



**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**

LJILJANA M. JEREMIĆ-SAVIĆ

**PROCENA VREDNOSTI HOLEDODUODENO
ANASTOMOZE (HDA) U HIRURŠKOM LEČENJU
BENIGNIH OPSTRUKTIVNIH OBOLJENJA
ŽUČNIH PUTEVA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

NIŠ, 2015.

Ovaj doktorat posvećujem mom ocu, čiji me večni saveti, podrška i ljubav, uvek vode pravim putem.

Posebnu zahvalnost na strpljenju, razumevanju i pomoći, dugujem mojoj porodici, a pre svega mojoj deci, mojim voljenim ćerkama Mili i Eni.

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli tokom izrade ove doktorske disertacije, koja je nastala na osnovu konkretnih rezultata rada mojih kolega, hirurga sa Klinike za opštu hirurgiju u Nišu.

Posebnu zahvalnost, dugujem članovima Hepato-bilijarnog odeljenja, bez čijeg razumevanju i pomoći, ne bih uspela u realizaciji ovog doktorata.

Prof. dr Miroslavu Stojanoviću, mom prijatelju, mentoru i uzoru, iskreno zahvaljujem na podršci, preciznim savetima, smernicama i pomoći.

Prof. dr Marini Vlajković, zahvaljujem na uloženom trudu i vremenu, na savetima i druženju.

Predsedniku komisije Prof. dr Nebojši Djordjeviću, kao i Prof. dr Goranu Stanojeviću, zahvaljujem na razumevanju i podršci.

Prof. dr Aleksandru Karamarkoviću, dugujem zahvalnost za profesionalnu i prijateljsku saradnju.

Doc. dr Milanu Radojkoviću i Ass. dr Nebojši Ignjatoviću, iskreno zahvaljujem na prijateljstvu i konkretnoj pomoći, koju su mi pružili tokom izrade ovog doktorata.

Mentor:

Prof. dr Miroslav Stojanović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Prof. dr Nebojša Djordjević, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, predsednik

Prof. dr Goran Stanojević, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, član

Prof. dr Marina Vlajković, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, član

Prof. dr Aleksandar Karamarković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, član

Prof. dr Miroslav Stojanović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, mentor i član

Datum odbrane:

REZIME

PROCENA VREDNOSTI HOLEDODUODENO ANASTOMOZE (HDA) U HIRURŠKOM LEČENJU BENIGNIH OPSTRUKTIVNIH OBOLJENJA ŽUČNIH PUTEVA

Benigna opstruktivna oboljenja (BBO) žučnih puteva, čine najčešću grupu bilijarnih oboljenja, posle kalkuloze žučne kese. Sprečeno ili smanjeno oticanje žuči u duodenum, naročito ono koje traje duže vreme, izaziva pojavu mehaničkog opstruktivnog sindroma, sa svim posledicama koje iz toga nastaju (u prvom redu holestaza), što nameće potrebu njegovog zbrinjavanja (hirurški ili endoskopski).

Bez obzira na značaj i mogućnosti endoskopskog lečenja, ono ipak ima ograničeni repertoar indikacija i može se primeniti samo kod 15%-25% bolesnika sa BBO.

Hirurgija BBO je veoma raznovrsna, a jedan od njenih vidova je biliodigestivna anastomoza (BDA), koja predstavljaju operativno formiranu komunikaciju između bilijarnog stabla i gastrointestinalnog sistema, u cilju adekvatne drenaža bilijarnog sadržaja u duodenum, odnosno tanko crevo.

Jedna od BDA je holedohoduodeno anastomoza (HDA), koja se odlikuje brzinom, jednostavnom tehnikom i malim gubicima krvi, što je čini korisnom, pogotovu kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenta bilo kog životnog doba, visokog operativnog rizika. HDA ima primenu kod distalnih benignih opstrukcija (stenozna papile, hronični pankreatit, kalkuloza) zatim u slučaju multiple, recidivantne, rezidualne ili intrahepatične kalkuloze. Takođe i nakon neuspešnih endoskopskih procedura, kao i u slučaju kada se njima ne raspolože. S druge strane, smatra se da je ova anastomoza povezana sa izvesnim procentom komplikacija, u prvom redu holangitis i sindrom "slepog patrljka" distalnog holedoha, kao posledica duodeno-bilijarnog refluksa, koji može postojati nakon kreiranja HDA.

Na Hirurškoj klinici u Nišu, postoji veliko iskustvo u rešavanju BBO. Našom studijom je obuhvaćeno 100 pacijenata operisanih primenom HDA zbog BBO (50 retrospektivno, 50 prospektivno), kod kojih su praćeni određeni parametri preoperativno, tokom samog operativnog zahvata (dužina intervencije, operativna tehnika, gubici krvi), kao i postoperativno (u neposrednom postoperativnom toku i nakon petogodišnjeg perioda). Na osnovu analize dobijenih parametara, utvrđivana je sigurnost, efikasnost i kompetentnost HDA, kako u ranom postoperativnom periodu, tako i dugoročno, nakon petogodišnjeg perioda.

Obradom dobijenih podataka i korišćenjem savremene metodologije, utvrdežno je da je HDA brza, jednostavna i efikasna anastomoza u rešavanju određenih oblika BBO. Ozbiljne komplikacije se javljaju u malom procentu i moguće ih je izbeći pravilnim izborom indikacija i pažljivom operativnom tehnikom

Neposredne postoperativne komplikacije zabeležene su u 14,3% pacijenta naše studije, od čega najveći procenat predstavljaju minorne hirurške komplikacije (gradus I i II-tranzitorna stanja, koja ne zahtevaju invazivni tretman).

Neposredno nakon kreiranja HDA, duodeno-bilijarni refluks se javlja po pravilu u skoro svim slučajevima (registrovan je u 91,7% pacijenata,) ali se nakon 5 godina, procenat refluksa smanjuje na 21,9%, i nije uvek praćen patološkim posledicama. Iako definisana kao "refluksna" anastomoza, HDA je praćena malim procentom pojave holangitisa u neposrednom (3,10%) i udaljenom postoperativnom toku (4,88%). Dehiscencija i stenoza, su retke komplikacije ove anastomoze (3,10% i 2,40%). Ozbiljno krvarenje nakon HDA je registrovano u 1,03% pacijenata (jedan pacijent u retrospektivnoj grupi). Stopa intrahospitalnog mortaliteta je jako niska, obzirom na kompleksno stanje bolesnika koji se podvrgavaju HDA (2,0%).

Nakon petogodišnjeg perioda 70,73% pacijenata je bez ikakvih komplikacija, 82,92% pacijenata je u potpunosti subjektivno dobro ili sa minimalnim subjektivnim tegobama, koje ne zahtevaju intezivnu, niti invazivnu terapiju. "Sump" sindrom je registrovan kod jednog pacijenta retrospektivne grupe (2,43%); Hronični gastritis, kao dugoročna posledica HDA, zabeležena je kod dva pacijenta retrospektivne grupe (4,87%)

Scintigrafsko ispitivanje pacijenta studije, tokom ranog i tokom kasnog postoperativnog perioda, osim što dokazuju kompetentnost anastomoze, ne pokazuju statistički značajnu razliku između dve grupe, potvrđujući da HDA predstavlja ne samo brzo, već i definitivno rešenje holestatskog sindroma.

Zbog nesumnjive efikasnosti u rešavanju određenih bilijarnih opstrukcija, poznavanje preciznih indikacija i tehnike izvodjenja HDA, mora biti deo osnovne edukacije, svakog opšteg hirurga.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE CHOLEDOCHODUODENOSTOMY VALUE IN THE TREATMENT OF BENIGN BILIARY OBSTRUCTION

Benign biliary obstruction (BBO) is the most common group of biliary disorders, following gallbladder calculus. Interrupted or reduced bile flow into the duodenum, especially long-term, induces mechanic obstructive syndrome with all its consequences (primarily cholestasis) that requires prompt treatment (surgical or endoscopic).

Regardless of the significance and opportunities of endoscopic treatment, it is still applicable in limited number of indications in only 15-25% of BBO patients.

BBO surgery is very versatile and one of its forms is biliodigestive anastomosis (BDA) which represents surgically created communication between biliary tree and gastrointestinal tract aiming to maintain adequate bile drainage into the duodenum or jejunum.

Choledochoduodenostomy (ChDA) is one of the BDA that is characterized by fast and simple technique of creation and small blood loss. These features make it very useful, especially in elderly and other patients with high operative risk. ChDA is used in distal benign biliary obstruction (papillary stenosis, chronic pancreatitis, common bile duct calculus) and in patients with multiple, recurrent, residual or intrahepatic calculus. It is also useful in patients that underwent unsuccessful endoscopic procedures or in cases when endoscopy is not available. On the other hand, it is considered that ChDA is associated with certain percent of complications, primarily cholangitis and „sump“ syndrome that occur as a consequence of duodeno-biliary reflux that may be present after ChDA creation.

In surgery Clinic in Nis there is a huge experience in BBO treatment. Our study included 100 operated patients in whom ChDA was created for BBO (50 were analyzed retrospectively and 50 prospectively). Some of the analyzed parameters were determined preoperatively, some intraoperatively (duration of surgery, operative technique, blood loss) and some postoperatively (during postoperative recovery and five years after surgery). After the analysis of the data obtained the safety, efficiency and competence of ChDA were determined, both during the postoperative recovery period and long-term, five years after surgery.

The data analysis was done using contemporary methodology and it was determined that ChDA was fast, simple and efficient anastomosis useful in treatment of certain forms of BBO. Serious complications occur in a small percentage and it is possible to avoid them with adequate choice of indication and meticulous operative technique.

Complications during postoperative recovery occurred in 14,3% of our patients, with predominance of minor surgical complications (grade I and II, transient conditions that did not require invasive treatment).

Immediately after the ChDA creation, duodeno-biliary reflux occur in almost all of the cases (registered in 91,7% of our patients). After 5 years the percentage of this reflux decreases to 21,9% and is not always associated with pathophysiological consequences. Although defined as “reflux” anastomosis, ChDA is associated with small incidence of cholangitis both during postoperative recovery period (3,1%) and long-term postoperatively (4,88%). Dehiscence and stenosis are rare complications of this anastomosis (3,1% and 2,4% respectively). Serious bleeding after ChDA occurred in 1,03% of our patients (in one retrospectively analyzed patient). Intrahospital mortality was very low considering the complex health condition of patients that underwent ChDA (2%).

After 5 years period 70,73% of patients were without any complications, 82,92% have declared no health problems and symptoms or had very few complaints that did not required intensive nor invasive treatment. “Sump” syndrome was detected in one of our patients analyzed retrospectively (2,43%); chronic gastritis as a long-term consequence of ChDA was detected in two of our patients analyzed retrospectively (4,87%).

Scintigraphy in our study patients during early and late postoperative course confirmed the competence of the anastomosis and did not show statistically significant difference between the groups, proving that ChDA is not only fast but also definitive treatment of cholestasis syndrome.

Due to its indisputable efficiency in the treatment of certain types of biliary obstruction, learning precise indications and technique of performing ChDA have to be included in every general surgeon basic skills.

SADRŽAJ

UVOD	1
TEORETSKA RAZMATRANJA.....	6
Kratak pregled anatomije i patofiziologije bilijarnog sistema	6
Anatomija bilijarnog sistema.....	6
Fiziologija bilijarnog sistema	12
Patofiziologija bilijarne kalkuloze.....	13
Ikterus i holestaza	15
Benigne bilijarne opstrukcije	17
Hepatikoholedoholitijaza.....	17
Holangitis	27
Rezidualna i recidivantna kalkuloza.....	31
Intrahepatična kalkuloza (IHK).....	33
Benigne stenoze ampule Vateri	33
Benigne bilijarne stricture (stenoze).....	39
Hronični pankreatitis	45
Skerozantni holangitis (SH)	47
Parazitoze	49
Morfološka i funkcionalna ispitivanja hepato-bilijarnog sistema	51
Ultrazvučno ispitivanje hepatobilijarnog sistema	51
Kompjuterizovana tomografija.....	51
MRCP - Magnetno rezonantni holangio pankreatogram	52
PTC i ERCP - Perkutana transhepatična holangiografija i	
Endoskopska retrogradna holangio-pankreatografija	52
HIDA - scintigrafija.....	53
Funkcijsko ispitivanje hepatobilijarnog sistema radioizotopskim metodama.....	53
Klinička primena hepatobilijarne scintigrafije	57
Zbrinjavanje benignih bilijarnih oboljenja:	
endoskopske i hirurške procedure	59
Endoskopske procedure.....	59
ERPC (endoskopska retrogradna holangiopankreatografija).....	59
PTC-perkutana transhepatična holangiografija.....	62
Hirurški („open”) postupci	63
T-drenaža HCH	63
Operacije na ampuli Vateri	66
Biliodigestivne anastomoze	68
Biliodigestivne anastomoze sa žučnom kesom: holecisto-duodeno i	
holecisto-jejuno anastomoza	70

Anatomoze sa HCH: Holedoho-jejunalna i hepatiko-jejunalna anastomoza	72
Holedohoduodenalna anastomoza (HDA)	73
NAUČNA HIPOTEZA	79
CILJEVI ISTRAŽIVANJA	80
MATERIJAL I METODE	81
Statistička obrada podataka	93
REZULTATI	94
Retrospektivna grupa	94
Preoperativni period	94
Demografske karakteristike pacijenata praćenih retrospektivno	94
Kliničke karakteristike pacijenata u ispitivanoj populaciji	96
Preoperativni laboratorijski nalazi	97
Preoperativni ultrazvučni nalaz.....	99
Indikacije za izvodjenje holedohoduodeno anastomoze.....	100
Hirurška intervencija: holedohoduodeno anastomoza	103
Rani postoperativni period	104
Postoperativne komplikacije (unutar 30 dana od operacije).....	104
Postoperativni laboratorijski parametri.....	106
Petogodišni prerioid.....	113
Pacijenti koji nisu kontrolisani nakon petogodišnjeg perioda	113
Kasne komplikacije HDA	115
Laboratorijski parametri nakon petogodišnjeg perioda	118
Ultrazvuk nakon petogodišnjeg perioda	125
Podela pacijenata na osnovu subjektivnih tegoba i opšteg stanja nakon posmatranog perioda	128
Prospektivna grupa	129
Preoperativni period	129
Demografske karakteristike pacijenata koji su prospektivno praćeni.....	129
Klinička slika	131
Preoperativni laboratorijski nalazi	132
Preoperativni ultrazvučni nalaz.....	134
Indikacije za izvodjenje HDA.....	135
Hirurška intervencija: holedohoduodeno anastomoza	138
Operativna tehnika	138
Postoperativni period.....	142
Postoperativne komplikacije	142
Postoperativni laboratorijski nalazi.....	145
Postoperativni ultrazvučni nalaz	152
Rezultati obe ispitivane grupe	155
Rezultati HIDA - scintigrafije	159
Analiza morfologije i funkcije jetre hepatobilijarnom scintigrafijom.....	159
Analiza bilijarne ekskrecija hepatobilijarnom scintigrafijom	163

Detekcija duodenogastričnog refluksa hepatobilijarnom scintigrafijom.....	165
Odredjivanje bilijarno-crevnog tranzita	167
DISKUSIJA.....	170
ZAKLJUČAK.....	198
LITERATURA	200

UVOD

Broj hirurških zahvata na žučnim putevima je u stalnom porastu i u mnogim hirurškim jedinicama ove operacije čine najbrojniju grupu abdominalnih operacija. Uvodjenje endoskopskih procedura (ERCP, endoskopska balon dilatacija papile, PTC, ESFL-ekstrakorporalna litotripsija koja se veoma retko koristi i skoro da je napuštena u lečenju bilijarne litijaze) koje, pored dijagnostičkih, imaju i terapijske mogućnosti (papilotomije, ekstrakcije kamenaca iz hepatikoholedohusa, stent proteze), ni u kojoj meri nisu smanjile značaj tzv. „open“ hirurgije bilijarnog trakta. Uvodjenje laparoskopskih operacija, koje su svoj puni razvoj dobile baš u bilijarnoj hirurgiji, takodje nije umanjilo značaj klasičnih hirurških procedura, pogotovo kada se radi o opstrktivnim oboljenjima žučnih puteva.

Benigna opstruktivna oboljenja žučnih puteva čine najčešću grupu bilijarnih oboljenja posle kalkuloze žučne kese. Sprečeno ili smanjeno oticanje žuči u digestivni trakt (duodenum), naročito ono koje traje duže vreme, izaziva formiranje mehaničkog („hirurškog“) opstruktivnog sindroma, sa svim posledicama koje iz toga proizilaze (u prvom redu holestaza), što nameće potrebu njegovog zbrinjavanja (hirurški ili endoskopski). Bez obzira na značaj i mogućnosti endoskopskog lečenja, ono ipak ima ograničeni repertoar indikacija i može primeniti samo kod 15-25% bolesnika sa benignim bilijarnim opstrukcijama (BBO). Laparoskopsko lečenje ovih bolesnika, zahteva visoko sofisticiranu opremu i instrumentarijum i može se izvoditi samo u vrhunski opremljenim hirurškim ustanovama, od strane manjeg broja dobro obučениh hirurga. Takodje, ovaj vid lečenja ne može pokriti celo indikaciono područje BBO, a izvodjenje nekog od hirurških zahvata na ovaj način (laparoskopski) je izuzetno komplikovano (bar za sada), dugotrajno i praćeno većim brojem komplikacija, više nego kod standardnih („open“) hirurških postupaka.

Hirurgija BBO je veoma raznovrsna i primena neke od predloženih procedura zavisi od prirode oboljenja i njegove lokalizacije, ali i od procene hirurga i njegovih stručnih i operativnih potencijala. Svakako, najčešće opstrukcije žučnih puteva su vezane za postojanje holecistolitijaze (primarne ili sekundarne, 10-20% kod kalkuloze žučne kese) pri čemu pojave holangitisa nisu tako retke. Stenoze sfinktera Oddi čine nešto manju grupu oboljenja, izazvanu najčešće bilijarnom kalkulozom (sekundarni papilitis), mada postoje, ali u znatno manjem broju, i primarni papilitisi. Benigne bilijarne strikture (BBS) nisu tako česte, mogu biti zapaljive prirode, ali su najčešće posle hirurških manipulacija u tom području i izuzetno su teške i komplikovane za hirurško zbrinjavanje. Povrede žučnih puteva su postale nešto češće od uvođenja laparoskopskih operacija, a njihovo hirurško lečenje je teško i sa, ne uvek, izvesnim ishodom. Relativno čest uzrok bilijarnih opstrukcija (BBO) čine i hronični fibrozni pankreatitisi, koji kompromituju prolaznost distalnih partija hepatikoholedohusa (HCH). Parazitoze (naročito ehinokokus), jukstapapilarni divertikulum duodenuma, kongenitalne ciste HCH, urodjene bilijarne atrezije, sklerozantni holangitisi čine mnogo redje uzroke BBO.

Iz ovog pregleda oboljenja koja dovode do pojave BBO, jasno je da je kod većine njih neophodan direktan operativni pristup (standardni hirurški ili laparoskopski) glavnom žučnom putu (HCH). Endoskopske procedure (ERCP, PTC) se mogu, sa relativno dobrim rezultatima, primeniti kod stenoze Oddi-jevog sfinktera, ekstrakcije kamenaca iz HCH. Postoji mogućnost i stentovanja benignih bilijarnih striktura (BBS). Medjutim, u znatno većem broju slučajeva, neophodna je primena hirurškog lečenja.

Predložene hirurške procedure za zbrinjavanje BBO se mogu podeliti na direktne i indirektne:

Kod direktnih procedura, posle eliminacije uzroka opstrukcije, uspostavlja se kontinuitet bilijarnog stabla sa kompletnom fiziološkom derivacijom žuči preko sfinktera Oddi u duodenum (T-drenaža HCH, sutura kod lakih povreda HCH, parcijalna resekcija HCH i "end to end" anastomoza, hirurška sfinkterotomija sa sfinkteroplastikom).

Indirektne operacije se mogu podeliti u dve osnovne grupe: a) one kod kojih patološki supstrat nije rešen, ali je formirana bilijarna derivacija (bilio-digestivna anastomoza – BDA), preko koje se žuč drenira u duodenum ili jejunum, pri čemu se zaobilazi Oddi-jev sfinkter b) operacije kod kojih je patološki supstrat zbrinut (odstranjenje kalkulusa, parazita, resekcija ili resekcija HCH), uz formiranje biliodigestivne anastomoze (BDA), gde je, takodje, sfinkter Oddi stavljen van funkcije [1].

Biliodigestivne anastomoze, (BDA) predstavljaju operativno formiranu komunikaciju između bilijarnog stabla i gastrointestinalnog sistema, sa ciljem da se omogući adekvatna drenaža bilijarnog sadržaja u duodenum, odnosno tanko crevo (jejunum). Za anastomozu se koristi bilo koji deo bilijarnog sistema, sa jedne strane, a sa druge, već je rečeno, duodenum i jejunum. Koji će se tip anastomoze primeniti, zavisi od patološkog nalaza, operativnog rizika bolesnika i stava hirurga. Prilikom primene bilo koje od ovih anastomoza, (bilio-duodenalna ili bilio-jejunalna), treba insistirati da bude što šira (1,5 do 3 cm) i da budu korektno operativno izvedene (mnogi autori koriste princip tzv. "mukoznog grafta"). Dosta veliki broj autora smatra da je hepatikoholedoh-jejunalna anastomoza (HJA) metod izbora, bez obzira na patološki supstrat i indikacije. Osnovne prednosti ovog postupka su da je opasnost od enterobilijarnog refluksa znatno umanjena (koristi se Y-Roux-ova vijuga tankog creva), a anastomoza se može izvesti na željenom mestu.

Klasična podela deli BDA na dve velike grupe:

-Intrahepatične anastomoze- anastomoze digestivnog trakta sa intrahepatičnim žučnim putevima (iz levog, desnog ili oba lobusa jetre),

-Ekstrahepatične anastomoze- koje mogu biti :

a) sa aksecornim žučnim putevima (žučna kesa i cistični kanal)

b) anastomoze sa HCH (uključujući i ekstrahepatične delove leve i desne hepatične grane)

Anastomoze HCH sa želucom su odavno napuštene (veliki gastrični refluks u žučne puteve sa jedne strane i korozivni efekat žučnih soli na želudačnu mukozu, sa druge strane).

Danas se koriste dva tipa BDA: a) termino-lateralne (T-L ili "end to side") odnosno latero-lateralne (L-L ili "side to side") hepatikoholedoh-jejunalne anastomze (HJA), b) hepatikoholedoh-duodenalne anastomoze (HDA), koje, takodje, mogu biti po T-L odnosno L-L tipu [1-5].

Dugo vremena neprikosnovena HDA je sredinom prošlog veka, izgubila svoju ekskluzivnost i bivala zapostavljena od velikog broja hirurga, koji su radije primenjivali HJA zbog nekih očiglednih prednosti ovih anastomoza (manja opasnost od enterobilijarnog refluksa, formiranje anastomoze na željenom mestu). Sa druge strane, isti autori [6,7] su navodili nedostatke HDA, kao što su duodeno-bilijarni refluks sa mogućim razvojem holangitisa, postojanje slepog segmenta hloedohusa ispod anastomoze sa tzv, "sump sindromom", veći duodeno-gastrični bilijarni refluks. Po ovim autorima, neke od prednosti

HDA su bile nedovoljne, da kompenzuju njene nedostatke. Međutim, u zadnjih 10-15 godina, zbog nekih svojih prednosti, koje nisu zanemarljive (lakše i brže izvodjenje, fiziološka derivacija žuči u duodenum), mnoge primedbe upućivane ovoj anastomozi nisu se, u kliničkoj praksi, pokazale kao apsolutne, već naprotiv, procenat ovih komplikacija je bio minimalan. Procena nedostataka i prednosti HDA opravdava revalorizaciju ovog postupka i njegovu primenu u određenim indikacijama i pod određenim tehničkim (operativnim) uslovima.

Prva uspešna HDA, izvedena je 1891. od strane Sprengela, mada se često navodi da je njen prvi autor bio Riedel (1888.). Mnogi hirurzi su dali svoj autorski doprinos predlozima za konstrukciju i samu tehniku izvodjenja HDA (Finsterer, Floercken, Jurasz, Strauss, Degenchein, Roesner, Mallet-Guy, Rodney-Smith itd.)[8]. Najveće kritike ovog postupka, bile su od strane nemačkih hirurga, koji su, u drugoj polovini prošlog veka, sa uvođenjem papilotomije i HJA, napustile HDA i počele primenu ovih postupaka. Sada se revalorizacija HDA dobrim delom zagovara i od strane nemačkih hirurga.

Sama anastomoza se može izvesti u dva različita oblika: kao latero-lateralna ("side to side") i kao termino-lateralna ("end to side"), od kojih ova zadnja eliminiše opasnost od slepog segmenta holedohusa ("sump sindrom") i znatno smanjuje opasnost od ascendentnog rekurentnog holangitisa. Brojne objavljene studije (Kuran i sar, Xiao-Zin Jang i sar, Tochi i sar itd.)[6][9][10] su ipak pokazale, da komplikacije posle HDA nisu apsolutno vezane za metod (rekurentni refluks holangitis, recidivantna kalkuloza, sump sindrom, eventualni karcinom na anastomozi), već su posledica nedovoljno dobre hirurške tehnike, lošeg odabira šavnog materijala i loše procene dijametra HCH, koji se koristiti za ovu anastomozu. Takođe, širina izvedene anastomoze mora da bude adekvatna, kako bi se efekti duodenobilijarnog refluksa smanjili na najmanje moguću meru. Tehnički, samo izvodjenje anastomoze je relativno lako i brzo, što, uz poštovanje navedenih principa, preporučuje ovu anastomozu kod mnogih bolesnika sa BBO, pogotovo kod onih kod kojih je povišen opšti operativni rizik i kod kojih se ne očekuje duže trajanje života (stariji bolesnici). "End to side" HDA anastomoza, uz poštovanje određenih hirurških principa, po nekim autorima, je idealna za rekonstruktivne zahvate u donjoj polovini HCH, zbog svoje jednostavnosti, manje invazivnosti i fiziološkog puta žuči u duodenum.

Hirurška klinika u Nišu (Hepatobilijarno odeljenje) ima veliko iskustvo u bilijarnoj hirurgiji, sa kompletnim indikacionim i operativnim repertoarom. BBO predstavljaju značajnu stavku u našoj bilijarnoj patologiji. U zbrinjavanju ove patologije se najčešće koriste BDA. Naš stav o primeni neke od ovih anastomoza je pratio svetske trendove, ali je uvek bio zasnovan i modifikovan u odnosu na sopstvena iskustva. HDA je često korišćena, ali jasni stavovi o njenoj primeni, nisu do kraja izvedeni. Tačna i na činjenicama formirana pravila o njenoj primeni (operativne indikacije), neophodni uslovi, precizna preoperativna dijagnostika, primena hirurške ili endoskopske procedure, upotreba odgovarajućeg šavnog materijala, olakšala bi njenu primenu u svim onim slučajevima gde se mogu očekivati optimalni rezultati.

Pre postavljanja naučne hipoteze, ciljeva rada, obrade materijala i odluke o metodima koji će biti primenjivani tokom ispitivanja, neophodno je prikazati kratke uvide u anatomiju bilijarnog sistema, bolesti koje mogu izazvati BBO i njihovo moguće lečenje.

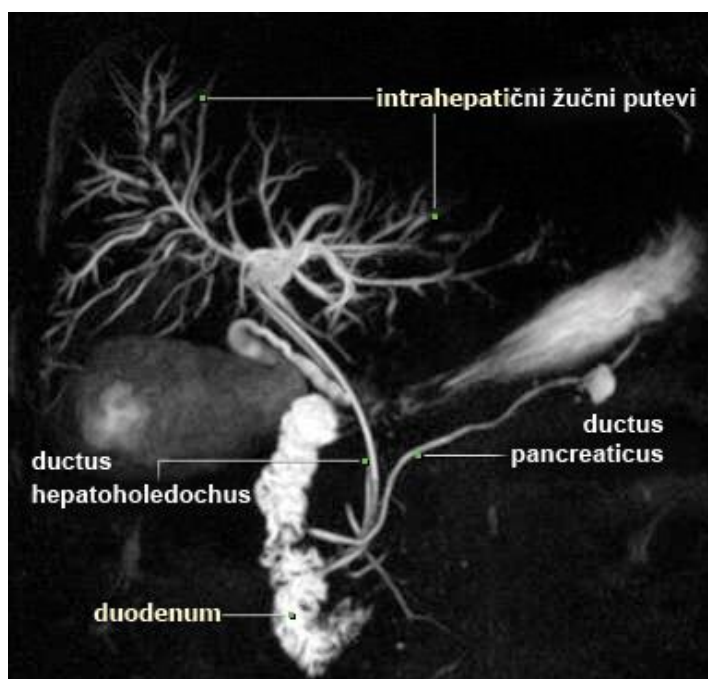
TEORETSKA RAZMATRANJA

KRATKI PREGLED ANATOMIJE I FIZIOLOGIJE BILIJARNOG SISTEMA

Anatomja bilijarnog sistema

Žučni putevi se dele na intrahepatične i ekstrahepatične.

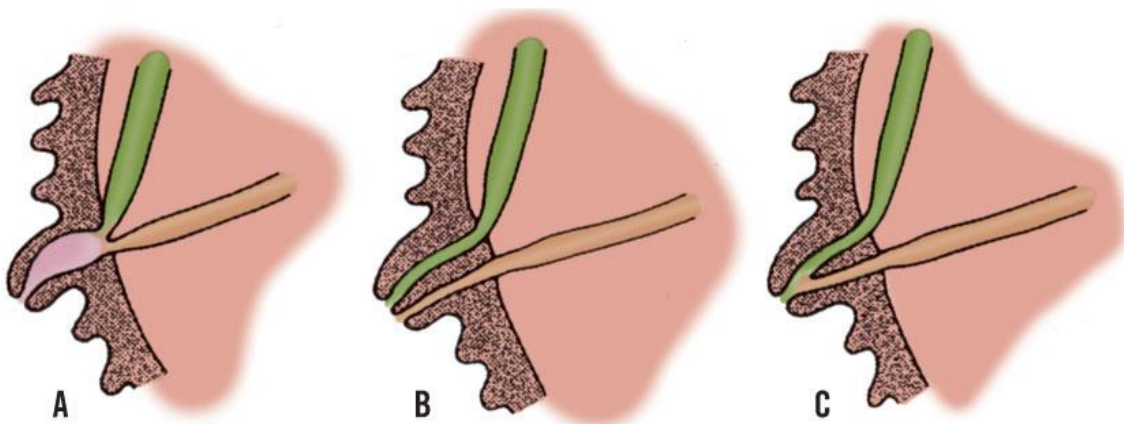
Intrahepatično bilijarno stablo počinje bilijarnim kanalikulusima, koji okružuju hepatocite i dele se na primarne i sekundarne. Slede Heringovi kanalići, bilijarne periduktule i duktule, interlobularni kanali, koji se postepeno uvećavaju do segmentnih grana, od kojih se formiraju dva glavna bilijarna drenažna kanala: desni i levi. Desni drenira V,VI,VII i VIII segment jetre, dug je oko 0,5 do 2,5 cm. Levi hepatici kanal drenira I,II,III i IV sement jetre i dug je 2-4 cm. Spoj kanala (bilijarni konfluens) okružen je zadebljanjem Glisonove kapsule jetre, koje, u nivou hilusa jetre, čini portalni plak ispod donje (visceralne) površine jetre, a napred, iznad i upolje u odnosu na grananje v.porte i a.hepaticae propriae.



Slika 1. MR prikaz hepatobilijarnog i pankresnog trakta

Od bilijarnog konfluensa naniže, počinje ductus hepaticus communis ili zajednički hepatični kanal, koji se posle spajanja sa ductus cystikusom (d.cysticus), koji dovodi žuč iz žučne kese, nastavlja u duktus holedohus (d.choledochus) (Slika 1).

Glavni žučni put (GŽP) čine zajednički hepatični kanal i holedohus (hepatikoholedohus-HCH), a sporedne žučne puteve predstavljaju žučna kesa i cistični kanal. HCH je dug oko 8-12 cm, sa normalnim dijametrom od 4-8 mm. HCH se može podeliti u tri anatomski segmenta: supraduodenalni, retroduodenalni i intrankreasni (retropankreasni). Supraduodenalni deo HCH prolazi kroz hepatoduodenalni ligament spolja (udesno) od hepatične arterije, a ispred vene porte. Postoje mnogobrojne varijacije u odnosu ovih struktura, tako da svega oko 55% populacije ima standardnu anatomiju ovog anatomskog segmenta. Retroduodenalni segment holedohusa, leži pozadi u odnosu na prvu porciju duodenuma, ispred vene kave inferior i spolja od v. porte. Pankreasni segment holedohusa, pruža se kroz ili iza glave pankreasa, postepeno savijajući udesno, tako da u duodenum ulazi pod uglom od 45°, preko ampule Vateri, smeštene na medioposteriornjoj strani II porcije duodenuma (najčešće na 8-12 cm) od pilorusa. Na 1 cm od svog ušća, holedohus stupa u intimne odnose sa glavnim pankreasnim kanalom (ductus Wirsung), koji se zajedno sa holedohusom, ali na različite načine uliva u duodenum. U najvećem broju slučajeva (oko 75%) holedohus i pankreasni kanal čine zajednički izvodni kanal, koji se završava Vaterovom ampulom. U ostalih 25% slučajeva, holedohus i pankreasni kanal se mogu ulivati u ampulu Vateri odvojeno, dok je "visoko", direktno učešće d.Wirsunga u holedohus izuzetno retko (Slika 2).

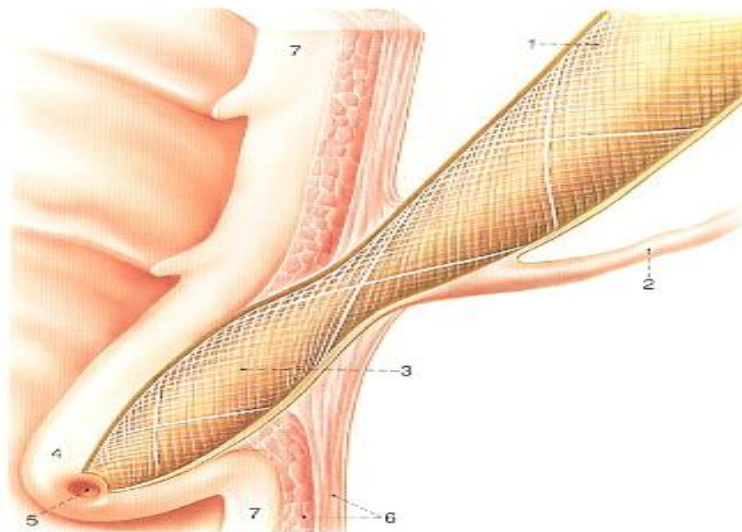


Slika 2. Različiti odnosi pankreasnog i bilijarnog kanala

Ampula Vateri je okružena mišićnim vlaknima, koja čine Oddi-jev sfinkter, koji se sastoji iz tri dela:

- distalni ili papilarni (duodenalni) sfinkter;
- sfinkter holedohusa, koji ima gornji i donji deo;
- sfinkter pankreasnog kanala.

Ovi sfinkteri regulišu prolaz žuči u duodenum, pritisak u bilijarnom sistemu i deponovanje žuči u žučnoj kesici (Slika 3).

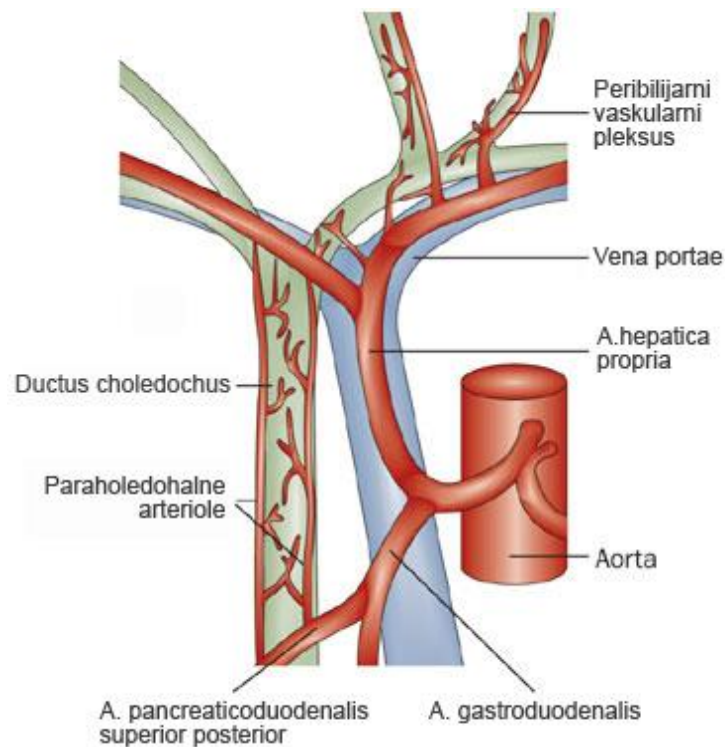


Slika 3. Prikaz terminalnog ductus-a choledochus-a:

- 1) ductus choledochus, 2) ductus pancreaticus – Wirsung, 3) ampula Vateri, 4) papila, 5) orifitium papillae,
- 6) cirkularni i longitudinalni mišići duodenuma, 7) mukoza duodenuma.

Zid HCH sastoji se iz dva sloja: unutrašnjeg (tunica mucosa) i spoljašnjeg (elastično tkivo sa nešto malo mišićnog tkiva, što mu omogućava izvesni, ali nedovoljni stepen kontraktilnosti).

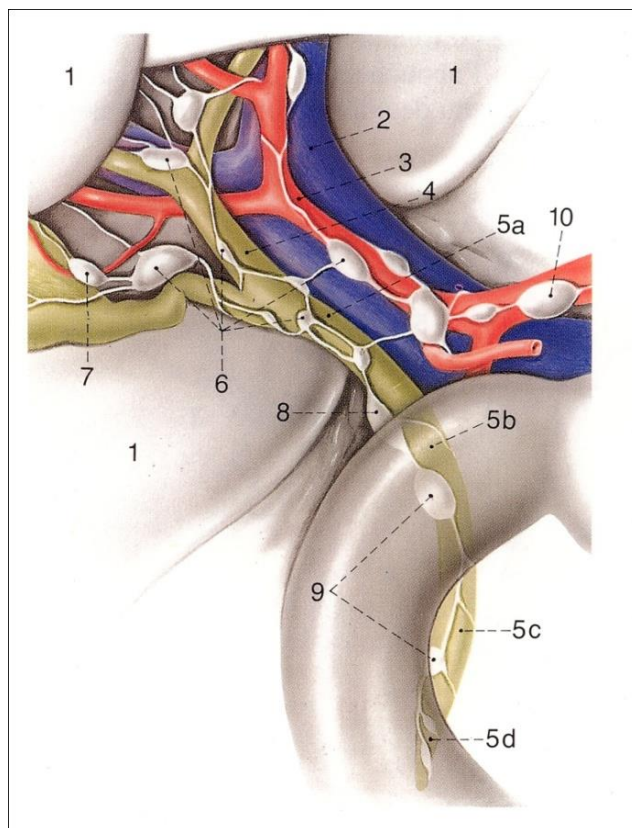
Vaskularizacija HCH potiče od gastroduodenalne arterije, (preko pankreasno-duoduodenalnih arterija i pankreasne arkade ishranjuje retro-intrapankreasni i supraduodenalni deo holedohusa) cistične arterije i hepatične arterije, koja preko malih grana iz leve i desne hepatične arterije ishranjuje proksimalne partije HCH. Ove grane međusobno anastomoziraju i formiraju kolateralnu mrežu (epiholedohalna mreža), koja se duž HCH pruža u poziciju kazaljki na satu 3 i 9 (Slika 4). Venska krv iz žučne kese se odvodi preko malih vena, koje ulaze u portalni venski sistem V segmenta jetre. U predelu HCH postoje periholedohusni i intramuralni venski spletovi, koji se preko vena želuca, duodenuma i pankreasa dreniraju u v. portu .



Slika 4. Vaskularizacija hepatikoholedohusa

Glavni žlezdani kolektori za limfnu drenažu žučne kese i cistični kanal su limfna žlezda vrata žučne kese i limfna žlezda koja se nalazi na prednjoj (slobodnoj) ivici hepatoduodenalnog ligamenta. Limfni sistem HCH čine svi žlezdani elementi, koji se nalaze u području ekstrahepatičnih žučnih puteva i koji se preko mreže limfnih puteva upućuju prema celijačnim i paraaortalnim limfnim nodusima.

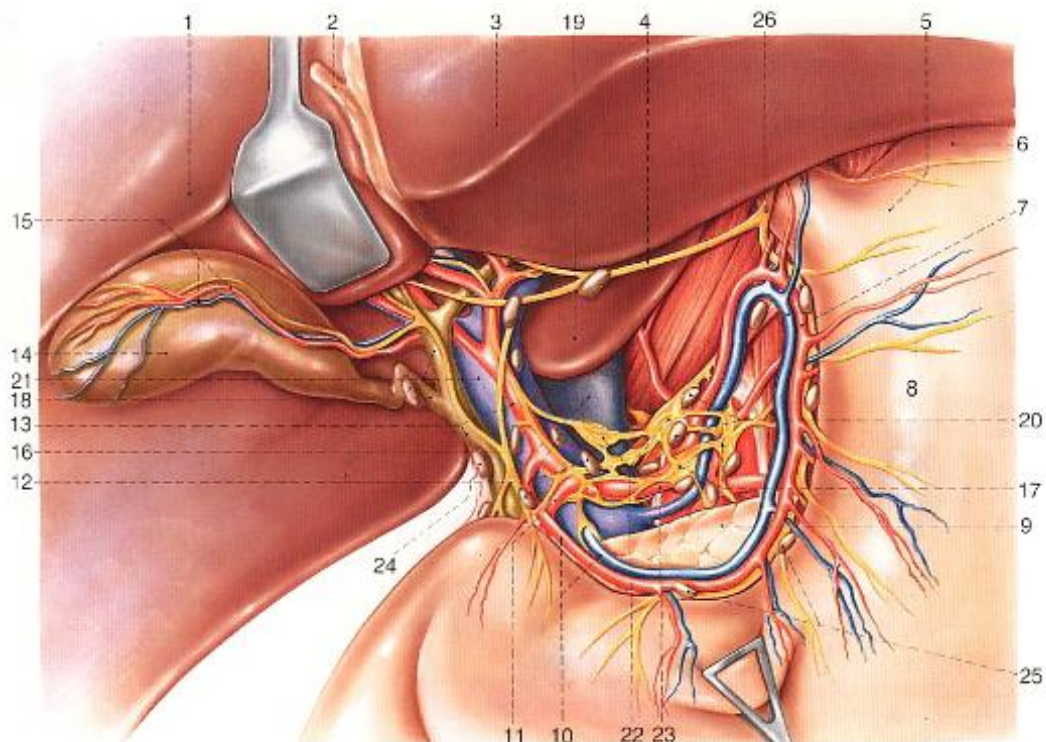
Žučni putevi su inervisani preko celijačnog pleksusa (simpatička inervacija) i preko prednje grane n. vagusa (parasimpatička inervacija). Bolovi se prenose preko desnog splanhičkog nerva i preko desnog freničnog nerva, čime se objašnjava cervikoskapularna iradijacija bola kod hepatobilijarnih oboljenja (Slika 5).



Slika 5. Limfna drenaža i inervacija žučnih puteva

Sporedni žučni putevi su žučna kesica i d.cistikus. Žučna kesica je kruškastog oblika, dužine oko 8-12 cm. Smeštena je u svom ležištu na donjoj strani jetre, između IV i V segmenta jetre. Ležište žučne kesice sadrži vezivno tkivo, mrežu limfatika, venske krvne sudove i ne tako retko, akcesorne žučne puteve (Luschka), koji se direktno ulivaju u žučnu kesu. Na slobodnoj površini, žučna kesica je pokrivena peritoneumom. Zid žučne kesice ima četiri sloja: mukoza, muskularis mukoze, perimuskularno subserozno vezivno tkivo i seroza. Žučna kesica sadrži četiri anatomska dela: dno (fundus), telo (korpus), infundibulum (ampula) i vrat (kolum). Fundus se može palpirati u slučajevima dilatacije žučne kesice, koja se vidja kod nekih patoloških stanja (akutni holecistitis, maligna opstrukcija distalnih partija HCH). Telo žučne kesice je njen najširi deo, koji se sužava nadole prema vratu, a preko infundibuluma ili Hartmann-ovog džepa. Vrat ima "S" oblik i završava se cističnim kanalom, koji je dug od 0,5 do 4 cm i dijametra je 1-4 mm. D. cistikus se u d. hepaticus komunis uliva pod ostrim uglom, na 2-4 cm od bilijarnog konfluensa, odakle se formira nastavak glavnog žučnog kanala (holedohus). Varijacije i anomalije u toku, dužini i ušću cističnog kanala su mnogobrojne i mogu biti uzrok hirurških previda i grešaka, od kojih mnogo njih završava sa BBO.

Žučna kesica prima arterijsku krv iz a.cistike, koja je najčešće grana desne hepatične arterije. Cistična arterija, normalno, polazi iza HCH, a zatim iznad cističnog kanala ulazi u hepatocistični trougao koga čine cistični kanal, duktus hepaticus komunis i donja strana desnog lobusa jetre (Calot-ov trougao). Kroz ovaj trougao mogu prolaziti neki drugi značajni anatomske elementi (npr. desna hepatična arterija, akscesorni žučni putevi), tako da je neophodna njihova tačna identifikacija pre njihovog podvezivanja i presecanja. Varijacije u ishodištu, toku i broju cističnih arterija su mnogobrojne (Slika 6).



Slika 6. Vaskularizacija organa desnog hipohondrijuma:

- 1) desni lobus jetre, 2) lig. teres hepatis, 3) levi lobus jetre, 4) hepatične grane levog n. vagusa, 5) cardia,
- 6) fundus želuca, 7) a. i v. gastrica sinistra, 8) telo želuca, 9) telo pankreasa, 10) a i v. gastrica dextra,
- 11) a. gastroduodenalis, 12) limfni nodusi žučne kese, 13) ductus hepaticocholedochus i a. hepatica propria,
- 14) žučna kesica, 15) a. v. cystica, 16) v.cava inferior, 17) plexus caeliacus, 18) ductus cysticus,
- 19) lobus caudatus, 20) celijačni limfni nodusi, 21) ductus hepaticus communis i v. portae,
- 22) plexus hepaticus, 23) a. hepatica communis, 24) limfni nodusi lig. hepatoduodenalis,
- 25) gastrični limfni nodusi, 26) stablo levog n. vagusa.

Fiziologija bilijarnog sistema

Fiziologija bilijarnog sistema podrazumeva produkciju žuči u jetri i njen transport ka gastrointestinalnom sistemu. Žuč je sastavljena od izoosmotske solucije vode, neorganskih elektrolita i organskih rastvarača. Osnovni organski sastojci žuči su žučne kiseline. Tri četvrtine žuči se sekretuje na kanalikularnoj membrani, deleći se na vezane i slobodne žučne kiseline. Holična i henodezoksiholična kiselina (primarne žučne kiseline) se sintetizuju iz holesterola u jetri. Primarne žučne kiseline se, procesom enzimske modifikacije, pod dejstvom crevnih bakterija, pretvaraju u sekundarne (deoksiholična i litholična) i tercijarnu (urodeoksiholičnu) kiselinu, koje se u jetru vraćaju preko portalne vene. U jetri se žučne kiseline konjuguju sa aminokiselinama glicinom i taurinom, dajući žučne soli (olakšavaju digestiju i apsorpciju masti). Žučne soli se, zatim, ekskretuju u bilijarne kanaliće u micelarnoj asocijaciji sa fosfolipidima i holesterolom. Proteini, kao organski rastvarači, čine mali procenat sastava žuči, sekretujući se sa slobodnim žučnim kiselinama. Hepatociti proizvode elektrolite i vodu, koji čine 25% sastava žuči prilikom uzimanja hrane. Dospevši u creva, žučne soli, prethodno koncentrovane u žučnoj kesi, u oko 95% slučajeva podležu procesu reapsorpcije, dok se 5% eliminiše stolicom. Reapsorpcija žučnih soli je naročito izražena u terminalnim partijama ileuma. Posle reapsorpcije, žučne soli ponovo bivaju prihvaćene od hepatocita, rekonjugovane i ekskretovane u žuč. Ceo ovaj ciklus se naziva "enterohepatična cirkulacija žučnih soli", koja se, kod većine ljudi, obavi 3-15 puta dnevno ("pool" žučnih kiselina, odnosno soli).

Žučna kesa obavlja sledeće funkcije: skladištenje i koncentrisanje žuči u interdigestivnoj fazi, ekspulzija žuči kao odgovor na dejstvo holecistokinona (CCK), regulacija hidrostatskog pritiska u bilijarnom sistemu. Odrasle osobe dnevno proizvode 250-1000 ml žuči. Žuč se proizvode konstantno i deponuje u žučnoj kesi, zavisno od pritiska u HCH i funkcije Oddi-jevog sfinktera. Normalan pritisak u HCH iznosi oko 12 mm Hg, a u Oddi-jevom sfinkteru oko 12-15 mm Hg. Aktivnost ovog sfinktera je u korelaciji sa aktivnošću duodenuma u interdigestivnoj fazi, ali je nezavisna od aktivnosti glatke muskulature duodenuma. Kombinacijom toničnih kontrakcija i relaksacija sfinktera Oddi i žučne kese, omogućava se ekspulzija žuči u duodenum, odnosno njeno deponovanje u žučnoj kesi. Ovaj proces zavisi od neurohumoralnih aktivnosti, koje su medjusobno zavisne (CCK, aminokiseline, pankreasni hormoni, naročito tripsin, receptori u glatkim mišićim žučne kese,

n. vagus, YY peptidi, vazoaktivni intestinalni polipeptid-VIP, somatostatin itd.). Kapacitet žučne kese je oko 35-50 ml žuči. Žuč u žučnoj kesi brzo koncentriše Na + Cl transportom i pasivnom difuzijom vode. Oko 90% vode se apsorbuje preko mukoze žuči unutar 4 sata. Poremećaji neurohumoralne kontrole i procesa apsorpcije i motiliteta žučne kese odgovorni su za formiranje kamenca.

Žuč sadrži sledeće sastojke:

Neorganski elektroliti -

Na ⁺	140/165 mEq/l
K ⁺	3,8/5,8 mEq/l
Cl ⁻	93/123 mEq/l
HCO ₃	15/55 mEq/l
Ca ²⁺	1,4/5,0 mEq/l
Mg ²⁺	1,5/3,0 mEq/l

Organski sastojci -

Žučne kiseline	5-50 mmol/l
Bilirubin	50-170 mg/dl
Holesterol	100-340 mg/dl
Lecitin	150-800 mg/dl
Proteini	25-500 mg/dl

Patofiziologija bilijarne kalkuloze

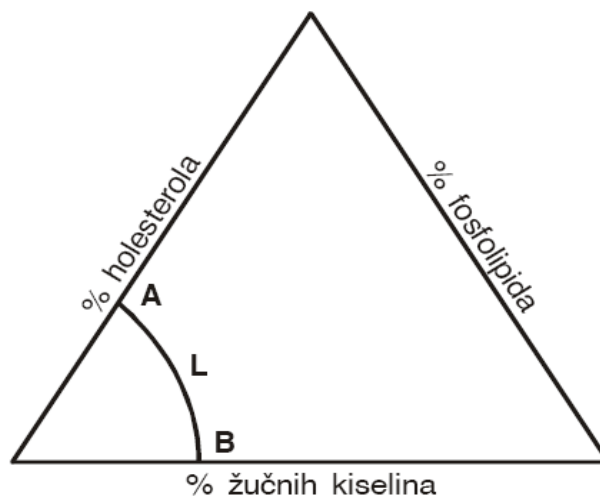
Kalkuloza žučnih puteva (bilijarna kalkuloza, bilijarna litijaza, holelitijaza) označava prisustvo kamenaca u žučnim putevima. Ovo oboljenje predstavlja jedan od najvećih problema u digestivnoj hirurgiji i najčešći je uzrok benignih bilijarnih opstrukcija (BBO). Prisustvo kamenaca u HCH naziva se hepatikoholedoholitijaza, a u žučnoj kesi holecistolitijaza. Bilijarni kamenci se najčešće nalaze u žučnoj kesi (75-88%), zatim u HCH (6-25%) i na kraju (u nekim slučajevima kao poseban entitet) u intrahepatičnim žučnim putevima (1-5%). U značajnom procentu (7-20%) kamenci su prisutni i u žučnoj kesi i u HCH. Veličina kamenaca varira od najmanjih do najvećih, kada mogu imati nekoliko cm u prečniku. Kamenci imaju različiti hemijski sastav, koji je rezultat dešavanja različitih patoloških procesa. Žene u fertilnom period češće oboljevaju od muškaraca (1,5-3:1).

Klasična klasifikacija bilijarnih kamenaca na holesterolske, pigmentne i mešovite je prevaziđena, obzirom da se teško mogu naći čiste forme, koje bi se uklopile u ovu strogu podelu, koja se ipak koristi, ali iz didaktičkih razloga.

Holesterolski kamenci

Ovi kamenci sadrže preko 70% holesterola pa se, na osnovu koncentracije holesterola, mogu podeliti na čiste holesterolske i mešovite holesterolske kamence.

Čisti holesterolski kamenci se sastoje iz 100% holesterola, ovoidnog su ili sferičnog oblika, dijametra 0,5-4 cm. Na poprečnom preseku su blede ili slabo žute boje, sa nešto pigmentnijim centrom. Ovaj tip kamenaca se često naziva solitarni holesterolski kamenci. Mešoviti holesterolski kamenci imaju manji dijametar (0,1-2 cm), sadrže pigmentne komponente, ali uvek sa preko 70% holesterola. Obično su multipli sa neravnom sferoidnom površinom. U centru kamenca predominira tamna boja pigmenta, dok su okolne zone prebojene različitim varijantama žute boje. Kamenci su porozne strukture, a njihov izgled sugerira da je bilirubin naknadno precipitiran u njih.



Slika 7. Small-ov trougao: tri komponente koje održavaju holesterol u rastvoru

Za normalan sastav žuči odgovorni su holesterol (rastvorljivost u žuči zavisi od njegove inkorporacije u “mešane micelle”, zajedno sa žučnim solima i fosfolipidima-90% lecitina). Žučne soli imaju deterđensku aktivnost, čije efekte pojačavaju fosfolipidi. U nekim slučajevima ova ravnoteža se remeti (povećana produkcija i saturacija holesterola ili smanjena produkcija žučnih kiselina, odnosno soli-Small-ov trougao (Slika 7).

U takvim slučajevima produkuje se takozvana "litogena žuč", u kojoj se višak holesterola kristalizuje i formira jezgro budućeg kamenca. Oko ovog jezgra se talože proteini, bakterije, celularni debris, sluz žučne kese, kalcijumove soli i kod mešovityh oblika, bilijarni pigment. Pored navedenog, u genezi bilijarne kalkuloze učestvuje još čitav niz faktora: staza žuči u žučnoj kesi i HCH, godine, pol, gojaznost, estrogenska terapija, trudnoća, trunkalna vagotomija, genetski faktori itd.

Pigmentni bilirubinski kamenci

Ovi kamenci su češći u zemljama Dalekog Istoka, ali se vidjaju i kod nas. Razlikuju se dva tipa: crni i mrki (zemljasti) kalcijum bilirubinski kamenci. Crni kamenci se mogu videti kod bilijarne ciroze (niska ekskrecija žučnih kiselina), hemolitične anemije, talasemije, hereditarne sferocitoze. Ovi kamenci sadrže konjugovani nerastvorljivi bilirubin, Ca bilirubin i kalcijum fosfate. Sadržaj holesterola je u njima manji od 25%. Tipično za ove kamence je da je žuč sterilna. Mrki kalcijum bilirubinatski kamenci su svetlije boje i skoro uvek se nalaze u bilijarnim kanalima (intrahepatično i u HCH), dok su u žučnoj kesi retki. Predispozicija za nastanak ovih kamenaca je postojanje infekcije u žučnim putevima (holangitis, azijski holangiohepatitis, infekcija crevnim bakterijama ili infestacija parazitima). Kamenci se sastoje iz Ca bilirubinata, kalcijumskih sapuna, masnih kiselina koje vode poreklo od lecitina i holesterola. Tačan mehanizam nastanka oba tipa pigmentnih kamenaca nije dobro poznat, ali se zna da ovi pacijenti imaju u žuči visoke vrednosti nekonjugovanog bilirubina, koji se, pod dejstvom enzima beta glukoronidaze (ovaj enzim produkuje bakterije, naročito E.coli) pretvara u nerastvorljivi konjugovani bilirubin, odnosno Ca bilirubin i koji se precipitira [1,11,12,13].

IKTERUS I HOLESTAZA

Ikterus ili žutica, posledica je povećanja vrednosti bilirubina u krvi i manifestuje se žutom prebojenošću kože i vidljivih sluzokoža. Zavisno od svog porekla i osnovnog oboljenja, sve žutice možemo podeliti u tri gupe: prehepatične, hepatične i posthepatične.

Najčešći prehepatični ikterus je hemolitička anemija, nešto redje Gilbert-ov ili Crigler-Najjar-ov sindrom.

Hepatične ili parenhimatozne žutice mogu biti hepatocelularne ili holestatske. Hepatocelularni ikterus najčešće vidjamo kod akutnog virusnog hepatita i ciroze jetre kod hroničnog alkoholizma.

Holestaza predstavlja smanjenje ili pretanak sekrecije žuči i može biti intrahepatičnog i ekstrahepatičnog porekla. Intrahepatičku holestazu je, po neki put ne samo klinički nego i biohemijski teško razlikovati od ekstrahepatičkog opstruktivnog ikterusa.

Intrahepatička holestaza je uzrokovana procesima na nivou hepatocita, bilijarnih kanalića i kanala, po neki put i vaskularnom kongestijom. Najčešća oboljenja ove podgrupe su primarna bilijana ciroza, toksički hepatiti izazvani lekovima, holestatski ikterus u trudnoći i postoperativni holestatski ikterus [22].

Ekstrahepatična holestaza je uzrokovna opstrukcijom ekstrahepatičnih žučnih vodova, koja može biti maligne ili benigne prirode, intraluminalna ili ekstraluminalna. Klinički se tipično manifestuje pored žutice, pruritom, aholičnim stolicama, tamnom mokraćom. Biohemijski parametri holestaze su prisutni u manjoj ili većoj meri, u zavisnosti od etiologije, dužine trajanja ikterusa, prethodnog stanja jetre. Tipično je prisutna hiperbilirubinemija (pretežno konjugovanog bilirubina), hiperholesterolemija, uz povišene vrednosti gamaGT, alkalne fosfataze (kao oseitljivi, najčešće primarni biohemijski parametri holestaze), uz povećanje transaminaza (AST i ALT) i LDH. Ukoliko je holestatski sindrom prolongiran, kao posledica će se javiti malapsorpcija masti sa steatorejama i nedostatkom liposlužbilnih vitamina (A,D,E,K) sa poremećenim proprotrombinskim vremenom i nedostatkom II, V, VII i X faktora koagulacije. Posledica dugotrajne holestaze je i sekundarna bilijarna ciroza [1,14,15].

Uzroci mehaničkog ikterusa- mogu biti maligni i benigni.

Maligni opstruktivni ikterus, nastaje usled malignih tumora najčešće, glave pankreasa i ampularne regije, ali i malignih tumora HCH i žučne kese ili drugih okolnih organa (infiltracijom ili kompresijom). Takodje može biti ekstraluminalna kompresija žučnih vodova, metastatski izmenjenim regionalnim limfnim nodusima.

Benigni opstruktivni ikterus ili benigne bilijarne opstrukcije (BBO), uzrokovane su :

- Bilijarnom litijazom, (kao najčešći uzrok BBO) gde do opstrukcije može doći usled intraluminalno prisutnih kamenaca ili ekstraluminalnom kompresijom inklaviranog kalkulusa u vratu žučne kese ili duktus cystikus.
- Benignom stenozom Vaterove ampule, koja može biti primarna i (češće) sekundarna

- Benigne bilijarne strikture (BBS) ili stenoze, delimične ili kompletne, intraluminalne ili ekstraluminalne. Najčešće BBS su postoperativne, jatrogene i postinflamacijske.
- Sklerozantni holangitis
- Parazitoze žučnih vodova
- Ostali redji uzroci, kao što su hemobilija, atrezija žučnih vodova, aneurizma hepatične areterije, divertikulum duodenuma, anomalije žučnih vodova (holedohocela i holedohalna cista)

BENIGNE BILIJARNE OPSTRUKCIJE

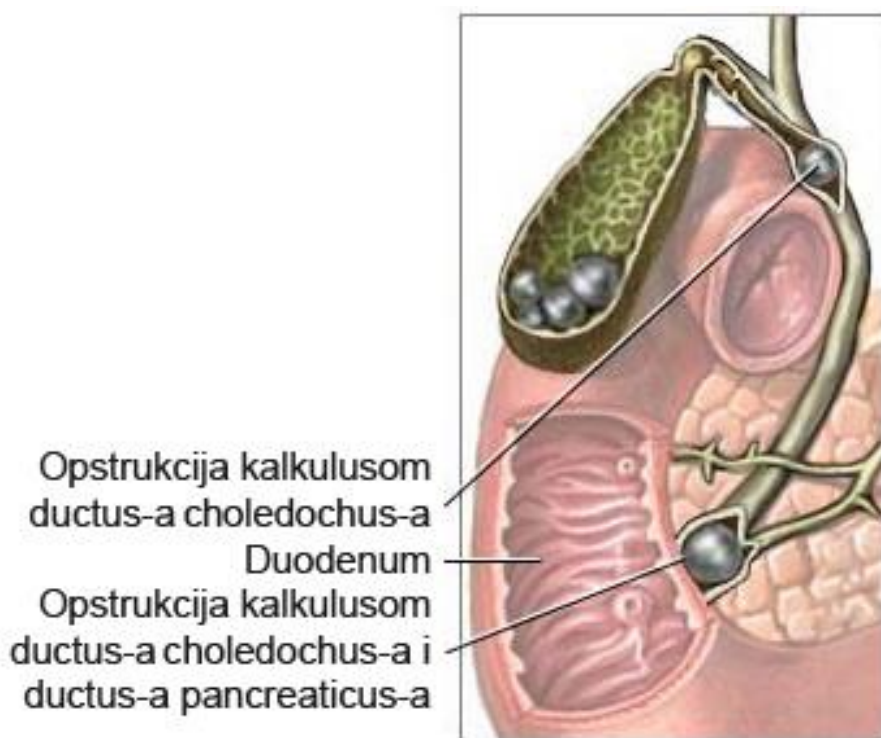
Hepatikoholedoholitijaza

Hepatikoholedoholitijaza (HCHL) je bilijarno oboljenje kojim se označava prisustvo kamenaca u glavnom žučnom putu - hepatikoholedohusu (HCH), počev od mesta formiranja zajedničkog žučnog kanala, (ductus hepaticus communis) pa do papile Vateri. Prisustvo kamenaca iznad hepatičkog konfluensa determiniše se, kod većine autora, kao hepatična litijaza, mada ima i suprotnih mišljenja. Smatra se da oko 7-20% (prosek 10-12%) bolesnika sa kalkulozom žučne kese ima hepatikoholedoholitijazu, čija incidenca raste sa godinama starosti. Po nekim autorima, iznad 60 godina života, HCHL prati holelitijazu čak do 60% (15-60%). Utvrđeno je, da je prosečna starost bolesnika sa sekundarnom HCHL veća za 10 godina od bolesnika sa nekomplikovanom holecistolitijazom (verovatno je potreban određeni vremenski period da kamen iz žučne kese prodje u HCH). Predominacija ženskih pacijenata postoji, ali ne u onoj meri kao kod kalkuloze žučne kese [16].

Kalkulusi su najčešće lokalizovani u donjoj trećini holedohusa. Njihov broj varira od jednog do mnoštvo njih, tako da se, ponekad, vidi slika tzv. "šljunkovitog ili kaldrmisanog HCH", zbog mnogobrojnih kalkulusa. Najveći broj kamenaca potiče iz žučne kese (sekundarna kalkuloza HCH), koji su sačuvali svoj injicijalni karakter: izgled, polimorfnost, fasetiranost itd. Pored sekundarne, postoji i primarna kalkuloza HCH, kod koje su kamenci formirani u hepatikoholedohusu ili intrahepatičnim žučnim putevima, odakle su migrirali nadole, ka glavnom žučnom putu. Najveći broj primarnih kalkulusa je pigmentnog tipa sa Ca-bilirubinatskom osnovom. Primarni kamenci su, obično, ovoidnog oblika, veoma trošni i

pripadaju tzv. mrkim pigmentnim kamencima, za čiji je nastanak neophodno prisustvo bakterija (infekcija) i bilijarna staza (stenoze HCH i Oddi-jevog sfinktera-papilitis, hronični pankreatitis).

Kalkuloza HCH izaziva njegovu veću ili manju dilataciju, koja zavisi od broja, veličine, rasporeda kamenaca i smetnji u bilijarnom protoku (Slika 8). HCH se dilatira podjednako iznad i ispod mesta lokacije kalkulusa, što je, verovatno, posledica reaktivne fibroze papile Vateri, ali i samog zida holedohusa (holedocitis) ili celog hepatoduodenalnog ligament (pedikulitis). Sasvim mali kamenci (ispod 3 mm prečnika) mogu se spontano eliminisati preko papile Vateri, bez simptoma ili sa pojavom različitih oblika akutnog pankreatitisa [18]. Mnogo su češće impakcije (zaglavljenoš) kamenaca u HCH, uglavnom u terminalnom delu, što vodi opstrukciji i pojavi ikterusa. Kod nekih bolesnika, kamenci slobodno plivaju ("flotiraju") u HCH izazivajući, povremene, intermitentne opstrukcije. Dugotrajna HCHL može izazvati holestatske promene na jetri, uz eventualno oštećenje hepatocita. Kod vremenski dužih retencija, moguć je razvoj bilijarne ciroze, više mezenhimnog tipa, sa širokim zonama ožiljne skleroze i razvojem portalne hipertenzije [15].



Slika 8. Sekundarna hepatikoholedoholitijaza

HCHL povećava procenat postoperativnih komplikacija nakon holecistektomija 5% do 20% [17], te njena pravovremena detekcija i rešavanje i danas predstavlja bitan problem za hirurga. U eri mnogobrojnih dijagnostičkih procedura, potrebno je primeniti odgovarajući algoritam postupaka, koji će postoperativni morbiditet i mortalitet svesti na minimum.

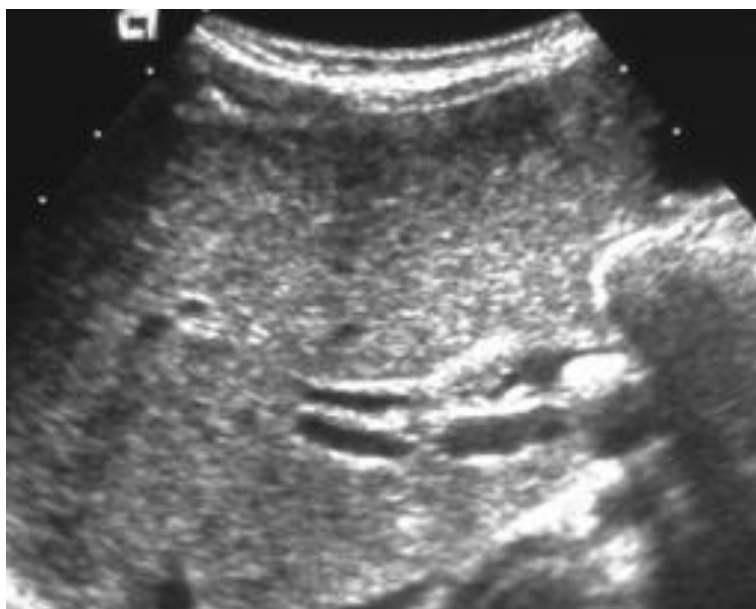
Klinička slika: HCHL može dugo vremena biti asimptomatska ili sa neodređenim simptomima, u vidu abdominalne neugodnosti. Bolest se, najčešće, klinički manifestuje simptomima neke od komplikacija (opstruktivni ikterus, holangitis, pankreatitis). Najčešći simptom je bol, sličan klasičnim bilijarnim kolikama kod kalkuloze žučne kese, ali više lokalizovan u epigastrijumu i oko umbilikusa. Iradijacija bola je slična onoj kao kod kalkuloze žučne kese, ali se neki bolesnici žale na bol u leđima koji se širi ulevo (sumnja na prateći pankreatitis). Nauzeja i povraćanje nisu retki. Ikterus može biti intermitentan (nekompletna ili povremena opstrukcija) i progresivan, ako se radi o kompletnoj opstrukciji HCH. Aholična stolica i tamno prebojeni urin, dopunjuju kliničku sliku. Kod nekompletnih ili intermitentnih opstrukcija, urobilin u urinu je povišen, ali kod kompletnih opstrukcija nedostaje. Svrab (subkutano taloženje žučnih soli) nije obavezan, ali je rani znak bilijarne opstrukcije i izraženiji je kod malignih opstrukcija. Pritisak u HCH raste do 25-30 mm vodenog stuba i dalje se ne može uvećavati, bez obzira na trajanje opstrukcije, jer nastupa mehanizam tzv. "regurgitacije" žuči, prvo limfom, a potom preko krvi. Efekti sindroma holestaze (ikterus je samo simptom) proporcionalni su dužini opstrukcije. Pojava bola, ikterusa i temperature intermitentnog tipa, (Charcot-ov trijas) ukazuju na pojavu holangitisa, odnosno infekcije HCH zbog bilijarne staze i naknadne bakterijske kontaminacije. Kod najtežih oblika holangitisa ovim simptomima se mogu pridodati znaci šoka i alteracije CNS-a (konfuznost, koma i dr.). Refluks holangitisi, posle izvodjenja neke od BDA, mogu imati sličnu kliničku sliku [1,15].

Fizikalni nalaz nije karakterističan. U fazi bolova postoji određena osetljivost pod desnim rebarnim lukom ili u epigastrijumu. Ako bolesnik nije ranije holecistektomiran, teško je klinički definisati uzrok te osetljivosti (holecistitis ili HCHL). Bol koji prestaje posle nekoliko sati, uz pojavu žutice, aholične stolice i tamnog urina, ukazuje na moguću kalkulusnu opstrukciju HCH.

Laboratorijski nalazi: Najsenzitivniji testovi za HCHL su povišene vrednosti alkalnih fosfataza i gama glutamil transpeptidaze (GGT), koje mogu biti povišene i kada su vrednosti bilirubina normalne. AST i ALT su umereno povišene kod umerenih opstrukcija, dok su značajno povišene kod teških oblika holangitisa. Kod opstrukcije HCH vrednosti bilirubina su povišene, zavisno od stepena opstrukcije i njenog trajanja. Povišene vrednosti amilaza, sugerišu postojanje propratnog pankreatitisa[14,15].

Nativna grafija trbuha: Nema veliki značaj jer je samo 10-15% bilijarnih kamenaca netransparentno na X-zrake. Prisustvo pneumoholedohusa, može se registrovati kod artefijelnih ili spontanih holedoho-duodenalnih fistula.

Ultrazvuk: Ultrazvučnim nalazom se verifikuje kalkuloza žučne kese, (95-98% ako ista nije ranije odstranjena), ali je u detekciji HCHL ultrazvuk je manje precizan, pogotovo ako se pregled vrši na nedovoljno pripremljenom i meteorističnom bolesniku. Retroduodenalno i intrapankreatične partije žučnog voda se teže sagledavaju ovom metodom, zbog ehogenog vazduha u dodenumu, te se o prisustvu kamenaca u distalnim parijama, može zaključiti indirektno, tj. na osnovu dilatacije HCH(Slika 9). Uz prisutne kliničke i biohemijske parametre holestaze, UZ potvrđuje dijagnozu HCHL u više od 95% [17].



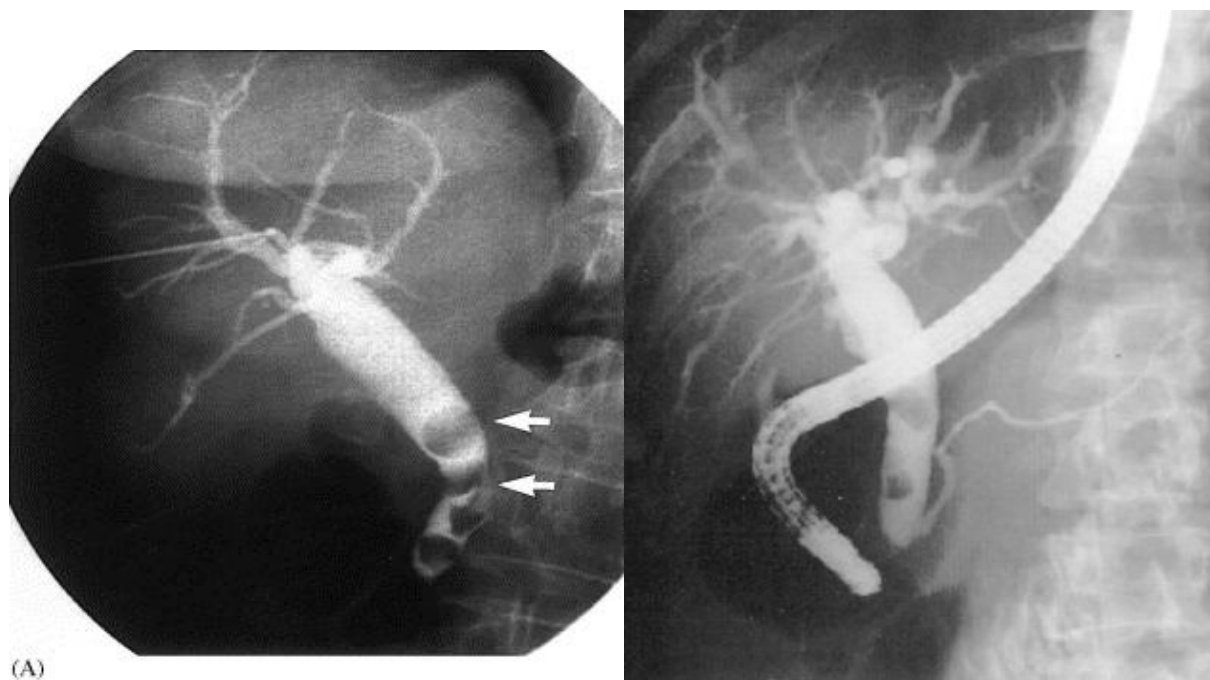
Slika 9. Ultrazvučni prikaz litijaze u distalnim partijama HCH, uz proksimalnu dilataciju žučnog voda

Eholaparoskopija ima znatno veću preciznost u verifikaciji HCHL i mnogi autori je navode kao alternativu intraoperativnoj holangiografiji. Međutim u detekciji retropankreatične HCHL, smatra se da je eholaparoskopija inferiornija u odnosu na IOH [16].

Kod bolesnika sa opstruktivnim ikterusom oralna i intravenska holangiografija nemaju raniji značaj. Ovi dijagnostički postupci se danas retko primenjuju (određena priprema, zračenje, alergijske reakcije, kvalitet radioloških snimaka koji nije ujednačen, teškoće u interpretaciji).

PTC i ERCP: Oba ova dijagnostička i terapijska postupka se široko primenjuju u najvećem broju ustanova koje se bave lečenjem hepatobilijarnih i pankreasnih bolesnika. Koji će se postupak primeniti i da li će oba biti primenjena zavisi od ultrazvučnog nalaza.

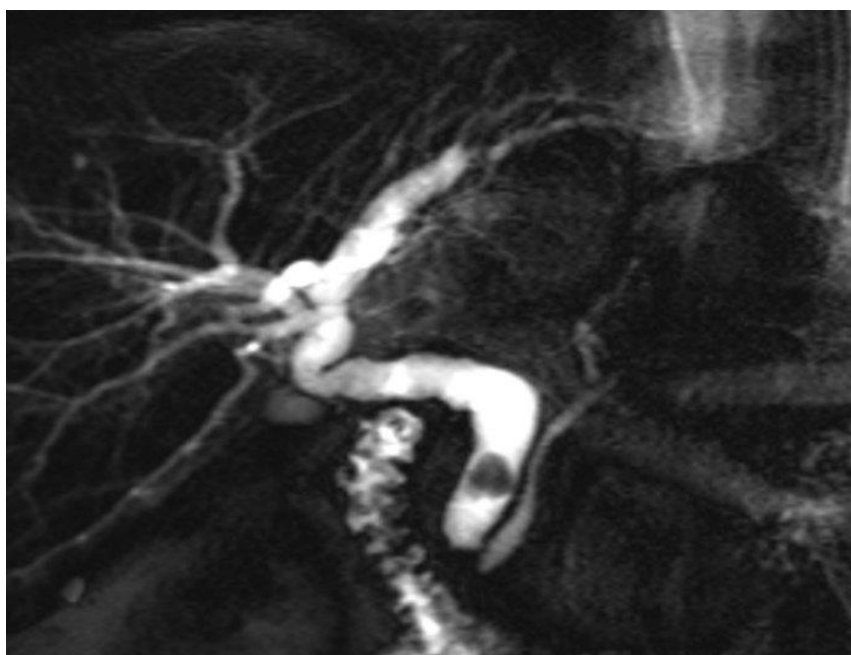
Ako je izražena dilatacija intrahepatičnih žučnih puteva, a ekstrahepatični nisu dilatirani, može se prvo izvesti perkutana transhepatična holangiografija (PTC), koji će ukazati na mesto i prirodu opstrukcije. Istovremeno, ova procedura može biti i terapijska, kod potrebe za hitnom dekompresijom bilijarnog stabla, najčešće u slučaju inoperabilnih procesa u distalnijim partijama žučnih vodova, kao i u slučaju izražene holestaze kod pacijenta visokog operativnog rizika.



Slika 10. A)PTC I B) ERCP prikaz HCHL

Kod dilatacije ekstrahepatičnih i intrahepatičnih žučnih puteva, obično se izvodi endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP), radi kompletne vizuelizacije bilijarnog stabla i verifikacije opstrukcije (Slika 10). ERCP detektuje 94% HCHL [25]. Istovremeno, ERCP omogućava uvid u stanje gornjih partija digestivnog sistema (duodenum) i papile Vateri. Na ERCP se može nadovezati endoskopska sfinkterotomija (ili papilotomija – EPT) sa ekstrakcijom kamenaca iz HCH, što je od posebne važnosti kod teških oblika holangitisa, kod kojih je endoskopska dekompresija bilijarnog sistema, ponekad, metod izbora.

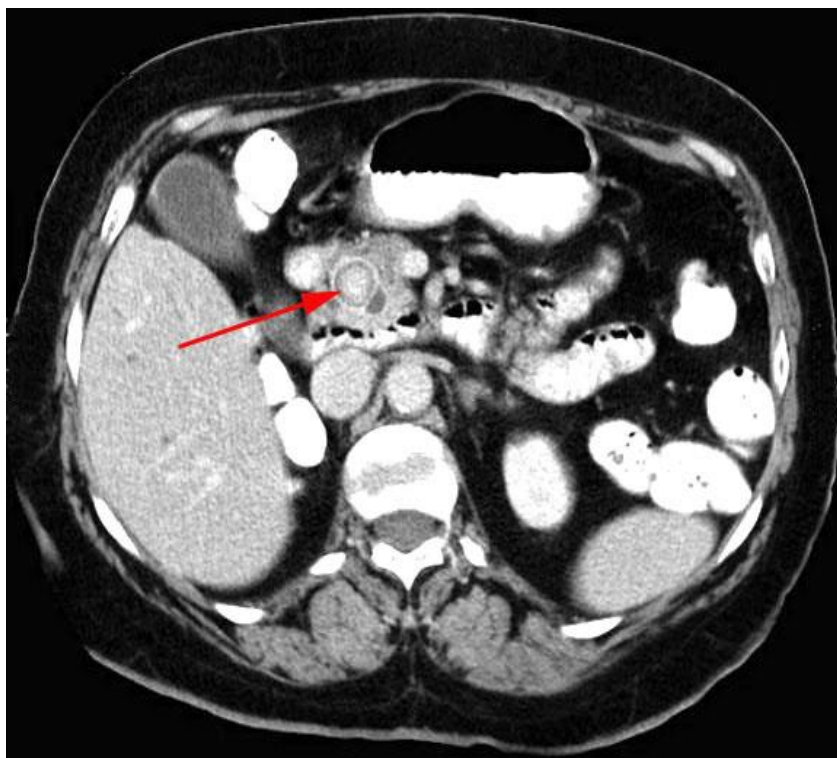
Magnetna rezonanca (MR): Ova metoda se retko koristi kod početnog ispitivanja HCHL, s obzirom na značaj i preciznost ispitivanja prethodno opisanih postupaka. Uvodjenje MR sa kontrastom je, u velikoj meri, povećalo tačnost dijagnoze HCHL (sa senzibilitetom od 88 do 100% i specifičnošću od 91 do 98%) [17]. Radi se o MR holangio-pankreatogramu, (MRCP) neinvazivnoj dijagnostičkoj metodi, koja pored trodimenzionalne rekonstrukcije bilijarnog stabla, daje informacije i okolnim strukturama (jetra, pankreas, vaskularizacija) (Slika 11). Pored nesumnjivih prednosti, MR je u detekciji HCHL ograničene primene, zbog visoke cene koštanja, potrebnog iskustva u interpretaciji rezultata i teže detekcije sitnih kalkulusa. Senzitivnost ove metode se smanjuje, sa smanjenjem dijametra HCHL: do 100% za kamence >10mm, do 94% za dijametra 6 do 10mm i do 71% za dijametra HCHL <6mm [20].



Slika 11. MRCP slika HCHL

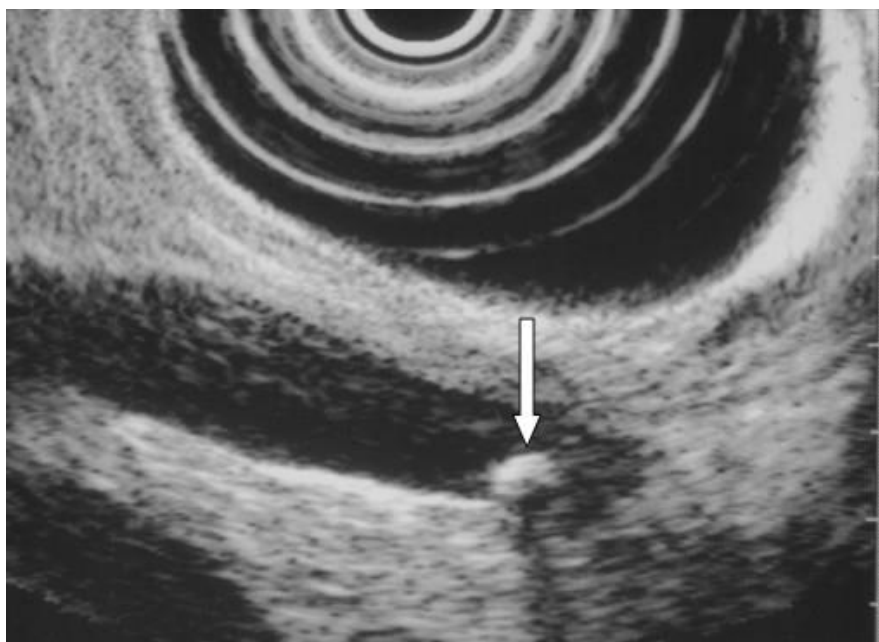
Komjuterizovana tomografija (CT): Dijagnostička procedura koje se rutinski ne radi u potvrdi HCHL, kada je postavljena sumnja nakon kliničkog, biohemijskog i UZ pregleda. Prednost nad UZ je samo u detekciji većih retropankreatično postavljenih kamenica (tipična “target sign” slika) i istovremenoj preciznijoj eksploraciji okolnih struktura abdomena (Slika 12).

CT holangiografijom (i.v. aplikacijom kontrasta) povećava se procenat uspešnosti ove metode u dijagnozi HCHL, (senzitivnost 87%, specifičnost 97%), što može biti korisno kod pacijenta gde izvodjenje ERCP-a nije moguće (nesaradnja pacijenta, stenoza pilorusa, divertikulum dudodenuma) [17].



Slika 12. CT slika HCHL

Endoskopski ultrazvuk (EUS): Postupak podrazumeva endoskopsko postavljanje UZ sonde u lumen duodenuma, odakle se verifikuju eventualne lezije pankreasa, distalnih partija hloedohusa i ampule Vateri. U detekciji HCHL senzitivnost je 95%, a specifičnost blizu 98% [21]. Precizan u detekciji patološkog supstrata ampularne regije, pokazuje manju preciznost u vizuelizaciji proksimalnijih i intrahepatičnih partija bilijarnog stabla. Ovaj postupak, praktično nema svoj morbiditet, ali se mora realizovati u opštoj anesteziji, te predstavlja skuplju nerutinsku metodu u dijagnozi HCHL (Slika 13).



Slika 13. EUS prikaz HCHL

Intraoperativna eksploracija: Podrazumeva upotrebu različitih vidova intraoperativne eksploracije žučnih puteva: manuelna i instrumentalna eksploracija, intraoperativna holangiografija, intraoperativni ultrazvuk. Zadnja dva postupka imaju veliki značaj, ne samo u intraoperativnoj dijagnozi HCHL, već i drugih patoloških stanja žučnih puteva (Slika 14).



Slika 14. IOH: inklavirana kalkuloza na papili Vateri

Laparoskopska eksploracija – Obično se koristi u kombinaciji sa preoperativnim ERCP-om, koji ima dijagnostički i terapijski značaj. Laparoskopskim putem se može izvesti intraoperativna holangiografija (uglavnom kroz cistični kanal ili redje, kroz holedohotomiju) ili, danas sve češće i sa velikom preciznošću, *laparoskopska ehosonografija*.

Lečenje HCHL

Postoje različiti vidovi lečenja kamenaca u žučnim vodovima, ali svi moraju zadovoljiti sledeće ciljeve:

- odstraniti sve kamence iz HCH i iz intrahepatičnih žučnih puteva;
- osigurati normalnu drenažu žuči prema duodenumu, odnosno tankom crevu;
- otkloniti uzrok litijaze, što najčešće podrazumeva holecistektomiju (ako nije ranije izvedena) ili neku drugu proceduru, kojom se uklanja zastoj žuči u HCH (EPT, BDA-biliodigestivna anastomoza).

Kod velikog broja bolesnika sa HCHL, postoji prethodna preoperativna sumnja na ovo stanje: postojeća holecistolitijaza ili ranije izvedena holecistektomija, ikterus (postojeći ili u anamnezi), UZ verifikovana dilatacija HCH ili prisustvo kamenaca u kanalnom sistemu, laboratorijski nalazi koji upućuju na bilijarnu stazu, klinički i ostali znaci za holangitis, prateći pankreatitis itd. U takvim slučajevima često je indikovana primena ERCP-a, kojom se može potvrditi HCHL. Istovremeno se može izvesti edoskopska sfinkterotomija i ekstrakcija kamenaca iz HCH, sa prilično visokim procentom uspešnosti. Standardne hirurške procedure tzv. “open” hirurgije i danas imaju svoje mesto u lečenju HCHL i u dobrom broju slučajeva, su nezamenljive.

Koji vid lečenja ćemo primeniti kod HCHL, zavisi od mnogobrojnih faktora kao što su opšte stanje pacijenta, prisutan komorbiditet odnosno operativni rizik, zatim dijemetar i broj kamenaca u žučnom vodu, kao i njihova lokalizacija, prethodne operacije (holecistektomija), dokazano prisustvo striktura HCH ili nekog drugog patološkog supstrata [19,22,24].

Uprkos postojanju manje invanzivnih, nehirurških procedura, hirurško lečenje HCHL i dalje ostaje najefikasnija metoda, najmanjeg morbiditeta.

Preko klasične laparotomije i eventualno, holecistektomije (ako nije ranije izvedena) pristupa se hepatikoholedohusu, a ekstrakcija kamenaca se vrši preko cističnog kanala (redje), kroz inciziju hepatikoholedohusa (holedohotomija) ili, znatno redje, preko hirurške sfinkterotomije (duodenotomija, presecanje sfinktera ampule Vateri, ekstrakcija kamenaca i sfinkteroplastika) [24].

Prethodno je neophodno izvršiti intraoperativnu eksploraciju HCH na različite načine, među kojima intraoperativna holangiografija (IOH) zauzima značajno mesto. Holedohotomiji se pristupa, osim kod palpabilne litijaze u HCH i pozitivne IOH i ukoliko postoji intraoperativno verifikovana dilatacija žučnih vodova uz pozitivnu anamnezu o ikterusu, holangitu ili akutnom pankreatitu.

Ako je ekstrakcija kamenaca izvedena preko holedohotomske incizije, ista se može (posle ekstrakcije) zbrinuti na više načina, zavisno od patološkog supstrata i opšteg operativnog rizika bolesnika (primarna sutura, T-drenaža s. Kehr, biliodigestivne anastomoze).

Primarna sutura HCH se retko izvodi i to samo u slučajevima kada je jasno da zid HCH nije kompromitovan inflamacijom ili da sutura neće suziti lumen holedohusa, uz potpunu sigurnost odsustva rezidualne kalkuloze, kao i potvrđenu prolaznost Vaterove papile.

Vrlo često se izvodi Kehr-ova drenaža HCH postavljanjem T-drena, čiji je horizontalni krak postavljen u lumen HCH preko incizije na holedohusu, a vertikalni krak izveden na prednji trbušni zid. Indikacija za postavljanjem T-drena je apsolutna sigurnost u prolaznost HCH i papile Vateri (odsustvo kalkuloze, bez stenozе HCH i papile, odsustvo patoloških anomalija). Ovo se postiže putem neposredne intraoperativne kontrole prolaznosti HCH ubrizgavanjem kontrasta preko T-drena, uz radiološku kontrolu (IOH), pre nego što je trbuh zatvoren. Verifikacija prolaznosti HCH dozvoljava zatvaranje trbuha, a sledeća kontrola prolaznosti se izvodi 10-14 postoperativnog dana. Uredan nalaz dozvoljava izvlačenje T-drena i time je operacija završena. U slučajevima gde postoperativna kontrolna holangiografija kroz T-dren detektuje zaostale kamence u HCH (rezidualna ili rest kalkuloza), neophodna je neka od dodatnih procedura.

Ranijih godina su se izvodile klasične hirurške reintervencije, koje su, često, veoma komplikovane, tako da su povišavale postoperativni morbiditet i mortalitet. Danas se najčešće izvodi ERCP sa sfinkterotomijom i ekstrakcijom zaostalih kalkulusa. Ekstrakcije preko T drena ili fibroznog kanala, koji je on stvorio, instalacija rastvarača preko T-drena i litotripsija, danas se skoro uopšte ne primenjuju.

U dobrom broju slučajeva, uglavnom kod bolesnika sa višim operativnim rizikom i sa sumnjom na moguću rezidualnu kalkulozu, kada i pored svih mera intraoperativne kontrole, hirurg sumnja u apsolutnu prolaznost HCH, može se izvesti neka od biliodigestivnih anastomoza-BDA (arteficijelni spoj između bilijarnog sistema i gastrointestinalnog trakta). Koriste se holedohoduodenalna (HDA) i hepatikoholedohojunalna anastomoza (HJA) sa

različitim procentima uspešnosti i mogućih komplikacija. Rezidualna ili “rest” kalkuloza uprkos navedenim pre i intraoperativnim dijagnostičkim metodama, i dalje je prisutna u značajnom procentu (prema podacima iz literature nekada do 11%, sada do 6%)[17]. U slučaju sumnje na rezidualnu kalkulozu, impaktiranu na papili, sa ili bez stenozе same papile Vateri, sumnje na prisustvo intrahepatičnih kamenaca, ili multiplih kamenaca, indikovana je jedna od BDA.

U pojedinim slučajevima, u lečenju HCHL, uz hiruršku intervenciju ili samostalno, primenjuju se *nehirurške procedure*, kao što je ERCP odnosno EPT, kao najčešća i najefikasnija. Efikasnosti do 92%, uprkos komplikacijama koje je mogu pratiti, kao što su pankreatit, krvarenje, ruptura HCH, holangitis (morbidity je oko 7%), ERCP sa EPT-om ima svoje jasne indikacije i mesto u lečenju HCHL [23].

Holangitis

Terminom “holangitis” se označavaju sve inflamacije intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih puteva (žučna kesa i duktus cystikus se isključuju), izazvane bakterijskim, parazitskim ili hemijskim uzročnicima. Ovaj termin je prvi upotrebio Charcot 1877.godine, koji je tada opisao klasični klinički trijas: ikterus, abdominalni (bilijarni) bol i temperature sa groznicom. Međutim, postoje bolesnici koji nemaju kompletni trijas simptoma, tako da neki, naročito anikterični oblici holangitisa izmaknu pažnji hirurga.

Holangitisi se mogu podeliti na akutne, subakutne i hronične. Najveći broj holangitisa je izazvan parcijalnom bilijarnom opstrukcijom kamencima, koji su najčešće lokalizovani u terminalnim partijama HCH.

Bakterije ili strani materijal dospevaju u bilijarni trakt na različite načine: enteroportalni refluks (iz creva u portalni krvotok), uz opstrukciju, kada normalni protok žuči (žuč je, inače, sterilna) nije dovoljan da eliminiše bakterije u crevo; bakterije u bilijarni trakt dospevaju kanalikularno, preko ampule Vateri, naročito posle izvedenih sfinkterotomija ili preko biliodigestivnih anastomoza (najviše se optužuje HDA). Parazitska okluzija bilijarnog trakta (*Ascaris*, *Trihiurija* itd.) mnogo su češće u zemljama Dalekog Istoka. Nisu retke jatrogene infekcije, nastale upotrebom različitih instrumenata, katetera, kanila, koji se koriste u lečenju i dijagnostici bilijarnih oboljenja.

U 2/3 slučajeva bakteriološki pregled žuči pokazuje prisustvo više bakterija, tako da antibiotska terapija mora biti prilagodjena raznolikosti bakterijske infekcije. Najčešće se identifikuju sledeće bakterije: E. coli, Klebsiella, Pseudomonas auerginosa (Gram negativne), Streptococcus faecalis i Enterococcus (Gram pozitivne), dok su od anaeroba najčešće klostridije i bakteroidne bakterije. Bakterije iz žuči prelaze u cirkulaciju putem holangiogenog refluksa, koji se odigrava na nivou bilijarnih kanalikula i hepatocitnih kanala, dovodeći do razvoja septikemije.

Opstrukcija predstavlja najčešći uzrok holangitisa, sem u retkim slučajevima tzv. primarnog holangitisa, kod kojih nema opstrukcije ili se ona ne može prepoznati. Uzroci holangitisa su sledeći:

- Hepatikoledoholitijaza predstavlja najčešći uzrok holangitisa (oko 2/3) izazvan parcijalnom (češće ili kompletnom opstrukcijom HCH zaglavljanim kamencem, najčešće u distalnim partijama HCH, ali se opstrukcija može videti i u intrahepatičnim žučnim putevima (Daleki Istok najčešće). Blagovremeno prepoznavanje HCHL, pre razvoja komplikacija (preoperativno i intraoperativno) omogućuje bezbednije lečenje i znatno smanjenje morbiditeta i mortaliteta izazvanog holangitisom;
- Benigne bilijarne stenozе, (BBS) predstavljaju relativno čest uzrok holangitisa: stenozе HCH zbog čestih i ponavljanih impakcija kamenaca, hronični pankreatitis, papilitis, stenozе HCH zbog operativnih trauma, stenozе biliodigestivnih anastomoza, koje omogućavaju refluks crevnog sadržaja sa njegovim dužim zadržavanjem u žučnim putevima;
- Maligni tumori biliopankreasne regije, su znatno ređu uzroci holangitisa (karcinom glave pankreasa, ampule Vateri, žučnih puteva);
- Duodenalni refluks u žučne puteve javlja se posle sfinkterotomija i hirurški formiranih biliodigestivnih anastomoza, može biti uzrok holangitisa;
- Ekstrakanalikularne kompresije žučnih puteva (hronični pankreatitis, uvećane limfne žlezde, tumori iz okoline);
- Parazitoze - u našoj sredini je najčešći ehinokokus jetre (cisto-bilijarne fistule i infestacija bilijarnog stable hidatidnom tečnošću i cistama ćerkama).

HCH je, u početku, uvek proširen sa edematoznom i kongestivnom mukozom, a u nekim slučajevima prisutne su ulceracije i nekroze, koje mogu dovesti do pojave bilio-bilijarnih i bilio-digestivnih fistula. Žuč je zamućena i u najtežim slučajevima, ima izgled čistog gnoja. Heptoduodenalni ligament je inflamiran, što otežava pristup i prepoznavanje

elemenata. Ponekad, ligament podseća na debelo uže, tako da su pristup i disekcija jako otežani, sa povećanim rizikom za leziju HCH i vaskularnih struktura u toj regiji. Jetra je holestatska, a u najtežim slučajevima, moguć je razvoj milijarnih apscesa, tako da cela jetra podseća na "sundjer natopljen gnojem". U odmakloj evoluciji javljaju se stenozе HCH, fistule sa susednim organima, holestatska ciroza jetre.

U kliničkoj slici, uglavnom, dominiraju znaci Charcot-ovog trijasa. Kod najtežih oblika supurativnog holangitisa (akutni toksični holangitis), trijasu se pridodaju znaci šoka i depresije CNS-a, koje su opisali Reynolds i Dargan (Reynoldsova pentada), koji brzo dovode do smrti, ako se ne izvede urgentna dekompresija bilijarnog stabla. Pored opisanih oblika holangitisa moguće su sledeće forme: a) anikterični oblici samo sa temperaturom i bolom, b) ikterus i febrilnost bez bola, c) čisti febrilni oblici, bez bola i ikterusa.

Kod HCHL, bol je najčeće po tipu bilijarnih kolika, udružen sa nauzejom i povraćanjem. Najkarakterističniji znak je temperature sa groznicom i drhtavicom. Temperatura počinje naglo sa jakim, produženim drhtavicama, praćenih cvokotanjem zuba, čak drmanjem kreveta. Temperature iznose 39, 40 ili čak 41 stepen, traju nekoliko sati i prestaju sa profuznim znojenjem (tranzitorna septikemija). Ikterus nije obavezan znak, odnosno može biti slabio izražen, tako da se otkriva preko tamnije obojenog urina. Fizikalni nalaz nije karakterističan (umerena osetljivost pod desnim rebarnim lukom i u epigastrijumu) (Slika 15). Sem u fazi napada, opšte stanje, za određeni vremenski period, može biti relativno dobro. Jedini znaci infekcije su, ubrzana sedimentacija i leukocitoza (nekada preko 20 000), dok vrednosti jetrinih proba zavise od stepena oštećenja jetre. Vremenom se napadi holangitisa ponavljaju, a intervali između njih smanjuju, javlja se anoreksija, astenija, anemija, oligurija, hipotenzija, tahikardija, što svedoči za tešku infekciju i eventualno, supuraciju jetre. Vrednosti bilirubina mogu biti izrazito povišene. Najkonstantniji znak je povišenje alkalne fosfataze, dok su ALT i AST umereno povišeni. Hemokultura uzeta za vreme klinički manifestne drhtavice, skoro je uvek pozitivna. Dalja evolucija bolesti, zavisi od primenjenih mera lečenja, među kojima je dekompresija bilijarnog sistema, metod izbora.



Slika 15. Klinička slika holangitisa: 1-bilijarna kolika; 2-groznica i temperatura; 3-žutica

Pored već navedenih komplikacija, među najtežima su, svakako, renalne komplikacije, koje se mogu javiti u obliku tzv. *ekstrarenalne uremije*, bez prave renalne insuficijencije (uremija nastala zbog povećanog katabolizma proteina) i *pravih renalnih insuficijencija*, koje je Karoli opisao kao uremični holangitis (renalna insuficijencija nastaje naglo, posle napada temperature, sa brzim razvojem oligurije i anurije i pojavom visokih vrednosti ureje sa insuficijencijom jetre). Orijentalni holangiohepatitisi koji su nastali kao posledica parazitarne infestacije, kojoj se pridružila bakterijska infekcija, imaju veoma često intrahepatične forme holangitisa (prisustvo mrkih pigmentnih kamenaca u toj regiji) sa sličnom kliničkom slikom i evolucijom kao i prethodno opisani oblici. Lečenje je slično i podrazumeva urgentnu dekompresiju bilijarnog stable.

Lečenje: Bolesnici sa holangitisom moraju biti hospitalizovani. Ciljevi terapije holangitisa su: kontrola infekcije i korekcija uzroka holangitisa, što kod HCHL zahteva urgentnu ekstrakciju kamenaca (ako je moguća) i dekompresiju bilijarnog sistema. Kod 1/5 bolesnika dekompresija se mora izvesti brzo (unutar prva 24 sata), a kod ostalih se može, donekle, odložiti (do 72 sata), posle jasnijeg preoperativnog “staginga” i procene operativnog rizika. Dekompresija bilijarnog stabla se može izvesti endoskopskom sfinkterotomijom i ekstrakcijom kalkulusa iz HCH, znatno redje preko PTC procedure, ali postoji značajan broj

pacijenata kod kojih se dekompresija mora izvršiti hirurškim otvorenim ili laparoskopskim postupkom (eksplozacija HCH, ekstrakcija kalkulusa preko cističnog kanala, ili preko holedohotomije, postavljanje T drena u HCH). Zbog dužine operacije, hirurške sfinkterotomije i BDA se retko koriste. Različite kombinacije antibiotika i različiti vidovi suportivne (intenzivne) terapije, predstavljaju sastavni i neophodni deo lečenja. Može se reći da su rezultati lečenja holangitisa, danas zadovoljavajući, ali neki oblici akutnih toksičnih holangitisa, još uvek predstavljaju problem (mortalitet 100% kod nelečenih i 25% kod lečenih). Najčešći uzrok smrti je pojava apscesa jetre koji, u svojim multiplim oblicima, imaju mortalitet od 100%, bez obzira na primenjeno lečenje.

Iz svega navedenog može se videti da holangitis, kao patološki entitet, predstavlja veoma ozbiljno oboljenje, koje ne bi trebalo da komplikuje neke od hirurških zahvata na HCH (pogotovo BDA), koji moraju biti operativno-tehnički izvedeni na najbolji način, kod odgovarajućih indikacija [1,5,10,13].

Rezidualna i recidivantna kalkuloza

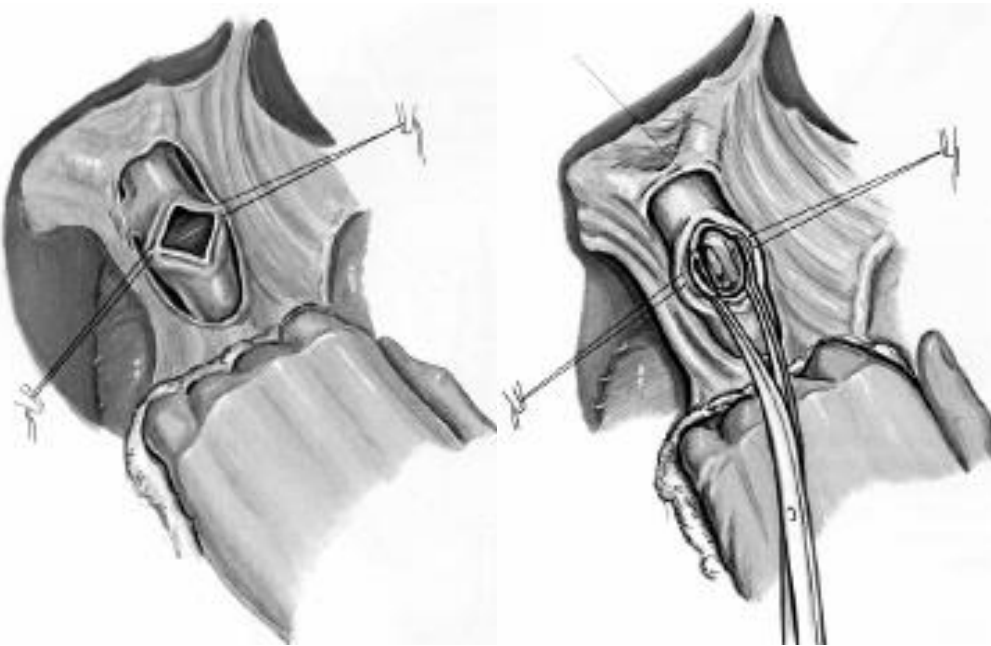
Ovim terminima se označava prisustvo kamenaca u HCH, nakon operacija na žučnim putevima (najčešće posle holecistektomije).

Rezidualna kalkuloza – radi se o tzv. “zaboravljenim”, “rest” kalkulusima HCH, koji su već postojali prilikom primarne operacije na žučnim putevima, ali su previdjeni, tako da se njihovo prisustvo otkriva naknadno, posle operacije, pojavom bilijarnih kolika, ikterusa, znacima holangiitisa itd. Rezidualna kalkuloza se, u najvećem broju slučajeva, smatra posledicom hirurške greške.

Recidivantna kalkuloza – za razliku od prethodne, znatno je redja i teže se dokazuje. Osnovni uzrok njenog nastanka je, postojanje neke prepreke u slobodnom oticanju žuči, što vodi stazi i precipitaciji (papilitis, hronični pankreatitis, stenozе HCH, stenozе na BDA, precipitacije na ostacima ranije izvadjenih kalkulusa ili na neadekvatnom šavnom materijalu itd.). Smatra se da se za recidivantnu kalkulozu može proglasiti ona kalkuloza kod koje, prilikom operacije ili neposredno posle nje, nije postojao dokaz za kalkulozu žučnih puteva (T-holangiogram, ERCP) i da dve godine posle operacije nisu registrovani nikakvi simptomi, koji bi upućivali

na litijazu. Međutim, vreme kao parameter procene nije dovoljno (rezidualna kalkuloza može mirovati više od 10 godina, a recidivantna se može javiti i posle 9 meseci).

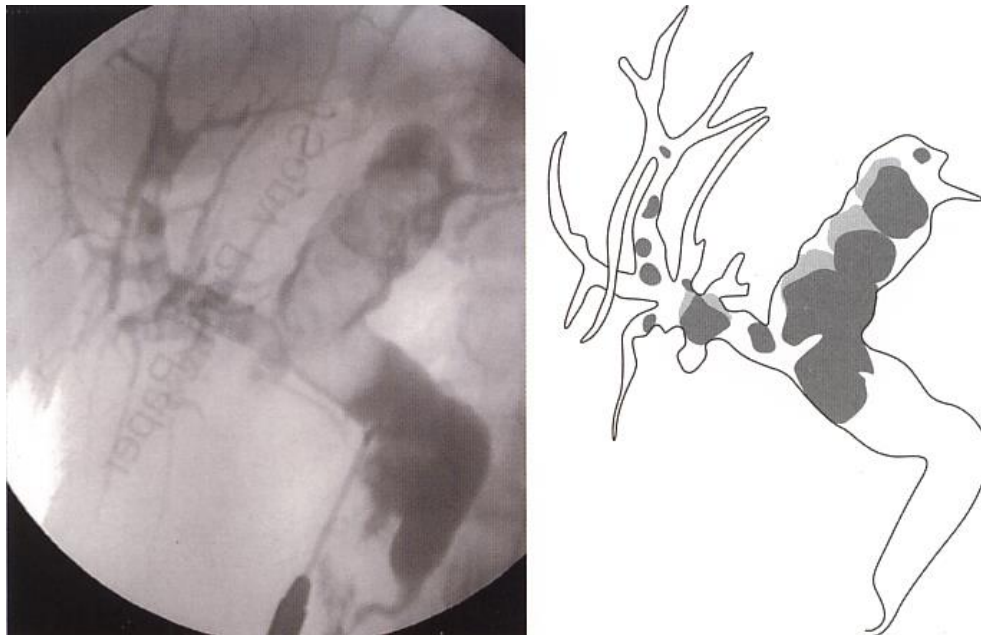
Lečenje ovih litijaza može biti endoskopsko (endoskopska sfinkterektomija i ekstrakcija kamenaca) i hirurško (Slika 16). Hirurško lečenje rezidualne i recidivantene kalkuloze, zasnovano je na osnovnim principima hirurškog zbrinjavanja HCHL, sa nešto većim procentom BDA, usled češće prisustva i drugog patološkog supstrata, kao što su stenozе HCH ili papile, holangit ili holedocit (inflamatorno zadebljanje čitavog hepatoduodenalnog ligamenta, usled ponovljenih hroničnih infekcija te regije). Ostali vidovi lečenja se retko primenjuju (rastvaranje kamenaca preko T-drena, instrumentalna ekstrakcija preko T-drena ili njegovog fibroznog kanala, ekstrakorporalna litotripsija u kombinaciji sa endoskopskom sfinkterotomijom, ekstrakcija kamenaca preko perkutanog transhepatičnog pristupa)[26,27].



Slika 16. Otvaranje holedoha (holedohotomija) i ekstrakcija kalkulusa

Intrahepatična kalkuloza (IHK)

Ovim terminom se označava prisustvo kamenaca u žučnim putevima jetre, počev od najsitnijih bilijarnih kanalića, pa sve do spoja levog i desnog hepaticnog kanala. Ova kalkuloza čini oko 5% kalkuloze bilijarnog trakta (žučna kesa se izuzima) (Slika 17).



Slika 17. PTC prikaz intrahepatične litijaze

Najčešće se vidja tzv. IHK zbog akumulacije ekstrahepatične litijaze, kod koje se kamenci HCH „naslažu“ tako visoko da zahvate intrahepatično bilijarno stablo. Mogu se videti i pojedinačni (izolovani) intrahepatični kamenci, smešteni na različitim nivoima intrahepatičnog bilijarnog stabla, koje je slobodno (bez kalkulusa) od mesta lokalizacije kamenca prema hepaticnom konfluensu. Primarna intrahepatična kalkuloza, uglavnom se vidja u zemljama Dalekog Istoka. To je većinom difuzna kalkuloza, koja može zahvatiti sve intrahepatične žučne puteve i koja je često udružena sa ekstrahepatičnom kalkulozom. Ovaj tip kalkuloze udružen je sa strikturama IH žučnih puteva i proksimalnim dilatacijama, uz čestu pojavu apscesa i teža oštećenja jetre. Kalkulusi se češće lokalizuju u levom režnju jetre. Neki autori smatraju da je Caroli-jeva bolest jedan od modaliteta IH kalkuloze, kod koje je, pored kesastih dilatacija IH žučnih puteva i kongenitalne fibroze jetre, prisutna IHK, u oko 50% slučajeva. Inače, po Alonso-Ley-ovoj i Todani-jevoj klasifikaciji, Caroli-jeva bolest spada u V tip kongenitalnih cističnih anomalija žučnih puteva [1].

Klinička slika: Simptomatologija nije specifična, oskudna je i najčešće se manifestuje simptomina hepatikoholedoholitijaze, odnosno holangitisa i apscesa jetre. Dijagnoza se postavlja na osnovu UZ, CT, ERCP i PTC postupaka, pomoću kojih se postiže tačna dijagnoza, u najvećem broju slučajeva.

Lečenje: zavisi od tipa IHK, broja kamenaca, stanja žučnih puteva jetre, opšteg operativnog rizika bolesnika. Kod bolesnika koji se nalaze u teškom stanju zbog holangitisa, pored primene intenzivne terapije i odgovarajućih kombinacija antibiotika, mogu se primeniti sledeće mere lečenja :

- PTC sa ekstrakcijom kalkulusa i bilijarnom drenažom, što je izvodljivo kod jednostavnijih slučajeva, ali se teško može primeniti kod multiplih kamenaca i striktura žučnih puteva;
- ERCP i endoskopska sfinkterotomija, prvenstveno u cilju bilijarne dekompresije;
- Hirurško lečenje se može primeniti kod svih oblika IHK. Podrazumeva se izvodjenje holedohotomijske incizije, koja se može produžiti sve do hepatične račve i dalje ka levom ili desnom hepatikusu, čime se olakšava instrumentalni pristup i ekstrakcija kamenaca. Kamenci se odstranjuju pomoću Dormia sonde, Fogarty-jevih bilijarnih katetera i holedoholangioskopa, uz eventualne dilatacije striktura intrahepatičnih žučnih puteva. Posle odstranjivanja kamenaca i ispiranja žučnih puteva, operacija se završava postavljanjem T-drena, koji stoji najmanje 3-6 nedelja. Ako kontrolne holangiografije pokažu zaostajanje kamenaca u IH putevima (rezidualni kamenci), mogu se pokušati ispiranja, preko T drena, sa odgovarajućim rastvaračima, ili ekstrakcija preko T drena ili njegovog ležišta, što se danas redje primenjuje. Ipak, kada je u pitanju multipla IHK i HCHL, treba operaciju završiti primenom neke od biliodigestivnih anastomoza. Kod primarne IHK, ako se radi o kalkulozi u jednom delu jetre (lobusu, segmentu), ako postoje apscesi sa težim oštećenjima jetrinog parenhima, najbolje je izvesti neku od resekcija jetre, kojom se, uz kalkuluse, odstranjuje kompletan patološki supstrat. Najčešće se izvodi leva lobektomija [1,28].

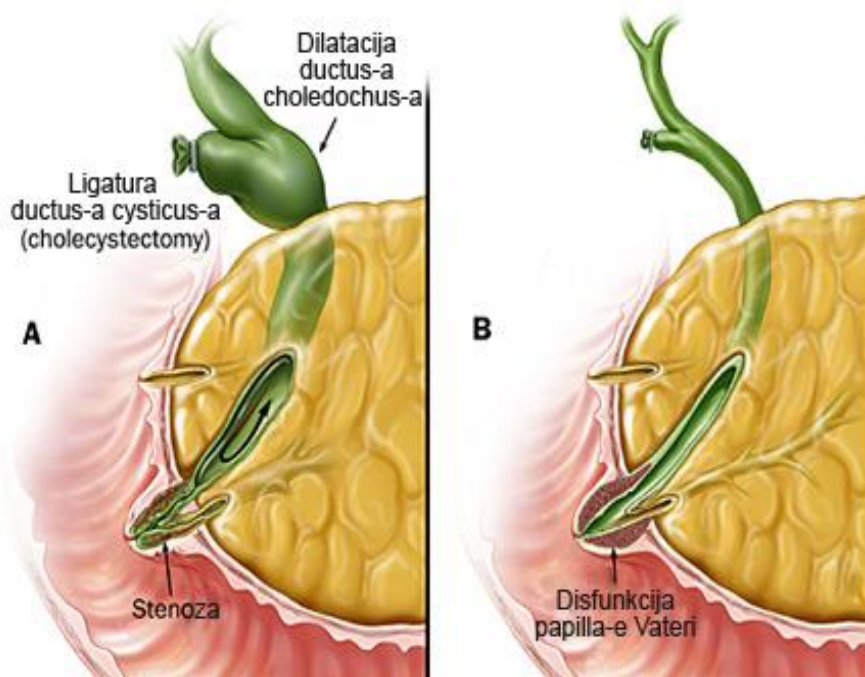
Benigne stenoze ampule Vateri

Već je rečeno da se Oddi-jev sfinkter sastoji iz tri, delimično autonomna, sfinkterna mehanizma (ampularni sfinkter, sfinkter holedohusa, sfinkter pankreasnog kanala), koji skupa čine zajednički sfinkterni mehanizam ampule Vateri. Uloga ovih sfinktera je da omoguće drenažu žuči i pankreasnih sokova u duodenum, a da pri tome onemoguće refluks duodenalnog sadržaja u holedohus, odnosno pankreasne kanale. Za vreme varenja, ampula Vateri pokazuje peristaltičku aktivnost, sa oko 5-10 kontrakcija i relaksacija u minutu. U “gladnoj” fazi, ampula Vateri je zatvorena. U slučajevima kada je sfinkterni mehanizam oštećen (spazam, zapaljivi edem, fibroza), poremećena je drenaža žuči, odnosno pankreasnih sokova, što dovodi do pojave bilio-pankreasnih simptoma različitog intenziteta i kliničkih manifestacija.

Ampularna stenoza, koja se često naziva i papilitis stenozans (papillitis stenozans), predstavlja sklerozantno oštećenje ampule Vateri sa suženjem njenog lumena. Razlikuju se dve vrste papilitisa: sekundarni (mnogo češći) i primarni. Najčešći uzroci sekundarnog papilitisa su holedoholitijaza i holecistitisi, nastali uglavnom na bazi kalkuloze. HCHL je 2-3 puta češći uzrok od holecistolitijaze. Zaglavljivanje kamenca ili ponavljani prolazi kamenaca kroz zonu papile, izazivaju njenu iritaciju i pojavu infekcije sa razvojem zapaljenja i izmenom adenomatoznog epitela i mišićnog tkiva papile. Slede fibroza i reaktivna stenoza. Mnogo redji uzrok sekundarnog papilitisa, su jatrogena oštećenja ampule Vateri prilikom eksploracije HCH. Primarni papilitis je mnogo redji, a češći je kod starijih muškaraca. Radi se o hipertrofičnoj adenomiomatozi ampularne regije sa pratećom stenozom i njenim posledicama. Često je prisutna i adenomiomatoza žučne kese.

Terminom papilitis stenozans se, ustvari, označava radiološka konstatacija suženja ampule Vateri, koje izaziva bilijarni stazu i povećanje pritiska u sistemu bilijarnih, odnosno pankreasnih kanala. Stenoze mogu biti različitog stepena. Ako su sva tri sfinktera stenozirana vidi se “Y” stenoza. Ako je stenoziran samo ampularni sfinkter stenoza je kratka, smeštena sasvim distalno, a proksimalni deo ampule je dilatiran. Obe ove stenoze pored reperkusija na bilijarni sistem, daju reperkusije na pankreas. Kod izolovanih stenoza sfinktera holedohusa, nema reperkusija na pankreasni sistem (Slika 18).

Obzirom da su sekundarni papilitisi, uglavnom, posledica bilijarne kalkuloze, previdjanje i nelečenje ove komplikacije, tokom lečenja bilijarne litijaze, izaziva velike probleme u postoperativnom periodu. Zbog toga, sekundarni papilitisi, čine veliki deo sekvelarne patologije posle holecistektomije (postholecistektomični sindrom) [2,3,4].



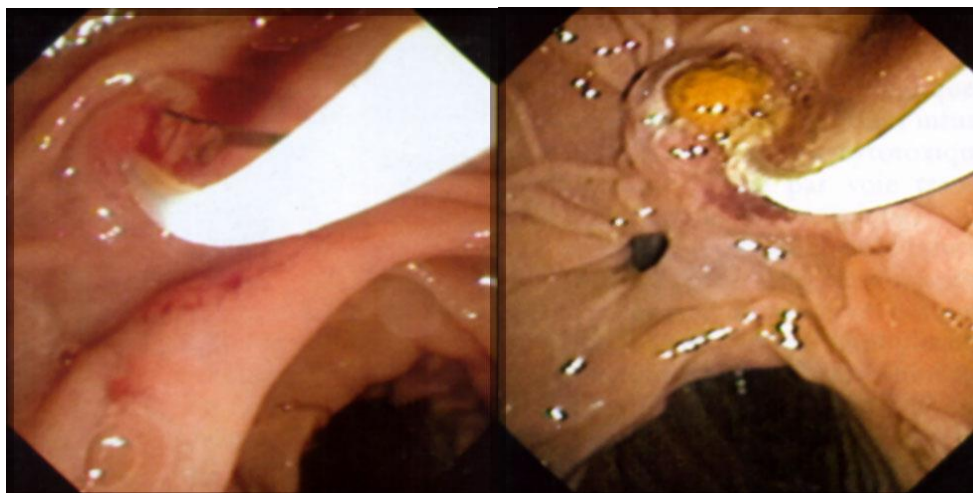
Slika 18. Stenoza (A) i disfunkcija (B) Vaterove papile

U kliničkoj slici su najčešći bol, opstruktivni ikterus (naročito ako je već stenozantna papila komplikovana impaktiranim kamencem), znaci holangitisa ili pankreatitisa. Bol koji traje već duže vreme i ne gubi se posle holecistektomije izvedene zbog kalkuloze, pobudjuje sumnju na postojanje papilitisa. U početku evolucije papilitisa bolovi su više bilijarnog karaktera, naročito ako je izvedena holecistektomija, da bi se kasnije promenili i postali dominantniji u smislu pankreatitisa (“rekurentni pankreatitis”).

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike, laboratorijskih ispitivanja (alkaline fosfataze, bilirubin, AST, ALT, amilaze itd.) i ostalih dijagnostičkih postupaka (UZ,CT, ERCP,PTC, MRCP). ERCP, pored dijagnostičkog značaja, može poslužiti za uzimanje biopsije sa ampule Vateri i izvodjenje endoskopske manometrije (merenje pritiska mu holedohusu, sfinkteru Oddi i duodenumu). HIDA scintigrafija žučnih puteva može pokazati disfunkciju i prolongiranu ekskreciju radioizotopa. Intraoperativna instrumentalna eksploracija žučnih puteva i IOH mogu potvrditi dijagnozu stenozantnog papilitisa.

Lečenje: zavisi od toga da li se radi o ireverzibilnim stenozama ili o reverzibilnim (funkcionalnim) smetnjama u tom području (odsustvo prave fibrostenoze, bez dilatacije proksimalnih partija kanalikularnog sistema). Lečenje može biti medikamentozno (spazmoanalgetici, antibiotici, terapija holangitisa i pankreatitisa, hepatoprotektivna terapija, ostala suportivna terapija), endoskopsko i hirurško.

-*Endoskopsko lečenje* podrazumeva izvodjenje endoskopske sfinkterotomije (elektrohrurški transendoskopski izvedena papilotomija- EPT) (Slike 19 i 20). Postupak je bezbedan, sa malim brojem komplikacija, ali se ne može izvesti kod svih bolesnika (ranija resekcija želuca, specifičnosti anatomije, tehnički problemi, nesaradnja bolesnika) i izvodi se, praktično, samo na hloedohalnom sfinkteru. Od komplikacija, najčešće su zabeležene krvarenje sa ivica incizije, holangitis, pankreatitis, perforacija zadnjeg zida duodenuma. Prvobitno oduševljenje postupkom, zamenjeno je realnijim stavom i postavljanjem pravih indikacija za izvodjenje ovog postupka.

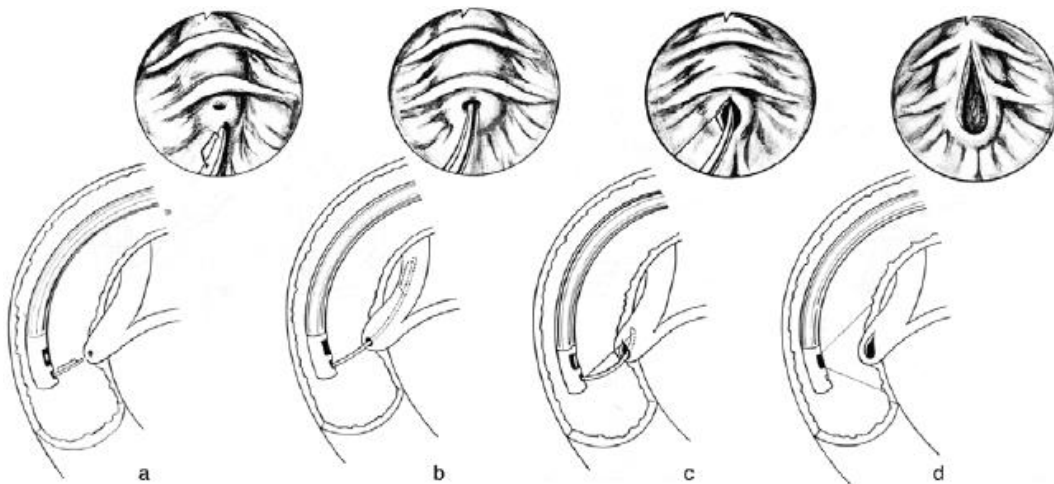


Slika 19. Endoskopska sfinkterotomija i ekstrakcija kalkulusa

Indikacije za primenu endoskopske sfinkterotomije su:

- holedoholitijaza kod holecistektomiranih bolesnika;
- HCHL kod bolesnika sa kalkulozom žučne kese, ali je operativni rizik veliki, pa je ekstrakcija hirurškim putem otežana i rizična;
- svi slučajevi holangitisa koji zahtevaju urgentnu dekompresiju;
- zaglavljen kamenac u ampuli Vateri, naročito ako postoje znaci akutnog pankreatitisa;
- stenozirajući papilitis prevedjen tokom ranijih operacija na žučnim putevima.

Hirurško lečenje se primenjuje kod bolesnika, kod kojih nije moguća endoskopska sfinkterotomija, iz bilo kojih razloga. Postoje dva tipa mogućih operativnih procedura na ampuli Vateri: sfinkterotomija i biliodigestivne anastomoze. Oba tipa operacije, omogućavaju nesmetanu drenažu žuči i pankreasnih sokova, ali se kod BDA ne izvodi hirurški zahvat na samoj ampuli. Operacije na ampuli su papilotomija, sfinkterotomija i sfinkterektomija. “Open” hirurgija ampule Vateri se danas retko izvodi zbog mogućih teških komplikacija vezanih direktno za operativni zahvat (dehiscencija duodenuma, krvarenje sa mesta incizije, akutni pankreatitis, lezija zadnjeg zida duodenuma, lezija d. pancreaticus-a). Mnogo češće se izvodi neka od bilio-digestivnih anastomoza: HDA ili HJA, stavljajući na taj način Odijev sfinkter van funkcije, istovremeno obezbeđujući nesmetan protok žuči. Vraćanje normalnog, fiziološkog puta i uloge žuči u varenju hrane, sa ponovnom nesmetanom drenažom iz žučnih puteva u dvanestoplačno crevo, je pogotovo osigurano HDA [13,29,30,31].



Slika 20. Endoskopska sfinkterotomija

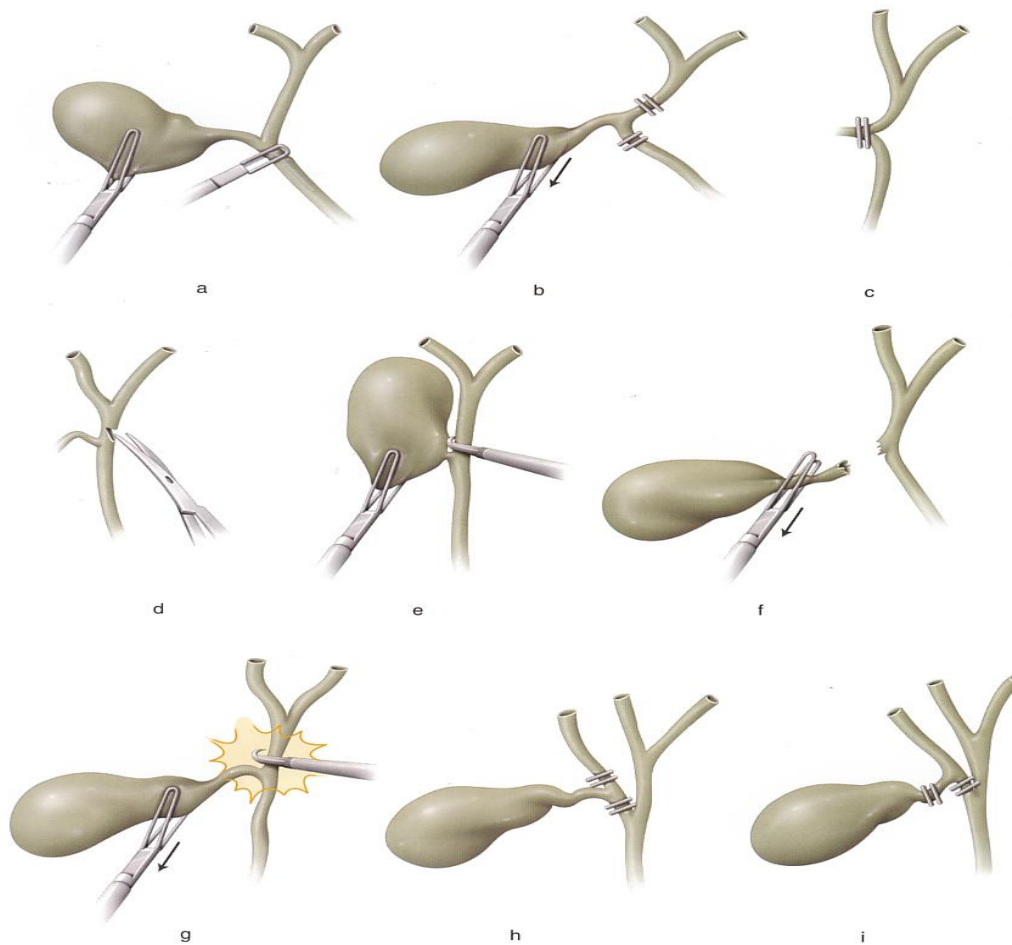
Benigne bilijarne strikture (stenoze)

Benigne bilijarne strikture ili stenozе, (BBS) predstavljaju delimična ili kompletna suženja žučnih puteva benigne etiologije. One mogu biti intrahepatične ili ekstrahepatične, segmentne ili difuzne. Najčešći uzroci su operacije na žučnim putevima (oko 90% prilikom holecistektomije)(Slika 21) ili operacija u gornjim partijama trbuha. Laproskopske operacije su, u izvesnoj meri, povisile broj ovih patoloških stanja. Procenat BBS je povećan u novije vreme i razvojem transplatacione hirurgije, gde stenoza bilijarne (holedoho-holedohalne) anastomoze, predstavlja jednu od mogućih komplikacija transplantacije jetre. Ostali mogući uzroci BBS su : kongenitalne anomalije, organo-funkcionalni sindrom (kalkuloza koja vodi u skleroreaktivni holangitis), infekcija (akutni holecistitis, subfrenični apscesi), bilio-bilijarne ili bilio-digestivne fistule, penetracija dudoenalnog ulkusa u hepatoduodernalni ligament, infestacija žučnih puteva, hemijska sredstva (formalin, ranije često korišćen u hirurgiji ehinokokusa jetre), ekscesivna disekcija žučnih puteva, hronični pankreatitis, stenozе ampularne regije, primarni sklerozirajući holangitis (zapaljivo holestatsko oboljenje bilijarnog trakta nejasne etiologije, praćeno multiplim strikturama ekstrahepatičnih i intrahepatičnih žučnih puteva), radijacione strikture žučnih puteva itd.

U užem smislu reči, termin BBS se odnosi na stenozе izazvane operativnom ili zadesnom abdominalnom traumom i na zapaljive (postinflamatorne) strikture. Od 80% do 95% BBS nastaju povredom bilijarnih struktura tokom holecistektomija [32,33].

Značaj povreda žučnih puteva se ogleda u sledećem:

- nisu retke i mogu se, u najvećem broju slučajeva, izbeći;
- češće su kod mlađih ljudi u punoj životnoj i radnoj aktivnosti;
- značajno povišavaju morbiditet i mortalitet bilijarnih operacija;
- lečenje ovih povreda, pogotovo ako se intraoperativno ne prepoznaju i zbrinu u “prvom aktu”, komplikovano je i sa neizvesnim rezultatima.



Slika 21. Mehanizam povrede žučnih puteva tokom holecistektomije

Tačna incidence ovih povreda varira, obzirom na stalni porast bilijarnih operacija i uvođenje novih tehnika (npr. laparoskopske operacije, transplatacija jetre), koje su povećale broj operativnih lezija žučnih puteva, 2 do 3 puta (0,2-0,4% tokom “open”, 0,4-0,7% tokom laparaskopskih holecistektomija)[34]. Najveći broj lezija žučnih puteva se dešava prilikom izvodjenja “teških holecistektomija”, kod kojih je identifikacija anatomskih elemenata teža, naročito prilikom laparaskopskih operacija. Do jatrogenih povreda često dolazi usled preterane upotrebe elektroautera, neadekvatene primene klipseva, sutura i ligatura, zatim presecanjem bilijarnih elmenata, koje može biti delimično ili potpuno. Postoperativne fibroze, naročito nakon holecistektomije, mogu takodje izazvati priraslice, sa stenozom bilijarnog stabla. Uočeno je, da se dobar broj lezija HCH javlja i tokom tzv. “lakih holecistektomija”, koje često rutinski izvode iskusni hirurzi. Zbog preterane samouverenosti, takve povrede se retko prepoznaju intraoperativno, već naknadno posle operacije.

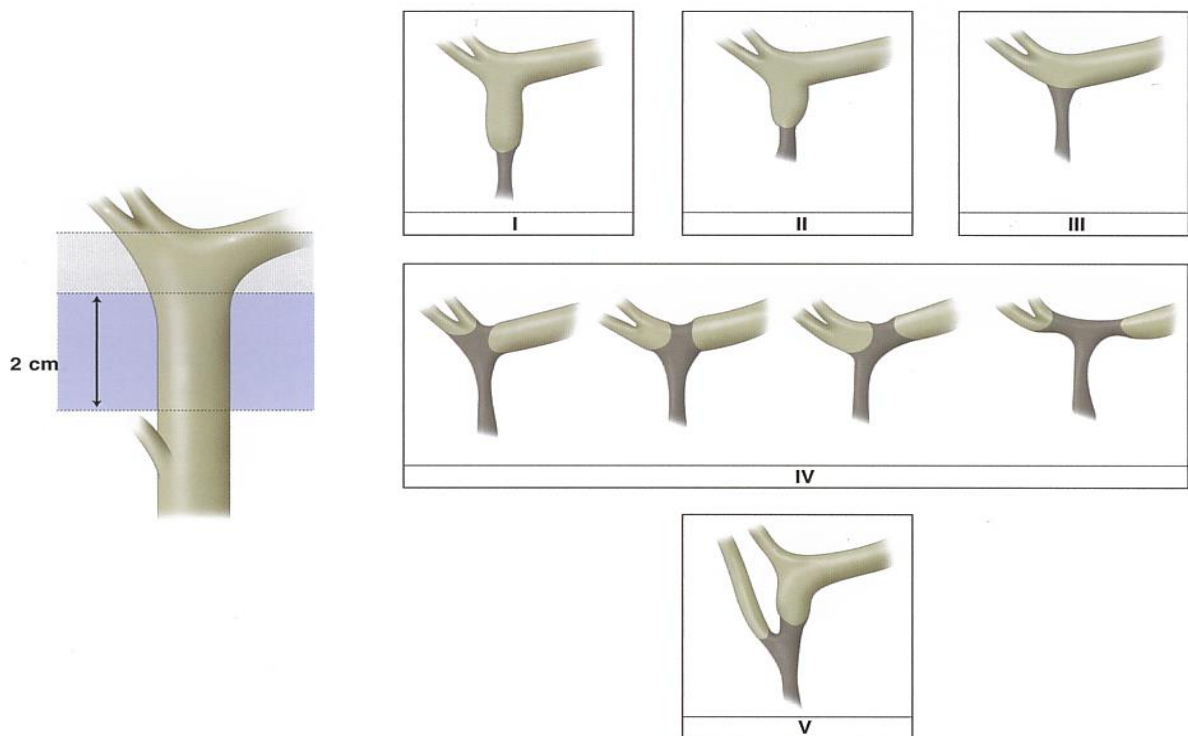
Transplatacija jetre se u 3 do 6% komplikuje bilijarnim stenozama, koje se u najvećem procentu rešavaju endoskopskim procedurama [35].

Kod uznapredovalog hroničnog pankreatita, simptomatska bilijarna stenoza je prisutna u čak 10 do 30%, a hirurški tretman ostaje kao zlatni standard u njihovom lečenju [35].

U zavisnosti od dužine proksimalnog segmenta HCH iznad mesta stenozе, predložena je anatomska klasifikacija BBS, koja ima pet tipova [36]:

- tip 1- Niska striktura HCH (proksimalni okrajak je duži od 2 cm);
- tip 2- Okrajak hepatičnog kanala je kraći od 2 cm;
- tip 3- Visoka hilarna striktura, nema hepatičnog kanala, ali je hepatični konfluens očuvan;
- tip 4- Konfluens ne postoji, razdvojeni desni i levi hepatični kanal;
- tip 5 - Stenoza sektorske (akscesorne) grane desnog hepatičnog kanala, sa ili bez zahvaćenosti duktus hepaticus komunisa (Slika 22).

Pored Bismuth-ove klasifikacije jatrogeno nastalih BBS, predložene su i mnoge druge, kao što je Strasberg klasifikacija, koja za razliku od Bismuth-ove, pravi razliku između manjih i ozbiljnijih povreda žučnih vodova, ali koja bitnije ne utiče na izbor hirurškog tretmana. Mattox klasifikacija uzima u obzir i mehanizam nastanka povrede (kontuzija, laceracija, perforacija, transsekcija, interupcija žučnog voda). Zajedno sa razvojem laparoskopije, predlagane su i mnogobrojne klasifikacije u literaturi (Stewart *i sar*, Schmidt *i sar*, Bektas *i sar*), manjeg praktičnog značaja.



Slika 22. Bismuth-ova klasifikacija benignih bilijarnih striktura

Klinička slika: BBS zavisi od vremena pojavljivanja simptoma, koje je diktirano tipom lezije na HCH-u. Kod potpunih opstrukcija HCH (ligature, šav) ikterus se manifestuje već drugog postoperativnog dana, sa tendencijom daljeg razvoja ka holestazi, odnosno bilijarnoj cirozi. Prisutni su svi klinički, laboratorijski i morfološki znaci opstruktivnog ikterusa. Međutim, postoji grupa bolesnika sa nepotpunim strikturama, kod kojih je evolucija postepena, sa kliničkim znacima opstrukcije, tek posle nekoliko nedelja, meseci ili godina od operacije. Podaci o ranijim operacijama na žučnim putevima, krvarenju za vreme operacije, postoperativnoj eksternoj bilijarnoj fistuli, uz ostale dijagnostičke postupke (laboratorija, UZ, CT, multislajds tehnike CT-a, PTC, ERCP, MRCP), identifikuju stenozu, njenu loklaciju i obim (Slike 23 i 24). BBS mogu, takodje, biti posledica presecanja, zasecanja ili isecanja HCH, sa odgovarajućom simptomatologijom (bilijarne fistule, peritonitis)[33].



Slika 23. ERCP prikaz BB



Slika 24. PTC prikaz lezije žučnih vodova

Lečenje: BBS zavisi, uglavnom, od vremena prepoznavanja ovih lezija. Više od 75% povreda se ne prepoznaju tokom same operacije, a dijagnoza oko 30% BBS je postavljena nakon 5 godina. Pošto najveći broj BBS uzrokuju arteficialne lezije žučnih puteva, iste se mogu podeliti u tri grupe :

- *Intraoperativno prepoznate lezije.* Mogu biti sekcione ili opstruktivne (parcijalne ili kompletne), a vrlo su često kombinovane (deo HCH isečen sa ligaturama na proksimalnom i distalnom kraju). Cilj hirurškog lečenja, je uspostavljanje komunikacije bilijarnog stabla sa duodenumom, odnosno tankim crevom. Direktna reparacija HCH, šivenjem kraja za kraj (“end to end”) se u nekim slučajevima, gde defekt žučnog puta nije veliki, može izvesti uz zaštitu T drenom (reparatorna ili restauraciona hirurgija). Medjutim, ove operacije su praćene velikim procentom postoperativnih striktura (ishemija, tenzija), tako da je, po mnogima, najbolje izvesti neku od BDA, najčešće hepaticojunalnu anastomozu (HJA) sa Roux-Y vijugom tankog creva (jejunuma).

- *Neposredno postoperativno prepoznate lezije.* Pojava ranog postoperativnog ikterusa sa ostalim znacima opstrukcije, uz dopunsku dijagnozu, potvrđuje stenozu. Sa reoperacijom ne treba žuriti. Ista se odlaže za 2-3 nedelje, kako bi se omogućila dilatacija dela HCH iznad stenozе i olakšalo njegovo prepoznavanje, tokom naknadne rekonstruktivne operacije.

- *Kasno prepoznate BBS (posle nekoliko meseci ili godina).* Predstavljaju ozbiljne probleme zbog teškog lokalnog nalaza i visokog operativnog rizika, nastalog zbog ponavljanih napada holangitisa i oštećenja jetre. Kod teških opstrukcija, sa visokim vrednostima bilirubina, može pokušati PTC identifikacija mesta opstrukcije (intrahepatični žučni vodovi su dilatirani), a zatim i privremena perkutana bilijarna drenaža, koja ima, pored svojih prednosti, (bilijarna dekompresija) i mane (infekcija, ispadanje drena, problem u toaleti). U nekim slučajevima, dobri rezultati se mogu postići postavljanjem stent proteza kroz strikture HCH, koje se mogu menjati, posle određenog vremena, protezama šireg kalibra, sve do definitivnog vadjenja, posle 6-18 meseci [35,37].

Nehirurško lečenje BBS - Veliki procenat BBS se može tretirati endoskopski, balon dilatacijama i stent protezama, što može predhoditi hirurškom lečenju ili ostati kao njihovo definitivno rešenje. Dugoročni rezultati iz literature, ukazuju da hirurgija i endoskopija daju gotovo iste rezultate u rešavanju BBS, te se endoskopija nameće kao inicijalni tretman velikog procenta pacijenta sa ovom patologijom, nakon čega se, u slučaju neuspeha, može pribeći hirurškom rešavanju [32]. Kakav će endoskopski tretman biti, zavisi od vrste stenozе i

etiologije, gde se kod sklerozantnog holangita uglavnom izvodi balon dilatacija ili jednokratno postavljanje stenta (2-3 nedelje), dok se stenozе kod hroničnog pankreatita i jatrogeno nastale BBS, rešavaju agresivnijim endoskopskim pristupom: multiplo, porgresivno stentovanje protezama, sve većeg kalibra, tokom više od godinu dana [35].

Hronični pankreatitis

Jedan od uzroka BBO, je uznapredovala forma hroničnog pankreatita (HP), što je uslovljano anatomskim odnosom HCH i glave pankreasa: završni deo HCH se nalazi kod više od 85% populacije intrapankreatično i može biti od 1,5 do 6cm. Ikterus komplikuje od 10 do 30% HP, ali se po nekim autorima taj procenat penje i do 46%, što se objašnjava činjenicom, da nisu sve strikture izazvane HP, klinički manifestovane ikterusom. Takodje, žutica može biti prolaznog i/ili rekurentnog karaktera, što je slučaj pri pojavi edema u akutnim egzacerbacijama ove bolesti. Pseudocista pankreasa je takodje jedan uzroka stenozе HCH uz posledičnu dilataciju žučnih vodova, sa ili bez klinički manifestnog ikterusa [38].



Slika 25. ERCP prikaz hroničnog pankreatita sa dilatacijom žučnih vodova

Kliničkom slikom dominira bol u gornjim partijama trbuha sa ili bez žutice koja može biti tranzitorna, rekurentna ili stalno prisutna. Holangitis komplikuje u oko 10% pacijenta sa BBS izazvnih HP, bilijarna ciroza se po nekim autorima (Frey i sar) javlja u 7,3% slučajeva [39]. Klinička slika se razvija sa težinom osnovne bolesti i njenom evolucijom, te će klinički simptomi biti izraženiji kod uznapredovalih formi HP, višegodišnje evolucije, sa prisutnim kalcifikatima.

Biohemijski parametri holestaze su prisutni, pri čemu hiperbilirubinemija može imati prolazni karakter, dok je ALP u najvećem procentu iznad normalnih vrednosti, kao marker hronične opstrukcije i van akutnih faza ove bolesti.

Za postavljanje dijagnoze bilijarne opstrukcije izazvane HP, pored UZ, potrebno je uraditi CT abdomena i/ili MRCP, kada se identifikuje tipična slika hroničnog pankretita sa kalcifikatima ili bez njih, dok je dilatacija HCH prisutna u preko 80%. ERCP (Slika 25) i PTC su retko potrebni nakon ovih dijagnostičkih procedura, koje su u najvećem procentu dovoljne za potvrdu dijagnoze.

Najveći problem holestatskog sindroma prisutnog kod HP, je prepoznavanje eventualnog malignog procesa pankreasa, kod pacijenta sa višegodišnjom evolucijom HP izazvanog hroničnom konzumacijom alkohola. U literaturi su predloženi mnogobrojni skorovi i algoritmi koji pomažu u diferencijaciji HP od karcinoma glave pankreasa (Warpnick i sar., Frey i sar.), koji ukazuju na to, da se kod starijih pacijenta, sa progresivnim i visokim ikterusom, najverovatnije radi o malignoj etiologiji. Tumor marker CA 19-9 je koristan u dijagnozi karcinoma pankreasa, sa senzitivnošću od 80 do 85% i specifičnošću od 85 do 90%. Visoke vrednosti ovog tumor markera su vrlo često prisutne i kod ikterusa izazvanog HP, ali te vrednosti retko prelaze 100-120 U/L. CT i MRCP pomažu u identifikaciji sekundarnih depozita u abdomenu, kao i vizuelizaciji same opstrukcije HCH, koja je retko potpuna kod HP. Fine-needle aspiraciona biopsija je indikovana u slučaju sumnje na postojanje malignog procesa pankreasa, sa uspešnošću do 94% [38].

Lečenje: BBS kod HP, zavisi od evolucije, stadijuma i kliničke slike. Lečenje može biti konzervativno, endoskopsko ili hirurško. Dilema u izboru terapije postoji kod određenog procenta HP bez klinički manifestog ili tranzitornog ikterusa, koji je praćen povišenim vrednostima ALP i gamaGT, uz UZ ili CT prisutnu dilataciju žučnih vodova. Već je rečeno, da hronična bilijarna opstrukcija kod HP, može u izvesnom procentu dovesti do komplikacija, kao što su holangitis ili bilijarna ciroza. Kod blažih formi bez ikterusa, ili uz tranzitorni

ikterus, zbog akutne egzacerbacije bolesti, terpija je konzervativna uz kasnije redovno praćenje pacijenta i identifikaciju eventualne progresije bolesti.

Endoskopske procedure, kao što su stentovanje i balon dilatacije, se redje primenjuju kod ovih striktura, zbog malog procenta uspešnosti i visok procenat recidiva.

Hirurgija je i dalje jedan od osnovnih vidova lečenja ovog oboljenja. Frey i sar.[39] su predložili sedam jasno definisanih indikacija za hiruršku intervenciju:

1. Akutni holangitis
2. Bilijarna ciroza (potvrđena biopsijama jetre).
3. Postojanje HCHL uz BBS .
4. Sumnja na maligni proces u glavi pankreasa.
5. Progresija BBS uz progresiju dilatacije žučnih vodova, radiološki potvrđena.
6. Perzistentni ikterus, više od mesec dana.
7. Perzistentne povišene vrednosti ALP u krvi (trostruke vrednosti, više od mesec dana).

Koji će vid operacije biti primenjen, zavisi od prisutnog patološkog supstrata: eventualno prisustvo HCHL, dilatacije i kalcifikata Wirsung-ovog kanala, postojanje pseudociste. Najčešće se izvodi neka od drenžnih operacija, kao što su bilio-digestivne anastomoze (HDA ili HJA) ili Frey-ova operacija, kao najčešća. Kod sumnje na maligni proces, izvodi se duodeno-pankreatektomija.

Skerozantni holangitis (SH)

Skerozantni holangitis, (SH) predstavlja zapaljivo holestatsko oboljenje bilijarnog trakta nejasne etiologije, koje se karakteriše fibroznim multiplim strikturama ekstrahepatičnih i intrahepatičnih žučnih puteva (Laceraux 1889.). Difuzne inflamatorne promene, zahvataju čitavo bilijarno stablo. Ova bolest se karakteriše svojom progresivnošću, koja dovodi do sekundarne bilijarne ciroze i jetrine insuficijencije. Česta je istovremena pojava holangiokarcinoma. Značajan broj ovih bolesnika istovremeno boluje od neke zapaljive crevne bolesti (ulcerzni colitis, M. Chron), što ide u prilog tezi, da su infekcije i hipersenzitivni imuni odgovori na njih odgovorni za pojavu skleroantnog holangitisa. Najnovije studije pokazuju, da postoji veliki broj bolesnika sa fibroznim strikturama ekstrahepatičnih žučnih puteva, koji imaju uznapredovali imunodeficientni sindrom (AIDS). Toksični agensi ili ishemija bilijarnog trakta, takodje, mogu rezultirati pojavom

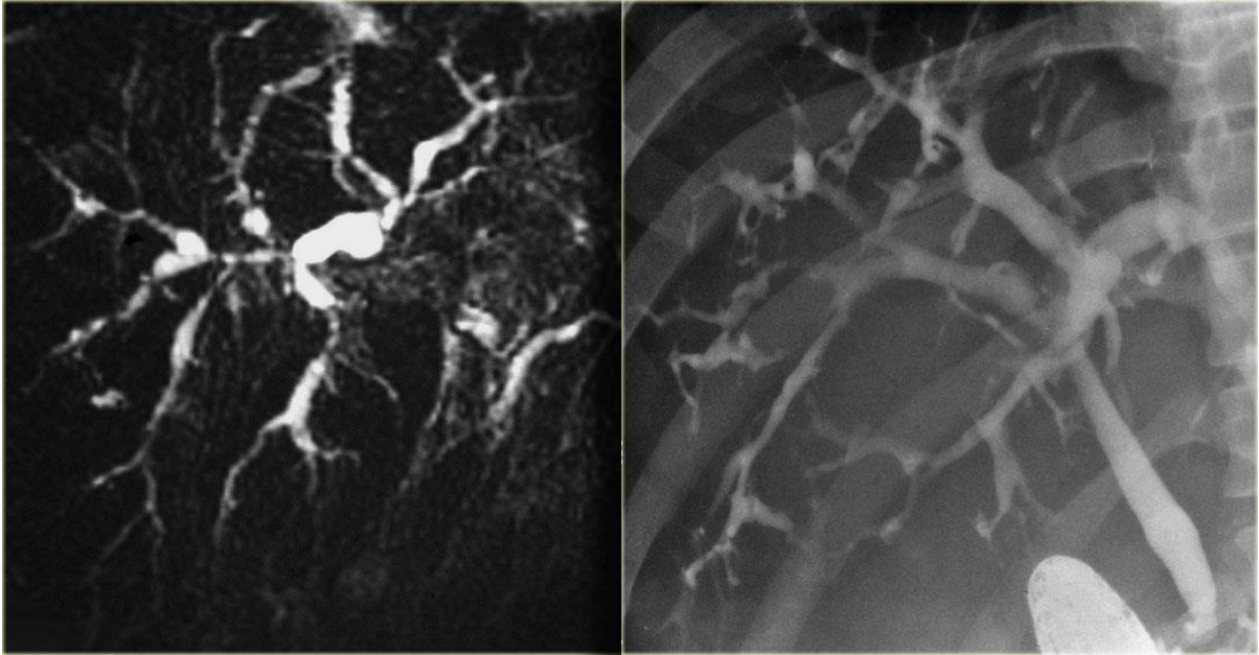
sklerozirajućeg holangitisa (formalin kao skolicidni agens, 5-fluorodeoxyuridin u hepatičnim infuzijama, kod lečenja kolorektalnih metastaza u jetri). Sklerozantni holangitis se može javiti i kod bolesnika sa transplantovanom jetrom [1].

U etiološkoj dijagnozi treba razdvojiti primarni od sekundarnog SH, kao i primarni intrahepatički SH, od ostalih hroničnih intrahepatičkih holestatskih bolesti. Kao što je već rečeno, primarni SH je bolest nejasne etiologije, dok su sekundarni holangitis posledica infekcije, povrede, litijaze, vaskularnih anomalija, karcinoma. Isključivo intrahepatičnu formu ove bolesti, treba na osnovu kliničke slike, serologije, histopatologije, razgraničiti od primarne bilijarne ciroze i hroničnog auto-imunog hepatita, koje je karakterističan za mlađe doba [15].

SH se karakteriše fibroznim zadebljanjima žučnih puteva (intramuralno i subepitelijalno), dok su intrahepatični žučni vodovi su okruženi periportalnom trombozom. Zidovi ekstrahepatičnih žučnih puteva mogu biti zadebljani (čak 8 puta), što znatno sužava njihov lumen (3-5 mm). Limfne žlezde duž HCH su uvećane i fibrozno izmenjene.

Bolest je češća kod muškaraca srednjih godina. Odnos između muških i ženskih bolesnika je 3:2. Dominantni simptomi su umereni ikterus i pruritus. Prisutni su i umor, gubitak apetita, bolovi ispod desnog rebarnog luka, temperature, drhtavice. Povišene su, naročito, vrednosti alkalnih fosfataza (ALP) i gama glutamil transpeptidaze (GGT), koje često, ne rastu paralelno sa vrednostima bilirubina. ALT I AST su umereno povišeni. Definitivna dijagnoza se postavlja upotrebom ERCP (PTC je retko moguć zbog striktura i fibrozno izmenjenih intrahepatičnih žučnih puteva), tim pre što Oddi-jev sfinkter nije zahvaćen fibroznim procesom. Na ERCP i MRCP snimcima vide se difuzne, kratke (1-2 cm) prstenaste strikture, između kojih se nalaze zdrave zone, što daje izgled brojanica (Slika 26).

Sa medikamentoznim lečenjem treba početi što pre, iako nije poznat specifičan vid terapije. Terapija se zasniva na primeni antiinflamatorne i imunosupresivne terapije (antibiotici širokog spektra, kortikosteroidi, azathioprin, colchicin itd), koji samo usporavaju progresiju bolesti, bez dugotrajnih i povoljnijih rezultata. Upotreba urzodeoksiholične kiseline i metotreksata, izaziva značajnu normalizaciju laboratorijskih nalaza. Kod bolesnika sa strikturama na ekstrahepatičnim žučnim putevima mogu se koristiti ponavljane endoskopske balon dilatacije i postavljanje stent proteza sa relativno (po nekim multicentričnim studijama) dobrim rezultatima(42%).



Slika 26. Sklerozantni holangitis (MRCP I ERCP)

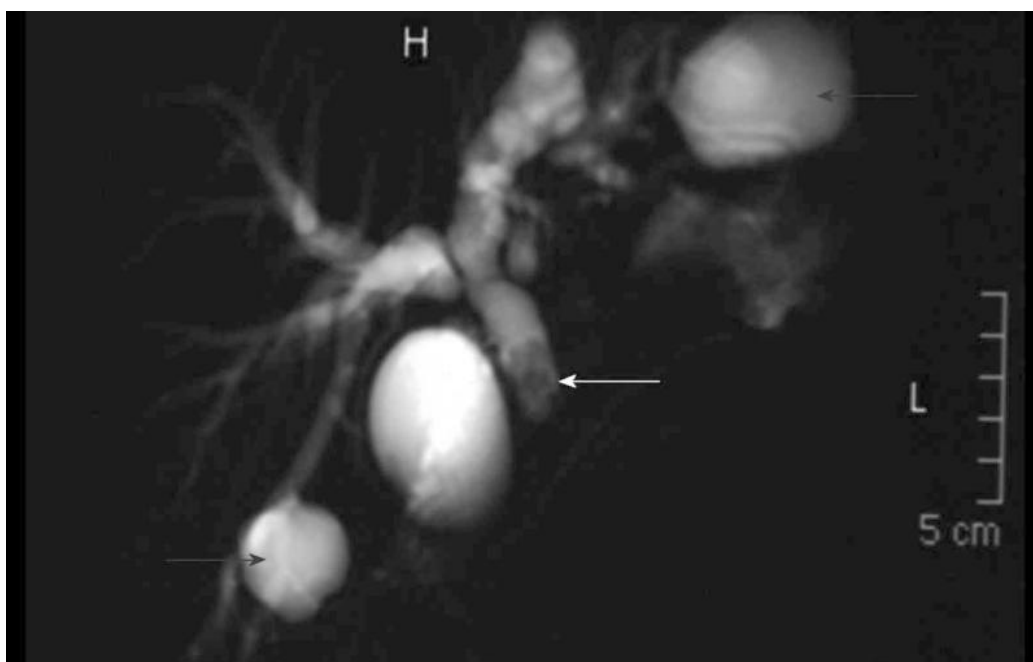
Hirurško lečenje može biti različito:

- holecistektomija, IOH, incizija HCH, dilatacija HCH, postavljanje T-drena (retko se primenjuje);
- kada su kompletno zahvaćeni ekstrahepatični žučni putevi, izvodi se visoka hilarna anastomoza između levog i desnog hepatičnog kanala sa jejunumom (ako nisu zahvaćeni intrahepatični žučni putevi);
- transplantacija jetre, ali je treba izvesti što pre, dok bolest nije odmakla [1-4,15].

Parazitoze

Najčešća parazitoza na našem području, koja može kompromitovati prolaznost žučnih puteva, je ehinokokus jetre, preko svojih komplikacija, u prvom redu, perforacije u žučne puteve. Ova komplikacija se vidja u 10-15% slučajeva, uglavnom kod velikih cisti jetre. Mnogo češće se vidja prodor žuči u cističnu šupljinu, dok su prave cisto-bilijarne fistule, sa prodorom ehinokokusnih elemenata u žučne puteve, znatno redje. Tom prilikom se može pojaviti opstruktivni ikterus i holangitis zbog opstrukcije HCH sadržajem ciste (hidatidna tečnost, ciste ćerke). Intraoperativni nalaz ciste koja nije napeta, već meka i smežurana, ukazuje na moguću cisto-bilijarnu komunikaciju. U tom slučaju neophodno je odrediti nivo i opseg komunikacije, dodatnim dijagnostičkim postupcima (IOH, fistulografija, holedohoskopija) (Slika 27).

Hirurško zbrinjavanje zavisi od veličine defekta, njegovog oblika, pravca pružanja, veličine zahvatanja, kalibra žučnog voda i izgleda ivica defekta. Pri tome se mogu koristiti različiti hiruški postupci: posle odstranjenja parazitnog sadržaja iz HCH neophodno je prekinuti cisto-bilijarnu komunikaciju jednostavnom suturom, uz T drenažu kroz holedohotomsku inciziju, kroz koju je ispražnje sadržaj iz HCH. Najčešće se koristi T drenaža sa omentoplastikom. Neki autori u slučaju potrebe koriste neku od BDA . Bilo koja operacija da se izvede, obavezna je drenaža kaviteta. Resekcija jetre, je retko kada indikovana [1-5, 15].



Slika 27. Bilijarna opstrukcija izazvana ehinokokom, kao posledica komunikacije ehinokoknih cista jetre i žučnih vodova

MORFOLOŠKA I FUNKCIONALNA ISPITIVANJA HEPATO-BILIJARNOG SISTEMA

Ultrazvučno ispitivanje hepatobilijarnog sistema

Do uvođenja ultrazvuka u ispitivanju bilijarnog sistema, dominirale su peroralna holecistografija i intravenska holangioholecistografija, radiološke metode koje se zasnivju na izlučivanju i koncentraciji oralno ili intravenski unešenog kontrasta, putem bilijarnih puteva. Metode su uvedene u kliničku praksu još 1924.god. i od tada široko primenjivane, međutim uvođenjem ehosonografije, kao neinvazivne, jeftinije metode, gotovo su u potpunosti potisnute.

U ispitivanju bilijarnog sistema, ehosonografija se koristi kao inicijalna i često jedina metoda. Za njenu primenu kontraindikacije ne postoje, kao ni posebna priprema (osim preporuke gladovanja 8 do 10h pre pregleda, koliko je potrebno da se žučna kesa ispuni žuč). U hitnim stanjima, ultrazvučni pregled je korisna metoda, koja se izvodi bez prethodne pripreme pacijenta.

Jednostavnost metode, brzina izvodjenja, mogućnost čestog ponavljanja, dobra prostorna orijentacija, niska cena pregleda, izostanak jonizujućeg zračenja, su osnovne prednosti ehosonografije.

Kod pacijenta sa bilijarnog opstrukcijom (bilo koje etiologije), pored kliničke slike ikterusa, uz elevaciju laboratorijskih parametra holestaze, dilatacija žučnih vodova (iznad 8mm), detektovana ultrazvučnim pregledom, potvrđuje mehaničku opstrukciju, odnosno etiologiju ikterusa. Ultrazvuk u 92% detektuje nivo opstrukcije, dok je u 71-80% je dovoljna za utvrđivanje etiologije, odnosno postavljanje dijagnoze [40].

Kompjuterizovana tomografija

Kompjuterizovana tomografija, (CT) je jedna od inicijalnih dijagnostičkih metoda u ispitivanju obstruktivnog ikterusa. Najčešće se koristi kao dopuna ultrazvučnom ispitivanju, mada se naglašava da u dijagnozi hepatikoholedoholitijaze, nije superiorniji nad ultrazvukom (senzitivnost do 85%, specifičnost do 97%) [41].

CT se izvodi uz primenu parenteralno datog kontrastnog sredstva u većini slučajeva, radi preciznije dijagnoze i diferencijacije svih lezija, što se pogotovu odnosi na parenhim jetre. Upotreba bilijarnih kontrastnih sredstava je redja, najpre zbog njihove toksičnosti.

Značaj CT-a u dijagnozi BBO, je u preciznoj detekciji mesta, odnosno nivoa opstrukcije, uz dilataciju žučnih vodova, dok je u otkrivanju etiologije, bez bilijarnog kontrasta, CT inferiorniji u odnosu na druge, invazivnije dijagnostičke metode kao što je ERCP, PTC i MRCP[41].

Magnetno rezonantni holangio pankreatogram

Magnetno rezonantni holangio pankreatogram, (MRCP) predstavlja neinvazivnu dijagnostičku alternativu ERCP-a. Prvi put uvedena u kliničku praksu pre više od dve decenije i dalje je nerutinska, sofisticirana metoda, visoke cene, koja pored tehničke opremljenosti, zahteva i adekvatnu interpretaciju, odnosno iskustvo radiologa koji je izvodi.

Superiornija je u odnosu na UZ i CT, u detekciji i etiologiji benignih bolesti bilio-pankresanog sistema. Njegova specifičnost i senzitivnost se kreću do 100%, (81–100% i 84–100%) u detekciji hepatikoholedoholitijaze, bilijarnih stenoza, hroničnog pankreatita [42,43].

Perkutana transhapatična holangiografija i Endoskopska retrogradna holangio-pankreatografija

Perkutana transhapatična holangiografija i endoskopska retrogradna holangio-pankreatografija (PTC i ERCP)- Već je rečeno da se oba dijagnostička i terapijska postupka široko primenjuju u najvećem broju ustanova, koje se bave lečenjem hepatobilijarnih i pankreasnih bolesnika. Koji će se postupak primeniti i da li će oba biti primenjena, zavisi od ultrazvučnog nalaza.

Ako je izražena dilatacija intrahepatičnih žučnih puteva, a ekstrahepatični nisu dilatirani, može se prvo izvesti PTC, koji će ukazati na mesto i prirodu opstrukcije. Istovremeno, ova procedura može biti i terapijska, kod potrebe za hitnom dekompresijom bilijarnog stabla, najčešće u slučaju inoperabilnih procesa u distalnijim partijama žučnih vodova, kao i u slučaju izražene holestaze, kod pacijenta visokog operativnog rizika.

Kod dilatacije ekstrahepatičnih i intrahepatičnih žučnih puteva, obično se izvodi ERCP, radi kompletne vizuelizacije bilijarnog stabla i verifikacije opstrukcije. ERCP detektuje 94% HCHL [25]. Istovremeno, ERCP omogućava uvid u stanje gornjih partija digestivnog sistema (duodenum) i papile Vateri. Na ERCP se može nadovezati endoskopska sfinkterotomija (ili papilotomija – EPT) sa ekstrakcijom kamenaca iz HCH, što je od posebne važnosti kod teških oblika holangitisa, kod kojih je endoskopska dekompresija bilijarnog sistema, ponekad, metod izbora.

U savremenoj hepatobilijarnoj dijagnostici i terapiji, MRCP, kao neinvazivna, senzitivna metoda, komparabilna ERCP-u, zauzima sve više mesta kao nezamenjiva u detekciji patološkog supstrata, odnosno dijagnozi bolesti ovog sistema, dok je invazivni ERCP, rezervisan gotovo isključivo u terapijske svrhe (EPT) [44,45].

HIDA-scintigrafija

Funkcijsko ispitivanje hepatobilijarnog sistema radioizotopskim metodama

Izotopske tehnike za kvantifikaciju funkcije jetre, su prisutne više decenija u kliničkoj praksi i to kao neimidžing testovi (aminopirinski izdisajni test) ili kao scintigrafske vizualizacione tehnike. I pored velikog broja radiofarmaka koji su se koristili za funkcijske testove, poslednjih dvadesetak godina su se izdvojile i unapredile procedure koje koriste ^{99m}Tc obeležena jedinjenja i to ili galaktozil-humani serum albumin (^{99m}Tc-GSA) i ^{99m}Tc-obeleženi derivate iminodisircetne kiseline (IDA). Oba grupe radiofarmaka se koriste za ispitivanje funkcije hepatocita.

^{99m}Tc-GSA se u kliničkoj praksi koristi kao sintetski asialo-glikoprotein, za vizualizaciju i kvantifikaciju hepatičnog vezivanja za asijalo-glikoproteinske (aSGP) receptore[46]. Asijalo-glikoproteinski receptori se nalaze isključivo u hepatocitima sisara i specifični su za asijalo-glikoproteine koji nastaju nakon što se sijalinska kiselina otkloni sa endogenih glikoproteina sijalidazom. Ovi receptori se sastoje od 2 subjedinice, humani hepatični leptin 1 i 2. Smešteni su na sinusoidalnom delu hepatocita, u neposrednoj blizini ekstracelularnog Disovog prostora. Asijalo-glikoproteini se vezuju za aSGP receptore, a zatim preuzimaju endocitozom i dospevaju do lizozoma gde se degradiraju. Značajan pad aSGP receptora, istovremeno sa porastom koncentracije asijalo-glikoproteina u plazmi, sreće se u hroničnim bolestima jetre [47].

Kao komercijalni instant kit, ^{99m}Tc -GSA se obeležava u Japanu. Pošto je mesto vezivanja ovog radiofarmaka isključivo jetra, idealan je za funkcionalnu scintigrafiju jetre. Različiti parametri funkcije jetre se mogu izračunati tokom scintigrafije sa ^{99m}Tc -GSA, primenom različitih kompleksnih kinetičkih modela, ali se ovakav način određivanja zbog složenosti ne koristi u kontekstu operacija jetre. Vrednost hepatičnog preuzimanja i vrednost klirensa ^{99m}Tc -GSA, su najčešći parametri koji se određuju iz planarne scintigrafije sa ^{99m}Tc -GSA. Klirens se izračunava, kao odnos radioaktivnosti iz regiona srca u 15min nakon aplikacije ^{99m}Tc -GSA, sa vrednošću u trećem minutu, (HH15) dok se hepatično preuzimanje, (“uptake”) određuje kao odnos radioaktivnosti jetre sa radioaktivnošću srca i jetre u 15 min studije (LHL15) [48,49]. Deljenjem parametara LHL15 sa HH15, dobija se modifikovani receptorski indeks. Ovi funkcionalni kvantitativni parametri, pokazali su se jako korisnim u određivanju funkcije cirotične jetre, sa visokim stepenom korelacije sa drugim funkcionalnim testovima jetre, kao što su klirens indocijan–zeleno, histološki skor indeksa hepatične aktivnosti, bilirubin, protrombinsko vreme itd [50]. Zbog isključive akumulacije u jetri, radiofarmak ^{99m}Tc -GSA ima prednost u odnosu na sve ostale radiofarmaka iz ove grupe. Posebno značajna se smatra činjenica, da hiperbilirubinemija ne narušava farmakokinetiku i hepatičnu akumulaciju ovog radiofarmaka. Scintigrafija sa ^{99m}Tc -GSA u modalitetu emisione tomografije pojedinačnim fotonima, (SPECT) pruža još bolji uvid u segmentnu funkciju jetre i određivanje rezidualnog funkcionalnog volumena, pa je ova volumetrijska tehnika mnogo pouzdanije nego CT, kao prediktor rezidualne funkcije jetre, naročito kod cirotičnih pacijenata [51-58].

Obeležavanjem derivata iminosirćetne kiseline (**IDA**) ^{99m}Tc -tehnecijumom, su sintetisani radiofarmaci za scintigrafiju jetre i žučnih puteva kojim je na veoma jednostavan i neinvazivan način omogućen uvid u hepatobilijarnu fiziologiju i patofiziologiju[59].

Ova scintigrafska metoda daje uvid u protok krvi kroz jetru, funkciju hepatocita, dinamiku stvaranja i izlučivanja žuči kao i kinetiku protoka i integritet bilijarnog sistema. Ovom metodom se može utvrditi motilitet gastrointestinalnog sistema kao i njegova prohodnost na putu kojim se kreće žuč. Takođe, u slučajevima komplikacija koje nastaju nakon nekih hirurških intervencija na jetri i bilijarnom stablu, ovom metodom je moguće lako utvrditi povredu žučnih kanala koja se manifestuje izlaskom žuči van digestivnog sistema.

Nakon uvođenja u kliničku praksu, dalja istraživanja su bila fokusirana na farmakokinetička svojstva derivata IDA, koji se aktivno transportuju intracelularno, slično nekonjugovanom bilirubinu, uz pomoć organskog anjon-transportnog polipeptida. Derivati IDA su analozi lidokaina, koji se transportuju do jetre uglavnom vezani za albumine, slično nekonjugovanom bilirubinu, do Disovog prostora, gde dolazi do disocijacije i njihovog preuzimanja od strane hepatocita[60]. IDA derivati se ne metabolišu, ali je njihov intracelularni tranzit sličan onom koji imaju različita egzogena i endogena jedinjenja kao što su toksini, bilirubin, lekovi, hormoni. Nakon preuzimanja od strane hepatocita, ekskretuju se u kanalikle u nepromenjenom obliku, uz pomoć apikalno locirane ATP-zavisne pumpe. Najbolja farmakokinetička svojstva imaju ^{99m}Tc-disofenin tj. 2,6-diisopropilacetanilid iminodisircetna kiselina (disofenin, DISIDA) i ^{99m}Tc-mebrofenin tj. bromo 2,4,6-trimetilacetanilid iminodisircetna kiselina (BromIDA)[61]. Slična farmakokinetička svojstva ima i ^{99m}Tc-EHIDA tj. N-2,6 dietilacetanilid iminodisircetna kiselina. Ipak, sa aspekta vizualizacije jetre i žučnih puteva, tj preuzimanja i ekskrecije radiofarmaka, u odnosu na ukupnu vrednost bilirubina, mebrofenin ima najbolja svojstva[62]. Preuzimanje organskih anjona se vrši uz pomoć polipeptidnih transportera organskih anjona 1B1 i 1B3, na bazolateralnoj membrani hepatocita. Ekskrecija IDA derivata u bilijarni sistem se odigrava bez njihove biotransformacije. Hiperbilirubinemija smanjuje preuzimanje IDA derivata od strane hepatocita, ali mebrofenin od svih derivata pokazuje najveći stepen rezistencije na hiperbilirubinemiju, sa najvećom vrednošću hepatičnog preuzimanja, minimalnom urinarnom ekskrecijom, pa se zato smatra idealnim za bilijarne dijagnostičke procedure [63,64].

Hipoalbuminemija može u znatnoj meri redukovati preuzimanje od strane hepatocita i izlučivanje putem bubrega, jer su albumini glavni plazma-nosači IDA derivata do hepatocita[65]. Sa druge strane, hypoalbuminemija je znak oštećenja funkcije jetre, pa zbog toga smanjeno preuzimanje predstavlja siguran znak oštećenja jetre.

Tokom proteklih godina, opisano je nekoliko tehnika obrade hepatobilijarne scintigrafije kojima se određuje funkcija jetre i to: vizuelna analiza[66], semikvantitativna metoda[67], analize dobijenih kriva u funkciji vremena[68], dekonvoluciona analiza[69], kao i različiti kinetički modeli distribucije radiofarmaka.

Pojednostavljena metoda sagledavanje funkcije jetre podrazumeva određivanje ekstrakcione frakcije, tj. određivanje vremena maksimalne aktivnosti nad jetrom, kao i vremena potrebnog za pad maksimalne aktivnosti na polovinu[70-72]. Metoda bazirana na određivanju relativnog preuzimanja radiofarmaka od strane hepatocita, koja se zasniva na određivanju procenta ukupne aktivnosti administriranog radiofarmaka u minuti, korišćenjem planarne scintigrafije, je danas najčešće primenjivana tehnika za određivanje funkcije jetre [73].

Planarna hepatobilijarna scintigrafija, omogućava kvalitativnu, vizuelnu procenu morfologije i funkcije jetre i žučnih puteva, analizom tri faze kroz koje prolazi radiofarmak nakon intravenske aplikacije.

Tokom angioscintigrafije, vaskularne faze scintigrafije, tj. "prvog prolaza" radiofarmaka neposredno nakon aplikacije, vizualizuju se srce i veliki krvni sudovi, pa se mogu uočiti veće anomalije na srcu i aorti (kardiomegalija i aneurizma). U prvim sekundama nakon aplikacije, (arterijska faza) protok krvi kroz jetru se slabo vizualizuje, jer predstavlja manji deo radiofarmaka koji se doprema preko hepatične arterije, tj. predstavlja samo 25% ukupne cirkulacije kroz jetru. Nakon 3-5 sec, vaskularizacija jetre se mnogo jasnije prikazuje, (venska faza) usled rapidne akumulacije radiofarmaka, koja nastaje nakon recirkulacije i vraćanja krvi u jetru preko portne vene. U arterijskoj fazi angioscintigrafije, se mogu vizualizovati hipervaskularne lezije jetre, kao fokalni "bljesak" aktivnosti i to kod prisustva hepatocelularnog karcinoma, fokalne nodularne hiperplazije ili hemangioma. Hipovaskularne lezije se prikazuju kao oslabljeni protok u arterijskoj fazi (ciste jetre ili abscesi).

Tokom narednih 8-10 min, sledi hepatocelularna ili parenhimska faza scintigrafije, koja prikazuje funkcionalni kapacitet ćelija jetre. Normalno, aktivnost u srcu nestaje kompletno nakon 8 min, kada je preuzimanje od strane jetre maksimalno. Kod parenhimskih bolesti jetre, kao što su ciroza i hepatitis, aktivnost u srcu perzistira satima nakon aplikacije, dok je aktivnost u jetri oslabljena. U ovoj fazi maksimalne hepatične akumulacije, se najpreciznije mogu sagledati fokalne lezije jetre.

Bilijarna faza, započinje sa vizualizacijom dukalnog sistema. Tipično se prikazuju levi i desni hepatični kanal, dok se segmentni hepatični kanali veoma retko mogu vizualizovati. Dilatacija bilijarnog stabla može nastati u bilo kom njegovom delu, a kreće se od lake rezidualne retencije u prethodno obstruiranom delu, do izraženog zastoja kod parcijalne opstrukcije, koja najčešće nastaje zbog suženja ili disfunkcije Oddi-evog sfinktera (Slika 28).

Dolaskom radiofarmaka u duodenum, započinje intestinalna faza studije, a vreme od aplikovanja radiofarmaka do njegovog registrovanja u duodenumu se označava kao "bilijarno-crevni tranzit". Vreme bilijarno-crevnog tranzita zavisi od vrednosti produkcije žuči i gradijenta pritiska u hepatobilijarnom sistemu. Može se kretati od 10-15 min ili iznositi 1-2 sata, što uglavnom zavisi od vremena unosa hrane pre studije i kontrakcija žučne kesice, a veoma važan faktor je anatomske i funkcionalne integritet hepatobilijarnog sistema, do nivoa Odijeveg sfinktera gde se završava. Najzad, sama produkcija žuči, ima ogroman uticaj na bilijarno-crevni tranzit, pa se kod intrehepatične holestaze detektuje značajno usporeno vreme tranzita.

Klinička primena hepatobilijarne scintigrafije

Indikaciono područje za kliničku primenu hepatobilijarne scintigrafije je široko i podrazmeva brojne bolesti jetre i žučnih puteva, kao i stanja nakon hirurških intervencija [74].

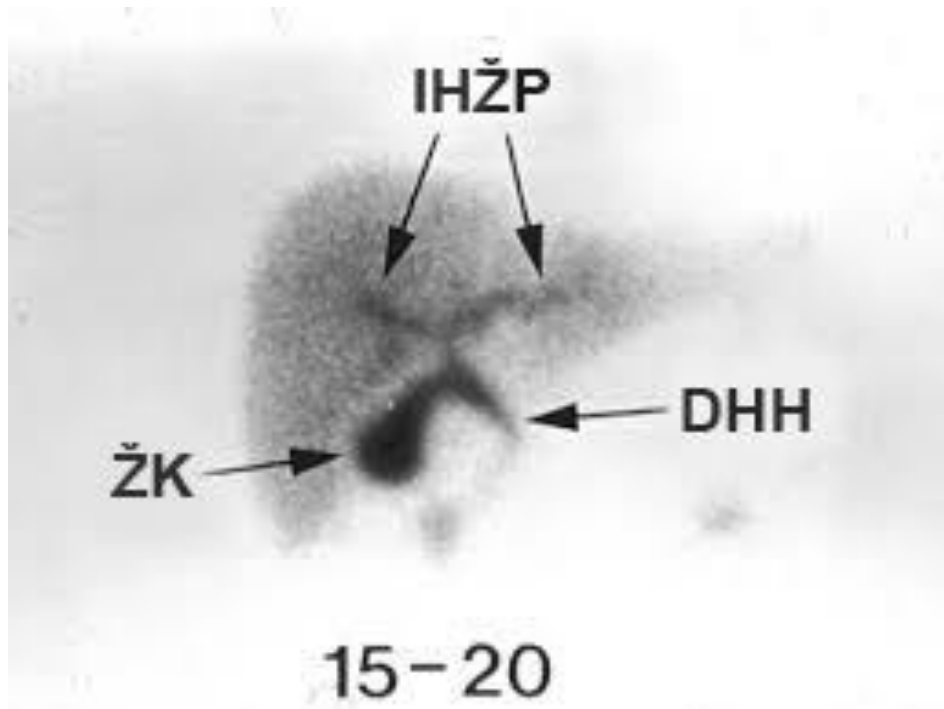
Funkcionalni bilijarni bolni sindrom kod dece i odraslih, predstavlja najčešću indikaciju za primenu hepatobilijarne scintigrafije. Kod dece se često ova metoda izvodi radi diferenciranja neonatalnog hepatitisa od bilijarne atrezije, kao i radi utvrđivanja funkcionalnosti bilijarno-crevnih anastomoza posebno nakon Kasai intervencije [74].

Ipak, akutni holecistitis, predstavlja najfrekventniju indikaciju za izvođenje hepatobilijarne scintigrafije. Obstruirani cistični duktus, tipično daje sliku odsustva vizualizacije žučne kesice tokom studije. Normalno se žučna kesica ispunjava radiofarmakom tokom prvog sata i prikazuje kao „vruće polje“.

Sindrom hipokinezije žučne kesice, je grupa stanja koja se manifestuje hroničnim, periodičnim abdominalnim bolom po tipu kolike, a najčešći nalaz kod ovog sindroma je hipokinezija žučne kesice. Kompleksna patogeneza koja može poticati od same kesice (kalkulozni holecistitis, hronični akalkulozni holecistitis, sindrom cističnog duktusa) ili drugih udaljenih razloga kao što su disfunkcija Odijeveg sfinktera ili inflamatorne crevne bolesti, nameće precizniju diferencijalnu dijagnostiku u cilju pravilnog lečenja, jer je holecistektomija samo kod nekih od navedenih razloga opravdana procedura lečenja.

Često se hepatobilijarna scintigrafija preporučuje radi procene funkcije transplantirane jetre, ispitivanja hloedokalne ciste, kao i funkcionalne procene jetre pre izvođenja parcijalne hepatektomije.

Može se indikovati kod sumnje na duodenogastrični refluks, kao i ezofagealni refluks, nakon gastrektomije[74].



Slika 28. HIDA scintigrafija jetre i žučnih vodova

(ŽK – žučna kesica, IHŽP – intrahepatični žučni putevi i DHH – ductus hepatoledochus)

ZBRINJAVANJE BENIGNIH BILIJARNIH OBOLJENJA: ENDOSKOPSKE I HIRURŠKE PROCEDURE

ENDOSKOPSKE PROCEDURE

ERPC (Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija)

Još od prve primene 1964. god., ERCP je prihvaćen u kliničkoj praksi, kao bezbedna, jednostavna i direktna dijagnostička metoda u evaluaciji bolesti hepato-bilijarnog i pankreasnog sistema. Od uvođenja endoskopske sfinkterotomije 1974. god, ERCP postaje gotovo isključivo terapijska metoda[44].

Od početaka sedmdesetih godina prošlog veka, ovaj kombinovani endoskopski i radiološki metod se rutinski koristi u dijagnostici oboljenja hepatobilio-pankreasnog kanalikularnog sistema. Ovaj dijagnostički postupak, nadgradnjom sa interventnim procedurama, omogućio je da se značajan broj oboljenja ovog segmenta ili neke njihove komplikacije ne rešavaju više hirurškim putem, već isključivo endoskopskim postupkom. Duodenoskopom, sa lateralnom optikom, endoskop se uvodi naspram Vater-ove papile. Kroz radni kanal endoskopa se uvodi kanila, kojom se kanulira željeni duktalni sistem, u položaju 11-12h, za duktus holedohus i 3h, za duktus pankreatikus. Zatim se ubrizgava kontrast, koji ispunjava kanalikularni sistem, što se prati na radiološkom monitoru, uz izradu radioloških snimaka. Postupak se izvodi u neuroleptanalgeziji, u ventralnom dekubitusu bolesnika.

Uvođenjem novih tehnika (MRCP i endoskopski ultrazvuk), smanjuju se dijagnostičke indikacije za ERCP, te se danas smatra da ERCP treba izvoditi samo ako prethodi interventnoj procedure (papilotomija, ekstrakcija kamenaca, balon dilatacija suženja, postavljanje endoproteza). U dijagnozi holestaze i evaluaciji bolesti hepatobilijarnog i pankreasnog sistema, ERCP ne predstavlja dijagnostičko sredstvo prve linije: ERCP se izvodi, tek nakon iscrpljivanja ostalih dijagnostičkih procedura i to najčešće u terapijske svrhe[44].

Indikacije za ERCP

- *Procena holestaze ili žutice*
 - ekstrahepatična holestaza: holedoholitijaza, holangiokarcinom, sklerozantni holangitis, spoljašanja kompresija žučnog kanala (limfni čvorovi, pseudociste, Mirizzi-jev sindrom), benigne bilijarne strikture različite etiologije.
 - intrahepatične holestaze: malignitet (primarni ili sekundarni), ciroza jetre, sklerozantni holangitis
- *Procena pankreasnih oboljenja*
 - hronični bol, nerazjašnjen gubitak telesne težine, steatoreja
 - akutni rekurentni pankreatitis: hronični pankreatitis, analiza abnormalnosti pankreasa registrovanih neinvazivnim metodima, uzimanje citoloških uzroka iz pankreasnog kanala ili sakupljanje soka pankreasa, intraduktalni pankreasni tumori, analiza (mapping) pankreasa pre resekcije,
- *Procena disfunkcije Oddi-jevog sfinktera i manometrija*
- *Ciste holedohusa*
- *Terapijski ERCP*
 - endoskopska sfinkterotomija
 - endoskopska bilijarna drenaža
 - endoskopska ekstrakcija konkremenata iz HCH
 - endoskopsko postavljanje proteza kod inoperabilnih tumora ekstrahepatičnih žučnih puteva,
 - endoskopska drenaža pankreasa
 - balon dilatacija pankreasno-bilijarnih striktura
 - postavljanje nazo-bilijarnog drena
 - endoskopska papilotomija

Papilotomija je osnovna i početna procedura, kojom se preseca Vater-ova papilla, najduže do poprečnog nabora. Na taj način se otvara orificijum, što omogućava izvodjenje dopunskih interventnih procedura. Kod suženja papile ubacuju se balon dilatatori, koji mogu da dilatiraju suženje, omogućue lakšu ekstrakciju kalkulusa iz HCH i glavnog pankreasnog kanala, uz pomoć korpice ili balona. Kod impaktiranih kamenaca moguće je uvesti sondu za intraduktalnu litotripsiju, kojom se fragmentira impaktirani kalkulus.

Uspešnost ERCP-a u ekstrakciji HCHL, u pojedinim centrima prelazi 90%, sa postintervencijskim morbiditetom od 5%, i mortalitetom manjim od 1%. Rutinski se ERCP ne izvodi pre holecistektomije, osim u slučajevima kada postoji jasni klinički, laboratorijski, UZ indikatori progresivne holestaze (ikterus, elevacija enzima jetre, perzistentni bilijarni pankretitis, holangitis). Nakon ERCP-a, potrebno je uraditi holecistektomiju, osim u retkim, odabranim slučajevima pacijenta visokog operativnog rizika [30,44].

Kod bolesnika sa suženjem bilijarnog ili pankreasnog kanalikularnog sistema i bolesnika sa fistulama, mogu se plasirati plastični ili samošireći stentovi (self-expandible), koji omogućavaju drenažu žuči ili pankreasnog soka.

Rešavanje BBS postavljanjem stentova, predstavlja jednu od metoda izbora, sa restenozom koja se javlja u 17%, dok su stenozе kod HP daleko rezistentnije na ovu terapeutsku proceduru, sa procentom uspešnosti, oko 10% [44].

Duodenoskopi sa velikim radnim kanalom, omogućavaju uvodjenje, kroz radni kanal, manjih endoskopa, kojim je moguća direktna vizuelizacija i biopsija HCH (holedohoskopija) i glavnog pankreasnog kanala (pankreatoskopija). Kod hroničnih simptomatskih pankretita, ERCP može biti koristan u evaluaciji i terapiji kalcifikata, pseudosisti i striktura. Procenat uspešnosti ove metode je mali u terapiji bola, ali kao minimalno invazivna procedura, može prethoditi hirurgiji.

Kontraindikacije za ERCP

Apsolutna kontraindikacija za izvođenje ERCP-a je nesaradnja i nesaglasnost pacijenta, zatim prisutan izraženi komorbiditet od strane KVS, respiratornog, neurološkog sistema; Perforacija šupljeg organa, kao i prethodne operacije želuca i duodenuma, koje remete normalnu anatomiju proksimalnih partija digestivnog trakta, takodje kontraindikuju ERCP; Opstrukcije i stenozе ezofagusa, želuca i duodenuma, koje sprečavaju prolazak endoskopa do papile ili ga čine rizičnim. Poremećeni faktori koagulacije, predstavljaju relativnu kontraindikaciju (od ERCP-a se odustaje jedino u slučaju teških poremećaja faktora koagulacije, uz nemogućnost korekcije)[23].

Komplikacije ERCP-a

ERCP-indukovani pankreatit predstavlja najčešću komplikaciju ove metode. Prolazna umerena hiperamilazemija, je često prisutna i očekivana pojava, nakon ove intervencije, dok se akutni pankreatitis javlja u 1 do 7% [23].

Krvarenje nakon sfikteretomije (najčešće), javlja se kod oko 0,76 do 2% pacijenta koji su imali ovu intervenciju. Rizik od ozbiljnijih krvarenje (koji zahteva hiruršku intervenciju, angiografiju, transfuziju više od dve jedinice krvi) prisutan je u 0,1-0,5%.

Perforacije se javljaju u malom procentu (0,3 do 0,6%). Radi se o periampularnim perforacijama, koje se mogu najvećem procentu rešiti konzervativno, tj. bez hirurške intervencije (bilijarnom i duodenalnom drenažom, postavljanjem nasobilijarnih i nazogastričnih sondi, uz intezivnu antibiotsku terapiju).

Holangitis i holecistis, mogu biti indukovani ERCP-om u manje od 1% slučajeva.

Kardio-pulmonalne komplikacije, su retke (<1%), ali predstavljaju najčešći uzrok smrti nakon ERCP-a.

Ukupni mortalitet nakon izvodjenja ERCP-a u dijagnostičke svrhe, iznosi 0,2%, a kod interventnih procedura je duplo veći (0,4%) [23].

PTC (Perkutana transhepatična holangiografija)

PTC spada u grupu invazivnih dijagnostičkih postupaka, koji takodje, predstavlja uvod u veći broj interventnih procedura bilijarnog sistema. Metod je indikovano kod oboljenja sa dilatacijom intrahepatičnih žučnih puteva, najčešće usled distalne obstrukcije bilijarnog stabla, maligne ili benigne etiologije.

Posle pripreme punkcionog polja u srednjoj aksilarnoj liniji sa desne strane, tankom, atraumatskom Chiba iglom se punktira neki od intrahepatičnih žučnih kanala. Koristi se interkostalni pristup i to preko gornje ivice rebra da bi se izbeglo povredjivanje interkostalnih arterija. Igla se dovodi do par centimetara od desne ivice kičmenog stuba, a zatim se veoma polako povlači ka ulaznom mestu. Tokom povlačenja se ubrizgavaju male količine razblaženog jodnog hidrosolubilnog kontrastnog sredstva, kako bi se identifikovao trenutak, kada je vrh igle pozicioniran u lumenu žučnog kanala.

Kada se postigne zadovoljavajući položaj igle, ubrizgava se kontrastno sredstvo, pomoću koga se prikazuje arborizacija bilijarnog stabla. Ispitivanje se izvodi u Trendelenburgovom položaju, kako bi se bolje prikazale najproksimalnije (kranijalne) grane intrahepatičnih žučnih kanalića. Na ovaj način prikazuje se unutrašnjost bilijarnog stabla,

dijametar žučnih kanala, mesto i izgled eventualnih opstruktivnih i intraluminalnih lezija. Metod omogućava, u daljem toku (posle dijagnostike), izvodjenje neke od perkutanih interventnih procedura (prvenstveno spoljašnju ili unutrašnju bilijarnu drenažu) [75].

Indikacije: Osim kao dijagnostičko sredstvo, PTC ima značaja u lečenju bilijarnih striktura (intrahepatičnih i ekstrahepatičnih), mada su postupci komplikovani i teško izvodljivi. Takodje, kod intrahepatične kalkuloze, može se pokušati ekstrakcija kamenaca kod jednostavnijih slučajeva, ali ne i kod multiplih kamenaca i striktura bilijarnih duktula. Može se pokušati i intrahepatična holangiolitotripsija, na celoj jetri ili samo na desnom lobusu jetre.

Kontraidikacije su poremećaj faktora koagulacije i velika količina slobodne tečnosti (ascita).

Komplikacije koje se mogu javiti nakon ove procedure, su bilijarni peritonitis, krvarenje i holangitis[75].

HIRURŠKI (“OPEN”) POSTUPCI

T-drenaža hepatikoholedohusa

T drenaža (s. Kehr) hepatikoholedohusa, predstavlja postavljanje tzv. T- drena kroz inciziju holedohusa, izvedenu u dijagnostičke, (intraoperativna eksploracija holedohusa) i/ili terapijske svrhe (ekstrakcija kamenaca iz HCH ili intrahepatično, protekcija suture HCH, nakon povrede HCH, bilijarna dekompresija, komplementarni postupak kod intervencija na ampuli Vateri). Ipak, postupak se najčešće primenjuje kod HCHL (Slika 29).

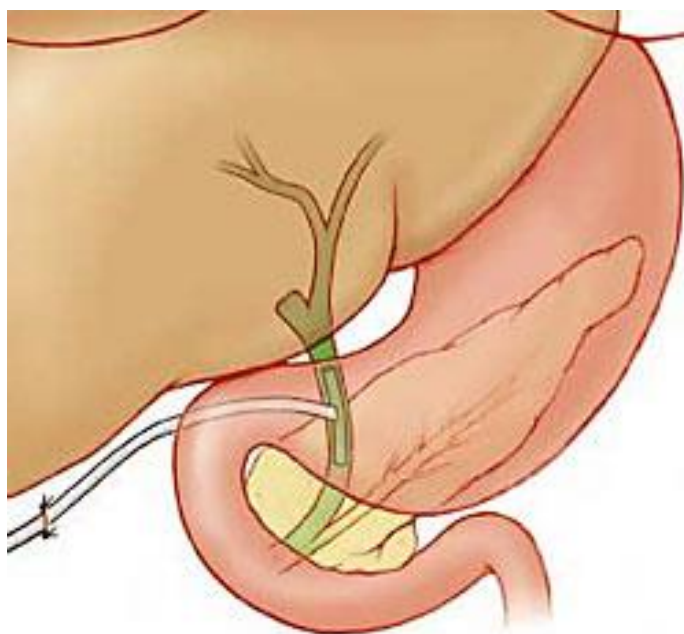
Indikacije: Izolovana T drenaža HCH, se izvodi samo u onim slučajevima ako postoji apsolutna sigurnost u prolaznost žučnih puteva (odsustvo kalkuloze, prolaznost papile, itd), što se potvrđuje IOH ili intraoperativnim ultrazvukom, koji se izvode pre zatvaranja trbuha. Holedohotomska incizija se, umesto T drenaže, može zbrinuti izvodjenjem neke od biliodigestivnih anastomoza: hepatojejunalna anastomoza (HJA) ili holedohoduodeno anastomoza (HDA).



Slika 29. IOH izvedena kroz T-dren

Kod bolesnika sa T drenažom HCH, posle 10-14 dana se izvodi postoperativna holangiografija, ubrizgavanjem hidrosolubilnog kontrasta, razblaženog sa fiziološkim rastvorom u kombinaciji 1:1, kroz T-dren. Ovaj period od 10-14 dana može biti duži, zavisno od patološkog supstrata i stava hirurga. U slučajevima apsolutne prolaznosti HCH (bez opstrukcija i kalkuloze), T-dren se izvlači. U onim slučajevima gde postoje zaostali kalkulusi (rezidualna kalkuloza), najbolje je izvesti ERCP uz ekstrakciju kamenaca. Ako to nije moguće, iz bilo kojih razloga, mora se izvesti klasična hirurška reintervencija, u kojoj T dren služi kao “Arijadnin konac”, odnosno vodič, kako bi se lakše i bezbednije prepoznao HCH. Ranije su se često primenjivali postupci, kod kojih je korišćen T-dren ili fibrozni kanal na njegovom mestu (posle 6-8 nedelja), uvođenjem Dormia sonde ili fiberoptičkih holedohoskopa, za ekstrakciju zaostalih kamenaca. Na isti način se pokušavalo sa litotripsijom i laserskom fragmentacijom kamenaca. Prikazane su neke serije sa uspešnim infuzijama rastvarača (monooktaniona ili u kombinaciji sa ethylene- diamin acetičnom kiselinom-EDTA).

Inače, samo postavljanje T drena nije uvek lako i zavisi od patološkog supstrata, stanja hepatoduodenalnog ligament, lumena HCH itd. U principu, posle izvodjenja holedohotomske incizije, izvodi se instrumentalna eksploracija holedohusa i verifikacija kalkuloze ili nekog drugog patološkog stanja. Posle ekstrakcije kamenaca (kod HCHL), ako mislimo da je T drenaža indicirana, postavlja se T-dren, odnosno njegov, kraći, horizontalni krak, a vertikalni se preko holedotomske incizije i incizije na koži, izvodi na prednji trbušni zid za koji se i fiksira (Slika 30). T-drenovi koji se najčešće koriste su od sintetskog materijala (Latex, Silastic), sa lumenom koji ne bi trebao da bude manji od 14 French (Fr). Takav sintetski materijal izaziva (očekivanu) peritonealnu reakciju, formiranjem drenažnog, fibroznog kanala, u cilju prevencije, odnosno kontrole eventualne bilijarne fistule. Horizontalne grane T drena, plasirane u HCH, ne smeju biti duže od 1,0-1,5 cm. Ostali delovi holedohotomske incizije se zbrinjavaju pojedinačnim ili produžnim šavovima, sa mesta izlaska T drena sa obe strane ili samo sa jedne, kada se T dren postavlja na sam donji kraj incizije. Subhepatična drenaža je obavezna.



Slika 30. T-drenaža hepatiko holedohusa

Komplikacije: Prema podacima iz literature, morbiditet vezan direktno za T-dren se kreće od 2 do 15%, dok mortalitet iznosi od 1 do 6%. Komplikacije ove drenaže se mogu javiti dok je dren in situ, u vidu disbalansa elektrolita, bakterijemije ili septikemije, dislokacije T-drena, koja može biti unutar HCH sa njegovom opstrukcijom ili potpunog prevremenog ispadanja, kada je je načešća posledica bilijarna fistula ili bilijarni peritonitis.

Zabeleženi su i pojedini slučajevi ileusa, uzrokovani prisustvom T-drena. Tokom samog izvlačenja drena, može doći njegovog kidanja, (kada fragmenti samog drena postaju uzrok opstrukcije i/ili infekcije), kao i do rupture HCH, što predstavlja najtežu komplikaciju ove drenaže. Najčešće se komplikacije javljaju nakon izvlačenja T-drena, u vidu bilijarnih fistula ili peritonita, septikemija ili smrti.

Smatra se da najveći broj komplikacija, predstavlja posledicu hirurške tehnike, odnosno nepravilnosti u izboru dijametra drena, prilikom njegovog postavljanja i prilikom njegovog vadjenja. Potrebno je da T-dren bude manjeg kalibra, manjeg i fleksebilnog vrha. Prilikom suturiranja holedohotomije, mora se izbeći sutura drena. Ekstrakcija drena mora biti pažljiva i se ne sme odigrati pre desetog dana, odnosno, ne pre potpunog formiranja fibroznog kanala [1-4,13,15,76].

Operacije na ampuli Vateri

Operacije na ampuli Vateri mogu biti sledeće:

Paplotomija- incizija mukoze na otvoru sužene papile;

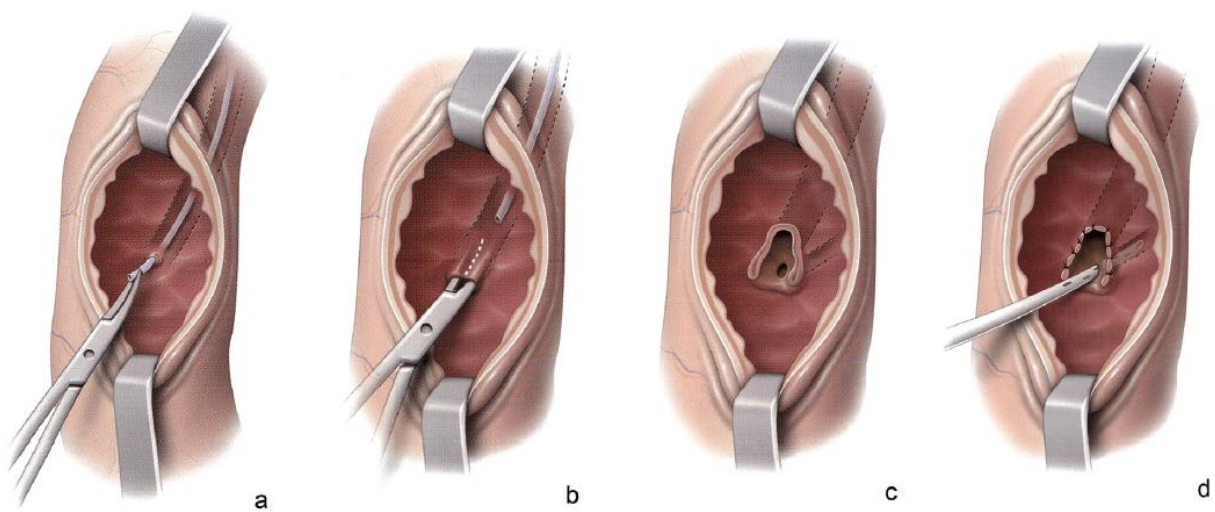
Sfinkterotomija- ova operacija se izvodi najčešće i može biti parcijalna (presecanje samo zajedničkog ampularnog sfintera) i totalna (presecanje i holedohalnog sfinktera). Kod "Y" stenoza, preseca se septum između terminalnih partija holedohusa i pankreasnih kanala, čime se pored holedohalnog otvora otvara i pankreasni orificijum (septomiosfinkterotomija);

Sfinkterektomija- podrazumeva trouglastu eksciziju papile, pri čemu se eliminiše kompletni sfinkterni mehanizam. Operacija se, takođe, završava sfinkteroplastikom da bi se sprečilo krvarenje i recidiv stenozе. Ovaj postupak se retko primenjuje [1].

Opisana još 1884. god. od strane Langenbuch-a, hirurška transduodenalna sfinkterotomija je doživela svoju najveću primenu između 1950. i 1970. god., kada se erom endoskopske sfinkterotomije, biva gotovo u potpunosti napuštena. Skopčana sa mnogobrojnim teškoćama tokom realizacije, praćena komplikacijama (ponekada letalnim), ova hirurška metoda se primenjuje samo u odbranim, pojedinim slučajevima.

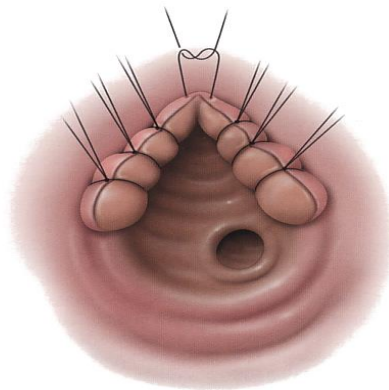
Dve osnovne *indikacije* za njeno izvodjenje, (u slučajevim kada je endoskopska intervencija prošla bez uspeha ili ukoliko ne postoji mogućnost njenog izvodjenja) su inklavirani kalkulus na samoj papili Vateri, kao i stenozantni simptomatski papilitis.

Tokom izvodjenja ove delikatne intervencije, pored pažljivo odabrane indikacije, potrebno je poznavanje i prepoznavanje svih anatomskih struktura ampularne regije: pre same sfinkterotomije potrebna je identifikacija holedaha i identifikacija i protekcija pankreasnog kanala, koji ni na jedan način ne sme biti povredjen, ili uključen u sfinkterotomiju. Presecanje sfinktera se vrši po desnoj ivici papilarnog masiva, izmedju 9 i 11h (Slika 31). Radi prevencije postoperativne restenoze papile, potrebno je uraditi sfinkteroplastiku (Slika 32), postavljanjem pojedinačnih šavova na bilijarnu i duodenalnu mukozu. Operacija se završava bilijarnom drenažom, radi smanjenja pritiska u HCH koja nastupa usled postoperativnog edema ampularne regije.



Slika 31. Papilotomija (sfinkterotomija)

Komplikacije operacija na ampuli Vateri su: dehiscencija i fistula duodenuma, intarabdominalni absces, stenoza duodenuma, akutni pankreatitis, holangitis, krvarenje, perforacija zadnjeg duodenuma, perforacija holedoha [1-4,13,15,85].



Slika 32. Sfinkteroplastika.

Biliodigestivne anastomoze

Biliodigestivne anastomoze, (BDA) predstavljaju operativno formiranu komunikaciju između bilijarnog stabla i gastrointestinalnog sistema, sa ciljem da se omogući adekvatna drenaža bilijarnog sistema u duodenum, odnosno tanko crevo. Njihova osnovna indikacija je ikterus, odnosno opstrukcija bilijarnog trakta, maligne ili benigne prirode. Alternativa ovoj hirurškoj terapijskoj metodi su nehirurške procedure, kao što su ERCP ili PTC. U novije vreme, mnogobrojne studije pokazuju da ne postoji signifikantna razlika u neposrednoj uspešnosti jedne ili druge metode (uspešnost do 80%), ali da je kasnije, procenat recidiva, veći kod endoskopski izvedenih procedura [6].

BDA kod benignih opstrukcije, najčešće je indikovana u slučaju kalkuloze žučnih puteva, pogotovu kod strajjih/osetljivijih pacijenata, većeg operativnog rizika, kada njihovim formiranjem postizemo brze, kompletne i definitivne rezultate. Takođe, jedna od najčešćih indikacija predstavljaju i BBS, pogotovo jatrogeno nastale: to su često kompleksne lezije, skopčane s visokim morbiditetom i mortalitetom, gde sa BDA efikasno postizemo rekonstrukciju i drenažu žučnih puteva.

Za anastomozu se koristi bilo koji deo bilijarnog sistema (žučna kesa, HCH i levi ili desni datus hepaticus), a sa druge strane duodenum ili jejunum. Na osnovu prethodnog, BDA mogu biti:

- Holecisto-duodeno i holecisto-jejunalna anastomoza
- Holedoho-duodeno i holedoho-jejunalna anastomoza
- Hepatiko-duodeno i hepatiko-jejunalna anastomoza

Koji će se tip anastomoze koristiti, zavisi od patološkog nalaza, ali i stava i veštine hirurga. Bilo koja od ovih anastomoza da se primeni (biliojejunalna ili bilioduodenalna), treba insistirati da one budu što šire i da budu korektno izvedene. Značajan broj autora smatra da je hepatikoholedohojejunalna anastomoza (HJA) metod izbora, bez obzira o kojoj je indikaciji reč. Osnovne prednosti ove anastomoze su smanjena opasnost od enterobilijarnog refluksa (koristi sa Roux-Y vijuga creva) i njeno formiranje na željenom, ali i mogućem mestu. HDA se optužuje za nekoliko mogućih postoperativnih komplikacija, od kojih su najznačajnije refluks duodenalnog sadržaja u žučne puteve i želudac (naročito antrum) sa mogućim razvojem holangitisa, odnosno alteracija antralne mukoze, pa čak i mukoze korpusa želuca. Kao nepovoljan ishod ove anastomoze spominje se i postojanje tzv. "sump" sindroma tj.

“sindrom slepog segmenta” terminalnog holedohusa ispod HDA, koji može biti izvor komplikacije (holangitis, redje pankreatitis). Zbog toga neki autori predlažu izvodjenje “end to side” ili T-L HDA, mesto “side to side” ili L-L HDA. Sa druge strane, ova anastomoza je jednostavna za izvodjenje, znatno vremenski brža od prethodne, a navedene komplikacije su izuzetne, ako se poštuju stroga pravila operativne tehnike. Duodeno-bilijarni refluks je bez posledica ukoliko, korektno izvedenom i dovoljno širokom anastomozom, sprečimo bilijarnu stazu. Za razliku od HJA, gde se žuč drenira van duodenuma, HDA poštuju fiziološku drenžu žuči u sam duodenum. HJA nije ulcoregona, a entero-bilijarni refluks je redak, ukoliko poštuju pravilo da eferentna vijuga ima dužinu od najmanje 60cm. Medjutim i jedna i druga anastomoza, u određenim uslovima (migracija zaostalnih kamenaca, zadržavanje ostataka hrane, nepoštovanje operativne tehnike) nose rizik od pojave holangita [6,7].

Prilikom formiranja BDA, moraju se zadovoljiti neki osnovni principi operativne tehnike, bez obzira na vrstu anastomoze i indikaciju:

-Bilijarni putevi moraju biti dovoljno široki, odnosno dilatirani. Širok HCH je potreban, kako zbog lakšeg kreiranja anastomoze, tako i zbog prevencije bilijarne staze. Širok HCH, (najmanje 10mm) nam olakšava kreiranje *široke BDA*. Od ovog pravila se odstupa jedino u slučaju intraoperativno prepoznate jatrogene lezije, kada se odlučujemo na istovremenu rekonstrukciju nedilatiranih žučnih vodova, primenom neke od BDA.

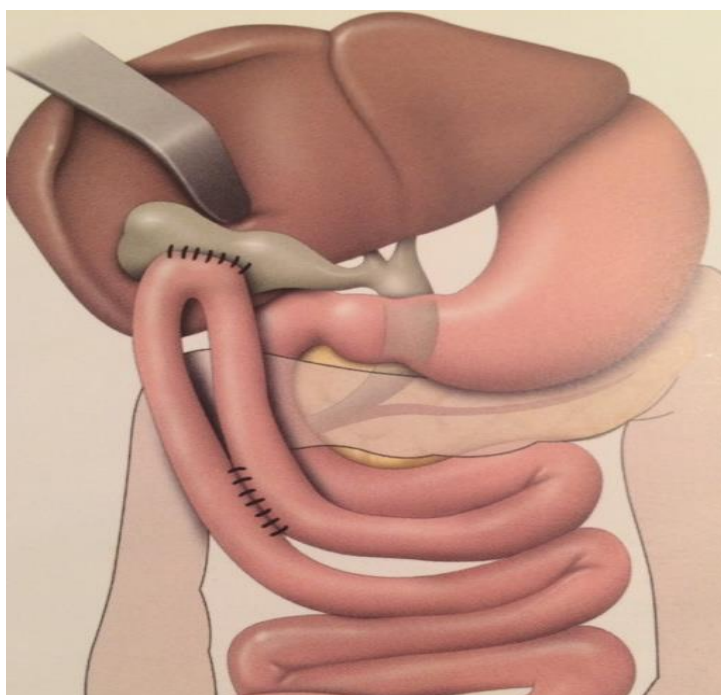
- Anastomoza se mora kreirati na zdravom, dobro vaskularizovanom tkivu. Inflamacija duodenuma ulkusom ili fistulom, pedikulit odnosno holedocit, peritonitis, abscesne kolekcije, predstavljaju stanja, koja u velikoj meri kompromituju BDA.

- Anastomoza mora biti bez tenzije. Poštovanjem ovog pravila, izbegavamo dehiscenciju anastomoze i posledično, bilijarnu fistulu ili peritonit, kasnije stenozu. Pre incizija HCH, odnosno duodenuma, potrebno je pažljivo odabrati njihovo mesto, odnosno proceniti najkraću razdaljinu koju će omogućiti kreiranje anastomoze bez tenzije. To uglavnom nije problem kod HJA, kada koristimo mobilnu Y vijugu tankog creva, ali može biti kod anastomoza sa duodenumom, gde Koher-ov manevar, u najvećem procentu, predstavlja sastavni deo ove tehnike. Ivice same anastomoze moraju biti pažljivo adaptirane (ektramukozno na crevu, totalni šavovi na žučnom vodu), postavljanjem, najčešće, pojedinačnih šavova na 2mm, košišćenjem sporo resorptivnih konaca, (Vicryl 3.0, 4.0 ili 5.0), s odgovarajućim finim

iglama. Po pravilu, s obzirom da se često radi o duboko postavljanim strukturama, šavovi se prvo postavljaju na oba zida bez vezivanja, što omogućava lakšu manipulaciju i bolju adaptaciju ivica anastomoze (čvorovi zadnjeg zida ostaju unutar lumena anastomoze, prednjeg zida, ostaju spolja) [1-5].

Biliodigestivna anastomoza sa žučnom kesom: holecisto-duodeno i holecisto-jejuno anastomoza

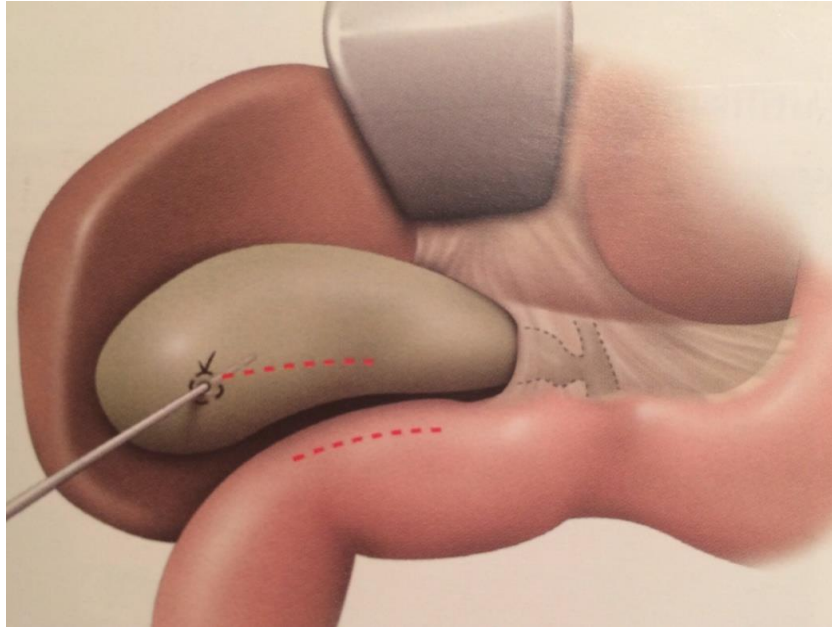
BDA sa žučnom kesom, je anastomoza koja se redje izvodi (prema podacima Francuskog hirurškog udruženja 10-12% BDA), a karakterišu je brzina i jednostavnost. Primenjuje se u odabranim, pojedinim slučajevima, kada je to potrebno [13].



Slika 33. Holecisto-jejunalna anastomoza

Indikacije za njeno izvodjenje su uglavnom maligne obstrukcije, ali i svi pacijenti visokog operativnog rizika, (izraženog komorbiditeta, poremećenih faktora koagulacije) kojima je potrebna hitna dekompresija bilijarnog sistema. Bez disekcije hepato-duodenalnog ligamenta i bez holecistektomije, formiranje ove anastomoze traje kratko, uz minimalan gubitak krvi. Osnovni uslov je prohodnost ductus cysticususa, koja će omogućiti adekvatnu drenažu žuči u duodenum ili tanko crevo.

Osim neprohodnosti cističnog kanala, kontradikacija za izvodjenje ove operacije, je i inflamacija žučne kese [13].



Slika 34. Holecisto-duodenalna anastomoza

Anastomoza žučne kese sa postbulbarnom porcijom duodenuma se izvodi kao L-L anastomoza, produžnim šavovima, poštujući osnovne principe pri kreiranju BDA (dovoljno široka, bez tenzije) (Slika 34).

Anastomoza žučne kese sa jejunumom, je najčešće po tipu “omega” vijuge, takodje je L-L anastomoza (Slika 33).

S obzirom da su indikacije za izvodjenje anastomoza sa žučnom kesom uglavnom opstrukcije maligne etiologije, kod pacijenata kompromitovanog opšteg stanja, ovu intrevenciju prati visoka stopa morbiditeta i mortaliteta (25% i 17%), uz visok procenat recidiva (do 20%) [77].

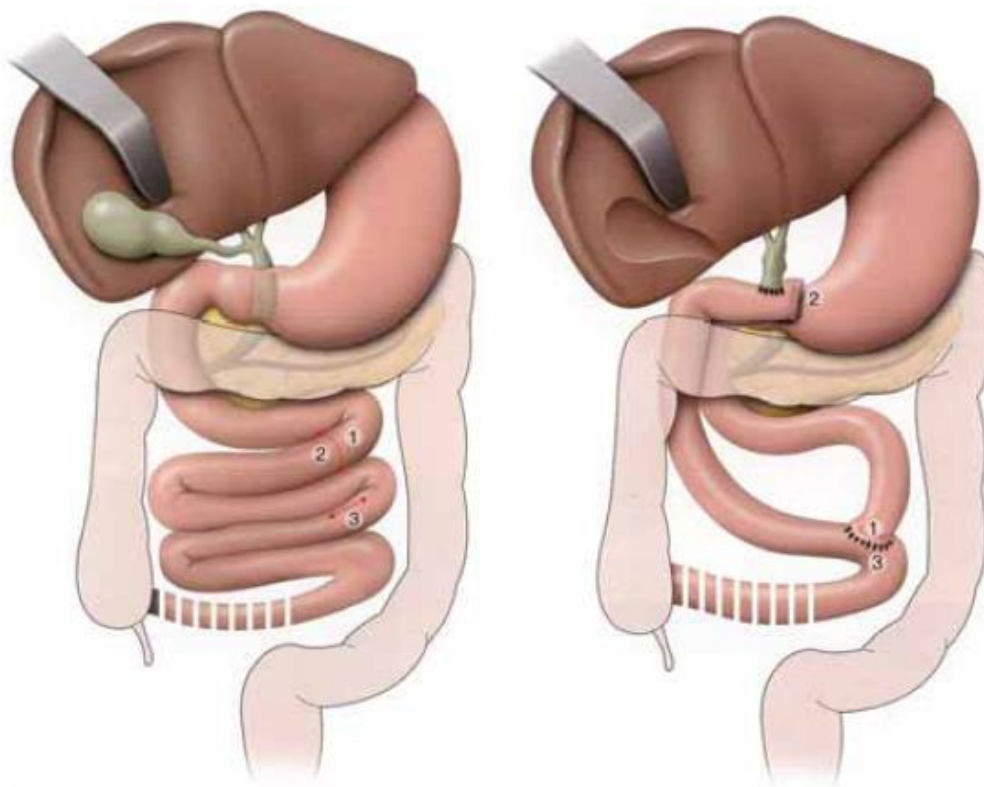
Anastomoze sa HCH: Holedoho-jejunalna i hepatiko-jejunalna anastomoza

Ova anastomoza se najčešće izvodi kao termino-lateralna, odnosno T-L (presecanje HCH, iznad mesta opstrukcije, ligatura distalnog patrljka HCH i anastomoza preostalog proksimalnog segmenta HCH sa posebno pripremljenom vijugom jejunuma-Roux-Y vijuga. Međutim, mnogi autori smatraju da kod benignih bilijarnih opstrukcija, možemo izbeći presecanje HCH (ponekada veoma rizično) i da HJA treba izvoditi kao latero-lateralnu, tj L-L anastomozu. Incizija HCH se vrši iznad mesta opstrukcije, koja se na taj način samo premošćuje uz anastomozu sa jejunumom, pri čemu se znatno smanjuje operativni rizik, a i vreme trajanja operacije. HJA je inače, anastomoza koje je opterećena (u odnosu na HDA) komplikovanijom tehnikom, prostire se i na supra i infra-mezokolični deo abdomena, s većom disekcijom i većim gubicima krvi, dužeg trajanja. Zbog takvih karakteristika, njena primena je rezervisana za mlađe pacijente, nižeg operativnog rizika, ali i u određenim indikacijama, kada HJA predstavlja anastomozu izbora: visoke stenoze, multipla holedoholitijaza, pogotovu rezidualna intra hepatična litijaza, sklerozatni holangitis, visoke inflamatorne stenoze HCH. Njena možda najvažnija upotreba, (najčešće i jedino rešenje) je u rekonstrukciji bilijarnog trakta, kod visokih jatrogenih lezija ekstrahepatičnih žučnih vodova.

Kod retropankreasnih striktura holedohusa, ili onih u supraduodenalnoj porciji, holedohoduodenalna anastomoza, bilo "side to side", bilo "end to side", predstavlja proceduru izbora.

Kod striktura ili povreda koje zahvataju proksimalnije partije HCH, bliže hilusu jetre, preporučuje se HJA. Kod lezija tipa 1 ili 2 (po Bismuth-ovoj klasifikaciji), pristup HCH-u nije osobito težak. Međutim kod lezija 3, 4 i 5, koje zahvataju konfluens ili razdavajaju desni od levog hepatičnog kanala, problemi postaju mnogo kompleksniji i dobijanje povoljnijih rezultata je mnogo teže. Najbitnija je, identifikacija bilijarnog kanala iznad mesta stenozе, tj vitalnih proksimalnih delova kanala, koji predstavljaju mesto buduće anastomoze. Potrebno je uraditi IOH kroz sve bilijarne kanale, do potpune identifikacije svih segmenta bilijarnog trakta. Vrlo često se radi o kanalima tankog zida, manjeg kalibra, kada možemo uraditi njegovu plastiku, tj proširenje lumena verikalnom incizijom. Disekcije u tom području mogu biti veoma opasne (ozbiljna krvarenja, naknadne lezije HCH), pogotovu ako se radi o lezijama iznad račve, ili u nivou račvanja bilijarnih kanala drugog reda, kada se formira dvostruka

anastomoza. Mobilna Y vijuga jejunuma predstavlja najprihvatljivije rešenje u rekonstrukciji bilijarnih kanala (Slika 35), kada se mora uraditi pažljiva aproksimacija jejunalne mukoze i bilijarnog epitela, koji omogućavaju uspešnost u oko 75% [1,13].



Slika 35. Hepatiko-jejuno anastomoza sa Roux vijugom

Holedohoduodenalna anastomoza (HDA)

Holedohoduodeno anastomoza, je jedna od BDA, koje prvi put izvedena 1888. od strane Ridela-a, ali bezuspešno: pacijent je preminuo 9h kasnije, a autopsijom je utvrđeno da je došlo do potpuno popuštanje anastomoze.

Prvu uspešnu L-L HDA, izveo je Sprengel 1891.god. kada je prezentuje kao jednostavnu, brzu i efikasnu hiruršku metodu u drenaži bilijarnih puteva. Nakon nekoliko decenija izlaganja manjih serija i pojedinih slučajeva primene ove anastomoze, 1928.god. Flörcken izlaže odlične rezultate 100 izvedenih HD anastomoza.

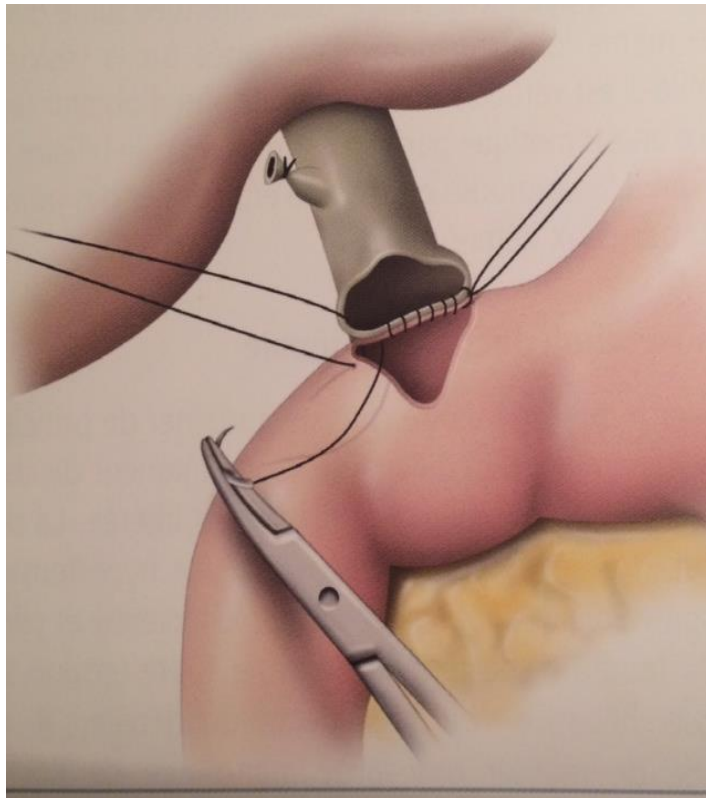
1945. god. na satanku Američke asocijacije hirurga, R.L. Sanders prvi izlaže svoja iskustva sa HDA, a zatim objavljuje i rad 1946. god. u *Annals of Surgery*. Opisujući 25 HDA koje je izveo, obrazlaže njenu efikasnost u rešavanju bilijarnih opstrukcija i ističe osnovne principe hirurške tehnike, kao uslov uspešnosti ove anstomoze.

Tokom narednih decenija, uprkos početnom entuzijazmu, ova anstomoza je polako i sa rezervom prihvatana od strane hirurga. Nakon objavljivanja rezultata nekoliko velikih serija od strane Schwartz-a, Hurwitz-a 1959. god. Madden-a 1965. god. (u Americi), Capper-a 1961. god. Wright-a 1968. god. (u Evropi), HDA biva prihvaćena, a njene indikacije definisane [8].

Prvi put su indikacije za izvodjenje ove anastomoze detaljno opisane od strane Degenshein-a 1974. god. HDA je preporučena u slučaju multiple kalkuloze HCH, rezidualne i recidivantne, zatim intrahepatične kalkuloze, stenozantnog papilitisa, distalne strikture kod hroničnog pankreatita, postoperativne bilijarne stenozne. Takođe kod malignih neoplazmi te regije i kao alternativa T-drenaži [8].

Uvodjenjem endoskopskih procedura i interventne radiologije kao i sve veće primene HJA, smanjen je broj indikacija za izvodjenje HDA. Međutim ona i dalje ima jasno mesto u rešavanju određenih bolesti, odnosno bilijarnim opstrukcijama benigne i maligne prirode.

Latero-lateralna HDA je tehnički lako izvodiva anstomoza, koja se odlikuje brzinom, jednostavnošću i malim gubicima krvi, što je čini korisnom pogotovu kod starijih pacijenta, ali i kod pacijenata bilo kog životnog doba, visokog operativnog rizika. Pored gore navedenih indikacija, HDA može biti primenjiva nakon neuspešnih endoskopskih procedura (EPT, stent), kao i u slučaju kada se njima ne raspolaže.



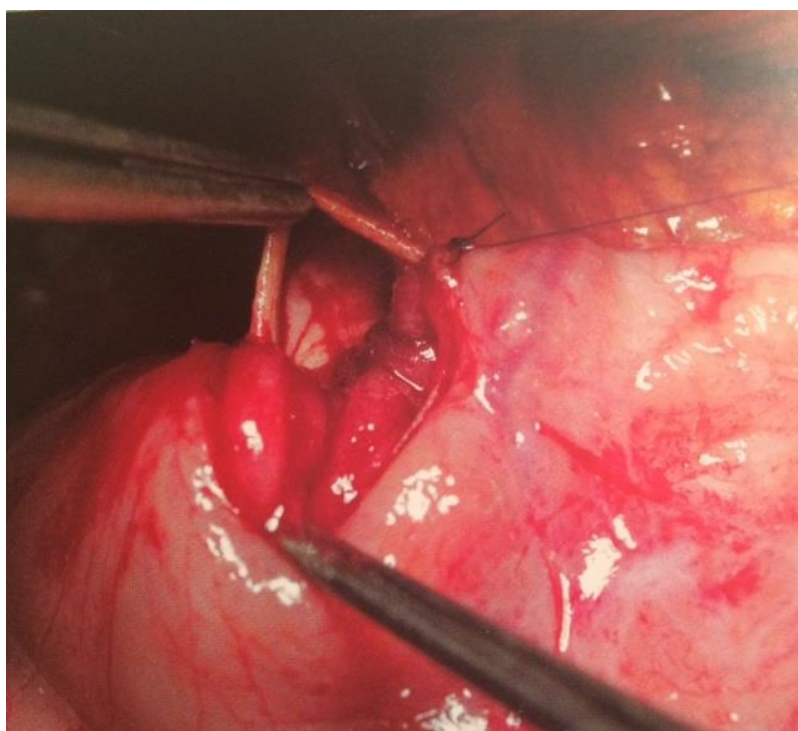
Slika 36. Zadnji zid latero-lateralne HDA

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, u rešavanju BBO, ova anastomoza se najčešće primnjuje kod pacijenata starije životne dobi, višeg operativnog rizika sa distalnim (retropankreatičnim ili supradudenalnim) stenozama (HP, povrede, inflamacija), zatim kod inklaviranih kalkulusa na papili, kao i kod multiple, rezidualne ili recidivantne kalukoloze [78-82].

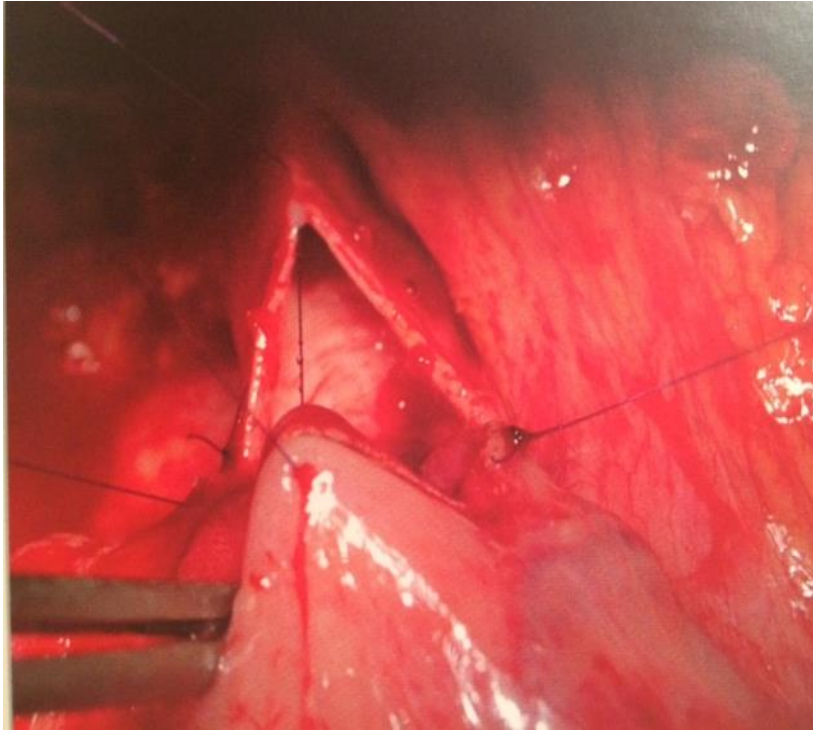
Kontraindikacije su (osim opštih, za izvodjenje hirurške intervencije): nedilatirani HCH, zatim visoke opstrukcije bilijarnog stabla (bilo koje etiologije), kada se ne može zadovoljiti osnovni princip kreiranja anastomoze bez tenzije. Takodje, u slučaju uznapredovalog HP, kao i sumnje na karcinom pankreasa, kada je zbog izražene fibroze i uvećane glave pankreasa, nemoguće adekvatno izvesti Koher-ov manevar, tj stvoriti uslove za kreiranje anastomoze bez tenzije, ne treba insistirati na HDA, već izvesti neku drugu BDA, najčešće HJA. Inflamirani duodenum sa ulkusom, takodje predstavlja jednu od kontraindikacija. Fibro-purulentni peritonitis, apscesne kolekcije te regije, izražena inflamacija hepatoduodenalnog ligamenta, su takodje stanja, kada treba izbegavati kreiranje ove anstomoze.

Komplikacije HDA uglavnom predstavljaju posledicu neadekvatnog odabira indikacija (nedovoljno širok HCH) i neadekvatno izvedene hirurške tehnike (nedovoljno široka anastomoza). Dugoročno, njihov procenat se kreće, prema podacima iz literature od 2,8 do 11% [82,83]. To može biti dehiscencija anastomoze sa bilijarnom fistulom ili biljarnim peritonitom, zatim holangitisi, “sump” sindrom usled zasotalog detritusa, kamena ili ostataka hrane u slepom patrljku distalnog holedoha. Redje to mogu biti stenoza anastomoze, alkalni gastritis usled duodeno-gastričnog refluksa, a opisani su i slučajevi holangiokarcinoma, više decenija nakon kreiranja anastomoze.

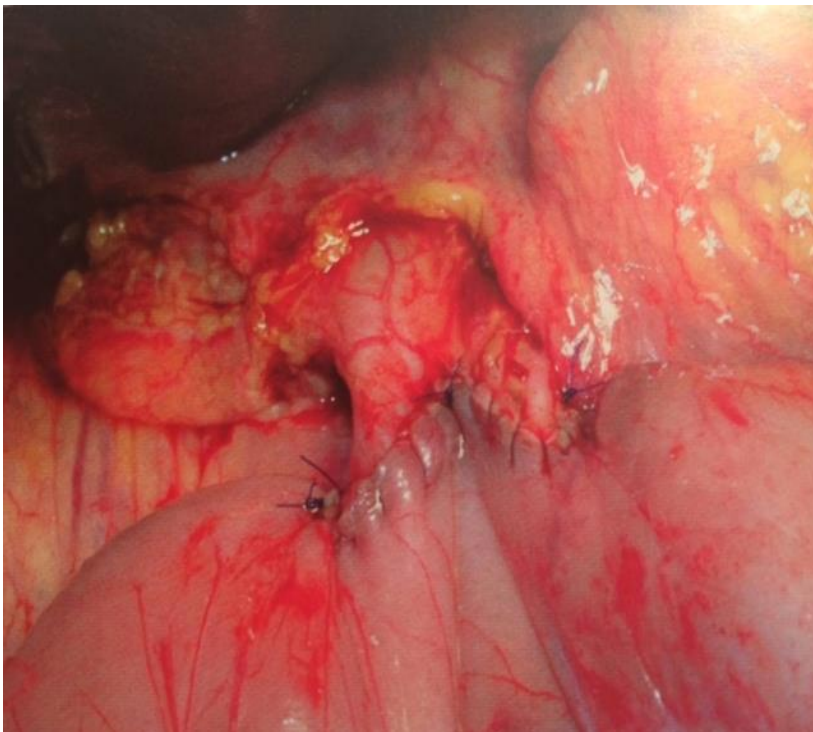
Operativna tehnika- na početku operacije, ukoliko pacijentu već nije uklonjena žučna kesa, potrebno je uraditi holecistektomiju, nakon čega se pristupa pažljivoj disekciji hepatoduodenalnog ligamenta i identifikaciji HCH (već je rečeno da je uslov za izvodjenje anastomoze, dijametar HCH najmanje 10mm). Da bi se izbegla tenzija anastomoze, potrebno je uraditi Kocher-ov manevar, odnosno dekolman duodenuma i glave pankreasa od retroperitoneuma. Kod L-L anastomoze, incizija na HCH se vrši iz više razloga što distalnije: zbog eksploracije papilarne regije, lakše eventualne ekstrakcije kamenaca, parazita, kao i zbog blizine duodenotomije, koja se izvodi na njegovom postbulbarnom delu, a može biti longitudinalna ili po principu mukoznog grafta. Incizija na HCH je uzdužna, dužine od 2 do 2,5 cm (neki autori preporučuju i poprečnu holedohotomiju) (Slike 36, 37 , 38 i 39).



Slika 37. Zadnji tip lateralno-lateralne HAD

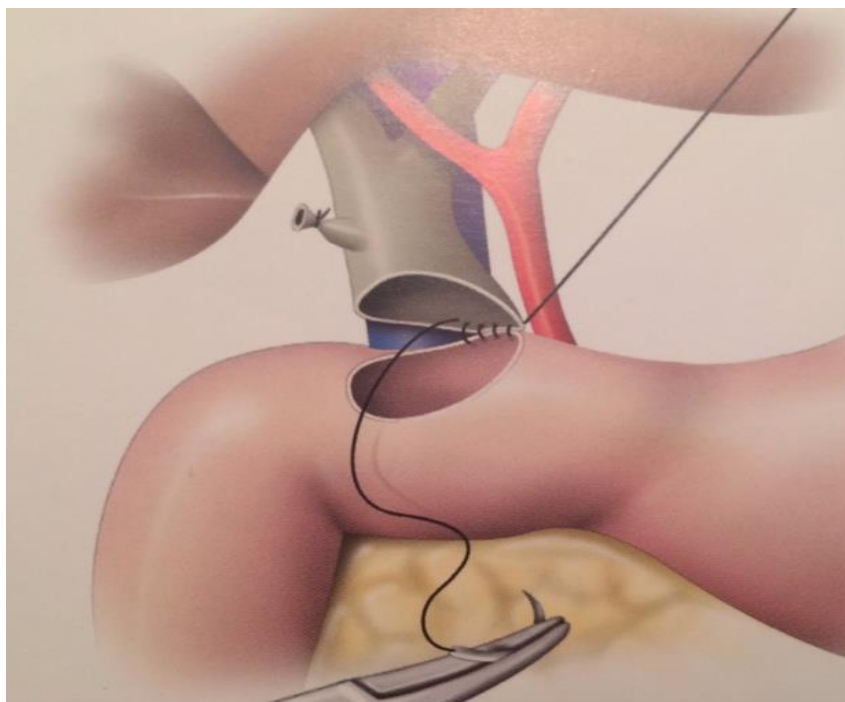


Slika 38. Kreiranje prednjeg zida latero.lateralne HDA



Slika 39: Definitivni izgled HDA

Ukoliko se izvodi T-L anastomoza (Slika 40), disekcija HCH mora biti opsežnija, nakon čega se pristupa njegovom presecanju iznad mesta opstrukcije. Distalni kraj se pažljivo podvezuje, ligaturom ili suturom, u cilju izbegavanja hronične fistule, koja može nastati refluksom pankraesnih sokova, ukoliko postoji prepreka na ampularnoj regiji. Proksimalni kraj se oslobodja u dužini najmanje 5mm, pri čemu ne treba insistirati na disekciji, zbog potrebne vaskularizacije. Nakon formiranja duodenotomije, pristupa se kreiranju anastomoze, pojedinačnim (najčešće) ili produžnim šavovima [13,77,37,84].



Slika 40. Termino-lateralna HDA

NAUČNA HIPOTEZA

Benigne bilijarne opstrukcije (BBO) su veoma česte u bilijarnoj patologiji i bezuslovno zahtevaju neki vid korekcije (endoskopske ili hirurške). Najčešće se primenjuju tzv. indirektne operacije (BDA – biliodigestivne anastomoze), sa ili bez eliminacije patološkog supstrata. Izbor BDA zavisi od operativnog nalaza, opšteg stanja bolesnika, očekivanih rezultata i stava hirurga.

Naša pretpostavka, bazirana na podacima iz literature i ličnim i kolektivnim iskustvima, kvalifikuje HDA (holedohoduodenalna anastomoza), kao moguću operaciju u zbrinjavanju BBO.

Na osnovu navedenog postavili smo sledeću naučnu hipotezu:

- HDA je relativno jednostavna i bezbedna alternative za zbrinjavanje određenih oblika BBO;
- Neposredne postoperativne komplikacije HDA su retke;
- Udaljeni rezultati HDA u lečenju BBO su zadovoljavajući, u odnosu na kompetentnost anastomoze;
- Nakon kreiranja HDA, postoji značajan procenat duodeno-bilijarnog refluksa, ali koji je praćen izvesnim procentom pojave holangitisa;
- U slučajevima izvodjenja “side to side” ili L-L HDA, postoji “sump” sindrom u određenom procentu;
- Nakon HDA se može javiti bilio-duodenogastrični refluks sa mogućim metaplazijama želudačne sluznice, u manjem stepenu.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Osnovni ciljevi istraživanja su:

- Definisati stepen opsežnosti hirurškog zahvata

U odnosu na patološki supstrat, kompleksnost i dužinu trajanja operativnog zahvata, gubitak krvi i opšti operativni rizik, uz utvrđivanje neophodnih detalja za tehničku primenu HDA (dijametar HCH, širina anastomoze, šavni materijal, hirurška tehnika).

- Proceniti efikasnost HDA

Određivanjem težine eventualno prisutne holestaze, kao i brzinu njenog zbrinjavanja, odnosno povlačenja, a na osnovu praćenja odgovarajućih laboratorijskih parametara, kao i parametara morfološke dijagnostike (UZ, MRCP, gastroduodenoskopija, HIDA scintigrafija).

- Proceniti sigurnost HDA

Registrowanjem i analiziranjem mogućih komplikacija (intraoperativni incidenti, postoperativni morbiditet i mortalitet).

- Proceniti kompetentnost (prolaznost) HDA u neposrednom i udaljenom postoperativnom toku

Putem kliničke slike, laboratorije, UZ, HIDA scintigrafije.

- Eventualno utvrditi stepen duodeno-bilijarnog refleksa nakon HDA

UZ, HIDA scintigrafijom.

- Identifikovati moguće postojanje holangitisa i "sump" sindromma

- Utvrditi prisustvo i moguće negativne efekte bilio-duodeno-gastričnog refleksa

Metaplazija sluzokože želuca (endoskopska biopsija antralne i eventualno, mukoze korpusa želuca).

MATERIJAL I METODE

U ovoj studiji analizirani su parametri kod 100 pacijenata, koji su podeljeni u dve grupe: retrospektivnu i prospektivnu.

U retrospektivnom delu analizirano je 50 bolesnika, operisanih zbog benigne bilijarne opstrukcije i kod kojih je izvedena bilio-digestivna anastomoza, po tipu holedohoduodeno anastomoze (HDA), na Klinici za opštu hirurgiju u periodu od 2005. do 2008. godine. Pacijenti su operisani od strane 7 hirurga KC Niš, specijalista opšte hirurgije.

Kod svih 50 pacijenta su uvodom iz istorija bolesti analizirani preoperativni klinički simptomi, preoperativni UZ i biohemijski paramteri, kao i rani postoperativni biohemijski parametri holestaze.

Pacijenti retrospektivne grupe su podeljeni u tri grupe na osnovu indikacija zbog koji je uradjena HDA: sa hepatiko-holedoho litijazom (HCHL), sa benignim bilijarnim stenozama (BBS) i sa hroničnim pankreatitom (HP). Utvrđivana je eventualna veza između izbora indikacije za HDA i postoperativnog toka.

Od 50 pacijenata retrospektivne grupe, 41 je kontrolisano nakon petogodišnjeg perioda, odnosno 5 do 8 godina nakon kreiranja HDA (9 pacijenata je izgubljeno iz vida/umrlo). Kod svih 41 pacijenata su odradjena biohemijske analize i UZ abdomena, kod 14 pacijenata i HIDA scintigrafija, a kod 5 pacijenata (u zavisnosti od simptoma) i gastro-duodenoskopija sa biopsijama antralne mukoze.

Analizirani su sledeći podaci, preoperativno, neposredno postoperativno i nakon petogodišnjeg perioda:

Preoperativni anamnestički podaci :

Uvidom u istorije bolesti (anamneza), sakupljani su i analizirani podaci o preoperativno prisutnim simptomima, kao što su bol (bilijarna kolika), ikterus, temperatura. Podaci su interpretirani u okviru ostalih ispitivanja žučnih puteva (laboratorijskih i morgoloških), kao prateći simptomi holecistita, holangita i bilijarne opstrukcije.

Preoperativni i postoperativni laboratorijski nalazi specifični za holestazu :

Analizirana je dinamika laboratorijskih parametara holestaze operisanih pacijenata: bilirubin, ALP, GGT, AST, ALT i LDH. Uvodom u istorije bolesti, beležene su njihove preoperativne, a zatim i postoperativne vrednosti tokom prvih 30 dana.

Nakon petogodišnjeg perioda svih šest parametra je ponovo analizirano, a dobijeni podaci su poredjeni sa prethodnim, u cilju ispitivanja efikasnosti i kompetentosti anastomoze, kako u ranom tako i udaljenom postoperativnom toku. Sve laboratorijske analize vršene su u Centralnoj laboratoriji KC Niš.

Preoperativni i postoperativni ultrazvučni nalazi :

Uvidom u istorije bolesti, utvrđeno je da su svi pacijenti preoperativno imali ultrazvučno ispitivanje, kao osnovnu preoperativnu dijagnostičku morfološku metodu. Zabeležen je preoperativno izmeren dijametar glavnog žučnog voda (GŽV) kod svih 50 pacijenta.

Tokom kontrola nakon petogodišnjeg perioda od formiranja HDA, praćenim pacijentima, ponovo je meren dijametar HCH i eventualno prisustvo nekog patološkog supstrata, kao posledica i/ili u vezi sa prethodnom operacijom (rezidualna ili recidivantna kalkuloza, “sump” sindrom, eventualno prisustvo vazduha u žučnim vodovima (aerobilija), kao indirektni dokaz duodeno-gastričnog refluksa).

Ultrazvučno mereni dijametri GŽV, preoperativno i nakon petogodišnjeg perioda, su analizirani i upoređivani, u cilju utrdjivanja dugoročne uspešnosti HDA i njene kompetentnosti, kao i u cilju detekcije eventualnih komplikacija.

Sva ultrazvučna ispitivanja, izvedena su na Institutu za radiologiju KC Niš.

Postoperativni morbiditet i mortalitet:

Uvodom u istorije bolesti, beležene su i analizirane rane postoperativne komplikacije (prvih 30 dana nakon operacije) kako specifične, vezane za anastomozu, tako i nespecifične, odnosno komplikacije uzrokovane prisutnim komorbiditetom ili samom operacijom, bez direktne veze sa HDA.

Nakon petogodišnjeg perioda, analizirane su dugoročne specifične komplikacije, kao posledice hirurške intervencije, tj kreirane HDA.

Prospektivna grupa bolesnika obuhvatala je analizu parametara 50 bolesnika operisanih zbog BBO, primenom HDA, od 1.6. 2008 godine, pa dalje, do potrebnog broja.

Kod pacijenta prospektivne grupe, analizirani su određeni parametri preoperativno, intraoperativno, kao i kroz rani postoperativni period, odnosno prvih 30 dana nakon operacije. Kod ovih bolesnika su praćeni sledeći parametri:

Preoperativni anamnestički podaci :

Analizirani su bol (bilijarna kolika), ikterus, temperatura, u okviru ostalih ispitivanja žučnih puteva (laboratorijskih i morgoloških) kao prateći simptomi holecistita, holangita i bilijarne opstrukcije.

Parametri opšteg operativnog rizika i hirurško-tehnički parametri:

Nakon postavljanja indikacija za hiruršku intervenciju i ogovarajuće preoperativne pripreme, sa posebnim akcentom na koagulacioni status pacijenata i prevenciju krvarenja (ikterični pacijenti, starije životne dobi, sa prisutnim komorbiditetom), svim pacijentima je uradjena HDA. Definitivna odluka o vrsti operacije i kreiranju biliodigestivne anastomoze, donošena je intraoperativno, nakon eksploracije.

Na Klinici za opštu hirurgiju u Nišu, sve pacijente prospektivne grupe operisalo je 4 hirurga, primenom iste operativne tehike, korešćenjem istog šavnog materijala.

Pri formiranju HDA, korišćena je sledeća operativna tehnika:

Kod najvećeg broja bolesnika je uz anastomozu, izvedena je holecistektomija (hronični holecistitis, akutni holecistitis, empijem itd), koja je u izvesnoj meri komplikovala procenu izvodljivosti i kvaliteta HDA.

Nakon holecistektomije, identifikacije i eksploracije HCH (po otvaranju periotenuma hepato-duodenalnog ligamenta-palpacijom, transcistično, sa ili bez IOH), pristupa se holodehotomiji. Po postavljanju bočnih šavova, radi prevencije povreda zadnjeg zida HCH, uradi se uzdužna incizija prednjeg zida žučnog voda skalpelom, u dužini od 25 do 30mm. Zbog kasnijeg kreriranja anastomoze bez tenzije, kao i zbog lakše eksploracije distalnog holedoha i papilarne regije, uzdužna incizija se radi u donjoj trećini žučnog voda, supraduodenalno, distalno od uliva cističnog kanala u ductus choledochus. Od ovog pravila se odstupa jedino u slučaju, kada zbog patološkog procesa (lezije HCH, priraslice, fistule) moramo inciziju uraditi proksimalnije. Nakon toga se pristupa ekploraciji žučnih vodova

(manuelna, instrumentalna i/ili radiološka) u cilju identifikacije uzroka mehaničke opstrukcije i eventualne ekstarckije kamenaca ili drugog patološkog sadržaja.

Nakon toga se pristupa Kocher-ovom manevru, odnosno mobilizaciji duodenuma i glave pankreasa. Ova etapa je potrebna i obavezana, ne samo zbog kreiranja anastomoze bez tenzije, već i zbog adekvatne eksploracije glave pankreasa i papilarne regije. Po mobilizaciji se određuje mesto incizije postbulbarnog duodenuma, nabliže inciziji na holedohu, njegovom trakcijom ka hepatoduodenalnom ligamentu. Elektrokauterom se napravi longitudinalna incizija u dužini oko 10mm do 15mm ili duodenotomija po principu mukoznog grafta. Nakon toga se pristupa kreiranju holedohoduodeno anastomoze.

Ukoliko intraoperativni nalaz to diktira (inflamatorne stenozе, fistule, lezije HCH), uradi se potrebna resekcija dela HCH, kada se, nakon podvezivanja distalnog kraja holedoha, uradi T-L HDA.

Na Klinici za opštu hirurgiju u Nišu, primenjuje se tehnika pojedinačnog šava, kako je i uradjeno kod svih 50 pacijenata prospektivne gupe (većinom resorptivnim koncima Vicryl 3.0 ili 4.0). Formira se prvo zadnji zid anastomoze, spajanjem donje polovine holedohotomije i posterijornog dela duodenalne incizije, a zatim prednji zid, spajanjem gornje polovine holedohotomije i anteriornog dela duodenotomije, s čim je završeno kreiranje ove “diamond shape” ili triangularne anastomoze.

Beležena je dužina trajanja operativnog zahvata u celini, kod svih pacijenata prospektivne grupe, od početka endo-trahealne anestezije do momenta budjenja pacijenta.

Takodje je beležena dužina formiranja same HDA, od momenta kada je izvršena sva priprema za njeno kreiranje (nakon holecistektomije, disekcije HCH i holedodotomije, eksploracije žučnog voda, eventualane IOH, zatim oslobadjanja duodenuma i odredjivanja mesta duodenotomije).

Nakon toga je utvrđjena prosečna dužina trajanja ove operacije, kao i prosečno vreme koje je potrebno za formiranje same HDA.

Intraoperativno je beležen ukupan gubitak krvi (merenjem količine aspirirane krvi i merenjem upotrebljenih gaza, pre i posle upotrebe), nakon čega je određen prosečan gubitak krvi cele prospektivne grupe.

Nakon formiranja anastomoze, merena je širina formirane anastomoze, merenjem njenog prednjeg zida, od prvog do zadnjeg ugaonog šava (pomoću sterilnih konaca), u cilju utvrđivanja medjusobne uslovljenosti dijametra žučnog voda i same anastomoze.

Parametri neposredne efikasnosti HDA:

Nakon hirurške intervencije, tokom prvih 30 dana posmatran je klinički aspekt pacijenta, dekoloracija kože, opšte stanje pacijenta, prisustvo subjektivnih tegoba.

Kako preoperativno tako i postoperativno određivani su laboratorijski parametri holestaze, i beleženo kretanje njihovih vrednosti 1., 3., 7., 30. postoperativnog dana. Upoređivanjem prosečnih preoperativnih vrednosti, sa prosečnim postoperativnim vrednostima, kao i određivanjem regresije holestaze i merenjem njene brzine, procenjavana je efikasnost anastomoze.

UZ je radjen preoperativno, a zatim 7. i 30. postoperativnog dana: meren je dijametar HCH pre i nakon intervencije, a dobijne vrednosti upoređivane, u cilju procene efikosnosti i brzine HDA, u rešavanju holestaze.

Takodje su UZ detektovane eventualne postoperativne komplikacije, vezane za kreiranje HDA, radi procene njene sigurnosti u neposrednom postoperativnom toku.

Parametri sigurnosti HDA:

Postoperativno su registrovane komplikacije, kako specifične vezane za HDA, tako i nespecifične, odnosno komplikacije uzrokovane prisutnim komorbiditetom ili samom operacijom, bez direktne veze sa HDA. Odredjen je ukupan postoperativni morbiditet i mortalitet.

Funkcionalna procena jetre i žučnih puteva-Hepatobilijarna scintigrafija

○ *Ispitanici*

Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA je urađena radi procene funkcije jetre i bilijarnog sistema kod 33 ispitanika nakon operacije i formiranja HDA. Ispitivanja su vršena kod 19 pacijenta prospektivne grupe (u ranom postoperativnom periodu-RPG) i kod 14 pacijenata retrospektivne grupe (u kasnom postoperativnom periodu-KPG).

○ *Radioizotopske metode*

Radioizotopska funkcionalna ispitivanja su urađena u Centru za nuklearnu medicinu, Klinički centar Nišu, i to izvođenjem hepatobilijarne scintigrafije sa ^{99m}Tc - etil-heksa-iminodisirćetnom kiseline (^{99m}Tc -EHIDA, INN Vinča, Srbija).

Funkcionalno ispitivanje jetre i žučnih puteva je rađeno nakon intravenske aplikacije ^{99m}Tc -EHIDA i to u dozi od 50-200 MBq, odnosno 100-400 MBq kod pacijenta sa bilirubinemijom. Pacijentima je savetovano da ne uzimaju hranu, najmanje 4h sata pre snimanja.

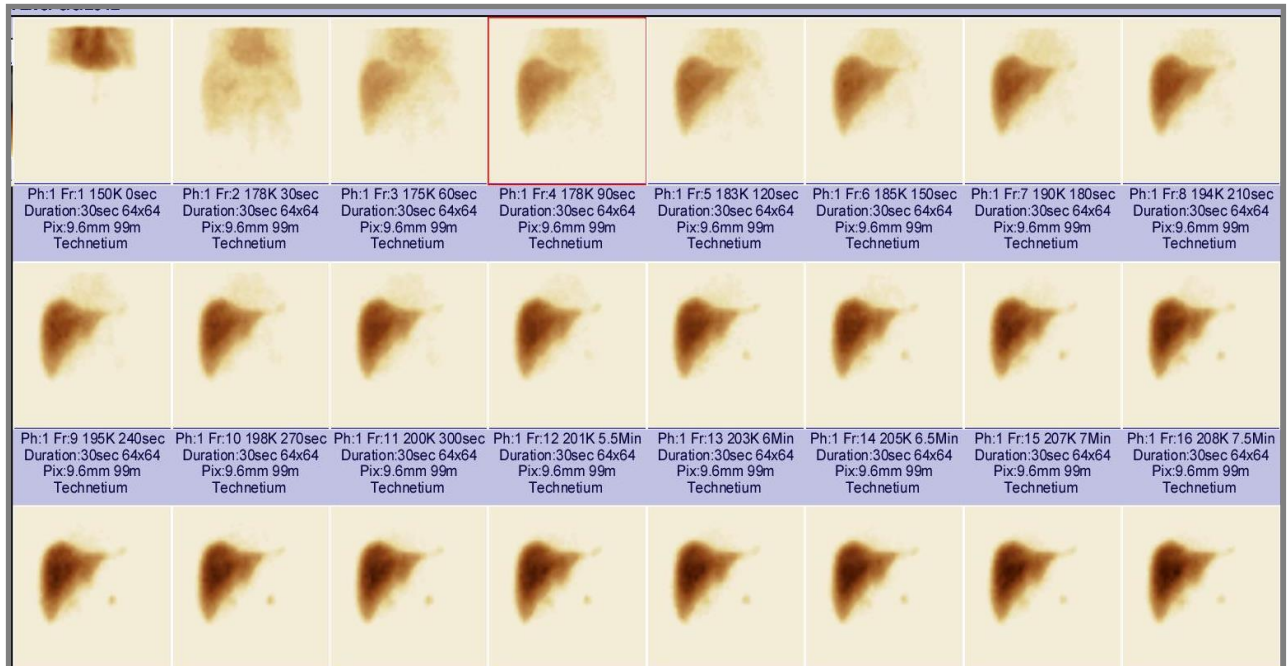
Hepatobilijarna scintigrafija je rađena u dinamskom i statičkom modalitetu, na gama kameri "E.CAM" Siemens. Rađena je planarna scintigrafija u anteriornoj projekciji kod pacijenta postavljenog u ležeći položaj. Vidno polje je obuhvatalo srce i jetru, kao i operativnu regiju. Studija je bila u trajanju od 45 min.

Statički scintigrami su rađeni nakon dinamske scintigrafije u slučajevima kada je trebalo pojasniti anatomske odnose u abdomenu. Dodatno su anteriorni statički scintigrami, rađeni nakon 1h i nakon 24h, u slučajevima kada nije vizualizovana crevna aktivnost.

Obrada dobijenih podataka je rađena na kompjuteru "E.SOFT" Siemens primenom komercijalnih softverskih paketa. Analiza dobijenih podataka je bila kvalitativna i semikvantitativna.

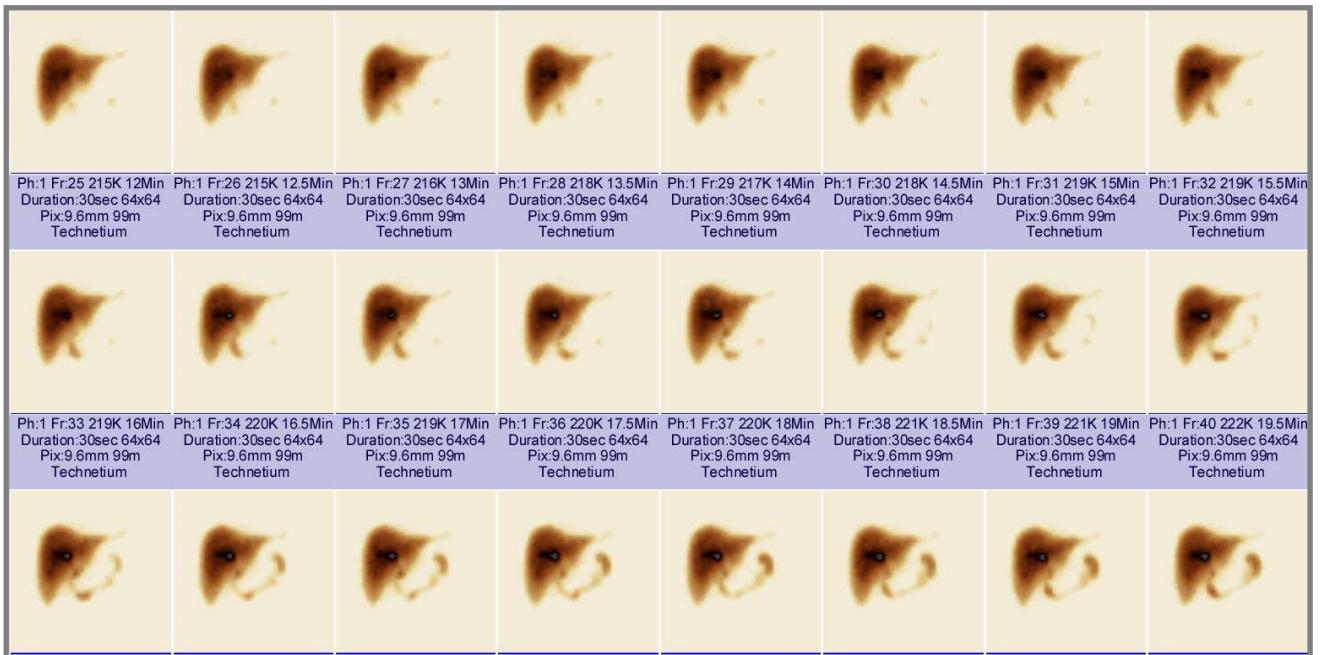
- *Kvalitativna analiza scintigrama*

Kvalitativno su analizirani: položaj, oblik i veličina jetre, distribucija radioobeleživača, vizualizacija i promene na intrahepatičnim i ekstrahepatičnim žučnim putevima i pojava crevne aktivnosti.



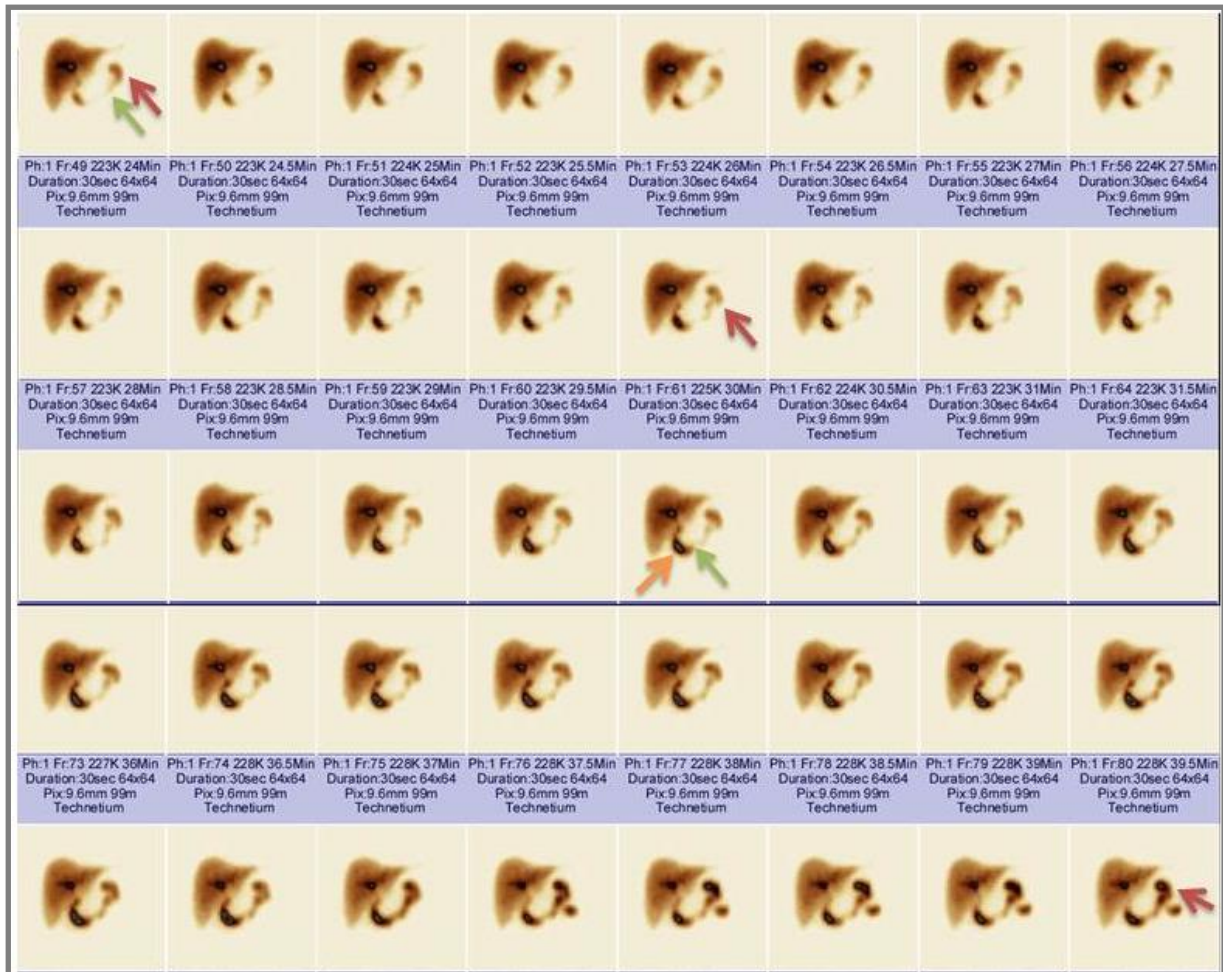
Slika 41. Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA (parenhimska i početak ekskretorne faze) kod ispitanika 30 dana nakon hirurške intervencije- holecistektomije i HDA, zbog holecistitijaze i ikterusa.

Na Slici 41 i 42 je prikazan nalaz hepatobilijarne scintigrafije sa ^{99m}Tc -EHIDA. Na scintigramu je prikazana jetra urednog oblika, položaja i veličine, ravnomerne distribucije radioobeleživača u fazi brzog preuzimanja radiofarmaka tokom prva 4 min (Slika 41). Nakon 4 min počinje vizualizacija intrahepatičnih žučnih puteva, levog i desnog lobusa jetre, dok se početak ekstrahepatičnog dela bilijarnog stabla pojavljuje u 7 min (Slika 41 i 42). Duktus holedokus se prikazuje celom dužinom do operative anastomoze sa duodenumom u 16 min (Slika 40), a zatim se vizualizuje i crevna aktivnost.



Slika 42. Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA (ekskretorna faza) kod ispitanika 30 dana nakon hirurške intervencije-holecistektomije i HDA, zbog holecistitijaze i ikterusa (prikazan na Slici 41). Uredan prikaz ekstrahepatičnih žučnih puteva i duktusa holedokusa celom dužinom do anastomoze. Početak vizualizacije crevne aktivnosti.

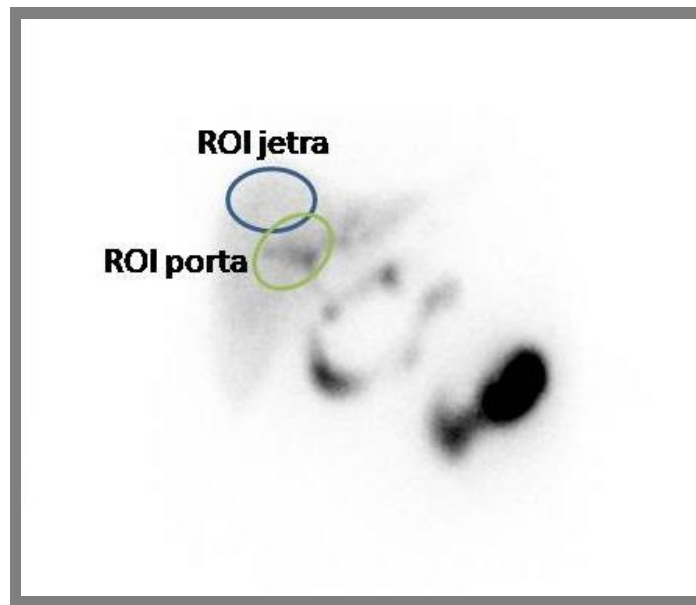
Vizuelno je na sekvencijalnim scinitigramima kao i u “*cine mode*” modalitetu vršena procena pojave duodeno-gastričnog refluksa (DGR) (Slika 43). Vizuelno je analizirano vreme pojavljivanja i trajanje DGR. Prisustvo entero-gastričnog refluksa je ocenjivano u odnosu na porast aktivnosti detektovane u želucu ili jednjaku tokom studije, na osnovu čega je DGR gradiran kao lakši, srednje težak i težak.



Slika 43. Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA (ekskretorna faza) kod ispitanika 30 dana nakon hirurške intervencije-olecistektomije i HDA, zbog holelitijaze i ikterusa (prikazan na Slici 39). Pristutna je laka dilatacija duktus holedokusa (narandžasta strelica) proksimalno od anastomoze se duodenumom (zelena strelica). Vizualizuje se duodenogastrični refluks (crvena strelica.)

○ *Semikvantativna analiza scintigrama jetre i žučnih puteva*

Iz regiona od interesa (ROI) jetre i žučnih puteva su generisane krive aktivnosti u funkciji vremena iz kojih se analiziraju parametri funkcije jetre i žučnih puteva. Način obeležavanja ROI je prikazan na Slici 44. Region jetre je obeležavan u desnom režnju proksimalno i to tako da se izbegnu veći žučni putevi. Region porte, predstavlja mesto prelaska intra u ekstrahepatične žučne vodove.



Slika 44. Način obeležavanja regiona od interesa nad jetrom, portom hepatis i duodeno-gastričnim regionom.

Iz ocrtanih regiona su generisane krive aktivnosti u funkciji vremena, (korigovane za osnovnu aktivnost) iz kojih su određivani semikvantitativni pokazatelji funkcije jetre: vreme dostizanja maksimalne aktivnosti- T_{max} (min), vreme polueliminacije- $T/2$ (min) i rezidualna aktivnost- R (%) radiofarmaka.

Normalnim vrednostima za 45 minutnu studiju su smatrane vrednosti:

T_{max} -10 min,

$T/2$ 30 min,

R -50%.

Iz krive aktivnosti regiona porte hepatis su određivani parametri za 45 minutnu studiju: vreme dostizanja maksimalne aktivnosti- T_{pmax} (min), vreme polueliminacije - $T_p/2$ i rezidualna retencija R_p (%).

Normalnim vrednostima su smatrane vrednosti:

T_{pmax} -20 min,

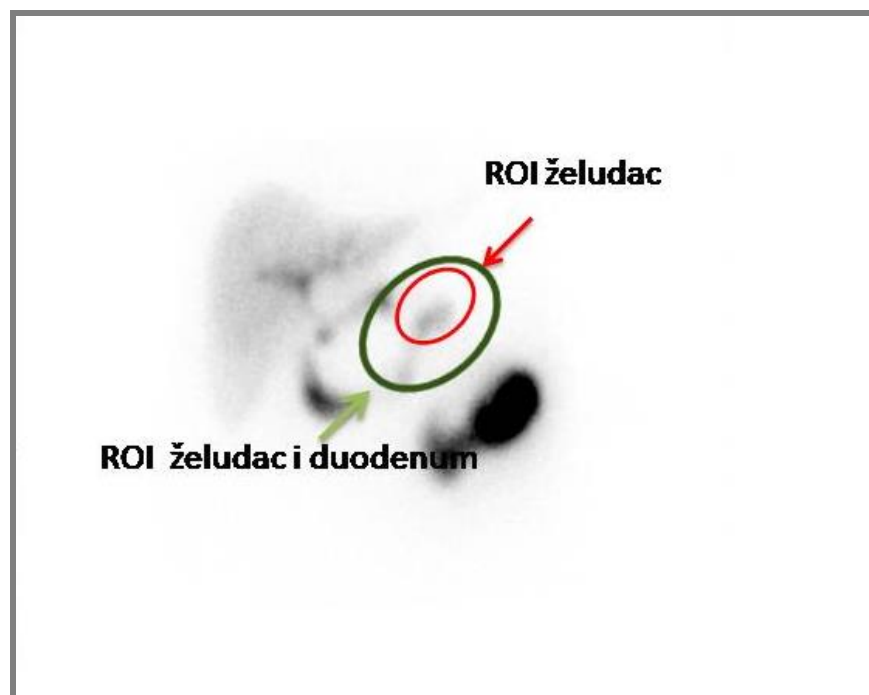
$T_p/2$ 30 min,

R_p -50%.

Rezidualna aktivnost nad jetrom i portom hepatis, izračunavana je kao odnos impulsa na kraju studije sa maksimalnom aktivnošću i izražavana je u procentima.

- *Detekcija duodenogastričnog refluksa*

Prisustvo duodenogastričnog refluksa (DGR) je procenjivano vizuelno, kao porast aktivnosti proksimalno od bilijarno-enterične anastomoze u region želuca. Semikvantitativnom analizom je određivano vreme pojave DGR, kao i procenat refluktujućeg bilijarnog sadržaja u želudac. Obeležavanje regiona od interesa za semikvantitativnu analizu DGR, je prikazano na Slici 45. Vreme pojave DGR, je očitavano na krivi aktivnosti iz regiona želuca i duodenuma, kao vreme pojave naglog skoka aktivnosti. Veličina refluksa je određivana kao frakcija aktivnosti detektovane u želucu, u odnosu na aktivnost u region želuca i duodenuma.



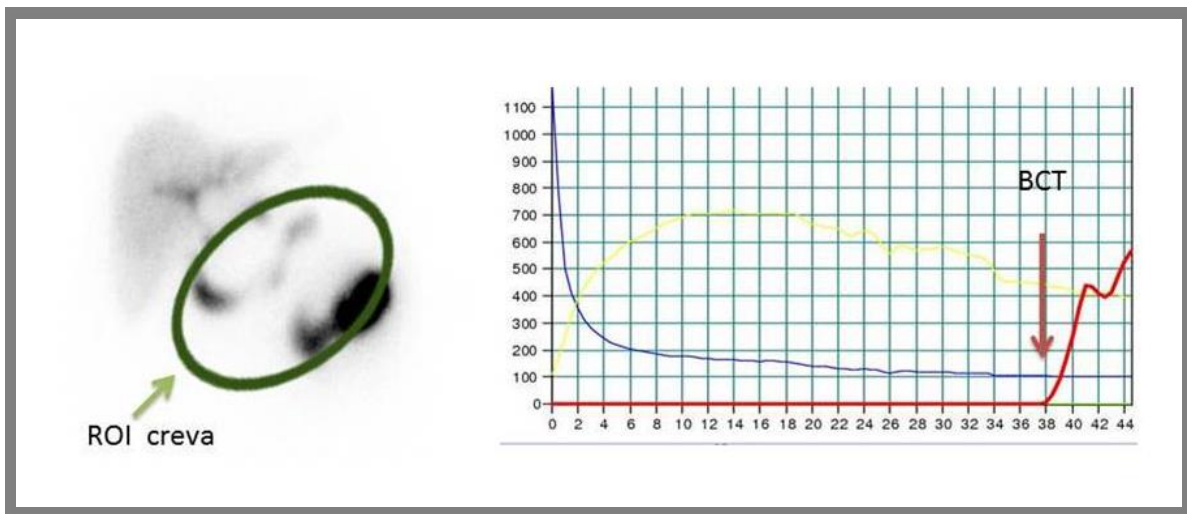
Slika 45. Obeležavanje regiona od interesa želuca i duodenuma.

- *Određivanje bilijarno-crevnog tranzita*

Detekcija bilijarno-crevnog tranzita (BCT) tj. pojava i vreme pojave aktivnosti u crevima je vršena vizuelno i semikvantitativno. Procena pojave aktivnosti u crevima je bila detektovana tokom hepatobilijarne scintigrafije u prvih 45 min, na statičkom scintigramu nakon 1h ili ukoliko do tada nije detektovana aktivnost u crevima, na scintigramu abdomena nakon 24h.

Semikvantitativno je pojava crevne aktivnosti registrovana iz krive aktivnosti u funkciji vremena dobijene iz regiona creva, kao vreme pojave naglog porasta aktivnosti na krivi. Obeležavanje ROI creva i kriva crevne aktivnosti su prikazani na Slici 46. Vreme pojave crevne aktivnosti je izražavano u minutima od aplikovanja radiofarmaka.

Normalnim su smatrane vrednosti do 30 min. Odsustvo vizualizacije crevne aktivnosti nakon 24h od aplikovanja radiofarmaka se smatralo bilijarnom opstrukcijom.



Slika 46. Obeležavanje regiona od interesa creva sa dobijenom krivom aktivnosti u funkciji vremena bilijarno-crevnog tranzita (BCT).

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Prikupljeni podaci su verifikovani od strane autora, kodirani i uneti u posebno formiranu bazu podataka. Statistička obrada vršena je u programskom paketu SPSS 16.0. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina, standardna devijacija (SD), medijana, interkvartilana razlika.

Normalnost distribucije individualnih vrednosti ispitivana je Shapiro-Wilkovim testom. Radi upoređivanja vrednosti ispitivanog obeležja između uzoraka korišćen je t-test kod normalne distribucije ili Mann-Whitnijev U test ako normalna distribucija nije zadovoljena. Za testiranje statističke značajnosti razlika apsolutnih frekvenija među uzorcima korišćen je χ^2 test i Fisherov test egzaktne verovatnoće. Za poređenje aritmetičkih sredina tri i više uzoraka korišćena je analiza varijanse (ANOVA), a kao post hoc analiza Tuckey test ukoliko je distribucija podataka normalna. Ukoliko nije zadovoljena normalnost distribucije korišćen je Kruskal-Wallis-ov test. Wilcoxonov test je korišćen kod poređenja vrednosti u dva različita vremenska trenutka, a Friedman-ov test je korišćen kod tri i više ponovljenih merenja. Za utvrđivanje međupovezanosti među parametrima zapaljenja određivan je koeficijent proste linearne korelacije (r). Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha=0.05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p < 0.05$.

Statistička obrada podataka dobijenih HIDA scintigrafijom, rađena je u programu IBM SPSS version 20 for Windows. Korišćena je deskriptivna statistika. Učestalost je testirana primenom Pearsonovog X^2 testa i Fisherovog egzaktnog testa učestalosti za male uzorke. Testiranje razlike srednjih vrednosti je rađeno primenom ANOVA analize varijanse uz primenu Bonferonni testa za višestruke komparacije srednjih vrednosti. Značajnom je smatrana razlika ukoliko je $p < 0,05$.

REZULTATI

RETROSPEKTIVNA GRUPA

Retrospektivna grupa broji 50 bolesnika operisanih postupkom holedohoduodenalne anstomoze (HDA) zbog različitih benignih bolesti bilio-pankreasnog sistema koje dovode do jačeg ili manjeg stepena mehaničke bilijarne opstrukcije.

Svi pacijenti su operisani u periodu od januara 2005. do kraja 2008. godine, a analizirani podaci su dobijeni uvidom u istorije bolesti pacijenata, kao i odgovarajući parametri, 5 do 8 godina nakon izvedene operacije.

1. Preoperativni period

1.1. Demografske karakteristike pacijenata prećenih retrospektivno

U istraživanje je uključeno 20 muških (40,00%) i 30 ženskih pacijenata (60,00%).

Prosečna starost u ispitivanoj grupi bila je $64,30 \pm 8,96$ godina (Min 42, Max 79 godina).

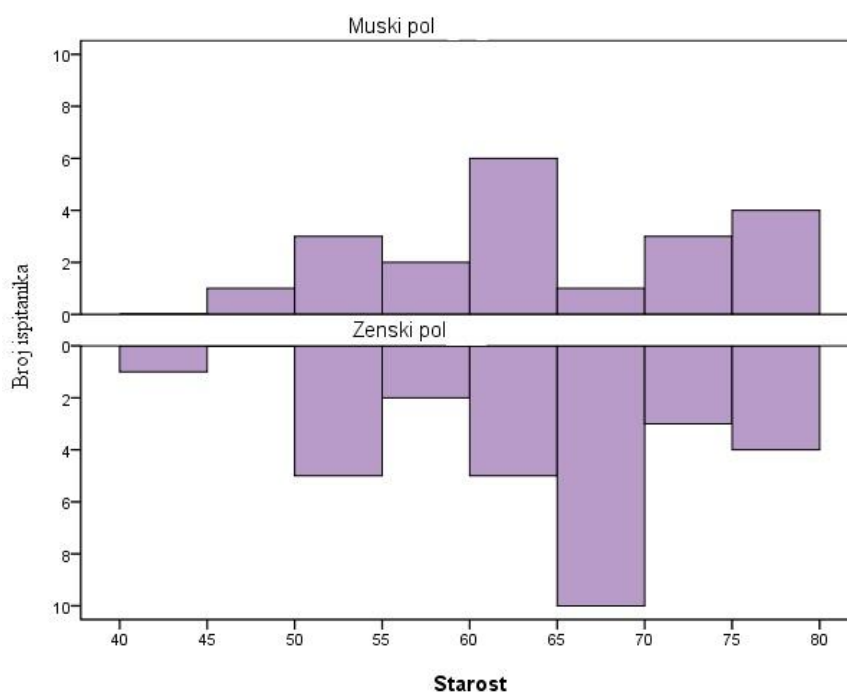
Pacijenti muškog pola bili su nešto mlađi ($63,85 \pm 9,18$) u odnosu na pacijente ženskog pola ($64,60 \pm 8,95$), ali nije utvrđena statistički značajna razlika ($t=0,286$, $p=0,776$).

Tabela 1. Starostna struktura u ispitivanoj grupi i prema polu

Starost (godine)	Ukupno		Muškarci		Žene	
	n	%	n	%	n	%
41-50	2	4,00	1	5,00	1	3,33
51-60	14	28,00	7	35,00	7	23,33
61-70	19	38,00	5	25,00	14	46,67
71-80	15	30,00	7	35,00	8	26,67
Ukupno	50	100,00	20	100,00	30	100,00

Najveći broj pacijenata u ispitivanoj populaciji bio je starosti 61-70 godina (Tabela1).

Kod muškog pola najveći broj pacijenata bio je starosti 51-60 godina i 71-80 godina, a kod žena najveći broj pacijenata bio je starosti 61-70 godina (Grafikon 1).



Grafikon1. Histogram starosti u odnosu na pol

1.2. Kliničke karakteristike u ispitivanoj populaciji

Uvidom u istorije bolesti, utvrđeno je da je kod većine pacijenta preoperativnom kliničkom slikom dominirao *ikterus*, (44 pacijenata,) udružen sa *bolovima* u gornjim partijama trbuha (35 pacijenata,).

Kod 22 pacijenta ostali simptomi su bili praćeni *mučninom*, dok je kod njih 21 bila prisutna i *temperatura*.

Kod 12 bolesnika retrospektivne grupe je verifikovan klasični *Charcot – ov trijas* (bol, ikterus, temperatura), koji svedoči o postojanju holangitisa, mada postoje i ostali oblici holangitisa, bez ovog klasičnog trijasa.

Asimptomatskih pacijenta nije bilo u ovoj grupi (Tabela 2).

Tabela 2. Klinički simptomi i znaci pre operacije

Preoperativni klinički simptomi	Br. pacijenta	%
Ikterus	44	88,00%
Bol	35	70,00%
Temperatura/drhtavica	21	42,00%
Mučnina/povraćanje	22	44,00%
Charcot-ov trijas	12	24,00%
Asimptomatski	0	0,00%

1.3. Preoperativni laboratorijski nalazi

Na osnovi podataka dobijenih iz istorije bolesti utvrđno je da je većina operisanih pacijenata, preoperativno imala izražene laboratorijske parametre holestaze, uz manje ili više prisutan biloški inflamatorni sindrom.

Samo kod 6 pacijenata (12,00%), kod kojih klinički nije bila prisutna žuta prebojenost kože, vrednosti ukupnog bilirubina u serumu su bile neznatno povišene ili normalne, praćene povišenim vrednostima drugih laboratorijskih parametara holestaze (alkalna fosfataza i gama GT).

Kod jednog (2%) od anikteričnih pacijenta, radilo se o hroničnom pankreatitu, gde je izvođenje bilio-digestivne anastomoze, bilo indikovano uvećanom glavom pankreasa, sa početnom dilatacijom GŽV.

Kod 2 anikterična pacijenta (4,00%) je intraoperativno pronađena holecisto-holedohalna fistula i holecisto-količna fistula, uz istovremeno prisustvo litijaze GŽV. Kod ostala 3 pacijenta bez kliničkih prisutnog ikterusa (6,00%) u momentu operativnog zahvata, intraoperativnom eksploracijom su utvrđeni kamenci u dilatiranim glavnim žučnim vodovima.

Kod ostala 44 pacijenta (88,00%) svi preoperativno određeni laboratorijski parametri holestaze (bilirubin, alkalna fosfataza, gama GT), bili su povišeni dva i više puta, u odnosu na referentne vrednosti (Tabela).

Prosečna vrednost bilirubina kod svih 50 pacijenata bila je $148,66 \pm 107,64$, najmanja vrednost bila je 23,00, a najveća vrednost 452,20.

Prosečna vrednost AST bila je $176,25 \pm 96,61$, najmanja vrednost bila je 42,10, a najveća vrednost 421,00.

Prosečna vrednost ALT bila je $176,04 \pm 98,83$, najmanja vrednost bila je 50,60, a najveća vrednost bila je 405,00.

Prosečna vrednost alkalne fosfataze bila je $379,95 \pm 83,94$, najmanja vrednost bila je 163,70, a najveća vrednost bila je 590,00.

Prosečna koncentracija GGT bila je $358,63 \pm 319,87$, najmanja vrednost bila je 69,10, a najveća vrednost bila je 1600,09.

Koncentracija LDH bila je $659,57 \pm 184,37$, najmanja vrednost bila je 251,30, a najveća vrednost bila je 1129,00.

Sve parametre holestaze karakteriše velika interindividualna varijabilnost (Tabela 3).

Tabela 3. Preoperativne vrednosti laboratorijskih parametara holestaze (n=50)

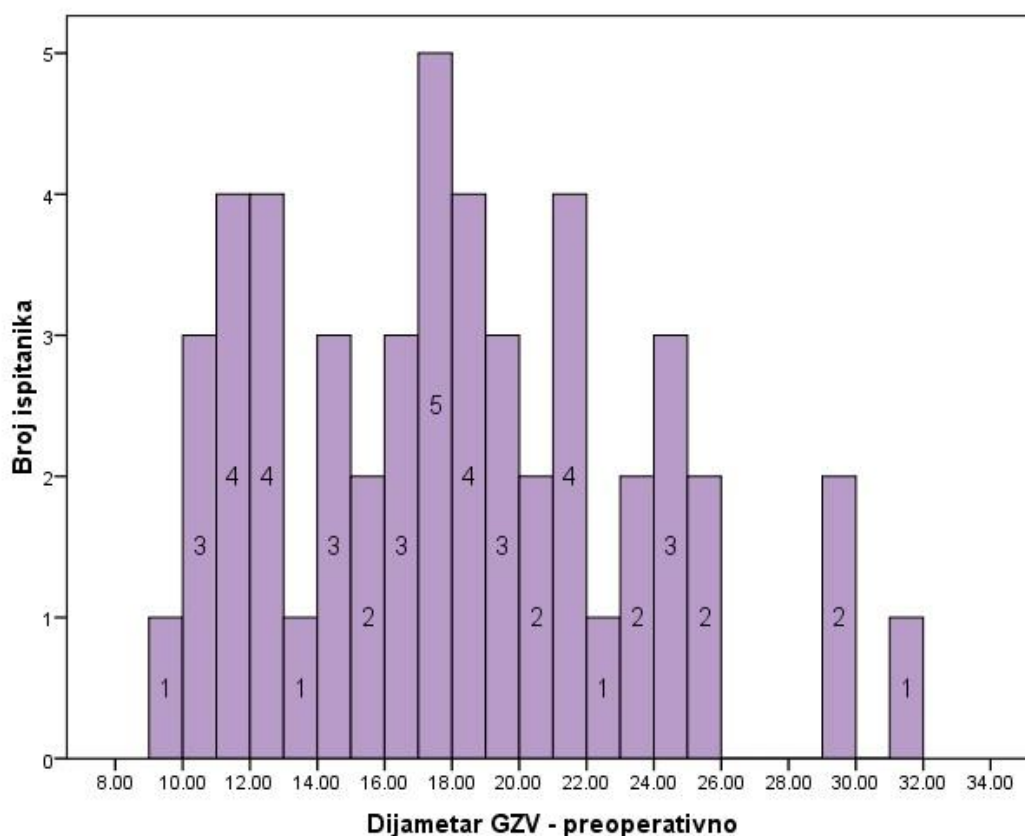
Parametri holestaze	AS	SD	Medijana	Min	Max
Bilirubin	148,66	107,64	105,50	23,00	452,20
AST	176,25	96,61	135,05	42,10	421,00
ALT	176,04	98,83	135,05	50,60	405,00
Alkalna fosfataza	379,95	83,94	391,25	163,70	590,00
Gama GT	358,63	319,87	198,15	69,10	1600,09
LDH	659,57	184,37	604,30	251,30	1129,00

1.4. Preoperativni ultrazvučni nalaz

Kod svih pacijenata retrospektivne gupre, preoperativno je kao osnovni dijagnostički metod, urađen ultrazvuk (UZ) abdomena.

Svi pacijenti retrospektivne grupe (100,00%) su imali ultrazvučno verifikovanu manju ili veću dilataciju glavnih žučnih vodova (više od 8 mm), uz klinički manifestan ikterus ili bez njega.

Prosečna širina GŽV retrospektivne grupe je iznosila $17,94 \pm 5,33$ mm (Min 9,5 mm, Max 31,0mm). Na grafikonu je prikazana distribucija vrednosti dijametra GŽV preoperativno (Grafikon 2).



Grafikon 2. Histogram vrednosti dijametra GŽV – preoperativno

1.5. Indikacije za izvođenje holedohoduodeno anastomoze (HDA)

Tabela 4. Tri grupe indikacija za izvođenje HDA

	Indikacije za HDA	Br	%
I	Hetikoholedoholitijaza (HCHL)	30	60,00%
II	Benigne stenozе hepatikoholedohusa i Vaterove papile	14	28,00%
III	Hronični fibrozni pancreatitis	6	12,00%

I Grupu čini 30 (60,00%) pacijenta sa HCHL.

Kod tri (3) pacijenta ove prve grupe registrovana je recidivantna kalkuloza (6, 8 i 11 godina nakon holecistektomije).

Jedan (1) pacijent ove grupe je imao rezidualnu (rest) kalkulozu, 7 meseci nakon laparoskopske holestektomije, kada je kalkuloza GŽV, nakon kliničke manifestacije bilijarne opstrukcije, potvrđena ERCP-om.

Kod ostalih 26 pacijenata ove grupe, (52,00%) radilo se o sekundarnoj kalkulozi GŽV, uglavnom udruženoj sa akutnim ili hroničnim kalkuloznim holecistitom.

Četiri (4) pacijenta sa sekundarnom HCHL su bila bez klinički manifestnog ikterusa, od čega jedan (1), sa verifikovanom holecisto-količnom fistulom.

Jedna (1) sekundarna HCHL je bila udružena sa hroničnim pankreatitom.

Kod jednog (1) pacijenta sa HCHL, intraoperativno je utvrđena stenoza HCH, a kod dva (2) uz HCHL je verifikovan i stenozantni papilitis.

Kod jednog (1) pacijenta je sekundarna kalkuloza GŽV bila praćena rekurentnim hroničnim holangitom.

Jedan pacijent (1) je pored sekundarne HCHL imao i holecisto-duodenalnu fistulu.

II Grupu čini 14 (28,00%) pacijenata sa benignom stenozom GŽV i Vaterove papile

Radi se o grupi pacijenata sa benignim strikturama hepatikoholedohusa i papile Vateri, kao osnovnim patološkim supstratom. Kod ovih pacijenata tokom intaroperativne eksploracije hepatikoholedohusa i papile, kamenci nisu nadjeni. Ekploracija HCH svih pacijenta ove grupe, radjena je većinom kroz holedohotomiju, uobičajenim metodama i tehnikama, a strikture su potvrđivane radiološki, intraoperativnom holangiografijom.

Ovoj grupi pripadaju dva (2) pacijenta sa Mirizzi II sindromom tj sa holecisto-holedohalnom fistulom, od kojih je jedan (1) peroperativno bio bez klinički manifestnog ikterusa.

Kod četiri (4) pacijenta je verifikovan tokom operacije Mirizzi I sindrom, odnosno stenoza HCH uzrokovana inflamatornim priraslicama kalkulozne žučne kese sa GŽV, uz laboratorijski holestatski sindrom, odnosno ikterus.

Četiri (4) pacijenta je operisano zbog hronične inflamacije kalkulozne žučne kese, praćene hroničnom stenozom Vaterove papile.

Kod dva (2) pacijenta je uradjena HDA, zbog ikterusa uzrokovanog rekurentnim holangitima uz stenozični papilitis, a nakon uradjene holecistektomije (nakon 8 i 13 godina).

Dva (2) pacijenta su reintervenirana zbog jatrogene stenoze HCH u njegovoj distalnoj polovini, nastale tokom laparoskopske holecistektomije: jedan pacijent 10 dana nakon potpunog klipsovanja i presecanja HCH, drugi 5 meseci nakon laparoskopske intervencije, tokom koje je doslo do lezije i stenoze HCH, neadekvatnim klipsovanjem bilio-vaskularnih elemenata.

III Grupu čini 6 (12,00%) pacijenata sa hroničnim fibroznim pankreatitom

Ovu grupu čine pacijenti kod kojih je mehanička obstrukcija i dilatacija žučnih vodova, uz manji ili veći holestatski sindrom, uslovljena hroničnim fibrozirajućim procesom glave pankreasa.

Samo jedan (1) pacijent preoperativno nije imao žuto prebojenu kožu i vidljive sluzokože. Kod njega je uradjena HDA zbog uvećane pankreasa, uz početnu dilataciju žučnih vodova.

Ostali pacijenti su bili ikterični, uz prateće simptome HP (bolovi pojasnog tipa, steatoreja, gubitak u težini).

Kod četiri (4) pacijenta sa HP utvrđen je etilizam kao etološki factor, kod ostala dva (2) HP je bio udružen sa hroničnom inflamiranom kalkuloznom žučnom kesom, kod jednog udruženo i sa znacima hroničnog holangita (Tabela 4).

Tabela 5. Demografske karakteristike u odnosu na indikacije za izvođenje HDA

Parametar		HCHL	BSHH	HFP	F/X ² *	p
Starost		64,67±9,92	64,21±7,46	62,67±8,14	0,121	0,886
Pol	Muški	12 (40,00%)	5 (35,70%)	3 (50,00%)	0,354	0,838
	Ženski	18 (60,00%)	9 (64,30%)	3 (50,00%)		

HCHL – pacijenti sa holecistolitijazom, BSHH – pacijenti sa benignom stenozom GŽV i Vaterove papile, HFP – hronični fibrozni pankreatitis, F- ANOVA (analiza varijanse), * X² – Hi kvadrat test

Pacijenti sa HCHL su bili najstariji, a pacijenti sa HFP su bili najmlađi, ali nije utvrđena statistički značajna razlika (p=0,886). Kod pacijenata sa HCHL i BSHH veća je zastupljenost pacijenata ženskog pola, a kod pacijenata sa HFP polna struktura je ujednačena. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti indikacija za HDA u odnosu na pol (p=0,838)(Tabela 5).

Tabela 6. Preoperativne vrednosti parametara holestaze u odnosu na indikacije za HDA

Parametar	HCHL	BSHH	HFP	X ² *	P
Bilirubin	164,62±118,29	101,94±41048	177,83±128,76	2,952	0,229
AST	188,09±101,36	154,52±98,57	167,75±69,91	1,725	0,422
ALT	191,30±99,17	149,00±96,74	162,81±103,47	1,923	0,382
Alkalna fosfataza	385,01±96,85	372,97±63,12	370,95±62,40	1,088	0,580
GGT	339,89±280,38	280,99±235,39	633,51±541,38	2,257	0,324
LDH	680,74±172,14	621,14±156,71	642,76±300,54	1,040	0,594

* Kruskal-Wallis-ov test

Preoperativne vrednosti svih parametara holestaze statistički značajno se ne razlikuju u odnosu na indikacije za HDA (Tabela 6).

2. Hirurška intervencija: holedohoduodeno anastomoza

Kod ove (retrospektivne) grupe bolesnika, uvodom u istorije bolesti, utvrđeno je da je prosečno vreme operacije (laparatomijaska incizija, eventualna holecistektomija, HDA, zatvaranje trbuha sa drenažom) iznosilo je 97,20 minuta (54-136 min).

Pored HDA, kod većine pacijenta u toku operativnog zahvata uradjena je i holecistektomija, uz otvaranje i eksploraciju žučnih vodova.

HDA je izvodjena tehnikom sa pojedinačnim šavovima, gde se u najvećem procentu radilo o latero-lateralnoj anastomozi (L-L), osim kod šest (6) pacijenta gde je zbog iznudjene resekcija hepatikoholedohusa uradjena termino lateralna (T-L) anastomoza, takodje pojedinačnim šavovima. Radilo se o dva (2) pacijenta sa Mirizzi I dva (2) pacijenta sa Mirizzi II sindromom, zatim udruženoj HCHL i stenozu GŽV i jatrogeno nastaloj povredi distalnog holedoha tokom laparoskopске holecistektomije (Tabela 7).

Tabela 7. Vrsta anastomoze (retrospektivna grupa)

Operacija	Broj pacijenata	%
HDA L-L	44	88,00%
HDA T-L	6	12,00%

3. Rani postoperativni period

Ukupno prosečno vreme hospitalizacije (od prijema do otpusta) je iznosilo 13,60 dana. Samo postoperativno vreme hospitalizacije je bilo 10,40 dana.

3.1. Postoperativne komplikacije (unutar 30 dana od operacije)

Specifične komplikacije, vezane samu holedohoduodeno anastomozu zabeležene su kod 8 pacijenta odnosno 16,00% (Tabela 8).

Nespecifične komplikacije u ranom postoperativnom periodu su se javile kod 13 pacijenata, tj 26,00% (Tabela 9).

Tabela 8. Specifične komplikacije vezane za HDA

Komplikacije vezane za anastomozu	HCHL		Stenoze		HP		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bilijarna fistula	1	3,33	1	7,14	0	-	2	4,00
Holangitis	1	3,33	1	7,14	0	-	2	4,00
Mučnina, povraćanje	2	6,67	1	7,14	1	12,5	4	8,00
Ukupno	4	13,33	3	21,42	1	12,5	8	16,00%

-Specifične komplikacije, vezane za HDA

- Parcijalna minimalna dehiscencija anastomoze, sa pojavom *bilijarne fistule*, javila se kod dva (2) pacijenta. Obe bilijarne fistule su konzervativno tretirane.
- Klinički i laboratorijski znaci *holangitisa* (drhtavica, temperatura, bolovi, održavanje laboratorijskih parametara holestaze) zabeleženi su u ranom postoperativnom periodu kod dva (2) pacijenta. Oba pacijenta su konzervativno tretirana.

- Tokom hospitalizacije u ranom postoperativnom periodu, četiri (4) pacijenta se žalilo na bolove u epigastrijumu, mučninu i povraćanje bilijarnog sadržaja. Svi pacijenti su konzervativno tretirani, do potpunog smirivanja tegoba.

Tabela 9. Nespecifične komplikacije, ne vezane za HDA

Nespecifične postoperativne komplikacije	HCHL		Stenoze		HP		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Infekcija/dehiscencija laparatomije	2	6,67	1	7,14	0	-	3	6,00
Gastrointestinalno krvarenje	0	-	0	-	1	16,67	1	2,00
Pulmonalne	0	-	0	-	1	16,67	1	2,00
Kardiovaskularne	2	6,67	1	7,14	0		3	6,00
Renalne	0		2	14,28	1	16,67	3	6,00
Ukupno	4	13,33	4	28,57	3	50,00	11	22,00

- Sedam (7) pacijenta je u postoperativnom periodu prezentovalo komplikacije od strane KVS, pulmonalnog i renalnog sistema u vidu aritmija i HTA, plućnih atelektaza i ABI, koje su tretirane odgovarajućom konzervativnom terapijom, do stabilizacije.
- Tri (3) pacijenta su imala infekciju operativne rane, koje su sanirane uobičajenim metodama u toku hospitalizacija i nakon toga, u okviru prvih 30 dana postoperativnog perioda, do potpune sanacije.
- Gastrointestinalno krvarenje u vidu melene, javilo se kod jednog (1) pacijenta.

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom broju nespecifičnih postoperativnih komplikacija u odnosu na indikacije za HDA ($X^2=4,41$, $p=0,110$).

Ukupan morbiditet, kako vezan za anastomozu, tj specifičan, tako i nespecifičan, u neposrednom posoperativnom periodu (30 dana) iznosi 42,00%.

3.2. Postoperativni laboratorijski parametri

Uvidom u istorije bolesti, utvrđeno je da je kod više od polovine pacijenata retrospektivne grupe, došlo do normalizacije laboratorijskih parametra holestaze unutar prvih 30 dana (Tabela 10).

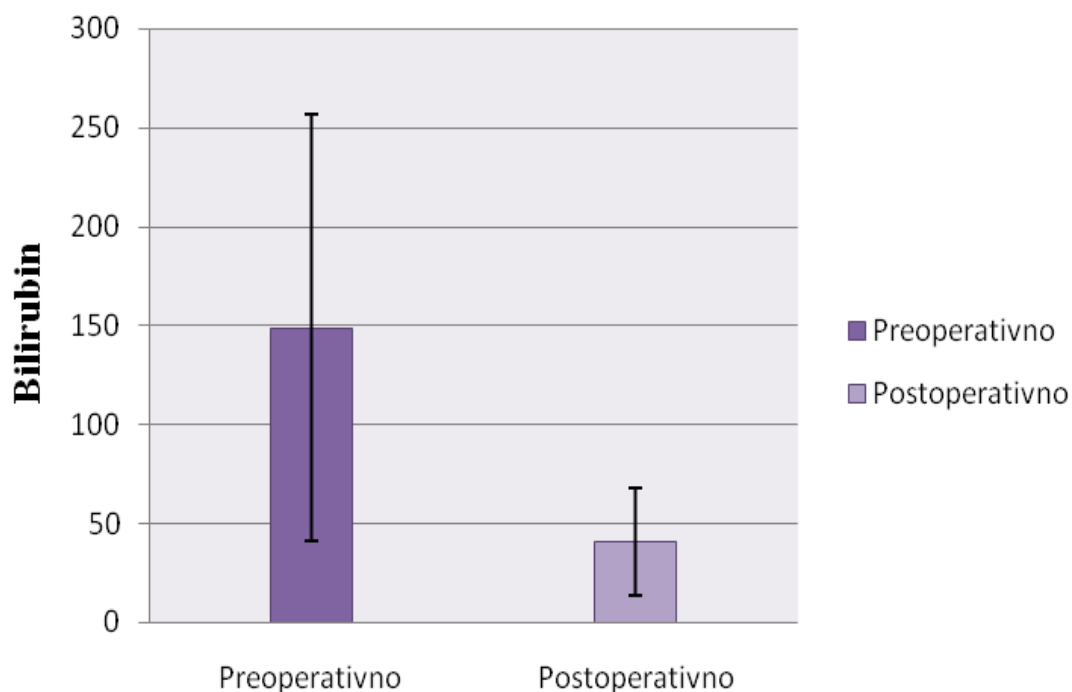
S obzirom da se radi o retrospektivnoj grupi, momenat izvodjenja kontrolnih laboratorijskih analiza je odlučivan u zavisnosti od postoperativnog stanja pacijenta, prisutnih komplikacija, komorbiditeta, dužine hospitalizacije (od 5. do 30. postoperativnog dana).

Tabela 10. Vrednosti laboratorijskih parametara pre- i postoperativno

Parametri holestaze	Preoperativno	Postoperativno	Z*	p
Bilirubin	148,66±107,64	40,71±27,44	6,154	<0,001
AST	176,25±96,61	67,66±36,24	6,154	<0,001
ALT	176,04±98,83	75,71±39,65	5,893	<0,001
Alkalna fosfataza	379,95±83,94	212,90±80,11	6,077	<0,001
Gama GT	358,63±319,87	158,25±122,24	5,942	<0,001
LDH	659,57±184,37	436,60±128,57	6,000	<0,001

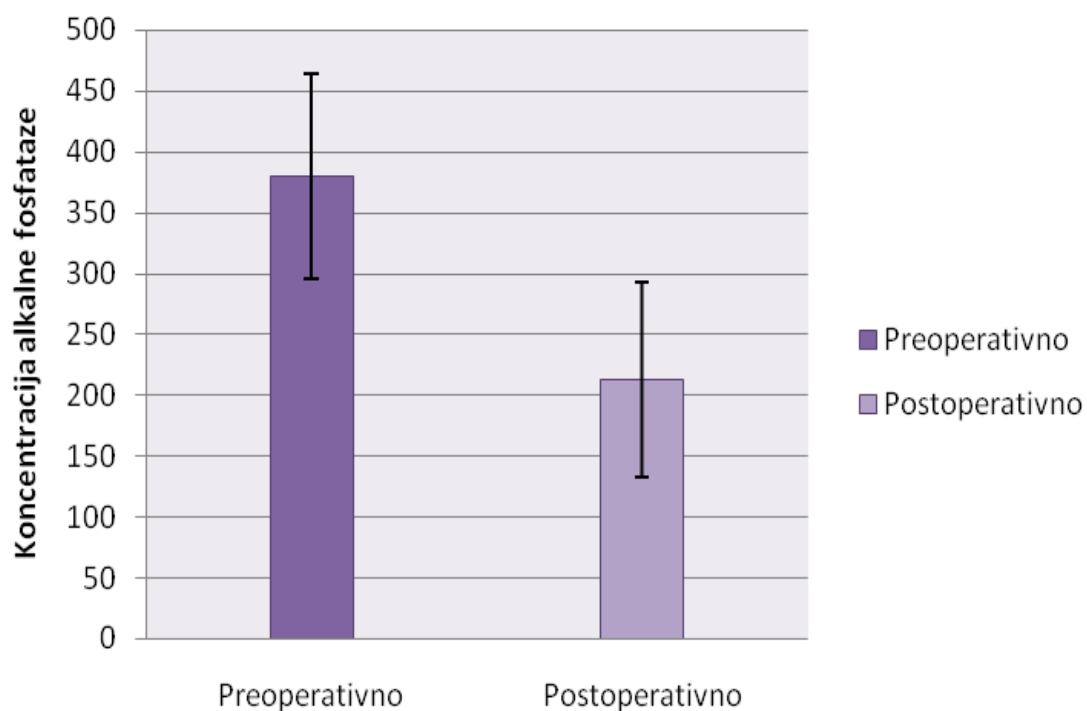
* Wilcoxon-ov test

Bilirubin iznad normalnih vrednosti (5.0-21.0mmol/L) uz klinički signifikatnu prebojenost kože i vidljivih sluzokoža, u retrospektivnoj grupi preoperativno je bio prisutan kod 44 pacijenta, odnosno 88,00%. Do pada njegovih vrednosti u krvi je doslo kod svih pacijenata retrospektivne grupe, a normalizacija bilirubina u krvi uz dekoloraciju kože se odigrala kod 26 pacijenata odnosno 52,00%, u ranom postoperativnom periodu. Prosečna vrednost bilirubina preoperativno bila je $148,66 \pm 107,64$, a postoperativne vrednost bila je $40,71 \pm 27,44$ (Grafikon 3).



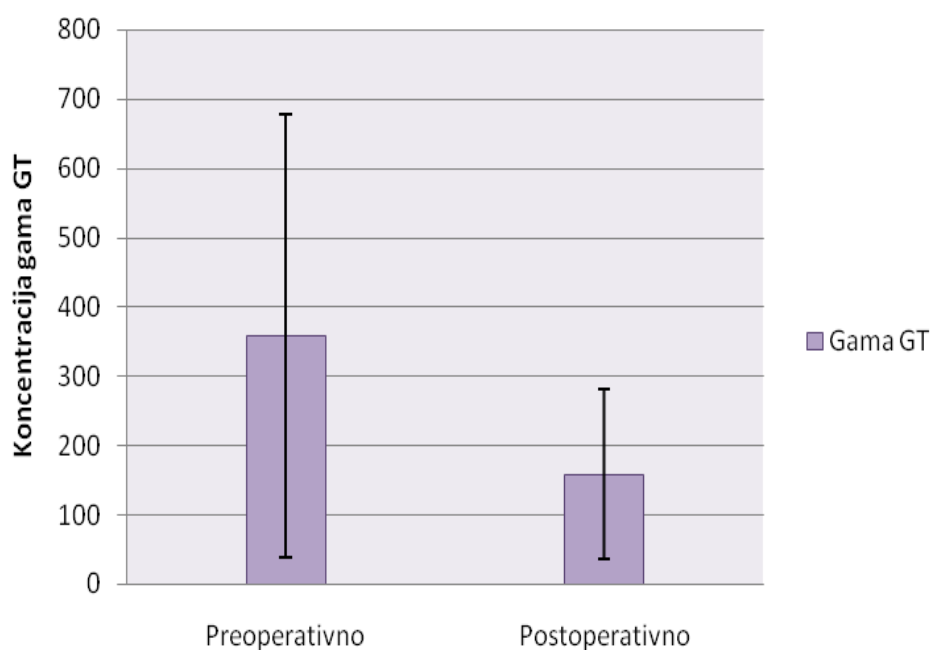
Grafikon 3. Koncentracija bilirubina preoperativno i postoperativno

Alkalna fosfataza, kao senzitivni faktorolestaze bio je iznad normalnih vrednosti (30.0-120.0 U/L) kod svih pacijenata preoperativno. Do pada vrednosti ovog enzima u serumu do normalizacije, u ranom postoperativnom periodu, došlo je kod 16 pacijenta, odnosno 32,00%. Preoperativna vrednost ovog enzima bila je $379,95 \pm 83,94$, a postoperativna vrednost bila je $212,90 \pm 80,11$ (Grafikon 4).



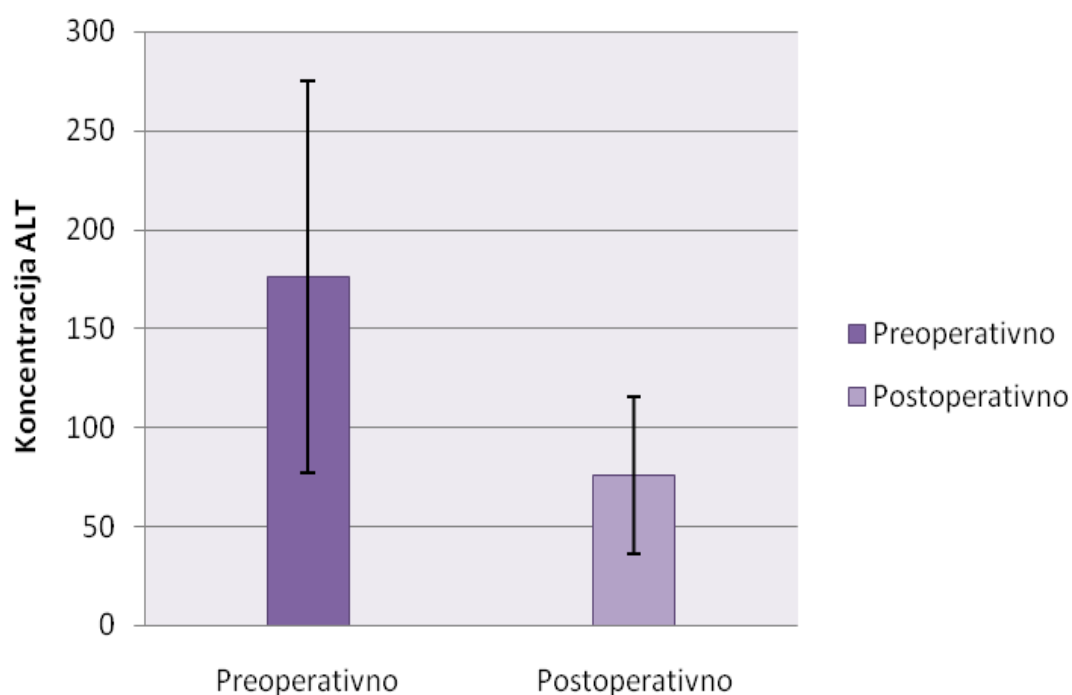
Grafikon 4. Koncentracija alkalne fosfataze preoperativno i postoperativno

GGT je u retrospektivnoj grupi bio iznad normalnih vrednosti (7.0-55.0 U/L) kod svih 50 pacijenata. U ranom postoperativnom periodu, do njegove normalizacije došlo je kod 12 pacijenata (24,00%). Prosečna vrednost GGT pre operacije bila je $358,63 \pm 319,87$, a nakon operacije $158,25 \pm 122,24$ (Grafikon 5).



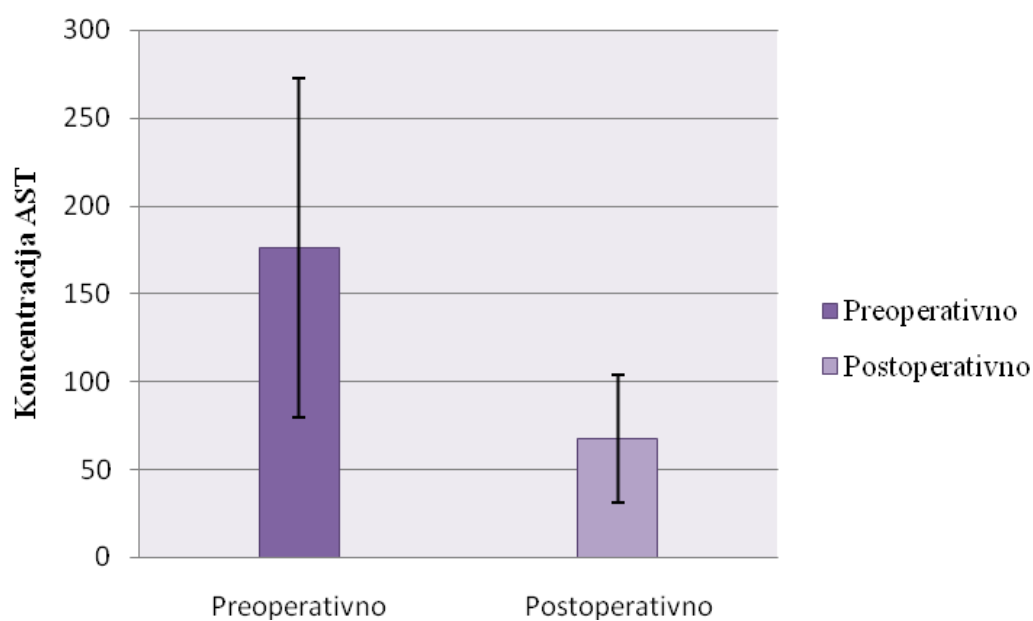
Grafikon 5. Koncentracija gama GT preoperativno i postoperativno

U retrospektivnoj grupi, vrednosti ALT-a iznad normalnih (10.0-37.0 U/L) su bile prisutne kod svih pacijenata i kretale su se od 50.6 U/L do 405.0 U/L. Do pada vrednosti ovog enzima u krvi, u postoperativnom periodu došlo je kod svih pacijenata, do normalizacije je kod 12 pacijenata (24,00%). Koncentracija ALT pre operacije bila je $176,04 \pm 98,83$, a nakon operacije $75,71 \pm 39,65$ (Grafikon 6).



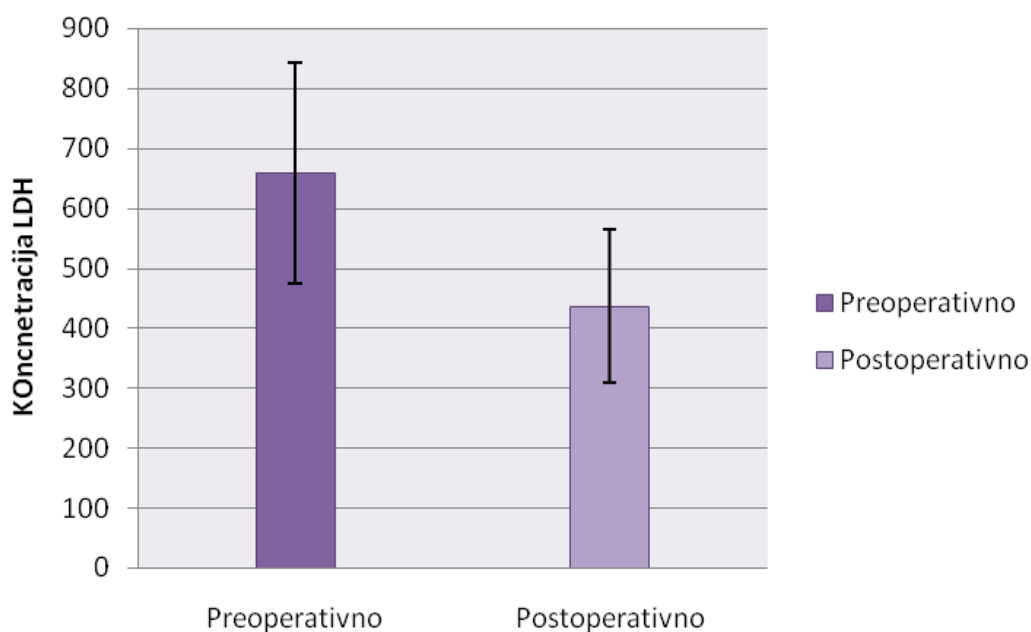
Grafikon 6. Koncentracija ALT preoperativno i postoperativno

Svi pacijenti retrospektivne grupe su imali vrednosti AST-a iznad normalnih (10.0-37.0 U/L) i kretale su se od 42.1.0U/L do 425.0U/L. Do pada vrednosti AST u krvi došlo je kod svih pacijenata, do potpune normalizacije kod 20 pacijenta tj 40,00%. Koncnetracija AST bila je pre operacije $176,25 \pm 96,61$, a posle operacije $176,25 \pm 36,24$ (Grafikon 7).



Grafikon 7. Koncentracija AST preoperativno i postoperativno

LDH je bio iznad normalnih vrednosti (220.0-450.0 U/L) kod svih pacijenata retrospektivne grupe. U najvećem procentu je došlo do pada ovog enzima u krvi pacijenata, a do potpuna normalizacija u ranom postoperativnom periodu je zabeležena kod 31 pacijenta (62,00%). Koncentracija LDH pre operacije bila je $659,57 \pm 184,37$, a nakon operacije $436,60 \pm 128,57$ (Grafikon 8).



Grafikon 8. Koncentracija LDH preoperativno i postoperativno

Utvrđeno je da su svi parametri holestaze bili statistički značajno manju u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni.

4. Petogodišni prerioid

Od 50 pacijenata retrospektivne grupe, 41 (82,00%) je kontrolisano nakon petogodišnjeg perioda, odnosno 5 do 8 godina nakon kreiranja HDA. Kod svih 41 su odrađena biohemijske analize i UZ abdomena, kod 14 i HIDA scintigrafija, a kod 5 (u zavisnosti od simptoma) i gastro-duodenoskopija sa biopsijama antralne mukoze.

4.1. Pacijenti koji nisu kontrolisani nakon petogodišnjeg perioda

Devet (9), odnosno 18,00% pacijenata retrospektivne grupe nije sagledano nakon petogodišnjeg perioda: s četiri pacijenta (8,00%) je izgubljen kontakt (promena adresa stanovanja, broja telefona), pet pacijenata (10,00%) je tokom tog perioda preminulo zbog različitih uzroka.

-Pacijenti s kojima je izgubljen kontakt

Tabela 11. Pacijenti s kojima je izgubljen kontakt

Redni br	Pol	Godine u momentu operacije	Indikacije za HDA	Rane postoperativne komplikacije	Dužina hospitalizacije (dani)	Stanje na otpustu
1.	Ž	69	Ikterus. HCHL	Bez	9	Dobro
2.	M	72	Ikterus. HCHL	Bez	12	Dobro
3.	M	53	HP. Aethylismus	Bez	14	Dobro
4.	Ž	68	Papill. Stenosans	Povraćanje	12	Dobro

Četiri pacijenta nisu sagledavana nakon petogodišnjeg perioda, zbog izgubljenog kontakta. Uvodom u njihove istorije bolesti, utvrđeno je da je njihov rani postoperativni tok protekao bez većih komplikacija, osim 68 godišnje pacijentkinje operisane zbog stenozantnog papilitisa, a nakon holecistektomije, koja je neposredno postoperativno konzervativno tretirana zbog povraćanja bilijarnog sadržaja. Svi pacijenti su napustili Hiruršku kliniku u Nišu, dobrog opšteg stanja, sa daljim kontrolama u odgovarajućim matičnim ustanovama (Tabela 11).

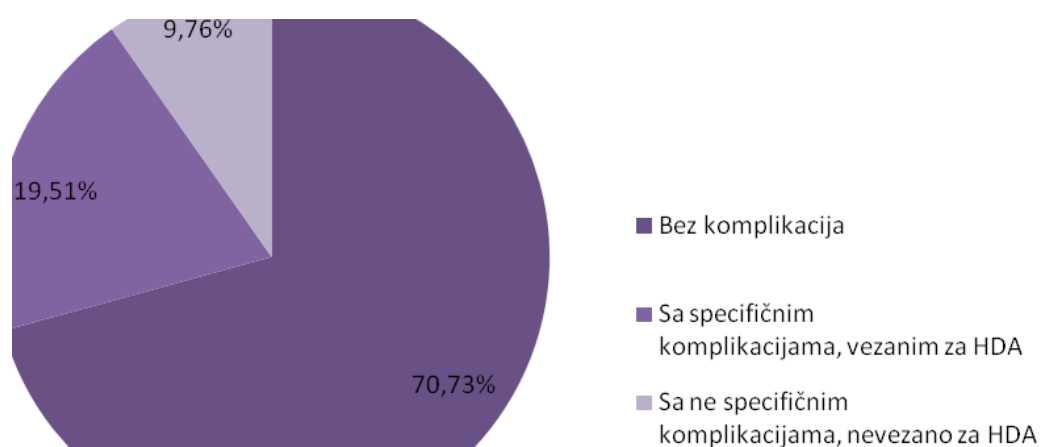
-Pacijenti koji su preminuli tokom petogodišnjeg perioda:

Tabele 12. Preminuli pacijenti u petogodišnjem periodu

Redni br	Pol	God u momentu operacije	Indikacije za HDA	Uzrok smrti	Vreme nakon operacije (meseći)
1.	M	58	Pancreatitis chr	Ca pancreatic. Meta in hepate	11
2.	M	76	HCHL recidvans	CVI	48
3.	Ž	68	St post cholecyst. Cholangitis.Papill. chr	Cholangiocarcinoma	28
4.	M	60	Cholecyst ch. Papillitis stenans	IM	36
5.	Ž	79	Cholecyst ch. HCHL	Nepoznat	30

4.2. Kasne komplikacije HDA

U odnosu na komplikacije zabeležene u kasnom postoperativnom periodu, pacijenti su podljeni na takodje u 3 grupe: I pacijenti bez komplikacija: 29/41 (70.73%), II pacijenti sa specifičnim komplikacijama, vezanim za HDA: 8/41 (19.51%), III pacijenti sa nespecifičnim komplikacijama, ne vezanim za HDA: 4/41 (9.75%)(Grafikon 9).



Grafikon 9. Učestalost komplikacije u kasnom postoperativnom periodu

-Specifične kasne komplikacije

Specifične komplikacije su se javile tokom petogodišnjeg perioda kod 8/41 (19,50%) pacijenata. Dva holangitisa (4,87%), jedna stenoza anastomoze (2.40%), jedna asimptomatska rest kalkuloza (2.40%), jedan hepatični absces (2.40%), dva alkalna gastritisa (4.87%) i jedan “sump” sindrom (2.40%).

U posmatranom periodu (5 do 8 godina nakon operacije) zabeleženih slučajeva holangiokarcinoma nije bilo.

Tabela 13. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa specifičnim kasnim komplikacijama

Red ni br.	Pol	God u vreme op.	Inicijalna indikacija za HDA	Vreme od operacije (god)	Komplikacija	Terapija komplikacije
1.	Ž	60	HCHL recidivans	3	Holangitis	Konzervativna
2.	Ž	61	CHC. Papillitis	4	Holangitis	Konzervativna
3.	M	61	CHC. Mirizzi I	8	Stenoza	Reintervencija
4.	M	62	CHC. HCHL	5	Rest kalkuloza	EPT
5.	Ž	71	CHC. HCHL	7	“Sump” sindrom	Reintervencija
6.	Ž	54	CHC. Mirizzi II	4,5	Absces jetre	Perkut. drenaža
7.	M	76	CHC. HCHL. Papillitis	3	Alkalni gastritis	Konzervativna
8	Ž	52	HCHL. HP	4,5	Alkalni gastritis	Konzervativna

Prosečna starost pacijenata sa specifičnim kasnim komplikacija bila je 62,12±7,99 godina (Min 54, Max 76 godina). U ovoj grupi bilo je 5 pacijenta ženskog pola (62,50%) i 3 pacijenta muškog pola (37,50%).

Prosečno vreme javljanja komplikacija u odnosu na izvršenu operaciju bilo je $5,00 \pm 2,10$ godina (Min 3 godina, Max 8 godina).

- Tokom kontrola nakon petogodišnjeg perioda, zabeležena su dva (2) slučaja sa rekurentnim holangitima.
- Jedan pacijent od 41 kontrolisanih (1), je imao stenozu HDA. Pacijent je reintervenisan.
- Kod dva (2) pacijenta retrospektivne grupe utvrđeno je postojanje rest kalkuloze u distalnim partijama holedoha.
- Kod jedne (1) pacijentkinje retrospektivne grupe, uradjena je perkutana drenaža hepatičnog abscesa, na Institutu za radiologiju, skoro 5 godina nakon operacije zbog Mirizzi II sindroma.
- Dva pacijenta (2) navode 3, odnosno 4,5 godine nakon formiranja HDA, početak tegoba u vidu mučnine, gadjenja, povremenog povraćanja bilijarnog sadržaja, uz manji ili veći gubitak apetita. Oba pacijenta su konzervativno tretirana (Tabela 13).

-Nespecifične kasne komplikacije

Nakon petogodišnjeg perioda, u retrospektivnoj grupi, verifikovano je 4/41 (9.70%) pacijenata sa nespecifičnim komplikacijama.

Jedan pacijent (2.4%) je imao ventralnu herniju u nivou subkostalne laparatomije. Radi se o pacijentu koji je pored holecisto-holedoholitijaze imao i holecistokoličnu fistula. Neposredno postoperativno, pacijent je prezentovao infekciju rane, sa parcijalnom dehiscencijom.

Ostala 3 (7.31%) pacijenta se žalilo na umerene, povremene, dispeptične tegobe, bez ostalih kliničkih, laboratorijskih i morfoloških nalaza, koji bi mogli ukazivati na vezu tih simptoma sa HDA. Tokom kontrolnog pregleda, svim pacijentima je uradjena gastro-duodenoskopija sa biopsijom antralne mukoze, tokom koje nije utvrđen alkalni duodeno gastični refluks, niti njegove posledice.

4.3. Laboratorijski nalazi nakon petogodišnjeg perioda

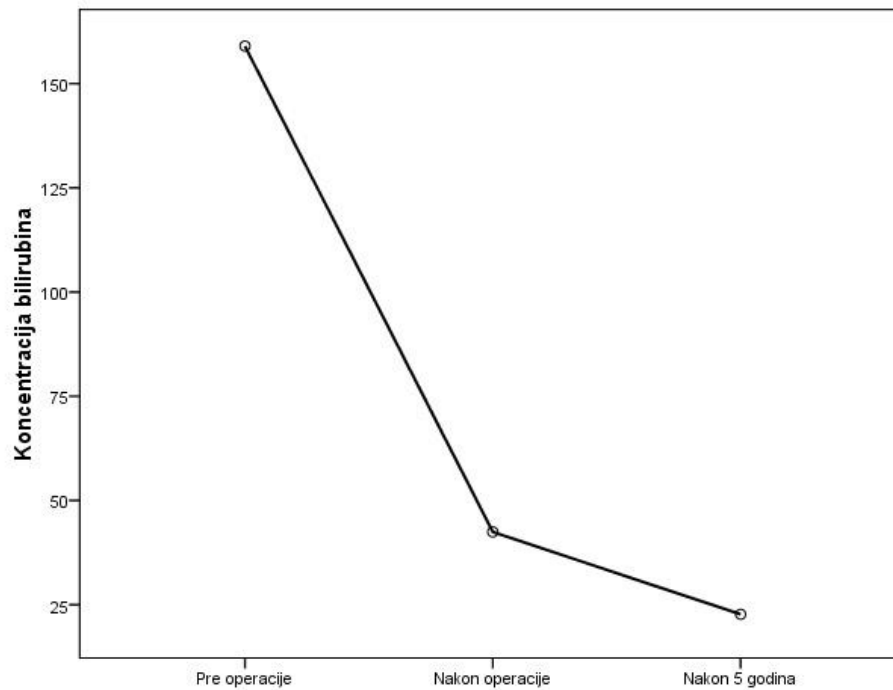
Svim pacijentima retrospektivne grupe je nakon petogodišnjeg perioda urađena kontrola biohemijskih parametra holestaze. Dobijeni rezultati su upoređivani sa rezultatima urađenim preoperativno i neposredno postoperativno. Određivani su ukupni bilirubin, GGT, ALP, AST, ALT, LDH (Tabela 14).

Tabela 14. Parametri holestaze mereni u različitim vremenskim trenucima

Parametri holestaze	Preoperativno	Postoperativno	Nakon 5 godina	X ² *	p
Bilirubin	148,66±107,64	40,71±27,44	22,70±28,24	69,512	<0,001
AST	176,25±96,61	67,66±36,24	48,11±72,31	61,073	<0,001
ALT	176,04±98,83	75,71±39,65	47,64±61,68	58,687	<0,001
Alkalna fosfataza	379,95±83,94	212,90±80,11	161,47±80,72	60,049	<0,001
Gama GT	358,63±319,87	158,25±122,24	29,56±33,56	70,439	<0,001
LDH	659,57±184,37	436,60±128,57	345,58±109,48	58,976	<0,001

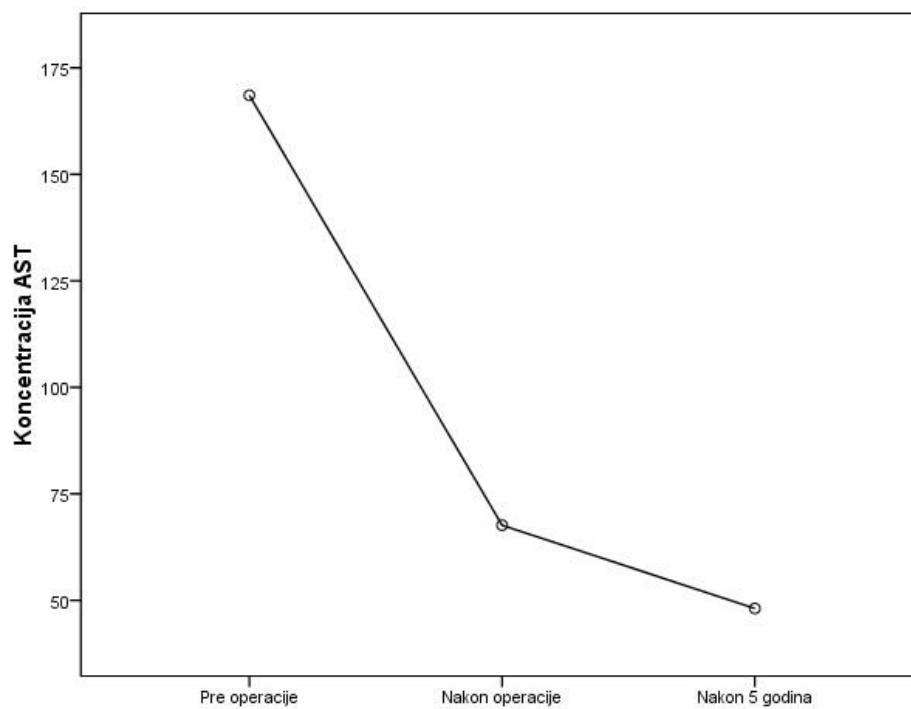
* Friedman-ov test

Koncentracija bilirubina je pala sa $148,66 \pm 107,64$ preoperacije, na $22,70 \pm 28,24$ pet godina nakon operacije. Koncentracija bilirubina tokom petogodišnjeg perioda se statistički značajno smanjila ($p < 0,001$) (Grafikon10).



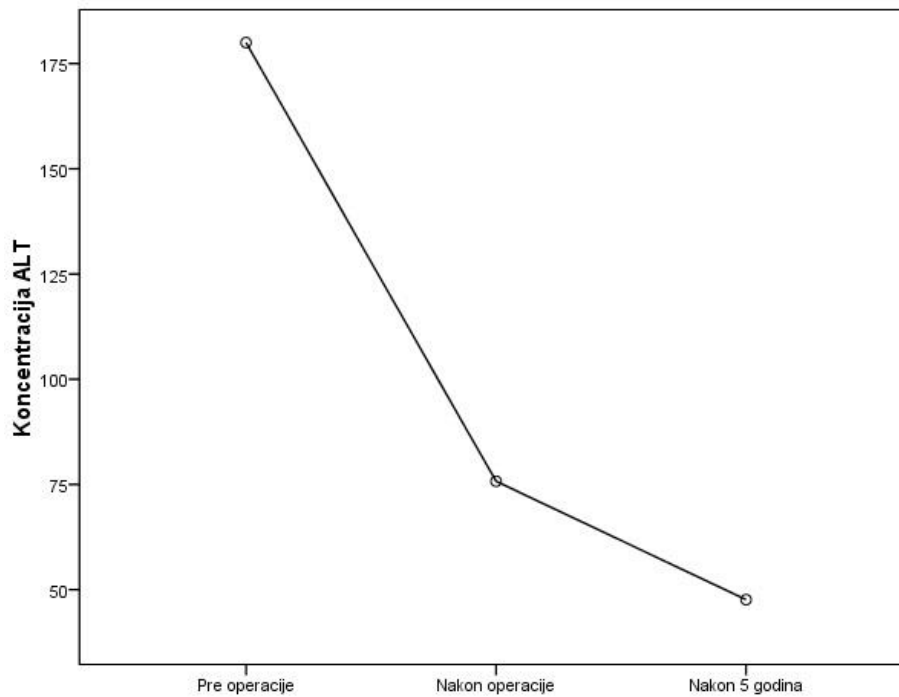
Grafikon10. Koncentracija bilirubina u petogodišnjem periodu

Koncentracija AST se smanjila sa $176,25 \pm 96,61$ pre operacije, na $48,11 \pm 72,31$ pet godina nakon operacije. Utvrđeno je da je došlo do statistički značajnog smanjenja koncentracije ovog enzima u petogodišnjem periodu ($p < 0,001$) (Grafikon 11).



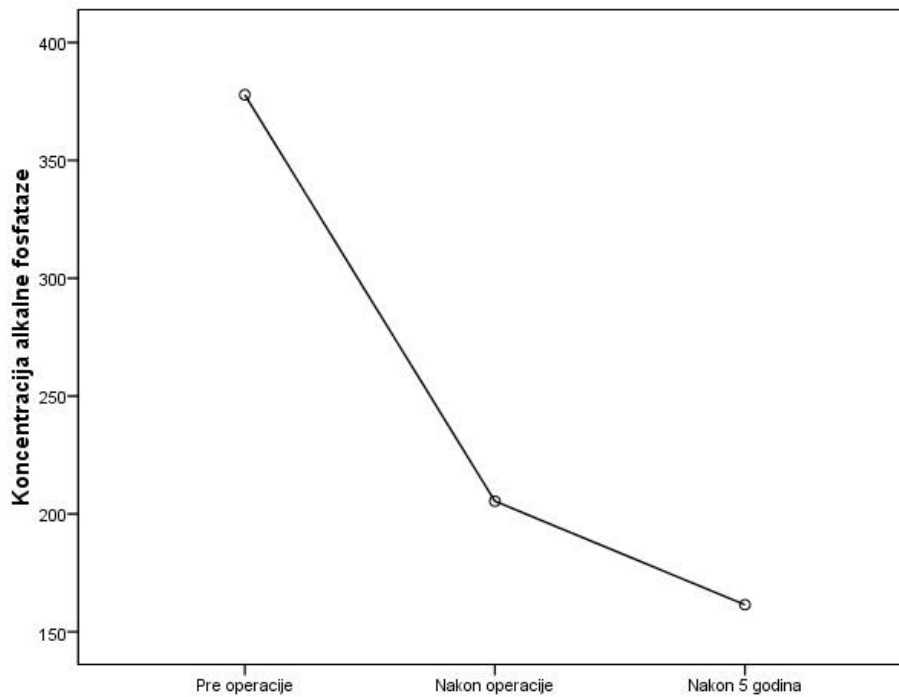
Grafikon 11. Koncentracija AST u petogodišnjem periodu

Koncentracija ALT se smanjila sa $176,04 \pm 98,83$ pre operacije, na $47,64 \pm 61,68$ pet godina nakon operacije. Utvrđeno je da je došlo do statistički značajnog smanjenja koncentracije ovog enzima u petogodišnjem periodu ($p < 0,001$) (Grafikon 12).



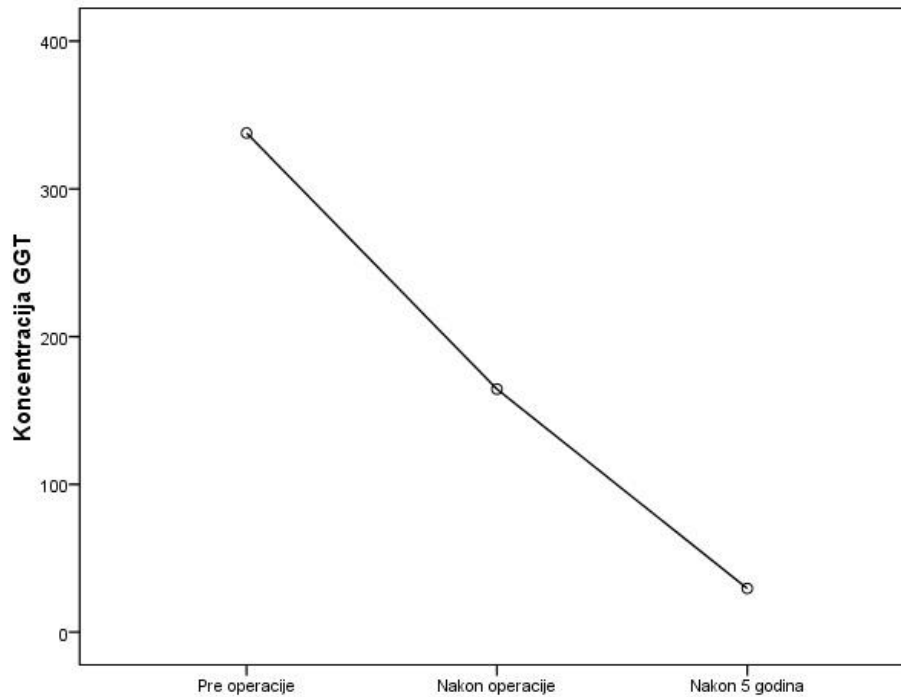
Grafikon 12. Koncentracija ALT u petogodišnjem periodu

Koncentracija alkalne fosfataze se smanjila sa $379,95 \pm 83,94$ pre operacije, na $161,47 \pm 80,72$ pet godina nakon operacije. Utvrđeno je da je došlo do statistički značajnog smanjenja koncentracije ovog enzima u petogodišnjem periodu ($p < 0,001$) (Grafikon 13).



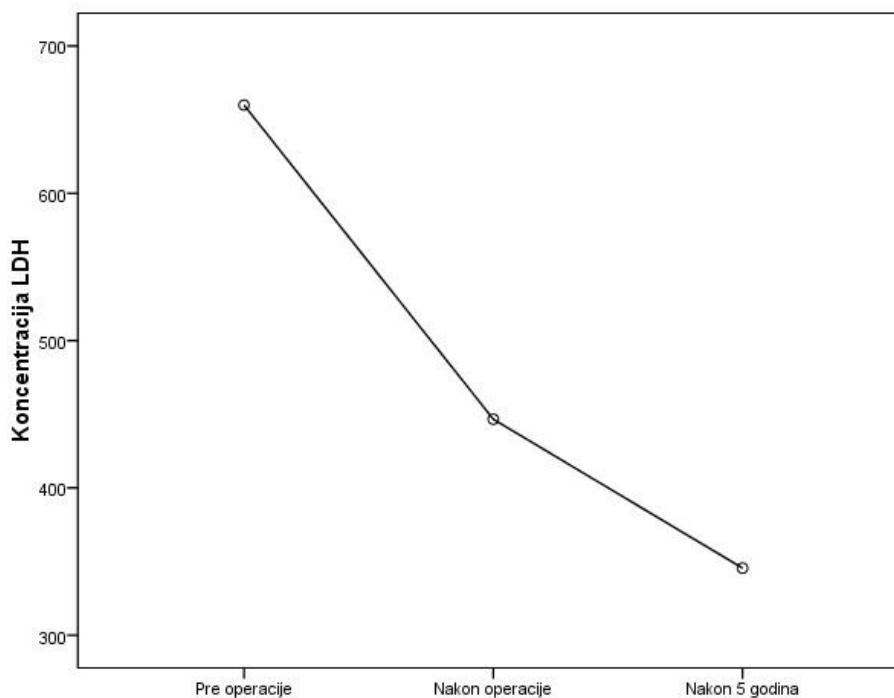
Grafikon 13. Koncentracija alkalne fosfataze u petogodišnjem periodu

Koncentracija GGT se smanjila sa $358,63 \pm 319,87$ pre operacije, na $29,56 \pm 33,56$ pet godina nakon operacije. Utvrđeno je da je došlo do statistički značajnog smanjenja koncentracije ovog enzima u petogodišnjem periodu ($p < 0,001$) (Grafikon 14).



Grafikon 14. Koncentracija GGT u petogodišnjem periodu

Koncentracija LDH se smanjila sa $659,57 \pm 184,37$ pre operacije, na $345,58 \pm 109,48$ pet godina nakon operacije. Utvrđeno je da je došlo do statistički značajnog smanjenja koncentracije ovog enzima u petogodišnjem periodu ($p < 0,001$) (Grafikon 15).



Grafikon 15. Koncentracija LDH u petogodišnjem periodu

4.4. Ultrazvuk nakon petogodišnjeg perioda

Svim pacijentima retrospektivne grupe koji su sagledavani nakon petogodišnjeg perioda, urađen je UZ gornjeg abdomena, sa merenjem dijametra GŽV i detekcijom eventualnog patološkog substrata, kao moguće posledice holedoho-duodeno anastomoze. Beleženo je prisustvo gasa, odnosno aerobilije u žučnim vodovima (Tabela 15).

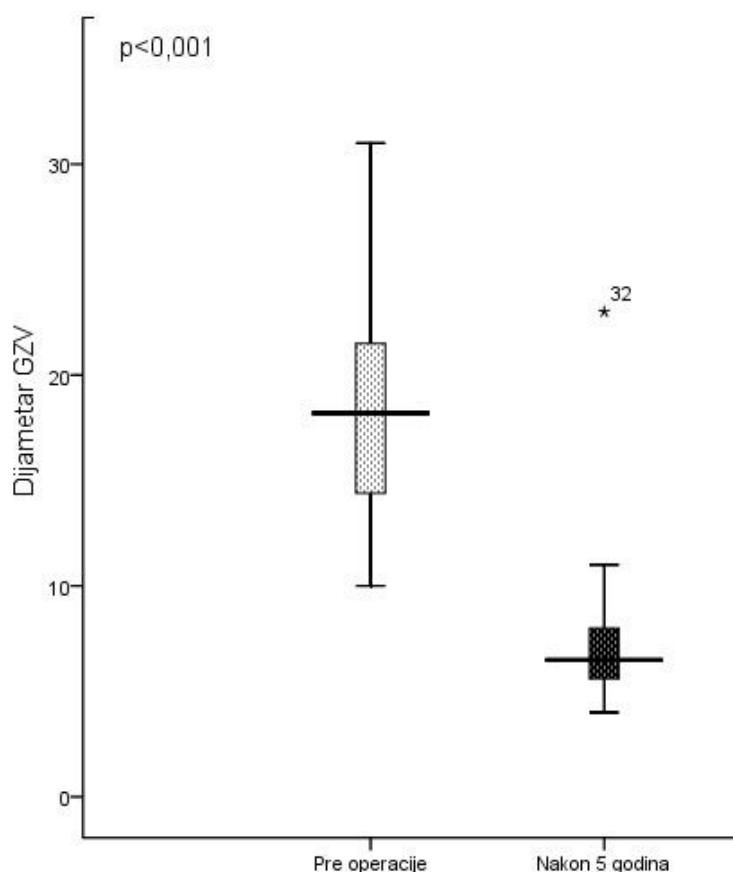
Tabela 15. Ultrazvučni nalaz retrospektivne grupe preoperativno i nakon petogodišnjeg perioda

Redni	UZ dijametar	UZ dijametar	Aerobilija
1.	21,0	7,0	-
2.	11,5	23,0	+
3.	15,0	5,2	-
4.	20,3	6,0	-
5.	23,0	8,0	-
6.	18,5	8,4	-
7.	21,0	6,3	-
8.	14,4	5,9	-
9.	25,0	9,0	-
10.	14,0	4,8	-
11.	29,5	8,5	-
12.	17,0	6,5	-
13.	15,7	5,0	-
14.	31,0	8,0	-
15.	10,5	7,3	+
16.	19,7	6,5	-
17.	23,0	7,0	-
18.	25,5	8,5	-
19.	17,0	4,9	-
20.	18,2	4,0	-
21.	12,7	6,2	-
22.	21,5	6,7	-
23.	24,0	8,2	+
24.	19,7	7,7	-
25.	21,5	5,8	-
26.	16,0	4,0	-
27.	17,3	5,0	-
28.	10,9	6,3	-
29.	11,5	10,0	+
30.	16,0	4,7	-
31.	18,5	5,0	-
32.	29,0	11,0	+
33.	18,5	7,6	-

34	19,5	5,9	-
35.	13,7	6,0	-
36.	22,8	5,6	-
37.	14,5	8,7	-
38.	10,0	6,4	+
39.	16,0	8,0	+
40.	12,0	9,4	+
41.	11,9	4,5	-

Prosečan dijametar GŽV pre operacije bio je $18,04 \pm 5,27$ (Min 9,60 , Max 31,00).

Nakon 5 godina prosečan dijametar GŽV kod ovih pacijenata bio je statistički značajno manji $7,13 \pm 3,04$ (Min 4,00, Max 23,00) ($z=5,332$, $p<0,001$) (Grafikon 16).



Grafikon 16. Dijametar GŽV u petogodišnjem periodu

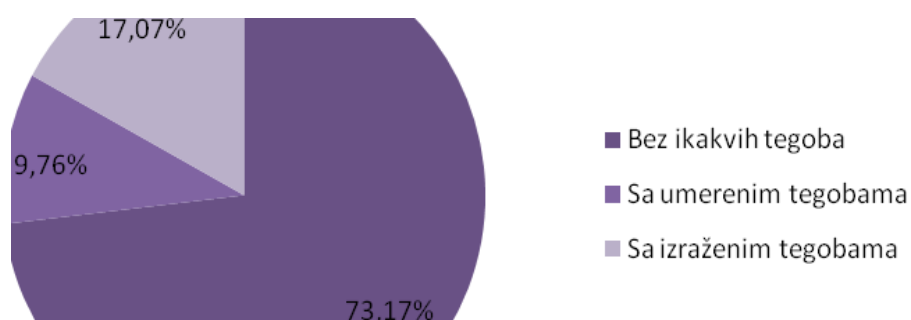
Uvodom u istorije bolesti, poznato je da su svi kontrolisani pacijenti (100,00%) preoperativno, imali blažu ili izraženiju dilataciju hepatikoholedohusa.

Nakon petogodišnjeg perioda, do normalizacije njegovog dijametra došlo je kod većine: 36/41 pacijenta (87,80%). Pet pacijenata (12,19%) je imalo dijametrar GŽV veći od 8mm. Dijametar je ostao uvećan kod onih pacijenata, koji su prezentovali kasne komplikacije operacije, najverovatnije kao jedna od posledica nedakvatne HDA.

Aerobilija, tj prisustvo vazduha u žučnim vodovima, kao moguć dokaz duodeno-bilijarnog refluksa, zabeležena je u nešto većem procentu: 9 pacijenta odnosno 21,9%. Osim kod pacijenata sa komplikacijama (holangiti, sump..), aerobilija je bila prisutna kod par pacijenata bez ikakvih subjektivnih tegoba, normalnih biohemijskih parametara i ostalog ultrazvučnog nalaza.

5. Podela pacijenata na osnovu subjektivnih tegoba i opšteg stanja, na kraju posmatranog perioda

U odnosu na subjektivno stanje pacijenata retrospektivne grupe, kontrolisanih nakon petogodišnjeg perioda, sve pacijente smo podelili u 3 grupe: I pacijente bez ikakvih tegoba: 30/41 (73.17%), II pacijente sa umerenim tegobama 4/41 (9.75%), III pacijente sa izraženim tegobama 7/41 (17.07%)(Grafikon 17).



Grafikon 17. Podela pacijenata prema subjektivnim tegobama nakon petogodišnjeg perioda

PROSPEKTIVNA GRUPA

1. Preoperativni period

Prospektivna grupa pacijenata obuhvatila je 50 bolesnika operisanih zbog benignih bilijarnih opstrukcija, primenom HDA od 1.6.2008. pa nadalje do potrebnog broja.

Pacijenti su sagledavani od momenta postavljanja dijagnoze i određivanja indikacije za hiruršku intervenciju, tokom same hirurške intervencije i ranog postoperativnog perioda, do 30-tog dana.

1.1. Demografske karakteristike pacijenta koji su prospektivno praćeni

Grupu pacijenata koji su praćeni prospektivno činilo je 26 pacijenata muškog pola (52,00%) i 24 pacijenata ženskog pola (48,00%).

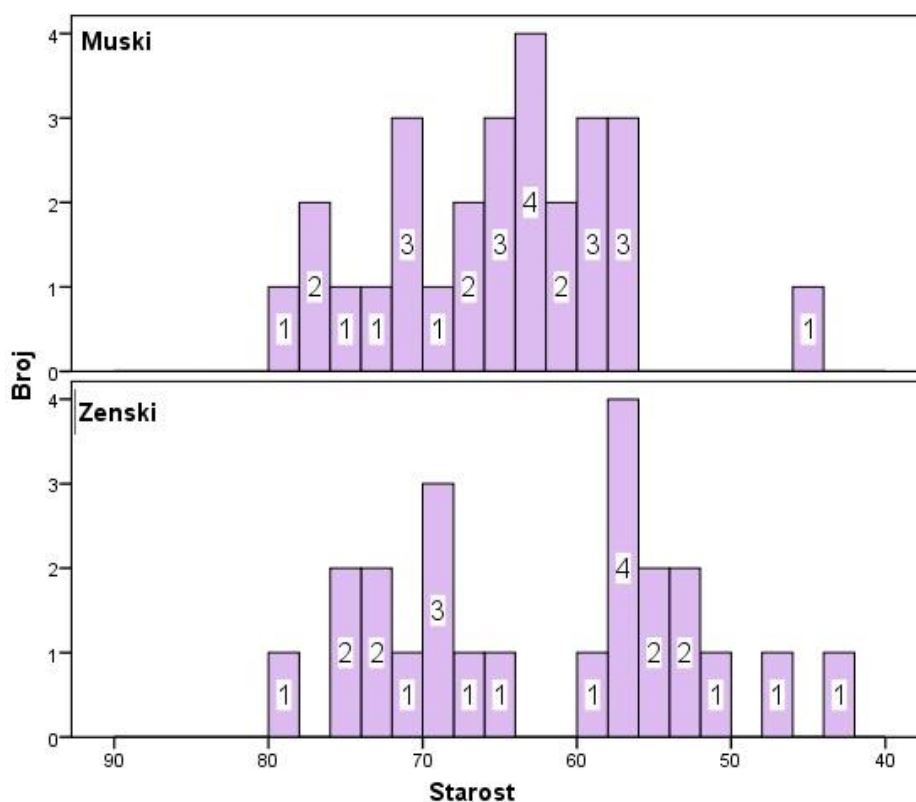
Prosečna starost svih pacijenata koji su prospektivno praćeni bila je $63,08 \pm 8,82$ godina (Min 42 godine, Max 84 godina).

Muškarci su bili nešto stariji ($64,33 \pm 7,53$) u odnosu na žene ($61,61 \pm 10,29$), ali nije utvrđena statistički značajna razlika ($t=1,078$, $p=0,286$).

U Tabeli 16 je prikazana starostna struktura prospektivno praćenih pacijenata prema polu. Najviše muških ispitanika bilo je starosti 61-70 godina, a najviše ženskih ispitanika bilo je starosti 61-70 i 71-80 godina (Grafikon 18).

Tabela 16. Zastupljenost pacijenata po polu i godinama

Starost (godine)	Ukupno		Muškarci		Žene	
	n	%	n	%	n	%
41-50	2	4,00	0	-	2	8,33
51-60	14	28,00	9	34,61	5	20,83
61-70	21	42,00	12	46,15	9	33,33
71-80	12	24,00	4	15,38	8	33,33
81-90	1	2,00	1	3,85	0	37,5
Ukupno	50	100,00	26	100,00	24	100,00



Grafikon 18. Histogram starosti pacijenata koji su prospektivno praćeni

1.2. Klinička slika

Kliničkom slikom gotovo svih pacijenata prospektivne grupe, dominirala je žuta prebojenost kože i vidljivih sluzokoža (46 bolesnika, 92,00%). Bolovi u gornjim partijama trbuha su bili prisutni kod 32 pacijenta (64,00%), povremena mučnina, gadjenje, redje i povraćanje kod 41 (82,00%) pacijenta. Temperatura i/ili drhtavica je zabeležena kod 11 (62,00%) pacijenta, a klasičan Charcoov trijas (ikterus, temperatura, bolovi), kao dokaz holangita, bio je prisutan kod 9 pacijenata (18,00%). Asimptomatskih pacijenta nije bilo (Tabela 17).

Tabela 17. Klinički simptomi i znaci pre operacije

Preoperativni klinički simptomi	N	%
Ikterus	46	92,00
Bol	32	64,00
Temperatura/drhtavica	31	22,00
Mučnina/povraćanje	41	82,00
Charcot-ov trijas	9	18,00
Asimptomatski	0	0

1.3. Preoperativni laboratorijski nalazi

Kod 4 pacijenata (8,00%), kod kojih klinički nije bila prisutna žuta prebojenost kože, vrednosti ukupnog bilirubina u serumu su bile neznatno povišene ili normalne, ali uz signifikantno povišene vrednosti drugih laboratorijskih parametara holestaze (alkalna fosfataza i gama GT).

Od četiri anikterična pacijenta, kod dvoje se radilo o stanju nakon T-drenaže. Kod jednog pacijenta je kontrolnom holangiografijom dokazano prisustvo rest kalkuloze, koja je, nakon neuspelog pokušaja EPT-a, zahtevala reintervenciju. Kod drugog je nakon preranog pomeranja, odnosno ispadanja T drena došlo do pojave produktivne bilijarne fistule, koja je takođe zahtevala ponovnu hiruršku intervenciju. Kod trećeg anikteričnog pacijenta intraoperativno je verifikovan Mirizzi II sindrom, odnosno holecisto-holedohalna fistula, kod četvrtog je bila u pitanju intraoperativno otkrivena litijaza žučnih vodova, uz početnu dilataciju, bez povišenih vrednosti bilirubina u serumu.

Kod ostalih 46 pacijenta (92,00%) svi preoperativno određeni laboratorijski parametri holestaze (bilirubin, alkalna fosfataza, gama GT), bili su povišeni dva i više puta, u odnosu na referentne vrednosti.

Tabela 18. Preoperativne vrednosti laboratorijskih parametara holestaze (n=50)

Parametri holestaze	AS	SD	Medijana	Min	Max
Bilirubin	128,00	96,74	98,40	19,90	391,20
AST	131,33	70,90	100,60	44,20	373,00
ALT	131,72	72,84	109,80	40,30	355,40
Alkalna fosfataza	351,20	74,53	340,05	203,20	523,00
Gama GT	376,65	292,16	295,35	68,80	1319,00
LDH	630,84	124,47	635,65	469,10	903,90

Prosečna koncentracija bilirubina bila je $128,00 \pm 96,74$, minimalna vrednost bila je 19,90, a maksimalna vrednost bila je 391,20.

Koncentracija AST bila je $131,33 \pm 70,90$, a minimalna vrednost bila je 44,20, a maksimalna vrednost bila je 373,00.

Koncentracija ALT bila je $131,72 \pm 72,84$, a minimalna vrednost bila je 40,30, a maksimalna vrednost bila je 355,40.

Koncentracija alkalne fosfataze bila je $351,20 \pm 74,53$, a minimalana vrednost bila je 203,20, a maksimalna vrednost bila je 523,00.

Koncentracija GGT bila je $376,65 \pm 292,16$, vrednosti su se kretela u opsegu od 68,80 go 1319,00.

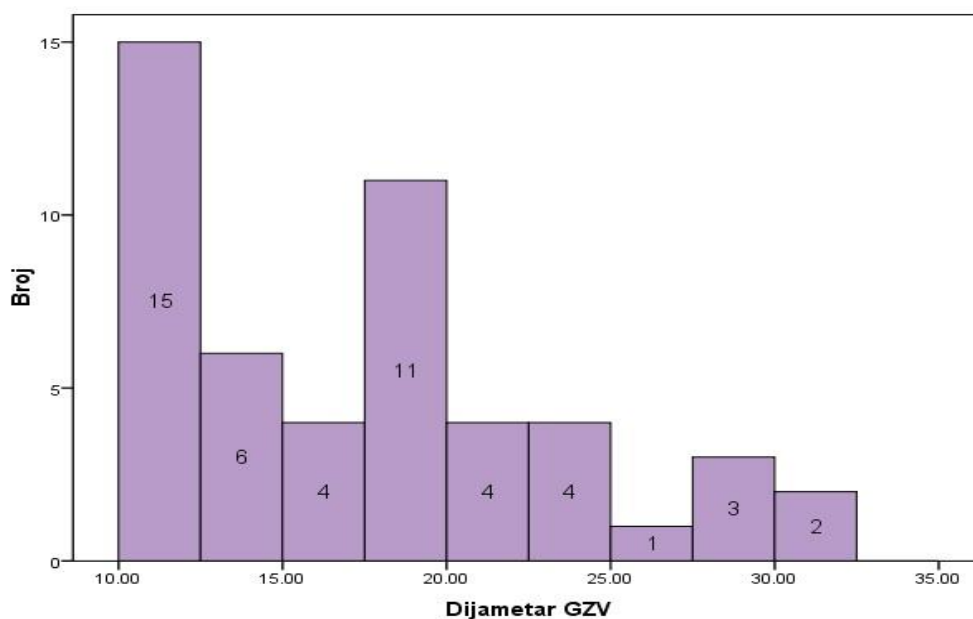
Koncentracija LDH bila je $630,84 \pm 124,47$, a vrednosti su se kretale u opsegu od 469,10 do 903,90 (Tabela 18).

1.4. Preoperativni ultrazvučni nalaz

Svi pacijenti prospektivne grupe (100,00%) su imali ultrazvučno verifikovanu manju ili veću dilataciju glavnih žučnih vodova (više od 8mm), uz klinički manifestan ikterus ili bez njega.

Prosečna širina GŽV prospektivne grupe je iznosila $17,57 \pm 6,03$ mm (Min 10,50mm, Max 32,00mm).

Najveći broj pacijenata je imao vrednosti u interval od 10-12,5 mm i u intervalu od 17,5-20,00mm (Grafikon 19).



Grafikon 19. Histogram vrednosti dijametra GŽV u grupi pacijenata koja je prospektivno praćena

1.5. Indikacije za izvođenje HDA

Tabela 19. Indikacije za izvođenje HDA u grupi pacijenata koji su prospektivno praćeni

Indikacije za HDA		n	%
I	Hepatikoholedoholitijaza (HCHL)	28	56,00%
II	Benigne stenozе hepatikoholedohusa i Vaterove papile	14	28,00%
III	Hronični fibrozni pancreatitis	8	16,00%

Tabela 20. Demografske karakteristike prospektivne grupe u odnosu na indikacije

Parametri	HCHL	Benigna stenozа	HFP	F/X ² *	
Starost	62,71±9,36	62,43±7,22	65,50±10,68	0,346	0,709
Pol (M/Ž)	14/14	10/4	3/5	2,842	0,242

F – ANOVA, X² – Hi kvadrat test

Pacijenti sa HFP su bili najstariji (65,50±10,68), a najmlađi su pacijenti sa HCHL (62,71±9,36). Nije utvrđena statistički značajna razlika u starosti u odnosu na indikacije (p=0,709)(Tabela 20). U grupi HCHL ujednačen je broj muškaraca i žena (50,00%, odnosno 50,00%). U grupi sa benignom stenozom bilo je 10 muškaraca (71,40%) i 4 žene (28,60%), a u grupi sa HFP bilo je 3 muškarca (37,50%) i 5 žena (62,50%). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pacijenata prema polu u odnosu na indikacije (p=0,242).

I Grupu čini 28 (56,00%) pacijenta sa HCHL

Prvu grupu čine pacijenti sa kamencima u žučnim vodovima, kao osnovni uzrok mehaničkog ikterusa. U najvećem procentu (24 pacijenata, 85.71%), radilo se o sekundarnoj kalkulozi hepatikoholedoha, gde je uz dilataciju žučnih vodova bio prisutan akutni ili hronični kalkulozni holescitis, u nekim slučajevima i holangit ili manja ili veća stenoza Vaterove papile.

Samo jedna pacijentkinja ove grupe, bila je preoperativno anikteričana, kada je intraoperativnom eksploracijom dilatiranih žučnih vodova, utvrđena hepatikoholedoholitijaza.

Tri pacijenta (3, 10.71%) ove grupe se javilo lekaru zbog ikterusa, uslovljenog recidivantom primarnom kalkulozom žučnih vodova, godinama nakon holecistektomije (9, 14 i 15 god).

Jedna pacijentkinja (51 god) je reintervenisana 13 dana nakon holecistektomije sa holedohotomijom uz ekstrakciju kalkulusa, nakon čega je postavljena T drenaža. Kontrolnom holangiografijom 10. postoperativnog dana, utvrđena je rest kalkuloza (>2 cm). Nakon pokušaja endoskopske ekstrakcije kamenca i papilotomije (EPT) (bez uspeha), indikovana je hirurška intervencija, kada je uradjena ekstrakcija kalkulusa uz kreiranje HDA.

II Grupu čini 14 (28,00%) pacijenata sa benignom stenozom GŽV i Vaterove papile

Ovom delu prospektivne grupe, pripada 14 pacijenata, gde je, osim benignih striktura samih žučnih vodova i papile, (kao dominantni uzrok mehaničke opstrukcije), intaroperativnom eksploracijom utvrđeno prisutvo i drugog patološkog supstrata: kamenaca u žučnim vodovima, u žučnoj kesi, hroničnog pankreatita, fistula. Ekploracija HCH svih pacijenta ove grupe, radjena je većinom kroz holedohotomiju, uobičajenim metodama i tehnikama, a strikture su potvrđivane radiološki, intraoperativnom holangiografijom.

Ovoj gurpi pripadaju dva (2, 14.28%) pacijenta sa Mirizzi II sindromom tj. sa holecisto-holedohalnom fistulom, od kojih je jedan preoperativno bio bez klinički manifestnog ikterusa.

Kod dva (2,14.28%) pacijenta je verifikovan tokom operacije Mirizzi I sindrom, odnosno stenoza HCH uzrokovana inflamatornim priraslicama kalkulozne žučne kese sa GŽV, uz laboratorijski holestatski sindrom, odnosno ikterus.

Osam (8, 57.14%) pacijenata je operisano zbog hronične inflamacije kalkulozne žučne kese, praćene stenozom Vaterove papile. Jedan od njih je pored kalkuloze žučne kese imao i kalkulozu žučnih vodova uz inflamatornu stenozu hepatikoholedoha. Kod jednog pacijenta je radiološki potvrđena stenoza papile bila praćena hroničnim pankreatitom, kod drugog je pored stenozantnog papilita, postojala i početna holecisto-duodenalna fistula.

Kod dva (2, 14.28%) pacijenta je uradjena HDA, zbog ikterusa koji se javio posle holecistektomije. Jedan pacijent je operisan 6 godina nakon holecistektomije, zbog prolongiranog ikterusa uzrokovanog stenozantnim papilitom, a nakon nekoliko epizoda subikterusa, praćenog drhtavicom, temperaturom i bolovima. Drugi pacijent je reintervenisan 9 dana nakon holecistektomije sa eksploracijom žučnih vodova i Kherovom drenažom, kada je 3. dana došlo do dislokacije, odnosno ispadanja T-drena. Zbog produktivne bilijarne fistule, kao i ultrazvučno verifikovane slobodne tečnosti u trbuhu, pacijent je operisan, kada je uradjena HDA.

III Grupu čini 8 (16,00%) pacijenata sa hroničnim fibroznim pankreatitom

Ovu grupu čine pacijenti kod kojih je mehanička obstrukcija i dilatacija žučnih vodova, uz manji ili veći holestatiski sindrom, uslovljena hroničnim fibrozirajućim procesom glave pankreasa.

Kod pet (5, 62.50%) pacijenata ove grupe, hronična konzumacija alkohola je utvrđena kao osnovni uzrok hroničnog pankreatita. Intraoperativno je identifikovana uvećana glava fibrotično izmenjenog pankreasa, kao osnovni uzrok mehaničke bilijarne opstrukcije.

Jedan (1, 12,50%) pacijent je operisan zbog ikterusa i hroničnog pankreatita, 15 godina nakon holecistektomije.

Dva (2, 25.00%) operisana pacijenta su uz patohistološki potvrđenu hroničnu upalu pankreasa imali i hroničnu inflamaciju kalkulozne žučne kese.

2. Hirurška intervencija: holedohoduedeno anastomoza

U prospektivnoj grupi je analizirano 50 bolesnika operisanih od 01.06.2008. pa nadalje, do potrebnog broja.

Nakon postavljanja indikacija za hiruršku intervenciju i ogovarajuće preoperativne pripreme, svim pacijentima je uradjena HDA.

Definitivna odluka o vrsti operacije i kreiranju biliodigestivne anastomoze, donošena je intraoperativno, nakon eksploracije.

Na Klinici za opštu hirurgiju u Nišu, sve pacijente prospektivne grupe operisalo je 4 hirurga, primenom iste operativne tehike, korešćenjem istog šavnog materijala.

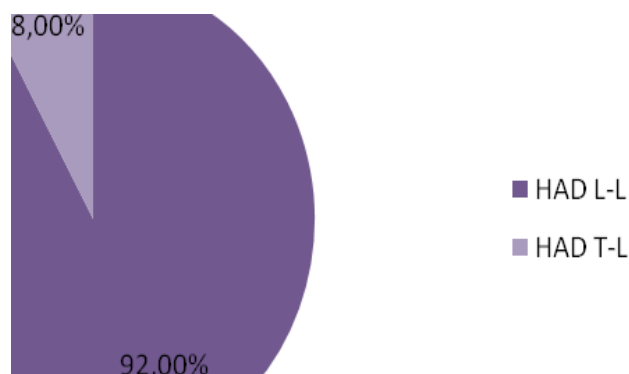
2.1. Operativna tehnika

Kod najvećeg broja bolesnika je uz HDA, izvedena je holecistektomija (hronični holecistitis, akutni holecistitis, empijem itd) , koja je u izvesnoj meri komplikovala procenu izvodljivosti i kvaliteta HDA (Tabela 21).

Tabela 21. Vrsta anastomoze (prospektivna grupa)

Operacija	Broj pacijenata	%
HDA L-L	46	92,00%
HDA T-L	4	8,00%

U najvećem procentu (92,00%) radilo se o latero-lateralnoj (L-L) anastomozi. Kod 4 pacijenata (8,00%), iznuđena je resekcija HCH sa kreiranjem termino-lateralne (T-L) anastomoze (Tabela 21) (Grafikon 20). Radilo se o dva pacijenta sa Mirizzi II sindromom, zatim jednom pacijentu sa Mirizzi I stenozom HCH, kao i jednoj inflamatarnoj stenozu donje i srednje trećine HCH uz stenozantni papilitis, zbog rekurentnih holangita i prisutnih kamenaca.



Grafikon 20. Vrsta operacija kod pacijenata koji su prospektivno praćeni

Kod pacijenata prospektivne grupe, u ovoj fazi studije, beležena je dužina cele hirurške intervencije, vreme koje je potrebno za kreiranje same HDA, njena širina, kao i ukupni gubitak krvi tokom operacije.

Tabela 22. Parametri operativne tehnike

Parametri operativne tehnike	AS	SD	Medijana	Min	Max
Vreme trajanja hiruške intervencije (min)	89,30	17,53	87,50	60,00	130,00
Vreme kreiranja HDA (min)	14,98	2,54	14,50	11,00	22,00
Intraoperativni gubitak krvi (ml)	126,28	44,86	106,50	78,00	255,00

Kod ove grupe bolesnika, prosečno vreme trajanja operacije je bilo $89,30 \pm 17,53$ minuta (Min 60 minuta, Max 130 minuta).

Samo izvođenje HDA trajalo je u proseku $14,98 \pm 2,54$ minuta (Min 11,00, Max 22,00) tehnikom sa pojedinačnim šavovima. U ovu analizu vremena su uračunata sve izvedene HDA, bez obzira na indikacije za njihovu primenu.

Prosečan gubitak krvi kod svih izvedenih HDA, iznosio je $126,28 \pm 44,86$ (Min 78,00. Max 255,00 ml) (procena gubitka krvi je vršena merenjem aspirirane krvi i merenjem utrošenih gaza pre i posle operacije) (Tabela 22).

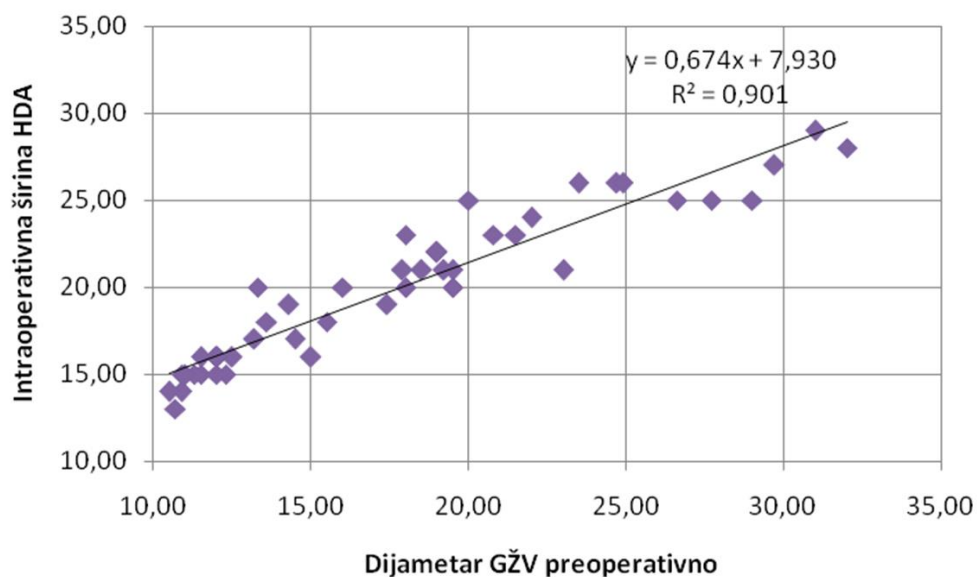
Širina same HDA, određivana je intraoperativno, nakon kompletnog formiranja, merenjem razmaka između prvog i poslednjeg šava prednjeg zida anastomoze. Već je napomenuto da je incizija na žučnom vodu izvođena u dužini od 25mm do 30mm. Dužina holecistotomije je s jedne strane bila uslovljena širinom izdilatiranog žučnog voda, što je s druge strane uticalo na širinu same anastomoze.

Tabela 23. Dijametar GŽV preoperativno i intraoperativna širina HDA

Parametri	AS	SD	Medijana	Min	Max
Dijametar GŽV preoperativno	17,57	6,03	17,65	10,50	32,00
Intraoperativna širina HDA	19,78	4,29	20,00	13,00	29,00

Prosečna širina GŽV dijametra preoperativno bila je $17,57 \pm 6,03$ (Min 10,50, Max 32,00). Intraoperativna širina HDA bila je $19,78 \pm 4,29$ (Min 13,00, Max 29,00) (Tabela 23).

Utvrđeno je da postoji statistički značajna jaka pozitivna korelacija između ova dva parametra ($r=0,949$, $p<0,001$) (Grafikon 21).



Grafikon 21. Povezanost dijametra GŽV preoperativno sa intraoperativnom širinom HDA

3. Postoperativni period

Ukupno prosečno vreme hospitalizacije (od prijema do otpusta) je iznosilo 13,38 dana. Samo postoperativno vreme hospitalizacije je bilo u proseku 10,03 dana.

3.1. Postoperativne komplikacije

Sve postoperativne komplikacije u posmatranom periodu, kod pacijenata prospektivne grupe, svrstane su u specifične (vezane za anastomozu) i nespecifične.

Specifične komplikacije, vezane samu hloedohoduodeno anastomozu zabeležene su kod 6 pacijenta odnosno 12,00%.

Nespecifične komplikacije u ranom postoperativnom periodu su se javile kod 8 pacijenata, tj 16,00%.

Ukupan postoperativni morbiditet (kako specifičan, tako i nespecifičan) iznosio je 28,00%.

Dva (2, 4,00%) pacijenta su preminula tokom hospitalizacije 3. odnosno 9. postoperativnog dana (Tabela 24).

Tabela 24. Preminuli pacijenti

Redni br. Pacijenta	Indikacija za HDA	Uzrok smrti	Postop dan
1.	Icterus. HCHL	Akutni infarct miokarda	3.
2.	Icterus. St post cholecyst. HP	Holangitis. Hepato-renalni sy	9.

Tabela 25. Specifične komplikacije, vezane za HDA

Komplikacije vezane za anastomozu	HCHL		Stenoze		HP		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bilijarna fistula	1	3,57	0	-	0	0	1	2,00
Holangitis	0	-	1	7,14	0	0	1	2,00
Mučnina, povraćanje	1	3,57	1	7,14	1	12,50	3	6,00
Postoperativno krvarenje	0		0	-	1	12,50	1	2,00
Ukupno	2	7,14	2	14,28	2	25,00	6	12,00

Ukupan specifični morbiditet prospektivne grupe iznosio je 12,00% (Tabela 25).

U neposrednom postoperativnom toku, u prospektivnoj grupi, urađena je jedna reintervencija (2,00%).

- Kod jednog pacijenta (1), trećeg postoperativnog dana dolazi do pojave *bilijarne fistule*, koja je konzervativno tretirana.
- U prospektivnoj grupi u neposrednom postoperativnom toku, znaci *holangitisa* (drhtavica, temperatura, održavanje kliničkih i laboratorijskih parametara holestaze) javili su se samo kod jednog pacijenta (1). Pacijent je tretiran konzervativno.
- Tri pacijenta prospektivne grupe, (3) prezentovalo je tokom hospitalizacije izraženu *mučninu, praćenu povraćanjem* (pacijenti su bez ulkusne bolesti u anamnezi). Pacijenti su tretirani odgovarajućom terapijom, nakon čega dolazi do smirivanja tegoba
- U prospektivnoj grupi, urađena je jedna reintervencija, 1. postoperativnog dana zbog *intraabdominalnog krvarenja*.

Tabela 26. Nespecifične komplikacije, ne vezane za HDA

Nespecifične postopertivne komplikacije	HCHL		Stenoze		HP		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Infekcija/dehiscencija laparatomije	1	3,57	1	7,14	0	-	2	4%
Gastrointestinalno krvarenje	0	-	0	-	0	-	0	0%
Pulmonalne	0	-	1	7,14	0	-	1	2%
Kardiovaskularne	2	7,14	1	7,14	0	-	3	6%
Renalne	0	-	1	7,14	1	12,50	2	4%
Ukupno	3	10,71	4	28,57	1	12,50	8	16%

Ukupne nespecifične komplikacije prospektivne grupe javile su kod 8 pacijenta (16,00%) (Tabela 26).

- Dva pacijenta (2) su imala infekciju operativne rane, (kod jednog uz minimalnu dehiscenciju), koja je tretirana uobičajenim metodama, do potpune sanacije.
- Šest pacijenata (6) ove grupe je prezentovalo pulmonalne, kardio-vaskularne, renalne komplikacije (atelektaze, HTA, ABI), koje su konzervativno tretirane odgovarajućom terapijom, do stabilizacije.

3.2. Postoperativni laboratorijski nalazi

Svim pacijentima prospektivne grupe (osim umrlih), prvih 30 dana praćena je brzina i regresija holestaze, (odnosno efikasnost HDA), određivanjem biohemijskih parametara, 1., 3., 7., i 30. postoperativnog dana (Tabela 27).

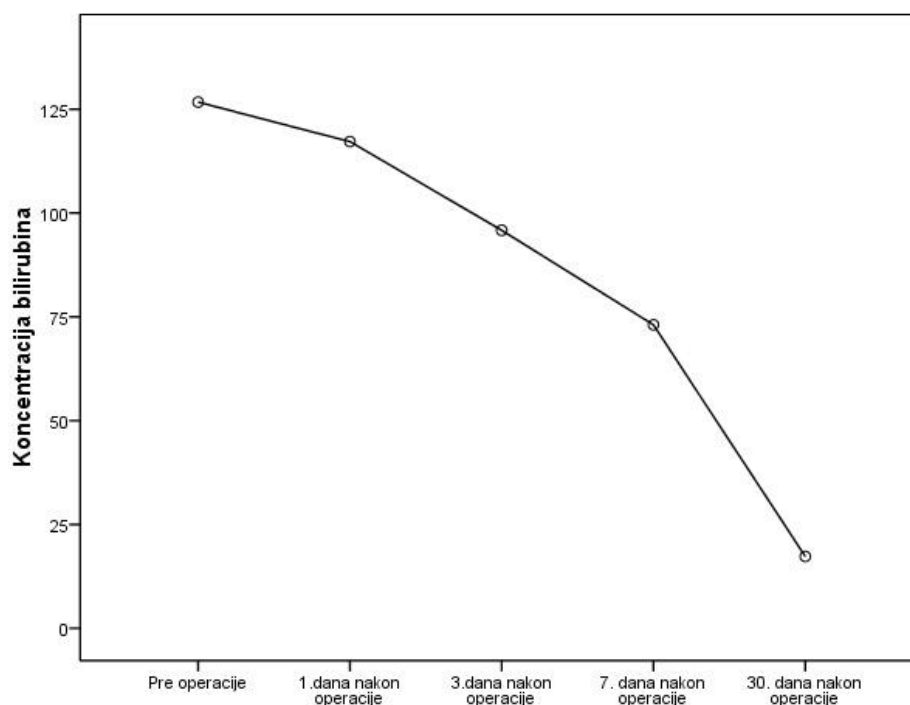
Tabela 27. Postoperativni biohemijski parametri holestaze

Parametri holestaze	Preoperativno	1.dan	3.dan	7.dan	30.dan	X ² *	p
Bilirubin	128,00±96,74	117,20±92,29	95,84±71,29	73,08±57,95	17,31±5,64	181,20	<0,001
AST	131,33±70,90	123,73±67,11	105,87±56,54	83,00±43,99	29,02±16,10	184,25	<0,001
ALT	131,72±72,84	124,05±69,29	110,05±64,98	91,81±55,65	33,00±16,94	181,12	<0,001
Alkalna fosfataza	351,20±74,53	314,57±76,91	288,99±89,78	236,51±86,38	96,38±28,76	177,67	<0,001
Gama GT	376,65±292,16	297,07±235,33	239,84±197,50	173,11±147,77	35,87±16,59	178,98	<0,001
LDH	630,84±124,47	670,47±123,56	596,80±105,98	488,86±96,14	353,81±91,79	166,52	<0,001

* Friedman-ov test

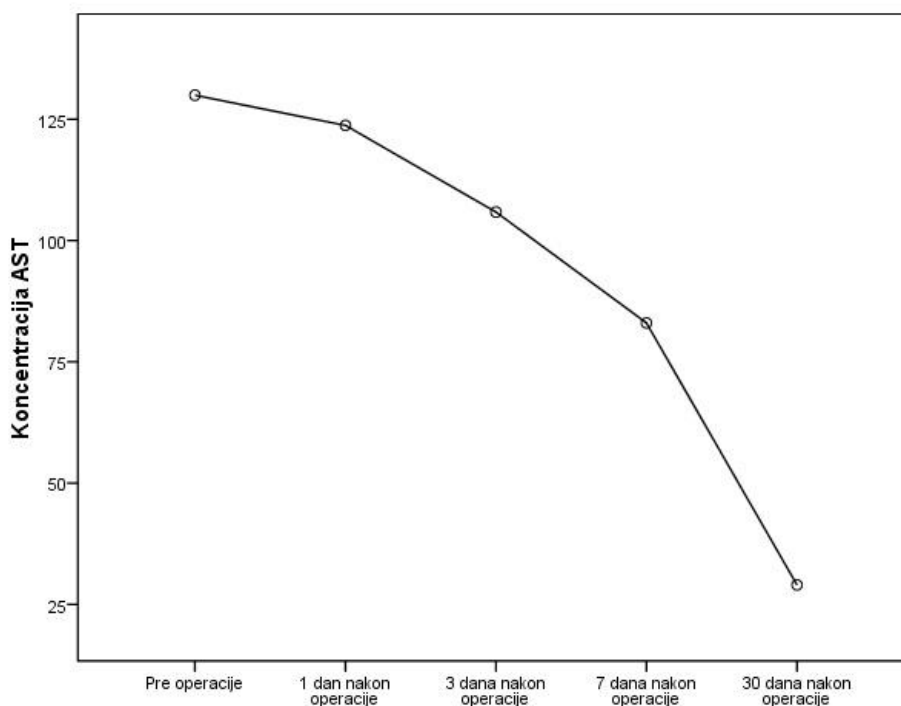
Koncentracija bilirubina se statistički značajno smanjila u periodu pre operacije do 30. dana nakon operacije (p<0,001). Za 30 dana došlo je do normalizacije vrednosti bilirubina u grupi pacijenata koji su praćeni prospektivno.

Koncentracija ovog parametra se neznatno smanjila odmah nakon operacije ($117,20 \pm 92,29$, Min 21,20, Max 367,90). Nakon tri dana došlo je do dodatnog smanjenja ($95,8471,29$, Min 20,50, Max 389,20). Nakon sedam dana vrednost bilirubina se skoro prepolovila u odnosu na vrednosti preoperacije ($73,08 \pm 57,95$, Min 17,80, Max 230,40). Nakon 30 dana vrednost ovog parametra bila je $17,31 \pm 5,64$ (Min 9,70, Max 41,70) (Grafikon 22).



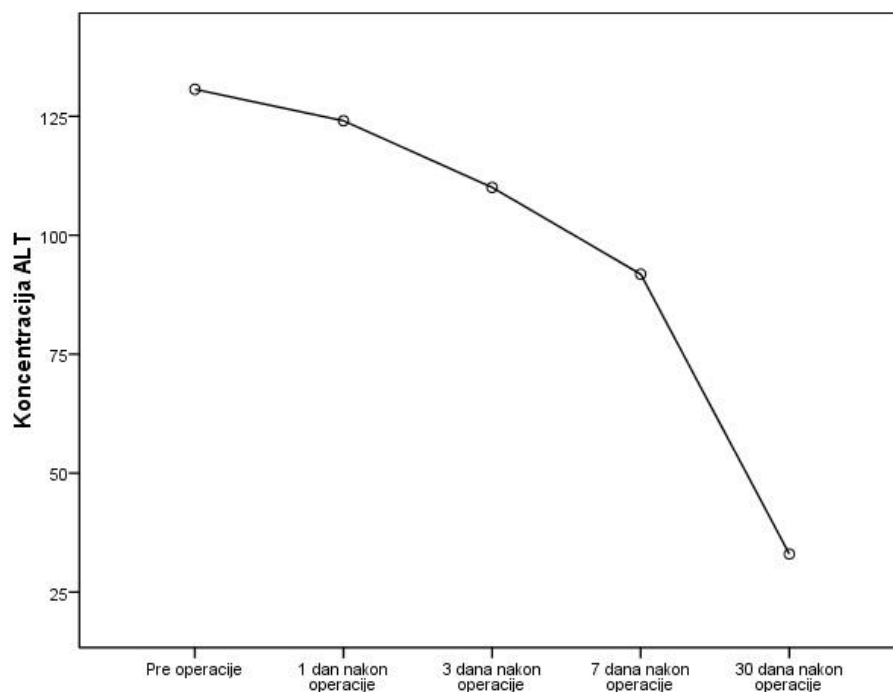
Grafikon 22. Koncentracija bilirubina tokom pre operacije i tokom prvih 30 dana nakon operacije

Koncentracija AST se statistički značajno smanjila tokom praćenog perioda (pre operacije – 30 dana nakon operacije). Vrednost AST je počela da smanjuje već prvog dana nako operacije ($123,73 \pm 67,11$, Min 41,20, Max 367,00). Nakon nakon tri dana vrednog ovog enzima se još smanjila $105,87 \pm 56,54$ (Min 35,40, Max 280,90). Ovaj trend je nastavlje 7. dana ($83,00 \pm 43,99$, Min 30,10, Max 200,30), kao i 30 dana nakon operacije ($29,02 \pm 16,10$, Min 12,30, Max 126,20)(Grafikon 23).



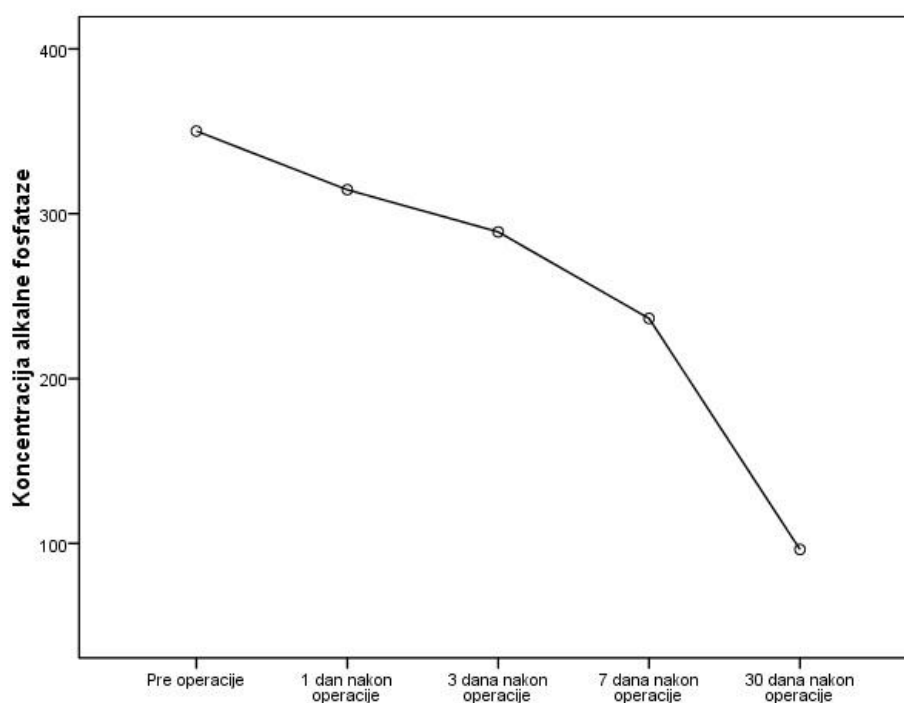
Grafikon 23. Koncentracija AST tokom pre operacije i tokom prvih 30 dana nakon operacije

Koncentracija ALT se statistički značajno smanjila tokom praćenog perioda (pre operacije – 30 dana nakon operacije). Vrednost ALT je počela da smanjuje već prvog dana nako operacije ($124,05 \pm 69,29$, Min 37,20, Max 320,10). Nakon nakon tri dana vrednog ovog enzima se još smanjila $110,05 \pm 64,98$ (Min 32,10, Max 299,40). Ovaj trend je nastavlje 7. dana ($91,81 \pm 55,65$, Min 30,20, Max 247,00), kao i 30 dana nakon operacije ($33,00 \pm 16,94$, Min 13,20, Max 120,10)(Grafikon 24).



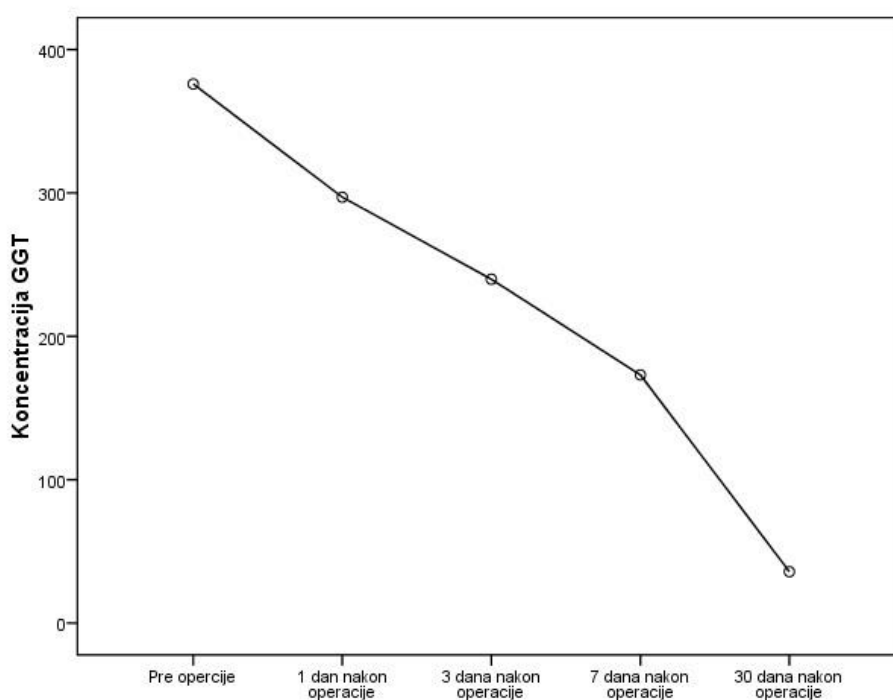
Grafikon 24. Koncentracija ALT tokom pre operacije i tokom prvih 30 dana nakon operacije

Koncentracija alkalne fosfataze se statistički značajno smanjila tokom praćenog perioda (pre operacije – 30 dana nakon operacije). Vrednost alkalne fosfataze je počela da smanjuje već prvog dana nako operacije ($314,57 \pm 76,91$, Min 178,90 Max 503,20). Nakon nakon tri dana vrednog ovog enzima se još smanjila $288,99 \pm 89,78$ (Min 146,60 Max 564,10). Ovaj trend je nastavlje 7. dana ($236,51 \pm 86,38$, Min 112,30 Max 542,00), kao i 30 dana nakon operacije ($96,38 \pm 28,76$, Min 45,30, Max 158,30)(Grafikon 25).



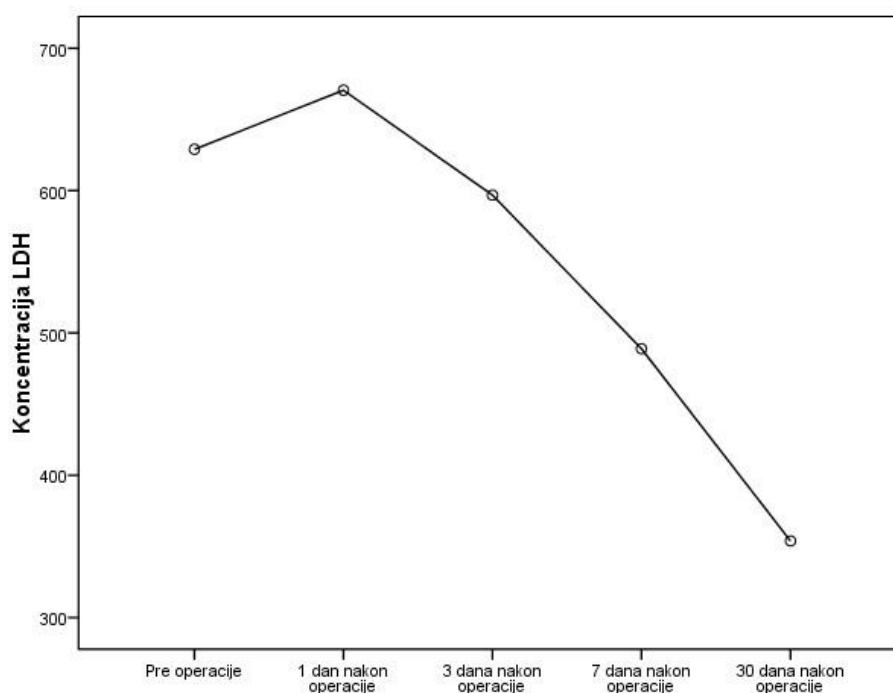
Grafikon 25. Koncentracija alkalne fosfataze tokom pre operacije i tokom prvih 30 dana nakon operacije

Koncentracija GGT se statistički značajno smanjila tokom praćenog perioda (pre operacije – 30 dana nakon operacije). Vrednost GGT je počela da smanjuje već prvog dana nakon operacije ($297,07 \pm 235,33$ Min 67,00, Max 1006,00). Nakon nakon tri dana vrednog ovog enzima se još smanjila $239,84 \pm 197,50$ (Min 55,300 Max 880,30). Ovaj trend je nastavlje 7. dana ($173,11 \pm 147,77$ Min 34,20, Max 654,20), kao i 30 dana nakon operacije ($35,87 \pm 16,59$, Min 10,60, Max 79,20) (Grafikon 26).



Grafikon 26. Koncentracija GGT tokom pre operacije i tokom prvih 30 dana nakon operacije

Koncentracija LDH se statistički značajno smanjila tokom praćenog perioda (pre operacije – 30 dana nakon operacije). Vrednost LDH je neznatno porasla prvog dana nakon operacije ($670,47 \pm 123,56$ Min 487,90 Max 1001,40). Nakon nakon tri dana vrednost ovog enzima je počela da se smanjuje $596,80 \pm 105,98$ (Min 345,40 Max 899,70). Ovaj trend je nastavlje 7. dana ($488,86 \pm 96,14$, Min 301,20 Max 945,90), kao i 30 dana nakon operacije ($353,81 \pm 91,79$, Min 228,70 Max 712,70) (Grafikon 27).



Grafikon 27. Koncentracija LDH tokom pre operacije i tokom prvih 30 dana nakon operacije

3.3. Postoperativni ultrazvučni nalaz

Ultrazvučna kontrola pacijenata prospektivne grupe (osim umrlih), nakon kreiranja HDA, vršena je 7. i 30. postoperativnog dana. Beležen je ultrazvučni dijametar žučnih vodova, (odnosno njegova regresija), direktni ili indirektni znaci duodeno-bilijarnog refluksa (aerobilija), kao i eventualne postoperativne komplikacije vezane za operaciju, tj samu anastomozu. Zabeleženi postoperativni dijametri su upoređivani sa preoperativnim vrednostima (Tabela 28).

Tabela 28. Pojedini preoperativni i postoperativni ultrazvučni dijametri GŽV i aerobilija

Redn	Preop	UZ	UZ dijametar	Aerobili	UZ dijametar	Aerobili
1.	13,3		12,0	+	7,0	-
2.	18,0		14,5	+	8,7	-
3.	12,0		10,0	+	6,0	-
4.	19,2		13,5	+	9,0	-
5.	15,5		12,9	+	8,0	-
6.	11,5		10,3	+	5,7	-
7.	18,0		16,0	+	9,3	-
8.	10,7		11,0	+	6,0	+
9.	19,0		15,7	+	8,2	-
10.	12,3		12,0	+	6,8	+
11.	18,0		14,6	+	7,0	-
12.	12,5		12,0	+	5,9	-
13.	29,0		20,4	-	9,0	-
14.	19,5		17,3	-	8,4	-
15.	27,7		22,0	+	10,0	-
16.	11,3		11,0	+	6,6	-
17.	11,5		10,0	+	7,0	+
18.	11,0		10,5	+	5,9	-
19.	23,5		19,0	+	8,1	-
20.	32,0		22,5	-	10,5	-
21.	10,9		10,5	+	6,0	+
22.	19,5		17,0	+	7,0	-
23.	22,0		15,3	+	9,0	-
24.	12,0		11,0	+	6,8	-
25.	10,5		10,0	+	7,0	+
26.	11,0		10,3	+	5,6	+
27.	10,9		10,0	+	6,3	+
28.	18,5		15,0	+	8,0	-
29.	14,5		12,5	+	7,8	-
30.	12,0		12,0	+	9,0	-
31.	24,7		22,0	+	10,0	-
32.	13,6		13,0	+	7,0	-

33.	12,0	11,7	+	5,8	-
34.	14,3	13,5	+	8,0	-
35.	11,0	11,0	+	7,6	+
36.	19,0	16,0	+	8,2	-
37.	17,4	14,0	+	6,8	-
38.	24,9	20,5	+	9,0	-
39.	20,0	16,9	+	8,3	-
40.	13,2	12,0	+	6,5	-
41.	17,9	13,4	+	7,0	-
42.	31,0	25,0	-	10,8	-
43.	20,8	14,0	+	8,9	-
44.	16,0	12,8	+	7,0	-
45.	19,5	15,5	+	8,3	-
46.	26,6	20,2	+	9,7	-
47.	29,7	25,0	+	10,0	-
48.	15,0	13,0	+	6,5	-

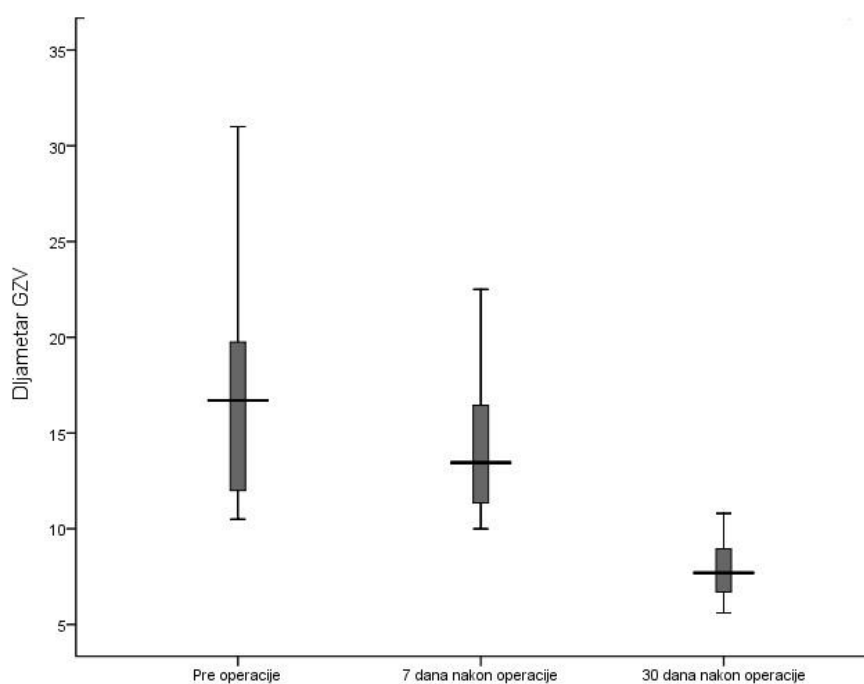
Nakon 7 dana prosečni dijametar GŽV se smanjio na 14,59±4,13 (Min 10,00, Max 25,00). Ovaj trend se nastavio i od 30 dana (7,73±1,40, Min 6,00, Max 11,00). Dijametar GŽV se statistički smanjio tokom 30 dana u odnosu na vrednosti pre operacije ($p < 0,001$)(Tabela 29)(Grafikon 28).

Tabela 29. Vrednosti dijametra GŽV pre- i postoperativno

EHO parametri	Pre operacije	7 dana nakon operacije	30 dana nakon operacije	X ² *	p
Dijametar GŽV (mm)	17,57±6,03	14,59±4,13	7,73±1,40	93,14	<0,001
Min-Max	10,50-32,00	10,00-25,00	6,00-11,00		
Prisustvo aerobilije	-	44 (91,70%)	8 (16,70%)		<0,001#

* Friedman-ov test, # Mc Nemar test

Aerobilija je bila prisutna kod većine pacijenta 7 dana nakon operacije (91,70%). Broj pacijenta sa aerobilijom se statistički značajno smanjio do 30 dana (16,70%)($p < 0,001$).



Grafikon 28. Dijametar GŽV pre operacije, 7 dana i 30 dana nakon operacije

REZULTATI U OBE ISPITIVANE GRUPE

Tabela 30. Demografske karakteristike svih pacijenata

	Ukupno	Retrospektivna	Prospektivna	t/X ² *	p
Starost	63,69±8,91	64,30±8,96	63,08±8,92	0,682	0,497
Pol (M/Ž)	47/53	20/30	27/23	1,445	0,229

t-test, *X²- Hi kvadrat test

Prosečna starost svih ispitanika bila je 63,69±8,94 godina (Min 42,00 godine, Max 84,00 godine). Pacijenti iz grupe koja je praćena retrospektivno su bili nešto stariji (64,30±8,96 vs 63,08±8,92), ali nije utvrđena statistički značajna razlika (p=0,497). U ukupnoj populaciji bilo je 47 muškaraca (47,00%) i 53 žene (53,00%). Udeo žena je bio nešto veći u retrospektivnoj grupi u odnosu na prospektivnu (60,00% prema 46,00%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u distribuciji prema polu u ove dve grupe (p=0,229) (Tabela 30).

Tabela 31. Demografske karakteristike u ukupnoj populaciji u odnosu na indikacije

Parametri	HCHL	Benigna stenoza	HFP	F/X ² *	p
Starost	63,72±9,63	63,32±7,26	64,28±9,43	0,055	0,947
Pol (M/Ž)	26/32	15/13	6/8	2,842	0,242

F – ANOVA, X² – Hi kvadrat test

Pacijenti sa HFP su bili najstariji, a najmlađi su bili pacijenti sa benignom stenozom. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u starosti u odnosu na indikacije u ukupnoj populaciji (p=0,947).

U grupi sa HCHL bilo je 26 muškaraca i 32 žene, u grupi sa benignom stenozom bilo je 15 muškaraca i 13 žena i u grupi sa HFP bilo je 6 muškaraca i 8 žena. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji prema polu u odnosu na indikacije u ukupnoj populaciji (p=0,242) (Tabela 31).

Tabela 32. Parametri holestaze preoperativno i postoperativno (30.dan) u obe ispitivane grupe

Parametri holestaze	Ukupno		Retrospektivna grupa		Prospektivna grupa		F	p
	Preoperativno	Postoperativno	Preoperativno	Postoperativno	Preoperativno	Postoperativno		
Bilirubin	138,33±102,35	29,25±23,11	148,66±107,64	40,71±27,44	128,00±96,74	17,31±5,64	62,895	<0,001
AST	153,79±87,28	48,73±34,15	176,25±96,61	67,66±36,24	131,33±70,90	29,02±16,10	81,525	<0,001
ALT	153,88±89,20	54,79±37,33	176,04±98,83	75,71±39,65	131,72±72,84	33,00±16,94	73,543	<0,001
Alkalna fosfataza	365,58±80,28	155,83±84,09	379,95±83,94	212,90±80,11	351,20±74,53	96,38±28,76	103,91	<0,001
Gama GT	367,65±304,92	98,31±107,07	358,63±319,87	158,25±122,24	376,65±292,16	35,87±16,59	11,543	0,001
LDH	645,21±157,17	396,05±119,01	659,57±184,37	436,60±128,57	630,84±124,47	353,81±91,79	99,876	<0,001

F – ANOVA za ponovljena merenja

Vrednosti parametara holestaze su bile povećane u obe ispitivane grupe preoperativno. Postoperativno (30. dan) u grupi pacijenata koji su praćeni prospektivno bile su niže vrednosti svih parametara holestaze (Tabela 32).

Koncentracija bilirubina zbirno u obe grupe preoperativno bila je (138,33±102,35, Min 19,90, Max 452,20), a postoperativno (29,25±23,11, Min 7,80, Max 103,00). Koncentracija AST zbirno u obe grupe preoperativno je bila 153,79±87,28 (Min 42,10, Max 421,00), a postoperativno 48,73±34,15 (Min 12,30, Max 187,00). Koncentracija ALT zbirno u obe grupe preoperativno bila je 153,88±89,20 (Min 40,30, Max 405,00), a postoperativno 57,79±37,33 (Min 13,20, Max 205,30). Koncentracija alkalne fosfataze zbirno u obe grupe preoperativno je bila 365,58±80,28 (Min 163,70, Max 590,00), a postoperativno je bila 155,83±84,09 (Min 45,20, Max 344,10). Koncentracija gama GT zbirno preoperativno bila je 367,65±304,92 (Min 68,80, Max 1600,90), a postoperativno je bila 98,31±107,07 (Min 10,60, Max 636,20). Koncentracija LDH zbirno preoperativno bila je 645,21±157,17 (Min 251,30, Max 1129,00), a postoperativno je bila 396,05±119,01 (Min 210,90, Max 780,20).

Kod prospektivnih pacijenata došlo je do statistički značajno većeg smanjenja svih parametara holestaze u odnosu na retrospektivne (Tabela 32).

Tabela 33. Preoperativni ultrazvučni dijametar GŽV obe ispitivane grupe

EHO parametri	Ukupno	Retrospektivna grupa	Prospektivna grupa	z*	p
Dijametar GŽV (mm)	17,80±5,70	18,04±5,27	17,57±6,03	0,448	0,654
Min-Max	9,60-32,00	9,60-31,00	10,50-32,00		

* Mann-Whitney U test

Preoperativno je dijametar GŽV prosečno iznosio 17,80±5,70mm (Min 9,60 Max 32,00). U retrospektivnoj grupi prosečna širina dijametra GŽV je bila 18,04±5,27 (Min 9,60, Max 31,00), dok je u prospektivnoj grupi prosečno iznosio 17,57±6,03 (Min 10,50, Max 32,00). Dijametar UZ je bio nešto veći u retrospektivnoj grupi u odnosu na prospektivnu, ali ne postoji statistički značajna razlika (p=0,654)(Tabela 33).

Tabela 34. Postoperativno vreme hospitalizacije obe grupe

Postoperativno vreme hospitalizacije	Ukupno	Retrospektivna grupa	Prospektivna grupa	t/X ² *	p
	10,22±44,60	10,40±32,13	10,03±57,09	0,695	0,511

t-test, *X²- Hi kvadrat test

Ukupno postoperativno vreme hospitalizacije svih pacijenata studije, iznosilo je 10,22±44,60 dana. U retrospektivnoj grupi 10,40±32,13 dana, dok je u prospektivnoj bilo 10,03±57,09 dana, bez statistički značajne razlike u trajanju postoperativnog perioda, između ove dve grupe (p=0,511)(Tabela 34).

Tabela 35. Specifične rane komplikacije postoperativnog perioda

Specifične rane komplikacije	Ukupno	Retrospektivna grupa	Prospektivna grupa	p#
Fistula	3 (3,10)	2 (4,00)	1 (2,00)	0,500
Holangitis	3 (3,10)	2 (4,00)	1 (2,00)	0,500
Mučnina/povraćanje	7 (7,10)	4 (8,00)	3 (6,00)	0,502
Intraabdominalno krvarenje	1 (1,00)	0	1 (2,00)	0,507

Fisher-ov test egzaktne verovatnoće

U ukupnoj populaciji bila su 3 pacijenta sa fistulom, 3 pacijenta sa holangitisom, 7 pacijenata sa mučninom/povraćanjem i 1 pacijent sa intraabdominalnim krvarenjem, bez statistički značajne razlike medju grupama, u odnosu na specifične komplikacije. Ukupno 14 pacijenata (14,00%) je imalo rane specifične komplikacije (Tabela 35).

Tabela 36. Nespecifične rane komplikacije postoperativnog perioda

Nespecifične rane komplikacije	Ukupno	Retrospektivna grupa	Prospektivna grupa	p#
Infekcija rane	5 (4,90)	3 (6,00)	2 (4,00)	0,501
GI krvarenje	1 (1,00)	1 (2,00)	0	0,507
Pulmonalne	2 (1,90)	1 (2,00)	1 (2,00)	1,00
KVS	6 (5,80)	3 (6,00)	3 (6,00)	1,00
Renalne	5 (4,90)	3 (6,00)	2 (4,00)	0,501

Fisher-ov test egzaktne verovatnoće

U ukupnoj populaciji 5 pacijenata je imalo infekciju rane, 1 pacijent je imao GI krvarenje, 2 pacijenta su imala pulmonalne komplikacije, 6 pacijenta su imala KVS komplikacije i 5 pacijenata je imalo renalne komplikacije. Nije bilo statistički značajne razlike izmedju prospektivne i retrospektivne grupe, u odnosu na nespecifične komplikacije. Ukupno 19 pacijenata (19,00%) je imalo rane nespecifične komplikacije (Tabela 36).

REZULTATI HEPATOBILIJARNE SCINTIGRAFIJE

Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA je urađena radi procene funkcije jetre i bilijarnog sistema kod 33 ispitanika nakon operacije, tokom koje je izvedena HDA i to kod 19 ispitanika u ranom (prospektivna grupa) i kod 14 u kasnom postoperativnom periodu (retrospektivna grupa). Nije nađena statistički značajna razlika u broju ($p < 0,539$), kao ni u starosti, među ispitanicima obe grupe ($F 2,394, p < 0,132$).

1. Analiza morfologije i funkcije jetre hepatobilijarnom scintigrafijom

Morfološke karakteristike su analizirane vizuelno i to: položaj, oblik, veličina jetre i homogenost distribucije radiofarmaka, u fazi maksimalnog preuzimanja, pre pojave intrahepatičnih žučnih puteva.

Nalazom koji odstupa od normalnog, se smatralo prisustvo, bar jedne od sledećih karakteristika: jetra uvećana u celini ili na račun levog ili desnog režnja, smanjena jetra, nepravilno oblikovana jetra i neravnomerna distribucija radiofarmaka.

Tabela 37. Morfološke karakteristike jetre na ^{99m}Tc -EHIDA scintigramima.

		Kvalitativna procena jetre				Ukupno
		Normalna	Uvećana u celini	Nehomogena distribucija	Neppravilan oblik	
Grupa	RPG	10	2	7	-	19
	KPG	8	1	3	2	14
Ukupno		18				33

Na Tabeli 37, je prikazan nalaz vizuelne analize scintigrama u ispitivanim grupama. U ranoj postoperativnoj grupi je bilo 9 ispitanika sa izmenjenom morfologijom jetre i to kod 2 ispitanika, jetra je bila u celini uvećana, a kod 7 je bila prisutna nehomogena distribucija radiofarmaka. U kasnoj postoperativnoj grupi, kod 1 ispitanika je jetra bila uvećana, kod dvoje nepravilnog oblika, a kod 3 je distribucija bila neravnomerna. Analiza učestalosti patološkog nalaza među ispitivanim grupama, nije pokazala značajnost u odnosu na period od hirurške intervencije ($p < 0,539$).

Funkcionalni pokazatelji su dobijeni analizom kriva aktivnosti u funkciji vremena dobijenih iz regiona jetre. To su: vrednost vremena dostizanja maksimalne aktivnosti, vreme polueliminacije radiofarmaka kao i rezidualna retencija radioobeleživača na kraju 45 min studije (Tabela 38). Vrednost Tmax se kretala u normalnim okvirima do 10 min kod 6/19 ispitanika u RPG i kod 3/14 u KPG, odnosno kod ukupno 72,7% svih ispitanika je detektovano produženo vreme dostizanja maksimalne aktivnosti nad jetrom.

Srednja vrednost vremena postizanja maksimalne aktivnosti jetre je bila nešto viša kod ispitanika kod kojih je ^{99m}Tc-EHIDA rađena u kasnom postoperativnom periodu, ali bez dostizanja statističke značajnosti.

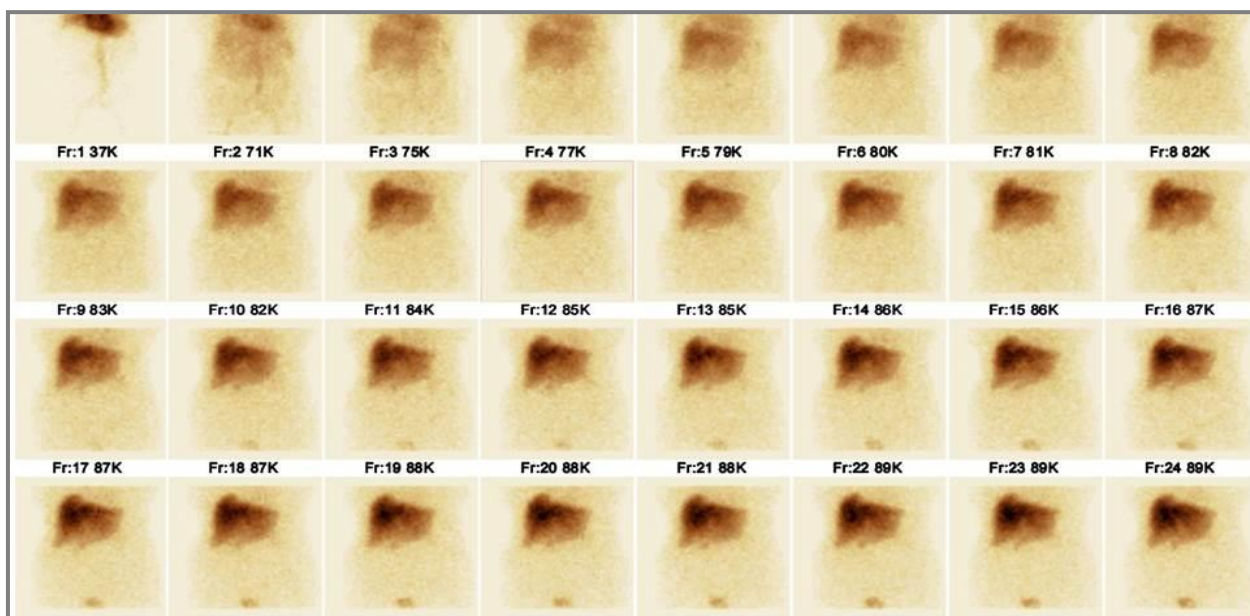
Tabela 38 . Funkcionalne karakteristike jetre na ^{99m}Tc-EHIDA scintigramima.

Grupa	Parametar krive aktivnosti nad jetrom		
	Tmax (min)	Tmax/2	Rezidualna aktivnost(%)
RPG	14,9±8,3 (6-42)	29,3±16,1 (13-83)	46,7±22,3 (20-99)
KPG	17,1±9,1 (7-37)	33,7±18,6 (14-74)	48,5±27,0 (17-100)
F	0,506	0,544	0,042
p	0,482	0,466	0,839

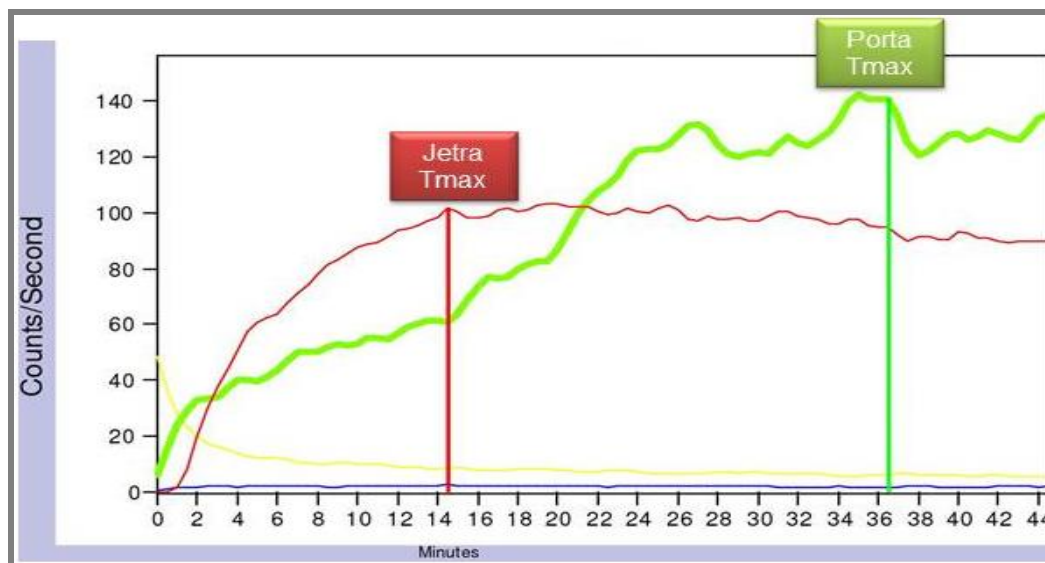
Srednja vrednost polueliminacije radiofarmaka nad jetrom je bila povišene u KPG, u odnosu na normalnu vrednost od 30 min, iznoseći 33,7±18,6 min, dok je vrednost u RPG bila u granicama normalnih vrednosti. Kod 23 ispitanika (18 iz RPG i 5 iz KPG) su pojedinačne vrednosti polueliminacije bile u fiziološkim okvirima. Takođe, vrednost retencije radiofarmaka nakon 45 min nije prelazila fiziološke vrednosti kod zdravih od 50%.

Na Slici 47, je prikazan nalaz ^{99m}Tc -EHIDA hepatobilijarne scintigrafije kod pacijentkinje L.J.R. stare 81 god., jedan dan nakon kreiranja "side to side" HDA. Na scintigramu se prikazuje nepravilno oblikovana jetra sa uvećanim levim režnjem, bez fokalnih defekata. Na krivi aktivnosti iz regiona jetre, (iste pacijentkinje) se prikazuje produženo vreme dostizanja maksimalne aktivnosti nad jetrom od 14,5 min, vreme polueliminacije 28 min, a retencija u jetri nakon 45 min 82% (Slika 48).

Slika 47. ^{99m}Tc -EHIDA hepatobilijarna scintigrafija kod pacijentkinje L.J.R. stare 81 god. jedan dan nakon uradene holecistektomije i "side to side" HDA.



Uvećana jetra sa neravnomernom distribucijom radioobeleživača.



Slika 48. ^{99m}Tc -EHIDA hepatobilijarna scintigrafija. Krive aktivnosti u funkciji vremena iz ROI jetra i porta hepatis kod pacijentkinje L.J.R. stare 81 god. jedan dan nakon urađene holecistektomije i "side to side" HDA (prikazane na slici 45). Lako produženo vreme dostizanja maksimalne aktivnosti (14,5 min) sa povećanom rezidualnom retencijom u jetri nakon 45 min (82%).

2. Analiza bilijarne ekskrecije hepatobilijarnom scintigrafijom

Kvalitativna procena bilijarne ekskrecije je prikazana na Tabeli 39. Odstupanje od normalnog je smatran nalaz bilo kog od sledećih poremećaja: zastoj u svim intrahepatičnim žučnim vodovima, zastoj u levom ili desnom hepatičnom kanalu, zajedničkom hepatičnom kanalu, ili holedokusu.

Tabela 39. Morfološke karakteristike bilijarnog stabla na ^{99m}Tc-EHIDA scintigramima.

Grupa	Kvalitativna procena bilijarnog stabla						
	Ne prikazuju se	Normalno	Zastoj u levom hepatičnom duktusu	Zastoj u levom i zajedničkom hepatičnom duktusu	Zastoj u holedokusu	Zastoj u intrahepatičnim kanalima	Zastoj u holedokusu i zajedničkom kanalu
RPG	-	1	4	4	6	2	2
KPG	-	3	3	5	1	1	1
Ukupno	-	4	7	9	7	3	3

U potpunosti normalan nalaz na bilijarnom stablu je detektovan samo kod četiri ispitanika u obe ispitivane grupe, u svakoj grupi po jedan ispitanik. Najveći procenat zastupljenosti je imao nalaz zastoja u levom hepatičnom i zajedničkom hepatičnom kanalu (9/33, 4 u RPG i 5 u KPG), a zatim, kod 7 ispitanika je detektovan zastoj u levom hepatičnom kanalu i kod 7 u holedokusu.

Tabela 40. Funkcionalne karakteristike bilijarnog stabla na ^{99m}Tc -EHIDA scintigramima.

Grupa	Parametar krive aktivnosti nad jetrom		
	$T_{p\max}$ (min)	$T_{p/2}$	R_p (%)
RPG	24,2±9,3 (11-45)	44,7±18,0 (22-90)	63,1±23,4 (20-100)
KPG	27,3±9,8 (14-42)	53,3±20,1 (25-84)	71,0±21,6 (33-100)
F	0,846	1,651	0,980
p	0,365	0,208	0,330

Funkcionalna procena bilijarnog stabla primenom ^{99m}Tc -EHIDA hepatobilijarne scintigrafije je prikazana na Tabeli 40. Vreme dostizanja maksimalne aktivnosti nad portom hepatis, je bilo produženo u obe ispitivane grupe, nešto viša srednja vrednost je detektovana u kasnom postoperativnom periodu, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Pojedinačnom analizom je utvrđena normalna vrednost tranzitnog vremena ispod 20 min kod 12 od 33 ispitanika (36%), i to kod 8 iz RPG (42%) i kod 4 iz KPG (29%).

Srednje vrednosti polueliminacije radiofarmaka su bile povišene u odnosu na kontrolnu vrednost kod zdravih od 30 min, kod obe grupe ispitanika, ali bez dostizanja statističke signifikantnosti. Normalne vrednosti su bile detektovane kod 7 ispitanika (21%) i to kod 5 iz RPG i kod 2 iz KPG.

Srednje vrednosti retencije radiofarmaka na kraju studije su bile povišene u odnosu na normalnu vrednost od 50% kod zdravih ispitanika. Veći procenat retencije je bio detektovan u KPG, ali bez značajnosti u odnosu na RPG. Kod 6 od 33 ispitanika (18%) je retencija bila u normalnim okvirima, i to kod 4 iz RPG i kod 2 iz KPG.

3. Detekcija duodenogastričnog refluksa hepatobilijarnom scintigrafijom

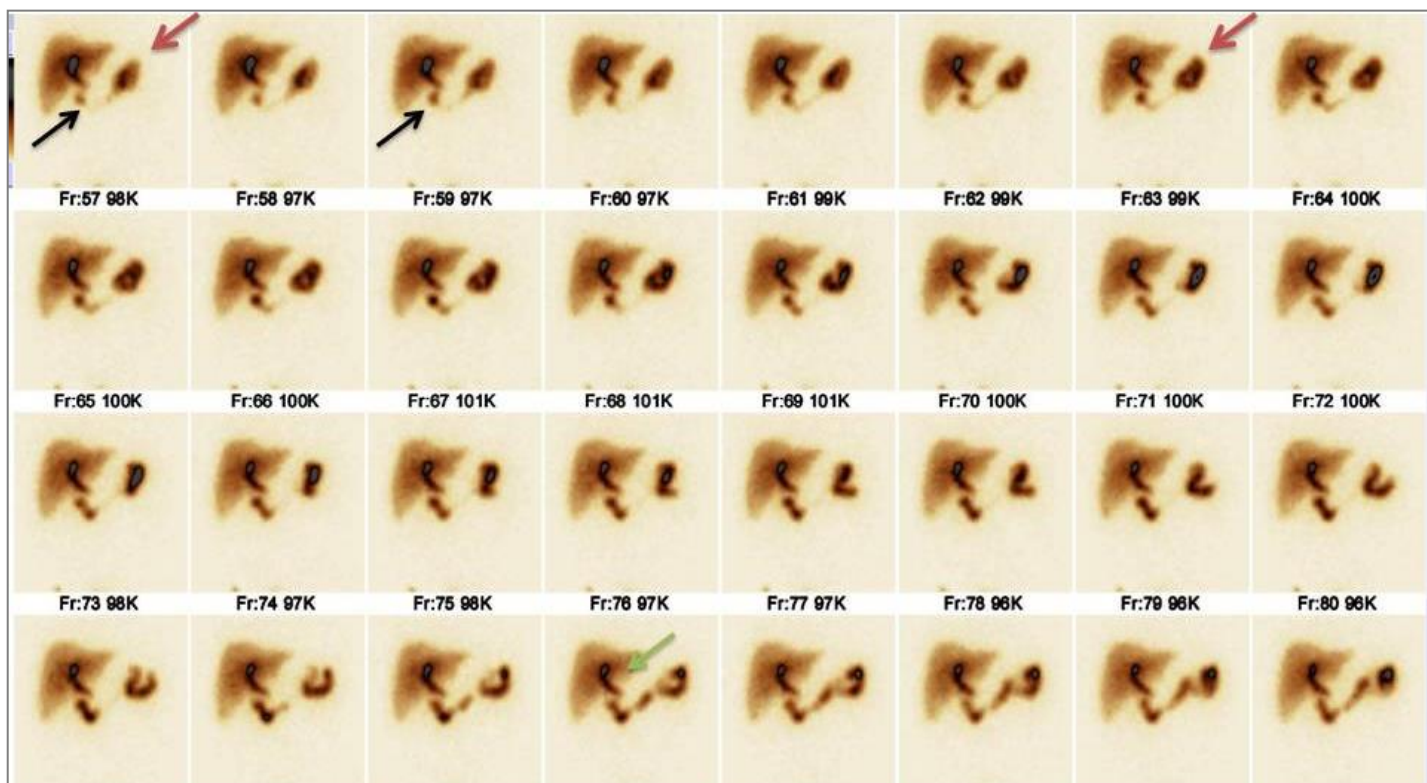
Duodenogastrični refluks je detektovan kod 18 ispitanika obe grupe (54,55%). Prisustvo DGR u ispitivanim grupama je prikazano na Tabeli 41 .

Tabela 41. Prisustvo i stepen duodenogastričnog refluksa kod pacijenata nakon bilijarno-duodenalne anastomoze.

Grupa	DGR	DGR (%)
RPG	78,00%	38,8±15,9 (14-64)
KPG	33,00%	48,5±25,7 (21-83)

Prisustvo DGR je bilo značajno češće zastupljeno kod pacijenata iz rane postoperativne faze (78%, $p < 0,02$) u odnosu na KPG, gde je refluks detektovan kod 33% ispitanika. Srednja vrednost procenta refluksa je bila viša u KPG iznoseći 48,5±25,7% u odnosu na RPG od 38,8±15,9%, ali bez dostizanja statističke značajnosti.

Na Slici 49, je prikazan nalaz hepatobilijarne scintigrafije sa Tc-99m EHIDA kod pacijenta R.S starog 68 god. u ranom postoperativnom periodu, sa dilatacijom holedokusa i prisutnim duodeno-gastričnim reflukansom (45%).



Slika 49. Tc-99m EHIDA (bilijarna i intestinalna faza) hepatobilijarna scintigrafija kod ispitanika R.S. 6 dana nakon HDA (crna strelica): normalan nalaz na jetri, dilatiran holedokus (zelena strelica). Vizualizuje se duodenogastrični refluks 83% (crvena strelica).

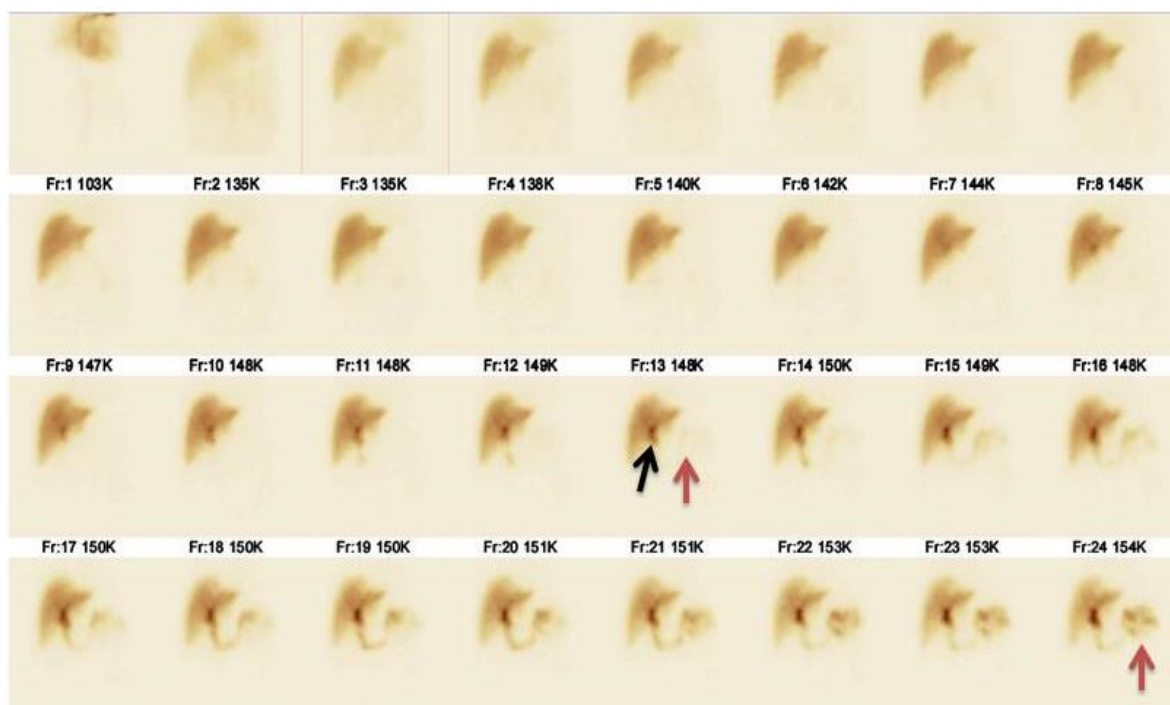
4. Određivanje bilijarno-crevnog tranzita

Bilijarno-crevni tranzit (BCT), kod pacijenata nakon holecistektomije i “side to side” HDA, je za obe ispitivane grupe prikazan na Tabeli 42.

Tabela 42 . Bilijarno-crevni transit radiofarmaka u ranom i kasnom postoperativnom period nakon bilijarno-crevne anastomoze “side to side”.

Grupa	Broj ispitanika	BCT (min)
RPG	18	41,2±15,5 (18-60)
KPG	12	40,5±15,1 (24-60)

Vrednost bilijarno-crevnog tranzita je bila produžena kod obe grupe ispitanika, ali bez statistički značajne razlike ($F = 0,015$, $p < 0,904$). U ranom postoperativnom periodu je bilo 27% ispitanika, sa normalnim tranzitom do 30 min nakon aplikovanja radiofarmaka. U kasnom postoperativnom periodu, bilo je 33% ispitanika, sa normalnim tranzitom do 30 min (Slike 50 i 51).

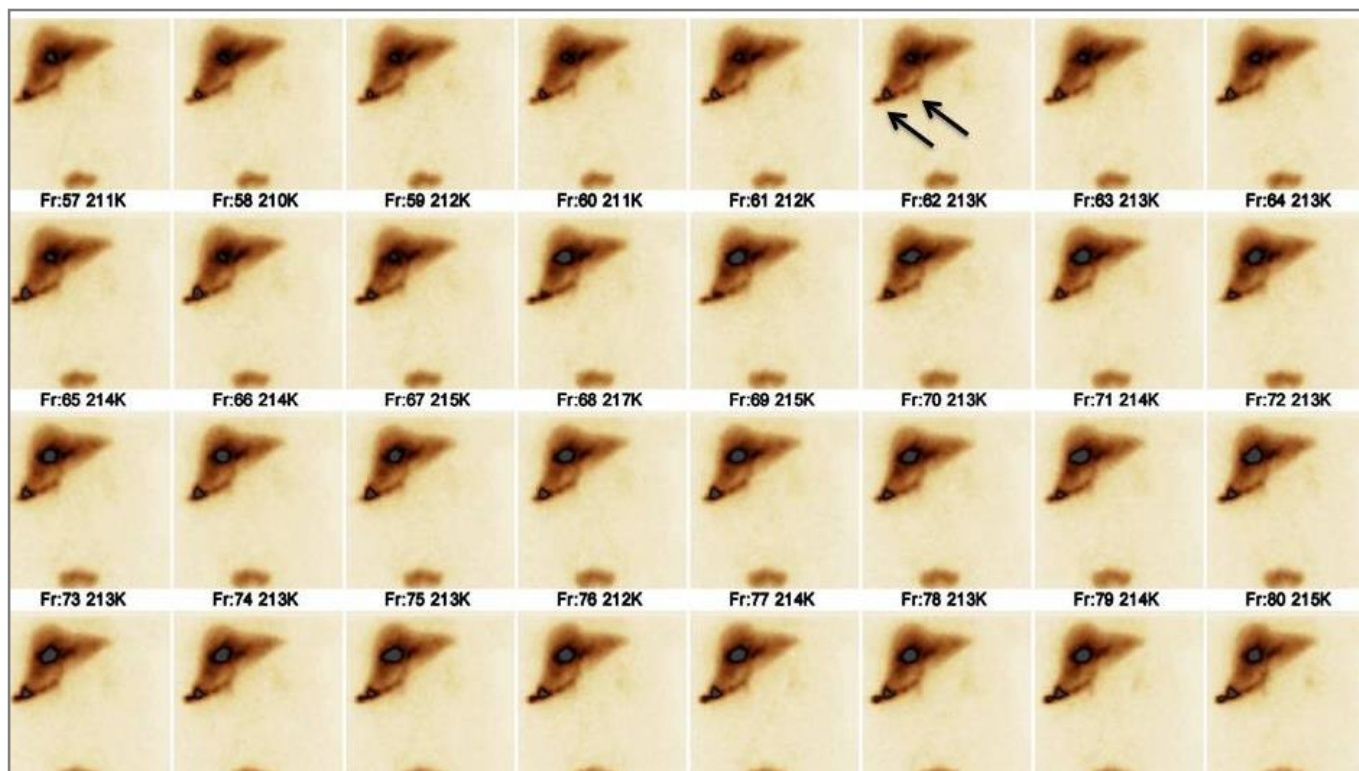


Slika 50. Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA kod ženske osobe Đ.S. stare 68 god. mesec dana nakon HDA. Vaskularna, parenhimska i početak ekskretorne faze studije. U regionu abdomena detektovana rana pojava crevne aktivnosti (crvena strelica). HDA je označena crnom strelicom.



Slika 51. Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA kod ženske osobe Đ.S. stare 68 god. mesec dana nakon HDA (prikazana na Slici 48). Nagli porast aktivnosti na krivi aktivnosti u funkciji vremena iz regiona abdomena označava ranu pojavu crevne aktivnosti od 17 minuta.

Tokom hepatobilijarne scintigrafije kod jednog ispitanika je tokom bilijarne faze studije detektovan je bilijarna fistula, odnosno “curenje” bilijarnog sadržaja, duž drenažne linije u desnom hipohondrijumu (Slika 52). Kod ostalih ispitanika nisu detektovane komplikacije bilijarno-digestivne anastomoze.



Slika 52. Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA (bilijarna faza) kod pacijentkinje prospektivne grupe, ženske osobe R.L. stare 63 god. 3 dana nakon HDA. Pojava aktivnosti u blizini anastomoze i “curenje” bilijarnog sadržaja prema spoljašnjem izlazu drena (crna strelica).

DISKUSIJA

Zbog sve većeg broja bilijarnih bolesnika, broj hirurških zahvata na žučnim putevima je u stalnom porastu, tako da u mnogim hirurškim jedinicama ove operacije čine najbrojniju grupu abdominalnih operacija.

Holecistektomija (laparoscopska ili "open") je najčešća abdominalna operacija. Na Hirurškoj klinici u Nišu se godišnje izvede oko 500 holecistektomija, u USA taj broj iznosi preko 500 000 na godišnjem nivou [86].

Uvodjenje endoskopskih procedura (ERCP, endoskopska balon dilatacija papile, PTC) koje, pored dijagnostičkih, imaju i terapijske mogućnosti (papilotomije, ekstrakcije kamenaca iz hepatikoholedohusa, stent proteze), ni u kojoj meri nisu smanjile značaj tzv. „open“ hirurgije bilijarnog trakta. Uvodjenje laparoscopskih operacija, koje su svoj puni razvoj dobile baš u bilijarnoj hirurgiji, takodje nije umanjilo značaj klasičnih hirurških procedura, pogotovo kada se radi o opstruktivnim oboljenjima žučnih puteva.

Iako se izvodi na anatomske malom segmentu, koji povezuje jetru sa gastrointestinalnim sistemom, hirurgija žučnih puteva je veoma kompleksna i puna hirurških nedoumica. Velika učestalost bilijarnih oboljenja dovela je do razvoja čitavog niza dijagnostičkih i terapijskih postupaka čiji je cilj rana i tačna detekcija ovih bolesti, precizna indikacija i odgovarajući izbor njihove terapije.

Dalji razvoj bilijarne hirurgije kreće se ne samo u pravcu razvoja minimalno invazivnih i savremenih endoskopskih procedura, već i u stalnoj proveru indikacijskih područja i usavršavanju već postojećih hirurških tehnika [1].

Benigne bilijarne opstrukcije (BBO)

Benigna opstruktivna oboljenja žučnih puteva čine najčešću grupu bilijarnih oboljenja posle kalkuloze žučne kese. Sprečeno ili smanjeno oticanje žuči u duodenum, naročito ono koje traje duže vreme, izaziva pojavu mehaničkog opstruktivnog sindroma, sa svim posledicama koje iz toga nastaju (u prvom redu holestaza), što nameće potrebu njegovog zbrinjavanja (hirurški ili endoskopski).

Benigni opstruktivni ikterus ili benigne bilijarne opstrukcije (BBO), uzrokovane su:

- Bilijarnom litijazom, (kao najčešći uzrok BBO) gde do opstrukcije može doći usled intraluminalno prisutnih kamenaca ili ekstraluminalnom kompresijom inklaviranog kalkulusa u vratu žučne kese ili duktus cistikusu.
- Benignom stenozom Vaterove ampule, koja može biti primarna i (češće) sekundarna
- Benigne bilijarne strikture (BBS) ili stenozе, delimične ili kompletne, intraluminalne ili ekstraluminalne. Najčešće BBS su postoperativne jatrogene i postinflamacijske.
- Sklerozantni holangitis
- Parazitoze žučnih vodova
- Ostali redji uzroci, kao što su hemobilija, atrezija žučnih vodova, aneurizma hepatične areterije, divertikulum duodenuma, anomalije žučnih vodova (holedohocela i holedohalna cista)

Nasa studija obuhvatila je sto pacijenta koji su operisani zbog BBO, primenom HDA, koji su na osnovu indikacija podeljeni u tri grupe: 58 pacijenta sa HCHL, 28 sa benignom stenozom HCH ili Vaterove ampule i 14 pacijenata sa hroničnim fibroznim pankreatitom.

Litijaza HCH, je jedan od najčešćih uzroka BBO i može biti primarana i sekundarna, rezidualna ili recidivantna. Predstavlja ozbiljno oboljenje bilijarnog trakta, koje se mora na vreme prepoznati i lečiti. HCHL prati holelitijazu u 10%-20% slučajeva, od čega je gotovo polovina asimptomaska. Do njene dijagnoze može se doći preoperativno, intraoperativno, kao i postoperativno. 3%-10% holecistektomija je praćeno detekcijom kalkulusa tokom intraoperativne eksploracije HCH, kod pacijenta koji preoperativno nisu prezentovali ni jedan simptom ili znak bilijarne opstrukcije [86,87]. Iako se zadnje tri decenije smatra da minimalno invazivni pristup i endoskopija predstavljaju terapiju izbora, najnovije randomizovane studije ukazuju na to, da ne postoji ni jedna značajna razlika u rezultatima između laparaskopskog, "open" ili laparaskopsko-ERCP lečenja ove bolesti (mortalitet 0%-3%, morbiditet 13%-20%). Utvrđeno je da klasični hirurški pristup, ima prednost nad laparaskopskim i endoskopskim zbrinjavanjem, u smislu definitivnog lečenja, sa stopom rest kalkuloze do 6%, za razliku do ostalih vidova, gde je ona prisutna od 9% do 21% [88].

Na Hirurškoj klinici u Nišu na godišnjem nivou se operiše od 50 do 60 pacijenta sa litijazom glavnih žučnih vodova. U najvećem procentu radi se o sekundarnoj HCHL (klinički manifestovana ili ne), ali ovaj broj obuhvata i pacijente sa rezidualnom ili rest kalkulozom nakon već izvedene holecistektomije. Najveći procenat tih pacijenta (preko 95%) je lečen klasičnim “open” hirurškim procedurama, dok je samo manji broj HCHL rešavan endoskopijom sa ili (redje) bez klasične ili laparoskopske holecistektomije.

U našoj studiji analizirani su parametri 58 pacijenta (od sto obuhvaćenih studijom, 58%) operisanih zbog HCHL, kada je uradjena HDA. Osim 6 (10,43%) pacijenta sa recidivantnom kalkulozom i 2 (3,45%) sa rest kalkulozom, u najvećem procentu (86,21%) se radilo o sekundarnoj litijazi, komplikaciji istovremene kalkuloze žučne kese. Pet pacijenta (8,62%) je preoperativno bilo bez kliničke manifestacije bilijarne opstrukcije.

Benigne stenozе ili strikturе, takodje predstavljaju čest uzrok mehaničkog ikterusa. U najvećem procentu se radi o jatrogenim stenozama (80% do 95%), kao posledica hirurških intervencija u toj regiji, kao i nakon trauma abdomena. Ipak, daleko najveći broj ovih jatrogenih lezija je posledica operacije žučne kese, narocito nakon laparoskopske holecistektomije, čijim uvođenjem se procenat povreda povećao dva do tri puta (0,3%-0,7%), u odnosu na “open” tehniku. Takodje se javljaju kao komplikacije (3%-6%), nakon transplatacije jetre sa holedo-holedohalnom anastomozom.

U širem smislu, to su stenozе HCH uzrokovane bilo kojim ekstraluminalnim ili intraluminalnim uzrokom, te u ovu grupu ubrojamo i benigne stenozе Vaterove ampule (primarne i sekundarne) kao i ekstraluminalne stenozе izazvane inklaviranim kalkulusom u vratu žučne kese ili duktus cistikusu (Mirizzi sindrom). Redji uzroci su sklerozantni holangitis, postendoskopske strikturе, ishemijske, post-irdijacione, hronični duodenalni ulkus, strikturе izazvane tuberkulozom ili prazitozom[32-38].

Studijom je obuhvaćeno 28 pacijenta (28%) sa BBS, koji su operisani primenom HDA. U najvećem procentu (53,57%) radilo se o stenozantnom papilitu, kao posledica hroničnog holecistita, holagita ili kalkuloze HCH. Deset pacijenta (35,71%) je operisano zbog Mirizzi sindroma, dok su jatrogeno nastale stenozе bile prisutne kod 3 pacijenta (10,72%): radilo se distalnim lezijama žučnih vodova, kod kojih je bilio-digestavni kontinuitet uspostavljen HDA.

Jedna pacijentkinja ove grupe, preminula 28 meseci nakon operacije, kada je izvedena HDA, zbog stenozantnog papilita. Pacijentkinja je preminula tokom ponovljene hospitalizacije i ikterusa, kada je utvrđen uznapredovali holangiokarcinom sa infiltracijom anastomoze. Preoperativne endoskopski izvedene biopsije papile su bile negativne, ali s obzirom na momenat postavljanja dijagnoze maligne bolesti, najverovatnije je da je holangiokarcinom postojao u vreme izvođenja HDA.

Jedan od uzroka BBO, je uznapredovala forma hroničnog pankreatita, što je uslovljeno anatomskim odnosom HCH i glave pankreasa. Ikterus komplikuje od 10 do 30% HP, (po nekim autorima i do 46%), što se objašnjava činjenicom, da nisu sve strikture izazvane HP, klinički manifestovane ikterusom. Takodje, žutica može biti prolaznog i/ili rekurentnog karaktera, što je slučaj pri pojavi edema u akutnim egzacerbacijama ove bolesti. Pseudocista pankreasa je takodje jedan od uzroka stenozе HCH uz posledičnu dilataciju žučnih vodova, sa ili bez klinički manifestnog ikterusa. Najkonstantniji znaci bilijarne opstrukcije kod HP, je elevacija ALP u serumu i početna dilatacija HCH, verifikovna preoperativno ili intraoperativno. Ovakav, subklinički oblik opstrukcije, dugoročno nosi rizik od nastanka sekundarne bilijarne ciroze [13,38,39].

Nasa studija je analizirala parametre 14 pacijenata (14%) obolelih od hroničnog fibroznog pankreatita, sa posledičnom bilijarnom opstrukcijom, kod kojih je izvedena HDA. Kod većine pacijenta ove grupe (64,29%), utvrđen je etilizam kao etiološki faktor. Kod ostalih pacijenta je uvećana fibrozno izmenjena glava pankreasa, bila udružena sa hroničnim holecistitom, i/ili hroničnim papilitom i/ili holangitom.

Jedna pacijent ove grupe je preminuo 11 meseci nakon izvedene HDA, zbog karcinoma glave pankreasa sa metastazama u jetri. Inicijalno postavljena dijagnoza: hronični pankreatit, dovedena je u pitanje, s obzirom na vremensku distancu od njenog postavljanja, što naglašava ne tako retko prisutne dileme u diferenciranju karcinoma glave pankreasa od HP. Frey i sar [39] su predložili scoring sisteme koji pokazuju da se kod starijih pacijenta, etiličara, konstantno prisutnih visokih vrednosti bilirubina u serumu, najverovatnije radi o karcinomu. Dijagnozi pomaže i CA19-9 čije izrazito visoke vrednosti (preko 1000U/L) idu u prilog malignoj bolesti. ERCP ili MRCP nisu uvek od pomoći, s obzirom na veliku varijabilnost prezentacije holangiograma kod ove bolesti, mada se kompletna opstrukcija HCH retko kada može videti kod HP (tip V stenozе, po Caroliy and Nora klasifikaciji) [38].

Lečenje BBO

Zbrinjavanje BBO može biti endoskopsko ili hirurško, u pojedinim slučajevima može biti i kombinacija ova dva postupka.

Bez obzira na značaj i mogućnosti endoskopskog lečenja, kao i sve veću primenu u savremenoj kliničkoj praksi, ono ipak ima ograničeno polje indikacija i može se primeniti samo kod 15-25% bolesnika sa benignim bilijarnim opstrukcijama (BBO). Mnogobrojne studije pokazuju da ne postoji signifikantna razlika u neposrednoj uspešnosti jedne ili druge metode (uspešnost preko 80%), ali da je kasnije, procenat recidiva, veći kod endoskopski izvedenih procedura [88].

Hirurško lečenje BBO, može biti laparoscopska ili klasična “open” hirurgija.

Laparoscopsko lečenje ovih bolesnika zahteva visoko sofisticiranu opremu i instrumentarijum i može se izvoditi samo u vrhunski opremljenim hirurškim ustanovama, od strane manjeg broja dobro obučanih hirurga. Takodje, ovaj vid lečenja ne može pokriti celo indikaciono područje BBO, a izvodjenje nekog od hirurških zahvata na ovaj način (laparoscopski) je komplikovano, dugotrajno i praćeno većim brojem komplikacija, više nego kod standardnih hirurških postupaka [76].

Hirurške procedure za zbrinjavanje BBO se mogu podeliti na direktne i indirektne.

Kod direktnih procedura, posle eliminacije uzroka opstrukcije, uspostavlja se kontinuitet bilijarnog stabla sa kompletnom fiziološkom derivacijom žuči preko sfinktera Oddi u duodenum (T drenaža HCH, sutura kod lakih povreda HCH, parcijalna resekcija HCH i “end to end” anastomoza, hirurška sfinkterotomija sa sfinkteroplastikom).

Indirektne operacije se mogu podeliti u dve osnovne grupe: a) one kod kojih patološki supstrat nije rešen, ali je formirana bilijarna derivacija (bilio-digestivna anastomoza – BDA), preko koje se žuč drenira u duodenum ili jejunum, pri čemu se zaobilazi Oddi-jev sfinkter b) operacije kod kojih je patološki supstrat zbrinut (odstranjenje kalkulusa, parazita, sekcija ili resekcija HCH), uz formiranje biliogestivne anastomoze (BDA), gde je, takodje, sfinkter Oddi stavljen van funkcije [1].

Bilio-digestivne anastomoze

Biliodigestivne anastomoze (BDA) predstavljaju operativno formiranu komunikaciju između bilijarnog stabla i gastro-intestinalnog sistema, sa ciljem da se omogući adekvatna drenaža bilijarnog sadržaja u duodenum, odnosno tanko crevo (jejunum). Za anastomozu se koristi bilo koji deo bilijarnog sistema, sa jedne strane, a sa druge, duodenum ili jejunum. Na osnovu prethodnog, BDA mogu biti:

- Holecisto-duodeno i holecisto-jejunalna anastomoza
- Holedoho-duodeno i holedoho-jejunalna anastomoza
- Hepatiko-duodeno i hepatiko-jejunalna anastomoza [13]

Koji će se tip anastomoze primeniti zavisi od patološkog nalaza, operativnog rizika bolesnika i stava hirurga. Prilikom formiranja BDA, moraju se zadovoljiti osnovni principi operativne tehnike, bez obzira na vrstu anastomoze i indikaciju:

- *Bilijarni putevi moraju biti dovoljno široki, odnosno dilatirani.* Širok HCH je potreban kako zbog lakšeg kreiranja anastomoze tako i zbog prevencije bilijarne staze. Širok HCH (najmanje 10mm) nam olakšava kreiranje *široke BDA*. Od ovog pravila se odstupa jedino u slučaju intraoperativno prepoznate jatrogene lezije, kada se možemo odlučiti na istovremenu rekonstrukciju nedilatiranih žučnih vodova, primenom neke od BDA.
- *Anastomoza se mora kreirati na zdravom, dobro vaskularizovanom tkivu.* Inflamacija duodenuma ulkusom ili fistulom, pedikulit odnosno holedocit, peritonitis, abscesne kolekcije, predstavljaju stanja, koja u velikoj meri kompromituju BDA.
- *Anastomoza mora biti bez tenzije.* Poštovanjem ovog pravila, izbegavamo dehiscenciju anastomoze i posledično, bilijarnu fistulu ili peritonit, kasnije stenozu [1-5].

Holecisto-duodeno i holecisto-jejunalna anastomoza:

BDA sa žučnom kesom, je anastomoza koja se redje izvodi (10-12% BDA), a karakterišu je brzina i jednostavnost. Primenjuje se u odabranim, pojedinim slučajevima: uglavnom maligne obstrukcije, ali i kod svih pacijenta visokog operativnog rizika, (izraženog komorbiditeta, poremećenih faktora koagulacije), kojima je potrebna hitna dekompresija bilijarnog sistema. Bez disekcije hepato-duodenalnog ligamenta i bez holecistektomije, formiranje ove anastomoze traje kratko, uz minimalan gubitak krvi. Osnovni uslov je prohodnost ductus cysticus, koja će omogućiti adekvatnu drenažu žuči u duodenum ili tanko crevo, kao i odsustvo holecistita. Ovu intervenciju prati visoka stopa morbiditeta i mortaliteta (25% i 17%), uz visok procenat recidiva (do 20%) [13,77].

Hepatiko-jejunalna i holedoho-duodenalna anastomoza

Iako je rečeno da se BDA komunikacija između bilo kog dela ekstrahepatičnih žučnih vodova sa duodenumom ili tankim crevom, HJA i HDA su anastomoze koje se najčešće izvode u kliničkoj praksi. Kao operativna tehnika koja se u bilijarnoj hirurgiji primenjuje već više od jednog veka i jedna i druga anastomoza su pokazale svoje prednosti, ali i nedostatke, tj komplikacije do kojih mogu dovesti. Međutim, bez obzira na često poredjenje, sukobljavanje i dileme oko izbora jedne ili druge anastomoze, njihovo indikaciono područje je u startu definisano samim njihovim nazivom: kod distalnih opstrukcija holedohusa (retropankreasnih ili supraduodenalnih), HDA predstavlja proceduru izbora. Kod striktura, povreda ili bilo kojih opstrukcija koje zahvataju proksimalnije partije HCH, bliže hilusu jetre, preporučuje se HJA [89].

Uvodjenjem endoskopskih procedura i sve većom primenom HJA i ukazivanjem na njene nesumnjive prednosti, osamdesetih godina HDA se sve manje primenjuje. Blenkenstein i sar. 1991. analiziraju rezultate 113 pacijenata operisanih primenom jedne ili druge anastomoze, kod benignih i malignih bilijarnih opstrukcija, dajući prednost u to vreme gotovo napuštenoj HDA kao bržoj, jeftinijoj, sa manjim procentom postoperativnih komplikacija (10,9% kod HDA, 28,6% nakon HJA) [7]. Jedna od novijih studija (Singh i sar, 2014.) [90] koja se bavi upoređivanjem ove dve anastomoze kod 121 pacijenta operisana zbog BBO, ukazuju na veći rizik pojave postoperativnog holangitisa i "sump" sindroma kod HDA (10,41% holangitisa i 4,17% sump sindrom kod HDA, u odnosu na potpuni izostanak ovih komplikacija kod HJA), ali bez pojave bilijarne fistule, niti postoperativne stenozе HDA, za razliku od HJA, gde je do dehiscencije došlo u 6,67%, a stenozе u 4,44%. Druga grupa autora pokazuje svojom serijom od 314 pacijenta operisanih zbog litijaze intrahepatičnih žučnih vodova, primenom HJA ili T-drenažom (sa ili bez hepatektomije), da ova anastomoza nije oslobođena rizika postoperativnih holangitisa. Holangitis može biti posledica osim stenozе anastomoze i rezidualne kalkuloze i poremećenog motiliteta distalne Roux vijuge, koja bez fiziološke stimulacije hranom, smanjene peristaltike, pospešuje bakterijsku kolonizaciju i entero bilijarni refluks, sa posledičnim holangitima (Dicrotte i sar. 1991) [91]. Iako je prema podacima iz literature nakon HJA holangitis prisutan u 7%-15%, rezultati ove studije ukazuju na 24% holangitisa nakon formiranja ove anastomoze (sa hepatektomijom ili bez nje), nastalih zbog stenozе, rezidualne kalkuloze ili refluksa, dovodeći u pitanje izbor ove BDA, za rešavanje intrahepatične kalkuloze [92].

Kao anastomoza sa formiranom Roux-Y vijugom tankog creva, HJA je opterećena komplikovanijom tehnikom, širim operativnim poljem koje se prostire i na supra i infra-mezokolični deo abdomena, s većom disekcijom i većim gubicima krvi, dužeg je trajanja. Zbog takvih karakteristika, njena primena je rezervisana za mladje pacijente, nižeg operativnog rizika, ali i u određenim indikacijama, kada HJA predstavlja anastomozu izbora: visoke stenoze, multipla holedoholitijaza, rezidualna intrahepatična litijaza, sklerozantni holangitis, visoke inflamatorne stenoze HCH. Njena možda najvažnija primena (najčešće i jedino rešenje) je u rekonstrukciji bilijarnog trakta, kod visokih jatrogenih lezija ekstrahepatičnih žučnih vodova [28,35,37].

Osnovne prednosti ove anastomoze su smanjena opasnost od enterobilijarnog refluksa (u odnosu na HDA) i njeno formiranje na željenom, ali i mogućem mestu, zahvaljujući mobilnosti Y-vijuge tankog creva.

Holedohoduodenalna anastomoza

Za razliku od HJA, gde se žuč drenira van duodenuma, HDA poštujuemo fiziološku drenžu u sam duodenum. HDA je je arteficialna kreirana komunikacija između distalnih partija HCH i duodenuma i kao takva, povezana sa izvesnim procentom postoperativnih komplikacija, od kojih su (pored dehiscencije i stenoze), najznačajnije refluks duodenalnog sadržaja u žučne puteve i želudac sa mogućim razvojem holangitisa, odnosno alteracija antralne mukoze želuca. Kao nepovoljan ishod ove anastomoze spominje se i postojanje tzv. "sump" sindroma, koji je posledica slepog segmenta terminalnog holedohusa ispod latero-lateralne HDA, koji može biti izvor holangitisa, redje pankreatitisa, usled zadržavanja detritusa, kamenaca, hrane. S druge strane, ova HDA je jednostavna za izvodjenje, znatno vremenski brža od prethodne, a navedene komplikacije su izuzetne, ako se poštuju stroga pravila operativne tehnike.

Prvu uspešnu L-L HDA, izveo je Sprengel 1891. god. kada je prezentuje kao jednostavnu, brzu i efikasnu metodu u drenaži bilijarnih puteva.

Nakon nekoliko decenija prikazivanja manjih serija i pojedinih slučajeva primene ove anastomoze, 1928.god. Flörcken izlaže odlične rezultate 100 izvedenih HD anastomoza. Tokom narednih decenija, uprkos početnom entuzijazmu, ova anastomoza je polako i sa rezervom prihvatana od strane hirurga. 1945. god. na satanku Američke asocijacije hirurga, R.L. Sanders prezentuje svoja iskustva sa HDA, koja objavljuje 1946. god. u *Annals of Surgery*. Opisujući 25 HDA koje je izveo, obrazlaže njenu efikasnost u rešavanju bilijarnih

opstrukcija i ističe osnovne principe hirurške tehnike, kao uslov uspešnosti ove anstomoze [8,82].

Nakon objavljivanja rezultata nekoliko velikih serija od strane Schwartz-a, Hurwitz-a 1959. god. Madden-a 1965. (u Americi), Capper-a 1961. god. Wright-a 1968. god. (u Evropi), HDA je prihvaćena, a njene indikacije definisane [8].

Indikacije

Prvi put su indikacije za izvodjenje ove anastomoze detaljno opisane od strane Degenshein-a 1974. god. HDA je preporučena u slučaju multiple kalkuloze HCH, rezidualne i recidivantne, zatim intrahepatične kalkuloze, stenožantnog papilitisa, distalne strikture kod hroničnog pankreatita, postoperativne bilijarne stenozne. Takodje, kod malignih neoplazmi te regije i kao zamena T-drenaži [8].

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, ova anastomoza se najčešće primenjuje kod pacijenata starije životne dobi, višeg operativnog rizika sa distalnim (retropankreatičnim ili supradudenalnim) stenozama (HP, povrede, inflamacija), zatim kod inklaviranih kalkulusa na papili, kao i kod multiple, rezidualne ili recidivantne kalukoloze. Pored navedenih indikacija, HDA može biti primenjena nakon neuspešnih endoskopskih procedura (EPT, stent), kao i u slučaju kada se njima ne raspolaže.

Kontraindikacije

Osim opštih, (za izvodjenje hirurške intervencije) specifične kontraindikacije su: nedilatirani HCH, zatim visoke opstrukcije bilijarnog stabla (bilo koje etiologije), kada se ne može zadovoljiti osnovni princip kreiranja anastomoze bez tenzije. Takodje, u slučaju uznapredovalog HP, kao i sumnje na karcinom pankreasa, kada je zbog izražene fibroze i uvećane glave pankreasa, nemoguće adekvatno izvesti Koher-ov manevar, tj stvoriti uslove za kreiranje anastomoze bez tenzije, ne treba insistirati na HDA, već izvesti neku drugu BDA, najčešće HJA. Inflammirani duodenum sa ulkusom, takodje predstavlja jednu od kontraindikacija. Fibro-purulentni peritonitis, abscesne kolekcije te regije, izražena inflamacija hepatoduodenalnog ligamenta, su takodje stanja, kada treba izbegavati kreiranje ove anstomoze [78-82].

Cilj ove studije je bio da potvrdimo, da je HDA sigurna, efikasna i tehnički lako izvodiva anastomoza, koja se odlikuje brzinom, jednostavnošću i malim gubicima krvi, što je čini korisnom pogotovu kod starijih pacijenata, ali i kod pacijenata bilo kog životnog doba, visokog operativnog rizika. Preciziranjem i definisanjem indikacija, (koje se mogu sve zajedno grupisati kao distalne benigne opstrukcije), rukovodeći se osnovnim hirurškim principima tokom kreiranja anastomoze, procenat postoperativnih komplikacija (ranih i udaljenih) se može svesti na minimum.

U ovoj studiji analizirani su parametri kod 100 pacijenata, operisanih na Klinici za opštu hirurgiju u Nišu, zbog benigne bilijarne opstrukcije primenom HDA. Pacijenti retrospektivne grupe operisani su u periodu od 2005. do 2008. god, dok su pacijenti prospektivne grupe operisani od 1.6.2008. pa nadalje do potrebnog broja.

Prosečna starost svih ispitanika bila je $63,69 \pm 8,94$ godina (Min 42,00 godine, Max 84,00 godine). Pacijenti iz grupe koja je praćena retrospektivno su bili nešto stariji ($64,30 \pm 8,96$ vs $63,08 \pm 8,92$), ali nije utvrđena statistički značajna razlika ($p=0,497$).

U ukupnoj populaciji bilo je 47 muškaraca (47,00%) i 53 žene (53,00%). Udeo žena je bio nešto veći u retrospektivnoj grupi u odnosu na prospektivnu (60,00% prema 46,00%).

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u starosti u odnosu na indikacije u ukupnoj populaciji ($p=0,947$), kao ni statistički značajna razlika u distribuciji prema polu u odnosu na indikacije u ukupnoj populaciji ($p=0,242$).

Već je rečeno, da su svi pacijenti studije na osnovu indikacija podeljeni u tri grupe: prvu grupu su činili pacijenti operisani zbog HCHL, drugu zbog BBS, a treću zbog fibrozirajućeg HP.

Operativna tehnika

Odluka o vrsti operacije, odnosno o primeni HDA, donošena je na osnovu preoperativnog ispitivanja (na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza i morfološke dijagnostike, u prvom redu UZ) i na osnovu intraoperativnog nalaza (eksplozacijom abdomena i HCH trans-cistično, kroz holedohotomiju, sa ili bez IOH).

Kod 90 pacijenata je izvedena L-L anastomoza, dok je kod 10 pacijenata studije, zbog intraoperativnog supstrata (izražene stenoze, lezije holedoha, holecisto-holedohlane fistule) uradjena T-L HDA, sa parcijalnom resekcijom žučnog voda, uz podvezivanje distalnog patrljka holedoha. Iako pojedini autori (Lesnier i sar, 2005) [93], preporučuju end-to-side anastomozu, pogotovu kod mlađjih pacijenata, u cilju izbegavanja "sump" sindroma i

holangitisa, kreiranje takve anastomoze, s jedne strane produžava vreme disekcije hepatoduodenalnog ligamenta, (uz rizik povrede okolnih struktura) odnosno vreme operacije, s druge strane može kompromitovati vaskularizaciju proksimalnog kraja holedoha, koji učestvuje u anastomozi. S obzirom na prethodno, kao i činjenicu da je sindrom slepog patrljka retka komplikacije ove anastomose [84], naš stav je da se HDA kao T-L, izvodi samo kao iznudjena, odnosno kada intraoperativni nalaz to diktira.

Gotovo sve studije koje su se bavile ispitivanjem sigurnosti i efikasnosti HDA, u prvi red ističu važnost operativne tehnike, kao najznačajniji faktor prevencije komplikacija nakon njenog kreiranja. Dovoljno široka anastomoza, na izdilatiranom žučnom vodu (>10mm), je uslov njene sigurnosti. Utvrđeno je da se komplikacije svojstvene HDA, kao što su holangitis usled duodeno-biljarnog refluksa i sump sindrom, javljaju kod nedovoljno širokih ili stenoziranih anastomoz [7,79,80,82,84].

Tokom naše studije, operativna tehnika tokom kreiranja HDA, kao i njeni rezultati, neposredno su praćeni kod pacijenata prospektivne grupe, a uvodom u istoriju bolesti kod pacijenta retrospektivne grupe.

Prosečna dužina cele hirurške intervencije (od početka endo-trahealne anestezije do budjenja pacijenta) iznosila je u obe grupe $93,25 \pm 17,53$ minuta (Min 54, Max 136), dok prosečno vreme kreiranja same anastomoze, (mereno nakon holedohotomije i eksploracije holedoha, koherizacije i određivanja mesta duodenotomije) iznosila je $14,98 \pm 2,54$ minuta (Min 11,00, Max 22,00). Prosečan gubitak krvi tokom cele operacije, iznosio je $126,28 \pm 44,86$ (Min 78,00. Max 255,00 ml) .

Tokom kreiranja HDA poštovani su osnovni principi hirurške tehnike, koji važe za sve bilio-digestivne anastomoze: svim pacijentima je uradjena anastomoza na dilatiranom, dobro vaskularizovanom žučnom vodu. Holedohotomija je radjena supraduodenalno, što distalnije, u dužini od 25 do 30mm, što je uz koherizaciju duodenuma, omogućavalo formiranje dovoljno široke anastomoze, bez tenzije. Korišćeni su resorptivni konci (Vicryl 3.0 ili 4.0), tehnikom pojedinačnog šava. Po formiranju HDA, kod pacijenata prospektivne grupe, je meren njen dijametar, a dobijene vrednosti su upoređivane sa prethodno izmerenim dijamerom izdilatiranog žučnog voda. Prosečna širina anastomoze, iznosila je $19,78 \pm 4,29$ (Min 13,00, Max 29,00). Poređenjem ovih rezultata sa prosečnom širinom samog žučnog voda, izmerenog preoperativno, koja je iznosila $17,81 \pm 5,65$ (Min 9,60, Max 32,00), utvrđena je jaka statistička korelacija između ova dva paramtra ($r=0,949$, $p<0,001$).

Ovom fazom studije, ustanovili smo jasnu uslovljenost širine anastomoze, sa širinom žučnog voda. Znajući da efikasnost, kompetentnost i sigurnost HDA, zavise najvećim delom od njene širine, dilatacija žučnog voda predstavlja jedan od osnovnih uslova za njeno izvodjenje.

Praćenjem ovih parametara tokom same operacije i kreiranja HDA, utvrđeno je da se radi o brznoj i relativno tehnički jednostavnoj intervenciji. Kreiranju same anastomeze u najvećem procentu prethodi holecistektomija, često adhezioliza, zatim disekcija hepato-duodenalnog ligamenta, eksploracija i lavaža žučnog voda, u pojedinim slučajevima i IOH. Iako su rezultati prosečnog vremena trajanja i gubitka krvi tokom ove intervencije kod pojedinih autora [7,79] nešto superiorniji od naših (120-140min i 300-400ml), radi se o brznoj i sigurnoj intervenciji, s obzirom na kompleksnost hirurškog zahvata. Imajući u vidu da su studijom obuhvaćeni pacijenti u najvećem procentu između 60. i 70. godine života, uz često prisutan komorbiditet, kao i prisutan ikterus i poremećene faktore koagulacije, naši rezultati ukazuju da primena ove anastomoze ima, kod određenih indikacija, svoju punu opravdanost.

Procena efikasnosti HDA u rešavanju holestatskog sindroma

Kod svih pacijenta naše studije, preoperativno je bio prisutan biohemijski holestatski sindrom sa ili bez klinički manifestovanog ikterusa. Ikterus je zabeležen kod 86% pacijenata, praćen uglavnom bolovima u gornjim partijama trbuha (67%), mučninom i povraćanjem (63%), temperaturom (32%). Klasičan Charko-ov trijas, kao znak holangitisa, bio je zastupljen u manjem procentu (21%).

Beleženjem vrednosti biohemijskih parametra holestaze (u prospektivnoj grupi), 1., 3., 5., i 7. postoperativnog dana i poredjenjem sa preoperativnim vrednostima, ustanovili smo, da do njihove regresije dolazi odmah nakon kreiranja anastomoze prvog dana, što se nastavlja i trećeg postoperativnog dana, dok su sedmog dana, kod najvećeg procenta pacijenata (94,0%), njihove vrednosti značajno manje u odnosu na preoperativne.

Prosečna preoperativna vrednost bilirubina iznosi $128,00 \pm 96,74$, prvog postoperativnog dana $117,20 \pm 92,29$, dok je sedmog dana njegova vrednost $73,08 \pm 57,95$. Preoperativno AST je $131,33 \pm 70,90$, prvog dana $123,73 \pm 67,11$, sedmog je $83,00 \pm 43,99$. ALT je bila preoperativne vrednosti $131,72 \pm 72,84$, prvog postoperativnog dana $124,05 \pm 69,29$, sedmog dana vrednost je značajno pala na $91,81 \pm 55,65$. ALP je preoperativno iznosila $351,20 \pm 74,53$, prvog postoperativnog dana $314,57 \pm 76,91$, sedmog je njena vrednost pala na $236,51 \pm 86,38$. Vrednost Gama GT je sa $376,65 \pm 292,16$ preoperativno, pala na $297,07 \pm 235,33$, a zatim na

173,11±147,77 sedmog dana. Vrednost LDH je pre operacije iznosila 630,84±124,47, prvog postoperativnog dana 670,47±123,56, dok je sedmog dana njena vrednost pala na 488,86±96,14

Daljim praćenjem biohemijskih parametara holestaze, utvrđeno je da do završetka ranog postoperativnog perioda (prvih 30 dana) dolazi do potpune regresije holestatskog sindroma, kod najvećeg procenta svih ispitanika obuhvaćenih ovom studijom. Prosečna vrednost bilirubina je 30. dana pala na 29,25±23,11, AST na 48,73±34,15, ALT na 54,79±37,33. ALP se normalizovala na 155,83±84,09, gama GT na 98,31±107,07, dok je prosečna vrednost LDH 30. postoperativnog dana iznosila 396,05±119,01.

Svim pacijentima studije je preoperativno, kao osnovni dijagnostički metod, urađen ultrazvuk (UZ) abdomena. Kao rutinski, jeftin, pristupačan, UZ je uz standardne laboratorijske nalaze i klinički pregled, u najvećem procentu bio dovoljan za utvrđivanje etiologije i postavljanje indikacija za hiruršku intervenciju [40]. U pojedinim slučajevima, kada je to bilo neophodno, pribegavalo se daljoj nerutinskoj morfološkoj dijagnostici: ERCP, MSCT, MRCP.

Tokom ultrazvučnih kontrola u neposrednom postoperativnom toku, ponovo je meren dijametar HCH i eventualno prisustvo nekog patološkog supstrata, kao posledca kreirane HDA (rezidualna kalkuloza, “sump” sindrom, eventualno prisustvo vazduha u žučnim vodovima (aerobilija, kao indirektni dokaz duodeno-bilijarnog refluksa).

Praćenjem ultrazvučnog nalaza, utvrđivana je efikasnost, kompetentnost i sigurnost anastomoze.

Svi pacijenti retrospektivne grupe, (100,00%) imali su ultrazvučno verifikovanu manju ili veću dilataciju glavnih žučnih vodova, uz klinički manifestan ikterus ili bez njega. Prosečan dijametar GŽV pre operacije bio je 17,81±5,65 (Min 9,60 , Max 32,00).

Ultrazvučna kontrola pacijenata prospektivne grupe (osim umrlih), nakon kreiranja HDA, vršena je 7. i 30. postoperativnog dana. Beležen je ultrazvučni dijametar žučnih vodova, (odnosno njegova regresija), direktni ili indirektni znaci duodeno-bilijarnog refluksa (aerobilija), kao i eventualne postoperativne komplikacije vezane za operaciju, tj samu anastomozu. Zabeleženi postoperativni dijametri su upoređivani sa preoperativnim vrednostima.

Nakon 7 dana prosečni dijametar GŽV se smanjio na $14,59 \pm 4,13$ (Min 10,00, Max 25,00). Ovaj trend se nastavio do 30. postoperativnog dana kada prosečan dijametar iznosi $7,73 \pm 1,40$, (Min 6,00, Max 11,00). Prosečna vrednost dijametra GŽV, se statistički smanjila tokom 30 dana u odnosu na vrednosti pre operacije ($p < 0,001$).

Aerobilija ili prisustvo gasa u žučnim vodovima, je očekivani ultrazvučni nalaz, neposredno nakon uspostavljanja komunikacije žučnog voda sa duodenumom. Ultrazvučna prezentacija aerobilije kao posledica BDA, se razlikuje od gasa nastalog usled anaerobne infekcije hepatobilijarnog sistema (difuzno prisutna u parenhimu jetre ili unutar abscesne kolekcije) ili prisustva gasa u portalnom venskom sistemu kao posledice intestinalne ishemije ili inflamacije (predominantno periferna distribucija gasa). Aerobilija nastala nakon formiranja HDA, nalazi se u centralnim delovima jetre, ka porti hepatis, usled "hepatofugalnog" kretanja žuči, koji stalnom ekskrecijom sprečava prodiranje gasa, kao i ostalog reflusnog, enteralnog sadržaja ka perifernim delovima jetre [103]. Aerobilija je bila prisutna kod većine pacijenta (91,70%), sedam dana nakon operacije. Broj pacijenta sa aerobilijom se statistički značajno smanjio do 30. dana (8 pacijenta, 16,70%) ($p < 0,001$).

Praćenjem parametara holestaze i ultrazvučnog dijametra HCH, preoperativno i postoperativno, sa statistički značajnom regresijom biohemijskih parametara holestaze i smanjenjem dijametra žučnih vodova nakon operacije, dokazali smo efikasnost i kompetentnost HDA. Praćenjem dinamike regresije, utvrđeno je da se ova anastomoza odlikuje pored efikasnosti i brzinom u rešavanju holestatskog sindroma. Njena primena se preporučuje, pre svega kod pacijenata visokog ikterusa, sa alteracijom opšteg stanja, poremećenih faktora koagulacije i funkcije jetre i bubrega, ne samo kao definitivno rešenje holestaze, već i kao "lifesaving" procedura [82,88].

Hepatobilijarna scintigrafija je uradjena, radi procene funkcije jetre i bilijarnog sistema nakon formiranja HDA, (analizom tri faze kroz koje prolazi radiofarmak nakon intravenske aplikacije), kod 19 pacijenta tokom ranog postoperativnog perioda.

HIDA scintigrafija je indikovana onim pacijentima kod kojih je postoperativni tok manje ili više odstupao od normalnog (sporija klinička ili laboratorijska regresija holestaze, izraženiji dispeptični simptomi, pojava bilijarne fistule), radi preciznije procene efikasnosti i kompetentnosti HDA.

U neposrednom postoperativnom toku, bilo je 9/19 pacijenta, sa izmenjenom morfologijom jetre (kod 2 ispitanika je jetra bila u celini uvećana a kod 7 je bila prisutna nehomogena distribucija radiofarmaka). Ovakve promene detektovane scintigrafski, predstavljale su verovatno posledicu dugotrajne holestaze, koja je uticala na poremećaj strukture i morfologije jetre.

Funkcionalni pokazatelji su utvrdili, da je vreme dostizanja maksimalne aktivnosti nad jetrom je iznosilo 14,9 min, za pacijente praćene tokom ranog postoperativnog perioda, što ne predstavlja odstupanje od vrednosti kod zdravih. Ove vrednosti su bile u normalnim granicama kod 6/19 pacijenata ove grupe, što se može tumačiti dugotrajnom hiperbilirubinemijom, koja narušava funkcionalni kapacitet hepatocita za preuzimanje radiofarmaka [64,65].

Sa druge strane vrednosti polueliminacije radiofarmaka su bile u granicama fizioloških vrednosti kod pacijenta praćenih tokom neposrednog postoperativnog perioda, u odnosu na normalnu vrednost (30 min). Takođe, vrednost retencije radiofarmaka nakon 45 min, nije prelazila fiziološke vrednosti kod zdravih (50%). Ovakav funkcionalni status ukazivao je na očuvani kapacitet jetre, uprkos izmenjenoj morfologiji, kod pacijenata nakon hirurške intervencije, kojom se koriguje prohodnost bilijarnog stabla, nakon uspostavljene HDA.

Hepatobilijarnom scintigrafijom su takođe procenjivane morfo-funkcionalne karakteristike bilijarnog stabla. Tokom ranog postoperativnog perioda, u potpunosti normalan nalaz, imao je samo jedan ispitivani pacijent tokom morfološkog, a osam pacijenta, tokom funkcionalnog ispitivanja bilijarnog stabla. Ostali pacijenti su prezentovali morfološka odstupanja od normalnog, i to 8/19 je imalo delimični zastoj radiofarmaka u intrahepatičnim žučnim vodovima (predominantno levo), a 8/19 u ekstrahepatično. Funkcionalno ispitivanje bilijarnog stabla, pokazalo je prosečno vreme dostizanja maksimalne aktivnosti kao produženo (nad portom hepatis), kod pacijenata praćenih tokom ranog postoperativnog perioda.

Srednje vrednosti polueliminacije radiofarmaka su bile povišene u odnosu na kontrolnu vrednost (30 min), kod 14/19 pacijenata, dok su srednje vrednosti retencije radiofarmaka bile povišene u odnosu na normalnu vrednost (50%) kod 15/19 pacijenta tokom ranog postoperativnog perioda.

Medjutim, daljim praćenjem radiofarmaka, odnosno registrovanjem momenta njegovog dospevanja u duodenum, utvrđivana je kompetentnost HDA (bilijarno-crevni tranzit-BCT). Vreme BCT zavisi od većeg broja faktora, prevashodno od vrednosti produkcije žuči i gradijenta pritiska u hepatobilijarnom sistemu. Može se kretati od 10-15 min ili iznositi 1-2 sata, što uglavnom zavisi od vremena unosa hrane pre studije i kontrakcija žučne kese, a veoma važan faktor je anatomski i funkcionalni integritet hepatobilijarnog sistema. Kod korektivnih hirurških intervencija na bilijarnom stablu od velike je važnosti kvantitativno određivanje BCT, na osnovu koga se utvrđuje, kompetentnost hirurški kreirane anastomoze. U ranom postoperativnom periodu je bilo 5/19 ispitanika sa normalnim tranzitom do 30 min nakon aplikovanja radiofarmaka. Međutim, kod svih ispitanika je crevna aktivnost bila vizualizovana do isteka prvog sata, što ukazuje na kompetentnost kreirane HDA i brzi tranzit u duodenum. (Kod jednog od ispitanika je ovom fazom HIDA scintigrafije, potvrđeno prisustvo bilijarne fistule, u ranom postoperativnom periodu, tj vizualizovan je prodor radiofarmaka u desni hipohondrijum).

Ovom delom naše studije, HIDA scintigrafijom je, kod ispitivanih pacijenata, zabeležen poremećaj funkcije bilijarnog stabla u smislu zadržavanja radiofarmaka, što je očekivani nalaz tokom ranog postoperativnog perioda i može biti posledica postoperativnog edema same anastomoze i prisustva duodeno-bilijarnog refluksa. Međutim, očuvani bilijarno-crevni tranzit, vremenski u granicama fiziološkog, ukazuje da je zadržavanje radiofarmaka, usled stalne ekskrecije žuči i prisustva gradijenta pritiska, tranzitorna pojava, te da je HDA neposredno postoperativno, kompetentna i efikasna anastomoza, u smislu regresije holestaze.

Procena sigurnosti anastomoze

Tokom ove studije beležene su postoperativne komplikacije u ranom postoperativnom periodu, u cilju procene sigurnosti HDA. Većina autora koja se bavile ispitivanje ove anastomoze, dokazuje da je HDA efikasna i sa malim brojem komplikacija u odnosu na kompleksnost zahvata i samih pacijenata (Tabela 43).

Tabela 43. Komparacija morbiditeta i mortaliteta različitih studija

Studija	Broj pacijenta	Morbiditet (%)	Mortalitet (%)
Escudero-Fabre i sar.[79]	71	22,0	11,2
Khalid i sar.[96]	54	13,0	0
De Almeida i sar.[94]	125	9,8	1,6
Leppar i sar.[95]	79	17,0	0
Abdelmajid i sar.[84]	51	10,0	3,9

Sve komplikacije naše studije, koje su zabeležene tokom ranog postoperativnog perioda, svrstane su u specifične (vezane za HDA) i nespecifične (ne vezane za HDA). Ukupno su se specifične komplikacije javile kod 14 pacijenta (14,3%), a nespecifične kod 19 pacijenata (19,4%).

U neposrednom postoperativnom toku, u prospektivnoj grupi, urađena je jedna reintervencija (1,03%).

Minimalna dehiscencija anastomoze se javila u 3,10% (2 pacijenta retrospektivne i kod 1 pacijenta prospektivne grupe).

Holangitis se takodje javio u 3,10% slučajeva (kod 2 pacijenta retrospektivne i kod 1 prospektivne grupe).

Mučnina, povraćanje se javilo kod 7,10% pacijenta (4 retrospektivna, 3 prospektivna grupa).

Intraabdominalno krvarenje je zabeleženo kod 1 pacijenta (1,10%)

Tokom ranog postoperativnog perioda (prvih 30 dana) umrla su dva pacijenta. Ukupan intrahospitalni mortalitet iznosi 2,0%.

U prvom slučaju se radilo o 69-godišnjem hroničnom koronarnom bolesniku, koji je trećeg postoperativnog dana, preminuo zbog akutnog infarkta miokarda.

U drugom slučaju, radilo se o 84-godišnjem pacijentu koji je primljen i operisan sa znacima izražene holestaze, septikemije i hepato-renalnim sindromom. Do smrtnog ishoda dolazi 9. postoperativnog dana.

Dve najznačajnije komplikacije koje se pripisuju ovoj anastomozi, su holangitis i “sump” sindrom, odnosno “sindrom slepog patrljka”, koje mogu nastati kreiranjem “side to side” HDA, gde pored slepog distalnog dela holedoha koji zaostaje, iz funkcije je iskuljučen i Oddi-jev sfinkter, što favorizuje pojavu entero-bilijarnog refluksa. Kolonizacija holedoha enteralnim bakterijama, zadržavanje detritusa i ostataka hrane, takodje i papilarna stenoza i eventualna rezidualna kalkuloza te regije, mogu biti posledica holangitisa, odnosno “sump” sindroma. Medjutim mnogobrojne studije dokazuju [79-81,84,89,93-96], da se te komplikacije mogu svesti na minimum, kreiranjem dovoljno široke anastomoze na dilatiranom žučnom vodu. Po nekima autorima dijametar HCH mora iznositi >16mm [79], ili >15mm [80], medjutim De Almeida i sar [94] smatraju da je dilatacija iznad normalnih vrednosti (od 10mm), dovoljna za keriranje široke HDA.

Prema podacima iz literature, procenat holangitisa nakon kreiranja HDA se kreće od 0% (Leppard i sar) [95], 3% (Malik i sar) [80], 4,2% (Escudero-Fabre i sar) [79] do 7% (Gupta i sar) [97]. Gotovo svi autori opisuju holangitise, kao posledicu neodgovajućih indikacija i neadekvatne tehnike.

Tokom naše studije, holangitis kao komplikacija HDA, se tokom ranog postoperativnog perioda javio kod 3 pacijenta (3,10%). Sva tri pacijenta su konzervativno tretirana, do potpune regresije bolesti, bez ponovljenih epizoda holangita tokom prvih 30 dana. Preoperativni dijemater holedoha kod ovih pacijenata kretao se od 10,7 do 12mm (kod jednog pacijenta prospektivne grupe izmeren dijametar same anastomoze iznosi je 13,0mm), te smatramo da ove komplikacije najverovatnije predstavljaju posledicu nedovoljno široke anastomoze.

Već je rečeno da je ultrazvučno detektovana aerobilija indirektni dokaz duodeno-bilijarnog refluksa, odgovornog za nastanak holangitisa i “sump” sindroma. Kao očekivan nalaz neposredno postopertivno, aerobilija je bila prisutna kod većine pacijenta prospektivne grupe (91,70%), sedam dana nakon operacije. Medjutim broj pacijenta sa aerobilijom se statistički značajno smanjio do 30. dana, te je ultrazvučno verifikovana samo kod 8 pacijenta (16,70%). Osim dva pacijenta prospektivne grupe, sa holangitisom i bilijarnom fistulom, gde je pored vazduha, poreklom iz duodenuma, verifikovana i dilatacija HCH, kod 6 pacijenata je ultrazvučno takodje detektovana aerobilija, ali uz normalizaciju dijamtra HCH i bez ostalih (kliničkih i laboratorijskih) znakova holestaze, infekcije ili duodeno-bilijarnog refluksa. Aerobilija kao dokaz refluksa, osim kod specifičnih komplikacija uslovljenih neadekvatnom anastomozom, detektovan je i kod kompetentnih HDA, sa normalizovanim dijametrom žučnog voda, te pokazuje, da bilijarni refluks nema uvek patološke posledice, kao i da može

biti privremenog karaktera. Smatra se da nakon kreiranja HDA i isključenja Oddi-jevog sfinktera iz funkcije, refluks duodenalnog sadržaja predstavlja normalnu pojavu, koja je tranzitorna i u najvećem procentu bez posledica, zahvaljujući stalnoj produkciji i ekskreciji žuči, koja usled razlike u pritiscima između holecistika i duodenuma, vrši stalnu lavažu žučnih vodova, kroz dovoljno široku anastomozu [103].

Jedna od komplikacija HDA, može biti i njena dehiscencija, koja može dovesti do bilijarnog peritonitisa ili bilijarne fistule, a dugoročno i do stenozе anastomoze. HDA je praćena malim procentom ovih komplikacija (od 0% do 3,5%) [94-97]. Kod tri pacijenta naše studije (3,10%), zabeležena je minimalna dehiscencija anastomoze, sa pojavom kontrolisane bilijarne fistule. Sve bilijarne fistule su konzervativno tretirane i kontrolisane uz redovne provere laboratorijski nalaza i UZ, do njihove sanacije, bez reintervencije. Smatra se da je do dehiscencije anastomoze došlo usled greške u operativnoj tehnici (nedovoljna mobilizacija duodenuma, nedakvatno postavljanje šavova, neadaptacija epitela žučnog voda na mukoza duodenuma) [37,77].

Kao posledica HDA, često dolazi i do bilio-duodeno-gastričnog refluksa (BDGR), koji u izvesnom procentu može izazvati kliničke simptome, u vidu mučnine, povraćanja bilijarnog sadržaja, sa mogućim patohistološkim promenama antralne gastrične mukoze.

Refluks alkalnog duodenalnog sadržaja u želudac, je sporadična, fiziološka pojava nakon obroka ili tokom spavanja i kao takva ne narušava integritet želudačne sluzokože. Uzroci, kao ni posledice patološkog BDGR, nisu dovoljno poznate, niti ispitane. Smatra se da do njega dolazi usled narušavanja antro-piloro-duodenalne antirefluksne barijere, kao i usled neadekvatne, nefiziološke bilijarne drenaže, što se dešava kod operacija na bilijarnom traktu. Operacije kojima se najviše pripisuje ovaj patološki refluks su sfinkterotomija i HDA. Međutim mnogobrojne studije [9,10,98] nisu uspele da dokažu da jedna ili druga operacija nose veći rizik od nastanka refluksa i njegovih posledica, kao ni u odnosu na holecistektomiju, gde je BDGR takodje prisutan. Takodje, njegovo dokazano prisustvo, nije neposredni dokaz alteracije gastrične mukoze. Stein i sar [98] upoređujući prisustvo i veličinu BDGR, sa histološkim promenama sluzokože želuca, nisu dokazali medjusobnu korelaciju. Sobala i sar [99] su utvrdili BRI index, histopatološki index za definisanje BDG refluksa, koji podrazumeva mnogobrojne faktore kao što su edem lamine propriae, intestinalnu metaplaziju, hroničnu inflamaciju, ali i prisustvo *Helicobacter pylori* infekcije, kao mogući razlog varijabilnosti rezultata ispitivanja različitih studija. Kuran i sar [10] su koristeći BRI index utvrdili, da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih operacija bilijarnog trakta,

u smislu rizika nastanka BDG refluxa, ali da postoji značajna povezanost između godina pacijenata i pojave refluxa, koji je većoj meri prisutan kod starijih pacijenata.

Tokom ranog postoperativnog perioda, mučnina i povraćanje bilijarnog sadržaja, zabeleženi su kod sedam pacijenta naše studije (7,10%), nakon kreiranja HDA (pacijenti su bez ulkusne bolesti u anamnezi). Kod 19 pacijenta tokom ranog postoperativnog perioda, uradjena je HIDA scintigrafija, koja je pokazala prisustvo DGR kod većine (78,0%). Svih sedam pacijenta sa simptomima gastritisa, je bilo uključeno u scintigrafsko ispitivanje, ostalih 12 pacijenata nije imalo nikakve simptome DG refluxa. Kod četiri pacijenata uradjena je i gastroduodenoskopija, tokom koje je utvrđeno prisustvo bilijarnog sadržaja u želucu. Uzete biopsije antralne mukoze, ukazuju na akutnu nespecifičnu inflamaciju i edem želudačne sluzokože. Pacijenti su tretirani odgovarajućom terapijom, nakon čega dolazi do smirivanja tegoba.

Kod jednog pacijenta prospektivne grupe, uradjena je reintervencija, prvog postoperativnog dana zbog krvarenja. Radilo se o pacijentu sa etilizmom u anamnezi, koji je operisan zbog mehaničkog ikterusa, uzrokovanog hroničnim pankreatitom. Intraoperativno je verifikovana pored fibrozno izmenjenog pankreasa i početna ciroza jetre uz prisutnu portalnu hipertenziju. U neposrednom postoperativnom toku, prisutno je krvarenje koje perzistira uprkos konzervativnoj terapiji, zbog čega je pacijent sledećeg dana reintervenisan. Utvrđeno je minimalno difuzno krvarenje iz lože žučne kese, kao i iz izmenjenih periholedohalnih venskih krvnih sudova, kada je uradjena revizija hemostaze. Nakon prolongirane hospitalizacije (13 dana), pacijent je otpušten na dalje lečenje osnovne bolesti, od strane gastro-enterologa. U posmatranom periodu nije imao ponovljene epizode hemoragije. Radilo se o pacijentu izraženog komorbiditeta, sa višestrukim rizikom od hemoragija. Ozbiljna postoperativna komplikacija, sa reintervencijom, prolongiranom hospitalizacijom na hirurgiji, potrebom za daljim lečenjem pogoršane osnovne bolesti, ukazuje na pogrešan izbor anastomoze. Holecisto-jejunalna anastomoza sa omega vijugom, bilo bi adekvatnije rešenje ikterusa, kod ovog pacijenta.

Tokom ranog postoperativnog perioda, nespecifične komplikacije javile su se kod 19,4% pacijenta. Već je rečeno da su pacijenti obuhvaćeni našom serijom, u najvećem procentu između 61. i 70. godine života, sa već prisutnim komorbiditetom, što objašnjava nešto veći procenat nespecifičnih komplikacija.

Pet pacijenata (4,90%) je imalo infekciju rane, koja je tretirana uobičajenim metodama, do potpune sanacije. U kasnijem toku posmatranog perioda, pacijenti su bez ikakvih tegoba, niti znakova infekcije.

Gastrointestinalno krvarenje u vidu melene, javilo se kod jednog pacijenta (1%) sa hroničnim pankreatitom, etilizmom i ulkusnom bolešću u anamnezi. Uradjena je urgentna proksimalna gastroskopija, sa hemostazom krvarećeg ulkusa male krivine želuca.

Ostalih 13 pacijenata je prezentovalo pulmonalne, kardio-vaskularne, renalne komplikacije (atelektaze, HTA, ABI), koje su konzervativno tretirane odgovarjućom terapijom, do stabilizacije.

Clavien-Dindo klasifikacija ranih postoperativnih komplikacija

Clavien-Dindo klasifikacija je prvi put objavljena 1992. god. (2004.god modifikovana), a nastala je iz potrebe standardizacije postoperativnih komplikacija, u cilju njihove bolje komparacije i adekvatnijeg sagledavanja. Klasifikuje komplikacije u 5 stadijuma, gde je V stadijum predstavlja smrt pacijenta [100].

Svi pacijenti naše studije se mogu na osnovu ranog postoperativnog toka svrstati u tri grupe: I pacijenti bez komplikacija 65% II sa komplikacijama 33% III preminuli pacijenti 2%

Na osnovu Clavien-Dindo klasifikacije, većina pacijenata naše studije koja su imala postoperativne komplikacije (31/100) su gradus I i II, što podrazumeva minorne komplikacije, do čije regresije je došlo primenom konzervativne terapije. Dva pacijenta (2/100) su svrstana u gradus IIIa (GI krvarenje sa endoskopskom hemostazom krvarećeg ulkusa) i IIIb (intraabdominalno krvarenje, koje je zahtevalo hirušku reintervenciju). Dva preminula pacijenta naše studije (2/100), po ovoj klasifikaciji pripadaju gradusu V.

Dugoročni rezultati HDA

Od 50 pacijenata retrospektivne grupe, 41 (82,00%) je kontrolisano nakon petogodišnjeg perioda, odnosno 5 do 8 godina nakon kreiranja HDA. Kod svih 41 su odrađena biohemijske analize i UZ abdomena, kod 14 i HIDA scintigrafija, a kod 5 (u zavisnosti od simptoma) i gastro-duodenoskopija sa biopsijama antralne mukoze.

Cilj ove faze studije je sagladavanje dugoročnih posledica i eventulanih komplikacije ove anastomoze, kao i procena njene kompetentnosti nakon petogodišnjeg perioda.

Devet (9), odnosno 18,00% pacijenata retrospektivne grupe nije sagledano nakon petogodišnjeg perioda:

- s četiri pacijenta (8,00%) je izgubljen kontakt;
- pet pacijenata (10,00%) je tokom tog perioda preminulo zbog različitih uzroka.

Osim 79 godišnje bolesnice operisane zbog hepitkoholedoholitijaze, koja je umrla oko 3 godine nakon operacije zbog nepoznatog uzroka, ostali uzroci smrti su poznati.

Dva pacijenta su preminula zbog nemalignih bolesti (infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult), 36 i 28 meseci nakon operacije. Uvodom u istorije bolesti i heteroanamnestički, osim diskretnih dispeptičkih simptoma, nisu imali specifične postoperativne komplikacije nakon formiranja HDA.

Dva pacijenta su umrla zbog maligne bolesti, odnosno holangiokarcinoma i karcinoma glave pankreasa, 28 i 11 meseci nakon operacije. S obzirom na vremensku distancu u odnosu na operaciju, velika je verovatnoća da je maligna bolest bila prisutna u vreme kreiranja HDA, uprkos negativnom ph nalazu biopsija uzetih intraoperativno.

Svim kontrolisanim pacijentima nakon petogodišnjeg perioda, određivani su biohemijski parametri holestaze, a dobijeni rezultati su upoređivani sa preoperativnim vrednostima.

Prosečna koncentracija bilirubina je pala sa $148,66 \pm 107,64$ pre operacije, na $22,70 \pm 28,24$ pet godina nakon operacije. Koncentracija AST se smanjila sa $176,25 \pm 96,61$ na $48,11 \pm 72,31$, koncentracija ALT sa $176,04 \pm 98,83$ pre operacije, na $47,64 \pm 61,6$, koncentracija alkalne fosfataze se smanjila sa $379,95 \pm 83,94$ pre operacije, na $161,47 \pm 80,72$ pet godina nakon operacije. Koncentracija GGT se smanjila sa $659,57 \pm 184,37$ pre operacije, na $345,58 \pm 109,48$, koncentracija LDH se smanjila sa $358,63 \pm 319,87$ pre operacije, na $29,56 \pm 33,56$ pet godina nakon operacije.

Utvrđeno je, da je došlo do statistički značajnog smanjenja koncentracije parametara holestaze, kod svih kontrolisanih pacijenata (osim komplikacija) nakon petogodišnjeg perioda, u odnosu na njihove preoperativne vrednosti ($p < 0,001$).

Ultrazvučno ispitivanje, sa merenjem dijametra žučnih vodova i detekcijom eventulanih komplikacija, uradjeno je kod svih 41 pacijenata retrospektivne grupe.

Nakon 5 godina prosečan dijametar GŽV kod ovih pacijenata bio je statistički značajno manji $7,13 \pm 3,04$ (Min 4,00, Max 23,00) ($z = 5,332$, $p < 0,001$).

Dijametar je ostao uvećan kod onih pacijenata, koji su prezentovali kasne komplikacije operacije, kao jedna od posledica nedakvatne HDA.

Aerobilija, tj prisustvo vazduha u žučnim vodovima, kao dokaz duodeno-bilijarnog refluksa, zabeležena je u nešto većem procentu: 9 pacijenta odnosno 21,9%. Osim kod 6 pacijenata sa komplikacijama (holangiti, sump sindrom, absces jetre), aerobilija je bila prisutna kod 3 pacijenta bez ikakvih subjektivnih tegoba, normalnih biohemijskih parametara i ostalog ultrazvučnog nalaza.

Hepatobilijarna scintigrafija je uradjena, radi dugoročne procene funkcije jetre, bilijarnog trakta i procene HDA, kod 14 pacijenta tokom kasnog postoperativnog perioda.

Tokom morfo-funkcionalnog ispitivanja jetre, utvrđeno je da 6/14 ispitivanih pacijenata imalo poremećenu morfologiju, pri čemu je procentualna zastupljenost patološkog nalaza morfoloških karakteristika jetre, bila jednako prisutna kako u ranom tako i u kasnom postoperativnom periodu. Funkcionalni pokazatelji su utvrdili, duže vreme dostizanja maksimalne aktivnosti nad jetrom, mada 17,1 min, ne predstavlja značajno odstupanje od normalnih vrednosti.

S druge strane, vrednosti polueliminacije i vrednosti retencije radiofarmaka su kod većine pacijenata bile u fiziološkim okvirima, što dokazuje očuvani kapacitet jetre, uprkos morfološkim odstupanjima.

Dugoročno procenjivanje morfo-funkcionalnih karakteristika bilijarnog stabla scintigrafijom, takodje je pokazivalo odstupanja od normalnog nalaza, ukazujući na prisutne morfološke promene bilijarnog stabla, uz odredjen stepen poremećaja bilijarnog tranzita i produžene eliminacije radiofarmaka. Srednje vrednosti polueliminacije i retencije radiofarmaka, bile su povišene u odnosu na kontrolne vrednosti (30 min i 50%). Međutim, prilikom odredjivanja bilio-intestinalnog tranzita (BCT), tj. momenta dospevanja radiofarmaka u duodenum, kod svih ispitanika ove grupe je vizualizovana crevna aktivnost

radiofarmaka do isteka prvog sata (kod 4 pacijenta, prvih 30 min) što ukazuje na kompetentnost HDA i brzi transit u duodenum.

Određivanjem duodeno-gastričnog refluksa (DGR), utvrđeno je da je prisutan u daleko manjem broju pacijenta tokom kasnog postoperativnog perioda (33%), nego tokom ranog postoperativnog perioda (78%), što potvrđuje teoriju, da u nastajanju refluksa učestvuje više faktora, kao i da je ova pojava u najvećem procentu tranzitorna i bez posledica[104]. DGR je detektovan scintigrafijom kod 4 pacijenta dugoročno kontrolisane grupe, od kojih je dvoje imalo klinički, gastroskopski i histološki potvrđen hronični alkalni gastritis.

Dugoročno sagledavanje HDA, pomoću HIDA scintigrafije, ukazuje da je ova anastomoza, nakon višegodišnje evolucije sigurna i kompetentna. Izvesna morfološka i funkcionalna odstupanja jetre i bilijarnog trakta, zabeležena ovom metodom, se procentualno ne razlikuju od odstupanja zabeležene u grupi pacijenata koji su praćeni neposredno postoperativno. Najverovatnije se radi o posledicama preoperativneolestaze, i kao najbitnije, ta odstupanja ne utiču na funkciju i prohodnost same anastomoze.

Osim u broju detektovanog DGR, rezultati obe grupe scintigrafski ispitivanih pacijenta, tokom ranog i tokom kasnog postoperativnog perioda, ne pokazuju statistički značajnu razliku, što potvrđuje da HDA predstavlja ne samo brzo, već i definitivno rešenje holestatskog sindroma.

Specifične dugoročne komplikacije HDA.

HDA je identifikovana kao potencijalno “refluksna” anastomoza, a najznačajnije komplikacije koje mogu nastupiti dugoročno, mogu biti posledica duodeno-bilijarnog refluksa sa rekurentnim holangitima i “sump” sindrom, kao i pojava metaplazije gastrične antralne mukoze, usled stalno prisutnog duodeno-gastričnog alkalnog refluksa. Pored toga, kao komplikacije ove anastomoze mogu se javiti stenoza, kao i rezidualnu ili (izuzetno retko) recidivantna kalkuloza. Kao jedna od ozbiljnijih komplikacija HDA, navedena je i mogućnost pojava holangiokarcinoma.

Nakon petogodišnjeg perioda specifične komplikacije su se javile kod 8 (19,50%) pacijenata naše studije:

Dva pacijenta sa rekurentnim holangitisom (4,87%), jedan pacijent sa stenozom anastomoze (2,40%), jedan pacijent sa asimptomatskom “rest” kalkulozom (2,40%), jedan “sump” sindrom (2,40%), jedna pacijentkinja sa abscesom jetre (2,40%) i dva pacijenta sa alkalnim gastritisom (4,87%)

Reintervencija je uradjena kod dva pacijenta (4,87%).

Prosečna starost pacijenata, sa specifičnim kasnim komplikacija bila je $62,12 \pm 7,99$ godina (Min 54, Max 76 godina).

Prosečno vreme javljanja komplikacija u odnosu na izvršenu operaciju bilo je $5,00 \pm 2,10$ godina (Min 3 godina, Max 8 godina).

U literaturi su izloženi različiti rezultati u odnosu na holangitis kao dugoročne komplikacije HDA, te pojedini autori (Abdelmajid i sar)[84] imaju 0% holangitisa, za razliku od drugih (Tocchi i sar)[9], gde taj procenat se penje na 10,9%. Broj holangitisa kod Malik i sar.[80] je približan našim rezultatima (3,0%).

Tokom kontrola nakon petogodišnjeg perioda, u retrospektivnoj grupi naše studije, zabeležena su dva slučaja sa rekurentnim holangitima (4,87%). U prvom slučaju se simptomi holangita javljaju 3 godine, u drugom 4 godine nakon operacije. Na kontrolnom pregledu, obe pacijentkinje su bez kliničkih simptoma, diskretno povećanih biohemijskih parametara holestaze, sa prisutnom aerobilijom na ultrazvučnom pregledu. Uvodom u istorije bolesti i intraoperativni protokol, kod obe pacijentkinje je verifikovan manji dijametar GŽV u momentu operacije: 12 i 10mm, što je najverovatnije uslovalo i manji dijametar HDA. Aerobilija na kontrolnim ultrazvučnim pregledima ovih pacijenata, kao dokaz duodeno-bilijarnog refluksa, ide u prilog tome da su ove kasne komplikacije, posledice neadekvatne bilijarne drenaže, odnosno nedovoljno široke anastomoze.

Još jedna komplikacija, svojstvena ovoj anastomozi, je "sump" sindrom. Smatra se da njegovom nastajanju pogoduje više uzroka, koji se mogu naći nakon formiranja HDA. Pored enteralnog refluksa, stenoze papile Vateri, širokog distalnog hloedoha, rezidualne kalkuloze, jedan od bitnijih faktora koji utiče na nastanak ovog sindroma je nedovoljno široka anastomoza, koja bi omogućila adekvatu drenažu i lavažu slepog segmenta hloedoha. Ovaj sindrom ipak ostaje retka komplikacija i može se javiti nakon HDA od 0% do 9,6% slučajeva [79, 81, 83, 94].

Nakon petogodišnjeg sagledavanja, detektovan je jedan pacijent retrospektivne grupe naše studije sa "sump" sindromom (2,40%), uslovljen, između ostalog rest kalkulozom.

Kod dva pacijenta retrospektivne grupe (4.87%) utvrđeno je postojanje rest kalkuloze u distalnim partijama hloedoha.

Kod jednog pacijenta je nakon 5 god od kreiranja HDA, kontrolnim ultrazvučnim pregledom utvrđen kalkulus na papili Vateri. Pacijent tokom tog perioda nije imao nikakvih tegoba. Na kontrolnom pregledu je bez subjektivnih tegoba, afebrilan, anikteričan, urednih

biohemijskih parametara. Na Klinici za gastroenterologiju, uradjena je endoskopska ekstrakcija kalkulusa uz papilotomiju (EPT).

Kod drugog pacijenta 6 god nakon formiranja HDA, dolazi do pojave rekurentnog holangitisa, koji je konzervativno tretiran. Nakon dve epizode drhtavice, temperature i ikterusa, uz ultrazvučno verifikovanu kalkulozu u distalnim partijama holedoha, postavljena je dijagnoza “sump” sindroma. Indikovana je i uradjena hirurška reintervencija: demontaža HDA, ekstrakcija kalkulusa i formiranje T-L hepatiko-jejuno anastomoze.

Praćenjem i analizom ovih komplikacija, možemo pretpostaviti, da “sump” sindrom nije samo uslovljen prisustvom “slepog” zaostalog patrljka holedoha, već i širinom anastomoze. Potpuno “nema” rest kalkuloza kod jednog, i rekurentni holangiti kod drugog pacijenta, idu u prilog da dovoljno široka anastomoza, osigurava adekvatnu drenažu žuči, sprečavajući refluks i njegove posledice.

Ovakva razlika u procentima ove dve komplikacije (holangitisa i “sump” sindroma) u pojedinim studijama (uključujući i našu), može se objasniti različitim izborom indikacija, operativne tehnike, kao i iskustvom hirurga. Smatramo da, pažljivo odabrane indikacije, uz poštovanje operativne tehnike i kreiranje dovoljno široke HDA, može u velikoj meri smanjiti procenat ovih, dugoročno nastalih komplikacija. Pored toga, preporuka je da se kod pacijenta gde postoji verifikovana rezidualna kalkuloza ili stenoza Vaterove papile, nakon kreiranja široke anastomoze, postoperativno izvede endoskopska papilotomija/ekstrakcija kalkulusa, u cilju prevencije ove komplikacije [84].

Najozbiljnija komplikacija ove anastomoze, je svakako pojava holangiokarcinoma, koji može nastati nakon višegodišnje evolucije, po hipotezi hiperplazija-displazija-karcinom, nakon gubitka funkcije Oddi-jevog sfinktera, refluksa duodenalnog i pankreasnog sadržaja, uz prisustvo bakterija. Iako se smatra da hronična inflamacija, bilijarna staza i kalkuloza bilijarnog trakta, predstavljaju faktore rizika, koji nakon višeg godina mogu dovesti do pojave karcinoma, Tocchi i sar. [9] su utvrdili da bilo-digestivne anastomoze, predstavljaju stanja koja favorizuju ovu pojavu. 2001. god. objavili su rezultate retrospektivne studije, koja je pratila 1003 pacijenta od 132 do 218 meseci nakon operacije zbog benignih opstrukcija, kada im je uradjena neka od drenažnih operacija: HDA, HJA ili transduodenalna sfinkterotomija. Univarijantnom i multivarijantnom analizom, utvrdili su da HDA nosi značajno veći rizik za nastanak holangiokarcinoma, u odnosu na druge dve procedure (1,9% kod HJA, 5,8% kod sfinkterotomija, 7,6% kod HDA), dok je rekurentni holangitis, identifikovan kao jedini nezavisni faktor koji utiče na incidencu holangiokarcinoma.

U posmatranom periodu, zabeleženih slučajeva holangiokarcinoma, nije bilo u našoj studiji.

Jedna od posledica HDA, je alkalni duodeno-gastrični refluks, koji dugoročno može dovesti do hronične inflamacije želudačne sluzokože, a u kasnijem toku, i do njene metaplazije. Međutim, već je rečeno da tačan mehanizam nastanka, kao i tačne posledice refluksa nisu dovoljno poznate. Uchiyama i sar.[102] su zabeležili 4 karcinoma želuca 8 do 11 godina nakon HDA. Vere i sar.[101] su ispitivali posledice alkalnog DGR kod pojedinih grupa pacijenata, kao što su višegodišnje konzumenti alkohola, cigara, NAISL, kafe, pacijenti nakon operacija na želucu i bilijarnom traktu, kao i kod pacijenata bez faktora rizika, kod kojih je takodje bio prisutan DGR. Utvrđeno je da operacije na žučnim putevima predstavljaju faktor rizika za nastanak alkalnog DGR, ali kao dugoročna komplikacija, sa prosečnim vremenom detekcije, 15,29 godina. Najčešća posledica DGR (svih ispitivanih grupa pacijenata ove studije) je prisustvo žuči u antralnom delu želuca, uz prisutan eritem sluzokože. Načestći patohistološki nalaz je hronični superficijalni gastritis (84,06%), dok je intestinalna metaplazija utvrđena kod 34,44% ispitanika ove serije.

Alkalni gastritis sa prisutnim hroničnim patohistološkim promenama se javio kod dva pacijenta (4,87%) retrospektivne grupe naše studije, nakon petogodišnjeg sagledavanja, što odgovara procentu ovih komplikacija, prema podacima iz literature [80]. Ovi pacijenti navode početak tegoba 3, odnosno 4,5 godine nakon formiranja HDA. Tokom kontrolnog pregleda nakon petogodišnjeg perioda, uradjena im je HIDA scintigrafija, kao i gastro-duodenoskopija, kada je vizualizovana manja količina bilijarnog sadržaja u zelucu. Patohistološki se radilo o hroničnom superficijalnom (neerozivnom) gastritisu. Oba pacijenta su konzervativno tretirana

Stenoza HDA, je njena retka komplikacija. Javlja se od 0% do 1,2% [79,80,90,94]. Jedan pacijent od 41 kontrolisanih (2.4%), je imao stenozu anastomoze. Četiri godine nakon operacije i nekoliko epizoda drhtavice i subikterusa, pacijent se javlja lekaru zbog prolongirane žutice, nakon čega je ERCP-om utvrđena fibrotična stenoza HDA. Pacijent je reintervenisan, kada je urađena demontaža postojeće anastomoze, uz ponovo kreiranje, dovoljno široke HDA. Kod ovog pacijenta je inicijalno iznudjena resekcija žučnog voda zbog inflamatorne stenozе, te je pretpostavka je da se tokom formiranja T-L anastomoze, nije poštovao jedan od osnovnih principa operativne tehnike, a to je da se BDA mora kreirati na zdravom tkivu. Svaka nova epizoda holangitisa je dodatno kompromitovala kompetentnost anastomoze, do njene stenozе, praćene holestazom.

Kod jedne pacijentkinje retrospektivne grupe, uradjena je perkutana drenaža hepatičnog abscesa, 4,5 godine nakon kreiranja HDA. Pacijentkinja je inicijalno operisana zbog Mirizzi sindroma, neposredno postoperativno je prezentovala minimalnu dehiscenciju anastomoze.

Nakon petogodišnjeg perioda, u retrospektivnoj grupi, verifikovano je 4/41 (9.70%) pacijenata sa *nespecifičnim komplikacijama*.

Jedan pacijent (2.4%) je imao ventralnu herniju, u nivou subkostalne laparatomije, ostala 3 (7.31%) pacijenata se žalilo na umerene, povremene, dispeptične tegobe, bez ostalih kliničkih, laboratorijskih i morfoloških nalaza, koji bi mogli ukazivati na vezu tih simptoma sa HDA. Tokom kontrolnog pregleda, svim pacijentima je uradjena gastro-duodenoskopija sa biopsijom antralne mukoze, tokom koje nije utvrđen alkalni duodeno gastični refluks, niti njegove posledice.

Na osnovu subjektivnih tegoba pacijenata retrospektivne grupe, kontrolisanih nakon petogodišnjeg perioda, sve pacijente smo podelili u 3 grupe: I pacijente bez ikakvih tegoba: 30/41 (73.17%), II pacijente sa umerenim tegobama 4/41 (9.75%), III pacijente sa izraženim tegobama 7/41 (17.07%).

Nakon petogodišnjeg sagledavanja rezultata pacijenta operisanih primenom HDA, možemo zaključiti da se, dugoročno, radi o sigurnoj i efikasnoj anastomozi:

70,73% pacijenata je bez ikakvih komplikacija, normalizovanog laboratorijskog i ultrazvučnog nalaza, 82,92% pacijenata je u potpunosti subjektivno dobro ili sa minimalnim subjektivnim tegobama, koje ne zahtevaju intenzivnu, niti invazivnu terapiju.

Našom studijom bila obuhvaćena starija populacije, sa često prisutnim komorbiditetom (prosečne starosti u momentu kontrole $62,12 \pm 7,99$ godina), međutim, na osnovu dugoročnih rezultata, HDA se može, u određenim indikacijama, primeniti i kod mlađe populacije.

Ozbiljne komplikacije se javljaju u malom procentu i moguće ih je izbeći pravilnim izborom indikacija i pažljivom operativnom tehnikom.

Opasnost o maligne alteracije je retka, ali postoji kod pacijenata sa rekurentnim, hroničnim refluksnim tegobama i može se sprečiti njihovim redovnim praćenjem, u cilju rane detekcije prekanceroznih stanja.

Uprkos razvoju minimalno invazivnog pristupa u rešavanju benignih opstrukcija bilijarnog stabla, HDA zadržava svoje mesto u određenim slučajevima, a poznavanje njenih preciznih indikacija i pravilne tehnike, mora biti deo osnovne edukacije, svakog opšteg hirurga.

ZAKLJUČAK

- Benigna opstruktivna oboljenja žučnih puteva, čine najčešću grupu bilijarnih oboljenja, posle kalkuloze žučne kese.
- Uprkos razvoju endoskopskih procedura i tendenciji minimalno invazivnog pristupa ovoj patologiji, HDA zadržava svoje mesto u zbrinjavanju određenih oblika BBO, kao jednostavna, brza, efikasna i bezbedna alternativa.
- Ozbiljne komplikacije se javljaju u malom procentu i moguće ih je izbeći pravilnim izborom indikacija i pažljivom operativnom tehnikom.
- Neposredne postoperativne komplikacije, specifične za HDA, se javljaju u 14,3%, od čega najveći procenat predstavljaju minorne hirurške komplikacije (gradus I i II - tranzitorna stanja koje ne zahtevaju invazivni tretman).
- Neposredno nakon kreiranja HDA, duodeno-bilijarni refluks se javlja po pravilu u skoro svim slučajevima (registrovan je u 91,7% pacijenata,) ali se nakon 5 godina, procenat refluksa smanjuje na 21,9%, i nije uvek praćen patološkim posledicama.
- Iako definisana kao "refluksna" anastomoza, HDA je praćena malim procentom pojave holangitisa u neposrednom (3,10%) i udaljenom postoperativnom toku (4,88%).
- Dehiscencija i stenoza, su retke komplikacije ove anastomoze (3,10% i 2,40%).
- Ozbiljno krvarenje nakon HDA je registrovano u 1,03% pacijenata (jedan pacijent u retrospektivnoj grupi).
- Stopa intrahospitalnog mortaliteta je jako niska, obzirom na kompleksno stanje bolesnika koji se podvrgavaju HDA (2,0%).
- Nakon petogodišnjeg perioda 70,73% pacijenata je bez ikakvih komplikacija, 82,92% pacijenata je u potpunosti subjektivno dobro ili sa minimalnim subjektivnim tegobama, koje ne zahtevaju intezivnu, niti invazivnu terapiju.
- "Sump" sindrom je registrovan kod jednog pacijenta retrospektivne grupe (2,43%).
- Hronični gastritis, kao dugoročna posledica HDA, zabeležena je kod dva pacijenta retrospektivne grupe (4,87%).

- HIDA scintigrafija je neinvazivna, jednostavna procedura, kojom se mogu dobiti brojni precizni morfo-funkcionalni parametri, pogodni za ispitivanje funkcije jetre i bilijarnog stabla, kao i hirurški kreirane HDA.
- Scintigrafsko ispitivanje pacijenta studije, tokom ranog i tokom kasnog postoperativnog perioda, osim što dokazuju kompetentnost anastomoze, ne pokazuju statistički značajnu razliku između dve grupe, potvrđujući da HDA predstavlja ne samo brzo, već i definitivno rešenje holestatskog sindroma.
- Zbog nesumnjive efikasnosti u rešavanju određenih bilijarnih opstrukcija, poznavanje preciznih indikacija i tehnike izvodjenja HDA, mora biti deo osnovne edukacije, svakog opšteg hirurga.

LITERATURA

1. Jeremić M. Hirurgija žučnih puteva. U: Specijalna hirurgija 1, dijagnostika i terapija Jeremić M (ur.). Niš. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet. 2001; 14/1-14/5.
2. Štulhofer M. Kirurgija probavnog sustava, Zagreb. 1999; 349-480.
3. Sabiston CD, Lyerly HK. Sabiston-Textbook of Surgery. The Biological basis of Modern Surgical Practice. 15th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio: WB Saunders Company, 1997; 1117-1147.
4. Schwartz IS, Schires TG, Spencer CF, Husser C W. Principles of Surgery. 6th ed. New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokio, Toronto: McGraw-Hill. Inc. Health Professions Division, 1994; 1367-1401.
5. Čolović R. Operacije na bilijarnom traktu. U: Hirurgija bilijarnog trakta. Čolović R (ur.). Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, 1998; 331-368.
6. Zhang XJ, Jiang Y, Wang X, Tian FZ, Lv LZ. Comparatively lower postoperative hepatolithiasis risk with hepaticocholedochostomy versus hepaticojejunostomy. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2010; 9: 38-43.
7. Blanckstein JD, Terpstra OT. Early and late results following choledochoduodenostomy and choledochojejunostomy. HPB Surgery, 1990; 2: 151-158.
8. Ahrendt SA, Pitt HA. A history of the bilioenteric anastomosis. Arch Surg. 1990; Nov;125(11):1493-500.
9. Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Lepre L, Cassini D, Miccini M. Late Development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: a follow-up study of more than 1,000 patients. Annals of surg. 2001; 2:210-214.
10. Kuran S, Parlak E, Aydog G, Kacar S, Sasmaz N, Ozden A, Sahin B. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures. BMC Gastroenterology. 2008; 8:4.
11. Bouchet Y, Passagia JG, Lopez JF. Anatomie des voies biliaires extra-hepatiques. EMC, Paris-France, Appareil Digestif, 1990; 40900.
12. Čolović R. Radiološke i endoskopske dijagnostičke metode u hirurgiji bilijarnog trakta. Čolović R (ur.). Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, 1998; 47-69.
13. Gigot JF. Chirurgie de voies biliaires. Masson, Paris. 2005; 91-96.

14. Pérez Fernández T, López Serrano P, Tomás E, Gutiérrez ML, Lledó JL, Cacho G, Santander C, Fernández Rodríguez CM. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96:60-73.
15. Dive C, Geubel A. *Gastro-enterologie clinique (Foie-Voie biliaire-Pancreas exocrine)* Optignie-Louvain-La Neuve, Belgique 1993; 197-281.
16. Rosenthal RJ, Ricardo RL, Martin RF. Options and strategies for the management of choledocholithiasis. *World J Surg*. 1998; 22:1125–1132.
17. Rajendra D, Bahaman N.S. Common bile duct stones – their presentation, diagnosis and management. *Indian J Surg* 2009; 71:229–237.
18. Tranter SE, Thomsom MH. Spontaneous passage of CBD stones: frequency of occurrence and relation to clinical presentation. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85:174-177.
19. Paul A, Millat B, Holthausen U, Sauerland S, Neugebauer E. Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDS): results of a consensus development conference. *Surg Endosc* 1998; 12: 856-864.
20. Tse F, Barkun JS, Romagnuolo J et al. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *HPB (Oxford)* 2006; 8(6):409–425.
21. Yuk TL, Francis KL, Chan WK et al. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008; 67(4):660–668.
22. Hungness ES, Soper NJ. Management of common bile duct stones. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 612-619.
23. American Society For Gastrointestinal Endoscopy. Complications of ERCP *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003; 57(6): 633-638.
24. Rojas-Ortega S, Arzipe-Bravo D, Martin Lopez ER, Cesin-Sanchez R, Roman GR, Gomez C. Transcystic common bile duct exploration in the management of patient with choledodolithiasis. *J Gastroint Surg* 2003; 7(4): 492-496.
25. Bose SM, Mazumdar A, Prakash VS et al. Evaluation of the predictors of choledocholithiasis: comparative analysis of clinical, biochemical, radiological, radionuclear, and intraoperative parameters. 2001; *Surg Today* 31(2):117–122.
26. Sultan S, Baillie J. Recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. *Gut* 2004; 53: 1725-1727.
27. Zhe-Fu Li, Xiao-Ping Chen. Reccurent lithiasis after surgical treatment of elderly patients with choledocholithiasis. *Hepatobiliary pancreat Dis Int* 2001;6: 67-71.

28. Di Carlo, sauvanet A, Belgihiti J. Intrahepatic lithiasis: a Western expiriance. *Surg Today* 2000; 30(4): 319-22.
29. Fernandez, M. Treatment of benign strictures of the bile ducts. *World Journal of Surg.*, 1980; 4, 479-482.
30. De Palma GD. Endoscopic papillectomy indications, techiques and results. *World J Gastroenterol* 2014; 20(6):1537-43.
31. Heetun ZS, Zeb F, Cullen G, Courtney G, Afab AR. Billiary sphincter of Oddi dysfunction: response rates after ERCP and sphincteritomy in s 5-year ERCP series and proposal for new practical gudelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(4):327-33.
32. Col Vipon Kumar. Benign bile duct strictures. *Medical Journal Armed Forces India* 2012; 68:299-303.
33. Jabłońska B, LampeIatrogenic P. Iatrogenic bile duct injuries: Etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15(33): 4097-4104.
34. Archer SB, Brown DW, Smith CD, Branum GD, Hunter JG. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of a national survey. *Ann Surg* 2001;234:549-558.
35. Costamagna G, Boškoski I. Current treatment of benign biliary strictures. *Annals of Gastroenterology* 2013; 26:37-40.
36. Bismuth, H. Postoperative strictures of the bite duct. In *The Biliary Tract (Clinical International V.S.)*, edited by L.H. Blumgart, pp. 1982; 209-218. Bath, Great Britain: Churchill Livingstone.
37. Hirano S, Tanaka E, Tsuchikawa T, Matsumoto J, Shichinohe T, Kato K. Technique of buliary reconstruction following bile duct resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012; 19:2013-2019.
38. Abdallah AA, Krige JEJ, Bornman PC. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB*, 2007; 9: 421-428.
39. Frey C, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis by obstruction of the bile duct or duodenum. *World J Surg* 1990;14:59-69.
40. Deborah J. Rubens.Ultrasound Imaging of the Biliary Tract. *Ultrasound Clin* 2007; 391–413.
41. Todua FI, Karmazanovskii GG, Vikhorev AV. Computerized tomography of the mechanical jaundice in the involvement of the distal region of the common bile duct. *Vestn Roentgenol Radiol.* 1991;2:15-22.

42. Calvo MM, Bujanda L, Calderon A, et al. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77: 422–28.
43. Ahmet Mesrur Halefoglul Magnetic resonance cholangiopancreatography: A useful tool in the evaluation of pancreatic and biliary disorders. *World J Gastroenterol* 2007 May 14; 13(18): 2529-2534.
44. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointestinal endoscopy.* 2005; 62: 1-8.
45. Ghilardi G, Bortolani EM, SgROI G, Pecis C, Stringhi E. Current indications for percutaneous transhepatic cholangiography (PTC). *Minerva Chir.* 1989;44(23-24):2383-8.
46. Roelof J, Bennink RJ, Tulchinsky M, de Graaf W, Kadry Z, van Gulik TM. Liver Function Testing with Nuclear Medicine Techniques Is Coming of Age. *Semin Nucl Med* 2012; 42:124-137.
47. Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y, et al. Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. *Gastroenterology* 1981;81:527-533.
48. Kokudo N, Vera DR, Makuuchi M: Clinical application of TcGSA. *Nucl Med Biol* 2003;30:845-849.
49. Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, et al. Use of technetium 99m diethylenetriamine-pentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy in the evaluation of preoperative and postoperative hepatic functional reserve for hepatectomy. *Surgery* 1995;117: 429-434.
50. Sasaki N, Shiomi S, Iwata Y, et al. Clinical usefulness of scintigraphy with 99mTc-galactosyl-human serum albumin for prognosis of cirrhosis of the liver. *J Nucl Med* 1999;40:1652-1656.
51. Mitsumori A, Nagaya I, Kimoto S, et al. Preoperative evaluation of hepatic functional reserve following hepatectomy by technetium-99m galactosyl human serum albumin liver scintigraphy and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1377-1382.
52. Mimura T, Hamazaki K, Sakai H, et al. Evaluation of hepatic functional reserve in rats with obstructive jaundice by asialoglycoprotein receptor. *Hepatogastroenterology* 2001;48:777-782.

53. Kokudo N, Vera DR, Tada K, et al. Predictors of successful hepatic resection: Prognostic usefulness of hepatic asialoglycoprotein receptor analysis. *World J Surg* 2002;26:1342-1347.
54. Kim YK, Nakano H, Yamaguchi M, et al. Prediction of postoperative decompensated liver function by technetium-99m galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy in patients with hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Br J Surg* 1997;84:793-796.
55. Takeuchi S, Nakano H, Kim YK, et al. Predicting survival and postoperative complications with Tc-GSA liver scintigraphy in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1855-1861.
56. Hwang EH, Taki J, Shuke N, et al. Preoperative assessment of residual hepatic functional reserve using 99mTc-DTPA-galactosyl-human serum albumin dynamic SPECT. *J Nucl Med* 1999;40:1644-1651.
57. Satoh K, Yamamoto Y, Nishiyama Y, et al. 99mTc-GSA liver dynamic SPECT for the preoperative assessment of hepatectomy. *Ann Nucl Med* 2003;17:61-67.
58. Kwon AH, Matsui Y, Ha-Kawa SK, et al. Functional hepatic volume measured by technetium-99m-galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy: Comparison between hepatocyte volume and liver volume by computed tomography. *Am J Gastroenterol* 2001;96:541-546.
59. Loberg MD, Cooper M, Harvey E, Callery P, Faith W. Development of new radiopharmaceuticals based on Nsubstitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med* 1976; 17:633-638.
60. Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: Review of biokinetics and clinical application in hepatology. *Hepatology* 1989;9:139-153.
61. Krishnamurthy GT, Turner FE. Pharmacokinetics and clinical application of technetium 99m-labeled hepatobiliary agents. *Semin Nucl Med* 1990; 20:130-149.
62. Doo E, Krishnamurthy GT, Ekiem MJ, Gilbert S, Brown PH. Quantification of Hepatobiliary Function as an Integral Part of Imaging with Technetium-99m-Mebrofenin in Health and Disease. *J Nucl Med* 1991; 32:48-57.
63. Lan JA, Chervu LR, Johansen KL, et al. Uptake of technetium 99m hepatobiliary imaging agents by cultured rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1988;95:1625-1631.

64. Brown PH, Krishnamurthy GT, Bobba VV, et al. Radiation dose calculation for Tc-99m HIDA in health and disease. *J Nucl Med* 1981; 22:177-183.
65. Okuda H, Nunes R, Vallabhajosula S, et al. Studies of the hepatocellular uptake of the hepatobiliary scintiscanning agent 99mTc-DISIDA. *J Hepatol* 1986;3:251-259.
66. Gerhold JP, Klingensmith WC, Kuni CC, et al. Diagnosis of biliary atresia with radionuclide hepatobiliary imaging. *Radiology* 1983;146: 499-504.
67. el Tumi MA, Clarke MB, Barrett JJ, et al. Ten minute radiopharmaceutical test in biliary atresia. *Arch Dis Child* 1987;62:180-184.
68. Leonard JC, Hitch DC, Manion CV. The use of diethyl-IDA Tc 99m clearance curves in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. *Radiology* 1982;142:773-776.
69. Tagge EP, Campbell DA Jr, Reichle R, et al. Quantitative scintigraphy with deconvolutional analysis for the dynamic measurement of hepatic function. *J Surg Res* 1987;42:605-612.
70. Bennink RJ, Vetelainen R, de Bruin K, et al. Imaging of liver function with dedicated animal dynamic pinhole scintigraphy in rats. *Nucl Med Commun* 2005;26:1005-1012.
71. Karamanlioglu B, Yüksel M, Temiz E, et al. Hepatobiliary scintigraphy for evaluating the hepatotoxic effect of halothane and the protective effect of catechin in comparison with histo-chemical analysis of liver tissue. *Nucl Med Commun* 2002;23:53-59.
72. Malhi H, Bhargava KK, Afriyie MO, et al. 99mTc-mebrofenin scintigraphy for evaluating liver disease in a rat model of Wilson's disease. *J Nucl Med* 2002;43:246-252.
73. Ekman M, Fjälling M, Friman S, et al. Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers. *Nucl Med Commun* 1996;17:235-242.
74. Tulchinsky M, Ciak BW, Delbeke D, Hilson A, Holes-Lewis KA, Harvey A, Stabin MG, Ziessman HA. SNM Practice Guideline for Hepatobiliary Scintigraphy 4.0*. *J Nucl Med Technol* 2010; 38: 210-218.
75. Ghilardi G, Bortolani EM, Sgroi G, Pecis C, Stringhi E. Current indications for percutaneous transhepatic cholangiography (PTC). *Minerva Chir.* 1989;44(23-24):2383-8.
76. Martinez DG, Sanchez AW, Acosta AEL. Laparoscopic T-Tube Choledochotomy for Biliary Lithiasis. *JSLs* (2008)12:326 –331.
77. Parks RW, Johnston GW, Rowlands BJ. Surgical biliary bypass for benign and malignant extrahepatic biliary tract disease. *Br J Surg.* 1997;84: 488-492.

78. Aramaki M, Ikeda M, Kawanaka H, Nishijima N, Tsutsumi N. Choledochoduodenostomy: simple side-to-side anastomosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surgery*. 2000; 7:486-488
79. Escudero-Fabre A, Escallon A, Sack J, Halpern NB, Aldrete JS. Long-term results of choledochoduodenostomy. *HPB Surgery*. 1992; 5: 157-159.
80. Malik AA, Rather SA, Bari SUL, Alam Wani K. Long-term results of choledochoduodenostomy in benign biliary obstruction. *World J Gastrointest Surg* 2012; 4(2): 36-40.
81. Madden JL, Chun JY, Kandalaft S, Parekh M. Choledochoduodenostomy: an unjustly maligned surgical procedure? *Am J Surg* 1970; 119: 45-54.
82. Sanders RL. Indications for and value of choledochoduodenostomy. *Ann Surg* 1946; 123:847-858.
83. Baker AR, Neoptolemos JP, Leese T, Cjames D, Fossard DP. Long term follow-up of patients with side to side choledochoduodenostomy and transduodenal sphincteroplasty. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1987; 68:253-257.
84. Abdelmajid K, Housseem H, Rafik G, Jarrar MS, Fehmi K. Open Choldecho-Enterostomy for Common Bile Duct Stones: Is it Out of Date in Laparo-Endoscopic Era? *N Am J Med Sci*. Apr 2013; 5(4): 288–292.
85. Miccini M, Bonapasta SA, Gregori M, Bononi M, Fornasari V, Tocchi A. Indications and results for transduodenal sphincteroplasty in the era of endoscopic sphincterotomy. *The American Journal of Surgery*. 2010; 200(2):247-251.
86. Freitas ML, Bell RL, Duffy AJ. Choledocholithiasis: Evolving standards for diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2006; 12(20): 3162-3167.
87. Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol* 2014; 20(37): 13382-13401.
88. Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *J Minim Access Surg* 2014; 10(3):139-43.
89. Zafar SN, Khan MR, Raza R, Khan MN, Kasi M, Rafiq A, Jamy O. Early complication after biliary enteric anastomosis for benign disease: A retrospective analysis. *BMC Surgery* 2011;11-19.

90. Singh DP, Arora S. Evaluation of biliary enteric anastomosis in benign biliary disorders. *Indian J Surg*. 2014;76(3):199-203.
91. Ducrotte P, Peillon C, Guillemot F, Testart J, Denis P. Could recurrent cholangitis after Roux-en-Y hepaticojejunostomy be explained by motor intestinal anomalies? A manometric study. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1255-1258.
92. Li SQ, Liang LJ, Peng BG, Lai JM, Lu MD, Li DM. Hepaticojejunostomy for hepatolithiasis: A critical appraisal. *World J Gastroenterol* 2006 14; 12(26): 4170-4174.
93. Lasnier C, Kohneh-Shahri N, Paineau J. Biliary-enteric anastomosis malfunction: Retrospective study of 20 surgical cases. Review of literature. *Annales de chirurgie* 2005;130:566-72.
94. De Almeida AC, dos Santos NM, Aldeia FJ. Choledochoduodenostomy in the management of common duct stones or associated pathology: An obsolete method? *HPB Surg* 1996;10:27-33.
95. Leppard WM, Shary TM, Adams DB, Morgan KA. Choledochoduodenostomy: Is it really so bad? *J Gastrointest.Surg* 2011;15:754-7.
96. Khalid K, Shafi M, Dar HM, Durrani KM. Choledochoduodenostomy: Reappraisal in the laparoscopic era. *ANZ J Surg* 2008;78:495-500.
97. Gupta BS. Choledochoduodenostomy: a study of 28 consecutive cases. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2004;2:193-197.
98. Stein HJ, Smyrk TC, Demeester TR, Rouse J, Hinder RA. Clinical value of endoscopy and the histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery* 1992, 112:796-804.
99. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993, 46:235-240.
100. Clavien PA, Barkun J, Oliviera ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenec K, Bassi C, Graf R, onlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
101. Vere CC, Cazacu S, Comanescu V, Mogoanta L, Rogoveanu I, Ciurea T. Endoscopical and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J of Morphology and Embryology* 2005, 46(4):269–274.
102. Uchiyama K, Onishi H, Tani M, Kinoshita H, Kawai M, Ueno M, et al. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis. *Ann Surg* 2003;238:97.

103. Zeuge U, Fehr M, Meyenberger C, Sulz MC. Mind teh sump! – Diagnostic challenge of rare complication of choledochoduodenostomy, *Case Rep Gastroenterol* 2014; 8(3):358-63.
104. Borsato N, Bonavina L, Zanco P, Saitta B, Chierichetti F, Peracchia A, Ferlin G. Proposal of a modified scintigraphic method to evaluate duodenogastroesophageal reflux. *J Nucl Med* 1991; 32:436-440.

BIOGRAFIJA

Ljiljana Jeremić Savić rodjena je 30. novembra 1971.god. u Prokuplju.

Osnovnu školu završila u Prokuplju, srednju u Nišu sa odličnim uspesima.

Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu, upisala školske 1990/1991. godine. Diplomirala je jula 1997. god. sa prosečnom ocenom 9,37 i uspešno odbranila diplomski rad iz Opšte hirurgije sa ocenom 10, gde je stekla zvanje Doktor medicine.

Školske 1998/1999. god. upisala je prvu godinu specijalističkih studija iz Opšte hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu.

Deo specijalistickog staža, provela u Parizu (Francuska), u Univerzitetskim bolnicama, Hôpital Tenon i Hôpital Robert Ballanger, pod mentorstvom Prof M. Huguier-a i Prof. A. Elhadad-a.

2001. god stiče Sertifikat ministarstva zdravlja Francuske, kojim nostrifikuje diplomu Medicinskog fakulteta (Certificat de Sythése Clinique et Thérapeutique).

Specijalistički ispit iz Opšte hirurgije sa ocenom odličan, položila jula 2005. god i time stekla zvanje specijaliste Opšte hirurgije.

U okviru kontinuirane medicinske edukacije Univerziteta u Parizu stekla Univerzitetsku diplomu iz anatomije grudnog koša, abdomena i karlice pod rukovodstvom Prof Chevallier-a, a takodje i Univerzitetsku diplomu iz Hepatobilijarne hirurgije pod rukovodstvom Prof. H.Bismuth-a. U okviru Kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta u Nišu, završila Školu ehosonografije abdomena i karlice, kao i druge seminare iz različitih oblasti digestivne hirurgije.

Oktoobra 2008. god odbranila magistarsku tezu pod nazivom: Procena vrednosti intraoperativne holangiografija u kalkulozi žučnih puteva i tima stekla zvanje “Magistar medicinskih nauka-oblast opšta hirurgija”.

2009.god. izabrana u zvanje asistenta za užu naučnu oblast Hirurgija-abdominalna hirurgija.

Koautor u udžbenicima Abdominalna hirurgija I i II (urednik Prof M.Jeremić), Hirurgija-II dopunjeno izdanje (urednik Prof M.Višnjić), kao i udžbenika Karcinom rektuma (urednik Prof Z.Krivokapić). Koautor i autor većeg broja radova koji su objavljeni u referentnim stručnim i naučnim časopisima, publikovanim na SCI listi.

Predavač u okviru više seminara Kontinuirane medicinske edukacije (“Resekcije jetre – hirurška tehnika i efekti kontinuirane i intermitentne tranzitorne ishemije”, “Hirurško lečenje hroničnog pankreatitisa, “Resekciona hirurgija pankreasa”, “Škola laparskošpske hirurgije-bazični kurs”). Predavač na sastancima Hirurške sekcije SLD 2010. i 2015. godine.

Član je Tima za transplantaciju organa KC Niš (stručno usavršavanje iz te oblasti tokom 15 dana, u KBC Merkur, Medicinski fakultet, Univerzitet u Zagrebu) i član IHPBA (Medjunarodno udruženje za hepatobilijarnu i pankreasnu hirurgiju), SPC (Srpski pankreas klub), SLD (Srpsko lekarsko društvo).

Trenutno radi na Hiruškoj klinici u Nišu, Odeljenje za Hepato bilijarnu i pankreasnu hirurgiju. Majka dvoje dece.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом
„Промена медиости: колдотодино дело авастомаре (ИДА)
у нитином белегу великић оптимистички објекту

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 6.04 2015

Аутор дисертације: Љиљана Јеремис Јавић

Потпис докторанда:



Прилог 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора: Ljiljana JEREMIĆ SAVIĆ

Студијски програм:

Наслов рада: Промена вредности интелектуалне својине (ИДС) у трансакцији

Ментор: Безбедни оптимизациони објекти зусматрети рачуна Prof. Dr. M. Stojanović

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

у Нишу, 6.04.2015

Аутор дисертације: Ljiljana Jeremić Savić

Потпис докторанда:



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:
Решавање вредности координатног система (ИДА) у 3D простору
методом оптимизације објекта због рачуна
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 06.04.2015

Аутор дисертације:

Biljana Jeremić Jarić

Потпис докторанда:

[Signature]

ТИПОВИ ЛИЦЕНЦИ

1. Ауторство. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци (CC BY 3.0).

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела (CC BY-NC 3.0).

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе вашег дела у делима других аутора, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела (CC BY-NC-ND 3.0).

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прераде (CC BY-NC-SA 3.0).

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе вашег дела у делима других аутора, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела (CC BY-ND 3.0).

6. Ауторство – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода (CC BY-SA 3.0).