параметри, односно пулс, централни венски притисак и артеријски притисак су се мењали под утицајем како положаја пацијента током операције, тако и инсуфлације CO_2 . Овоме је највероватније допринело повећање концентрације вазопресина (17). Да ли положај пацијента доприноси промени респираторних параметара и гасних анализа *Berg* и сарадници нису могли са сигурношћу да одговоре, сем за вредности $ETCO_2$. И поред приказаних промена које су дешавале током оперативног захвата ни код једног пацијента није забележена ни једна кардиопулмонална компликација (17).

У својој студији *Galizia* и сарадници су испитивали промене у кардиопулмоналним параметрима током оперативног захвата уклањања жучне кесе, при различитим оперативним техникама. Пацијенти су сврстани у три групе (15). Прву групу су чинили пацијенти оперисани отвореном техником, у другој групи су били пацијенти оперисани лапароскопски инсуфлацијом CO_2 , а трећу групу су чинили пацијенти оперисани лапароскопски уз помоћ одизања предњег трбушног зида посебним држачем (*Laparo Tenser*). *Laparo Tenser* дозвољава добру експозицију органа током лапароскопске операције (15). Увођење у анестезију било је праћено благим поремећајем кардиопулмоналних функција у смислу повећања васкуларног отпора и плућног притиска, као и смањење индекса системског васкуларног отпора, артеријског притиска и срчаног индекса. Ипак ове промене имају тенденцију нормализације код пацијената подвргнутих отвореној операцији жучне кесе и лапароскопској операцији уз коришћење *Laparo Tenser* -а. Насупрот томе инсуфлација CO_2 изазива комплексна кардиопулмонална дешавања, праћена значајним редуцијама срчаног индекса, поремећајима дисајне механике и ацидозу(15). Сви ови ефекти се нормализују након десуфлације. Из овог се може закључити да би код пацијената са високим ризиком, лапароскопија са ниским вредностима ИАП била пожељна да би се избегле нежељене кардиопулмоналне компликације (15).

Пнеумоперитонеум смањује венски доток крви у срце, његово пуњење и минутни волумен, и повећава срчану фреквенцију, артеријски притисак, као и системску и плућну васкуларну резистенцију. Ове промене у хемодинамици су највећим делом узроковане повећањем ИАП током креирања пнеумоперитонеума, али и стимулирани неурохуморалним вазоактивним системима (вазопресин, ренин-алдостерон-ангиотензин систем), и потпуно су независни од типа гаса којим се креира пнеумоперитонеум (23,24,25,26). Међутим, ове промене код иначе здравих пацијената нису опасне и драматичне док ИАП не прелази 15 *mmHg* (27). Повећање ИАП-а од 12-15 *mmHg* смањује венско враћање крви у срце, чиме се последично смањује пуњење срца и минутни волумен (28,29). Додатно, промене у положају пацијента током оперативног захвата, посебно са подигнутим горњим делом тела и главом, интензивира ове негативне ефекте пнеумоперитонеума, док са друге стране *Trendelenburgov* положај има позитивно дејство на венско враћање крви у срце. Употреба позитивног енд-експираторног притиска (*PEEP*) од 10 *cmH₂O* током пнеумоперитонеума смањује пуњење срца и минутни волумен (30,31,32). Пнеумоперитонеум повећава симпатичку активност срца и индукује хемодинамски стрес одговор активацијом неурохуморалног вазоактивног система, што резултира повећањем срчане фреквенције, системске васкуларне резистенције, плућне васкуларне резистенције и артеријског притиска. Овај стресни одговор води повећаној потрошњи кисеоника, што свакако може бити штетно код пацијената са оштећеном срчаном функцијом. Постоје описане перзистирајуће промене у срчаном раду и након десуфлације гаса након лапароскопске операције (20,23,30). У највећем броју ових студија кориштен је ИАП између 12 и 15 *mmHg*, без надокнаде интраваскуларног волумена течности. Без адекватне надокнаде течности комбинација пнеумоперитонеума и положаја пацијента са уздигнутом главом и горњим делом тела током операције значајно смањује минутни волумен чак и до 50% (20,23,30).

Употреба CO_2 код извођења пнеумоперитонеума доводи до хиперкапније и респираторне ацидозе, а комбинација са повећаним ИАП доводи до смањења плућне комплијансе и повећања отпора у ваздушним путевима. Промене у положају тела током оперативног захвата немају значајног утицаја, али могу интензивирати ове ефекте, нарочито у *Trendelenburgovom* положају, односно положају са главом и горњим делом тела обореним наниже. Треба избегавати повећање ИАП изнад 12 mmHg при *Trendelenburgovom* положају јер под тим условима долази до смањења плућне комплијансе за више од 30%. Хиперкапнија и респираторна ацидоза могу се избећи контролисаном хипервентилацијом (33,34,35).

Током лапароскопских операција положај тела са уздигнутом главом и горњим делом тела, као и повећан ИАП независно смањује венско враћање крви из доњих екстремитета. Њихово заједничко деловање доводи до смањења дотока крви из доњих екстремитета за око 40%, са пратећим порастом притиска у феморалним венама (36,37). Због смањене циркулације у доњим екстремитетима, повећаног венског притиска и активације фибринолитичког система, постоји повећан ризик од настанка дубоке венске тромбозе (36,37). Иако постоје забрињавајући подаци који говоре о високом ризику од настанка дубоке венске тромбозе након лапароскопских операција, стопа клинички уочених постоперативних тромбоемболијских компликација након лапароскопских операција остаје неразјашњена. Негативни ефекти повишеног ИАП и положаја пацијента током оперативног захвата на циркулацију венске крви из доњих екстремитета могу бити делом превазиђени интермитентном компресијом доњих екстремитета код лапароскопских операција жучне кесе и операција у колоректалној хирургији (36,37).

Код пацијената са *ASA I* и *ASA II* скором при ИАП од 12-14 mmHg промене које се јављају у перфузији бубрега, јетре и цревној перфузији немају релевантне клиничке ефекте у функционисању ових органа, што можда неће бити случај код пацијената са већ оштећеном функцијом ових органа. Рандомизоване клиничке студије показују смањење протока крви кроз бубреге, гломеруларне филтрације и производњу урина у иницијалној фази пнеумоперитонеума (24,33). Повећавањем ИАП бубрежна функција се постепено смањује (38). Повишен ИАП изазива реналну дисфункцију директном механичком компресијом реналног паренхима и реналних крвних судова. Смањење протока крви кроз бубреге и производња урина су вероватно узроковани смањењем минутног волумена или компресијом бубрежних вена, или су оба ова механизма у синергији (39). Мерењем уз помоћ *Doppler*-а, хепатопортална циркулација се постепено смањила повећањем ИАП. Код пацијената у старијој доби спланхнична циркулација је значајно осетљивија на пораст ИАП, а у бројним експерименталним и клиничким студијама су нађене повишене вредности јетриних ензима након лапароскопских процедура које су дуже трајале и код повишеног ИАП (39). Међутим, у рандомизованој клиничкој студији *Bohm*-а и сарадника постоперативно нису нађени знаци значајнијег клиничког поремећаја функције јетре код пацијената који су лапароскопски и класично оперисани због колоректалног карцинома (40). Постоји низ студија у којима се наводи да је код пацијената са оштећењем функције јетре и бубрега, постоперативна функција ових органа ће бити боље сачувана ако се оперативни захват изводи са притиском од 12 mmHg. Повишен ИАП механички компримује капиларно корито, смањујући спланхничну циркулацију чиме се погоршава доток крви у органе трбушне дупље (41,42,43,44). Након креирања пнеумоперитонеума забележен је пад протока крви кроз горњу мезентеричну артерију и портну вену за 24%. Код пацијената без коморбидитета подвргнутих лапароскопским операцијама, услед повишеног ИАП долази до смањења перфузије желуца (54%), танког црева (32%), дебелог црева (4%) и паријеталног перитонеума (60%). У клиничким и експерименталним студијама је забележен пад *pH*

желудачне мукозе, што може бити рани индикатор измењене хемодинамике (41,42,43,44).

Утицај повишеног ИАП код пнеумоперитонеума креираног са CO_2 на вредности јетриних ензима је несумњив. Међутим поставља се питање да ли је промена јетриних ензим условљена директним дејством повишеног ИАП услед компресивног дејства на велике крвне судове абдомена или је разлог манипулација јетром током оперативног захвата. *Hao Lai* и сарадници у својој мета анализи од 11 компаративних студија показују да трајање оперативног захвата има директне везе са променом јетриних параметара (45). Са друге стране *Brundell* и сарадници сугеришу да дужина оперативног захвата нема никаквог утицаја на промену параметара јетрине структуре и функције (46). У нашој студији смо добили да су промене вредности *AST* и *ALT* статистички значајне у односу на дужину трајања оперативног захвата. Исто тако треба истаћи да смо у нашој студији добили да је трајање операције статистички значајно краће са ИАП од 15 *mmHg* у односу на испитиване групе које су користиле ИАП 12 односно 14 *mmHg*.

У абдоминалној хирургији да би се обезбедила адекватна визуализација и сигуран рад током лапароскопске операције користе се притисци између 8 и 15 *mmHg* (12,13). С обзиром да је притисак у портној вени између 7 и 10 *mmHg*, ИАП који прелази вредност 10 *mmHg* може довести до смањења протока крви кроз *v. portae* (13). *Richardson* и сарадници су описали три главне одреднице протока крви кроз јетру: васкуларни отпор кроз хепатичну артерију, мезентеричне крвне судове и кроз интрахепатични портни крвоток. При повећаном ИАП приликом лапароскопије васкуларни отпор у мезентеричним крвним судовима може бити главна детерминанта протока кроз јетру (19). Према *Poiseuilleovom* закону проток кроз цев је пропорционална четвртом степену њеног полупречника, тако да смањење пречника мезентеричних вена за половину довело би до смањења протока кроз исте на једну шеснаестину (19). *Richter* и сарадници су показали да повишен ИАП услед креирања пнеумоперитонеума са CO_2 резултује у губитку пуферског одговора хепатичне артерије, што се манифестује смањењем како протока крви кроз портну вену тако и протока кроз хепатичну артерију при ИАП од 20 *mmHg* (47). Као последица смањеног протока кроз јетру *Sakorafas* и сарадници сматрају да су повишене вредности јетриних параметара структуре и функције последица накупљања отпадних продуката метаболизма током лапароскопске холецистектомије (48). Наравно не треба искључити и чињеницу да током великих лапароскопских операција услед тракције јетре може доћи и долази до оштећења хепатоцита, што као резултанту има повећање параметара структурног оштећења јетре (49).

Повећање ИАП на 15 *mmHg* доводи до значајне редукције у протоку крви кроз јетру, и до 39%. *Eleftheriadis* и сарадници су испитивали спланхничну исхемију током повећања ИАП на моделу пса, експериментално показујући смањење протока крви кроз мезентеричне судове и портну вену за око 24% при ИАП од 12 *mmHg* (50). Редукција перфузије интраабдоминалних органа током лапароскопије очитује се као транзитorni ефект повећања ИАП услед креирања пнеумоперитонеума са CO_2 током лапароскопске операције (50). Улога хиперкапније се такође мора узети у обзир приликом процене ефеката пнеумоперитонеума креираног са CO_2 на проток крви у јетри. *Epstein* и сарадници су показали значајна смањења у протоку крви кроз јетру, волумену спланхничке крви и израчунатој спланхничној васкуларној резистенцији (51). Ово је резултат вазоконстриктивног одговора на повишене вредности CO_2 у спланхничној крви. Наиме, под утицајем повишеног парцијалног притиска CO_2 денервисани спланхични крвни судови реагују вазодилатацијом уместо вазоконстрикцијом. На овај рефлекс не утиче неуромускуларна блокада (51).

У студији коју су објавили *Rikki Singal* и сарадници упоређујући вредности серумског билирубина, *AST*, *ALT* и алкалне фосфатазе (*ALP*) код лапароскопске холецистектомије насупрот отвореној холецистектомији, у групи оперисаних лапароскопски, постоји пораст средње вредности серумског билирубина, *AST* и *ALT* 24 часа после операције у односу на преоперативне вредности (52). Те повишене вредности се нормализују 72 часа после операције сем средњих вредности *ALP*, која је показала незнатан пад након 24 часа, а потом лагани пораст након 72 часа након операције (52). Хасукић поредећи две групе пацијената (пнеумоперитонеум са 14 *mmHg* и 7 *mmHg*) код којих је учињена лапароскопска операција жучне кесе због калкулозе, наводи значајан пораст вредности *ALT* и *AST* 24 и 48 часова после операције код испитаника оперисаних при притиску од 14 *mmHg* (13). Загорац и сарадници су у својој студији која је пратила две групе пацијената оперисаних лапароскопски због калкулозе и полипозе жучне кесе при пнеумоперитонеуму креираном са *CO₂* и притисцима од 12 и 14 *mmHg* дошли до резултата који указује на статистички значајну разлику у вредностима *ALT* између две групе тридесетог постоперативног дана (53). *Andrei* и сарадници су показали да се пораст билирубина у групи испитаника код којих је изведена лапароскопска холецистектомија при ИАП од 15 *mmHg* десио код око 9% испитаника, а у групи која је оперисана отвореном техником око 5% (54). У нашој студији у посматраном временском интервалу од месец дана, не постоји статистички значајна разлика у вредностима билирубина између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = -0,557$; $p = 0,586$) и 14 *mmHg* ($b = -1,477$; $p = 0,148$). Вредности билирубина 24 часа постоперативно су статистички значајно веће ($b = 2,277$; $p = 0,001$), а постоперативно седмог дана статистички значајано ниже ($b = -3,410$; $p < 0,001$) у односу на преоперативне вредности. Трајање операција није статистички значајно повезано са вредностима билирубина ($b = 0,035$; $p = 0,135$). Када су вредности *ALT* у питању, у посматраном интервалу не постоји статистички значајна разлика у вредности *ALT* између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = 3,295$; $p = 0,269$) и 14 *mmHg* ($b = 0,730$; $p = 0,806$). Вредности *ALT* су статистички значајно веће 24 часа постоперативно ($b = 12,972$; $p < 0,001$) и постоперативно седмог дана ($b = 10,901$; $p < 0,001$) у односу на преоперативне вредности. Вредности *AST* у посматраном временском интервалу указују да не постоји статистички значајна разлика у вредности *AST* између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = 0,134$; $p = 0,951$) и 14 *mmHg* ($b = -0,201$; $p = 0,927$). Вредности *AST* 24 часа постоперативно су статистички значајно веће ($b = 11,906$; $p < 0,001$), а постоперативно седмог дана се не разликује статистички значајано ($b = 1,182$; $p = 0,506$) у односу на преоперативне вредности. Перфузију јетре карактерише јединствен ауторегулаторни механизам познат као „хепатични артеријски пуферски одговор“. Он указује на везу између протока крви кроз порталну вену и хепатичну артерију. Редукција протока крви кроз порталну вену води смањењу васкуларног отпора у хепатичној артерији, чиме се врши прерасподела крви у јетрином крвотоку (55). *Jakimowicz* и сарадници у својој клиничкој студији показују да ИАП од 14 *mmHg* смањује проток крви кроз јетру за око 53%. Ово смањење протока крви кроз јетру може довести до хипоперфузије јетре и акутне деструкције хепатоцита. Хепатичка хипоперфузија вероватно представља један од узрока пораста ензима јетре (55).

Клиничка студија коју су извели Загорац и сарадници није показала статистички значајан пораст вредности *LDH* у посматраном временском интервалу код пацијената код којих је учињена лапароскопска холецистектомија при притисцима од 12 и 14 *mmHg* (53). У нашој студији, у посматраној интервалној вредности, *LDH* показује статистичку значајност више између испитаника у групи ИАП од 12 *mmHg* ($b = 20,679$; $p < 0,001$) и 14 *mmHg* ($b = 31,110$; $p < 0,001$), него у односу на ИАП од 15 *mmHg*. Вредности *LDH* су статистички значајно ниже 24 часа постоперативно ($b = -17,525$; $p < 0,001$) и постоперативно седмог дана ($b = -16,994$; $p < 0,001$) у односу на преоперативне

вредности. Трајање операција није статистички значајно повезано са вредностима *LDH* ($b = 0,064$; $p = 0,598$).

У експерименталној студији на свињама, *Blobner* и сарадници су користили ваздух и CO_2 као гасове за креирање пнеумоперитонеума. Током инсуфлације ваздуха, васкуларни отпор у мезентеричним артеријама је остао непромењен, док се проток кроз мезентеричне артерије смањено повећањем ИАП (16). Кратко након инсуфлације CO_2 , при ИАП од 4 *mmHg*, артеријски притисак, проток кроз мезентеричне артерије и васкуларни отпор у мезентеричним артеријама су повишени 21%, 12% и 9% респективно. Након тога, примењени CO_2 долази до оптерећења артеријског притиска на ниво основних вредности, што представља отпорност на мекане артеријске вредности од 85% од основних вредности (16). Проток кроз мезентеричне артерије наставља да расте до 24% од основних вредности. У мирном стању током инсуфлације CO_2 до вредности ИАП од 16 *mmHg* проток кроз мезентеричне артерије се повећава, а вредност ИАП вишим од 16 *mmHg* се тај проток смањује (16). Дакле за разлику од пнеумоперитонеума креираног инсуфлацијом ваздуха, инсуфлација CO_2 доводи до умерене спланхичне хиперемije при ИАП једнаком или мањем од 12 *mmHg*. При вишим вредности ИАП, промене изазване притиском постају значајније од самог типа гаса којим се креира пнеумоперитонеум (16).

Неколико механизма се сматрају одговорним за смањење спланхичног протока крви због повишеног ИАП током лапароскопских операција. Повећање ИАП инсуфлацијом гаса има директно дејство механичком компресијом крвних судова и органа трбушне дупље. С обзиром да повећава ИАП доводи до потискивања дијафрагме навише, до доводи такође до компресије грудне дупље, повећања интраторакалног притиска, следствено томе компресије срца, плућа и великих крвних судова у грудној дупљи (56,57). Пошто се стабла великих крвних судова налази у грудној тако и трбушној дупљи, логично је да ће висок притисак који се врши на њима индиректно довести до смањене перфузије удаљених органа (56,57). Тако почетно повећање ИАП покреће ланац механичких реакција које утичу на макро и микроциркулацију. Инсуфлација гаса током лапароскопских операција доводи до бројних хемодинамских ефеката. Поред периферних васкуларних и централних кардиопулмоналних промена током трајања пнеумоперитонеума, цревна перфузија је највише погођена. Експерименталне студије су показале да је проток кроз горњу мезентеричну артерију, микроциркулацију интестиналне мукозе и *pH* цревне мукозе смањени. Поред тога долази до смањења протока кроз порту, док се портални притисак увећава (41,44,58). Као последица тога долази до повећања ослобађања слободних радикала у цревној мукози, смањује се крвна метаболичка активност, те долази до појаве бактеријске транслокације. Клиничке студије код пацијената код којих је учињена лапароскопска операција жучне кесе, показале су током инсуфлације гаса да *pH* гастричне мукозе опада, као и микроциркулација различитих органа трбушне дупље. Општи утисак је да током лапароскопије долази до хипоперфузије органа трбушне дупље, а да се клинички значај ових ефеката треба даље испитати (41,44,58).

Donmez и сарадници су пратили промене вредности Д-димера и фибриногена код пацијената оперисаних лапароскопски због калкулозе жучне кесе притисцима од 10 и 14 *mmHg* (59). Вредности ових параметара биле су биле статистички значајно повишене у обе групе испитаника. Вредности Д-димера биле су значајно више 24 часа постоперативно у групи пацијената оперисаних са ИАП од 14 *mmHg* (59). У нашој студији у посматраном интервалу, вредности фибриногена су значајно више код испитаника са ИАП од 12 *mmHg* у односу на 15 *mmHg* ($b = 0,180$; $p = 0,011$), док постоји статистички значајна разлика између испитаника са ИАП од 14 *mmHg* у односу на 15 *mmHg* ($b = 0,100$; $p = 0,159$). Вредности фибриногена не разликују се статистички

значајно 24 часа постоперативно ($b = -0,097$; $p = 0,094$) и 30 дана постоперативно ($b = 0,099$; $p = 0,085$) у односу на преоперативне вредности. Трајање операција није статистички значајно повезано са вредностима фибриногена ($b = 0,002$; $p = 0,342$).

Упоређујући промене серумских ензима јетре након лапароскопске операције жучне кесе са вредностима истих након отворене хирургије *Güven* и *Oral* су показали у својој студији пораст вредности *AST*, *ALT*, *GGT* и *LDH* након лапароскопске операције у односу на преоперативне вредности, као и статистички значајну разлику између групе пацијената оперисаних лапароскопски и групе оперисане отвореном хирургијом (60). Са друге стране *Min Tan* и сарадници поредећи пораст параметара јетрине структуре и функције за идентичне групе пацијената (лапароскопска холецистектомија насупрот отвореној холецистектомији) нису нашли статистички значајану разлику вредности *GGT* у испитиваним групама (61). Забележили су значајан пораст вредности *ALT* и *AST* 24 до 48 часова постоперативно у групи пацијената оперисаних лапароскопски у односу на отворену хирургију (61). Пораст вредности *ALT*, *AST* и *GGT* првог постоперативног дана забележио је и *N.Z. Ahmad* у својој студији испитујући улогу преоперативног и постоперативног тестирања вредности јетриних ензима код лапароскопске холецистектомије (62). У нашој студији у посматраном интервалу не постоји статистички значајна разлика у вредности *GGT* између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = 0,391$; $p = 0,930$) и 14 *mmHg* ($b = 1,232$; $p = 0,781$). Вредности *GGT* постоперативно 24 часа се не разликују статистички значајно ($b = 0,558$; $p = 0,877$), а постоперативно 7 дана су статистички значајно веће ($b = 8,630$; $p = 0,017$) у односу на преоперативне вредности. Трајање операција је статистички значајно повезано са вредностима *GGT* ($b = 0,264$; $p = 0,010$). Дуже трајање операције је повезано са вишим вредностима *GGT*.

S.U. Ozgen и сарадници испитујући појаву испитујући спланхично-мезентеријалну исхемију током робот асистираних простатектомије, нису нашли пад вредности серумских албумина постоперативно (63). Ми смо у нашој студији у посматрачном интервалу нашли да није постојала статистички значајна разлика у вредностима албумина између испитаника са ИАП од 15 *mmHg* у односу на 12 *mmHg* ($b = 0,482$; $p = 0,223$) и 14 *mmHg* ($b = 0,576$; $p = 0,144$). Вредности албумина су статистички значајно ниже постоперативно 24 часа ($b = -6,798$; $p < 0,001$) и постоперативно 30 дана ($b = -1,847$; $p < 0,001$) у односу на преоперативне вредности. Трајање операција није статистички значајно повезано са вредностима албумина ($b = -0,012$; $p = 0,194$).

ЗАКЉУЧЦИ

Наши резултати показују да долази до пораста структурних параметара јетре као и смањења функционалних параметара јетре, које смо мерили код пацијената који су били оперисани лапароскопском операцијом жучне кесе, показујући статистички значајне разлике 24 сата и 30 дана после операције. У посматраном периоду, вредности функционалних параметара јетре осим вредности *LDH* значајно су више у групама од 12 и 14 *mmHg* у односу на групу од 15 *mmHg*, а разлог томе је највероватније краће трајање операција код пацијената оперисаних при притиску од 15 *mmHg*. Није било статистички значајне разлике у вредности структурних параметара јетре између испитиваних група. Поред тога, дуже трајање операције је статистички значајно повезано са повећањем *GGT*, *AST* и *ALT* вредности. Из свега наведеног можемо закључити да све три вредности повишеног ИАП изазивају повећање вредности структурних параметара јетре код лапароскопских операција жучне кесе. Са друге стране албумин за разлику од фибриногена који представљају функционалне параметре јетре, бележи пад вредности 24 часа и 30 дана након операције код све три групе пацијената, што представља статистичку значајност. Није било статистички значајне разлике у вредности функционалних параметара јетре између испитиваних група.

Лапароскопске операције жучне кесе са пнеумоперитонеумом креираним уз помоћ *CO₂* доводе до промена структурних и функционалних параметара. Ове промене могу да изазову микроструктурно и функционално оштећење јетре, али код оперисаних пацијената нису забележени интраоперативно и постоперативно одступања у структури и функцији овог органа која ремете опште стање пацијента.

Пацијенти без коморбидитета компензују промене у перфузији интраабдоминалних органа без смањења њихове функције. Међутим код пацијената са већ оштећеном функцијом јетре, смањење перфузије услед повишеног ИАП може имати штетне последице. Из ових разлога би требало пажљиво посматрати и одабрати адекватну хируршку технику у решавању примарног проблема, а у случају лапароскопских операција такве пацијенте треба оперисати креирањем пнеумоперитонеума са нижим вредностима ИАП и/или употребом држача предњег трбушног (*Laparo Tenser*) зида ради боље визуализације трбушних органа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maurice E Arregui, Robert J Fitzgibbons Jr, Namir Katkhouda, J Barry McKernan, Harry Reich. Principles of laparoscopic surgery. Basic and advnced techniques. Springer-Verlag New York. 1995; 1:3-30
2. Radojčić B, Jokić R, Grebeldinger S, Meljnikov I, Radojčić N. Istorijat minimalno invazivne hirurgije. Med Pregl. 2009; LXII (11-12): 597-602
3. Zagorac Z. Uticaj visine povišenog intraabdominalnog pritiska pri laparoskopskim operacijama na funkcionalno oštećenje jetre. Završni subspecijalistički rad. Medicinski fakultet, Beograd. 2016
4. Hasukic S. CO₂ – Pneumoperitoneum in Laparoscopic Surgery: Pathophysiologic Effects and Clinical Significance. WJOLS, January-April 2014;7(1):33-40.
5. Auth MK, et al, 2001: Morphogenesis of primary human biliary epithelial cells: induction in high-density culture or by coculture with autologous human hepatocytes. Hepatology 33(3):519-529.
6. Harold Ellis. Clinical anatomy. Blackwell Publishing Ltd. Oxford 2006; 93-101
7. Stevan Popović. Embriologija čoveka. Dečije novine, Beograd. 1990:160-161
8. Leslie H. Blumgart, Lucy E. Hann. Surgical and radiologic anatomy of the liver, biliary tract and pancreas. In: William R. Jarnagin. Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas. Elsevier Saunders. Philadelphia 2012; 1B:31-57
9. Harold Ellis. Clinical anatomy. Blackwell Publishing Ltd. Oxford 2006; 93-101
10. John E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Sainders Elsevier. Philadelphia 2011; 70:837-40
11. Raul J Rosenthal, Richard L Friedman, Edward H Philips. The pathophysiology of pneumoperitoneum. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1998; 1-18
12. J Neudecker, S Sauerland, E Neugebauer, R Bergamaschi, HM Bonjer, A Cuschieri, KH Fuchs, Ch Jacobi, FW Jansen, AM Koivusalo, A Lacy, MJ McMahon, B Millat, W Schwenk. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. Surg Endosc 2002; 16:1121-1143.
13. Hasukic S. Postoperative changes in liver functional tests: Randomized comparison of low- and high-pressure laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc (2005) 19: 1451–1455.
14. Sassa N, Hattori R, Yamamoto T, Kato M, Komatsu T, Matsukawa Y, Funahashi Y, Gotoh M. Direct visualization of renal hemodynamics affected by carbon dioxide-induced pneumoperitoneum. Urology. 2009 Feb;73(2):311-5.
15. Galizia G1, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Ferrara A, Pignatelli C. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. Surg Endosc. 2001 May; 15(5):477-83. Epub 2000 Dec 21.
16. Blobner M, Bogdanski R, Kochs E, Henke J, Findeis A, Jelen-Esselborn S. Effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide and elevated intraabdominal pressure on splanchnic circulation: an experimental study in pigs. Anesthesiology: 1998 Aug; 89(2):475-82.
17. Berg K, Wilhelm W, Grundmann U, Ladenburger A, Feifel G, Mertzluft F. Laparoscopic cholecystectomy-effect of position changes and CO₂ pneumoperitoneum on hemodynamic, respiratory and endocrinologic parameters. Zentralblatt für Chirurgie. 1997; 122(5):395-404.
18. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intraabdominal pressure on hepatic arterial, portal venous and hepatic microcirculatory blood flow. J Trauma. 1992; 33:279-283

19. Richardson PD, Withrington PG. Liver blood flow. Intrinsic and nervous control of liver blood flow. *Gastroenterology*. 1981; 356
20. Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF. Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *J Trauma*. 1994; 36:815-819.
21. Fukushima R, Kawamura YJ, Saito H, Saito Y, Hashiguchi Y, Sawada T, Muto T. Interleukin-6 and stress hormone responses after uncomplicated gasless laparoscopic-assisted and open sigmoid colectomy. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39:S29-S34
22. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimonura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y (1993) Safe intraabdominal pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery. *Surgery*. 1993 Sep; 114(3):549-54
23. Koivusalo AM, Lindgren L. Respiratory mechanics during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1999; 89:800
24. Nordentoft T, Bringstrup FA, Bremmelgaard A, Stage JG. Effect of laparoscopy on bacteremia in acute appendicitis: a randomized controlled study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000; 10:302-304
25. Stuttmann R, Vogt C, Eypasch E, Doehn M. Haemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy in the high-risk patient. *Endosc Surg Allied Technol*. 1995; 3:174-179
26. Bongard FS, Pianim NA, Leighton TA, Dubecz S, Davis IP, Lippmann M, Klein S, Liu SY. Helium insufflations for laparoscopic operation. *Surg Gynecol Obstet*. 1993; 177:140-146
27. Böhm B, Schwenk W, Junghans T. *Das pneumoperitoneum*. Springer-Verlag Berlin. 2000; 42-46
28. Korell M, Schmaus F, Strowitzki T, Schneeweiss SG, Hepp H. Pain intensity following laparoscopy. *Surg Laparosc Endosc*. 1996; 6:375-379
29. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1996; 82:44-51
30. Hirvonen EA, Poikolainen EO, Pääkkönen ME, Nuutinen LS. The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2000; 14:272-277
31. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery*. 1998; 123:539-544.
32. Kristiansson M, Saraste L, Soop M, Sundqvist KG, Thörne A. Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43:146-152.
33. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Lindgren L. Postoperative drowsiness and emetic sequelae correlate to total amount of carbon dioxide used during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1997; 11:42-44.
34. Ordemann J, Jacobi C, Schwenk W, Stösslein R, Müller JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections – results of a prospective randomized trial. *Surg Endosc*. 2001; 15:600-608.
35. Roberts MW, Mathiesen KA, Ho HS, Wolfe BM. Cardiopulmonary responses to intravenous infusion of soluble and relatively insoluble gases. *Surg Endosc*. 1997; 11:341-346.
36. Schwenk W, Böhm B, Junghans T, Hofmann H, Müller JM. Intermittent sequential compression of the lower limbs prevents venous stasis in laparoscopic and conventional colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40:1056-1062
37. Schwenk W, Böhm B, Witt C, Junghans T, Gründel K, Müller JM. Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation. *Arch Surg*. 1999; 134:6-13

38. Junghans T, Böhm B, Meyer E. Influence of nitrous oxide anesthesia on venous embolism with carbon dioxide and helium during pneumoperitoneum. *Surg Endosc.* 2000; 14:1167-1170.
39. Redmond HP, Watson RWG, Houghton T, Condron C, Watson RGK, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg.* 1994; 129:1240-1246.
40. Böhm B, Junghans T, Neudecker J, Schwenk W. Leber und Nierenfunktion nach laparoskopischer und konventioneller Resektion kolorektaler Tumore – Ergebnisse aus einer prospektiv randomisierten Studie. *Visceralchirurgie.* 1999; 34:20-24.
41. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res.* 1987; 43:14-20
42. Raul J Rosenthal, Richard L Friedman, Edward H Philips. *The pathophysiology of pneumoperitoneum.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1998; 1-18
43. Schilling MK, Redaelli C, Krächenbühl L, Signer C, Bächler MW. Splanchnic microcirculatory changes during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg.* 1997; 184:378-383.
44. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK. The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. *J Am Coll Surg.* 1995; 181:397-406.
45. Lai H, Mo X, Yang Y, et al. Association between duration of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery and hepatic injury: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e104067.
46. Brundell SM, Tsopelas C, Chatterton B, Touloumtzoglou J, Hewett PJ. Experimental study of peritoneal blood flow and insufflation pressure during laparoscopy. *Br J Surg.* 2002 May;89(5):617-22.
47. Richter S, Olinger A, Menger MD, Vollmar B. Loss of physiologic hepatic blood flow control (“Hepatic arterial buffer response”) during CO₂ –pneumoperitoneum in the rat. *Anesth Analg.* 2001; 93:872-7.
48. Sakorafas G, Anagnostopoulos G, Stafyla V, Koletis T, Kotsifopoulos N, Tsiakos S, Kassaras G. Elevation of serum liver enzymes after laparoscopic cholecystectomy. *N Z Med J.* 2005 Feb 25;118(1210):U1317.
49. Gui-Ae Jeong, Gyu-Seok Cho, Eung-Jin Shin, Moon-Soo Lee, Hyung-Chul Kim, Ok-Pyung Song. Liver function alterations after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol.* 2011 Jan 21; 17(3): 372–378.
50. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Botsios D, Tzartinoglou E, Farmakis H, Dadoukis J. Splanchnic ischemia during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1996; 10:324-326.
51. Epstein RM, Wheeler HO, Frumin J, Habif DY, Papper EM, Bradley SE. The effect of hypercapnia on estimated hepatic blood flow, circulating splanchnic blood volume, and hepatic sulfobromophthalein clearance during general anesthesia in man. *J Clin Invest.* 1961; 40:592-598.
52. Rikki Singal, Rajinder Pal Singal, Karamjot Sandhu, Bir Singh, Gaurav Bhatia, Abhishek Khatri, Bhanu Pratap Sharma. Evaluation and comparison of postoperative levels of serum bilirubin, serum transaminases and alkaline phosphatase in laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy. *J Gastrointest Oncol.* 2015 Oct; 6(5): 479–486.
53. Zagorac Z, Zivic R, Milanovic M, Vekic B, Dakovic B, Bukumiric Z, Radovanovic D. Changes in liver function tests after laparoscopic cholecystectomy with low- and high-pressure pneumoperitoneum. *Eur Surg* (2019). <https://doi.org/10.1007/s10353-019-0568-y>

54. Andrei VE, Schein M, Margolis M, Rucinski JC, Wise L. Liver enzymes are commonly elevated following laparoscopic cholecystectomy: Is elevated intra-abdominal pressure the cause? *Dig Surg.* 1998; 15:256-259.
55. Jakimowicz J, Stultiëns G, Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg Endosc.* 1998 Feb;12(2):129-32.
56. Baxter IN, O'Dwyer PJ. Pathophysiology of laparoscopy. *Br J Surg.* 1995; 82:1-2
57. Barnes GE, Laine GA, Giam PY, Smith EE, Granger HJ. Cardiovascular responses to elevation of intraabdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol.* 1985; 248:R208
58. Benecke P, Schiedeck T, Vatankhah M, Bruck HF. Microcirculatory changes in intraabdominal organs depend on intraabdominal pressure and operation time. *Surg Endosc.* 1996; 5:546
59. Donmez T, Uzman S, Yildirim D, Avaroglu HI, Erdem DA, Cekic E, Erozgen F. Is there any effect of pneumoperitoneum pressure on coagulation and fibrinolysis during laparoscopic cholecystectomy? *PeerJ.* 2016; 4: e2375. doi: 10.7717/peerj.2375.
60. Guven HE, Oral S. Liver enzyme alterations after laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007 Dec;16(4):391-4.
61. Min Tan, Feng-Feng Xu, Jun-Shen Peng, Dong-Ming Li, Liu-Hua Chen, Bao-Jun Lv, Zhen-Xian Zhao, Chen Huang, Chao-Xu Zheng. Changes in the level of serum liver enzymes after laparoscopic surgery. *World J Gastroenterol.* 2003 Feb 15; 9(2): 364–367.
62. Ahmad NZ. Routine testing of liver function before and after elective laparoscopic cholecystectomy: is it necessary? *JSLs.* 2011 Jan-Mar;15(1):65-9.
63. SU Ozgen, B Ozveren, M Kilercik, U Aksu, B Ay, I Tufek, AR Kural, LN Turkeri, F Toraman. Ischemia modified albumin: does it change during pneumoperitoneum in robotic prostatectomies? *Int Braz J Urol.* 2016 Jan-Feb; 42(1): 69–77.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Доктор Загор Д. Загорац је рођен 03.07.1973. у Брчком. Основну и средњу школу завршио је у Брчком. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2001. године. Специјализацију из Опште хирургије завршио је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2007. године. Специјалистичке академске студије из области дигестивни систем завршио на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2011. године. Субспецијализацију из Хирургије дигестивног система завршио на Медицинском факултету Универзитета у Београду завршио 2017. године. Запослен је на Клиници за хирургију КБЦ „Др Драгиша Мишовић“ од јануара 2007. године. Усавршавао се из области колоректалне хирургије у неколико еминентних европских Клиника (*St.Mark's Hospital, London, Gemelli Hospital, Rome, Marien Hospital, Witten*). Члан српског лекарског друштва, Удружења колопроктолога Србије, као и Европског удружења колопроктолога (ESCP). Говори течно енглески језик и има висок ниво знања рада на рачунару.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Загор Д. Загорац, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Процена утицаја интраабдоминалног притиска на параметре структуре и функције јетре код болесника подвргнутих лапароскопским операцијама жучне кесе“

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

-да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,

-да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

-да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 16.9.2020. године,

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Загор Д. Загорац,

ДОЗВОЉАВАМ

НЕ ДОЗВОЉАВАМ

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Процена утицаја интраабдоминалног притиска на параметре структуре и функције јетре код болесника подвргнутих лапароскопским операцијама жучне кесе“

која је одбраћена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

ДОЗВОЉАВАМ

НЕ ДОЗВОЉАВАМ¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу , 16.9.2020. године,

потпис аутора

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о торском ауи сродним правима.

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

