Usporedba laparoskopske kolecistektomije s pomoću triju troakara s laparoskopski asistiranom transvaginalnom kolecistektomijom

Krišto, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:834249

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonio Krišto

USPOREDBA LAPAROSKOPSKE KOLECISTEKTOMIJE S POMOĆU TRIJU TROAKARA S LAPAROSKOPSKI ASISTIRANOM TRANSVAGINALNOM KOLECISTEKTOMIJOM

Diplomski rad

Akademska godina:

2015./2016.

Mentor:

Prof. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med.

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD 5

1.1. Anatomija žučnog mjehura i izvodnog kanala žučnog mjehura 6

1.1.1. Žučni mjehur 6

1.1.2. Izvodni kanal žučnog mjehura 7

1.1.3. Krvna, limfna i živčana opskrba žučnog mjehura i izvodnog kanala žučnog mjehura 8

1.2. Žučni kamenci 8

1.2.1. Epidemiologija, čimbenici rizika i patogeneza 8

1.2.2. Klinička slika 9

1.2.3. Dijagnostika 10

1.2.3.1. Laboratorijske pretrage 10

1.2.3.2. Radiološke pretrage 10

1.2.4. Liječenje 11

1.3. Minimalno invazivna kirurgija 12

1.3.1. Oprema i instrumenti 13

1.3.2. Laparoskopska kolecistektomija 16

1.3.2.1. Kirurška tehnika 17

1.3.3. Transluminalna endoskopska kirurgija kroz prirodne tjelesne otvore (N.O.T.E.S.) 19

1.3.3.1. Razvitak N.O.T.E.S. - a 19

1.3.3.2. Tehnologija prilagođena N.O.T.E.S. - u 21

1.3.4. Hibridni N.O.T.E.S zahvati 22

1.3.4.1. Laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija 22

1.3.4.2. Kirurška tehnika 23

1.4. Stresni odgovor u kirurškim operacijama 25

1.4.1. Upalni parametri u stresnom odgovoru na kirurški zahvat 26

1.4.1.1. Citokini i interleukin - 6 26

1.4.1.2. Faza akutnog odgovora i C - reaktivni protein 27

1.4.1.3. Leukociti 28

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 29

3. ISPITANICI I METODE 31

4. REZULTATI 35

5. RASPRAVA 43

6. ZAKLJUČAK 46

7. LITERATURA 48

8. SAŽETAK 55

9. SUMMARY 57

10. ŽIVOTOPIS 59

Najveće hvala mom ocu, bez kojega ničeg od ovog ne bi bilo, i koji je izvor svake snage u mom životu.
Posebno hvala mojoj majci i sestri na ljubavi i svakodnevnoj bezuvjetnoj podršci.

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Zdravku Perku, dr.med. na pomoći i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Srdačno zahvaljujem dr. sc. Jasenki Kraljević, dr.med. na pomoći, datim savjetima i izdvojenom vremenu.

Zahvaljujem doc. dr. sc. Igoru Jelaski na pomoći pri statističkoj obradi podataka.

1. UVOD

1.1. ANATOMIJA ŽUČNOG MJEHURA I IZVODNOG KANALA ŽUČNOG MJEHURA

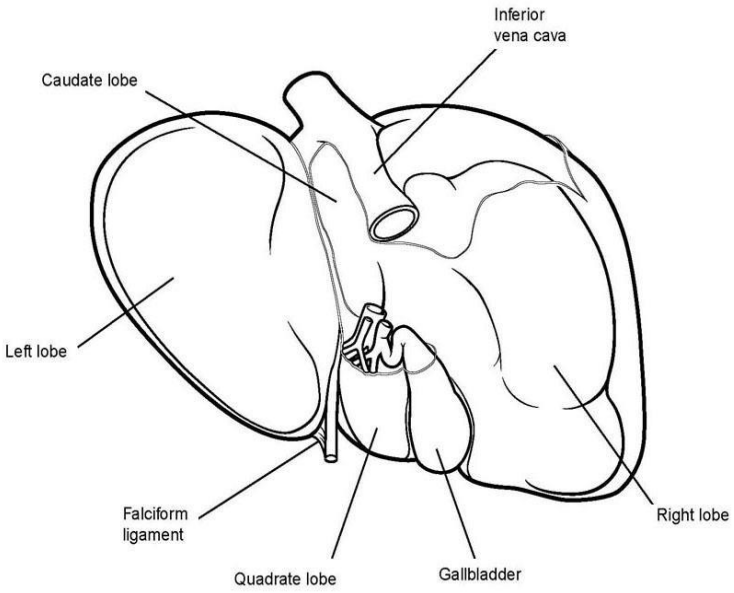
1.1.1. Žučni mjehur

Žučni mjehur, žučnjak ili vesica biliaris je šuplji organ duljine od 7 do 10 cm i širine oko 4 cm. Nalazi se na visceralnoj plohi desnog režnja jetre u udubini koja se naziva fossa vesicae biliaris *(Slika 1)*. S jetrom je spojen rahlim vezivnim tkivom koje odgovara Glissonovoj fibroznoj ovojnici jetre. Površina žučnjaka koja nije u dodiru s jetrom pokrivena je visceralnim peritoneumom (1). Mjesto gdje žučni mjehur dolazi do ruba jetre projicira se na prednju trbušnu stijenku na mjestu gdje ravni trbušni mišić svojim lateralnim rubom siječe rebreni luk tj. osmo lijevo rebro (2).

Žučni mjehur služi kao spremište žuči koja se u njemu pohranjuje između obroka i koncentrira apsorpcijom vode, anorganskih iona i malih količina žučnih soli (3). Nakon obroka izlazi u probavni sustav 3-4 puta gušća te 5-10 puta manjeg volumena od one žuči koja se izlučuje iz jetre kroz zajednički jetreni vod, ductus hepaticus communis (2,3).

Na žučnom mjehuru se razlikuje slijepo zatvoreno dno (fundus vesicae biliaris), tijelo (corpus vesicae biliaris), infundibulum i vrat (collum vesicae biliaris). Fundus žučnog mjehura obično prelazi prednji rub jetre. U sredini se nalazi tijelo koje se prema natrag i gore suzuje u infundibulum te prelazi u vrat žučnog mjehura (2). Vrat žučnog mjehura je obično kratak i ima oblik slova „S“. Vrat žučnog mjehura se nastavlja u izvodni kanal žučnog mjehura, ductus cysticus (1). Prijelaz vrata žučnog mjehura u izvodi žučni vod nije centralno položen već ekscentrično. Na taj način se od šireg asimetričnog dijela na lateralnoj strani vrata žučnog mjehura može formirati izbočenje pod nazivom Hartmannova vreća (4). Hartmannova vreća je mjesto u kojemu se često nalaze kamenci (1).

Veličina žučnog mjehura se mijenja ovisno o volumenu sadržaja u njemu. Normalni volumen žučnog mjehura je od 30 do 60 mL dok se u stanjima opstrukcije može proširiti na veličinu nekoliko puta veću od normalne (3).



Slika 1. Položaj žučnog mjehura
Preuzeto iz http://emedicine.medscape.com/article/1900182-overview

1.1.2. Izvodni kanal žučnog mjehura

Izvodni kanal žučnog mjehura, cistični žučni vod ili ductus cysticus je kanal duljine od 1 do 5 centimetara i promjera od 3 do 7 milimetara. Započinje na vratu žučnog mjehura, ide prema dolje, lijevo i natrag te se spaja sa zajedničkim jetrenim vodom u žučovod, ductus choledocus (1). Na unutrašnjoj površini izvodni kanal žučnog mjehura ima spiralne nabore, plicae spiralis (2). Nabori se nazivaju i Heisterove valvule, a spriječavaju kolabiranje ili pretjeranu dilataciju izvodnog kanala kod promjena tlaka žuči u vodovima što omogućuje da izvodni kanal bude stalno otvoren (1). Na taj način žuč ima nesmetan protok u dvanaesnik prilikom kontrakcije žučnog mjehura ili u suprotnom pravcu kada je Oddijev sfinkter zatvoren (2). Izvodni kanal žučnog mjehura se na 3 načina može spajati sa zajedničkim jetrenim vodom. Najčešće se spaja pod oštrim kutem s lateralnom stranom zajedničkog jetrenog voda. Njihov spoj može biti paralelan kada cistični vod ide priljubljen uz zajednički jetreni vod te spiralan kod kojeg cistični vod dolazi s jedne strane, križa zajednički jetreni vod te se nakon toga ulijeva u njega (1,2).

1.1.3. Krvna, limfna i živčana opskrba žučnog mjehura i izvodnog kanala žučnog mjehura

Arterijsku opskrbu žučnog mjehura i izvodnog kanala žučnog mjehura primarno osigurava cistična arterija. U 88% slučajeva postoji jedna cistična arterija. Ona u većini slučajeva polazi od desne hepatične arterije te se ubrzo nakon toga grana na dvije grane: površinsku i duboku. Cistična arterija se od desne jetrene arterije odvaja u anatomskom omeđenju koji se naziva Calotov trokut, području veoma bitnom kod operacija žučnjaka. Calotov trokut je omeđen zajedničkim jetrenim vodom, jetrom i cističnim vodom (1).

Venska krv se odvodi preko vena koje iz stijenke žučnjaka ulaze u parenhim jetre. Limfa iz žučnjaka ide u limfne žlijezde smještene u veni vratarnici. Iz njih se nastavlja limfnim putovima duž jetrene arterije u supraduodenalne, retroduodenalne i celijačne limfne čvorove (4).

Živčana simpatička opskrba žučnog mjehura dolazi od celijačnog spleta dok parasimpatičku inervaciju čini vagalni živac i desni frenični živac (2).

1.2. ŽUČNI KAMENCI

1.2.1. Epidemiologija, čimbenici rizika i patogeneza

Žučni kamenci su najčešća bolest hepatobilijarnog sustava koja se liječi kirurški (4). Učestalost žučnih kamenaca veća je u žena svih dobnih skupina u odnosu na muškarce, a posebno je izražena u dobi od 30 do 40 godina. U muškaraca je prevalencija dvostruko niža nego u žena. Rizični čimbenici za razvoj kolelitijaze su ženski spol, starija životna dob, pretilost, naglo mršavljenje i slaba tjelesna aktivnost. Žučni kamenci su posljedica toga što kolesterol i soli kalcija u potpunosti ne ostaju otopljene u žuči. Po količini kolesterola u njima razlikujemo kolesterolske i pigmentne kamence. U zapadnim zemljama 70% do 80% kamenaca otpada na kolesterolske kamence, a većina njih sadrži i manju količinu kalcijevih soli. Ostalih 20% do 30% su pigmentni kamenci. U stvaranju žučnih kamenaca postoje 3 stadija: hipersaturacija, u kojoj dolazi do stvaranja nenormalne, prezasićene žuči, zatim nukleacija u kojoj se stvara jezgra oko koje se stvaraju kamenci i agregacija u kojoj dolazi do rasta kamenaca (3). U najvećeg broja bolesnika kamenci su asimpotmatski dok su simptomi uglavnom posljedica opstrukcije cističnog voda. Da bi žučni kamenci izazvali simptome moraju narasti do određene veličine. Oni rastu na dva načina: odlaganjem netopljivih

precipitata na površinu već postojećeg kristala ili kamena ili stapanjem već stvorenih kamenaca u veću nakupinu. Poremećaj motiliteta žučnjaka ima za posljedicu dulje zadržavanje žuči u mjehuru što utječe na nastanak kamenaca. To je razlog što žučni kamenci često nastaju u kliničkim stanjima u kojima postoji staza žuči u žučnjaku (dugotrajno gladovanje, parenteralna prehrana) (1).

1.2.2. Klinička slika

Glavni simptom žučnih kamenaca je bilijarna kolika (4). Javlja se u obliku napada grčevite, umjereno do izrazito jake bolnosti pod desnim rebrenim lukom koja se širi u subskapularnu regiju i desno rame (5). Mnogi bolesnici opisuju osjećaj stezanja poput omče u gornjem dijelu trbuha što je često praćeno mučninom i povraćanjem. Bol se najčešće javlja postprandijalno, tipično nakon masnog obroka. Može se javiti i nakon većih psihičkih napora, ali i spontano (6). Bol uzrokuju kontrakcije žučnog mjehura koji se bori protiv intraluminalne opstrukcije, najčešće žučnog kamenca uglavljenog u vratu mjehura ili u izvodnom kanalu žučnog mjehura. Tu karakterističnu bol izaziva kontrakcija glatkih mišića opstruiranog žučnog mjehura (7,8). Bolni napadaj, kolika, prestaje kad prestane podražaj za kontrakciju mjehura ili kada opstrukcija spontano prestane pomakom uglavljenog kamenca. Bolnost obično traje 1-5 sati, pojačava se u prvih 10-20 minuta te se nakon toga intezitet smanjuje, prelazeći u tupu, trajnu bol. Povraćanje gorkog sadržaja često prati takve napade. Tijekom kolike postoji palpatorna bolna osjetljivost u epigastriju i pod desnim rebrenim lukom. Defans muskulature trbušne stijenke nije prisutan. Bolnost ne prolazi nakon povraćanja ili defekacije, na primjenu antacida ni nakon promjene položaja. Također se javljaju nespecifični simptomi poput dispepsije, podrigivanja i nadutosti (9,10).

1.2.3. Dijagnostika

1.2.3.1. Laboratorijske pretrage

Laboratorijske pretrage uključuju kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, jetrene enzime, bilirubin te amilaze i lipaze. Jetreni enzimi koji služe u dijagnostici su alkalna fosfataza, gama glutamil transferaza (GGT) i aminotransferaze (ALT i AST). Ako nema patoloških promjena stijenke žučnjaka ili opstrukcije zajedničkog žučnog voda rezultati laboratorijskih pretraga u bolesnika sa žučnim kolikama su uredni (1,5).

1.2.3.2. Radiološke pretrage

Nativna rendgenska snimka trbuha u dijagnostici žučnih kamenaca je od male koristi jer u svega 15% kamenaca ima dovoljno kalcija da bi se prikazali na rendgenskoj snimci.

Kompjuterizirana tomografija (CT) je radiološka metoda čija osjetljivost u prikazu žučnih kamenaca iznosi 55%-65%. CT gotovo izodenzno prikazuje žuč i žučne kamence te teško razlučuje žuč od žučnih kamenaca. Koristan je samo u bolesnika u kojih je planirana kemijska disolucija jer je moguće prikazati eventualne kalcifikacije u kamencima (11).

Ultrasonografija je najkorisnija neinvazivna metoda u dijagnostici kolelitijaze. Njome se mogu otkriti i promjene stijenke žučnog mjehura izazvanih akutnim kolecistitisom kao i postojanje perikolecistične tekućine. Ultrazvučni pregled je dio rutinske obrade bolesnika ako se posumnja na kolelitijazu. Ima visoku specifičnost od 98% i osjetljivost višu od 95% (5).

Kolangiografija je kontrastni prikaz žučnih vodova. To je najtočnija i najosjetljivija metoda za anatomski prikaz intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova. Indicirana je u slučaju kada dijagnoza ili način liječenja kamenaca ovise o točnom poznavanju anatomije bilijarnoga stabla (1).

Magnetna rezonanca (MR) ima osjetljivost od 95% i specifičnost od 89% u dijagnostici kolelitijaze (4).

Kolangiopankreatografija magnetskom rezonancom (MRCP) je neinvazivna metoda kojom se može dobiti detaljna slika o anatomskim karakteristikama žučnih vodova. Ima visoku osjetljivost i specifičnost u dijagnostici žučnih kamenaca (1).

1.2.4. Liječenje

Liječenje kolelitijaze se sastoji od kirurškog odstranjenja žučnog mjehura - kolecistektomije. To je najčešća operacija u abdominalnoj kirurgiji. Prvu uspješnu kolecistektomiju je učinio Carl Langenbuch 1882. godine u Berlinu (12). Kolecistektomija se može izvršiti otvorenom operacijom ili nekom od tehnika minimalno invazivne kirurgije.

Otvorena kolecistektomija je cijelo stoljeće bila standardna tehnika kirurškog liječenja žučnih kamenaca. Nakon te operacije bolesnik ostaje u bolnici 7-10 dana, oporavak traje 4 do 6 tjedana dok u 90% do 95% operiranih simptomi trajno nestanu (1). Danas je izbor liječenja žučnih kamenaca laparoskopska kolecistektomija tako da su indikacije za otvorenu kolecistektomiju znatno sužene. Otvorena kolecistektomija se najčešće izvodi kod konverzije laparoskopskog zahvata zbog nejasnih anatomskih anomalija žučnog sustava ili komplikacija kao što je krvarenje (13,14,15).

Indikacije za kirurško liječenje žučnih kamenaca su (4):

- Kronični kalkulozni kolecistitis
- Akutni kolecistitis, unutar prva 3 dana (72 sata) od početka bolesti
- Kronični kolecistitis bez dokazane kalkuloze, ali s recidivirajućim kolikama
- Akutni, akalkulozni kolecistitis
- Akutni kolecistitis kompliciran bilijarnim peritonitisom
- Hidrops, empijem, spontana perforacija žučnjaka
- Traumatska oštećenja žučnjaka.

1.3. MINIMALNO INVAZIVNA KIRURGIJA

Veliki tehnološki napredak omogućio je razvoj medicine u svim specijalnostima. Osobito su se velike promjene dogodile u kirurgiji gdje su minimalno invazivni endoskopski postupci zamijenili velik broj klasičnih - otvorenih zahvata. Prvi eksperimentalni endoskopski zahvat izveo je 1901. godine njemački kirurg Georg Kelling koji je upotrijebio cistoskop za insuflaciju zraka u trbušnu šupljinu i postizanje pneumoperitoneuma, a zatim za eksploraciju trbušne šupljine psa. Iako njegove studije nisu naišle na potporu tadašnjih medicinskih autoriteta, sljedećih su desetljeća napredak laparoskopa, optičkih sustava i metoda za postizanje pneumoperitoneuma doveli do širokog prihvaćanja endoskopije, ne samo kao dijagnostičke već i terapijske metode. Jedan od pionira u tom području je njemački ginekolog Kurt Semm koji je 1983. godine izveo prvu laparoskopsku apendektomiju. Minimalno invazivne kirurške tehnike najviše su napredovale zadnjih nekoliko deseteljeća i danas su dio kliničke prakse u svim kirurškim granama (16).

Erich Muhe je 1985. godine izvijestio o prvoj laparoskopskoj kolecistektomiji, ali Njemačko kirurško društvo tada nije priznalo njegovu operaciju. 1987. godine francuski ginekolog Phillipe Mouret je izveo laparoskopsku kolecistektomiju s 4 troakara nakon čega je postupno rastao interes za ovu operativnu tehniku. Laparoskopska kolecistektomija tako se izvodila sa sve boljim rezultatima te je ubrzo prihvaćena kao najbolji način liječenja bolesnika sa simptomatskom kolelitijazom (4,16).

Isto tako su i druge specijalnosti poput ginekologije, urologije, torakalne, vaskularne i kardijalne kirurgije, neurokirurgije i ortopedije prihvatile minimalno invazivnu kirurgiju.

Prednosti minimalno invazivnih kirurških tehnika proizlaze upravo iz značajno manje invazivnosti i manjeg traumatiziranja tkiva u odnosu na postojeće tehnike otvorene kirurgije. Manji rezovi na trbušnoj stijenci su smanjili mogućnost nastanka komplikacija rane, uključujući nastanak poslijeoperacijskih kila. Kozmetski efekt je bolji jer manji rezovi ne ostavljaju velike ožiljke kao laparotomijski rezovi nakon klasičnih - otvorenih operacija. Bolesnici minimalno invazivne zahvate lakše podnose, oporavljaju se s manje bolova i brže se vraćaju svakodnevnim aktivnostima (17).

1.3.1. Oprema i instrumenti

Stvaranje pneumoperiteneuma

Za izvođenje endoskopskih kirurških zahvata potrebno je stvoriti potencijalni prostor u trbušnoj šupljini odmicanjem trbušne stijenke od unutrašnjih organa. To se postiže upuhivanjem (insuflacijom) plina. Danas se za upuhivanje gotovo isključivo koristi ugljikov dioksid koji zbog visokog koeficijenta difuzije ne stvara mjehuriće pa nema opasnosti od plinske embolije. Insuflacija ugljikovog dioksida u trbušnu šupljinu se obavlja pomoću strojeva koji se zovu insuflatori ili upuhivači (18).

Izvor i provodnik svjetla

Izvor hladnog svjetla je uređaj koji sadrži žarulju koja stvara svjetlo. Danas se u endoskopskim zahvatima uglavnom koriste ksenonske žarulje čije je predviđeno trajanje oko 300 sati neprekidnog rada dok halogene žarulje služe kao pričuvne. Svaka vrsta žarulje ima određeni spektar zračenja odnosno svjetla po valnim duljinama, što se naziva 'temperatura boje'. 'Temperatura boje' ksenonske žarulje iznosi 5.600 K i odgovara temperaturi boje zračenja Sunca. Zbog toga ksenonska žarulja daje spektar najprirodnijih boja.

Veliki napredak je napravljen izumom provodnika hladnog svjetla, savitljivog uređaja građenog od snopova optičkih vlakana građenih od kvarcnih niti koje svjetlo provode do vrha endoskopa gotovo bez gubitaka i uz neznatno zagrijavanje (18).

Endoskop

Endoskop je jedan od najskupljih instrumenata u kirurškoj opremi obzirom na početnu cijenu i troškova održavanja. Sastoje se od metalne cijevi koja na oba kraja ima leću (okular i objektiv), a srednji dio je ispunjen snopom kvarcnih optičkih vlakana i sustavom leća. Najčešće se koriste endoskopi promjera 5 i 10 mm. Svjetlost u trbušnu šupljinu ulazi pomoću kvarcnih optičkih vlakana koje obavijaju leće endoskopa. Njima svjetlost u obliku prstena dolazi u vrh endoskopa. U vidnom se polju svjetlost odbija od različitih objekata i zatim izmjenjena vraća na leću objektiva endoskopa. Pomoću sustava leća slika vidnog polja se prenosi do okulara. Leća na vrhu može biti pod različitim kutevima što omogućava i postranično gledanje. U laparoskopskim operacijama se najviše koriste endoskopi s kutom gledanja od 0° ili 30° dok postoje i endoskopi s kutom gledanja i od 25°, 45°, 50° i 70° (18).

Videokamera

Najvažniji dio videokamere je CCD-chip. Sustav posebnih leća fokusira sliku s okulara endoskopa na CCD-chip, smješten u glavi kamere. Glava kamere je optičko-elektronička jedinica koju čine kućište za CCD-chip i elektronički sklop. Ona je preko provodnika spojena s procesorom koji stvara sliku koja se prikazuje na zaslonu videomonitora.

Veličina CCD-chipa je bitna za fokusiranje slike pa smanjenje veličine dovodi do boljeg fokusiranja slike. Uobičajena veličina chipa je 1/4" (oko 0,64 cm). CCD-chip je prekriven kristalićima silikona osjetljivim na svjetlo, a nazivaju se pikseli. Oni svjetlo pretvaraju u električno izbijanje, a broj piksela određuje rezoluciju slike (18).

Veress igla

Veress igla je instrument koji služi za upuhivanje plina u trbušnu šupljinu *(Slika 2).* To je najčešće prvi instrument koji se uvodi u trbuh. Široka je oko 2 milimetra, duga 8 do 20 centimetara te se sastoji od dvije cijevi i držača na kojemu se nalazi ventil i spojnica za crijevo s upuhivača plina. Unutarnja cijev je na vrhu oblo zatvorena i s bočnim otvorom kroz koji se vrše testovi nakon uvođenja igle u trbušnu šupljinu i upuhuje plin. Pomična je pa pri prolasku kroz stijenku ulazi u širu, vanjsku cijev. Vanjska cijev je nepomična i učvršćena za držač igle. Na vrhu je oštra i pomoću nje Veress igla prolazi kroz stijenku (18).



Slika 2. Veress igla

Preuzeto iz Perko Z, i sur. Endoskopska kirurgija - Instrumenti i oprema. Split: Knjigotisak; 2001.

Troakar

Troakar je instrument koji se postavlja kroz trbušnu stijenku, a omogućava uvlačenje laparoskopa i instrumenata u trbuh. Služi i kao svojevrsni hipomohlion, odnosno točka pomicanja ili uporište u kojemu se vrše pokreti instrumenta. Svi troakari se sastoje od dva dijela: vanjskoga - rukava ili košuljice i unutarnjega - bodeža ili oštrice. Troakari se razlikuju po svome promjeru. Mogu biti uži (manji od 5 milimetara) i širi (veći od 10 milimetara). Rukav troakara na gornjem proširenom dijelu (glava troakara) može imati zalistak, otvarač zaliska i ventilni mehanizam. Ventilni mehanizam funkcionira kao kod Veress igle dok zalistak sprječava izlazak plina iz trbuha dok instrument nije u troakaru. Unutranji dio troakara - bodež dulji je od rukava za duljinu oštrice bodeža koja se nalazi na vrhu. Oštrica bodeža može biti stožastog ili piramidalnog oblika. (18)

Hvataljke, disektori i škarice

Instrumenti za izvođenje endoskopskih zahvata većinom su modificirani instrumenti iz klasične - otvorene kirurgije. Svima je zajedničko da su mnogo uži i dulji nego konvencionalni instrumenti. Najčešće se sastoje od drške, nosača radnog dijela i radnog dijela. Drška prema uzdužnoj osovini instrumenta može biti pod pravim kutom, kutom većim od 90°, ili u istoj osovini, tj.pod kutom od 180°. Nosači radnog dijela instrumenta mogu biti različite duljine, a promjer im iznosi između 5 i 10 mm. Dugi su oko 30 cm i izolirani, poglavito ako je instrument predviđen za elektrokoagulaciju. U radnom dijelu hvataljki može biti pomična samo jedna ili obje čeljusti s različitim širinama otvaranja. Čeljusti hvataljke mogu biti različitog oblika i to oble, ovalne ili četvrtaste.

Disektori su građeni slično hvataljkama. Imaju priključak za provodnik s izvora visokofrekventne struje i uvijek su izolirani jer služe za elektrokoagulaciju. Karakteristična je pomičnost obje čeljusti koje mogu biti kratke i ravne ili duže i zavijene.

Drška i nosač radnog dijela škarica su slični hvataljkama i disektorima. Razlikuju se obične i kukaste škarice kod kojih je pomična samo jedna oštrica (18).

1.3.2. Laparoskopska kolecistektomija

Laparoskopska kolecistektomija je najizvođeniji zahvat u abdominalnoj kirugiji. 1992. godine National Institutes of Health u SAD-u donio je odluku da je laparoskopska kolecistektomija terapija izbora za bolesnike sa simpotomatskom kolelitijazom, a iste godine je učinjena prva laparoskopska kolecistektomija u Hrvatskoj. Posljednjih nekoliko desetljeća ta operacija je postala zlatnim standardom u liječenju kolelitijaze (4).

Indikacije za laparoskopsku kolecistektomiju se ne razlikuju od općih indikacija za kirurško liječenje kolelitijaze koje su prethodno navedene u odlomku 1.2.4. Prvotno je bila namjenjena visokim i mršavim pacijentima, ali pokazalo se da više koristi od nje imaju pretili pacijenti zbog manjih rezova na trbušnoj stijenci koji im olakšavaju disanje i kretanje nakon operacije (20).

Kontraindikacije za laparoskopsku kolecistektomiju su nemogućnost tolerancije opće anestezije, poremećaji koagulacije, septični šok, difuzni peritonitis, pankreatitis i karcinom žučnjaka (20,21,22). Prijašnjih su godina kontraindikacije za laparoskopski zahvat bile mnogo brojnije: ciroza jetre, gangrenozni žučnjak, empijem, trudnoća i prethodne operacije u abdomenu. Danas ta stanja i bolesti više ne predstavljaju kontraindikacije što je u izravnoj vezi s porastom iskustva kirurga te razvojem opreme i instrumentarija (23-27).

Komplikacije nakon laparoskopske kolecistektomije mogu se svrstati u 3 skupine: komplikacije nastale uvođenjem Veressove igle i troakara, komplikacije uzrokovane laparoskopskim instrumentima i komplikacije pneumoperitoneuma (1).

Komplikacije uzrokovane uvođenjem Veressove igle, troakara i laparoskopskih instrumenata su ozljede trbušnih organa i krvnih žila koje mogu dovesti do teškog krvarenja. Nakon tih ozljeda nužna je hitna laparotomija, osobito ako je troakarom ozlijeđena velika krvna žila. Toplinske ozljede nastale uporabom monopolarne elektrokoagulacije su češće nego u otvorenoj kirurgiji. Komplikacije u vezi s cijeljenjem rane kao što su seromi, hematomi, upale rane ili poslijeoperacijske kile iznimno su rijetke (4). Incidencija kila na mjestu incizije je niska te su Tonouchi i suradnici zabilježili incidenciju od 0,65-2,8%, i to većinom kod incizija većih od 10 milimetara (28).

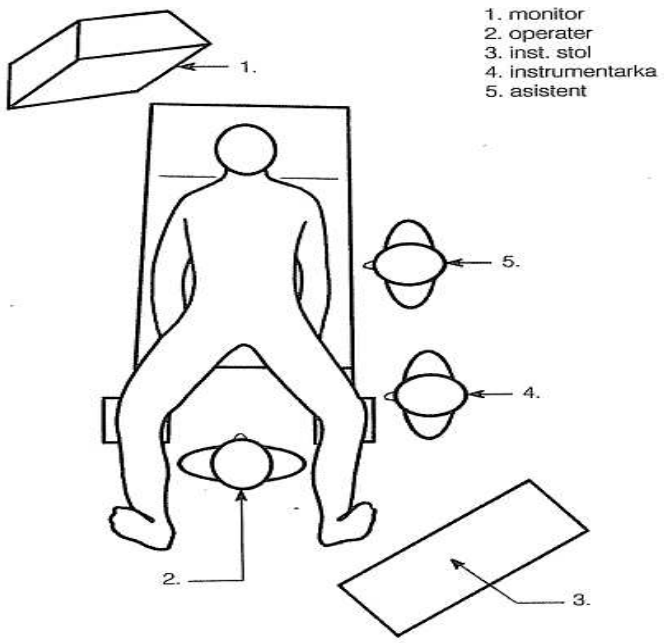
Komplikacije pneumoperiteneuma su supkutani emfizem, pneumotoraks, pneumomedijastinum, plućna embolija, acidoza te oligurija (29,30).

Najteža komplikacija laparoskopske kolecistektomije je ozljeda zajedničkog jetrenog voda ili zajedničkog žučnog voda, s incidencijom od 0,3% do 2,7% (31,32).

1.3.2.1. Kirurška tehnika

Za izvođenje operacije koriste se dva načina: europski i američki. U europskom načinu bolesnik leži raširenih nogu, operater stoji između njegovih nogu, asistent je s lijeve strane, a monitor se postavlja pokraj desnog ramena bolesnika (1,33,34).

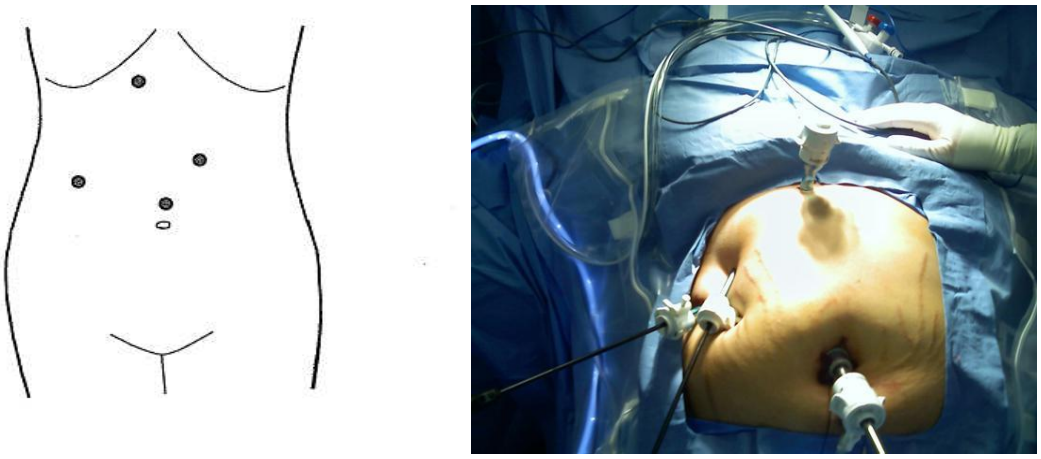
U američkom načinu bolesnik leži ispruženih nogu, operater je s njegove lijeve strane, a asistent s desne. Jedan monitor je smješten nasuprot operatera dok se drugi postavlja nasuprot asistenta *(Slika 3).*



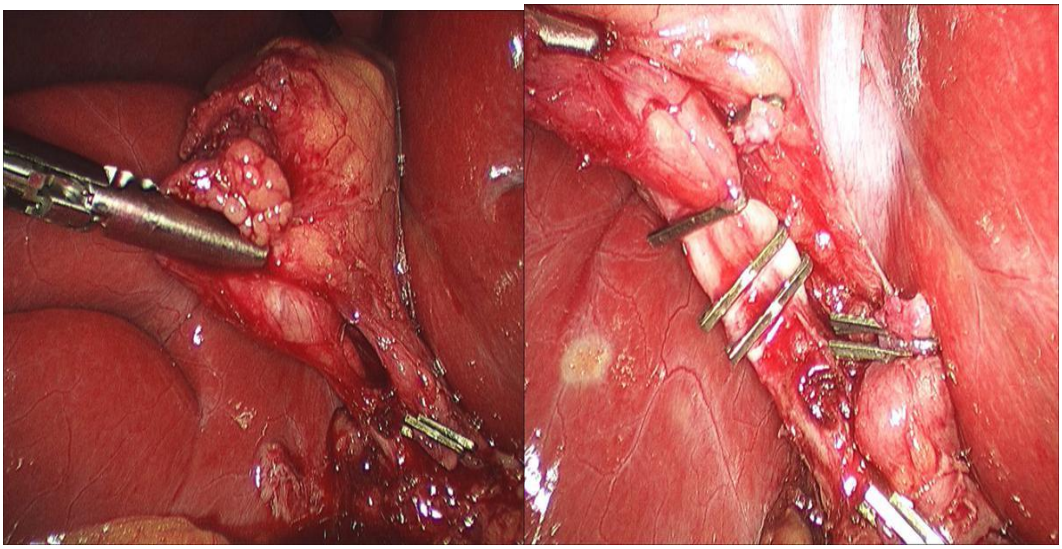
Slika 3. Položaj bolesnika, operatera, asistenta, instrumentarke i opreme u europskom načinu izvođenja laparoskopske kolecistektomije
Preuzeto iz Šoša T, i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.

Za izvođenje se koriste tri ili četiri troakara, računajući i onaj u kojemu je laparoskop. Svi troakari su smješteni u gornjem dijelu trbuha, jedan u lijevom kvadrantu, a ostali u desnom *(Slika 4).* Postupak se izvodi uz pomoć laparoskopa od 10° ili 30° koji se uvlači kroz troakar u predjelu pupka. Najvažniji dio operacije je prikazivanje struktura u Calotovom trokutu. Cistična arterija i cistični vod mogu se podvezati tek nakon što su jasno prikazani. To se najčešće radi metalnim kvačicama (klipovima) napravljenim od titana koje se postavljaju pomoću aplikatora. Nakon što se cistična arterija arterija i vod podvežu i presijeku žučnjak se odvaja od svog ležišta u jetri. Prikazivanje struktura i odvajanje žučnjaka izvodi se pomoću hvataljke za prepariranje ili monopolarne elektrode *(Slika 5).*

Nakon što se žučnjak odvoji od svog ležišta odstranjuje se iz trbuha kroz inciziju na pupku. Ako se žučnjak zbog upalno promijenjene i zadebljane stijenke ne može izvući kroz otvor od 10 milimetara radi se proširivanje otvora (1,35-38).



Slika 4. Mjesta postavljanja troakara kod europskog načina operiranja (lijevo) i izgled prednje trbušne stijenke nakon što su postavljeni troakari (desno)
Preuzeto iz Šoša T, i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. (lijevo) i http://emedicine.medscape.com (desno)



Slika 5. Prikazivanje struktura u Calotovom trokutu (lijevo) i podvezivanje cističnog voda prije odvajanja žučnog mjehura (desno)
Preuzeto iz: http://emedicine.medscape.com/article/1582292-overview

1.3.3. Transluminalna endoskopska kirurgija kroz prirodne tjelesne otvore (N.O.T.E.S.)

Nakon što je sredinom 80-ih godina prošlog stoljeća laparoskopski način operiranja uveden u kliničku praksu postao je općeprihvaćena kirurška procedura sa značajnim prednostima nad otvorenim načinom operiranja. Iako su laparoskopski zahvati manje invazivni još uvijek nisu isključene sve komplikacije niti uklonjeni ožiljci nakon reza trbušne stijenke. Stoga su kirurzi zadnjih desetljeća nastojali razviti još bolju, učinkovitiju i sigurniju alternativu laparoskopskim zahvatima koja će dodatno poboljšati klinički ishod, smanjiti komplikacije i ukloniti ožiljke (39).

Tako je razvijena nova kirurška metoda naziva NOTES. NOTES je akronim za Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery što u hrvatskom prijevodu znači transluminalna endoskopska kirurgija kroz prirodne tjelesne otvore. (40). To je kirurška metoda u kojoj se endoskopom i ostalim specijaliziranim instrumentima pristupa trbušnoj šupljini kroz prirodne tjelesne otvore i lumen unutarnjih organa. Ovisno o sustavu i organu kroz koji se ulazi u trbušnu šupljinu razlikujemo nekoliko pristupa: kroz probavni (transoralno, transanalno), genitalni (transvaginalno) i mokraćni (transuretralno) sustav (41-43).

Glavna prednost NOTES pristupa nad drugim tehnikama minimalno invazivne kirurgije je upravo izostanak reza i ožiljka na trbušnoj stijenci. Time su uklonjene sve komplikacije rane, uključujući nastanak poslijeoperacijskih kila i infekcije kože na mjestima incizije. Tako je dobitak za bolesnika daleko veći od samog estetskog učinka (44).

Zbog manje invazivnosti i manjeg traumatiziranja tkiva smanjen je i upalni odgovor organizma. Pacijenti se oporavljaju s manje bolova i poslijeoperacijski oporavak je značajno skraćen. Osobite prednosti NOTES zahvati pružaju određenoj populaciji i skupini bolesnika, primjerice pretilim bolesnicima (44).

1.3.3.1. Razvitak N.O.T.E.S. - a

Koncept ulaska u trbušnu šupljinu kroz prirodne tjelesne otvore postoji više od sto godina. Prvi pristup koji se koristio bio je transvaginalni. 1901. godine kirurg Dmitri von Ott u Petrogradu nakon kolpotomije prvi vizualizira i opisuje zdjelične i trbušne organe. Emanuel Klaften 1937. godine opisuje tehniku nazvanu kolpolaparoskopija, a Decker i Cherry 1944. godine predstavljaju kuldoskopiju s kojom su izvodili dijagnostičke i terapijske zahvate. Veliku ulogu u razvoju NOTES-a imali su i endoskopski zahvati u probavnoj cijevi, prvotno

izvođeni rigidnim, a od 1960. godine i fleksibilnim endoskopima. Fleksibilni endoskop je omogućio izvođenje invazivnijih i složenijih zahvata te je tako pomaknuo endoskopiju od jednostavne dijagnostičke metode do izvođenja terapijskih endoluminalnih intervencija (45).

Jedan od pionira ove tehnike je Anthony N. Kalloo. On je 2004. godine izveo transgastričnu peritoneoskopiju i biopsiju jetre na svinji koja je preživjela zahvat (46). Njegov tim je sljedeće godine izveo i podvezivanje jajovoda i transgastričnu gastrojejunostomu (47). Potaknute tim istraživanjima mnoge su istraživačke skupine nakon toga izvele brojne transluminalne endoskopske zahvate na eksperimentalnim životinjama. Thompson i Wagh izvode eksploracije trbušne šupljine transgastričnim putem, a Swanstrom i Park uspješno izvode transgastričnu kolecistektomiju (48). Iako je prvi NOTES zahvat bio transgastrični ubrzo su ispitani i ostali pristupi. Tako su u ekperimentalnim studijama istraženi i transkolični, transvaginalni i transureteralni NOTES zahvati. Zahvati su s trbušne šupljine proširenі i na druge šupljine u tijelu što je rezultiralo transezofagelnim pristupom u medijastinum (49).

Nedugo nakon eksperimentalnih zahvata na životinjama objavljene su i prve studije NOTES zahvata na ljudima. Prvi izvedeni NOTES zahvat na čovjeku je transgastrična apendektomija, a izveli su ga Rao i Reddy 2004. godine u Indiji (50). Zorron i njegov tim 2007. godine rade prve studije transvaginalne NOTES kolecistektomije na 4 pacijentice (41). Te su studije dale veliki poticaj ostalim timovima te se u sljedećih nekoliko godina obavlja više stotina NOTES zahvata na ljudima (51).

Kako bi se definirale smjernice te postigao dogovor i planovi za buduća ekperimentalna istraživanja i kliničku primjenu NOTES - a, 14 vodećih članova Američkog društva za gastrointestinalnu endoksopiju (ASGE - *American Society of Gastrointestinal Endoscopy*) i Američkog društva za gastrointestinalnu i endoskopsku kirurgiju (SAGES - *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*) su se sastali 2005. godine i osnovali radnu skupinu naziva NOSCAR (*Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research*) (52). Prva konferencija NOSCAR radne skupine se održala u Arizoni u ožujku 2006. godine. Osim što su navedeni dotadašnji uspjesi i prednosti NOTES zahvata na njoj su navedene i detaljno analizirane tehničke prepreke i potencijalna ograničenja primjene NOTES - a *(Tablica 1)*. To je objavljeno u službenom dokumentu pod nazivom „NOTES White Paper“ (52).

Tablica 1. Potencijalne prepreke za kliničku primjenu NOTES zahvata

Pristup u peritonejsku šupljinu
Zatvaranje incizija na želucu ili crijevu
Sprječavanje infekcije
Razvoj instrumenata za šivanje
Razvoj instrumenata za stvaranje anastomoza (bez šivanja)
Orijentacija u prostoru
Razvoj multifunkcionalnih platformi za izvođenje zahvata
Kontrola intraperitonejskog krvarenja
Kontrola jatrogenih intraperitonejskih komplikacija
Nepredviđeni fiziološki događaji
Kompresijski sindromi
Edukacija i uvježbavanje svih članova operacijskog tima

1.3.3.2. Tehnologija prilagođena N.O.T.E.S. - u

Fleksibilni endoskop je najjednostavnija radna platforma u NOTES kirurškim zahvatima. Njegovi najvažniji dijelovi su kamera, vodič svjetla, pokretni vrh, kanal za zrak, sustav čišćenja leće i radni kanali kroz koje prolaze instrumenti za izvođenje operativnog zahvata. Sve navedene funkcije su potrebne za izvođenje NOTES zahvata, ali ne moraju nužno biti dio samog endoskopa.

Primarna platforma može biti sam endoskop ili to može biti posebna cijev s više radnih kanala (overtube) za prolaz instrumenata i endoskopa. Da bi endoskop bio primarna platforma treba imati najmanje 2 radna kanala. Zbog toga postoji i mogućnost da se radni kanali postave izvan endoskopa kako bi mu se smanjio promjer i poboljšala optička kvaliteta. Premještanjem biopsijskih i ostalih radnih kanala izvan endoskopa omogućilo bi se neovisno odvijanje različitih funkcija tijekom operacijskog zahvata što bi olakšalo rad kirurzima.

Radni instrumenti se u postojećim endoskopima mogu pokretati samo pomicanjem vrha endoskopa. U dvokanalnim endoskopima radni su instrumenti u ko-aksijalnom položaju, što stvara teškoće u obavljanju kirurških zahvata za koje je potrebna angulacija prema mjestu disekcije.

Olympusov R - Scope sadrži multifunkcionalnu platformu koja sadrži dodatna dva radna kanala kao i mogućnost neovisnog pokretanja instrumenta u njima. To znači da njihovo pokretanje ne pomiče cijeli endoskop. Radni instrumenti imaju funkciju hvatanja i podizanja tkiva i rezanja, a osim toga R - scope sadrži i kanal za ispiranje (53).

1.2.3. Hibridni N.O.T.E.S. zahvati

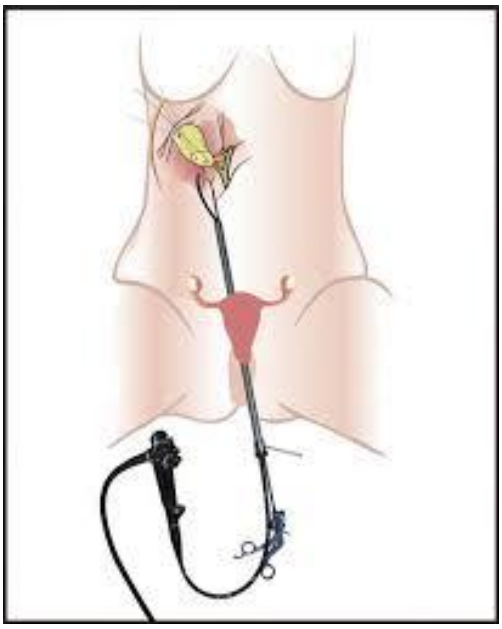
Potencijalne prepreke i ograničenja NOTES zahvata razlog su što se u kliničkoj praksi najčešće izvode hibridni NOTES zahvati. To su zahvati kod kojih se transluminalni NOTES pristup kombinira s incizijama na trbušnoj stijenci kroz koje se uvode laparoskopski instrumenti (54). Time je omogućena bolja vizualizacija i orijentacija u operacijskom polju, a sigurnost operacijskog zahvata je povećana. Hibridne NOTES operacije su koraci prema potpunim NOTES zahvatima dok se ne razviju metode kojima će se nadići trenutna ograničenja. Najizvođeniji hibridni NOTES zahvat je laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija (55).

1.2.3.1. Laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija

Transvaginalni pristup trbušnoj šupljini je medicinskoj javnosti postao poznat prije više od dva stoljeća kada je Konrad Langenback prvi put opisao mogućnost histerektomije transvaginalnim putem. Nakon njega niz istraživačkih ekipa koriste transvaginalni pristup za izvođenje pionirskih dijagnostičkih i terapijskih zahvata u trbušnoj šupljini. Najčešća operacija koja se izvodi transvaginalnim pristupom je kolecistektomija *(Slika 6)*. Zbog potencijalnih ograničenja i prepreka NOTES zahvata trenutno se većina transvaginalnih kolecistektomija izvodi hibridnom tehnikom gdje je transvaginalni pristup potpomognut laparoskopskim. Kroz inciziju na prednjoj trbušnoj stijenci uvodi se laparoskop kojim se dobiva vizualna podrška i omogućuje lakši transvaginalni pristup. Time se nadilaze neke od glavnih prepreka čistih NOTES zahvata, poglavito slabija orijentacija u prostoru (56).

Kontraindikacije specifične za laparoskopski asistiranu transvaginalnu kolecistektomiju uključuju nemogućnost prikaza vrata maternice, trudnoću, infekcije i bolesti spolnog sustava, endometriozu, neoplazme stidnice, rodnice ili vrata maternice i neperforirani himen (34).

Osim komplikacija koje prate svaki laparoskopski zahvat kod transvaginalnog pristupa postoji i rizik od ginekoloških komplikacija. One su povezane s probijanjem stijenke rodnice nakon čega se mogu javiti infekcija, bolnost i krvarenje (57). Prilikom uvođenja instrumenata kroz inciziju u stijenci rodnice i njihovim pomicanjem može doći do ozljede velikih krvnih žila i unutarnjih organa (58). Međutim, incidencija tih komplikacija je niska i iznosi 0,25% (59,60).



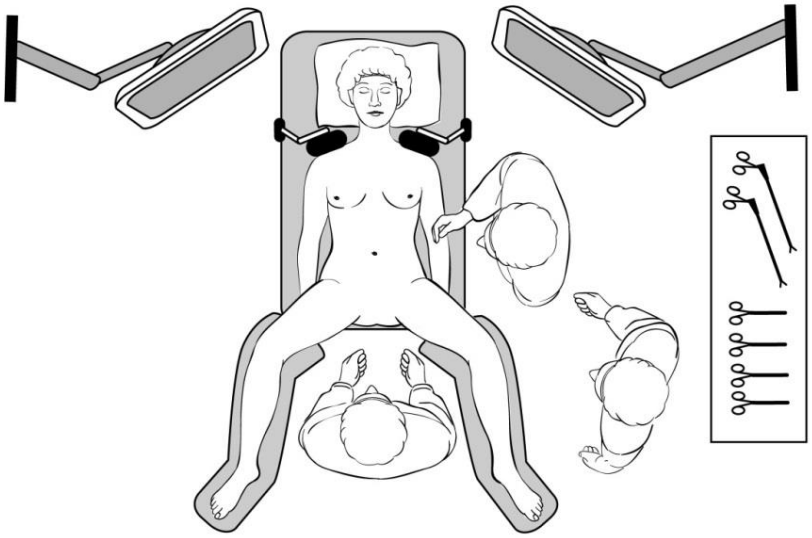
Slika 6. Shematski prikaz transvaginalnog pristupa žučnom mjehuru
Preuzeto iz http://journals.lww.com

1.2.3.2. Kirurška tehnika

Nakon što se pacijentica uvede u opću anesteziju, Veressova igla se kroz 5 milimetarsku inciziju uvodi kroz prednju trbušnu stijenku te se kao i kod laparoskopske kolecistektomije postigne pneumoperitoneum. Pacijentica se nakon toga postavlja u Trendeleburgov položaj. Zatim se kroz trbušnu inciziju uvodi laparoskop i vizualizira se Douglasov prostor, tj. prostor između rektuma i maternice *(Slika 7).*

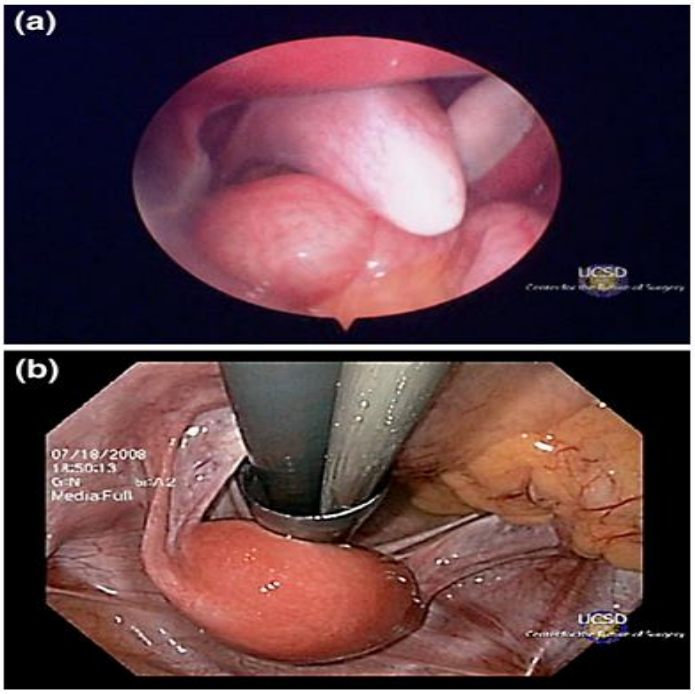
Spekulima se ulazi u vaginu, prikaže se cerviks te izdvoji stražnji vaginalni forniks kroz koji se troakarima ulazi u zdjelicu. Cijeli taj postupak se ostvaruje uz izravnu vizualizaciju kroz trbušnu inciziju.

Pacijentica se zatim postavlja u anti - Trendeleburgov položaj da bi se dobila adekvatna vizualizacija gornjeg abdomena endoskopom koji se prethodno uveo kroz transvaginalnu inciziju. Zatim se prikaže žučni mjehur, izdvoje cistična arterija i vod na koje kirurg postavlja kvačice te ih škaricama presijeca. Potom se žučnjak odvoji od fossae vesicae felleae te uklanja kroz vaginalni otvor nakon čega se otvor zašije (61,62,63) *(Slika 8).*



Slika 7. Položaj pacijentice i operatera kod laparoskopski asistirane transvaginalne kolecistektomije

Preuzeto sa http://emedicine.medscape.com/article/1900692-overview



Slika 8. Transvaginalni pristup

Preuzeto iz Juan S. Barajas-Gamboa, Garth R. Jacobsen. Transvaginal Hybrid NOTES Cholecystectomy: Current Techniques and Advantages. Curr Surg Rep (2013) 1:214-219. Springer

1.3. STRESNI ODGOVOR U KIRURŠKIM OPERACIJAMA

Organizam odgovara na ozljedu čitavim nizom homeostaznih mehanizama u čijem se središtu nalazi neuroendokrini sustav. Neuroendokrini sustav pokreće stresni odgovor kojeg karakteriziraju endokrinološke, imunološke i hematološke promjene (64) *(Tablica 2).*

Stresni odgovor dovodi do lučenja brojnih anaboličkih i kataboličkih hormona pri čemu dolazi do hipermetabolizma, odnosno ubrzanja većine biokemijskih reakcija. Hipermetabolizam preuzima ulogu kompenzacijskog mehanizma te dovodi do pojačanoga kardiovaskularnog odgovora, očuvanja intravaskularne tekućine i elektrolita i pojačane opskrbe supstratima zbog povećanih potreba za energijom (65). Krajnji učinak stresnog odgovora manifestira se ubrzanjem srčanog ritma, povišenjem krvnog tlaka, pojačanom kontraktilnosti miokarda, ubrzanjem frekvencije disanja, zadržavanjem natrija i vode u cirkulaciji, hiperglikemijom i smanjenjem diureze. Ako je stresni odgovor produžen, kontinuirano hipermetaboličko stanje može iscrpiti esencijalne komponente organizma kao što su glukoza, masnoće, bjelančevine i minerali te dovesti do gubitka tjelesne težine i smanjene otpornosti organizma (66).

Studije su pokazale povezanost invazivnosti kirurškog zahvata i inteziteta stresnog odgovora. Kratkotrajni kirurški zahvati, dijagnostički postupci i minimalno invazivne kirurške tehnike koje zahtijevaju manju inciziju izazivaju blaži stresni odgovor. Veći, kompleksniji zahvati poput klasičnih - otvorenih abdominalnih operacija, torakalnih operacija i velikih ortopedskih zahvata dovode do snažnih stresnih reakcija koje mogu trajati i do nekoliko tjedana (67).

Stresni odgovor na kirurški zahvat je vrlo rano postao predmetom interesa istraživačkih timova. Prva sistemna proučavanja metaboličkog odgovora na ozljedu potiču od irskog kirurga Cuthbertsona. 1932. godine u nizu publikacija o posttraumatskom metabolizmu on opisuje dvije faze metaboličkog odgovora na ozljedu te ih naziva 'ebb' i 'flow'. Nakon njega bostonski kirurg F.D.Moore poslije opsežnih eksperimentalnih i kliničkih istraživanja prvi objavljuje studiju dinamike pojedinih faza neuroendokrinog i metaboličkog odgovora na kiruršku ozljedu (68).

Tablica 2. Sistemni odgovor na ozljedu

Aktivacija simpatičkog živčanog sustava
Endokrini stresni odgovor
Izlučivanje hormona hipofize
Inzulinska rezistencija
Imunološke i hematološke promjene
Proizvodnja citokina
Faza akutnog odgovora
Proizvodnja neutrofila

1.4.1. Upalni parametri u stresnom odgovoru na kirurški zahvat

1.4.1.1. Citokini i interleukin-6 (IL-6)

Citokini su proteini niske molekularne težine koji uključuju interleukine i interferone. Proizvode ih različite stanice imunološkog sustava, leukociti, makrofagi i endotelne stanice. Osim niza lokalnih i sistemnih bioloških aktivnosti citokini imaju važnu ulogu u stresnom odgovoru nakon kirurškog zahvata i moduliraju ga ovisno o jačini kirurške ozljede. Vežu se na receptore na površini različitih stanica i učinak ostvaruju djelovanjem na sintezu proteina u tim stanicama (69). Postoji osjetljiva ravnoteža između proupalnih i antiupalnih citokina. Glavni citokini koji se otpuštaju nakon operacije su interleukin-1 (IL-1), faktor tumorske nekroze α (TNF- α) i interleukin-6 (IL-6). Početna reakcija je otpuštanje IL-1 i TNF- α iz aktiviranih makrofaga i monocita u oštećenom tkivu, a nakon toga dolazi do proizvodnje i otpuštanja IL-6 (70).

Upravo je interleukin-6 najvažniji citokin koji sudjeluje u stresnom odgovoru nakon kirurškog zahvata. Interleukin-6 je multifunkcionalni citokin koji igra ključnu ulogu u obrani organizma zbog svog širokog spektra djelovanja na imunološki i hematopoetski sustav, a stvaraju ga T-limfociti i makrofagi. Jedna od najvažnijih uloga IL-6 u stresnom odgovoru na kirurški zahvat je poticanje proizvodnje proteina akutne faze u jetri. Također, IL-6 potiče proizvodnju neutrofila u koštanoj srži (71). Studije su pokazale da interleukin-6 nastaje u trbušnoj šupljini gdje njegova koncentracija tijekom operacije brzo raste dok mu je istodobno koncentracija u krvi značajno niža. 30-60 minuta nakon početka operacijskog zahvata koncentracija IL-6 u krvi raste te postaje detektabilna nakon 2 do 4 sata. Vrhunac dostiže

nakon 4-24 sata i ostaje povišena 48-72 sata, kada koncentracija počinje padati. Njegova koncentracija u tkivu je proporcionalna stupnju kirurške ozljede. Najveći porast IL-6 je nakon velikih i otvorenih operacija gdje maksimalne koncentracije postiže za 24 sata (72).

1.4.1.2. Faza akutnog odgovora i C-reaktivni protein (CRP)

Mnoštvo promjena se događa u tijelu pod utjecajem citokina što se naziva fazom akutnog odgovora *(Tablica 3).* Infekcija ili oštećenje tkiva inducira složenu kaskadu zbivanja u organizmu obilježenu pojavom vrućice, povećanom proizvodnjom leukocita te proizvodnjom proteina akutne faze u jetri. Odgovor akutne faze stimuliran je oslobađanjem citokina kao što su IL-1, IL- 6 i TNFα. Proteini akutne faze su C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen, α2- makroglobulin i ostale antiproteinaze, a u organizmu obavljaju različite uloge od neutraliziranja slobodnih radikala do potpomaganja sinteze imunoglobulina i obnavljanja tkiva (73).

Tablica 3. Značajke faze akutnog odgovora

Vrućica
Granulocitoza
Proizvodnja proteina akutne faze u jetri
CRP
Fibrinogen
α2 - makroglobulin
Promjene serumske koncentracije transportnih proteina
Porast ceruloplazmina
Pad transferina i albumina
Promjene serumske koncentracije dvovalentnih kationa
Porast bakra
Pad cinka i željeza

CRP je protein čija se razina u krvi podiže kao odgovor na upalu. To je protein akutne faze, a koncentracija mu raste u nizu akutnih i kroničnih upalnih stanja: bakterijske, virusne i parazitne infekcije, razne upalne bolesti, malignomi te ozljede tkiva i organa. Ova stanja potiču izlučivanje IL-6 i ostalih citokina koji zatim potiču sintetiziranje CRP-a u jetri. Njegova fiziološka uloga je vezivanje na lizofosfatidilkolin koji se eksprimira na površini apoptičnih i nekrotičnih stanica i nekih tipova bakterija da bi se pokrenuo sustav komplementa i fagocitoza.

Koncentracija CRP-a se podiže kroz 2 sata od početka ozljede, a vrhunac dostiže nakon 2 dana (48 sati). Poluvrijeme eliminacije od 18 sati je konstantno te mu je zbog toga

koncentracija određena brzinom kojom se proizvodi i samom težinom ozljede tkiva. Zbog tih razloga je CRP dobar marker za praćenje upalnih stanja i stanja nakon ozljede (73).

1.4.1.3. Leukociti

Leukociti su stanice imunološkog sustava koje nalazimo u cijelom organizmu, poglavito u krvi i limfatičnom sustavu. Podijeljeni su prema svojim fizičkim i funkcionalnim karakteristikama na neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocite i monocite. Neutrofili i monociti su fagocitne stanice. Broj im se povisuje nakon ozljede i upale, a povišenje broja leukocita iznad normale naziva se leukocitoza. Kemotaksijom se premještaju u područje upale te ekstravazacijom kroz krvne žile izlaze u tkivo koje je oštećeno gdje započinju i održavaju upalu. Najveću ulogu u tome imaju neutrofili (74).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj našeg istraživanja je usporediti razinu stresnog odgovora u laparoskopskoj kolecistektomiji s pomoću triju troakara i laparoskopski asistiranoj transvaginalnoj kolecistektomiji mjerenjem razine upalnih parametara: interleukina-6 (IL-6), C-reaktivnog proteina (CRP) i leukocita (L).

HIPOTEZA

Nema razlike u razini upalnih parametara između laparoskopske kolecistektomije s pomoću triju troakara i laparoskopski asistirane transvaginalne kolecistektomije.

3. ISPITANICI I METODE

Ovo je prospektivna, longitudinalna, kontrolirana studija u koju su uključene pacijentice operirane u Klinici za abdominalnu kirurgiju KBC-a Split u razdoblju od prosinca 2013. godine do studenog 2015. godine.

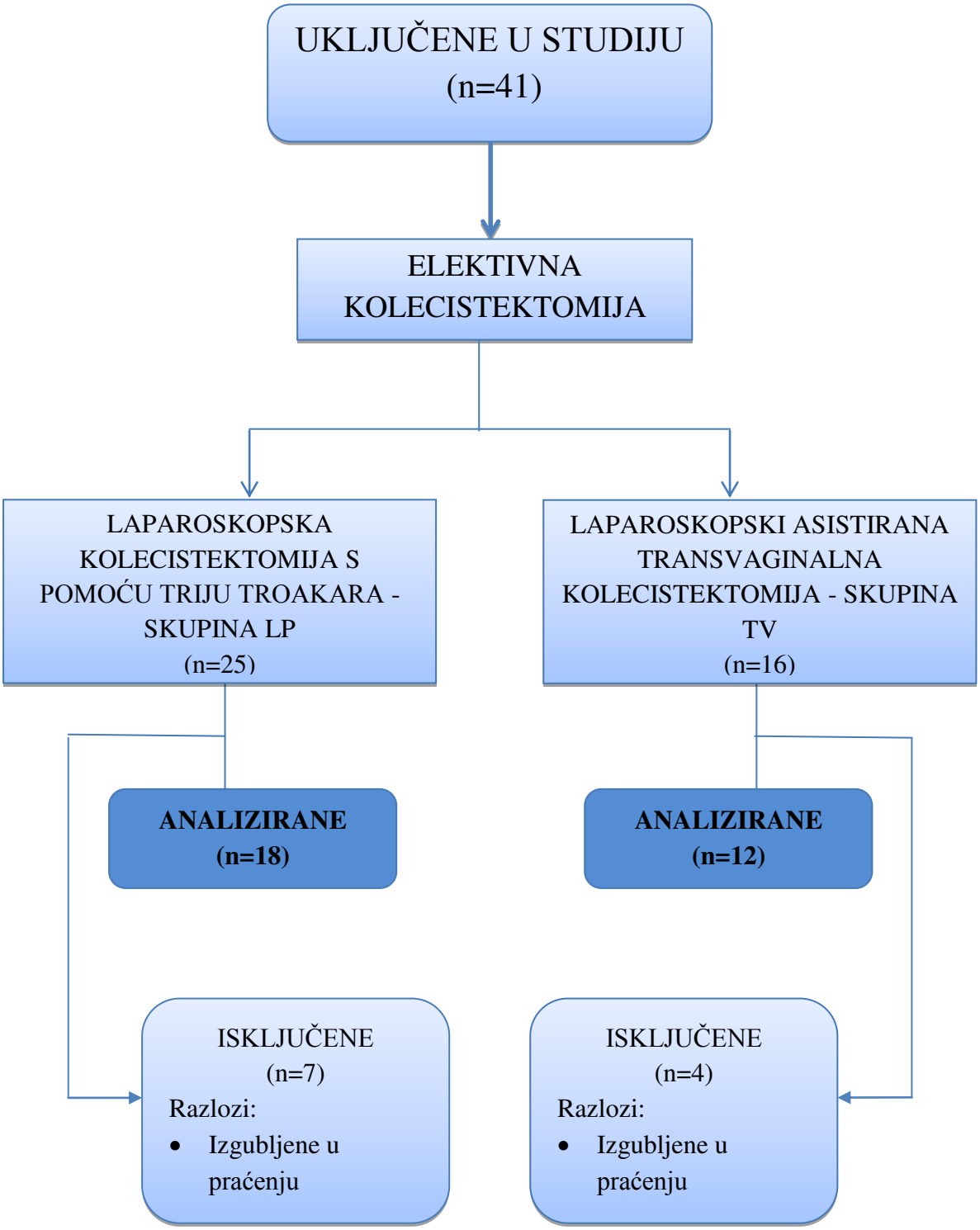
Primjenjeni su sljedeći kriteriji uključenja u studiju:

1. Spol: ženski
2. Dob 20-70 godina

Primjenjeni su sljedeći kriteriji isključenja iz studije:

1. Prisutnost akutnog kolecistitisa u vrijeme operacije
2. Koledokolitijaza
3. Konverzija s laparoskopskog zahvata na otvoreni zahvat
4. Konverzija s transvaginalnog zahvata na laparoskopski zahvat
5. Pacijentice ASA III ili ASA IV
6. Odustajanje od studije od strane pacijentice tijekom trajanja studije
7. Gubitak ili nepotpuni laboratorijski nalazi - izgubljene u praćenju
8. Bolesti spolnih organa ili stanje nakon ginekoloških zavata
9. Prisutnost bilo kakve traume u razdoblju od 30 dana prije operacije
10. Kirurški zahvat bilo koje vrste u razdoblju od 30 dana prije operacije
11. Pacijentice nakon opsežnijih operacija u trbuhu
12. Alergija na bilo koji lijek prije, tijekom ili nakon operacije

U studiji je analizirano 30 pacijentica: 18 pacijentica kod kojih je učinjena laparoskopska kolecistektomija s pomoću triju troakara - skupina LP, i 12 pacijentica kod kojih je učinjena laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija - skupina TV *(Slika 9).*

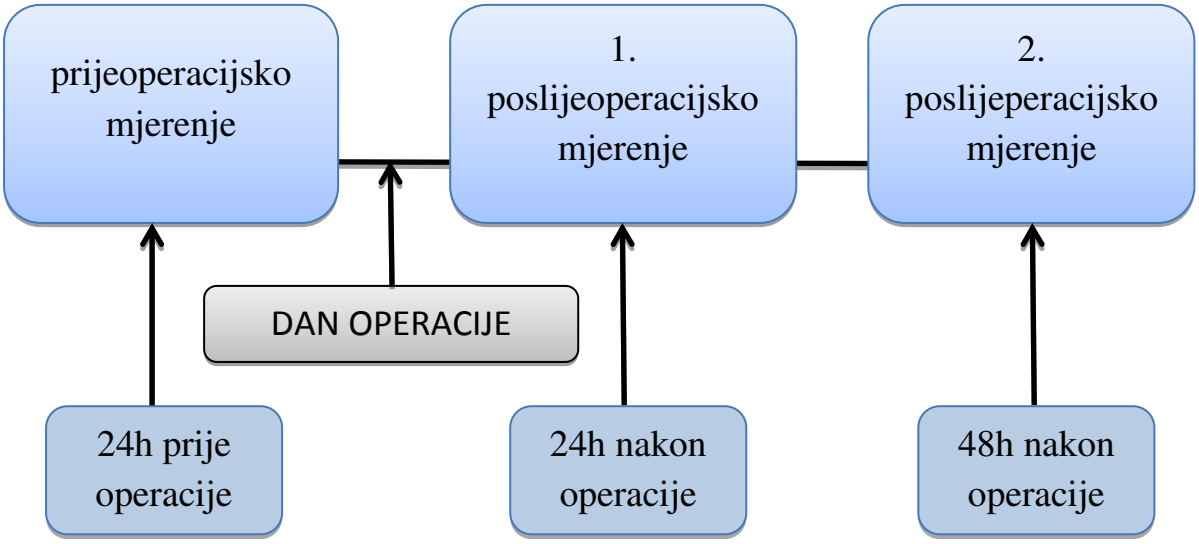


Slika 9. Dijagram tijeka studije

U studiji su pacijenticama mjerene serumske koncentracije interleukina-6 (IL-6), C-reaktivnog proteina (CRP) i leukocita (L). Koncentracije su mjerene u 3 vremenska intervala: 24 sata prije operacije, 24 sata nakon i 48 sati nakon operacije. *(Slika 10)*

Uzorak krvi je uziman iz periferne venske krvi, svaki put volumena 5mL.

Mjerna jedinica za IL-6 je pikogram po mililitru (pg/mL), za CRP miligram po litri (mg/L), a za L broj leukocita x 10^9/L. Uzorci krvi su analizirani u Zavodu za Laboratorijsku medicinu KBC-a Split.



Slika 10. Protokol mjerenja IL-6, CRP i L

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za sve varijable u tri promatrane točke mjerenja izračunati su: aritmetička sredina, standardna devijacija, relativni varijabilitet opisan koeficijentom varijacije, 95%-tni interval povjerenja za aritmetičku sredinu, medijan te minimalni i maksimalni rezultat. Za usporedbu značajnosti razlika između skupine LP i TV u svim promatranim varijablama (prijeoperacijsko, prvo poslijeoperacijsko i drugo poslijeoperacijsko mjerenje) korišten je neparametrijski Mann Whitney U test. Friedmanovom ANOVA-om su se testirale razlike između 3 mjerenja unutar pojedine skupine dok se testom predznaka ispitala značajnost razlika između parova mjerenja. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$. Svi podaci su obrađeni korištenjem softvera Statistica 12.0. (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

4. REZULTATI

Prosječne vrijednosti serumskih koncentracija interleukina-6, C-reaktivnog proteina i broja leukocita u skupini LP u sva 3 vremenska intervala prikazani su u *Tablici 3*.

Postoji statistički značajna razlika u koncentracijama IL-6 je između mjerenja 24 sata prije operacije i oba poslijeoperacijska mjerenja, kao i 24 i 48 sati poslijeoperacijski *(Tablica 4).*

Statistički značajna razlika u koncentracijama CRP-a postoji između mjerenja 24 sata prije operacije i oba poslijeoperacijska kao i između mjerenja 24 i 48 sati poslijeoperacijski *(Tablica 4).*

Statistički značajna razlika u broju leukocita postoji između mjerenja 24 sata prije operacije i 24h poslijeoperacijskog mjerenja. Nađena je i statistički značajna razlika između mjerenja 24 sata prije operacije i 48 sati poslijeoperacijski kao i između dva poslijeoperacijska mjerenja (*Tablica 4).*

Tablica 3. Serumske koncentracije Il-6 i CRP-a te broj leukocita u skupini laparoskopske kolecistektomije s pomoću triju troakara (skupina LP)

	AS±SD[a]	**95% CI[b]**	**CV%[c]**	**Med[d]**	**Min[e]**	**Max[f]**
IL-6 - PRE	2,80±1,79	1,91-3,69	64,02	2,11	1,50	8,91
IL-6 - POST-1	60,94±125,00	-1,22-123,10	205,11	11,82	2,69	430,40
IL-6 - POST-2	13,50±12,66	7,20-19,79	93,77	7,07	2,64	41,86
LEUKOCITI - PRE	6,29±1,82	5,39-7,20	28,96	6,30	3,20	10,20
LEUKOCITI - POST-1	9,45±3,15	7,89-11,01	33,30	9,30	5,70	17,50
LEUKOCITI - POST-2	7,48±2,52	6,23-8,74	33,74	7,25	3,00	11,10
CRP - PRE	2,20±1,88	1,27-3,13	85,32	1,40	0,20	5,90
CRP - POST-1	23,19±28,67	8,94-37,45	123,59	14,55	1,20	104,40
CRP - POST-2	49,56±61,72	18,87-80,25	124,52	26,90	1,10	225,10

[a] AS±SD - aritmetička sredina ± standardna devijacija (prosječna vrijednost koncentracije)
[b] CV% - koeficijent varijacije [c] 95% CI - 95%-tni interval povjerenja za aritmetičku sredinu
[d] Med - medijan; [e] Min - minimalni rezultat; [f] Max - maksimalni rezultat.
PRE- mjerenje 24 sata prije operacije
POST-1 - mjerenje 24 sata nakon operacije
POST-2 - mjerenje 48 sati nakon operacije

Tablica 4. Ispitivanje značajnosti razlika unutar skupine LP u svim mjerenjima korištenjem Friedman ANOVA-e. Pojedinačne razlike su se ispitale korištenjem testa predznaka.

Friedman ANOVA			**Test predznaka**		
	χ^{2} [a]	**P[b]**	**PRE-1[c]**	**PRE-2[d]**	**1-2[e]**
Skupina LP					
IL-6	28,44	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
LEUKOCITI	20,83	<0,001	<0,001	<0,015	0,015
CRP	33,72	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

[a] χ2- testna vrijednost

[b] p - razina značajnosti.

[c] PRE-1 - usporedba prijeoperacijskog i 1. poslijeoperacijskog mjerenja

[d] PRE-2 - usporedba prijeoperacijskog i 2. poslijeoperacijskog mjerenja

[e] 1-2 - usporedba 1. poslijeoperacijskog i 2. poslijeoperacijskog mjerenja

Za skupinu TV, prosječna serumska koncentracija interleukina-6, C-reaktivnog proteina i broja leukocita u sva 3 vremenska intervala prikazani su u *Tablici 5*.

Postoji statistički značajna razlika u koncentracijama IL-6 između mjerenja mjerenje 24 sata prije operacije i oba poslijeoperacijska mjerenja kao i između dva poslijeoperacijska mjerenja (*Tablica 6).*

Statistički značajna razlika u koncentracijama CRP-a postoji između mjerenja mjerenje 24 sata prije operacije i oba poslijeoperacijska mjerenja *(Tablica 6).*

Statistički značajna razlika u broju leukocita je nađena između prijeoperacijskog i 1. mjerenja mjerenje 24 sata prijeoperacije kao i između prijeoperacijskog i 2. poslijeoperacijskog mjerenja *(Tablica 6).*

Tablica 5. Serumske koncentracije Il-6 i CRP-a te broj leukocita u skupini laparoskopski asistirane transvaginalne kolecistektomije (skupina TV)

	AS±SD[a]	95% CI[b]	CV%[c]	Med[d]	Min[e]	Max[f]
IL-6 - PRE	3,13±1,43	2,22-4,04	45,74	2,49	1,50	6,09
IL-6 - POST-1	13,91±15,65	3,96-23,85	112,54	7,54	3,63	55,64
IL-6 - POST-2	6,52±4,30	3,79-9,25	65,97	5,25	2,79	16,37
LEUKOCITI - PRE	7,13±1,50	6,18-8,09	21,00	6,85	5,10	9,50
LEUKOCITI - POST-1	9,38±2,25	8,96-1,81	21,64	10,40	7,10	14,70
LEUKOCITI - POST-2	7,19±1,84	6,72-9,06	23,29	7,95	4,80	10,90
CRP - PRE	16,82±50,79	-15,46-49,09	302,03	1,60	0,50	178,00
CRP - POST-1	20,37±32,97	-0,58-41,31	161,88	9,50	2,70	122,70
CRP - POST-2	28,68±44,84	0,18-57,17	156,38	15,85	2,00	157,80

[a] AS±SD - aritmetička sredina ± standardna devijacija (prosječna vrijednost koncentracije)
[b] CV% - koeficijent varijacije
[c] 95% CI - 95%-tni interval povjerenja za aritmetičku sredinu; [d] Med - medijan;
[e] Min - minimalni rezultat; [f] Max - maksimalni rezultat.
PRE- mjerenje 24 sata prije operacije
POST-1 - mjerenje 24 sata nakon operacije
POST-2 - mjerenje 48 sati nakon operacije

Tablica 6. Ispitivanje značajnosti razlika unutar skupine TV u svim promatranim varijablama u različitim vremenskim točkama korištenjem Friedman ANOVA-e. Pojedinačne razlike su se ispitale korištenjem testa predznaka.

Friedman ANOVA			Test predznaka		
	χ^{2} [a]	P[b]	PRE-1[c]	PRE-2[d]	1-2[e]
Skupina TV					
IL-6	17,17	<0,001	<0,001	0,009	0,149
LEUKOCITI	18,96	<0,001	<0,001	0,752	0,001
CRP	12,50	0,002	0,009	0,009	0,773

[a] **χ2-** testna vrijednost;

[b] **p** - razina značajnosti.

[c] **PRE-1** - usporedba prijeoperacijskog i 1. poslijeoperacijskog mjerenja

[d] **PRE-2** - usporedba prijeoperacijskog i 2. poslijeoperacijskog mjerenja

[e] **1-2** - usporedba 1. poslijeoperacijskog i 2. poslijeoperacijskog mjerenja

Napravljena je statistička usporedba serumskih koncentracija interleukina-6 u sva 3 mjerenja između dvije skupine, LP i TV. Nije bilo statistički značajne razlike između dvije skupine niti u jednom vremenskom intervalu: 24 sata prije operacije, 24 sata i 48 sata nakon operacije. *(Tablica 7)*

Tablica 7. Ispitivanje značajnosti razlika u IL - 6 između skupina LP i TV korištenjem Mann Whitney U testa.

	U[a]	Z[b]	**p[c]**
IL - 6 - PRE[d]	76,00	1,33	**0,18**
IL-6 - POST-1[e]	74,00	-1,42	**0,16**
IL-6 - POST-2[f]	77,00	-1,29	**0,20**

[a, b] U i Z - testne vrijednosti;

[c] p - razina značajnosti.

[d] IL - 6 - PRE - usporedba IL-6 između skupina LP i TV 24 sata prije operacije

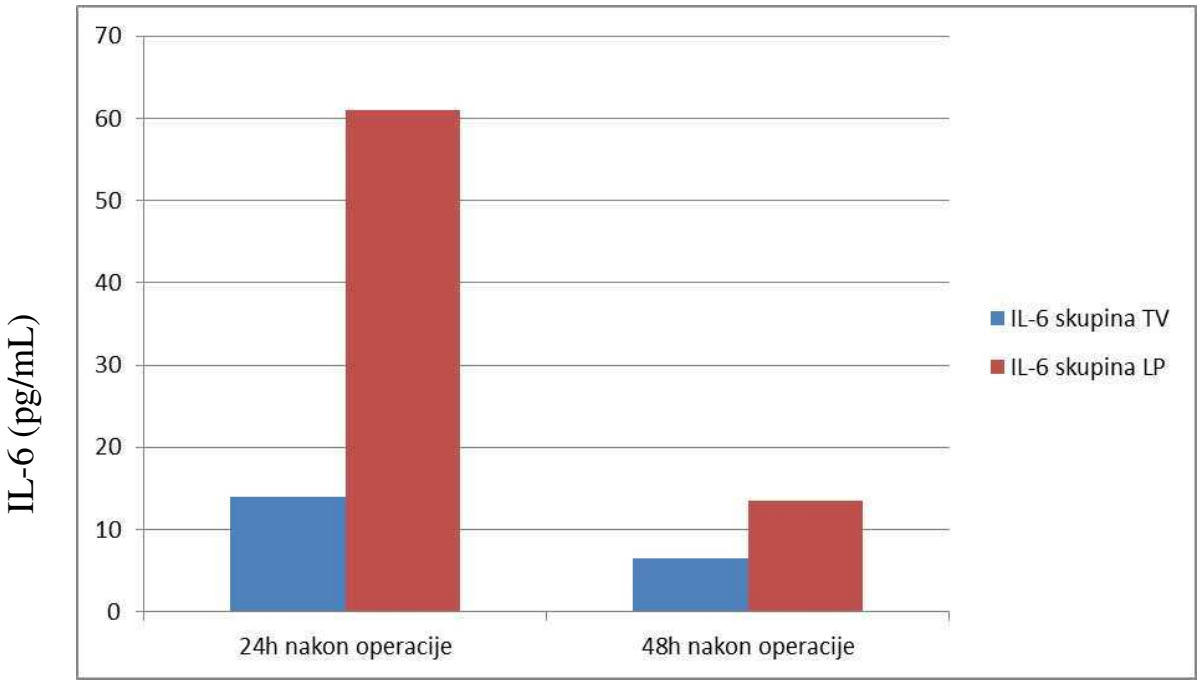
[e] IL-6 - POST-1 - usporedba IL-6 između skupina LP i TV 24 sata nakon operacije

[f] IL-6 - POST-2 - usporedba IL-6 između skupina LP i TV 48 sati nakon operacije

Koncentracija IL-6 u serumu je iznosila 2,80±1,79 pg/mL u skupini LP i 3,13±1,43 pg/mL u skupini TV 24 sata prije operacije (p=0,18) *(Tablica 7).*

Koncentracija IL-6 u serumu je iznosila 60,94±125,00 pg/mL u skupini LP i 13,91±15,65 pg/mL u skupini TV 24 sata nakon operacije (p=0,16) *(Tablica 7, Slika 11).*

Koncentracija IL-6 u serumu je iznosila 13,50±12,66 pg/mL u skupini LP i 6,52±4,30 pg/mL u skupini TV 48 sata nakon operacije (p=0,20) *(Tablica 7, Slika 11).*



Slika 11. Serumske koncentracije IL-6 u dvije skupine - 24 i 48 sati nakon operacije

Dvije skupine, LP i TV, statistički su uspoređene i u 3 mjerenja koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i broja leukocita (L) u serumu: 24 sata prije operacije, 24 i 48 sata nakon operacije. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama CRP-a i leukocita u serumu između dvije skupine niti u jednom vremenskom intervalu *(Tablica 8).*

Tablica 8. Ispitivanje značajnosti razlika u CRP i L između laparoskopske i transvaginalne skupine korištenjem Mann Whitney U testa.

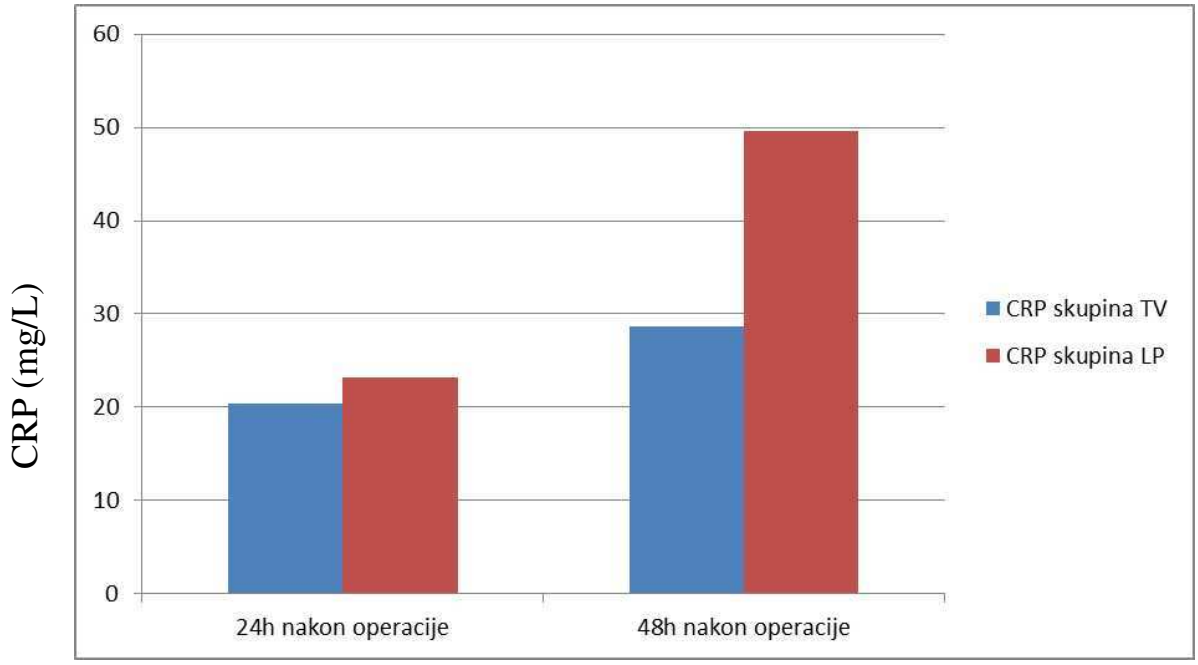
	U[a]	Z[b]	p[c]
CRP-PRE	95,50	0,51	**0,61**
CRP-POST-1	102,00	-0,23	**0,82**
CRP-POST-2	78,00	-1,25	**0,21**
LEUKOCITI-PRE	81,00	1,12	**0,26**
LEUKOCITI-POST-1	79,00	1,21	**0,23**
LEUKOCITI-POST-2	95,00	0,53	**0,60**

[a, b] U i Z - testne vrijednosti; [c] p - razina značajnosti.
PRE - usporedba IL-6 između skupina LP i TV 24 sata prije operacije
POST-1 - usporedba IL-6 između skupina LP i TV 24 sata nakon operacije
POST-2 - usporedba IL-6 između skupina LP i TV 48 sati nakon operacije

Koncentracija CRP-a u serumu bila je 2,20±1,88 mg/L u skupini LP i 16,82±50,79 mg/L u skupini TV 24 sata prije operacije (p=0,61) *(Tablica 8).*

Koncentracija CRP-a u serumu bila je 23,19±28,67 mg/L u skupini LP i 20,37±32,97 mg/L u skupini TV 24 sata nakon operacije (p=0,82) *(Tablica 8, Slika 12).*

Koncentracija CRP-a u serumu bila je 49,56±61,72 mg/L u skupini LP i 28,68±44,84 mg/L u skupini TV 48 sata nakon operacije (p=0,21) *(Tablica 8, Slika 12).*

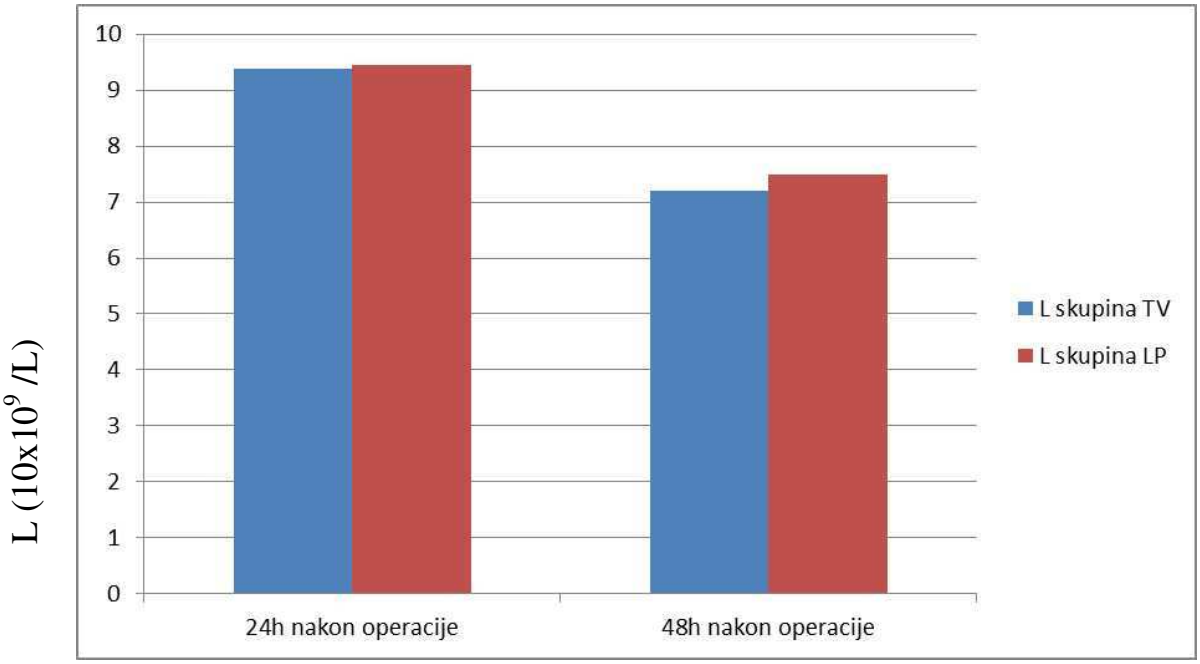


Slika 12. Serumske koncentracije CRP-a u dvije skupine - 24 i 48 sata nakon operacije

Broj leukocita u serumu iznosio je 6,29±1,82 x 10^9 /L u skupini LP i 7,13±1,50 x 10^9/L u skupini TV 24 sata prije operacije (p=0,26) *(Tablica 8).*

Broj leukocita u serumu iznosio je 9,45±3,15 x 10^9/L u skupini LP i 9,38±2,25 x 10^9/L u skupini TV 24 sata nakon operacije (p=0,23) (*Tablica 8, Slika 13*).

Broj leukocita u serumu iznosio je 7,48±2,52 x 10^9/L u skupini LP i 7,19±1,84 x 10^9/L u skupini TV 48 sata nakon operacije (p=0,60) *(Tablica 8, Slika 13).*



Slika 13. Broj leukocita u serumu u dvije skupine - 24 i 48 sata nakon operacije

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazali su niže serumske koncentracije upalnih parametara interleukina-6 i C-reaktivnog proteina te manji broj leukocita u laparoskopski asistiranoj transvaginalnoj kolecistektomiji u udnosu na laparoskopsku kolecistektomiju s pomoću triju troakara. Ipak, te razlike nisu bile statistički značajne. To bi se djelomično moglo objasniti dinamikom promjene koncentracija IL-6. Naime, IL-6 karakterizira brzi odgovor na traumu. U ovom je istraživanju mjeren 24 sata nakon i 48 sati nakon operacije pa je moguće da su maksimalne vrijednosti koncentracija nastupile ranije od vremena u kojem su one mjerene u našoj studiji. To potvrđuje i studija iz 2012. godine u kojoj su Silveira i suradnici uspoređivali serumske koncentracije IL-6 nakon otvorene i laparoskopske kolecistektomije, a statistički značajno niže koncentracije IL-6 pronašli su 12 sati nakon operacije u pacijenata kod kojih je učinjena laparoskopska kolecistektomija (75).

U dostupnoj literaturi nismo pronašli istraživanje koje je uspoređivalo serumske koncentracije interleukina-6 u laparoskopskoj kolecistektomiji s pomoću triju troakara i laparoskopski asistiranoj transvaginalnoj kolecistektomiji. Objavljeno je nekoliko studija na životinjama koje su uspoređivale koncentracije IL-6 u NOTES transvaginalnoj kolecistektomiji i konvencionalnoj laparoskopskoj kolecistektomiji. Fan sa suradnicima 2009. godine radi istraživanje na svinjama, a dobiveni rezultati usporedivi su s dobivenim u našoj studiji: serumske koncentracije IL-6 su niže u transvaginalnoj skupini, ali bez statistički značajne razlike (76). Godine 2012. objavljena je studija u kojoj su uspoređivane koncentracije TNF-α, IL-6 i CRP kod svinja koje su podvrgnute laparoskopskoj, otvorenoj i NOTES transvaginalnoj kolecistektomiji. Koncentracije mjerenih upalnih parametara bile su značajno niže kod svinja koje su podvrgnute NOTES transvaginalnoj kolecistektomiji u odnosu na ostala dva zahvata (77).

Naša studija je pokazala da je serumska koncentracija CRP-a niža kod pacijentica u kojih je učinjena laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija, iako ta razlika nije statistički značajna. Naši rezultati se slažu s rezultatima studije iz 2015. godine koja je mjerila serumske koncentracije CRP-a kod ove dvije tehnike. Rezultati te studije također pokazuju niže vrijednosti CRP-a kod pacijentica u kojih je učinjena laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija, međutim, njihove rezultate prati statistička značajnost (78).

U našem istraživanju smo pokazali da je broj leukocita niži kod pacijentica u kojih je učinjena laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija, ali također nije bilo statističke značajnosti. Naši rezultati se slažu s rezultatima studije objavljene 2015. godine u kojoj je broj leukocita također niži kod laparoskopski asistirane transvaginalne kolecistektomije, također bez statističke značajnosti (78).

Niz studija potvrđuje da je laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija u svrhu liječenja žučnih kamenaca sigurna i učinkovita metoda (79). U prospektivnoj studiji objavljenoj 2015. godine dobiveni su rezultati koji su pokazali da su poslijeoperacijske komplikacije i razina boli drugog i desetog poslijeoperacijskog dana značajno niže kod laparoskopski asistirane transvaginalne kolecistektomije u odnosu na laparoskopsku kolecistektomiju s pomoću triju troakara (34). Xu i suradnici 2013. godine rade studiju u kojoj dolazi do sličnih rezultata. Pokazao je da su poslijeoperacijska bol i korištenje analgetika značajno niži kod laparoskopski asistirane transvaginalne kolecistektomije (80). Bulian i suradnici u svojoj studiji pokazuju da se pacijentice kod kojih je učinjena laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija brže vraćaju svakodnevnim aktivnostima dok studija iz 2013. godine navodi da su pacijentice operirane tim zahvatom zadovoljnije estetskim izgledom (81,82).

Zaključno možemo reći da je laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija sigurna metoda u liječenju žučnih kamenaca u kojoj je upalni odgovor manji nego u laparoskopskoj kolecistektomiji s pomoću triju troakara. Ipak, potrebna su klinička istraživanja na većem broju pacijenata kako bi se detaljno ispitali svi parametri stresnog odgovora na pojedini minimalno invazivni kirurški zahvat.

6. ZAKLJUČAK

Naše istraživanje je pokazalo da su razine upalnih parametara interleukina-6 i C-reaktivnog proteina kao i broj leukocita niži u laparoskopski asistiranoj transvaginalnoj kolecistektomiji u odnosu na laparoskopsku kolecistektomiju s pomoću triju troakara, ali bez statističke značajnosti.

7. LITERATURA

1. Škegro M. Kirurgija žučnog sustava. U: Šoša T, i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. str. 551-63.
2. Krmpotić - Nemanić J, Marušić A. Probavni sustav. U: Krmpotić - Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 339-40.
3. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb:Medicinska naklada; 2011.
4. Štulhofer M. Kirurgija probavnog sustava. Zagreb:Medicinska naklada; 1999.
5. Opačić M, Rustemović N. Bolesti bilijarnoga sustava. U: Vrhovac B, i sur. Interna medicina Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 879-85.
6. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012;6(2):172-87.
7. Center SA. Diseases of the gallbladder and biliary tree. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2009;39(3):543-98.
8. Steven MS. Acute calculous cholecystitis. N Engl J Med. 2008;358;2804-11.
9. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(6):981-96.
10. Diehl AK. Symptoms of gallstone disease. Baillieres Clin Gastroenterol. 1992;6(4):635-57.
11. Nayak L, Menias CO, Gayer G. Dropped gallstones: spectrum of imaging findings, complications and diagnostic pitfalls. Br J Radiol. 2013;86(1028):20120588.
12. Chauvin KL, O'Leary JP. Carl Langenbuch and the first cholecystectomy. Am Surg. 1995 Aug; 61(8):746-47.
13. Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. N Engl J Med. 2015;373:357-65.
14. McAneny D. Open cholecystectomy. Surg Clin North Am. 2008;88(6):1273-94
15. Visser BC, Parks RW, Garden OJ. Open cholecystectomy in the laparoendoscopic era. Am J Surg. 2008;195(1):108-14.
16. Townsend CM. Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice. 17. izd. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
17. Velanovich V. Laparoscopic vs open surgery. A preliminary comparison of quality-of-life outcomes. Surgical Endoscopy. 2000;14:16-21.
18. Perko Z, i sur. Endoskopska kirurgija - Instrumenti i oprema. Split: Knjigotisak; 2001.
19. Simopoulos C, Polychronidis A, Botaitis S, Perente S, Pitiakoudis M. Laparoscopic cholecystectomy in obese patients. Obes Surg. 2005;15(2):243-46.

20. Gupta SK, Shukla VK. Silent gallstones: a therapeutic dilemma. Trop Gastroenterol. 2004;25(2):65-68.
21. Steinert R, Nestler G, Sagynaliev E, Müller J, Lippert H, Reymond MA. Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. J Surg Oncol. 2006;93(8):682-89.
22. Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, Aretxabala X, Gómez A, i sur. Laparoscopic cholecystectomy makes difficult the analysis of gallbladder mucosa. Morphometric study. Rev Med Chil. 1994;122(9):1015-20.
23. Hsieh CH. Laparoscopic cholecystectomy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2003;13(1):5-9.
24. Curro G, Baccarani U, Adani G, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in patients with mild cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. Transplant Proc. 2007;39(5):1471-73.
25. Kuy S, Roman SA, Sosa JA. Outcomes Following Cholecystectomy in Pregnant and Non-Pregnant Women in the United States. Surgery. 2009;146(2):358-66.
26. Kiviluoto T, Sirén J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. Lancet. 1998; 351(9099):321-25.
27. Kwon YJ, Ahn BK, Park HK, Lee KS, Lee KG. What is the optimal time for laparoscopic cholecystectomy in gallbladder empyema?. Surg Endosc. 2013;27(10):3776-80.
28. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Trocar site hernia. Arch Surg. 2004;139(11):1248-56.
29. Nguyen NT, Perez RV, Fleming N, Rivers R, Wolfe BM: Effect of prolonged pneumoperitoneum on intraoperative urine output during laparoscopic gastric bypass. J Am Coll Surg. 2002;195(4):476-83.
30. Gutt C, Oniu T, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Kraus T, i sur. Circulatory and Respiratory Complications of Carbon Dioxide Insufflation. Dig Surg. 2004;21:95-105.
31. Zhou PH, Liu FL, Yao LQ, Qin XY. Endoscopic diagnosis and treatment of post-cholecystectomy syndrome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2003;2(1):117-20.
32. Moore MJ, Bennett CL. The learning curve for laparoscopic cholecystectomy. The Southern Surgeons Club. Am J Surg. 1995;170(1):55-9.
33. Tzovaras G, Fafoulakis F, Pratsas K, Georgopoulou S, Stamatiou G, Hatzitheofilou C. Spinal vs general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: interim analysis of a controlled randomized trial. Arch Surg. 2008;143(5):497-01.
34. Bulian DR, Knuth J, Cerasani N, Sauerwald A, Lefering R, Heiss MM. Transvaginal/Transumbilical Hybrid—NOTES—Versus 3-Trocar Needlescopic

Cholecystectomy: Short-term Results of a Randomized Clinical Trial. Ann Surg. 2015;261(3):451-58.

35. Zornig C, Emmermann A, Waldenfels HA. Laparoscopic cholecystectomy without visible scar: combined transvaginal and transumbilical approach. Endoscopy. 2007;39:913-15.
36. Haribhakti SP, Mistry JH. Techniques of laparoscopic cholecystectomy: Nomenclature and selection. Journal of Minimal Access Surgery. 2015;11(2):113-18.
37. Hunter JG. Avoidance of bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg. 1991 Jul. 162(1):71-76.
38. Strasberg SM. Biliary injury in laparoscopic surgery: part 2. Changing the culture of cholecystectomy. J Am Coll Surg. 2005;201(4):604-11.
39. Sodergren MH, Clark J, Athanasiou T, Teare J, Yang GZ, Darzi A. Natural orifice translumenal endoscopic surgery: critical appraisal of applications in clinical practice. Surg Endosc. 2009;23(4):680-87.
40. Bulian DR, Knuth J, Cerasani N, Lange J, Ströhlein MA, Sauerwald A, i sur. Transvaginal hybrid NOTES cholecystectomy-results of a randomized clinical trial after 6 months. Langenbecks Arch Surg. 2014;399(6):717-24.
41. Zorrón R, Filgueiras M, Maggioni LC, Pombo L, Lopes Carvalho G, Lacerda Oliveira A. NOTES. Transvaginal cholecystectomy: report of the first case. Surg Innov. 2007;14(4):279-83.
42. Hensel M, Schernikau U, Schmidt A, Arlt G. Comparison between Transvaginal and Laparoscopic Cholecystectomy - A Retrospective Case-Control Study. Zentralbl Chir. 2012;137(1):48-54.
43. Barajas-Gamboa JS, Jacobsen GR. Transvaginal Hybrid NOTES Cholecystectomy: Current Techniques and Advantages. Curr Surg Rep. 2013;1:214-19.
44. Hosono S, Osaka H. Minilaparoscopic versus conventional laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2007;17:191-99.
45. Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC. Endoscopic transgastric abdominal exploration and organ resection: initial experience in a porcine model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:892-96.
46. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, i sur. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. Gastrointest Endosc. 2004;60:114-17.

47. Jagannath SB, Kantsevoy SV, Vaughn CA, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ, i sur. Peroral transgastric endoscopic ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. Gastrointest Endosc. 2005;61:449-53.
48. Swanstrom LL, Kozarek R, Pasricha PJ, Gross S, Birkett D, Par PO, i sur. Development of a new access device for transgastric surgery. J Gastrointest Surg. 2005;9:1129-36.
49. Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E. Pilot study of transesophageal endoscopic epicardial coagulation by submucosal endoscopy with the mucosal flap safety valve technique (with videos). Gastrointest Endosc. 2008;67:497.
50. Rao GV, Reddy DN. Transgastric appendectomy in humans. Presented: 45th Annual Congress of the Society of Gastrointestinal Endoscopy of the India (2004), and World Congress of Gastroenterology; September 2006; Montreal, Canada.
51. Hazey JW, Narula VK, Renton DB. Natural-orifice transgastric endoscopic peritoneoscopy in humans: initial clinical trial. Surg Endosc. 2008;22(1):16-20.
52. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery. White paper October 2005. Gastrointest Endosc. 2006;63:199-203.
53. Kraljević J. Transluminalna endoskopska kirurgija kroz prirodne tjelesne otvore (N.O.T.E.S.): Eksperimentalni modeli i mogućnosti kliničke primjene. Diplomski rad. Medicinski fakultet Split; 2005.
54. Clavijo R, Ribal MJ, Sotelo R, Fernández G, Alcaraz A. NOTES, hybrid NOTES, NOTES-assisted kidney surgery: what has been achieved so far?. Arch Esp Urol. 2012;65(3):399-06.
55. Clark MP, Qayed ES, Kooby DA, Maithel SK, Willingham FF. Natural orifice translumenal endoscopic surgery in humans: a review. Minim Invasive Surg. 2012;2012:189296.
56. Horgan S, Cullen JP, Talamini MA, Mintz Y, Ferreres A, Jacobsen GR, i sur. Natural orifice surgery: initial clinical experience. Surg Endosc. 2009;23:1512-18.
57. Gordts S, Watrelot A, Campo R, Brosens I. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy. Fertil Steril. 2001;76(6):1238-41.
58. Mokate T, Wright C, Mander T. Hysterectomy and sexual function. J Br Menopause Soc. 2006;12(4):153-57.
59. Wood SG, Solomon D, Panait L, Bell RL, Duffy AJ, Roberts KE. Transvaginal cholecystectomy: effect on quality of life and female sexual function. JAMA Surg. 2013;148(5):435-38.

60. Donatsky AM, Jørgensen LN, Meisner S, Vilmann P, Rosenberg J. Sexual function after transvaginal cholecystectomy: a systematic review. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2014;24(4):290-95.
61. Horgan S, Meireles OR, Jacobsen GR. Broad clinical utilization of NOTES: Is it safe?. Surg Endosc. 2013;27:1872-80.
62. Nijhawan S, Barajas-Gamboa JS, Majid S. NOTES transvaginal hybrid cholecystectomy: the United States human experience. Surg Endosc. 2013;27:514-17.
63. Barajas-Gamboa JS, Coker AM, Cheverie J. Transvaginal organ extraction: potential for broad clinical application. Surg Endosc. 2013;27(S1):281.
64. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000;85(1):109-17.
65. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 2004;4(5):144-47.
66. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, i sur. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg. 1995;221(4):372-80.
67. Akinyemi OO, Magbagbeola JA. Metabolic response to anaesthesia and prostatectomy in Nigerians. Changes in plasma cortisol and blood sugar. Afr J Med Med Sci. 1982;11:47-51.
68. Cuthbertson DP. Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. Q J Med. 1932; 233-46.
69. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. Surgery. 2000;127(2):117-26.
70. Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. Trends Immunol. 2012;33(11):571-77.
71. Dijk WC, Verbrugh HA, van Rijswijk RE, Vos A, Verhoef J. Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients. Surgery 1982;92:21-29.
72. Leung KL, Lai PB, Ho RL. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. Ann Surg 2000;231: 506-11.
73. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today. 1994;15(2):74-80.
74. Crockett-Torabi E, Ward PA. The role of leukocytes in tissue injury. Eur J Anaesthesiol. 1996;13(3):235-46.

75. Silveira FP, Nicoluzzi JE, Sacuedo NS, Silveira F, Nicollelli GM, Maranhao BS. Evaluation of serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. Rev Col Bras Cir. 2012;39(1):33-40.
76. Fan JK, Tong DK, HO DW, Luk J, Law WL, Law S. Systemic Inflammatory Response After Natural Orifice Translumenal Surgery: Transvaginal Cholecystectomy in a Porcine Model. JSLS. 2009;13(1):9-13.
77. Vieira JP, Linhares MM, Caetano EM, Moura RM, Asseituno V, Fuzyi R, i sur. Evaluation of the clinical and inflammatory responses in exclusively NOTES transvaginal cholecystectomy versus laparoscopic routes: an experimental study in swine. Surg Endosc. 2012;26(11):3232-44.
78. Bulian DR, Knuth J, Lehmann KS, Sauerwald A, Heiss MM. Systematic analysis of the safety and benefits of transvaginal hybrid-NOTES cholecystectomy. World J Gastroenterol. 2015;21(38):10915-25.
79. Forgione A, Maggioni D, Sansonna F, Ferrari C, Lernia S, Citterio D, i sur. Transvaginal Endoscopic Cholecystectomy in Human Beings: Preliminary Results. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2008;18:345-51.
80. Xu B, Zheng WY, Ge HY, Wang LW, Song ZS, He B. Transvaginal cholecystectomy vs conventional laparoscopic cholecystectomy for gallbladder disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(17):5393-406.
81. Bulian DR, Trump L, Knuth J, Cerasani N, Heiss MM. Long-term results of transvaginal/transumbilical versus classical laparoscopic cholecystectomy-an analysis of 88 patients. Langenbecks Arch Surg. 2013;398:571-79.
82. Bulian DR, Trump L, Knuth J, Siegel R, Sauerwald A, Ströhlein MA, i sur. Less pain after transvaginal/transumbilical cholecystectomy than after the classical laparoscopic technique: short-term results of a matched-cohort study. Surg Endosc. 2013;27(2):580-86.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Razvoj novih tehnika minimalno invazivne kirurgije poput NOTES i hibridnih NOTES zahvata dodatno smanjuje traumu i ozljedu tkiva jer se za ulazak u tjelesne prostore koriste prirodni tjelesni otvori. Cilj ovog istraživanja je usporediti razinu stresnog odgovora u laparoskopskoj kolecistektomiji s pomoću triju troakara i laparoskopski asistiranoj transvaginalnoj kolecistektomiji mjerenjem razine upalnih parametara: interleukina-6 (IL-6), C-reaktivnog proteina (CRP) i leukocita (L).

ISPITANICI I METODE: Ovo je prospektivna, longitudinalna, kontrolirana studija u koju su uključene pacijentice operirane u Klinici za abdominalnu kirurgiju KBC-a Split u razdoblju od prosinca 2013. godine do studenog 2015. godine. U studiji je analizirano 30 pacijentica: 18 pacijentica kod kojih je učinjena laparoskopska kolecistektomija s pomoću triju troakara - skupina LP, i 12 pacijentica kod kojih je učinjena laparoskopski asistirana transvaginalna kolecistektomija - skupina TV. Pacijenticama u obe skupine su mjerene serumske koncentracije interleukina-6 (IL-6), C-reaktivnog proteina (CRP) i leukocita (L) u 3 vremenska intervala: 24 sata prije operacije, 24 sata nakon i 48 sati nakon operacije.

REZULTATI: Dobiveni su rezultati u kojima nije bilo značajne razlike u serumskim koncentracijama upalnih parametara IL-6, CRP i L između skupina LP i TV u nijednom vremenskom intervalu u kojemu su mjerene.
Koncentracija IL-6 u serumu je iznosila 60,94±125,00 pg/mL u skupini LP i 13,91±15,65 pg/mL u skupini TV 24 sata nakon operacije (p=0,16) te 13,50±12,66 pg/mL u skupini LP i 6,52±4,30 pg/mL u skupini TV 48 sata nakon operacije (p=0,20).
Koncentracija CRP-a u serumu bila je 23,19±28,67mg/L u skupini LP i 20,37±32,97 mg/L u skupini TV 24 sata nakon operacije (p=0,82) te 49,56±61,72 mg/L u skupini LP i 28,68±44,84 mg/L u skupini TV 48 sata nakon operacije (p=0,21).
Broj leukocita u serumu je iznosio 9,45±3,15 x 10^9/L u skupini LP i 9,38±2,25 x 10^9/L u skupini TV 24 sata nakon operacije (p=0,23) te 7,48±2,52 x 10^9/L u skupini LP i 7,19±1,84 x 10^9/L u skupini TV 48 sata nakon operacije (p=0,60).

ZAKLJUČAK: Naše istraživanje je pokazalo da su razine upalnih parametara interleukina-6 i C-reaktivnog proteina kao i broj leukocita niži u laparoskopski asistiranoj transvaginalnoj kolecistektomiji u odnosu na laparoskopsku kolecistektomiju s pomoću triju troakara, ali bez statističke značajnosti.

9. SUMMARY

COMPARISON OF THREE-PORT LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY WITH LAPAROSCOPIC ASSISTED TRANSVAGINAL CHOLECYSTECTOMY.

OBJECTIVE: The development of new techniques of minimal invasive surgery such as NOTES and hybrid NOTES even more reduces trauma and tissue injury. The aim of this study is to compare the stress response in three-port laparoscopic cholecystectomy with laparoscopic assisted transvaginal cholecystectomy by measuring levels of inflammatory parameters: interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and leukocyte (L).

PATIENTS AND METHODS: This is a prospective, longitudinal, controlled study that includes patients operated in the Department of Abdominal Surgery KBC Split in the period from December 2013 to November 2015. The study analyzed 30 patients: 18 patients underwent three-port laparoscopic cholecystectomy - group LP and 12 patients underwent laparoscopic assisted transvaginal cholecystectomy - group TV. Interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and leukocyte (L) were measured in all patients 24 hours prior to surgery, 24 hours after and 48 hours after surgery.

RESULTS: No significant differences in serum inflammatory parameters of IL-6, CRP and L was found between groups LP and TV in any period of time in which they were measured.
The concentration of IL-6 in serum was 60.94 ± 125.00 pg / mL in group LP and 13.91 ± 15.65 pg / mL in group TV 24 hours after surgery ($p = 0.16$) and 13.50 ± 12.66 pg / mL in group LP and 6.52 ± 4.30 pg / mL in group TV 48 hours after surgery ($p = 0.20$).
The concentration of CRP in serum was 23.19 ± 28.67mg / L in Group LP and 20.37 ± 32.97 mg / L in the group TV 24 hours after surgery ($p = 0.82$), and 49.56 ± 61.72 mg / L in group LP and 28.68 ± 44.84 mg / L in the group TV 48 hours after surgery ($p = 0.21$).
The leukocyte count in serum was 9.45 ± 3.15 x 10^9/L in group LP and 9.38 ± 2.25 x 10^9/L in the group TV 24 hours after surgery ($p = 0.23$) and 7.48 ± 2.52 x 10^9/L in group LP and 7.19 ± 1.84 x 10^9/L in a group of TV 48 hours after surgery ($p = 0.60$).

CONCLUSION: Our study has shown that levels of inflammatory parameters interleukin-6 and C-reactive protein and leukocyte count were lower in laparoscopic assisted transvaginal cholecystectomy compared to three-port laparoscopic cholecystectomy, but without statistical significance.

.

10. ŽIVOTOPIS

ANTONIO KRIŠTO

Datum rođenja: 06.05.1991.
Mjesto rođenja: Split, Hrvatska
Državljanstvo: Hrvatsko
Adresa stanovanja: Petra Krešimira IV 48, 21210 Solin
Mobitel: +385 97 777 1023
E-mail adresa: antoniokristo@gmail.com

OBRAZOVANJE

1998. – 2001. Osnovna škola „Ostrog“, Kaštel Lukšić
2001. – 2006. Osnovna škola „Don Frane Bulić“, Solin
2006. – 2010. Prirodoslovno – matematička gimnazija (MIOC), Split
2010. – 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu - doktor medicine

NAGRADE

2007. – 2010. Dobitnik stipendije Grada Solina u kategoriji izvrsnih učenika srednjih škola
2011. – 2016. Dobitnik stipendije Grada Solina u kategoriji izvrsnih studenata

ZNANJA I KOMPETENCIJE

Strani jezici:

- Engleski – C1 razina
- Njemački – A2 + razina
- Talijanski – B1 razina

- Vozačka dozvola B kategorije
- Smisao za organizaciju stečeno kroz organiziranje raznih društvenih događanja
- Iskustvo u vođenju timova stečeno kroz aktivno bavljenje sportom
- Vješto baratanje Microsoft Office™ alatima (MS Word, MS PowerPoint, MS Excel)
- Programiranje