

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dušan D. Micić

**INSULINSKA REZISTENCIJA I
PARAMETRI INFLAMATORNOG
ODGOVORA TOKOM ABDOMINALNIH
HIRURŠKIH INTERVENCIJA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

BELGRADE UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

Dušan D. Micić

**INSULIN RESISTANCE AND
INFLAMMATORY RESPONSE
FOLLOWING ABDOMINAL SURGERY**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor:

Akademik Prof. dr Nebojša Lalić, redovni profesor, katedra Interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Vladimir Đukić, redovni profesor, katedra hirurgije sa anesteziologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beograd

Članovi komisije:

Prof. dr Ana Šijački, redovni profesor, katedra hirurgije sa anesteziologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Aleksandra Jotić, vandredni profesor, katedra interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Zoran Hajduković, vandredni profesor, katedra interne medicine, Medicinski fakultet VMA

Datum odbrane: _____

Zahvaljujem se mentoru Akademiku Nebojši Laliću i komentoru Prof. Vladimiru Đukiću za pomoć i korisne sugestije prilikom izrade doktorske disertacije, Dr Pharm Sci Sanji Stanković za pomoć pri izradi i interpretaciji laboratorijskih rezultata i Prof. dr Goranu Trajkoviću za pomoć u statističkoj obradi dobijenih rezultata.

Zahvaljujem se kolegama i sestrama sa odeljenja Hirurgije I, Klinike za urgentnu hirurgiju, Urgentnog centra KCS na pomoći pri prikupljanju uzoraka krvi za laboratorijske analize.

Zahvaljujem se mojoj porodici za bezrezervnu podršku tokom izrade disertacije.

INSULINSKA REZISTENCIJA I PARAMETRI INFLAMATORNOG ODGOVORA TOKOM ABDOMINALNIH HIRURŠKIH INTERVENCIJA

Sažetak

Uvod: Pojava prolazne i vremenski ograničene insulinske rezistencije tokom hirurškog zahvata je povezana sa vrstom operacije kao i sa veličinom povrede tkiva. Cilj naše studije je bio da procenimo insulinsku rezistenciju merenu matematičkim modelom HOMA-IR i faktore inflamacije IL-6, TNF- α i CRP-a pre i posle laparoskopske i otvorene holecistektomije i otvorene rekonstrukcije ingvinalnih kila tokom sedmodnevenog praćenja, kao i ispitivanje prediktivne vrednosti preoperativnog odnosa neutrofila i limfocita u proceni težine bolesti kod bolesnika sa holecistitisom i njegove eventualne povezanosti sa stepenom insulinske senzitivnosti..

Metode: Istraživanje koje je sprovedeno po tipu ne-randomizovane prospektivne studije obuhvatilo je 192 bolesnika sa kamenom u žučnoj kesi (operisanih primenom otvorene ili laparoskopske holecistektomije) ili sa ingvinalnom kilom (operisanih otvoreno metodom) koji su operisani na Klinici za Urgentnu hirurgiju Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije u toku sprovođenja studije. Glukoza, insulin, CRP, IL-6, TNF- α , Le, Ly i Ne su određivani pre operacije (0 dan) i 1., 3. i 7. dan posle operacije.

Rezultati: Veće vrednosti indeksa HOMA-IR su nađene kod pacijenata nakon otvorene operacije žučne kese u poređenju sa laparoskopskom operacijom u trećem postoperativnom danu. ($p=0,036$). HOMA-IR je bio značajno veći nakon otvorene rekonstrukcije kila u poređenju sa grupom nakon laparoskopske operacije žučne kese prvog postoperativnog dana ($p=0,045$). Vrednost CRP je bila značajno veća u prvom postoperativnom danu kod bolesnika nakon otvorene operacije žučne kese u odnosu na laparoskopsku operaciju ($p=0,046$). IL-6 se značajno povećao 1. i 3.dana u odnosu na 0.dan ($p<0,0005$) u grupi nakon laparoskopske operacije žučne kese i nakon otvorene rekonstrukcije kile. Povećanje IL-6 je bilo statistički značajno veće 1.postoperativnog dana nakon otvorene operacije kile u odnosu na laparoskopsku operaciju žučne kese ($p=0,044$). Pozitivna korelacija između CRP i HOMA-IR ($r=0,46$; $p=0,025$) i između IL-6 i HOMA-IR ($r=0,44$; $p=0,030$) postojala je u grupi sa otvorenim rekonstrukcijom kila prvog dana. Grupa ispitanika sa visokim NLR imala je znatno češće težak

holecistitis ($p < 0,0001$) i značajno veći nivo CRP i broj leukocita ($p < 0,0001$). Vrednost NLR od 4,18 može predvideti težak holecistitis. Pokazana je značajna povezanost preoperativnog NLR i HOMA-IR prvog postoperativnog dana ($r = 0,254$, $p = 0,030$).

Zaključak: Utvrđeno je značajno povećanje perioperativne insulinske rezistencije procenjeno primenom indeksa HOMA-IR kod bolesnika nakon otvorenih operacija žučne kese i kile u poređenju sa laparoskopskim operacijama žučne kese. Pozitivna korelacija između CRP-a i IL-6 sa HOMA-IR u grupi bolesnika koji su operisani zbog kile otvorenom metodom prvog postoperativnog dana ukazuje na mogući uticaj ovih medijatora na oštećenje insulinske senzitivnosti. Preoperativni odnos neutrofila i limfocita kod bolesnika koji se spremaju za operaciju žučne kese zbog holecistitisa mogao bi da bude koristan pokazatelj težine upale. Ustanovljena korelacija između preoperativnog NLR sa HOMA-IR u prvom postoperativnom danu ukazuje na mogućnost korišćenja ovog indeksa u predviđanju poremećaja insulinske senzitivnosti sa mogućim postoperativnim komplikacijama. Naše istraživanje je pokazalo manje oštećenje insulinske senzitivnosti i manji porast parametara inflamacije kod laparoskopske holecistektomije u odnosu na otvorenu operaciju žučne kese i otvorenu operaciju preponske kile.

Ključne reči: HOMA-IR, CRP, IL-6, TNF- α , laparoskopska holecistektomija, otvorena holecistektomija, otvorena rekonstrukcija kila

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Endokrinologija

INSULIN RESISTANCE AND INFLAMMATORY RESPONSE FOLLOWING ABDOMINAL SURGERY

Abstract

Introduction: The development of transient and temporal insulin resistance after surgical intervention is associated with the type and magnitude of operation and tissue injury. The aim of our study was to evaluate insulin resistance assessed by homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and inflammation factors IL-6, TNF- α and CRP before and after laparoscopic and open cholecystectomy and open hernia repair during seven days follow-up, as well as the predictive value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) to assess the severity of cholecystitis and its possible association with the degree of insulin resistance.

Methods: a non-randomized prospective study included 192 patients with stones in gallbladder (treated with laparoscopic or open cholecystectomy) and inguinal hernia repair treated with open method. Study was conducted at Clinic for emergency surgery, Emergency center, Clinical Center of Serbia during the course of the investigation.

Results: Significantly higher values of HOMA-IR were found in patients with open cholecystectomy in comparison with patients with laparoscopic cholecystectomy on third postoperative day ($p=0.036$). HOMA-IR was significantly higher after open hernia repair in comparison with laparoscopic cholecystectomy at first postoperative day ($p=0.045$). CRP was significantly higher in patients after open cholecystectomy in comparison with patients with laparoscopic cholecystectomy, at day one ($p=0.046$). Statistically higher values of IL-6 were found at day 1 and 3 in comparison with day 0 in group with laparoscopic cholecystectomy and in group with open hernia repair ($p<0.0005$). IL-6 was significantly higher at day 1 after open hernia repair in comparison with laparoscopic cholecystectomy ($p=0.044$). Positive correlation between CRP and HOMA-IR ($r=0.46$; $p=0.025$) and between IL-6 and HOMA-IR ($r=0.44$; $p=0.030$) was found at day one in group with open hernia repair. More severe cholecystitis was found among patients in high NLR group ($p<0.0001$) and higher level of CRP and white blood cells counts (WBC) ($p<0.0001$). The NLR of 4.18 could predict severe cholecystitis. Significant correlation between preoperative NLR and HOMA-IR values at first postoperative day was established ($r=0.254$, $p=0.030$).

Conclusions: There was significant increase in perioperative insulin resistance expressed by HOMA-IR in patients with open cholecystectomy and open hernia repair in comparison with laparoscopic cholecystectomy. Positive correlation between CRP and IL-6 with HOMA-IR were found in patients with open hernia repair at day 0, indicating possible impact of these mediators on insulin sensitivity impairment. Preoperative NLR in patients prepared for cholecystectomy due to cholecystitis could be useful predictor of severity of inflammation. The established correlation between preoperative NLR with HOMA-IR in the first postoperative day indicates the possible use of this index for prediction of insulin sensitivity impairment with consecutive postoperative complications. Our study demonstrated less damage in insulin sensitivity and a smaller increase in parameters of inflammation in the course of laparoscopic cholecystectomy in comparison to open gallbladder operation and open inguinal hernia repair.

Key words: HOMA-IR, CRP, IL-6, TNF- α , laparoscopic cholecystectomy, open cholecystectomy, open hernia repair

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Endocrinology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Metaboličke promene u odgovoru na povredu.....	3
1.2 Insulin.....	6
1.3 Akutna insulinska rezistencija i stres dijabetes	8
1.4 Postoperativna insulinska rezistencija.....	11
1.5 Gladovanje u hirurškom stresu.....	13
1.6 Od preoperativnog gladovanja do preoperativnog peroralnog ordiniranja ugljenih hidrata.....	14
1.7 Inflamacija u hirurškom stresu	17
1.8 Citokini.....	18
1.9 Faktor nekroze tumora α - TNF- α	20
1.10 Interleukin 6	21
1.11 C reaktivni protein (CRP).....	24
1.12 Najčešće abdominalne operacije i odgovor na stres.....	26
1.13 Lečenje kalkuloze žučne kese	27
1.14 Kile	30
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA:.....	32
3. METODOLOGIJA	33
3.1 Tip studije, mesto i vreme istraživanja.....	33
3.2 Ispitanici	33
3.3 Prikupljanje podataka- anketiranje.....	34
3.4 Antropometrijska merenja, klinička i laboratorijska ispitivanja	34
3.5 Statistička analiza.....	35

4. REZULTATI.....	37
4.1 Promene insulinske rezistencije i parametara inflamacije nakon laparoscopske i otvorene holecistektomije.....	37
4.2 Promene insulinske rezistencije i parametara inflamacije nakon otvorene holecistektomije i otvorene rekonstrukcije preponske kile	51
4.3 Promene insulinske rezistencije i parametara inflamacije nakon laparoscopske holecistektomije i otvorene rekonstrukcije preponske kile	62
4.4 Određivanje prognostičke vrednosti preoperativnog odnosa neutrofila i limfocita za predviđanje teškog holecistitisa i povezanost sa parametrima inflamacije i insulinskom rezistencijom.....	81
5. DISKUSIJA.....	90
6. ZAKLJUČCI	108
7. LITERATURA.....	110

1. UVOD

Hirurška trauma je najčešća vrsta traume u zapadnom svetu. Istorijski gledano, hirurgija je smatrana granom medicine koja se bavi dijagnozom i lečenjem bolesti, povreda i deformiteta ručnim i instrumentalnim sredstvima. Danas se obimne hirurške procedure vrše i kod starijih i bolesnijih pacijenata, a zahtevi za optimalnim ishodom su povećani. Sa metaboličke tačke gledišta operacija se smatra kombinacijom više faktora, uključujući anesteziju, lekove, traumu tkiva, gubitak krvi i promene temperature (Barton RN., 1987). Svaki od ovih faktora dovodi do promena u hemodinamskom, metaboličkom i imunološkom odgovoru pacijenata u postoperativnom periodu. Zajedno, oni proizvode postoperativni stresni odgovor. Čelije imunog sistema posreduju u početnom inflamatornom odgovoru koji je praćen kompenzatornim antiinflamatornim odgovorom. U antiinflamatornom odgovoru posreduju ćelije adaptivnog imunog sistema, koji ako se ne kontroliše može predisponirati domaćina na razne postoperativne septičke komplikacije. Zaštitni imunitet organizma zavisi od odgovarajuće ravnoteže citokina, kao i interakcije makrofaga. Hirurška trauma – indukovana imunološka disfunkcija, rezultat je poremećaja mehanizma homeostaze (Naqvi S.E.H. i sar., 2017).

Stres je definisan kao fizičko stanje ugrožene homeostaze. Homeostaza se ponovo uspostavlja u sadejstvu fiziološkog odgovora organizma i okoline. Ove promene su obično adaptivne i poboljšavaju šanse pojedinca za preživljavanje. Organizam takođe aktivira sile zadržavanja tokom stresa kako bi sprečio prekomerni odziv centralne i periferne komponente sistema stresa. Balans između ovih snaga je od suštinskog značaja za uspešnu adaptaciju. Ako različiti elementi odgovora na stres nisu ograničeni, adaptivne promene mogu postati prekomerne, produžene i mogu doprineti razvoju bolesti. U slučaju maladaptivnosti ne postižu se zdrava stabilna stanja. Centralni putevi za prilagođavanje domaćina akutnim izazovima funkcionišu tako što mobilišu energetske supstrate, obezbeđujući kardiovaskularnu i hemodinamsku kompenzaciju, povećavajući svesnost i doprinose odbrambenoj funkciji i popravljanju tkiva domaćina (Chrousos G.P., 1998).

Stresni odgovor na operaciju obuhvata niz hormonalnih promena započetih neuronskom aktivacijom osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (Desborough J.P., 2000). Hipotalamo-hipofizna-nadbubrežna osovina je jedan od fizioloških medijatora stresa. Pretpostavlja se da hipotalamus kontroliše promene koje se javljaju u cirkulišućim hormonima kao rezultat stresa, uključujući povećanje proizvodnje humanog hormona rasta, kortizola i prolaktina. Prethodne studije su pokazale da se nivoi različitih hipofiznih i nadbubrežnih hormona povećavaju nakon hirurške procedure. Čak su promene u njihovim nivoima često korišćene za upoređivanje stresnog odgovora nakon različitih operacija (Akhtar K. i sar., 1998). Ukupan metabolički efekat zavisen je od katabolizma uskladištene energije. Veličina i trajanje stresnog odgovora su srazmerni hirurškoj proceduri i razvoju komplikacija. Druge promene koje javljaju nakon operacije je povećana produkcija citokina koja se aktivira lokalno kao odgovor tkiva na povredu (Desborough J.P., 2000).

Razvoj kataboličkog stanja nakon hirurške intervencije uslovljen je privremenim gubitkom osetljivosti tkiva na cirkulišuće nivoe insulina, najmoćnijeg anaboličkog hormona (Burton D. i sar., 2004; Desborough J.P., 2000). Tokom poslednjih decenija, istovremeni razvoj akutne insulinske rezistencije i hiperglikemije posle operacije identifikovan je kao negativni nezavisni prediktor ishoda i dužine bolničkog lečenja, bez obzira na preoperativnu glikoregulaciju. Pokazano je da je veličina postoperativnog smanjenja osetljivosti na insulin vezana za stepen hirurške traume i da smanjenje osetljivosti na insulin traje 2-3 nedelje nakon nekomplikovane elektivne abdominalne operacije (Baban B. i sar., 2015; Sato H. i sar., 2010; Thorell A. i sar., 1999; Nygren J. i sar., 1997). Primarno mesto insulinske rezistencije nakon operacije je skeletni mišić u kome se inhibiše neoksidativno i oksidativno preuzimanje glukoze (Brandi L.S. i sar., 1993; Nygren J. i sar., 1997; Zareba K. i sar., 2011). Kataboličko stanje povezano sa uništavanjem mišićnog tkiva i smanjenjem skladištenja energije produžuje vreme oporavka. Brži oporavak posle operacije postiže se eliminacijom negativnih metaboličkih efekata sa smanjenjem kataboličkog odgovora i održavanjem metaboličke ravnoteže što je pre moguće. Iz ovih razloga, nutritivna podrška u perioperativnom periodu je od suštinskog značaja za lečenje (Simsek T. i sar., 2014). Stepem i trajanje postoperativne insulinske rezistencije se odnosi na obim hirurške intervencije, koncentracije steroidnih hormona, pre svega kortizola, nakon operacije ali

i sistemskog inflamatornog odgovora (Thorell A. i sar., 1999; Lehrke M. i sar., 2008; Thorell A. i sar., 1996). Prethodna istraživanja ukazuju da tokom i nakon operacije postoji unakrsni odgovor između proinflamatornih citokina i postojanja insulinskog odgovora u mišićima (Jiang Y. i sar., 2012; Witasp A. i sar., 2009). Izgleda da su ćelijske patofiziološke promene slične onima koje su uočene u stanjima hronične insulinske rezistencije, kao što su metabolički sindrom i dijabetes mellitus tip 2, koji su povezani sa hroničnim zapaljenjem niskog stepena, mitohondrijalnom disfunkcijom i povećanom produkcijom reaktivnih vrsta kiseonika, ali osnovni mehanizmi nisu još uvek u potpunosti razumljivi (Hanh R.G. i sar., 2013; Hotamisligil G.S. i sar., 2006; Houstis N. i sar., 2006).

1.1 Metaboličke promene u odgovoru na povredu

Odgovor na traumu uključuje različite endokrine, metaboličke i imunološke promene (Simsek T. i sar., 2014). Metaboličke promene nakon ozbiljnih povreda su deo dobro očuvanog fiziološkog odgovora čiji je cilj povećanje šansi za preživljavanje. Postizanje prioriteta celokupnog tela i distribucije hranljivih materija se menja nakon fizičke traume, sa potencijalnom naknadnom pojavom infekcije i nemogućnošću uzimanja hrane. Metabolički odgovor na operaciju ili druge vidove traume podrazumeva povećanje metabolizma do stanja hipermetabolizma, što podrazumeva povećanje oksidativnih procesa, ubrzanje kataboličkih reakcija što rezultira povećanom razgradnjom glikogena, masti i proteina. U perioperativnom periodu nivo insulina u plazmi je često povišen, nivo glukoze u krvi se takođe povećava, dok se odnos insulin/glukoza smanjuje, a rezultat toga je povećanje glukoneogeneze. Ulogu u smanjenju odnosa glukoza/insulin ima i oslobađanje stresnih hormona, kao što su kateholamini, kortizol i glukagon, kao i oslobađanje citokina od strane povređenih tkiva (Nygren J. i sar., 2006). Telo odgovara na traumu tahikardijom, povećanom upotrebom kiseonika, povećanjem respiratorne brzine, telesne temperature i negativnog azotnog bilansa, odnosno katabolizmom. Cuthbertson je kod pacijenata sa traumom u ranoj fazi pokazao karakterističan odgovor organizma koji troši proteine i masti kao rezultat hipermetabolizma i štiti telesne tečnosti i elektrolite (Cuthbertson

D.P., 1942). U cilju definisanja ovog opšteg zapaljenskog procesa uveden je pojam: sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS). Predložen je zajednički put koji se može primeniti na sva katabolička stanja, s obzirom da je metabolički odgovor sličan i u infektivnim i neinfektivnim uslovima (Simsek T. i sar., 2014).

Efekti stresnih hormona kao što su kortizol, glukagon i injekcija epinefrina kod zdravih dobrovoljaca tokom 74-časovnog perioda, kako bi se postigle koncentracije slične kao kod pacijenata koji su operisani, pokazali su značajan hipermetabolizam, negativan bilans azota, intoleranciju glukoze, otpornost na insulin i leukocitozu. Svi ovi pokazatelji ukazuju na značajnu ulogu stresnih hormona u metaboličkom odgovoru na operaciju (Bessey P.Q. i sar., 1984). Slično tome, kod pacijenata sa opekotinama pokazana je povezanost između hipermetaboličkog odgovora nastalog usled opekotina i povećane sekrecije kateholamina. U nekim studijama takođe zabeležena je pozitivna korelacija između težine povrede i koncentracije kateholamina i dopamina u plazmi, usled povećane aktivnosti simpatikusa (Ljungqvist O., 2009).

Metabolički odgovor na operaciju započinje neurogeni stimulus sa mesta povrede, koji igra ključnu ulogu u metaboličkom odgovoru na operaciju, dok stresni hormoni igraju ključnu ulogu u širenju odgovora. Međutim, ćelijski i molekularni mehanizmi koji dovode do promena u korišćenju supstrata i postoperativne insulinske rezistencije kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji nisu dobro definisani. Promene u metabolizmu su povezane s promenama u telesnoj temperaturi i u srčanoj frekvenciji. Povećanje energetskeg metabolizma u postoperativnom periodu za 15-30% potvrđeno je u mnogim studijama (Simsek T. i sar., 2014).

Metabolički odgovor na traumu kod ljudi je podeljen u tri faze: 1. *Ebb* faza ili smanjene brzine metabolizma u ranoj fazi šoka; 2. *Flow* faza (Faza protoka) ili katabolička faza (Cuthbertson D.P., 1942); 3. Anabolička faza.

Ebb faza razvija se u prvih sat vremena nakon povrede i traje 24-48 sati. Karakteriše je rekonstrukcija normalne tkivne perfuzije i naponi za zaštitu homeostaze. U ovoj fazi je smanjena ukupna telesna energija i izlučivanje azota urinom, porast kateholamina i kortizola. U *Ebb* fazi postoje poremećaji hemodinamike (hipotenzija) usled smanjenja efektivne cirkulacione zapremine. Inicijalnu *Ebb* fazu karakteriše hipoperfuzija tkiva,

periferna vazokonstrikcija i smanjena metabolička aktivnost tokom prvih sati nakon povrede (Cuthbertson D.P., 1942). Ako je metabolički odgovor dovoljno jak da započne zapaljenski proces, može izazvati kaskadu događaja koji dovode do daljih povreda drugih organa. Posttraumatska stresna hiperglikemija koja je prisutna u ebb fazi je inicijalno rezultat poboljšane hepatične glikogenolize, a kasnije posledica povećane proizvodnje glukoze u kombinaciji sa smanjenom upotrebom u perifernim tkivima.

Flow faza se može definisati kao reakcija “sve ili ništa”. To znači da protok substrata treba da bude dovoljno veliki za reakciju “uzmi ili trči”. Iako je ovaj odgovor neophodan za preživljavanje u kratkom roku, ako potraje tokom dužeg vremenskog perioda (2-7 dana) dovodi do oštećenja tela. Kao rezultat ovog dugotrajnog odgovora, uništava se masno tkivo, potom koža i druga tkiva. *Flow* faza je rana katabolička reakcija koja obezbeđuje kompenzovan odgovor na traumu. U ovoj fazi, metabolički odgovor je direktno povezan sa snabdevanjem energentima i proteinskim suspcratima kako bi se zaštitio oporavak oštećenih tkiva i funkcionisanje vitalnih organa (Simsek T. i sar., 2014).

U ranoj kataboličkoj fazi, uglavnom su kateholamini (adrenalin) odgovorni za povećanje proizvodnje i potrošnju energije. U postoperativnom periodu upotreba glukoze je smanjena zbog insulinske rezistencije, uz povećanje triglicerida i slobodnih masnih kiselina, zbog povećane sekrecije kateholamina. Katabolički efekti se obično razvijaju u perifernim tkivima kao što su mišići, masno tkivo i koža, što je bitno za kreiranje neophodnog odgovora za zarastanje rana. Amino-kiseline igraju glavnu ulogu u ne samo sintezi proteina akutne faze, koja je veoma važna, već i kod zarastanja rana i uspešnog oporavka od bolesti. Anabolička faza je kasni period *flow* faze (Simsek T. i sar., 2014).

Prelazak iz kataboličkog u anaboličko stanje, u ranoj fazi anaboličke faze zavisi od jačine povrede. Ova promena se javlja približno 3-8 dana nakon nekomplikovane elektivne operacije, međutim nakon teške traume i sepse ponekad je potrebno i nekoliko nedelja. Rana anabolička faza može potrajati nekoliko nedelja pa i nekoliko meseci u zavisnosti od adekvatnog snabdevanja hranom i kapacitetima za skladištenje proteina. Pozitivni azotni bilans obezbeđuje povećanje sinteze proteina i brzo i

progresivno povećanje težine i mišićne snage. Kasna anabolička faza je završna faza perioda oporavka i karakteriše se postepenim oporavkom telesnih proteina i masti i normalizacijom pozitivnog azotnog bilansa nakon što se prekine metabolički odgovor na traumu, što može potrajati nekoliko nedelja do nekoliko meseci nakon ozbiljnih povreda (Simsek T. i sar., 2014).

1.2 Insulin

Insulin je ključni anabolički hormon koji reguliše metabolizam ugljenih hidrata, lipida i proteina. Obično se izlučuje kao odgovor na hiperglikemiju izazvanu primenom glukoze (Burton D. i sar., 2004). Glavni fiziološki uticaj insulina je u regulaciji upotrebe hranljivih materija i intermedijarnom metabolizmu koji se javlja u postprandijalnom stanju kada dolazi do različitog porasta vrednosti glukoze u plazmi što izaziva sekreciju insulina (Barazzoni R. i sar., 2018). Insulin stimuliše unošenje glukoze u tkiva osetljiva na insulin, kao što su jetra, mišići i masno tkivo i potiskuje endogenu proizvodnju glukoze u jetri. U jetri i mišićima, insulin podstiče sintezu glikogena aktivacijom enzima glikogen sintaze, povećava sintezu i uzimanje masnih kiselina, aktivacijom acetil-CoA karboksilaze i inhibicijom otpuštanja slobodnih masnih kiselina putem inaktivacije hormona osetljive lipaze. Ser Edward Schafer, koji je bio profesor fiziologije u Edinburgu je imenovao insulin i objasnio njegovo delovanje. On je to učinio u knjizi, *The Endocrine Organs*, baziranu na seriji predavanja koja je održao u Kaliforniji 1913 godine (Sonksen P. i sar., 2000). Insulin je otkriven 8 godina kasnije, 1921 godine od strane Kanadskih istraživača Banting-a i Best-a (Rosenfeld L., 2002), a gotovo istovremeno i od strane Rumunskog istraživača Paulescu-a koji je to i objavio u dva francuska časopisa 8 meseci ranije (Ionescu-Tirgoviste C., 1996; Ionescu-Tirgoviste C. i sar., 2017). Insulin je godinu dana kasnije ordiniran prvom pacijentu, 1922.godine. Pro-insulin je otkriven (i imenovan) 50 godina kasnije od strane George Steiner-a na Univerzitetu u Čikagu, 1967 godine (Sonksen P. i sar., 2000).

Schafer je namerno izbegavao upotrebljavanje reči hormon i upotrebljavao njemu omiljene termine “autacoid” i “chalone”. To je bio rezultat dugogodišnjeg akademskog rivaliteta sa njegovim savremenikima profesorima Baylis-om i Starling-om sa University College-a u Londonu. Oni su ranije opisali i objasnili sekretin kao prvi hormon koji je izolovan. Oni su izabrali reč “hormon” za vrstu supstance koja se luči u jednom delu telu, a ispoljava svoje delovanje u drugom. Schafer je opisao kako insulin ima i ekscitatornu i inhibitornu funkciju (Sonksen P. i sar., 2000). Kao što je Schafer i pretpostavio, insulin ima dva načina funcionisanja: ekscitatornu ulogu (autacoid) - simulisanje preuzimanje glukoze i sintezu lipida i inhibitornu (chalone) -inhibicija lipolize, glikogenolize, glukoneogeneze i ketogeneze. Ono što je manje poznato je simultana inhibitorna uloga insulina na lipolizu. Obe uloge insulina se vrše preko istog receptora na ćelijskoj membrani. Obe ove uloge su prepoznate *in vitro* kasnih 50-tih godina prošloga veka, kada je takođe pokazano da insulin stimuliše preuzimanje glukoze iz mišića pacova. Sada je dobro poznato da takozvana Schafer-ova “chalone” ili inhibitorna uloga insulina je fiziološki više značajna. Kasnije je pokazano da je njegova ekscitatorna uloga fiziološki manje važna (Sonksen P. i sar., 2000).

Pre oko 40 godina pokazano je kako se insulin može konkurentno vezati za membrane hepatocita i na taj način menjati ćelijski metabolizam, a ubrzo nakon toga je biohemijski identifikovan insulinski receptor. Sekvencioniranje gena za humani insulinski receptor 1985. godine je pokazalo da je transmembranska dimerna tirozin-kinaza, članica onoga što je sada poznato kao velika porodica receptorskih tirozin-kinaza od izuzetnog medicinskog značaja u endokrinologiji (Semple R.K., 2016).

Glukoza se transportuje preko ćelijskih membrane pomoću olakšane difuzije posredstvom nosača, od strane transportera glukoze (GLUT1, GLUT2 i GLUT4) koji različito regulišu preuzimanje glukoze u različitim tkivima. GLUT4 je izoforma u tkivima osetljiva na insulin, kao što su skeletni mišić, srčani mišić i masno tkivo. Nakon stimulacije vezivanjem insulina za njegov receptor, GLUT4 se pretvara u ćelijsku membranu kako bi se omogućilo kretanje glukoze u gradijentu koncentracije preko ćelijskih membrana (Magier Z. i sar., 2013; Semple R.K., 2016).

Istraživanja na životinjama potom su determinisala mnoge signalne događaje koji prolaze insulinskim signalom iz svog receptora na površini ćelija kako bi promenili

ćelijski metabolizam i rast. Vezivanje insulina za receptor indukuje fosforilaciju njegovih intracelularnih domena, što dovodi do regrutovanja nekoliko insulin receptornih susstrata (IRS), od kojih su najvažniji insulin receptor supstrat 1 i 2. Veliki fosfoproteini služe kao platforma koja inicira nishodne signalne puteve, među kojima su fosfatidil-inositol-3-kinaza (PI3K)/ AKT put i put MEK/ERK (ranije MAP kinaza) zaslužili najviše pažnje. Put PI3K se tradicionalno posmatrao kao ključna metabolička uloga u efektu odziva na insulin, koja je vršila kritične metaboličke aktivnosti, naročito putem AKT2, jedne od tri izoforme AKT serin-treonin kinaze koja je povećana u tkivima osetljivim na insulin (Semple R.K., 2016; Beale E.G., 2013).

U studiji koju su uradili Witasp i saradnici pokazano je da se ekspresija gena u masnom tkivu nakon elektivne hirurške intervencije odlikuje povećanjem transkripcije gena za inflamatorni odgovor i smanjenjem transkripcije signala za insulinski gen, što ukazuje da masno tkivo može da bude poprište za integraciju upalnih i metaboličkih puteva, a takođe i metaboličkih poremećaja povezanih sa operacijom (Witasp A. i sar., 2010).

1.3 Akutna insulinska rezistencija i stres dijabetes

Kod čoveka, kao i kod eksperimentalnih modela životinja, povreda bilo koje vrste, trauma, operacija, sepsa ili opekotina, uzrokuje različite metaboličke promene. Kao reakcija na povredu dolazi do povećanog prometa proteina i energije koji su adaptivni odgovori na rapidno uništenje tkiva koje je uvek prisutno. Vrlo karakteristična reakcija na povredu je i povećanje koncentracije glukoze u plazmi koje se naziva “stres dijabetesom” ili “dijabetesom povrede”. Smatra se da je u stres dijabetesu odlaganje glukoze u tkivima otežano usled prisustva različitog stepena neosetljivosti tkiva na insulin (Zareba K. i sar., 2011). 1877.godine Klod Bernar (Bernard C., 1877) je ukazao na problem poremećaja metabolizma glukoze koji se javlja u slučaju krvarenja, što je jedan od najčešćih razloga za povećanje insulinske rezistencije. Drugi uzroci povećanja mogu biti trauma i sepsa, akutna insuficijencija jetre i opekotine (Zareba K. i sar., 2011).

Weddell je 1934. godine opisao hiperglikemiju tokom i nakon operacije (Weddel AG. i sar., 1934). Većina studija govori o metaboličkom stresu kao uzročniku insulinske rezistencije (Zareba K. i sar., 2011). Thorell i saradnici su kod pacijenata koji su operisani minimalno invazivnim i klasičnim otvorenim hirurškim procedurama, primetili postoperativno povećanje insulinske rezistencije (Thorell A. i sar., 1993; Thorell A. i sar. 1994; Thorell A. i sar., 1996; Thorell A. i sar., 1999). Insulinska rezistencija se privremeno javlja kao reakcija na povredu, uključujući traumu i operaciju ali i kao odgovor na druge vrste fizičkog stresa kao što su gladovanje, bolovi i imobilizacija. Veličina insulinske rezistencije vezana je za stepen povrede ili stresa i ostaje izmenjena do nekoliko nedelja nakon većih abdominalnih operacija (Baban B. i sar., 2015). Današnja saznanja o razvoju hiperglikemije udružene sa povredom govore u prilog oslobađanja glukoze u cirkulaciju iz rezervi glikogena u jetri što predstavlja svrsishodnu reakciju organizma kojom se povećava osmolarnost seruma i na taj način vrši preraspodela tečnosti iz ćelijskog u ekstraćelijski prostor, što ima odlučujuću ulogu u ishodu oboljenja (Ljungqvist O. i sar., 1987). Slično, snižena insulinska senzitivnost je nađena kod stresa izazvanog ishemičnim moždanim udarom (Jotić A. i sar., 2013; Jotić A. i sar., 2015).

U poslednje vreme se diskutuje da li je razvoj insulinske rezistencije posle hirurške procedure koristan ili štetan po ishod cele intervencije i da li ga treba otkloniti ili lečiti (Ljungqvist O. i sar., 2002). Potrebni su različiti faktori koji stimulišu jedni druge u slučaju perioperativne insulinske rezistencije (Zareba K. i sar., 2011). U odgovoru na oštećenje izazvano hirurškom procedurom, unutar nekoliko minuta, dolazi do aktivacije neuroendokrinog i pojave inflamatornog odgovora, što ima za posledicu uvođenje organizma u stanje metaboličkog stresa (Ljungqvist O., 2010). Taj sistemski odgovor zaustavlja sve anaboličke procese, mobilizujući sve dostupne supstrate kao gorivo za stvaranje proteina akutne faze ili za zarastanje tkiva. U toj masivnoj promeni metabolizma centralnu pojavu predstavlja razvoj insulinske rezistencije. Smanjenje sekrecije insulina kao odgovor na traumu delimično je uzrokovan inhibicijom β -ćelija pankreasa pomoću α 2-adrenergičkih inhibitornih efekata kateholamina. Insulinska rezistencija do ciljnih ćelija dolazi kasnije zbog defekta u transportu preko insulinskog receptora iz čega proizilazi da perioperativni period karakteriše stanje funkcionalnog nedostatka insulina.

Za razliku od insulina, oslobađanje glukagona promovira glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri, ali preovladavaju efekti insulina. Inicijalno postoji inhibicija anabolizma proteina, a kasnije sledi, ako je odgovor na stres ozbiljan povećanje katabolizma. Katabolizam proteina je stimulisan povećanjem kortizola i citokina. Na veličinu degradacije proteina utiču i vrsta hirurģije, kao stanje uhranjenosti pacijenta. Nakon velikih abdominalni operacija može se izgubiti i do 0,5kg dnevno telesne težine, što može prouzrokovati značajan gubitak mišića i gubitak težine (Burton D. i sar., 2004).

Kod hirurģskih bolesnika stepen razvoja insulinske rezistencije je u direktnoj korelaciji sa veličinom operativnog zahvata (Thorell A. i sar., 1999; Micić D. i sar., 2016, Sato H. i sar., 2010). Nakon velikih trauma kod inače zdravih pojedinaca, masti i aminokiseline su dostupne u velikoj količini. Sa druge strane, zbog zadržavanja velikih količina vode i elektrolita radi održavanja izotonične sredine, glukoza se čuva u relativno ograničenim količinama u vidu glikogena u skeletnim mišićima (oko 400gr) i jetri (oko 100gr) (Wasserman D.H. i sar., 2008).

Uloga akutne insulinske rezistencije u kompleksnom metaboličkom odgovoru na traumu je višestruka. Uz to, povećana produkcija glukoze u jetri i smanjena upotreba glukoze u skeletnim mišićima, povećava ukupnu količinu glukoze u organizmu. Istovremeno, jetra i skeletna muskulatura dobijaju energiju od oksidacije masti što smanjuje ukupnu potrošnju glukoze. Dostupna glukoza se transportuje u tkiva zavisna od glukoze, preko neinsulinski zavisnog transporta. U ranoj fazi nakon fizičke traume, akutna insulinska rezistencija takođe smanjuje katabolizam proteina jer je potreba za prekursorima glukoneogeneze smanjena. Ove promene u distribuciji hranljivih materija verovatno imaju za cilj da podrže preživljavanje organizma posle povrede u periodu od prvih nekoliko sati i dana, nakon čega se postiže stanje oporavka ili individua umre (Baban B. i sar., 2015).

1.4 Postoperativna insulinska rezistencija

Postoji nekoliko definicija insulinske rezistencije: a) Insulinska rezistencija je stanje u kome normalna količina insulina dovodi do subnormalnog biološkog odgovora (Kahn C.R., 1978), b) kliničko stanje u kome normalne ili povišene koncentracije insulina dovode do atenuiranog biološkog odgovora (Cefalau W.T., 2001) i c) definicija zasnovana na kliničkom iskustvu po kojoj je to stanje u kome postoji potreba za primenom 200 ili više jedinica insulina dnevno da bi se postigla kontrola glikemije i prevenirala ketoza. Iako se bilo kakav poremećaj insulinskih efekata na ciljnim tkivima može označiti kao insulinska rezistencija, u kliničkoj praksi, se često identifikuje kao smanjena akcija insulina na metabolizam glukoze (Barazzoni R. i sar, 2018). Insulinska rezistencija se razvija nekoliko sati nakon početka operacije, a najizraženija je nakon završetka operacije. Insulin postiže kontrolu glikemije povećanjem preuzimanja glukoze i korišćenja prvenstveno u mišićima i masnom tkivu, kao i/ili smanjenjem endogene produkcije glukoze, uglavnom iz jetre (Baban B. i sar., 2015). Insulinska rezistencija može biti uzrokovana smanjenom osetljivošću na insulin, smanjenjem maksimalnog odgovora na insulin ili kombinacijom oba. Molekularni mehanizmi koji su u osnovi ovih različitih oblika insulinske rezistencije mogu biti različiti. Pokazano je da insulinska rezistencija utiče na različite signalne puteve insulina (Desborough J.P., 2000). Insulinska rezistencija je povezana sa smanjenim unosom i oksidacijom glukoze u ćelijama iako postoje visoke koncentracije insulina i glukoze u krvi (Tewari N. i sar., 2015). Insulinska rezistencija je važna u metabolizmu glukoze i podrazumeva da se samo i minimalna količine glukoze može povući iz ekstracelularne tečnosti kao odgovor na bilo koju sekreciju insulina. Ako se razvija rezistencija na insulin, kao kod dijabetesa tipa 2, čak i visok nivo sekrecije insulina nije dovoljan da održi koncentraciju glukoze u plazmi u normalnom opsegu (Beale E.G., 2013). Insulinska rezistencija se smatra negativnom pojavom u postoperativnom periodu (Hahn R.G. i sar., 2013).

Različite metode su korišćene za otkrivanje perioperativnih promena osetljivosti insulina. Od jednostavnih metoda zasnovanih na vrednostima glukoze u plazmi nakon gladovanja kao što su HOMA-IR i QUICKI, sve do komplikovanijeg modela (iv GTT sa čestim uzorkovanjem glukoze i insulina) do zlatnog standarda za određivanje insulinske osetljivosti kao što je hiperinsulinemijski euglikemijski klamp (Ljunggren S.I. i sar., 2014). Insulinska rezistencija se najčešće određuje uz pomoć homeostaznog matematičkog modela, HOMA-IR, a insulinska senzitivnost pomoću hiperinsulinemijskog euglikemijskog klampa. Korišćenjem ovih metoda određuje se biološki efekat insulina na kontrolu homeostaze glukoze u organizmu (Micić D. i sar., 2016). HOMA-IR se često koristi u svakodnevnoj praksi zbog svoje pogodnosti (Fujino H. i sar., 2013). Ranije se HOMA-IR metoda koristila kao alternativa klampu, u studijama indukovane insulinske rezistencije (Baban B. i sar., 2015). Imajući u vidu da je metoda klampa komplikovana, skupa i neodgovarajuća za velike studije, primena modela HOMA-IR predložena je kao jednostvna i jeftina alternativa sofisticiranijim tehnikama u proceni in vivo osetljivosti na insulin kod ljudi (Bonora E. i sar., 2000). Na osnovu iskustva istraživača i metoda koje su koristili ponuđeni su različiti predlozi, od toga da su statističke jednostavne metode pogodne za kliničke studije, do toga da je metoda klampa superiornija od svih ostalih i da meri promene u insulinskoj osetljivosti (Baban B i sar., 2015; Muniyappa R. i sar., 2008). Ranije je predloženo da se HOMA-IR može koristiti za procenu efekata tretmana (Wallace TM. i sar., 2004). Vulfson i saradnici su još pre 30 godina pokazali da postoperativno davanje glukoze nema nikakav uticaj na korekciju azotnih materija, dok davanje iste količine glukoze sa insulinom za normalizaciju nivoa glukoze dovodi do normalizacije nivoa uree kod traumatizovanih pacijenata (Woolfson AMJ. i sar., 1979). Ovi podaci ukazuju na to da insulinska rezistencija ima ključnu ulogu u metabolizmu u postoperativnom toku i da prevazilaženje rezistencije na insulin može da ima korisne metaboličke efekte (Ljungqvist O. i sar., 2000; Micić D. i sar., 2016). Promena akutne insulinske rezistencije nakon elektivne hirurške operacije direktno je povezana sa vrstom i veličinom operacije i obimom povrede tkiva (Thorell A. i sar., 1993; Thorell A. i sar., 1994; Thorell A. i sar., 1996; Thorell A. i sar., 1999). Ovo stanje metabolizma je privremeno i traje, sa velikim individualnim varijacijama, najmanje 5 dana nakon nekomplikovane otvorene holecistektomije, posle čega se, sa oporavkom pacijenta,

insulinska senzitivnost normalizuje (Thorell A. i sar., 1994). Dosadašnja iskustva su pokazala da insulinska senzitivnost može biti pogoršana i do 90% i da te promene mogu trajati do 7 dana, čak i posle umerenog hirurškog stresa. Nedavno urađene studije su pokazale da bolesnici koji tokom perioperativnog perioda razviju veći stepen insulinske rezistencije i inflamacije imaju teže i ozbiljnije komplikacije i zahtevaju duži vremenski period za oporavak. Trenutno još uvek nisu dovoljno razjašnjeni razlozi zašto neki bolesnici postanu više insulin rezistentni u odnosu na neke druge, iako su i jedni i drugi podvrgnuti istoj vrsti hirurške intervencije (Thorell A. i sar., 1999).

U odgovoru na oštećenje izazvano hirurškom procedurom, unutar nekoliko minuta, dolazi do aktivacije neuroendokrinog i pojave inflamatornog odgovora, što ima za posledicu uvođenje organizma u stanje metaboličkog stresa (Ljungqvist O., 2010). Taj sistemski odgovor zaustavlja sve anaboličke procese, mobilišući sve dostupne supstrate kao gorivo za stvaranje proteina akutne faze ili za zarastanje tkiva. U toj masivnoj promeni metabolizma centralnu pojavu predstavlja razvoj insulinske rezistencije (Micić D. i sar., 2016). Tokom prvog postoperativnog dana pokazalo se da je insulinska rezistencija čisto perifernog porekla ili da uključuje i hepatično i periferno tkivo, pri čemu su metaboličke promene najizraženije u skeletnim mišićima, dok se insulinska rezistencija u jetri dešava tokom narednih dana (Soop M. i sar., 2004).

Opšti zaključak je da uklanjanje neokisidisanе glukoze postaje ozbiljno inhibisano i praktično ne reaguje na egzogenu infuziju insulina posle operacije, dok su stope oksidacije glukoze ili neizmenjene ili smanjene sa istovremenim povećanjem stopa oksidacije masti i povećane količine slobodnih masnih kiselina u plazmi, što ukazuje na povećanu lipolizu uz smanjenu reakciju masnog tkiva na insulin (Soop M. i sar., 2004).

1.5 Gladovanje u hirurškom stresu

Faktori kao što su imobilizacija i pothranjenost, mogu da budu od značaja u modulaciji katabolizma nakon hirurške traume (Thorell A. i sar., 1996). Insulinska rezistencija se može javiti preoperativno kao odgovor organizma na gladovanje. Naime, u situacijama

kada je smanjen unos hrane, insulinska rezistencija se razvija kako bi osigurala ograničene zalihe ugljenih hidrata koje se koriste u glukozo-zavisnim tkivima kao što je mozak. To prouzrokuje da tkiva osjetljiva na insulin koriste masti umesto glukoze kao izvor energije. Pacijenti koji se pripremaju za neku od abdominalnih operacija često imaju ograničenja u unosu hrane zbog bolova u trbuhu, tumora ili nekog vida upale, čime se povećavaju energetske potrebe organizma, a sam period pripreme za operaciju zahteva redukciju unosa hrane.

1.6 Od preoperativnog gladovanja do preoperativnog peroralnog ordiniranja ugljenih hidrata

Tradicija preoperativnog gladovanja potiče iz doba kada je opšta anestezija uvedena sredinom 19.veka. Manje od godinu dana nakon otkrivanja anestetičkih efekata, 1848.godine prvi zabeleženi smrtni ishod nakon inhalacione anestezije hloformom se dogodio kod 15-godišnje devojčice za vreme uklanjanja prstena. Iako uzrok njene smrti nije bio jasan, o čemu se kasnije dosta raspravljalo, na autopsiji je nađen želudac ispunjen hranom i znaci plućne aspiracije. Posle toga, predloženo je preoperativno gladovanje kako bi se izbegla aspiracija vezana za anesteziju i aspiracija pluća želudačnom kiselinom (Maltby J.R., 2006). Dogma preoperativnog gladovanja nakon ponoći je primenjivana do ranih osamdesetih godina, kada je urađeno nekoliko kliničkih ispitivanja. Na osnovu podataka iz ovih ispitivanja, u Norveškoj su 1994.godine odobrene i primenjene nove nacionalne smernice, nakon čega sledi nekoliko drugih zemalja, uključujući SAD, Veliku Britaniju, Dansku i Švedsku, dozvoljavajući lagan doručak i preoperativni peroralni unos tečnosti do 6 ili 2 časa pre opšte anestezije (Soreide E. i sar., 1997; Eriksson LI. i sar., 1996). Pokazano je da prolongirano preoperativno gladovanje prouzrokuje insulinsku rezistenciju (Dock-Nascimento D.B. i sar., 2012).

U isto vreme, urađena su prva ispitivanja preoperativnog ordiniranja napitaka bogatih ugljenim hidratima za smanjenje postoperativne insulinske rezistencije, a autori su pokazali da se osjetljivost insulina značajno smanjuje nakon elektivne otvorene

holecistektomije (Ljungqvist O. i sar., 1994; Thorell A. i sar., 1996). Pića bogata ugljenim hidratima su od tada razvijana i testirana za sigurnu ingestiju do 2h pre početka operacije (Nygren J. i sar., 1995) i to primenom velike doze od 800ml (100gr ugljenih hidrata) veće pre operacije i manje doze od 400ml (50gr ugljenih hidrata) neposredno pre operacije (Weimann A. i sar., 2006). Ovaj režim ordiniranja ugljenih hidrata neposredno pre operacije dovodi do smanjenja razvoja periferne insulinske rezistencije prvog postoperativnog dana nakon kolorektalne operacije u poređenju sa pacijentima koji su gladovali preko noći, bez ikakvog uticaja na hepatičnu insulinsku senzitivnost (Nygren J. i sar., 1999). Na osnovu podataka o indirektnoj kalorimetriji, autori su zaključili da je poboljšana osetljivost na insulin usled boljeg održavanja oksidacije glukoze (Nygren J. i sar., 1998). Isti rezultati su pronađeni kada je ispitivan efekat napitka na razvoj insulinske rezistencije nakon ortopedске intervencije (Soop M. i sar., 2001). Soop i saradnici su pokazali da preoperativna primena pića bogatih ugljenim hidratima i laparoskopske procedure atenuiraju metaboličke i fiziološke promene i da ove metode treba primenjivati u preoperativnim protokolima pripreme pacijenata za operaciju kako bi se smanjio morbiditet i ubrzao oporavak (Soop M. i sar., 2007). Međutim, kao što ističu neki autori, nije se moglo dokazati da je uticaj pića bogatih ugljenim hidratima bio presudan kod otpornosti insulina izazvanog hirurģijom, odnosno, postojala je mogućnost i da je dolazilo do poboljšanja osetljivosti na insulin nezavisno od hirurģke traume (Svanfeldt M. i sar., 2005). Nedavno je pokazano značajno smanjenje koncentracije IL-6, jednog od najjaćih prediktora postoperativne insulinske rezistencije (Lehrke M. i sar., 2008), zajedno sa atenuiranim razvojem insulinske rezistencije kod pacijenata sa preoperativnim ordiniranjem pića bogatih ugljenim hidratima, do trećeg dana nakon elektivnih abdominalnih operacija (Vigano J. i sar., 2012). Kod pacijenata koji su pripremani za laparoskopsku operaciju žučne kese, preoperativno ordiniranje pića bogatih ugljenim hidratima koje sadrži glutamine i antioksidante, pokazalo je da se smanjuje intraoperativna koncentracija slobodnih masnih kiselina (FFA) i mRNA ekspresija metalotionina 1A, indikatora oksidativnog stresa, u skeletnim mišićima (Awad S. i sar., 2010). U evaluaciji efekta preoperativnog gladovanja na insulinsku rezistenciju nakon laparoskopske holecistektomije, pokazano je da je HOMA-IR indeks bio viši kod bolesnika koji su konvencionalno gladovali u odnosu na bolesnike koji su imali unos tećnosti obogaćene ugljenim hidratima dva sata

pre hirurške intervencije, iz čega je zaključeno da skraćivanje perioda preoperativnog gladovanja i unos tečnosti obogaćene ugljenim hidratima pred operativni zahvat snižava postoperativnu insulinsku rezistenciju i organski odgovor na traumu (Ljungqvist O., 2004; Faria M.S. i sar., 2009; de Andrade Gagheggi Ravanini G. i sar., 2015).

Rutinu “ništa na usta posle ponoći” još uvek propisuje veliki broj hirurga i anesteziologa zbog zastarelih koncepata i paradigmi. Konvencionalno gladovanje može uticati na oporavak pacijenata, jer se organski odgovor na hiruršku traumu povećava produženim periodom gladovanja, a priprema creva pre kolorektalnih operacija dovodi do dehidracije i preoperativnog katabolizma (Perrone F. i sar., 2011). Postoperativno, takođe uprkos dokazima iz mnogih studija, veliki broj pacijenata ima ograničenja u uzimanju hrane i tečnosti, a i kada im je dozvoljeno da jedu, unos hrane je nedovoljan zbog nedostatka apetita, mučnine ili abdominalnih bolova (Nygren J. i sar., 2006). Pokazano je da primena insulina u postoperativnom/traumatskom periodu dovodi do normalizacije metaboličkih procesa, uključujući metabolizam masti i proteina. Korišćenje insulina kod pacijenta sa opekotinama je dovelo do bržeg zarastanja rana i smanjenja katabolizma proteina. Klinički efekti korišćenja insulina nakon operacije su povezani sa kontrolom nivoa glukoze, sprečavanjem toksičnih efekata glukoze na imuni sistem i povećanja oksidativnog stresa usled povećanog priliva glukoze u ćelije. Tako poboljšana kontrola glukoze intezivnim tretmanom insulinom u kritično obolelih je povezana sa smanjenjem inflamatornog odgovora i normalnom mitohondrijalnom strukturom nasuprot oštećenju mitohondrija kod pacijenta sa hiperglikemijom. U velikoj randomizovanoj studiji, pacijenti u intezivnoj nezi kojima je primenom insulina u infuziji smanjena glikemija na manje od 6,1mmol/L imali su znatno smanjenu smrtnost i broj komplikacija u poređenju sa pacijentima kod kojih je bio dozvoljen porast koncentracije glukoze veći od 12mmol/L (Nygren J. i sar., 2006; Micić D. i sar., 2016).

1.7 Inflamacija u hirurškom stresu

Nakon incizije, makrofagi, monociti i neutrofilii bivaju privučeni ka operativnom mestu i pokreću proizvodnju citokina (Castellheim A. i sar., 2009). Ovi citokini uključuju faktor nekroze tumora- α , interleukin 6 i interleukin 8 koji na svoj način stimulišu jetru da proizvodi protein akutne faze (npr. C-reaktivni protein). Inflamacija kao odgovor na operaciju je od suštinskog značaja, omogućava odbranu domaćina povećanjem aktivacije imunih ćelija, proliferacijom i diferencijacijom, povećanjem proizvodnje antimikrobnih agenasa i zarastanjem rana. Međutim, preovlađujuće oslobađanje pro-inflamatornih medijatora može, između ostalog, dovesti do disfunkcije endotela. Prekomerna proizvodnja azotnog oksida u interakciji s mitohondrijskom funkcijom smanjuje adenozin trifosfat i uzrokuje mitohondrijsku anergiju i ćelijsku apoptozu. Tako, kada je zapaljenski odgovor neadekvatan (tj. nekontrolisan), korisna lokalna inflamatorna reakcija može da se promeni u klinički sindrom sistemske upale i eventualno u organsku disfunkciju (Castellheim A. i sar., 2009). Klinički sindrom sistemskog zapaljenja naziva se "sindrom sistemskog inflamatornog odgovora". Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora je prisutan ako su dve ili više od sledećih komponenti abnormalne: srčana frekvencija, temperatura, broj leukocita i broj respiracija (Bone R.C. i sar., 1992). Individualni kriterijumi sistemskog inflamatornog odgovora, kao što su puls i brzina disanja, mogu biti pod uticajem neupalnih stanja. Na primer, pacijent koji ima bolove nakon operacije praćene tahipnejom i tahikardijom, zadovoljava kriterijume sindroma sistemskog inflamatornog odgovora, ali bez stvarne sistemske upale. Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora je zato manje specifičan za sistemsko zapaljenje nego upalni biomarkeri, kao što su citokini.

Hirurgija može izazvati sistemsko zapaljenje na više načina. Najčešće, inflamacija se javlja kao rezultat traume tkiva. Pored hirurške traume postoje i drugi uzroci upale. Drugi uzrok sistemske upale nakon operacije je ishemija/reperfuzija povrede. Reperfuzija nakon perioda ishemije tkiva aktivira zapaljensku i protrombogenu kaskadu i otpuštanje citokina (Kalogeris T. i sar., 2012). Nekoliko manjih studija sugerišu da postoperativne sistemske upale mogu uticati na ishod nakon većih abdominalnih intervencija (Dismopoulou I. i sar., 2007; Mokart D. i sar., 2005).

Zanimljivo je da je nedavna retrospektivna studija pokazala da je intraoperativna primena steroida povezana sa poboljšanim ishodom nakon operacije karcinoma pankreasa (Call T.R. i sar., 2015). Ovo ukazuje na to da je sistemsko zapaljenje prisutno i važno nakon većih abdominalnih procedura. Postoperativne infektivne komplikacije se najčešće vide nakon operacije. Primeri su hirurška infekcija rane, pneumonija i infekcija urinarnog trakta (Fowler V.G. i sar., 2005).

1.8 Citokini

Citokini su heterogeni glikoproteini niske molekulske težine, koji obuhvataju interleukine (IL) 1-17, interferone i TNF (tumor necrosis factor) za koje se zna da su važni u odbrani organizma, zarašćivanju rana i u drugim esencijalnim funkcijama domaćina. Oni se sintetišu u aktiviranim makrofazima, fibroblastima, endotelijalnim i glijalnim ćelijama kao odgovor na povredu tkiva, u vidu operacije ili trauma (Burton D. i sar., 2004). Pored veoma snažne autokrine, jukstakrine i parakrine regulacije, dokazana je interakcija između citokina i klasičnih hormona (imunoendokrinologija), kao i citokina i nervnog sistema (neuroimunologija). Citokinski sistem omogućava sinhronizovanu međućelijsku komunikaciju i igra ključnu ulogu u održavanju homeostatske ravnoteže organizma. Širok je spektar aktivnosti različitih citokina koji se prenose preko telesnih tečnosti i služe u međućelijskoj komunikaciji. Citokini igraju važnu ulogu u posredovanju imuniteta i u upalama delujući na površinske receptore ciljnih ćelija (Burton D. i sar., 2004). Molekularno kloniranje gena za citokine i karakterizacija njihovih rekombinantnih produkata pokazale su da su citokini generalno plejotropni i da imaju uzajamno sinergističke, preklapajuće i antagonističke efekte. Pojedini citokini mogu da reaguju sa različitim tipovima ćelija (preko receptora) i obrnuto, pojedine ćelije imaju receptore za različite citokine i tako međusobno reaguju sa više citokina. Citokini započinju svoju aktivnost vezujući se za specifične receptore na površini ciljnih ćelija. Za biološke efekte citokina je veoma važno da jedan citokin može delovati i kao pozitivan i kao negativan signal u zavisnosti od tipa i diferencijalnosti ćelija na koju deluje. Različiti citokini preko različitih receptora izazivaju gotovo identične biološke odgovore, a mogu uticati na

bliske i udaljene događaje. Istovremeno sa aktiviranjem proinflamatorne citokinske kaskade, inflamatorni stimuli aktiviraju stvaranje specifičnih citokin-neutrališućih molekula i antiinflamatornih citokina koji mogu modifikovati inflamatorni odgovor domaćina. U koordinaciji inflamatornog procesa na samom početku citokine kaskade prouzrokovane različitim stimulusima, stvaraju se i sekretuju prvo tzv. rani ili proksimalni citokini, kao što su TNF- α i IL-1 β . Oni su glavni medijatori biološkog odgovora na bakterijske lipopolisaharide i mnoge druge infektivne stimulse, prouzrokujući brojne proinflamatorne odgovore kao što su povećanje temperature, pospanost, anoreksija, mobilizacija i aktivacija polimorfonuklearnih leukocita, indukcija ciklooksigenaznih i lipooksigenaznih enzima, povećanje ekspresije adhezivnih molekula, aktiviranje B ćelija, T ćelija i NK ćelija, kao i stimulacija produkcije drugih citokina. Oba ova medijatora povećavaju ekspresiju mnogih tipova gena, verovatno aktivacijom faktora transkripcije, a u hroničnoj proliferativnoj fazi inflamacije aktiviraju osteoblaste i osteoklaste, indukuju kolagenazu i proliferaciju fibroblasta. Proksimalni citokini stimulišu stvaranje poznih ili distalnih citokina kao što su to IL-6 i IL-8. Iako uloga distalnih citokina nije kompletno definisana, izgleda da oni inteziviraju i održavaju inflamatorni odgovor i da imaju ulogu u reparaciji tkiva (Cavillion J.M. i sar., 2003). Povezanost citokina i metaboličkog odgovora na traumu, posebno na razvoj insulinske rezistencije, nije dovoljno istražena.

Aktivacija sistema citokina je važan deo akutnog odgovora na stimulus kao što je hirurška trauma. Inflamatorni odgovor posredovan citokinima može biti jedan od molekularnih okidača za metabolički odgovor na operaciju. Studije su pokazale da lokalni citokini nastaju na mestu hirurške traume, na rani ali i u udaljenim organima kao što su jetra, creva i skeletni mišići. Citokini stimulišu važne medijatore kao što su faktor aktivacije trombocita, slobodni radikali kiseonika, metaboliti azotnog oksida i arahidonske kiseline, koji deluju direktno na ćelije i indirektno na promenu regionalnog krvotoka. Pokazano je da se serumski nivoi IL-6, IL-8 i stimulišućeg faktora granulocitne kolonije (G-CSF) povećavaju nakon operacije i koreliraju sa veličinom hirurškog stresa (Yahara N. i sar., 2002). Takođe je pokazano da su postoperativni nivoi inflamatornih citokina u serumu niži kod laparoskopskih operacija nego kod konvencionalnih otvorenih hirurških procedura (Bellon J.M. i sar., 1997). Pored toga, visoki nivoi IL-6 i IL-8 su detektovani u eksudatu iz peritonealne tečnosti

nakon abdominalnih operacija, što ukazuje na to da su citokini proizvedeni u abdominalnoj šupljini glavni izvor serumskih citokina. Nedavno je pokazano da i mezotelijalne ćelije iz peritoneuma luče razne citokine. Zbog toga je sasvim moguće da peritonealne mezotelijalne ćelije učestvuju u inflamatornom odgovoru tokom abdominalnih operacija i da je razlika u stepenu hirurškog stresa između laparoskopske i otvorene procedure možda posledica proizvodnje inflamatornih citokina od strane peritonealnih ćelija (Yahara N. i sar., 2002). Oslobođanje citokina je smanjeno u minimalno invazivnim hirurškim procedurama kao što su laparoskopske tehnike koje vode bržem oporavku i kraćoj hospitalizaciji (Burton D. i sar., 2004).

1.9 Faktor nekroze tumora α - TNF- α

Faktor nekroze tumora α (TNF- α), moćan proinflamatorni citokin, otkriven je kao cirkulišući faktor koji može da uzrokuje nekrozu tumora. Glavna uloga je u sistemsjoj inflamaciji je da reguliše akutnu fazu zapaljenja. TNF- α je primarni medijator inflamacije koji učestvuje u velikom broju infektivnih i neinfektivnih inflamatornih bolesti. Spada u endogene pirogene i indukuje apoptozu, groznicu i inhibiciju tumorogeneze (Akhtar K. i sar., 1998). Ovaj 17 kDa protein se primarno stvara u mononuklearnim fagocitima ali i u polimorfonuklearima, T i B limfocitima, fibroblastima, mast ćelijama, ćelijama ovarijuma, tumorskim ćelijama, glatkim mišićnim ćelijama i slično (Akhtar K. i sar., 1998). Pored TNF- α (poznat i kao kahektin) postoji i drugi oblik, TNF- β (limfotoksin – 25 kDa). Ova dva oblika imaju 30% rezidualne homologije u amino kiselinama, zajedničke receptore ali ne i zajedničke osobine. Postoje dva tipa receptora za TNF, p55 i p75 (oznaka molekulske mase), koji mogu da vezuju i TNF- α i TNF- β sa istim afinitetom. Pored ove dve forme receptora za TNF, otkrivena je posebna klasa visoko afinitetnih TNF receptora, molekulske mase 55-60 kDa (p60) i 75-80 kDa (p80). Svi ovi tipovi receptora imaju i solubilne forme, koje deluju kao inhibitori TNF bioloških aktivnosti. TNF- α je glavni medijator odgovora prirodnog imuniteta organizma na G⁺ i G⁻ bakterije i njihove produkte, kao i na viruse, mikoplazme, druge cytokine (GM-CSF, IL-1, IL-2, IFN- γ), inhibitore ciklooksigenaze, PAF, aktivatore protein C kinaze, itd. In vitro, ovaj citokin

ima značajnu ulogu u aktiviranju i koordinisanju citokinskih kaskada, indukuje sintezu i oslobađanje IL-1 β , IL-6 i IL-8. Biosinteza TNF- α je vrlo precizno regulisana i on se jedva može detektovati kod nestimuliranih ćelija ili u plazmi zdravih osoba. Inflammatorni stimuli kao što su lipopolisaharidi i drugi produkti bakterija, virusne ili parazitarne infekcije, akutna povreda kao što je ishemija, može da dovede do oslobađanja velikih količina sTNF- α iz makrofaga, limfoidnih ćelija, mast ćelija, endotelnih ćelija, fibroblasta i nervnog tkiva unutar nekoliko minuta. TNF- α je sposoban da indukuje ćelijsku smrt – apoptozu. Odgovoran je za stanje kaheksije, gubitak težine, gubitak apetita, povećanje termogeneze, promene u metabolizmu proteina, lipida, ugljenih hidrata, za insulinsku rezistenciju i gubitak mišića aktivacijom razgradnje proteina (Patel H.J. i sar., 2017). Visoke koncentracije TNF- α izazivaju depresiju kontraktilnosti miokarda, redukciju tkivne perfuzije, intravaskularne tromboze i mnogobrojne teške metaboličke poremećaje od kojih je posebno opasan pad koncentracije glukoze u krvi do vrednosti koje dovode do smrti (Ksontini R. i sar., 1998). Povećani nivoi proinflamatornih citokina, kao što su TNF- α i IL-1, povezani su povećanim pojavama rasta bakterija, sindroma sistemskog inflamatornog odgovora i respiratornim distress sindromom. Povratni mehanizam ima tendenciju da produži ovo stanje hiperinflamacije, iako paradoksalno može izazvati imunosupresiju. Ovaj hiperinflamatorno-imunosupresioni ciklus je takođe proporcionalan nivou početne agresije. Klinički, ovaj ciklus može povećati postoperativni morbiditet i mortalitet pomoću sepse i otkazivanja organa (Caetano Jr E.M. i sar., 2015).

1.10 Interleukin 6

IL-6 je multifunkcionalni proinflamatorni citokin. Ekspimiran je u maloj koncentraciji kod zdravih osoba, a povećane koncentracije IL-6 su utvrđene kod osoba koje imaju neku infekciju ili traumu, u različitim hroničnim oboljenjima kao što su ateroskleroza, infarkt miokarda, tip 2 dijabetesa i gojaznost. Ima ulogu u stečenoj i urođenoj imunosti na taj način što stimuliše sintezu proteina akutne faze od strane hepatocita i podstiče rast B limocita koji proizvode antitela. Gen za IL-6 lociran na 7.

hromozomu kodira protein molekulske mase 21 kDa sastavljen od 185 amino kiselina. Sintetišu ga brojne ćelije kao što su fibroblasti, endotelne ćelije, mononuklearni fagociti, neutrofili, hepatociti, T i B limfociti, neuroni, astrociti i glija ćelije. IL-6 se na ciljnim ćelijama vezuje za receptor IL-6R koji se sastoji od dve subjedinice, tj. dva različita udaljena glikoproteina. Nakon injekcije endotoksina ili bakterija eksperimentalnim životinjama, u plazmi se detektuje IL-6, čiji pikovi koncentracije kasne nekoliko sati iza pikova TNF- α i IL-1 β .

IL-6 ima nekoliko važnih uloga u organizmu: indukuje sintezu CRP; učestvuje u regulaciji diferencijacije i aktivacije T-ćelija; kontroliše proliferaciju i rezistenciju T-ćelija na apoptozu indukujući sintezu IL-2 i aktivaciju STAT3 i učestvuje u procesima zarastanja tkiva (Maruszynski M. i sar., 1995). Interleukin-6 ima različite efekte na imunološki sistem. Igra važnu ulogu u sazrevanju imunih ćelija. Takođe, IL-6 aktivira sintezu Th2 citokina u CD4+ T limfocitima preko transkripcionog faktora C/EBP. IL-6 je glavni regulator ravnoteže između regulatornih T-ćelija (Treg) i efektornih Th17 ćelija. Njegovo specifično dejstvo je da indukuje sintezu Th17 ćelija zajedno sa TGF α , kao i da inhibira diferencijaciju regulatornih T ćelija. Kao rezultat, IL-6 deluje proinflamatorno i suprimira odgovor T reg ćelija. IL-6 trans-signalizacija je odgovorna za sekreciju IL-17 u T limfocitima u inflamacijom zahvaćenom tkivu. IL-6 reguliše i akutnu inflamaciju *in vivo*.

Ključna funkcija IL-6 je u posredovanju odgovora akutne faze (Wortel C.H. i sar., 1993). Odgovor akutne faze se javlja kada je inflamatorni stimulus dovoljno jak da stvori veliki broj pratećih sistemskih promena koje menjaju normalne mehanizme homeostaze (Baigrie R.J. i sar., 1992). Konkretno, povreda tkiva podstiče lokalnu reakciju koja uključuje aktivaciju leukocita, endotelnih ćelija i fibroblasta. Ova aktivacija rezultira oslobađanjem citokina koji izazivaju sistemski inflamatorni odgovor koji se karakteriše groznicom, leukocitozom i oslobađanjem proteina akutne faze. Postoji najmanje 40 proteina plazme koji su klasifikovani kao takvi jer se njihove koncentracije promene za najmanje 25% nakon zapaljenskog stimulusa. Interesantno je da brzina promene koncentracije proteina korelira sa veličinom zapaljenskog stimulusa. Induktivni proteini uključuju proteine komplementa, antiproteaze i proteine koji se koriste za transport. Iako je reakcija akutne faze klasično opisana kao pro-

inflamatorna pojava, mnogi reaktanti akutne faze imaju inhibitorne efekte na imunološki sistem. C-reaktivni protein, kao protein akutne faze, ima razne proinflamatorne funkcije kao što je promovisanje opsonizacije, poboljšanje fagocitoze, aktiviranje komplementa i stimulisanje ekspresije citokina i adhezionog molekula. CRP takođe, ima antiinflamatorne efekte, kao što je inhibicija respiratornog sagorevanja i degranulacije neutrofila i time ograničava povrede tkiva (Jawa R.S. i sar., 2011).

Interleukin-6 ima različite efekte na imunološki sistem. Igra važnu ulogu u sazrevanju imunih ćelija. IL-6 indukuje nastanak imunoglobulina pomoću B ćelija i diferencijaciju T ćelija. Iako se smatra da je IL-6 bitan za proizvodnju antitela od strane B ćelija, to ne utiče na proliferaciju aktiviranih B ćelija. Interleukin-6 aktivira mitogen-stimulisanu T ćeliju indikovanjem proizvodnje IL-2 i IL-2 receptora. Deluje sinergistički sa IL-2 u pokrenutoj T-ćelijskoj diferencijaciji u citotoksične limfocite. Interleukin-6 aktivira endotelne ćelije i indukuje proizvodnju hemokina, kao i ekspresiju adhezionog molekula, što dovodi do regrutovanja leukocita na mesto zapaljenja. Dodatni proinflamatorni efekti IL-6 uključuju indukovanje ekspresije fosfolipaze A2 (PLA2). PLA2 generiše leukotriene, prostaglandine i faktor aktivacije trombocita (PAF). Faktor aktivacije trombocita takođe deluje sinergistički sa IL-6 u primarnim polimorfonuklearnim ćelijama (PMNs). In vitro, anti-inflamatorni efekti IL-6 uključuju inhibiciju produkcije TNF-a i otpuštanje inhibitora IL-1, kao i indukciju inhibitora tkiva matriks metaloproteinaza (TIMP). IL-6 doprinosi uspostavljanju hemostaze. Stimuliše proizvodnju trombocita u megakariocitima. IL-6 igra važnu ulogu u neuroendokrinom sistemu. IL-6 se vezuje za hipotalamus i indukuje groznicu. Poznavanje ovako velikog broja uloga IL-6 je od suštinskog značaja za razumevanje višestrukih uloga koju IL-6 ima u hirurgiji, traumama i kod kritično obolelih pacijenata. Povećanje koncentracije IL-6 u serumu kod hirurških pacijenata u srazmeri je sa veličinom hirurškog stresa. Koncentracije IL-6 se povećavaju u sepsi, srazmerno težini bolesti i u korelaciji su sa neželjenim rezultatima. Nekoliko članova IL-6 porodice citokina igra značajnu ulogu u određivanju lokalnog sistemskog inflamatornog odgovora (Jawa R.S. i sar., 2011).

Najvažniji citokin povezan sa operacijom je IL-6, koji maksimalne vrednosti u cirkulaciji postiže 12-24 sata nakon operacije. Veličina odgovora IL-6 odražava stepen oštećenja tkiva. On je najčešći korišćen kvantitavni marker u ispitivanjima u hirurgiji (Han H.J. i sar., 2012). IL-6 se svrstava u medijatore akutne faze zapaljenja i fiziološkog odgovora na traumu i njegov porast često korelira sa povišenim mortalitetom i morbiditetom nakon traume ili hirurške intervencije (Burton D. i sar., 2004). Promenama u cirkulišućim nivoima IL-6 prethode povećanje koncentracije drugih proteina akutne faze, kao što je CRP, koji deluju kao inflamatorni medijatori. Ova dva inflamatorna biomarkera, posebno IL-6, omogućava direktnu kvantifikaciju inflamatornog odgovora akutne faze, jer su IL-6 i IL-1 glavni aktivatori reakcije imunog sistema posredovanog ćelijama. Povišene koncentracije IL-6 u plazmi u postoperativnom periodu ili kod kritično obolelih pacijenta ne samo da ukazuju na veličinu zapaljenskog odgovora, već i na razumevanje mehanizama odgovornih za preterani inflamatorni odgovor i neželjeni ishod (Jawa R.S. i sar., 2011). Nekoliko studija ukazuje da sistemsko zapaljenje posle operacije ima negativan uticaj na ishod operacije. Veličina ovog zapaljenja varira između pojedinaca i zavisi od vrste, trajanja i obima operacije, tipa anestezije i perioperativne transfuzije krvi (Retting T. i sar., 2016). Produkcija IL-6 (kao i CRP-a), koja je izražena kod opsežnih povreda tkiva, obično je umerena u minimalno invazivnim procedurama, kao što je laparoskopna hirurgija (Floros T. i sar., 2016).

1.11 C reaktivni protein (CRP)

C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze u serumu i biomarker zapaljenja u različitim kliničkim stanjima. Otkrili su ga Tillet i Francis (1930) u serumu bolesnika zaraženih *Streptococcusom* pneumonije ali je izolovan tek 1941. godine. CRP je dobio ime zbog sposobnosti da reaguje sa C-polisaharidom izolovanim iz pneumokoknih ćelijskih zidova. Po svojoj strukturi CRP se sastoji od pet identičnih nekovalentno povezanih protomera, od kojih svaka sadrži 206 aminokiselinskih ostataka, povezanih oko centralne pore. Svaka protomera sadrži mesto za prepoznavanje fosfokolina koje se sastoji od dva jona kalcijuma povezanih u hidrofobni "džep". Suprotnu stranu čine

mesta za vezivanje C1q komplementa i Fcy. Mesto za vezivanje se prostire između protomera i ventralne pore pentamera (Pepys M.B. i sar., 2003).

Zbog brzog rasta CRP u serumu, pokazao se kao koristan biomarker zapaljenja. CRP se produkuje u hepatocitima kao odgovor na zapaljenski stimulus i funkcioniše vezivanjem za patogene i aktiviranjem sistema komplementa. Produkcija CRP-a je deo nespecifične akutne faze kod većina oblika upale, infekcije i oštećenja tkiva. CRP je bio prvi opisani protein akutne faze i veoma je osetljiv sistemski marker zapaljenja i oštećenja tkiva (Pepys M.B. i sar., 2003). CRP se proizvodi u manjoj količini u drugim ćelijama kao što su neuroni, monociti, Kupferove ćelije, limfociti i aterosklerotični plakovi. Gen za CRP se nalazi na kraćem kraku prvog hromozoma. Indukcija stvaranja CRP-a u hepatocitima je primarno regulisana nivoom transkripcije koji zavisi od interleukina 6 i interleukina 1 β (Kaur M., 2017).

Nivoi CRP-a se mogu lako izmeriti i standardizovati i daju slične rezultate u svežem ili skladištenom stanju održavajući stabilnost proteina. On se ne razlikuje od osobe do osobe niti je pod uticajem genetike ili pola pacijenta, zbog čega se smatra da je relativno stabilan protein seruma u poređenju sa mnogim drugim markerima. Nivoi CRP-a u plazmi su obično oko 1mg/L, sa normalnim opsegom definisanim kao <10 mg/L, u zdravih ispitanika. *De novo* hepatična sinteza počinje veoma brzo, nakon pojedinačnog stimulusa, pod transkripcionom kontrolom IL-6. Koncentracija u plazmi se povećava u roku od 4-6 sati nakon inicijalne povrede tkiva (i nakon operacija) i nastavlja da se povećava nekoliko stotina puta u roku od 24-48 sati i brzo nestaje, čim se infekcija ili zapaljenski proces saniraju (Pepys M.B. i sar., 2003; Kaur M., 2017). Povećanje sinteze CRP u roku od nekoliko sati nakon povrede tkiva ili infekcije ukazuje na to da je ovaj reaktant akutne faze deo urođenog imunološkog odgovora (Ram Moham Rao M. i sar., 2015). Poluvreme života CRP-a u plazmi je oko 19 sati (Pepys M. B. i sar., 2003).

CRP je koristan indikator za procenu i praćenje toka inflamatornog odgovora u infektivnim i neinfektivnim stanjima, uključujući akutni infarkt miokarda, metabolički sindrom, anginu, malignitet, reumatoidni artritis, inflamatornu bolest creva, opekotine, traumatu i stanje nakon hirurških procedura. Sama akutna faza zapaljenja dovodi do povećanog stvaranja preko 40 različitih proteina akutne faze dok istovremeno dovodi i

do smanjenja vrednosti nekih proteina, naročito albumina. Vrednosti CRP ne pokazuju dnevne varijacije i na njih ne utiče ishrana. Insuficijencija jetre smanjuje proizvodnju CRP-a (Pepys M. B. i sar., 2003). Povišene vrednosti CRP u jedinicama intenzivne nege imaju lošu prognozu i povezane su sa readmisijom bolesnika i povećanim mortalitetom u bolnicima (Kaur M., 2017). U prvih pet postoperativnih dana u plazmi elektivno operisanih pacijenata se nalaze povećane vrednosti CRP-a, kao odgovor organizma na traumu i one ne ukazuju na infekciju (Ram Moham Rao M. i sar., 2015). C-reaktivni protein, kao protein akutne faze, ima razne proinflatorne funkcije kao što je promovisanje opsonizacije, poboljšanje fagocitoze, aktiviranje komplementa i stimulisanje ekspresije citokina i adhezionih molekula. Osim proinflatornih, CRP ima i antiinflatorne efekte, kao što je inhibicija respiratornog sagorevanja i degranulacija neutrofila čime ograničava povredu tkiva (Jawa R.S. i sar., 2011).

1.12 Najčešće abdominalne operacije i odgovor na stres

Akutna trauma, slučajna ili hirurška, stimuliše seriju hormonskih, metaboličkih i zapaljenskih promena koje zajedno čine stresni odgovor. Stresni odgovor zavisi direktno od stepena povrede. Abdominalne operacije su najčešće operacije (Retting T. i sar., 2016), a među njima su najučestalije operacija žučne kese i rekonstrukcija ingvinalnih kila. Otvorena holecistektomija je intra-abdominalna procedura koja izaziva veliki hirurški stres, dok laparoskopna holecistektomija kod koje je smanjena povreda peritoneuma se smatra manje stresnom od konvencionalne procedure. Prednosti laparoskopne holecistektomije su: minimalni postoperativni bol, rana postoperativna crevna aktivnost (6-24 sata), smanjene postoperativne infekcije, kraća hospitalizacija (1-3 dana), umanjeni metabolički i neuroendokrini odgovor, kao i ranije vraćanje svakodnevnim aktivnostima (Naz A. i sar., 2017). Za razliku od holecistektomija kod operacija kila su rezultati još uvek nekonzistentni po pitanju hirurške metode i veličine stresa (Hill A.D. i sar., 1995; Takahara T. i sar., 1995; Schrenk P. i sar., 1996; Schwab R. i sar., 2004; Vats M. i sar., 2017).

1.13 Lečenje kalkuloze žučne kese

Kalkuloza žučne kese je veliki zdravstveni problem širom sveta, posebno kod odraslih osoba. Stopa prevalencije varira u različitim populacijama i kod odrasle populacije iznosi 15 do 20%. Godišnje dva procenta osoba s kalkuloznim holecistitisom razvije simptome i budu primljeni u bolnicu na lečenje. Od njih 20% ima kriterijume za akutni holecistitis (Beliaev A.M. i sar., 2015). Holecistitisa se dva puta češće javlja kod žena nego kod muškaraca. Brojni činioci doprinose razvoju žučnih kamenčića, a najvažnija je gojaznost, hiperkalorična ishrana, dijabetes, ciroza jetre, hemolitička bolest, fizička neaktivnost, višestruke trudnoće i dugotrajno lečenje polnim hormonima (Borges M.C. i sar., 2016).

Akutni holecistitis je jedno od najčešćih stanja u abdominalnoj hirurgiji koje zahteva hitan tretman. Zapaljenje u bilijarnom sistemu se razvija zbog opstrukcije žučnog kanala žučnim kamenčićima (Beliaev A.M. i sar., 2015). Odloženo lečenje može pogoršati stanje što dovodi do progresije ka teškom holecistitisu koji se ispoljava kao gangrena žučne kese, formiranje apscesa, perforacija žučne kese itd. Gangrenozni holecistitis se javlja kod oko 30% pacijenata sa holecistitisom, pri čemu zapaljenje dovodi do prekida protoka krvi do žučne kese, što dovodi do gangrenoznih promena (Lee S.K. i sar., 2014). Dijagnoza kod pacijenata s uznapredovalim holecistitisom često se teško postavlja s obzirom na to da su kliničke manifestacije ponekad nespecifične, a radiološki nalazi su često dvosmisleni. Međutim, postoje jasne razlike u stopama morbiditeta i mortaliteta između pacijenata sa jednostavnim i teškim holecistitisom. Osim toga, mortalitet zavisi od težine akutnog holecistitisa. Lee sa saradnicima (Lee S.W. i sar., 2009) je prikazao smrtnost manju od 1% kod blagih akutnih holecistitisa i 21% kod pacijenata sa teškim akutnim holecistitisom (Beliaev A.M. i sar., 2017). Pravovremeno postavljena dijagnoza akutnog holecistitisa i pravilno vođenje pacijenata koji su u riziku od nastanka teškog holecistitisa je veoma bitno u sprečavanju pridruženih komplikacija (Hareen K.T. i sar., 2017). Dijagnoza akutnog holecistitisa zasnovana na bolu i osetljivosti desnog gornjeg kvadranta, groznici, povišenim vrednostima leukocita, blagoj elevaciji transaminaza i alkalne fosfataze, ultrazvuku jetre i kompjuterskoj tomografiji može da dovode do postavljanja

pogrešne dijagnoze akutnog holecistitisa. Da bi se poboljšala osetljivost dijagnostike akutnog holecistitisa, japansko društvo za Hepato-bilijarno-pankreasnu hirurgiju objavilo je 2007. I 2013.godine Tokijske vodiče (Kimura Y. i sar., 2007; Yokoe M. i sar., 2013; Yamashita Y. i sar., 2013). U ovim vodičima je postojećim dijagnostičkim kriterijumima akutnog holecistitisa (Murphy-ijev znak, osetljivost desnog gornjeg kvadranta / bol, groznica, povišen broj belih krvnih zrnca, UZ jetre, slikanje magnetnom rezonancom, CT, Tc-HIDA scan) dodat C-reaktivni protein (CRP). CRP se ne koristi kao dijagnostički referentni znak za akutni holecistitis u SAD, Kanadi, Evropi, Indiji, Australiji i Novom Zelandu (Beliaev A.M. i sar., 2015).

Lečenje pacijenata sa akutnim holecistitisom u velikoj meri zavisi i od kliničke težine akutnog holecistitisa i od stanja pacijenta. Tokijski vodiči iz 2007 i 2013 godine, na žalost, ne ispunjavaju dovoljno kriterijuma za razlikovanje pacijenata sa blagim i umernim akutnim holecistitisom (Kimura Y. i sar., 2007; Yokoe M. i sar., 2013; Yamashita Y. i sar., 2013). Biomarkeri akutne upale koji uključuju broj leukocita i CRP koriste se za definisanje težine akutnog holecistitisa. U nekim od studija se navodi da su vrednosti CRP ≥ 11 mg/dl povezane sa težim oblicima akutnog holecistitisa (Diaz-Flores A. i sar., 2017). Kod nekih pacijenata sa teškim akutnim holecistitisom leukociti i CRP mogu biti normalni. Kašnjenje u hiruškom lečenju može dovesti do progresije teškog ili gangrenoznog holecistitisa i perforacije žučne kese. Potraga za pouzdanijim zapaljenskim biomarkerima se nastavlja u nadi će se poboljšati tačnost dijagnoze, lečenje i ishod pacijenata sa svim nivoima težine akutnog holecititisa (Beliaev A.M. i sar., 2017).

Da bi se prognozirao ishod inflamatornih stanja, predloženo je nekoliko testova za skorovanje, uključujući i odnos neutrofila i limfocita (NLR-*neutrophil to lymphocyte ratio*), modifikovani Glasgow prognostički skor, odnos trombocita i limfocita, itd. Od svih, NLR (odnos neutrofila i limfocita) je dobio veći značaj, jer ga je jednostavno izračunati i ne uključuje dodatne troškove, jer koristi rezultate standardne kompletne krvne slike. NLR je izveden iz odnosa broja cirkulišućih neutrofila i limfocita, koji su glavne subpopulacije leukocita. Upala obično izaziva oslobađanje metabolita arahidonske kiseline i faktora aktivacije trombocita što rezultira neutrofilijom. Istovremeno, stres podstaknut oslobođenim kortizolom dovodi do relativne limfopenije

tako da NLR odražava tekući zapaljenski proces (Hareen K.T. i sar., 2017). Predloženo da se NLR prihvati kao potencijalni inflamatorni biomarker za akutni holecistitis (Beliaev A.M. i sar., 2015).

Prvu otvorenu holecistektomiju je uradio Carl Langebuch 1882.godine, koji je verovao u teoriju da žučna kesa treba da se ukloni ne zato što ima žučno kamenje već zato što je bolesna. Nakon toga, tehnika holecistektomije je popularizovana kroz velike rezove (Keus F. i sar., 2008; Vagenas K. i sar., 2006). Erich Muhe u Biblingenu, u Nemačkoj je 1985.godine izveo prvu laparoskopsku holecistektomiju koja je postala metoda izbora krajem osamdesetih godina (Velasquez-Mendoza J.D. i sar., 2012; Castro P.M.V. i sar., 2014). Od prve operacije žučne kese do današnjih dana, lečenje holecistitisa i holecistitisa je prošlo kroz različite promene. Od tada su brojna istraživanja dokazala nadmoć laparoskopске holecistektomije u odnosu na otvorenu holecistektomiju zbog manjeg hirurškog stresa i inflamatornog odgovora pacijenta, kraćeg bolničkog boravka, manje stope morbiditeta, boljeg kozmetičkog efekta, većeg zadovoljstva pacijenta, značajno manjih troškova lečenja i bržem povratku pacijenta svakodnevnim aktivnostim (Naqvi S.E.H. i sar., 2017; Borges M.C. i sar., 2016; Sharma A. i sar., 2013; Keus F. i sar., 2006; Schietroma M. i sar., 2001; Gal I. i sar., 1998). Oporavak od laparoskopске holecistektomije je brz i većina pacijenata se otpušta kući prvog postoperativnog dana. Postoperativni period hospitalizacije posle laparoskopске holecistektomije (1-2 dana) je kraći u odnosu nakon otvorene konvencionalne holecistektomije ($2,4 \pm 0,57$ dana). Iako je laparoskopija minimalno invazivna, sistemski imunski odgovori su aktivirani (Vittimberga F.J. i sar., 1998). Danas je laparoskopska holecistektomija "zlatni standard" i prva linija u lečenju simptomatskog kamenja u žučnoj kesi (Randhawa J.S. i sar., 2009). Kod laparoskopskih operacija gangrenoznog i emfizematoznog holecistitisa veća je incidenca komplikacija u odnosu na klasičnu holecistektomiju. Muški pol je nezavisan faktor rizika za komplikacije kod laparoskopске operacije simptomatske holecistitisa i akutnog holecistitisa (Randhawa J.S. i sar., 2009; Ambe P.C. i sar., 2015). Moguće je da muški pacijenti imaju veći prag za bol, zbog čega se može pretpostaviti da su imali mnoge neprepoznate epizode upale žučne kese. U studiji Ambe-a i saradnika je pokazano da muški pol predstavlja faktor rizika za teški holecistitis. U njihovom istraživanju, teška upala žučne kese u vidu gangrenoznog i nekrotizirajućeg

holecistitisa, bila je evidentna u znatnom većem broju kod muških pacijenata u poređenju sa ženskim pacijentima (Ambe P.C. i sar., 2015).

Lečenje pacijenata sa akutnim holecistitisom je praćeno većim perioperativnim morbidetom i mortalitetom. Pokazano je da stepen upale žučne kese utiče na pojavu komplikacija kod pacijenata operisanih laparoskopskom procedurom. Prema Croley-u, teška upala žučne kese koja se sreće u slučajevima gangrenoznog i nekrotizirajućeg holecistitisa, nastaje usled vaskularne opstrukcije nakon dugotrajnog začepljenja cističnog kanala (Croley G.G., 1992).

Ranu laparoskopsku holecistektomija treba uraditi što je moguće pre nakon početka akutnog holecistitisa. Laparoskopski pristup je i dalje opcija izbora za pacijente koji se kasno operišu zbog akutnog holecistitisa kao i za starije pacijente sa akutnim holecistitisom. Antibiotici se mogu koristiti selektivno u blagom akutnom holecistitisu i treba ih prekinuti u roku od 24 sata nakon holecistektomije (Koti R.S. i sar., 2015). Kod pacijenata sa akutnim holecistitisom koji su operisani laparoskopskom metodom smanjuju se postoperativne komplikacije u vidu infekcija pluća i infekcija rane (Coccolini F. i sar., 2015).

1.14 Kile

U industrijski razvijenim zemljama učestalost operacije ingvinalne kile je oko 200 na 100000 ljudi godišnje. Ingvinalne kile se pojavljuju kod 3-8% populacije, a lečenje kila je hirurško. Pol ima znatnog udela u nastajanju kila. Poznato je da je odnos ingvinalnih kila između muškaraca i žena 9:1. Hirurške tehnike koje se koriste u lečenju kile su herniorafija, otvorena netenziona hernioplastika i laparoskopna hernioplastika. Lichtenstein i saradnici su 1986. uveli netenzioni metod za reparaciju ingvinalnih kila koristeći mrežice i od tada je ovo najčešće korišćena hirurška tehnika širom sveta. Lihtenštajnova netenziona metoda je značajno smanjila pojavu recidiva. Nakon velikog uspeha laparoskopne holecistektomije, postojalo je sve veće interesovanje za primenu laparoskopskih metoda za rekonstrukciju ingvinalnih kila, međutim laparoskopna hernioplastika ne pruža jasnu prednost nad konvencionalnom

operacijom (Akhtar K. i sar., 1998). S druge strane, otvorena hirurgija dozvoljava opciju regionalne ili lokalne anestezije, što je ključno za pacijente koji nisu pogodni za opštu anesteziju. Primer za ovo su stariji pacijenti kod kojih je preporučljivo operativno lečenje ingvinalne kile, a kod kojih je Lihtenštajn metoda pogodnija (Micić D. i sar., 2017).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

1. Određivanje insulinske rezistencije preoperativno, prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana
2. Određivanje glikemije preoperativno, prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana
3. Određivanje insulinemije preoperativno, prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana
4. Određivanje CRP-a preoperativno, prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana
5. Određivanje IL-6 i TNF-alfa preoperativno, prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana
6. Poređenje insulinske rezistencije kod otvorene u odnosu na laparoskopsku operaciju žučne kese
7. Poređenje parametara inflamacije kod otvorene u odnosu na laparoskopsku operaciju žučne kese
8. Poređenje insulinske rezistencije kod otvorene (klasične) operacije žučne kese i operacije trbušne kile
9. Poređenje CRP-a, IL-6 i TNF-alfa kod laparoskopске operacije žučne kese i operacije trbušne kile

3. METODOLOGIJA

3.1 Tip studije, mesto i vreme istraživanja

Istraživanje po tipu prospektivne studije sprovedeno je na Klinici za Urgentnu hirurgiju, Urgentnog centra, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od 2012.godine do 2017.godine.

Studija je sprovedena po principima Helsinške deklaracije i odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.2 Ispitanici

U studiju su bila uključena 192 pacijenata sa kamenom u žučnoj kesi i sa ingvinalnom kilom koji su hospitalno lečeni i operisani na Klinici za Urgentnu hirurgiju, Urgentnog centra, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: uzrast 18 i više godina i pacijenti koji su bili podvrgnuti laparoskopskoj holecistektomiji, otvorenoj holecistektomiji i otvorenoj rekonstrukciji ingvinalne kile. Kriterijumi za isključenje iz studije bili su poznati dijabetes tipa 1 ili 2, insuficijencija jetre, srca ili bubrega (serum kreatin preko 150mmol/L), mentalne bolesti, malignitet i teška infekcija. Pacijenti su bili podeljeni u tri grupe i to: u prvoj grupi su bili pacijenti koji su operisali žučnu kesu otvorenom metodom (n=31), drugu grupu su predstavljali pacijenti koji operisali žučnu kesu laparoskopskom metodom (n=136) i treću grupu su predstavljali pacijenti koji su operisali ingvinalnu kilu otvorenom metodom (n=25).

3.3 Prikupljanje podataka- anketiranje

Po davanju pisane saglasnosti, pošto su prethodno upoznati sa ciljevima istraživanja, svi pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju su anketirani pod istim uslovima i kod svih su urađena antropometrijska merenja i adekvatne laboratorijske analize.

3.4 Antropometrijska merenja, klinička i laboratorijska ispitivanja

Od antropometrijskih meranja, kod svih pacijenata beležena je telesna visina (m) i telesna masa (kg), korišćenjem standardne vage i stadiometra. Indeks telesne mase (engl. Body mass index- BMI) je određivan na osnovu ove dve vrednosti po formuli $BMI=TM/TV^2$ (kg/m²).

Laboratorijske analize: glukoza, insulin, CRP, IL-6, TNF- α , Le, Ly i Ne (odnos neutrofila prema limfocitima) su određivani dan 0 (pre operacije), i 1., 3. i 7. dana (nakon operacije) iz uzorka venske krvi uzetog na tašte, odnosno ujutro, nakon što pacijenti nisu konzumirali hranu najmanje 8h. Glukoze je određivana komercijalnim testom na automatizovanom analizatoru Roche Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Referentni opseg za glukozu iznosi 3,9 - 6,1 mmol/L. Određivanje serumskog insulina vršeno je elektrohemiluminiscentnim imunoesejom na automatizovanom analizatoru Roche Cobas 6000. Insulinska analiza ima opseg merenja od 0,20 - 1000mU/ml sa granicom detekcije od 0,20mU/mL. Validacija Roche Insulin testa u našoj laboratoriji je pokazala intra- i inter- analizne koeficijente varijacije između 1,0 % i 4,5%. Referentne vrednosti za insulin su bile <25mY/L. Koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu je određivana pomoću komercijalnih eseja na automatizovanom analizatoru Roche Cobas 6000. Referentni opseg za CRP je bio 0-10mg/L. Određivanje IL-6 je vršeno elektrohemiluminiscentnim imunoesejom na Roche Cobas 6000 automatizovanom

analizatoru (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Prema upustu proizvođača, Roche Cobas IL-6 reagent kit (Roche Diagnostics GmbH, Germany) ima opseg merenja od 1,5 - 5000pg/ml sa limitom detekcije 1,5pg/mL. Roche IL-6 test je pokazao intra-i inter- analizni koeficijent varijacije manji od 5,3%. TNF- α nivoi su određivani korišćenjem rasplodivih komercijalnih Human TNF- α Quantikine HS ELISA (R&D Systems Europe, UK) na ETI-Max 3000 (Diasorin S.p.A., Italy). Donja granica detekcije ovog ELISA testa je 0,191pg/mL, a prijavljeni intra- i inter- analizni koeficijenti varijacije su manji od 10,4%. Za merenje krvne slike, pomoću automatizovanog hematološkog analizatora nove generacije, XN-1000 (Sysmex), korišćeni su EDTA-ne-koagulirani uzorci cele krvi. Analizatorom XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japan), uvedena je nova tehnologija za određivanje diferencijacije belih krvnih zrnaca (WBC).

Indeks IR je računat na osnovu formule matematičkog modela, uz pomoć koncentracije glukoze G_0 -koncentracija glukoze (mmol/L) i insulinemije na tašte I_0 -koncentracija insulina u plazmi (μ U/ml) (Matthews D.R. i sar., 1985).

$$\text{HOMA-IR} = G_0 \times I_0 / 22,5,$$

Smatra se da pacijenti imaju insulinsku rezistenciju kada je $\text{HOMA-IR} \geq 2,5$.

3.5 Statistička analiza

Korišćenjem testa Kolmogorov-Smirnov, testirane su kontinuirane varijable za normalnu distribuciju. Podaci za kontinuirane varijable su izraženi kao srednja \pm standardna devijacija (SD), a upoređivanje između grupa su vršena pomoću Studentovog t-testa. Podaci koji nisu normalno distribuirani su predstavljeni kao medijana i interkvartilni raspon (25,75 percentil) i upoređivani su sa Mann-Whitney U testom.

Kategorijalni podaci su prikazivani kao frekvencije i procenti i poređenja između grupa su izvedena pomoću Pearson chi-kvadrat testa. Korelacija između varijabli procenjena je Pearson ili Spearman koeficijentom korelacije prema raspodeli podataka.

Promene ispitivanih varijabli prema studijskim grupama su grafički prikazane boxplotom. Promene ispitivanih varijabli od početne potom prvog, trećeg i sedmog dana procenjene su opštim linearnim modelom za ponavljena merenja sa faktorom interakcija između grupa. The Receiver Operating Characteristics (ROC) je korišćena da bi se odredila najbolja granična vrednost NLR-a za predviđanje teškog akutnog holecistitisa.

Statistička analiza izvršena je korišćenjem statističkog SPSS softwera (SPSS for Windows, release 21.0, SPPSS, Chicago, IL).

U svim testovima vrednost $p < 0,05$ se smatra statistički značajnom.

4. REZULTATI

U ovoj studiji je učestvovalo 192 ispitanika sa kamenom u žučnoj kesi ili ingvinalnom kilom. Ispitanici su bili podeljeni u tri grupe i to: u prvoj grupi su bili pacijenti koji su operisali žučnu kesu otvorenom metodom (n=31), drugu grupu su predstavljali pacijenti koji operisali žučnu kesu laparoskopskom metodom (n=136) i treću grupu su predstavljali pacijenti koji su operisali ingvinalnu kilu otvorenom metodom (n=25).

4.1 Promene insulinske rezistencije i parametara inflamacije nakon laparoskopске i otvorene holecistektomije

U prvom delu ispitivanja učestvovao je 91 pacijent. Grupa je bila podeljeni u dve podgrupe: Podgrupa 1 (n=61) kod kojih urađena laparoskopска holecistektomija i podgrupa 2 (n=31) kod kojih je urađena otvorena holecistektomija. Osnovne antropometrijske i laboratorijske karakteristike ove ispitivane populacije prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitivane populacije

Varijabla	Podgrupa 1 (n=61)	Podgrupa 2 (n=31)	p
Starost*, godine	51,2±15,0	57,5±13,5	0,626
Muški pol, n (%)	29 (48%)	16 (52%)	0,712
BMI*, kg/m ²	24,6±1,2	24,7±1,7	0,548
Glukoza*, mmol/L	4,6±0,91	4,63±0,83	0,947
Insulin**, μU/mL	5,7 (7,7)	6,6 (5,3)	0,212
HOMA-IR**	1,3 (1,8)	1,2 (1,3)	0,390
CRP**	8,0 (9,8)	8,0 (1,0)	0,546

* Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

**Podaci su prikazani kao medijana sa interkvartilnim opsegom

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u uzrastu ($p=0,626$), BMI ($p=0,548$), glukozi ($p=0,947$), insulinu ($p=0,212$), HOMA-IR ($p=0,390$) i CRP-u ($p=0,546$) preoperativno.

Promene u glukozi, insulinu, HOMA-IR i CRP-u tokom studijskog perioda (od dana 0 do dana 7) prikazani su u **Tabeli 2**.

Tabela 2. Promene u glukozi, insulinu, HOMA-IR i CRP-u tokom perioda praćenja

Varijable	0 Dan	1 Dan	3 Dan	7 Dan
Glukoza*, mmol/L				
Podgrupa 1	4,60 ± 0,91	5,10 ± 1,09	4,70 ± 0,99	4,63 ± 0,72
Podgrupa 2	4,63 ± 0,83	5,80 ± 1,58	5,23 ± 1,19	4,71 ± 0,56
Insulin**, µU/mL				
Podgrupa 1	5,7 (7,7)	10,1 (10,7)	9,8 (4,8)	5,7 (6,2)
Podgrupa 2	6,6 (5,3)	12,1 (9,0)	10,6 (7,7)	6,9 (4,9)
HOMA-IR**				
Podgrupa 1	1,3 (1,8)	2,3 (3,0)	2,0 (1,3)	1,2 (1,4)
Podgrupa 2	1,2 (1,3)	2,9 (2,9)	2,2 (1,8)	1,3 (1,0)
CRP**, mg/L				
Podgrupa 1	8,0 (9,8)	36,0 (77,9)	43,5 (64,4)	23,0 (51,6)
Podgrupa 2	8,0 (1,0)	56,0 (39,6)	72,1 (55,2)	27,0 (45,0)

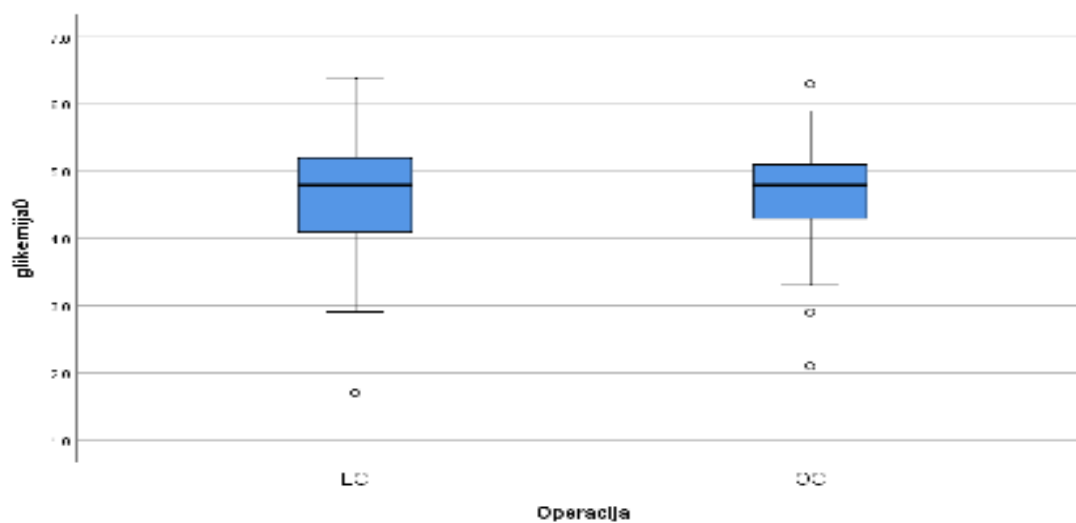
Podgrupa 1- laparoskopiska holecistektomija, Podgrupa 2- otvorena holecistektomija

* Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

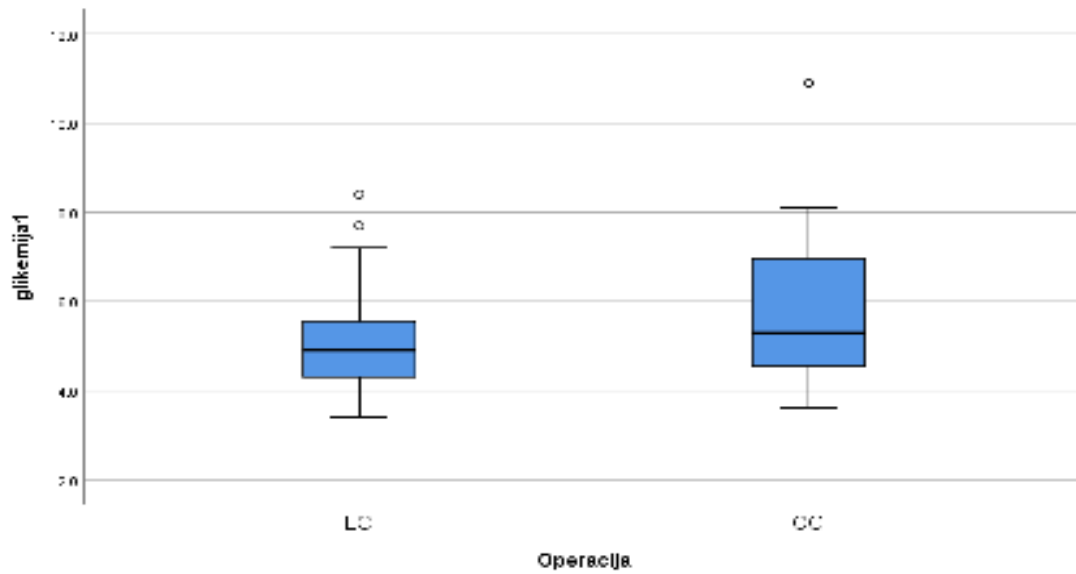
**Podaci su prikazani kao medijana sa interkvartilnim opsegom

Postojala je značajna razlika u vrednostima glukoze tokom vremena u podgrupi 1 ($p=0,017$) i podgrupi 2 ($p<0,001$). U podgrupi 1, nivoi glukoze bili su znatno viši prvi dan nakon operacije u poređenju sa 0. danom ($p=0,024$), nastavljaju značajno da se smanjuju 3. dana i dostignu najnižu vrednost 7. dana, znatno niže od dana 1 ($p=0,042$). Nivo glukoze u podgrupi 2 prati isti trend, ali uz značajnije povećanje glukoze prvog dana nakon operacije ($p<0,001$) i smanjenje vrednosti glukoze 7. dana u poređenju sa danom 1 ($p=0,001$) (**Grafikoni 1-5**).

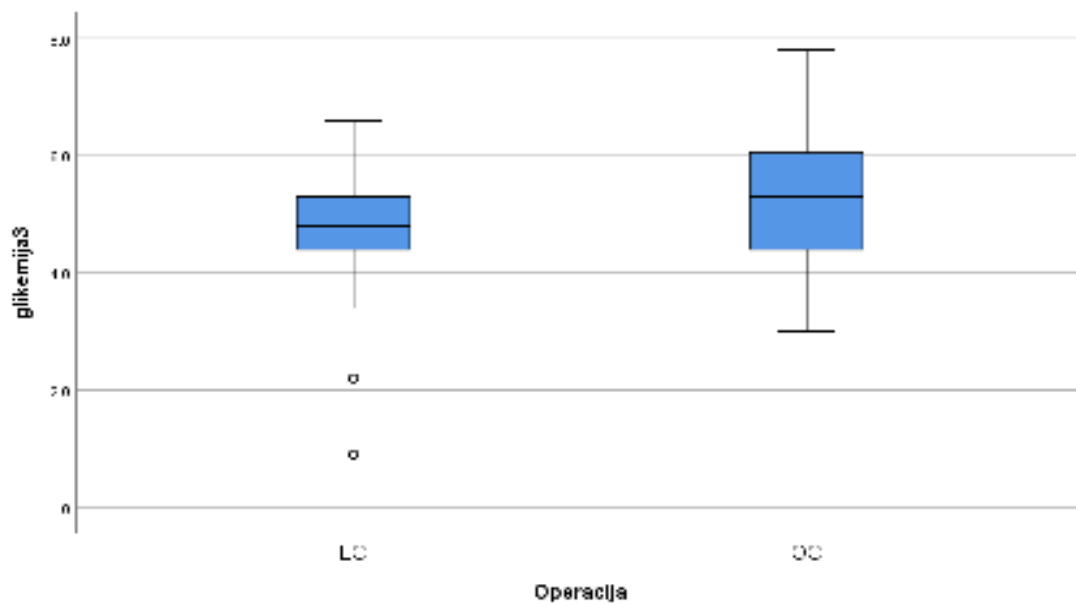
Grafikon 1. Glikemija 0. dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



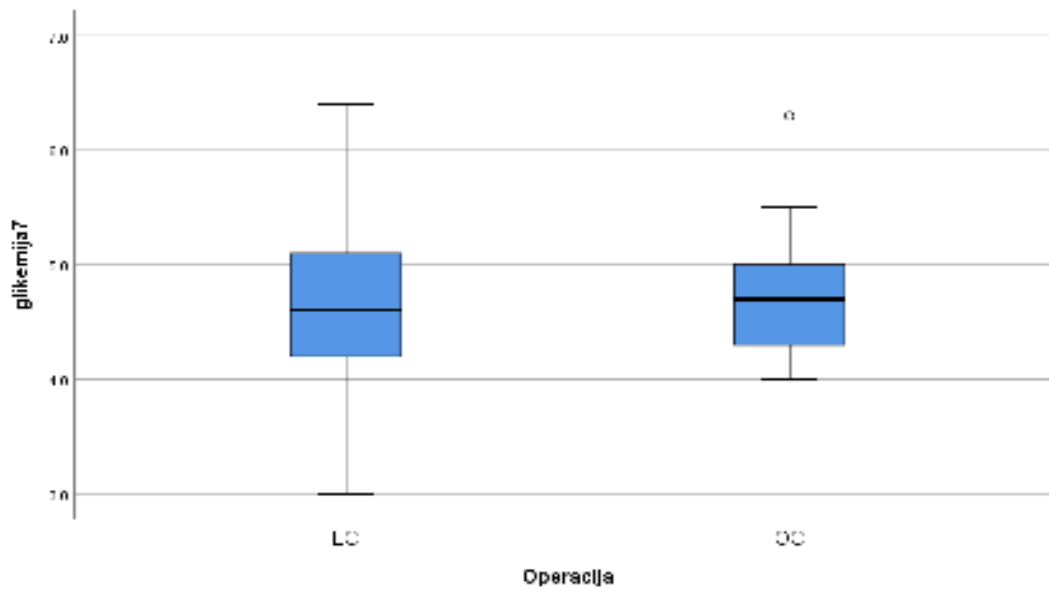
Grafikon 2. Glikemija 1. dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



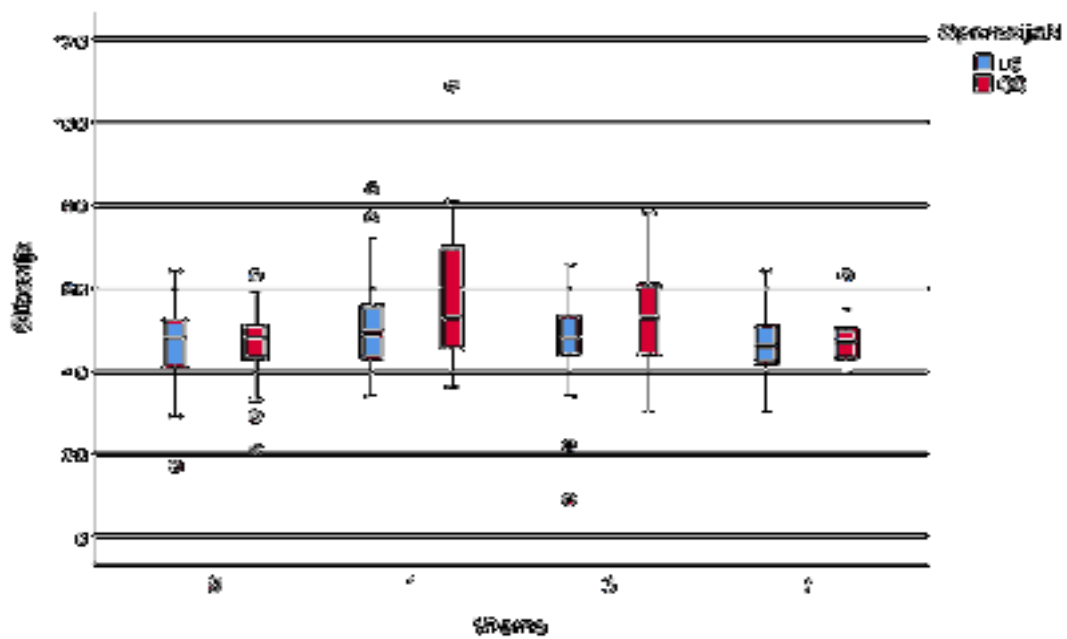
Grafikon 3. Glikemija 3. dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



Grafikon 4. Glikemija 7. dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom

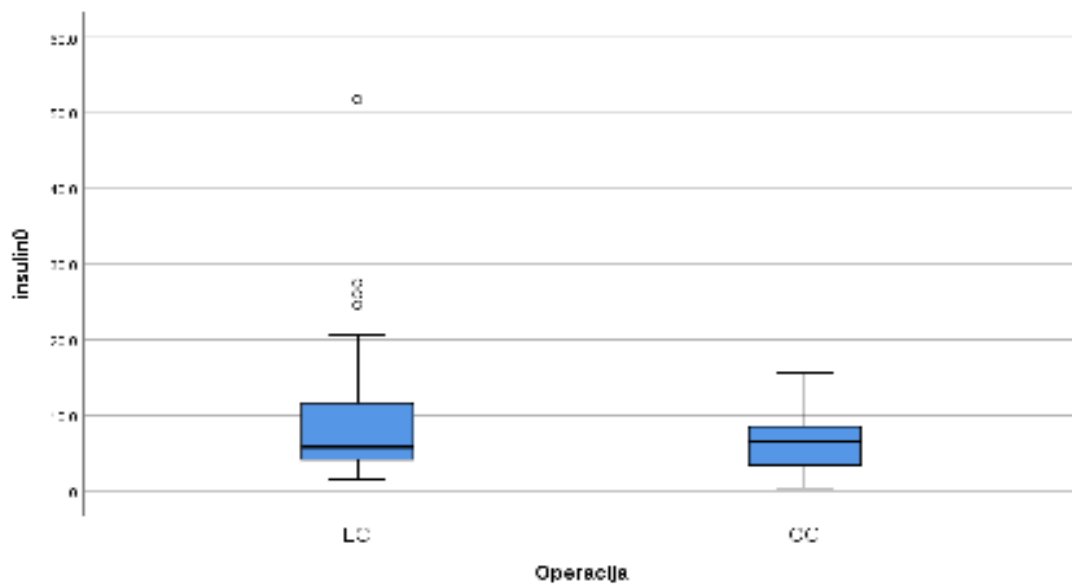


Grafikon 5. Glikemija kroz vreme u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom

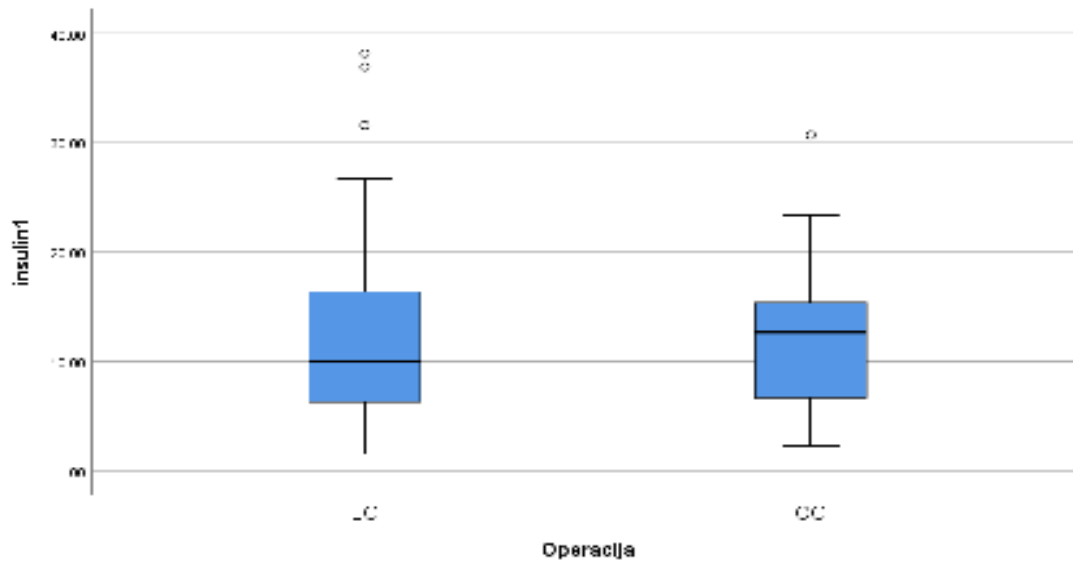


Postojala je značajna razlika u vrednostima insulina tokom vremena ispitivanja u podgrupi 1 ($p < 0,001$) i podgrupi 2 ($p < 0,001$). U podgrupi 1, najviši nivo insulina je bio 1. dana, značajno se smanjio 3. dana (u poređenju sa danom 1) ($p = 0,001$) i konačno dostigao najnižu vrednost 7. dana u poređenju sa vrednostima merenim 3. dana ($p = 0,012$). U grupi 2 je primećen isti trend: insulin se značajno povećao posle operacije u poređenju sa vrednostima na dan 0 ($p < 0,001$), a značajno se smanjuje 7. dana (u poređenju sa 3. danom) ($p < 0,001$) (**Grafikoni 6-10**).

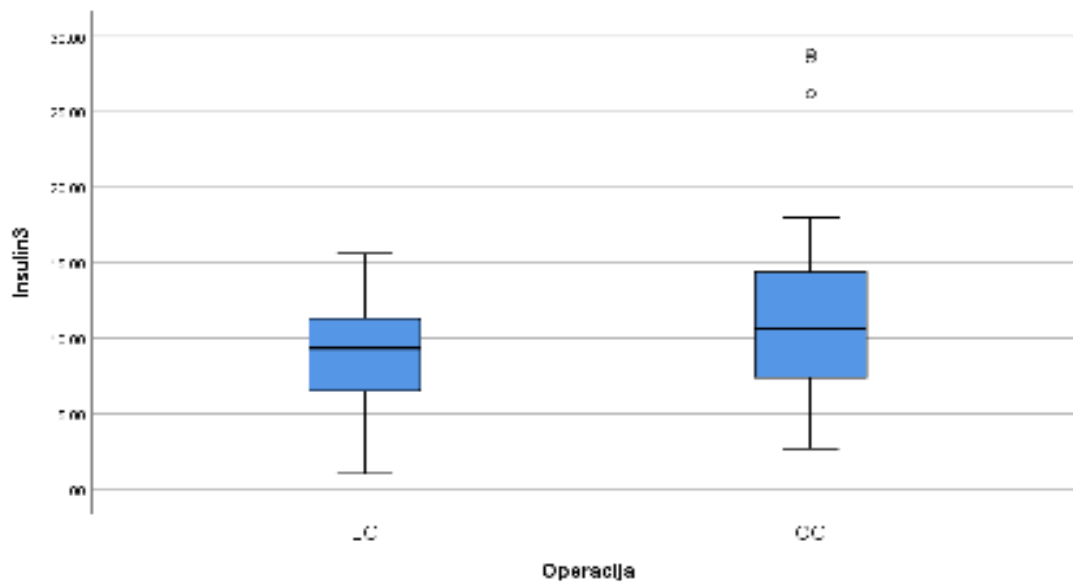
Grafikon 6. Insulin 0 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



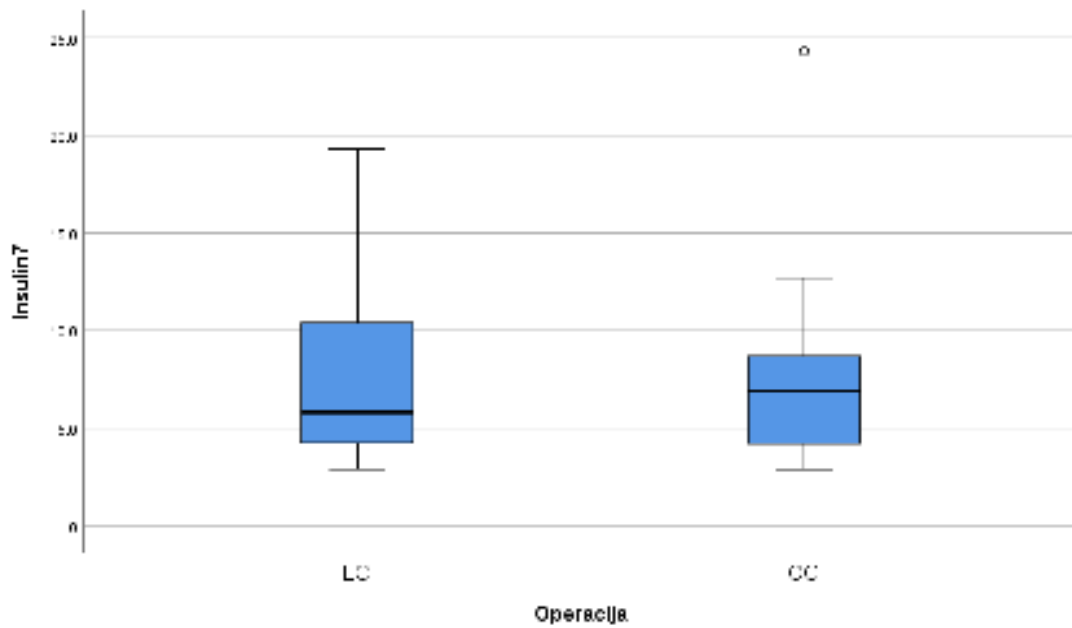
Grafikon 7. Insulin 1 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



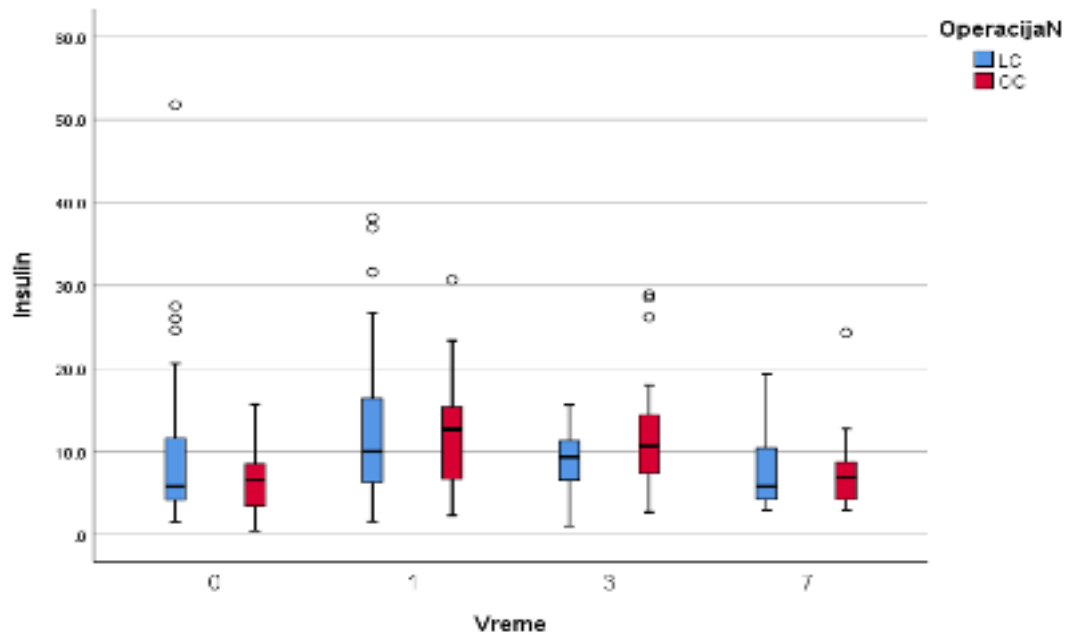
Grafikon 8. Insulin 3 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



Grafikon 9. Insulin 7 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom

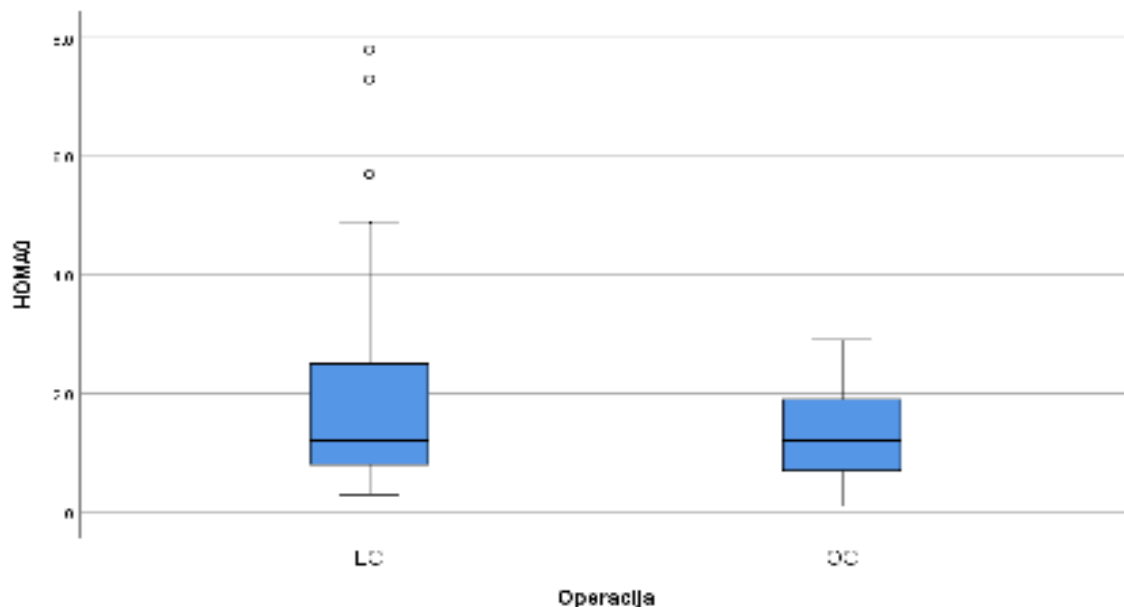


Grafikon 10. Insulin kroz vreme u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom

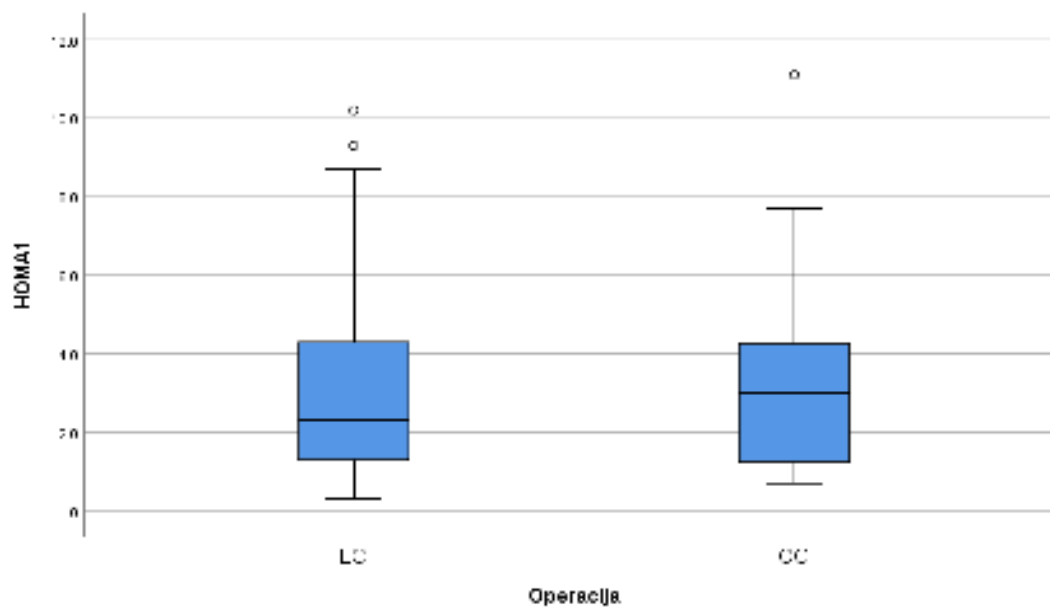


Promene HOMA-IR u danima 0 i 1, 3 i 7 nakon laparoscopske i otvorene holecistektomije su prikazane na **Grafikonu 11-15**. U podgrupi 1, vrednosti HOMA-IR su značajno porasle prvog postoperativnog dana u poređenju sa nultim danom ($p < 0,001$) i značajno smanjenjene sedmog postoperativnog dana u odnosu na treći dan ($p = 0,012$). U podgrupi 2, HOMA-IR je bio znatno viši prvog postoperativnog dana u poređenju sa početnim vrednostima i značajno se smanjuje sedmog postoperativnog dana u odnosu na treći dan ($p < 0,001$). Postoje znatno veće vrednosti glukoze i HOMA-IR trećeg postoperativnog dana ($p = 0,025$; $p = 0,036$) u podgrupi 2 u odnosu na podgrupu 1.

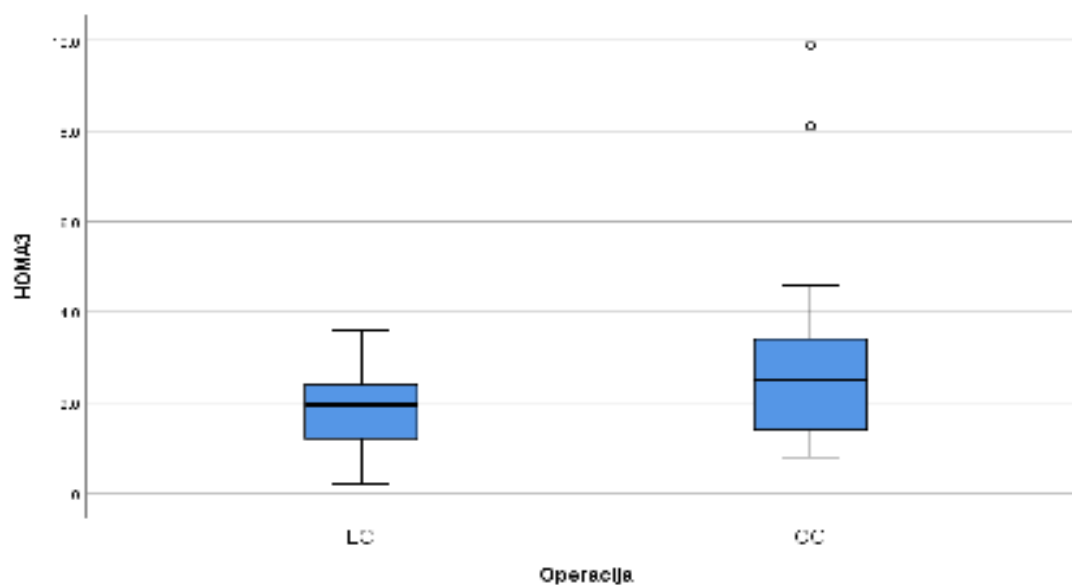
Grafikon 11. HOMA-IR 0 dan u grupi sa laparoscopskom i otvorenom holecistektomijom



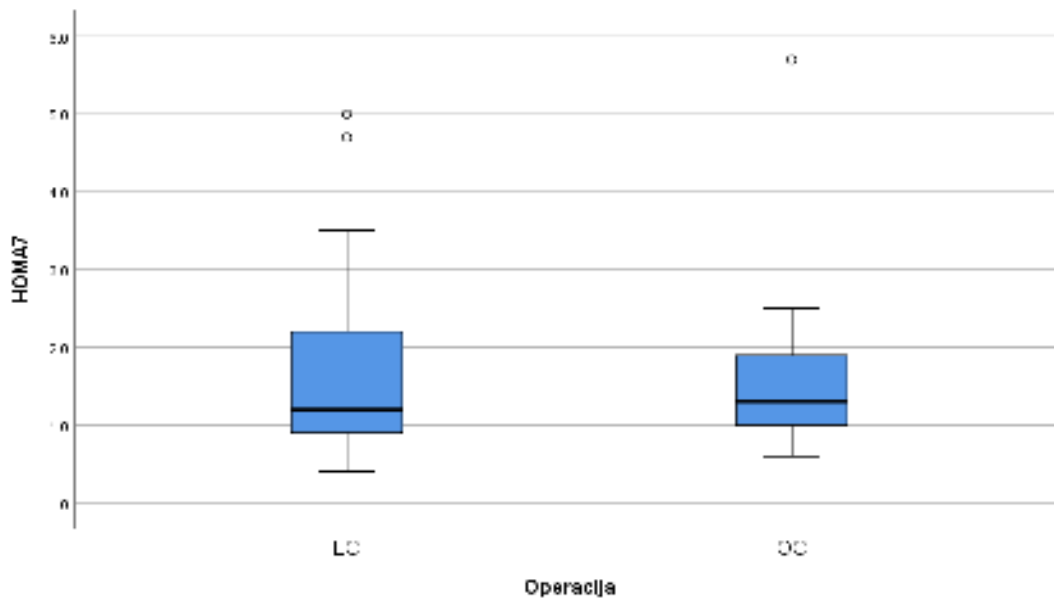
Grafikon 12. HOMA-IR 1 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



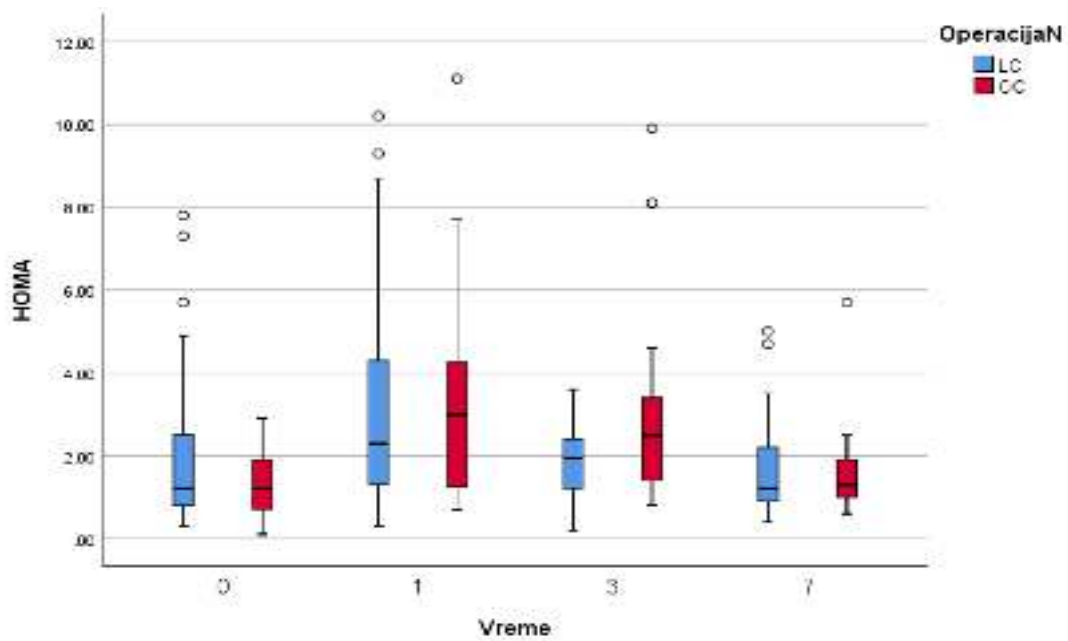
Grafikon 13. HOMA-IR 3 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



Grafikon 14. HOMA-IR 7 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom

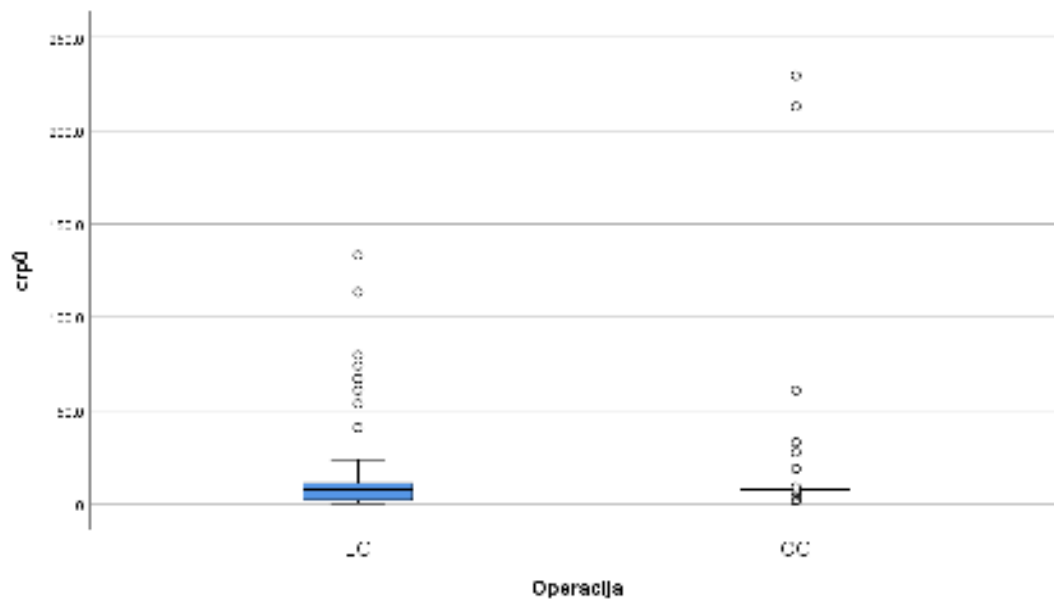


Grafikon 15. HOMA-IR kroz vreme u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom

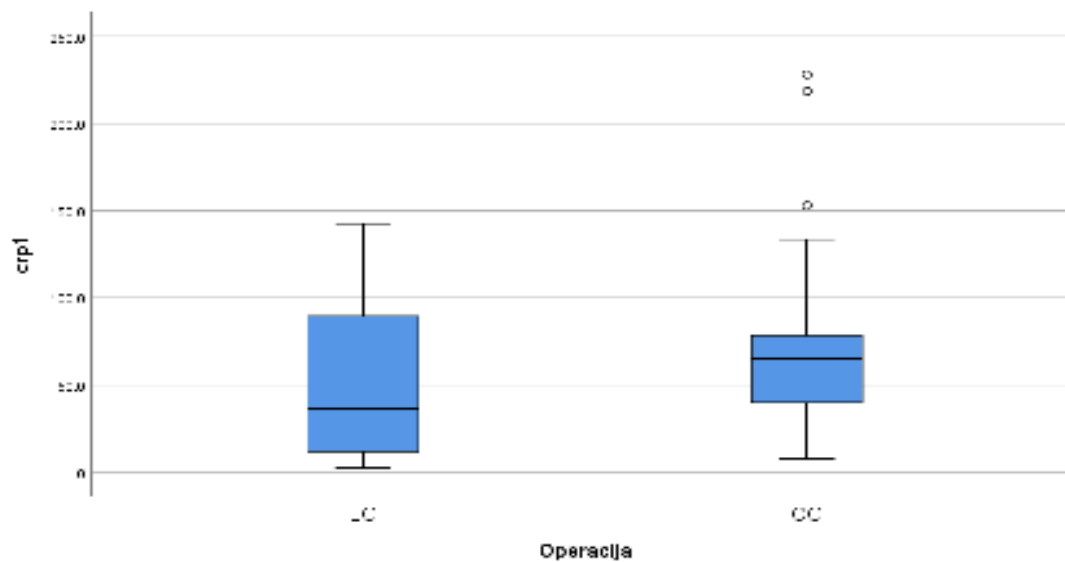


Promene CRP-a u danima 0, 1, 3 i 7 posle laparoscopske i otvorene holecistektomije prikazani su na **grafikonima 16-20**. CRP se značajno povećao 1., 3. i 7. dana u odnosu na dan 0 ($p < 0,001$) u obe podgrupe. Prvog postoperativnog dana, CRP je bio znatno viši u podgrupi 2 ($56,0 \pm 39,6$, naspram $36,0 \pm 77,9$; $p = 0,046$) u poređenju sa podgrupom 1.

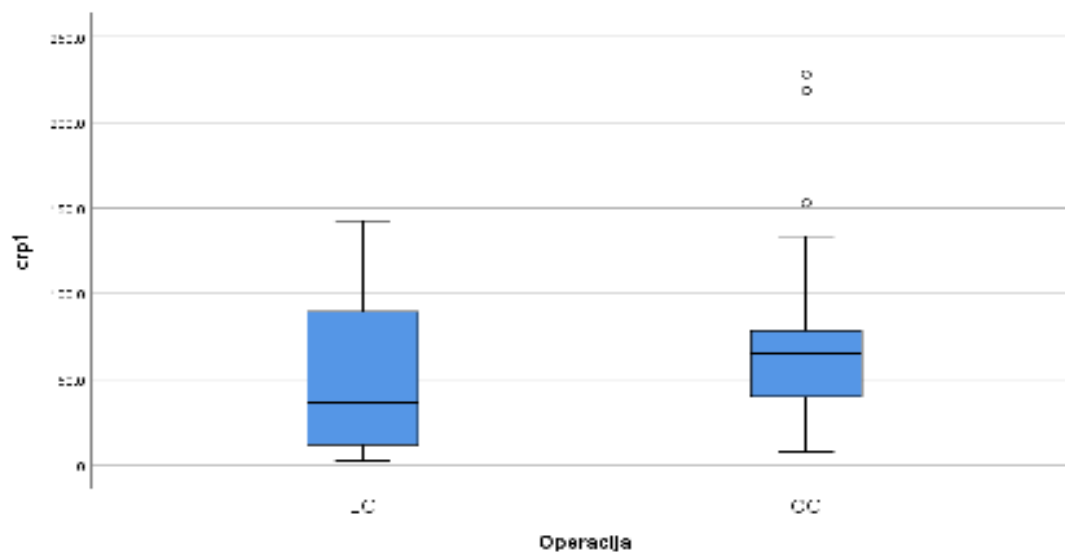
Grafikon 16. CRP 0 dan u grupi sa laparoscopskom i otvorenom holecistektomijom



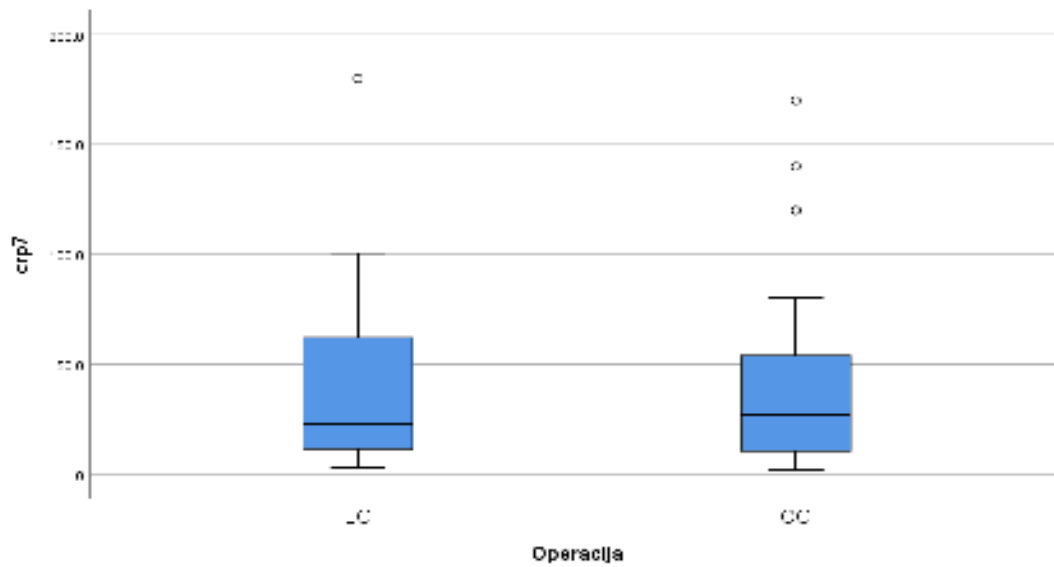
Grafikon 17. CRP 1 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



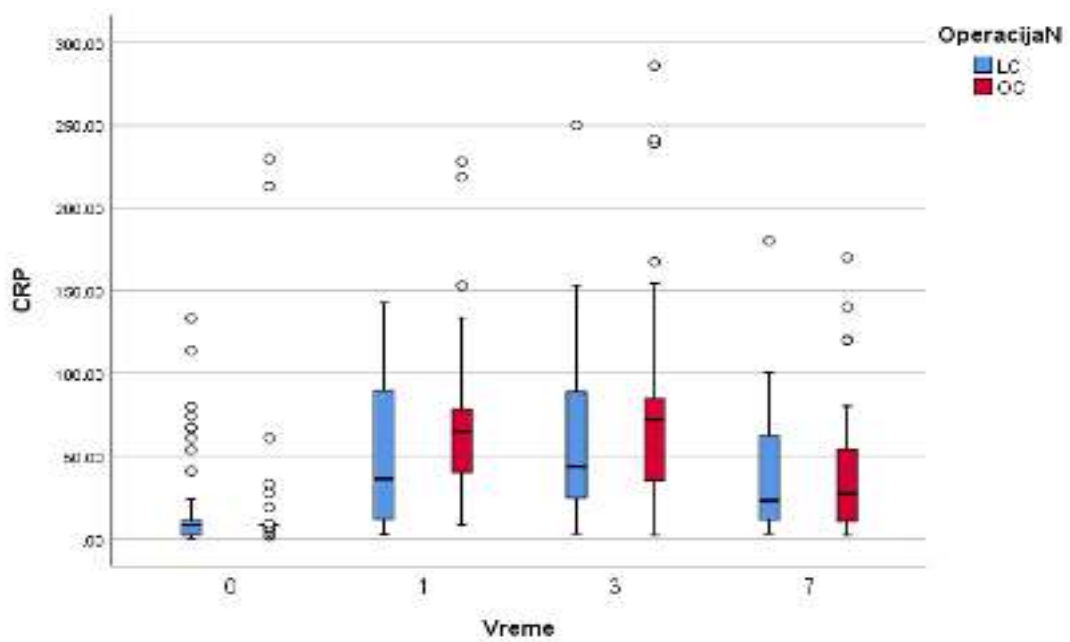
Grafikon 18. CRP 3 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



Grafikon 19. CRP 7 dan u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



Grafikon 20. CRP kroz vreme u grupi sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom



4.2 Promene insulinske rezistencije i parametara inflamacije nakon otvorene holecistektomije i otvorene rekonstrukcije preponske kile

U drugom delu ispitivanja učestvovalo je 56 pacijenata. Grupa je bila podeljena u dve podgrupe: podgrupa 1 (n=31) kod kojih je urađena otvorena holecistektomija i podgrupa 2 (n=25) kod kojih je urađena otvorena operacija preponske kile. Osnovne antropometrijske i laboratorijske karakteristike ove ispitivane populacije prikazane su u **Tabeli 3**.

Tabela 3. Osnovne karakteristike ispitivane populacije

Varijabla	Podgrupa 1 (n=31)	Podgrupa 2 (n=25)	p
Starost*, godine	57,5±13,5	47,8±17,7	0,014
Muški pol, n (%)	16 (52%)	22 (88%)	0,004
BMI*, kg/m ²	24,7±1,7	25,1±0,5	0,233
Glukoza*, mmol/L	4,63±0,83	4,5±0,8	0,542
Insulin**, μU/mL	6,6 (5,3)	6,3 (4,8)	0,621
HOMA-IR**	1,2 (1,3)	1,3 (1,3)	0,728
CRP**	8,0 (1,0)	2,0 (1,5)	<0,001

* Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

**Podaci su prikazani kao medijana sa interkvartilnim opsegom

Nije bilo statistički značajne razlike između glikemije preoperativno. Glikemija 1. postoperativnog dana je bila statistički značajno viša u grupi pacijenata operisanih otvorenom holecistektomijom u poređenju sa pacijentima operisanih otvorenom operacijom preponske kile. Glikemija 3. postoperativnog dana je bila viša u grupi pacijenata operisanih otvorenom holecistektomijom u poređenju sa pacijentim operisanim otvorenom operacijom preponske kile. Razlika u odnosu na otvorenu operaciju kile je bila blizu konvencionalnog nivoa statističke značajnosti (Tabele 4-7).

Tabela 4. Vrednosti glikemija 0. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

Glikemija 0	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	4,6	4,5	0,542
Medijana	4,8	4,6	
Sd	0,8	0,8	
Interkvartilni opseg	0,8	1,0	

Tabela 5. Vrednosti glikemija 1. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

Glikemija 1	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	5,8	4,8	0,004
Medijana	5,3	4,8	
Sd	1,6	1,0	
Interkvartilni opseg	2,5	1,6	

Tabela 6. Vrednosti glikemija 3. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

Glikemija 3	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	5,2	4,8	0,081
Medijana	5,3	4,7	
Sd	1,2	0,7	
Interkvartilni opseg	2,1	1,1	

Tabela 7. Vrednosti glikemija 7. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

Glikemija 7	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	4,7	4,6	0,324
Medijana	4,7	4,4	
Sd	0,6	0,5	
Interkvartilni opseg	0,7	0,7	

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima insulina preoperativno, prvog, trećeg i sedmog dana između dve ispitivane grupe, otvorene holecistektomije i otvorene operacije preponske kile (**Tabela 8-11**).

Tabela 8. Vrednosti insulina 0. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

Insulin 0	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	6,2	7,4	0,621
Medijana	6,6	6,3	
Sd	3,7	4,8	
Interkvartilni opseg	5,3	4,8	

Tabela 9. Vrednosti insulina 1. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

Insulin 1	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	11,7	14,2	0,347
Medijana	12,1	12,8	
Sd	6,0	6,8	
Interkvartilni opseg	9,0	9,4	

Tabela 10. Vrednosti insulina 3. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

Insulin 3	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	11,6	10,7	0,805
Medijana	10,6	9,1	
Sd	6,9	4,7	
Interkvartilni opseg	7,7	4,9	

Tabela 11. Vrednosti Insulina 7. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

Insulin 7	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	7,2	8,5	0,395
Medijana	6,9	7,0	
Sd	4,2	4,8	
Interkvartilni opseg	4,9	20,3	

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima HOMA-IR preoperativno, prvog, trećeg i sedmog dana između dve ispitivane grupe, otvorene holecistektomije i otvorene operacije preponske kile (**Tabele 12-15**).

Tabela 12. Vrednosti HOMA-IR 0. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

HOMA-IR 0	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	1,4	1,6	0,728
Medijana	1,2	1,3	
Sd	0,8	1,1	
Interkvartilni opseg	1,3	1,4	

Tabela 13. Vrednosti HOMA-IR 1. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

HOMA-IR 1	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	2,9	3,3	0,859
Medijana	2,9	2,8	
Sd	1,7	2,1	
Interkvartilni opseg	2,9	2,9	

Tabela 14. Vrednosti HOMA-IR 3. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

HOMA-IR 3	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	2,8	2,3	0,633
Medijana	2,2	2,2	
Sd	2,3	0,9	
Interkvartilni opseg	1,8	4,1	

Tabela 15. Vrednosti HOMA-IR 7. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

HOMA-IR 7	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	1,5	1,7	0,357
Medijana	1,3	1,4	
Sd	1,0	0,9	
Interkvartilni opseg	1,0	3,8	

Vrednosti CRP su bile statistički značajno više preoperativno, prvog, trećeg i sedmog dana u grupi pacijenata operisanih otvorenom holecistektomijom u poređenju sa pacijentima operisanih otvorenom operacijom preponske kile (**Tabele 16-19**).

Tabela 16. Vrednosti CRP 0. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

CRP 0	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	24,5	6,1	<0,001
Medijana	8,0	2,0	
Sd	53,7	14,7	
Interkvartilni opseg	1,0	1,5	

Tabela 17. Vrednosti CRP 1. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

CRP 1	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	72,1	21,9	<0,001
Medijana	65,0	15,7	
Sd	52,5	24,0	
Interkvartilni opseg	39,6	25,4	

Tabela 18. Vrednosti CRP 3. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

CRP 3	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	82,3	31,6	0,001
Medijana	72,1	26,0	
Sd	69,0	23,1	
Interkvartilni opseg	55,2	33,7	

Tabela 19 Vrednosti CRP 7. dan između otvorene holecistektomije i otvorene operacije kile

CRP 7	Otvorena holecistektomija	Otvorena operacija kile	P
Aritmetička sredina	42,0	12,1	0,001
Medijana	27,0	9,5	
Sd	43,8	9,1	
Interkvartilni opseg	45,0	14,9	

4.3 Promene insulinske rezistencije i parametara inflamacije nakon laparoskopske holecistektomije i otvorene rekonstrukcije preponske kile

U trećoj ispitivanoj grupi je učestvovalo 65 pacijenata, podeljenih u dve podgrupe, podgrupa LC (laparoskopska holecistektomija) n=40, i podgrupa OHR (otvorena rekonstrukcija kila) n=25. Osnovne antropometrijske i laboratorijske karakteristike ove ispitivane populacije prikazane su u **Tabeli 20**. Nije postojala značajna razlika između ispitivanih podgrupa na početku koja se tiču starosti (p=0,262), BMI (p=0,912), glukoze (p=0,239), insulina (p=0,751), CRP-a (p=0,082), IL-6 (p=0,567) i TNF- α (p=0,195). U grupi OHR je bilo više muškaraca, nego žena zbog veće učestalosti ingvinalnih kila kod muškaraca nego kod žena. HOMA-IR indeks se nije razlikovao 0. dana između grupa (srednja vrednost: 1,4 u LC grupi i 1,3 u OHR grupi) (p=0,824).

Tabela 20. Osnovne karakteristike ispitivane populacije

	LC Grupa (n=40)	OHR Grupa (n=25)	p
starost*, godine	52,3 \pm 14,2	47,8 \pm 17,7	0,262
Muški pol, n (%)	22 (55)	22 (88)	0,006
BMI*, kg/m ²	25,1 \pm 1,4	25,1 \pm 0,5	0,912
Glukoza*, mmol/L	4,7 \pm 0,9	4,5 \pm 0,8	0,239
Insulin**, μ U/mL	6,9 (4,6)	6,3 (4,8)	0,751
HOMA-IR**	1,4 (1,2)	1,3 (1,3)	0,824
CRP**, mg/L	3,3 (6,7)	2,0 (1,5)	0,082
IL6**, pg/mL	6,1 (5,6)	4,1 (4,7)	0,567
TNF- α **, pg/mL	1,3 (1,1)	1,1 (0,8)	0,195

* Podaci su prikazani kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija

**Podaci su prikazani kao medijana sa interkvartilnim opsegom

Promene u glukozi, insulinu, HOMA-IR, CRP, IL-6 i TNF α tokom studijskog perioda (od dana 0 do 7 dana) prikazane su u **tabeli 21**.

Tabela 21. Promene u glukozi, insulinu, HOMA-IR, CRP-u, IL-6 i TNF- α tokom perioda praćenja

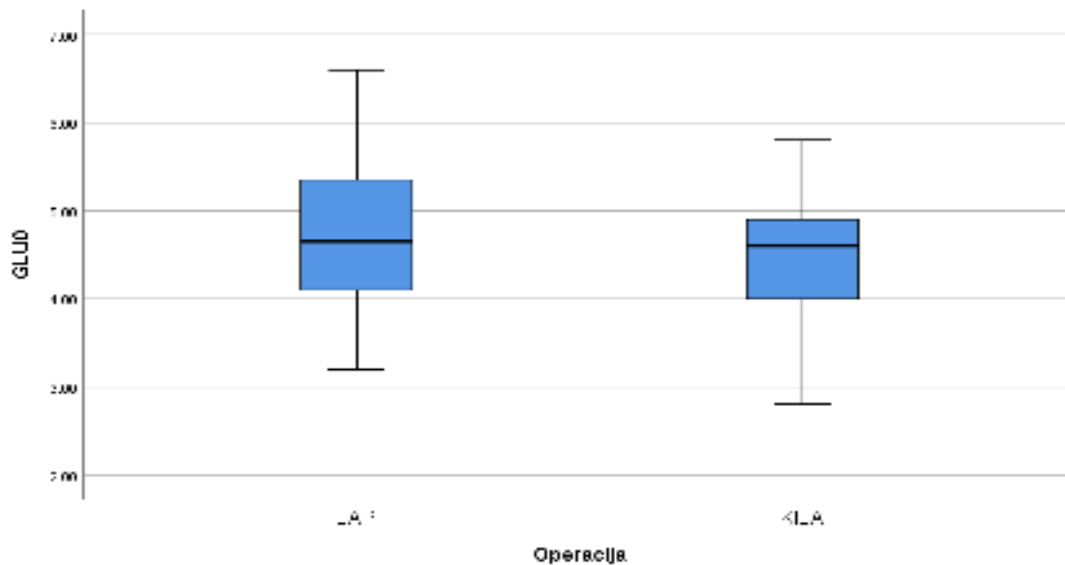
	Baseline	1 Dan	3 Dan	7 Dan
Glukoza*, mmol/L				
LC	4,75 \pm 0,86	5,05 \pm 1,15	4,95 \pm 1,01	4,77 \pm 0,72
OHR	4,49 \pm 0,79	4,78 \pm 0,99	4,79 \pm 0,66	4,56 \pm 0,46
Insulin**, μ U/mL				
LC	6,9 (4,6)	11,7 (8,0)	8,9 (7,5)	7,6 (4,7)
OHR	6,3 (4,8)	12,8 (9,3)	9,1 (4,9)	7,0 (20,3)
HOMA-IR**				
LC	1,4 (1,2)	2,3 (1,8)	1,9 (1,7)	1,6 (1,2)
OHR	1,3 (1,3)	2,8 (2,9)	2,1 (4,1)	1,4 (3,8)
CRP**, mg/L				
LC	3,3 (6,7)	13,0 (26,3)	25,8 (44,7)	9,0 (25,8)
OHR	2,0 (1,5)	15,7 (25,4)	26,0 (37,7)	9,5 (14,9)
IL6**, pg/mL				
LC	6,1 (5,6)	10,3 (17,7)	8,6 (10,3)	5,3 (4,8)
OHR	4,1 (4,7)	16,1 (23,5)	9,3 (5,7)	4,4 (3,1)
TNF- α **, pg/mL				
LC	1,3 (1,1)	2,3 (1,6)	1,3 (1,5)	1,0 (0,6)
OHR	1,1 (0,8)	1,5 (1,5)	1,1 (0,5)	0,8 (0,4)

* Podaci su prikazani kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija

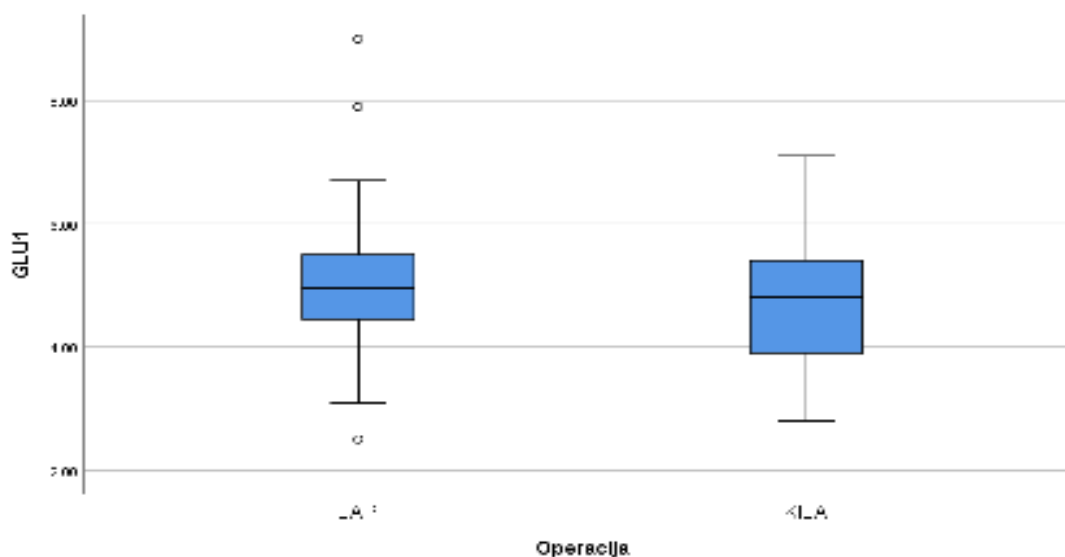
**Podaci su prikazani kao medijana sa interkvartilnim opsegom

Vrednosti glukoze su se povećavale 1., 3. i 7. dana bez statističke značajnosti ($p=0,062$) u odnosu na 0. dan u obe podgrupe. Nije bilo razlika u vrednostima glukoze između dve podgrupe ($p=0,176$) (Grafikoni 21-25).

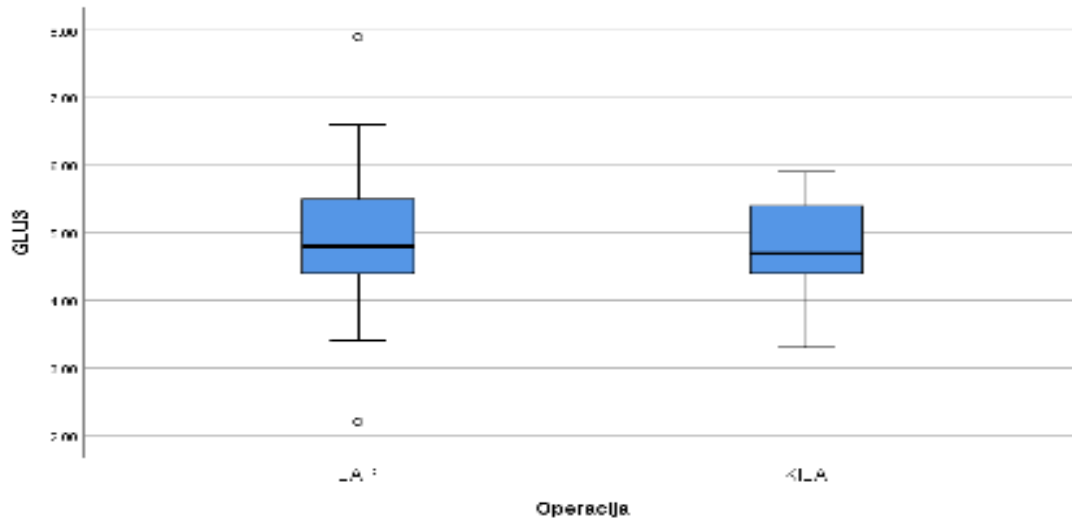
Grafikon 21. Glikemija 0. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



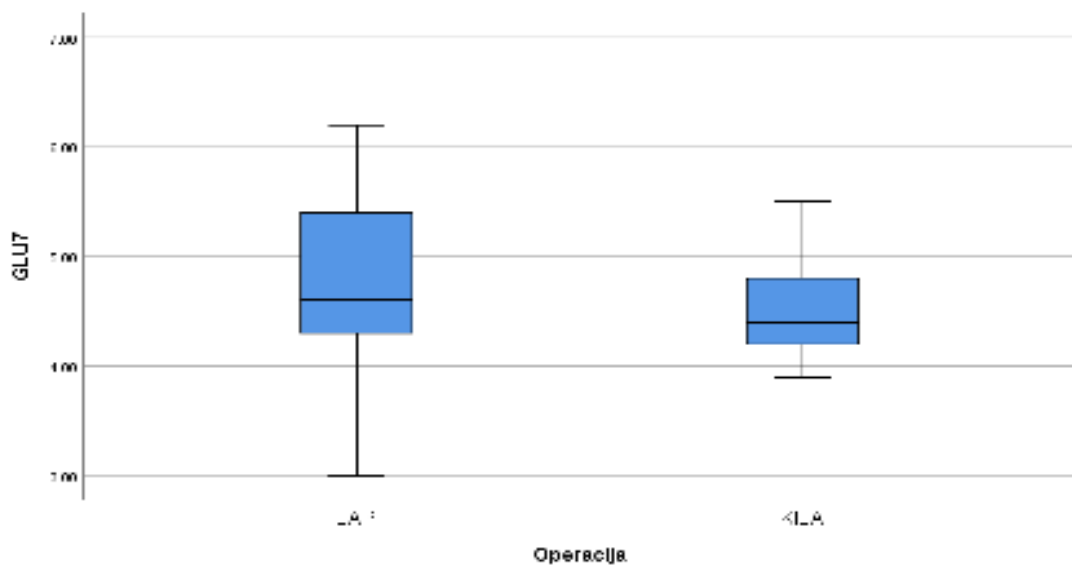
Grafikon 22. Glikemija 1. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



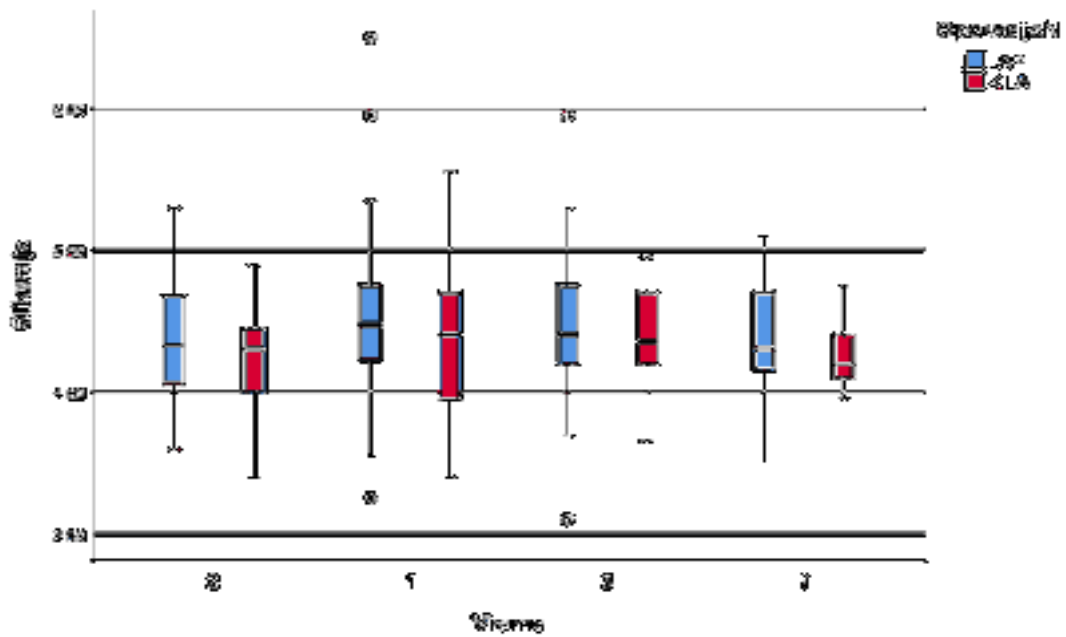
Grafikon 23. Glikemija 3. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



Grafikon 24. Glikemija 7. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

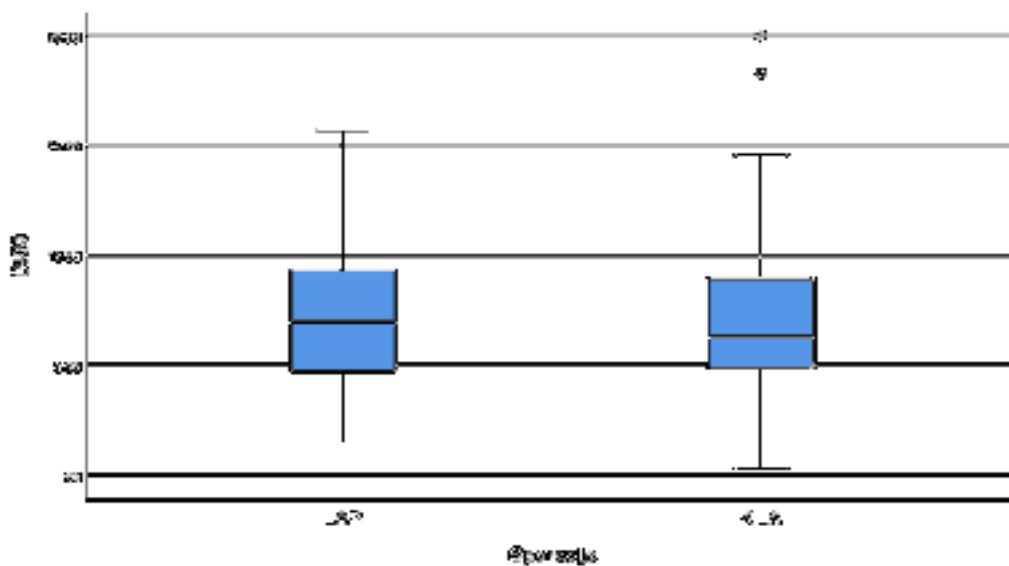


Grafikon 25. Glikemija kroz vreme u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

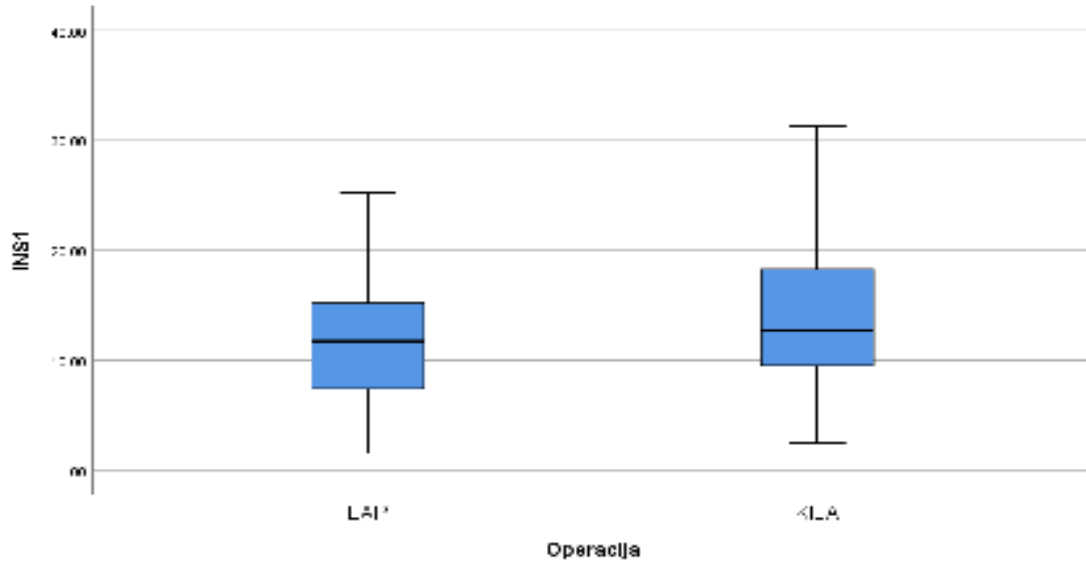


Insulin u serumu se značajno povećao 1., 3. i 7. dana u poređenju sa danom 0 ($p < 0,0005$) u obe podgrupe. Insulin u serumu je dostigao maksimalnu vrednost 1. dana i postepeno je opadao do 7. dana. Nije bilo značajne razlike između dve podgrupe ($p = 0,0085$) (Grafikoni 26-30).

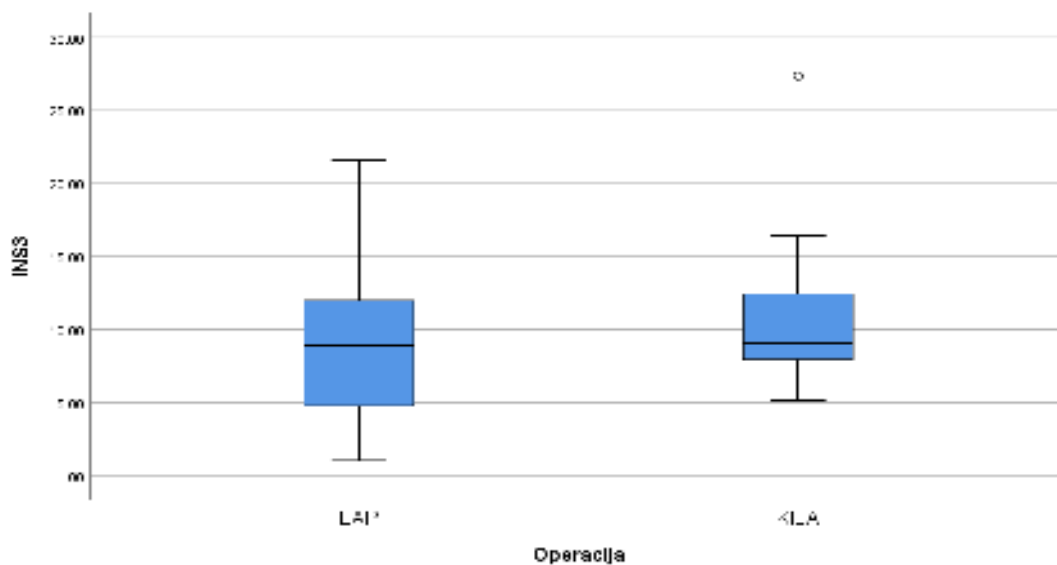
Grafikon 26. Insulin 0. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



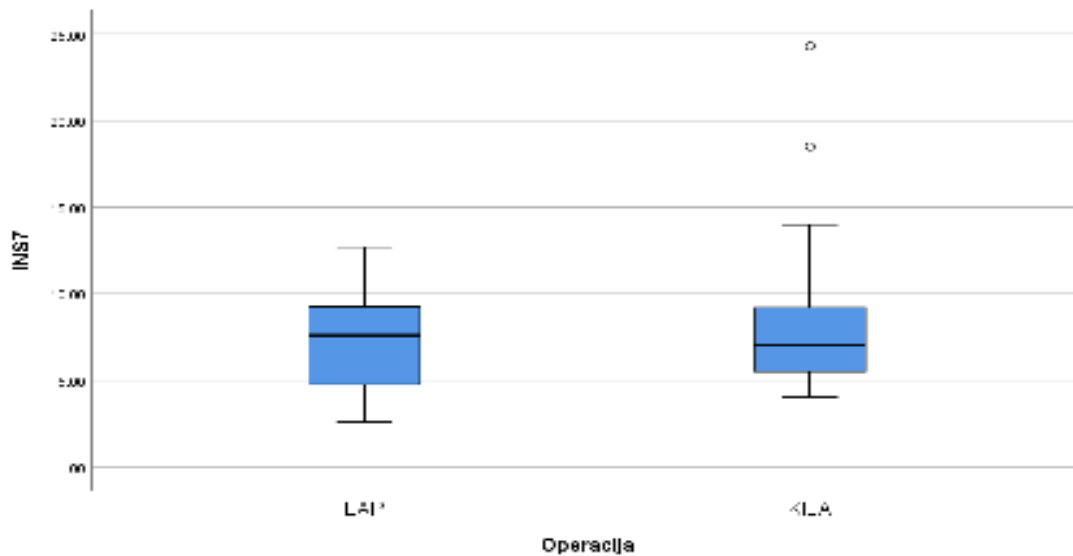
Grafikon 27. Insulin 1. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



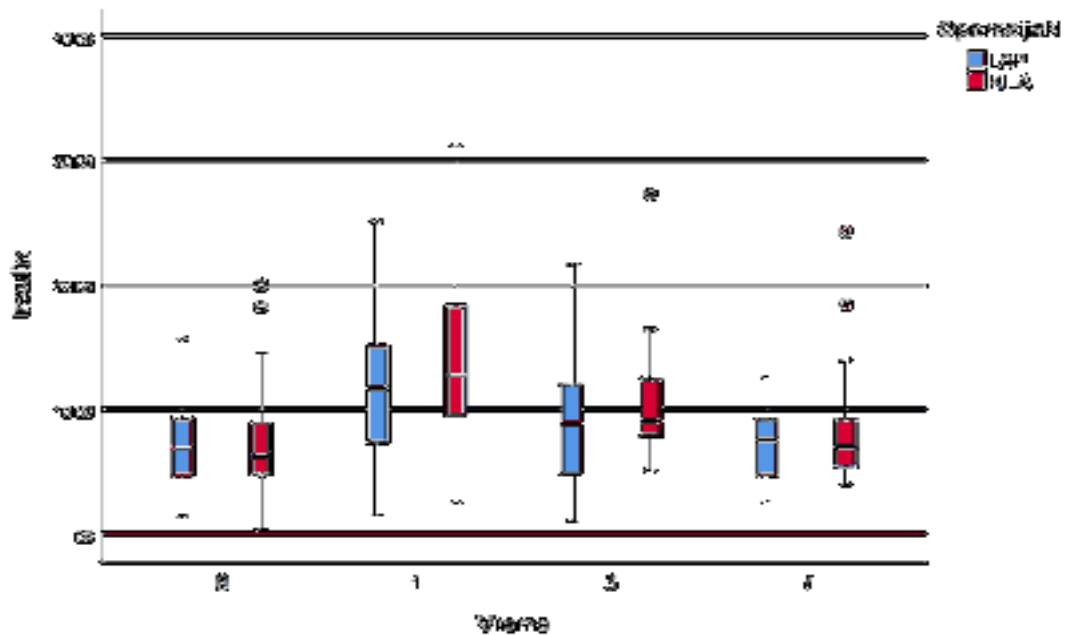
Grafikon 28. Insulin 3. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



Grafikon 29. Insulin 7. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

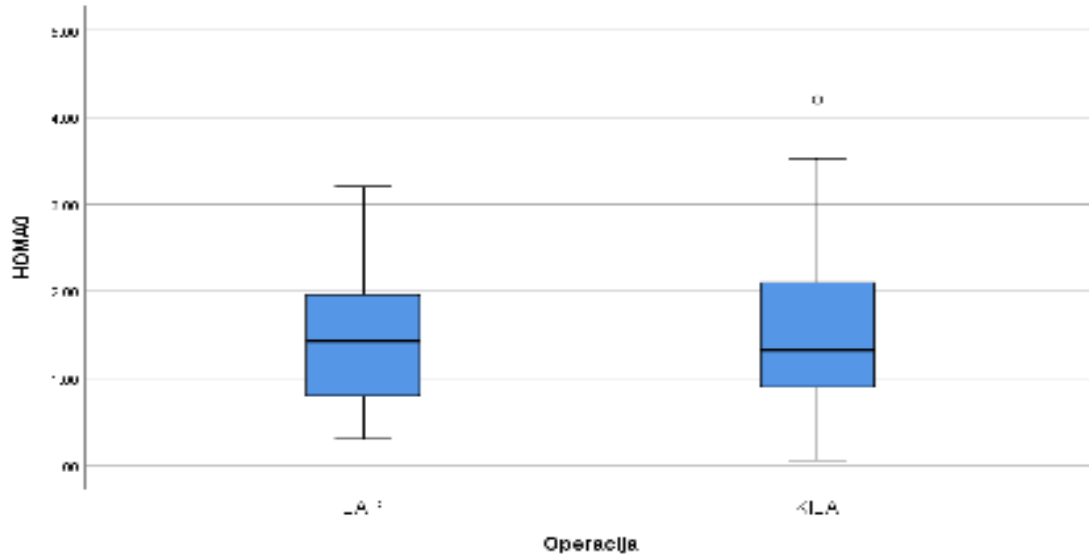


Grafikon 30. Insulin kroz vreme u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

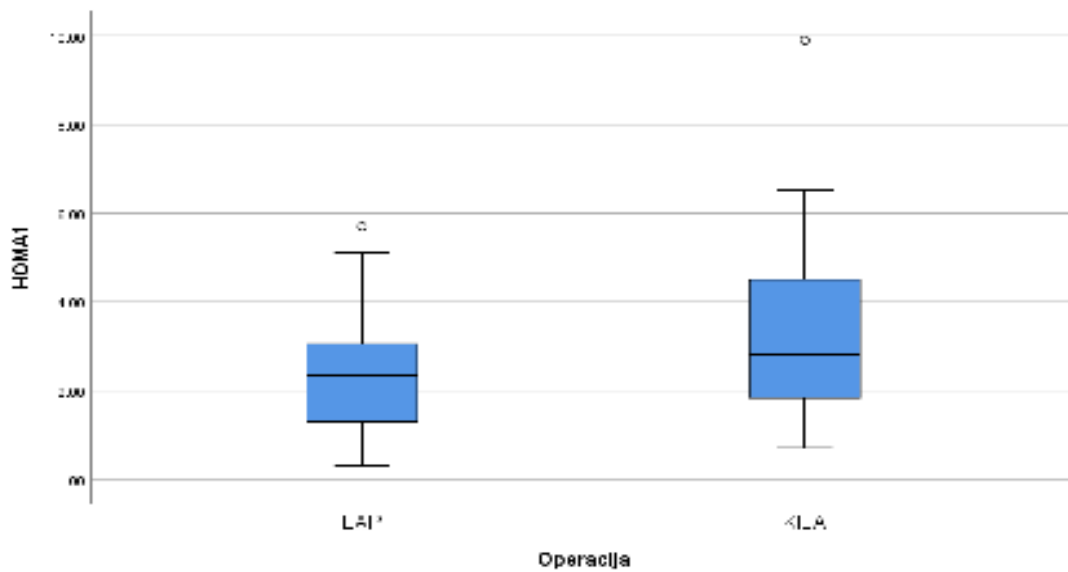


Vrednosti HOMA-IR su se značajno povećale 1., 3. i 7. dana u poređenju sa danom 0 ($p < 0,0005$) u obe podgrupe. HOMA-IR je bio značajno veći u OHR podgrupi u odnosu na LC podgrupu 1. dana ($p = 0,045$). Nije bilo razlike u HOMA-IR između podgrupa 3. dana ($p = 0,278$) i 7. dana ($p = 0,372$) (**Grafikoni 31-35**).

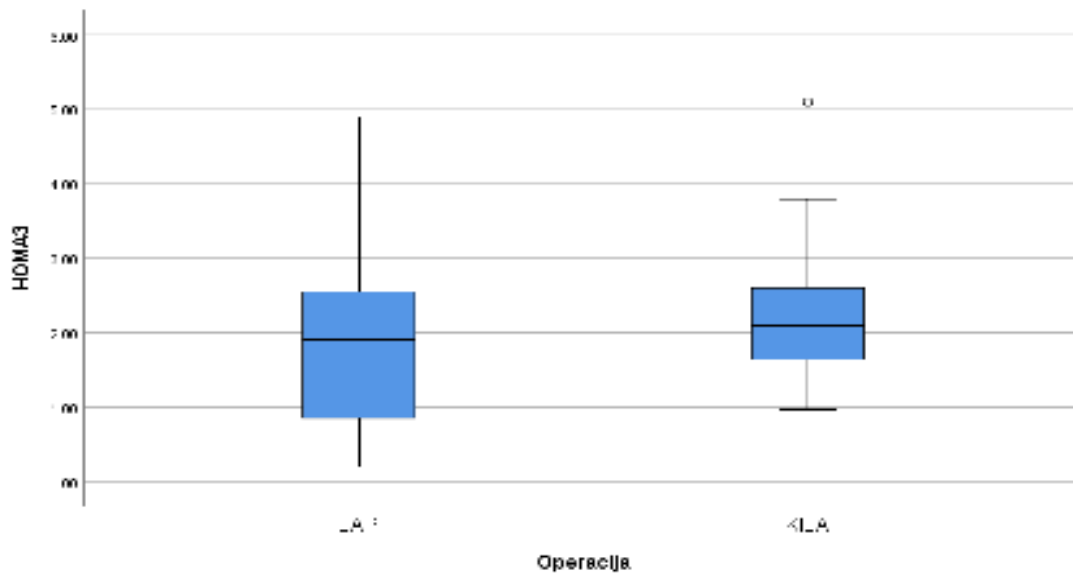
Grafikon 31. HOMA-IR 0. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



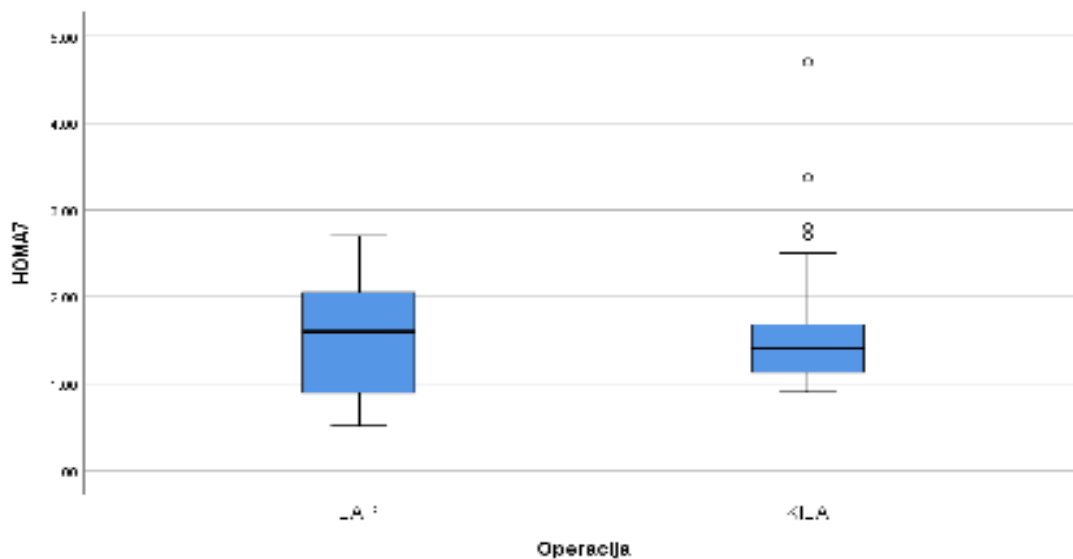
Grafikon 32. HOMA-IR 1. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



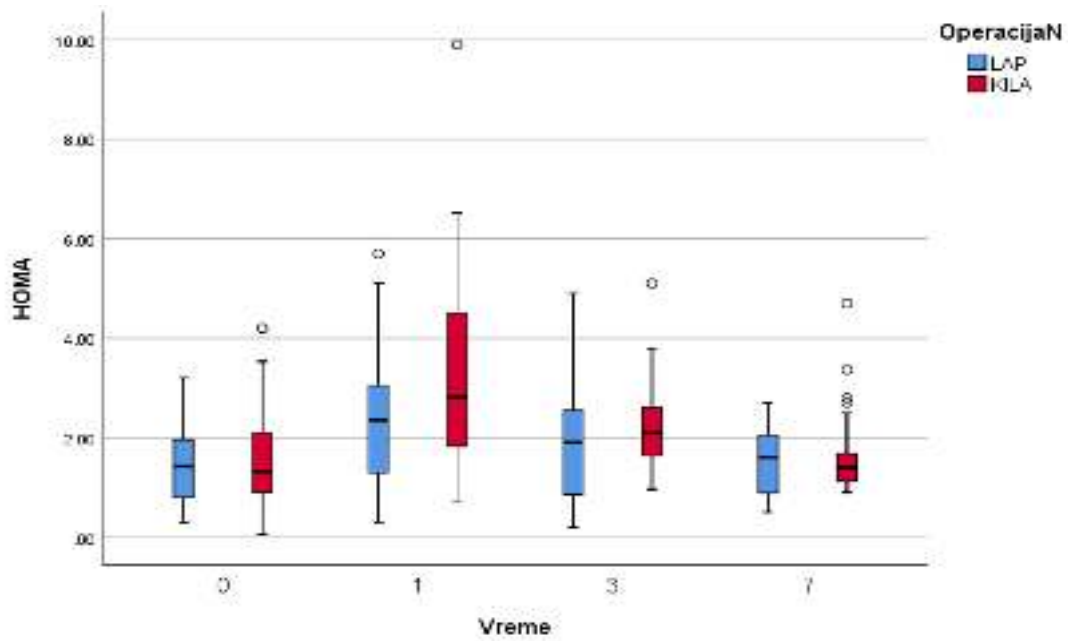
Grafikon 33. HOMA-IR 3. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



Grafikon 34. HOMA-IR 7. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

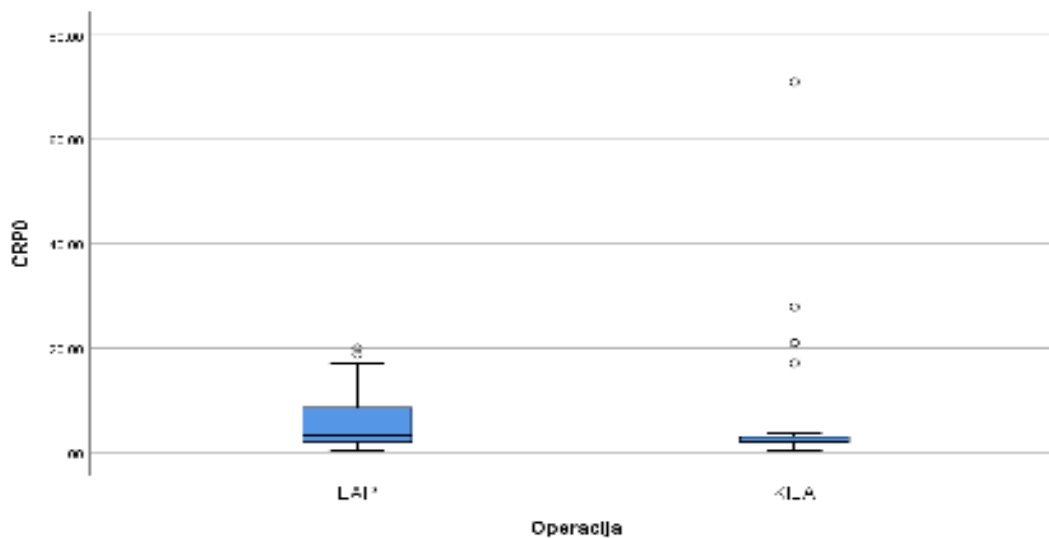


Grafikon 35. HOMA-IR kroz vreme u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

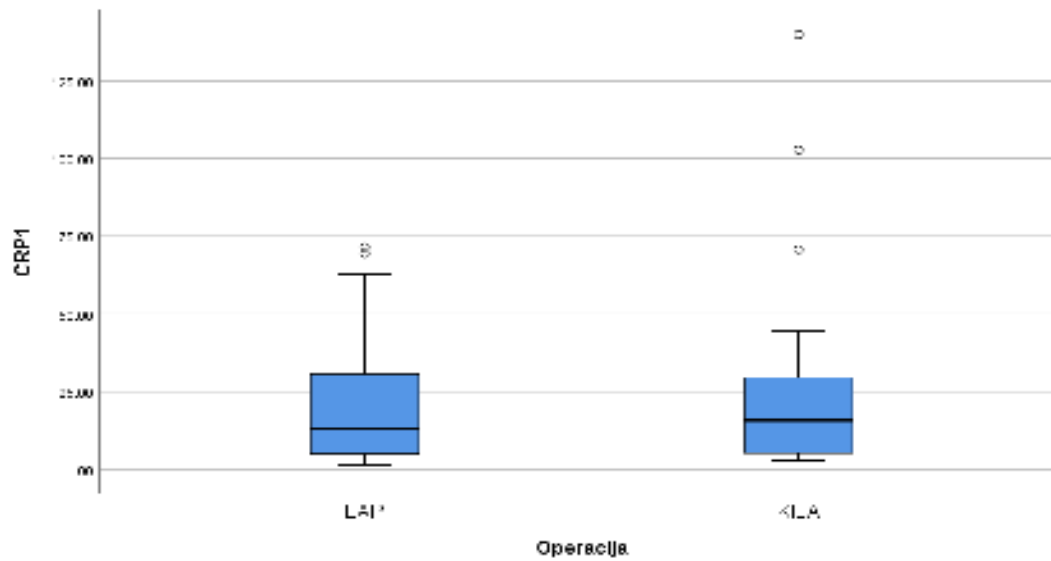


CRP se značajno povećao 1., 3. i 7. dana u odnosu na dan 0 u obe podgrupe ($p=0,561$) (Grafikoni 36-40).

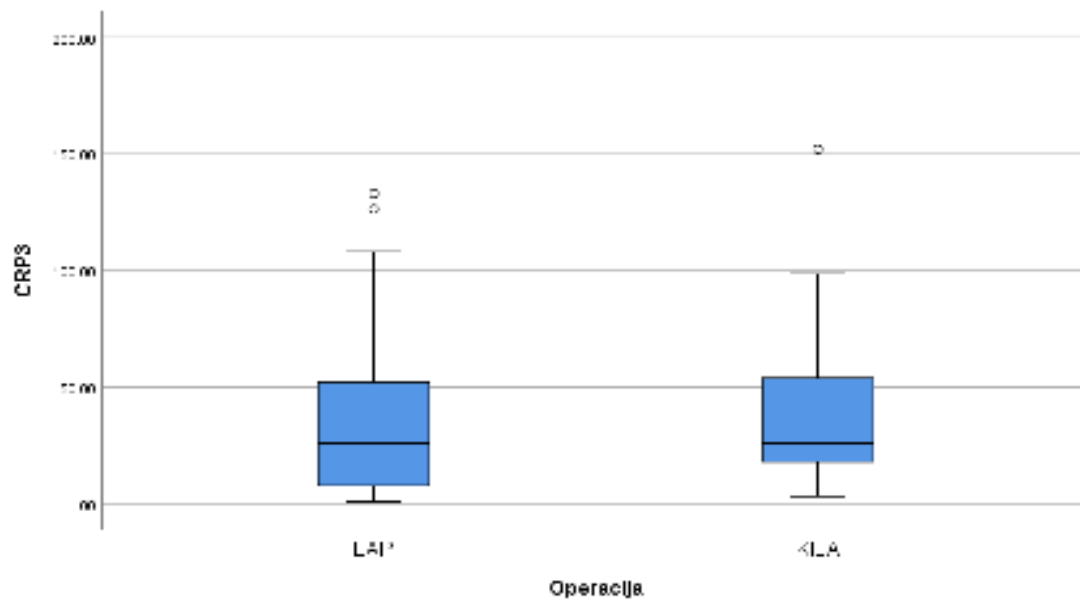
Grafikon 36. CRP 0. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



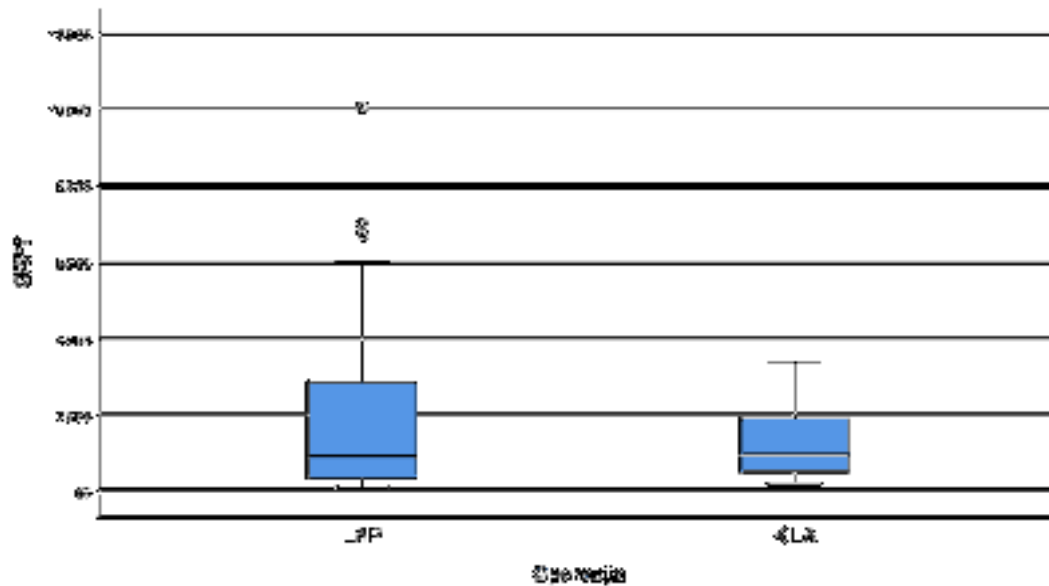
Grafikon 37. CRP 1. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



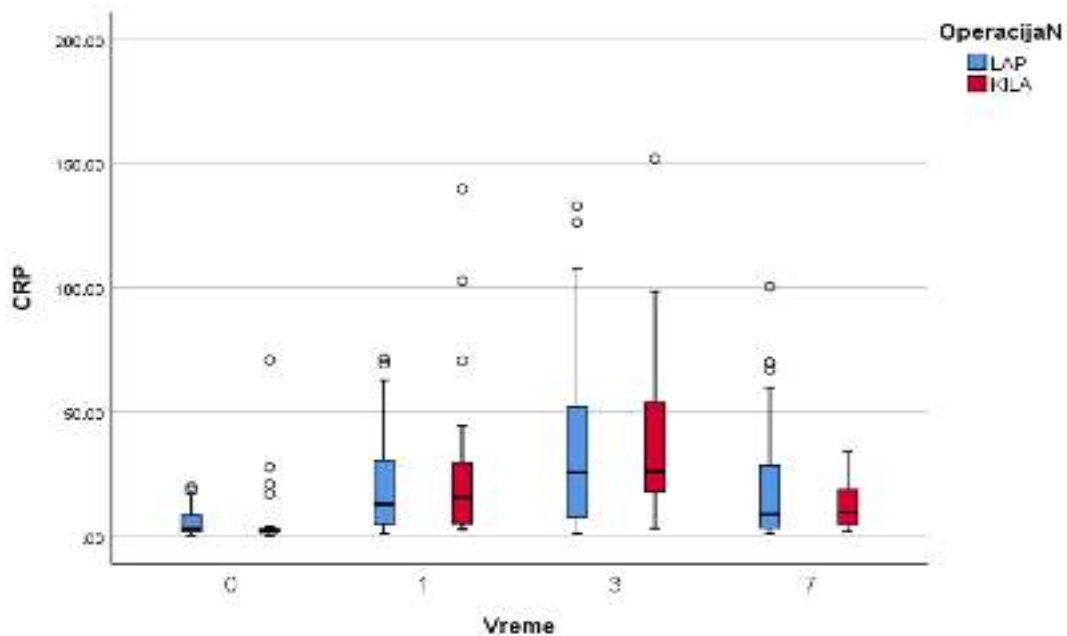
Grafikon 38. CRP 3. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



Grafikon 39. CRP 7. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

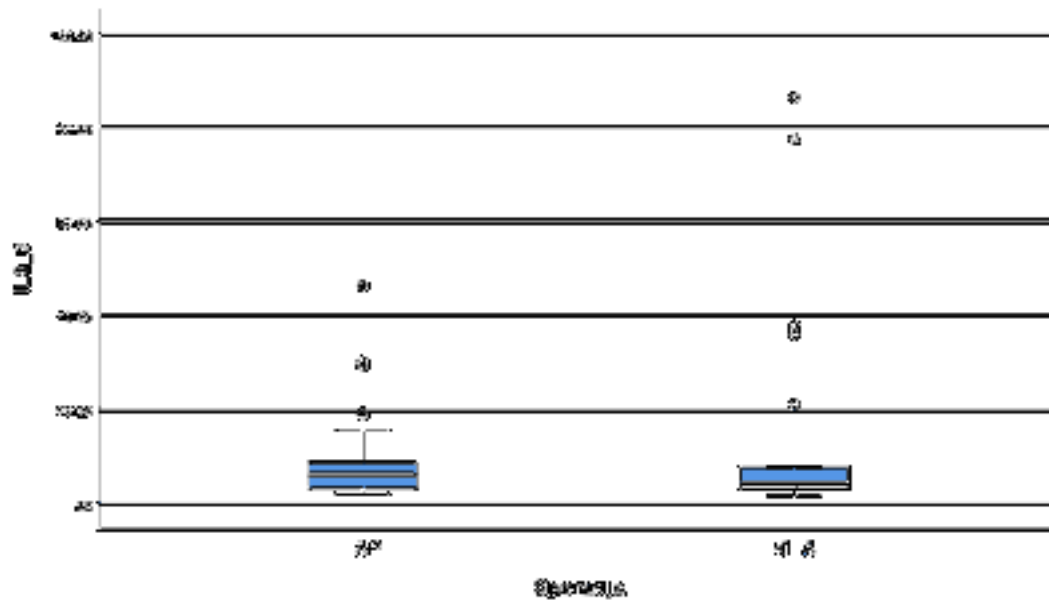


Grafikon 40. CRP kroz vreme u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

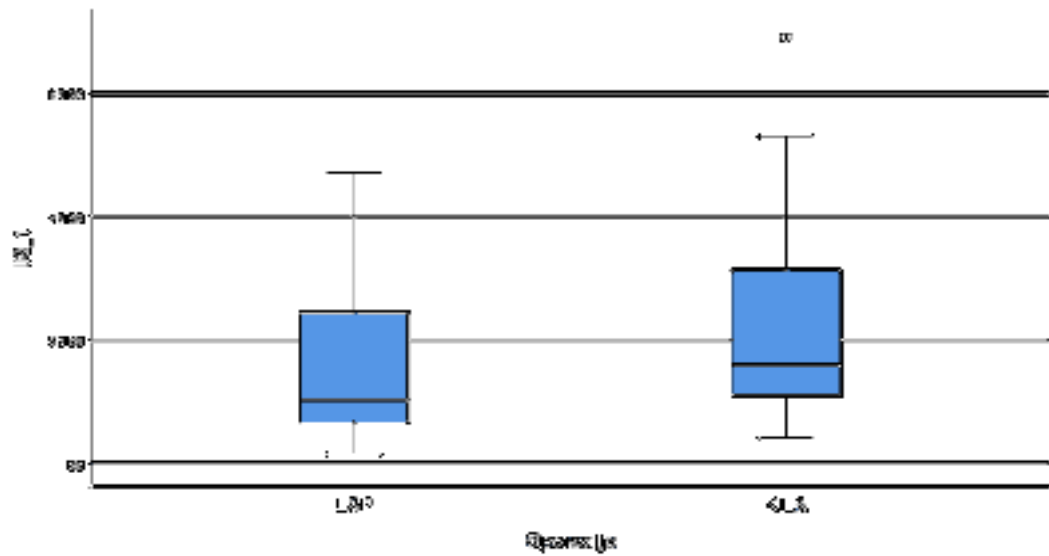


Vrednosti IL-6 su se značajano povećale 1. i 3. dana u poređenju sa baznim vrednostima u LC i OHR podgrupi ($p < 0,0005$). IL-6 je bio znatno viši 1. dana u OHR podgrupi ($p = 0,044$) u odnosu na LC podgrupu (**Grafikoni 41-45**).

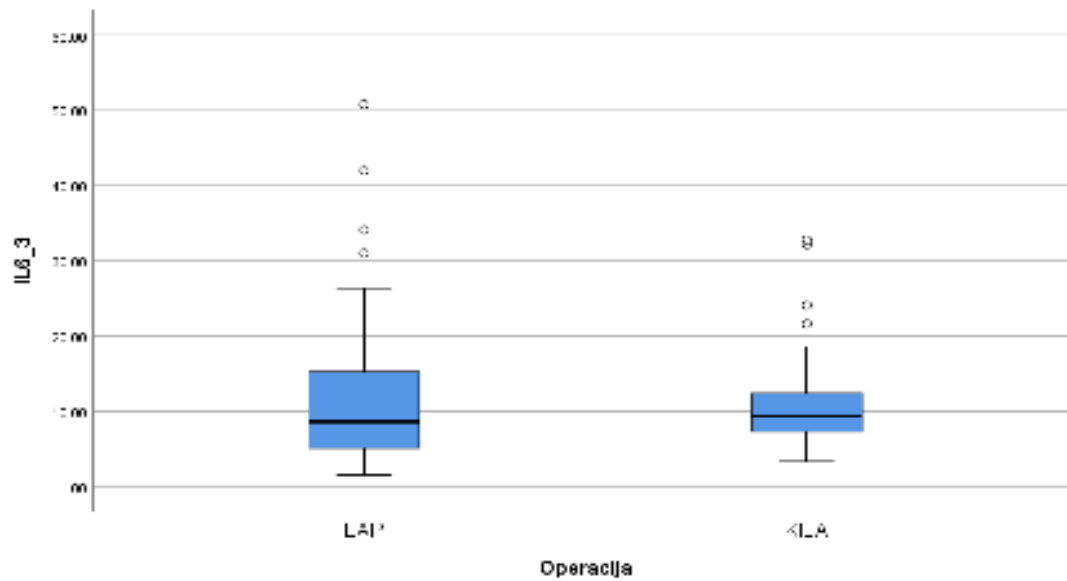
Grafikon 41. IL-6 0. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



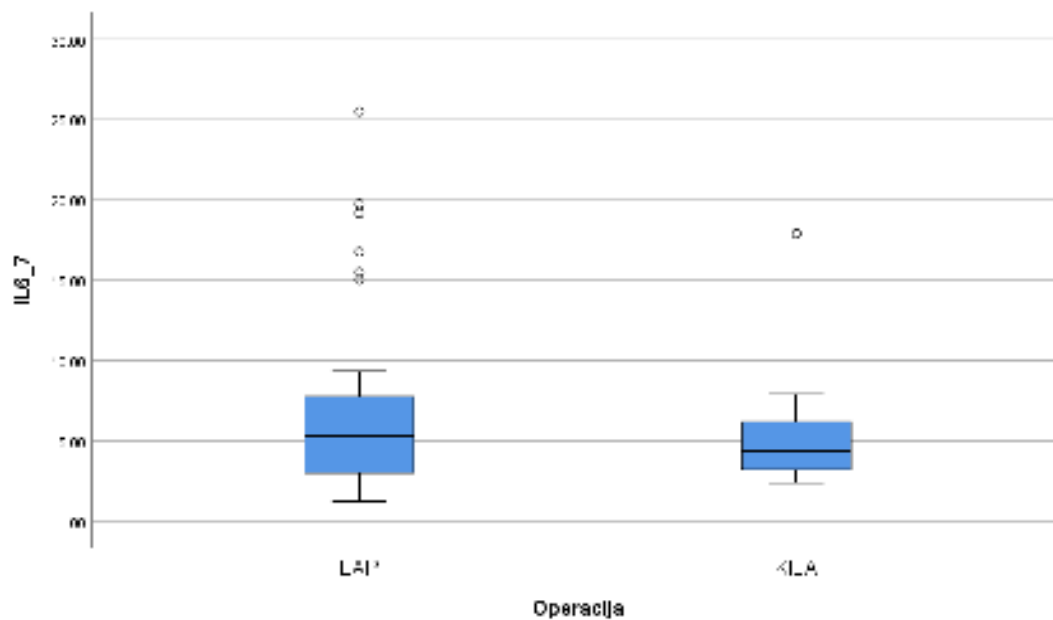
Grafikon 42. IL-6 1. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



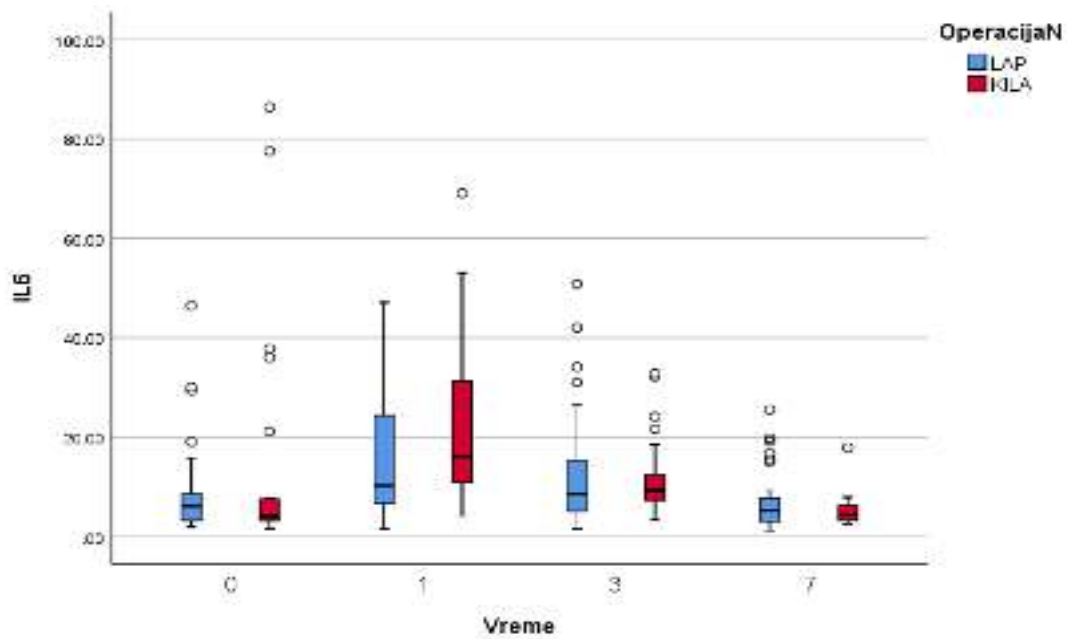
Grafikon 43. IL-6 3. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



Grafikon 44. IL-6 7. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

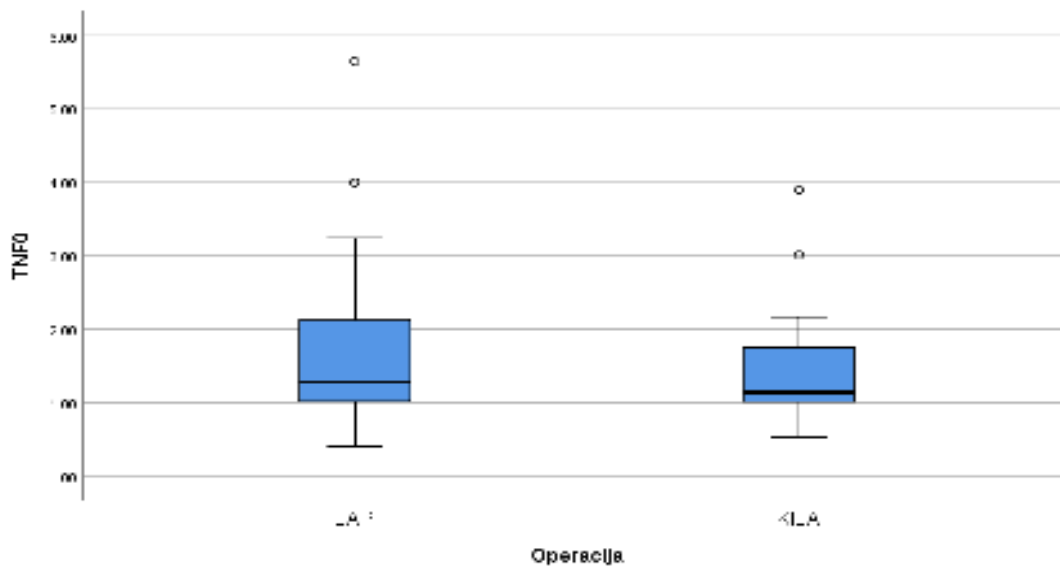


Grafikon 45. IL-6 kroz vreme u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

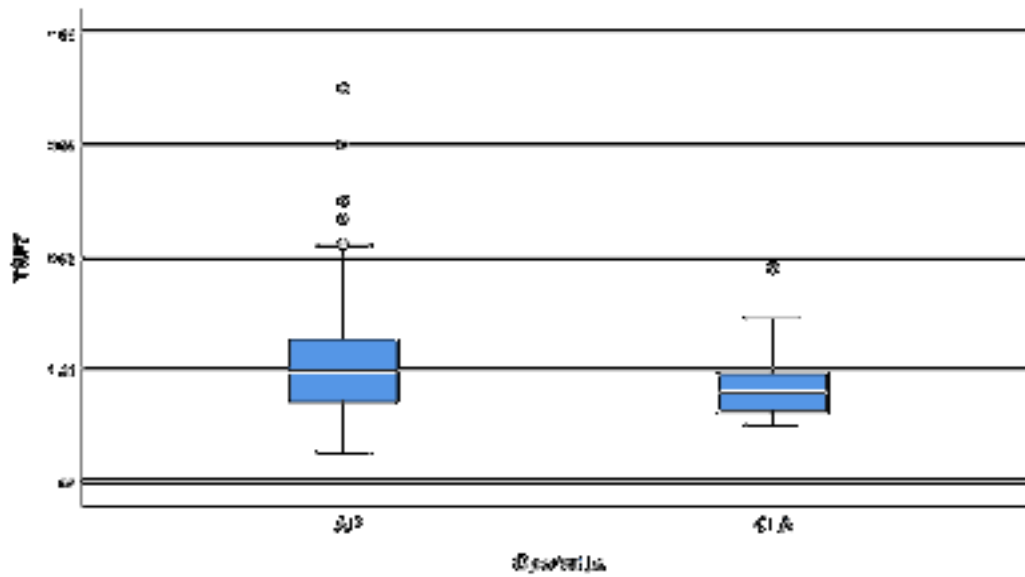


TNF- α se značajno povećao 1. i 3. dana u poređenju sa danom 0 u obe podgrupe ($p < 0,0005$). Nije bilo razlike između vrednosti TNF- α u LC i OHR podgrupe (1 dan: $p = 0,376$; 3 dan: $p = 0,189$; 7 dan: $p = 0,231$) (Grafikoni 45-50).

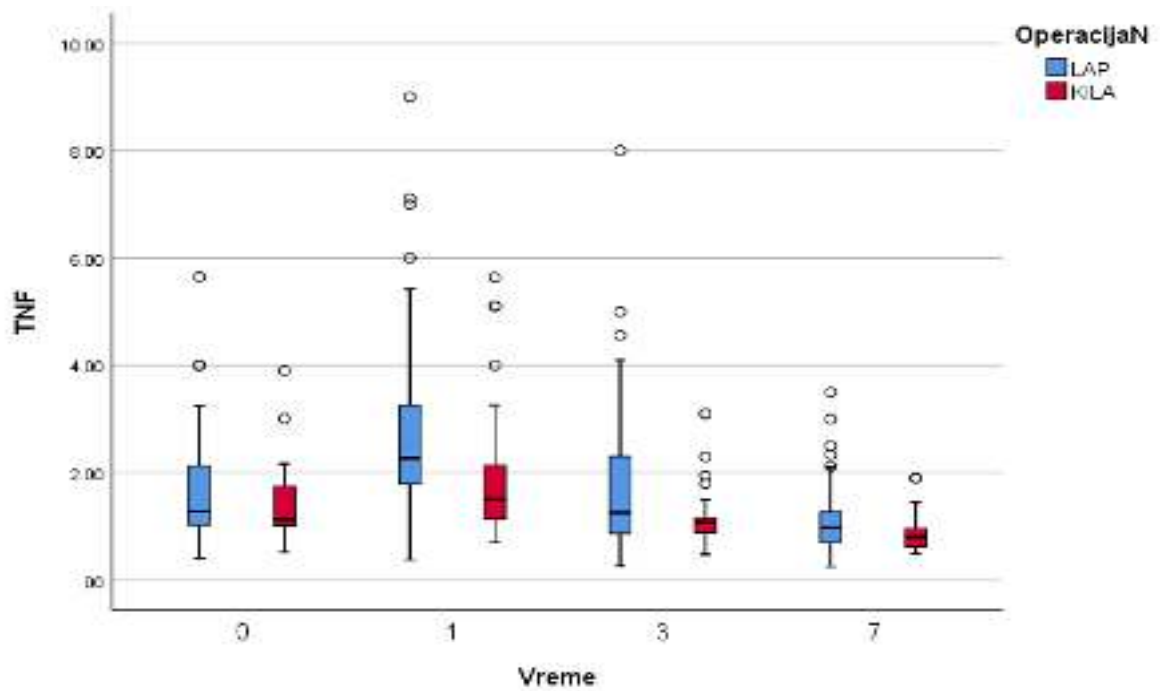
Grafikon 46. TNF- α 0. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile



Grafikon 49. TNF- α 7. dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

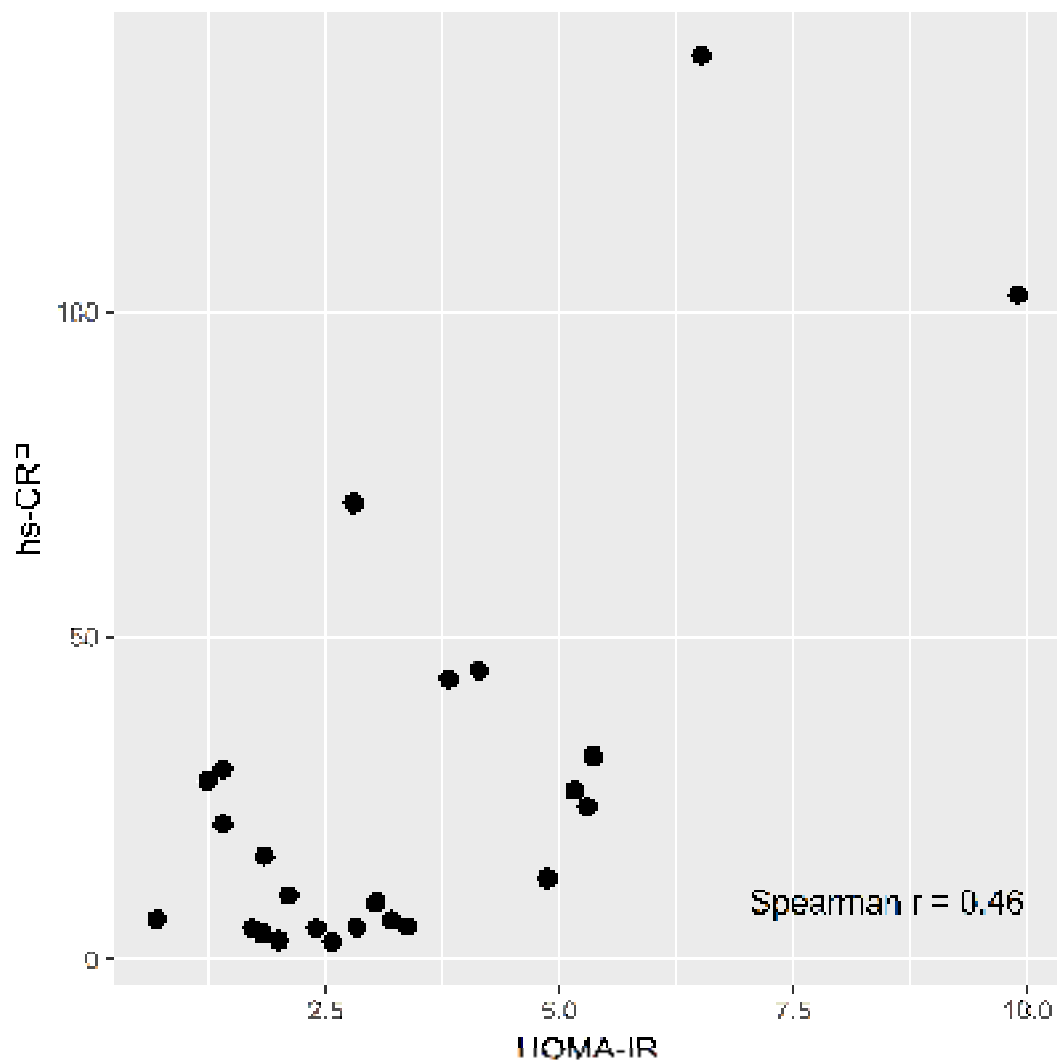


Grafikon 50. TNF- α kroz vreme u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile

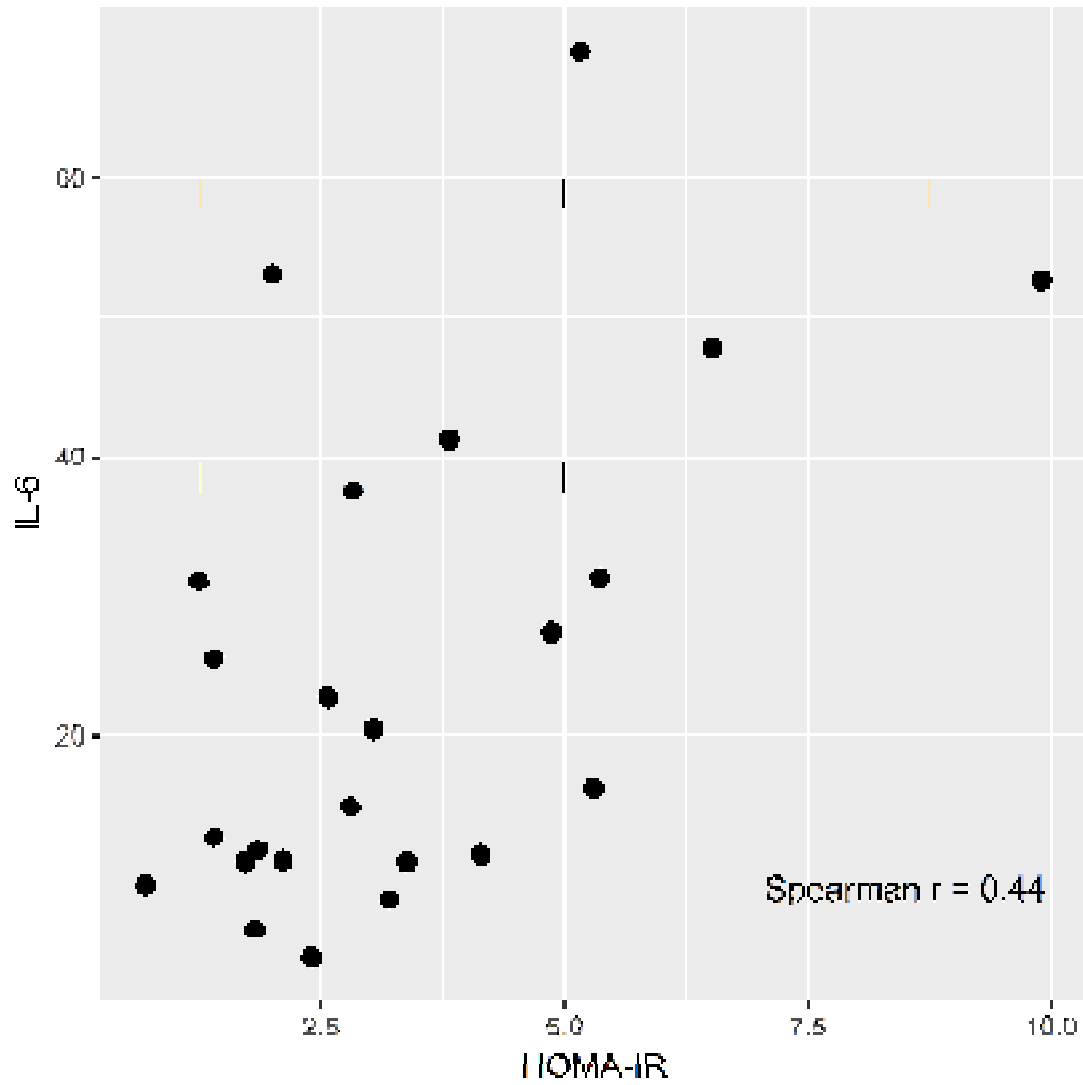


Postojala je pozitivna korelacija između CRP-a i HOMA-IR ($r=0,46$; $p=0,025$) i između IL-6 i HOMA-IR 1-og dana u OHR podgrupi ($r=0,44$; $p=0,030$) (Grafikoni 51 i 52).

Grafikon 51. Korelacije između HOMA-IR i CRP-a 1. dana u podgrupi sa otvorenom rekonstrukcijom kile



Grafikon 52. Korelacije između HOMA-IR i IL-6 1. dana u podgrupi sa otvorenom rekonstrukcijom kile



4.4 Određivanje prognostičke vrednosti preoperativnog odnosa neutrofila i limfocita za predviđanje teškog holecistitisa i povezanost sa parametrima inflamacije i insulinskom rezistencijom

U četvrtoj ispitivanoj grupi uključeno je ukupno 136 pacijenata sa simptomatskim holecistitisom kod kojih je urađena laparoscopska holecistektomija tokom perioda istraživanja. Osnovne antropometrijske i laboratorijske karakteristike ove ispitivane populacije prikazane su u **tabeli 22**. Prosečna starost je bila $53,41 \pm 14,14$ od čega je bilo 57 žena (41,9%) i 79 muškaraca (58,1%). Fizički pregled i intraoperativni nalazi potvrdili su jednostavan holecistitis kod 113 pacijenata (83,1%) i teški holecistitis kod 23 pacijenta (16,9%).

Tabela 22 Osnovne karakteristike ispitivane populacije

Varijabla	LC Grupa (n=136)
Starost*, godine	$53,41 \pm 14,14$
Muški pol, n (%)	79 (58,1)
BMI*, kg/m^2	$25,1 \pm 1,31$
Glukoza*, mmol/L	$5,0 \pm 1,82$
Insulin**, $\mu\text{U/mL}$	6,95 (3,91-11,10)
HOMA-IR**	1,4 (0,80-2,40)
CRP**, mg/L	8,0 (2,17-13,77)
WBC *, $10^9/\text{L}$	$8,75 \pm 3,39$
Neu*, $10^9/\text{L}$	$6,33 \pm 3,36$
Ly*, $10^9/\text{L}$	$1,72 \pm 0,73$
Jednostavan holecistitis, n (%)	113 (83,1)
Težak holecistitis, n(%)	23 (16,9)

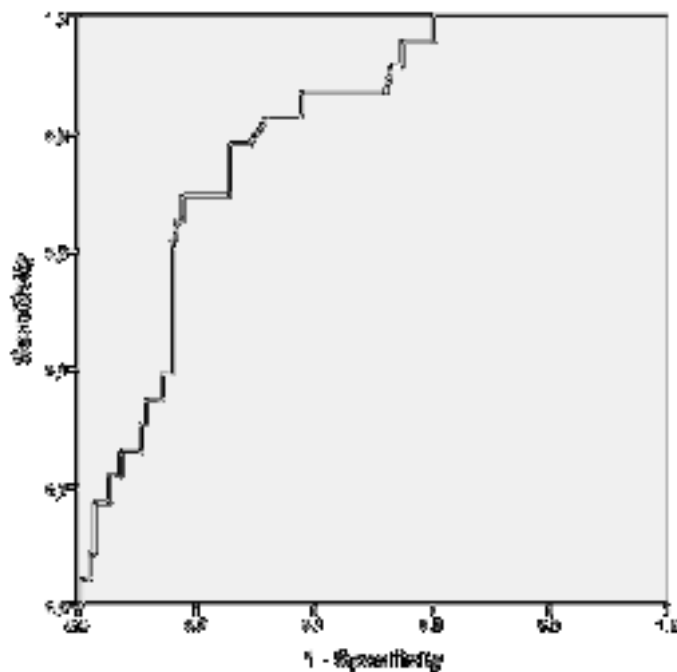
LC-laparoskopska holecistektomija, BMI-body mass index; HOMA-IR- homeostatic model assessment-insulin resistance; CRP-C-reaktivni protein; WBC –white blood cells; Neu-neutrofili, Ly- limfociti

* Podaci su prikazani kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija

**Podaci su prikazani kao medijana sa interkvartilnim opsegom

Da bi odredili najmanju vrednost NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio) koja bi razdvojila jednostavni od teškog holecistitisa, korišćena je ROC kriva (**Grafikon 53**). Kao tačku preloma smo definisali vrednost 4,18 i pacijente podelili u dve podgrupe: podgrupu sa preoperativnim $NLR < 4,18$ (n=113) i podgrupu sa preoperativnim $NLR \geq 4,18$ (n=23). Nije bilo značajne razlike u starosti (p=0,417), BMI (p=0,093) i polu (p=0,912) među ispitivanim podgrupama.

Grafikon 53. Receiver operating characteristic (ROC) kriva za predviđanje teškog holecistitisa



Površina pod krivom za predviđanje teškog holecistitisa je bila 0,801 (95%CI 0,717-0,886, p<0,0001). Sa NLR vrednosti od 4,18 osetljivost je iznosila 78,3%, a specifičnost 74,3.

Nađena je statistički značajna razlika u težini bolesti ($p < 0,0001$) između podgrupa. Takođe, utvrđena je značajna razlika u preoperativnim vrednostima CRP-a ($p < 0,0001$), WBC ($p < 0,0001$) i broju neutrofila ($p < 0,0001$). Limfociti su značajno veći u podgrupi sa $NLR < 4,18$ ($p < 0,0001$). Nije bilo značajnih razlika u preoperativnoj vrednosti glukoze ($p = 0,802$), insulina ($p = 0,782$) i HOMA-IR vrednosti ($p = 0,634$) između podgrupa (**Tabela 23**).

Tabela 23 Preoperativne karakteristike pacijenata kod kojih je urađena holecistektomija zbog holecistitisa prema NLR

Varijabla	NLR<4.18 (N=113)	NLR≥4.18 (N=23)	p
Starost*, godine	52,79±12,395	54,19±17,04	0,417
Muški pol, n (%)	66 (58,4)	13 (57,4)	0,912
BMI*, kg/m ²	25,4±1,37	24,89±1,12	0,093
Težina bolesti, (%)	5,6	38,3	<0,0001
Glukoza*, mmol/L	4,98±1,47	5,06±2,38	0,802
Insulin**, µU/mL	7,00(4,55-11,20)	5,90(3,42-10,80)	0,787
HOMA-IR**	1,40(0,80-2,40)	1,30(0,70-2,40)	0,634
CRP**, mg/L	7,00(2,00-8,25)	11,30(4,00-65,10)	<0,0001
WBC*, 10 ⁹ /L	7,49±1,99	11,14±4,17	<0,0001
Neu*, 10 ⁹ /L	4,78±1,57	9,28±3,87	<0,0001
Ly*, 10 ⁹ /L	2,05±0,60	1,09±0,50	<0,0001

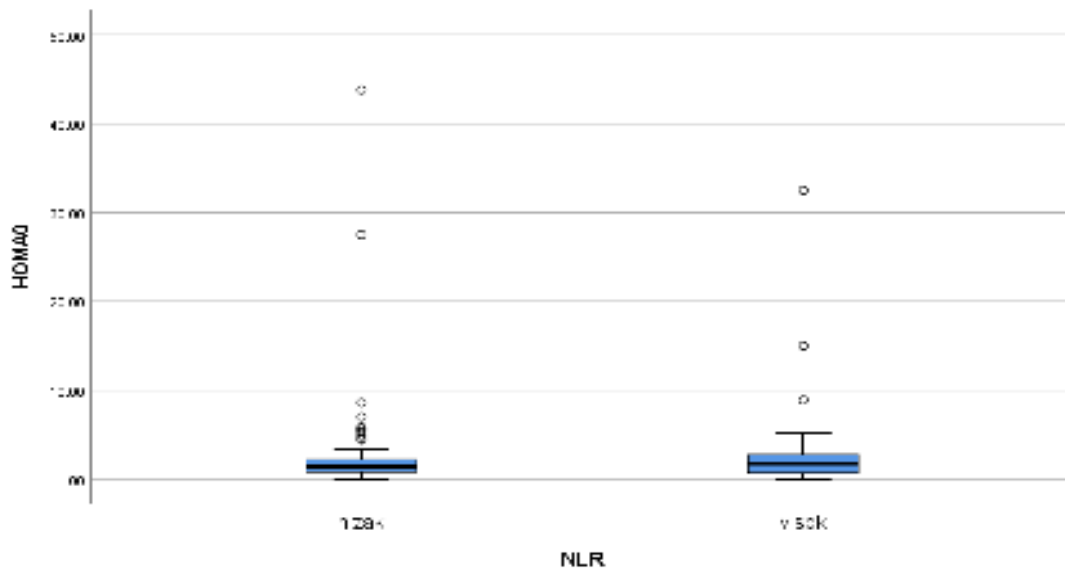
BMI-body mass index; HOMA-IR- homeostatic model assessment-insulin resistance; CRP-C-reaktivni protein; WBC-white blood cells; Neu-neutrofilni, Ly- limfociti.

* Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

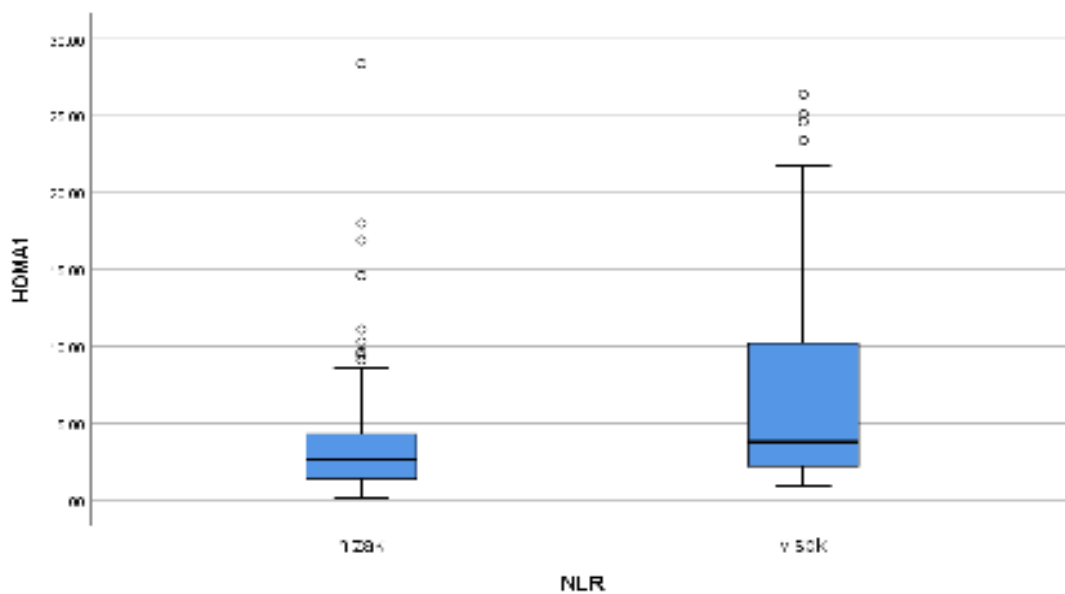
**Podaci su prikazani kao medijana sa interkvartilnim opsegom

HOMA-IR je prvog postoperativnog dana u podgrupi sa višim NLR-om iznosio 3,64 (2,20-6,92), a u podgrupi sa nižim NLR-om 2,40 (1,30-4,10) (**Grafikoni 54-57**).

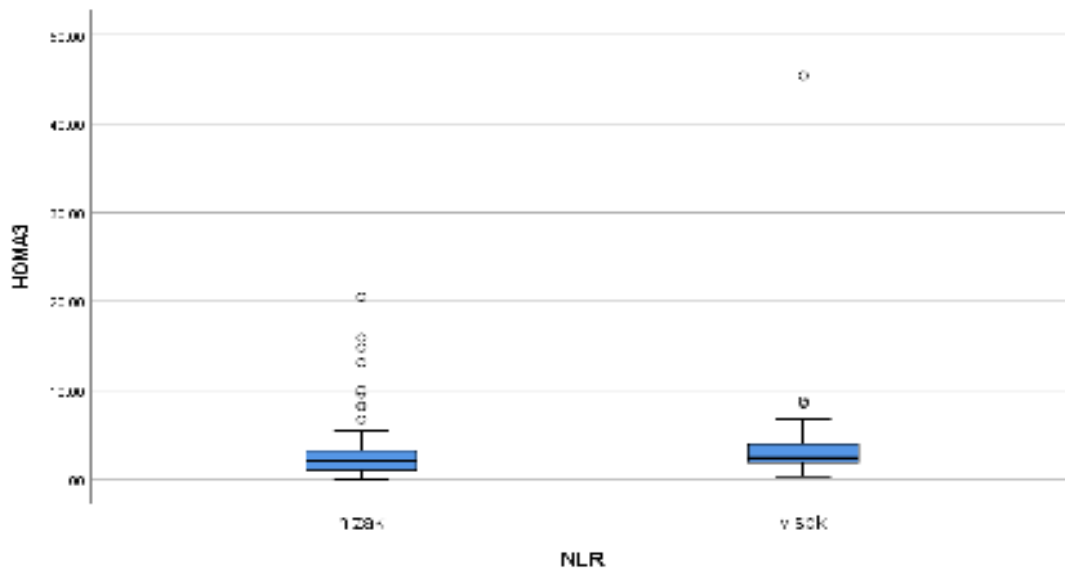
Grafikon 54. HOMA-IR 0 dan u grupi sa laparoskopskomolecistektomijom sa NLR<4,18 i NLR≥4,18



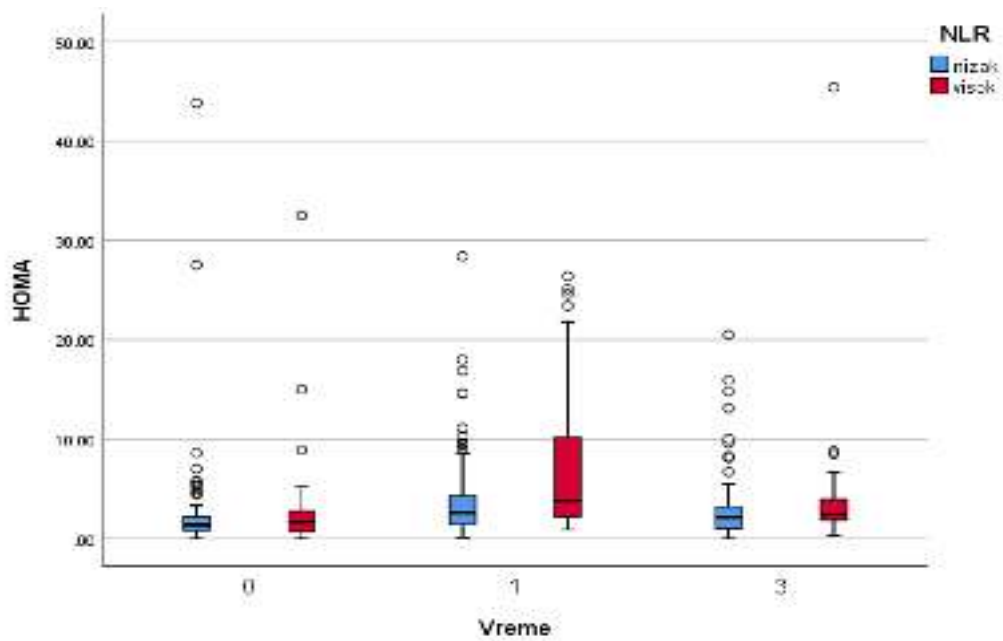
Grafikon 55. HOMA-IR 1 dan u grupi sa laparoskopskomolecistektomijom sa NLR<4,18 i NLR≥4,18



Grafikon 56. HOMA-IR 3 dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom sa NLR<4,18 i NLR≥4,18

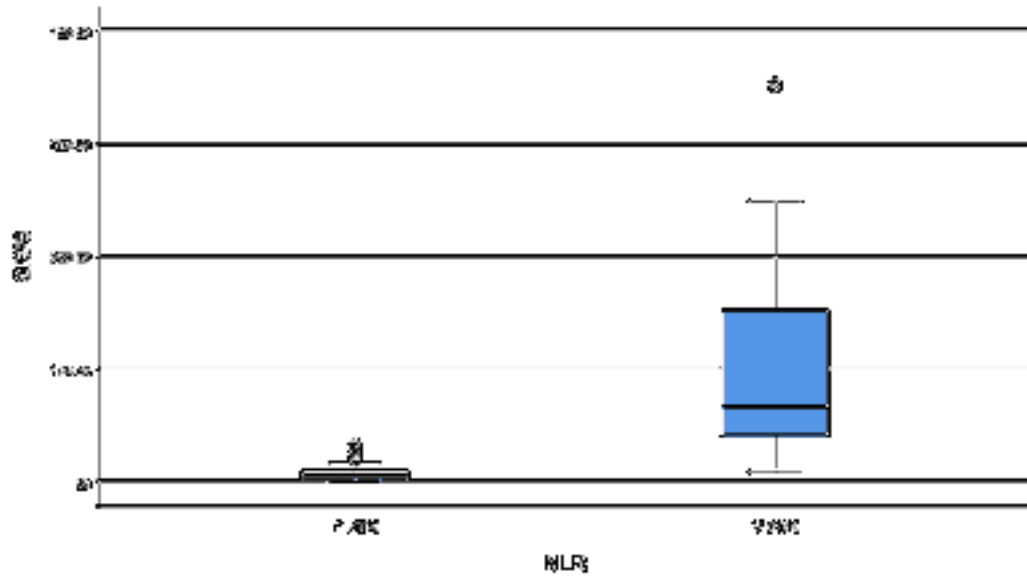


Grafikon 57. HOMA-IR kroz vreme u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom sa NLR<4,18 i NLR≥4,18

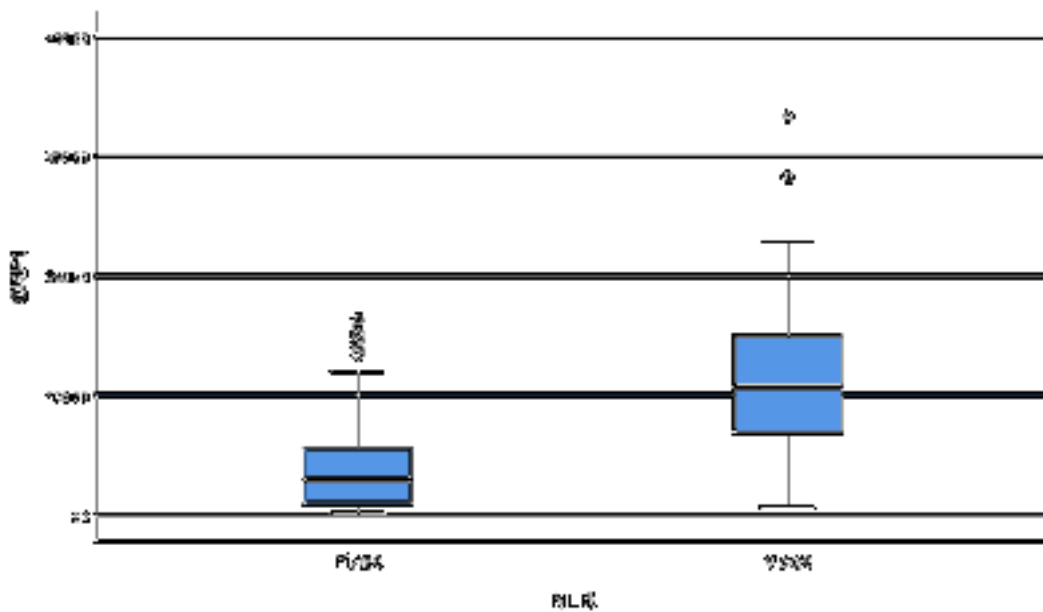


CRP je prvog postoperativnog dana bio značajno veći kod podgrupe sa većim NLR u poređenju sa podgrupom sa manjim NLR 22,30 (9,29-50,45)mg/L u odnosu na 62,9(33,8-127,4) mg/L ($p<0,001$) (Grafikoni 58-61).

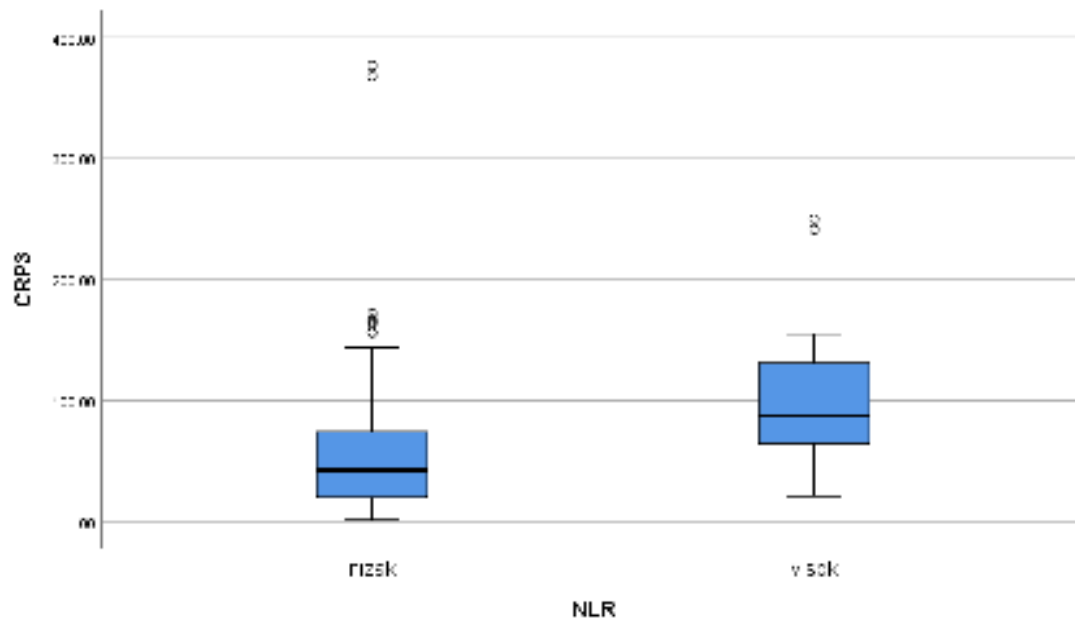
Grafikon 58. CRP 0 dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom sa $NLR<4,18$ i $NLR\geq 4,18$



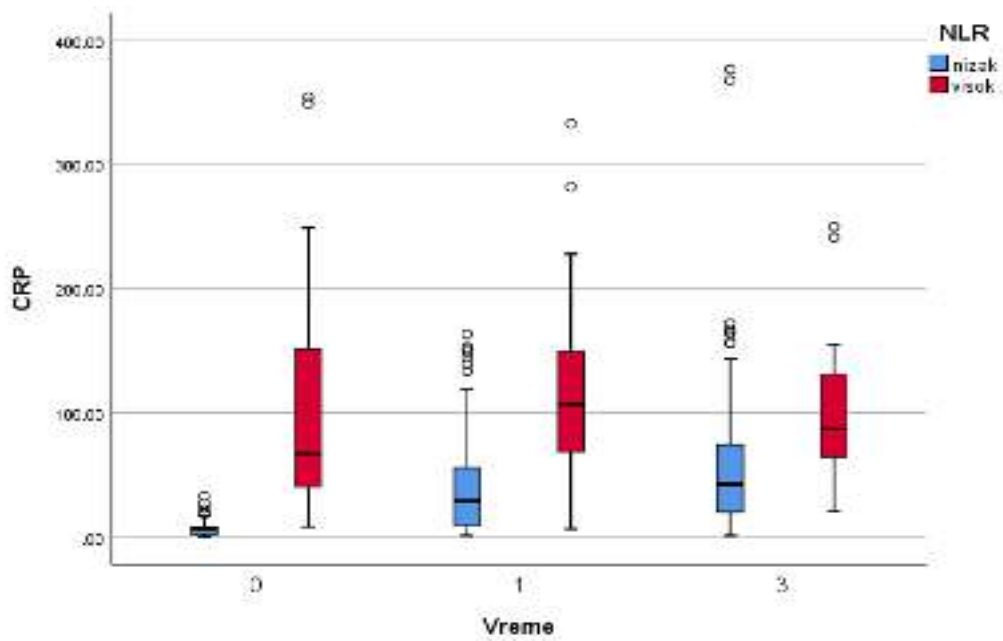
Grafikon 59. CRP 1 dan u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom sa $NLR<4,18$ i $NLR\geq 4,18$



Grafikon 60. CRP 3 dan u grupi sa laparoskopskomolecistektomijom sa NLR<4,18 i NLR≥4,18

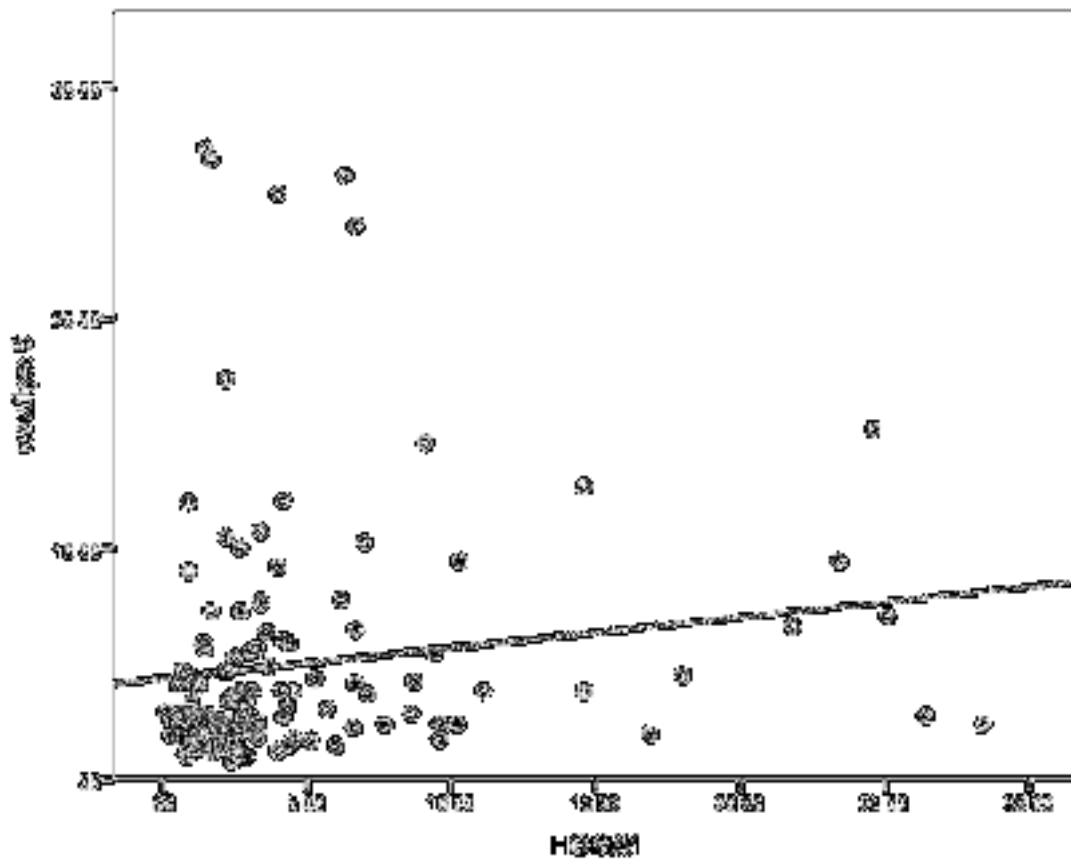


Grafikon 61. CRP kroz vreme u grupi sa laparoskopskomolecistektomijom sa NLR<4,18 i NLR≥4,18

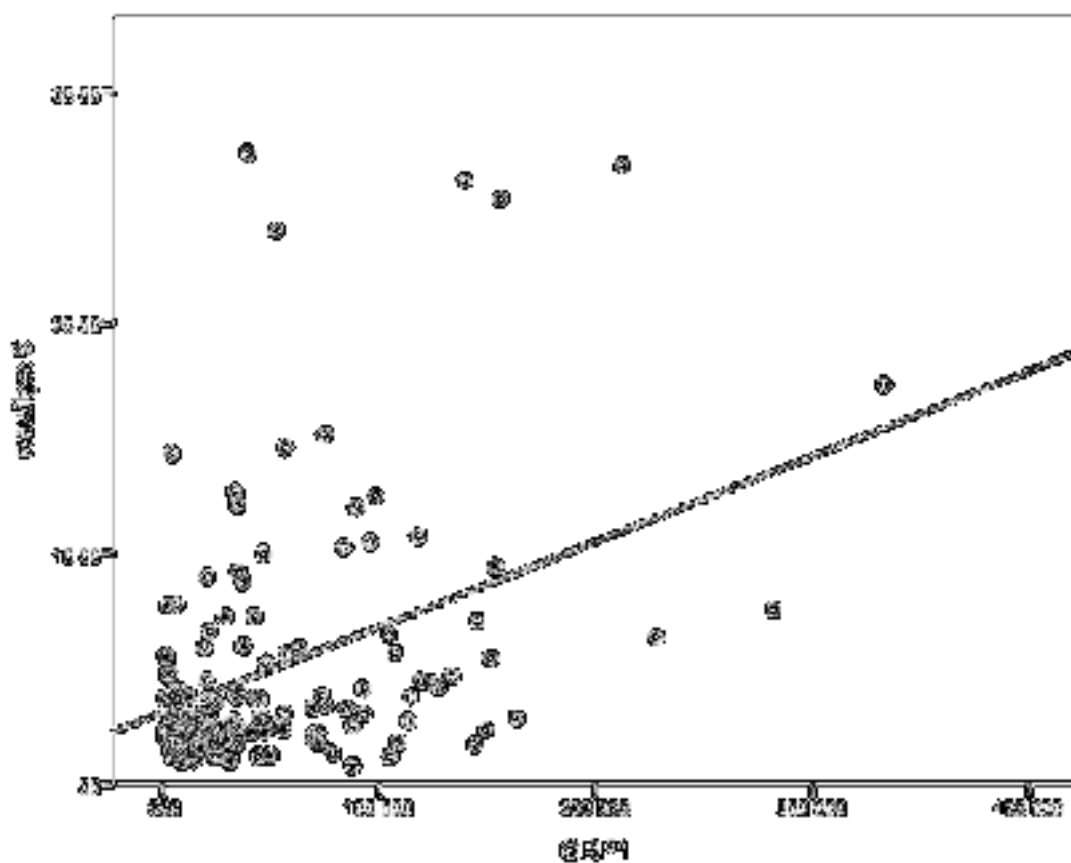


Spearman-ova korelacija je pokazala značajnu povezanost preoperativnog NLR i HOMA-IR 1-og postoperativnog dana ($r=0,254$, $p=0,030$) (Grafikon 62) i između preoperativnog NLR-a i CRP-a prvog postoperativnog dana ($r=0,355$; $p<0,0001$) (Grafikon 63). Postojala je i korelacija između preoperativnog NLR-a i težine akutnog holecistitisa prvog postoperativnog dana ($r=0,991$; $p<0,0001$).

Grafikon 62. Korelacija između preoperativnog NLR i HOMA-IR 1. postoperativnog dana



Grafikon 63. Korelacija između preoperativnog NLR i CRP 1. postoperativnog dana



5. DISKUSIJA

U našoj studiji kojom je obuhvaćeno 192 pacijenata ispitivan je metabolički i inflamatorni odgovor posle laparoskopske i otvorene operacije žučne kese i otvorene operacije preponske kile. Stresni odgovor na operaciju zavisi od stepena povrede tkiva tokom operativnog zahvata. Insulinska rezistencija se razvija posle operacije kao deo metaboličkog odgovora na stres (Ljunggren S.I. i sar., 2014). Stepenn insulinske rezistencije je vezan za veličinu, odnosno težinu operacije (Ljungqvist O., 2010). Insulinsku rezistenciju je moguće proceniti sa tri glavne grupe testova: dinamički testovi; jednostavni indeksi i biohemijski markeri. U dinamičke testove spadaju hiperinsulinemijski euglikemijski klamp (HEC) i intravenski test tolerancije glukoze sa čestim uzorkovanjem (FSIVGTT). Ovi testovi se smatraju referentnim tehnikama, pri čemu se hiperinsulinemijski euglikemijski klamp smatra zlatnim standardom za određivanje celokupne telesne insulinske senzitivnosti (De Fronzo R.A. i sar., 1979). Pri određivanju insulinske senzitivnosti neophodno je precizno određivanje insulina i glikemije. Mi smo u našem ispitivanju koristili elektrohemioluminescentni imuno-esej za određivanje insulina na automatizovanom analizatoru Roche-Cobas i komercijalnu metodu za glukozu na automatizovanom analizatoru Roche-Cobas. Alternativne metode hiperinsulinemijskom euglikemijskom klampu su metode koje uključuju stanje ravnoteže i dinamičke metode. Jedan od najjednostavnijih testova za procenu delovanja insulina je test tolerancije insulina- *insulin tolerans test* (ITT). U ovom testu se procenjuje direktno sniženje glikemije u odgovoru na egzogeni bolus insulina. Intravenski test tolerancije glukoze sa čestim uzorkovanjem se koristi za procenu prve faze sekrecije insulina i insulinske senzitivnosti. Tokom oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT) moguće je izračunati više različitih indeksa koji se koriste za procenu insulinske senzitivnosti (Belfiore, Matsuda, Stumvoll, Gutt, Insulin Sensitivity Index (ISI) (Brown R. i sar., 2014). Testovi koji se izvode naše su zasnovani na stanju ravnoteže i bazirani su tako da u stanju euglikemije sekrecija insulina kompenzuje insulinsku rezistenciju, što praktično znači da viši insulin naše ukazuje na insulinsku rezistenciju dok niži insulin naše ukazuje na insulinsku senzitivnost (Brown R. i sar.,

2014). Na taj način moguće je tumačiti da surogatni indeksi naše reflektuju hepatičku senzitivnost, dok bi hiperinsulinemijski euglikemijski klamp primarno merio mišićnu insulinsku senzitivnost (Wallace T.M. i sar., 2004). U okviru surogatnih indeksa naše za merenje insulinske senzitivnosti predložene su relativno jednostavne, neinvazivne alternative za klamp tehniku, kao što je HOMA-IR. HOMA-IR model je zasnovan na fiziološkom konceptu da postoji povratna sprega između stvaranja glukoze u jetri i stvaranja insulina u beta ćelijama kojom se postiže održavanje euglikemije i sam indeks zavisi od vrednosti glikemije naše i insulina naše. Mi smo u našem istraživanju koristili i izračunavali HOMA-IR kao indeks insulinske rezistencije, gde je viša vrednost HOMA-IR odgovarala većem stepenu insulinske rezistencije (Bonora E. i sar., 2000; Baban B. i sar., 2015). Postoje mišljenja da statički testovi potcenjuju stepen insulinske rezistencije koja se javlja kao odgovor na hirurgiju (Ljunggren S. i sar., 2014). Pored toga, primećeno je da merenje pojedinačnih biohemijskih proteinskih markera, kao što je insulinu sličan vezujući protein-1 (*Insulin like growth factor binding protein- IGFBP-1*) može pružiti korisne informacije o statusu insulinske rezistencije. Pokazano je da je HEC najtačnija dostupna tehnika, koja je ujedno i metoda prvog izbora, ali jednostavniji i jeftiniji postupci mogu biti odgovarajući pod uslovom da smo svesni njihovih ograničenja (Borai A. i sar., 2011). Postoje i drugi jednostavni indeksi insulinske rezistencije, kao što je QUICKI, za koji se pokazalo da je u korelaciji sa HEC i da može biti koristan u kliničkim istraživanjima (Katz A. i sar., 2000; Chen H. i sar., 2003; Rao RS. i sar., 2012). S obzirom na relativnu kompleksnost merenja HEC-a, mnogi autori koriste HOMA-IR indeks za procenu insulinske rezistencije u kliničkim istraživanjima. Ranije je predloženo da se indeks HOMA-IR koristi za procenu efekata lečenja, pri čemu treba voditi računa da procene insulinske rezistencije uz korišćenje indeksa HOMA-IR nemaju normalnu distribuciju (Wallace T.M. i sar., 2004). U literaturi su podaci direktnog poređenja između određivanja insulinske rezistencije primenom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa ili HOMA-IR relativno ograničeni. U studiji Baban-a i saradnika koja je upoređivala ove dve metode određivanja insulinske rezistencije pokazano je pri grubim poređenjima relativne promene senzitivnosti insulina da su ove metode pođednako senzitivne (Baban B. i sar., 2015). Na osnovu raspoloživih podataka iz literature, u našoj studiji je za procenu insulinske rezistencije korišćen metod HOMA IR.

Predispozicija za insulinsku rezistenciju je multifaktorijalna, sa jakim genetskim uticajem i uticajem okoline. Postoperativna insulinska rezistencija se uglavnom razvija iz dva razloga – perioperativnog gladovanja i oslobađanja stresnih hormona, upalnih citokina i proteina akutne faze. Oštećenje metabolizma, kao što je insulinska rezistencija, razvija se nakon elektivnih hirurških procedura i traje približno 5 dana nakon operacije (Thorell A. i sar., 1994).

U studiji Jakeways-a i saradnika (Jakeways M.S. i sar., 1994) koja je pratila metabolički i inflamatorni odgovor nakon otvorene i laparoskopske holecistektomije, koncentracija glukoze je porasla na kraju operacije u obe ispitivane grupe, ali statistički značajnije u otvorenoj grupi u narednih 12 sati od operacije, slični rezultati su dobijeni u više studija (Hawthorne G.C. i sar., 1994; Ortega A.E. i sar., 1996; Karayiannakis A.J. i sar., 1997; de Andrade Gagheggi Ravanini G. i sar., 2015). U našoj studiju u kojoj smo ispitivali metabolički i inflamatorni odgovor nakon laparoskopske i otvorene holecistektomije smo pokazali da se vrednosti glukoze povećavaju prvi postoperativni dan u obe ispitivane grupe ali statistički značajno povećanje je bilo u otvorenoj grupi (Tabela 2; Grafikoni 1-5). U drugoj ispitivanoj grupi u kojoj smo poredili metabolički i inflamatorni odgovor nakon otvorene holecistektomije i otvorene operacije preponske kile pokazali smo da se vrednosti glukoze povećavaju u postoperativnom periodu u obe ispitivane grupe. Statistički značajno povećanje je bilo u grupi pacijenata kod kojih je urađena otvorena holecistektomija prvi postoperativni dan (Tabela 5). U trećoj ispitivanoj grupi u kojoj smo poredili metabolički odgovor nakon laparoskopske holecistektomije i otvorene rekonstrukcije kila pokazali smo takođe porast vrednosti glukoze u obe ispitivane grupe prvog postoperativnog dana ali bez statistički značajne razlike među grupama (Tabela 21; Grafikoni 21-25).

Pokazano je da kod elektivnih hirurških pacijenata u savremenoj hirurškoj praksi insulinska rezistencija može biti štetna jer produžava postoperativni oporavak i dovodi do postoperativnih komplikacija (Ljungqvist O. i sar., 2010; Sato H. i sar., 2010). Naši nalazi su potvrdili ovu tvrdnju i pokazali da je HOMA-IR, kao marker insulinske rezistencije, značajno povećan u grupi sa otvorenom holecistektomijom. Nije bilo značajnih razlika kod HOMA-IR između 0. i 7. dana ($p>0.05$) (Tabela 2; Grafikon 10).

U grupi sa laparoskopskom holecistektomijom insulin je značajno smanjen treći dan posle operacije, dok u grupi sa otvorenom holecistektomijom to smanjenje uočava se 7. dana (Tabela 2; Grafikoni 5-10). U studiji Luo-a i saradnika, koja se bavila stresnim odgovorom nakon otvorene i laparoskopске holecistektomije, trećeg postoperativnog dana su pokazali značajno smanjenje nivoa insulina u odnosu na početne vrednosti u grupi pacijenata kod kojih je rađena otvorena holecistektomija, dok razlika između grupa nije bila značajna 1. i 3. postoperativnog dana (Luo K. i sar., 2003).

U ranoj postoperativnoj fazi, preuzimanje glukoze u perifernom tkivu dramatično opada. Rezistencija na insulin je pretpostavljena kao nezavisan faktor za rezultate operacije i dužinu boravka u bolnici (Ljungqvist O. i sar., 2009). Insulinska rezistencija tokom hirurškog stresa javlja se zbog povišenih koncentracija masnih kiselina, povećane proizvodnje glukoze u jetri i smanjenog unosa glukoze u mišiće (Ljungqvist O. i sar., 2005). U našoj studiji, povećanje insulina je primećeno prvog i trećeg postoperativnog dana i u grupi sa otvorenom rekonstrukcijom kile i u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom. Međutim, povećanje insulina bilo je veće u grupi sa otvorenom rekonstrukcijom kila u odnosu na grupu laparoskopске holecistektomije (Tabela 21; Grafikoni 26-30). Takođe, u obe grupe ustanovili smo oštećenje osetljivosti na insulin u ranom postoperativnom periodu. Povećanje HOMA-IR bilo je značajno veće u grupi sa otvorenom rekonstrukcijom kile nego u grupi sa laparoskopskom holecistektomijom. HOMA-IR je normalizovan sedam dana nakon operacije u obe grupe (Tabela 21; Grafikoni 31-35), što je u skladu sa prethodnim istraživanjima koja su takođe potvrdila da je veća traumatizacija tkiva kod otvorene metode, jači podsticaj za metabolički i inflamatorni odgovor. Hirurška trauma izaziva upalne, metaboličke i neurohumoralne reakcije. Prethodna istraživanja su pokazala da je laparoskopска operacije superiornija od otvorene operacije imajući u vidu metaboličke promene (Kristiansson M. i sar., 1999).

U prethodnim istraživanjima je nađeno da umereni hirurški stres smanjuje osetljivost na insulin za period duži od nedelju dana (Ljungqvist O. i sar., 2010). U studiji s hiperinsulinemijskim euglikemičnim klampom pad insulinske osetljivosti je bio manji kod pacijenata nakon laparoskopске holecistektomije ($22\pm 2\%$) u poređenju sa pacijentima nakon otvorene holecistektomije ($49\pm 5\%$) (Essen P. i sar., 1995). Raniji

nalazi pokazuju da primena suplemenata sa ugljenim hidratima pre holecistektomije rezultuje nižim vrednostima postoperativnog HOMA-IR (Vigano J. i sar., 2012). Klinička iskustva nekih istraživača pokazuju da se uklanjanje glukoze i njena oksidacija normalizuju jedino primenom dovoljne količine glukoze. Pored toga, kod kritično bolesnih pacijenata se za proizvodnju energije vrši oksidacija lipida, a oksidacija ugljenih hidrata može biti normalna. U studiji Brandija i saradnika su pokazali da čak i nekomplikovane operacije uzrokuju ozbiljnu rezistenciju na insulin, ali moguće je da se efikasno zaštite telesni proteini i energetske zalihe snabdevanjem energijom malo preko telesnih potreba i dodavanjem insulina (Brandi L.S. i sar., 1990).

C-reaktivni protein je ključni marker akutne faze proteina koji ima konzistentan odgovor i predstavlja pouzdan skrining test u celini za reakcije akutne faze. Nekoliko istraživača ispitalo je kako laparoskopjska hirurgija utiče na reakciju akutne faze merenjem CRP-a. Utvrđeno je u više studija da je CRP smanjen u odnosu na tradicionalnu laparotomiju. Povećanje nivoa CRP-a je 20 puta veće nakon otvorene holecistektomije dok je posle laparoskopjske operacije samo 5 puta veće. Ukratko, reakcija akutne faze merena C-reaktivnim proteinom značajno je manja kada se operacija izvodi laparoskopjski (Vittimberga F.J. i sar., 1998).

CRP se rutinski određuje u većini kliničkih laboratorija i koristi u kliničkoj praksi, zbog toga on može biti koristan u praćenju sistemskog inflamatornog odgovora nakon elektivnih hirurških procedura. Upotrebom CRP-a na ovaj način, iz sadašnjeg pregleda literature, utvrđeno je da je laparoskopjska hirurgija povezana sa smanjenjem sistemskog inflamatornog odgovora (Watt D.G. i sar., 2015).

Objavljeni su različiti rezultati u vezi sa postoperativnim nivoima CRP-a, od nepostojanja značajne razlike u nivou CRP-a između otvorene i laparoskopjske holecistektomije (Brewster N. i sar., 1994) do znatno većeg povećanja serumskih nivoa CRP-a kod pacijenata nakon otvorene holecistektomije u poređenju sa laparoskopjskom holecistektomijom (Halevy A. i sar., 1995; Janicki K. i sar., 2001; Kohli R. i sar., 2014). U našoj studiji se nivo CRP-a značajno povećao tokom ranog postoperativnog perioda u obe grupe u odnosu na dan 0 ali je znatno veće povećanje CRP utvrđeno 1. postoperativnog dana u grupi sa otvorenom holecistektomijom u poređenju sa grupom

sa laparoskopskom holecistektomijom (Tabela 2; Grafikoni 16-20). Ovaj rezultat je u skladu sa nalazima drugih istraživača i potvrđenom pretpostavkom da minimalno invazivne hirurške procedure kao što je laparoskopna holecistektomija manje menjaju inflamatorni odgovor (Akhtar K. i sar., 1998; Chaudhary D. i sar., 1999; Grande M. i sar., 2002). U delu naše studije u kojoj su praćene otvorena holecistektomija i otvorena operacija preponske kile vrednosti CRP su preoperativno i tokom svih dana praćenja bile statistički značajno veće u grupi pacijenata sa otvorenom holecistektomijom (Tabele 16-19). U studiji Kohli-a i saradnika koja se bavila analizom pacijenata nakon otvorene i laparoskopne holecistektomije osnovni nivoi CRP-a u obe grupe su bili slični i menjali su se nakon operacije. Veličina odgovora akutne faze u ovoj studiji prvog postoperativnog dana u laparoskopskoj grupi pacijenata bila je manje izražena u poređenju sa otvorenom grupom i to može biti jedan od pokazatelja smanjene traume tkiva u laparoskopskoj holecistektomiji. Ova studija pokazuje uticaj hirurškog stresa na postoperativne vrednosti markera stresa, iz čega su zaključili da manja trauma tkiva doprinosi favorizovanju laparoskopne holecistektomije kao zlatnog standarda za holecistektomiju (Kohli R. i sar., 2014). CRP je serumski biomarker akutne faze i njegovo povećanje je udruženo sa bakterijskom infekcijom, inflamacijom i traumom. Iako je CRP nespecifični sistemski marker inflamacije, povišene vrednosti CRP-a u serumu su nezavisni prediktor visokog mortaliteta i loše kliničke prognoze u starijih pacijenata sa vaskularnim oboljenjima, uključujući koronarnu bolest, moždani udar, subarahnoidno krvarenje i aterosklerozu. Međutim, nejasno je da li preoperativni nivo CRP-a može igrati ulogu prediktora postoperativnog mortaliteta kod starijih pacijenata koji se pripremaju za operaciju (Byung-Gun K. i sar., 2016).

CRP počinje da se povećava 4-6 sati nakon traume tkiva sa maksimumom od 48 sati i postepeno pada 72 sata nakon nekomplikovane hirurške procedure. Koncentracija IL-6, drugog važnog markera zapaljenja i CRP-a u serumu zavise od težine hirurške intervencije i njene invazivnosti (Watt D.G. i sar., 2015; Sweed Y. i sar., 1992; Di Vita G. i sar., 2005). Zakasneli porast CRP-a u odnosu na povećanje IL-6 sugerise da je CRP manje snažan prediktivni marker za hirurške komplikacije (Baigrie R.J. i sar., 1992). S druge strane, neuspeh u smanjenju nivoa CRP-a u roku od 48 sati nakon operacije prati veći porast IL-6 i ukazuje na veći rizik za postoperativne komplikacije (Pinato D.J. i sar., 2013). Kraće vreme preoperativnog gladovanja povezano je sa

manjim povećanjem CRP-a, smanjenom senzitivnošću na insulin i smanjenjem odgovora na stres (Xu D. i sar., 2017). U delu naše studije u kojoj su praćene laparoscopske holecistektomije i otvorene rekonstrukcije ingvinalnih kila CRP je povećan prvi i treći dan nakon operacije i smanjen je skoro na preoperativne vrednosti sedam dana nakon operacije (Tabela 21; Grafikon 36-40). Pinato i saradnici (Pinato D.J. i sar., 2013) su opisali kašnjenje u porastu CRP-a usled smanjenog porasta IL-6 kod starijih pacijenata. Postoje studije u kojima nije nađena značajna razlika u postoperativnim vrednostima CRP-a između laparoscopskih i otvorenih holecistektomija (Redmond H.P. i sar., 1994; McMahon A.J. i sar., 1993). U studiji McMahon-a i saradnika nije nađena razlika u odgovorima proteina akutne faze između minimalne otvorene holecistektomije i laparoscopske holecistektomije (McMahon A.J. i sar., 1993). Ovi rezultati ne koreliraju sa drugim studijama koje su se bavile otvorenom holecistektomijom (Vittimberga F.J. i sar., 1998).

Najveće saopštene vrednosti CRP-a nakon operacija variraju od 52 mg/L posle holecistektomije do 163 mg/L posle rekonstrukcije ruptur aneurizme aorte. Takahara i saradnici su prijavili veće vrednosti CRP-a nakon laparoscopske nego otvorene metode rekonstrukcije kila (Takahara T. i sar., 1995). Neki drugi autori su pokazali da su nivoi CRP jednaki u oba hirurška pristupa (Sweed Y. i sar., 1992; Vats M. i sar., 2017).

Cole i saradnici ne preporučuju rutinsko određivanje CRP-a preoperativno i prvih 2-3 dana postoperativno kod elektivnih hirurških pacijenata, jer hirurška trauma menja rezultate i otežava tumačenje. Oni savetuju da ako se CRP koristi za skrining infekcija kod pacijenata visokog rizika i da se nivoi ovog parametra proveravaju trećeg i petog postoperativnog dana (Cole D. i sar., 2008). Santonocito i saradnici su pokazali da perzistiranje povišenih vrednosti CRP četvrtog postoperativnog dana preko 100mg/L, ukazuje na prisustvo postoperativne infekcije (Santonocito C. i sar., 2014).

U studiji Hill-a i saradnika (Hill A.D.K. i sar., 1995), ispitivanje vrednosti CRP-a u laparoscopskoj u odnosu na otvorenu metodu rekonstrukcije ingvinalnog kanala nije pokazalo značajne razlike. Kriterijumi za izbor pacijenata za ovu studiju bili su da se pacijentima operiše samo jednostrana kila, što danas nije prihvaćena indikacija za laparoscopsku operaciju ingvinalne kile. Bolufer i saradnici su pokazali da ingvinalna hernioplastika ima najmanji uticaj na oslobađanje C-reaktivnog proteina od svih

ispitivanih laparoskopskih operacija (Bolufer J.M. i sar., 1995; Vittimberga F.J. i sar., 1998).

Citokini IL-1, TNF- α i IL-6 su poznati kao glavni posrednici odgovora akutne faze. IL-6 prvenstveno reguliše hepatičnu komponentu odgovora koja rezultira proizvodnjom proteina akutne faze. (Vittimberga F.J. i sar., 1998). Reakcija proteina akutne faze nakon laparoskopskih operacija proučavana je u više kliničkih studija u kojima je meren nivo IL-6. Zapaženo je da su nivoi IL-6 smanjeni kod pacijenata koji se operišu laparoskopskom metodom u poređenju sa tradicionalnom, otvorenom laparotomijom (Schietroma M. i sar., 2001). Primećena je linearna korelacija između najviših vrednosti IL-6 i CRP. Smanjene nivoa IL-6 nije primećeno u grupi laparoskopski operisanih pacijenata koji su išli na ERCP (Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija) pre operacije žučne kese. Ovo ukazuje na to da ERCP pre holecistektomije može dovesti do takvog povećanja IL-6 da korist od laparoskopske procedure može biti poništena (Vittimberga F.J. i sar., 1998). Iako postoji dosta studija koje su ispitivale vrednosti IL-6 u laparoskopskoj hirurgiji, nije postignut nikakav konsenzus u vezi sa njegovom metaboličkom ili imunološkom ulogom. Odgovor IL-6 može ali ne mora tačno da odražava odgovor na akutnu fazu kao što to čini CRP (Vittimberga F.J. i sar., 1998).

Ranija istraživanja su pokazala da se nivo IL-6, kao proinflamatornog citokina, povećava već posle 60 minuta nakon hirurške traume sa maksimumom u roku od 12-24 sata i smanjuje se 48-72 sata posle operacije bez komplikacija. Ovaj citokin započinje kaskadu aktivacije citokina (Sweed Y. i sar., 1992). Naši rezultati su kompatibilni sa prethodnim istraživanjima; IL-6 je postigao maksimalnu vrednost prvog postoperativnog dana i smanjio se tokom narednih nekoliko dana kod rekonstrukcije kila i laparoskopske holecistektomije. Takođe, nivo IL-6 je bio veći kod pacijenata koji su bili podvrgnuti otvorenoj operaciji (Tabela 21; Grafikon 41-45). Neki autori su prijavili nedostatak bilo kakvih razlika u koncentracijama IL-6 između laparoskopske i otvorene operacije (Schrenk P. i sar., 1996; Schwab R. i sar., 2004), iako su neki drugi istraživači pokazali da je nivo IL-6 bio manji u laparoskopskim u odnosu na otvorene operacije i to je pokazano u različitim operacijama kao što su histerektomija, rekonstrukcija kila, holecistektomija i vaskularne operacije (Joris J. i

sar., 1992; Kristiansson M. i sar., 1999; Vander Velpen G. i sar., 1994; Baigrie R.J. i sar., 1992; Bellon J.M. i sar., 1997; Bellon J. i sar., 1998; Jess P. i sar., 2000; Silveira F.P. i sar., 2012; Reith H.B. i sar., 1997; Jawa R.S. i sar., 2011). Incizija kože je impuls za otpuštanje citokina što je moguće objašnjenje zašto je laparoskopska hirurgija praćena manjim inflamatornim odgovorom nego otvoreni pristup. Nivoi IL-6 su u korelaciji sa oštećenjima tkiva i trajanjem operacije, što ukazuje na to da ovaj marker može biti koristan za odabir najpogodnije hiruške tehnike (Kim T.K. i sar., 2010).

U meta-analizi Watt-a i saradnika koja je obuhvatila 103 studije (4192 pacijenta) o odgovoru IL-6 na različite operativne procedure pokazano je da je vreme najvišeg odgovora IL-6 između 12 i 24 sata posle operacije i da je odgovor primećen i nakon malih kao i nakon velikih hirurških intervencija. Takođe su pokazali da je koncentracija IL-6 nakon elektivne hirurške intervencije bila povezana sa veličinom operativne povrede i sa invazivnošću operativnog postupka. U njihovoj studiji je pokazana analiza razlike vrednosti IL-6 nakon elektivnih operacija koje su vršene minimalno invazivno –laparoskopskom procedurom ili otvorenom hirurškom procedurom. U slučaju žučnih kesa razlika između ove dve procedure je bila 62 vs. 95 pg/ml (Watt D.G. i sar., 2015).

Prethodne studije su pokazale da je kinetika IL-1, TNF- α i IL-6 prilično slična, a svi su postigli najviše vrednosti 24 sata nakon operacije i normalizovani 7 dana nakon operacije, kao što je pokazano i u našoj studiji (Tabela 21; Grafikoni 41-50). Nivoi citokina su veći nakon otvorene nego nakon laparoskopske hirurgije (Bellon J. i sar., 1997). Različite vrednosti IL-6 su pronađene nakon velikih abdominalnih operacija, kao što je elektivna operacija aorte u poređenju sa rekonstrukcijom ingvinalne kile (Baigrie R.J. i sar., 1992). U nekim slučajevima, pretežno kod pacijenata sa preoperativnim visokim nivoom IL-6, ovaj citokin je ostao povišen najmanje 14 dana nakon operacije. Kod ovih pacijenata uporna elevacija IL-6 može biti povezana sa psihološkim stresom i preoperativnom anksioznošću u operacionoj sali (Bulbuler N. i sar., 2015). Predloženo je da perioperativno merenje IL-6 može biti korisno za identifikaciju pacijenata sa većim rizikom od komplikacija (Baigrie R.J. i sar., 1992).

TNF- α indukuje lipolizu, mišićni katabolizam, stimuliše koagulaciju i oslobađanje adhezionih molekula (Borges M.C. i sar., 2015). U našoj studiji nivo TNF- α je

dostigao maksimalnu vrednost prvog postoperativnog dana i kontinuirano se smanjivao do sedmog dana kada se vratio na preoperativne vrednosti. Nije bilo značajne razlike u nivou TNF- α između grupa laparoskopske holecistektomije i otvorene rekonstrukcije kile (Tabela 21; Grafikoni 46-50). Slične rezultate objavili su i drugi autori koji su pokazali da nema razlike u vrednostima TNF- α nakon laparoskopske i otvorene kile (Kim J. i sar., 2009; Hagman D.K. i sar., 2017), kao i posle laparoskopske i otvorene holecistektomije (Reith H.B. i sar., 1997; Abu-Eshy S.A.L. i sar., 2002). Lahat i saradnici (Lahat N. i sar., 1992) su pokazali slično povećanje TNF- α posle otvorene holecistektomije ili nakon bypass grafta koronarne arterije (CABG), ali nivo TNF- α bio je veći u grupi sa CABG, verovatno zbog većeg oštećenja tkiva. Neki autori su pokazali značajno smanjenje TNF- α , IFN-g i IL-2 nakon otvorenih procedura u poređenju sa laparoskopskom holecistektomijom (Brune IB. i sar., 1999; Boo YJ. i sar., 2007), dok su drugi opisali veće povećanje IL-6 i TNF- α posle otvorene holecistektomije u poređenju sa laparoskopskom holecistektomijom (Haq Z. i sar., 2004). Naqvi i saradnici su takođe pokazali da je nivo TNF- α kod pacijenata sa akutnim holecistitisom koji su operisani otvorenom metodom bio znatno niži nego u laparoskopskoj grupi (Naqvi S.H.E. i sar., 2017).

U studiji koja se bavila sistemskim stresnim odgovorom nakon laparoskopske i otvorene holecistektomije su pokazali promene plazma vrednosti IL-6 i sličnu kinetiku u obe grupe, ali su nivoi IL-6 bili znatno viši nakon otvorene procedure i povezani sa višim vrednostima CRP-a. Viši nivoi IL-6 i CRP-a posle otvorene holecistektomije su pokazani ne samo u neposrednom postoperativnom periodu, već do drugog postoperativnog dana. Ovi rezultati su ukazali na to da je laparoskopska holecistektomija povezana sa minimalnom povredom tkiva i shodno tome manjim i kraćim odgovorom akutne faze i zaključili su da sistemski stresni odgovor, meren neuroendokrinim odgovorom, kao i odgovorima IL-6 i CRP-a, značajno smanjen nakon laparoskopske holecistektomije u poređenju sa otvorenom holecistektomijom (Karayiannakis A.J. i sar., 1997).

Akhtar i saradnici (Akhtar K. i sar., 1998) su upoređivali laparoskopsku tehniku i otvorenu tehniku za rekonstrukciju kile i nisu pokazali promene u IL-6, ali su našli viši CRP nakon otvorene procedure. Takahara i saradnici su pronašli značajno odstupanje u

nivou CRP u postoperativnom periodu i malu razliku u vrednostima IL-6, koja nije bila statistički značajna (Takahara T. i sar., 1995). Hill i saradnici (Hill A.D.K. i sar., 1995) nisu pokazali razlike u postoperativnim vrednostima IL-6 i CRP nakon tri različite tehnike zbrinjavanja kila, laparoskopski, klasično sa i bez mrežice i zaključili su da stepen povreda tkiva nakon operacije kila nije značajan za odgovor citokina i proteina akutne faze. Cruickshank i saradnici (Cruickshank A.M. i sar., 1990) su pokazali da je koncentracija IL-6 bolji pokazatelj ozbiljnosti hirurške procedure i da je blisko povezana sa trajanjem operacije, i da koncentracija CRP- a u serumu slabo odgovara stepenu oštećenja tkiva. Oni su zaključili da je koncentracija IL-6 u serum osetljiva, rani pokazatelj oštećenja tkiva i da je srazmerna veličini hirurške trauma. Jess i saradnici (Jess P. i sar., 2000) su pokazali znatno manje povećanje koncentracije IL-6 u laparoskopskoj grupi, uprkos dužem vremenu trajanja operacije i većem broju rekurentnih kila.

Za razliku od prethodnih, Retting i saradnici su zaključili da visoki nivoi IL-6 prvog postoperativnog dana nakon velikih abdominalnih operacija su nezavisno povezani sa pojavom postoperativnih komplikacija. Dijagnostička tačnost IL-6 prvog postoperativnog dana za predviđanje postoperativnih komplikacija slična je tačnosti CRP-a trećeg postoperativnog dana. Nivoi IL-6 mogu imati dodatnu vrednost u ranom kliničkom odlučivanju (Retting T. i sar., 2016).

U studiji koja je sprovedena na pacijenatima koji su bili podvrgnuti otvorenoj holecistektomiji i otvorenoj operaciji kile, pokazano je da mogu biti u vezi dinamičke promene IL-6 i pokazatelja insulinske rezistencije u postoperativnom periodu (Thorell A. i sar., 1996). U našem istraživanju u kome smo poredili pacijente nakon laparoskopske holecistektomije i otvorene rekonstrukcije ingvinalnih kila postojala je korelacija između CRP-a i HOMA-IR i između IL-6 i HOMA-IR u grupi sa otvorenom rekonstrukcijom kila prvog postoperativnog dana (Grafikoni 51 i 52). Slične rezultate su dobili Floros i saradnici (Floros T. i sar., 2016) koji su pokazali postepeno povećanje vrednosti IL-6 i CRP u cirkulaciji u postoperativnim danima 1 i 2, što je postalo značajno 48 sati nakon uklanjanja žučne kese i takođe su primećene visoko pozitivne korelacije između postoperativnih vrednosti ovih faktora akutne faze.

Roumen i saradnici (Roumen R.M.H. i sar., 1992) su pokazali da su povećani nivoi IL-6 nakon laparotomija, otkriveni samo kod pacijenata starosti preko 60 godina, a nisu našli relativnu korelaciju između koncentracija IL-6 i CRP-a u plazmi. McMahon i saradnici pokazali su slične vrednosti IL-6 kod laparoskopskih i mini-laparotomijskih holecistektomija (McMahon A.J. i sar., 1993). U njihovoj studiji su nivoi IL-6 i CRP bili u korelaciji i smatrali da održavaju reakciju akutne faze.

U više studija je pokazano da laparoskopska holecistektomija doprinosi manjoj promeni IL-6 i CRP-a u postoperativnom periodu i povezana je sa nižim stepenom postoperativnog bola i zamora, kraćem boravku u bolnici, kao i kraćem vremenu do povratka na posao (Kloosterman T., i sar., 1994; Kristiansson M. i sar., 1999; Di Vita G. i sar., 2001; Aspinen S. i sar., 2016).

Postoperativno povećanje citokina može biti povezano sa nađenim oštećenjem osetljivosti na insulin, što je pokazano kroz porast HOMA-IR. Poređenje između otvorene i laparoskopske holecistektomije pokazalo je manje postoperativno smanjenje osetljivosti insulina kao povoljnog faktora za brži oporavak nakon laparoskopske procedure (Thorell A. i sar., 1996). U ranijim istraživanjima insulinska rezistencija je prikazana kao posledica velikih abdominalnih operacija bez obzira na hiruršku tehniku (Hawthorne i sar., 1994). U studiji koja je poredila sistemski stresni odgovor nakon laparoskopske i otvorene tehnike rekonstrukcije ingvinalnog kanala, pokazano je da su vrednosti CRP-a bile povećane nakon 2 i 24 sata postoperativno i da su bile veće nakon laparoskopske nego nakon otvorene operacije. Moguće objašnjenje pojave da su aktivnosti reaktanata akutne faze bile veće nakon laparoskopskih operacija je da je muskularna trauma bila manja nakon otvorene hirurške metode (Uzunkoy A. i sar., 2000). U studiji Watt-a i saradnika takođe je analiziran odgovor CRP-a nakon različitih elektivnih hirurških procedura (ukupno 108 studija i 6531 ispitanik). Vremenski period najvišeg odgovora je kasniji u odnosu na IL-6, između 24 i 72 sata postoperativno i javlja se i nakon manjih i nakon većih hirurških procedura. U grupi manjih hirurških povreda, nađena je najviša vrednost CRP-a za ingvinalne kile 40mg/L i za operaciju žučne kese 52mg/L. Koncentracija CRP-a nakon elektivnih operacija je povezana s veličinom operativne povrede i s invazivnošću operativnog postupka (Watt D.G. i sar., 2015).

U prikazu Buunena i saradnika pokazano je da i otvorena i laparoscopska hirurgija utiču na imunski odgovor pacijenta. Trauma izazvana otvorenom hirurškom procedurom je znatno veća od one izazvane laparoscopskom metodom. Sistemski stresni odgovor je manje promenjen nakon laparoscopske metode nego otvorene metode, što ukazuje na imunsku prednost laparoscopske procedure. U mnogim radovima je pokazano da su međusobno povezani operativna tehnika i klinički ishod lečenja. Izgleda da je veličina hirurška incizije u korelaciji sa suprimovanjem imunološke reakcije, odnosno, trajanje supresije imunološke reakcije određeno je veličinom inicijalne hirurške povrede (Buunen M. i sar., 2004).

Sista i saradnici su pokazali da je povećanje IL-6 i CRP-a kod laparoscopske holecistektomije manje u odnosu na otvorenu proceduru i da laparoscopska holecistektomija koja je povezana sa manjim hirurškim stresom, manjom incizijom kože i obezbeđuje povoljnije postoperativne uslove za pacijenta (Sista F. i sar., 2013). U studiji istih istraživača, u kojoj je ispitivan imunološki odgovor nakon perforacije žučne kese praćene bilijarnim peritonitisom poredeći dve različite hirurške tehnike, otvorenu i laparoscopsku metodu pokazali su da su koncentracije IL-1, IL-6 i CRP-a bilo veće 1 sat nakon intervencije u grupi pacijenta koja je operisana otvorenom hirurškom tehnikom i ovde je pokazano je da hirurški rez izaziva veću traumu tkiva, što dovodi do povećanja inflamatornih citokina i veće postoperativne upale kod tih pacijenata (Schietroma M. i sar., 2004; Li J. i sar., 2012, Sista F. i sar., 2013-2).

Laparoscopske operacije se sve više primenjuju pod pretpostavkom manje hirurške traume i minimalnih fizioloških promena. Preporučeno je da se najniži mogući intraabdominalni pritisak koristi za kreiranje pneumoperitoneuma za laparoscopske holecistektomije da bi se obezbedila adekvatna izloženost operativnom polju (Shoar S. i sar., 2016).

U Tokijskim vodičima iz 2007. i ažurirana verzija iz 2013. daju se preporuke za dijagnozu i procenu ozbiljnosti akutnog holangitisa i holecistitisa (Kimura Y. i sar., 2007; Yokoe M. i sar., 2013; Yamashita Y. i sar., 2013). Tokijski vodič iz 2013. koristi kliničke podatke, biohemijske nalaze i ultrazvučni nalaz za klasifikaciju akutnog holecistitisa u tri kategorije težine. Ovi vodiči predlažu laparoscopsku holecistektomiju kao standardno rešenje za pacijente sa blagim holecistitisom, dok se u većini slučajeva

sa teškim holecistitisom savetuje perkutana drenaža žučne kese. U ovim vodičima nisu razmatrani komorbiditeti pacijenata, BMI i pol. Ovi faktori direktno doprinose visokom stepenu odstupanja u kliničkoj prezentaciji pacijenata sa akutnim holecistitisom i to treba uzeti u obzir pri preoperativnom stepenovanju težine upale žučne kese. Prema iskustvima Ambe-a i saradnika kod pacijenata koji pate od akutnog holecistitisa kliničku odluku treba individualizovati. Takođe, preporučuje se da se preoperativni sistem kliničke težine akutnog holecistitisa dizajnira tako da uključuje i kliničke parametre zavisne od pacijenta (Ambe P.C. i sar., 2016).

Prema TG13 (Kimura Y. i sar., 2007; Yokoe M. i sar., 2013; Yamashita Y. i sar., 2013) dijagnostički kriterijumi za akutni holecistitis obuhvataju nalaz fizičkog pregleda, laboratorijske rezultate kao što su CRP i nivoi belih krvnih zrnaca, kao i radiološka evaluacija. Prema Tokijskim vodičima, CRP, reaktant akutne faze koji brzo raste u zapaljenskim procesima, uključen je u laboratorijske nalaze za dijagnozu akutnog holecistitisa. U različitim studijama, pokazano je da je CRP jak prediktivni faktor u određivanju jačine zapaljenja žučne kese (Mok K.W. i sar., 2014; Gurbulak E.K. i sar., 2015; Albrecht R. i sar., 2016). Kod pacijenata sa akutnim holecistitisom sa visokim nivoima CRP-a, pokazano je da je potreba za konverzijom iz laparoskopske u otvorenu proceduru veća (Wavers K.P. i sar., 2013). Nivo CRP-a se koristi samo kao dijagnostički kriterijum akutnog holecistitisa i nije deo kriterijuma za procenu težine upale po ovom vodiču. Korelacija između nivoa CRP-a i težine akutnog holecistitisa je dobro poznata činjenica i nekoliko studija je pokazalo da je nivo CRP-a pouzdan prediktor težine upale žučne kese. Nivoi CRP-a do 10mg/l smatraju se kliničkim beznačajnim za akutne inflamatorne reakcije. Sa druge strane, nivoi CRP-a od preko 100mg/l su povezani sa lokalnom nekrozom tkiva. Do sada nije predložena granična vrednost CRP-a koja ukazuje na nivo bolesti (Gurbulak E.K. i sar., 2015).

Veoma dobro je poznato da su hematološki i biohemijski prediktori ozbiljnih upala C-reaktivni protein, broj belih krvnih zrnaca i trombocitno-limfocitni odnos. Broj belih krvnih zrnaca je jeftin i dobar pokazatelj upale ali nažalost ne može proceniti kliničku težinu bolesti (Ahmed S.E. i sar., 2017). Podtipovi belih krvnih zrnaca prate različite inflamatorne reakcije tela. Nedavno su neutrofilija i relativna limfopenija predloženi kao prediktori mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, ali takođe mogu

biti uspešni pokazatelj u opredeljivanju između jednostavnog i teškog akutnog holecistitisa (Beliaev A.M. i sar., 2017; Yokoe M. i sar., 2013; Beliaev A.M. i sar., 2015). Odnos neutrofila i limfocita (NLR) je kombinacija dva markera u kojima neutrofili predstavljaju aktivni ne-inflamatorni medijator koji inicira prvu liniju odbrane, dok limfociti predstavljaju regulatornu ali zaštitnu komponentu upale (Bhutta H. i sar., 2011; Kang H.S. i sar., 2017). Inflamacija povećava oslobađanje metabolita arahidonske kiseline i faktora za aktivaciju trombocita što dovodi do neutrofilije i relativne limfopenije zbog stresa izazvanog kortizolom (Karthik Hareen T.V.K. i sar., 2017). NLR je jednostavan i jeftin marker koji se može izračunati iz rutinskih analiza – krvne slike. Određivanje NLR-a je preciznije u predviđanju loših operativnih ishoda od merenja svake podgrupe belih krvnih zrnaca pojedinačno (Abdel-Razik A. i sar., 2016).

Snaga NLR-a za dijagnostikovanje jednostavnog akutnog holecistitisa je veća od broja belih krvnih zrnaca, jednaka je kao CRP, a istovremeno je i moćniji marker od WBC i CRP za teške akutne holecistitise (Beliaev A.M. i sar., 2017). U našoj studiji, granična vrednost NLR-a u predviđanju teškog akutnog holecistitisa je ≥ 4.18 sa senzitivnošću 78.3% i specifičnošću 74.3% (Tabela 6; Grafikon 53). Slične rezultate objavili su autori studije čiji je cilj bio definisanje snažnijeg prediktora za teške akutne holecistitise. Oni su pokazali da je presek za NLR od 4.17 bio predvidljiv za teške akutne holecistitise (Beliaev AM. i sar., 2017). Neki autori su objavili podatke o udruživanju NLR-a i bolu u desnoj ilijačnoj jami, u definiciji gangrenoznog apendicitisa, kao i kod pacijenata sa povećanim rizikom za sepsu (Liu X. i sar., 2016; Vulliamy P.E. i sar., 2016). U našoj grupi sa teškim akutnim holecistitisom, otkrili smo veći CRP, WBC i neutrofiliju nego u grupi sa jednostavnim akutnim holecistitisom. Ovaj nalaz je uporediv sa rezultatima studije koju su izveli Beliaev i saradnici u kojim su pacijenti sa akutnim holecistitisom povećali NLR zbog neutrofilije ili neutrofilije praćene limfopenijom (Beliaev A.M. i sar., 2017).

Sato i saradnici su izračunali da je smanjenje insulinske osetljivosti za 1 mg/kg/min povećalo stepen incidencije velikih komplikacija (OR 2,23), manjih infekcija (OR 1,99) i teških infekcija (OR 4,98) (Sato H. i sar., 2010). Tačna molekularna akcija koja se odnosi na razvoj insulinske rezistencije još uvek nije sasvim razumljiva, ali postoje

studije koje potvrđuju vezu između sistemske upale i insulinske rezistencije. Predloženo je da se NLR može koristiti kao jednostavan klinički indikator insulinske rezistencije, koji je osjetljiviji od broja neutrofilnih granulocita i nivoa CRP-a u proceni insulinske rezistencije (Lou M. i sar., 2015). Naši rezultati potvrđuju ovaj predlog, pošto smo našli pozitivnu korelaciju između NLR-a i HOMA-IR kod naših pacijenata u prvom danu nakon operacije. Sa kliničke tačke gledišta, prethodna istraživanja su pokazala da je primena oralne suplementacije bogate ugljenim hidratima pre operacije rezultirala smanjenjem postoperativnog HOMA-IR i stoga nižim rizikom za rane postoperativne komplikacije (Vigano J. i sar., 2012)

CRP je bio superiorniji u odnosu na broj belih krvnih zrnaca (WBC) u predviđanju akutnog holecistitisa, osim u slučajevima periholecistitičnog apscesa i bilijarnog peritonitisa zbog perforacije žučne kese, kada su CRP i WBC jednako pouzdani (Beliaev A.M. i sar., 2015). Naši rezultati ukazuju na to da se nivo CRP-a značajno povećao prvog postoperativnog dana u obe ispitivane NLR grupe u poređenju sa danom operacije, ali je značajno veći porast CRP-a utvrđen u grupi sa teškim akutnim holecistitisom (Tabela 6; Grafikoni 58-61). Ovaj rezultat je u skladu sa nalazima drugih istraživača i pretpostavkom da minimalno invazivne hirurške procedure, kao što je laparoskopna holecistektomija, minimalno pogoršavaju inflamatorni odgovor (Akhtar K. i sar., 1998). U našem istraživanju, pozitivna korelacija između CRP i NLR prikazana je na grafikonu br. 63. Drugi autori su pokazali veću dijagnostičku vrednost NLR-a nego CRP-a, WBC i neutrofila za predviđanje hitne operacije u akutnom apendicitisu (Kang H.S. i sar., 2017).

S obzirom na to da je težak holecistitis povezan sa neželjenim kliničkim karakteristikama, rano otkrivanje ozbiljnog holecistitisa i hirurška intervencija pre njegovog daljeg napredovanja je od suštinskog značaja za izbegavanje komplikacija. Pacijenti sa teškim holecistitisom imaju povećan rizik od oštećenja glavnih žučnih vodova, ligiranja aberantnih hepatičkih vodova i povreda desne hepatične arterije tokom operacije. Do sada se za otkrivanje teškog holecistitisa oslanjalo na dijagnostičko vizuelizacione metode, kao što su ultrazvuk abdomena i kompjuterizovana tomografija abdomena koje, međutim, povremeno ne uspevaju da otkriju težak holecistitis. U studiji koji su sprovedi Lee i saradnici, pokazali su da

preoperativni NLR od 3,0 ima potencijal da razlikuje jednostavni od teškog holecistitisa. Prema tome, izračunavanje NLR-a može se koristiti za određivanje hirurškog prioriteta poboljšanjem dijagnostičke tačnosti kada su nalazi CT-a nejasni i predviđanje rizika od napredovanja od jednostavnog ka teškom holecistitisu (Lee S.K. i sar., 2014).

Kod pacijenata sa uznapredovalim inflamatornim ili malignim oboljenjima obično je prisutan povišen NLR kao manifestacija sistemskog inflamatornog odgovora. Mnogi istraživači su pokušali sa identifikuju povezanost između NLR i njegovih molekulskih osnova i utvrdili da postoji nivo povišenih proinflamatornih citokina (npr IL-1, IL-6, IL-7, IL-8 i IL-12) u plazmi pacijenata sa povišenim NLR. Od ovih zapaljenskih citokina se očekuje da održe mikrosredinu tkiva koja favorizuje agresivno zapaljenje ili tumor. Prema tome, povišeni NLR bi mogao da se definiše kao tačan pokazatelj regulacije urođenog imunog odgovora (Lee S.K. i sar., 2014).

Studija Lee-a i saradnika pokazuje korisnost preoperativnog NLR-a u predviđanju prognoze i samim tim u određivanju operativnog prioriteta kod pacijenata sa holecistitisom (Lee SK. i sar., 2014). Pacijenti sa akutnim teškim holecistitisom imaju veću učestalost post-operativnih komplikacija i duži boravak u bolnici (Bingener J i sar., 2005; Choi S.B. i sar., 2011; Falor A.E. i sar., 2012; Tsushimi T. i sar., 2007). U studiji Lee-a i saradnika, pokazano je da je visok NLR pokazatelj teškog holecistitisa, kao i nezavisan faktor rizika za produženim boravkom u bolnici. Pokazano je da rana holecistektomija smanjuje dužinu boravka u bolnici kod pacijenata sa akutnim teškim holecistitisom (Murata A. i sar., 2013).

NLR se lako može izračunati korišćenjem rutinskih laboratorijskih analiza, tako da je ekonomičnije od određivanja dodatnog zapaljenskog markera. Nizak broj limfocita može da odražava loše opšte stanje pacijenta i fiziološki stres putem redistribucije limfocita do limfnih organa i limfocitne apoptoze (Thompson S.P. i sar., 1980). NLR može da da informacije ne samo o sistemsnoj inflamaciji putem visokog broja neutrofila, već i o stresnom odgovoru pacijenta putem niskih limfocita (Bong-Joon K. i sar., 2016).

Težak akutni holecistitis prati više komplikacija čije je rano otkrivanje važno kako bi se izbegle perioperativne inflamatorne i metaboličke komplikacije i duže hospitalizacija (Parker L.J. i sar., 1997, Terho P.M. i sar., 2016).

Laparoskopska hirurgija je razbila paradigme i uvela revoluciju u svet operacija, postajući zlatni standard za hirurško lečenje bolesti digestivnog sistema. Upoređivanjem otvorenih i laparoskopskih procedura u abdominalnoj hirurgiji pokazano je da su laparoskopske operacije generalno povezane sa manjom traumom, manjim bolom, kraćom dužinom bolničkog lečenja, boljim postoperativnim oporavkom i boljim estetskim izgledom za pacijenta (Caetano Jr E.M. i sar., 2015).

6. ZAKLJUČCI

1. Povećanje insulinske rezistencije ograničenog trajanja, procenjeno izračunavanjem indeksa HOMA-IR, javlja se nakon svih ispitivanih hirurških procedura prvog i trećeg postoperativnog dana. Nije bilo razlike između indeksa insulinske rezistencije u danu 0 i danu 7.
2. Vrednosti glukoze su povećane prvog i trećeg postoperativnog dana u odnosu na vrednosti pred operaciju (dan 0) kod svih ispitivanih hirurških procedura. Vrednosti glukoze u danu 7 se na razlikuju značajno od vrednosti glukoze u danu 0.
3. Vrednosti insulina su povišene prvog i trećeg postoperativnog dana kod otvorenih i laparoskopskih procedura u odnosu na početne vrednosti insulina (dan 0). Vrednosti insulina u danu 7 se na razlikuju značajno od vrednosti insulina u danu 0.
4. Nivo CRP-a je povećan prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana kod svih ispitivanih hirurških procedura. Povećanje CRP je bilo veće kod otvorenih hirurških procedura u odnosu na laparoskopske procedure.
5. Prolazno povećanje TNF- α i IL-6 je nađeno prvog postoperativnog dana nakon otvorenih i laparoskopskih hirurških procedura. Povećanje TNF- α i IL-6 bilo je statistički značajno veće kod ispitivanih otvorenih hirurških procedura u odnosu na laparoskopske intervencije.
6. Prolazno povećanje insulinske rezistencije se javlja u oba hirurška pristupa (otvoreni i laparoskopski pristup). Insulinska rezistencija je bila veća nakon otvorenih hirurških procedura u odnosu na laparoskopske intervencije.

7. Povećanje parametara inflamacije je utvrđeno u otvorenoj i laparoskopskoj holecistektomiji prvog i trećeg postoperativnog dana sa tendencijom smanjenja sedmog postoperativnog dana. Parametri inflamacije su bili značajno veći nakon otvorene holecistektomije u odnosu na laparoskopsku holecistektomiju.
8. Nije utvrđena razlika u stepenu postoperativne insulinske rezistencije nakon otvorene (klasične) operacije žučne kese i otvorene operacije ingvinalne kile
9. Povećanje parametara inflamacije nađeno je nakon laparoskopske holecistektomije i operacije ingvinalne kile prvog postoperativnog dana. Parametri inflamacije su bili viši nakon otvorene operacije ingvinalne kile u odnosu na laparoskopsku intervenciju.

7. LITERATURA

Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, El Mahdy Y, Elhelaly R, et al. A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28(1): e1-9.

Abu-Eshy SA, Moosa RA, Al-Rofaidi AA, Al-Faki AS, Sadik AA, Salati MI, et al. Proinflammatory cytokines in open versus laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J*. 2002; 23(4): 436–40.

Ahmed SE, Rehman S, Edilbe M, Jonker L, Canelo R. Can Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predict Operators' Difficulty in Early Cholecystectomies; A Retrospective Cohort Study. *Ann Emerg Surg*. 2017; 2(3): 1016.

Akhtar K, Kamalky-asl ID, Lamb WR, Laing I, Walton L, Pearson RC, et al. Metabolic and inflammatory responses after laparoscopic and open inguinal hernia repair. *Ann R Coll Surg Engl*. 1998; 80(2):125-30.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7):539-53.

Albrecht R, Franke K, Koch H, Saeger HD. Prospective evaluation of risk factors concerning intraoperative conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Zentralbl Chir*. 2016; 141(2):204-09.

Ambe PC, Popadakis M, Zirngibl H. A proposal for a preoperative clinical scoring system for acute cholecystitis. *J Surg Res*. 2016; 200(2):473-79.

Ambe PC, Weber SA, Wassenberg D. Is gallbladder inflammation more severe in male patients presenting with acute cholecystitis? *BMC Surgery* 2015; 15:48. Doi 10.1186/s12893-015-0034-0.

Aspinen S, Kinnunen M, Harju J, Juvonen P, Selander T, Holopainen A, et al. Inflammatory response to surgical trauma in patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: a randomised multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(6):739-44.

Awad S, Constantin-Teodosiu D, Constantin D, et al. Cellular Mechanisms Underlying the Protective Effects of Preoperative Feeding A Randomized Study Investigating Muscle and Liver Glycogen Content, Mitochondrial Function, Gene and Protein Expression. *Ann Surg*. 2010; 252(2):247-53.

Baban B, Thorell A, Nygren J, Bratt A, Ljungqvist O. Determination of insulin resistance in surgery: the choice of method is crucial. *Clin Nutr*. 2015; 34(1):123-28.

Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79(8): 757–60.

Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni Mi, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*. 2018. Doi 10.1007/s40519-018-0481-6.

Barton RN. The neuroendocrinology of physical injury. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1987; 1(2):355-74.

Beale EG. Insulin signaling and insulin resistance. *J Investig Med*. 2013; 61(1):11-14.

Beliaev AM, Angelo N, Booth M, Bergin C. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis. *J Surg Res* 2017; 209:93-101.

Beliaev AM, Marshall RJ, Booth M. C-reactive protein has a better discriminative power than white cell count in the diagnosis of acute cholecystitis. *J Surg Res* 2015; 198(1):66-72.

Bellon JM, Manzano L, Bernardos L, Ga-Honduvilla N, Larrad A, Bujan J, et al. Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res*. 1997; 29(1):27-34.

Bellón JM, Manzano L, Larrad A, Honduvilla GN, Bujan J, Alvarez-Mon M. Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 1998; 83(1):24–7.

Bernard C. *Lecons sur la Diabete et la Glycogenese Animale*. Paris, Bailliere (1877); p210.

Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT et al. Combined Hormonal Infusion Stimulates The Metabolic Response to Injury. *Ann Surg*. 1984; 200(3):264-81.

Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45(3):227-31.

Bingener J, Stefanidis D, Richards ML, Schwesinger WH, Sirinek KR. Early conversion for gangrenous cholecystitis: impact on outcome. *Surg Endosc*. 2005; 19(8):1139-41.

Bolufer JM, Delgado F, Blanses F, et al. Injury in laparoscopic surgery. *Surg Lparosc Endosc*. 1995; 5(4):318-23.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6):1644-55.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Binadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23(1):57-63.

Boo YJ, Kim WB, Kim J, Song TJ, Choi SY, Kim YC, et al. Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67(2):207-14.

Borai A, Livingstone C, Kaddam i, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol*. 2011; 11:158.

Borges MC, Takeuti TD, Terra GA, Ribeiro BM, Rodrigues-Junior V, Cream E. Comparative analysis of immunological profiles in women undergoing conventional and single-port laparoscopic cholecystectomy. *Arq Bras Cir Dig.* 2016; 29(3):164-69.

Borges Mde C, Terra GA, Takeuti TD, Ribeiro BM, Silva AA, Terra-Júnior JA, et al. Immunological evaluation of patients with type 2 diabetes mellitus submitted to metabolic surgery. *Arq Bras Cir Dig.* 2015; 28(4): 266–69.

Brandi LS, Frediani M, Oleggini M, Mosca F, Cerri F, Boni C, Pecori N, Buzzigoli G, Ferrannini E. Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment. *Clin Sci (Lond).* 1990; 79(5):443-50.

Brandi LS, Santoro, D, Natli A, Altomonte F, Baldi S, Frascerra S, Ferrannini E. Insulin resistance of stress: sites and mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 1993; 85(5):525-535.

Brewster N, Guthrie C, McBirnie J. CRP levels as a measure of surgical trauma: a comparison of different general surgical procedures. *J R Coll Surg Edinb.* 1994; 39(2): 86-88.

Brown RJ, Yanovski JA. Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatr Diabetes.* 2014; 15(3):151-61.

Brune IB, Wilke W, Hensler T, Holzmann B, Siewert JR. Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg* 1999; 177(1): 55–60.

Bulbulla N, Kirkil C, Godekmerdan A, Aygen E, Ilhan YS. The Comparison of Inflammatory Responses and Clinical Results After Groin Hernia Repair Using Polypropylene or Polyester Meshes. *Indian J Surg.* 2015; 77(Suppl 2): 283–7.

Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Crit Care Pain.* 2004; 4(5):144-147.

Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bnjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004; 18(7):1022-28.

Caetano Junior EM, Viera JP, Moura-Franco RM, Fuziy RA, Serra HO, Marcondes GB, et al. Evaluation of systemic inflammatory responses in cholecystectomy by means of access. Single-port umbilical incision, transvaginal NOTES, laparoscopy and laparotomy. *Acta Cir Bras*. 2015; 30(10):691-703.

Call TR, Pace NL, Thorup DB, Maxfield D, Chortkoff B, Christensen J, Mulvihill SJ. Factors associated with improved survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: a multivariable model. *Anesthesiology*. 2015; 122(2):317-24.

Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, Harboe M, Molness TE. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol*. 2009; 69(6): 479-91.

Castro PM, Akerman D, Munhoz CB, Sacramento Id, Mazzurana M, Alvarez GA. Laparoscopic cholecystectomy versus minilaparotomy in cholelithiasis: systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cir Dig* 2014; 27(2):148-53.

Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(9):535-44.

Cefalau WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001; 226(1): 13-26.

Chaudhary D, Verma GR, Gupta R, Bose SM, Ganguly NK. Comparative evaluation of the inflammatory mediators in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Aust N Z J Surg*. 1999; 69(5).369-72.

Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284(4):E804-12.

Choi SB, Han HJ, Kim CY, Kim WB, Song TJ, Suh SO, et al. Early laparoscopic cholecystectomy is the appropriate management for acute gangrenous cholecystitis. *Am Surg* 2011; 77(4):401-06.

Chrousos GP. Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive responses. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci*, 1998; 851:311-35.

Coccolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagioli S, Di Saverio S, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015; 18:196-204.

Cole DS, Watts A, Scott-Combes D, Avades T. Clinical utility of perioperative C-reactive protein testing in general surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008; 90(4):317-21.

Croley 2nd GG. Gangrenous cholecystitis: five patients with intestinal obstruction. *Am Surg* 1992;58(2):567-73.

Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*. 1990; 79(2):161-65.

Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. *Lancet* 1942; 1:433-437.

De Andrade Gagheggi Ravanini G, Portari Filho PE, Abrantes Luna R, Almeida de Oliveira V. Organic inflammatory response to reduced preoperative fasting time, with a carbohydrate and protein enriched solution; a randomized trial. *Nutr Hosp*. 2015; 32(2):953-7.

De Fronzo RA, Tobin JD, Andreas R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237(3):E214-23.

Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85(1): 109–17.

Di Vita G, D'Agostino P, Patti R, Arcara M, Caruso G, Davì V, Cillari E. Acute inflammatory response after inguinal and incisional hernia repair with implantation of polypropylene mesh of different size. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(4): 306–11.

Di Vita G, Sciume C, Milano S, Patti R, Lauria GL, Di Bella G, et al. Inflammatory response in open and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Ital Chir.* 2001; 72(6):669-73.

Diaz-Flores A, Cardenas-Lailson E, Cuendis-Valasquez A, Rodriguez-Parra A, Trejo-Avila ME. C-reactive protein as a predictor of difficult laparoscopic cholecystectomy in patients with acute calculous cholecystitis: a multivariate analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017; 27(12):1263-68.

Dismopoulou I, Armaganidis A, Douka E, Mavrou i, Augustatou C, Kopeterides p, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) and interleukin 10 are crucial mediators in postoperative systemic inflammatory response and determine the occurrence of complications after major abdominal surgery. *Cytokine.* 2007; 37(1):55-61.

Dock-Nascimento DB, de Aguilar-Nascimento JE, Magalhaes Faria MS, Caporossi C, Shlessarenko N, Waitzberg DL. Evaluation of the effects of a preoperative 2-hours fast with maltodextrine and glutamine on insulin resistance, acute-phase response, nitrogen balance, and serum glutathione after laparoscopic cholecystectomy: a controlled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(1):43-52.

Eriksson LI, Sandin R. fasting guidelines in different countries. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40(8 Pt 2):971-4.

Essén P, Thorell A, McNurlan MA, Anderson S, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg.* 1995; 222(1): 36-42.

Falor AE, Zobel M, Kaji A, Neville A, De Virgilio. Admission variables predictive of gangrenous cholecystitis. *Am Surg* 2012; 78(10):1075-78.

Faria MS, de Aguilar-Nascimento JE, Pimenta OS, Alverenga LC Jr, Dock-Nascimento DB, Shlessarenko N. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trail. *World J Surg.* 2009; 33(6):1158-64.

Floros T, Philippou A, Bardakostas D, Mantas D, Koutsilieris M. The growth endocrine axis nad inflammatory responses after laparoscopic cholecystectomy. *Hormones*. 2016; 15(1):73-80.

Fowler VG, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation*. 2005; 112(9 Suppl):1358-65.

Fujino H, Itoda S, Sako S, et al: Reliability of HOMA-IR for evaluation of insulin resistance during perioperative period. *Masui* 2013; 62(2):140-146.

Gal I, Roth E, Lantos J, Varga G, Mohamed TJ, Nagy J. Surgical trauma induced by laparoscopic cholecystectomy. *Orv Hetil*. 1998; 139(13):739-46.

Grande M, Tucci GF, Adorisio O, Barini A, Rulli F, Neri A, et al. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2002; 16(2):313-6.

Gurbulak EK, Gurbulak B, Akgun IE, Duzkoylu Y, Battal M, Celayir MF, Demir U. Prediction of the grade of acute cholecystitis by plasma level of C-reactive protein. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(4):e28091.

Hagman DK, Larson I, Kuzma JN, Cromer G, Makar K, Rubinow KB, et al. The short-term and long-term effects of bariatric/metabolic surgery on subcutaneous adipose tissue inflammation in humans. *Metabolism* 2017; 70: 12–22.

Hahn RG, Ljunggren S. Preoperative insulin resistance reduces complications after hip replacement surgery in non-diabetic patients. *BMC Anesthesiol*. 2013; 13(1):39.

Halevy A, Lin G, Gold-Deutsch R, Lavi R, Negri M, Evans S, et al. Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1995; 9(3):280-82.

Han HJ, Choi SB, Kim WB, Lee JS, Boo YJ, Song TJ, et al. Surgical stress response and clinical outcomes of single port laparoscopic cholecystectomy: prospective nonrandomized study. *Am Surg*. 2012; 78(4):485-91.

Haq Z, Rahman M, Siddique MA, Roy RK, Rahman AM, Khatun M. Interleukin-6 (IL-6) and tumour necrosis factor-alpha in open and laparoscopic cholecystectomy. *Mymensingh Med J* 2004; 13(2): 153–6.

Hareen KT, Bhaskaran A, Jaswanthi AR. Neutrophil to lymphocyte ratio in diagnosing acute cholecystitis: a retrospective cohort study in a tertiary rural hospital. *Int Surg J*. 2017;4(1):372-6.

Hareen TVK, Bhaskaran A, Jaswanthi AR. Neutrophil to lymphocyte ratio in diagnosing acute cholecystitis: a retrospective cohort study in a tertiary rural hospital. *Int Surg J*. 2017; 4(1):372-6.

Hawthorne GC, Ashworth L, Alberti KG. The effect of laparoscopic cholecystectomy on insulin sensitivity. *Horm Metab Res*. 1994; 26(10):474-7.

Hill AD, Banwell PE, Darzi A, et al. Inflammatory markers following laparoscopic and open hernia repair. *Surg Endosc*. 1995; 9(6):695-98.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121):860-867.

Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440(7086):944-948.

Ionescu-Tirgoviste C, Buda O. Nicolae Constantin Paulescu: the first explicit description of the internal secretion of the pancreas. *Acta Med Hist Adriat*. 2017; 15(2):303-322.

Ionescu-Tirgoviste C. Insulin, the molecule of the century. *Arch Physiol Biochem*. 1996; 104(7):807-13.

Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA, Chadwick SJ, Shenkin A, Green CJ, et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 1994; 81(1):127-31.

Janicki K, Bicki J, Radzikowska E, Pietura R, madej B, Burda F. C-reactive protein (CRP) as a response to postoperative stress in laparoscopic cholecystectomy using

the abdominal wall lift, with performed pneumoperitoneum (CO₂), and in open cholecystectomy. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2001; 56:397-402.

Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma and critical care: Part I: Basic science. *J Intensive Care Med.* 2011; 26(1):3-12.

Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med.* 2011; 26(2): 73–87.

Jess P, Schultz K, Bendtzen K, Nielsen OH. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg* 2000; 166(7): 540–4.

Jiang Y, Wu G, Zhang B et al. Acute insulin resistance following surgical trauma in rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012; 120(6):315-322.

Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jacquet N, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth* 1992; 69(4): 341–5.

Jotic A, Covickovic Sternic N, Kostic V, Lalic K, Milicic T, Mijajlovic M et al. Type 2 Diabetic Patients with Ischemic Stroke: Decreased Insulin Sensitivity and Decreases in Antioxidant Enzyme Activity Are Related to Different Stroke Subtypes. *Int J Endocrinol.* 2013: 401609. doi.org/10.1155/2013/401609.

Jotic A, Milicic T, Covickovic Sternic N, Kostic V, Lalic K, Mijajlovic M et al. Decreased Insulin Sensitivity and Impaired Fibrinolytic Activity in Type 2 Diabetes Patients and Nondiabetics with Ischemic Stroke. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 934791. doi.org/10.1155/2015/934791.

Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism.* 1978 Dec;27 (12 Suppl 2):1893-1902.

Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012; 298:229-317.

Kang HS, Cha JS, Park KH, Hwang SO. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker of emergent surgical intervention for acute diverticulitis in the emergency department. *PLoS One* 2017; 12(11):e0187629.

Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg.* 1997; 84(4):467-71.

Katz A, Nambi SS, Mather K, et al: Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7):2402-10.

Kaur M. C-reactive protein: A prognostic indicator. *Int J App Basic Med Res.* 2017;7(2):83-4.

Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4):CD006231.

Keus F, de Vries J, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy: health status in a blind randomized trial. *Surg Endosc.* 2008; 22(7):1649-59.

Kim BG, Lee YK, Park HP, Sohn HM, Oh AY, Jeon YT, et.al. C-reactive protein is an independent predictor for 1-year mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(43):e5152.

Kim TK, Yoon JR. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2010; 59(4): 265–9.

Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14(1):15-26.

Kloosterman T, von Blomberg BM, Borgstein P, Cuesta MA, Scheper RJ, Meijer S. Unimpaired immune functions after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery.* 1994; 115(4):424-28.

Kohli R, Bansal E, Gupta AK, Matreja PS, Kaur K. To study the levels of C - reactive protein and total leukocyte count in patients operated of open and laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(6): NC06-8.

Koti RS, Davidson CJ, Davidson BR. Surgical management of acute cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400(4):403-19.

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(2): 146–52.

Ksontini R, MacKay SL, Moldawer LL. Revisiting the role of tumor necrosis factor alpha and the response to surgical injury and inflammation. *Arch Surg* 1998; 133(5):558-67.

Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, Bar I, Merin G. Serum levels of IL-1, IL-6 and tumour necrosis factors in patients undergoing coronary artery bypass grafts or cholecystectomy. *Clin Exp Immunol.* 1992; 89(2): 255–60.

Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surgery.* 2014; 14:100.

Lee SW, Yang SS, Chnag CS, Yeh HJ. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(12):1857-61.

Lehrke M, Broedl U, Biller-Friedmann I et al. Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit Care.* 2008; 12(6):R157.

Li J, Wang S, Xu J, Dai Q, Xu S, Sun H, Peng L. Regulation trend of resveratol on TNF α , IL-1 β , IL-6 expressions in bronchoalveolar lavage fluid of RSV-infected BALB/ c mice. *Zhongguo Zhongyao Zazhi.* 2012; 37(10):1451-54.

Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:8191254.

Ljunggren SI, Nystrom T, Hahn RG. Accuracy and precision of commonly used methods for quantifying surgery-induced insulin resistance: Prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31(2):110-16.

Ljungquist O, Jansson E, Ware J. Effect of food deprivation on survival after hemorrhage in the rat. *Circ Shock.* 1987; 22(3): 251-60.

Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11(4): 295–9.

Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc.* 2002; 61(3): 329-36.

Ljungqvist O, Nygren J, Thorell O. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery.* 2000; 128(5):757-760.

Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, et al. Glucose-Infusion Instead of Preoperative Fasting reduces Postoperative Insulin-Resistance. *J Am Coll Surg.* 1994; 178(4):329-36.

Ljungqvist O. Insulin Resistance and Outcomes in Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9):4217-9.

Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23(4): 401–9.

Ljungqvist O. To fast or not to fast? Metabolic preparation for elective surgery. *Scand J Nutr.* 2004; 48(2):77-82.

Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord.* 2015; 15:9.

Luo K, Li JS, Li LT, Wang KH, Shun JM. Operative stress response and energy metabolism after laparoscopic cholecystectomy compared to open surgery. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(4):847-50.

Magier Z, Jarzynar R. The role of glucose transporters in human metabolic regulation. *Postepy Biochem.* 2013; 59(1):70-82.

Maltby JR. Fasting from midnight- the history behind the dogma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006; 20(3):363-378.

Maruszynski M, Pojda Z. Interleukin 6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma. *Surg Endosc.* 1995; 9(8):882-85.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7):412-419.

McMahon AJ, O Dwyer PJ, Cruikshank AM, et al. Comparison of metabolic response to laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy. *Br J Surg.* 1993; 80(10):1255-58.

Micić D, Lalić N, Đukić V. Insulinska rezistencija i hirurški stres. *MedPodml.* 2016; 67(4):15-19.

Micić D, Mijatović S, Kajiš S, Đukić V. Laparoscopska reparacija preponskih kila-naša iskustva. *ACI* 2017; 24(2):58.

Mok KW, Reddy R, Wood F, Turner P, Ward JB, Pursnani KG, et al. Is C-reactive protein a useful adjunct in selecting patients for emergency cholecystectomy by predicting severe / gangrenous cholecystitis?. *Int J Surg.* 2014; 12(7):649-53.

Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005; 94(6):767-73.

Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294(1):E15-26.

Murata A, Okamoto K, Matsuda S, Kuwabara K, Ichimiya Y, Matsuda Y, Kubo T, Fujino Y. Multivariate analysis of factors influencing length of hospitalization and medical costs of cholecystectomy for acute cholecystitis in Japan: a national database analysis. *Keio J Med* 2013; 62(3):83-94.

Naqvi SEH, Zaka-ur-Rab A, Islam N, Ali E. A prospective study of altered inflammatory response and its clinical outcome following laparoscopic and open cholecystectomy. *Iran J Med Sci.* 2017; 42(4):347-53.

Naqvi SEH, Zaka-ur-Rab A, Islam N, Ali E. A prospective study of altered inflammatory response and its clinical outcome following laparoscopic and open cholecystectomy. *Iran J Med Sci* 2017; 42(4):347-53.

Naz A, Junaid T, Usmani MS, Zia MK. Estimation of CRP levels on a measure of stress response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Pak J Surg.* 2017; 33(1):4-8.

Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr.* 1998; 17(2):65-71.

Nygren J, Soop M, Thorell A, Sree Nair K, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clin Nutr.* 1999; 18(2):117-20.

Nygren J, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Site of insulin resistance after surgery: the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest. *Clin Sci.* 1997; 93(2):137-46.

Nygren J, Thorell A, Jacobsson H, et al. Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration. *Ann Surg.* 1995; 222(6):728-734.

Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006; 20(3):429-38.

Nygren JO, Thorell A, Soop M, et al. Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity after surgery. *Am J Physiol.* 1998; 275(1):E140-48.

Ortega AE, Peters JH, Incarbone R, Estrada L, Ehsan A, Kwan Y, et al. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg.* 1996; 183(3):249-56.

Parker LJ, Vukov LF, Wollan PC. Emergency department evaluation of geriatric patients with acute cholecystitis. *Acad Emerg Med.* 1997; 4(1):51-5.

Patel HJ, Patel BM. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci.* 2017; 170:55-63.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12):1805-12.

Perrone F, da-Silva-Filho AC, Adorno IF, Anabuki NT, Leal FS, Colombo T, et al. Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance. A randomized trial. *Nutr J.* 2011;10:66.

Pinato Đ, Bains J, Irkulla S, Pomroy J, Ujam B, Gaze D, Mendall MA. Advanced age influences the dynamic changes in circulating C-reactive protein following injury. *J Clin Pathol.* 2013; 66(8): 695–9.

Ram Mohan Rao M, Gopal SD. C-Reactive Protein – A critical Review. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2015; 4(12):55-61.

Randhawa JS, Purjahari AK. Preoperative prediction of difficult lap chole: a scoring method. *Indian J Surg.* 2009; 71(4):198-201.

Rao RS, Yanagisawa R, Kini S. Insulin resistance and bariatric surgery. *Obes Rev.* 2012; 13(4):316-328.

Redmond HP, Watson WG, Houghton T, Condrón C, Watson RG, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open versus laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg.* 1994; 129(12):1240-46.

- Reith HB, Kaman S, Mittelkötter O, Kilic Y, Kozuschek W. Cytokine activation in patients undergoing open or laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg.* 1997; 82(4): 389–93.
- Retting TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EMW, Noordzij PG. Postoperative Interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg.* 2016; 263(6):1207-12.
- Rosenfeld L. Insulin:discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002; 48(12):2270-88.
- Roumen RM, van Meurs PA, Kuypers HHC, et al. Serum interleukin-6 and C-reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *Eur J Surg.* 1992; 158(10):541-44.
- Santonocito C, De Loecker i, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A, Vincent JL. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg.* 2014; 119(3):624-9.
- Sari R, Sevinc A. The effects of laparoscopic cholecystectomy operation on C-reactive protein, hormones and cytokines. *J Endocrinol Investig.* 2004; 27(2):106-110.
- Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinal Metab.* 2010; 95(9):4338-44.
- Schietroma M, Carlei F, Lezoche E, Agnifili A, Enang GN, mattucci S, Minervini S, Lygidakis NJ. Evaluation of immune response in patients after open or laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48(39):642-46.
- Schietroma M, Carlei F, Mownah A, Franchi L, Mazzotta C, Sozio A, Amicucci G. Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2004; 18(7):1090-96.
- Schietroma M, Rossi M, Fraioli F, Liakos C, Carloni A, Mattucci S, et al. Inflammatory markers after laparoscopy versus laparotomy cholecystectomy. *Ann Ital Chir.* 2001; 72(4):477-82.

Schrenk P, Bettelheim P, Woisetschläger R, Rieger R, Wayand WU. Metabolic responses after laparoscopic or open hernia repair. *Surg Endosc.* 1996; 10(6): 628–32.

Schwab R, Eissele S, Bruckner UB, Gebhard F, Becker HP. Systemic inflammatory response after endoscopic (TEP) vs Shouldice groin hernia repair. *Hernia.* 2004; 8(3):226-32.

Semple RK. How many types of insulin resistance? *Eur J Endocrinol.* 2016; 174(5):R209-23.

Sharma A, Soni V, Baijal M, Khullar R, Najma K, Chowbey PK. Single port versus multiple port laparoscopic cholecystectomy- a comparative study. *Indian J Surg.* 2013; 75(2):115-22.

Shoar S, Naderen M, Ebrahimpour H, Soroush A, Nasiri S, Movafegh A, et al. A prospective double-blinded randomized controlled trial comparing systemic stress response in Laparoscopic cholecystectomy between low-pressure and standard-pressure pneumoperitoneum. *Int J Surg.* 2016; 28:28-33.

Silveira FP, Nicoluzzi JE, Saucedo Junior 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.

Simsek T, Simsek HU, Canturk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulusal Cer Derg* 2014; 30:153-9.

Sista F, Schiettroma M, Carlei F, Cecilia EM, Piccione F, De Santis G, et al. The neutrophils response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Ann Ital Chir* 2013; 84(2):153-158.

Sista F, Scietroma M, De Santis G, Mattei A, Cecilia EM, Picione F, Leardi S, Carlei F, Amicucci G. Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis. *World J Gastrointest Surg.* 2013; 5(4):73-82.

- Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *Br J Anaesth*. 2000; 85(1):69-79.
- Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280(4):E576-83.
- Soop M, Nygren J, Thorell A, et al. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10(2):181-186.
- Soop M, Nygren J, Thorell A, Weidenhelm L, Lundberg M, Hammarqvist F, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Clin Nutr*. 2004; 23(4):733-741.
- Soreide E, Fasting S, Raeder J. New preoperative fasting guidelines in Norway. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41(6):799.
- Svefeldt M, Thorell A, Hausel J, Soop M, Nygren J, Ljungqvist O. Effect of “preoperative” oral carbohydrate treatment on insulin action- a randomized cross-over unblinded study in healthy subjects. *Clin Nutr*. 2005; 24(5):815-21.
- Sweed Y, Puri P, Reen D. Early induction of IL-6 in infants undergoing major abdominal surgery. *J Pediatr Surg*. 1992; 27(8):1033-6.
- Takahara T, Uyama I, Ogiwara H, Furuta T, Iida S. Inflammatory responses in open versus laparoscopic herniorrhaphy. *J Laparoendosc Surg* 1995; 5(5): 317-26.
- Terho PM, Leppaniemi AK, Mentula PJ. Laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a retrospective study assessing risk factors for conversion and complications. *World J Emerg Surg*. 2016; 11:54.
- Tewari N, Awad S, Macdonald IA, Lobo DN. Obesity-related insulin resistance: implications for the surgical patients. *Int J Obes*. 2015; 39(11):1575-88.
- Thompson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol*. 1980; 17(4):506-14.

- Thorell A, AlsonSmith J, Ljungqvist O. The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery. *Nutrition*. 1996; 12(10):690-95.
- Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg*. 1994; 81(1): 59–63.
- Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Haqqmark T, Ljungqvist O. Development of Postoperative Insulin-Resistance Is Associated with magnitude of Operation. *Eur J Surg*. 1993; 159(11-12):593-99.
- Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999; 2(1): 69-78.
- Tsushimi T, Matsui N, Takemoto Y, Kurazumi H, Oka K, Seyama A, Morita T. Early laparoscopic cholecystectomy for acute gangrenous cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007; 17(1):14-18.
- Uzunkoy A, Coskun A, Faruk Akinci O, Kocyigit A. Systemic stress responses after laparoscopic or open hernia repair. *Eur J Surg*. 2000; 166(6):467-71.
- Vagenas K, Spyrapoulos O, Karanikolas M, Sakelaropoulos G, Maroulis i, Karavias D. Mini-laparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: which way to go? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2006; 16(5):321-24.
- Vander Velpen G, Penninckx F, Kerremans R, Van Damme J, Arnout J. Interleukin-6 and coagulation-fibrinolysis fluctuations after laparoscopic and conventional cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1994; 8(10): 1216–20.
- Vats M, Pandey D, Saha S, Talwar N, Saurabh G, Andley M, et al. Assessment of systemic inflammatory response after total extraperitoneal repair and Lichtenstein repair for inguinal hernia. *Hernia*. 2017; 21(1): 65–71.
- Velazquez-Mendoza JD, Villagran-Murillo FJ, Gonzalez-Ojeda A. Minilaparotomy vs laparoscopic cholecystectomy: results of a randomized clinical trial. *Cir Cir*. 2012; 80(2):115-21.

Vigano J, Cereda E, Caccialanza R, Carini R, Cameletti B, Spampinato M, et al. Effects of preoperative oral carbohydrate supplementation on postoperative metabolic stress response of patients undergoing elective abdominal surgery. *World J Surg.* 2012; 36(8):1738-43.

Viganò J, Cereda E, Caccialanza R, Carini R, Cameletti B, Spampinato M, et al. Effects of preoperative oral carbohydrate supplementation on postoperative metabolic stress response of patients undergoing elective abdominal surgery. *World J Surg.* 2012; 36(8): 1738-43.

Vittimberga FJ, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg.* 1998; 227(3):326-334.

Vulliamy PE, Perkins ZB, Brohi K, Manson J. Persistent lymphopenia is an independent predictor of mortality in critically ill emergency general surgical patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016; 42(6):755-60.

Wallace TMI, levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004; 27(6):1487-95.

Wasserman DH. Four grams of glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296(1):E11-21.

Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery.* 2015; 157(2): 362–80.

Weddel AG, Gale Hed. Changes in the blood-sugar level associated with surgical operations. *British Journal of Surgery* 1934; 22:80-87.

Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines od enteral nutrition: Suregery including organ transplantation. *Clin Nutr.* 2006; 25(2):224-244.

Wevers KP, van Westreenen HL, Patijin GA. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: C-reactive protein level combined with age predicts conversion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013; 23(2):163-66.

- Witasp A, Nordfors L, Schalling M, Nygren J, Ljungqvist O, Thorell A. Increased expression of inflammatory pathway genes in skeletal muscle during surgery. *Clin Nutr.* 2009; 28(3):291-298.
- Witasp A, Nordfors L, Schalling M, Nygren J, Ljungqvist O, Thorell A. Expression of inflammatory and insulin signaling genes in adipose tissue in response to elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(7):3460-3469.
- Woolfon AM, Heatley R, Allison FP. Insulin to inhibit protein catabolism after injury. *N Engl J Med.* 1979; 300(1):7-14.
- Wortel CH, van Deventer SJ, Aarden LA, Lygidakis NJ, Buller HR, Hoek FJ, et al. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery.* 1993; 114(3):564-70.
- Xu D, Zhu X, Xu Y, Zhang L. Shortened preoperative fasting for prevention of complications associated with laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2017; 45(1): 22–37.
- Yahara N, Abe T, Morita K, Tangoku A, Oka M. Comparison of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor production by the peritoneum in laparoscopic and open surgery. *Surg Endosc.* 2002; 16(11):1615-19.
- Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma D, Garden OJ. TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20(1):89-96.
- Yamauchi H, Kobayashi E, Yoshida T, Kiyozaki H, Hozumi Y, Kohiyama R, Suminaga Y, Sakurabayashi i, Fujimura A, Miyata M. Changes in immune-endocrine response after surgery. *Cytokine.* 1998; 10(7):549-54.
- Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20(1):35-46.
- Zareba K, Kamocki Z, Kuklinski A, Kedra B. Problem of the insulin resistance in surgery. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2011; 83(5):287-91.

BIOGRAFIJA

Dušan Micić je rođen 26.7.1982 godine u Beogradu.

Osnovnu školu "Sava Kovačević" u Beogradu završio je sa odličnim uspehom 1997 godine.

III beogradsku gimnaziju upisao je 1997 i istu završio 2001 godine sa odličnim uspehom.

Školske 2001/02 godine upisao je I godinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, kao student koji se finansira iz budžeta države i isti završio juna 2007 sa prosečnom ocenom 9,83. Tokom studiranja uključivan je u naučno istraživačke radove iz patologije i interne medicine. Tokom III i IV godine studija (školske 2003/04 i 2004/05) na predmetu histologija sa embriologijom bio je uključen u nastavu kao demonstrator.

Tokom školske 2006/07 godine zbog odličnog uspeha na dotadašnjim studijama dobitnik je stipendija EFG Banke i Skupštine grada Beograda.

Kao najbolji diplomirani student na Medicinskom fakultetu u Beogradu postao je dobitnik nagrade Zadužbine Nikole Spasića za školsku 2006/07 godinu.

Školske 2007/08 upisao je akademske specijalističke studije iz Endokrinologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Nakon položenih predviđenih ispita uspešno je odbranio završni akademsko specijalistički rad u julu 2010. godine pod nazivom „Insulinska senzitivnost i parametri inflamacije pre i posle elektivnih hirurških intervencija“.

Pripravnički staž, kao volonter obavio je u Kliničkom centru Srbije u periodu od 28.06.-25.12.2007 godine.

Po obavljenom pripravničkom stažu položio je državni ispit 25.12.2007 godine.

Civilni vojni rok obavio je u Urgentnom centru KCS Srbije od 4.3.2008-4.12.2008 godine.

Zaposlen je od 15.12.2008 godine u Kliničkom centru Srbije.

Aprila 2010 godine bio je na studijskom boravku u Charite bolnici u Berlinu, kod Profesora Neuhausa na edukaciji iz transplantacione hirurgije jetre.

Oktobra 2011 godine je upisao doktorske studije iz oblasti Endokrinologija i u toku je izrada doktorske disertacije pod nazivom „Insulinska rezistencija i parametri inflamatornog odgovora tokom abdominalnih hirurških intervencija“.

Specijalistički ispit iz Opšte hirurgije na Medicinskom fakultetu u Beogradu položio je 27.10.2016. godine sa ocenom odličan pred komisijom u sastavu: Profesor Dr Branislav Stefanović, Profesor Dr Dejan Stefanović i Profesor Dr Dragutin Savić.

U novembru 2016 je izabran u zvanje kliničkog asistenta za predmet Hirurgija sa anesteziologijom (Opšta hirurgija- Urgentna hirurgija).

Član je Evropskog udruženja endoskopskih hirurga (EAES), Udruženja endoskopskih hirurga Srbije (UEHS) i Srpskog lekarskog društva.

Aktivno je učestvovao u naučno istraživačkim radovima iz oblasti endokrinologije, abdominalne i urgentne hirugije.

Tečno govori engleski i francuski.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a DUŠAN NIKIĆ

broj upisa _____

Izjavljujem

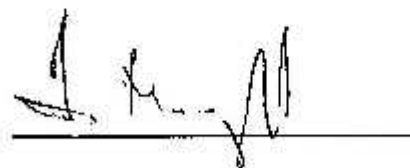
da je doktorska disertacija pod naslovom

INSULINSKA REZISTENCIJA I PARAMETRI INFLAMATORNOG
ODGOVORA TOKOM ABDOMINALNIH HIRURGIJSKIH INTERVENCIJA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10. APRIL 2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada

Ime i prezime autora DUŠAN MIČIĆ

Broj upisa _____

Studijski program ENDOKRINOLOGIJA

Naslov rada INSULINSKA REZISTENCIJA I PARAMETRI INFLAMATORNOG
ODGOVORA TOKOM ADDITIONALNA HIRURGIJAH INTERVENCIJA

Mentor AKADEMIK PROF. DR. NEBOJŠA LAJIĆ

KO MENTOR PROF. DR. VLADIMIR ĐUKIĆ

Potpisani DUŠAN MIČIĆ

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10. APRIL 2018



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

INSULINSKA REZISTENCIJA I PARAMETRI INFLAMATORNOG
ODGOVORA TOKOM ABDOMINALNIH HIRURGIJSKIH INTERVENCIJA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista):

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10. APRIL 2018

