

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Krstina S. Doklešćić

**EFIKASNOST SUPRAHILARNE VASKULARNE
KONTROLE U ODNOSU NA HILUSNI PRISTUP
PRILIKOM IZVOĐENJA RESEKCIJA JETRE KOD
PACIJENATA SA TUMORIMA JETRE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2015.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Krstina S. Doklešć

**EFFICIENCY OF SUPRAHILAR VASCULAR CONTROL
VERSUS HILAR APPROACH IN LIVER RESECTION
AMONG THE PATIENTS WITH LIVER TUMORS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2015.

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Karamarković

Članovi komisije:

Akademik Predrag Peško, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Branislav Stefanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Božina Radević, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

Datum odbrane _____

Zahvalnost dugujem mojoj porodici, učiteljima i prijateljima.

Učiteljima hvala za preneto znanje, podeljeno iskustvo, pomoć u teškim situacijama, hvala na svemu naučenom i pruženom, u životu i u struci.

Zahvalnost dugujem svom mentoru, profesoru Aleksandru Karamarkoviću, koji me je strpljivo i pažljivo usmeravao u radu i profesionalnom razvoju. Zahvaljujem mu se na inicijativi i podršci u mom naučnom radu.

Akademiku Predragu Pešku iskreno zahvaljujem na nesebičnoj podršci, stručnoj pomoći, iznetim sugestijama i ličnom doprinosu, kako bi ovaj rad dobio formu i kvalitet na zahtevanom nivou.

Profesoru Božini Radeviću zahvaljujem na punoj podršci, neprocenjivo korisnim sugestijama i stručnom pristupu prilikom izrade ovog rada.

Profesoru Branislavu Stefanoviću, zahvaljujem na podršci u svakodnevnom radu i pomoći koju mi je pružio tokom realizacije ove disertacije.

Zahvalnost dugujem mojoj porodici na ljubavi i podršci. Hvala mojim prijateljima što su deo mog života. Mojoj Satki hvala na čistom i nesebičnom prijateljstvu. Mojoj majci Jasni, neizmerno hvala za sve što mi je pružila i što me je naučila da se teškoće pobeđuju samo strpljenjem i istinom. Njena ljubav i dobrotu uvek su moj oslonac. Ovaj rad poklanjam njoj.

"Nada je najviši stepen mudrosti u ljudskom životu."
Milos Crnjanski

EFIKASNOST SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE U ODNOSU NA HILUSNI PRISTUP PRILIKOM IZVOĐENJA RESEKCIJA JETRE KOD PACIJENATA SA TUMORIMA JETRE

REZIME

Uvod: Resekcije jetre predstavljaju terapiju izbora za pacijente sa malignim tumorima jetre i za odabrane pacijente se benignim lezijama. Adekvatna hirurška tehnika i kontrola krvarenja prilikom izvođenja resekcija jetre predstavljaju imperativ, jer očuvan funkcionalni kapacitet jetre i minimiziranje operativnog krvarenja snažno utiču na ishod lečenja ovih pacijenata. Cilj studije je da se ustanovi efikasnost i bezbednost suprahilarne vaskularne kontrole pedikla, u odnosu na hilusni pristup prilikom izvođenja anatomskih resekcija jetre. **Metodologija:** Studija je izvedena kao prospektivno retrospektivna na Klinici za urgentnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Studijom je obuhvaćeno 76 pacijenata koji su bili podeljeni u dve grupe, na osnovu dve osnovne tehnike „inflow“ vaskularne kontrole. Studijska grupa (GG), kod koje je ispitivana izvodljivost i bezbednost tehnike suprahilarne intrahepatične vaskularne kontrole posteriornim pristupom na Glisson-ov pedikl, obuhvatila je 38 pacijenata. U kontrolnoj grupi (HG), bila je primenjena tehnika hilarne disekcije pedikla klasičnim intrafascijalnim ekstrahepatičnim pristupom, obuhvatila je 38 pacijenata i formirana je na osnovu istorijskih kontrola mečevanih za starost, pol i prisustvo komorbiditeta. **Rezultati:** Glissonska grupa je u odnosu na Hilarnu imala statistički značajno, kraće vreme operacije (GG=133.79±40.823; HG=166.05±68.863; p=0.015), kraće vreme transekcija jetre (GG=43.42±13.711; HG=51.49±20.305; p=0.047) i kraće vreme ishemije (GG=26.71±8.643; HG=31.71±11.287; p=0.047). Nije bilo stastički značajne razlike između grupa u pogledu vrednosti CVP-a (p=0.889). Glissonska grupa, imala je statistički značajno manje intraoperativno krvarenje (GG=380.00±144.110; HG=452.63±163.966; p=0.044) i značajno manji gubitak krvi tokom transekcije parenhima (GG=261.84±101.631; HG=363.16±138.858; p=0.001). Distribucija intraoperativne transfuzije krvi između ispitivanih grupa pacijenata, pokazala je statički značajnu razliku (GG= 31.6%; HG=55.3%; p=0.037). Analizom morbiditeta i mortaliteta nije pokazana statistički značajna razlika između ispitivanih grupa pacijenata (p=0.642; p=0.240). **Zaključak:** Hepatektomije su kompleksne procedure koje zahtevaju adekvatnu preoperativnu pripremu pacijenta, preciznu hiruršku tehniku i savremenu anesteziju. Anatomske resekcije jetre mogu da se izvode efikasno i bezbedno tehnikom suprahilarne intrahepatične vaskularne kontrole posteriornim pristupom na Glisson-ov pedikl.

KLJUČNE REČI: Resekcije jetre, suprahilarna vaskularna kontrola, suprahilarni intrahepatični pristup na Glisson-ov pedikl, hilarna disekcija.

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Opšta hirurgija

EFFICIENCY OF SUPRAHILAR VASCULAR CONTROL VERSUS HILAR APPROACH IN LIVER RESECTION AMONG THE PATIENTS WITH LIVER TUMORS

SUMMARY

Introduction: Liver resection is treatment of choice for patients with malignant tumors of the liver and for selected patients with benign lesions. Adequate surgical technique and control of bleeding during liver transection are important, because a functional capacity of the liver and minimizing bleeding have a strong influence on outcome. The aim of the study was to determine the efficacy of suprahepatic control vascular versus hilar approach during anatomical liver resection. **Methodology:** The study was designed as a prospective retrospective at the Clinic for Emergency Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade. The study included 76 patients who were divided into two groups, based on two basic techniques "inflow" of vascular control. Study Group in which investigated the feasibility and safety techniques suprahepatic Glissonian pedicle approach included 38 patients (GG, n=38). In control group hilar dissection technique included 38 patients. Hilar dissection were assessed as historical control, matched for the age, gender and comorbidities (HG, n=38). **Results:** The GA was associated with significantly shorter surgery duration (133.79 ± 40.823 vs. 166.05 ± 68.863 ; $p = 0.015$), transection time (43.42 ± 13.711 vs. 51.49 ± 20.305 ; $p = 0.047$) and ischemic duration (26.71 ± 8.643 vs. 31.71 ± 11.287 ; $p = 0.047$). There were no significant differences between groups in value of CVP ($p = 0.889$). The amount of intraoperative blood loss was significantly lower in GG (380.00 ± 144.110 vs. 452.63 ± 163.966 ; $p = 0.044$) and significantly less blood loss during parenchymal transection (261.84 ± 101.631 vs. 363.16 ± 138.858 ; $p = 0.001$). The amount of intraoperative blood transfusion was significantly lower in GG (31.6% vs. 55.3%; $p = 0.037$). An analysis of morbidity and mortality has not been demonstrated statistically significant differences between the groups of patients ($p = 0.642$; $p = 0.240$). **Conclusion:** Hepatectomy require adequate preoperative preparation of the patient, precise surgical technique and modern anesthesia. Anatomical liver resection can be performed effectively and safely by technique of suprahepatic intrahepatic Glissonian pedicle approach.

KEY WORDS: liver resection, suprahepatic vascular control, suprahepatic intrahepatic Glissonian pedicle approach, hilar dissection.

SCIENTIFIC FIELD: Medicine

SPECIAL TOPICS: Surgery



Peter Paul Rubens

„Okovani Prometej“

(1611-1612)

Muzej umetnosti u Filadelfiji

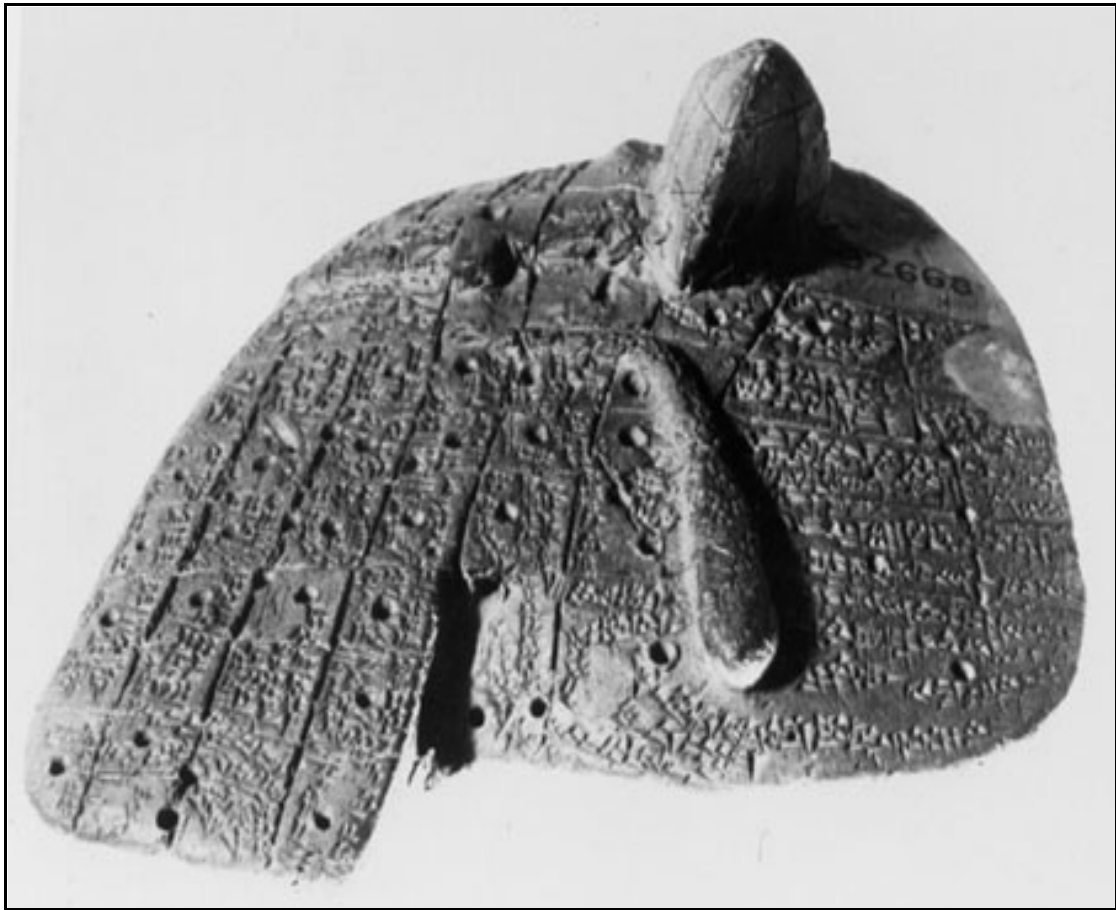
SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ISTORIJAT.....	3
1.2. FIZIOLOGIJA I HIRURŠKA ANATOMIJA JETRE.....	7
1.2.1. FIZIOLOGIJA, PATOFIZIOLOGIJA I REGENERACIJA JETRE.....	8
1.2.2. UVOD U ANATOMIJU.....	21
1.2.3. HIRURŠKA FUNKCIONALNA ANATOMIJA JETRE.....	23
1.2.4. VENE JETRE.....	26
1.2.5. SISTEM VENE PORTE.....	33
1.2.6. ARTERIJE JETRE.....	36
1.2.7. ŽUČNI VODOVI JETRE.....	39
1.2.8. LIMFNI SISTEM JETRE.....	41
1.3. TERMINOLOGIJA ANATOMIJE JETRE I RESEKCIJA JETRE.....	42
1.4. PREOPERATIVNA EVALUACIJA, MOBILIZACIJA JETRE I TEHNIKE VASKULARNE KONTROLE.....	46
1.4.1. PRIPREMA BOLESNIKA ZA OPERACIJU.....	46
1.4.2. PREOPERATIVNA EVALUACIJA I PLANIRANJE RESEKCIJE.....	47
1.4.3. INTRAOPERATIVNA ULTRASONOGRAFIJA JETRE.....	50
1.4.4. MOBILIZACIJA JETRE.....	52
1.4.5. VASKULARNA KONTROLA	53
1.5. TEHNIKE RESEKCIJE JETRE.....	58
1.5.1. OPERATIVNI PRISTUP	58
1.5.2. ANESTEZIOLOŠKA TEHNIKA NISKOG CENTRALNOG VENSKOG PRITISKA.....	60
1.5.3. RESEKCIJA JETRE.....	61
1.5.4. ANATOMSKI OPERATIVNI ZAHVATI.....	65

1.5.5. NEANATOMSKI OPERATIVNI ZAHVATI.....	72
1.6. KLASIČNI EKSTRAHEPATIČNI INTRAFASCIJALNI HILARNI PRISTUP.....	73
1.7. TEHNIKE SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE GLISONOVOG PEDIKLA.....	74
1.7.1. SUPRAHILARNI EKSTRAHEPATIČNI EKSTRAFASCIJALNI PRISTUP.....	75
1.7.2. SUPRAHILARNI INTRAHEPATIČNI EKSTRAFASCIJALNI PRISTUP.....	76
1.8. POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE RESEKCIJE JETRE.....	79
1.8.1. OPŠTE POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE RESEKCIJE JETRE	79
1.8.2. SPECIFIČNE POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE RESEKCIJE JETRE.....	83
2. CILJEVI	86
3. MATERIJAL I METODE.....	88
3.1. SELEKCIJA ISPITANIKA.....	89
3.2. TIP STUDIJE.....	90
3.3. HIRURŠKA METODOLOGIJA.....	92
3.4. STATISTIČKA ANALIZA.....	112
4. REZULTATI.....	113
4.1. PREOPERATIVNE KARAKTERISTIKE PACIJENATA.....	114
4.2. ANATOMSKE RESEKCIJE JETRE.....	120
4.3. INTRAOPERATIVNI PARAMETRI.....	121
4.4. POSTOPERATIVNI PARAMETRI I ISHOD LEČENJA.....	130
5. DISKUSIJA.....	151
5.1. ONKOLOŠKI PRINCIPI HIRURŠKOG LEČENJA TUMORA JETRE.....	152
5.2. VASKULARNA KONTROLA U HIRURGIJI JETRE.....	155
5.3. OSNOVI BEZBEDNE RESEKCIJE JETRE.....	158
5.4. TUMORI JETRE.....	161
5.5. ANALIZA INTRAOPERATIVNIH PARAMETARA.....	164
5.6. KRVARENJE TOKOM RESEKCIJE JETRE I TRANSFUZIJA KRVI.....	166

5.7. POSTOPERATIVNI FUNKCIONALNI KAPACITET JETRE.....	171
5.8. POSTOPERATIVNI TOK, KOMPLIKACIJE I ISHOD LEČENJA.....	176
6. ZAKLJUČCI.....	182
7. LITERATURA.....	186
8. SPISAK SKRAĆENICA.....	205

UVOD



Glineni model jetre

Mesopotamija, 1900—1600. godine p.n.e.

Britanski muzej u Londonu

1.1. ISTORIJAT

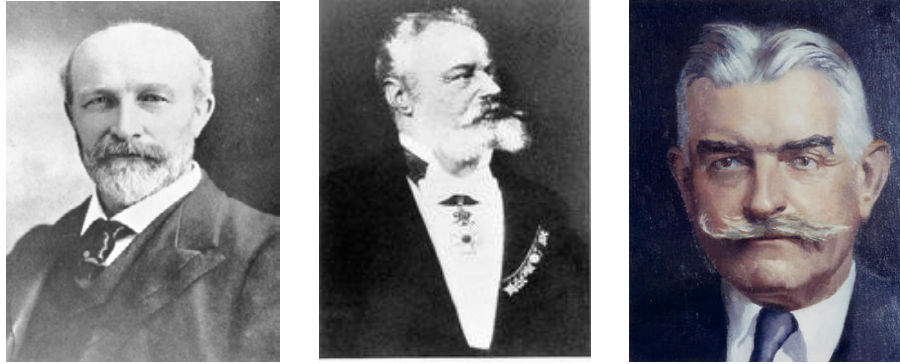
Otkrića u domenu bazičnih nauka i razvoj savremenih tehnologija, dali su snažan pozitivan impuls za eksplozivni razvoj hirurških tehnika resekcije jetre tokom poslednjih decenija. Na početku novog milenijuma svedoci smo i aktivni učesnici u daljoj ekspanziji resekcione hirurgije jetre, čiji se horizonti šire preko obećavajućih potencijala savremene i buduće medicine.

Jetra (grč. *hepar*), najveći je parenhimski organ u ljudskom telu. Njena težina prosečno iznosi između 1400-1800 grama kod muškarca, 1200-1400 grama kod žena, odnosno oko 2,5% telesne mase kod odraslih.¹⁻³ Ukupna količina krvi koja se doprema u jetru je 1500 ml/min, što u mirovanju predstavlja 25% od ukupnog srčanog *output-a*. Portna vena doprema u jetru od 70% do 80% krvi ili 90 ml/min/100g, uz saturaciju kiseonikom oko 80-85%, pod pritiskom oko 0,9-1,3 kPa. Hepatična arterija doprema preostalih 20% do 30% krvi, ili 30 ml/min/100g uz 95% zasićenost kiseonikom, pod pritiskom od oko 13,3 kPa. Arterijska i portna krv mešaju se unutar jetrenih sinusoda pre nego što se dreniraju u sistemsku cirkulaciju preko sistema hepatičnih vena.

Zbog posebnog položaja i funkcionalne povezanosti sa ostalim organima, jetra ima centralnu i nezamenljivu ulogu u najvećem broju metaboličkih procesa u organizmu. Zahvaljujući fascinantnoj sposobnosti regeneracije jetre, danas se hirurškom resekcijom može ukloniti i do 80% parenhima jetre, nakon čega se početna veličina organa dostiže za 6-12 meseci, uz obnovu funkcionalnog kapaciteta.¹⁻³ Još je u drevnoj antičkoj legendi, Zevs osudio Prometeja na večne muke, tako što mu je orao svakodnevno proždirao jetru, ali bi mu se jetra regenerisala do sutrašnjeg dana i ptica bi je ponovo kljucala.

Jedna od prvih objavljenih studija o anatomiji jetre jeste F. Glison-ova monografija iz sedamnaestog veka (1654).² Krajem devetnaestog veka, H. Rex započinje proučavanje intrahepatičnih sudova jetre, koristeći korozivne preparate jetre sisara.²

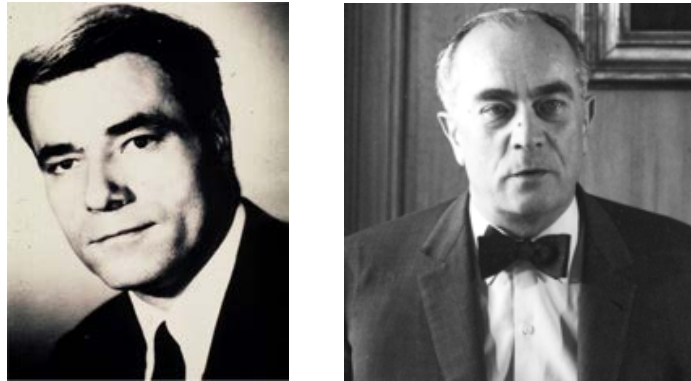
Cantlie J. (1898) je dao značajan doprinos budućem proučavanju anatomije jetre; on je ustanovio da su desni i levi lobus jednake veličine (Slika1.1). Lobusi su podeljeni planom koji polazi od lože žučne kese do VCI, koji se i danas naziva Rex-Cantlie-va linija ili Cantlie-va linija.²



Slika 1.1. Sir James Cantlie. 1.2. Carl von Langenbuch. 1.3. James Hogarth Pringle.

Početak osamnaestog veka (1716), G. Berta izvodi prvu parcijalnu eksciziju jetre. Zbog nezaustavljivog krvarenja i velike smrtnosti, hirurzi su nerado operisali jetru. Tek je C. Langenbuch 1874. godine, izveo prvu uspešnu resekciju jetre (Slika 1.2).² Prvu zabeleženu resekciju tumora jetre, obavio je Tiffany 1890. godine, a godinu dana kasnije i Lucke (1891), u Evropi.² Vaskularna okluzija dotoka krvi u jetru (Pringle maneuver, 1908) s početka prošlog veka, još uvek se koristi za prevenciju krvarenja tokom transekcije parenhima (Slika 1.3).¹ Dvadeseti vek danosi nove poglede na anatomiju jetre, uspostavlja se principi funkcionalne segmentne anatomije jetre i započinje era moderne hirurgije jetre. C. Hjorsto je 1951. godine dao prikaz segmentne strukture jetre. John E. Healey i Paul C. Schroy su 1953. godine, podelili jetru na pet segmenata, koristeći plan sekundarnog grananja žučnih vodova i grananje arterije hepatike.^{1,2} Konačno je Couinaudo (1954.god;1957.god), dao opis unutrašnje anatomije jetre, zasnovane na portnom venskom prilivu i hepatičnom venskom odlivu krvi (Slika 2.1).⁴ On je definisao osam segmenata jetre. Goldsmith i Woodburne (1957), podržali su podelu jetre na četiri segmenta.⁵ Sledi Bismuth-ova anatomsko-klasifikacija; Bismuth je povezo Couinaud-ov kadaverični sistem *in situ* i sistem Goldsmith-a i Woodburn-a *in vivo*.⁶ Federalni komitet za anatomsku terminologiju (FCAT) je 1998. predložio upotrebu Couinaud-ove klasifikacije anatomije jetre. Nakon toga je Internacionalna hepatopankreatiko-bilijarna asocijacija, na kongresu u Brisbanu 2000. godine donela nove preporuke za terminologiju anatomije jetre i resekcionih procedura na jetri.⁷ Prvu desnu hepatektomiju, kompletnu mobilizaciju jetre i ekstrahepatičnu vaskularnu kontrolu, izveli su Lortat-Jacob i Robert 1952. godine u Parizu (Slika 2.2).²

Tehnika je povećala sigurnost velikih hepatektomija i prihvaćena je od većine hirurga kao konvencionalni pristup za resekcije jetre.



Slika 2.1. Claude Couinaud. 2.2. Jean Louis Lortat-Jacob.

Alternativni prednji pristup ili *Anterior approach* (AA) u resekciji jetre, predložio je Ozawa 1992.godine.⁸ Couinaud je 1981. godine opisao postojanje longitudinalnog avaskularnog plana između VCI i jetre.^{1,2} J. Belghiti je 2001.godine opisao tehniku nazvanu *Liver hanging manoeuvre* (LHM), koja omogućava efikasnu vaskularnu kontrolu čineći “AA” bezbednijom (Slika 3.1).⁹ Sve velike resekcije jetre zahtevaju kontrolu dovoda krvi u jetru za deo jetre koji će biti resekovan, uz adekvatno snabdevanje preostale jetre. Ovo se može postići disekcijom relevantnog portnog pedikla u hilusu jetre i izvan jetre (Blumgart, 1982).¹⁰

U suštini postoje dve osnovne tehnike pre-resekcione *inflow* vaskularne kontrole: klasičan-ekstrahepatični (intrafascijalni) pristup, kao i alternativni-ekstrafascijalni pristup koji je popularisan od strane Takasaki-a, Galperin-a, Launois-a i Jamieson-a, označen kao „glisonski“ odnosno „ekstra-glisonski“ pristup (Slika 3.2).¹¹ Principe prednjeg intrahepatičnog pristupa u kontroli pedikla, prvi je opisao Couinaud 1957.godine i potom razvio Ton That Tung (Slika 3.3). Pored nekoliko modifikacija Pringle-ovog manevra, u cilju kontrole krvarenja u toku resekcije jetre, razvijena je i tehnika totalne vaskularne izolacije jetre (TVE) (Delva, 1989; Emre, 1993; Hannoun, 1993; Emond, 1995).¹⁰



Slika 3.1. Jacques Belghiti. 3.2. Ken Takasaki. 3.3. Ton That Tung.

Transekcija parenhima jetre, započela je tehnikom lomljenja parenhima prstima *finger fracture* ili *digitoclasy* (Lin ,1958; Ton That Tung i Quang, 1963; Foster i Berman, 1977).¹ Ovaj pristup je poboljšan razvojem *kraš tehnike- clamp crushing*, upotrebom finih hirurških instrumenata kao što su *small Kelly* ili *Pe'an clamps* (Ton That Tung, 1979).¹² Ultrasonični disektor (*CUSA, Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator*), danas standardni instrument za bezbednu resekciju, prvi put je primenjen za transekciju parenhima jetre 1984. godine (Hodgson i DelGuercio).¹³

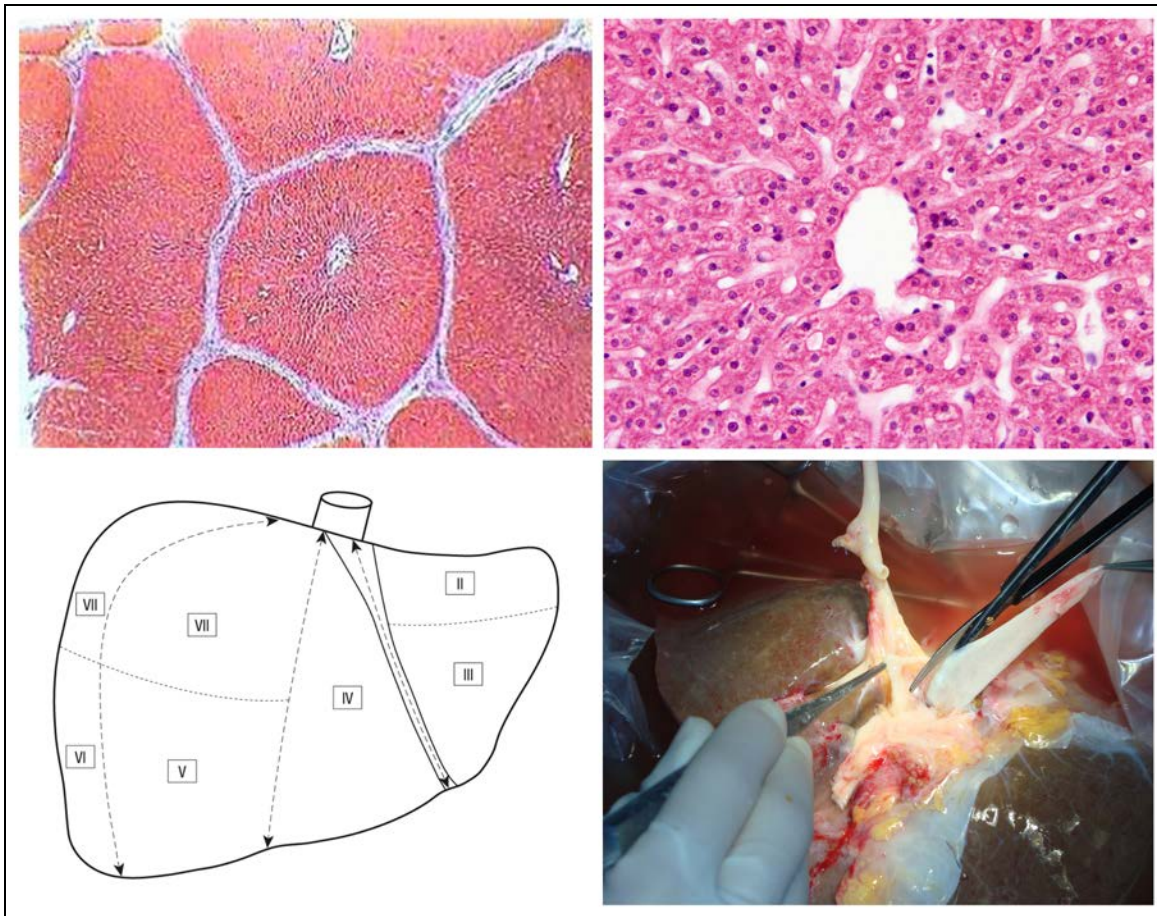
Vizuelizacija intrahepatične anatomije i lezija jetre *in vivo* u operacionoj sali, postala je moguća 1981. godine, kada su Makuuchi i saradnici, u kliničku praksu uveli intraoperativni ultrazvuk (*IOUS, Intraoperative Ultrasound*) (Slika 4.1).¹⁰



Slika 4.1. Masatochi Makuuchi. 4.2. Thomas Starzl. 4.3. Henri Bismuth

Jetra je drugi visceralni organ ,kod kojeg je učinjena allo-transplantacija na čoveku. T. Starzl je 1963. godine izveo prvu humanu transplantaciju jetre kod pacijenta sa bilijarnom atrezijom (Slika 4.2).¹⁴

1.2. FIZIOLOGIJA I HIRURŠKA ANATOMIJA JETRE



Slika 5. Mikroskopska građa i anatomija jetre. Priprema donorove jetre za transplantaciju.
Izvor: Department of Hepatobiliary and Transplant Surgery, UK Eppendorf, Hamburg, Nemačka.

Poznavanje anatomije jetre preduslov je za izvođenje hirurških resekcija jetre, a umeće u resekcionoj hirurgiji jetre predstavlja put u transplantaciju jetre.

1.2.1. FIZIOLOGIJA, PATOFIZIOLOGIJA I REGENERACIJA JETRE

Jetra zauzima centralnu ulogu u glavnim metaboličkim procesima. Hepatociti čine 70-80% jetrene mase (Slika 5) i učestvuju u: sintezi i skladištenju proteina, transformaciji ugljenih hidrata, sintezi holesterola, žučnih kiselina i fosfolipida, detoksifikaciji, modifikacijama i ekskreciji eksogenih i endogenih supstanci. Hepatociti takođe, iniciraju formiranje i sekreciju žiči. Hepatociti imaju eozinofilnu citoplazmu, što je odraz brojnih mitohondrija, i bazofilni izgled, usled velikih količina endoplazmatičnog retikuluma i slobodnih ribozoma.¹⁻³ Srednji životni vek hepatocita je 5 meseci. Oni imaju sposobnost regeneracije. Hepatociti su organizovani u formacije koje čine Remark-ove nizove.

U izgradnji jetre učestvuju i endotelne ćelije sinusoidnih kapilara, Kupfer-ove ćelije, Ito-ve ćelije, gradivne komponente drugih tkiva (vezivnog, mišićnog i nervnog).¹⁻³

Egzokrina sekrecija hepatocita je žuč. Endokrina sekrecija uključuje glukozu, proteine plazme i lipoproteine.^{1-3,15,16} Hirurška fiziologija jetre podrazumeva:

- Metaboličku homeostazu: prihvatanje supstanci, održavanje intracelularnog metabolizma, skladištenje i oslobađanje supstanci.
- Metaboličke substrate: ugljeni hidrati (metabolizam glukoze), masti(slobodne masne kiseline), amino kiseline.
- Sintezu specifičnih proteina: faktori koagulacije, albumin, transferin, lipoproteini, proteini akutne faze zapaljenja.
- Metabolizam lekova, stvaranje žuči, lizozomalni i nelizozomalni transport.
- Filtraciju: aktivnost retikuloendotelnog sistema.

Uvid u funkciju jetre i njen biološki integritet možemo dobiti praćenjem biohemijske analize krvi i tzv. biomarkera jetre, koji odražavaju sintetsku moć jetre (koagulacioni profil, albumin), stanje hepatocita (alanin aminotransferaza ALT; aspartat

aminotferaza AST), žučnih vodova (alkalna fosfataza ALP, gama glutamil transferaza GGT, bilirubin).¹

FAKTORI KOAGULACIJE

Jetra predstavlja mesto sinteze svih faktora koagulacije osim faktora VIII i zbog toga su testovi funkcije jetre, zapravo testovi koagulacije.^{1,3} Uvid u stanje jetre se može dobiti određivanjem protrombinskog vremena (PT), koje odražava aktivnost faktora F I, F II, F V, F VII i F X i, produženo je u deficitu ovih faktora. Normalne vrednosti PT-a su 12-14 s (70-100%). INR (*International Normalized Ratio*) je standardizovana jedinica za izražavanje protrombinskog vremena PT-a; predstavlja odnos PT-a pacijenta i standardne vrednosti PT-a (opseg je 0,8-1,2) .

ALBUMIN

Albumin je protein plazme koji se sintetiše isključivo u jetri, na čiju proizvodnju otpada čak jedna sedmina ukupne sinteze proteina u jetri. Poluživot albumina je oko 10 dana. Laboratorijska vrednost albumina je 34-55g/l. Smanjena vrednost albumina govori o oštećenju funkcionalnog kapaciteta jetre.

BILIRUBIN

Bilirubin nastaje iz hemoglobina. U ćelijama retikuloendotelnog sistema stari eritrociti bivaju hemolizirani. Iz hema se oslobađa gvožđe i ostaje protopfirin 9. Dalje nastaje biliverdin, koji redukcijom prelazi u nekonjugovani ili indirektni bilirubin, koji je nerastvorljiv u vodi i vezan za albumine. Kada udje u hepatocite, vezuje se sa glukuronskom kiselinom i postaje bilirubinglukuronid, koji daje direktnu Van den Bergh-ovu reakciju i naziva se konjugovani ili direktni bilirubin. U crevima pod uticajem bakterija, bilirubin se redukuje u urobilinogene, koji oksidacijom prelaze u urobiline i najvećim delom se izlučuju stolicom. Jedan deo odlazi u enterohepatičnu cirkulaciju, a mali deo se izluči urinom.¹⁶ Laboratorijske vrednosti za ukupan bilirubin su do 20,5 $\mu\text{mola/l}$, a za direktni ili konjugovani do 7 $\mu\text{mola/l}$.

Hiperbilirubinemija je posledica poremećaja u metabolizmu bilirubina koji se mogu desiti na nekoliko nivoa:

- **Nekonjugovane hiperbilirubinemije** su u vezi sa proizvodnjom, oslobađanjem, prihvatanjem, konjugacijom i enterohepatičkom cirkulacijom bilirubina. Nekonjugovana hiperbilirubinemija se viđa i kod Gilbert-ovog i Crigler-Najjar-ovog sindroma tipa I.³
- **Konjugovana hiperbilirubinemija** je u vezi sa poremećinim izlučivanjem i drenažom.. Benigni genetski poremećaji metabolizma bilirubina ovog tipa su Dubin-Johnson-ov i Rotor-ov sindrom.

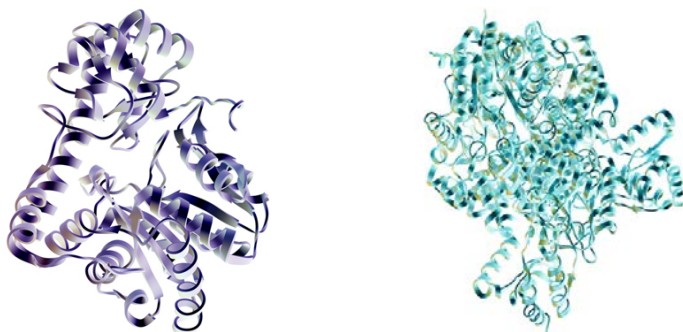
Žutica ili ikterus (lat. *Icterus*), predstavlja povećanje vrednosti bilirubina u krvi, koji se klinički manifestuje žutilom kože i vidljivih sluznica ili tamnijom mokraćom, a javlja se kada je koncentracija bilirubina u serumu preko 30 $\mu\text{mol/l}$. Jetra poseduje veliki kapacitet za metabolisanje bilirubina, pa je za korekciju žutice kod hilarne bilijarne opstrukcije dovoljna drenaža samo jednog sektora jetre.³ Prema poreklu, žutice se dele na tri grupe:

- **Prehepatičke žutice**, nastaju zbog prekomerne produkcije bilirubina, obično nisu jako izražene, bilirubin je do 200 $\mu\text{mol/l}$, praćene su retikulocitozom.
- **Hepatičke žutice**, nastaju zbog oboljenja parenhima jetre i nekroze hepatocita, prati ih porast transaminaza.
- **Ekstrahepatičke žutice ili opstruktivne**, nastaju zbog delimične ili potpune mehaničke opstrukcije u protoku žuči u velikim žučnim vodovima. Opstruktivna žutica ima hirurški supstrat, povećani su konjugovani bilirubin, alkalna fosfataza i GGT. Patognomična je ultrazvučna slika dilatiranih žučnih vodova jetre.

TRANSAMINAZE

Transaminaze su mitohondrijani i citoplazmatski enzimi jetre, mozga, srca, pankreasa i skeletne musculature (Slika 6). Transaminaze, kao koenzim koriste piridoksal-fosfat, koji u prvoj fazi reakcije prelazi u piridoksamin. Piridoksamin vezan za enzime reaguje sa piruvatom, oksalacetatom ili alfa-ketoglutaratom, pri čemu nastaju alanin, asparginska kiselina ili glutaminska kiselina. Aspartat aminotransferaza (AST; serum-

glutamička oksal-acetička transaminaza(SGOT)) se nalazi i u drugim tkivima (srčanom i skeletnom mišiću, bubrezima, mozgu, pankreasu, plućima, leukocitima i eritrocitima), dok je alanin aminotransferaza (ALT; serum- glutamička piruvička transaminaza (SGPT)) prisutna samo u jetri, te je zato specifičan pokazatelj hepatocelularnog oštećenja.¹⁶ U laboratorijskim analizama najčešće se određuju vrednosti alanin aminotransferaza (referentne vrednosti za ALT ili SGPT= 8-41 IU/L) i aspartat aminotransferaza (referentne vrednosti za AST ili SGOT=7-38 IU/L).¹⁶ Porast vrednosti transaminaza je najčešće posledica oštećenja hepatocita usled zapaljenja, trauma ili hirurške inetrvenkcije.



Slika 6. Transaminaze: 6.1 Aspartat transaminaza (AST).

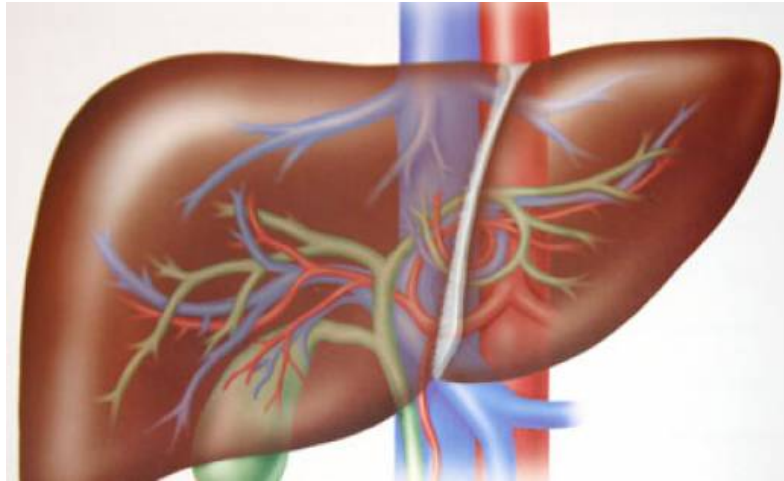
6.2. Alanin transaminaza (ALT).

PATOFIZIOLOGIJA PROTOKA KRV I KROZ JETRU

Protok krvi kroz jetru iznosi 1500 ml/min. Jetra dobija jednu četvrtinu od ukupnog srčanog „output“-a, snabdevajući se krvlju preko arterije hepatike i portne vene. U normalnim okolnostima jetra koristi 20% ukupne potrošnje kiseonika. Mešanje arterijske i portne krvi dešava se na nivou sinusoida jetre, odakle se krv drenira preko hepaticnih vena u donji šuplju venu (Slika 7).¹⁰

Arterija hepatika (*a. hepatica*) snabdeva jetru krvlju sa oko 30 ml/min/100g, čineći oko 25% ukupnog krvnog dotoka (*inflow*), sa srednjim arterijskim pritiskom od 13,3 kPa.^{1,3} Arterija može obezbediti od 30% do 50% kiseoničnih potreba jetre, zavaljujući većem sadržaju kiseonika u arterijskoj krvi nego u portnoj. Arteriole jetre se prazne

direktno, ili preko peribilijarnog pleksusa, u sinusoide ili terminalne portne venule. Intrahepatični žučni vodovi su najverovatnije ekskluzivno snabdeveni krvlju iz arterije preko peribilijarnih pleksusa.¹⁰



Slika 7. Sistem vene porte, arterija hepatica i hepaticne vene.

Veliki broj malih arterija, obezbeđuje jetri malu količinu krvi, ali u slučaju okluzije glavne hepaticne arterije, one postaju potentan izvor za formiranje kolateralne cirkulacije. Nakon ligature arterije hepaticke, glavne arterijske kolaterale, nastaju iz donje frenične arterije, koja može razviti vezu sa granama hepaticne arterije unutar jetre. Kolateralna cirkulacija, nastaje i od gastroduodenalne arterije, koja dobija krv iz gornje mezenterične arterije i snabdeva jetru preko peribilijarnog arterijskog pleksusa oko intrahepatičnih žučnih vodova.^{1,10}

Pritoke vene porte (*v. portae*), sakupljaju vensku krv iz celokupnog prehepatičnog splanhičnog vaskularnog korita. Portna vena, normalno donosi oko 75% od ukupnog inflow-a u jetru, ili 90 ml/min/100g jetre, pod pritiskom od 0,9-1,3 kPa (5-8 mmHg). Portna krv je postkapilarna i zbog toga delimično deoksigenisana, ali zbog velikog protoka može snabdeti jetru sa 50-70% kiseoničnih potreba. Snabdevanje jetre kiseonikom, može biti ugroženo ako je portni protok značajno redukovan, ali je efekat minimalizovan porastom ekstrakcije kiseonika iz arterijske krvi i/ili porastom arterijskog protoka ka jetri.¹⁰

Sistem hepatičnih vena (*v. Hepatica dextra*, *v. hepatica media*, *v. hepatica sinistra*) je zajednički završni deo puta za arterijsku i portnu krv, nakon mešanja krvi u sinusoidima jetre. Hepatične vene su put drenaže celokupne splanhične cirkulacije. Ukupni protok krvi kroz jetru je 1,5 l/minuta kod zdravog muškarca prosečne težine, sa mogućim rasponom od 1-2 l/min. Pritisak u hepatičnim venama je oko 0,7 kPa (1-2mmHg).¹⁰

Kontrola protoka krvi kroz jetru se dešava na četiri nivoa: hepatične arteriole, portne venule, hepatične venule i arteriole prehepatičnog splanhičnog korita. Intrahepatična vaskularna rezistencija je locirana na nivou portnih venula, presinusoidno i/ili na nivou sinusoida.¹⁷ Uprkos nedostatku glatkih mišića, dešava se kontrakcija sinusoida kao odgovor na vasokonstriktor endotelin 1 (ET-1). Ova kontraktilnost se dovodi u vezu sa hepatičnim zvezdastim ćelijama (HSC, Ito ćelije, lipociti), koje svoju kontraktilnost mogu da moduliraju dejstvom vasoaktivnih supstanci (atžot monoksid NO, ugljen monoksid CO, prostaglandin F2alfa). HSC se ponašaju kao specifični periciti jetre i mogu da igraju krucijalnu ulogu u modulaciji intrahepatične vaskularne rezistencije i protoka krvi posebno na nivou sinusoida. Endotelni NO u hepatičnim sinusoidima, može modulirati portnu rezistenciju pod fiziološkim uslovima (Zhang ,1994; Bauer ,1997; Shah, 1997).^{1,10}

Proučavanje mehanizama koji kontrolišu arterijsku i portnu cirkulaciju komplikuje postojanje hemodinamske interakcije između dva krvotoka unutar jetre, nazvane „recipročni odnos između arterijskog i portnog protoka“.¹ Sposobnost arterije hepaticke da odgovori na aktuelne promene u protoku kroz portnu venu zove se „*hepatic arterial buffer response*“ (Lautt,1981;Mathie,1997). Više autora je demonstriralo porast arterijskog protoka preko hepatične arterije nakon redukcije portnog protoka, ali ob inflow-a je rnutu situacija se još proučava.^{1,10} Arterijska hiperemija koja prati gubitak portnog nespoobna da obezbedi kompletnu hemodinamsku kompenzaciju (Mathie i Blumgart, 1983), ali može biti značajna u stanjima kao što je portna hipertenzija. Adenozin, koji se akumulira u jetri kao rezultat redukcije hepatičnog outflow-a, ili oslobođen sa zidaova krvnih sudova u odgovoru na parcijalnu tkivnu hipoksiju, ima značajnu ulogu u regulaciji buffer odgovora.

REGENERACIJA JETRE

Regeneracija jetre je esencijalna za oporavak jetre nakon hepatektomije i predstavlja biološku osnovu savremenog koncepta hirurške resekcije jetre, iako je sama priroda fenomena prvi put opisana pre više od jednog veka (Ponfick, 1889; Von Meister, 1894).^{10,17-19} Nakon akutnog gubitka dela jetrenog tkiva zbog traume ili hirurške resekcije, obnavljanje jetre i povratak na normalnu veličinu nastaje kombinacijom hiperplazije i hipertrofije, mada je rast jetre u osnovi hiperplastični proces. Jetra novorođenčeta je proliferativni organ u kome se hepatociti aktivno repliciraju (Fausto, 1995).¹ Replikacija hepatocita završava se nekoliko meseci nakon rođenja i veoma je mala tokom života odraslog. Jetra odraslog ima jednu mitozu na 10.000-20.000 ćelija, a aktuelni broj hepatocita koji se replikuju je oko 0,1%.^{1,10}

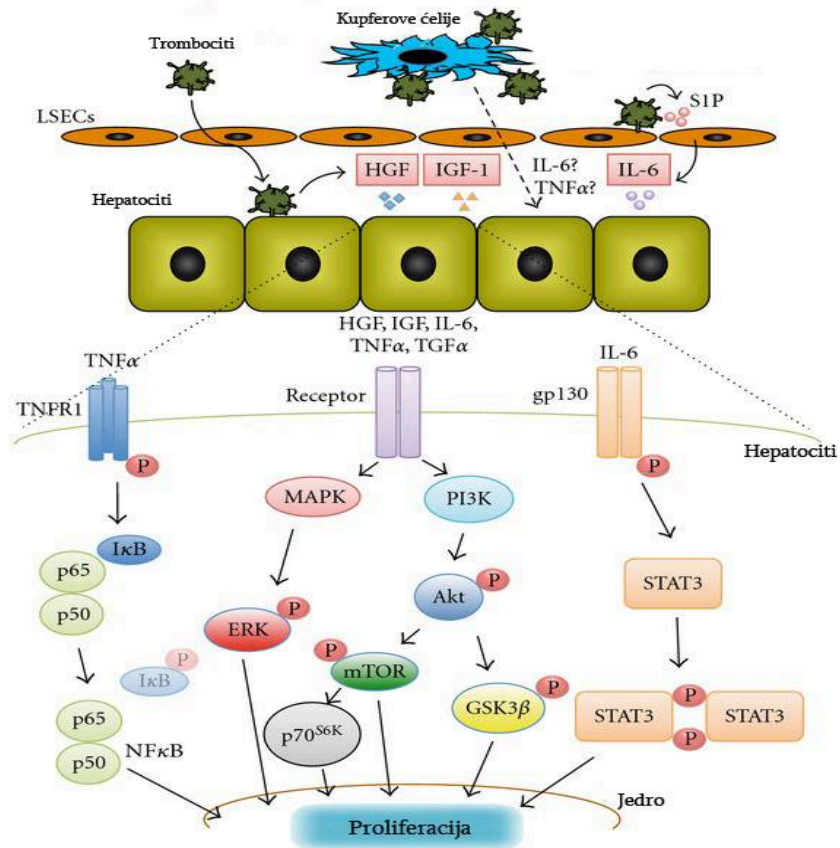
Jetra je vitalni organ čija je regeneracija orkestrirana pomoću kompleksnih interakcija citokina i faktora rasta (Slika 8). Resekcija jetre stimuliše regenerativni odgovor jetre aktivirajući kaskadu ćelijskih događaja koji su neophodni za proliferaciju hepatocita.¹⁷⁻¹⁹

ĆELIJSKI I HISTOLOŠKI ASPEKT REGENERACIJE JETRE I MOLEKULARNI MEHANIZMI

Nakon oštećenja jetre, Kupfer-ove ćelije igraju ključnu ulogu u akumulaciji trombocita u jetrenim sinusoidima i produkciji citokina interleukina-6 (IL-6) i faktor nekroze tumora (*tumor necrosis factor alpha*, TNF α). Pored toga Kupfer-ove ćelije idukuju translokaciju trombocita u Disse-ove prostore i direktan kontakt između trombocita i hepatocita, što aktivira oslobađanje faktora rasta kao što su faktor rasta hepatocita (hepatocyte growth factor, HGF) i insulinu sličan, factor rasta -1 (*insulin-like growth factor*, IGF-1).¹⁷⁻¹⁹

Trombociti ostvaruju direktan kontakt sa jetrenim sinusoidalnim endotelnim ćelijama (*liver sinusoidal endothelial cells*, LSECs), što aktivira oslobađanje sfingozin 1-fosfata (*sphingosine 1-phosphate*, S1P).¹⁹ S1P indukuje sekreciju interleukina IL-6 iz LSECs, što dovodi do proliferacije hepatocita. IL-6 indukuje dimerizaciju i fosforilaciju gp130 i

priključenje i aktivaciju aktivatora transkripcije STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3, STAT3*). STAT3 se tada fosforiliše i translocira u jedro.¹⁹



Slika 8. Glavna kaskada u proliferaciji hepatocita.¹⁹

Signalni put fosfatidil inozitol kinaze PI3K (Phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K) je esencijalan za trombocitima indukovanu proliferaciju hepatocita i aktivira se preko receptora torozin kinaze i stimulacije mnogobojnih signalnih molekula i faktora kao što su HGF, IGF, IL-6. GSK3β (*Phosphorylated Akt activates glycogen synthase kinase 3β, GSK3β*) indukuje sintezu DNK i ćelijsku mitozu u hepatocitima.¹⁹ mTOR i p70^{S6K} igraju ključne uloge u regulaciji rasta hepatocita.¹⁹ Aktivacija mitogen-aktivirane protein kinaze (*Mitogen-activated protein kinase, MAPK*)/*extracellular signal-regulated*

protein kinase, ERK), takođe se aktivira nakon hepatektomije, i potom se fosforilisana ERK translocira u jedro. Tumor nekrotični faktor NF κ B (TNF α /*nuclear factor* κ B , NF κ B), aktivira se preko receptora TNF 1 (TNFR1). Nakon stimulacije sa TNF α , NF κ B se aktivira pomerenjem I κ B sa p65 subjednice, što je praćeno migracijom u jedro.¹⁹

Atrofija jetre ima takođe hirurški značaj. Koncept da obliteracija grana portne vene indukuje atrofiju odgovarajućeg segmenta jetre (portna atrofija), razmatran je još pre dva veka.¹⁰ Kasniji radovi su potvrdili atrofiju jetre povezanu sa deprivacijom portnog protoka, te da priliv portne krvi kontroliše veličinu hepatocita. Patogeneza atrofije jetre, nakon bilijarne opstrukcije (bilijarna atrofija), prvo je eksperimentalno proučavana (Harley, 1901).¹⁰ Savremeni podaci o ovoj vrsti atrofije jetre govore o redukciji broja hepatocita i atrofiji lobulusa, ali porastu veličine pojedinačnih hepatocita. Unilobarna atrofija obično dovodi do kantralateraalne hipertrofije. Atrofija-hipertrofija kompleks ima posebne anatomske i radiološke karakteristike i hirurški značaj.

U neonatalnom periodu proliferacija hepatocita je povezana sa ekspresijom barem jednog važnog faktora rasta (Transforming Growth Factor, TGF- α).¹⁰ Kako replikacije hepatocita kod odraslog opadaju na veoma mali broj, nivo jetrenog TGF- α takođe opada i teško se može detektovati.¹⁹ TGF- α kao i drugi faktori rasta pojavljuje se povremeno u kratkotrajnom proliferativnom odgovoru jetre kod odraslih, što je slučaj kod regeneracije jetre nakon parcijalne resekcije. Ali patološka ekspresija i prisustvo TGF- α usko je povezano sa razvojem hepatocelularnog adenoma i carcinoma.¹⁰ Nekoliko faktora rasta su u stanju da stimulišu DNA replikaciju hepatocita u primarnoj kulturi. Među njima su najvažniji HGF i TGF- α i povezani su sa regeneracijom in vivo. Primarni odgovor uključuje citokine TNF i IL-6 i omogućava hepatocitima da postanu sposobni da odgovore na faktore rasta HGF, TGF- α . Faktori rasta potom omogućavaju replikaciju ćelija. HGF poznat i kao *Scatter faktor*, raste u krvi vrlo brzo nakon parcijalne hepatektomije, a proizvode ga neparenhimske ćelije jetre nekoliko sati kasnije (Matsumoto i Nakamura, 1992; Zarneagar i Michalopoulos, 1995).^{1,10} Nove studije su pokazale da je ekstracelularni ATP, signalizirajući molekul koji može da aktivira kinazu JNK (*c-jun N-terminal kinase*), koja postaje ključni faktor u proliferaciji hepatocita i regeneraciji jetre.¹⁹

Regeneracija jetre nakon parcijalne hepatektomije ima nekoliko važnih bioloških karakteristika, to je proces kompezatorne hiperplazije više nego prave regeneracije. Proces zavisi od replikacije diferentovanih hepatocita (diploidnih, tetraploidnih i oktaploidnih ćelija) i ne uključuje prekursor ćelije („*stem*“ ćelije). Replikacija hepatocita je sinhronizovana i praćena je dan kasnije, replikacijom neparenhimskih ćelija. Rast se završava kada masa jetre dostigne normanu vrednost, odnosno oko $\pm 10\%$ originalne mase jetre.

Proliferacija hepatocita ne zavisi samo od stimulativnih signala za rast nego i od pozicije ćelija i polariteta u lobulusus, od starosti, interakcija sa ekstracelularnim matriksom...U normalnoj jetri kod pacova 80% ćelija je u zoni 1-periportalna zona, a samo 2% je u pericentralnoj zoni 3, dok su Kupfer-ove ćelije raspoređene manje tipično. Kada se ispituje ultrastruktura hepatocita pomoću anti-DNA-polimeraze alfa antitela, vidi se da se polimeraza alfa pojavljuje u jedru neposredno pre *onset of DNA* sinteze i doseže max nivo u kasnoj S ili G2 fazi.^{10,19}

Hepatociti možda kontinuirano putuju od portnih položaja duž terminalne hepatične vene po putanjama nazvanim tkivni radijusi. Ćelije postaju starije što je u funkciji njihove pozicije daleko od peripornog položaja i nađeno je, da se portofugalni shift dešava brzinom od oko 2mm na dan. Starije ćelije imaju tendenciju da akumuliraju DNA pre nego da se dele, što rezultira nekom vrstom DNA amplifikacije u lobularnim zonama 1 i 2 i deamplifikacijom u zoni 3.^{1,10,19}

Mada se glavni deo hepatocita nalazi u zoni 1, parcijalna hepatektomija je praćena influsom ćelija u S fazu što *reveals* prostorni maximum u lobularnim zonama do portnih trajektorija; maxinflus u S fazi je u 34h, ali u perivenskom delu lobulusa u 40h.

Ap4A (5,5'-p1,p4-tetraphosphate) nukleotid igra ulogu liganda za DNA polimerazu alfa i primer za DNA sintezu (Yamaguchi, 1985), intraćelijska koncentracija Ap4A je *inversely* povezana sa ćelijskim doubling vremenom i u pozitivnoj je korelaciji sa regenerativnim kapacitetom jetre.^{1,10,19}

Razumevanje molekularnih mehanizama koji regulišu regeneraciju jetre je od ogromnog naučnog i kliničkog značaja.

Regeneracija jetre nakon parcijalne hepatektomije je odgovor rasta koji kulminira replikacijom hepatocita. Ovaj proces ima nekoliko važnih bioloških karakteristika: to je

proces kompezatorne hiperplazije više nego prave regeneracije; proces zavisi od replikacije diferentovanih hepatocita (diploidnih, tetraploidnih i oktaploidnih ćelija) i ne uključuje prekursor ćelije“ stem“ ćelije; replikacija hepatocita je sinhronizovana i praćena je otprilike 1 dan kasnije replikacijom neparenhimatoznih ćelija.¹⁹ Rast se završava kada masa jetre dostigne normanu vrednost, oko +/- 10% originalne mase jetre.¹⁹

Najveći fokus je bio usmeren na proučavanje: ekspresije proto-onkogenih faktora rasta, aktivacija cell-replication-related transkripcionih faktora i ulogu citokina, TNF i IL6.¹⁹

Ekspresija gena tokom regeneracije jetre može se podeliti na nekoliko faza. *Immediate early gene* faza, sastoji se od ekspresije transkripcionalno regulisanih gena koji ne zahtevaju sintezu proteina za aktivaciju, mogu da reaguju brzo na metogenu stimulaciju ali je njihova ekspresija kratka. Prvi opisani iz ove grupe gena bili su proto-onkogeni c-fos, c-jun i c-myc (Thompson, 1986), sada se zna da bar 70 gena može biti uključeno u ovaj proces. Cilj je odrediti koji od ovih gena je esencijalan za replikaciju hepatocita. Ekspresija *cell cycle genes* u G1 fazi tokom regeneracije jetre, karakteriše se ekspresijom obe vrste *cell cycle* stimulatora (*mdm2*, *cyclin D1*) kao i inhibitora ćelijskog ciklusa (p53, p21). Pattern ekspresija je možda ključ koji reguliše i samoograničava proces rasta.^{1,19}

Nekoliko faktora rasta su u stanju da stimulišu DNA replikaciju hepatocita u primarnoj kulturi. Među njima su najvažniji HGF i TGF- α i povezani su sa regeneracijom *in vivo*.^{1,10,19}

HGF poznat i kao „Scatter faktor“, raste u krvi vrlo brzo nakon parcijalne hepatektomije i proizvede ga neparenhimske ćelije jetre nekoliko sati kasnije.^{1,10,19} Nađen je u krvi, u obliku prekursora i u aktivnoj formi. Ima mitogenu i morfogenu aktivnost, proizvode ga i mezenhimske ćelije mnogih tkiva. Ipak, njegov nivo u krvi veoma poraste u akutnoj insuficijenciji jetre i povećan je kod povreda jetre izazivajući regeneraciju. Interesantna je mogućnost za modulaciju replikacije hepatocita možda modulacija signala transdukcije preko proto-onkogenih c-met, receptor za HGF.

TGF- α proizvode hepatociti tokom razvoja, regeneracije i karcinogeneze, njegov receptor je EGFR.^{10,19}

Postavlja se pitanje zašto su HGF i TGF- α veoma efikasni stimulatori replikacije DNA za hepatocite u kulturi, dok su njihovi *in vivo* efekti (direktnom infuzijom u VP ili VM) mnogo manje impresivni? ^{10,19} Odgovor možda leži u pretpostavci da hepatociti treba da budu „*primed*“ i postanu kompetentni da odgovore na ove faktore (Webber, 1998). Prelazak hepatocita iz faze G0 u fazu G1, korenspondira sa aktivacijom „immediate early genes“ i njihovom modulativnom aktivacijom 4 transkriptivna faktora: NF κ B, STAT3, AP1 i C/EBP. ^{10,19}

INICIJACIJA REGENERACIJE JETRE: TRANSKRIPCIONI FAKTORI I CITOKINI

NF κ B je transkripcioni faktor koji se formira u jetri od p65 i p50 subjedinice. Faktore aktivira unutar prvog sata nakon parcijalne hepatektomije i ostaje samo 3-4h. ^{10,19} Migrira u nukleus gde inicira transaktivaciju gena. Citokin IL-6 je transaktiviran preko NF κ B i potentan je stimulator transkripcionog faktora STAT3 koji pripada familiji gena koji transmituje signal sa ćelijske membrane direktno u jedro (Heinrich, 1998). Geni aktivirani od strane STAT3 uključuju ciklin D1. ^{10,19}

Studije na lab. miševima sa deficitom TNF R1 ili IL-6, pokazale su da životinje kojima nedostaju *lack* -ovi geni imaju visoku smrtnost nakon parcijalne hepatektomije, a da preživele imaju deficit regeneracije. ¹⁹ Studije su pokazale da antitela za TNF mogu inhibirati regeneraciju jetre i da je TNF potentan aktivator jetenog NF κ B. ¹ Ove studije su ustanovile sekvence događaja trigerovane sa TNF kojima može da se inicira regeneracija jetre:

TNF \rightarrow TNFR1 \rightarrow NF κ B \rightarrow IL-6 \rightarrow STAT3 \rightarrow cyclin D1...

- TNF i IL-6 rastu veoma brzo, ali se kratko zadržavaju u krvotoku nakon parcijalne hepatektomije;
- Mitogena aktivnost TNF je signalizirana preko tip 1 ali ne i tip 2 TNF receptora;
- Mortalitet miševa koji imaju nedostak TNFR1 ili IL-6 povezana je sa ekstenzivnom akumulacijom masti u jetri;

- Jedna injekcija IL-6, pre parcijalne hepatektomije, omogućava normalnu regeneraciju jetre kod TNFR1 ili IL-6 *knock-out* miševa.

Nedavni podaci pokazuju da je INOS (*inducible-nitric oxide synthase*) važan hepatoprotektivni faktor tokom regeneracije jetre.^{1,10}

Primarni odgovor uključuje citokine TNF i IL-6 i omogućava hepatocitima da postanu sposobni da odgovore na faktore rasta HGF, TGF- α . Faktori rasta omogućavaju replikaciju ćelija.^{10,19}

SET POINT

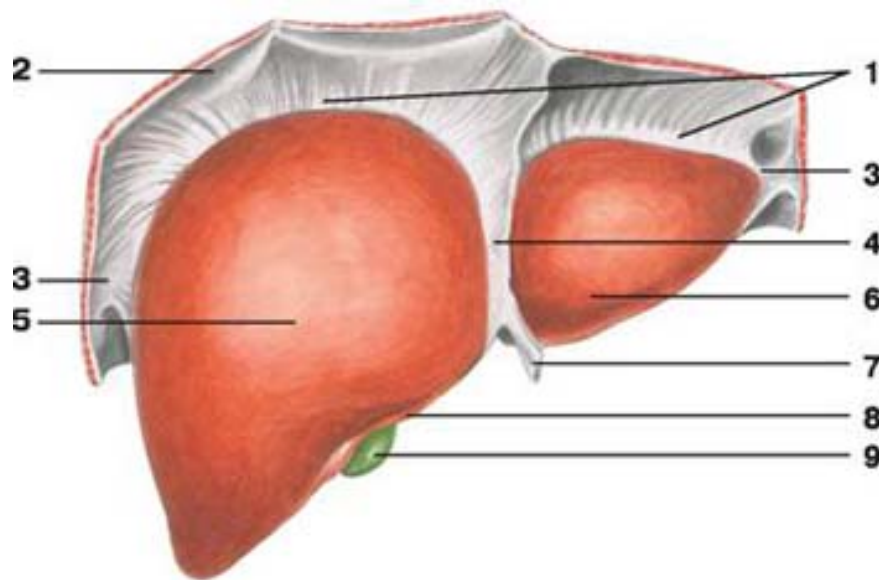
TAČKA RAVNOTEŽE RASTA JETRE

Hepatociti su glavni ćelijski elemenat jetre, čine 65% ćelija od 95% ukupne ćelijske mase.^{10,19} Predstavljaju visoko diferencijovane ćelije ali sa nezavršenom terminalnom diferencijacijom. Zbog toga ove ćelije nisu izgubile kapacitet za proliferaciju. Rast adultne jetre je visoko regulisan i samoograničavajući.⁹ Klinička stanja u kojima se jasno vidi značaj regulacije rasta jetre su: regeneracija nakon parcijalne hepatektomije, akutne povrede jetre sa nekrozom, rast malih transplantata, rast *split liver* transplantata i rast jetre donora i transplantirane jetre kod *living donor* transplantacija. U svim ovim slučajevima, jetra koja je manja od optimalne veličine, raste da dosegne adekvatni “*set point*”. Smanjenje mase jetre, ili odsustvo rasta, primećeno je kod većih transplantata i u nehirurškim stanjima tzv. hiperplaziji uzrokovanoj lekovima, gde je prestanak administracije leka praćen smanjenjem mase jetre i povratkom na normalne vrednosti.

Zdrava adultna jetra ima brz odgovor na promene funkcionalne mase. Suprotno, ako je masa jetre sa viškom u odnosu na potrebe, neće se dešavati porast i masa jetre može da se smanjuje procesom programirane ćelijske smrti, apoptozom hepatocita.^{10,19} *SET POINT* za rast jetre, određen je kroz optimalni odnos: MASA JETRE/ MASA TELA, koji je ustanovljen na kraju *post natalnog* perioda i ostaje relativno konstantan kod zdrave jetre tokom čitavog života.^{1,10,19}

1.2.2. UVOD U ANATOMIJU JETRE

Klasična morfološka anatomija jetre, zasnovana je na spoljašnjim karakteristikama jetre, te su levi i desni lobus podeljeni falciformnim ligamentom (Slika 9a: 1,4-7), a sa visceralne strane jetra je podeljena strukturama hilusa jetre, ložom žučne kese i putanjom donje šuplje vene.^{1,2,3} Jetra je položena u desni i delom u levi subfrenijum. Fiksirana je pomoću ligamenata: *lig. teres*, *lig falciforme*, *lig. coronarium dexter*, *lig. coronarium sinister*, *lig triangulare dexter*, *lig triangulare sinister* (Slika 9a: 1,2,3,4). Sve strukture koje opisuje klasična anatomija, zajedno sa klasičnom terminologijom, još uvek su aktuelne.



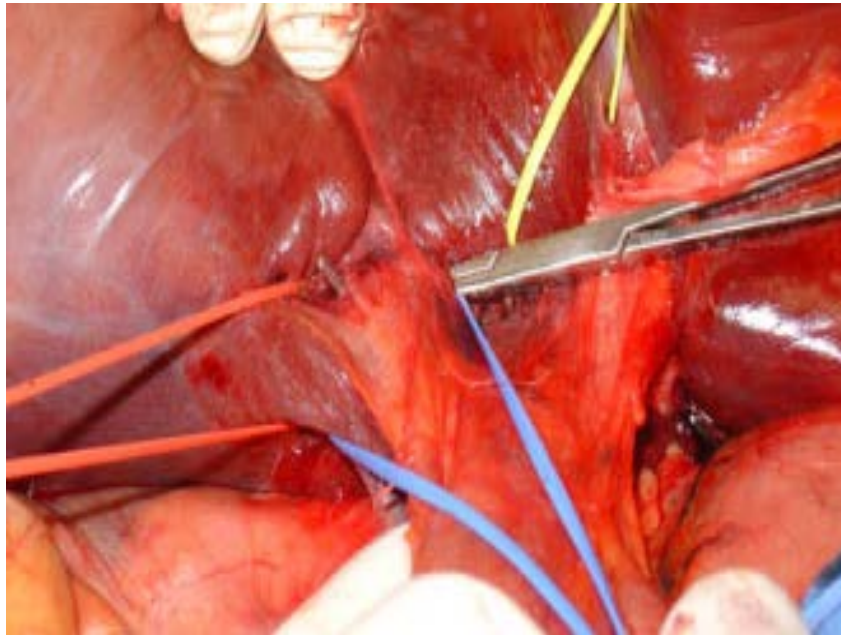
Slika 9a. Klasična morfološka anatomija jetre.

Hepatoduodenalni ligament (HD), leži između porte hepatis i duodenuma (Slika 9b). U njemu se nalaze: sa donje strane vena porte, na desnoj strani spreda hepatikoholedohus, i na gornjoj strani, po sredini ili više ulevo, arterija hepatica propria. Čitav je ligament omotan u seroznu opnu, u kojoj su brojni limfni sudovi, masno i vezivno tkivo i živci, koji najčešće prate krvne sudove i žučni vod. Živci su

parasimpatički, simpatički i vagalni aferentni, važni su za normalno delovanje mišića krvnih sudova, kao i za regeneraciju jetre.

Ligamentum venosum Arantii, predstavlja ostatak embrionalnog duktus venosus-a i povezuje horizontalni deo, kao i umblikalni deo leve grane vene porte sa levom hepaticnom venom. Leži u dnu sulkusa, između lobus caudatusa i leve lateralne sekcije jetre.

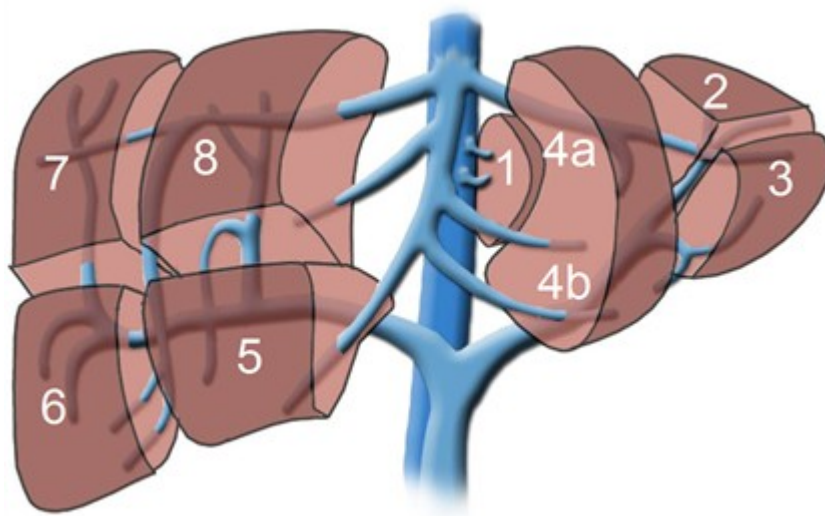
Hepatogastrični ligament – mali omentum, prostire se između ligamentum venosum-a i želuca. Kroz mali omentum prolaze vagusna vlakna za jetru i žučnu kesu, a često i tzv. leva *replacing* hepaticna arterija koja vodi poreklo iz leve gastrične arterije.



Slika 9b. Anatomija jetre-hepatoduodenalni ligament i hilus jetre (naš materijal).

1.2.3. HIRURŠKA-FUNKCIONALNA ANATOMIJA JETRE

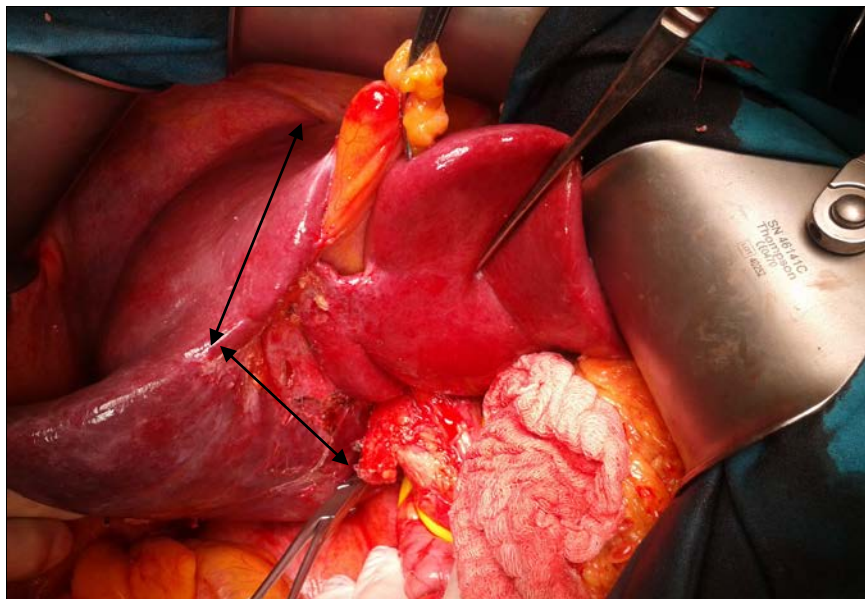
Za hirurgiju je najznačajnija podela jetre i terminologija zasnovana na intrahepatičnom grananju krvnih sudova i žučnih vodova.^{1,2} Studije Couinaud-a, Hayley-a i Schroy-a, kao i Hjortsjo-a, doprinele su saznanjima o unutrašnjoj arhitekturi jetre, odnosno o toku i načinu sjedinjavanja i grananja biliovaskularnih struktura unutar parenhima jetre.²⁻⁷ Jetra se sastoji od funkcionalno nezavisnih podjedinica –segmenata (Slika 10a).



Slika 10a. Funkcionalna segmentna anatomija jetre.

Segmentna građa jetre, zasnovana je na toku i grananju krvnih sudova i žučnih vodova, pri čemu svaki segment predstavlja „autonomnu“ teritoriju jetre.^{2,6,20} Upravo zahvaljujući saznanjima o funkcionalnoj anatomiji jetre, omogućen je razvoj savremene hirurgije jetre. Za prikazivanje unutrašnje anatomije jetre danas se koriste precizna morfološka ispitivanja odnosno kompleksne moderne radiološke metode: ultrazvuk (UZ), intraoperativni ultrazvuk (IOUZ), multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT), magnetna rezonanca (MRI), naročito sa 3D programima.¹⁵ Poznavanje toka, međusobnih odnosa i anatomskih varijacija šupljih struktura jetre, omogućava izvođenje anatomskih resekcija sa očuvanjem što većeg dela parenhima jetre i uz minimalan gubitak krvi.

Jetra je podeljena na desnu i levu jetru (*right, left hemiliver*).^{1,2,4,7} Granica između obe „polujetre“ je virtuelna ravan, koja se prostire od lože žučne kese ka sredini donje šuplje vene, odnosno odgovara projekciji osovine medijalne hepaticne vene na donju šuplju venu, koja je na površini jetre označena kao Cantlieva linija (Slika 10b).^{1,2,4,7} Klasični anatomski desni lobus tako uključuje i četvrti segment (između falciformnog ligamenta i Cantlieve linije), koji pripada levoj hirurškoj jetri. Pošto je levi anatomski lobus (S2 i S3) prilično tanak, a četvrti segment klinastog oblika, leva jetra je po masi manja od desne (odnos je oko 40 – 45 : 60 – 55 %).



Slika 10b. Funkcionalna segmentna anatomija jetre- nakon klemovanja desnog glavnog pedikla prikazuje se Cantlieva linija (strelica) (naš materijal).

U funkcionalnoj, segmentnoj anatomiji jetre, postoji osam segmenata (prema Couinaud-u S1–S8) koji su raspoređeni u četiri sekcije.^{1,2,4,7} Prednja (anteriorna) sekcija desne polovine jetre, pruža se od virtuelne ravni projekcije osovine medijalne hepaticne vene na donju šuplju venu (od medijalne hepaticne vene) do projekcije ravni osovine desne gornje hepaticne vene (do desne hepaticne vene).⁷ Gornji deo sekcije – iznad ravni produžetka toka hilusnih portnih struktura za anteriornu sekciju, zauzima segment S8, a donji deo segment S5. Desna polovina lože žučne kese pripada segmentu S5, a leva segmentu S4. Veličina segmenta S5 mnogo varira i nekada je taj segment veoma mali,

što prepoznajemo tek sledeći strukture za njega, koje anatomske mogu poticati iz portne grane za segment S8, tako da je segment S5 često i funkcionalno deo segmenta S8.

Desnu posteriornu sekciju, koja se proteže lateralno od desne hepaticke vene u predeo desnog subfrenijuma i aree nude, čine u gornjem zadnjem delu, segment S7, a u donjem delu segment S6. Preko aree nude, segment S7 je u vezi sa retroperitonealnim prostorom. Ligament vene kave (*lig. vene cavae*), spojen je nežnim vezivnim tkivom uz dijafragmu, i obuhvata donju šuplju venu. Ligament je dugačak od 0,5 do 3 cm. Različite debljine, nekada predstavlja parenhim jetre, a nekada samo fibrozno tkivo.

Na levoj strani, od Cantlieve linije do falciformnog ligamenta, proteže se leva medijalna sekcija, odnosno segment S4, koji se dalje deli na postero- superiorni segment S4a i na antero- inferiorni segment S4b u donjem delu, koji je u starijoj terminologiji označavan kao „lobus quadratus“, a kojem pripada i medijalna polovina lože žučne kese.^{7,22} Taj deo jetre leži iznad hilusa, a njegova širina odgovara dužini transverzalnog (horizontalnog) dela leve portne grane. Iz tog dela nekada ulaze portne grane u S4b. Na levoj visceralnoj strani jetre, segment S4 se završava uz umbilikalnu fisuru i umbilikalnu portnu granu. Nekada postoji parenhimski mostić koji povezuje segmente S4 i S3, pri čemu su ligamentum teres i umbilikalni deo leve porte skriveni u jetri.

Ravan koja odgovara projekciji leve hepaticke vene na donju šuplju venu, predstavlja granicu između segmenta S3 koji se nalazi sprema i dole i segmenta S2 koji se nalazi pozadi i gore. Ispod hepatogastričnog ligamenta na donjoj šupljoj veni leži lobus caudatus ili segment S1.^{1,2,4,7} Proteže se od ušća zajedničkog stabla srednje i leve hepaticke vene u donju šuplju venu, pa do ispod i iza hilusa. Njegova je granica prema desnoj strani neprecizno određena, prelazi u tzv. parakavalnu regiju, koja se proteže uz desnu stranu donje šuplje vene. Taj deo je označen kao procesus caudatus. Čak ga je i Couinaud opisao kao samostalni segment S9 pošto ima svoje portne pedikle koji izlaze iz hilusa, pa i žučne vodove, koji ulaze u konfluens.^{20,21}

U jetri postoji pet šupljih struktura: aferentne, iz hilusa ka jetri (arterije i portne vene), kao i eferentne, iz jetre ka hilusu, koje čine žučni vodovi i limfni sistem, kao i hepaticke vene u kranijalnom smeru.

1.2.4. VENE JETRE

U osnovi postoje tri velike hepaticne vene. To su:

- **DESNA GORNJA HEPATIČNA VENA (*RHV – RIGHT HEPATIC VEIN*),**
- **SREDNJA (MEDIJALNA) HEPATIČNA VENA (*MHV – MIDDLE HEPATIC VEIN*),**
- **LEVA HEPATIČNA VENA (*LHV – LEFT HEPATIC VEIN*).**

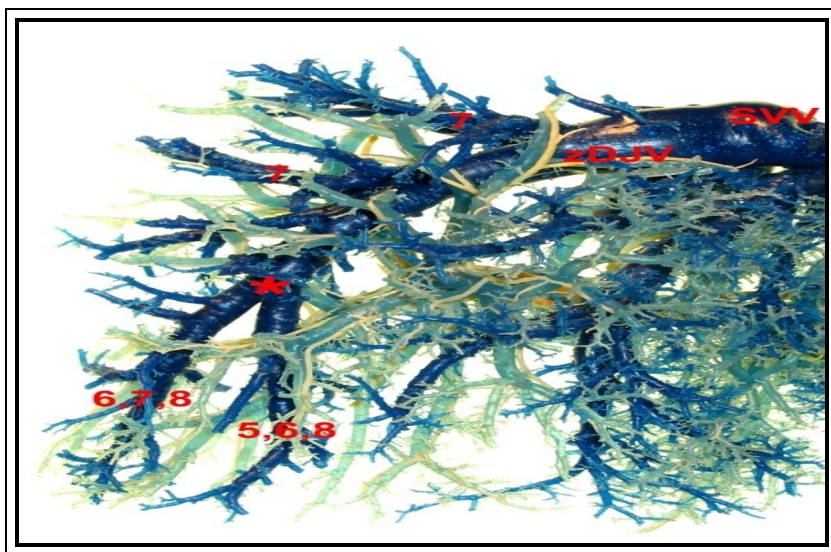
Uz njih su uvek prisutne i kratke subhepaticne vene, a veoma često (15 %) i desna donja i desna srednja hepaticna vena (*IRHV – inferior right hepatic vein*, *MRHV – middle right hepatic vein*), ali samo prve tri vene koristimo pri hirurško-anatomskoj podeli jetre.

DESNA HEPATIČNA VENA (*RHV– right hepatic vein*, *SRHV – Superior right hepatic vein*), SREDNJA DESNA HEPATIČNA VENA (*MRHV- Middle right hepatic vein*), DONJA DESNA HEPATIČNA VENA (*IRHV -Inferior right hepatic vein*)

Desna hepaticna vena drenira segment S7, obično i segment S6 i deo segmenata S5 i S8. Srednja i donja desna hepaticna vena, dreniraju u zavisnosti od kalibra, deo ili čitav segment S6, ponekad deo segmenata S5 ili S7. Desna hepaticna vena, ili bolje projekcija ravni kroz njenu osovinu na donju šuplju venu, deli zadnju (S6 i S7) od prednje desne sekcije jetre (S5 i S8). Desna hepaticna vena pokazuje četiri tipa grananja koji su od hirurškog značaja.²³⁻²⁵ Hirurški je značajno da u oko 40% slučajeva vena ima kratak (1–3cm) trunkus pre ušća u donju šuplju venu (*IVC – inferior vena cava*) i po dve jake vene, koje se u njega ulivaju (tip III i IV), dok u oko 60% postoji dugačak trunkus (5–7cm) (tip I i II).

TIP I - nalazi se u 20% slučajeva, ima dugačak trunkus sa granom iz segmenta S7, koji ulazi u venu u blizini njenog ušća u IVC kao i manje grane koje ulaze duž trunkusa iz segmenta S5, S6, a delimično i iz S7 i S8.²⁵

TIP II – nalazi se u 40% slučajeva; tada desna hepatična vena ima dugačak trunkus 5–7 cm, koji nastaje spajanjem dve podjednako jake grane, od kojih jedna drenira segmente S5,S6,S8, a druga segmente S6,S7,S8. Blizu ušća vene u IVC pritoke su jedna ili dve grane iz segmenta S7 (Slika 11).²⁵



Slika 11. Desna hepatična vena (DJV) Tip II–male grane iz S6,S7,S8 i S5,S6,S8 koje prave dugačko stablo DHV; jaka grana iz S7, i stablo DHV pre njenog ulaska u donju šuplju venu (SVV). Izvor : Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:201-231.²⁵

TIP III nalazi se u 25% slučajeva, a karakteriše ga kratak, 1–3 cm dugačak trunkus, koji nastaje spajanjem jedne grane iz segmenta S7, i druge grane, koja drenira segmente S5,S6 i S8.²⁵

TIP IV nalazi se u 15 % slučajeva, karakteriše ga kratak trunkus 1–3 cm, koji formiraju dve grane – jedna iz S7, a druga iz S8. Kod ovog tipa gotovo uvek postoji donja desna hepatična vena (IRHV) ili donja i srednja desna hepatična vena (IRHV i MRHV), koje dreniraju segment S6, a nekada i deo segmenta S5. One se nalaze oko 2–3 cm niže od gornje desne hepatične vene (Slika 12).²⁵



Slika 12. Donja desna hepatična vena (strelica). Izvor : Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E, Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61.²⁵

SREDNJA HEPATIČNA VENA - MHV (*Middle hepatic vein*)

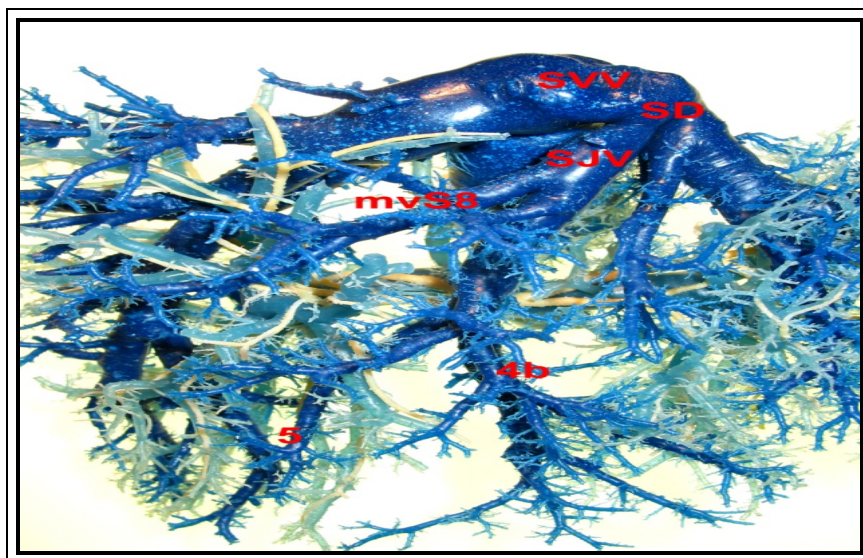
Ravan projekcije između donje šuplje vene i površine jetre koja odgovara medijalnoj hepatičnoj veni i pruža se kroz sredinu lože žučne kese ka sredini subdijafragmalnog dela donje šuplje vene, odgovara granici između desne i leve polovine jetre. Projekcija ove ravni na površini jetre, uočava se kada ligiramo ili klemujemo desnu ili levu v. porte, nakon čega nastaje jasna ishemična demarkacija. Ova linija na površini jetre (Cantlijeva linija), predstavlja granicu između desne i leve jetre in vivo. Srednja hepatična vena drenira segmente S4, S5 i S8; najčešće je to veći deo segmenta S4 i varijabilno veliki deo S8 i S5. Stablo srednje hepatične vene uvek nastaje spajanjem grana iz S5 i S4b. U 60–70% slučajeva postoji veća grana iz segmenta S8, koja drenira veliki deo tog segmenta. U 85% slučajeva medijalna hepatična vena (MHV) se spaja sa levom hepatičnom venom (LHV) u zajedničko stablo (common trunk).

Hirurški značajne varijacije grananja srednje hepatične vene su uglavnom u vezi sa prisustvom veće grane iz S8 i dužinom njenog stabla.^{3,25}

Tip I nalazi se u 33% slučajeva. Stablo medijalne vene je kratko (1,2cm–2,4cm) i nema veće periferne grane iz S8 koja bi se ulivala u njega, već postoji više manjih grana iz tog segmenta, a stablo nastaje spajanjem grana iz segmenata S5 i S4b.

Tip II nalazi se u približno 23% slučajeva. Spajanje grana iz segmenata S5 i S4b je isto kao i kod tipa I, ali se veća grana iz segmenta S8 pripaja stablu srednje hepaticne vene blizu njenog ušća u donju šuplju venu na distanci od oko 2–9mm.

Tip III nalazi se u 44% slučajeva; karakteriše ga dugačko stablo vene u koje se uliva u dužini od 1,4 -3cm od ušća u VCI, veća grana iz segmenta S8. Hirurška karakteristika je upravo u prisustvu jake venske grane iz segmenta S8. Stablo nastaje spajanjem grana iz S5 i S4b, a takvo spajanje je značajno za sve tipove medijalne hepaticne vene (Slika 13).



Slika 13. Stablo srednje hepaticne vene (SJV)-tip III. Izvor : Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61.²⁵

LEVA HEPATICNA VENA – LHV (*Left hepatic vein*)

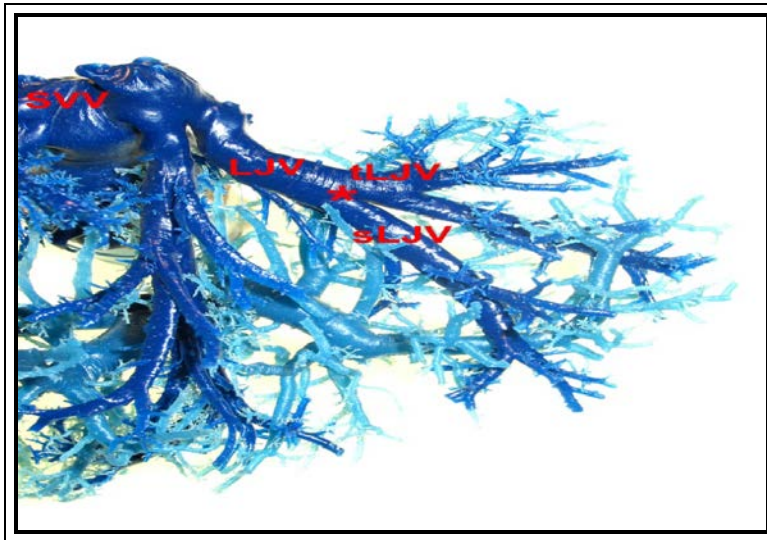
Leva hepaticna vena drenira segmente S2 i S3. Ravan kroz osovinu leve hepaticne vene po Couinaud-u je formalna granica između dva leva sektora. Granica između leve medijalne i lateralne sekcije prolazi kroz ravan falciformnog ligamenta, odnosno između

S4, koji prema najnovijoj terminologiji, predstavlja levu medijalnu sekciju i segmenata S2 i S3 koji predstavljaju levu lateralnu sekciju jetre.^{1,3} Leva hepatična vena ima nekoliko hirurški veoma značajnih varijacija.²⁵

Tip I - u 10% slučajeva postoji samo jedna dugačka leva vena, u koju ulaze grane iz oba segmenta leve lateralne sekcije (S2, S3) i manja grana iz S4a.²⁵

Tip II je najčešći, u 32% slučajeva. Leva hepatična vena se sastoji iz transverzalne grane koja drenira segment S2 i sagitalne grane koja drenira segment S3. Zajedničko stablo posle spajanja segmentnih venskih grana dugačko je oko 4 cm i bez značajnijih pritoka koje bi u njega ulazile, što je značajno za mogućnost selektivne vaskularne kontrole te vene (Slika 14).²⁵

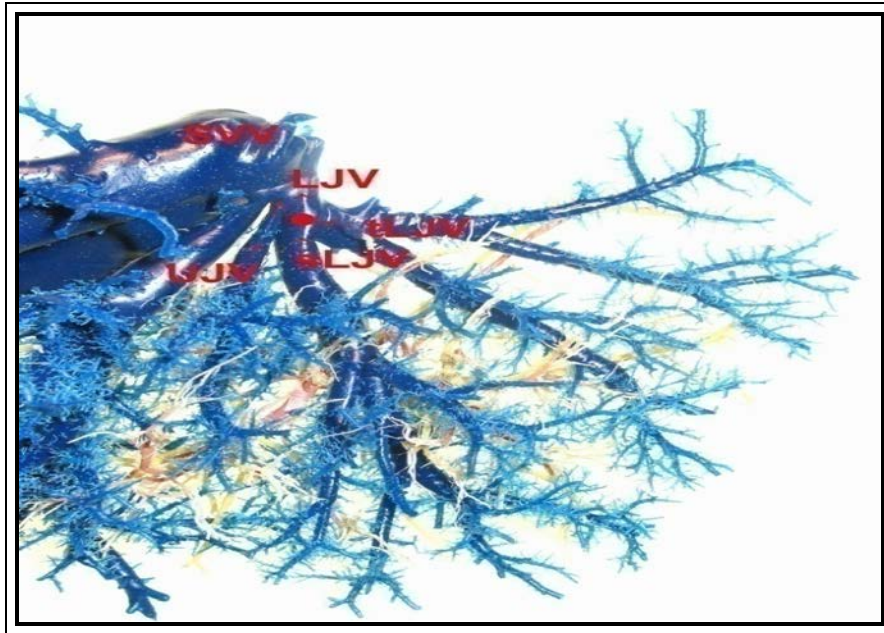
Tip III nalazi se u 30% slučajeva. Postoje transverzalna (S2) i sagitalna (S3) grana, koje stvaraju jedno kraće stablo, ali u to stablo ulaze i periferne grane iz segmenata S4 i S2, a povremeno i umbilikalna vena (Slika 15).²⁵



Slika 14. Transverzalna (S2) i sagitalna (S3) grana leve hepatične vene, koje grade dugo stablo leve hepatične vene. Izvor : Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61.²⁵

Tip IV nalazi se u 20% slučajeva. Kod ovog tipa grananja postoje transverzalna i sagitalna grana iz segmenata S2 i S3 koje grade zajedničko stablo, ali je ovo zajedničko stablo veoma kratko (do 2cm) ili praktično i izostaje.²⁵

Tip V nalazi se u oko 10% slučajeva; kod ovog tipa praktično izostaje pravo stablo leve hepaticne vene. Samo se sagitalna vena (S3) spaja sa medijalnom hepaticnom venom u zajednički trunkus, dok se transverzalna vena iz S2 uliva direktno u donju šuplju venu (IVC).²⁵



Slika 15. Varijacija leve hepaticne vene u koju se, nakon što transverzalna (S2) i sagitalna (S3) grana formiraju njeno stablo, uliva dodatna grana S2 i umbilikalna hepaticna vena (UJV). Izvor : Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E, Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61.²⁵

ZAJEDNIČKO VENSKO STABLO – CT (*Common trunk*)

Zajedničko stablo nastaje spajanjem srednje i leve hepaticne vene.^{1,3,25} U 5–15% slučajeva zajedničko stablo je odsutno i srednja i leva hepaticna vena se odvojeno ulivaju u donju šuplju venu (IVC).²⁵ Hirurški je značajno prepoznati da ne postoji zajedničko stablo jer takva situacija može da olakša pojedine resekcije, na primer medijalnu resekciju jetre ili levu bisegmentektomiju. U formiranju zajedničkog stabla postoje sledeće varijacije: a) u njega se može ulivati više vena, na primer: srednja hepaticna vena, sagitalna leva (S3) i transverzalna leva vena (S2), b) srednja hepaticna vena, veća

umbilikalna hepatična vena i leva hepatična vena, c) nekada stablo formiraju: srednja hepatična vena, leva hepatična vena i veća grana iz segmenta S4 između njih, d) stablo može biti sastavljeno i iz srednje hepatične vene i samo sagitalne (S3) leve vene, kada transverzalna (S2) odvojeno ulazi direktno u donju šuplju venu.²⁵

UMBILIKALNA HEPATIČNA VENA – UHV (*Umbilical hepatic vein*)

Umbilikalna vena, nazvana i interlobarna vena, leži ispod falciformnog ligamenta i javlja se u oko 40% slučajeva (Slika 15).²⁵ Hirurški je veoma značajna zato što se nekada uliva u srednju hepatičnu venu, nekada u levu, a nekada direktno u zajedničko stablo. Drenira obično deo S4 i deo S3. U slučaju da je njen kalibar veliki, njen udeo u drenaži je toliko značajan da je treba uvažiti kod resekcija jetre.²⁵

KRATKE SUBHEPATIČNE VENE (*Short subhepatic veins*)

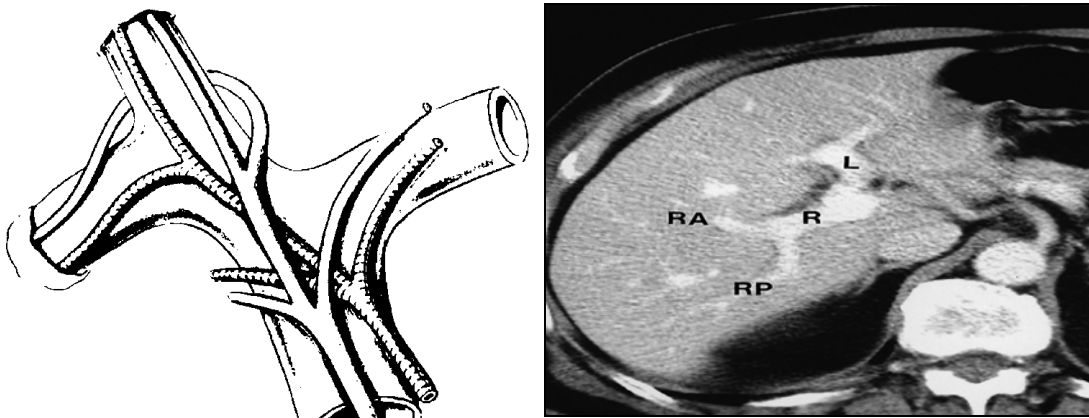
Kratke subhepatične vene su uvek prisutne i dreniraju segment S1 (lobus caudatus) i parakavalnu regiju, odnosno deo desne jetre uz venu kavu (deo S7).²⁵ Segment S1, dreniraju dve do tri kratke vene, a nekada i više vena i, obično postoji jedna veća grana u kaudalnom delu. U oko 20% slučajeva su uz ove vene prisutne i vene koje ulaze iz caudatusa direktno u zajedničko stablo ili levu hepatičnu venu, ali hirurški nisu značajne. Parakavalna regija se uglavnom drenira putem vena koje iz parakavalne regije ulaze u desne vene ili u srednju venu jetre; broj i značaj kratkih subhepatičnih vena koje ulaze direktno u donju šuplju venu (IVC) iz parakavalne regije je manji. Položaj i broj kratkih subhepatičnih vena je važan kod izvođenja „hanging manevra“.²⁵

ANASTOMOZE IZMEĐU VENA

Između hepatičnih vena na mikroskopskom nivou postoje brojne anastomoze.²⁵ Najčešće se nalaze na periferiji između velikih vena jetre – desne i srednje hepatične vene, između gornje i donje desne hepatične vene, kao i između velikih vena i subhepatičnih vena.

1.2.5. SISTEM VENE PORTE

U hilusu jetre vena porta se deli na desnu portnu granu i horizontalni deo leve portne grane. Desna glavna portna grana se dalje deli na dve sekcijske grane - anteriornu (RA), koja daje grane: gore za S8 i dole za S5, i posteriornu (RP), koja daje grane: gore za S7 i dole za S6 (Slika 16,17a).^{1,25}



Slika 16. MSCT jetre - vena porta se deli na desnu (R) portnu granu [desnu prednju (RA) i zadnju (RP) portnu granu] i horizontalnu levu (L) portnu granu.

Leva portna grana počinje kao *pars horizontalis*. Posle angulacije uzrokovane pripojem *lig. venosum Arantii*, kada skreće napred i na dole, vena postaje *pars umbilicalis* leve porte. Ovaj ligament se proteže od hilusa jetre, između caudatusa i lateralne leve sekcije (S2,S3) ka levoj hepatici veni i na njega se pripaja hepatogastrični ligament. *Pars umbilicalis* na svom početku daje granu za S2, a na svom vrhu čiji kraj je Rex-ov recessus, a koji onda prelazi u *ligamentum teres hepatis*, daje obično više grana za S4 na desnu stranu i S3 na levu. To je takozvani portni sistem podele leve porte: 2 i (3+4) (Slika 17a).²⁵



Slika 17a. Grananje vene porte (strelica)– leva grana se nakon horizontalnog dela deli po sistemu 2 i (3+4), a desna grana portne vene se deli na anteriornu sekciju i posteriornu sekciju. Izvor : Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61. ²⁵

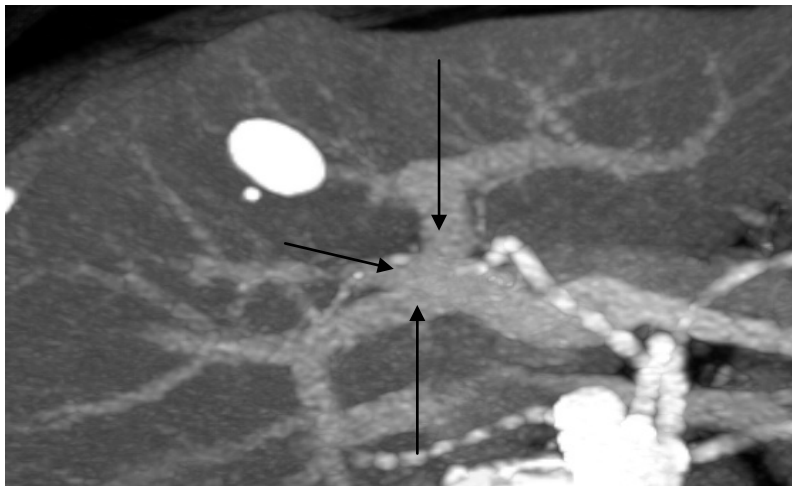
ANATOMSKE VARIJACIJE GRANANJA VENE PORTE

Varijacije vene porte su retke, ali je od neprocenjive važnosti njihovo poznavanje, kao i adekvatna interpretacija intraoperativnog ultrazvuka, jer se jedino tako mogu otkriti.

Veoma retko se javlja dvojna porta u hepatoduodenalnom ligamentu. ^{1,25} Veći deo varijacija se odnosi na položaj porte u hilusu jetre – intraglisonijalno. Jedna od mogućnosti je da nedostaje desna portna grana, i postoji takozvana portna trifurkacija, odnosno kada se vena porte deli na levu granu i na dve desne sekcijske grane – anteriornu i posteriornu; „portna trifurkacija“ se javlja u 10% (Slika 17b). ^{1,25}

„Portna kvadrifurkacija“ je retka anatomsko varijacija (2%), kod koje se vena porte deli na granu za S6, granu za S7 (nema posteriorne sekcijske grane!), na anteriornu sekcijsku granu i na levu portnu granu. ^{1,25} Takođe retka, ali hirurški izuzetno značajna, jeste varijacija kada desna anteriorna sekcijska grana izlazi iz leve portne grane. Ova varijacija se javlja u oko 2–3 %. ^{1,25} Posebno je važna prilikom izvođenja leve hepatektomije, kada se može prouzrokovati značajna ishemija polovine rezidualnog volumena desne jetre (segmenata S5 i S8) ukoliko nije prepoznata anatomsko varijacija,

te se ligira „leva porta“ u blizini račvanja glavne vene porte. Ukoliko je zbog lokalizacije patološkog procesa izvodljivo, primenom glissonskeg ektrafascijalnog pristupa, može se izbeći ova fatalna povreda, jer se anatomska varijacija portne vene nalazi unutar Glisson-ove kapsule.²⁵ Upotrebom intraoperativne ultrasonografije, kao i kod dobro napravljenog i pažljivo očitano MSCT nalaza sa prikazom krvnih sudova, može se uočiti postojanje ovakve anatomske varijacije. Sa zadnje strane distalnog dela stabla vene porte, ili iz njene bifurkacije, izlazi jedna, a ponekad i više grana za lobus caudatus – S1, kao i za parakavalnu regiju. Često nalazimo grane za parakavalnu regiju, koje izlaze iz početnog dela desne grane vene porte. Veoma je značajno uočiti na vreme pomenute varijacije, kako bi se prevenirala lezija i krvarenje iz ovih grana prilikom preparisanja vene porte.



Slika 17b. CT slika portne trifurkacije. Izvor: Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61.²⁵

1.2.6. ARTERIJE JETRE

Arterijska cirkulacija za jetru može poticati iz tri izvora: iz trunkusa celijakusa preko arterije hepatike komunis, iz gornje mezenterične arterije i iz leve gastrične arterije. Arterijski sistem je značajan za dodatnu oksigenaciju i pritisak protoka krvi kroz jetru, a možda je najvažniji za snabdevanje bilijarnog sistema.

Hirurški je značajno pronaći arterije jetre u hepatoduodenalnom ligamentu, prvo palpiranjem, a potom upotrebom intraoperativnog UZ. Obično zajednička hepatična arterija (*a.hepatica communis*) izlazi iz trunkusa celijakusa u visini hepatoduodenalnog ligamenta; nakon što se od nje odvoji gastroduodenalna arterija, ona postaje posebna hepatična arterija (*a. hepatica propria*) nakon čega se potom na različitoj visini, a najkasnije ispred hilusa, deli na levu i desnu granu.¹

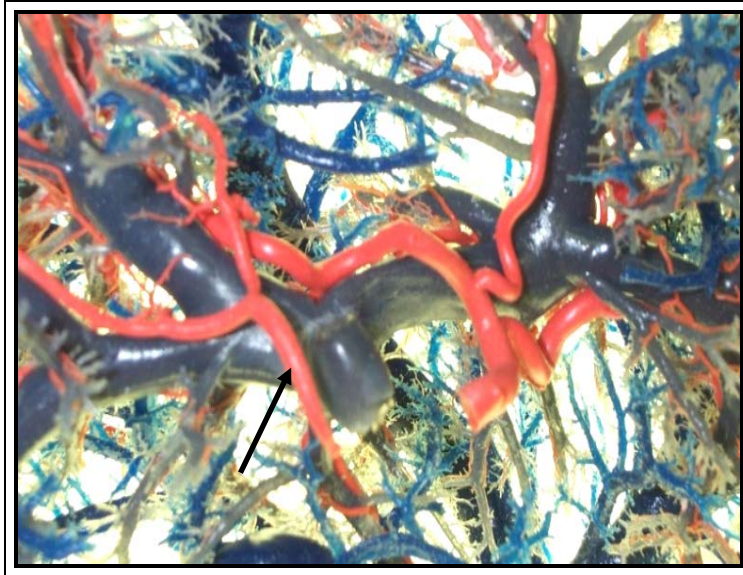
Arterije u hilusu nalazimo varijabilno, ili na površini ili dublje, u zavisnosti od početka grananja desne i leve arterije. Leva je obično locirana površnije, a desna može biti postavljena dublje, naročito kada prolazi ispod žučnog voda.

Retko, u oko 5–8 % , hepatična arterija ne izlazi iz trunkusa celijakusa, već iz gornje mezenterične arterije, kada postoji tzv. hepatomezenterični trunkus.^{1,25} Značajno je, da je u tom slučaju, njen tok kroz HD ligament promenjen i da se nalazi ispod i udesno od žučnog voda u desnom lateralnom delu HD ligamenta.²⁵

DESNA HEPATIČNA ARTERIJA (*Right hepatic artery, RHA*)

Desna hepatična arterija obično produžava svoj tok i ulazi sa svojim granama u desnu jetru, dok leva prolazi ispod žučnog voda, a samo u izuzetnim slučajevima, ispod vene porte u levu jetru. Desna arterija, koja prolazi ispred vene porte u HD ligamentu, u 2/3 slučajeva , prolazi ispod zajedničkog žučnog voda i onda se deli na sekcijske grane. U 1/3 slučajeva, arterija se nalazi ispred duktusa hepatikusa, što je hirurški značajno. Iz desne hepatične arterije obično izlazi cistična arterija. Nekada desna hepatična arterija (5–12%), izlazi iz gornje mezenterične arterije kao desna „replacing arterija“ i tada se nalazi na desnom lateralnom rubu HD ligamenta.²⁵

Kada hepaticna arterija, poreklom iz mezenterične arterije, snabdeva samo jedan deo desne jetre, naziva se „akcesorna arterija“, a često postoji i anastomozirajuća arterija sa desnom granom iz hepaticne arterije, koja potiče iz trunkusa celijakusa (Slika 18).

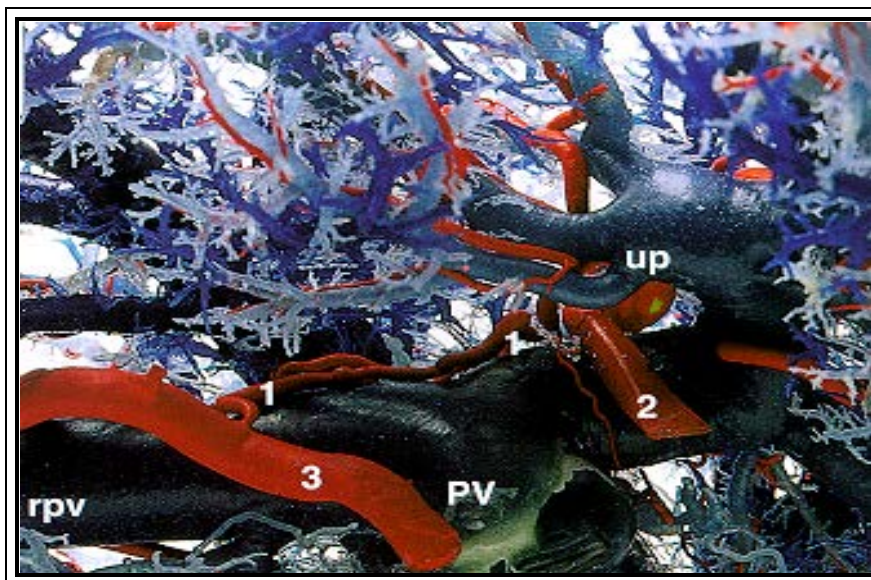


Slika 18. Desna akcesorna hepaticna arterija (strelica), koja potiče iz gornje mezenterične arterije, daje sekciju granu za posteriornu sekciju i granu za peti segment. Izvor : Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61. ²⁵

LEVA HEPATIČNA ARTERIJA (*Left hepatic artery, LHA*)

Leva hepaticna arterija prolazi kroz levu ivicu HD ligamenta i često daje desnu gastričnu arteriju, a ponekad i gastroduodenalnu, ako se leva i desna arterija nisko odvajaju od zajedničke hepaticne arterije. Leva hepaticna arterija snabdeva lateralnu sekciju jetre (S2 i S3), a u oko 30 % slučajeva daje i arteriju za segment S4. ²⁵

U 20–35% slučajeva, leva hepaticna arterija izlazi iz leve gastrične arterije i vaskularizuje čitavu levu jetru, ili samo levu lateralnu sekciju (S2 i S3) (Slika 19). U tom slučaju leva hepaticna arterija leži u hepatogastričnom ligamentu.



Slika19. Korozivni preparat prikazuje levu hepaticnu arteriju koja potiče od leve gastrične arterije i nalazi se u hepatogastričnom ligamentu .Izvor : Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61. ²⁵

Medijalna hepaticna arterija je, u stvari, arterija za segment S4, ili levu medijalnu sekciju i, u oko 50 % slučajeva, potiče od bifurkacije arterije hepatike proprije. ^{1,25} Arterija za S4, može da potiče od leve hepaticne arterije, dok u veoma retkim slučajevima arterija za S4 vodi poreklo iz desne hepaticne arterije. Nekada može da izlazi po jedna arterija iz leve, a jedna arterija iz desne hepaticne arterije. Ove varijante su hirurški značajne kod „split liver“ operacija, a i kod hemihepatektomija i izolovanih resekcija segmenta S4.

ARTERIJSKE ANASTOMOZE

U samom hilusu jetre, tačnije u fibroznom omotaču jetrenih struktura, postoje uvek prisutne arterijske anastomoze između desne i leve strane, koje su nekada dosta velike. Hirurški je važno da iz tih anastomoza izlaze grane za lobus caudatus – S1 i za žučne vodove u hilusu jetre.

1.2.7. ŽUČNI VODOVI-BILIJARNI SISTEM JETRE

Žučni vodovi, zajedno sa arterijskim i portnim sudovima, čine portne pedikle, koji se od predela hilusa prostiru do subsegmentnih delova jetre. Bilijarni sistem nije uvek paralelan sa portnim sistemom, a to se posebno odnosi na levu jetru. Na levoj strani grananje portnog sistema je različito od grananja biliarnog sistema. Naime, portni sistem se deli po sistemu 2 (samostalna grana za S2) i 3+4 (zajednička grana za S3 i S4), dok se bilijarni sistem sastoji iz grane koja nastaje spajanjem žučnih vodova iz S2 i S3, i onda se toj zajedničkoj grani priključuje grana (ili dve) iz S4, to je sistem 4 (2+3).^{1,25,26}

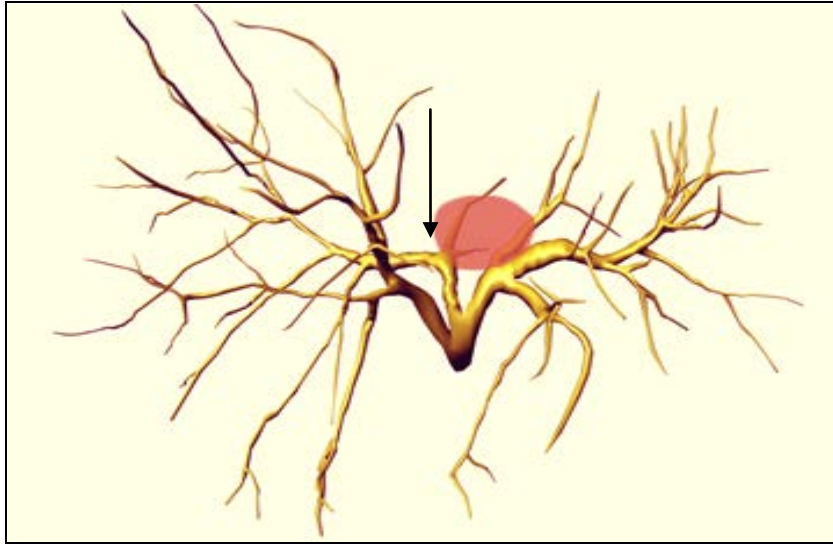
Žučni vodovi iz jetrenih segmenata, ujediniuju se u sekcijske vodove i zatim formiraju desni i levi hepatični vod. Desni i levi hepatični žučni vod, potom se spajaju i formiraju zajednički hepatični vod (*ductus hepaticus communis*), koji postaje *ductus choledohus*, nakon spajanja sa *duktusom cistikusom* iz žučne kese.

Preoperativna dijagnostika anatomskih varijacija, odnosi se na preoperativnu primenu holangiografije, multislajsne kompjuterizovane tomografije (MSCT) i magnetne holangiopankreatografije (MRCP, *Magneticresonance cholangiopancreatography*).^{1,26} Bilijarne anatomske varijacije mogu bitno uticati na povredu žučnih vodova, prilikom operativnih zahvata u hilusu jetre.²⁵

Uobičajena varijacija jeste postojanje *Hjörtsjö crook-a*, kojeg čini desni posteriorni sekcijski žučni vod, koji ide oko anteriorne desne portne grane u desno; u takvim slučajevima postoji veoma kratak desni duktus hepaticus.^{1,25} U tim slučajevima, praktično, ne postoji desni hepatični vod, već se obrazuje trojni konfluens sastavljen iz levog hepaticusa, desnog posteriornog sekcijskog žučnog voda i desnog anteriornog sekcijskog žučnog voda.^{1,25} Moguća je i varijacija sa ušćem desnog posteriornog sekcijskog voda u levi hepatični vod. Takođe, desni hepaticus može biti jako kratak, tako da možemo identifikovati posteriorni i anteriorni sekcijski žučni vod, koji se ulivaju u kratak desni hepaticus.

U 12–15 % slučajeva anteriorni ili posteriorni desni hepatični žučni vod, ulazi u levi hepatični vod, tako da konfluens formira posteriorni desni sekcijski žučni vod, ili anteriorni desni sekcijski žučni vod i, vod sastavljen iz levog hepatičnog voda i desnog

anteriornog, odnosno posteriornog sekcijskog voda (Slika 20).^{1,25} Takav vod je ,zapravo, „*anonimus*“.



Slika 20. Varijacija uliva desnog posteriornog žučnog voda (strelica) u levi žučni vod. Izvor : Hirurška anatomija jetre i terminologija resekcija jetre. Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012:29-61²⁵

Na levoj strani, u do 15% slučajeva, možemo naći tip spajanja žučnih vodova „na portni način“, po sistemu 2 i 3+4, a nekada, u oko 4 % slučajeva, vod iz S4 se uliva direktno u zajednički hepatični vod (*ductus hepaticus comunis*).^{1,25}

1.2.8. LIMFNI SISTEM JETRE

Limfni sistem je važan zbog limfnog širenja bolesti iz jetre. Uz tumor u jetri, pozitivni limfni čvorovi u hilusu i HD ligamentu, predstavljaju loš prognostički faktor. Postoje dva limfna sistema u jetri: površinski i duboki, koji se međusobno anastomoziraju.¹ Površinski, iz Glisonove kapsule, ide putem limfnih sudova uz ligamentarni aparat jetre. Sa konveksne površine jetre, limfa se drenira duž falciformnog ligamenta u parasternalne limfne čvorove. Iz predela „aree nude“ i zadnje površine jetre, limfa putem limfnih sudova, ide kroz dijafragmu, ulazeći u anteriorne i lateralne frenične limfne čvorove. Iz Glisson-ove kapsule, prednjih delova visceralne površine jetre, limfa ide preko gastrokoličnog ligamenta i triangularnog ligamenta, u parakardijalne limfne čvorove, potom u celijačne, a sa donje površine, u celijačne i hilusne čvorove.

Drugi, duboki sistem, koji započinje u acinusu jetre, prati šuplje strukture jetre u oba pravca – prema hilusu i prema ušću velikih vena. Limfni sudovi ulaze potom u hilusne limfne čvorove, limfne čvorove u hepatoduodenalnom ligamentu i dalje uz arteriju hepaticu sve do celijačnih limfnih čvorova odakle se prostiru uz donju šuplju venu do ispod dijafragme. Iz celijačnih limfnih čvorova, limfa ide u cisternu hili i/ili paraortalne, pa zatim u medijastinalne limfne žlezde.

1.3. TERMINOLOGIJA ANATOMIJE JETRE I RESEKCIJA JETRE

Terminologija anatomije jetre i resekcija jetre zasnovana je na dokumentu: *The Brisbane 2000 Terminology of Hepatic Anatomy and Liver Resections*, koji su sastavili autori i članovi Terminološkog komiteta IHPBA (*International Hepato-Pancreato-Biliary Association*): J. Belghiti, P.A. Clavien, E.M. Gadžijev, J.O. Garden, W.Y. Lau, M. Makuuchi, R.W. Strong i S.M. Strasberg, kao predsednik.^{7,24}

PODELA PRVOG REDA

Anatomska podela prvog reda:

- **Desna jetra (*Right hemiliver/right liver*)**,
sastoji se iz segmenata S5–8 (+/- S1);
- **Leva jetra (*Left hemiliver/left liver*)**,
sastoji se iz segmenata S2--4 (+/- S1).

Terminologija resekcija jetre (stara terminologija je koristila termin lobektomija):

- **Desna hepatektomija ili desna hemihepatektomija**
(*Right hepatectomy or hemihepatectomy*),
sa ili bez segmenta S1 (+/- S1) jeste resekcija desne jetre (S5-8);
- **Leva hepatektomija ili hemihepatektomija**
(*Left hepatectomy or left hemihepatectomy*),
sa ili bez resekcije segmenta S1 (+/- S1) jeste resekcija leve „polovine“ jetre (S2–4).

PODELA DRUGOG REDA

Podela drugog reda, odnosi se na SEKCIJE na osnovu toka arterija i žučnih vodova.

Desnu jetru sačinjavaju dve sekcije:

- **Desna prednja sekcija (*Right anterior section*)**, koju čine segmenti S5,S8;
- **Desna zadnja sekcija (*Right posterior section*)**, koju čine segmenti S6,S7.

Levu jetru sačinjavaju dve sekcije:

- **Leva medijalna sekcija (*Left medial section*)**, koja predstavlja segment S4;
- **Leva lateralna sekcija (*Left lateral section*)**, koju čine segmenti S2,S3.

Resekcije jetrenih sekcija – sekcionektomije:

- **Desna prednja sekcionektomija (*Right anterior sectionectomy*)**,
jeste resekcija S5 i S8;
- **Desna zadnja sekcionektomija (*Right posterior sectionectomy*)**,
jeste resekcija S6 i S7;
- **Leva medialna sekcionektomija (*Left medial sectionectomy*)**,
jeste resekcija S4 – segmentektomija 4;
- **Leva lateralna sekcionektomija (*Left lateral sectionectomy*)**,
jeste bisegmentektomija S2,S3.

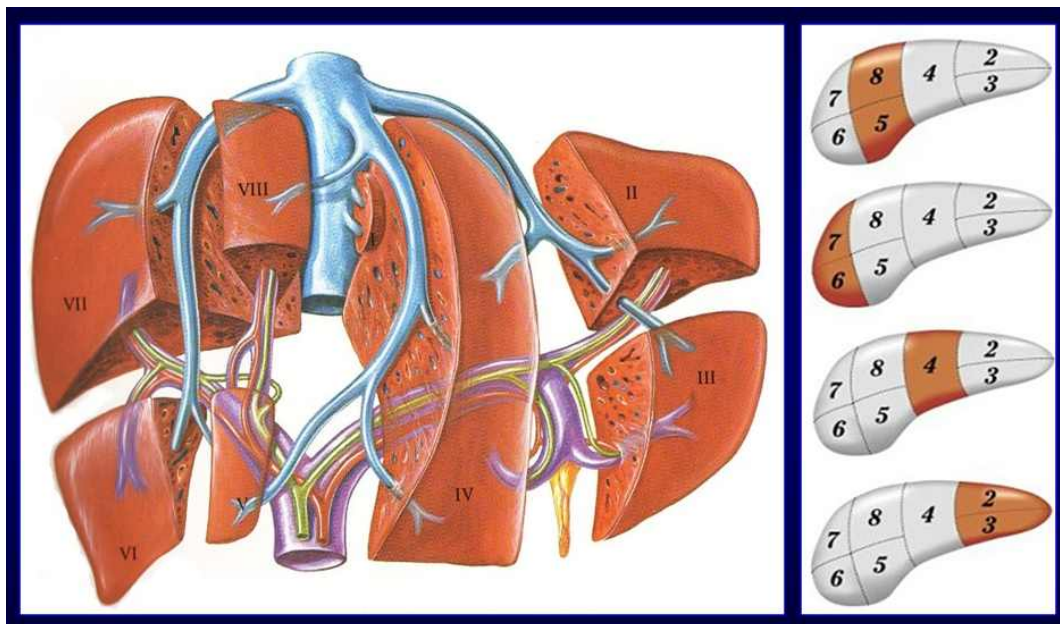
„Sekcijske“ resekcije su opširne resekcije jetre:

- **Desna trisekcionektomija (*Right trisectionectomy*)**,
predstavlja resekciju desne jetre i S4 (leve medialne sekcije), a ponekad i S1 (S4–8 (+/- S1). Naziva se i proširena desna (hemi)hepatektomija (***Extended right (hemi)hepatectomy = resection of right hemiliver + left medial section (S4)***);
- **Leva trisekcionektomija (*Left trisectionectomy*)**,
predstavlja resekciju leve jetre i desne prednje sekcije (S2–S5,S8 (+/- S1). Naziva se i proširena leva (hemi)hepatektomija (***Extended left (hemi)hepatectomy = resection of left hemiliver + right anterior section (S5,S8)***).

Razlika između nove i stare terminologije jeste u tome, što je stara terminologija upotrebljavala termin „sektor“, koji je zasnovan na toku i distribuciji portnog sistema. Upravo zbog toga je na levoj strani formalni medijalni sektor bio predstavljen segmentima S3,S4, a levi lateralni sektor segmentom S2. Leva grana vene porte se, naime, deli po sistemu segmentnih grana (2 i 3+4). Za razliku od sistema vene porte, žučni vodovi se na levoj strani granaju po sistemu 2+3 i 4.

PODELA TREĆEG REDA

Podela trećeg reda, odnosi se na SEGMENTE (oznaka S1–S8) (Slika 21). Segmenti su samostalne funkcionalne jedinice sa svojom segmentnom portnom trijadom i određenom venskom drenažom.



Slika 21. Segmentna anatomija jetre, segmentne resekcije jetre.

Segment S4 ili leva medijalna sekcija, podeljena je na S4a u gornjem delu, i S4b u donjem delu. Zbog brojnih varijacija vaskularnog sistema, kao i zbog toka žučnih vodova ne možemo ih izjednačiti sa ostalim segmentima. Ipak, u predelu vrha leve umbilikalne portne grane možemo razlikovati grane za S4a i za S4b. Grane za 4a idu

sagitalno nagore, i obično su jedna ili dve, a druge, za 4b, idu transverzalno i nadole, i njih obično ima više.

Segmenti se dalje dele na SUBSEGMENTE, koji samo u izuzetnim slučajevima imaju hirurški značaj.

Segmentektomije su resekcije pojedinačnih segmenata. Označavaju se kao *segmentektomija* i navodi se arapski broj segmenta (npr: segmentektomija 8 jeste resekcija S8).

Dodatni izrazi u vezi sa resekcijama segmenata su:

- **Bisegmentektomija**, kada su resecirana dva susedna segmenta (npr: bisegmentektomija S7,S8; bisegmentektomija S8,S4a; bisegmentektomija S5,S6 ili bisegmentektomija S4,S5 i bisegmentektomija S3,S4 (ranije označena kao medijalna leva sektorektomija)).
- **Perisegmentektomije**, kojima označavamo resekcije pojedinog segmenta kod kojeg smo, obično zbog radikalnosti operativnog zahvata, uz određeni segment odresecirali deo jednog ili više susednih segmenata (npr: perisegmentektomija S5 proširena prema S6 i/ili S4b).
- **Plurisegmentektomije** jesu resekcije dva ili više segmenata, koji nisu deo iste sekcije (npr: resekcija S3 i S7). One se upotrebljavaju kod metastaza umesto metastazektomija. I metastazektomije su, u suštini, subsegmentektomije, jer hirurrg poštuje anatomiju, pa je metastazektomija manje- više okruglog oblika.
- **Mesohepatektomija** jeste bisekcionektomija leve medijalne sekcije i desne anteriorne sekcije (S4,S5,S8), koju nazivamo i medijalnom resekcijom jetre, a predstavlja posebnu vrstu veoma kompleksnih resekcija.

1.4. PREOPERATIVNA EVALUACIJA I TEHNIKE VASKULARNE KONTROLE I OKLUZIJE

1.4.1. PRIPREMA BOLESNIKA ZA OPERACIJU

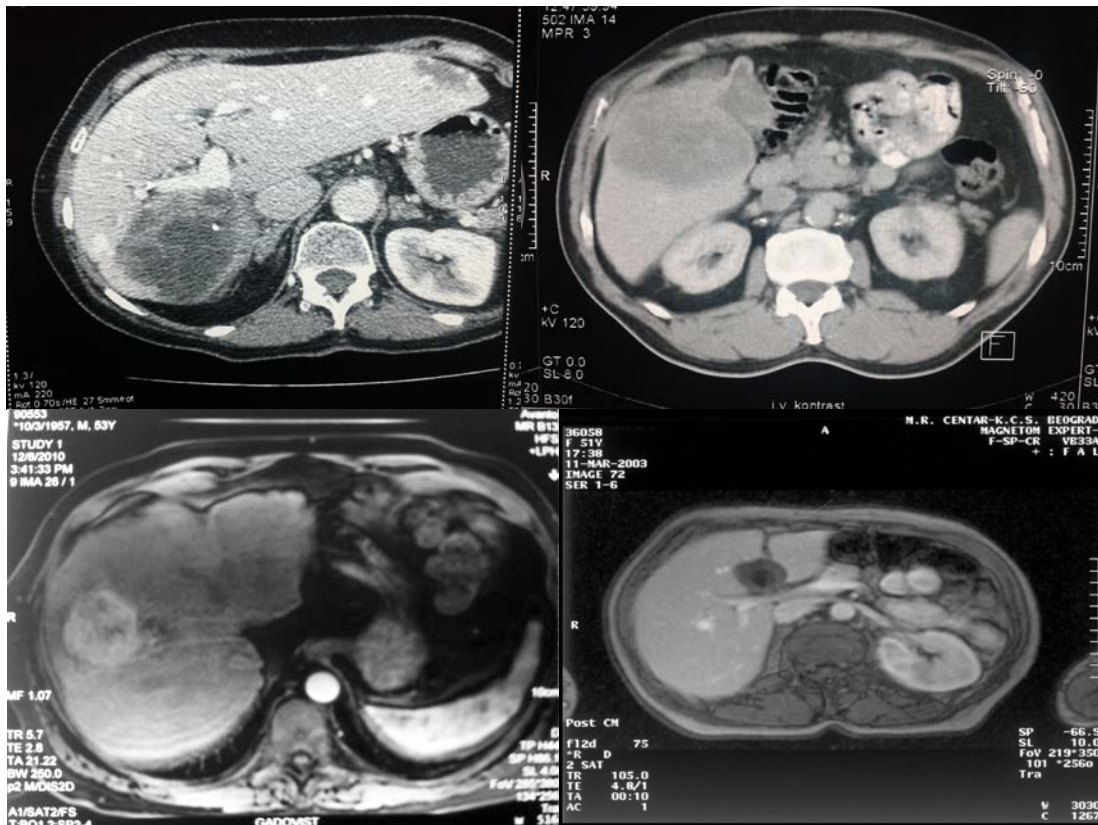
Priprema bolesnika za resekciju jetre, zavisi od više faktora u vezi sa bolesnikom kao i od vrste planiranog operativnog zahvata. Uzimajući u obzir pre svega bolesnikovo opšte stanje, potrebno je primeniti neku od brojnih klasifikacija (ASA, *American Society of Anesthesiologists physical status classification system*; Apache II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) u svrhu kvantifikacije i stratifikacije.²⁷ Istovremeno, u slučajevima hronične bolesti jetre, značajno je koristiti i specifične klasifikacije za procenu stanja jetre i preoperativnu procenu funkcionalne rezerve jetre (*Child-Pugh*; MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*; LIMON, *Pulsion Medical Systems, Munich, Germany* -neinvazivni monitoring sistem koji meri eliminaciju indicijanid zelenog ICG, pomoću pulsne spektrofotometrije), što je od izuzetne važnosti, posebno pri planiranju velikih resekcija (Tabela 1).²⁸⁻³¹

Tabela 1. Child-Pugh-ova klasifikacija.

<i>Varijabla</i>	<i>1 bod</i>	<i>2 boda</i>	<i>3 boda</i>	<i>Bodovanje</i>	<i>Skor</i>
<i>Uk.Bilirubin, μmol/l</i>	<34	34-50	>50	5-6	A
<i>Albumin, g/l</i>	>35	28-35	<28	7-9	B
<i>INR</i>	<1.7	1.71-2.30	> 2.30	10-15	C
<i>Ascit</i>	nema	umeren	težak		
<i>Hepatična encefalopatija</i>	nema	Gr II-III	Gr III-IV		

1.4.2. PREOPERATIVNA EVALUACIJA I PLANIRANJE RESEKCIJE

Zahvaljujući preoperativnim prikazima jetre koji pružaju kompjuterizovana tomografija (*Computerized tomography, CT*), multislajсни CT (64 MSCT), nuklearna magnetna rezonanca (*Nuclear magnetic resonance, NMR*) i magnetna holangiopankreatografija (*Magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP*) moguće je utvrditi sve anatomske i morfološke karakteristike patološkog procesa, precizne odnose sa intrahepatičnim bilijarnim i vaskularnim strukturama i planirati hiruršku strategiju (Slika 22).^{32,33} Prvi korak je obično ultrazvučni pregled (UZ), a potom slede MSCT i/ili MRCP, sa snimcima u tri faze, od nekontrastne do arterijske i venske, da bi se dobilo što više podataka neophodnih za planiranje resekcije (Slika 22-24).³⁴

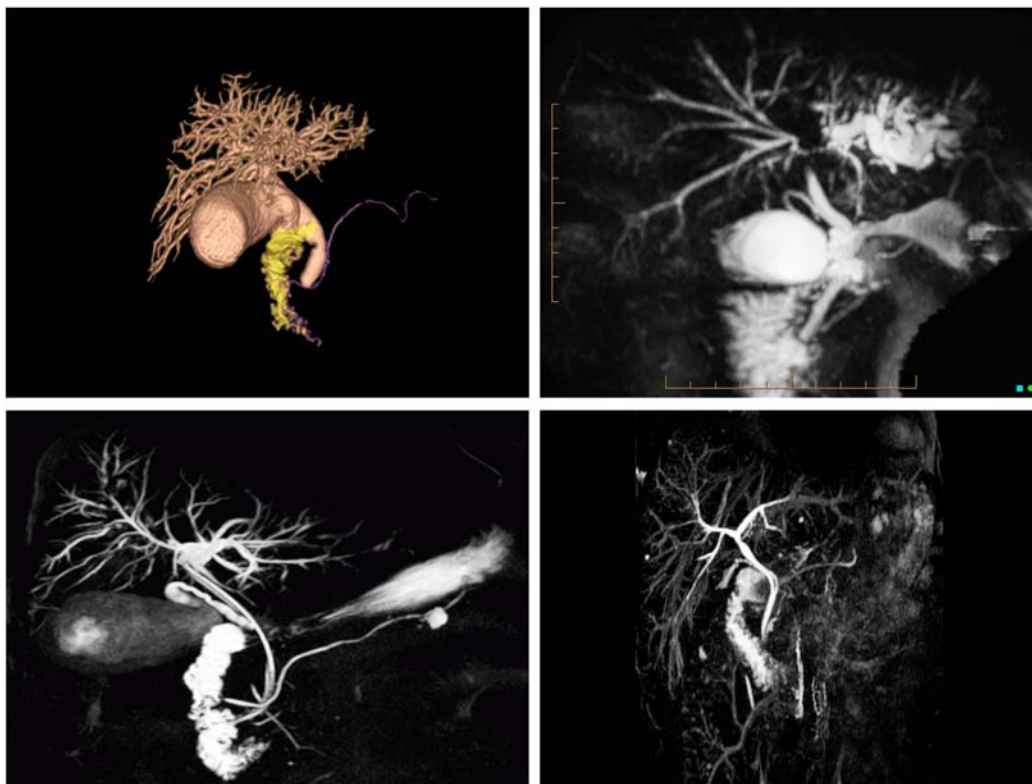


Slika 22. Preoperativna evaluacija pacijenata - MSCT, NMR (naš materijal).



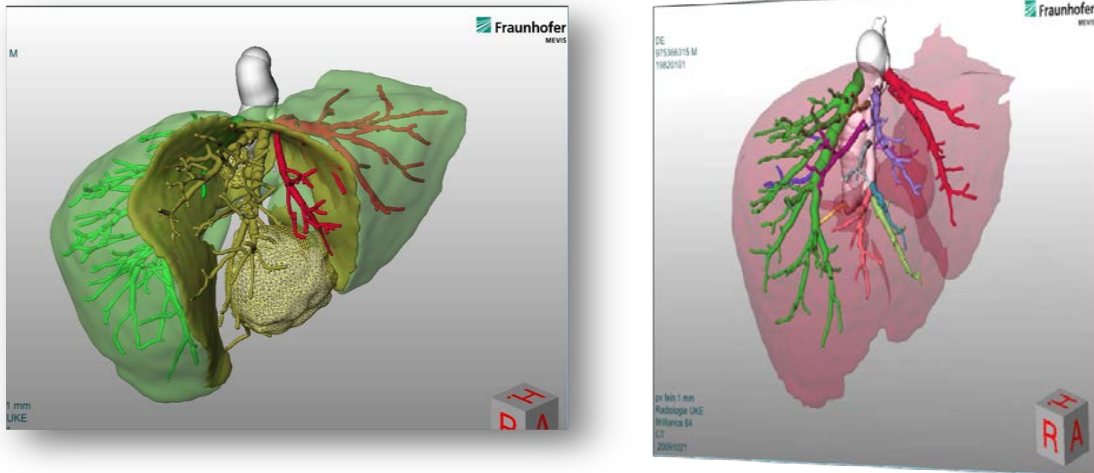
Slika 23. MSCT jetre u preoperativnoj evaluaciji pacijenta sa tumorom jetre (naš materijal).

Neohodno je pregledati MSCT snimke u tri ravni: horizontalnoj, koronarnoj i sagitalnoj (Slika 22, 23).³²⁻³⁴

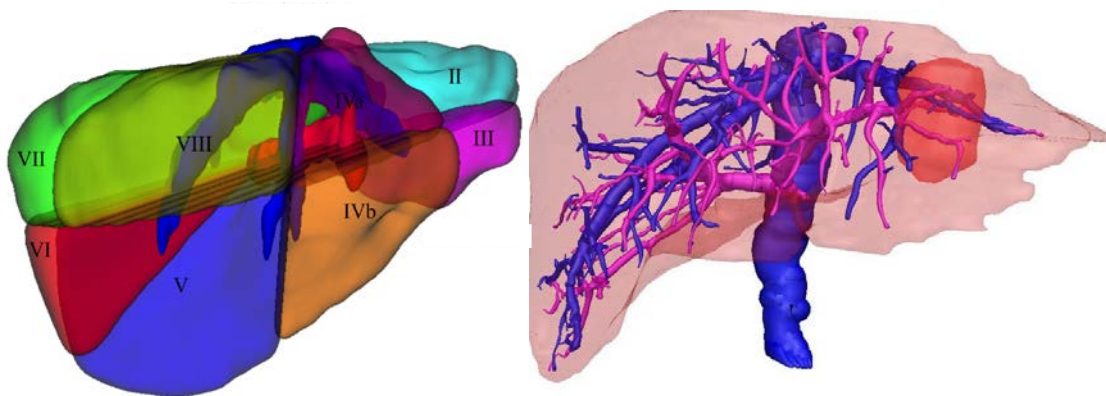


Slika 24. MRCP u preoperativnoj evaluaciji pacijenta.

Danas su aktuelni trodimenzionalni (3D) programi koji omogućavaju 3D MSCT i 3D MRI prikaz jetre (Slika 25,26).³⁵ Za planiranje resekcije jetre neohodno je utvrditi lokalizaciju tumora, odnos tumora prema portnim pediklima i hepatičnim venama, prepoznavanje eventualnih anatomskih varijacija i izračunavanje veličine rezidualnog funkcionalnog jetrenog tkiva.



Slika 25. Trodimenzionalna rekonstrukcija jetre-3D CT (MeVis, Bremen, Germany) Izvor:
Department of Hepatobiliary and Transplant Surgery, UK Eppendorf, Hamburg, Nemačka.

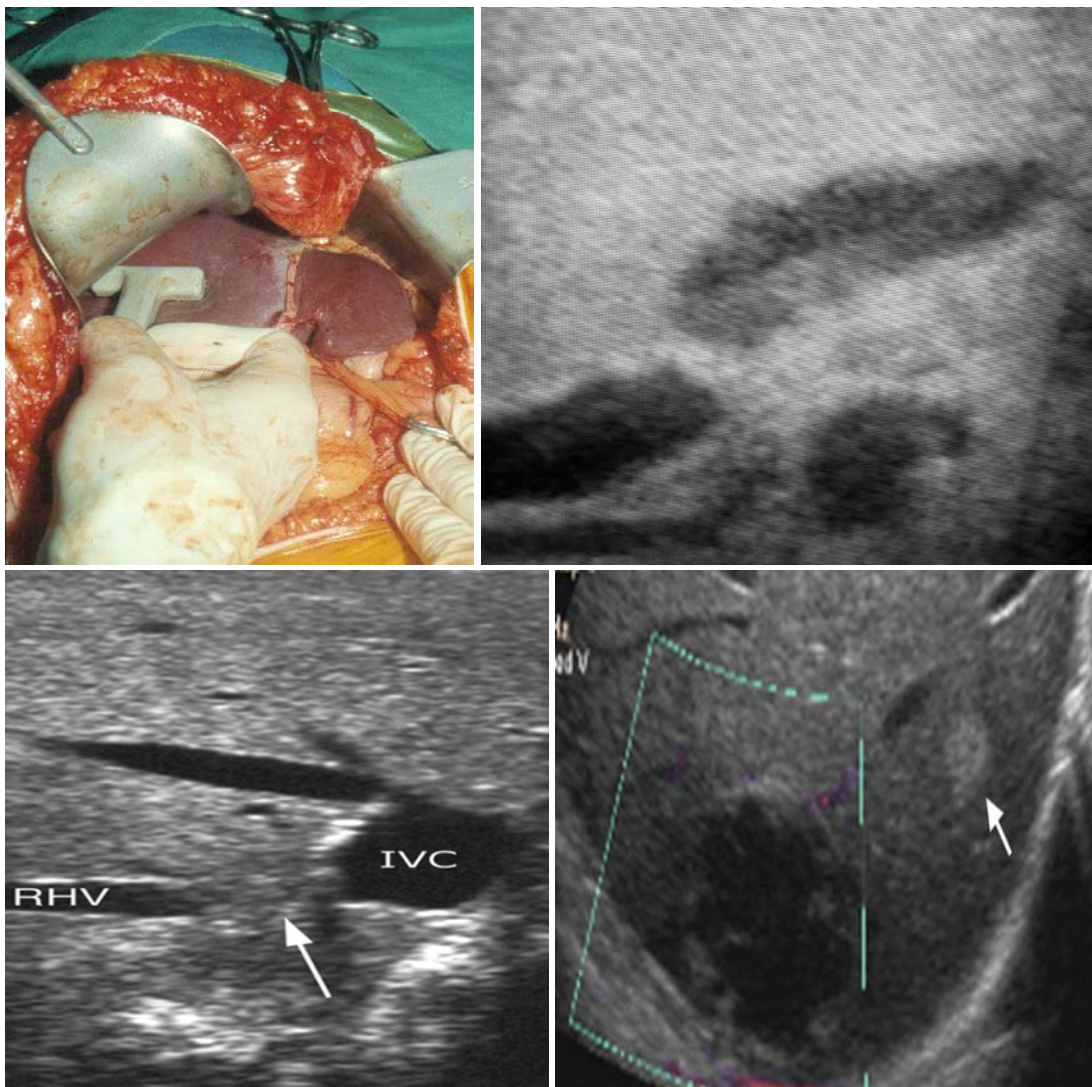


Slika 26. Trodimenzionalna rekonstrukcija jetre-3D CT.³⁵

1.4.3. INTRAOPERATIVNA ULTRASONOGRAFIJA JETRE

Iako je uvedena u kliničku praksu pre više od 30 godina, upotreba intraoperativne ultrasonografije (IOUZ), predstavlja *conditio sine qua non*, za planiranje operativnog zahvata, omogućava prikazivanje toka biliovaskularnih intrahepatičnih struktura, odnos patološkog procesa prema njima i registrovanje anatomskih varijacija.³⁶⁻³⁸ Intraoperativna ultrasonografija se, u principu, izvodi odmah posle laparotomije i po potrebi ponavlja tokom resekcije. Upotrebom Doppler-a mogu se diferencirati krvni sudovi žučnih vodova. Činjenica je, da oko 30% HCC nije palpabilno, a da je kod čak 10%–40% kolorektalnih metastaza palpacija neuspešna. Upravo IOUZ može da otkrije dodatnih 25-35% metastaza kolorektalnog karcinoma, koje pre zahvata nisu bile otkrivene.³⁶⁻³⁸

Pregled IOUS je otežan kada su u pitanju ciroza jetre, izražena fibroza ili jako izražena masna infiltracija jetre.³⁸ Za izvođenje IOUS primenjuju se intraoperativne sonde sa frekvencom od 5MHz do 7,5–10 MHz (10 MHz za površnije lezije), „T“ oblika ili „prstaste“ a moguće je koristiti i laparoskopske ultrazvučne sonde.^{36,37} Postoji nekoliko principa po kojima se radi intraoperativna ultrasonografija jetre. Uvek se prvo odrede anatomske regije, desna i leva jetra, sekcije i segmenti. Potom se sondom položenom iznad žučne kese i usmerenom prema subdijafragmalnom delu donje šuplje vene (IVC), prikazuju glavne hepatične vene (Slika 27). Jasno se može videti ušće tih vena, te se pomeranjem sonde u pravcu toka vene svaka vena isprati do periferije. Nakon toga, osovina sonde se usemava nadole i prikazuje se portni sistem, bifurkacija i zatim se prati leva grana portne vene – pars horizontalis, a nakon toga i njen umbilikalni deo. Kod prikazivanja desnih grana vene porte, potrebno je lagano pomerati sondu da bi se uočila anteriorna i posteriorna sekcijaska grana, te se prati njihov tok do nivoa nastanka segmentnih grana. Naročito je važno da se uoči postojanje anatomskih varijacija.

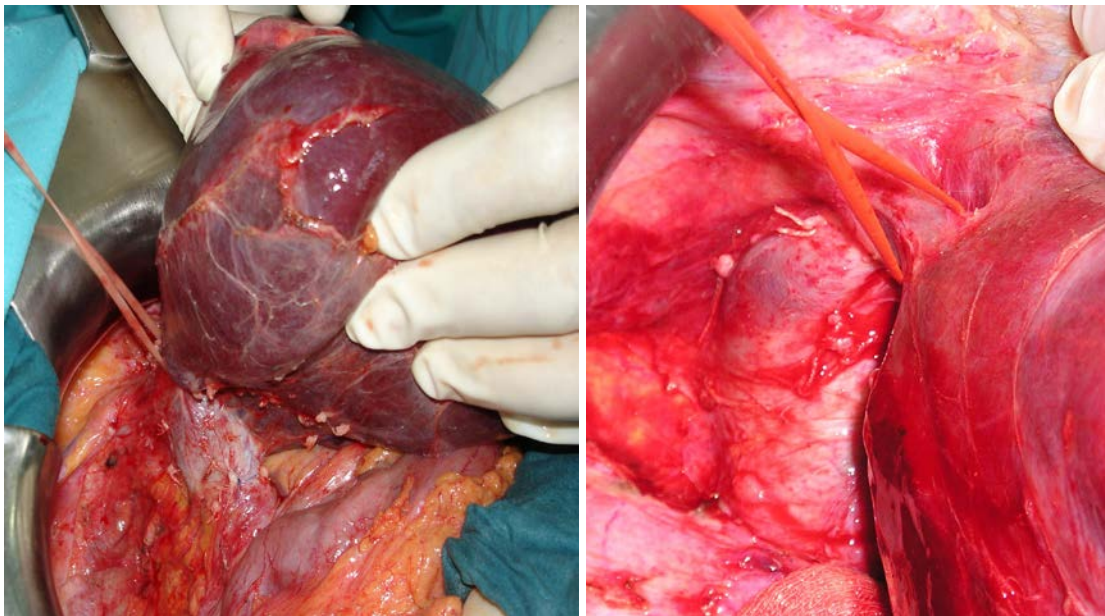


Slika 27. Intraoperativna ultrasonografija
 (desna hepaticna vena-RHV, donja šuplja vena-IVC).

Tek nakon uvida u anatomiju jetre, prelazi se na detalje patološkog supstrata. Potrebno je utvrdi veličinu lezije u tri dimenzije, njihov broj i tačnu lokalizaciju u odnosu na anatomske sekcije i segmente jetre i, karakter lezije u smislu ehogenosti (hiperehogene, hipoehogene, izoehogene i anehogene).³⁶⁻³⁸ Za vreme same resekcije potrebno je IOUZ pratiti liniju resekcije.³⁶⁻³⁸ Konačno, na kraju resekcione procedure, naročito nakon velikih resekcija, poželjno je ultrasonografski proveriti ostatak jetre, odnosno cirkulaciju i vensku drenažu, a kad god je to moguće, poželjno je uraditi i *Doppler* kontrolu.

1.4.4. MOBILIZACIJA JETRE

Mobilizacija jetre je zahtevan manevar i zavisi od veličine i lokalizacije patološkog procesa, kao i od obima, konzistencije i opšteg stanja samog parenhima jetre (Slika 28). Mobilizacija jetre može imati reperkusije na hemodinamiku, kao i potencijalno štetne onkološke efekte.



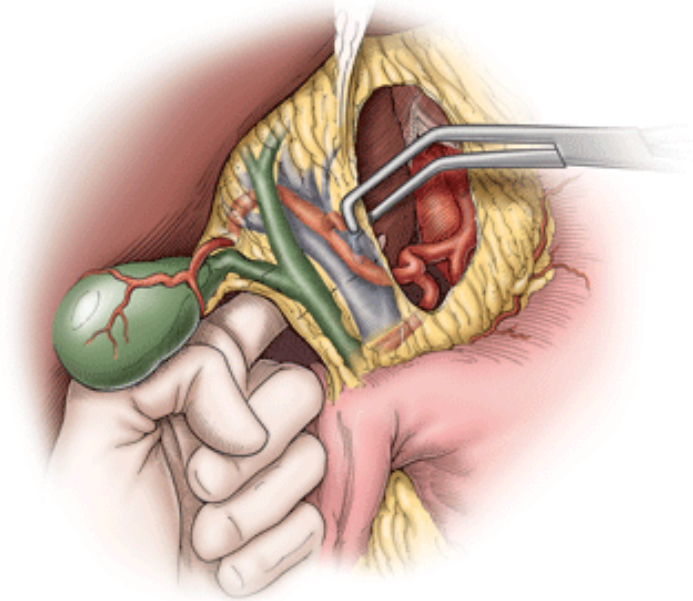
Slika 28. Mobilizacija desne jetre: zaomčena desna hepatična vena, ekspozicija donje šuplje vene (naš materijal).

1.4.5. VASKULARNA KONTROLA

Priprema vaskularne kontrole ili okluzije omogućava kontrolu protoka krvi kroz jetru, kontrolu krvarenja i minimiziranje gubitka krvi za vreme resekcije. U principu, može se uspostaviti kontrola dotoka krvi u jetru „inflow“ kontrola i odvoda iz jetre „outflow“ kontrola.³⁹⁻⁴³

VASKULARNA OKLUZIJA HEPATODUODENALNOG LIGAMENTA (PRINGLE-OV MANEVAR)

Pringle-ov manevar je osnovni postupak vaskularne *inflow* kontrole koji podrazumeva okluziju struktura u hepatoduodenalnom ligamentu (Slika 29).⁴⁴



Slika 29. Pringle-ov manevar:shematski prikaz zauzdavanja hepatoduodenalnog ligamenta.

Okluzija HD ligamenta dovodi do povećanja srednjeg arterijskog pritiska za 10 %.⁴¹⁻⁴⁵ Zbog mogućnosti intolerancije na okluziju, pre okluzije HD ligamenta, kod hipertoničara, najpre se izvrši probna okluzija (5 min). Okluzija HD ligamenta dovodi do staze u splahnhičnom području drenaže vene porte sa kompleksnim metaboličkim promenama, oslobađanja slobodnih kiseoničkih radikala i promena u permeabilnosti mukoze creva.

Od otvaranja porto-kavalnih šantova delimično zavisi kako će pacijent podneti dužu okluziju. Pored toga, kod onkoloških pacijenata, dugotrajna hipoksija tkiva aktivira *Hypoxia-Inducible-Factor* (HIF- 1 α), koji aktivira transkripciju više gena koji su uključeni u progres karcinogeneze.⁴⁶ Ipak, dugogodišnje iskustvo velikih centara koji se bave hirurģijom jetre, pokazuje da pacijenti dobro podnose Pringle-ov manevar, kao i da su lokalni ili sistemski efekti kontrolisane vaskularne okluzije minimalni i prihvatljivi.⁴⁶ Ako je jetrin parenhim očuvan, čak i kontinuirana okluzija u trajanju do 60 minuta („topla ishemija“) nema većih reperkusija.^{45,46} Osim mogućih ishemičnih oštećenja jetre prilikom korišćenja Pringle-ovog manevra, potencijalan problem predstavlja i reperfuziono oštećenje jetre, koje nastaje nakon uklanjanja okluzije. Ovaj fenomen je poznat kao ishemijsko-reperfuziono oštećenje (IRI, *ischemia-reperfusion injury*).^{46,47}

Trajanje ishemije je jedan od kritičnih parametara kasnijeg poremećaja hepatične mikrocirkulacije i ishemijskog oštećenja.⁴⁷⁻⁵⁰ Oštećenje uzrokovano ishemijom je posledica smanjenja intracelularnog adenozin trifosfata (ATP) u uslovima anoksije. Važan sledeći događaj je porast intracelularnog kalcijuma (Ca).⁴⁷⁻⁵⁰ Smanjenje ATP dovodi do otvaranja voltažnih Ca kanala koji prouzrokuju depolarizaciju membrane sa padom aktivnosti Na-K-ATPaze, što povećava izlazak K i ulazak Na u ćeliju.⁴⁷⁻⁵⁰ Kao posledica, intraćelijski Ca značajno se povećava, uništavajući citoskelet.⁴⁷⁻⁵⁰

IRI jetre se sastoji od dve faze.^{47,51} Prva faza je uzrokovana akutnim ćelijskim oštećenjem, nastaje 3 do 6 h posle reperfuzije, i može biti indukovana porastom produkcije kiseoničnih radikala. Druga, subakutna faza, nastaje iz inflamatornog odgovora, posle 18 do 24 h, vodeći u progresivno oštećenje jetre. Inflamatorni odgovor je prouzrokovan proinflamatornim citokinima i akumulacijom neutrofila. Progresija oštećenja je generizovana regrutovanjem leukocita koji oslobađaju kiseonične radikale i proteaze. Akumulacija i adhezija leukocita i trombocita u sinusodima jetre, može dovesti do obstrukcije lumena i poremećaja mikrocirkulacije. Ovo je alternativni mehanizam oštećenja jetre i naziva se *Noreflow* fenomen.^{47,51}

U humanoj populaciji, dve zaštitne strategije su pokazale poseban efekat: ishemično prekondicioniranje i prekondicioniranje sa sevofluranom. Efikasan način smanjenja štetnih efekata ishemije-reperfuzije na jetru, pa i na ostale organe, postiže se „prekondicioniranjem“. ^{47,51-53} To podrazumeva klemovanje HD ligamenta u trajanju od

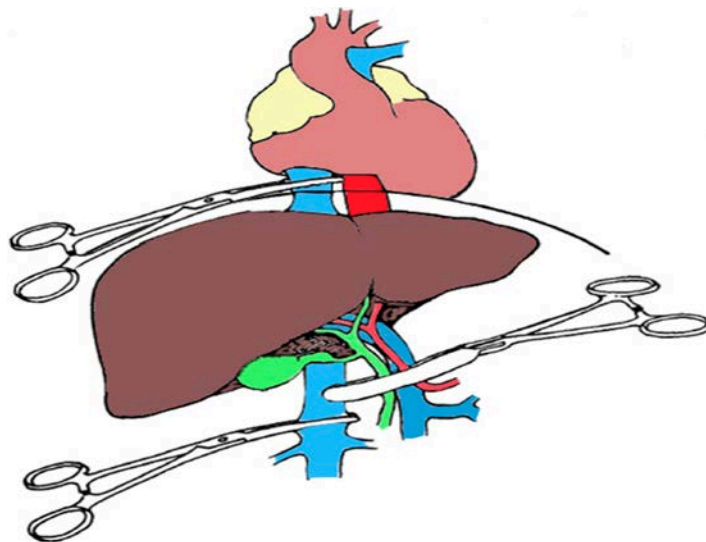
10 minuta, potom sledi popuštanje kleme 10 minuta, i tek nakon toga klemovanje u svrhu resekcije, koje sada može biti kontinuirano i do 30 minuta.

Zbog svega navedenog, dolazi do uvođenja intermitentne okluzije, što podrazumeva klemovanje HD ligamenta u trajanju od 15 do 20 minuta, nakon čega sledi interval od 5 minuta bez okluzije.^{47,51-53} Na ovaj način ukupno vreme okluzije može se produžiti na 120 minuta, ali je ovaj postupak moguće primeniti isključivo na zdravoj i funkcionalno neoštećenoj jetri.^{47,52,53} Kod cirotično izmenjene jetre najbezbedniji režim podrazumeva 10 - minutne okluzije sa periodom očuvane cirkulacije od 5 minuta, u ukupnom trajanju do 60 minuta.^{52,53}

TOTALNA VASKULARNA EKSKLUZIJA JETRE

(TOTAL VASCULAR EXCLUSION, TVE)

Kompletna vaskularna izolacije jetre (*Total vascular exclusion, TVE*) (Delva, 1989; Emre, 1993; Hannoun, 1993; Emond, 1995), predstavlja kombinaciju totalne „inflow“ i „outflow“ vaskularne izolacije jetre, kompletno je izolujući iz sistemske cirkulacije.⁵⁴ Klasična TVE podrazumeva, da se posle okluzije HD ligamenta, donja šuplja vena (IVC) okludira vaskularnom klemom ili Rhumel-ovim turnikeom, prvo u distalnom delu neposredno iznad bubrežnih vena, a potom suprahepatično ispod dijafragme (Slika 30). Postupci uklanjanja okluzije uvek idu obrnutim redom u odnosu na okluziju: prvo se popusti turnike ili klema na donjoj šupljoj veni subdijafragmalno, onda subhepatično iznad renalnih vena, i na kraju na HD ligamentu. Drugi način koji omogućava totalnu vaskularnu okluziju jetre, ali uz očuvan protok kroz venu kavu, predstavlja kombinaciju Pringle-ovog manevra sa kontrolom, odnosno okluzijom hepatičnih vena u visini njihovog konfluensa u donju šuplju venu, uz prethodnu mobilizaciju jetre.



Slika 30. Kompletna vaskularna izolacije jetre (Total vascular exclusion, TVE).

Ovaj postupak se danas, u klasičnoj tehnici resekcija jetra, izvodi samo izuzetno, a rezervisan je za kompleksne situacije, kada patološka lezija leži na IVC ili je infiltriše; kada je osim okluzije HD ligamenta, potrebna i adekvatna „outflow“ kontrola i okluzija odvoda krvi iz jetre, čime se smanjuje krvarenje iz venskog sistema.^{54,55}

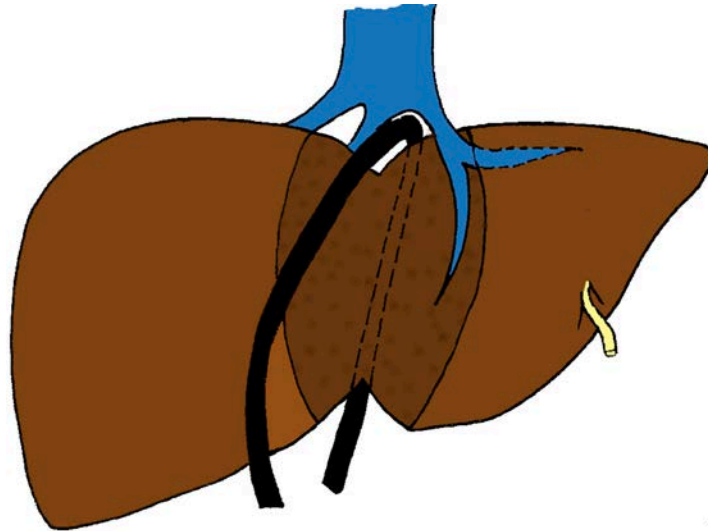
Prilikom primene TVE, hemodinamika je jako poremećena i dovodi do pada srednjeg arterijskog pritiska (do 12%) i pritiska u pulmonalnoj arteriji (do 25%), do sniženja srčanog indeksa (do 50%), do povišenja srčane frekvencije (do 50%) i do povišenja periferne vaskularne rezistencije (do 80%).^{54,55} Do 15 % bolesnika ne toleriše ovaj zahvat, te je obavezno da se uvek prvo uradi probna okluzija.^{54,55}

PARCIJALNA I SELEKTIVNA VASKULARNA OKLUZIJA

Selektivna vaskularna okluziju dovoda i odvoda krvi iz jetre omogućava očuvan protok krvi kroz preostali deo jetre.⁴⁶ Tehniku parcijalne „inflow“ vaskularne kontrole moguće je kombinovati sa selektivnom „outflow“ kontrolom. Za selektivnu okluziju desne strane jetre moguće je primeniti „klasičan“ pristup hilarne disekcije ili prednji ili zadnji intrahepatični glisonski pristup.

HANGING MANEVAR

Tehnika *hanging* manevra (Belghiti), razvijena je da bi se prevenirao i smanjio rizik od krvarenja iz retrohepatičnih vena i donje šuplje vene, prilikom izvođenja prednjeg (anteriornog) pristupa kod resekcija desne jetre (Slika 31).⁵⁶ Ovaj pristup se obično primenjuje kod velikih tumorskih promena, gde je potpuna mobilizacija desne jetre gotovo nemoguća.



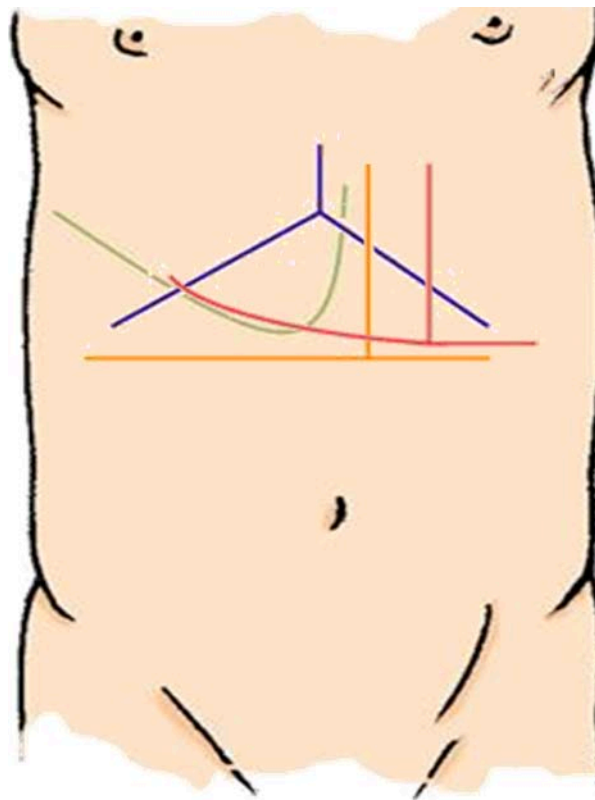
Slika 31. Hanging manevar.

Kod *hanging* manevra, uvodi se gumena traka između jetre i donje šuplje vene, da bi se omogućilo podizanje jetre od vene i dodatno osigurala kontrola resekcije.⁵⁶⁻⁵⁸ Za izvođenje ovog manevra potrebno je preseći ligamente teres i falciforme, te ući u predeo subdijafragmalnog dela donje šuplje vene. Pažljivo se prepariše u „cleavage“ prostoru između desne hepatične vene i zajedničkog venskog stabla srednje i leve hepatične vene.⁵⁸ Trakcijom HD ligamenta na levu stranu, prikaže se subhepatični deo donje šuplje vene. Kada se oslobodi prednja površina vene, može se naći deo vene kave bez pritoka kratkih retrohepatičnih vena, koji je centralno položen.⁵⁸ Nežnom tunelizacijom instrumentom polako se prodire u smeru između desne hepatične vene i zajedničkog venskog stabla. Posle uspešne tunelizacije instrumentom, uvodi se gumena traka i provuče se tako da podiže sredinu jetre. Kod resekcija leve jetre, *hanging* se izvodi uvođenjem gumene trake oko zajedničkog stabla ili samo oko leve hepatične vene.

1.5. TEHNIKE RESEKCIJE JETRE

1.5.1. OPERATIVNI PRISTUP

Standardno pacijent leži na leđima malo savijen u pojasu. Garniranje kompresama nakon pranja operativnog polja mora da osigura mogućnost pristupa na grudni koš i trbuh do ispod umbilikusa. U cilju sniženja centralnog venskog pritiska (CVP), ponekad je dobro pacijenta držati u 15° Trendelenburg-ovom položaju, čime povećamo venski dovod krvi u srce.^{59,60} Incizija abdominalnog zida mora biti odabrana tako da pristup omogući optimalni uvid u predeo gde se nalazi patološki proces, odnosno gde će se izvoditi resekciju (Slika 32a).^{59,60}



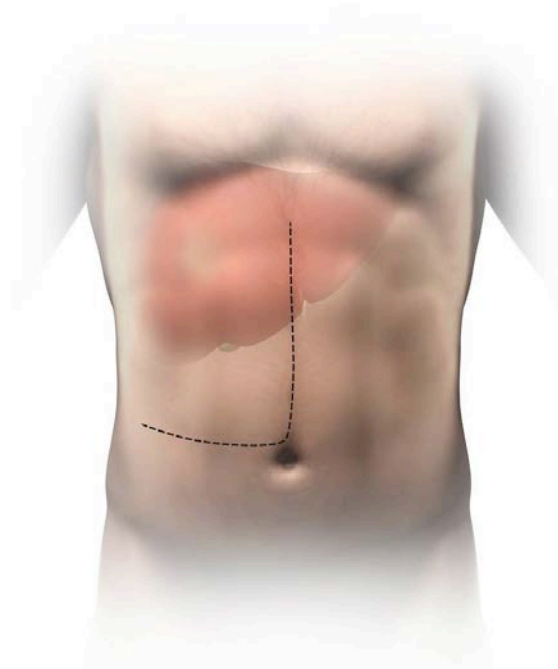
Slika 32a. Operativni pristup-incizije abdominalnog zida.

Najčešće se upotrebljava pristup po Makuuchi-ju odnosno „J“ incizija: proteže se od ksifoida do iznad pupka odakle, u zavisnosti od konstitucije bolesnika, incizija se

produžava poprečno, a zatim savija lučno prema desnom rebarnom luku, u smeru desetog ili jedanaestog interkostalnog prostora (Slika 32b). Ponekad, ako je to zbog položaja ili veličine patološke lezije u jetri potrebno, incizija se produžava dalje u međurebarni prostor i na dijafragmu, što omogućava izvrstan pristup do zadnjeg dela jetre. Ako su lezije u desnoj jetri veoma velike ili urastaju u dijafragmu, bolje je primeniti hanging manevar bez produžavanja incizije na dijafragmu.

Drugi najčešći pristup koji se koristi, jeste incizija u obliku znaka „mercedes“-a: to je obostrana subkostalna incizija sa ekstenzijom u medijalnoj liniji koja se pruža do ksifoida. Može se upotrebiti i produženi desni subkostalni rez, kada se incizija u medijalnoj liniji produži do ksifoida. Ta incizija se koristi uglavnom kad pacijent već ima prethodni, „stari“ subkostalni rez. Totalna medijalna laparotomija se koristi kod istovremenih (sinhronih) zahvata zbog tumora debelog creva ili rektuma i kolorektalnih metastaza u jetri.

Svakako treba pomenuti i laparoskopski pristup kod koga se portovi uvode u zavisnosti od lokalizacije patološkog procesa i predviđenog zahvata.



Slika 32b. Pristup po Makuuchi-ju.

1.5.2. ANESTEZIOLOŠKA TEHNIKA NISKO CENTRALNOG VENSKOG PRITISKA

Anesteziološka tehnika niskog, centralnog venskog pritiska , podrazumeva održavanje CVP-a od 0 do 5 cm H₂O, u cilju manjeg krvarenja iz hepatičnih vena tokom transekcije parenhima, uz očuvanje minimalnog volumena za perfuziju bubrega i uz stabilan hemodinamski status.⁶⁰ CVP ispod 5 mm Hg postiže se kombinacijom položaja, restrikcije tečnosti, odabirom adekvatnih diuretika, vazodilatatora i anestetika.^{60,61} Da bi se smanjio rizik od vazdušne embolije iz povređenih hepatičnih vena, pacijent je u Trendelenburgovom položaju od 15°, mada je, klinički značajna pojava vazdušne embolije, izuzetno retko primećena. Predhodne studije su pokazale da nizak CVP dobro toleriše najveći broj pacijenata, da je efekasan u pogledu redukcije krvarenja, sa rezultatima koji su superiorniji od efekata TVE.^{60,61}

1.5.3. RESEKCIJA JETRE

Postupak eksploracije jetre odvija se po standardnim principima. Najpre se izvrši inspekcija jetre, u smislu određivanja njene boje, veličine i oblika, te sledi pažnjiva palpacija, koja se izvodi bimanuelno.⁵⁹

TRANSEKCIJA PARENHIMA JETRE

Princip disekcije jetre je uvek takav da resekciona linija bude ravna, da se jasno kontrolišu krvni sudovi i žučni vodovi, da u principu, ide po anatomskim linijama granice segmenata jetre ili sekcija, i da se što manje povređuje tkivo na strani jetre koja ostaje.^{59,62-64} Potrebno je voditi računa, da se kod malignih lezija, što manje dodiruje tumor. Prilikom disekcije, brižljivo se zbrinjavaju strukture na resekcionoj površini, pri čemu se mogu upotrebiti neke od savremenih aparatura, ili pak jednostavna tehnika „keliklazije“.

Finger fracture technique (Digitoclasia)

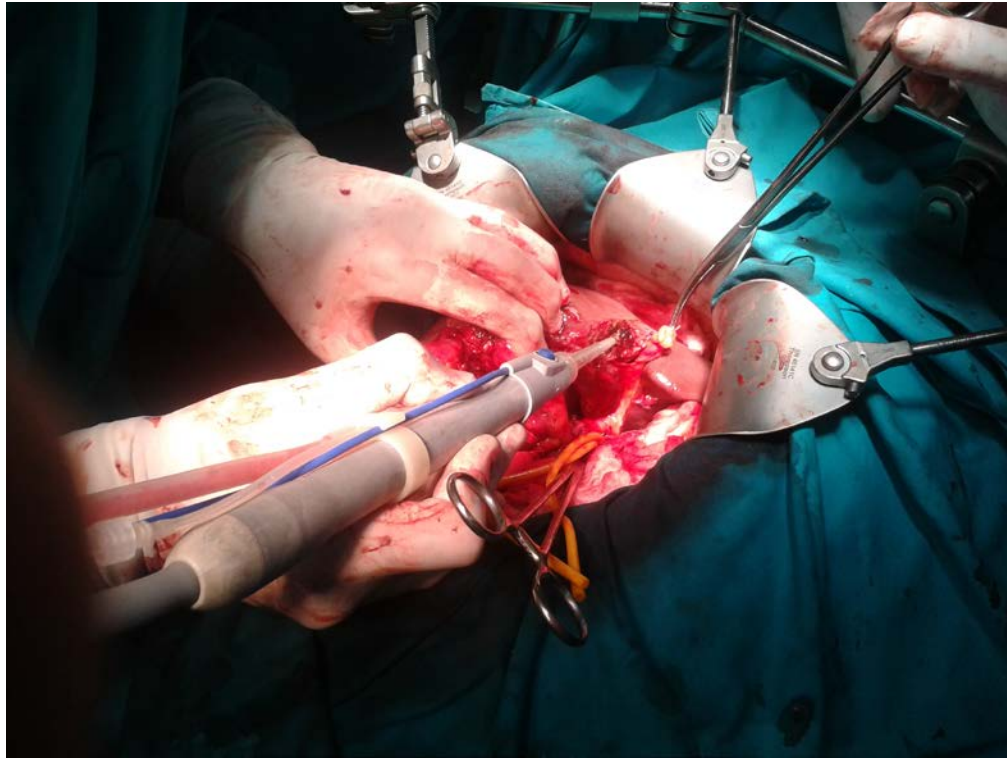
Digitoklazija je tehnika transekcije lomljenjem parenhima jetre (Lin, 1958; Ton That Tung i Quang, 1963; Foster i Berman, 1977) između palca i jednog prsta, a krvni sudovi i žučni vodovi se potom zbrinjavaju dijatermijom, metalnim klipsem ili šav ligaturama.^{40,59}

„Crush“ tehnika

Clamp crushing method (Kellyclasia) ili kraš tehnika, koja je uvedena u kliničku praksu sedamdesetih godina prošlog veka, još uvek je jedna od najčešće primenjivanih tehnika tupe transekcije, kada se parenhim jetre lomi sa finim instrumentom, *Kelly* klemom ili *Pe'an clamps*, tako da krvni sudovi i bilijarni vodovi ostanu sačuvani za hemostazu dijatermijom, metalnim klipsem ili šav ligaturama.^{40,59}

Ultrasonični disektor (*Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, CUSA*)

Resekcija jetre pomoću ultrazvučnog disektora (*CUSA*), koristi princip destrukcije parenhima jetre vibracijama od oko 25 000 Hz.^{40,59,65,66} *CUSA* je ušla u kliničku praksu 1984. Godine, kada su je Hodgson i DelGuercio predstavili kao bezbedan instrument za transekciju parenhima.^{40,59} Destruira se parenhim jetre, odnosno ćelije koje imaju dosta tečnosti, a ostaju ogoljeni i intaktni krvni sudovi i žučni vodovi, zbog visoke koncentracije vezivnog tkiva u njima. Istovremeno se ispira područje resekcije i aspirira tečnosti i razdrobljeno tkivo (Slika 33). U fibroznoj i u cirotičnoj jetri, ovaj disektor je zbog tvrde konzistencije tkiva, manje efikasan.



Slika 33. Resekcija jetre pomoću ultrazvučnog disektora CUSA-e, Valleylab (naš materijal).

Harmonički skalpel

Harmonički skalpel (*Harmonic Scalpel, HS; Johnson and Johnson Medical, Ethicon, Cincinnati, USA*), jeste tehnologija koja koristi ultrazvučnu energiju, primenjiv je za izvođenje resekcija jetre, naročito u laparoskopskoj hirurgiji.^{40,59} Harmonički skalpel se pokazao kao efikasan instrument naročito na terenu cirotično izmenjene jetre.

Tissuelink Monopolar Floating Ball

Uređaj *Tissue Link (Floating Ball, TissueLink medical, Dover, NH, USA)*, u praksi je od 2002.godine, a koristi radifrekventnu energiju za koagulaciju malih sudova i parenhima jetre.^{40,59} *Tissue Link* ima flotirajuću lopticu na vrhu, koristi princip RF energije u transekciji parenhima sa zonom koagulacione nekroze duž plana resekcije i minimalnim gubitkom krvi.

„Water jett“

Resekcija korišćenjem aparata sa mlazom tečnosti: drobi se parenhim, dok se aspiracijom odstranjuje tečnost, pri čemu krvni sudovi i žučni vodovi ostaju ogoljeni.^{40,59}

Šuplje strukture se zbrinjavaju, u principu, na isti način kao i kod korišćenja ultrazvučnog disektora: koagulacijom, ligaturama, klipsevima.

LigaSure

Instrument „*Ligasure*“ (*Bipolar Vessel Sealing Device, BVSD; LigaSure, Valleylab Inc. Boulder, Colorado, USA*) koji stvara zonu električne koagulacione nekroze, predstavio je Horgan 2001. godine.^{40,59} *Ligasure* se primenjuje za trajno zatvaranje sudova, dijametra do 7 mm. Kombinacijom kompresivnog pritiska i bipolarne radiofrekvantne energije, dovodi do skupljanja kolagena i elastina u zidu krvnog suda. Taj način je veoma prikladan u radu na cirotičnoj jetri.

Radiofrekventna ablacija

Transekciju je moguće izesti i korišćenjem aparata za radiofrekventnu (RF) ablaciju. Princip se zasniva na stvaranju zone koagulacione nekroze duž plana resekcije, uz

minialan gubitak krvi.^{40,59} Najpoznatiji uređaj iz ove grupe je Habib-ova modifikacija (RITA 4x) koja ima četiri elektrode i koristi se i u laparoskopiji.⁶⁷

Vaskularni stapleri

Danas se za zbrinjavanje velikih vena jetre kao i za brzu transekciju jetre koriste i linearni *endo-GIA* vaskularni stapleri.^{40,59}

Laparoskopska resekcija jetre

Prvu neanatomsku resekciju benignog tumora jetre uradio je Gagner i saradnici 1992. godine. Potom Azagra, 1996. godine izvodi prvu anatomsku resekciju jetre – levu lateralnu segmentektomiju.⁶⁸⁻⁷⁰

ZBRINJAVANJE RESEKCIONE POVRŠINE

Resekciona površina jetre može da krvari te je neophodno adekvatno zbrinuti strukture na resekcionoj površini ligaturama, finim šavovima, a ponekad argonskom ili „spraj“ koagulacijom.⁵⁹ Na resekcionu površinu može da se plasira vrela kompresija u trajanju od 5 minuta, a nakon toga se plasira topikalni hemostatik ili fibrinski lepak. Nekada, kod većeg krvarenja koje je posledica koagulacionih poremećaja, kao poslednje oružje, moguće je razmotriti upotrebu intravenskog leka „Novoseven“, preparata koji aktivira koagulacionu kaskadu na samom mestu povrede tkiva i manjih krvnih sudova. Plasiranje abdominalnih drenova nakon resekcije jetre i danas je predmet polemika, a najviše pažnje je usmereno na mogućnost krvarenja ili bilijarnog curenja posle operacije.⁵⁹

1.5.4. ANATOMSKI OPERATIVNI ZAHVATI

Segmentno orijentisane anatomske resekcije jetre, mogu se klasifikovati u zavisnosti od ekstenzivnosti resekcionog zahvata (Slika 34). **Monosegmentektomije** podrazumevaju uklanjanje pojedinačnog anatomskeg segmenta (S1-S8 prema Couinaud-u). **Bisegmentektomije** uključuju resekciju dva susedna segmenata u horizontalnom smislu, dok su vertikalne bisegmentektomije zapravo **sekcionepektomije**. **Polisegmentektomije** podrazumevaju resekciju više međusobno povezanih anatomskeg segmenata. **Multiple segmentektomije** – predstavljaju simultane segmentne resekcije različitih delova jetre.

BISGEMENTEKTOMIJE

Bisegmentektomija S3,S4

Ona se izvodi kada je patološki proces na granici između segmenata S3 i S4, odnosno u predelu umbilikalne fisure. Najveći problem predstavlja očuvanje žučnog voda iz S2, jer se u 80% slučajeva on spaja sa vodom iz S3 u zajednički vod.^{25,59,65} Najveći problem nakon ovog tipa resekcije, predstavlja „bile leakage“, zbog povrede žučnog (B2) voda iz S2. Zbog mogućih komplikacija i relativno malog funkcionalnog dela jetre koji predstavlja S2, daleko je jednostavnije i sigurnije uraditi levu hemihepatektomiju sa prezervacijom caudatusa (S1).^{25,59,65}

Bisegmentektomija S4,S5

Ova resekciona procedura uglavnom se izvodi kod karcinoma holeciste. Neophodno je očuvati hepatične žučne vodove iz S8, dok se oni iz S5 i S4 podvezuju.^{25,59,65} Ako se resekcija izvodi zbog karcinoma holeciste, potrebno je uraditi i skeletonizaciju HD ligamenta sa resekcijom hepatikoholedohusa i limfnim sudovima i žlezdama od nivoa hilusa do duodenuma.^{25,59,65}

Bisegmentektomija S5,S6

Ova bisegmentektomija zahteva prethodnu mobilizaciju desne jetre.^{25,59,65} Presecanje ligamenta vene cave nije potrebno. Ako postoji Rouvier-ov sulkus, on je od pomoći za kontrolu struktura za S6. Treba imati u vidu, da kod svih resekcija na desnoj i zadnjoj strani jetre postoji povećan rizik od krvarenja posle vraćanja jetre u normalan položaj iz operativnog polja, jer se time znatno povećava pritisak u venama, pri čemu čak i krvarenje iz malih sudova može biti značajno.^{25,59,65}

Bisegmentektomija S7,S8

Preduslov za njeno izvođenje je prisustvo dosta jake srednje i/ili donje desne hepaticne vene.^{25,59,65} Kod ove bisegmentektomije moramo resecirati i desnu gornju hepaticnu venu, pa bez prisustva opisanih vena ne postoji adekvatna venska drenaža segmenata S5 i S6. Kada takvi anatomski preduslovi ne postoje, preostaje samo desna hemihepatektomija.^{25,59,65} Bisegmentektomija S7,S8 traži kompletnu mobilizaciju desne jetre sa presecanjem ligamenta donje šuplje vene.

SEKCIONEKTOMIJE

Leva lateralna sekcionektomija–bisegmentektomija S2,S3

Bisegmentektomija S2,S3, najčešće je izvođena resekcija jetre. Formalni naziv za ovu resekciju je leva lobektomija, a prema novoj Brisbejskoj terminologiji ona je označena kao leva lateralna sekcionektomija. Prilikom izvođenja leve lateralne sekcionektomije moramo mobilisati levu jetru.^{25,59,65}

Anteriorna desna sekcionektomija S5, S8

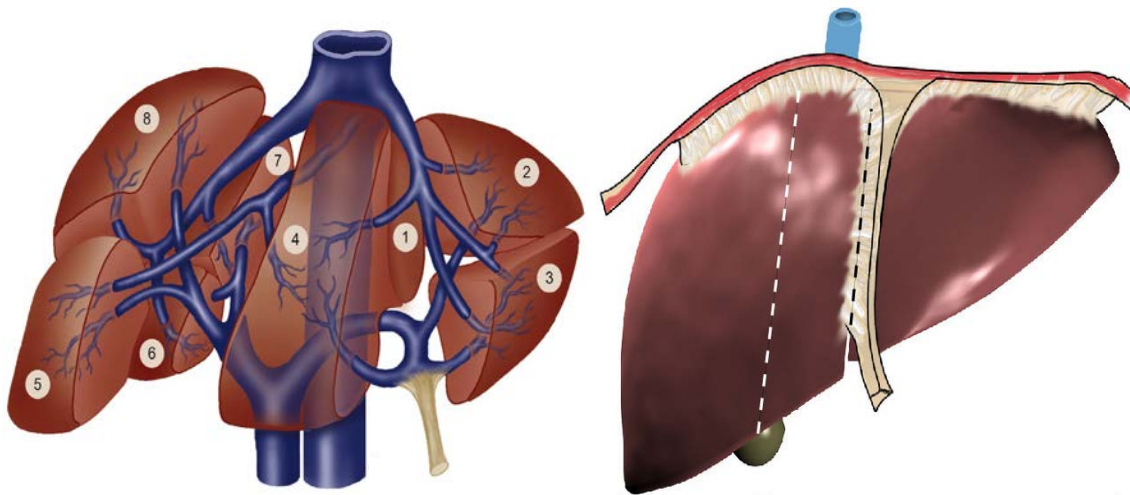
Operacija zahteva prethodnu mobilizaciju desne jetre, IOUZ pregled radi utvrđivanja, pre svega, desne granice resekcije i odnosa patološke promene u odnosu na intrahepaticne strukture.^{25,59,65} Pod kontrolom IOUZ može se ekstraglisonskim pristupom ispreparisati anteriorni sekcijski Glison-ov pedikl i zauzdati ga, nakon prethodne disekcije u predelu lože holeciste.^{25,59,65} U slučajevima kada ne postoji desna porta i kada postoji trifurkacija porte (leva porta, desna anteriorna i desna posteriorna

grana), ovaj pristup predstavlja najbolje rešenje. Klasičan pristup je smislen kada je tumor vrlo blizu portnih struktura, odnosno hilusa; prvo se načini holecistektomija, jer se možemo ući u desni deo hilusa, a i resekciona linija se prostire kroz ložu žučne kese. Zatim se u hilusu ligiraju strukture za anteriornu sekciju jetre, veoma pažljivo kako bi se izbegla lezija posteriornog sekcijskog žučnog voda, koji obično ide oko portne trijade anteriorne sekcije (*Hjörtsjö crook*).^{25,59,65} Može primeniti i *hanging* manevar, sa trakcijom desne hepatične vene naviše i udesno, a medijalne na gore i ulevo.

Posteriorna desna sekcionektomija S6,S7

To je resekcija koja se relativno retko izvodi, u situaciji kada je potrebno prezervirati što više jetrenog parenhima. Potrebna je kompletna mobilizacija desne jetre sa resekcijom ligamenta vene cavae.^{25,59,65}

HEPATEKTOMIJE



Slika 34. Segmentno orijentisane anatomske resekcije jetre.

Leva hemihepatektomija S2,S3,S4

Resekcija započinje presecanjem lig. teres i lig. falciforme i izvođenjem IOUZ pregleda radi uvida u anatomske odnose u jetri i određivanja tačne granice resekcije (Slika 34).^{25,59,65} Obično leva hemihepatektomija ne predstavlja veći tehnički problem, ali uvek se mora računati na postojanje *Hjörtsjö crook*-a i mogućnost povrede desnog posteriornog žučnog voda kod resekcije segmenta S4 u blizini hilusa. Obično se prvo

mobiliše leva jetra sekcijom lig. triangulare, lig. coronarium i lig. hepatogastricum. Ukoliko se sa levom jetrom ne uklanja i caudatus, ligira se i ligamentum venosum Arantii uz samu levu hepatičnu venu, čime se omogućava pristup veni u slučaju krvarenja. U slučaju da resekcija uključuje i S1, oslobodimo caudatus s leva na desno. Kod resekcije leve jetre prezervira se medijalna hepatična vena i resekcionni plan ide uz njenu levu stranu. Pomoću IOUZ mogu se otkriti neke značajne anatomske varijacije; varijacije u grananju portnih grana – nastanak desne anteriorne sekcijske grane iz leve porte (u 3 % slučajeva), važno je prepoznati i jaku vensku granu iz S8, koja je direktna pritoka MHV (u oko 80% slučajev).^{25,59,65} Kod prve anomalije mora se veoma obazrivo preparirati u hilusu jetre kako bi se sačuvala anteriorna sekcijaska grana, te distalno od mesta njenog odvajanja resekira se leva grana portne vene, ili se koristi ekstraglisonski pristup ako to dozvoljava dovoljna udaljenost patološkog procesa od pedikla. Kada postoji jaka vena iz S8 koja ulazi u medijalnu hepatičnu venu, a koja zbog lokalizacije patološke promene mora biti uključena u resekciju, može se očekivati zastoj u velikom delu osmog segmenta posle resekcije i intenzivno krvarenje na resekcionoj površini.^{25,59,65} Stoga je važno, da se određeno vreme tamponira resecirani deo jetre. Ako to nije dovoljno potrebno je dodatno resecirati deo S8 ukoliko preostali deo jetre ima adekvatnu funkcionalnu rezervu. U suprotnom, mora se učiniti interpozicija venskog grafta između vene iz S8 i donje šuplje vene. Prilikom resekcije dela jetre kod živog davaoca to je jedina opcija da bi se očuvala drenaža tog dela jetre. Bilijarne anatomske varijacije su takođe značajne i treba ih imati u vidu prilikom izvođenja leve hepatektomije: najkompleksnija je, kada desni sekcijski žučni vod iz anteriorne ili posteriorne sekcije prelazi na levu stranu i direktno se uliva u levi hepatični vod (tzv. anonimus vod). U takvoj anatomskej situaciji, klasičnom hilarnom disekcijom i presecanjem struktura, pre nego što tačno odredimo koje su i odakle dolaze, može se učiniti značajna šteta. Zbog presecanja i ligiranja sekcijskog žučnog voda može nastati biliogena atrofija dela desne jetre sa svim konsektivnim komplikacijama koje prate takvo stanje.^{25,59,65} Moguća posledice ove lezije je i curenje žuči sa resekcionne površine, stvaranje biloma, ili razvoj holaskosa u postoperativnom toku.^{25,59,65}

Leva proširena hemihepatektomija, leva trisekcionektomija

Prava proširena hepatektomija u anatomskom smislu podrazumeva resekciju leve polovine jetre i desne anteriorne sekcije i tada je možemo nazvati leva trisekcionektomija (Slika 34).^{25,59,65,71-73} Pristup je klasičan rez po Makuuchi-ju. Može se tunelirati slobodan prostor između jetre i vene kave i primeniti *hanging* manevar, mada ponekad, patološki proces koji se nalazi na granici leve i desne jetre to otežava. Jako je važno pomoću IOUZ odrediti na koji način se grana desna hepatična vena i tome prilagoditi resekciju.^{25,59,65,71} Transekcija ide uz grane i stablo desne vene, pažljivo. Ako dođe do ozbiljnog krvarenja prvo se sa toplim gazama i kompresijom pokušava sanirati krvarenje, ali najčešće se mora suturirati defekt venskog zida finim vaskularnim šavovima. Kada se završi resekcija, na resekcionu površinu, stavljaju se najpre tople komprese, a onda se dodatnim šavovima i, dobrom sprej koagulacijom uspostavi definitivna hemostaza.^{25,59,65,71} Hemostatska topikalna sredstva i omentum su dobrodošli na površini, a drenaža nije uvek potrebna.^{25,59,65,71,72}

Desna hemihepatektomija S5-S8

To je klasična resekcija jetre koja podrazumeva uklanjanje segmenata desne polovine jetre (Slika 34). Sve više se upotrebljava i kod hilarnog holangiokarcinoma, gde se uz resekciju holedoha i skeletonizaciju HD ligamenta sa odstranjenjem tumora, učini desna hemihepatektomija. Vezano za izvođenje desne hemihepatektomije, razvijena su tri tehnička principa resekcije jetre.^{25,59,65} Operativna tehnika koju je inaugurisao Lortat-Jacob podrazumeva inicijalnu hilarnu disekciju, diferencijaciju i zbrinjavanje struktura portne trijade za desnu polovinu jetre kao i pripremu za kontrolu vene kave ispod dijafragme i iznad bubrežnih vena.^{25,59,65} Potom sledi transekcija parenhima. Tehnika po Tot That Tung-u propagira brzu inicijalnu transekciju parenhima jetre, bez preliminarnog zbrinjavanja elemenata u hilusu, ali uz okluziju HD ligamenta.^{25,59,65} Strukture portne trijade zbrinjavaju se na kraju transekcije, u dubini parenhima jetre, kao i desna hepatična vena.^{25,59,65} Bismuth uvodi kompromis između prethodno navedenih tehnika: prvo sledi selektivna vaskularna kontrola elemenata za desnu jetru, potom transekcija parenhima kroz demarkirani deo, i konačno diferencijacija i presecanje struktura za deo jetre koji se uklanja resekcijom.^{25,59,65} Posle incizije kapsule, jednom od transekcionih tehnika

preparišemo u dubinu jetre, kako bi izolovali i zbrinuli željeni Glison-ov pedikl. Prilikom resekcije prezervira se srednja hepatična vena na resekcionoj površini leve jetre.^{25,59,65} Čuvajući integritet glavnog venskog stabla, pažljivo se ligiraju grane, koje se iz desne jetre ulivaju u srednju hepatičnu venu. Posle uklanjanja resekcionog preparata i zbrinjavanja resekcione površine, poželjno je fiksirati lig. teres sa delom falciformnog ligamenta na trbušnom zidu. Naime, nakon resekcije može doći do pomeranja leve polovine jetre u desni subfrenijum sa konsektivnom torkvacijom (*kinking*) donje šuplje vene ili pak zajedničkog venskog stabla, čime se prekida venski priliv u desno srce, i nastaje opasna venska kongestija u preostalom delu jetre.^{25,59,65} Ova komplikacija se može brzo nakon operacije manifestovati krvarenjem sa resekcione površine ili uzrokovati vaskularni poremećaj koji dovodi do srčanog zastoja i iznenadnog smrtnog ishoda.^{25,59,65}

Desna proširena hepatektomija, desna trisekcionektomija

Najveći problem ove resekcije predstavlja činjenica o tome da li preostaje dovoljno zdravog funkcionalnog parenhima jetre, jer nakon uklanjanja većeg dela, ostaje samo leva lateralna sekcija, odnosno segmenti S2 i S3 i, fakultativno, S1, a to je često manje od 30% volumena jetre.^{25,59,65} Tehnički, resekcija segmenata S5 - S8 i S4 predstavlja veliki zahvat, koji se uspešno može izvesti i sa relativno malom resekcionom površinom (Slika 34).⁷⁴ Resekciju nazivamo i desna trisekcionektomija, mada proširenom desnom hepatektomijom možemo nazvati i resekciju desne jetre proširenu u S4 različitog stepena ekstenzivnosti, ali uvek sa resekcijom medijalne hepatične vene. Plan resekcije kod desne trisekcionektomije ide malo udesno od lig. falciforme preko S4, kao i uz desnu stranu umbilikalne fisure.^{25,59,65,74} Zahvat traži kompletnu mobilizaciju jetre. Ukoliko postoji i umbilikalna vena, nju treba zajedno sa levom hepatičnom venom sačuvati. Kao što je već pomenuto, najveći problem kod ovog tipa resekcije predstavlja posledična hepatična insuficijencija zbog nedovoljnog funkcionalnog volumena preostale jetre. Zbog toga ova resekcija zahteva adekvatnu preoperativnu funkcionalnu procenu, kao i dobar postoperativni monitoring i terapiju. Kod bilateralnih kolorektalnih metastaza u jetri postoji strategija hirurškog rešavanja problema i uklanjanja svih promena izvođenjem operacije u dva akta, ALPPS (*Associating liver partition and portal vein ligation for*

staged hepatectomy), ALTPS (*Associating liver tourniquet and right portal vein occlusion for staged hepatectomy*), kao i kombinacija hirurgije i angioembolizacije.⁷⁵⁻⁷⁸ Prilikom prve operacije isprepariše se i ligira desna portna grana. Ligatura desne vene porte uzrokuje atrofiju desne jetre i kompenzatorni porast volumena leve jetre, do čega dolazi usled preusmeravanja portne cirkulacije u levu polovinu jetre. Prilikom druge operacije učini se proširena resekcija desne jetre, obično bez većih problema, jer se desna jetra za to vreme smanjila, dok je istovremeno zbog kompenzatorne hipertrofije leve jetre omogućen adekvatan funkcionalni volumen rezidualne jetre bez rizika za nastanak postoperativne insuficijencije jetre.⁷⁵⁻⁷⁷

Medijalna resekcija jetre (Mesohepatektomija, S4,5,8)

McBride i Wallace, 1972. godine, inaugurisali su centralnu resekciju jetre, koja obuhvata uklanjanje segmenata S4a, S4b, S5 i S8, odnosno leve medijalne sekcije i anteriorne desno, kao logičnu alternativu proširenoj hepatektomiji u tretmanu centralno lokalizovanih tumora (Slika 34).^{73,79,80} Nagino i Nimura uvode concept mesohepatektomije sa uklanjanjem segmenta S1 i sa visokom rekonstrukcijom žučnih vodova pomoću izolovane jejunalne vijuge u tretmanu hilarnog holangiokarcinoma.⁸¹ U odnosu na proširene resekcije jetre, mesohepatektomija omogućava očuvanje rezidualnog funkcionalnog volumena jetre.^{73,79-82} Leva granica resekcije pruža se uz falciformni ligament na oko pet milimetra udesno, a desna u projekciji desne hepatične vene (desna sagitalna fisura). Neophodna je i „outflow“ kontrola tako, da se posle mobilizacije jetre disecira i zauzda gornja desna hepatična vena i zajedničko vensko stablo, odnosno medijalna vena. Prilikom ovog tipa resekcije podvezuje se medijalna hepatična vena, a prezervira desna, leva i umbilikalna vena, ukoliko je prisutna.^{73,79-82} Resekciona površina je velika i zahteva brižljivu hemo i biliostazu. Ssmisleno je na ovu ranjavu površinu plasirati režanj omentuma ili je prekriti fibrinskim lepkom ili nekim od dostupnih lokalnih henostatika. Na desnoj resekcionoj površini postoji intaktna desna hepatična vena, hilarni plato i strukture za desnu posteriornu sekciju. U dubini resekciono površine nalaze se S1 i desna parakavalna regija.

1.5.5 NEANATOMSKI OPERATIVNI ZAHVATI

Neanatomske operacije imaju svoje indikacije kod pojedinih benignih lezija, a nekada i metastaza. Prilikom izvođenja neanatomskih resekcionih zahvata potrebno je primeniti IOUZ, vaskularnu kontrolu i okluziju a svakako i adekvatnu mobilizaciju jetre. Najvažnije je da se prilikom ove resekcije ne povrede vaskularne strukture i žučni vodovi dotične ali i susedne anatomske regije. Moguće komplikacije neanatomskih operacija mogu biti krvarenje, ivične nekroze, lokalni venski zastoj, curenje žuči, nastanak biloma, hematoma i apscesa u predelu resekcije.

Metastazektomije

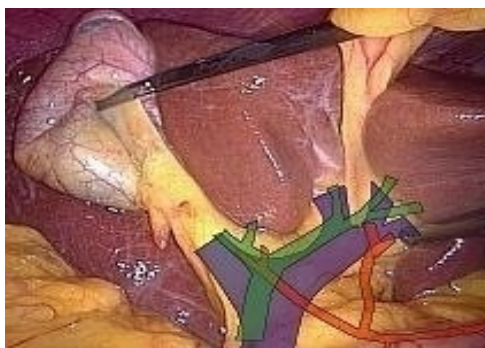
Kod metastaze kolorektalnog karcinoma metastazektomija je korisna kako bi se očuvalo dovoljno jetrenog parenhima.^{83,84} Metastazektomija se može izvesti tako da u stvari predstavlja subsegmenektomiju: nakon utvrđivanja tačne anatomske lokalizacije i odnosa pomoću IOUZ pregleda, metastazektomiju prilagođavamo aktuelnoj anatomskej situaciji, ali pri tome uvek vodimo računa o dovoljnoj sigurnosnoj granice oko metstaze (0,5–1 cm).^{83,84} Najveći problem predstavljaju metastatske promene uz same hepatične vene, jer se tada teško postiže adekvatna sigurnosna granica. Metastaze neuroendokrinih tumora su često brojne i opravdano je odstraniti ih, po mogućnosti sve, čak i kada se ne može uvek postići adekvatna resekciona margina. Neki autori preporučuju čak enukleacije, računajući na manji maligni potencijal ovih tumora, kao i dobar odgovor na dodatnu terapiju. Svakako dolaze u obzir i ablativne metode destrukcije metastaza (*RFA, Crio, Laser*).

Ivične (*wedge*) resekcije

To su u suštini sve neanatomske resekcije lezija sa većim ili manjim rubom zdravog tkiva. U njih ubrajamo i metastazektomije, pa je pojam ivične resekcije samo širi jer se zahvat primenjuje i kod drugih patoloških stanja, na primer manjih primarnih benignih, a nekada i malignih tumora.⁸⁴ Odluka za takvu resekciju bazirana je na istovetnim principima kao i prilikom izvođenja metastazektomija.

1.6. KLASIČNI EKSTRAHEPATIČNI INTRAFASCIJALNI (HILARNI) PRISTUP

Postoje dve osnovne tehnike „inflow“ vaskularne kontrole: klasičan-ekstrahepatični intrafascijalni pristup i alternativni ektrafascijalni pristup, koji je nazvan „glisonski“, odnosno „ekstra-glisonski“ pristup.^{1,25,40,59}



Slika 35. Tehnike „inflow“ vaskularne kontrole. 35a. Ekstrahepatična bifurkacija glavnog Glisson-ovog pedikla u predelu hilusa jetre.

Glisson je 1645. godine opisao kapsulu vezivnog tkiva koja obavija parenhim jetre.² Valoeus je opisao identičnu vezivnu strukturu koja obuhvata strukture hilusa jetre 1640. godine.² Glisson-ova kapsula se skuplja oko elemenata hepatične trijade na mestu njihovog ulaska u tkivo jetre, odnosno u predelu hilusa; žučni vod, hepatična arterija i portna vena okruženi su fibroznim Glisson-ovim omotačem (Slika 35.a).²⁵ Svaki hepatični pedikl koji ulazi u parenhim jetre obavijen je sopstvenim omotačem koji ga prati sve do nivoa sinusoida.² Klasični hilarni pristup su prvi primenili Lortat-Jacob i Robert prilikom desne hepatektomije.⁸⁵ Vaskularne i bilijarne strukture portne trijade se ekstraheptično diseciraju i izoluju u hilusu (Slika 35.a). Nakon toga svaka struktura se posebno preseca i zbrinjava. Operator mora da prepozna varijacije i greške u identifikovanju elemenata koliko god je to moguće. U Glisson-ovom omotaču, grana portne vene je okružena rastresitim tkivom, što njenu disekciju čini relativno lakom. Sa druge strane, nakupljanje fibroznog tkiva oko žučnog voda i hepatične arterije je značajnije, te je s toga i disekcija ovih struktura znatno delikatnija u okviru omotača. Postoji mnogo varijacija koje čine disekciju pojedinačnih struktura unutar jetre teškom, čak i rizičnom.

1.7.1. SUPRAHILARNI EKSTRAHEPATIČNI EKSTRAFASCIJALNI PRISTUP

Kod ovog pristupa hepatični pedikl se disecira suprahilarno izvan parenhima jetre (ekstrahepatično) u celini (*en masse*).^{24, 86-88} Spuštanje hilarnog platoa, koje započinje zasecajem Glisson-ove kapsule na spoju između lobusa kvadratusa (S4b) i hilusa jetre u relativno avaskularnom sloju, omogućava ekstrahepatičnu disekciju i izolovanje Glisson-ovih ovojnica za levu i desnu polovinu jetre. Couinaud je primenio ovaj ektrafascijalni pristup kod leve hepatektomije. Takasaki je proceduru unapredio koristeći je za obostrane resekcione zahvate na jetri.^{86,87} Pristup je nazvao Metod transekcije Glisson-ovog pedikla (*Glissonean pedicle transection method*), istovremeno uvodeći i nove pojmove i podele u anatomiju jetre (Slika 35.b).⁸⁶⁻⁸⁸ Tehnika resekcije jetre je bazirana na originalnom konceptu anatomske podele jetre na tri segmenta (desni, srednji, levi), distribuciji portnih grana (*primarne, sekundarne, tercijarne*), kao i definisanju osnovne anatomske jedinice jetre (Slika 35.b).⁸⁶⁻⁸⁸ Ipak, postoji bliska korelacija između Couinaud-ove i Takasaki-eve anatomije, posebno ako se uzme u obzir činjenica da je desna portna grana ponekad kratka ili da izostaje, tako da praktično u nivou konfluensa postoji „trifurkacija“ (anteriorna, posteriorna i leva grana). Na osnovu ove činjenice može se reći da je portna cirkulacija praktično distribuirana u tri dela jetre: desni posteriorni sektor, desni anteriorni sektor i leva jetra prema Couinaud-u; desni segment, medijalni segment i levi segment prema Takasaki-ju.²⁵ Takasaki-jeva tehnika započinje zasecanjem kapsule jetre i peritoneuma duž gornje margine primarne grane Glisson-ovog pedikla, odnosno između baze lobusa kvadratusa (S4b) i hilarnog platoa, ulazi se u prostor vezivnog tkiva koji predstavlja klivaž za dalju disekciju.⁸⁶⁻⁸⁸ Veoma je važno ostati u ovom „virtuelnom“ sloju između Glisson-ove ovojnice i parenhima jetre kako bi se izbeglo krvarenje i kako bi operativno polje ostalo suvo. Segmentne grane Glisson-ovog stabla (*desna, medijalna, leva*), moguće je izolovati i zauzdati na ovom nivou bez otvaranja jetre, odnosno disekcije njenog parenhima. Druga prednost suprahilarne-ektrafascijane „inflow“ kontrole odnosi se na mogućnost relativno jednostavne selektivne vaskularne kontrole nad delom jetre koji treba ukloniti resekcijom.

1.7.2. SUPRAHILARNI INTRAHEPATIČNI EKSTRAFASCIJALNI PRISTUP

Ovaj pristup zahteva transekciju odgovarajućeg dela jetre sa prednje ili zadnje strane, kako bi se pristupilo odgovarajućem pediklu unutar samog parenhima jetre. Shodno tome, razlikuju se prednji (*anteriorni*) ili zadnji (*posterorni*) intrahepatični pristup.^{25,89-92}

PREDNJI (ANTERIORNI) TRANSFISURALNI PRISTUP

Relativno avaskularni planovi unutar jetrenog parenhima, odnosno fisure jetre (*glavna, desna lateralna, leva lateralna-umbilikalna*) praktično predstavljaju „vrata” jetre, sa njene prednje strane, preko kojih je omogućen pristup odgovarajućem intrahepatičnom delu Glisson-ovog pedikla, kao i njegova potpuna ekspozicija. Ove anatomske principe je izneo Couinaud, a u hirurškoj praksi ih je razvio Ton That Tung.^{25,89} Esencijalni detalji ovog pristupa su sledeći: strukture hepatičnog pedikla se ne diseciraju odvojeno; uspostavlja se digitalna ili instrumentalna kontrola nad hepatoduodenalnim ligamentom i nakon ishemične pripreme (*ischaemic preconditioning*) u uslovima intermitentne “inflow” okluzije (*Pringle-ov manevar*) započinje sa resekcijom; interval klemovanja iznosi 15-20 minuta, sa periodom popuštanja okluzije u trajanju 5-10 minuta, ako se radi o jetri koja nije cirotična.^{25,89} U suprotnom, trajanje *clamping-a* ne bi trebalo da bude duže od 10 minuta. Resekcija započinje incizijom u projekciji jedne od pomenutih fisura, a zatim se nastavlja brzom transekcijom parenhima u pravcu vene kave.⁸⁹ Cilj je disecirati i uspostaviti kontrolu nad Glisson-ovim pediklom u što ranijoj fazi resekcije. Klemovanje desnog hepatičnog pedikla ili jedne od njegovih sekcijskih grana (*anteriorna, posteriorna*) rezultira ishemičnom demarkacijom jetre i jasnom projekcijom glavne ili desne lateralne fisure jetre. Rana vaskularna kontrola pedikla ujedno omogućava jasnu identifikaciju relativno avaskularnog plana resekcije, čime se značajno smanjuje krvarenje i skraćuje vreme transekcije.²⁵ Ovaj postupak takođe omogućava primenu selektivne vaskularne okluzije u daljem toku operativnog zahvata, čime se izbegava ishemija ostalih delova jetre. Transekcija izolovanog Glisson-ovog pedikla se najčešće izvodi na kraju resekcije, ali je moguće obaviti je i na samom početku zahvata, neposredno nakon disekcije. Pedikl sa svim elementima portne trijade se zbrinjava „en

masse“ šav-ligaturom, produžnim šavom ili vaskularnim staplerom (*linearni ili endo GIA*), uz bočnu trakciju vaskularnom trakom kako bi se izbegla lezija kontralateralnih bilio-vaskularnih struktura.²⁵

Lai je potvrdio prednosti anteriornog pristupa u resekcijama velikih tumora jetre, naročito u slučajevima hepatocelularnog karcinoma (HCC).⁹⁰ Izostanak mobilizacije i rotacije jetre kod korišćenja ovog pristupa ima mnogo prednosti. Time se može izbeći diseminacija tumora, kao i kompresija ostatka jetre. Ovaj pristup je olakšan ukoliko se primeni i Belghiti-ev “*hanging manevar*“ kojim se olakšava i kontroliše transekcija, kao i krvarenje u dubljim posteriornim delovima jetre.³⁹ Sam postupak podrazumeva podizanje jetre trakom koja je provučena između desne i medijalne hepatične vene, a zatim između prednje površine VCI i lobusa caudatusa (S1,S9).

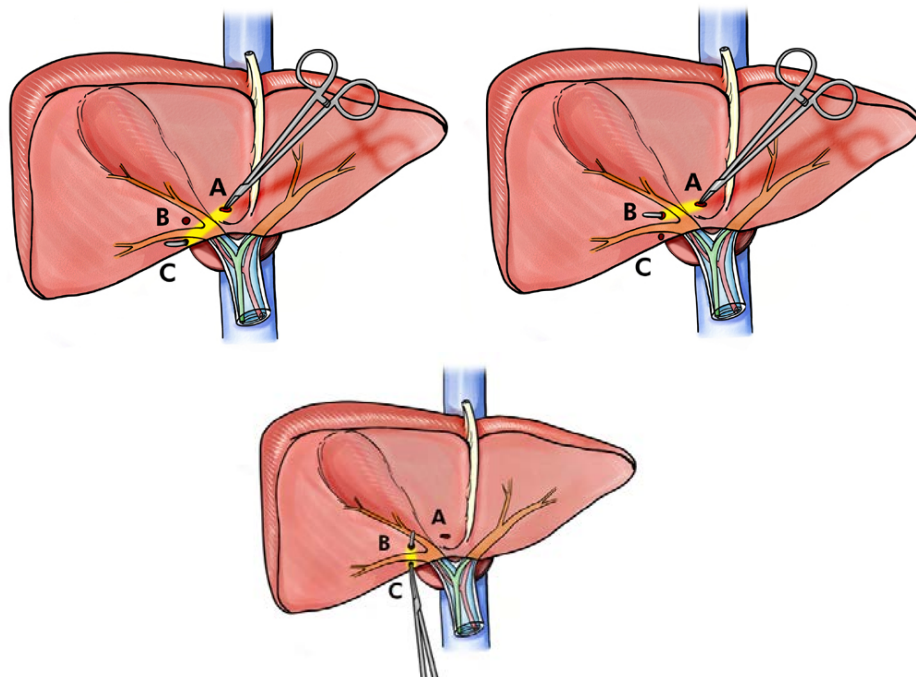
ZADNJI (POSTERIORNI) INTRAHEPATIČNI PRISTUP

Alternativni metod „inflow“ kontrole označen kao glisonski (ekstra-glisonski) pristup prikazan je u pionirskim radovima Galperin-a i Launois-a.⁹¹ Suština tehnike podrazumeva disekciju portnog pedikla u celini sa Glisson-ovom fibroznom ovojnicom, pristupom sa donje strane jetre, kroz hepatotomije izvedene na odgovarajućim pristupnim mestima.

Galperin i Karagiulian, 1989.godine objavljuju tehniku transhepatične digitalne ekspoziције hepatičnog pedikla u izvođenju anatomskih resekcija jetre.⁹¹ Tehniku karakteriše brz intrahepatični pristup pediklu odgovarajućeg dela jetre koji treba ukloniti resekcijom. Ideja je jednostavna i bazirana na sledećim činjenicama: glavni i sektorski hepatični pedikli nalaze se unutar parenhima jetre udaljeni 2-2,5 cm od donje površine jetre; prisutna je odgovarajuća topografska projekcija pomenutih struktura na samoj površini jetre. Launois i Jamieson, 1992. godine prezentuju *posteriorni intrahepatični pristup* kroz *dorzalnu fusuru* jetre, koji praktično kombinuje i koristi određene prednosti intrafascijalnog (ekstrahepatičnog) i prednjeg intrahepatičnog pristupa.¹¹ Na ovaj način, inicijalno se postiže kontrola odgovarajućeg portalnog pedikla, a samim tim i rana ishemička demarkacija dela jetre, kao i jasna delineacija resekcionog plana, što je od značaja za redukciju gubitka krvi prilikom izvođenja hepatektomija ili manjih resekcija jetre. Kako je već navedeno, ovaj pristup koristi dorzalnu fisuru (ravan koja se proteže od

zadnje ivice hilusa jetre do ušća hepaticnih vena u VCI), odnosno „virtuelni klivaž“ između segmenata S4 i S1 levo, kao i između segmenata S8 i S9 sa desne strane (Couinaud).

Machado 2003. godine modifikuje posteriorni intrahepatični pristup standardizujući originalnu operativnu tehniku zasnovanu na preciznom anatomskom pristupu i izolovanju glavnih i segmentnih Glisson-ovih ovojnica za levu i desnu jetru.⁹² Ovo se može postići veoma brzo i sigurno, koristeći minimalne incizije - hepatotomije (3-4mm) na anatomski određenim mestima na donjoj površini jetre (Slika 35.c). Machado-ov pristup izbegava potencijalno rizičnu transekciju procesusa kaudatusa i retrohilarnog dela jetre, kao i digitalnu izolaciju intrahepatičnih struktura.⁹² S obzirom na veličinu incizije koja praktično odgovara vrhu instrumenta disekcija je olakšana i sa znatno manjim gubitkom krvi, naročito kada se izvodi na cirotično izmenjenoj jerti. Takođe, prema Machado-voj oceni, procedura ne zahteva primenu vaskularne okluzije hepatoduodenalnog ligamenta.⁹² Kada je reč o segmentno orijentisanim resekcijama jetre, ovaj pristup omogućava veoma brzu anatomsku delineaciju svakog individualnog segmenta jetre, kao i njegovo adekvatno uklanjanje u celini.



Slika 35. Tehnike „inflow“ vaskularne kontrole. 35. c. Machado-ov posteriorni intrahepatični pristup.⁹²

1.8. POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE RESEKCIJE JETRE

Morbiditet nakon resekcija jetre je još uvek visok i doseže stopu od 20 – 40%.⁹³⁻¹⁰¹ Komplikacije mogu biti opšteg i specifičnog karaktera. Prepoznavanje i rešavanje komplikacija u principu je identično kao i kod ostalih abdominalnih operacija.

1.8.1. OPŠTE POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE RESEKCIJE JETRE

KRVARENJE

Krvarenje nesumnjivo predstavlja jedan od najvažnijih faktora koji determinišu mortalitet i morbiditet prilikom izvođenja resekcija jetre.⁹⁷ Krvarenje je komplikacija koja može nastupiti već tokom samog operativnog zahvata na jetri, dok je pojava krvarenja nakon operacije najčešće posledica različitih faktora. Ukoliko tokom operacije nije učinjena temeljna i adekvatna hemostaza resekcionih površina, doći će do pojave krvarenja, koje je najčešće venske prirode. Mogući su i drugi uzroci, kao što je pad ligature ili klipsa. Krvarenje može nastati i kasnije, kao posledica pozne demarkacije koagulacione nekroze nastale nakon prekomerne upotrebe elektrokoagulacije ili radiofrekventne energije, u cilju primarne hemostaze. Nakon resekcionih zahvata na jetri moguća su krvarenja u drugim delovima trbušne duplje, naročito posle adheziolize ili okluzije hepatoduodenalnog ligamenta. Kod bolesnika sa cirozom jetre iz brojnih razloga mogućnost krvarenja je značajno veća, pre svega zbog rasprostranjenih veno-venskih anastomoza ili sa resekcionih površina izmenjene jetre, kao i zbog, uopšte, poremećenih faktora koagulacije. Krvarenje se obično manifestuje sekrecijom krvi na dren, ali ako je dren zapušen koagulumom ili ukoliko nije ni plasiran, na krvarenje nas upozorava tahikardija, pad koncentracije hemoglobina i/ili hematokrita, a prilikom većeg krvarenja i pojava hemodinamske nestabilnosti pacijenta. Nakupljanje krvi u abdomenu možemo

dosta brzo i sigurno otkriti upotrebom UZ. Ponekad je krvarenje moguće kupirati samo nadoknadom krvi i krvnih derivata, bez potrebe za hirurškom revizijom hemostaze; u preostalim slučajevima najčešće je indikovana re-intervencija.

STRES ULKUS

Danas je aktuelna preventivna upotreba blokatora protonske pumpe ili H2 blokatora, a posebno kod pacijenata sa cirozom jetre i kod pacijenata sa pre-egzistirajućom ulkusnom anamnezom. Inicijalni tretman ovih krvarenja podrazumeva endoskopsku hemostazu, pored medikamentozne terapije, što je, u najvećem broju slučajeva, uspešno. U težim slučajevima, pristupa se hirurškom tretmanu takvog pacijenta.

POSTOPERATIVNA INFEKCIJA RANE

Postoperativne infekcije rane su danas, uz adekvatnu preoperativnu antibiotsku profilaksu, dobru pripremu operativnog polja i korektnu hiruršku tehniku, relativno retke. Ranu je potrebno što pre otvoriti i obraditi prema principima asepse i antiseptice. Veoma je važno pravovremeno prepoznati eventualni prodor infekcije u operativnu ranu koji se propagira iz abdominalne duplje, odnosno posumnjati na: bilijarnu fistulu ili bilijarni peritonitis, dehiscenciju creva prilikom sinhronih operativnih procedura na digestivnom traktu, dehiscenciju biliodigestivne anastomoze, jatrogene povrede creva. Pri pojavi značajnijeg septičnog fokusa u operativnoj rani potrebno je uraditi UZ pregled trbuha a po potrebi i CT abdomena. U određenim situacijama, ukoliko se otkrije intra-abdominalna kolekcija, najbolje je izvesti CT-om vođenu punkciju kolekcije, a ukoliko to nije moguće, treba izvesti punkciju pod kontrolom UZ; nakon toga sledi plasiranje drenažnog katetera (*pig tail*).

APSCES

Nastanak apscesa nakon resekcije jetre možemo da ubrojimo i u specifične komplikacije. Kada posle resekcije dolazi do nakupljanja kolekcije krvi i žuči sa resekcione površine, stvaraju se uslovi za nastanak infekcije i formiranje apscesa. Do razvoja infekcije takvog hematoma, odnosno kolekcije tečnosti, obično dolazi putem bakterijske translokacije iz digestivnog trakta. Infekcija može nastupiti i kao posledica

ascendentne, egzogene propagacije bakterija preko drena, ukoliko on ne funkcioniše ili je zapušten koagulomom ali i u slučajevima kada dren nije pravovremeno odstranjen. Razvoj apscesa prate sistemski znaci infekcije, praćeni poremećajem opšteg stanja, groznicom, drhtavicom, povišenom temperaturom, znojenjem, leukocitozom, povišenim vrednostima C-reaktivnog proteina (CRP) i prokalcitonina (PCT), povremeno sa trombocitozom, trombocitopenijom ili anemijom. Apsces otkrivamo UZ ili CT dijagnostikom, nakon koje odmah, sledi perkutana drenaža sa evakuacijom toksično-nekrotičnog sadržaja, uz mikrobiološku identifikaciju uzročnika infekcije i utvrđivanje antibiograma; postupak se završava plasiranjem jednog ili po potrebi dva drenažna katetera. Ukoliko perkutana drenaža nije dovoljno efikasna usled kompleksne lokalizacije apscesa i gustog sadržaja, moramo pristupiti hirurškoj evakuaciji i drenaži. Zbog masivne resorpcije i sistemske propagacije bakterija u cirkulaciju iz apscesa, kroz brojne limfne otvore u predelu desne hemidijafra gme i subfrenijuma, kao i usled neadekvatnog i zakasnelog lećenja, apsces može rezultirati pojavom sistemske infekcije organizma, odnosno sepsom.

SEPSA

Sepsa može nastati i kao posledica perforacije šupljeg abdominalnog organa nakon resekcije jetre ili dehiscencije anastomoze kod sinhronih resekcija kolona i/ili rektuma ili bili digestivnih anastomoza. Uzroci nastanka postoperativne sepse mogu biti i pneumonija, septični tromboflebitis, infekcije urinarnog trakta i centralnog venskog katetera (CVK). Kriterijumi za postavljanje dijagnoze sepse su dva od sledećih kriterijuma: prisustvo septičnog fokusa, tahikardija iznad 90 otkucaja/min, telesna temperatura iznad 38°C ili ispod 36°C, tahipnea > 20 respiracija/min ili parcijalni pritisak ugljen-dioksida ispod 4,3 kPa (32 mm Hg) kao i broj leukocita koji je manji od 4000 /mm³ ili veći od 12 000 /mm³, uz procenat nezrelih formi neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici koji je veći od 10%.⁹⁸ Lećenje podrazumeva sanaciju septičnog fokusa, kauzalno lećenje hirurškom intervencijom uz adekvatnu antibiotsku terapiju i dodatnu intenzivnu terapiju, potporu cirkulaciji, srcu, respiratornom sistemu ili bubrezima.

TROMBOEMBOLIJSKE KOMPLIKACIJE

Tromboembolijske komplikacije posle resekcije jetre su, zahvaljujući rutinskoj profilaksi niskomolekularnim heparinom, danas retke. Ipak, posle svake operacije može doći do nastanka plućne embolije različitog stepena težine. Iznenadna pojava dispneje, kašlja, bola u grudima, uz pojavu tahiaritmije, a posebno aatrijalne fibrilacije, sa specifičnim promenama u EKG-u i povišenim vrednostima D-dimera, 2–7 dana nakon operativnog zahvata, pobuđuje jasnu sumnju na pojavu ove smrtonosne komplikacije. CT pregled pluća sa kontrastom, predstavlja metodu izbora za postavljanje dijagnoze plućne embolije. Način lečenja zavisi od težine embolije i od vrste resekcije jetre, te je stoga neophodan multidisciplinarni terapijski pristup.

PNEUMONIJE

Postoperativna pneumonija je češća kod starijih osoba ili kod pacijenata sa značajnim komorbidnim faktorima. Zato je veoma bitna rana i intenzivna respiratorna fizioterapija, uz ranu aktivaciju pacijenta iz kreveta nakon operacije kao i adekvatnu nutritivnu potporu. Postoperativna pneumonija je najčešći uzrok smrti nakon resekcije jetre kod starijih pacijenata.

PLEURALNI IZLIV

Do nastanka pleuralnog izliva dolazi skoro uvek kada se pojavi veći hematoma na resekcionoj površini ili veća bilijarna fistula. Pleuralni izliv je česta komplikacija posle resekcije jetre. Često protiče subklinički; simptomatologija je vezana za probleme prilikom disanja. Izliv nastaje pre svega zbog iritacije hemidijafragme tokom operacije, manipulacije prilikom mobilizacije jetre, usled neprepoznate povrede hemidijafragme i neadekvatne ili dugotrajne drenaže subfrenijuma. U tom slučaju radi se o tzv. simpatičkom pleuralnom izlivu, koji treba evakuisati ukoliko je veliki ili stvara subjektivne smetnje.

1.8.2. SPECIFIČNE POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE RESEKCIJE JETRE

BILOM

Bilom predstavlja kolekciju žuči i jednu od najčešćih specifičnih komplikacija posle resekcije jetre.^{99,100} Iz manjih vodova koji su zbrinuti elektrokauterom, harmoničkim skalpelom ili ligašurum, odnosno koji su zapravo okludirani termičkom povredom, može kroz nekoliko dana nastupiti manje isticanje žuči. To se uglavnom dešava kada nastupi demarkacija nekroze. Okolni peritoneum usled reaktivnog zapaljenja posle operacije, a ponekad i zbog iritacije drenovima, gubi sposobnost resorpcije tečnosti, posebno žuči, i tako nastaje kolekcija koja može dodatno da se inficira. Primena fibrinskog lepka ili lokalnih hemostatika na ranjavu resekcionu površinu, može smanjiti pojavu biloma.⁹⁹ Bilom često može da bude asimptomatski. Otkrivaju se pri kontrolnom UZ pregledu, kada se na mestu resekcije nađe kolekcija tečnosti bez prisustva mehurića gasa, ili znakova inflamatornog procesa u okolini.⁹⁹

Inficirani bilom je simptomatski, sa odlikama apscesa.^{99,100} Do infekcije dolazi usled bakterijske translokacije iz digestivnog trakta, te je zbog toga veoma važno započeti sa ranom enteralnom ishranom, da bi se očuvao integritet mukozne membrane creva, kao i normalna crevna flora. Bilomi se najčešće uspešno rešavaju perkutanom drenažom pod kontrolom CT-a ili UZ-a.^{99,100}

BILIJARNA FISTULA

Curenje žuči, najčešće se prikazuje kao sekrecija žuči na dren; ukoliko nije veća od 100 ml na dan, uglavnom brzo prestaje. Neretko je malo curenje sa resekcionom površine, koje se čak i ne prikazuje preko drene, uzrok za nastanak biloma, a nekada i apscesa. Kod postoperativnog isticanja žuči iz žučnih vodova, ako je dren adekvatno postavljen, biće prisutna sekrecija žuči na dren. O bilijarnoj fistuli (“*leaking*”) govorimo kada je na dren ili laparotomijsku inciziju prisutna sekrecija žuči veća od 200 ml.^{99,100} Ukoliko dren nije plasiran ili je postavljen nepravilno doći će do izlivanja žuči u slobodnu trbušnu šupljinu, koja je u početku bez izražene simptomatologije, gotovo asimptomatska. Žuč je inicijalno sterilna, ali brzo dolazi do njene bakterijske kontaminacije i razvoja bilijarnog

peritonitisa.^{99,100} U uznapredovalom bilijarnom peritonitisu, pacijent je meteorističan, dolazi do pareze creva, ima mučninu, povremeno povraća. Kod postojanja bilijarne fistule prvo treba uraditi UZ abdomena, a nakon toga i endoskopsku retrogradnu holangiopankreatografiju (ERCP), uz papilotomiju, izdašnu lokalnu drenažu ili plasiranje stenta. Ukoliko na ovaj način, nije moguće rešiti problem fistule, neophodno je hirurški reintervenirati. Postojanje nekontrolisane bilijarne fistule sa razlivanjem žuči u trbušnu duplju i razvojem bilijarnog peritonitisa predstavljaju apsolutnu indikaciju za hiruršku intervenciju.

IKTERUS

Do pojave ikterusa nakon resekcije jetre dolazi iz više razloga, usled početne insuficijencije jetre, nedovoljne funkcionalne rezerve preostalog dela jetre, prisustva kolekcija u predelu hilusa jetre, kod komplikacija bili digestivnih anastomoza, usled holangitisa ili zbog povrede većeg žučnog voda tokom same resekcije.¹⁰⁰

Prolazna posthepatektomijska “nespecifična” hiperbilirubinemija sreće se prvih dana posle operacije, ali se dosta brzo normalizuje bez ikakve terapije. Najčešće ovakvo stanje klinički nije manifestno i obično regredira spontano u roku od 5–7 dana.

Postoperativni ishemični hepatitis je relativno retka komplikacija, koja nastaje kao posledica slabije prokrvljenosti jetre s hipoksijom. Karakteriše ga skok vrednosti transaminaza čak i do 1000 jedinica/l ili više, dok je nivo bilirubina tek neznatno povišen. Javlja se nekoliko dana posle resekcije, i relativno brzo prolazi na ordiniranu konzervativnu terapiju.

Težak postoperativni ikterus najčešće je uslovljen komplikacijama koje nastaju tokom same operacije i uzrokovan je hipotenzijom, hipoksijom, masivnom transfuzijom. Takođe se sreće kod septičnih pacijenata i bolesnika sa hroničnim oštećenjem jetre, kao posledica ishemije tokom operacije, infekcije ili uticaja medikamenata. Karakteristično je da bolesnik ima normalne ili neznatno povećane vrednosti transaminaza, dok su konjugovani bilirubin i alkalna fosfataza veoma povećani. Ikterus obično nastaje prvog ili drugog postoperativnog dana, i traje nedelju dana ili duže.

ASCITES

Nakon velikih hepatektomija dolazi do tranzitorne portne hipertenzije, koja je često udružena sa hipoalbuminemijom i pojavom ascita i obilnom sekrecijom serozne tečnosti na dren.¹⁰⁰ Treba računati na stvaranje ascita i kod onih bolesnika koji imaju preegzistirajuće oštećenje jetre. U slučajevima stvaranja velike količine ascita, treba obratiti pažnju na hidraciju pacijenta i nivo elektrolita u serumu, a pacijent bi, ukoliko je to moguće, trebalo da dobija hranu i tečnost per os. U slučaju da nema drugih komplikacija, dren se može odstraniti ubrzo posle resekcije, bez obzira na povećanu sekreciju i tako omogućiti spontanu peritonealnu resorpciju uz adekvatnu ishranu i aktiviranje bolesnika.

POSTOPERATIVNA INSUFICIJENCIJA JETRE

Kod bolesnika sa hroničnim oštećenjem jetre, kao i/ili pridruženim bolestima, verovatnoća da postoperativno nastupi poremećaj u funkcionisanju jetre, naročito nakon opsežnih resekcija je velika.¹⁰¹ Postoperativna insuficijencija jetre je teška, često fatalna komplikacija. Zato je neophodno sprovesti adekvatnu preoperativnu procenu stanja parenhima i funkcionalne rezerve jetre, kako bi planirana resekcija, odnosno rezidualni volumen ostatka jetre bio suficijentan. I kod, naizgled zdrave jetre, nakon resekcije više od 70% parenhima može doći do pojave insuficijencije, različitog stepena. Ascit nije uvek znak insuficijencije jetre. Naročitu pažnju izaziva pojava žutice oko 5-og dana posle resekcije uz koncentraciju bilirubina iznad 50 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl) i istovremeni pad vrednosti protrombinskog vremena – PT ispod 50% (INR 1,7); to je tzv. trostruki fenomen, odnosno rani znak insuficijencije jetre.¹⁰¹ U takvim situacijama loš prognostički znak, pored pada vrednosti PT-a i porasta bilirubina, predstavljaju i hipoalbuminemija i hipoholesterolemija. U daljem toku progresije bolesti može doći do hiperamonijemije i/ili encefalopatije. Ukoliko je volumen preostale jetre manji od 250ml/m³, to predstavlja loš prognostički znak čak iako se radi o inače zdravoj jetri; zato je neophodno uvažiti procenu preoperativne volumetrije prilikom planiranja resekcije. Lečenje insuficijencije jetre je kompleksno i podrazumeva primenu različitih terapijskih protokola, u poslednje vreme uključuje i dijalizu jetre, a u krajnjem slučaju i transplantaciju jetre.

CILJEVI

Ciljevi studije su:

1. Utvrditi da li primena suprahilarne vaskularne kontrole Glisson-ovog pedikla rezultira kraćim vremenom resekcije jetre i manjim gubitkom krvi tokom resekcije jetre u poređenju sa hilarnom intrafascijalnom disekcijom.
2. Utvrditi izvodljivost i bezbednost resekcija jetre kompariranjem tehnike hilarne disekcije sa tehnikom suprahilarne ektrafascijalne vaskularne kontrole Glisson-ovog pedikla u uslovima intermitentne vaskularne okluzije (IVO), određivanjem postoperativnog morbiditeta i mortaliteta.
3. Odrediti preoperativne i perioperativne prognostičke parametre povezane sa preživljavanjem.
4. Utvrditi funkcionalni kapacitet rezidualne jetre upoređivanjem vrednosti biomarkera jetre (AST, ALT, Albumin, Bilirubin, protrombinsko vreme PT, International normalized ratio INR) u ranom postoperativnom periodu, između bolesnika tretiranih hilarnom disekcijom i onih kod kojih je primenjena suprahilarna ektrafascijalna kontrola Glisson-ovog pedikla.

MATERIJAL I METODE

3.1. SELEKCIJA ISPITANIKA

Anatomske resekcije jetre izvođene su kod pacijenata sa primarnim i sekundarnim tumorima jetre. Svi pacijenti su bili preoperativno ispitani kliničkim, laboratorijskim i radiološkim metodama. Nakon anamenze i kliničkog pregeda, svim pacijentima su urađene kompletne laboratorijske biohemijske analize standardnim metodama na komercijalnim aparatima, određena im je krvna grupa i analiza krvne slike. Pacijentima su naćinjene radiografije pluća i srca, nativni redgenski snimci abdomena i UZ abdomena, potom MSCT abdomena, MRCP i po potrebi NMR, arteriografija i kavografija.

Ultrazvućni pregled trbuha bila je prva dijagnostička radiološka metoda u ovoj studiji. Ehografska struktura jetre omogućila je otkrivanje lezije u jetri i razlikovanje solidnih i cistićnih tumora.

Kompjuterizovana tomografija a posebno multislajсни skener 64 MSCT sa ćetri faze, odlikuje se visokom senzitivnošću u prostornom razgranićavanju i određivanju obima lezija jetre. Moguće je bilo utvrditi da li su lezije ćvrste ili cistićne, dok su se njihove karakteristike u odnosu na kontrast mogle ispitati tokom arterijske, portne i odlođene venske faze. Kod pacijenata s metastatskim lezijama jetre, CT je korišćen i za detektovanje prisustva peritonealnih metastaza, limfadenopatije i drugih udaljenih lezija.

Nuklearna magnetna rezonanaca i MRCP predstavljaju moderne neinvazivne tehnike prikazivanja telesnih struktura bez upotrebe jonizujućeg zraćenja. MRCP je bio nephodan za precizno prikazivanje žućnih puteva. NMR je pružala dodatne informacije od koristi u karakterizaciji tumora, koje nisu bile dostupne prilikom CT ispitivanja.

3.2. TIP STUDIJE

Studija je izvedena kao prospektivno retrospektivna, na Klinici za urgentnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije, u periodu od 01. 01. 2003. godine do 01. 12. 2013. godine. U opisu operativnog zahvata i ekstenzivnosti resekcije upotrebljena je Brizbajnska klasifikacija iz 2000. godine.⁷ Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe, na osnovu dve osnovne tehnike „inflow“ vaskularne kontrole. Studijsku grupu sačinjavali su pacijenti kod kojih se ispitivala izvodljivost i bezbednost tehnike suprahilarne intrahepatične ektrafascijalne vaskularne kontrole posteriornim pristupom na Glisson-ov pedikl. Nakon transekcije jetre, zbrinjavanje Glisson-ovog pedikla u celini sa bilio-vaskularnim strukturama unutar vezivnog omotača („*en masse*“), izvodilo se pomoću šava ili upotrebom staplera. Studijskom grupom bilo je obuhvaćeno 38 pacijenata. U kontrolnoj grupi bila je primenjena tehnika hilarne disekcije pedikla klasičnim intrafascijalnim ekstrahepatičnim pristupom. Kontrolna grupa je obuhvatila 38 pacijenata i formirana je na osnovu istorijskih kontrola mečevanih za starost, pol i prisustvo komorbiditeta.

KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE U STUDIJU:

1. Resekcija \geq susedna segmenta jetre zbog benignih i malignih, primarnih i sekundarnih tumora jetre.
2. Očuvana funkcija jetre (*Childs-Pugh* status A,B), bubrega i kardiovaskularnog sistema.
3. Odsustvo metastaza u udaljenim organima.
4. Pristanak pacijenta.

KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE IZ STUDIJE:

1. Ciroza jetre stadijuma *Childs-Pugh* C.
Procena oštećenja jetre i stepena ciroze, vršila se preoperativno na osnovu :
 - *Childs-Pugh* statusa, koji u proračun uzima vrednosti: bilirurbina, albumina, koagulacionog statusa, prisustva ascita i encefalopatije. Skor klasifikuje težinu ciroze na stadijume A, B i C.²⁸⁻³¹

- MELD skora (*Model for End-Stage Liver Disease*), koji preračunava serumske vrednosti kreatinina, INR-a i bilirubina.²⁸⁻³¹
- 2. Terminalna faza maligne bolesti.
- 3. Trudnoća.
- 4. Odbijanje pacijenta da učestvuje u sudiji.

INSTRUMENTI MERENJA

Instrumenti merenja koji su korišćeni u ovoj studiji bili su razvrstani prema grupama pacijenata i podrazumevali su upitnik, laboratorijske analize i sistematično praćenje pacijenata.

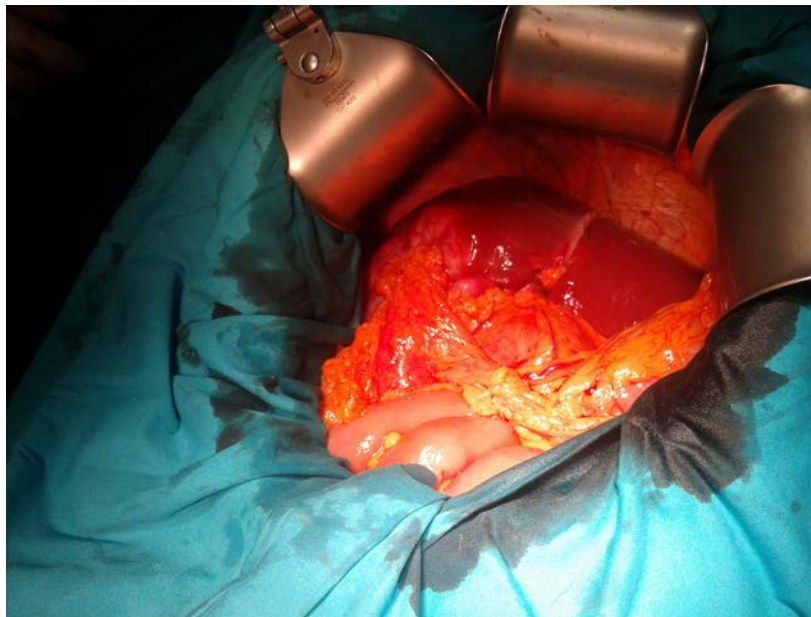
1. UPITNIK

Upitnik je uključivao sledeće podatke:

- a) Demografski podaci (starost, pol),
 - b) Komorbiditeti,
 - c) Perioperativni parametri (dužina operacije, trajanje transekcije, trajanje IVO, intraoperativni gubitak krvi, intraoperativna transfuzija krvi),
 - d) Karakteristike tumora (primarni, sekundarni; na osnovu laboratorijskih tumor markera, nalaza multislajsnog skenera, magnetne holangiopankreatografije, nuklearne magnetne rezonance, patohistološkog izveštaja).
- 2. LABORATORIJSKE ANALIZE:** podrazumevale su praćenje krvne slike i biohemijskih parametra. Vrednosti AST-a, ALT-a, bilirubina, PT-a, INR-a, hemoglobin-a, praćene su u sledećim vremenskim intervalima: preoperativno, a potom prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana.
- 3. PRAĆENJE PACIJENATA** podrazumevalo je registrovanje sledećih događaja: dužinu boravka u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) i dužinu hospitalizacije, pojavu komplikacija prema Clavien-Dindo-voj klasifikaciji hirurških komplikacija iz 2004. godine i smrtni ishod.¹⁰² Praćenje pacijenata kliničkim, laboratorijskim i radiološkim metodama, podrazumevalo je svakodnevni nadzor prvih sedam postoperativnih dana, praćenje morbiditeta i mortaliteta tokom 30 postoperativnih dana, kontrolni pregled nakon 3 meseca i nakon godinu dana.

3.3. HIRURŠKA METODOLOGIJA

Pristup koji je korišćen prilikom izvođenja resekcija jetre bio je standardizovan za sve resekcione procedure. Bio je primenjen operativni pristup u vidu „J” laparotomije koji predstavlja kombinaciju gornje medijalne laparotomije i desne subkostalne, koji je omogućavao dobru ekspoziciju i leve i desne jetre, kao i okolnih struktura (Slika 36).



Slika 36. Operativni pristup koji obezbeđuje ekspoziciju jetre (naš materijal).

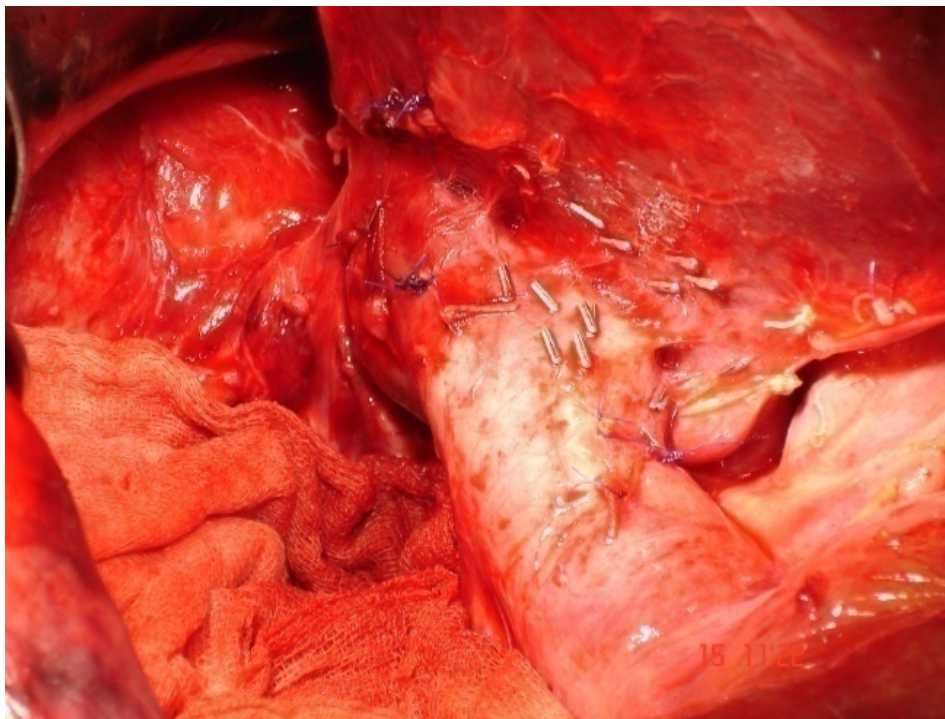
Nakon laparotomije, sledila je pažljiva eksploracija abdomena u celini, sa detaljnom palpacijom jetre i pregled jetre intraoperativnom ultrasonografijom. Potom je sledila mobilizacija dela jetre koji treba ukloniti resekcijom i ekstrahepatična „outflow“ kontrola hepatičnih vena koje smo disecirali i zauzdavali vaskularnim tejpom.

MOBILIZACIJA DESNE JETRE

Kod svih anatomskih resekcija jetre inicijalno je bio presecan i ligiran ligamentum teres i falciformni ligament. Produžavanjem incizije preseca se i početak desnog i levog koronarnog ligamenta a potom razmicanjem nežnog fibroznog tkiva prikazuje se ušće hepatičnih vena i donja šuplja vena neposredno ispod dijafragme. Prostor koji se ukazuje između desne hepatične vene i zajedničkog stabla je *cleavage space* kroz koji se tupo

prepariše i posle presecanja ligamenta donje šuplje vene. Nakon pažljivog preparisanja između ligamenta i donje šuplje vene, aplikuju se dve hvatalice i tek nakon toga preseca se ligament, koji je zbrinjavan šav-ligaturama. Time se oslobađa pristup desnoj hepatici veni i postiže se kontrola nad subdijafragmalnim delom donje šuplje vene.

Desni prednji i zadnji levi koronarni ligament, ograničavaju *areu nudu* koja je bez peritoneuma i prelaz u retroperitonealni prostor. U tom predelu nalazi se desna nadbubrežna žlezda. U predelu aree nude prepariše se donja šuplja vena, desne kratke subhepatične vene, te disecira i preseca ligament donje šuplje vene (Slika 37).



Slika 37. Mobilizacija desne jetre: disecirana donja šuplja vena, ligirane su retrohepatične vene, presečen je ligament vene kave (naš materijal).

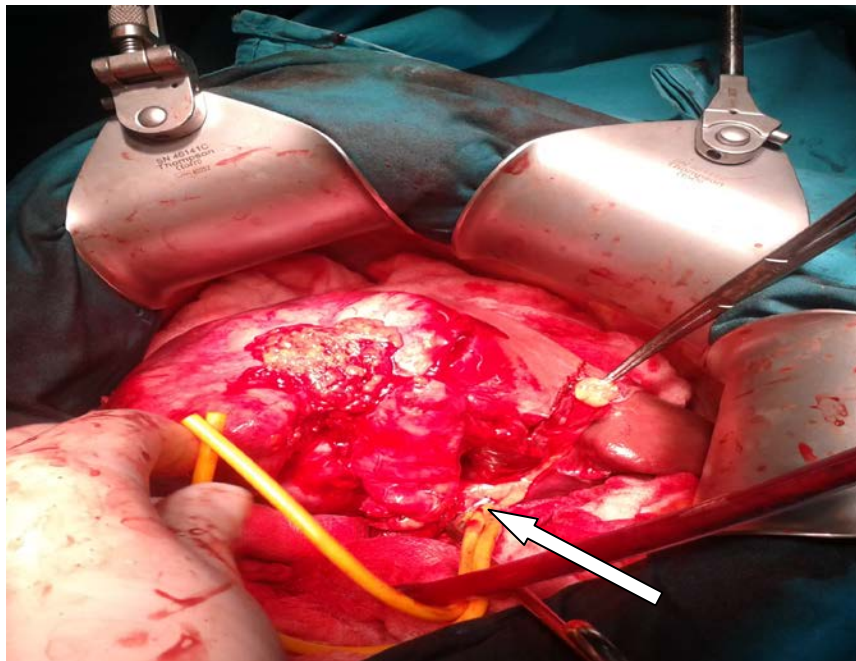
MOBILIZACIJA LEVE JETRE

Posle presecanja levog triangularnog ligamenta, sledi oslobađanje levog koronarnog ligamenta, čime se omogućava otvaranje manje, uske *aree nude* u blizinu leve hepatici vene. U tom predelu, u levu hepaticnu venu ili u donju šuplju venu uliva se leva dijafragmalna vena. Da bi zauzdali levu hepaticnu venu, prvo je bio diseciran

hepatogastrični ligament, a potom i *ligamentum venosum Arantii*. Disekcija retrohepatičnih kratkih venskih sudova primenjivana je samo kada se planirala i resekcija kaudatusa (S1).

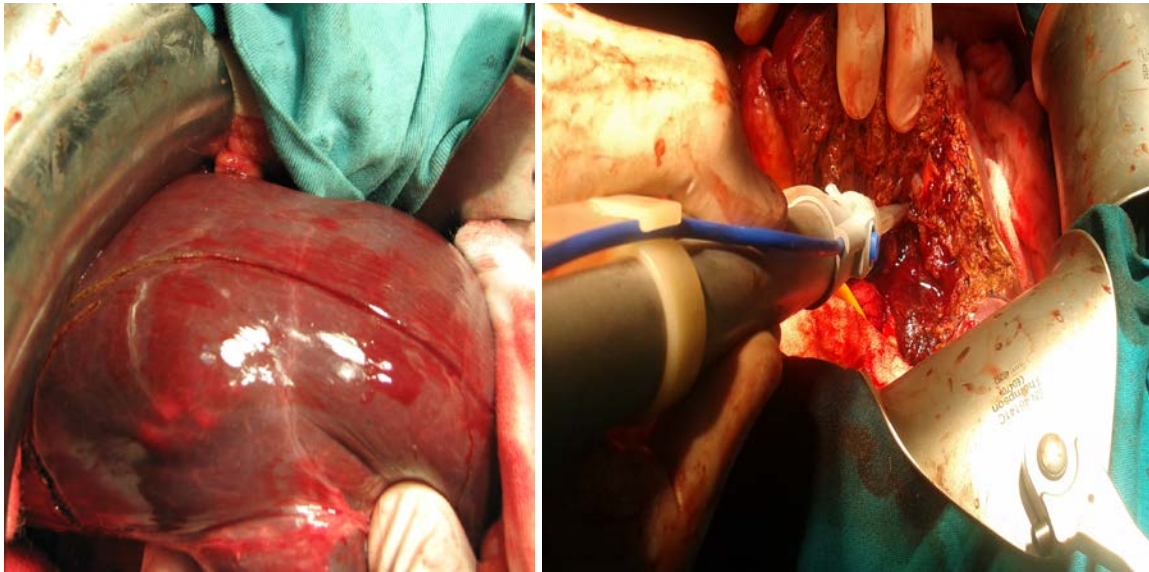
TRANSEKCIJA JETRE

Nakon ishemične pripreme (*ischemic preconditioning*) u trajanju od 10 minuta pristupalo se intermitentnoj vaskularnoj okluziji (IVO) hepatoduodenalnog ligamenta (*Pringle manevar*). Tokom transekcije parenhima primenjivala se intermitentna vaskularna okluzija (IVO, oblik 15/5). Ovo predstavlja hirurški metod vaskularnog „*inflow aresta*” i izvodio se tehnikom „*tourniquet technique*“, omotavanjem hepatoduodenalnog ligamenta sa 4mm širokom trakom (Slika 38). Metod je podrazumevao naizmenične periode obustave dotoka krvi u jetru u trajanju od 15 minuta, nakon čega je sledio period protoka krvi od 5 minuta. Ukoliko se radilo o cirotično izmenjenoj jetri, period klemovanja bio je skraćen na 10 minuta.



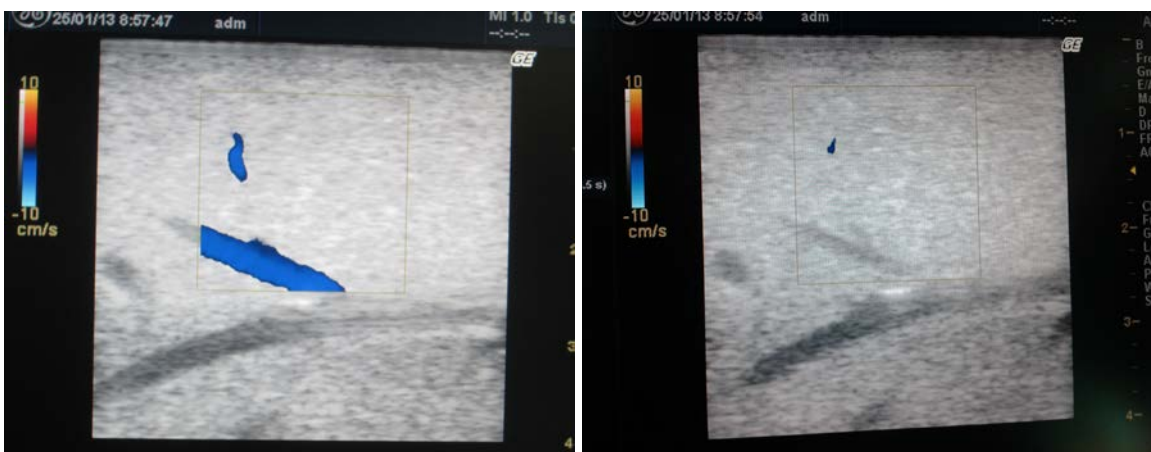
Slika 38. Zauzadavanje hepatoduodenalnog ligamenta „tourniquet technique“ (naš materijal).

Nakon zasecanja prethodno kauterom izmarkirane, ishemične demarkacione linije na površini jetre, započinjala je transekcija parenhima kavitron ultrasoničnim hirurškim aspiratorom (CUSA), u uslovima ishemije i bez krvarenja, za koje je osim primenjenih mera vaskularne kontrole, korišćena i tehnika niskog CVP (0-5cm H₂O) u saradnji sa anesteziologom (Slika 39).



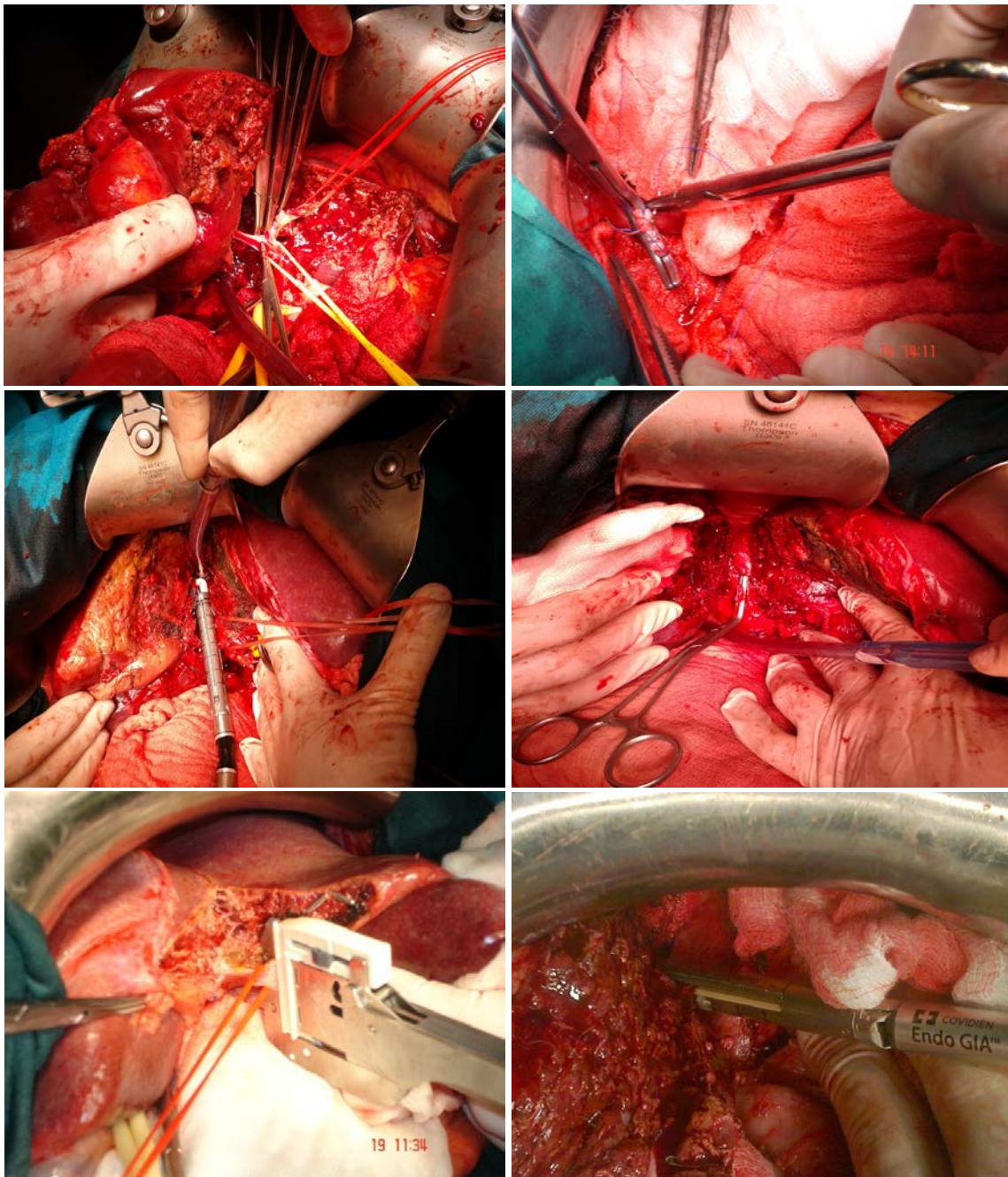
Slika 39. Transekcija parenhima jetre pomoću CUSA-e (naš materijal).

Primena intraoperativne ultrasonografije olakšavala je identifikaciju hepatičnih vena (Slika 40).



Slika 40. Intraoperativna ultrasonografija-srednja hepatična vena (naš materijal).

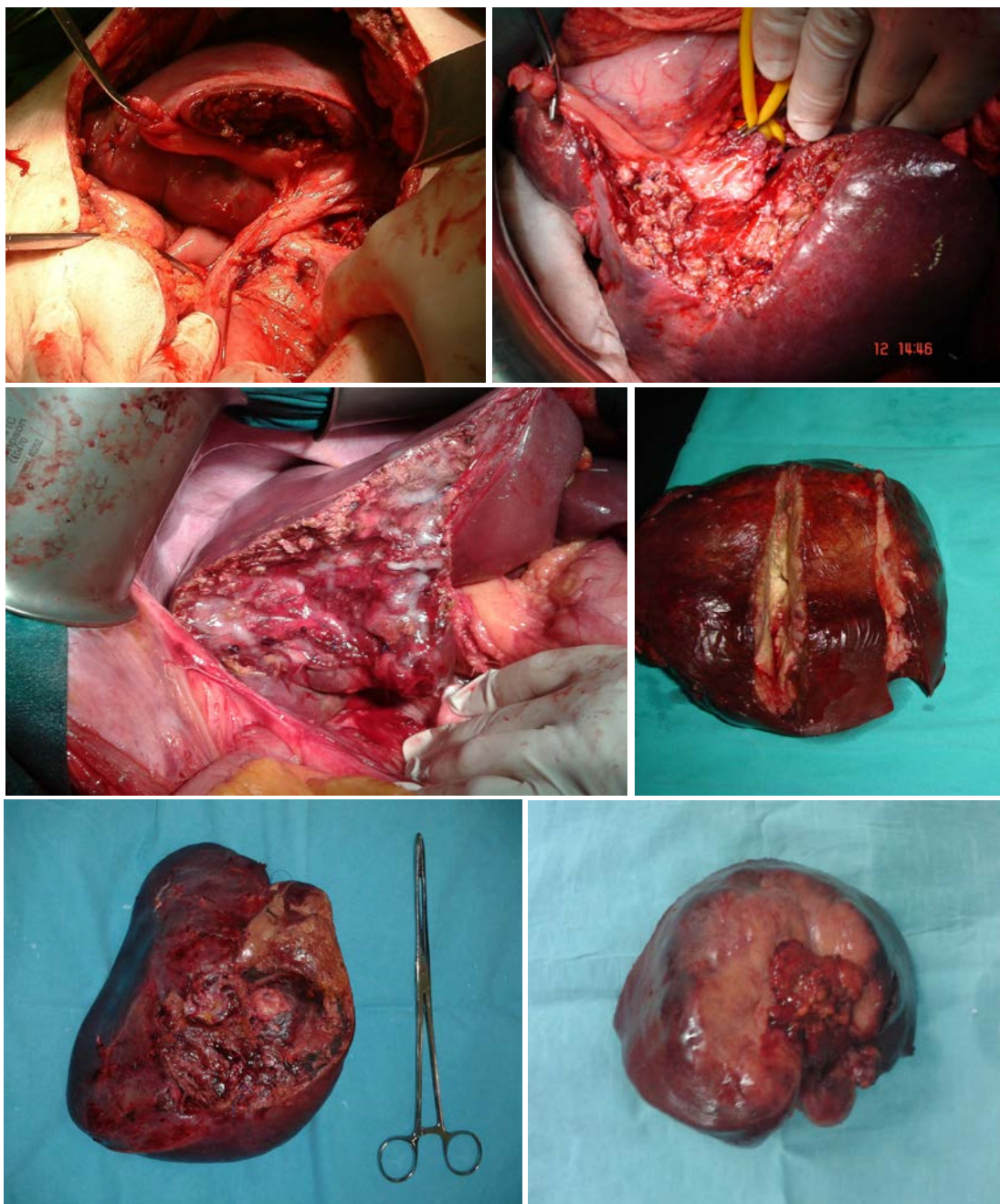
U zbrinjavanju bilio-vaskularnih struktura na resekcionalnoj površini, u zavisnosti od njihovog promera korišćeni su klipsevi, ligature, vaskularne šav ligature ili stapler (Slika 41).



Slika 41. Zbrinjavanje bilio-vaskularnih struktura (naš materijal).

Nakon završene transekcije, ranjiva površina jetre je prekrivana toplom kompresom u trajanju od 10 do 15 minuta, nakon toga sledi provera hemo i biliostaze i ukoliko je

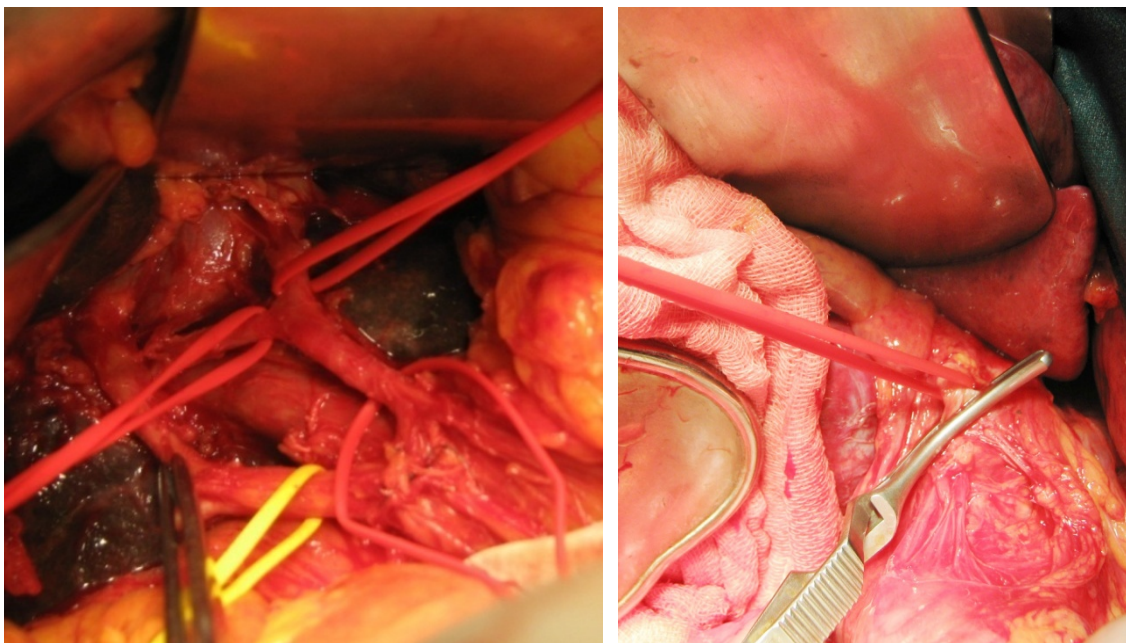
potrebno, plasirani su hemostatski šavovi. Konačno, na površinu rezidualne jetre nanošen je fibrinski lepak (*Beriplast*) u vidu spreja i, operacija je završena plasiranjem kontaktnih abdominalnih drenova (Slika 42).



Slika 42. Površina rezidualne jetre i preprati odstranjenih tumora jetre (naš materijal).

OPERATIVNA TEHNIKA HILARNE DISEKCIJE PEDIKLA KLASIČNIM INTRAFASCIJALNIM EKSTRAHEPATIČNIM PRISTUPOM

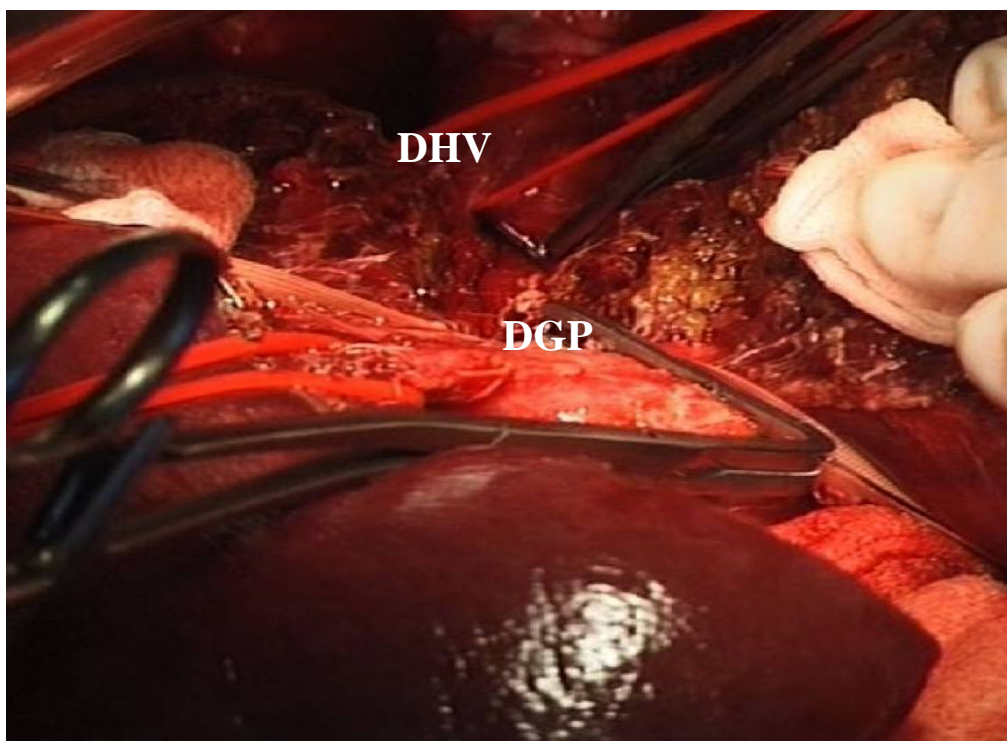
Procedura je podrazumevala pažljivu disekciju fibroznog omotača koji obuhvata elemente portne trijade u hilusu, izvan parenhima jetre, nakon čega se svaka struktura posebno preseca i zbrinjava vaskularnim šavom (Slika 43).



Slika 43. Klasična hilarna disekcija sa skeletonizacijom hepatoduodenalnog ligamenta i izolovanjem elemenata (naš materijal).

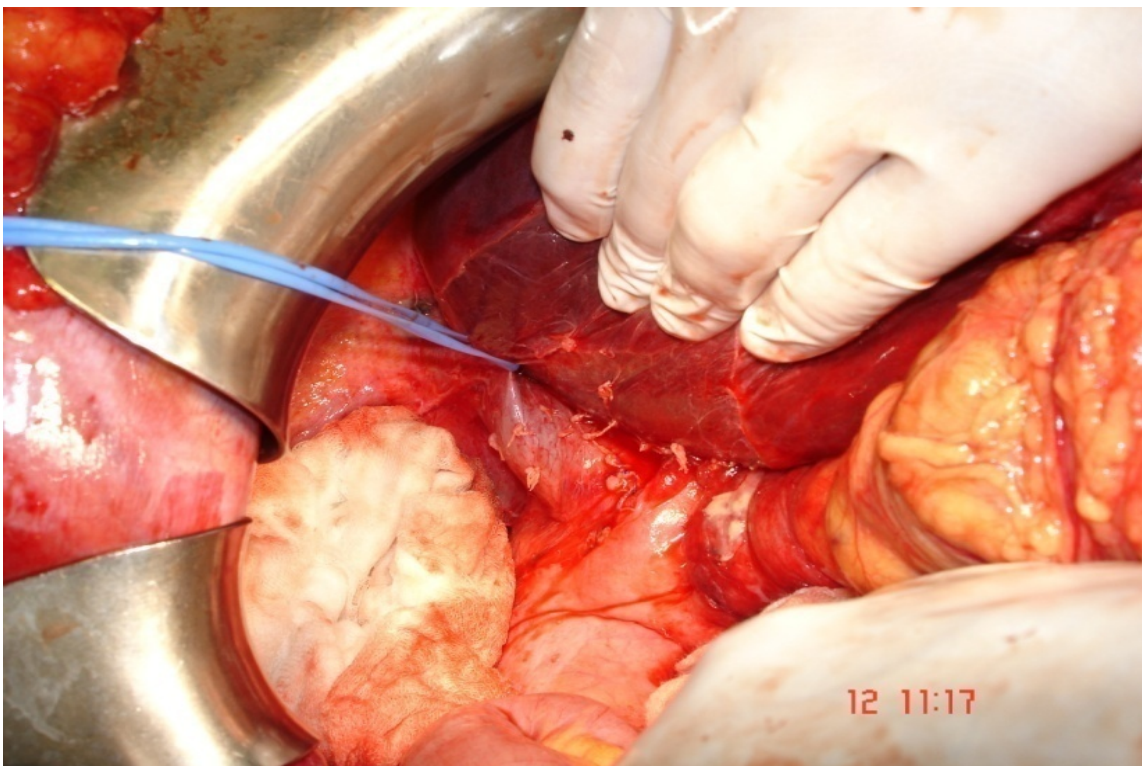
OPERATIVNA TEHNIKA SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE GLISSON-OVOG PEDIKLA

Korišćen je posteriorni intrahepatični pristup u cilju vaskularne „inflow“ kontrole odgovarajućeg pedikla. Nakon transekcije parenhima pedikl je bio izolovan i zauzdan vaskularnom trakom, a potom se pedikl klemuje radi dekoloracije anatomske teritorije koja se uklanja i jasne demarkacije resekcionog plana (Slika 44). Izolovani pedikl ostaje klemovan tokom operativnog zahvata, a njegovom presecanju i zbrinjavanju pristupalo se na kraju resekcije, odnosno kada je resekcioni preparat u celini izolovan i nalazi se vezan za ostatak jetre samo na „inflow“ i „outflow“ sudovima. U zbrinjavanju pedikla, korišćeni su vaskularni produžni šav ili linearni TA odnosno *endo-GIA* vaskularni stapler.



Slika 44. Stanje nakon transekcije parenhima prilikom izvodjenja desne hepatektomije: desni glavni pedikl (DGP) klemovan, desna hepatična vena (DHV) zauzdana vaskularnom trakom (naš materijal).

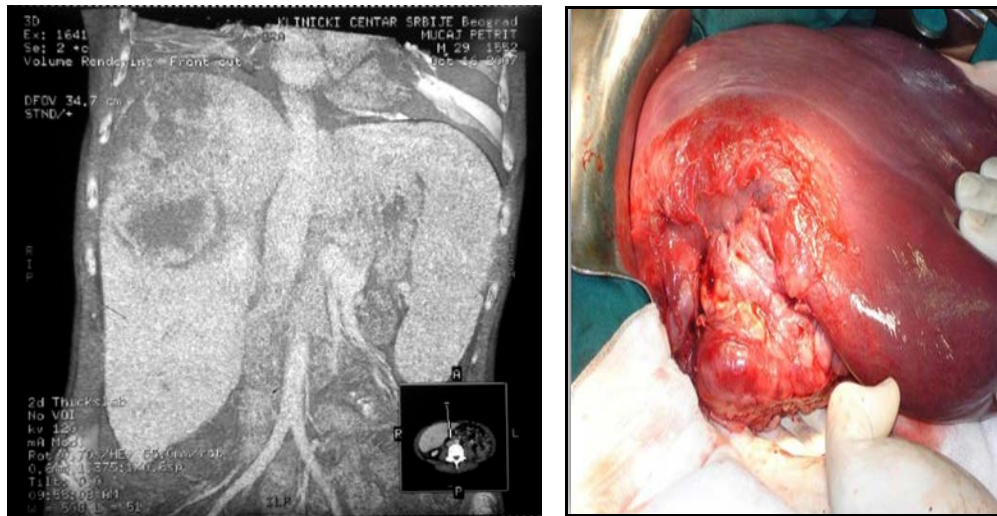
Korišćena je ekstrahepatična „outflow“ kontrola hepatičnih vena, slično izolaciji Glison-ovog pedikla, vene disecirane i potom zauzdane vaskularnim tejpom (Slika 45). Presecanju i zbrinjavanju izolovane vene pristupalo se na kraju resekcione procedure, nakon zbrinjavanja pedikla; u tu svrhu korišćen je vaskularni produžni šav ili stapler sa vaskularnim punjenjem.



Slika 45. Vaskularna „outflow“ kontrola: zauzdana desna hepatična vena pomoću vaskularne trake (naš materijal).

DESNA HEPATEKTOMIJA

Nakon kompletne mobilizacije desne jetre ova disekcija se odvija u kaudo-kranijalnom smeru, a započinje oslobađanjem i presecanem kratkih retrohepatičnih vena, što je neophodno za izvođenje posteriornog intrahepatičnog pristupa (Slika 45, 46a,b) .

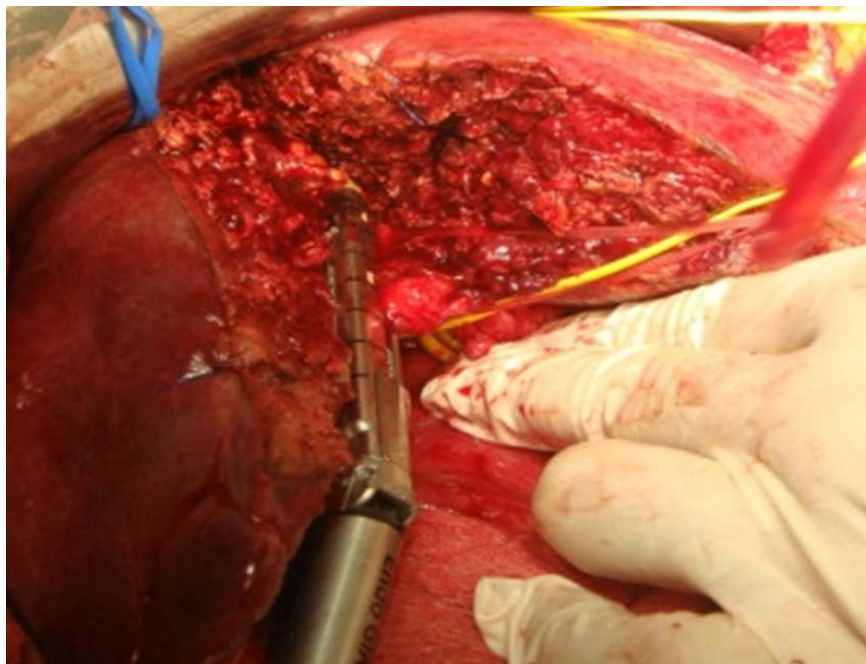


Slika 46. Priprema jetre za desnu hepatektomiju: preoperativni MSCT(a); prva faza hirurškog pristupa(b)-mobilizacija jetre (naš materijal).

Nakon presecanja dorzalnog retrokavalnog ligamenta (*Makuchi ligg.*) koji spaja segment S7 i lobus caudatus, omogućen je pristup desnoj hepatičnoj veni (Slika 45). Vena se disecira, a zatim se oko vene provlači vaskularna traka u cilju „outflow“ kontrole, a njenom presecanju pristupalo se tek na kraju resekcije. Nakon holecistektomije i manevra „spuštanja“ hilarnog platoa (*Hepp-Couinaud*) pristupalo se izvođenju hepatotomija sa donje strane jetre. Prva incizija nalazila se na desnoj polovini baze segmenta S4b, neposredno iznad hilusa, sa vertikalnom ekstenzijom na donji deo lože žučne kese. Druga incizija je upravna, prelazi preko procesusa caudatusa i paralelna je sa VCI, 5 do 10 mm udaljena od nje. Nakon transekcije parenhima jetre CUSA-om, korišćenjem zakrivljene kleme koja ulazi kroz gornju inciziju, prolazi iza pedikla i izlazi na mestu donje incizije, bio je izolovan glavni desni Glisson-ov pedikl. Nakon zauzdavanja vaskularnom trakom, desni Glisson-ov pedikl povlači se put medijalno i naniže radi ekstrahepatične ekspanzije i klemovanja. Konsekutivno nastaje dekoloracija

desne jetre i pojava jasne demarkacione linije. Dalja disekcija glavnog desnog pedikla omogućava ekspoziciju i kontrolu desnog prednjeg i zadnjeg sekcijškog pedikla, kao i Glisson-ovih ovojnica za segmente S5-S8, što je omogućavalo izvođenje anatomskih resekcija po tipu sekcioneptomija ili segmentektomija korišćenjem ovog pristupa. Izolovani pedikl bio je presečen i zbrinut produžnim šavom ili staplerom sa vaskularnim punjenjem (Slika 47).

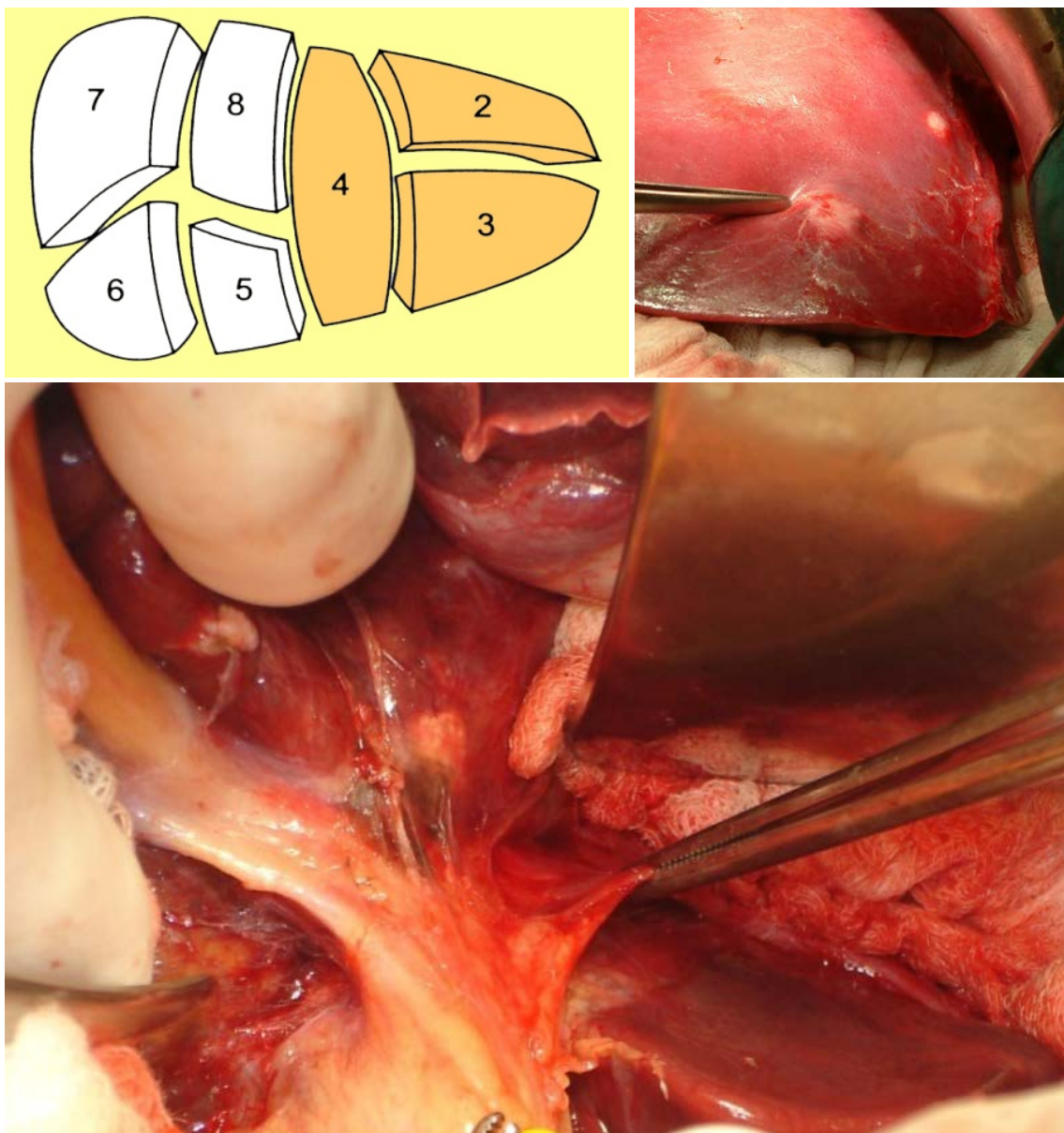
Klemovanjem desnog glavnog pedikla, ili sekcijških ponaosob, jasno se demarkira desna polovina jetre i definiše linija resekcije na njenoj prednoj površini, koja se potom markira elektrokauterom. Projekcija ove linije u pravcu vene kave, tačnije ka njenoj sredini između zauzdane desne hepatične vene i medijalne vene, predstavlja glavnu fisuru, odnosno resekcionu plan. Sledio je standardizovan postupak transekcije parenhima jetre i zbrinjavanja bilio-vaskularnih struktura. Prethodno zauzdana desna hepatična vena zbrinjavana je na kraju resekcije produžnim vaskularnim šavom ili vaskularnim staplerom. Sledila je kontrola resekcionu površine u smislu hemostaze i bilistaze.



Slika 47. Desna hepatektomija-zbrinjavanje desnog glavnog Glisson-ovog pedikla pomoću Endo-GIA vaskularnog staplera (naš materijal).

LEVA HEPATEKTOMIJA

Nakon mobilizacije leve jetre, jetra je bila dislocirana naviše i rotirana ka desnoj strani pacijenta. Sledilo je presecanje hepatogastričnog ligamenta i ekspozicija Arantii-ovog ligamenta, te njegova disekcija i presecanje (Slika 48).

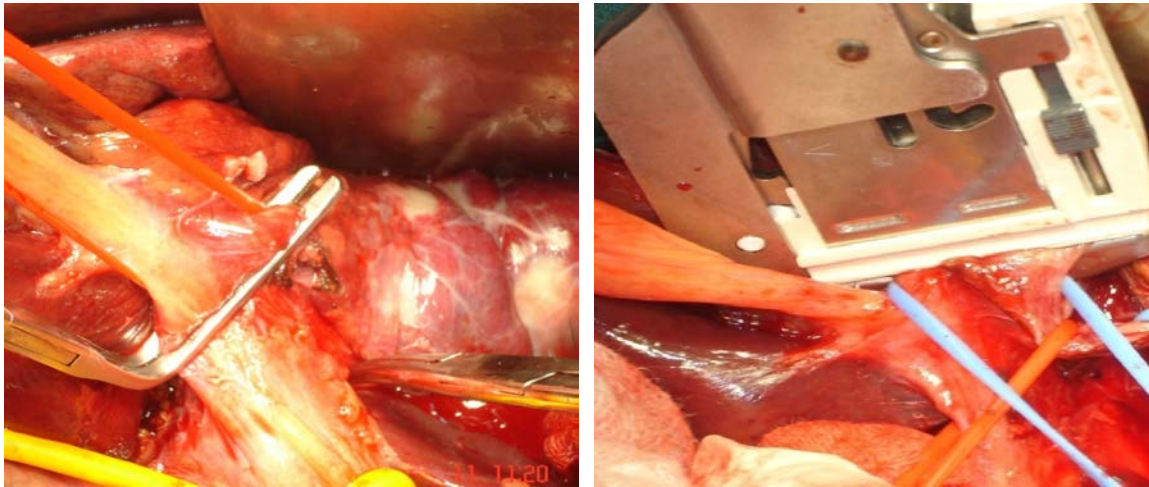


Slika 48. Disekcija Arantii-ovog ligamenta nakon presecanja hepatogastričnog ligamenta i mobilizacije levih lateralnih segmenata (naš materijal).

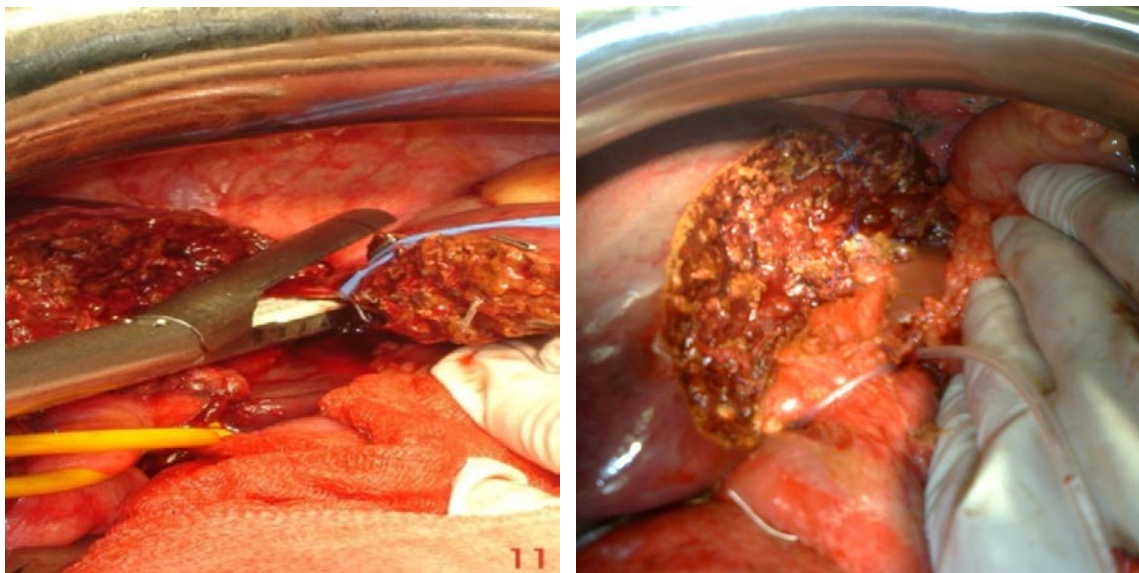
Dalja disekcija distalnog kraja Arantii-ovog ligamenta otvarala je posteriorni aspekt levog glavnog pedikla. Uz okluziju hepatoduodenalnog ligamenta i oslobađanje hilarnog platoa, započinjala je kontrola levog glavnog pedikla. Prva hepatotomija nalazila se ispred hilusa, neposredno uz desnu stranu umbilikalne fisure, dok je druga incizija neposredno iza distalnog kraja presečenog Arantii-ovog ligamenta. Zakrivljena klema uvodila se u parenhim jetre pažljivo, kroz gornju inciziju, neposredno iza levog glavnog pedikla i potom se vrhom instrumenta izlazi kroz donju inciziju. Zatim se provlači vaskularna traka i izolovani pedikl se eksteriorizuje njenom trakcijom naniže. Opisanim postupkom izolacije nije uključena grana pedikla za *lobus caudatus*, tako da u slučaju resekcije koja uključuje segment S1, druga incizija se plasirala ispred distalnog kraja Arantii-ovog ligamenta. Klemovanjem izolovanog pedikla postizala se dekoloracija leve polovine jetre i jasna demarkacija resekcionog plana na njenoj prednjoj površini (Slika 49).

Linija resekcije se markirala termokauterom, te se pristupalo „outflow“ kontroli (Slika 49). Disekcijom proksimalnog okrajka Arantii-ovog ligamenta naviše, otvara se infero-posteriorni ekstrahepatični pristup levoj hepaticičnoj veni. U slučaju da postoji zajedničko stablo, uliv leve hepaticične vene sa najčešće nalazi intrahepatično, te je veni tada bilo bezbednije pristupiti kroz parenhim jetre koristeći prednji pristup.

Zauzdana leva hepaticična vena zbrinjavana je na kraju resekcionne procedure kontinuiranim šavom ili pomoću vaskularnog staplera (linearni TA ili *endo-GIA*). Tehnika transekcije, postupci zbrinjavanja resekcionne površine, bili su identični kao i kod desne hepatektomije. Izolovani glavni levi pedikl presecan je na kraju resekcionne procedure, pre zbrinjavanja vene (Slika 49, 50).



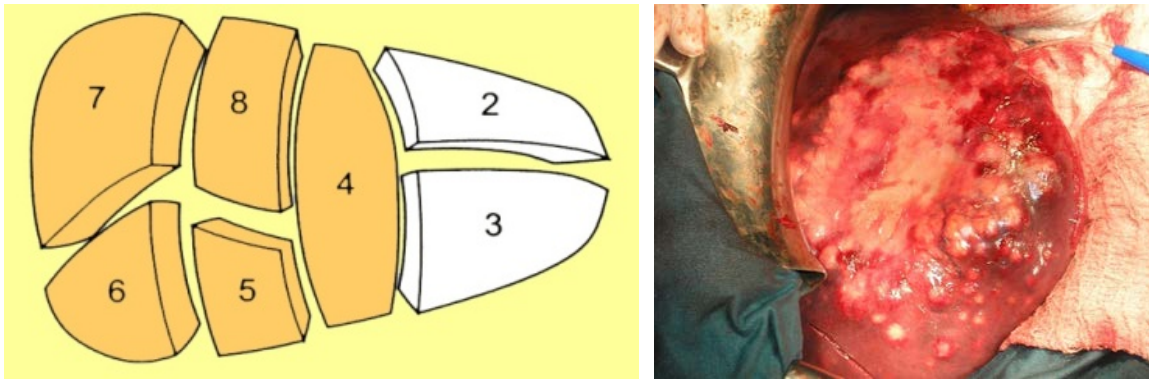
Slika 49. a. Levi glavni Glisson-ov pedikl: klemovanjem izolovanog pedikla postiže se ishemična demarkacija leve polovine jetre (naš materijal).b. Levi glavni Glisson-ov pedikl: presecanje staplerom (naš materijal).



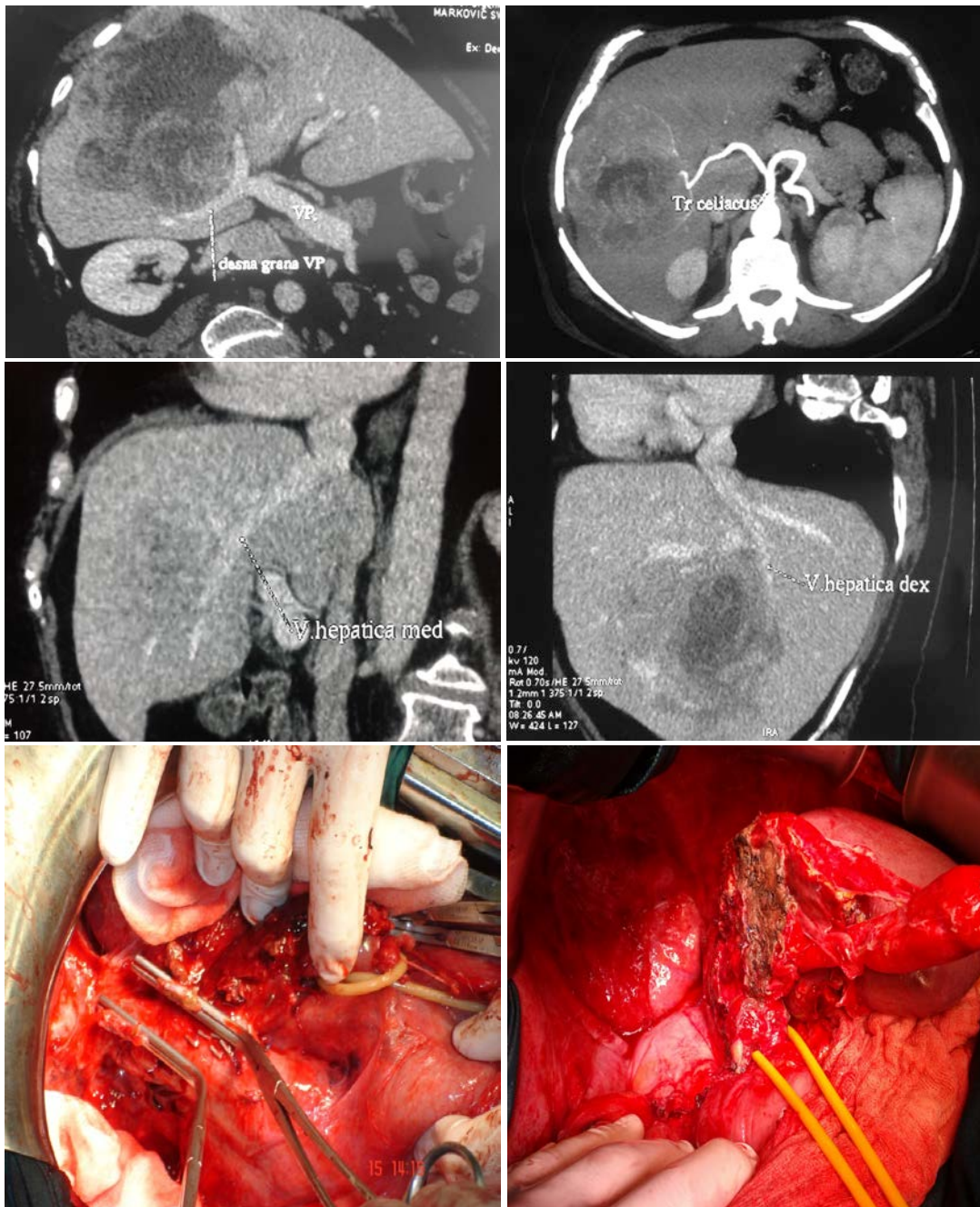
Slika 50. Zauzdana leva hepatična vena zbrinjavana je na kraju resekcione procedure pomoću staplera (naš materijal).

DESNA PROŠIRENA HEPATEKTOMIJA

Inicijalni postupci mobilizacije jetre, „inflow“ i „outflow“ kontrole, odgovaraju desnoj hepatektomiji. Korišćeno je presecanje anteriornog i posteriornog Glisson-ovog pedikla, ponaosob. Desna hepatična vena bila je izolovana ekstrahepatično. Nakon postupka spuštanja hilarnog platoa, sledila je devaskularizacija segmenta S4. Disekcija se odvijala kroz resekcioni plan uz desnu stranu umbilikalne fisure. Bilo je potrebno preseći parenhimski most između lateralnog i medijalnog sektora, te potom ligamentum teres povući kranijalno, čime se eksponirala umbilikalna fisura. Pediklima za segment S4 može se prići posteriornim ili anteriornim pristupom. Nakon presecanja pedikla, transekcija parenhima se odvijala duž resekcionog plana koji se nalazi neposredno desno od falciformnog ligamenta i prostire se od prednje površine jetre, posteriorno prema donjoj veni kavi (Slika 51a). Medijalnoj hepatičnoj veni pristupalo se kroz parenhim jetre, na završetku resekcione procedure (Slika 51b).



Slika 51a. Resekcioni plan se nalazi neposredno desno od falciformnog ligamenta- desna proširena hepatektomija.



Slika 51b. MSCT na kome se jasno uočavaju odnosi tumora sa desnom venom porte, prikaz tumora u arterijskoj fazi, kao i odnosi sa desnom i srednjom hepaticnom venom. Završna faza proširene desne hepatektomije: zbrinjavanje desne i srednje hepaticne vene. Rezidualna jetra je vitalna, sa zbrinutim bilio-vaskularnim elementima (naš materijal).

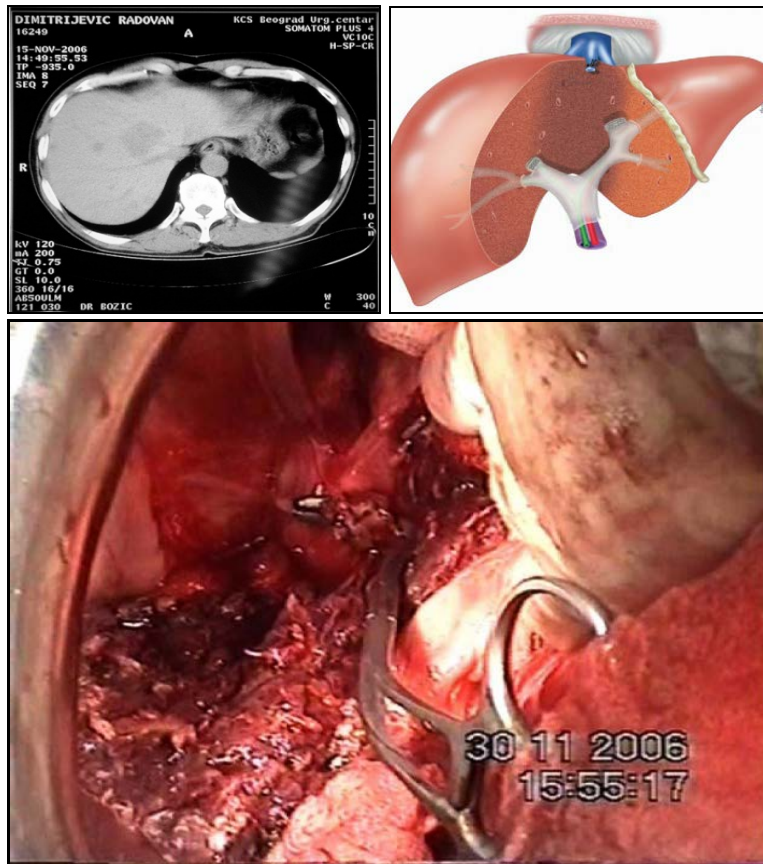
LEVA PROŠIRENA HEPATEKTOMIJA

Resekcioni plan odgovarao je desnoj sagitalnoj fisuri jetre i praktično se odvijao dužinom desne hepatične vene. Najvažniji postupak je prezervacija desne hepatične vene, kao i posteriornog sekcijuskog pedikla za segmente S6 i S7. Sve strukture prilikom ove resekcije presecane su na kraju zahvata, kada se sa sigurnošću utvrdilo da nema znakova ishemije ili kongestije ostatka jetre. Operativni zahvat započinjao je kompletnom mobilizacijom jetre. Levi glavni pedikl se izoluje posteriornim pristupom, kao i anteriorna i posteriorna sekcijiska Glisson-ova ovojnica sa desne strane. Klemovanjem jedne od njih postiže se jasna delineacija, odnosno identifikacija desne fisure jetre koja odgovara resekcionoj ravni.

CENTRALNA RESEKCIJA JETRE – MEZOHEPATEKTOMIJA

Prvi korak bila je identifikacija hepatičnih vena, portnih grana kao i odnosa tumora sa njihovim stablima, korišćenjem intraoperativne ultrasonografije. Sledila je holecistektomija, kao i mobilizacija jetre. Suprahepaticnom disekcijom načešće je bilo moguće ostvariti ekstrahepaticnu kontrolu nad medijalnom venom. Ligamentum teres se preseca i poteže naviše, čime se postiže otvaranje umbilikalne fisure. Koristeći ligament kao vodič, napravljena je mala incizija uz desnu stranu baze ligamentuma teres. Druga incizija, nakon Hepp-ove procedure “spuštanja” hilarnog platoa, napravljena je ispred hilusa, uz levu stranu segmenta S4. Pomoću zakrivljene kleme, kroz ove incizije moguće je izolovati Glisson-ov pedikl ili više njih čije klemovanje je rezultiralo ishemičnom demarkacijom segmenata S4a i S4b. Za izolovanje desnog anteriornog sekcijuskog pedikla koristile su se incizije ispred hilusa, sa desne strane segmenta S4, dok se druga incizija nalazi uz desnu ivicu donjeg dela lože žučne kese. Zakrivljenom klemom prolazi se kroz prvu hepatotomiju i vrhom instrumenta izlazi kroz drugu inciziju, potom se provlači vaskularna traka oko desnog anteriornog pedikla, čime se on zauzdava. Povlačenje trake put medijalno i naniže omogućava ekspoziciju pedikla i njegovo klemovanje, što je rezultiralo jasnom anatomskom demarkacijom anteriorne sekcije. Potom se markiraju linije resekcije prateći ishemične granice centralnog dela jetre, obostrano. Lateralni planovi transekcije protezali su se od prednje površine jetre u posteriornom pravcu,

odnosno usmereni su ka veni kavi i konfluensu medijalne hepaticne vene (Slika 52). Zadnji plan transekcije odvijao se duž dorzalne fisure jetre u kaudo-kranijalnom smeru.



Slika 52. Zbrinjavanje srednje hepaticne vene na završetku bočnih i posterorne transekcije (naš materijal).

Samoj medijalnoj veni pristupalo se na završetku bočnih i posterorne transekcije, pri čemu njena prethodna ekstrahepaticna identifikacija i kontrola zauzdavanjem povescim znatno olakšavaju ovaj postupak.

DESNA KRANIJALNA BISEGMENTEKTOMIJA (S7-S8)

Anatomski preduslov za uspeh ovog tipa resekcije bilo je prisustvo desne donje hepaticne vene ili dominantne medijalne hepaticne vene, kako bi se izbegla kongestija segmenata S5 i S6 nakon podvezivanja desne gornje hepaticne vene.

DESNA ANTERIORNA SEKCIONEKTOMIJA (S5, S8)

Operativni zahvat započinjao je holecistektomijom i “spuštanjem” hilarnog platoa. Mobilizacija desne jetre, kao i suprahepatična disekcija omogućavali su pristup i kontrolu hepatičnih vena. *Anteriorni pedikl* izolovao se kroz inciziju sa desne strane baze segmenta S4, neposredno ispred hilusa, kao i kroz inciziju kapsule sa desne strane donjeg dela lože žučne kese. Zakrivljenim instrumentom se prolazi kroz hilarnu hepatotomiju i pod uglom od 60° izlazi vrhom instrumenta kroz drugu inciziju. Vaskularna traka se potom provlači oko zauzdanog pedikla, i trakcijom put medijalno i naniže pedikl se eksponira. Selektivnim klemovanjem anteriornog pedikla postiže se jasna demarkacija anteriorne sekcije, nakon čega se elektrokauterom obeleže granice resekcije (Slika 53a).



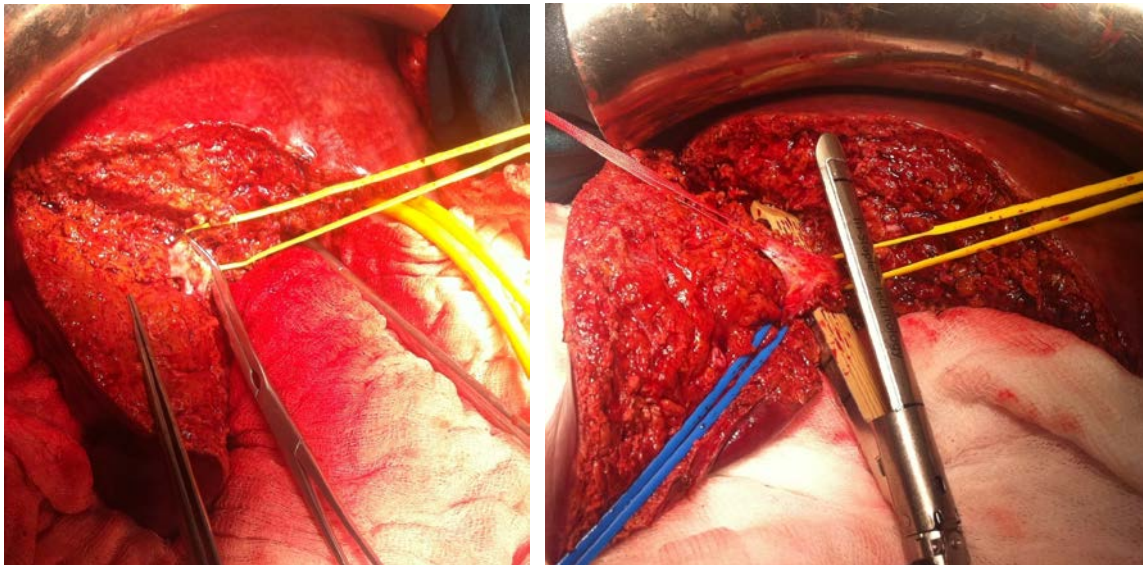
Slika 53.a. Selektivno klemovanje anteriornog pedikla, b. Rezidualna jetra (naš materijal).

Izolovanje i kontrola posteriornog sekcijskog pedikla kroz hepatotomije uz bazu lože žučne kese i na spoju segmenta S7 i lobusa caudatusa, bilo je korisno u kontroli posteriorne sekcije jetre i prevenciji njene eventualne lezije. Imajući u vidu anatomske činjenice koja se odnosi na tok desnog posteriornog sekcijskog žučnog voda (*Hjortsjo's crook*), anteriorni pedikl zbrinjavan je što je moguće distalnije u odnosu na konfluens sa posteriornim pediklom, ili je korišćeno odvojeno zbrinjavanje pedikala za segmente S5 i S8. Planovi resekcije odgovarali su sagitalnim ravnima nekoliko milimetara udesno od medijalne hepatične vene i nekoliko milimetara ulevo od desne hepatične vene. Resekcioni planovi su se spajali neposredno ispred donje vene kave (Slika 53b). Postupak

je završavan zbrinjavanjem anteriornog pedikla pomoću vaskularnog staplera (linearlni, endo-GIA), ili produžnim vaskularnim šavom.

DESNA POSTERIORNA SEKCIONEKTOMIJA

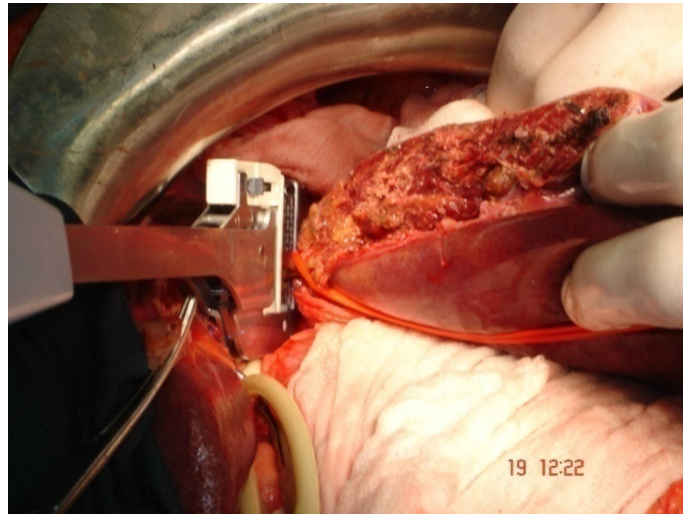
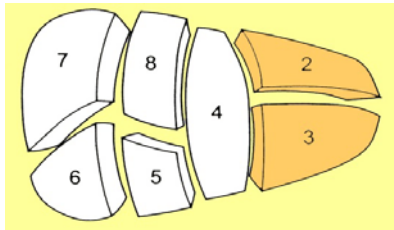
Demarkacija posteriorne sekcije izvođena je selektivnim klemovanjem posteriornog Glisson-ovog pedikla, nakon njegove izolacije tehnikom *posteriornog* intrahepatičnog pristupa (Slika 54).



Slika 54. Staplerska resekcija desnog posteriornog pedikla (naš materijal).

LEVA LATERALNA SEKCIONEKTOMIJA (LEVA LATERALNA BISEGMENTEKTOMIJA S2,S3)

Rotacijom mobilisanog levog lobusa nadesno, pristupalo se Arantii-ovom ligamentu, koji se disecirao i resecirao pod ligaturama. Pediklima za drugi i treći segment pristupalo se posteriornim intrahepatičnim pristupom; prva hepatotomija se nalazi neposredno uz bazu ligamentuma rotunduma sa leve strane, druga je nesporedno iza distalnog kraja Arantii-ovog ligamenta, dok se treća nalazi na sredini između prethodne dve. Oba pedikla se zauzdavaju vaskularnom trakom, što omogućava njihovu trakciju i ekstrahepatičnu ekspoziciju. Izolovani pedikli su se ligirali „*en masse*” šav ligaturom, ili pomoću staplera (Slika 55).



Slika 55. Staplerska resekcija pedikla (naš materijal).

Leva hepatična vena se disecirala na kraju parenhimske transekcije ili ekstrahepatično koristeći infero-posteriorni pristup, nakon presecanja Arantii-ovog ligamenta.

3.4. STATISTIČKA ANALIZA

U radu su korišćene metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija i interkvartilni rang) i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike korišćene su: a) metode identifikacije empirijskih raspodela i b) metode za procenu značajnosti razlike i to: Student-ov test i test sume rangova za numeričke varijable u zavisnosti od normalnosti raspodele i Hi-kvadrat i Fišer-ov test za kategorijalne varijable. Za analizu ponovljenih merenja, korišćeni su generalizovani linearni modeli (GLM).

REZULTATI

4.1. PREOPERATIVNE KARAKTERISTIKE PACIJENATA

**TABELA BR. 1 - DISTRIBUCIJA PACIJENATA PO GRUPAMA
U ODNOSU NA GODINE, POL I KOMORBIDITETE.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP	HILARNI PRISTUP	p
Starost*	58.32±12.855	59.42±12.513	ns
Muški pol N (%)	18 (47.4%)	18 (47.4%)	ns
Komorbiditeti N (%)	21 (55.3%)	21 (55.3%)	ns

*Vredosti izražene kao prosek ±standardna devijacija (SD)

Nema statistički značajne razlike (ns) između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na starost, pol i prisustvo komorbiditeta ($p > 0.05$, za sve).

**TABELA BR. 2 - DISTRIBUCIJA PACIJENATA PO GRUPAMA
U ODNOSU NA KOMORBIDITETE.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno
Kardiovaskularni	11 (52.4%)	13 (61.9%)	24 (57.1%)
HOBP	7 (33.3%)	3 (14.3%)	10 (23.8%)
Šećerna bolest	3 (14.3%)	5 (23.8%)	8 (19.0%)
Ukupno	21 (100.0%)	21 (100.0%)	42 (100.0%)

U okviru preoperativne pripreme pacijenata, dobijeni su podaci o prisustvu komorbiditeta; najzastupljeniji su prikazani u tabeli br 2.

**TABELA BR. 3 - DISTRIBUCIJA PACIJENATA PO GRUPAMA
U ODNOSU NA VREDNOSTI CHILDS-PUGH SKORA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
Child Pugh skor A	31 (81.6%)	28 (73.7%)	59 (77.6%)	
Child Pugh skor B	7 (18.4%)	10 (26.3%)	17 (22.4%)	ns
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na vrednosti Childs-Pugh skora ($\chi^2=0.682$; $p=0.409$).

**TABELA BR. 4 - DISTRIBUCIJA PACIJENATA PO GRUPAMA
U ODNOSU NA VREDNOSTI MELD SKORA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
MELD ≤9	31 (81.6%)	28 (73.7%)	59 (77.6%)	
MELD >9	10 (26.3%)	7 (18.4%)	17 (22.4%)	ns
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na vrednosti MELD skora ($\chi^2=0.682$; $p=0.409$).

**TABELA BR. 5 - PRIKAZ ZASTUPLJENOSTI PATOHISTOLOŠKOG NALAZA
PO GRUPAMA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
Maligno	30 (78.9%)	30 (78.9%)	60 (78.9%)	
Benigno	8 (21.1%)	8 (21.1%)	16 (21.1%)	ns
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Analiza distribucije patohistološkog nalaza nije pokazala statističku značajnu razliku u zastupljenosti malignih i benignih tumora jetre kod ispitivanih grupa pacijenata ($\chi^2=0.000$; $p=1.000$).

**TABELA BR. 6 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE PATOHISTOLOŠKIH DIJAGNOZA
U ODNOSU NA ISPITIVANE GRUPE PACIJENATA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno
HCC	9 (23.7%)	14 (36.8%)	23 (30.3%)
Kolorektalne metastaze	10 (26.3%)	13 (34.2%)	23 (30.3%)
AdenoCa žučne kese	7 (18.4%)	1 (2.6%)	8 (10.5%)
Ostale metastaze	4 (10.5%)	2 (5.3%)	6 (7.9%)
Adenomi /FNH	6 (15.8%)	3 (7.9%)	9 (11.8%)
Hemangiomi	2 (5.3%)	5 (13.2%)	7 (9.2%)
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)

Na osnovu preoperativnih dijagnostičkih metoda, intraoperativnog nalaza i rezultata postoperativne patohistološke (PH) analize, dobijeni su podaci o vrsti i zastupljenosti patohistoloških dijagnoza kod operisanih pacijenata (TABELA BR. 6).

4.2. ANATOMSKE RESEKCIJE JETRE

**TABELA BR. 7 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE TIPRA HIRURŠKE RESEKCIJE JETRE
PREMA ISPITIVANIM GRUPAMA PACIJENATA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno
Proširena leva hepatektomija	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.3%)
Proširena desna hepatektomija	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Leva hepatektomija	11 (28.9%)	12 (31.6%)	23 (30.3%)
Desna hepatektomija	7 (18.4%)	9 (23.7%)	16 (21.1%)
Mezohepatektomija	1 (2.6%)	2 (5.3%)	3 (3.9%)
Bisegmentektomija S4,S5	10 (26.3%)	3 (7.9%)	13 (17.1%)
Bisegmentektomija S7,S8	2 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)
Leva medijalna sektorektomija S3,S4	0 (0.0%)	5 (13.2%)	5 (6.6%)
Desna posteriorna sektorektomija S6,S7	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (3.9%)
Bisegmentektomija S5,S6	5 (13.2%)	2 (5.3%)	7 (9.2%)
Desna prednja sektorektomija S5,S8	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (1.3%)
Polisegmenetektomija S4b,S5,S6	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)

U ovoj studiji hirurški zahvati na jetri podrazumevali su anatomske resekcije jetre.

4.3. INTRAOPERATIVNI PARAMETRI

TABELA BR. 8 - PRIKAZ BROJA TUMORSKIH LEZIJA U JEDNOM PREPARATU I DISTRIBUCIJA PO GRUPAMA.

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
1 tumor	25 (65.8%)	25 (65.8%)	50 (65.8%)	ns
>1 tumora	13 (34.2%)	13 (34.2%)	26 (34.2%)	
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na broj tumorskih lezija po prepratu ($\chi^2=0.000$; $p=1.000$).

**TABELA BR. 9 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE PO GRUPAMA
U ODNOSU NA R KATEGORIJU.**

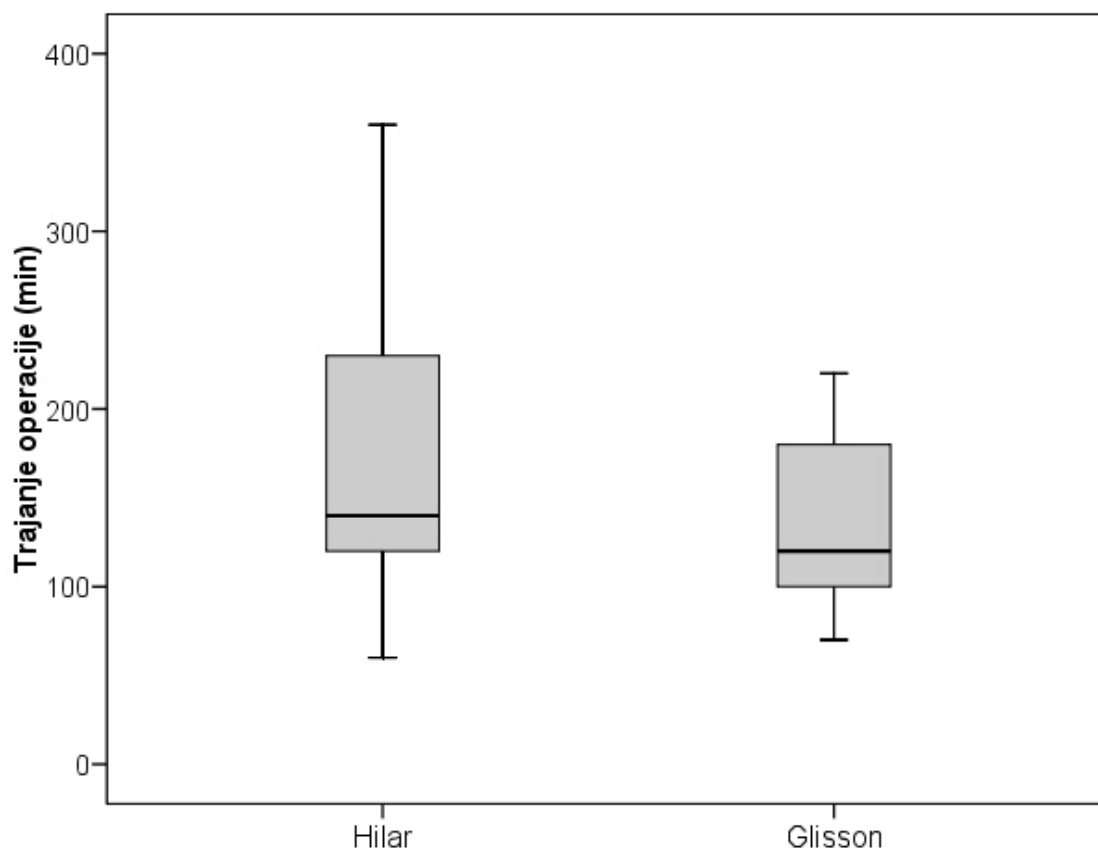
Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
R0	33 (86.8%)	25 (65.8%)	58 (76.3%)	0.031
R1	5 (13.2%)	13 (34.2%)	18 (23.7%)	
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Nađena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na resekcionu marginu i R0,R1 kategoriju ($\chi^2=4.659$; $p=0.031$).

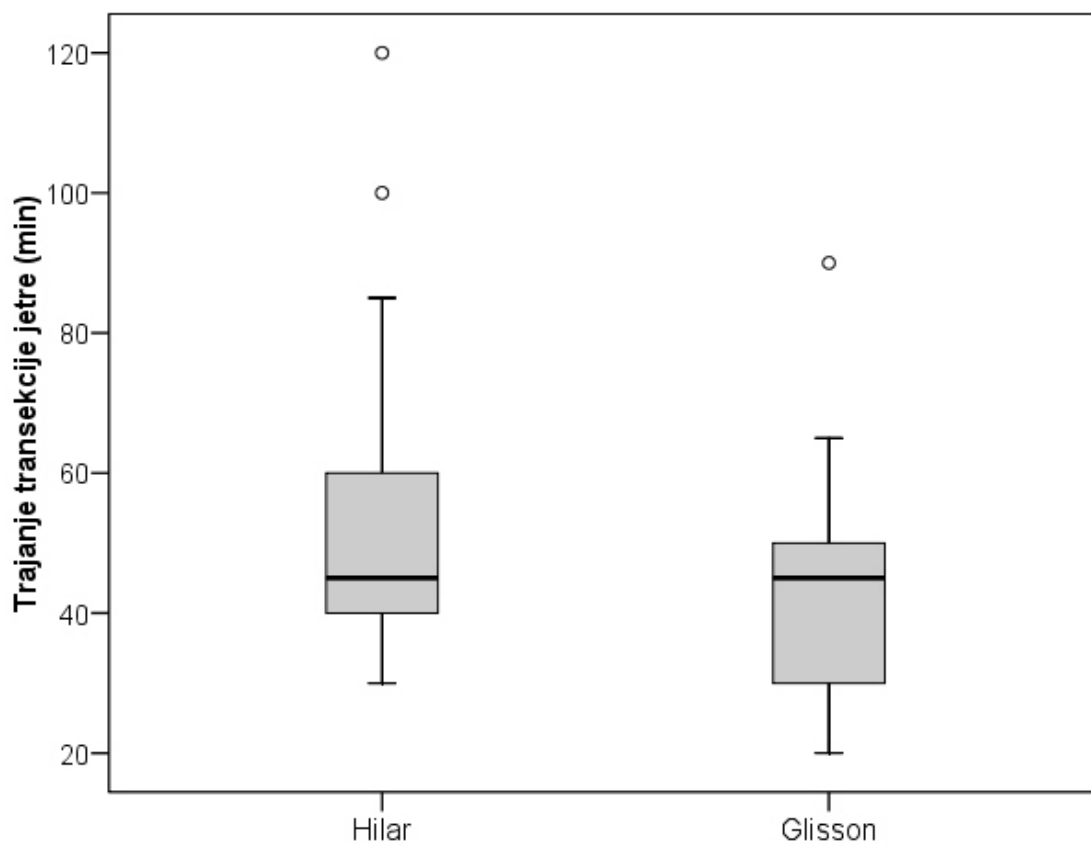
TABELA BR. 10 - PRIKAZ UKUPNOG TRAJANJA OPERACIJE (min), TRAJANJA TRANSEKCIJE JETRE (min), TRAJANJA VASKULARNE INFLOW ISHEMIJE (15/5, min), VREDNOSTI CENTRALNOG VENSKOG PRITISKA (0-5 mmHg) I PROSEČNOG OPERATIVNOG GUBITKA KRVI (ml), PO GRUPAMA

Varijabla	Grupa	Prosek	±SD	Min	Max	p
Trajnaje operacije min	GLISON	133.79	40.823	79	220	0.015
	HILAR	166.05	68.863	60	360	
Trajanje transekcije min	GLISON	43.42	13.711	20	90	0.047
	HILAR	51.49	20.305	30	120	
Trajanje ishemije min	GLISON	26.71	8.643	15	45	0.033
	HILAR	31.71	11.287	15	60	
CVP (0-5 mm Hg)	GLISON	2.87	0.844			0.889
	HILAR	2.89	0.798			
Intraop. gubitak krvi (ml)	GLISON	380.00	144.110	100	850	0.044
	HILAR	452.63	163.966	150	950	
Gubitak krvi tokom transekcije (ml)	GLISON	261.84	101.631	100	450	0.001
	HILAR	363.16	138.858	100	750	

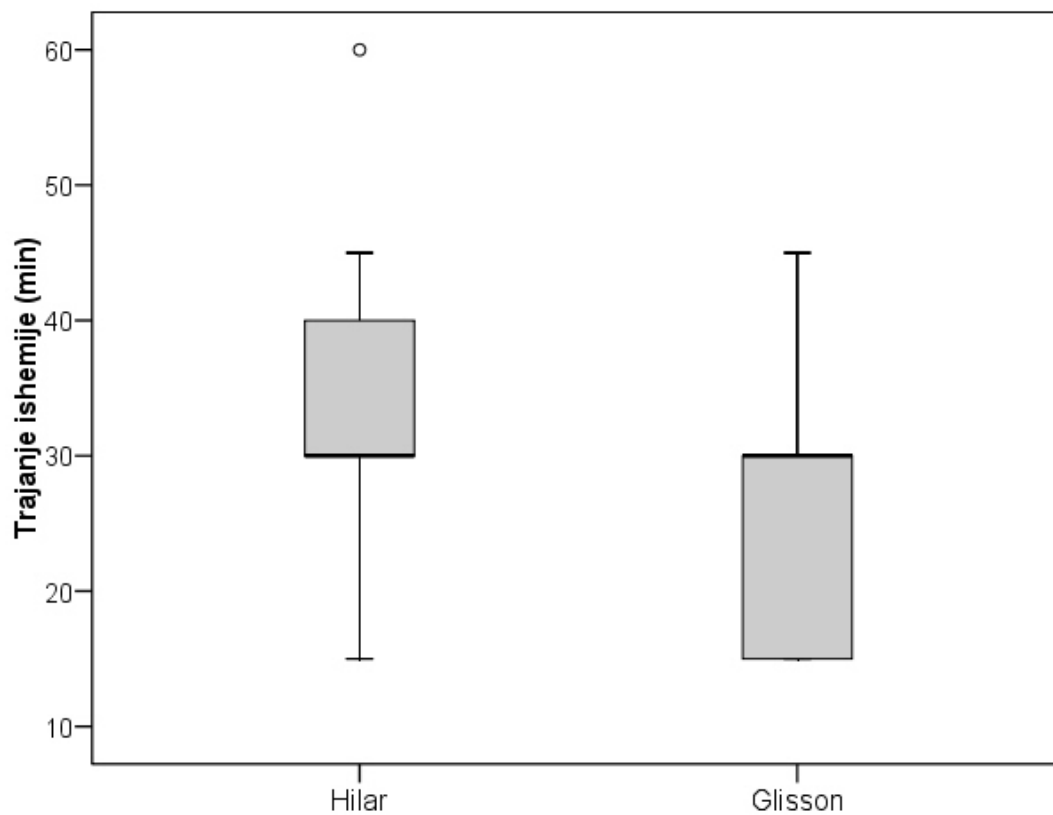
U toku hirurške intervencije praćeni su sledeći parametri: ukupno trajanje operacije (min), trajanje transekcije parenhima (min), trajanje vaskularne *inflow* ishemije u obliku 15/5 (min), intraoperativni gubitak krvi (ml) i vrednost centralnog venskog pritiska CVP (mmHg). Statistićkom analizom po grupama, uoćena je statistićki znaćajna razlika u pogledu ukupnog trajanje operacije ($t=2.484$; $p=0.015$) (Grafikon br 1). Pokazana je statistićki znaćajna razlika u trajanju transekcije jetre kod ispitivanih grupa pacijenata ($t=2.021$; $p=0.047$) (Grafikon br 2). Intermentni Primgl-ov manevar u obilku 15/5 je bio primenjen kao metod vaskularne *inflow* okluzije jetre. Naćena je statistićki znaćajna razlika u dućini trajanja ishemije izmeću ispitivanih grupa pacijenta ($t=2.168$; $p=0.033$) (Grafikon br 3). Anestezioloćka tehnika niskog CVP-a, koriććena je kod svih ispitivanih pacijenta. Nema statistićki znaćajne razlike u izmerenim vrednostima CVP-a ($t=0.140$; $p>0,05$). Postojala je statistićki znaćajna razlika u izmerenim vrednostima intraoperativnog gubitka krvi izmeću dve grupe ($t=2.051$; $p=0.044$) (Grafikon br 4). Naćena je visoko statsitićki znaćajna razlika u odnosu na gubitke krvi tokom transekcije jetre ($t=3.629$; $p=0.001$).



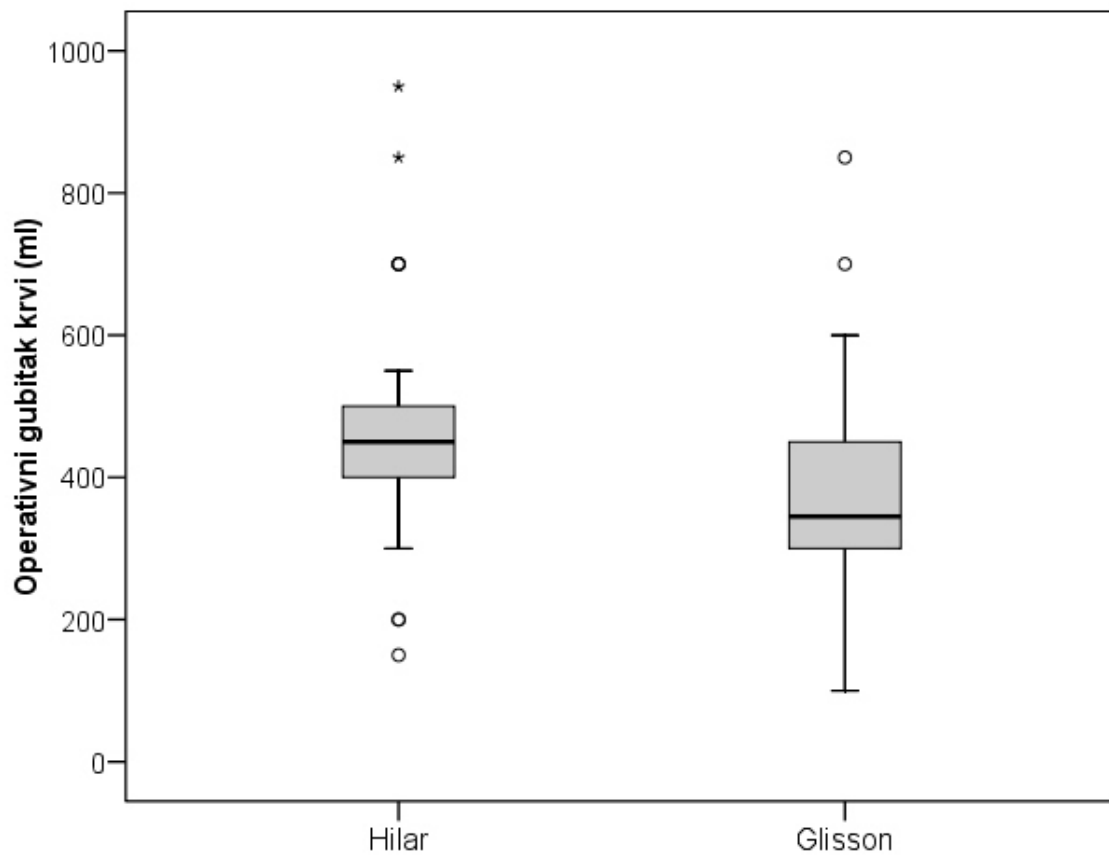
GRAFIKON BR. 1. PRIKAZ UKUPNOG TRAJANJA OPERACIJE.



GRAFIKON BR. 2. PRIKAZ UKUPNOG TRAJANJA TRANSEKCIJE JETRE.



GRAFIKON BR. 3. PRIKAZ UKUPNOG TRAJANJA INTERMITENTNE VASKULARNE OKLUZIJE JETRE.



GRAFIKON BR. 4. PRIKAZ UKUPNOG INTRAOPERATIVNOG GUBITKA KRVI.

**TABELA BR. 11 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE INTRAOPERATIVNE
TRANSFUZIJE KRVI (TSG) PO GRUPAMA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
Bez TSG	26 (68.4%)	17 (44.7%)	43 (56.6%)	
Primilo TSG	12 (31.6%)	21 (55.3%)	33 (43.4%)	0.037
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Tokom operacije ukupno su 33 (43.4%) pacijenta primila transfuziju krvi. Distribucija intraoperativne transfuzije krvi između ispitivanih grupa pacijenata pokazala je statički značajnu razliku ($\chi^2=4.338$; $p=0.037$).

4.4. POSTOPERATIVNI PARAMETRI I ISHOD LEČENJA

TABELA BR. 12 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE POSTOPERATIVNE TRANSFUZIJE KRVI (TSG) PO GRUPAMA.

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
Bez TSG	31 (81.6%)	27 (71.1%)	58 (76.3%)	ns
Primilo TSG	7 (18.4%)	11 (28.9%)	18 (23.7%)	
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Postoperativno ukupno je 18 (23.7%) pacijenata primilo transfuziju krvi. Distribucija postoperativne transfuzije krvi između ispitivanih grupa pacijenata nije pokazala statički značajnu razliku ($\chi^2=1.165$; $p=0.280$).

TABELA BR. 13 - PRIKAZ TRANSFUZIJE KRVI (TSG) IZRAŽENO U ML, TOKOM TRAJANJA OPERACIJE I PRVOG POSTOPERATIVNOG DANA.

Varijabla	Grupa	Prosek	±SD	Min	Max	p
Intraop. TSG (ml)	GLISON	470.83	111.719	250	650	0.379
	HILAR	530.95	216.215	250	1030	
Postop. TSG (ml)	GLISON	374.29	132.898	240	560	0.969
	HILAR	371.36	164.926	200	745	

Nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na količinu krvi koju su pacijenti primali u navedenim vremenskim intervalima: intraoperativno ($t=0.893$; $p>0,05$) i postoperativno ($t=0.039$; $p>0,05$).

**TABELA BR. 14 - PRIKAZ ZASTUPLJENOSTI KOMPLIKACIJA
(HIRURŠKIH I NEHIRURŠKUIH) PO GRUPAMA**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
Bez komplikacija	23 (60.5%)	21 (55.3%)	44 (57.9%)	ns
Sa komplikacijama	15 (39.5%)	17 (44.7%)	32 (42.1%)	
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Analizom morbiditeta u postoperativnom toku kod ispitivanih pacijenata, nije pokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti komplikacija između ispitivanih grupa pacijenata ($\chi^2=0.216$; $p=0.642$).

**TABELA BR. 15 - PRIKAZ ZASTUPLJENOSTI OPŠTIH-NEHIRURŠKIH
KOMPLIKACIJA PO GRUPAMA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
Bez komplikacija	24 (63.2%)	23 (60.5%)	47 (61.8%)	ns
Sa komplikacijama	14 (36.8%)	15 (39.5%)	29 (38.2%)	
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Nije pokazana statistički značajna razlika u odnosu na zastupljenost opštih-nehirurških komplikacija u postoperativnom toku, između ispitivanih grupa pacijenata ($\chi^2=0.056$; $p=0.813$).

**TABELA BR. 16 - DISTRIBUCIJA OPŠTIH NEHIRURŠKIH KOMPLIKACIJA
PO GRUPAMA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno
Respiratorne	9 (64.3%)	9 (60.0%)	18 (62.1%)
Kardiovaskularne	2 (14.3%)	4 (26.7%)	6 (20.7%)
Septične	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (3.4%)
DVT/ Plućna embolija	3 (21.4%)	1 (6.7%)	4 (13.8%)
Ukupno	14 (100.0%)	15 (100.0%)	29 (100.0%)

Distribuciji opštih nehirurških postoperativnih komplikacija je prikazana u tabeli br 16.

**TABELA BR. 17 - PRIKAZ ZASTUPLJENOSTI SPECIFIČNIH-HIRURŠKIH
KOMPLIKACIJA PO GRUPAMA.**

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
Bez komplikacija	32 (84.2%)	32 (84.2%)	64 (84.2%)	ns
Sa komplikacijama	6 (15.8%)	6 (15.8%)	12 (15.8%)	
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Nije pokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti hirurških komplikacija u postoperativnom toku, između ispitivanih grupa pacijenata ($\chi^2=0.000$; $p=1.000$).

**TABELA BR. 18 - DISTRIBUCIJA SPECIFIČNIH-HIRURŠKIH KOMPLIKACIJA
PO GRUPAMA.**

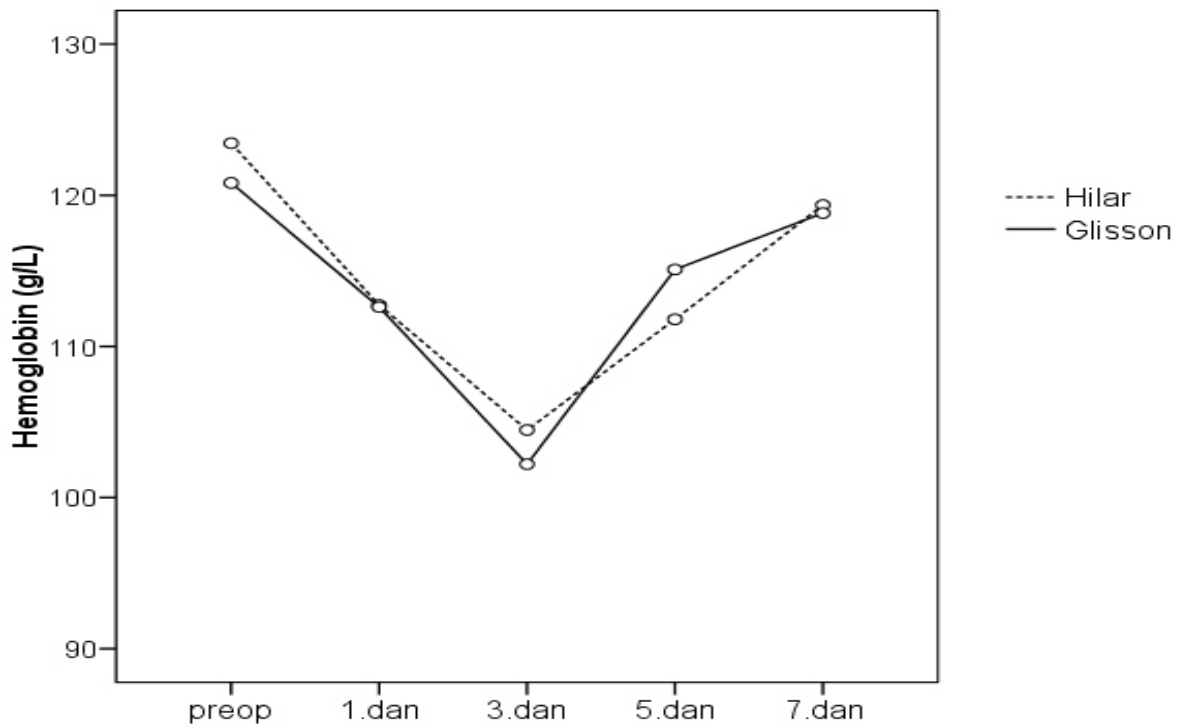
Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno
Infekcija rane	3 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)
Bilijarna fistula	0 (0.0%)	3 (50.0%)	3 (25.0%)
Bilom	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (33.3%)
Krvarenje	1 (16.6%)	1 (16.6%)	2 (16.6%)
Ukupno	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)

Distribuciji specifičnih hirurških postoperativnih komplikacija je prikazana u tabeli br 18.

**TABELA BR. 19 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI HEMOGLOBIN
(Hb, g/L) U SLEDEĆIM VREMENSKIM INTERVALIMA:
PREOPERATIVNO, PRVOG, TREĆEG, PETOG I SEDMOG DANA.**

Varijabla	Grupa	Prosek	±SD	N
Hb preop	Hilar	123.44	14.196	34
	Glison	120.82	14.492	33
	Ukupno	122.15	14.295	67
Hb1	Hilar	112.74	11.864	34
	Glison	112.61	13.344	33
	Ukupno	112.67	12.518	67
Hb3	Hilar	104.47	10.529	34
	Glison	102.21	10.046	33
	Ukupno	103.36	10.279	67
Hb5	Hilar	111.79	9.588	34
	Glison	115.09	8.868	33
	Ukupno	113.42	9.319	67
Hb7	Hilar	119.35	10.511	34
	Glison	118.82	10.039	33
	Ukupno	119.09	10.207	67

Promene vrednosti hemoglobina u ispitivanom vremenskom intervalu, nisu pokazale statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa ($F=0.778$; $p>0,05$).



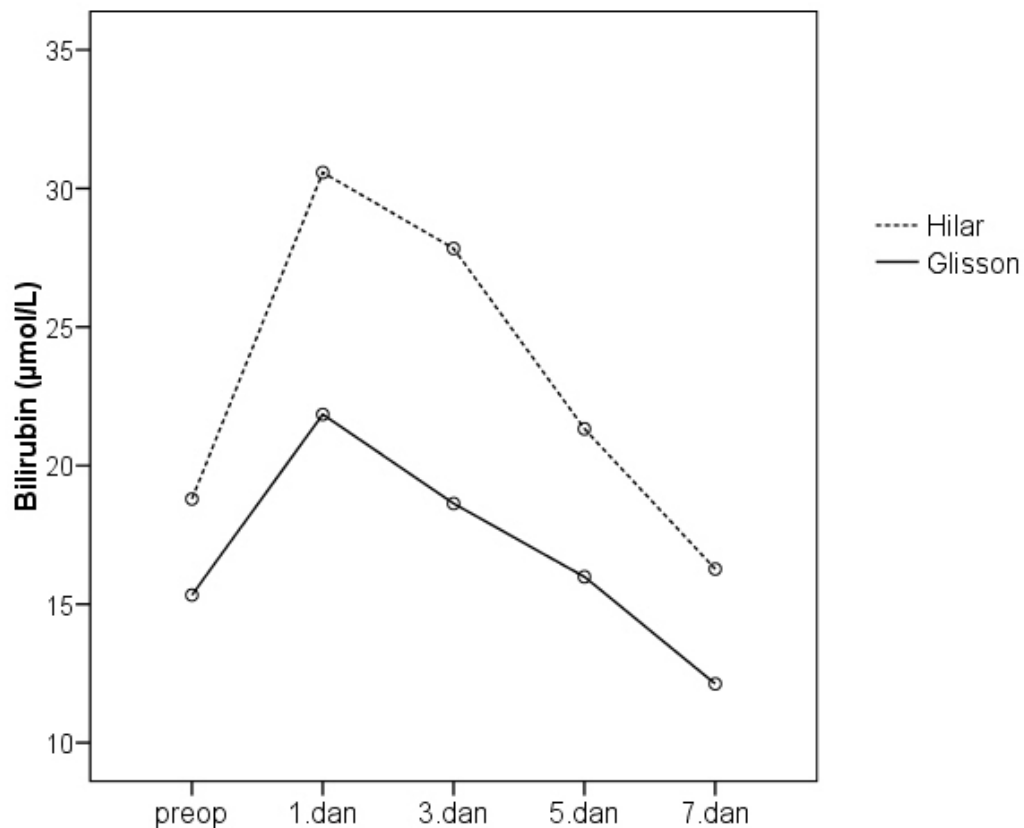
GRAFIKON BR. 5. PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI HEMOGLOBINA (g/L)

Postoji visoko statistički značajna promena prosečne vrednosti hemoglobina, od vrednosti prvog dana do sedmog dana ($F=29.179$; $p<0,0001$). Najveći pad u vrednosti hemoglobina zabeležen je trećeg postoperativnog dana.

**TABELA BR. 20 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI BILIRUBINA
(UKUPAN BILIRUBIN, $\mu\text{mol/L}$) PREOPERATIVNO , PRVOG, TREĆEG,
PETOG I SEDMOG POSTOPERATIVNOG DANA.**

Varijabla	Grupa	Prosek	\pmSD	N
Bilirubin preop	Hilar	18.79	11.372	35
	Glison	15.33	8.455	36
	Ukupno	17.04	10.080	71
Bilirubin1	Hilar	30.58	16.941	35
	Glison	21.85	6.466	36
	Ukupno	26.15	13.402	71
Bilirubin3	Hilar	27.83	20.430	35
	Glison	18.63	7.507	36
	Ukupno	23.17	15.886	71
Bilirubin5	Hilar	21.33	13.196	35
	Glison	15.99	7.873	36
	Ukupno	18.62	11.081	71
Bilirubin7	Hilar	16.27	10.753	35
	Glison	12.13	6.714	36
	Ukupno	14.17	9.113	71

Promene vrednosti ukupnog bilirubina nisu pokazale statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa, u ispitivanom vremenskom intervalu ($F=1.550$; $p>0,05$).



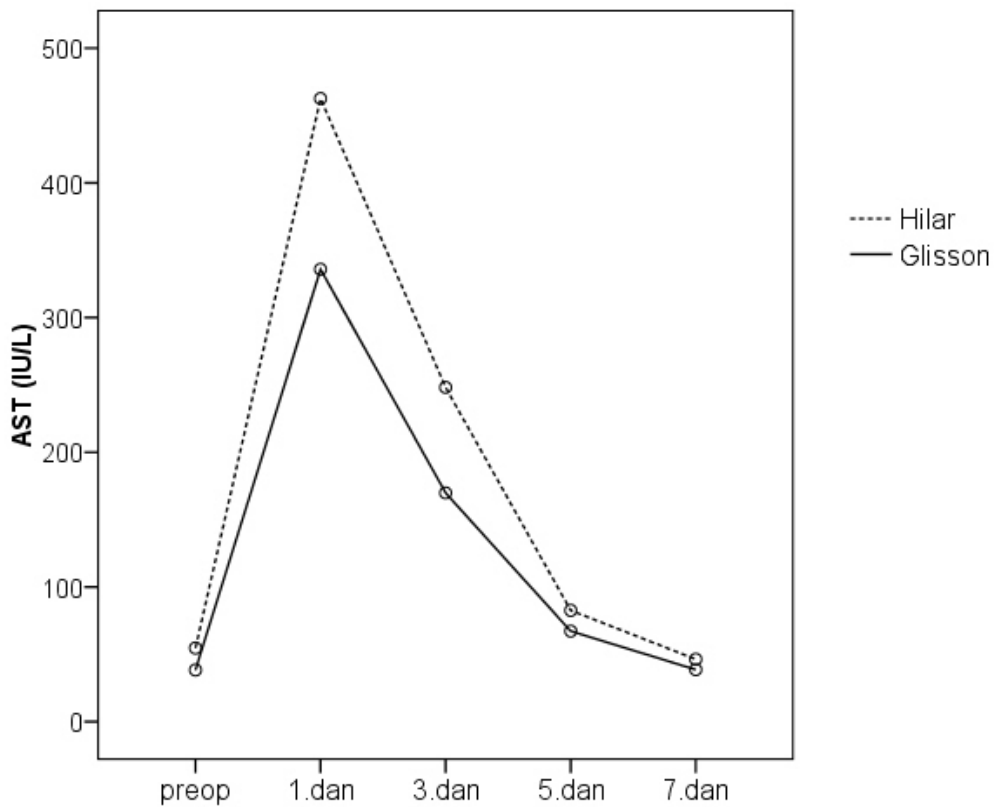
**GRAFIKON BR. 6. PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI
BILIRUBINA ($\mu\text{mol/L}$)**

Promena prosečne vrednosti ukupnog bilirubina u ispitivanom vremenskom intervalu imala je statistički značaj ($F=20.706$; $p<0,0001$). Vrednost ukupnog bilirubina je pokazala statistički visoko značajan porast prvog postoperativnog dana, dok je statistički visoko značajan pad vrednosti, zabeležen trećeg postoperativnog dana.

**TABELA BR. 21 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI AST-a (U/L)
PREOPERATIVNO, PRVOG, TREĆEG, PETOG I SEDMOG POSTOPERATIVNOG
DANA I TESTIRANJE ZNAČAJNOSTI RAZLIKE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPA**

Varijabla	Grupa	Prosek	±SD	N
ASTpreop	Hilar	54.68	36.816	37
	Glison	38.36	24.380	36
	Ukupno	46.63	32.157	73
AST1	Hilar	462.59	365.139	37
	Glison	335.86	244.537	36
	Ukupno	400.10	315.915	73
AST3	Hilar	248.16	206.624	37
	Glison	169.89	179.558	36
	Ukupno	209.56	196.398	73
AST5	Hilar	82.62	74.282	37
	Glison	67.25	65.126	36
	Ukupno	75.04	69.861	73
AST7	Hilar	46.35	37.631	37
	Glison	38.64	18.390	36
	Ukupno	42.55	29.791	73

Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u promeni vrednosti AST-a u ispitivanom vremenskom intervalu ($F=2.325$; $p>0,05$).



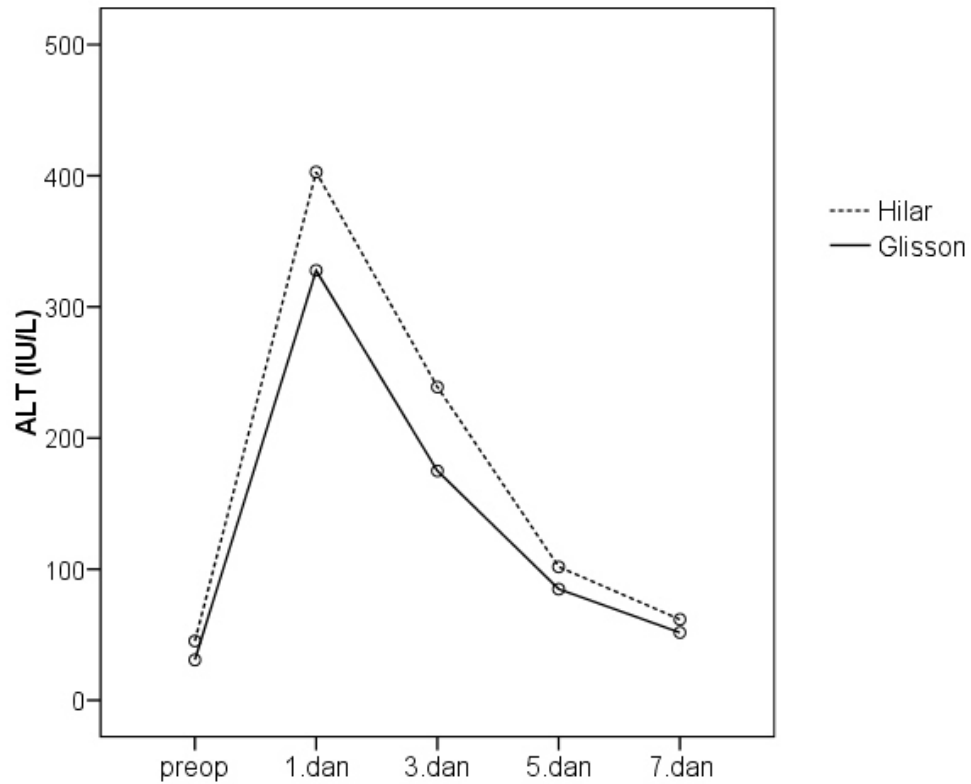
GRAFIKON BR. 7. PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI AST-a (U/L)

Postoji statistički značajna promena vrednosti AST-a u ispitivanom vremenskom intervalu ($F=80.399$; $p<0,0001$). Došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti AST-a prvog postoperativnog dana, dok je statistički značajan pad vrednosti AST-a zabeležen trećeg postoperativnog dana.

**TABELA BR. 22 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI ALT-a (U/L)
PREOPERATIVNO, PRVOG, TREĆEG, PETOG I SEDMOG POSTOPERATIVNOG
DANA I TESTIRANJE ZNAČAJNOSTI RAZLIKE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPA**

Varijabla	Grupa	Prosek	±SD	N
ALTpreop	Hilar	45.27	40.849	37
	Glison	30.81	21.596	37
	Ukupno	38.04	33.255	74
ALT1	Hilar	402.81	368.942	37
	Glison	327.76	277.902	37
	Ukupno	365.28	326.558	74
ALT3	Hilar	238.89	212.229	37
	Glison	174.95	168.313	37
	Ukupno	206.92	192.922	74
ALT5	Hilar	101.81	85.051	37
	Glison	84.84	97.546	37
	Ukupno	93.32	91.284	74
ALT7	Hilar	61.68	47.918	37
	Glison	51.70	43.314	37
	Ukupno	56.69	45.637	74

Između ispitivanih grupa u navedenom vremenskom intervalu, promene vrednosti ALT-a nisu pokazale statističku značajnost ($F=0.790$; $p>0,05$).



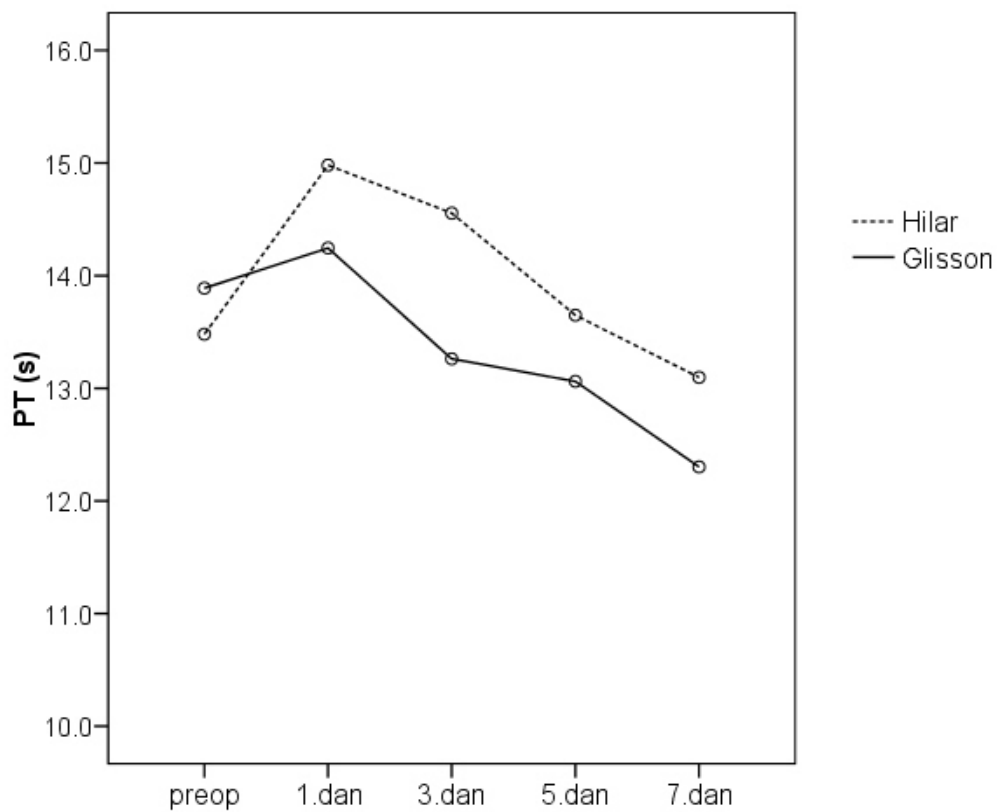
GRAFIKON BR. 8. PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI ALT-a (U/L)

Postoji statistički značajna promena vrednosti ALT-a u ispitivanom vremenskom intervalu ($F=61.389$; $p<0,0001$). Došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti ALT-a prvog postoperativnog dana, dok je statistički značajan pad vrednosti ALT-a zabeležen trećeg postoperativnog dana.

**TABELA BR. 23 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI PT-a (s)
PREOPERATIVNO, PRVOG, TREĆEG, PETOG I SEDMOG POSTOPERATIVNOG
DANA I TESTIRANJE ZNAČAJNOSTI RAZLIKE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPA**

Varijabla	Grupa	Prosek	±SD	N
PTpreop	Hilar	13.481	2.6127	31
	Glison	13.889	3.0511	31
	Ukupno	13.685	2.8245	62
PT 1	Hilar	14.9806	2.89832	31
	Glison	14.2452	2.20391	31
	Ukupno	14.6129	2.58022	62
PT 3	Hilar	14.5548	3.10696	31
	Glison	13.2613	1.88621	31
	Ukupno	13.9081	2.63104	62
PT 5	Hilar	13.6484	1.98660	31
	Glison	13.0613	1.57240	31
	Ukupno	13.3548	1.80125	62
PT 7	Hilar	13.0968	1.73867	31
	Glison	12.3019	2.70601	31
	Ukupno	12.6994	2.29096	62

Promene vrednosti PT-a nisu pokazale statistički značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenata u ispitivanim vremenskim intervalima ($F=1.467$; $p>0,05$).



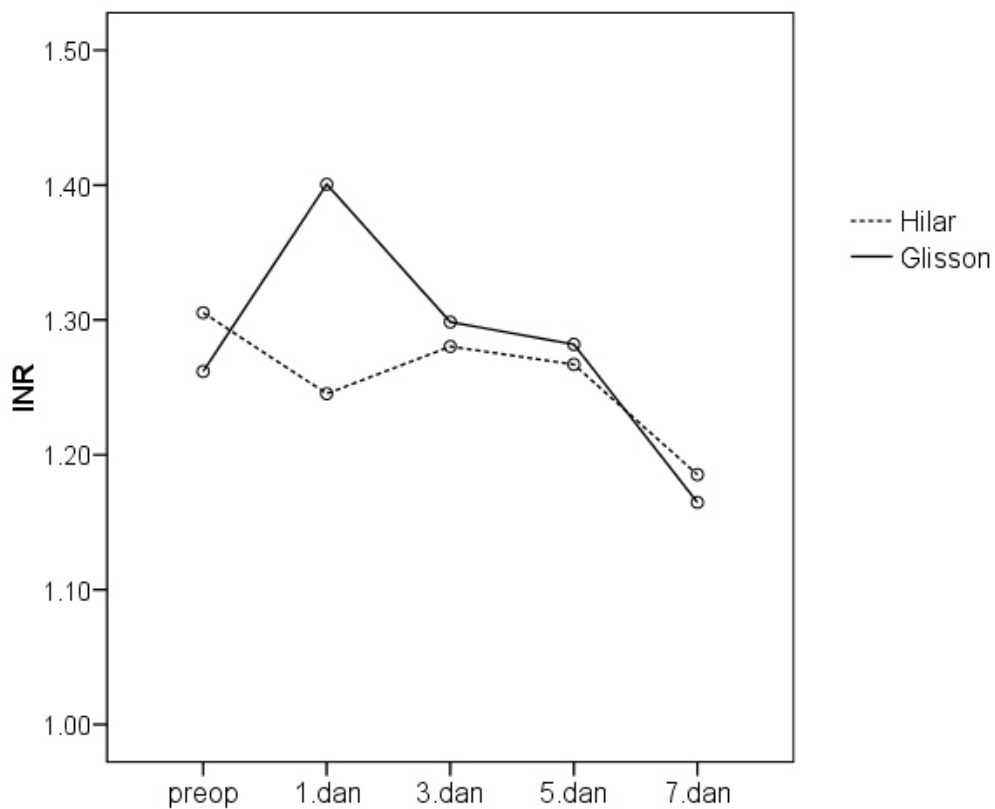
GRAFIKON BR. 9. PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI PT-a (s)

Postoji statistički značajna promena vrednosti PT-a u ispitivanom vremenskom intervalu ($F=7.498$; $p<0,0001$). Došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti PT-a prvog postoperativnog dana, dok je statistički značajan pad vrednosti PT-a zabeležen trećeg postoperativnog dana.

**TABELA BR. 24 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI INR-a
PREOPERATIVNO, PRVOG, TREĆEG, PETOG I SEDMOG POSTOPERATIVNOG
DANA I TESTIRANJE ZNAČAJNOSTI RAZLIKE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPA**

Varijabla	Grupa	Prosek	±SD	N
INR preop	Hilar	1.3053	.41880	30
	Glison	1.2619	.29569	32
	Ukupno	1.2829	.35818	62
INR1	Hilar	1.2453	.16186	30
	Glison	1.4006	.33062	32
	Ukupno	1.3255	.27226	62
INR3	Hilar	1.2803	.25098	30
	Glison	1.2984	.28343	32
	Ukupno	1.2897	.26618	62
INR5	Hilar	1.2670	.19851	30
	Glison	1.2819	.21453	32
	Ukupno	1.2747	.20538	62
INR7	Hilar	1.1853	.17176	30
	Glison	1.1647	.17519	32
	Ukupno	1.1747	.17242	62

Ne postoji statistički značajna razlika u promeni srednje vrednosti INR-a u ispitivanom vremenskom intervalu između ispitivanih grupa ($F=1.605$; $p>0,05$).



GRAFIKON BR. 10. PRIKAZ DISTRIBUCIJE VREDNOSTI INR-a

Postoji statistički značajna promena vrednosti INR-a u ispitivanom vremenskom intervalu ($F=3.333$; $p=0.011$). Postoji visoko statistički značajan pad vrednosti INR-a sedmog postoperativnog dana.

TABELA BR. 25 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE DUŽINE BORAVKA U JEDINICI INTEZIVNOG LEČENJA JIL (DANI) I DUŽINI HOSPITALIZACIJE (DANI), PO GRUPAMA.

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	p
JIL	27 (71.1%)	21 (55.3%)	
JIL (dani) *	0(1)	0(2)	ns
Hospitalizacija (dani) *	12(5)	12(6)	

*Vredosti izražene kao Medijana (IR)

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti boravka pacijenata u JIL između ispitivanih grupa ($\chi^2=2.036$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u dužini boravka pacijenata u JIL između ispitivanih grupa ($Z=1.536$; $p>0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije pacijenata između ispitivanih grupa ($Z=0.804$; $p>0,05$).

TABELA BR. 26 - PRIKAZ DISTRIBUCIJE ISHODA LEČENJA PO GRUPAMA.

Varijabla	GLISONSKI PRISTUP N (%)	HILARNI PRISTUP N (%)	Ukupno	p
Živ	38 (100.0%)	35 (92.1%)	73 (96.1%)	
Mrtav	0 (0.0%)	3 (7.9%)	3 (3.9%)	ns
Ukupno	38 (100.0%)	38 (100.0%)	76 (100.0%)	

Od ukupnog broja operisanih pacijenata zbog benignih i malignih tumora jetre, smrtni ishod je zabeležen kod 3(3.9%) pacijenta. Vodeći uzrok smrti kod jednog preminulog pacijenta, bila je plućna embolija, kod drugog pacijenta kardiorespiratorna insuficijencija i SIRS. Jedan pacijent je preminuo zbog dekompezovane kardiomiopatije. Nema statistički značajne razlike u odnosu na ishod lečenja između ispitivanih grupa pacijenata ($p=0.240$).

DISKUSIJA

Studija je izvedena kao prospektivno retrospektivna, na Klinici za urgentnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Studijom je obuhvaćeno 76 pacijenata, kod kojih je učinjena hirurška resekcija jetre zbog primarnih i sekundarnih malignih tumora jetre i benignih tumora jetre.

5.1. ONKOLOŠKI PRINCIPI HIRURŠKOG LEČENJA TUMORA JETRE

U savremenom multidisciplinarnom pristupu pacijentima sa tumorima jetre, resekciona hirurgija jetre predstavlja terapiju izbora za pacijente sa malignim tumorima i za adekvatno odabrane pacijente se nekim benignim lezijama jetre.^{1,9,10} Operacija mora da bude izbalansirana između potrebe da se prezervira adekvatna količina preostalog parenhima i da se ispoštuje onkološki princip resekcije maligniteta.^{1,9,10} Hepatektomija je moguća zbog fenomena regeneracije jetre, koji počinje odmah nakon parcijalne resekcije jetre. Zdrava jetre može tolerisati resekciju od 80% volumena parenhima.^{1,9} Unutar dve do tri nedelje ostatak jetre zauzima veličinu približnu originalnoj jetri i unutar šest nedelja obnovi se funkcionalni kapacitet jetre.

Resekcije jetre mogu biti anatomske i neanatomske.⁴⁰ Anatomske resekcije ili hepatektomije se baziraju na poznavanju segmentne anatomije jetre.^{7,25,40} Poznavanje anatomije jetre omogućilo je napredak i razvoj hirurških tehnika resekcija jetre. Parcijalne resekcije jetre i neanatomske resekcije jetre izvedene su još pre polovine prošlog veka, međutim Lortat-Jacob i Robert, potom Honjo i Araki izvode prvu anatomsku desnu hepatektomiju sa disekcijom hepatične arterije, portne vene i žučnog voda u hepatoduodenalnom ligamentu, oko 1950. godine.^{85, 103,104} Suprotno ovoj tehnici, Lin sa saradnicima i Tung prisupaju inicijalnoj disekciji parenhima jetre i tek tada pristupaju i ligiraju pedikle intrahepatično.^{89,105} Ekstrafascijalni suprahilarni ekstrahepatični Glisonski pristup objavio je Takasaki sa saradnicima 1986. godine.⁸⁷ Couinaud je opisao tehniku leve hepatektomije sa ekstrafascijalnim Glisonkim pristupom.¹⁰⁶ Ovi pristupi koji su inicijalno opisali Takasaki i Couinaud predstavljaju

ektrahepatični ekstrasfscijalni pristup na pedikl bez disekcije jetre, i potpuno su drugačiji od pristupa koju su promovisali Lin i Tung.^{89,105} Launois i Jamieson opisuju posteriorni intrahepatični Glisonski pristup 1992. godine, a ovaj novi pristup resekcijama jetre odraz je dubokog poznavanja hirurške anatomije jetre, tako da je savremenom hirurškom tehnikom učinio mogućim različite i do tada rizične resekcije jetre, ne samo bezbedno izvođenje klasične hepatektomije, već i malih anatomskih hepatektomija ili sektorektomija na cirotičnoj jetre.¹⁰⁷ Ova dva različita hirurška pristupa postala su osnovne tehnike za anatomske resekcije jetre.^{6,108}

Kod malignih tumora, resekcije jetre moraju biti vođene onkološkim principom kompletnog uklanjanja tumora sa adekvatnom "čistom" marginom parenhima (R0).^{1,9,10} Hirurška resekcija jetre predstavlja zlatni standard u lečenju malignih tumora jetre i pruža razumne mogućnosti za preživljavanje kod više od trećine pacijenata sa potencijalno resektabilnim lezijama. Anatomske segmentne resekcije jetre su bezbedne, efikasne i radikalne hirurške procedure u lečenju kolorektalnih metastatskih lezija, uz maksimalno očuvanje normalnog funkcionalnog parenhima.¹⁰⁹ Anatomske resekcije, prema broju segmenata koji se uklanjaju, mogu biti male, velike i proširene.⁴⁰ Na svetskom kongresu IHPBA u Brisbanu 2000. godine, usvojena je terminologija anatomije jetre i resekcija jetre koja je i danas aktuelna.^{7,110,111}

U ovoj studiji bili su uključeni pacijenti kod kojih su izvedene anatomske resekcije jetre (prema Brizbejnskoj klasifikaciji), a koji su imali očuvanu funkciju jetre (*Childs-Pugh* status, MELD skor), uz odsustvo maligne diseminacije na udaljenim organima. Poznavanje segmentne anatomije jetre, vaskularizacije jetre i anatomskih varijacija predstavlja „condicio sine qua non” za izvođenje bezbedne resekcije jetre. Intenacionalna hepato -pankreatiko- bilijarna asocijacija je tokom kongresa u Brisbane-u 2000. godine donela preporuke za terminologiju anatomije jetre i resekcionih procedura na jetri koje su i danas aktuelne u modernoj hirurgiji jetre.¹¹¹ Upravo zahvaljujući razumevanju funkcionalne segmentne anatomije jetre postignut je ogroman napredak u hirurgiji jetre, sa razvojem anatomskih resekcija jetre, bez kompromitovanja vaskularizacije i bilijarne drenaže preostalog parenhima jetre. U ovoj studiji izvedene su klasične velike resekcije jetre i bisegmentektomije (tabela br 7). U prvoj grupi pacijenata učinjena je jedna (2.6%) proširena desna hemihepatektomija, jedna mezohepatektomija (2.6%), 11 (28.9%) levih

hemihepatektomija, 7(18.4%) desnih hemihepatektomija i 18(47.4%) bisegmentekomija odnosno sektorektomija. U drugoj grupi pacijenata učinjena je jedna (2.6%) proširena leva hemihepatektomija, dve mezohepatektomije (5.3%), 12 (31.6%) levih hemihepatektomija, 9(23.7%) desnih hemihepatektomija i 14(36.8%) bisegmentekomija odnosno sektorektomija. Statistička analiza nije pokazala značajnu razliku u distribuciji različitih anatomskih resekcija jetre između ispitivanih grupa pacijenata (tabela br 7). Izvođenje anatomskih hirurških resekcija je u saglasnosti sa činjenicama da su one bezbednije u pogledu vaskularne kontrole, omogućavaju bolje očuvanje preostalog zdravog parenhima jetre i postizanje onkološki čiste linije resekcije kod malignih tumora.⁴⁰ U pogledu onkološke bezbednosti, u ovoj studiji je nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na resekcionu marginu i R0,R1 kategoriju, sa značajno većim broj R0 resekcija u glisonskoj grupi (tabela br 9).

Za hirurgiju jetre važna je adekvatna preoperativna procena jetre pacijenta. Neophodno je ustanoviti eventualno oštećenje parenhima koje je nezavisno od same lezije koja će biti predmet operacije. *Childs-Pugh skor* prvobitno je korišćen za procenu operativnog mortaliteta kod obolelih od ciroze jetre, dok je sada u širokoj upotrebi u svim slučajevima oštećenja jetre, kao i za procenu kandidata za transplantaciju. Child C.G. i Turcotte J.G. sa Univerziteta u Mičigenu prvi su predložili poseban sistem bodovanja oštećenja jetre još 1964. godine. Potom je Pugh sa saradnicima modifikovao ovaj scoring sistem 1972. godine.¹¹² MELD skor predstavio je Patrick Kamath na Mejo klinici pod nazivom "*Mayo End-stage Liver Disease*" , a inicijalno je služio u prognozi ishoda lečenja kod pacijenata koji su prošli proceduru transjuguilarnog intrahepatičnog portosistenskog šanta (TIPS). Danas se MELD koristi u u proceni oštećenja jetre i kategorizaciji pacijenta koji su kandidati za transplantaciju jetre.¹¹³

5.2. INTRAOPERATIVNA VASKULARNA KONTROLA U HIRURGIJI JETRE

U ovoj studiji, hirurško lečenje je bilo standardizovano za sve pacijente. Za operativni pristup korišćena je „J“ laparotomija, koja je pružala dobru ekspoziciju jetre. Nakon otvaranja trbuha, učinjena je kompletna eksploracija trbuha, potom bimanuelna palpacija jetre i pregled jetre intraoperaativnim ultrazvukom. Izoehogene promene se najteže otkrivaju, neretko je takav supstrat hepatocelularni karcinom (HCC). Kod HCC-a važno je potražiti eventualne portne tumorske trombe, upotrebom Doppler-a. Hiperehogene lezije (sa jakim odbijanjem ultrazvuka) su najčešće benigne (hemangiom, adenom, lokalna masna degeneracija tkiva), ali takvu ultrasonografsku sliku mogu dati i metastaze poreklom iz gastrointestinalnog trakta, holangiocelularni karcinom, retko HCC. Hipoehogene lezije su HCC, metastaze ekstraabdominalnih organa, regenerativni i hiperplastični nodusi, fokalna nodularna hiperplazija. Anehogen karakter pokazuju ciste, bilijarne i neke hidatidne.

Korišćen je konvencionalni pristup sa standardnom mobilizacijom jetre. Zbog prisustva ligamenata koji ograničavaju kompletnu palpaciju, nakon završetka mobilizacije jetre, potrebna je naknadna palpacija i IOUS. Sledi pažljiva palpacija HD ligamenta. Kada se palpira arterija uz desnu ivicu ligamenta, obično se radi o akcesornoj ili replacing desnoj hepatičnoj arteriji koja potiče od arterije mezenterike superior. U retkim slučajevima postojanja hepato-mezenteričnog trunkusa, arterija hepatica comunis prolazi desnom stranom HD ligamenta. Palpira se i mali omentum, jer se u gornjem delu može naći varijabilna, jaka arterijska grana- *akcesorna* leva hepatična arterija koja vaskularizuje samo deo leve jetre – obično S2 i S3, ili pak *replacing* leva hepatična arterija koja vaskularizuje čitavu levu jetru.⁵⁹ Pre transekcije parenhima, bila je primenjena tehnika ishemične pripreme jetre, nakon čega je korišćena intermitentna vaskularna „inflow” okluzija. Hemodinamska nestabilnost pacijenta koja može nastati kao posledica nekontrolisanog i nerešenog masivnog intraoperativnog gubitka krvi tokom resekcije jetre, predstavlja osnovni uzrok njihovog visokog morbiditeta i mortaliteta, što opravdava primenu metoda vaskularne kontrole. Takođe, krvarenje u

toku resekcije jetre i potreba za nadoknadom krvi putem transfuzije krvi, imaju snažan opšti i onkološki negativan uticaj na ishod lečenja operisanih pacijenata.^{94,114} „Inflow“ vaskularna okluzija ili „Pringle manoeuvre“, predstavlja najstariji način za redukciju gubitaka krvi tokom hepatektomije, koji ni danas ne gubi na značaju. Intermitentnim Pringle-ovim manevrom može se produžiti ishemija do 120 minuta kod normalne jetre i do 60 minuta kod patološke (cirotične) jetre.⁴⁰ Da bi se jetra pripremila da vaskularni „inflow“ arest, na raspolaganju je bezbedna i efikasna tehnika ishemičnog prekondicioniranja jetre koja daje odlične rezultate, sa minimiziranjem potencijalno ishemično-reperfuzionog oštećenja jetre.¹¹⁵ Metode preresekcione vaskularne kontrole i normotermijska ishemija u trajanju od 60 minuta ne dovodi do trajnog ishemijsko-reperfuzionog oštećenja jetre.⁴⁷ Patofiziologija ishemijsko-reperfuzionog oštećenja jetre je kompleksna.^{46,47} Topla ishemija se loše toleriše i dovodi do brze smrti sinusoidalnih endotelnih ćelija i hepatocita.⁴⁷⁻⁴⁹ Glavna karakteristika oštećenja kod tople ishemije je oštećenje perfuzije na nivou mikrocirkulacije, koje nastaje nakon reperfuzije. Nastaje „circulus viciosus“ zbog staze krvnog protoka, ishemije i aktivacije leukocita. Svi ovi faktori zajedno vode ka daljem smanjivanju protoka krvi kroz sinusoidne jetre. Važna je i uloga kiseoničnih radikala u patogenezi IRI.⁴⁷⁻⁵⁰ Mnoge strategije su predlagane za profilaksu i lečenje IRI, a bazirane su na inhibiciji produkcije kiseoničnih radikala, inflamatornih citokina i adhezivnih molekula, inhibiciji leukocitne infiltracije i inhibiciji oštećenja mikrocirkulacije.^{47,51} Lesurtel je primenjivao Pringle-ov manevar sa prosečnim vremenom ishemije 28 ± 2 minuta, u opsegu 10-60 min, dok je Jarnagin objavio posebno vreme intermitentne inflow okluzije od $31 \pm 0,5$ min.^{116,117} U studiji koju je objavio Torzilli upotrebljen je intermitentni Pringle-ov manevar, a prosečno vreme ishemije je iznosilo 43 minuta (opseg 15-90 min).¹¹⁴ Clavien i saradnici su pokazali da pacijenti sa CPM i IP imaju niže vrednosti serumskih AST i ALT prvog postoperativnog dana, u poređenju sa pacijentima bez IP i signifikantno smanjen broj apoptotičnih sinusoidalnih ćelija.¹¹⁵ Prospektivne randomizirane studije takođe pokazuju da je postoperativni nivo serumskih transaminaza značajno niži u grupi sa ishemijskom pripremom jetre nego u kontrolnoj grupi.^{118,119} Benefit je još jasniji kod mlađih pacijenata, duže „inflow“ okluzije do 60 minuta, kod steatozne jetre i u slučaju manje resekcije (< 50% volumena jetre).¹¹⁸ U toku resekcije jetre, u ovoj studiji je korišćena intermitentna „inflow“ vaskularna

okluzija, u obliku 15 minuta okluzije i 5 minuta slobodnog protoka krvi (15/5), uz predhodnu ishemijsku pripremu jetre u trajanju od 10 min na nivou hepatoduodenalnog ligamenta. Nađeno je statistički značajno duže trajanje ishemije u Hilarnoj grupi pacijenta (Tabela br 10; Grafikon br 3). Ipak, vreme ishemije u ovoj studiji je bilo u dozvoljenom opsegu u cilju protekcije jetre od ishemičnoo-reperfusionog oštećenja i komparabilno je sa dostupnim podacima iz predhodnih studija. U studiji koju su obavili Figueras i saradnici, Hilarna disekcija bila je praćena kraćim vremenom vaskularne okluzije, verovatno jer je kod Glisonskog pristupa okluzija trajala sve do momenta okidanja stapler.¹²⁰ U njihovoj studiji u Glisonskoj grupi transekcija je trajala duže, mada ova vrednost nije dosegla statističku značajnost.¹²⁰ Hepatična venska “outflow” kontrola je izvedena ekstrahepatično i svi pacijenti su operisani u uslovima niskog CVP-a (0-5 mm Hg), u Trendelenburg-ovom položaju od 15°. Značajan izvor krvarenja tokom transekcije najčešće su hepatične vene, u dubini transekcionog plana. Visok CVP dovodi do teškog krvarenje i otežava zbrinjavanje hepatičnih vena ili VCI.^{59,121-123} Zbog toga je jedna od najvažnijih anestezioloških tehnika u toku resekcije jetre, upravo tehnika anestezije sa niskim CVP-om, koja se postiže kombinacijom položaja pacijenta, restrikcijom unosa tečnosti, primenom diuretika, vazodilatatora i adekvatnih anestetika. CVP treba da bude niži od 5 mm Hg, uz stabilan hemodinaski status.^{59, 121-123} Komplikacija koja može da nastane prilikom održavanja niskog CVP-a je vazдушna embolija, ali klinički značajna pojava vazdušne embolije je izuzetno retka.¹²¹⁻¹²³ Nekoliko studija je pokazalo da nizak CVP dobro toleriše najveći broj pacijenata, da je efektan u pogledu redukcije gubitaka krvi, sa rezultatima koji su superiorniji i od TVE.¹²¹⁻¹²⁴ Wang-ova randomizirana kontrolisana studija sa 50 pacijenata, pokazala je da CVP od 2-4 mmHg tokom transekcije jetre dovodi do značajnog smanjenja intraoperativnog krvarenja i kraće hospitalizacije pacijenata.¹²⁵ Tehnika niskog CVP-a u ovoj studiji, predstavljala je deo operativne strategije koja je bila standardizovana za sve pacijente i, doprinela je smanjivanju operativnog krvarenja.

5.3. OSNOVI BEZBEDNE RESEKCIJE JETRE

Transekcija jetre predstavlja najizazovnije fazu operacije. Prvo se elektroakauterom tačno označi linija resekcije na površini jetre. Upotreba ultrazvučnog disektora je jedna od najbolji metoda, jer daje jasno, čisto operativno resekciono polje i omogućava dobru orijentaciju u strukturama jetre, dobar prikaz mreže krvnih sudova i žučnih vodova.⁶⁵ Krvne sudove i žučne vodove manje od 1mm bezbedno je koagulisati, a veći se moraju ligirati.^{40,59} Upotreba klipseva može ubrzati resekciju ali metalni klipsevi mogu da ometaju nalaz prilikom kontrolnih snimanja CT-om ili MRI-om. Novi plastični klipsevi mogu da se koriste i tehnologija na tom području se još usavršava. Anatomske resekcije predstavljaju tip resekcija kod kojih je transekcija najsigurnija, jer se odvija kroz relativno avaskularne i bezbedne anatomske planove, zbog čega najmanje krvare i ne ostavljaju ivične nekroze. Prilikom transekcije jetre uglavnom je problem u krvarenju iz vena, koje su krhke, tankog zida i često se retrahuju u parenhim.¹⁰ Problemi se povećavaju sa dubinom resekcije i blizinom velikih vena, pa su uvek teže resekcije segmenata S4a, S8, i S7, a nekada i S2. Ponekad jednostavno stavljanje vruće komprese može zaustaviti krvarenje iz manjih otvora na venama, ali je mnogo sigurnije plasirati fine vaskularne šavove (6–0), naročito kada je defekt veći od 1–2 mm.^{59,62-64} Stavljanje lokalnih hemostatskih agenasa, takođe može biti efikasno u kontroli ovog krvarenja. Važno je znati da kratke hepaticne vene, kao i vene unutar parenhima jetre, treba zbrinuti korišćenjem šav ligatura. Ako uprkos primeni svih navedenih postupaka hemostaza nije zadovoljavajuća, opcija je perihepatično pakovanje („*perihepatic packing*“) pomoću abdominalnih kompresa. Nekada, pokušaji sa parenhimskim šavovima kroz celu debljinu resecirane jetre blizu resekcione površine, mogu biti efikasni, a u krajnjem slučaju i obmotavanje ostatka jetre u mrežicu („*mesh wrapping*“) može biti „*ultimum refugium*“.⁵⁹ U suštini postoje dve osnovne tehnike „inflow“ vaskularne kontrole: klasičan-ekstrahepatični (intrafascijalni) pristup, kao i alternativni-ekstrafascijalni pristup koji je popularisan od strane Takasaki-ja, Galperin-a, Launois-a i Jamieson-a, označen kao „glisonski“ odnosno „ekstra-glisonski“ pristup.^{1,25,40,59} U ovoj studiji pacijenti su bili podeljeni u dve grupe na osnovu primene dve tehnike „inflow“ vaskularne kontrole, sa

ciljem da se komparira njihova izvodljivost, efikasnost i bezbednost. Studijsku grupu, sačinjavali su pacijenti kod kojih je izvedena tehnika suprahilarne intrahepatične ektrafascijalne vaskularne kontrole posteriornim pristupom na Glisson-ov pedikl. Kontrolnu grupu, sačinjavali su pacijenti kod kojih je primenjena tehnika hilarne disekcije pedikla klasičnim intrafascijalnim ekstrahepatičnim pristupom. Upotreba tehnike „inflow“ i „outflow“ vaskularne kontrole, osnovni su postupci u redukciji perioperativnog gubitka krvi.¹²⁶⁻¹²⁹ Klasični hilarni pristup podrazumeva da se u hilusu jetre ekstrahepatično izoluju i diseciraju vaskularne i bilijarne strukture portne trijade, te da se potom zasebno svaka struktura preseca i zbrinjava.^{120,130} Kontrola i klemovanje „en masse“ odgovarajuće hepaticne trijade u celini, obavijene Glisson-ovim omotačem (*hepatični Glisson-ov pedikl*), omogućava jasnu demarkaciju anatomske granice uz dekoloraciju dela jetre koji treba ukloniti resekcijom.²⁵ Inicijalna „inflow“ kontrola, na samom početku operativnog zahvata, znatno smanjuje intraoperativni gubitak krvi, olakšava transekciju parenhima jetre i utiče na neposredni postoperativni tok, kao i na udaljene rezultate resekcije jetre.²⁵ Neophodno je prepoznati česte i značajne anatomske varijacije elemenata hilusa i precizno indetifikovati sve anatomske strukture, što je u pojedinim slučajevima, posebno kod predhodnih hirurških zahvata u ovoj regiji, delikatno i riskatno.

Ektrafascijalni suprahilarni intrahepatični glisonski pristup zasniva se na disekciji i presecanju Glisson-ovog pedikla u celini sa bilio-vaskularnim strukturama unutar vezivnog omotača i njegovom zbrinjavanju „en masse“, nakon transekcije jetre.¹³¹ Ovaj hirurški pristup omogućava kompletnu anatomsku delineaciju svih segmenata jetre, kao i jasnu demarkaciju svih resekcionih planova (*fisura jetre*). Vrlo je upotrebljiv i bezbedan u izvođenju kompleksnih velikih resekcija jetre, ali istovremeno omogućava uklanjanje individualnih segmenata jetre u cilju prezervacije funkcionalnog parenhima.¹³¹ Modifikovan posteriorni intrahepatični pristup omogućava brzu i sigurnu disekciju sa klemovanjem odgovarajuće Glisson-ove ovojnice i pripadajuće trijade, što konsektivno dovodi do rane demarkacije i identifikacije teritorije i granica svakog segmenta jetre ponaosob.⁹² Kada je reč o velikim resekcijama jetre, ovaj pristup, osim navedenih karakteristika, predstavlja vrlo pouzdanu tehniku kod pacijenata sa prethodnim intervencijama na jetri, naročito u predelu hilusa, jer izbegava kompleksnu i otežanu

hilarnu disekciju, čime se značajno skraćuje trajanje operativnog zahvata i smanjuje rizik od povrede bilio-vaskularnih struktura u hilusu jetre.⁹² Uopšte uzevši, intrahepatični pristup je bezbedan, naročito u situacijama izražene portne hipertenzije ili prisustva brojnih priraslica u predelu hepatoduodenalnog ligamenta i hilusa kao posledica prethodnih operacija ili stentovanja.^{120,131} Upotreba endo-GIA vaskularnih staplera omogućava sigurnu i brzu transekciju pedikla, i predstavlja nesumnjivo značajan doprinos u redukciji intraoperativnog gubitka krvi.²⁵ Najvažniji tehnički detalj zbrinjavanja pedikla staplerom, odnosio se na kontra-trakciju hilarnih struktura, pomoću vaskularne trake na suprotnoj strani, kao i plasiranje staplera na pedikl što distalnije u odnosu na strukture za suprotnu polovinu jetre.

5.4. TUMORI JETRE

Statistička analiza u ovoj studiji oduhvatila je niz preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih parametra. Podaci o prirodi lezije jetre dobijeni su na osnovu rezultata preoperativnih dijagnostičkih metoda: nalaza multislajsnog skenera MSCT i nuklearne magnetne rezonance NMR, analize tumor markera; kao i definitivne potvrde na osnovu patohistološkog izveštaja analiziranog preparata.

Preoperativno dijagnostikovanje tumora jetre, podrazumeva upotrebu radioloških metoda sa ciljem da se indentifikuje lezija, proceni resektabilnost i obim resekcije.^{1,10} Pregled ultrazvukom je prva dijagnostička metoda u otkrivanju patoloških lezija u jetri. Razvoj novih ultrazvučnih tehnologija učinio je ultrazvuk korisnim u skriningu benignih i malignih čvrstih tumora kao što su adenomi, fokalna nodularna hiperplazija, metastaze i HCC, kao i međusobno razlikovanje ovih entiteta.^{1,10,132} Ultrasonografska slika jetre može ukazati na cirozu ili masnu degeneraciju parenhima, kao i na prisutvo patološke lezije u jetri.^{1,132} Prilikom ultrazvučnog pregleda, hemangiomi se prikazuju kao hiperehogene mase, dobro ograničene od okolnog tkiva jetre, FNH daje nekarakterističnu sliku, a kod adenoma UZ prikazuje tumor sa mešovitom ehogenošću. HCC je najčešće izoehogen sa normalnim tkivom jetre što ograničava procenu proširenosti i broja lezija. Kod cirotičnih pacijenata, regenerativne noduse je teško razlikovati od HCC-a. Uprkos ograničenjema, UZ može biti veoma koristan u opisivanju tumorske zahvaćenosti vene porte i žučnog voda.^{1,132}

Kompjuterizovana tomografija se smatra standardnom radiološkom metodom u dijagnostici tumora jetre sa visokom senzitivnošću u prostornom razgraničavanju i određivanju obima lezija jetre.^{15,34,133} Preciznost metode se povećava upotrebom intravenskog kontrastnog sredstva, što omogućava procenu jetre u različitim vaskularnim fazama. Tada se mogu otkriti promene manje od 1 cm zahvajući lezija-jetra kontrastu.¹⁵ Mapiranje hepatičnih vena i mogućnost volumetrije parenhima jetre olakšava planiranje operacije.^{15,34,133} Na CT-u bez upotrebe kontrasta, hemangiomi se vide kao hipodenzne mase, a nekoliko minuta nakon injekcije kontrasta, dobija se centralno punjenje hipoehogene lezije koje se održava neko vreme.^{15,34,133} U slučaju FNH, CT

može prikazati dobro ograničene lezije sa centralnim ožiljkom tokom portne faze, ali su lezije često izodenzne i nekada ih je teško otkriti.^{15,34,133} CT bez kontrasta prikazuje adenome jetre kao hipodenzne lezije, a nakon aplikacije kontrasta dobijaju „šareni“ izgled. HCC je izodenzan sa okolnim parenhimom jetre, pa je potrebno pratiti sve vaskularne faze tokom snimanja.¹ Stopa otkrivanja malih HCC (<2 cm), iznosi od 40 do 60%, što je, uglavnom, posledica teškoće u detektovanju malih tumora u cirotičnoj jetri, prevashodno zbog nemogućnosti razlikovanja HCC i makroregenerativnih čvorova.³⁴ CT sa primenom kontrasta je efikasan u otkrivanju kolorektalnih metastaza, ali procenat otkrivanja oboljenja ovim metodom je još uvek oko 85%, u poređenju s intraoperativnim i patološkim nalazima, a učestalost pojave lažno pozitivnih rezultata je i do 5%.^{34,133} NMR u dijagnostičkom algoritmu obično sledi nakon pregleda UZ i CT, u cilju dobijanja dodatnih informacija koje nisu dostupne prilikom CT ispitivanja.^{1,133-135} NMR je najsenzitivnija i najspecifičnija tehnika za detekciju hemangioma jetre, koja prikazuje karakterističan hiperehogeni izgled tumora.^{1,135} Prilikom pregleda NMR-om, FNH se glavnom vidi kao hipodenzna lezija sa centralim ožiljkom, ali nalaz nije patognomičan.^{1,135} Blumgart smatra da je NMR najbolja metoda za pregled pacijenata sa tumorima jetre, posebno u otkrivanju HCC-a.¹

Više od 50% svih lezija jetre čine hemangiomi ili benigne ciste, potom slede FNH sa oko 11%, metastatski tumori 11%, hepatocelularni adenom sa 8%, pseudotumori kao što je fokalna masna infiltracija 8% i HCC oko 6%.^{1,10} U ovoj studiji, indikacije za hirurško lečenje, bile su, prvenstveno maligni tumori, a distribucija patohistološkog nalaza nije pokazala statistički značajnu razliku u zastupljenosti malignih i benignih tumora jetre kod ispitivanih grupa pacijenata (tabela br. 5). Uprkos značajnom napretku u dijagnostici, najčešća indikacija za hirurško lečenje benignih tumora jetre je, nemogućnost da se isključi malignitet.¹⁰ HCC je na trećem mestu kao uzrok smrti zbog maligniteta.^{136,137} Virusna oštećenja jetre, prvenstveno hepatitis B virus i hepatitis C virus, kao i hronična zloupotreba alkohola sa posledičnom cirozom jetre, predstavljaju najvažnije etiološke faktore za HCC.¹³⁶ Bosch i saradnici navode podatak, da je od početka novog milenijuma, u svetu zabeleženo 564,000 novotkrivenih slučajeva karcinoma jetre na godišnjem nivou.¹³⁸ Hepatocelularni karcinom čini peti najčešći malignitet kod muškaraca i sedmi u populaciji žena, i zauzima treće mesto prema smrtnosti od malignih

bolesti.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Hepatocelularni karcinom (HCC) čini 80-90% svih primarnih malignih tumora jetre, dok intrahepatični holangiokarcinom (ICC) porekla epitela intrahepatičnih žučnih vodova, predstavlja drugi po učestalosti, sa oko 6%.¹³⁷ U ovoj studiji HCC je zabeležen kod 30.3% pacijenata, bez razlike među grupama (tabela br 6).

Posebno vazno polje resekcione hirurgije jetre, predstavlja lečenje pacijenata sa metasatskom bolešću jetre.¹⁴¹⁻¹⁴³ Od ukupnog broja pacijenata u ovoj studiji, trećina je imala kolorektalne metastaze. Smatra se da, oko 25% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, ima metastatske promene na jetri u momentu postavljanja dijagnoze, a kod još 25% pacijenata, metastaze u jetri nastaju unutar prve tri godine.¹⁰ U ovoj studiji postojala je jednaka zastupljenost patohistoloških nalaza HCC i kolorektalnih metastaza, kao i njihova najveća učestalost, u odnosu na druge lezije jetre, a bez statistički značajne razlike među grupama pacijenata. Karcinom žučne kese predstavlja najčešći karcinom bilijarnog trakta.^{144,145} Hirurška resekcija u kombinaciji sa hemioterapijom daje jedinu šansu ovim pacijentima. U ovoj studiji otkriven je kod 10.5% pacijenata, bez statistički značajne razlike među grupama (tabela br 6). U odmaklom stadijumu bolesti postoji tumorska invazija jetre, najčešće lože žučne kese, četvrtog i petog segmenta jetre.¹⁵

5.5. ANALIZA INTRAOPERATIVNIH PARAMETRA

U savremenoj hirurgije jetre, imperativ je bezbednost sa izvođenjem resekcije, uz minimalni operativni gubitak krvi, a uz postizanje zadovoljavajućeg onkološkog rezultata. Upravo analiza tehnika resekcije jetre u pogledu bezbednosti, dovela je do saznanja da je neophodno poznavati različite hirurške pristupe resekcijama jetre.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Shodno kompleksnosti anatomije jetre, lokalizaciji tumora jetre, međusobnom odnosu tumora i velikih/važnih bilio-vaskularnih struktura koje je potrebno prezervirati, potom u skladu sa prethodnim oboljenjem jetre (masna infiltracija, ciroza jetre) i opštim stanjem pacijenta, potrebno je izabrati najadekvatiji hirurški pristup.

Smisao anatomskih – segmentno orijentisanih resekcija jetre jeste u tome, da se u poređenju sa neanatomskim resekcijama uklanja atomska jedinica u celini sa vaskularnom peteljkom, kao i se poštuju onkološki principi, pa se ređe nalaze tumor pozitivne resekcione margine (2%) u odnosu na neanatomske resekcija (metastazektomije, „wedge“ resekcije), kod kojih je procenat pozitivnih margina između 15–30%.^{25,59,65}

U ovoj studiji intraoperativno su praćeni sledeći parametri: ukupno trajanje operacije, trajanje transekcije parenhima, trajanje vaskularne ishemije, operativni gubitak krvi i vrednost CVP-a (tabela br. 10). Ukupno trajanje operacije u ovoj studiji podrazumevalo je vreme od uvoda pacijenta u OET, do buđenja pacijenta na operacionom stolu, po završetku hirurške intervencije. To je podrazumevalo vreme utrošeno na otvaranja trbuha, eksploraciju, pregled jetre pomoću IOUS, mobilizaciju jetre, uspostavljanje preresekcione vaskularne kontrole uz ishemičnu pripremu jetre. Nakon toga je sledila transekcija jetre, a potom proveru hemostaze, plasiranje abdominalnih drenova i zatvaranje trbuha. Statističkom analizom po grupama, uočena je statistički značajna razlika u pogledu ukupnog trajanja operacije: operacija je trajala kraće u glisonskoj grupi sa „en bock“ transekcijom pedikla koja skraćuje vreme zbrinjavanja pedikla (Grafikon br 1). Pokazana je statistički značajna razlika u trajanju transekcije jetre kod ispitivanih grupa pacijenata, transekcija je trajala kraće u glisonskoj grupi (Grafikon br 2). Rezultati randomizovane studije Figueras-a i saradnika u kojoj je analizirana efikasnost hilarne

disekcije u odnosu na ektrafascijalni glisonski pristup, pokazali su da je kod obe tehnike dužina operacije bez statističke razlike.¹²⁰ Ipak „en bock” transekcija pedikla traje kraće u odnosu na postupak preparisanja i ligiranja pojedinačnih elemenata.¹²⁰ Duže trajanje hilarne disekcije moglo bi se dovesti u vezu sa dužim vremenom koje je potrebno za disekciju elemenata, vremenu utrošenom za isključivanje mogućih anatomskih varijacija, posebno na hepatičnoj arteriji, kao i vremenu potrebnom za zatvaranje, pojedinačno zbrinjavanje elemenata šavom.

5.6. KRVARENJE TOKOM RESEKCIJE JETRE I TRANSFUZIJA KRVI

Rizik od krvarenja dugo je bio glavni problem prilikom izvođenja resekcije jetre, a gubitak krvi i potreba za transfuzijom danas su značajno smanjeni poboljšanom hirurškom tehnikom i adekvatnom anestezijom.^{10,150-152} Postoji signifikantna povezanost između intraoperativnog gubitka krvi, postoperativnog porasta bilirubina u krvi i mortaliteta.¹⁵¹ Tokom proteklih godina hirurške resekcije jetre se izvode sa intraoperativnim krvarenjem manjim od 500 ml.¹⁵² Lesurtel je prikazao prosečan gubitak krvi od 326 ± 52 ml (medijana 300 ml; opseg 10–1200 mL) i signifikantno manji gubitak krvi tokom transekcije jetre *kraš* tehnikom nego ostalim tehnikama.¹¹⁶ U studiji koju je objavio Jarnagin sa saradnicima, prosečan gubitak krvi je iznosio 871 ± 24 ml (medijana 600) a nađeno je da je progresivni porast u gubicima krvi u vezi sa povećanjem broja segmenata koji su resekovani.¹¹⁷ Njihova studija je pokazala da su operativni gubitak krvi i broj resekovanih segmenata jetre prediktori morbiditeta i mortaliteta. Tokom perioda u kojem je sprovedena navedena studija, došlo je do redukcije operativnog krvarenja i porasta parenhim pošteđenih segmentnih resekcija, što se reflektovalo na smanjenje mortaliteta sa 4% u prvih pet godina, na 1,3% i konačno do situacije bez smrtnog ishoda kod poslednja 184 operisana pacijenta.¹¹⁷ Torzilli i saradnici su objavili podatke o resekcijama jetre pod intermitentnim Pringl-ovim manevrom, uz prosečno krvarenje od 296 ml (medijana 200 ml, opseg 50-800 ml).¹¹⁴ Retrospektivna studija koju su objavili Tanai i saradnici pokazala je manji gubitak krvi prilikom upotrebe CUSA-e za transekciju jetre.¹⁵³

U našoj studiji postojala je statistički značajna razlika u izmerenim vrednostima intraoperativnog gubitka krvi između dve grupe pacijenata (tabela br. 10). Prosečni intraoperativni gubitak krvi u Glisonskoj grupi iznosio je 380.0 ± 144.1 ml, dok je u Hilarnoj grupi iznosio prosečno 452.6 ± 163.9 ml, što bi moglo da sugerise na eventualnu efikasnost glisonskog pristupa u pogledu kontrole operativnog krvarenja. Potrebne su nove studije sa većim brojem pacijenata da bi se doneli definitivni zaključci o najbezbednijoj tehnici transekcije, mada prethodne studije navode superiornost

glisonskog pristupa.^{120,146-149} Ipak jasno je da na krvarenje tokom hepatektomije utiču svi aspekti operacije. Hirurška strategija resekcije jetre u ovoj studiji, imala je prihvatljiv stepen operativnog krvarenja, što je u skladu sa savremenim principima resekcija jetre. Značajnije krvarenje prilikom izvođenja resekcionih procedura na jetri zahteva nadoknadu krvi putem transfuzije, a količina izgubljene krvi i potreba za transfuzijom krvi povećavaju postoperativni morbiditet i mortalitet.^{154,155} Veliki broj studija naglašava da transfuzija krvi uzrokuje imunosupresiju kod domaćina, što ima negativan efekat na prognozu pacijenta sa malignitetom.^{94, 154,157} Mada precizan mehanizam imunosupresivnog efekta transfuzije krvi nije do kraja razjašnjen, jasno je da transfuzija pune krvi suprimira imunitet domaćina onesposobljavanjem NK ćelija, smanjenjem citotoksične funkcije T-limfocita, porastom broja supresorskih T-ćelija i smanjenjem funkcije makrofaga i monocita.^{157,158} Kooby i saradnici su ispitivali uticaj transfuzije na ishod kod pacijenata kojima je resekcija jetre urađena zbog kolorektalnih metastaza; studija je obuhvatila 1351 pacijenta, tokom petnaestogodišnjeg perioda.⁹⁴ Od ukupnog broja operisanih 46% pacijenata je primilo transfuziju krvi.⁹⁴ U pogledu količine, 24% pacijenata je primilo 1 do 2 jedinice krvi, 18% je dobilo 3 do 10 jedinica krvi i 4% preko 10 jedinica krvi.⁹⁴ Navedena studija je obuhvatila dug vremenski period i autori su pokazali da je došlo do redukcije u količini transfuzije krvi tokom vremena, u početku studije, 83% pacijenata je dobijalo TSG, a u poslednjem periodu taj broj je iznosio 43%.⁹⁴ Njihovi rezultati su takođe pokazali da je primena transfuzije nakon resekcije jetre zbog malignih tumora, nezavisni prediktor mortaliteta i morbiditeta, a efekti su zavisni od doze.⁹⁴ Pacijenti koji nisu primili transfuziju krvi u njihovoj studiji, imali su signifikantno manji broj komplikacija, a u grupi pacijenata koji su primili transfuziju krvi, signifikantno manje komplikacija su imali oni koji su primili 1 ili 2 jedinice krvi, nego pacijenti koji su primili više od 2 jedinice krvi.⁹⁴ Lesurtel i saradnici su objavili da je 22% pacijenata primilo transfuziju krvi postoperativno, unutar prva 24h.¹¹⁶ U studiji koju je publikovao Jarnagin, ukupno je 49% pacijenata primilo TSG tokom ili nakon operacije.¹¹⁷ Wei i saradnici su zapazili da je potreba za transfuzijom krvi jedini faktor rizika za signifikantni morbiditet nakon hepatektomije zbog hepatocelularnog karcinoma.¹⁵⁹ Poon i saradnici su pratili postoperativne rezultate kod 1222 pacijenta kod

kojih je izvedena hepatektomija i pokazali su da intraoperativna transfuzija krvi smanjuje dugoročno preživaljavanje kod operisanih zbog malignih tumora jetre.⁹³

Torzilli i saradnici, pažnju su fokusirali na fenomen postoperativne anemije nakon hepatektomije i pažljivo su pratili postoperativne vrednosti hemoglobina i hematokrita.¹¹⁴

Od 46 operisanih pacijenata zbog tumora jetre, nijedan pacijent nije imao indikacije za transfuziju krvi u Torzilli-jevoj seriji.¹¹⁴

Ne postoji jedinstven stav o tome koja je gornja granica količine transfuzije krvi nakon hepatektomije; pojedini autori navode da je 30% pacijenata sa transfuzijom krvi najveća prihvatljiva vrednost, dok postoje i restriktivni protokoli primene transfuzije čijom primenom je ovaj procenat opao na 23%.^{154,160} Takayama i sar. su kao indikaciju za transfuziju krvi nakon hepatektomije uzeli vrednost hematokrita ispod 0,25, u toj studiji je samo 1,5% pacijenata primilo transfuziju krvi.¹²² Uprkos heterogenim podacima iz literature o broju pacijenata koji nakon hepatektomije primaju transfuziju krvi, najčešće se pominje da je broj od 25% do 30% pacijenata skoro rutinski i u velikim centrima.^{161,162,163} U studiji Figueras-a i saradnika nije nađena statistički značajna razlika između grupa u pogledu broja pacijenata koji su intraoperativno dobili transfuziju.¹²⁰

Prosečni gubitak krvi u Hilarnoj grupi iznosio je 887 ± 510 ml krvi, dok je u Glisonskoj grupi iznosio 937 ± 636 ml.¹²⁰ U njihovoj studiji 15% pacijenata operisanih hilarnim pristupom, dobilo je transfuziju intraoperativno i 25% pacijenata u Glisonskoj grupi. Ipak ukupan broj pacijenata koji su dobili transfuziju u studiji Figueras-a i saradnika iznosio je 35% u Hilarnoj grupi i 50% u Glisonskoj grupi.¹²⁰

U našoj studiji intraoperativno je, ukupno 43.4% pacijenata primilo transfuziju krvi. Distribucija intraoperativne transfuzije krvi između ispitivanih grupa pacijenata pokazala je statistički značajnu razliku, pacijenti u Glisonskoj grupi primili su značajno manju količinu transfuzija (tabela br 11). Postoperativno, ukupno je 23.7% pacijenata primilo transfuziju krvi, a distribucija intraoperativne transfuzije krvi između ispitivanih grupa pacijenata nije pokazala statistički značajnu razliku. Kada je u pitanju količina transfuzije (ml) , u ovoj studiji nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na dva vremenska perioda: intraoperativno i postoperativno. Intraoperativno pacijenti u Glisonskoj grupi su dobili prosečno 470.83 ± 111.719 ml krvi, dok su u Hilarnoj primili prosečno 530.95 ± 216.215 ml krvi. Rezultati ove studije

pokazali su da je prilikom glisonskog pristupa intraoperativno krvarenje bilo manje, što može objasniti i manju potrebu za transfuzijom u ovoj grupi, mada ostaje pitanje da li je veći broj transfuzija krvi u Hilarnoj grupi povezan sa samom hirurškom tehnikom ili ostalim faktorima (priprema pacijenta, intraoperativni monitoring). Ipak, smatramo da je ukupan broj pacijenata koji je zahtevao transfuziju u našoj studiji, veliki, mada komparabilan sa rezultatima ranijih studija, da je neophodno smanjiti intraoperativnu primenu transfuzije kada god je to moguće, pri čemu je neophodna stalna saradnja hirurga i anesteziologa.

Torzilli i sar. su se upravo fokusirali na analizu postoperativne anemije nakon hepatektomije i pratili su serumske vrednosti hemoglobina i hematokrita, prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana.¹¹⁴ Njihovi rezultati su pokazali da su vrednosti Hb i Hkt signifikantno niže trećeg postoperativnog dana, nakon čega su bili u porastu. Ta najniža prosečna vrednost hemoglobina kod operisnih pacijenata sa necirotičnom jetrom je bila 103 d/l (opseg 72-128 g/L), dok je vrednost hematokrita trećeg postoperativnog dana iznosila 0,30 (opseg 0,21-0,37).¹¹⁴ Nijedan pacijent u navedenoj studiji nije dobio transfuziju krvi. Autori su objasnili da nakon hepatektomije nastaje prolazni pad vrednosti Hb i Hkt, koji je jednim delom i fiziološki fenomen, te da pad vrednosti Hb i Hkt između prvog i petog postoperativnog dana, bez znakova aktivnog krvarenja ne zahteva transfuziju krvi.¹¹⁴

U našoj studiji postoji visoko statistički značajna promena prosečne vrednosti hemoglobina između prvog i sedmog postoperativnog dana, a najveći pad u vrednosti hemoglobina zabeležen je trećeg postoperativnog dana, ali nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa pacijenata (tabela br 19). Trećeg postoperativnog dana prosečna vrednost hemoglobina u Hilarnoj grupi iznosila je 104.5 ± 10.5 g/L, dok je u Glisonskoj grupi zabeležena prosečna vrednost od 102.2 ± 10.0 g/L. Ako uzmemo u obzir da su pacijenti u ovoj studiji dobijali transfuziju krvi za razliku od pacijenata u Torzilli-jevoj studiji, veoma je interesantno da su obe studije pokazale pad vrednosti Hb i Hkt trećeg postoperativnog dana. Postoperativne fluktuacije Hb i Hkt u odsustvu značajnog aktivnog krvarenja, mogu biti posledica različitih faktora.¹¹⁴ Pacijenti u ovoj studiji nisu imali znake aktivnog abdominalnog krvarenja. Indikacije za transfuziju bazirale su se na laboratorijskim vrednostima krvne slike. Niske vrednosti Hb

i Hkt u postoperativnom toku, mogu biti uzrokovane hemodilucijom zbog veće količine intraoperativno administrirane tečnosti. Mobilizacija i trakcija jetre sa kompresijom na VCI, smanjuje srčani *inflow* i *outflow*, što se može pogrešno protumačiti i zameniti za stanje hipovolemije, kada se pacijentu, zbog loše interpretacije ovoga fenomena, nadoknađuje velika količina tečnosti. Tako nastaje hemodilucija, koja simulira postoperativnu anemiju, a koja zahteva nadoknadu krvi.¹¹⁴ Transfuzije krvi bi trebalo rezervisati samo za pacijente sa dokazanim masivnim krvarenjem koji su zbog toga hemodinamski nestabilni.^{114,163}

5.7. POSTOPERATIVNI FUNKCIONALNI KAPACITET REZIDUALNE JETRE

Postoperativni tok nakon hepatektomije zavisi od preoperativne funkcije jetre i obima resekcije, hirurške tehnike i anestezije.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰ Postoperativno praćenje pacijenata u ovoj studiji izvedeno je pomoću kliničkih, laboratorijskih i radioloških metoda. Praćenje pacijenata podrazumevalo je svakodnevni nadzor prvih sedam postoperativnih dana, praćenje morbiditeta i mortaliteta tokom 30 postoperativnih dana, praćenje dužine boravka u JIL i ukupnu dužinu hospitalizacije, kontrolni pregled nakon 3 meseca i nakon godinu dana. Postoperativno kod svih pacijenata, treba obratiti pažnju na eventualno krvarenje, intravaskularni volumen, bubrežnu funkciju i oksigenaciju.¹⁶⁴

Specifičnost hepatektomije proističe i iz činjenice da se jetra nakon resekcije regeneriše, ćelijska deoba počinje već unutar prvih 24-72h, a ovaj proces je zavisao od količine ćelijskog ATP-a, visokoenergetskih fosfata.^{1,165} Kompleksne funkcije jetre zavise od njene mikrocirkulacije. Hepatična homeostaza ne zavisi samo od adekvatne perfuzije i snabdevanja kiseonikom, već i od balansirane vazomotorne kontrole, a gubitak ove homeostaze povezan je sa velikim morbiditetom i mortalitetom.^{1, 166} Manipulacija jetrom u toku operacije može dramatično da umanja stepen hepatične ekstrakcije kiseonika, a u isto vreme, postoji pad od 16% u snabdevanju jetre krvlju, uzrokovan efektima anestezije i mehaničke ventilacije.¹⁰

Postoperativni funkcionalni kapacitet rezidualne jetre može se pratiti merenjem serumskih vrednosti bilirubina, AST-a, ALT-a, albumina i PT-a, koji se smatraju biohemijским markerima oštećenja jetre.^{152,164} Sintetsku i metaboličku funkciju jetre odražava vrednost faktora koagulacije, albumina i delom bilirubina, a osnovni markeri integriteta hepatocita su AST i ALT.^{10,164} Lesurtel i sar. su nakon hepatektomije procenjivali stepen oštećenja jetre svakodnevnim merenjem vrednosti AST-a, ALT-a, bilirubina i PT-a. Između ispitivanih grupa pacijenata nisu našli signifikantnu razliku u vrednostima postoperativnog bilirubina ($43 \pm 7 \mu\text{mol/l}$ kod crush tehnike i $38 \pm 7 \mu\text{mol/l}$ kod CUSA-e) i PT-a.¹¹⁶ U studiji koju su objavili Takayama i sar. vrednosti bilirubina kod pacijenata operisanih CUSA-om u odnosu na grupu kod kojih je transekcija izvedena

kraš tehnikom, nisu imale statistički značajnu razliku.¹²² Schindl i sar. su ispitivali adaptivni odgovor retikuloendotelnog sistema nakon hepatektomije, a definisanje postoperativne disfunkcije jetre bazirali su na serumskoj vrednosti ukupnog bilirubina, laktata, PT-a i kliničkim znacima encefalopatije.¹⁶⁷ U toj studiji vrednost ukupnog bilirubina <20 $\mu\text{mol/L}$ imala je nula bodova, 21-60 $\mu\text{mol/L}$ je nosila jedan bod, a >60 $\mu\text{mol/L}$ dva boda.¹⁶⁷

Ova studija je obuhvatila pacijente sa Childs-Pugh A ili B statusom kod kojih su izvršeni resekcioni zahvati na jetri. Kod svih pacijenata postoperativno su merene vrednosti bilirubina, AST-a, ALT-a, PT-a i INR-a, u sledećim vremenskim intervalima: prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana.

Promene vrednosti ukupnog bilirubina nisu pokazale statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa u ispitivanom vremenskom intervalu (tabela br. 20). Promena prosečne vrednosti ukupnog bilirubina u ispitivanom vremenskom intervalu imala je statistički značaj. Vrednost ukupnog bilirubina je pokazala statistički visoko značajan porast prvog postoperativnog dana, dok je, statistički visoko značajan pad vrednosti, zabeležen trećeg postoperativnog dana (grafikon br. 6). Najveća postoperativna vrednost bilirubina u ovoj studiji zabeležena je prvog postoperativnog dana, ali je niža od vrednost prikazane u Lesurtel-ovoj studiji i svakako niža od 60 $\mu\text{mol/l}$ ako se uzme u obzir gradacija koju je primenila Schindl-ova grupa. Trend opadanja vrednosti bilirubina pokazuje dobru funkciju rezidualne jetre. Kako nije bilo statistički značajnih razlika između grupa, može se pretpostaviti da je celokupni koncept resekcije jetre u ovoj studiji doprineo da se očuva što više zdravog parenhima.

Albumin se sintetiše isključivo u jetri i čini 52-68% vrednosti ukupnih proteina plazme.¹⁰ Neophodan je za održavanje onkotskog pritiska u vaskularnom sistemu i za transport i vezivanje velikog broja supstanci. Nizak nivo serumskog albumina je indikator hepatične disfunkcije, tako da čini integralni deo klasifikacionih sistema za procenu funkcije jetre. U Child-ovoj klasifikaciji, vrednosti albumina su kategorisane u tri grupe, >35g/l, 28-35 g/L i <28 g/L.¹⁶⁸ Serumski nivo albumina je jedan od najvažnijih prediktora morbiditeta u opštoj hirurgiji.¹ Pad vrednosti albumina govori o oštećenju funkcionalnog kapaciteta jetre, mada je poluživot albumina oko 10 dana i promene nivoa serumskog albumina nekada se mogu očekivati tek nakon 14 dana.^{1,10}

Aspartat transaminaza (AST ili SGOT serum-glutamička oksal-acetička transaminaza) i alanin transaminaza (ALT ili SGPT serum- glutamička piruvička transaminaza) predstavljaju serumske enzime koji odražavaju funkciju i integritet hepatocita, a za hepatocite je specifična ALT.¹⁶ U slučaju nekroze hepatocita dolazi do porasta vrednosti ovih enzima u krvi. Lesurtel i sar. su postoperativno određivali vrednost AST-a i ALT-a kod svih operisanih pacijenata.¹¹⁶ Najveći broj pacijenta imao je relativno niske vrednosti transaminaza (AST < 400 U/mL).¹¹⁶ Skok transaminaza je zabeležen između šestog sata nakon operacije i trećeg postoperativnog dana, a kod najvećeg broja pacijenata, vrednosti AST-a i ALT-a su se vratile na normalan nivo unutar sedam dana od operacije. Serumske fluktuacije ovih enzima nisu pokazivale signifikantnu razliku između ispitivanih grupa.¹¹⁶ U toj studiji autori su merenjem nivoa serumskih transaminaza, bilirurbina i određivanjem PT-a, našli komparabilan stepen oštećenja jetre između pacijenata kod kojih je transekcija učinjena pod ulovima *inflow* okluzije i onih bez vaskularne okluzije. Objašnjenje je bilo da su iz studije isključeni pacijenti sa cirozom jetre, ishemija je trajala kraće od trideset minuta i da manji stepen krvarenja kod *kraš* transekcije pod vaskularnom okluzijom rezultira boljom perfuzijom jetre i zbog toga manjem reperfuzionom oštećenju. Takođe Lesurtel-ova grupa smatra da bi bilo potrebno 250 pacijenata po grupi da bi pokazala signifikantna razlika između transekcije pod *inflow* okluzijom i ostalih tehnika transekcije.¹¹⁶ Liang i sar. su kod 80 pacijenata komparirali efekte kontinuirane hemihepatične vaskularne okluzije sa intermitentnom totalnom vaskularnom okluzijom (20/5) nakon hepatektomije kod pacijenata sa tumorima jetre.¹⁶⁹ Našli su da je statistički značajno operacija trajala duže u drugoj grupi pacijenata, ali nije bilo signifikantne razlike između grupa u pogledu operativnog gubitka krvi, vrednostima transaminaza prvog postoperativnog dana, kao ni u postoperativnom morbiditetu.¹⁶⁹ U ovoj studiji, između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u promeni vrednosti AST-a u ispitivanom vremenskom intervalu, mada je zabeleženo da je prosečna postoperativna vrednosti AST-a pokazivala je tendenciju opadanja (tabela br 21). Nađeno je da je došlo do statistički značajnog porasta vrednosti AST-a prvog postoperativnog dana, dok je statistički značajan pad vrednosti AST-a zabeležen trećeg postoperativnog dana (grafikon br. 7).

U ovoj studiji prosečne vrednosti ALT-a su pokazivale stalni pad u postoperativnom toku, a između ispitivanih grupa u navedenom vremenskom intervalu, promene vrednosti ALT-a nisu pokazale statističku značajnost (tabela br.22). Postojala je statistički značajna promena vrednosti ALT-a u ispitivanom vremenskom intervalu. Došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti ALT-a prvog postoperativnog dana, dok je statistički značajan pad vrednosti ALT-a zabeležen trećeg postoperativnog dana (grafikon br. 8). Uočava se da je u ovoj studiji postoperativna fluktuacija transaminaza u korelaciji sa rezultatima ranijih studija. Podatak da nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na varijacije postoperativnog AST-a i ALT-a kao markera nekroze hepatocita je, u korelaciji sa podatkom da između grupa nije bilo ni signifikantne razlike u dužini ishemije u toku vaskularne *inflow* okluzije. Sa druge strane, odsustvo signifikantne razlike u vrednostima transaminaza između ispitivanih grupa govori i u prilog malom broju ispitanika po grupi, da bi se izveo definitivni zaključak, koja tehnika transekcije ima najmanji uticaj na oštećenje rezidualne jetre. Prosečne vrednosti transaminaza u ovoj studiji i tendencija opadanja postoperativnih vrednosti transaminaza, pokazuju da je primenjena hirurška strategija sa ishemičnom pripremom jetre i intermitentnim Pringle-ovim manevrom sačuvala adekvatnu perfiziju jetre i sprečila ishemijsko oštećenje jetre.

Faktori koagulacije se sintetišu u hepatocitima, a oštećenje jetre dovodi do nedostatka ovih faktora i utiče na koagulacionu kaskadu.¹ Laboratorijskim određivanjem koagulacionog statusa indirektno pratimo stepen sintetske funkcije jetre. Tačna incidenca postresekcione insuficijencije jetre je diskutabilna, jer još uvek nema standardizovane definicije. U studijama se pojavljuje podatak od 3-8%, a neki autori navode da je incidenca u porastu.¹⁷⁰⁻¹⁷² Faktori koji bi mogli da igraju ključnu ulogu u nastanku postresekcione insuficijencije jetre uključuju hronične bolesti jetre, portnu hipertenziju, obim resekcije jetre, volumen i funkcionalnost rezidualne jetre, intraoperativnu ishemiju jetre i komorbiditete.^{171,172} Otsuka i sar. sugerišu da pacijenti kod kojih se drugog postoperativnog dana registruju signifikantne abnormalnosti u broju trombocita (ispod 100), sa produženim vrednostima PT-a i INR-a (INR > 2) i porastom ukupnog bilirubina, imaju značajno povećan rizik od nastanka ireverzibilne insuficijencije jetre.¹⁷¹ U toj

studiji pacijenti koji su razvili insuficijenciju jetre imali su prosečne vrednosti INR-a $1,98 \pm 0,3$, PT-a $18,9 \pm 4$ s, AST-a 573 ± 614 , ALT-a ± 409 .¹⁷¹ Zaključak je da ti pacijenti zahtevaju intenzivnu terapiju i oni su kandidati za transplantaciju jetre.

Vrednost protrombinskog vremena produžena je u deficitu faktora FI, FII, FV, FVII i FX.³ Standardizovana jedinica za izražavanje PT-a je INR i predstavlja odnos PT-a pacijenta i normale vrednosti PT-a.³ Lesurtel i sar. nisu našli signifikantne razlike između ispitivanih grupa pacijenata u pogledu vrednosti PT –a.¹¹⁶ Postoperativne vrednosti PT-a u ovoj studiji nisu pokazale statistički značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenata u ispitivanim vremenskim intervalima (tabela br. 23). Postojala je statistički značajna promena vrednosti PT-a u ispitivanom vremenskom intervalu (grafikon br. 9). Došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti PT-a prvog postoperativnog dana, dok je statistički značajan pad vrednosti PT–a zabeležen trećeg postoperativnog dana (grafikon br. 9). Promene postoperativne vrednosti INR-a u ovoj studiji, nisu pokazale statistički značajne razlike u ispitivanom vremenskom intervalu između ispitivanih grupa (tabela br. 24). Nađena je statistički značajna promena vrednosti INR-a u ispitivanom vremenskom intervalu i visoko statistički značajan pad vrednosti INR-a sedmog postoperativnog dana (grafikon br. 10). U ovoj studiji postojao je statistički značajan pad postoperativnih vrednosti PT-a i INR-a, što pokazuje da je pristup koji smo koristili u izvođenju resekcija jetre očuvao sintetsku funkciju rezidualne jetre. Merenje navedenih laboratorijskih parametra u skladu je sa potrebnim postoperativnim praćenjem koje predlažu ranije studije, u cilju blagovremenog prepoznavanja razvoja insuficijencije jetre nakon hepatektomije.

5.8. POSTOPERATIVNI TOK, KOMPLIKACIJE I ISHOD LEČENJA

Resekcije jetre su evoluirale od visoko rizičnih procedura u bezbedne operacije. Hepatektomije su najefikasniji način lečenja za odabrane pacijente sa primarnim i sekundarnim hepatobilijarnim malignitetima, ali i jedini efikasan tretman za određeni broj benignih oboljenja.^{1,117,173} Napredak u hirurgiji jetre ogleda se u značajno poboljšanom perioperativnom morbiditetu i mortalitetu tokom poslednjih 20 godina.¹⁷⁴ Dobra hirurška tehnika, segmentne anatomske resekcije sa poštedom parenhima jetre i savremena anestezija, poboljšale su perioperativne rezultate resekcija jetre.¹⁷⁴ Koliko je značajan napredak u hirurškoj tehnici sa današnjim izvođenjem takozvanih beskrvnih resekcija jetre, ogleda se u podacima iz studije koju je 1996. godine objavio Fan, komplikacije i mortalitet koji je zabeležen u ovoj studiji, povezan je sa masivnim intraoperativnim krvarenjem (prosečno 2400-3400 ml krvi), koje je vodilo do fatalne hepatične kome.¹⁷⁵ Studija iz 2010. koju su prikazali Kamiyama i saradnici, analizira rezultate 793 hepatektomije, prosečan gubitak krvi tokom resekcije jetre iznosio je 360 ml, stopa transfuzija iznosila je 6.8%, morbiditet je iznosio 15.6% i zabeležen je mortalitet od 0.1%, odnosno smrtni ishod kod jednog pacijenta usled insuficijencije jetre.¹⁷⁴ Nakon statističke analize, zaključak autora je da su nezavisni faktori morbiditeta, trajanje operacije duže od 360 min i krvarenje sa gubicima većim od 400 ml.¹⁷⁴

Značaj svih perioperativnih događaja, počevši od adekvante selekcije pacijenata i preoperativne pripreme s posebnim osvrtom na komorbiditete starije populacije pacijenata, potom minimiziranju intraoperativnog krvarenja tokom resekcije jetre i dužini operacije, ogleda se u postoperativnom oporavku pacijenata, dužini lečenja u JIL-u i u dužini hospitalizacije. Jarnagin i sar. su zabeležili prosečno vreme hospitalizacije operisanih od $10 \pm 0,2$ dana, a 6% pacijenata je zahtevalo boravak u JIL-u.¹¹⁷ Lesurtel i sar. su objavili prosečno vreme hospitalizacije od 9 dana i jedan dan je bio prosek za boravak u JIL-u, a nisu našli statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa pacijenata.¹¹⁶

U ovoj studiji prosečno vreme boravka u JIL-u je bilo 1 dan za pacijente u Glisonskoj grupi i 2 dana za pacijente u Hilarnoj grupi. Nije nađena statistički značajna razlika u dužini boravka pacijenata u JIL-u između ispitivanih grupa (tabela br. 25). Ukupna dužina hospitalizacije takođe nije pokazala signifikantne razlike između grupa u ovoj studiji (tabela br. 25).

Hepatektomije predstavljaju izazovne hirurške procedure i mada je zahvaljujući unapređenoj hirurškoj tehnici i savremenoj anesteziji mortalitet danas ispod 5%, stopa komplikacija je još visoka i prema rezultatima autora iz različitih centara morbiditet se kreće u rasponu od 4.1% do 47.7%.^{161,176-178} Koliko je napredak postignut u hirurgiji jetre tokom proteklih decenija ogleda se i u podatku da su Thompson i sar. godine objavili mortalitet od 10,9% nakon 138 hepatektomija.¹⁷⁹ Huang i sar. su u velikoj studiji, koja je analizirala faktore morbiditeta i mortaliteta nakon resekcije jetre kod 2008 pacijenata, objavili prosečan broj komplikacija od 14,44%.¹⁶¹ Stepem oštećenja jetre prema Child Pugh-u, dužina operacije, dužina hospitalizacije i preoperativni nivo albumina su bili nezavisni prediktori morbiditeta.¹⁶¹ Najveći broj komplikacija nastao je kao posledica ciroze jetre, to su bili pleuralni izlivi (6,5%), ascites (3,5%) i sterilne perihepatične tečne kolekcije (2,3%), a sve su komplikacije uspešno tretirane konzervativno.¹⁶¹ Intraabdominalne infekcije ili infekcije operativne rane bile su dijagnostikovane kod ukupno 1,5% pacijenata, uglavnom kod pacijenata sa hepatolitijazom i kod shtonog izvođenja dodatnih hirurških procedura kao što su bilio-digestivne anstomoze, gde je postojao izvor mikrobiološke kontaminacije.¹⁶¹ Žučna fistula kao ozbiljna komplikacija nakon hepatektomije postojala je kod 1% pacijenata u Huang-ovoj studiji.¹⁶¹ Američki autori, Jarnagin i sar. su tokom jedne decenije analizirali ishod lečenja kod 1803 pacijenta, kod kojih je učinjena resekcija jetre.¹¹⁷ Objavili su morbiditet od 45% sa mortalitetom od 3,1%.¹¹⁷ Najveći broj komplikacija, bile su infekcije (41%), specifične komplikacije vezane za jetru i žučne vodove zabeležili su kod 20,5% pacijenata, sledile su pulmonalne komplikacije sa 19,1%.¹¹⁷ U grupi specifičnih komplikacija, najveći broj činili su perihepatični apscesi 6,1%, insuficijencija jetre 5,5%, i sterilne perihepatične kolekcije 5%.¹¹⁷ Žučnih fistula i biloma bilo je ukupno 3% u njihovoj studiji.¹¹⁷ Lesurtel i sar. su objavili stopu morbiditeta od 32%, od specifičnih komplikacija naveli su postojanje biloma kod ukupno 3% pacijenta.¹¹⁶ Postoperativno

praćenje pacijenata u ovoj studiji, podrazumevalo je svakodnevni klinički pregled pacijenata, praćenje količine i vrste sadržaja u abdominalnim drenovima, redovne laboratorijske analize krvi prvog, trećeg, petog i sedmog dana. U ovoj studiji, kod svih pacijenta hirurška procedura završena je postavljanjem abdominalnih drenova i zatvaranjem operativne rane trbušnog zida. Neke studije su pokazale da korišćenje drenova ne daje benefit i može čak biti štetno, povezano sa postoperativnim komplikacijama i dužom hospitalizacijom, tako da su u mnogim centrima, hirurzi prestali sa praksom rutinske drenaže trbuha nakon hepatektomije.¹⁸⁰⁻¹⁸²

U postoperativnom toku, komplikacije smo zabeležili kod ukupno 42.1% pacijenta (tabela br. 14). U Glisonskoj grupi zabeležen je morbiditet od 39.5%, dok je kod operisanih hilarnim pristupom stopa morbiditeta iznosila 44.7% (tabela br. 14). Analizom morbiditeta u postoperativnom toku, kod ispitivanih pacijenata, nije pokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti komplikacija između ispitivanih grupa pacijenata (tabela br. 14). Od ukupnog broja komplikacija, najveći procenat činile su opšte nespecifične komplikacije, u Glisonskoj grupi bilo ih je 36.8%, dok su pacijenti u Hilarnoj grupi imali 39.5% opštih komplikacija (tabela br. 15). Najveći procenat opštih komplikacija kod obe grupe pacijenata, činile su respiratorne (62.1%) i kardiovaskularne (20.7%) komplikacije (tabela br. 16). Postoperativna pneumonija, respiratorni poremećaji u smislu ALI-ja ili ARDS-a sa poznatom kliničkom manifestacijom, pozitivnim radiološkim i laboratorijskim kriterijuma prema definiciji, češće se javljaju u starijoj populaciji hirurških pacijenata.¹⁸³ Komplikacije specifične za hepatektomiju zabeležene su kod ukupno 15.8% pacijenata i nije pokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti specifičnih hirurških komplikacija u postoperativnom toku između ispitivanih grupa pacijenata (tabela br. 17). Bilijarna fistula je značajna komplikacija nakon hepatektomije. Njena incidenca prema podacima iz literature iznosi 4%-17%, a studije nisu pokazale nikakvu razliku u učestalosti ove komplikacije ni kada se uporede otvorene sa laparoskopskim resekcijama jetre.¹⁸⁴ Prema definiciji, bilijarna fistula predstavlja sekreciju žuči na dren ili u trbuh, a koncentracija bilirubina u uzorku mora biti tri puta veća od serumske vrednosti bilirubina. U ovoj studiji stopa bilijarnih fistula iznosila je ukupno 3.9%. U grupi pacijenata operisanih hilarnim pristupom, tri pacijenta su imala žučnu fistulu, dva bilom i kod jednog je registrovana komplikacija u smislu postoperativnog krvarenja (tabela br.18)

U Glisonskoj grupi, kod dva pacijenta registrovano je postojanje biloma u postoperativnom toku, dva su imala infekciju operativne rane (sa purulentnom sekrecijom iz rane i pozitivnom bakteriloškom kulturom brisa rane) i kod jednog pacijenta postojalo je protrahovano postoperativno krvarenje (tabela br. 18). Relativno mali broj specifičnih hirurških komplikacija u ovoj studiji govori u prilog adekvatnom konceptu hirurških resekcija jetre. Navedene komplikacije u ovoj studiji, nisu zahtevale hirurško lečenje i relaparotomiju. Postoperativno su svi pacijenti bili pod stalnim nadzorom hirurga, a dijagnoza komplikacija bila je postavljena na osnovu kliničke slike, laboratorijskih parametra i primenom kontrolnih radioloških dijagnostičkih metoda (RTG pluća, UZ trbuha i CT trbuha). Sve hirurške komplikacije uspešno su tretirane medikamentnom terapijom i interventnim radiološkim procedurama, uz adekvatnu potporu nutritivnog statusa pacijenta. Cresswell je objavio morbiditet od 31% i 40 % po grupama.¹⁴⁸ Autori su zabeležili ukupno četiri slučaja žučne fistule, u dva slučaja minimalne žučne fistule uspešno su tretirali konzervativno sa izlečenjem nakon 12 dana, potom kod trećeg pacijenta lečenje je obavljeno endoskopskim plasiranjem stenta, a jedan pacijent je zahtevao hiruršku rekonstrukciju.¹⁴⁸ Od ukupnog broja operisanih pacijenata u ovoj studiji, smrtni ishod je zabeležen kod 3.9% pacijenta (tabela br. 26). Vodeći uzrok smrti kod jednog preminulog pacijenta bila je plućna embolija, a kod drugog pacijenta SIRS. Jedan pacijent je preminuo zbog dekompezoane srčane insuficijencije. Iako su sva tri smrtna ishoda zabeležena u Hilarnoj grupi, nije postojala statistički značajna razlika u pogledu mortaliteta između ispitivanih grupa pacijenata (tabela br. 26). Jarnagin i sar. su 2002. godine prikazali mortalitet od 3,1% kod 1803 pacijenta, koji su podvrgnuti resekciji jetre u *Sloan-Kettering Cancer Center- u New York-u*, a mortalitet je u poslednje dve godine bio 0%.¹¹⁷ Francuski autori Belghiti i sar. u studiji koja je obuhvatila period od 1990. do 1997. sumirali su ishod kod 747 pacijenta nakon resekcije jetre.¹⁸⁵ Mortalitet je bio 4,4%, najčešći uzrok smrtnog ishoda je bila insuficijencija jetre i infekcija.¹⁸⁵ Imamura i sar. su objavili mortalitet 0% kod 1056 hepatektomisanih pacijenata u periodu od 1994. do 2002, ali samo 15% pacijenata je imalo proširene resekcije jetre.¹⁸⁶ Huang i sar. su u velikoj studiji, kod 2008 operisanih pacijenata, objavili mortalitet od 0,55%, koji je najčešće zabeležen kod operisanih zbog malignih tumora i obično je bio u vezi sa ekstenzivnošću resekcije kod hilarnog holangiokarcinoma.¹⁶¹ Uzroci smrtnog ishoda su

bili insuficijencija jetre sa ili bez prethodnog oštećenja jetre koja je bila praćena hiperbilirubinemijom, potom iznenadni srčani zastoj i MODS. MODS je najčešće zabeležen kod pacijenta koji su pretrpeli masivno krvarenje tokom operacije. Od pacijenta koji su operisani zbog Klatskin-ovog tumora i kod kojih je učinjena proširena desna hepatektomija, jedan je preminuo zbog MODS-a desetog postoperativnog dana, a drugi zbog insuficijencije jetre tridesetog postoperativnog dana. Autori su zaključili da se smrtni ishod mogao prevenirati preoperativnom perkutanom transhepatičnom bilijarnom drenažom, u cilju smanjenja nivoa bilirubina. U Huang-ovoj studiji, stepen oštećenja jetre po Child Pugh-u, dužina operacije, dužina hospitalizacije, preoperativni nivo albumina i količina intraoperativnog krvarenja bili su nezavisni prediktori mortaliteta.¹⁶¹ U studiji koju su objavili Cresswell i saradnici zabeležen je mortalitet od 3.4%, tri pacijenta (1.6%) su preminula u grupi operisanih anteriornim intrahepatičnim pristupom i sedam preminulih (4.4%) u grupi sa klasičnom ekstrahepatičnom disekcijom.¹⁴⁸ U njihovoj seriji, u sedam slučajeva uzrok smrti bile su nehirurške komplikacije: infarkt miokarda, pneumonija i troboembolija; zabeležili su jedan slučaj postresekcionog insuficijencije jetre i multiorganske insuficijencije zbog crevne fistule i peritonitisa.¹⁴⁸ Jedna od najtežih komplikacija hirurgije jetre je hepatična insuficijencija. Etiologija posthepatektomijske insuficijencije jetre uključuje mali volumen rezidualne jetre, poremećaj vaskularne *inflow* distribucije krvi, bilijarnu opstrukciju, toksično oštećenje jetre izazvano lekovima, reaktivaciju virusa hepatitisa i tešku sepsu.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

U ovoj studiji ukupan broj komplikacija bio je visok, u poređenju sa podacima iz ranijih studija, ali su dominirale nehirurške komplikacije i u najvećem broju slučajeva radilo se o akutizaciji hroničnih oboljenja koja su postojala i preoperativno (HOBP, HTA i bolesti kardiovaskularnog sistema). Bolja preoperativna selekcija pacijenata, adekvatna preoperativna priprema i savremena postoperativna nega i rehabilitacija, mogle bi imati pozitivan uticaj na smanjenje morbiditeta nakon resekcija jetre, imajući u vidu da je najveći broj komplikacija u ovoj studiji, poreklom od hroničnih oboljenja, odnosno komorbiditeta. U ovoj seriji uzroci smrti su slični onima koje je objavio Huang i sar. ali za razliku od kineske studije i francuske studije, u ovoj studiji postoperativno nije nastupila insuficijencija jetre koja se u velikim centrima navodi kao jedan od vodećih prediktora umiranja. Konačan stav o faktorima morbiditeta i mortaliteta kod operisanih

pacijenata u ovoj studiji teško je doneti jer ova studija nije obuhvatila pacijente sa cirozom jetre i po broju pacijenata neuporedivo je manja od dve navedene studije. Ipak, podatak da kod operisnih pacijenta nije došlo do razvoja postresekcionne hepatične insuficijencije, govori u prilog bezbednosti primenjene hirurške strategije. Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenta u odnosu na smrtni ishod, a smrtnost je zabeležena samo u Hilarnoj grupi pacijenata. Upravo u ovoj grupi pacijenata nađen je stastički značajan operativni gubitak krvi, duže trajanje operacije i same transekcije i stastički značajno veća primena transfuzije krvi, u odnosu na Glisonsku grupu. U tom smislu rezultati ove studije su komparabilni sa predhodnim studijama koje su istakle krvarenje i transfuziju krvi kao moguće prediktore morbiditeta i mortaliteta. Plućna embolija, srčani zastoj nakon hronične kardiomiopatije i SIRS kao uzroci smrti u ovoj studiji ukazuju na potrebu za multidisciplinarnim pristupom u preoperativnoj pripremi, lečenju i postoperativnoj nezi pacijenata sa tumorima jetre kojima je hirurška resekcija jetre prvi terapijski izbor.

ZAKLJUČCI

- Suprahilarna intrahepatična ektrafascijalna vaskularna kontrola posteriornim pristupom na Glisson-ov pedikl, omogućava bezbednu disekciju pedikla i preciznu resekciju jetre. Klemovanje odgovarajućeg Glisson-ovog pedikla ovim pristupom na početku resekcionog zahvata jasno definiše anatomske granice jetre koje treba ukloniti resekcijom što olakšava hiruršku proceduru kako kod velikih kompleksnih resekcija jetre tako i kod sektorektomija, uz adekvatnu prezervaciju ostatka parenhima.
- Suprahilarna intrahepatična ektrafascijalna vaskularna kontrola posteriornim pristupom, omogućava i bezbednu selektivnu vaskularnu kontrolu dotoka krvi u jetru. Kod resekcije desne posteriorne sekcije jetre dovoljna je selektivna vaskularna okluzija desnog glavnog pedikla, što omogućava prezervaciju cirkulacije preostale jetre tokom izvođenja resekcionog zahvata. Ovaj pristup je koristan i kod leve hepatektomije proširene na segmente S5 i S8.
- Rana inicijalna „inflow“ kontrola, na samom početku operativnog zahvata, efikasna je u pogledu kontrole operativnog krvarenja, jer znatno smanjuje intraoperativni gubitak krvi, potom olakšava transekciju parenhima jetre, što povoljno utiče na postoperativni tok, kao i na udaljene rezultate resekcije jetre.
- Posteriorni intrahepatični glisonski pristup resekcijama jetre, zasnovan na odličnom poznavanje hirurške anatomije jetre i savremene hirurške tehnike, čini bezbedno izvođenje ne samo klasične hepatektomije, već i malih anatomske resekcija ili sektorektomija.
- Tehnika hilarne disekcije klasičnim intrafascijalnim ekstrahepatičnim pristupom rizična je u prisustvu anatomske varijacija bilijarnih i vaskularnih struktura, tako da njena primena u navedenim anatomske uslovima značajno povećava rizik od oštećenja istih.

- Neophodno je prepoznati česte i značajne anatomske varijacije elemenata hilusa i precizno indetifikovati sve anatomske strukture, što je posebno u slučajevima prethodnih hirurških zahvata u ovoj regiji, delikatno i riskatno.
- Tehnička prednost posteriornog intrahepatičnog pristupa odnosi se na ranu izolaciju glavnog desnog ili levog Glisson-ovog pedikla, čijim klemovanjem se jasno definiše linija resekcije, kao i mogućnost brzog i sigurnog zbrinjavanja svih elemenata „en masse“ pomoću staplera ili produžnim šavom.
- Anatomska prednost posteriornog intrahepatičnog pristupa sekcijskim, odnosno segmentnim pediklima leži u jasnom definisanju anatomske teritorije jetre koju treba ukloniti resekcijom, čime se izbegava slepa disekcija parenhima jetre. Desnu anteriornu i posteriornu sekcionektomiju, moguće je brzo i sigurno izvesti na ovaj način, uz minimalan gubitak krvi.
- Onkološke prednosti posteriornog intrahepatičnog pristupa Glisson-ovim pediklima, odnose se na rano inicijalno ligiranje vaskularnog pedikla čime se značajno smanjuje rizik od diseminacije neoplastičnih ćelija, kao i postizanje radikalne resekcione margine sa uklanjanjem segmenta u celini, kao i korena pedikla gde je indeks mikrometastaziranja najviši.
- U pogledu onkološke bezbednosti kod malignih tumora, izvođenje anatomskih hirurških resekcija posteriornim intrahepatičnim pristupom na Glisson-ov pedikl omogućava postizanje onkološki čiste linije resekcije (R0 resekcija).
- Posteriorni intrahepatični pristup olakšava primenu i segmentno orijentisanih resekcija jetre, što je veoma značajno sa aspekta prezervacije funkcionalnog rezidualnog volumena preostale jetre u stanjima parenhimskih oštećenja jetre.

- Onkološka kontraindikacija za primenu posteriornog intrahepatičnog pristupa pediklu jeste blizina tumora Glisson-ovom pediklu (manje od 10 mm). U ovim slučajevima, treba koristiti ekstrahepatični pristup unutar Glisson-ove ovojnice sa disekcijom i pojedinačnim oslobađanjem grane portne vene, hepaticne arterije i žučnog voda i sa „čistom“ resekcijom marginom od 10 mm.

LITERATURA

1. Jarnagin WR. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 5th edition, Philadelphia Saunders 2013.
2. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, et al. Surgical Anatomy: The Embryologic And Anatomic Basis Of Modern Surgery. McGraw-Hill Professional Publishing; 2004.
3. Brunicaudi FC, Schwartz SI. Schwartz's principles of surgery. 8th ed ed. New York: McGraw-Hill, Health Pub. Division; 2005.
4. Couinaud C. Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957.
5. GOLDSMITH NA, WOODBURNE RT. The surgical anatomy pertaining to liver resection. Surg Gynecol Obstet 1957 Sep;105(3):310-8.
6. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg 1982;6(1):3-9.
7. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. HPB 2000; 2:333-39. HPB (Oxford) 2002;4(2):99-100.
8. Ozawa K. Hepatic function and liver resection. J Gastroenterol Hepatol 1990 May;5(3):296-309.
9. Lesurtel M, Clavien PA. Techniques of liver parenchyma dissection. In: Clavien PA, Sarr MG, Fong Y, editors. Atlas of upper abdominal surgery. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2007. p. 319-35.
10. Blumgart LH, Surgery of the Liver, Biliaru Tract, and Pancreas, Fourth Edition. Elsevier/Saunders 2006.
11. Launois B, Jamieson GG. The posterior intrahepatic approach for hepatectomy or removal of segments of the liver. Surg Gynecol Obstet 1992;174(2):155-8.
12. Lin TY. A simplified technique for hepatic resection: the crush method. Ann Surg 1974 Sep;180(3):285-90.
13. Hodgson WJ, DelGuercio LR. Preliminary experience in liver surgery using the ultrasonic scalpel. Surgery 1984 Feb;95(2):230-4.
14. STARZL TE, MARCHIORO TL, VONKAULLA KN, HERMANN G, BRITAIN RS, WADDELL WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. Surg Gynecol Obstet 1963 Dec;117:659-76.

15. C.Karaliotas , Ch.Broelsch, N.Habib. Liver and biliary tract surgery from embryological anatomy to 3D-imaging and transplant innovations. 1st ed ed. New York: Springer; 2006.
16. Poston G.J., Blumgart LH. Surgical Management of Hepatobiliary and Pancreatic Disorders. London: Martin Dunitz Ltd. 2005.
17. Sherman IA, Dlugosz JA, Barker F, Sadeghi FM, Pang KS. Dynamics of arterial and portal venous flow interactions in perfused rat liver: an intravital microscopic study. *Am J Physiol* 1996 Jul;271(1 Pt 1):G201-G210.
18. Thevananther S, Sun H, Li D, Arjunan V, Awad SS, Wyllie S, et al. Extracellular ATP activates c-jun N-terminal kinase signaling and cell cycle progression in hepatocytes. *Hepatology* 2004 Feb;39(2):393-402.
19. Nowatari T, Fukunaga K, Ohkohchi N. Regulation of signal transduction and role of platelets in liver regeneration. *Int J Hepatol.* 2012;2012:542479.
20. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(2):98-106.
21. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg* 1999;16(6):459-67.
22. Onishi H, Kawarada Y, Das BC, Nakano K, Gadžijev E. et al. Surgical anatomy of the medial segment (S4) of the liver with special reference to bile ducts and vessels. *Hepato-gastroenterol.* 2000;47:143-150.
23. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 43-50.
24. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadžijev E, Garden JO, Lau WY, Makuuchi M, Strong RW. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB (Oxf.)*, 2000;2:333-339.
25. Gadžijev E., Karamarković A. Resekciona hirurgija jetre. Zavod za udžbenike, Beograd, 2012.
26. Kawarada Y, Das B, Onishi H, Taoka H, Gadžijev E, Ravnik D. et al. Surgical anatomy of the bile duct branches of the medial segment (B4) of the liver in relation to hilar carcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2000;7:480-485.

27. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D; Evidence-based Peri-operative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Sep 22;380(9847):1075-81
28. Gex L, Bernard C, Spahr L. Child-Pugh, MELD and Maddrey scores. *Rev Med Suisse*. 2010 Sep 29;6(264):1803-4, 1806-8.
29. Pugh R, Murray-lyon I, Dawson J. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–9.
30. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864–71.
31. Karvellas CJ, Bagshaw SM. Advances in management and prognostication in critically ill cirrhotic patients. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Apr;20(2):210-7.
32. Jang HJ, Lim JH, Lee SJ, Park CK, Park HS, Do YS. Hepatocellular carcinoma: are combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography in addition to triple-phase helical CT all necessary for preoperative evaluation? *Radiology* 2000 May;215(2):373-80.
33. Xu Y, Lu X, Mao Y, Sang X, Zhao H, Du S, Xu H, Sun Y, Yang H, Chi T, Yang Z, Zhong S, Huang J. Clinical diagnosis and treatment of alpha-fetoprotein-negative small hepatic lesions. *Chin J Cancer Res*. 2013 Aug;25(4):382-8.
34. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, Jonas E, Ba-Ssalamah A; on behalf of the VALUE study group. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2014 Mar 20. doi: 10.1002/bjs.9465.
35. Müller-Stich BP, Löb N, Wald D, Bruckner T, Meinzer HP, Kadmon M, Büchler MW, Fischer L. Regular three-dimensional presentations improve in the identification of surgical liver anatomy - a randomized study. *BMC Med Educ*. 2013 Sep 25;13:131
36. Ferrero A, Langella S, Giuliante F, Viganò L, Vellone M, Zimmiti G, Ardito F, Nuzzo G, Capussotti L. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World J Surg*. 2013 Nov;37(11):2655-63.

37. Cohen MP, Herman P, Chojniak R, Poli MR, Barbosa PN, Bitencourt AG. Focused abdominal ultrasound in preoperative liver surgery staging: a prospective study. *World J Surg Oncol*. 2013 Jun 14;11:138.
38. Torzilli G, Procopio F, Donadon M, Del Fabbro D, Cimino M, Garcia-Etienne CA, Montorsi M. Upper transversal hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3566.
39. Meng WC, Shao CX, Mak KL, Lau PY, Yeung YP, Yip AW. Anatomical justification of Belghiti's 'liver hanging manoeuvre' in right hepatectomy with anterior approach. *ANZ J Surg* 2003 Jun;73(6):407-9.
40. Lai PB, Lee KF, Wong J, Li AK. Techniques for liver resection: a review. *Surgeon* 2007;5(3):166-74.
41. Huntington JT, Royall NA, Schmidt CR. Minimizing blood loss during hepatectomy: a literature review. *J Surg Oncol*. 2014 Feb;109(2):81-8.
42. Wang LM, Rong WQ, Wu JX, Liu LG, Wu F, Xu Q, Yu WB, An SL, Liu FQ. Comparative study of three types of anatomical vascular occlusion method in hepatectomy for liver neoplasms. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Jun 11;93(22):1730-3
43. Sanjay P, Ong I, Bartlett A, Powell JJ, Wigmore SJ. Meta-analysis of intermittent Pringle manoeuvre versus no Pringle manoeuvre in elective liver surgery. *ANZ J Surg*. 2013 Oct;83(10):719-23.
44. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg*. 1908;48(4):541-9.
45. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? *Surg Clin North Am* 2004 Apr;84(2):563-85.
46. Ni JS, Lau WY, Yang Y, Pan ZY, Wang ZG, Liu H, Wu MC, Zhou WP. A prospective randomized controlled trial to compare pringle manoeuvre with hemi-hepatic vascular inflow occlusion in liver resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *J Gastrointest Surg*. 2013 Aug;17(8):1414-21.
47. de RO, Lehmann K, Clavien PA. Preconditioning, organ preservation, and postconditioning to prevent ischemia-reperfusion injury to the liver. *Liver Transpl* 2009;15(10):1172-82.

48. Kim YI. Ischemia-reperfusion injury of the human liver during hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10(3):195-9.
49. Nuzzo G, Giuliante F, Vellone M, De CG, Ardito F, Murazio M, et al. Pedicle clamping with ischemic preconditioning in liver resection. *Liver Transpl* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S53-S57.
50. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 2005 Feb;241(2):277-85.
51. Akhtar MZ, Henderson T, Sutherland A, Vogel T, Friend PJ. Novel approaches to preventing ischemia-reperfusion injury during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013 Jul-Aug;45(6):2083-92.
52. O'Neill S, Leuschner S, McNally SJ, Garden OJ, Wigmore SJ, Harrison EM. Meta-analysis of ischaemic preconditioning for liver resections. *Br J Surg.* 2013 Dec;100(13):1689-700.
53. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Sugo H, Miwa K, Kawasaki S. Hepatectomy using traditional Péan clamp–crushing technique under intermittent Pringle maneuver. *Am J Surg* 2008;196:353-357.
54. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 2005 Feb;241(2):277-85.
55. Govil S. Liver resection under hypothermic total vascular exclusion. *Indian J Gastroenterol.* 2013 Jul;32(4):222-6
56. Lee SY, Cherqui D, Kluger MD. Extended right hepatectomy in a liver with a non-bifurcating portal vein: the hanging maneuver protects the portal system in the presence of anomalies. *J Gastrointest Surg.* 2013 Aug;17(8):1494-9.
57. Uchiyama H, Itoh S, Higashi T, Korenaga D, Takenaka K. A two-step hanging maneuver for a complete resection of Couinaud's segment I. *Dig Surg.* 2012;29(3):202-5.
58. Beppu T, Ishiko T, Chikamoto A, Komori H, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Otao R, Sugiyama S, Nasu J, Horino K, Takamori H, Baba H. Liver hanging maneuver

- decreases blood loss and operative time in a right-side hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2012 Mar-Apr;59(114):542-5
59. Poon RT. Current techniques of liver transection. *HPB (Oxford)* 2007;9(3):166-73.
 60. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004 Mar;187(3):398-402.
 61. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 14;12(6):935-9.
 62. Sun HC, Qin LX, Lu L, Wang L, Ye QH, Ren N, et al. Randomized clinical trial of the effects of abdominal drainage after elective hepatectomy using the crushing clamp method. *Br J Surg* 2006 Apr;93(4):422-6.
 63. Romano F, Franciosi C, Caprotti R, Uggeri F, Uggeri F. Hepatic surgery using the Ligasure vessel sealing system. *World J Surg* 2005 Jan;29(1):110-2.
 64. Rau HG, Wichmann MW, Schinkel S, Buttler E, Pickelmann S, Schauer R, et al. [Surgical techniques in hepatic resections: Ultrasonic aspirator versus Jet-Cutter. A prospective randomized clinical trial]. *Zentralbl Chir* 2001 Aug;126(8):586-90.
 65. Doklestic K, Karamarkovic A, Stefanovic B, Stefanovic B, Milic N, Gregoric P, Djukic V, Bajec D. The efficacy of three transection techniques of the liver resection: a randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology*. 2012 Jul-Aug;59(117):1501-6
 66. Rau HG, Wichmann MW, Schinkel S, Buttler E, Pickelmann S, Schauer R, et al. [Surgical techniques in hepatic resections: Ultrasonic aspirator versus Jet-Cutter. A prospective randomized clinical trial]. *Zentralbl Chir* 2001 Aug;126(8):586-90.
 67. Weber JC, Navarra G, Jiao LR, Nicholls JP, Jensen SL, Habib NA. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg* 2002 Nov;236(5):560-3.
 68. Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, Berticelli J, Mahajna A. Laparoscopic liver resections: a single center experience. *Surg Endosc* 2005 Jul;19(7):886-91.
 69. O'Rourke N, Fielding G. Laparoscopic right hepatectomy: surgical technique. *J Gastrointest Surg* 2004 Feb;8(2):213-6.
 70. Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Shahri NK, Gayet B. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg* 2006 Jan;93(1):67-72.

71. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, Vauthey JN. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *J Gastrointest Surg.* 2014 Jan;18(1):45-51.
72. Aldameh A, McCall JL, Koea JB. Is routine placement of surgical drains necessary after elective hepatectomy? Results from a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005 May;9(5):667-71.
73. Tang C, Yang JT, Chen HX, Liang XC, Liu HM, Chen P. A novel technique for central hepatectomy: Maintain the blood supply and biliary drainage on one side and the blood supply from the portal vein on the other. *Exp Ther Med.* 2014 Jan;7(1):51-54
74. Wiggans MG, Fisher S, Adwan H, Aroori S, Bowles MJ, Stell DA. Partial Preservation of Segment IV Confers No Benefit When Performing Extended Right Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *HPB Surg.* 2013;2013:458641.
75. Qiu J, Chen S, Pankaj P, Wu H. Portal Vein Arterialization as a Bridge Procedure Against Acute Liver Failure After Extended Hepatectomy for Hilar Cholangiocarcinoma. *Surg Innov.* 2013 Oct 30.
76. Robles Campos R, Parrilla Paricio P, López Conesa A, Brusadín R, López López V, Jimeno Griñó P, Fuster Quiñonero M, García López JA, de la Peña Moral J. A new surgical technique for extended right hepatectomy: tourniquet in the umbilical fissure and right portal vein occlusion (ALTPS). *Clinical case].Cir Esp.* 2013 Dec;91(10):633-7.
77. Torres OJ, Moraes-Junior JM, Lima e Lima NC, Moraes AM. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new approach in liver resections. *Arq Bras Cir Dig.* 2012 Oct-Dec;25(4):290-2.
78. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right Portal Vein Ligation Combined With In Situ Splitting Induces Rapid Left Lateral Liver Lobe Hypertrophy Enabling 2-Stage Extended Right Hepatic Resection in Small-for-Size Settings. *Ann Surg* 2012;255:405–14.

79. Qiu J, Wu H, Bai Y, Xu Y, Zhou J, Yuan H, Chen S, He Z, Zeng Y. Mesohepatectomy for centrally located liver tumours. *Br J Surg.* 2013 Nov;100(12):1620-6
80. Donadon M, Torzilli G. From mesohepatectomy to mini-mesohepatectomy: evolving the concept of resectability of hepatic tumors at the hepatocaval confluence. *Dig Surg.* 2011;28(2):109-13.
81. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M. Hilar cholangiocarcinoma-surgical anatomy and curative resection. *J Hep Bil Pancr Surg.* 1995;11:239–248.
82. Stratopoulos C, Soonawalla Z, Brockmann J, Hoffmann K, Friend PJ. Central hepatectomy: the golden mean for treating central liver tumors? *Surg Oncol.* 2007;11:99–106.
83. Frankel TL, D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 2014 Jan;109(1):2-7.
84. Loffredo D, Marvaso A, Ceraso S, Cinelli N, Rocca A, Vitale M, Rossi M, Genovese E, Amato B, Cinelli M. Minimal invasive surgery in treatment of liver metastases from colorectal carcinomas: case studies and survival rates. *BMC Surg.* 2013;13 Suppl 2:S45.
85. Lortat-Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite réglée. *Press Med.* 1952;60:549–551.
86. Takasaki K. Procedures for hepatic resection. Anterior approach technique. Glissonean pedicle transection method for hepatic resection. Tokyo: Springer; 2007. pp. 76–82.
87. Takasaki K, Kobayashi K, Tanaka S, Muto H, Watayo K, Saito A, et al. Newly developed systematized hepatectomy by Glissonean pedicle transection method. *Shujutsu.* 1986;40:7–14.
88. Yamamoto M, Katagiri S, Ariizumi S, Kotera Y, and Takahashi Y. Glissonean pedicle transection method for liver surgery (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012; 19(1): 3–8.
89. Tung TT, Quang ND. A new technique for operating on the liver. *Lancet.* 1963;26:192–193.

90. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Ghu KM, Liu CL. Anterior approach for difficult major right hepatectomy. *World J Surg.* 1996;20:314–318.
91. E. I. Galperin, S. R. Karagiulian. A new Simplified Method of Selective Exposure of Hepatic Pedicles for Controlled Hepatectomies. *HPB Surg.* 1989; 1(2): 119–130.
92. Machado MA, Herman P, Machado MC. A standardized technique for right segmental liver resections. *Arch Surg* 2003;138:918 –20.
93. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004; 240(4):698-708.
94. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237(6):860-9.
95. Liang Huang, Jing Li, Jian-Jun Yan, Cai-Feng Liu, Meng-Chao Wu, Yi-Qun Yan. Prealbumin is predictive for postoperative liver insufficiency in patients undergoing liver resection. *World J Gastroenterol.* 2012 December 21; 18(47): 7021–7025.
96. Shan Jin, Quan Fu, Gerile Wuyun, Tu Wuyun. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(44): 7983–7991.
97. Nuh N Rahbari, O James Garden, Robert Padbury, Guy Maddern, Moritz Koch, Thomas J Hugh, Sheung Tat Fan, Yuji Nimura, Joan Figueras, Jean-Nicolas Vauthey, Myrddin Rees, Rene Adam, Ronald P DeMatteo, Paul Greig, Val Usatoff, Simon Banting, Masato Nagino, Lorenzo Capussotti, Yukihiro Yokoyama, Mark Brooke-Smith, Michael Crawford, Christopher Christophi, Masatoshi Makuuchi, Markus W Büchler, Jürgen Weitz. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)* 2011; 13(8): 528–535.
98. Konrad Reinhart, Michael Bauer, Niels C. Riedemann, Christiane S. Hartog. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 201; 25(4): 609–634.
99. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Sgotto E, Muratore A, Polastri R. Bile leakage and liver resection: Where is the risk? *Arch Surg.* 2006;141(7):690-4.

100. Heise M, Jandt K, Rauchfuss F, Settmacher U. [Management of complications after liver resection]. *Zentralbl Chir.* 2010;135(2):112-20.
101. Garcea G, Maddern GJ. Liver failure after major hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(2):145-55.
102. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-13.
103. Honjo I, Araki C. Total resection of the right lobe of the liver. *J Int Coll Surg.* 1955;23:23–8.
104. Foster JH, Berman MM. Highlights in the history of liver tumors and their resection. *Solid liver tumors.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1977. p. 9–27.
105. Lin TY, Chem KM, Liu TK. Total right hepatic lobectomy for primary hepatoma. *Surgery.* 1960;48:1048–60.
106. Couinaud C. A simplified method for controlled left hepatectomy. *Surgery.* 1985;97:358–61.
107. Launois B, Jamieson GG. The importance of Glisson's capsule and its sheath in the intrahepatic approach to resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174:7–10.
108. Yamamoto M, Katagiri S, Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y. Glissonean pedicle transection method for liver surgery (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Jan;19(1):3-8.
109. Karamarkovic AR, Stefanovic B, Djukic VR, Mihalilovic V, Popovic N. Anatomic segmental resection of the liver in surgical treatment of colorectal metastatic lesions. *Srp Arh Celok Lek* 2003 Sep;131(9-10):375-81.
110. Liau KH, Blumgart LH, DeMatteo RP. Segment-oriented approach to liver resection. *Surg Clin North Am* 2004 Apr;84(2):543-61.
111. Belgihiti J, Clavien PA, Gadzijev, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2: 333-9.
112. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangelis M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1079-89.

113. Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. "Model for end-stage liver disease. New basis of allocation for liver transplantations". *Chirurg* (in German) 2008; 79 (2): 157–63.
114. Torzilli G, Gambetti A, Del FD, Leoni P, Olivari N, Donadon M, et al. Techniques for hepatectomies without blood transfusion, focusing on interpretation of postoperative anemia. *Arch Surg* 2004;139(10):1061-5.
115. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000;232(2):155-62.
116. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How should transection of the liver be performed? A prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Ann Surg* 2005;242(6):814-22.
117. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236(4):397-406.
118. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2003;238(6):843-50.
119. Nuzzo G, Giuliante F, Vellone M, De CG, Ardito F, Murazio M, et al. Pedicle clamping with ischemic preconditioning in liver resection. *Liver Transpl* 2004 ;10(2 Suppl 1):S53-S57.
120. Figueras J, Lopez-Ben S, Lladó L, Rafecas A, Torras J, Ramos E, et al. Hilar dissection versus the 'Glissonian' approach and stapling of the pedicle for major hepatectomies: a prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 2003;238:111–119.
121. Topaloglu S, Yesilcicek Calik K, Calik A, Aydın C, Kocyigit S, Yaman H, Kutanis D, Karabulut E, Dohman D, Orem A, Arslan MK. Efficacy and safety of hepatectomy performed with intermittent portal triad clamping with low central venous pressure. *Biomed Res Int*. 2013;2013:2979-71

122. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg* 2001;136(8):922-8.
123. Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF. Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):303-9.
124. V. Smyrniotis, C. Farantos, G. Kostopanagiotou, and N. Arkadopoulos, "Vascular control during hepatectomy: review of methods and results," *World Journal of Surgery* , 2005; 29: 1384–1396.
125. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006;12(6):935-9.
126. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? *Surg Clin North Am* 2004 ;84(2):563-85.
127. Ji B, Wang Y, Wang G, Liu Y. Curative resection of hepatocellular carcinoma using modified Glissonean pedicle transection versus the Pringle maneuver: a case control study. *Int J Med Sci*. 2012;9(10):843-52.
128. Chen XP, Qiu FZ. A simple technique ligating the corresponding inflow and outflow vessels during anatomical left hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(2):227-30; discussion 231-4.
129. Jia C, Wang H, Chen Y, Fu Y, Liu H. Anatomic liver resection of segments 6, 7, and 8 by the method of selective occlusion of hepatic inflow. *Indian J Surg*. 2014;76(2):159-61
130. Torzilli G, Leoni P, Gendarini A, Calliada F, Olivari N, Makuuchi M. Ultrasound-guided liver resections for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;49(43):21-7.
131. Giordano M, Lopez-Ben S, Codina-Barreras A, Pardina B, Falgueras L, Torres-Bahi S, Albiol M, Castro E, Figueras J. Extra-Glissonian approach in liver resection. *HPB (Oxford)*. 2010;12(2):94-100.
132. Bonanni L, De'liguori Carino N, Deshpande R, Ammori BJ, Sherlock DJ, Valle JW, Tam E, O'Reilly DA. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2014 May;40(5):545-50.

133. Minami Y, Kudo M. Ultrasound fusion imaging of hepatocellular carcinoma: a review of current evidence. *Dig Dis*. 2014;32(6):690-5.
134. Ichiki M, Nishida N, Furukawa A, Kanasaki S, Ohta S, Miki Y. Imaging findings of primary hepatic carcinoid tumor with an emphasis on MR imaging: case study. *Springerplus*. 2014 Oct 17;3:607.
135. Jha RC, Zanello PA, Nguyen XM, Pehlivanova M, Johnson LB, Fishbein T, Shetty K. Small hepatocellular carcinoma: MRI findings for predicting tumor growth rates. *Acad Radiol*. 2014;21(11):1455-64.
136. Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(4):353-67.
137. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular cancer: a guide for the internist. *Am J Med* 2007;120(3):194-202.
138. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.
139. Flores A, Marrero JA. Emerging trends in hepatocellular carcinoma: focus on diagnosis and therapeutics. *Clin Med Insights Oncol*. 2014 19;8:71-6.
140. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Oct;28(5):753-70.
141. Michl M, Holtzem B, Koch J, Moosmann N, Holch J, Hiddemann W, Heinemann V. Metastatic colorectal cancer--analysis of treatment modalities and survival now and then. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(41):2068-72.
142. Zhang W, Song T. The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Drug Discov Ther*. 2014;8(5):194-200.
143. Banz VM, Baechtold M, Weber S, Peterhans M, Inderbitzin D, Candinas D. Computer planned, image-guided combined resection and ablation for bilobar colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):14992-6.
144. Sakata J, Takizawa K, Takano K, Kobayashi T, Minagawa M, Wakai T. [Current surgical treatment for gallbladder cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2014 Jul;115(4):185-9.

145. Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abrams TA, Are C, Bloomston PM, Chang DT, Clary BM, Covey AM, Ensminger WD, Iyer R, Kelley RK, Linehan D, Malafa MP, Meranze SG, Park JO, Pawlik T, Posey JA, Scaife C, Schefter T, Sigurdson ER, Tian GG, Vauthey JN, Venook AP, Yen Y, Zhu AX, Hoffmann KG, McMillian NR, Sundar H. Hepatobiliary cancers, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Aug;12(8):1152-82.
146. Machado MA, Herman P, Amico EC, Makdissi FF, Bacchella T, Machado MC. [Use of vascular stapling device in liver resections]. *Arq Gastroenterol*. 2005 ;42(2):107-10.
147. Königsrainer I, Steurer W, Witte M, Königsrainer A. Liver resection without hilus preparation and with selective intrahepatic hilus stapling for benign tumors and liver metastasis. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(4):485-8.
148. Cresswell AB, Welsh FK, John TG, Rees M. Evaluation of intrahepatic, extra-Glissonian stapling of the right porta hepatis vs. classical extrahepatic dissection during right hepatectomy. *HPB (Oxford)*. 2009;11(6):493-8.
149. Habib M , Cresswell AB, Chandrakumaran K, Welsh FK, John TG, Rees M. Extrahepatic versus intrahepatic hilar control for right hepatectomy: an updated experience. *Dig Surg*. 2012;29(1):18-22.
150. Huang Z, Zhang P, Wang H, Yan L, Wang W. Comparing outcomes of two vascular inflow occlusion techniques and treatment without vascular occlusion during major hepatectomy in patients with Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014 Sep 9;9(9):e107303.
151. Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. WITHDRAWN: Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD006409.
152. Pamecha V, Gurusamy KS, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)* 2009;11(4):275-81.
153. Taniai N, Onda M, Tajiri T, Akimaru K, Yoshida H, Mamada Y. Hepatic parenchymal resection using an ultrasonic surgical aspirator with electrosurgical coagulation. *Hepatogastroenterology* 2002 Nov;49(48):1649-51.

154. de Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. Impact of blood loss on outcome after liver resection. *Dig Surg* 2007;24(4):259-64.
155. Navarra G, Spalding D, Zacharoulis D, Nicholls J, Kirby S, Costa I, et al. Bloodless hepatectomy technique. *HPB (Oxford)* 2002;4(2):95-7.
156. Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, Ohdan H. No impact of perioperative blood transfusion on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World J Surg.* 2012 Mar;36(3):651-8.
157. Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med* 1994 ;118(4):371-9.
158. Long MY, Liu ZH, Zhu JG. Comparative analysis of autologous blood transfusion and allogeneic blood transfusion in surgical patients. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Sep 15;7(9):2889-94.
159. Wei AC, Tung-Ping PR, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90(1):33-41.
160. Wehry J, Cannon R, Scoggins CR, Puffer L, McMasters KM, Martin RC. Restrictive blood transfusion protocol in liver resection patients reduces blood transfusions with no increase in patient morbidity. *Am J Surg.* 2014 Aug 6. pii: S0002-9610(14)00371-7.
161. Huang ZQ, Xu LN, Yang T, Zhang WZ, Huang XQ, Cai SW, et al. Hepatic resection: an analysis of the impact of operative and perioperative factors on morbidity and mortality rates in 2008 consecutive hepatectomy cases. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(19):2268-77.
162. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Massucco P, Ribero D, Polastri R. Randomized clinical trial of liver resection with and without hepatic pedicle clamping. *Br J Surg* 2006;93(6):685-9.
163. Palavecino M, Kishi Y, Chun YS, Brown DL, Gottumukkala VN, Lichtiger B, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Two-surgeon technique of parenchymal transection contributes to reduced transfusion rate in patients undergoing major hepatectomy: analysis of 1,557 consecutive liver resections. *Surgery.* 2010 Jan;147(1):40-8.

164. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutedja N, Elbers H, Büchler MW, Weitz J. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br J Surg*. 2011;98(6):836-44.
165. Schauer D, Starlinger P, Zajc P, Alidzanovic L, Maier T, Buchberger E, Pop L, Gruenberger B, Gruenberger T, Brostjan C. Monocytes with angiogenic potential are selectively induced by liver resection and accumulate near the site of liver regeneration. *BMC Immunol*. 2014;30;15(1):50
166. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009 Oct;89(4):1269-339.
167. Schindl MJ, Millar AM, Redhead DN, Fearon KC, Ross JA, Dejong CH, et al. The adaptive response of the reticuloendothelial system to major liver resection in humans. *Ann Surg* 2006;243(4):507-14.
168. Gex L, Bernard C, Spahr L. Child-Pugh, MELD and Maddrey scores. *Rev Med Suisse*. 2010 Sep 29;6(264):1803-4, 1806-8.
169. Liang G, Wen T, Yan L, Li BO, Wu G, Yang J, et al. A prospective randomized comparison of continuous hemihepatic with intermittent total hepatic inflow occlusion in hepatectomy for liver tumors. *Hepatogastroenterology* 2009 May;56(91-92):745-50.
170. Yadav K, Shrikhande S, Goel M. Post Hepatectomy Liver Failure: Concept of Management. *J Gastrointest Cancer*. 2014 Aug 8.
171. Otsuka Y, Duffy JP, Saab S, Farmer DG, Ghobrial RM, Hiatt JR, et al. Postresection hepatic failure: successful treatment with liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13(5):672-9.
172. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005;242(6):824-8, discussion.
173. Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, Frommeyer HS, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 2001;88(6):808-13.
174. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Yamashita K, Taniguchi M, Shimamura T, Matsushita M, Todo S. Perioperative management of

- hepatic resection toward zero mortality and morbidity: analysis of 793 consecutive cases in a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010;211(4):443-9.
175. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996 Jan;83(1):117-20.
 176. Ishii M, Mizuguchi T, Harada K, Ota S, Meguro M, Ueki T, Nishidate T, Okita K, Hirata K. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World J Hepatol*. 2014 Oct 27;6(10):745-51.
 177. Topaloglu S, Yesilcicek Calik K, Calik A, Aydın C, Kocyigit S, Yaman H, Kutanis D, Karabulut E, Dohman D, Orem A, Arslan MK. Efficacy and safety of hepatectomy performed with intermittent portal triad clamping with low central venous pressure. *Biomed Res Int*. 2013;2013:297971.
 178. Vibert E, Pittau G, Gelli M, Cunha AS, Jamot L, Faivre J, Castro Benitez C, Castaing D, Adam R. Actual incidence and long-term consequences of posthepatectomy liver failure after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2014;155(1):94-105.
 179. Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP, Jr. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg* 1983;197(4):375-88.
 180. Aldameh A, McCall JL, Koea JB. Is routine placement of surgical drains necessary after elective hepatectomy? Results from a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005;9(5):667-71.
 181. Sun HC, Qin LX, Lu L, Wang L, Ye QH, Ren N, et al. Randomized clinical trial of the effects of abdominal drainage after elective hepatectomy using the crushing clamp method. *Br J Surg* 2006;93(4):422-6.
 182. Lai PB, Leung KL, Lau WY. A new abdominal drain insertion technique after a cirrhotic liver resection to prevent ascitic leakage. *Surg Today* 2002;32(3):289-90.
 183. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, Inoue Y, Takeshita A, Shibayama Y, Uchiyama K. Surgical outcomes and clinical characteristics of elderly patients undergoing curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1929-1937.

184. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of posthepatectomy complications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7983-7991
185. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191(1):38-46.
186. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138(11):1198-206.
187. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 2525-2534.
188. Pulitano C, Crawford M, Joseph D, Aldrighetti L, Sandroussi C. Preoperative assessment of postoperative liver function: the importance of residual liver volume. *J Surg Oncol* 2014; 110: 445-450
189. Nobuoka T, Mizuguchi T, Oshima H, Shibata T, Kimura Y, Mitaka T, Katsuramaki T, Hirata K. Portal blood flow regulates volume recovery of the rat liver after partial hepatectomy: molecular evaluation. *Eur Surg Res* 2006; 38: 522-532.

SPISAK SKRAĆENICA

IHPBA -International Hepato-Pancreato-Biliary Association

IOUS- Intraoperative Ultrasound, intraoperativni ultrazvuk

CUSA- Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, ultrasonični disektor

UZ-Ultrasonografija

CT- Computed Tomography, kompjuterizovana tomografija

MRCP-Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

NMR- Nuclear Magnetic Resonance, nuklearna magnetna rezonanca

ERCP- Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, endoskopska retrogradna
holangiopankreatografija

ALT- Alanin transaminaza

AST- Aspartat transaminaza

GGT- Gama glutamil transferaza

Hb- Hemoglobin

Hkt- Hematokrit

INR- International Normalized Ratio

PT- Protrombinsko vreme

TNF- α - Tumor nekrotizirajući faktor alfa

HCC- Hepatocelularni karcinom

FNH- Fokalna nodularna hiperplazija

NK- Natural killer cell, ćelije imunološkog sistema

VCI-Vena cava inferior, donja šuplja vena

FNH- Fokalna nodularna hiperplazija

TGF- α - Transforming grow factor alfa

HGF- Scatter-ov faktor

IL-6- Interleukin 6

kPa- jedinica za pritisak, kilo Paskal (1 kPa = 7,5 mm Hg)

mm Hg- milimetri živinog stuba

cm H₂O- santimetri vodenog stuba

IRI-Ischemia-Reperfusion Injury - Ishemijsko reperfuziono oštećenje jetre

PM- Pringle manoeuvre

CPM- Kontinuirani Pringle-ov manevar

IPM- Intermitentni Pringle-ov manevar

IP- Ischaemic Preconditioning, ishemična priprema jetre

TVE- Total Vascular Exclusion, kompletna vaskularna izolacija jetre

CVP- Centralni venski pritisak

MELD -Model for End-Stage Liver Disease

JIL- Jedinica intenzivnog lečenja

JNK- c-jun N-terminal kinase, kinaza

HTA- Arterijska hipertenzija

DM- Diabetes Mellitus

MODS- Multiple Organ Dysfunction Syndrome, sindrom multiorganske disfunkcije

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Krstina (Slobodan) Doklešćić rođena je 02.11.1971. godine u Kotoru. Zaposlena je na Klinici za urgentnu hirurgiju, Urgentnog centra, Kliničkog centra Srbije kao lekar specijalista opšte hirurgije, specijalista uže specijalizacije iz urgentne hirurgije i šef Intenzivne nege za torakoabdominalnu i ortopedsku hirurgiju. Osnovno i srednje obrazovanje stekla je u Herceg Novom. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu dana 03.03.2001. godine, sa prosečnom ocenom 9,03 (ocena iz predmeta Hirurgija 10-deset). Obavezan lekarski staž obavila je kao stažer Medicinskog fakulteta u Beogradu i sa odličnim uspehom, položila stručni ispit za doktore medicine dana 20.04.2002. godine. Na Klinici za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra počela je da radi od samog diplomiranja 2001. godine- prvo kao lekar pripravnik na obaveznom lekarskom stažu, a zatim i kao lekar na specijalizaciji iz opšte hirurgije, a u julu 2007. godine primljena je u stalni radni odnos. Specijalistički ispit iz opšte hirurgije položila je sa odličnim uspehom dana 25.10.2007. godine. Magistarski rad pod nazivom:»Hirurške tehnike resekcije jetre sa minimalnim operativnim gubitkom krvi«, odbranila je 2010. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu; Uža naučna oblast: Hirurška anatomija i stekla titulu magistra medicinskih nauka. Rad uže specijalizacije iz urgentne hirurgije pod nazivom » Hirurški aspekti kompleksnih povreda jetre » odbranila je dana 23.12.2013. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. U dva navrata, 2008. godine i 2009. godine, boravila je na stručnom usavršavanju na Univerzitetskoj klinici *Eppendorf*, Hamburg, Nemačka, na Klinici za hepatobilijarnu hirurgiju i visceralnu transplantaciju. U zvanje kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu izabrana je 07.11.2012. godine.

Dr Krstina Doklešćić je do sada objavila 31 publikaciju, od toga šest originalnih radova *in extenso* u časopisima sa JCR (*Journal Citation Reports*) liste. Učestvovala je izradi dva udžbenika za posle diplomsko usavršavanje lekara na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Član je Srpskog lekarskog društva i Međunarodnog udruženja hirurga, gastroenterologa i onkologa (*International Association of Surgeons, Gastroenterologist and Oncologist, IASGO*).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a **Krstina Doklešić**

broj upisa

Izjavljujem


da je doktorska disertacija pod naslovom

**EFIKASNOST SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE
U ODNOSU NA HILUSNI PRISTUP PRILIKOM IZVOĐENJA
RESEKCIJA JETRE KOD PACIJENATA SA TUMORIMA
JETRE**

- 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, 27.01.2015.godine



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Krstina Doklešćić**

Broj upisa

Studijski program

Naslov rada **EFIKASNOST SUPRAHILARNE VASKULARNE
KONTROLE U ODNOSU NA HILUSNI PRISTUP PRILIKOM
IZVOĐENJA RESEKCIJA JETRE KOD PACIJENATA SA
TUMORIMA JETRE**

Mentor **Prof. dr Aleksandar Karamarković**

Potpisani **Krstina Doklešćić**

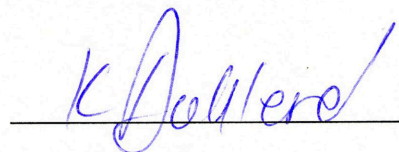
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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, 27.01.2015.godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

EFIKASNOST SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE U ODNOSU NA HILUSNI PRISTUP PRILIKOM IZVOĐENJA RESEKCIJA JETRE KOD PACIJENATA SA TUMORIMA JETRE

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima 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, 27.01.2015.godine

