



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧКА МЕДИЦИНА

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Алгоритам примене лапароскопске холецистектомије и
ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије са
папилотомијом у третману умерене форме билијарног
панкреатитиса

Александар Глуховић

Ментори:

проф.др Светозар Сечен

проф.др Љиљана Гвозденовић

Нови Сад, 2016.



UNIVERSITY OF NOVI SAD
SCHOOL OF MEDICINE
CLINICAL MEDICINE

DOCTORAL THESIS

Algorithm application of laparoscopic cholecystectomy and
endoscopic retrograde cholangiopancreatography with
papillotomy in the treatment of moderate biliary pancreatitis

Aleksandar Gluhović

Mentors:

prof.dr Svetozar Sečen, MD, PhD

prof.dr Ljiljana Gvozdrenović, MD, PhD

Novi Sad, 2016.

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
Асоцијација центра за интердисциплинарне и
мултидисциплинарне студије и истраживања – АЦИМИСИ
Кључна документацијска информација

Редни број: РБР	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације: ТД	Монографска документација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада: ВР	Докторска дисертација
Аутор: АУ	др Александар Глуховић
Ментор: МН	проф.др Светозар Сечен проф.др Љиљана Гвозденовић
Наслов рада: НР	Алгоритам примене лапароскопске холецистектомије и ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије са папилотомијом у третману умерене форме билијарног панкреатитиса
Језик публикације: ЈП	Српски
Језик извода: ЈИ	српски/енглески
Земља публиковања: ЗП	Република Србија
Уже географско подручје: УГП	Нови Сад, Војводина
Година: ГО	2016.
Издавач: ИЗ	ауторски репринт
Место и адреса: МА	Медицински факултет Нови Сад

Физички опис рада: ФО	8 поглавља, 192 странице, 58 табела, 30 графикона, 19 слика, 204 референце, 7 прилога
Научна област: НО	Медицина
Научна дисциплина: НД	Хирургија
Предметна одредница, кључне речи: ПО	панкреатитис; лапароскопска холецистектомија; алгоритми; ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија; холедохолитијаза; дужина хоспитализације
УДК	616.366/.37-089.87
Чува се: ЧУ	Универзитет у Новом Саду Библиотека Медицинског факултета Хајдук Вељкова 3, 21000 Нови Сад, Србија
Важна напомена: ВН	
Извод: ИЗ	<p>Акутни панкреатитис је ензиматско инфламаторно обољење панкреаса, са инциденцијом око 17/100000 становника. Најчешћи етиолошки чиниоци који се везују за ово стање су билијарна калкулоза (45%) и конзумација алкохолних пића (35%). Ређи узроци су одређени лекови, хипертриглицеридемија, хиперкалијемија, траума, урођени чиниоци, и идиопатски панкреатитис (20%). По међународној Атланској (Atlanta) класификацији, акутни панкреатитис се може манифестовати у умереној, умерено тешкој и тешкој форми. Умерене форме панкреатитиса се јављају у 80%, карактеришу се едемом органа и имају благ и краткотрајан клинички ток, са стопом морталитета од 1%. Основни циљ лечења болесника са акутним панкреатитисом у прва 24 сата хоспитализације јесте олакшавање тегоба, утврђивање узрока панкреатитиса и процена тежине обољења. Акутни панкреатитис билијарне етиологије узрокован је калкулозом жучне кесе и/ или жучних путева. Препоручени третман билијарне калкулозе, у циљу превенције поновног напада умерене форме билијарног панкреатитиса, подразумева уклањање жучне кесе лапароскопском холецистектомијом са интраоперативном холангиографијом. Уколико се дијагностикује калкулоза жучних канала ради се ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП) са ендоскопском папилотомијом (ЕПТ) и уклањем</p>

	<p>калкулуса и детритуса уз жучних водова, са циљем обезбеђивања нормалног протока жучи у дванаестопалачно црево. Циљ овог истраживања је оптимализација редоследа примене ЛХ и ЕРЦП са ЕПТ, идентификацијом предикционих показатеља холедохолитијазе, ради скраћења дужине хоспитализације болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса. У спроведеној проспективној анамнестичкој студији, учествовало је 100 болесника лечених од умерене форме акутног билијарног панкреатитиса, у Ургентном центру Клиничког центра Војводине, од 2011. до 2015.године, од којих је код 80 урађена само ЛХ, а код 20 ЛХ и ЕРЦП са ЕПТ. Анализом клиничких, ултразвучних и лабораторијских налаза, идентификовано је 5 статистички значајних предиктора холедохолитијазе; директни и укупни билирубин, алкална фосфатаза (АФ), гама глутирил транспептидаза (гама ГТ) и це реактивни протеин (ЦРП), на основу којих је омогућено креирање математичког модела за предикцију холедохолитијазе, коришћењем теорије потпорних вектора (СВМ). Установљено је да патолошки налази ових параметара значајно указују на холедохолитијазу, те да је ЛХ препоручена као метода првог избора, код болесника код којих налази предиктора холедохолитијазе нису патолошки. Овако лечени болесници су имали значајно краће време хоспитализације. Поред тога, уколико се интраоперативном холангиографијом (ИОХ) при ЛХ установи холедохолитијаза, ЕРЦП са ЕПТ се може урадити без одлагања.</p>
Датум прихватања теме: ДП	17.06.2015.
Датум одбране: ДО	
Чланови комисије: КО	Председник: проф.др Павле Милошевић Члан: проф.др Мирослав Илић Члан: проф.др Јанко Пастернак Члан: проф.др Мирослав Стојановић Члан: доц.др Млађан Протић

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
ACIMSI**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph publication
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis
Author: AU	dr Aleksandar Gluhović
Mentor: MN	prof.dr Svetozar Sečen prof.dr Ljiljana Gvozdenović
Title: TI	Algorithm application of laparoscopic cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography with papillotomy in the treatment of moderate biliary pancreatitis
Language of text: LT	Serbian / Latin
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad, Vojvodina
Publication year: PY	2013.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Medical faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	8 chapters, 192 pages, 58 tabels, 30 charts, 19 pictures, 7 insets
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Surgery

Subject, Key words SKW	Pancreatitis; Cholecystectomy, Laparoscopic; Algorithms; Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde; Choledocholithiasis; Length of Stay
UC	616.366/.37-089.87
Holding data: HD	University of Novi Sad, Library of the Faculty of Medicine, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>Acute pancreatitis is an enzymatic inflammatory disease of the pancreas, with an incidence of around 17/100000 inhabitants. The most common etiological factors that are associated with this condition are biliary calculi (45%) and consumption of alcoholic beverages (35%). Less common causes include certain medications, hypertriglyceridemia, hyperkalemia, trauma, congenital factors and idiopathic pancreatitis (20%). According to the Atlanta International classification, acute pancreatitis can be manifested in a moderate, moderately severe and severe forms. Moderate forms of pancreatitis occur in 80%, characterized by pancreatic edema and have mild and short clinical course, with a mortality rate of 1%. The main goal of treatment of patients with acute pancreatitis in the first 24 hours of hospitalization is to facilitate complaints, determining the cause of pancreatitis and assessment of severity of the disease. Acute biliary pancreatitis is caused by calculosis of the gallbladder and / or bile ducts. The recommended treatment of biliary calculi, in order to prevent repeated attacks of moderate biliary pancreatitis, involves the removal of the gallbladder thru laparoscopic cholecystectomy with intraoperative cholangiography. If presence of bile duct calculi is established, an endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with endoscopic papillotomy (EPT) and removes stones and detritus along the bile ducts is indicated, with the aim of ensuring the normal flow of bile into the duodenum. The aim of this study is the optimization of the order of application LH and ERCP with EPT, the identification of predictable indicators of choledocholithiasis, in order to shorten the length of hospitalization of patients with a moderate form of acute biliary pancreatitis. We conducted prospective case control study, with 100 patients involved, treated for moderate forms of acute biliary pancreatitis in the Emergency Center of the Clinical Center of Vojvodina, from 2011 to 2015, of which 80</p>

	<p>made only with LH and 20 with LH at and ERCP with EPT . The analysis of clinical, ultrasound and laboratory findings identified 5 significant predictors of choledocholithiasis; direct and total bilirubin, alkaline phosphatase (AF), gamma glutiril transpepdidase (gamma GT) and C reactive protein (CRP), under which enabled the creation of a mathematical model for predicting choledocholithiasis, using the Support vector machines (SVM). It was found that pathological findings of these parameters indicate a significant choledocholithiasis, and LH is recommended as the first choice in patients in whom there are not present pathological predictors of choledocholithiasis. Thus treated patients had a significantly shorter hospital stay. In addition, if the intraoperative cholangiography (IOH) during LH show choledocholithiasis, ERCP with the EPT can be done without delay.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	17.06.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>President: prof.dr Pavle Milošević Member: prof.dr Miroslav Ilić Member: prof.dr Janko Pasternak Member: prof.dr Miroslav Stojanović Member: doc.dr Mladen Protić</p>

Захвалност

Захваљујем се својим менторима на пријатељству и искреној подршци коју су ми пружили током израде ове тезе, својој породици на стрпљењу и разумевању током свих ових дана посвећености раду на дисертацији, пријатељима са Катедре за аутоматику, геоматику и управљање системима Факултета техничких наука у Новом Саду на математичкој подршци, као и својим млађим колегама који су ми помогли у прикупљању и обради података.

Аутор

Садржај:

Садржај:.....	10
Скраћенице у тексту	14
1. Увод	16
1.1. Болести жучне кесе и жучних водова.....	19
1.1.1. Жуч	19
1.1.2. Метаболизам билирубина.....	20
1.1.3. Жучна кеса (холециста).....	21
1.1.3.1. Анатомија жучне кесе и жучних водова	22
1.1.3.2. Улога жучне кесе.....	24
1.1.3.2.1. Екскреторна функција жучне кесе	24
1.1.3.2.2. Апсорпциона функција жучне кесе	26
1.1.3.2.3. Моторна функција жучне кесе	27
1.1.4. Холелитијаза	28
1.1.4.1. Епидемиологија холелитијазе	29
1.1.4.2. Патогенеза холелитијазе	31
1.1.4.2.1. Холестеролски конкременти	31
1.1.4.2.2. Билирубински конкременти	34
1.1.4.2.3. Мешовити конкременти.....	35
1.1.4.3. Фактори ризика за настанак жучних конкремената.....	35
1.1.4.3.1. Старост као фактор ризика за настанак жучних конкремената	36
1.1.4.3.2. Пол и женски полни хормони као фактор ризика за настанак жучних конкремената	36
1.1.4.3.3. Гојазност као фактор ризика за настанак жучних конкремената	37
1.1.4.3.4. Дислипидемија, дијабетес мелитус и метаболички синдром као фактор ризика за настанак жучних конкремената	38
1.1.4.3.5. Нагли губитак телесне масе као фактор ризика за настанак жучних конкремената	38
1.1.4.3.6. Исхрана као фактор ризика за настанак жучних конкремената.	39
1.1.4.3.7. Тотална парентерална нутриција као фактор ризика за настанак жучних конкремената	40
1.1.4.3.8. Начин живота и социоекономски статус као фактор ризика за настанак жучних конкремената	41
1.1.4.3.9. Породично наслеђе и генетске предиспозиције као фактор ризика за настанак жучних конкремената	41
1.1.4.3.10. Придружене хроничне болести као фактор ризика за настанак жучних конкремената	42
Болести јетре.....	42

Кронова болест	42
Цистична фиброза	43
Друге болести	43
1.1.4.3.11. Лекови као фактор ризика за настанак жучних конкремената.	43
Октреотид.....	43
Цефтриаксон	44
Статини	44
1.1.5. Клиничка слика холелитијазе	44
1.1.5.1. Билијарна колика	46
1.1.5.2. Билијарна дискинезија	46
1.1.5.3. Акутни холециститис	46
1.1.5.4. Хронични холециститис	47
1.1.5.5. Акутни холецистопанкреатитис.....	48
1.1.5.6. Холедохолитијаза и опструктивни иктерус	48
1.1.5.7. Карцином жучне кесе.....	49
1.1.6. Дијагностика холелитијазе	50
1.1.7. Терапија холелитијазе.....	52
1.2. Акутни панкреатитис.....	53
1.2.1. Класификација акутног панкреатитиса.....	53
1.2.2. Етиологија и патогенеза акутног панкреатитиса	55
1.2.3. Дијагностика акутног панкреатитиса	58
1.2.3.1. Лабораторијски налази у акутном панкреатитису	63
1.2.4. Клиничка слика акутног панкреатитиса	64
1.2.5. Клинички фактори и знаци у процени тежине и прогнози акутног панкреатитиса (АП)	67
1.2.6. Терапија акутног панкреатитиса.....	68
2. Циљеви и хипотезе	73
2.1. Циљеви истраживања	73
2.2. Хипотезе	73
3. Материјал и методе.....	75
3.1. Методологија избора испитаника.....	75
Критеријуми за укључивање у истраживање	78
Критеријуми за неукључивање у истраживање	78
Критеријуми за искључивање из истраживања.....	78
3.2. Лапароскопска холецистектомија	84
3.3. Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом.....	86
3.4. Статистичка обрада података и математички модел.....	89
3.4.1. Примена алгоритама машинског учења.....	91
3.4.1.1. Теоријске основе СВМ.....	92
3.4.1.2. Класификација применом СВМ	92
3.4.1.3. Перформансе СВМ класификатора	95
3.4.1.4. Формирање СВМ модела.....	96

4. Резултати.....	98
4.1. Основне карактеристике испитаника.....	98
4.1.1. Старосна структура испитаника у испитиваној групи (И) - без ЕРЦП и контролној групи (К) - са ЕРЦ.....	98
4.1.2. Полна структура у испитиваној и контролној групи.....	99
4.2. Упоредна анализа података у испитиваној и контролној групи... 100	100
4.2.1. Анамнестички подаци.....	100
4.2.1.1. Карактер почетка бола.....	100
4.2.1.2. Присуство продромалних симптома, мучнине и повраћања ..	101
4.2.1.3. Појава тамнијег урина и свраба коже.....	103
4.2.1.4. Дијареја и опстипација.....	104
4.2.1.5. Ранија појава сличних симптома и претходно знање о калкулози жучне кесе.....	104
4.2.2. Лабораторијски параметри при пријему у испитиваној и контролној групи.....	106
4.2.2.1. Стандардна анализа крвне слике.....	106
4.2.2.1. Ниво шећера у крви.....	107
4.2.2.2. Серумске амилазе.....	107
4.2.2.3. Директни и укупни билирубин.....	108
4.2.3. Лабораторијски параметри 24 часа након пријема.....	109
4.2.3.1. Серумске амилазе након 24 часа.....	109
4.2.3.2. Алкална фосфатаза и Гама глутирил транспептидаза (гама ГТ) након 24 часа.....	109
4.2.3.3. Укупни и директни билирубин након 24 часа.....	110
4.2.3.4. Аланин аминотрансфераза (АЛТ) и аспарат аминотрансфераза (АСТ) након 24 часа.....	111
4.2.3.5. Це реактивни протеин (ЦРП) након 24 часа.....	111
4.2.3.6. Глазгов нумерички скор.....	112
4.2.4. Ултразвучни налаз у испитиваној и контролној групи.....	114
4.2.4.1. Дебљина зида жучне кесе.....	114
4.2.4.2. Садржај жучне кесе.....	114
4.2.4.3. Течност у ложи холецисте и плеурална ефузија.....	116
4.2.4.4. Жучни водови.....	117
4.2.4.5. Панкреас и јетра.....	118
4.2.5. Физикални налаз у испитиваној и контролној групи.....	119
4.2.5.1. Анталгичан положај и знаци дехидратације.....	119
4.2.5.2. Палпаторна болност трбуха.....	120
4.2.5.3. Иктерус.....	121
4.2.6. Интраоперативни налаз у испитиваној и контролној групи.....	123
4.2.6.1. Величина жучне кесе.....	123
4.2.6.2. Зид жучне кесе.....	123
4.2.6.3. Течност у ложи.....	125
4.2.6.4. Калкулуси у жучној кеси.....	125
4.2.6.5. Инклавација калкулуса у врату.....	126

4.2.6.6.	Садржај жучне кесе	127
4.2.6.7.	Промер цистичног дуктуса и начин његовог затварања	127
4.2.7.	Временски интервал од пријема до операције и од операције и отпушта и дужина хоспитализације	128
4.2.7.1.	Интервал од пријема до операције и од операције до отпушта	128
4.2.7.2.	Дужина хоспитализације	129
4.2.7.3.	Временски интервал између операције и ЕРЦП-а	130
4.3.	Корелација вредности лабораторијских параметара при пријему и након 24 часа хоспитализације	131
4.3.1.	Леукоцити (Le)	131
4.3.2.	Билирубин укупни и директни.....	132
4.3.3.	Амилазе	133
4.4.	Корелација ултразвучног налаза са интраоперативном холангиографијом	134
4.5.	Анализа параметара ЕРЦП-а.....	135
4.5.1.	Дужина трајања ЕРЦП са ЕПТ.....	135
4.5.2.	Канулација, папилотомија и стентовање холедохуса.....	136
4.5.3.	Холедохолитијаза и екстракција калкулуса	136
4.6.	Корелације статистички значајних предиктора холедохолитијазе	137
4.6.1.	Корелације за статистички значајне биохемијске параметре предикције холедохолитијазе	137
4.6.2.	Модел логистичке регресије за ЦРП, Алкалну фосфатазу, Директни и Укупни билирубин и ГамаГТ	139
4.6.2.1.	Тестирање модела: Хосмер Лемешов тест (Hosmer-Lemeshow)..	140
4.6.3.	Корелације за ултразвучни опис жучне кесе	141
4.6.4.	Модел логистичке регресије за ултразвучни опис жучне кесе и жучних водова	142
4.6.5.	Обједињени модел логистичке регресије за лабораторијске и ултразвучне параметре	143
4.7.	СВМ модели за предикцију холедохолитијазе	144
4.7.1.	Модел – Класификација пацијената према статистички значајним лабораторијским параметрима	144
	Обука модела	145
	Тест модела	145
5.	Дискусија.....	147
6.	Закључци.....	166
7.	Литература.....	168
8.	Прилози	194

Скраћенице у тексту

РЕС – ретикулоендотелни систем

БМИ - боди мас индекс

ХДЛ холестерол – липопротеин холестерол високе густине

ТПН – тотална парентерална нутриција

ХМГ коензим А - хидрокси метилглутарил коензим А

ЕУС – ендоскопски ултразвук

КТ, ЦТ – компјутеризована томографија

ЦЕЦТ – компјутеризована томографија са контрастним средством

МР- магнетна резонанца

МРЦП – магнетно резонантна холангиопанкреатографија

ЕРЦП – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија

ЕПТ – ендоскопска папилотомија

ЛХ – лапароскопска холецистектомија

ИОХ – интраоперативна холенгиографија

АП – акутни панкреатитис

УАП – умерена форма акутног панкреатитиса

ТАП – тешка форма акутног панкреатитиса

СИРС – синдром системског инфламаторног одговора

МОДС – синдром мултиорганске инсуфицијенције

ИАХ – интраабдоминална хипертензија

АКС – абдоминални компартмент синдром

АСТ – аспарат аминотрансфераза

АЛТ - аланин аминотрансфераза

ЛДХ – лактатна дехидрогеназа

гама ГТ - гама глутирил транспептидаза

ЦРП – Це реактивни протеин

САГЕС – (SAGES - Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons)

Америчко удружење гастроинтестиналних и ендоскопских хирурга

СВМ – Теорија потпорних вектора (SVM - Support vector machines)

1. Увод

Акутни панкреатитис представља ензиматско инфламаторно оболење панкреаса, које може захватити како сам орган, тако и околна ткива. Инциденција обољења у је око 17/100000 становника (1).

Најчешћи етиолошки чиниоци који се везују за ово стање су билијарна калкулоза (45%) и конзумација алкохолних пића (35%). Ређи узроци овог обољења су одређени лекови, хипертриглицеридемија, хиперкалијемија, траума, урођени чиниоци, и идиопатски панкреатитис (20%) (2). По међународној Атланској (Atlanta) класификацији, акутни панкреатитис се може манифестовати у умереној, умерено тешкој и тешкој форми. Умерене форме панкреатитиса се јављају у 80%, карактеришу се едемом органа и имају благ и краткотрајан клинички ток, са стопом морталитета од 1%. Поред бола као доминантног симптома, код ове форме панкреатитиса присутно је повишење нивоа серумских амилаза, леукоцитоза, и врло често умерено повећање нивоа серумских билирубина. Умерено тешке и тешке форме акутног панкреатитиса се јављају у 20% случајева, карактеришу се некрозом органа и мултиорганском инсуфицијенцијом са високом стопом морбидитета и морталитетом који досеже до 50% случајева (3). Основни симптом акутног панкреатитиса је интензиван бол у трбуху, који се јавља изненада и врло брзо даје клиничку слику акутног абдомена. Дијагноза се поставља на основу анамнестичких података, физикалног прегледа, лабораторијских анализа, ултразвучног прегледа (УС) и компјутеризоване томографије (ЦТ) абдомена. Карактеристичан лабораторијски показатељ акутног панкреатитиса је пораст нивоа серумских амилаза, који се јавља у интервалу од 2 до 12 сати од почетка болести. Сензитивнији параметри су нивои липаза и трипсина у серуму, који се јављају нешто касније. Лабораторијски параметри за процену функционалности јетре, као што су нивои билирубина, алкалне фосфатазе, гама глутирил транспептидазе и трансаминаза, даље доприносе детерминацији узрока акутног панкреатитиса. Ултразвучни

преглед (УС) абдомена, који представља рутинску дијагностичку методу код болесника са сумњом на акутни панкреатитис, са великом сигурношћу открива постојање билијарне калкулозе која је најчешћи узрок настанка акутног панкреатитиса (4). Компјутеризована томографија абдомена додатно открива евентуално присуство калкулуса у жучним путевима, који својим проласком и опструкцијом изводног панкреатичног канала могу изазвати активацију проензима панкреаса што води акутном панкреатитису (4,5).

Основни циљ лечења болесника са акутним панкреатитисом у прва 24 сата хоспитализације јесте олакшавање тегоба, утврђивање узрока панкреатитиса и процена тежине обољења. Клинички мониторинг сам за себе није довољан за детекцију тешких форми панкреатитиса, те мора бити допуњен пажљивим праћењем појединих симптома и знакова, који укључују бол, мучнину, надимање, повишену температуру преко 38,5⁰С, појаву асцитеса, екхимоза по кожи, праћење нивоа Це реактивног протеина (ЦРП), нивоа серумских билирубина и лабораторијских показатеља стазе жучи, и коришћење скоринг система за процену тока акутног панкреатитиса, као што су Рансон (Ranson) критеријуми, Глазгов скор систем за процену акутног панкреатитиса (Glasgow), Апач (APACHE) скор и други (6).

Акутни панкреатитис билијарне етиологије узрокован је калкулозом жучне кесе и/ или жучних путева. Уколико се у иницијалном току болести установи да се развија тешка форма болести са опструктивним иктерусом, поред спровођења интензивног мониторинга, декомпресије гастроинтестиналног тракта, увођења ране ентэралне нутриције и адекватне надокнаде течности уз одговарајућу медикаментозну потпору, индиковано је да се болеснику уради и дезопструкција жучних водова ендоскопском ретроградном холангиопанкреатографијом (ЕРЦП) са ендоскопском папилотомијом (ЕПТ), што у значајној мери доприноси повољнијем току, смањењу септичних компликација и бољем исходу акутног панкреатитиса (7).

Третман билијарне калкулозе код умерене форме панкреатитиса, по актуелној препоруци Америчког удружења гастроинтестиналних и

ендоскопских хирурга - САГЕС (American Assosiation of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons - SAGES), своди се на уклањање жучне кесе лапароскопском холецистектомијом са интраоперативном холангиографијом, у циљу превенције појаве новог атака болести. Уколико постоји сумња на присуство калкулуса у жучним каналима са повишеним вредностима билирубина, ради се ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП) са ендоскопском папилотомијом (ЕПТ), у циљу уклањања калкулуса и детритуса уз жучних водова, и обезбеђивања нормалног протока жучи у дванаестопалачно црево. Ова процедура се изводи углавном пре, мада се може радити и током или након лапароскопске холецистектомије (8).

Лапароскопска холецистектомија код лаке форме акутног панкреатитиса допуњује се интраоперативном холангиографијом, којом се прецизно дијагностикује присуство калкулуса у жучним водовима. Уколико се холангиографијом утврди да у жучним водовима постоје калкулуси, може се покушати лапароскопско одстрањивање истих испирањем жучних путева, или холецистектомија може бити комплетирана ЕРЦП са ендоскопском папилотомијом. Ова интервенција се може урадити током лапароскопске холецистектомије у истом акту и то се назива рандеву (Rendezvous) техника, или 24-48 сати након операције (8).

Лапароскопска холецистектомија треба да се изведе по смиривању клиничких симптома и нормализацији лабораторијских показатеља акутног панкреатитиса, унутар 72 часа у оквиру исте хоспитализације, а уколико то није изводљиво, најкасније до 6 недеља од почетка болести. Новији радови у литератури сугеришу да се лапароскопска холецистектомија ради унутар првих 48 сати хоспитализације, уколико се дијагностичким методама установи да се ради о умереној форми акутног панкреатитиса, без обзира на абдоминални бол и лабораторијске показатеље. Чест налаз повишених вредности серумских билирубина код умерене форме акутног панкреатитиса углавном је узрокован едемом ткива око изводних билијарних канала, или интраканаликуларним присуством муља и ситних конкремената, који се могу под притиском испрати

ка дванаестопалачном цреву, те се не мора преоперативно радити ЕРЦП и ЕПТ. Управо овакве нове смернице су биле основ за спровођење истраживања, којим ће се утврдити показатељи који ће детерминисати адекватан алгоритам примене наведених терапијских процедура (9).

1.1. Болести жучне кесе и жучних водова

1.1.1. Жуч

Жуч је течност која се ствара у јетреним ћелијама као један од завршних продуката метаболизма. Служи као емулгатор за масти и витамине растворне у уљима у пробавном тракту и омогућава бољу апсорпцију масних материја из црева. Нормална жуч се састоји из жучних соли (углавном холна и хенодеоксихолна киселина), на које отпада око 70% укупног волумена жучи, затим фосфолипида (лецитин) који заузима око 22% волумена, холестерола 4%, билирубина 0,3% а близу 3% представљају разне протеинске фракције. Такође садржи метаболите и разградне продукте ксенобиотика тј. лекова и отрова (10).

Иницијално се накупља у јетреним ацинусима, након чега се каналикуларним системом, који чине најпре интрахепатични, а потом и екстрахепатични жучни водови, спроводи у дванаестопалачно црево заједно са панкреасним соковима, преко заједничког панкреасног и билијарног ушћа, контролисаног Одијевим (Oddi) сфинктером на Ватеровој (Vater) папили. Овом систему придодата је и жучна кеса, чије се постојање често доводи у питање. Ово питање прогања анатоме и клиничаре већ дуже од стотину година али се задовољавајући одговор још увек не назире (11). Коњи, голубови и пацови рађају се без жучне кесе, и због тога немају никаквих недостатака у односу на људе. Искуство нас учи да жучна кесица није неопходна за нормално варење хране, обзиром да милиони холецистектомираних пацијената по правилу немају малдигестивне тегобе (11).

Жуч делује у одређеној мери као сурфактант, помажући емулзификацију масти из хране. Анјон жучне соли има хидрофилни и хидрофобни део, те има могућност окруживања капљица масти (триглицерида и фосфолипида) при чему се формирају мицеле, код којих је хидрофобни део окренут према унутра. Хидрофилни крај је позитивно наелектрисан због лецитина и других фосфолипида који сачињавају жуч и овај набој спречава капљице масти окружене са жучи да се поново групишу у веће честице. Мицеле у дуоденуму обично имају пречник од око 14-33 μ m (12).

Дисперзија масти из хране у мицеле омогућава већу површину за деловање ензима панкреасне липазе, која разлаже триглицериде и може да доспе у масно језгро кроз пукотине између жучних соли. Триглицерид се разлаже у две масне киселине и моноглицерид, који се апсорбују у зидовима црева. Након проласка кроз мембрану, масне киселине поново формирају триглицерид и апсорбују се у лимфни систем кроз лимфне капиларе. Без жучних соли, већина липида из хране би неразграђена изашла из организма као фекалије (13).

Како жуч повећава апсорпцију масти, то представља важан део апсорпције супстанци растворљивих у мастима, као што су витамини (Д, Е, К и А). Поред улоге у пробави, жуч служи и као пут излучивања билирубина, нуспродукта еритроцита које рециклира јетра. Алкална жуч има функцију неутрализације вишка киселине пре доласка у илеум, задњи део танког црева. Жучне соли такође делују као бактерициди, уништавајући многе микроорганизме присутне у храни (12).

1.1.2. Метаболизам билирубина

Билирубин (раније и хематоидин) је жучни пигмент жуте боје који настаје као продукт нормалог катаболизма хема, распадањем полу-хемног хемоглобина и других хемопротеина, као што су цитохроми, каталазе, пероксидазе и триптофан пиrolазе, као и мање количине слободног хема. Настаје разградњом еритроцитног хема, као и других хем пигмената (13).

У људском организму просечно се дневно излучи 250-400мг билирубина, од којих се око 20% произведу из нехемоглобинских извора. Око 80% билирубина из хемоглобина настаје разградњом еритроцита (након 120 дана животног века еритроцита у крви) у ретикулоендотелном систему (РЕС). Преосталих 20% дневно створеног билирубина из претходника еритроцита настаје у коштаног сржи и другим хем протеинима (миоглобин, цитохромима, каталаза). Билирубин се из организма елиминише путем фецеса, и делимично је одговоран за боју столице. Такође је пронађен и код неких биљака (14).

Изворно настали билирубин је назива се некоњуговани или индиректни билирубин, који је нерастворљив у води и у крви циркулише везан за албумин. Не излучује се урином јер није растворљив у води, те не пролази гломерулску филтрацију. Уколико му се концентрација повећа, акумулира се у ткивима богатим мастима (нпр.поткожно масно ткиво и мозак). Уласком у јетру везије се са глукуронском киселином под дејством ензима глукуронид трансферазеу у процесу коњугације, при чему настаје коњуговани билирубин диглукуронид, тј. директни билирубин. Он је нетоксичан, растворљив у води и путем система жучног стабла се излучује у танко црево. Под дејством цревних бактерија прелази у уробилиноген и стеркобилин, који је одговоран за смеђу боју фецеса. Део уробилиногена се реапсорбује у цревима, портним васкуларним системом долази поново у јетру и преко хепатоцита опет излучује у жуч. Овај процес се назива ентерохепатична циркулација билирубина. Мањи део се излучује урином, па је због тога код опструктивних иктеруса урин таман због билирубинурије (коњугована или директна хипербилирубинемија) (15).

1.1.3. Жучна кеса (холециста)

Основна функција жучне кесе тј.холецисте је да служи као резервоар и концентратор за жуч која се лучи у јетри. Жучна кесица се контрахује да би избацила концентровану жуч у дуоденум након масног оброка, али се истоветан процес одиграва и након конзумирања било какве друге хране, па чак и након

пијења воде. Овај механизам контролише лучење ензима холецистокинина (Cholecystokinin), за који се испоставило да је идентичан раније откривеном ензиму који се називао панкреатозимин (16). Чињеница да се пацијентима након холецистектомије контролним ултразвучним прегледима абдомена скоро по правилу дијагностикује проширење жучних водова до дијаметра 10 или 11 милиметара, указује на то да се заједнички жучни канал, тј. дуктус холедохус, понаша као резервоар за жуч и тиме надомешћује недостатак жучне кесице. Многобројне и учестале болести везане за жучну кесу које се са успехом лече њеним одстрањивањем, додатно голицају машту и рађају нове идеје за даља истраживања њене функције (17).

1.1.3.1. Анатомија жучне кесе и жучних водова

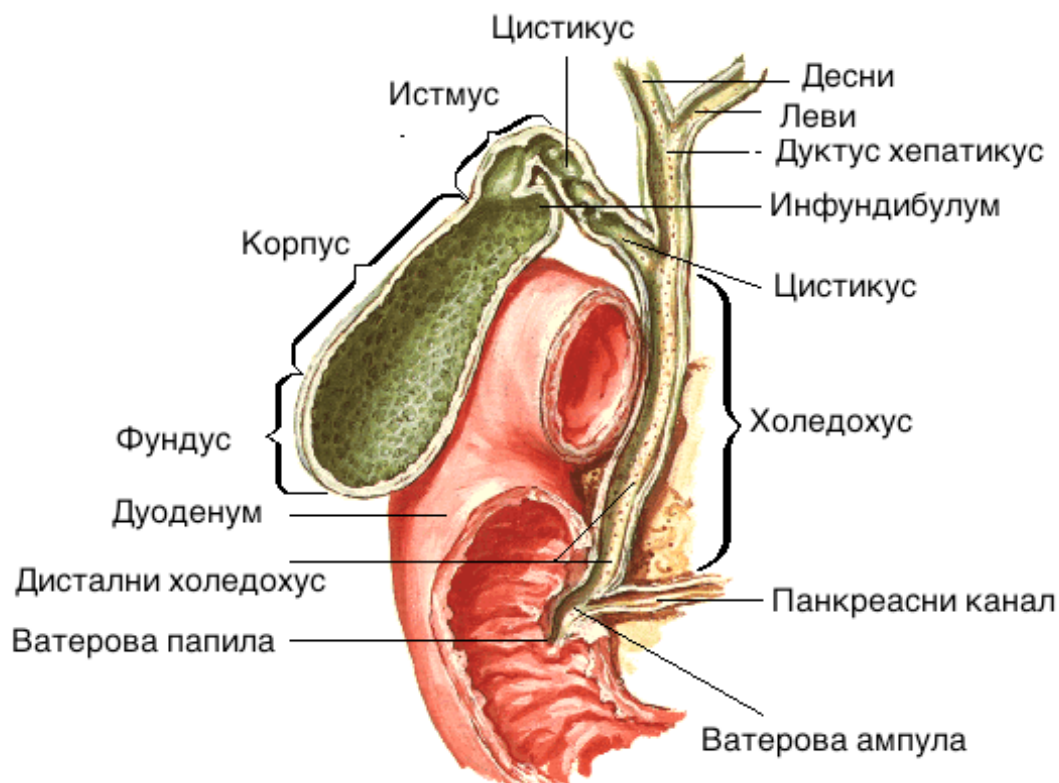
Жучна кесица је крушколики шупљи орган. Њена дужина износи око 10цм, а ширина око 4цм. Капацитет јој је 50-60мл. У анатомском смислу дели се на 4 дела:

- доњи, најшири део (фундус),
- тело (корпус) – најдужи део, који се продужава у
- врат (колум), и
- горњи део (инфундибулум), који се у хируршком жаргону назива Хартманов рецесус и у ком се најчешће формирају жучни каменчићи.

Врат жучне кесице има облик латиничног слова С, а улива се у цистични канал (дуктус цистикус),п који одводи жуч у хепатикус, са којим чини сабирни жучни канал – холедохус (дуктус холедохус) (18).

Интрахепатитичне жучне путеве сачињавају жучни канали кулуси, жучни каналићи и канали који се сједињују и на крају сачињавају десни и леви хепатични канал. Ова два хепатична канала се спајају у хилусу јетре, дајући главни хепатитични канал – дуктус хепатикус (Слика 1.) (18).

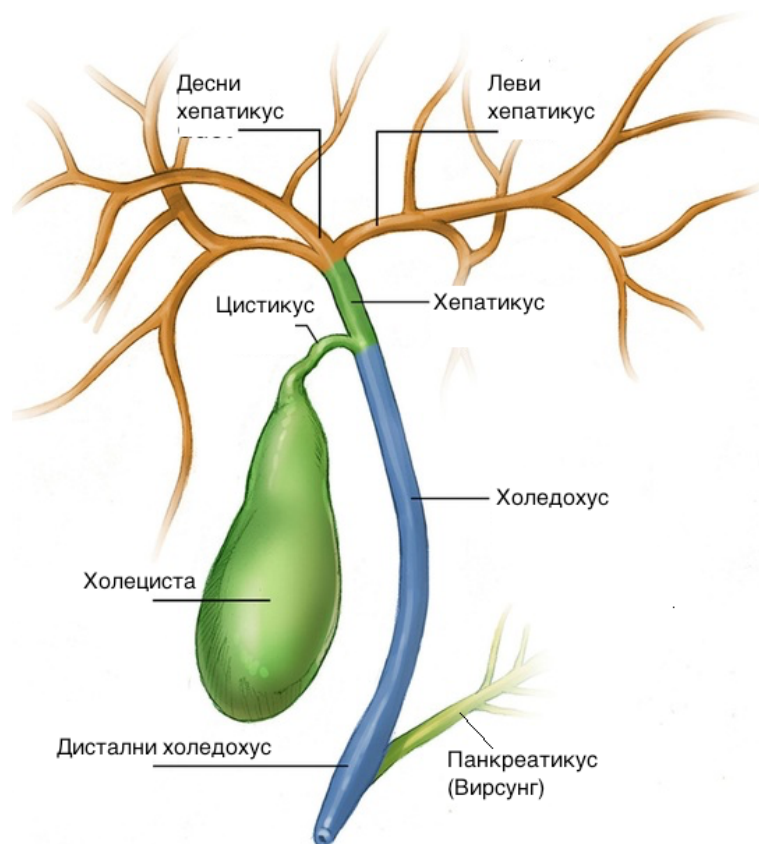
Слика 1. Анатомија жучне кесе и жучних водова



Спољашње жучне путеве сачињавају главни хепатични канал, холедохус, који представља главни жучни канал и жучна кесица која је цистичним каналом спојена са главним жучним каналом (Слика 2.). Холедохус настаје спајањем главног хепатичног канала и цистичног канала. Заједнички хепатични канал (дуктус хепатикус) дуг је око 3цм, а главни жучни канал – дуктус холедохус, дуг је 10-15цм, а улази у зид силазног тј. десцендентног дела дуоденума у пределу Ватерове папиле, где се и улива жуч као неопходан састојак за варење хране. Промер спољашњих жучних водова креће се у распону 3мм до 5мм, а о проширењу ових водова говорима када им дијаметар пређе 10мм. У овај исти део (Ватерову папилу и ампулу) улива се и главни панкреасни канал, Вирсунгов

канал, који доводи панкреасни сок, са водом, ензимима и бикарбонатима, такође неорходним за варење хране (18).

Слика 2. Анатомија жучних путева



1.1.3.2. Улога жучне кесе

Жучна кесица и жучни путеви имају три функције: лучење жучи, апсорпциону и моторну функцију (19).

1.1.3.2.1. Екскреторна функција жучне кесе

Означава убацавање жучи у дигестивни канал. Жуч се ствара у јетри као изоосмотски раствор жучних киселина, електролита, билирубина, холестерола и фосфолипида. Јетрине ћелије непрекидно стварају и излучују жуч у почетне жучне путеве (800-1000 мл у року од 24 часа). Жуч се излучује у дуоденум само онда када је неорходна у варењу хране. Излучивање жучи у дуоденум подстичу

специфични стимуланси. Када је Одијев сфинктер отворен, жуч излучена из јетре доспева у холедохус, а преко њега у дуоденум. Ако је Одијев сфинктер затворен, жуч из јетре кроз цистични канал доспева у жучну кесицу у којој се концентрише. Излучивање жучи у јетри престаје када се притисак у холедохусу повећа на 35 или више центиметара воденог стуба. Секреторна активност јетрених ћелија да луче одређене количине жучи регулисана је одређеним механизмима и стимулусима (тзв. холерецити). Најачи холерезни ефекат испољавају жучне соли. Оне се, када се излуче са жучи у дуоденум, поново апсорбују из танког црева и доспевају у јетру у којој испољавају снажан утицај на јетрене ћелије (хепатоците). Исхрана богата мастима и беланчевинама подстиче стварање већих количина жучних соли. Са друге стране, исхрана богата угљеним хидратима смањује холерезу. Секретин, хормон ћелије дуоденума и танког црева, подстиче углавном лучење панкреасних ензима, а делимично утиче и на холерезу (19).

Јетра синтетизује жучне киселине из холестерола, мада овај механизам није у потпуности разјашњен. Холна и хенодесоксихолна киселина су жучне киселине које се стварају у јетри у односу 2:1 и чине 80 % свих жучних киселина. После везивања у хепатоциту са глицином и таурином, коњуговане жучне киселине се излучују преко жучи. Око 50% излучене жучи улази у жучну кесу преко дуктуса цистикуса, док остатак иде директно у холедохус. Око 90% воде у жучној кесици се апсорбује као електролитски раствор, углавном преко интрацелуларних каналића и слузнице жучне кесице. Жуч која остаје у жучној кесици концентрована је и састоји се од жучних киселина и натријума. Жучне киселине су високо концентроване у жучној кесици. Када храна доспе у дуоденум, покрећу се бројни хормонски и нервни фактори. Холецистокинин, а могуће и други хормонски пептиди (гастрин ослобађајући фактор), ослобађају се из дуоденалне слузнице, стимулишући контракције зида жучне кесице и опуштајући Одијев сфинктер. Жуч која је доспела у дуоденум меша се са храном. Жучне соли, као водени раствор холестерола, формирају са храном мицеле. Са друге стране, жучне киселине повећавају растворљивост масти и витамина

растворљивих у мастима (А,Д,Е,К). Оне такође доспевањем у колон подстичу лучење воде и тиме олакшавају цревно пражњење (15) .

Када храна доспева у дуоденум, жучна кесица се контрахује и убацује велику количину жучних киселина у дигестивну цев, које се у терминалном илеуму у 90% реапсорбују преко система вене порте, а потом поново екстрахују у јетри и брзо секретују назад у жуч, што се назива ентрохепатична циркулација жучних киселина. Целокупна количина жучних киселина у организму човека износи 3-4 г и укључује се у ентерохепатичну циркулацију 10-12 пута дневно. Једна мала количина примарних жучних киселина доспева у дебело црево, где анаеробне бактерије које садрже 7 алфа-хидроксилазу стварају секундарне жучне киселине. Холна киселина се претвара у дезоксихолну киселину која се брзо реапсорбује и коњугује. Хенодезоксихолна киселина се претвара у колону у облик секундарне жучне киселине – литохолну киселину. Ова нерастворљива секундарна жучна киселина се делом реапсорбује, а остатак се губи преко столице (20).

1.1.3.2.2. Апсорпциона функција жучне кесе

Жучна кесица има одређену запремину у којој може да се задржи жуч. Она испољава способност апсорпције воде и електролита тако да концентрише жуч и до 10 пута. Тако се концентрација билирубина, калцијума, жучних соли и холестерола увећава 10 и више пута. Жучне соли се налазе у различитим количинама у жучи А и жучи Б. Жуч А је из холедохуса, светложуте је боје, а жуч Б је из жучне кесице, тамножуте је боје, готово браонкасте јер је концентрована. Постоји и жуч Ц, која је лимунжуте боје и долази из јетриних жучних каналића (када се целокупна жуч Б излучи у дуоденум, онда се из јетре директно лучи жуч Ц). Ћелије слузнице жучне кесице апсорбују електролите активним транспортом, док је апсорпција воде пасивна. Оне такође секретују воду и електролите, што обезбеђује влажење њеног зида. Преношење супстанци

кроз зид жучне киселине регулише се под утицајем гастроинтестиналних хормона, простагландина, жучних киселина и аутономног нервног система (21).

У акутном холестицису, посебно ако је каменац углављен у врата жучне кесице, настаје обрнути правац преношења течности кроз њену слузницу. Велико лучење течности у лумен жучне кесице доводи до растезања њеног зида. То подстиче синтезу простагландина од стране ћелија зида жучне кесице. У оваквом стању неретко може доћи до некрозе и перфорације зида жучне кесице (22).

1.1.3.2.3. Моторна функција жучне кесе

Ова функција обезбеђује пуњење и пражњење жучне кесице и жучних путева. Пуњење жучне кесице представља пасиван процес, а регулисан је разликама у притисцима у дуктусу холедохусу и у жучној кесици. Јавља се само ако је притисак у њој нижи од оног у холедохусу. Жуч, коју лучи јетра (800-1000мл дневно) протиче кроз жучне путеве и доспева у дванаестопалачно црево, али се претходно скупља у жучној кесици, јер је сфинктер Оди затворен када нема варења хране. Ту долази до апсорпције воде и електролита тако да се примарна жуч у жучној кесици концентрише око 10%. Пражњење жучне кесице кроз цистични канал у холедохус представља активни механизам. Притисак у њој нарасте два до три пута и постаје већи од онога који постоји у дуктусу холедохусу. Жучна кесица се празни у току једног до два минута (испразни се у потпуности за 15 минута). Холецистокинин (Cholecystokinин ССК) главни је хормон који регулише моторну функцију жучних путева (16). Када холецистокинин доспе до зида жучне кесице, везује се за рецепторе глатких мишића зида жучне кесице и изазива контракцију њеног зида. Холецистокинин такође смањује моторну активност Одијевог сфинктера и синергистички делује са хормоном глукагоном којег лучи панкреас (16).

Аутономни нервни систем има такође значајну улогу. Надражај нервних влакана симпатичног живца изазива грч Одијевог сфинктера и смањење тонуса

зида жучне кесице. Са друге стране, надражај парасимпатичких нервних влакана има супротан ефекат. На подстицање јетрених ћелија (хепатоцита) у стварању жучи, тзв. холерези, утичу беланчевине и масти из хране. Највећи холеретички утицај имају саме жучне соли. Материје које подстичу жучну кесицу да се контрахује називају се холагогним (као што су жуманце из јајета, масноће у храни, магнезијум сулфат и др.) Ове супстанце истовремено утичу на то да се Одијев сфинктер отвара (23).

1.1.4. Холелитијаза

У најопштијем смислу холелитијаза (камење у жучи) представља присуство конгломерата нерастворених супстанција у жучи (Слика 3.). Постоји више синонима за ово стање, па се тако често назива и болест жучних каменаца, камења, каменчића или конкремената (Gallstone disease) и билијарна калкулоза (Biliary calculosis) (11).

Слика 3. Пресек жучне кесе са калкулусима у лумену

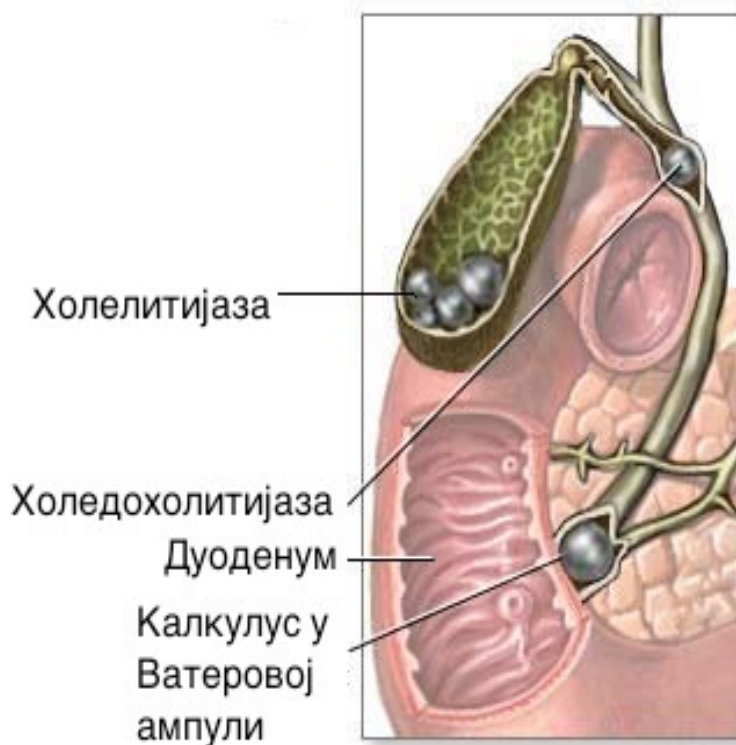


Ове накупине се могу налазити у било ком делу каналикуларног система за излучивање жучи у дванаестопалачно црево, па тако говоримо о интрахепатичној литијази, екстрахепатичној литијази или холедохолитијази и о холелитијази, тј. присуству камења у жучној кеси. У сваком делу жучног стабла

они могу проузроковати специфичне проблеме у виду локалне иритације са инфламацијом и инфекцијом, метаплазијом епитела која представља преканцерозно стање, опструкцијом ушћа жучне кесице у жучне водове и следственом дистензијом њеног зида са стварањем инфламације, хидропса или емпијема код бактеријске инфекције, или опструкцијом на било ком нивоу жучног стабла, која спречава проток жучи у дванаестопалачно црево и узрокује опстуктивни иктерус (24).

Поред тога, пролазак камења или жучног муља кроз Ватерову папилу може на кратко изазвати опструкцију протока панкреасног сока у дуоденум и тиме узроковати његову стазу и активацију проензима, који постају активни и започињу аутолизу панкреаса, тј.изазивају акутни панкреатитис (Слика 4.)(25).

Слика 4. Типичне позиције калкулуса у жучном стаблу



1.1.4.1. Епидемиологија холелитијазе

Холелитијаза представља најчешћи разлог за хоспитализацију болесника са проблемима у абдомену како код нас, тако и у развијеним земљама Западне Европе и у САД. Сматра се, рецимо, да у Великој Британији више од 5 милиона људи болује од каменчића у жучној кесици (19). На сву срећу, више од 80% билијарних конкремената никада не узрокује тегобе (1). Обзиром да је укупан број оболелих веома велики, није необично што је холецистектомија најчешћа абдоминална интервенција, те да се годишње у Енглеској близу 50 000 људи подвргне овој операцији. У нашој земљи ситуација је слична иако се не спроводе систематске епидемиолошке студије (26).

Тачну инциденцију и преваленцију овога стања није лако одредити обзиром да се најчешће ради о асимптоматској болести. Масовна примена абдоминалног ултразвука с краја осамдесетих година прошлог века у скринингу опште популације, омогућила је добијање релевантних података о распрострањености калкулозе жучне кесе (27). Обдукционе студије представљају алтернативни извор епидемиолошких података који су мањкави услед немогућности добијања информација о тегобама током живота (28). Старењем се преваленција болести прогресивно увећава у популацији развијених западних земаља, тако да у узрасној доби од 40 година око 8% људи има холелитијазу. Значајно повећање инциденције наступа у доби од 60 година, када се тај постотак увећава чак до 20% (29). Традиционална лекарска заблуда у целом свету је да се холелитијаза већином јавља у гојазних жена, обзиром да 11% особа женског пола има каменчиће у 40. години али и око 45% мушкараца старијих од 90 година (23).

У другим деловима света инциденција холелитијазе веома варира. Индијанска популација Чилеа, Перуа и Сједињених Држава веома је угрожена, тако да је преваленција болести у жена те расе близу 100% (24, 25). Генетски фактори свакако имају улогу у овом феномену. С друге стране, у Саудијској Арабији холелитијаза је била одсутна све до пре 50 година, од када у овој земљи почиње да се користи западни начин исхране. Данас је холелитијаза у Арабији

подједнако честа као и у Британији, што намеће закључак да и фактори спољне средине имају велики епидемиолошки значај (10).

1.1.4.2. Патогенеза холелитијазе

Патогенеза холелитијазе се потпуно разликује код различитих типова конкремената. Жуч у жучној кесици, сликовито говорећи, представља нестабилно концентровани бујон хемијских проблема и каменчићи настају када дође до поремећаја растворљивости холестерола или билирубина . Каменчићи у холецисти могу се конвенционално класификовати на претежно холестеролске, билирубинске и мешовите (30).

1.1.4.2.1. Холестеролски конкременти

Холестеролски конкременти су убедљиво најчешће заступљени у Западној хемисфери и на њих отпада више од 80% свих калкулуса. Они су по правилу беле и светло жуте боје (Слика 5.). Патогенеза холестеролске литијазе је мултифакторијална и комплексна (31). Холестерол је хидрофобни молекул који у хидрофилној жучи постаје растворљив захваљујући комбинованом деловању жучних соли и лецитина са којима формира мешовите мицеле (32) .

Слика 5. Холестеролски конкременти



Укратко говорећи, ризик за таложење холестерола у директној је корелацији са концентрацијом холестерола у жучи и инверзној корелацији са концентрацијом лецитина и жучних соли. Ентерохепатичка рецикулација жучних соли неопходна је за одржавање нормалног билијарног пула ових молекула. Ендогена синтеза жучних соли је лимитирана на нивоу који је много мањи од њихове нормалне дневне екскреције преко јетре. Због тога бројне болести дигестивног тракта могу да оштете овај билијарни пул соли, а пре свега Кронова болест као и хируршке респције терминалног илеума, где се реапсорпција жучних соли ексклузивно и одиграва. Све ове болести су због те чињенице јасан фактор ризика за холелитијазу. Поремећај мотилитета холесцисте такође погодује настанку каменчића, јер свака стаза продужава време заостајања литогених материја у органу и самим тим подстиче њихово таложење (19).

Једини природни начин елиминације холестерола из организма је екскреција преко жучи. Због тога је разумљиво да дијета богата мастима и гојазност погодују настанку конкремената. Постоји општа сагласност да гојазност узрокује холелитијазу (33). Постоји директна веза између морбидне гојазности и холелитијазе, али и јасна директна корелација са наглим мршављењем и баријатријском хирургијом (34). Холелитијаза се код вегетаријанаца јавља веома ретко (35). Мале количине алкохола такође смањују

ризик од настанка каменчића (36). Изгледа да и умерена физичка активност, аспирин и други нестероидни антиреуматици имају протективно деловање (37). Естрогени хормони (женски пол, трудноћа и орални контрацептиви) повећавају холестеролску екскрецију путем жучи и на тај начин подстичу настанак холелитијазе (38).

Одавно се претпоставља да и генетски фактори имају улогу у настанку холестеролске литијазе. Раније епидемиолошке студије указале су на вишу преваленцу холелитијазе код блиских рођака особа женског пола са симптоматском болешћу (39). Као што је раније наведено, остоји и огромна преваленца холелитијазе код Индијанаца у САД и Чилеу. Права генетска основа ових стања тек почиње да се назире последњих година (40–42). Показано је да неки сојеви трансгеничних мишева у којима су МДР-2 гени одстрањени нису у стању да секретују фосфолипиде у жуч (42). Ови гени кодирају синтезу каналикуларног протеина који треба да транспортује фосфолипиде са унутрашње на спољашњу половину каналикуларне мембране. Изгледа да и код људи, гени МДР-3 класе имају улогу у настанку литијазе (42,43).

Последњих година се развио још један сасвим нов патогенетски концепт, тако да је литогеној јетри, кривој холецисти, придодат и лењ колон као фактор настанка холелитијазе (44). Код негојазних жена са холелитијазом време транзита кроз интестинум и колон је за 20 сати дуже него код жена без холелитијазе (45). Назире се патогенетска улога споријег цревног транзита у настанку литијазе. Хидрофобна деоксихолна жучна киселина присутна је у двоструко вишој концентрацији у жучи оболелих од холестеролеске литијазе у односу на здраву популацију (46). Ова киселина значајно убрзава преципитацију холестерола. Дуго задржавање садржаја у цревима, преко деловања анаеробних бакетрија помаже стварање деоксихолне киселине (46). Данас би се могло рећи да спонтана констипација представља фактор ризика за настанак холелитијазе. Прелиминарне студије указују да дијета богата нерастворљивим влакнима може да одигра значајну улогу у превенцији холестеролске холелитијазе (47).

1.1.4.2.2. Билирубински конкременти

Слика 6. Билирубински конкременти



Билирубински конкременти су изразито црни, састоје се претежно од калцијум билирубината и заступљени су са око 10-15% у укупном броју жучних каменаца. Настају у случајевима када је продукција билирубина патолошки велика, па висока концентрација у жучи доводи до таложења билирубина у лумен холецисте, због чега су ови конкременти црне боје (Слика 6.). Билирубински конкременти се стога јављају у урођеним и стеченим хемолизним анемијама као и у цирози јетре (48).

Браон и каменчићи у разним дугиним бојама настају због инфекције билијарних путева сојевима бактерија ешерихија коли и клебсиела. Ове бактерије продукују бета глукуронидазу која конвертује растворљиви коњуговани билирубин у нерастворљиви некоњуговани, па се он такође таложи у лумену холецисте. Изгледа да и паразит Аскарис Лумбрикоидес има исти механизам деловања (Слика 7.). Овај тип калкулозе веома је чест на Далеком Истоку (12).

Слика 7. Инфицирани конкременти



1.1.4.2.3. Мешовити конкременти

Мешовити конкременти су обично браон боје, веома су ретки у Европи, али су далеко најчешћи тип конкремената на Далеком Истоку и у Африци (30).

У клиничкој пракси класификација конкремената нема већег значаја с обзиром да је ризик од хирушких компликација (колика, жутица, панкреатитис) потпуно независан од типа конкремената (11).

1.1.4.3. Фактори ризика за настанак жучних конкремената

Настанак жучних каменчића је мултифакторијалан и укључује како конституционалне, тако и факторе животне средине. Неки од њих, као што су врста хране, физичка активност, нагли губитак телесне масе или гојазност, подложни су променама, док се други, као што су старосна доб, женски пол, генетско наслеђе и етичка припадност, не могу променити. Постоји неколико анамнестичких (case-control) студија које су, поређењем популације са и без жучне калкулозе, идентификовале факторе ризика повезане са инциденцом овог обољења (48).

1.1.4.3.1. Старост као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Појава жучних каменчића је веома ретка код новорођенчади и мале деце. Раније је сматрано да се пигментни каменчићи стварају на рачун неонаталне хемоллизе, али је последњих година уочен пораст инциденције холестеролске калкулозе код деце. Фактори ризика за појаву холелитијазе код деце су женски пол, гојазност и припадност Мексичкој популацији (23,49). Учесталост појаве калкулуса у жучној кесици расте са годинама, поготово након 40-те године живота, када постаје 4 до 10 пута учесталија. И поред чињенице да секреција холестерола расте са годинама, као и сатурација жучи холестеролом, у одмаклим годинама чешће се појављују билирубински каменчићи. У навећем броју случајева калкулоза је асимптоматска и појава симптома је директно пропорционална старењу, тако да се симптоми интензивирају са годинама узрокујући компликације које воде холецистектомији код више од 40% пацијената са овим обљењем у доби преко 40 година живота . Поготово висока преваленција је примећена код жена у осмој деценији живота (50).

1.1.4.3.2. Пол и женски полни хормони као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Женски пол је један од најачих фактора који доприносе развоју билијарне калкулозе, па жене дупло чешће у односу на мушкарце формирају калкулусе у својим жучним кесама (30). Ово се посебно односи на фертилни период, док се у доби након менопаузе учесталост изједначује у оба пола. Жене се такође чешће подвргавају холецистектомији. Узрок за овакав однос лежи у женским полним хормонима, јер су трудноћа, орални контрацептиви и терапијска замена естрогена доказани узрочници стварања камења у жучној кеси (51). Током трудноће жучни муљ се појављује у 5% до 30% трудница, а жучни каменци код 2% до 5% (52). У пуерперијуму муљ се обично испере код две трећине, а

каменчићи мањи од 1цм у пречнику спонтано нестану код једне трећине породиља. Додатни ризици у трудноћи су свакако и гојазност, снижени ниво липопротеина холестерола високе густине (HDL cholesterol), близаначка трудноћа и метаболички синдром тј. резистенција на инсулин. Женски полни хормони негативно утичу на секрецију жучи и функцију жучне кесе, тако што повећавају секрецију холестерола, а смањују секрецију билирубина. Прогестерон делује тако што редукује лучење жучних соли и угрожава пражњење жучне кесе, што доводи до стазе и формирања калкулуса (53).

1.1.4.3.3. Гојазност као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Гојазност представља постојање ”вишка” масног ткива у телу и не постоји начин да се она директно измери. Хенц (Hence) ју је најбоље дефинисао кориштењем боди мас индекса, БМИ (Body Mass Index - BMI), који се представља односом телесне масе и висине, тако што се килограми поделе са квадратом висине изражене у метрима ($BMI = \text{тежина} / \text{висина}^2 \text{ kg/m}^2$). Нормална вредност БМИ је 20 до 30 (51, 52). Да неко има прекомерну тежину кажемо када је вредност БМИ 25 до 30, а гојазност се дефинише када је БМИ преко 30. Гојазност се даље дели на озбиљну када је БМИ 36 до 40, те на екстремну или морбидну, када је БМИ преко 35 удружен са коморбидним стањима као што су дијабетес или кардиоваскуларне болести, или када је БМИ преко 40. Прекомерна тежина код деце и адолесцената се изражава као 95 процената БМИ од просечне референтне популације старости 30 и више година (50). Последњих деценија преваленца гојазности глобално је драматично повећана, примајући облик епидемије и то не само у развијеним земљама као што су САД или Европа, већ и у земљама у развоју каква је Кина. Гојазност је велики и добро дефинисани фактор ризика за настанак калкулуса у жучној кеси, поготово код центрипеталног тј. абдоминалног типа (који се оцењује односом обима струка и кукова). Ризик је посебно висок код жена и линеарно расте са повећањем

гојазности. Гојазност је такође удружена са повећаном синтезом холестерола и његовом секрецијом у жуч (54).

1.1.4.3.4. Дислипидемија, дијабетес мелитус и метаболички синдром као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Обзиром да је стварање холестеролских конкремената метаболички проблем, он би требао да корелира са дијабетес мелитусом, поремећајима у метаболизму масти и гојазношћу. Међутим, иако је већина жучних каменчића у западном свету холестеролске природе, не постоји директна повезаност ове појаве са хиперхолестеролемијама . Пре ће бити да ниска вредност липопротеина холестерола високе густине, тј.ХДЛ холестерола (HDL cholesterol), носи повећан ризик од формирања жучних каменаца, као што то ради и повећана количина масноћа у крви, тј.хипертриглицеридемија (55).

Веза између дијабетес мелитуса и жучних каменаца маскирана је годинама, гојазношћу и породичним наслеђем и најбоље се објашњава постојањем метаболичког синдрома, који се карактерише специфичним фенотипом (абдоминална гојазност), резистенцијом на инсулин (дијабетес мелитус тип 2) и дислипидемијом тј.хипертриглицеридемијом. Сви ови чиниоци су фактори ризика за кардиоваскуларне болести. Инсулинска резистенција је предиспонирајући фактор за настанак жучних каменаца и упућује на закључак да у ткиву јетре на неки начин утиче на метаболизам холестерола и жучних соли (55,56).

1.1.4.3.5. Нагли губитак телесне масе као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Најмање 25% морбидно гојазних особа има доказ о постојању калкулозе жучне кесе и пре подвргавања баријатријскихм хируршким процедурама за

смањење телесне масе (57,58). Нискокалоричне дијете и нагло губљење телесне масе (нарочито након баријатријске хирургије), иронично су директно повезане са стварањем жучних каменаца у 30% до 70% гојазних особа које су нагло изгубиле тежину (59,60). Ризик је поготово изражен код губитка преко 1,5 килограма недељно (61). Каменчићи почињу да се појављују у жучној кеси током првих 6 недеља након баријатријских процедура, када је и губитак телесне масе најбржи (62). Ови калкулуси су обично без клиничке манифестације и јављају се у облику муља или ситног камења (микролитијаза) и најчешће спонтано нестану. Само 7% до 16% особа подвргнутих баријатријским операцијама развије симптоматску холелитијазу и то најчешће у случајевима губитка који прелази 25% преоперативне телесне масе (58). Стратегија спречавања настанка овог проблема варира од рутинске профилактичке холецистектомије, преко редовног ултразвучног праћења са циљем проналажења асимптоматских калкулуса, до примене ниских доза урсодеоксихоличне киселине, која превенира стварање муља и камења (63). Дуготрајне дијете доводе до мањих флукуација у телесној маси, али и оне ипак доприносе стварању жучних каменаца (64).

1.1.4.3.6. Исхрана као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Иако би исхрана, интуитивно, требала да представља кључни фактор који доприноси настанку жучних каменаца, наводи у литератури су често збуњујући и компликовани за тумачење (65). Дијете богате холестеролом, масним киселинама, угљеним хидратима и легуима, повећавају ризик за холелитијазу. Са друге стране, незасићене масти, кафа, биљна влакна, аскорбинска киселина (витамин Ц), калцијум и умерена конзумација алкохолних пића, смањују овај ризик (65,66). Промене у начину исхране у многим земљама могу појаснити повећање инциденце холелитијазе. Данас се широм света пропагира тзв. западна дијета, која подразумева повећану употребу рафинисаних шећера, масноћа (триглицерида) уз смањење уноса биљних влакана. Овакава

исхрана најбоље тумачи учесталију појаву холелитијазе код америчких Индијанаца (елиминишући претпостављено генетско оптерећење), у европским земљама након Другог светског рата, а њоме се може објаснити и учесталија појава холестеролских конкремената у азијским земљама, у којима је раније преобладавала билирубинска калкулоза. Генетске варијације, поготово на генима одговорним за контролу метаболизма холестерола, вероватно објашњавају зашто поједине нације реагују на промену у исхрани стварањем холестеролских каменаца (67).

1.1.4.3.7. Тотална парентерална нутриција као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Тотална парентерална нутриција (ТПН) је веома добро познат фактор ризика за настанак жучног муља, мирколитијазе и калкулозе жучне кесе, заједно са акалкулозним холециститисом код критично оболелих пацијената (68). Код болесника у јединицама интензивне терапије, жучни муљ се појављује већ након 5 до 10 дана неузимања хране на уста. Након 4 недеље проведене на ТПН половина њих таложи муљ у жучној кеси, а након 6 недеља код свих болесника на ТПН се може верификовати овај феномен. Већина је асимптоматска и, на срећу, муљ се раствори, испере и нестане унутар 4 недеље након преласка на пероралну исхрану, што је образац сличан појави муља током трудноће и при наглom губитку телесне масе. Муљ нестаје након што престане стање које је до његовог таложења довело (37). Објашњење за овај феномен може бити губитак ентеричне стимулације жучне кесе због неуношења хране на уста и изостанка секреције ензима холецистокинина, што доводи до жучне стазе (68). Поред наведеног, поремећаји у пределу илеума, као што су Кронова болест или ресекције овог дела танког црева при чему се често примењује тотална парентерална нутриција (ТПН), могу пореметити рецикулацију жучних киселина и тиме повећати апсорпцију билирубина и повећану секрецију жучног пигмента (12).

1.1.4.3.8. Начин живота и социоекономски статус као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Веза социоекономског статуса са болестима жучне кесе је контроверзна и пре свега индиректни маркер за друге факторе ризика, као што су гојазност и избор исхране. Физичка активност доприноси превенцији холелитијазе, независно од њене улоге у мршављењу (69). Смањењем физичке активности повећава се ризик од настанка жучних каменаца. Улога пушења дувана у настанку холелитијазе је нејасна (70).

1.1.4.3.9. Породично наслеђе и генетске предиспозиције као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Епидемиолошке студије у породици показују да је генетска предиспозиција важан фактор који доприноси стварању жучних каменаца (71). Појава унутар породице може бити последица како генетских предиспозиција, тако и дељења фактора средине, а вероватноћа да и други чланови породице оболелог имају холелитијазу је до 5 пута већа (72). Генетске предиспозиције учествују са 25%, фактори средине са 13%, док посебни утицаји средине код одређеног фенотипа (нпр. амерички Индијанци) достижу чак 62% (73). Потрага за генским варијацијама Берломеа и Роса 1996.године, довела је до открића повезаности полиморфизма аполипопротеина Е4 са суперсатурацијом холестерола у жучи и последичног стварања холестеролских конкремената, што није потврђено у каснијим истраживањима (74). Потрага за изолованом генском мутацијом, литогеним алелом удруженим са холестеролском калкулозом, фокусирана је на транспортере аденозин трифосфат везујуће касете (adenosine triphosphate-binding cassette ABC), лоциране у каналикуларној мембрани хепатоцита. Идентификоване су и специфичне мутације које доприносе стварању холестеролских жучних каменчића на животињском моделу, па

изгледа да би оне могле бити осетљив фактор и код људи. АБЦБ4 мутација гена (угрожена секреција лецитина) представља фактор ризика узрокујући синдром холелитијазе са смањењем фосфолипида (LPAC syndrome - low phospholipid-associated cholelithiasis syndroma), тј. симптоматске и рекурентне холелитијазе особа млађих од 40 година (75). Овај моногенетски поремећај није уобичајен и јавља се у само 2% случајева (76). Више обећавајућа је анализа генома АБЦБГ8 и варијанте генома АБЦБ4 одговорне за секрецију холестерола, који су осетљиви фактори за настанак жучних каменаца код људи. Све наведено указује на чињеницу да је холелитијаза полигенетски поремећај (77).

1.1.4.3.10. Придружене хроничне болести као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Болести јетре

Цироза јетре је добро потврђени фактор који доприноси стварању жучног камења, поготово у својој одмаклој фази, а укупна преваленца је значајно виша него у општој популацији и износи 25% до 30% (78). Увећани Чајлд Пу скор (Child Pough score) и гојазност, заједно значајно повећавају ризик од холелитијазе. У цирози се најчешће стварају пигментни билирубински конкременти, што се доводи у везу са променама у секрецији жучног пигмента, поремећеним мотилитетом жучне кесе, уз повећање нивоа естрогена (79). Симптоми овакве литијазе у цирози се чешће јављају код жена посебно старије доби и код болесника са вирусним хепатитисом, него код болесника са алкохолном цирозом. Холелитијаза се такође учесталије јавља код вирусног хепатитиса Ц (и пре настанка цирозе) и болести неалкохолне масне јетре, као последица метаболичког синдрома и гојазности (80).

Кронова болест

Кронова болест најчешће узрокује промене у пределу илеума који постаје афункционалан, што се преноси на повећање ризика од стварања жучних каменаца. Иако се раније веровало да је ова појава повезана са малапсорпцијом и исцрпљивањем количине жучне киселине, што је водило стварању холестеролских конкремената, новија истраживања указују на учесталију појаву билирубинских конкремената. Неапсорбоване жучне киселине које побегну у дебело црево понашају се као детерџенти, па растварају билирубин и тиме повећавају његову апсорпцију и ентерохепатичко кружење, што резултује стварањем пигментних билирубинских конкремената (81).

Цистична фиброза

Преваленца холелитијазе код болесника са цистичном фиброзом износи 10% до 30%, што је значајно више у односу на 5% у здравој популацији одговарајуће доби . Као и Кронова болест илеума, цистична фиброза је удружена са малапсорпцијом жучних киселина, па по истом принципу узрокује стварање како холестеролских, тако и билирубинских конкремената (82).

Друге болести

Холецистектомија је најчешће извођена операција код болесника са синдромом иритабилног колона, углавном због дијагностичке конфузије која је довела до неадекватног оперативног захвата, или је овај синдром настао као последица претходне холецистектомије (83). Повреде кичмене мождине 2 до 3 пута повећавају ризик настанка жучног камења, вероватно механизмом узроковања стазе жучне кесе и смањењем мотилитета црева (84).

1.1.4.3.11. Лекови као фактор ризика за настанак жучних конкремената

Октреотид

Више од половине болесника који примају овај аналог соматостатина због нпр. акромегалије изазване аденомом хипофизе или других тумора, или примају соматостатин, током времена почну да стварају камење у жучи. Соматостатин спречава постпрандијално лучење ензима холецистокинина и тиме узрокује стазу жучне кесе. Код ових болесника холелитијаза је углавном асимптоматска (85).

Цефтриаксон

Трећа генерација цефалоспоринских антибиотика секретује се у жуч у неметаболичаном стању, што може довести до њихове суперсатурације и стварања жучног муља. Болесници углавном буду без симптома, а муљ се испере и нестане након престанка узимања лека (86).

Статини

Лекови који инхибирају хидроксиетилглутарил коензим А (HMG-coA) редуктазу, не само да смањују синтезу холестерола у јетри, него и његову секрецију у жуч, па тиме превенирају стварање холестеролских конкремената. Они окупирају место везивања ХМГ коензима А, блокирајући приступ овог супстрата активном месту на ензиму. Тренутно доступни препарати су ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и росувастатин (87).

1.1.5. Клиничка слика холелитијазе

Најчешћа клиничка презентација холелитијазе је типичан билијарни бол (колика), мада се не тако ретко могу јавити и атипичне тегобе које значајно отежавају дијагностику. Типичан билијарни бол настаје изненада у епигастријуму или под десним ребарним луком, веома је јаког интензитета и обично се шири позади ка леђима између лопатица. Често је провоциран

претходним уношењем масне хране и јаја, физичким или психичким напором. Иако се назива коликом, билијарни бол ретко флукутира у интензитету, а траје од 15 минута до 24 часа (88). Мучнина и повраћање често прате бол који је у основи висцералан и настаје као последица дистензије холецисте због опструкције изводног канала калкулусом. Бол који траје дуже од 24 сата обично је праћен језом и повишеном температуром, па указује на акутни холециститис који захтева хитну хоспитализацију. Бол се може јавити и под левим ребарним луком и ретростернално (89).

Велики проблеми се могу јавити када су тегобе атипичне и нејасне. Годишње близу 25% одраслог становништва потражи помоћ лекара због диспептичних тегоба, а међу њима најмање 8% има углавном асимптоматску холелитијазу. Каменчићи у холецисти се често сасвим безразложно окривљују за дигестивне сметње. Рана ситост, интолеранција масне хране и мучнина су чести симптоми у општој пракси и обично се приписују узгредно нађеној холелитијазу. У већини случајева иритабилни колон је главни узрок разних диспептичних тегоба. Обзиром да лапараскопска хирургија данас представља једноставну терапију избора за симптоматску холелитијазу, потребно је да се са сигурношћу увери **су да** тегобе које пацијент осећа заиста последица присуства каменчића у холецисти. Некада је веома тешко донети исправну одлуку и не чуди стога податак да најмање 20% пацијената након интервенције има исте тегобе као и пре операције. Чињени су бројни покушаји да се утврди права комбинација симптома која одговара симптоматској литијазу (88). До сада најамбициознији подухват овог типа обављен је у Италији, где је у националној, мултицентричној студији анализирано око 30000 пацијената (90). Направљено је и дрво вероватноће које представља разне комбинације симптома са процентуалним ризиком за присуство симптоматске холелитијазе. Највећи ризик присуства симптоматске холелитијазе (89%) носи комбинација јаког бола у епигастријуму или под десним ребарним луком, који се шири између лопатица, тера оболелог да легне, није праћен горушицом, а цревно пражњење не доводи до олакшања тегоба. Симптоматска холелитијаза се развија у неколико облика: билијарна

колика, акутни холециститис, хронични холециститис, билијарна дискинезија, опструктивни иктерус, карцином жучне кесе и акутни холецистопанкреатитис (90).

1.1.5.1. Билијарна колика

Билијарна колика или жучни напад настаје изненада и траје од 15 минута до 4 сата. Ако бол траје само неколико минута, то најчешће није жучни напад. Међутим, уколико бол траје више од шест сати, колика се компликује инфламацијом и инфекцијом уз развој холециститиса, холедохолитијазе или акутног панкреатитиса. Билијарна колика је узрокована спастичким контракцијама жучне кесе условљеним запушавањем извода цистичног канала конкрементима. Обично је провоцирана уносом масне хране, мада може настати и спонтано. Напад болова је праћен мучнином и повраћањем, а престаје чим се ослободи проток жучи. У амбулантним условима ово се обично лако обезбеди применом хидрације и аналгоспазмолитика (88).

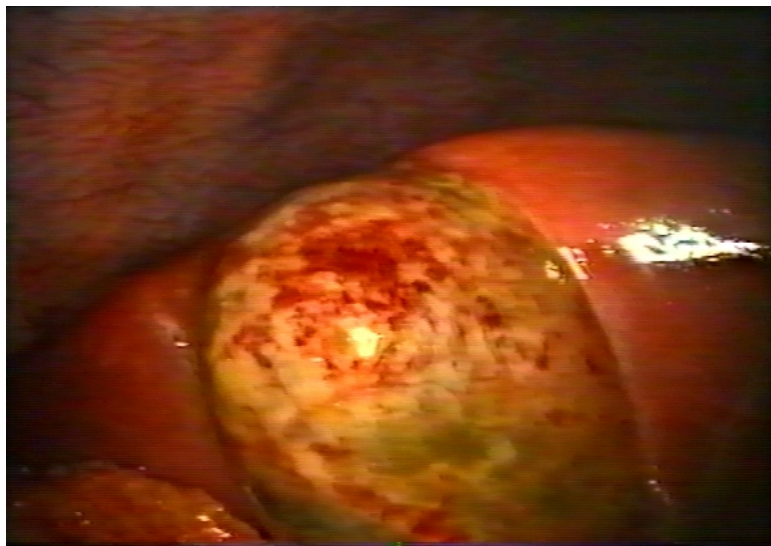
1.1.5.2. Билијарна дискинезија

Редак поремећај који по својој клиничкој слици веома личи на билијарну колику, с тим што код дискинезије нема калулозе, а спастични покрети жучне кесе и Одијевог сфинктера су узроковани неурохуморалним стимулусима у стањима стреса, нервозе, након абзуса у храни и пићу и сл. Пре евентуалне одлуке за холецистектомију у циљу лечења овог поремећаја, неопходно је претходно искључити све друге потенцијалне изворе тегоба, као што су гастродуоденитис, пептични улкус, хронични апендицитис, иритабилни колон и хронични панкреатитис (91).

1.1.5.3. Акутни холециститис

Акутни холециститис настаје након пролонгиране оклузије цистичног канала, када долази најпре до стварања едема зида жучне кесе, а касније и до његовог раслојавања и коначно инфекције патогеним бактеријама, које доводе до настанка флегмоне и гангрене зида са потенцијалном перфорацијом (Слика 8). Карактерише га изузетно јак бол под десним ребарним луком који је сталан и дуготрајан, а праћен је мучнином, повраћањем, повишеном температуром, променом боје мокраће, леукоцитозом и општим инфективним синдромом. При прегледу пацијента уочава се осетљивост под десним ребарним луком (Марфијев знак), а у протрахованим упалама и дефанс трбушног зида (ригидитет мускулатуре предњег трбушног зида), као знак перихолециститиса и локалног перитонитиса (92).

Слика 8. Акутни холециститис



1.1.5.4. Хронични холециститис

Клиничка слика хроничног калкулозног холециститиса је знатно блажа, али доготрајнија. Болови су слабији, краткотрајни и повремени, а физичким прегледом се не уочавају знаци перитонеалног надражаја. Код дуготрајних понављаних епизода може се јавити хронична дистензија жучне кесе са хидропсом (жучна кеса испуњена бистром провидном течношћу из које су ресорбовани састојци жучи, као последица дуготрајне потпуне опструкције

цистичног канала). Код 10% до 20% пацијената са холелитијазом долази до повремених проласка каменчића кроз цистични вод у холедохус и тада настаје холедохолитијаза. Ситнији калкулуси под притиском жучи обично прођу кроз Ватерову папилу у дуоденум, при чему могу изазвати јаку билијарну колику или акутни панкреатитис. Крупнији калкулуси се обично заглаве у дисталним партијама холедохуса, због чега настаје опструктивни иктерус, који се лако може компликовати акутним или хроничним холангитисом – упалом жучних водова. Клиничка слика акутног холангитиса веома је драматична и карактерисана је симптомима познатим као Шаркоов тријас: грозница, жутица, бол у трбуху (93).

1.1.5.5. Акутни холецистопанкреатитис

Упала жучне кесе може бити праћена проласком ситнијих калкулуса кроз цистични канал у холедохус. Ови каменчићи даље напредују ка Ватеровој папили, где се поново заглаве, а одатле буду потиснути у дуоденум под повећаним притиском жучи и панкреасних сокова. Ово краткотрајно запушење протока панкреасног сока може довести до интраканаликуларне активације неактивних проензима панкреаса, што је основни механизам настанка акутног панкреатитиса. Акутни холециститис може бити удружен и са порастом серумских амилаза без стварне упале панкреаса, због чега је некад тешко разликовати акутни холецистопанкреатитис од ”обичног” акутног калкулозног холециститиса (94).

1.1.5.6. Холедохолитијаза и опструктивни иктерус

Калкулоза жучних водова такође може бити асимптоматска. Каменчићи који плутају по жучним водовима могу узроковати повремене опструкције када се заглављују и спонтано одглављују у пределу папиле и такво стање се назива флукутирајући иктерус. Временом долази до проширења жучних водова, накупљања веће количине калкулуса и трајног заглављења, које узрокује трајни опструктивни иктерус. Поред калкулуса, опструкција жучних водова може бити

узрокована туморима жучних водова, Ватерове папиле, главе панкреаса и спољашњом компресијом жучних водова. Узрок опструкције данас се лако дијагностикује употребом ендоскопског ултразвучног прегледа (ЕУС), компјутеризоване томографије (КТ) или магнетне резонанце (МР) (Слика 8, 9). Опструкција жучних путева жучним калкулусима ранијих година се увек решавала хируршким путем. У данашње време ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП) са ендоскопском папилотомијом (ЕПТ) метода је избора за уклањање калкулуса или муља и дезопструкцију жучних водова (95).

1.1.5.7. Карцином жучне кесе

Новија истраживања етиологије жучне кесе јасно указују на чињеницу да је дугогодишња нелечена холелитијаза основни етиолошки чинилац за настанак ове смртоносне болести фудрујантног тока. Дуготрајни контакт конкремената са слузницом жучне кесе доводи до метаплазије епитела као прекурзора карциногенезе (96). Главни симптоми болести су врло јаки и стални болови под десним ребарним луком, губитак телесне тежине, анемија и иктерус. Болест се по правилу касно открива, обзиром да пацијенти тегобе приписују холелитијази за коју знају одавно, а када се јави иктерус, процес је већ унапредовао ка жучним водовима и јетри, тако да је често локално нересектабилан (Слика 9). Средње време преживљавања ових пацијената је 6 месеци. Ризик од развоја карцинома жучне кесе на бази дугогодишње холелитијазе један је од индикација за холецистектомију код особа млађег доба са холелитијазом (97).

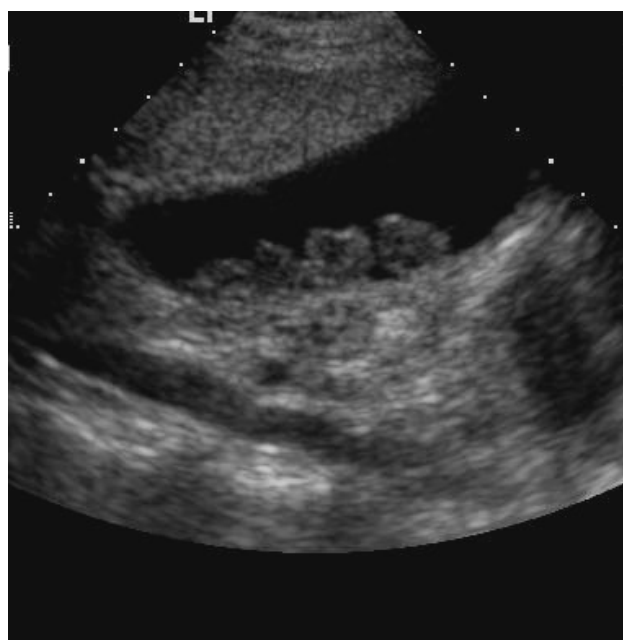
Слика 9. Карцином жучне кесе



1.1.6. Дијагностика холелитијазе

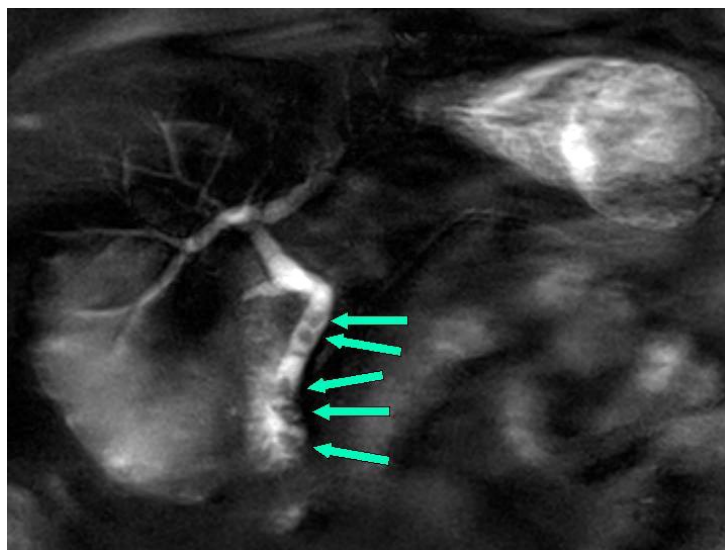
Абдоминална ултрасонографија представља методу избора за дијагнозу холелитијазе. Специфичност и сензитивност ултрасонографије у доказивању калкулуса већих од 4 мм је преко 95% (98). Патогномоничан сонографски знак холелитијазе је кружна, хиперехогена промена, варијабилног промера, која се слободно креће у лумену органа и даје обавезну сенку (Слика 10). Веома је важно разликовати конкремент од полипа, који представља другу најчешћу болест холецисте. Полип је, такође, кружан и хиперехоген, међутим, он је по правилу фиксиран за зид органа и никада не даје сенку. Полипоза и холелитијаза су често удружене. У сумњивим стањима, када је ултразвучни налаз нејасан или негативан, преглед треба поновити за пар дана с обзиром да мали конкременти могу да се сакрију у врат органа и на тај начин постану привремено невидљиви. Перорална холецистографија је као дијагностичка метода данас потпуно избачена из употребе као застарела (99).

Слика 10. Ултразвучни приказ холелитијазе



Ултрасонографија је метод избора и за доказивања компликација холелитијазе, као што су акутни холециститис, хидропс (са или без емпијема, тј.гноја у жучној кеси) и гангрена код које је зид задебљао а лумен испуњен некротичним дебријем. Холедохолитијаза се већ не може увек открити класичним ултразвуком због гасова у дуоденуму који онемогућавају визуализацију дисталног холедохуса. Специфичности ултразвука у доказивању холедохолитијазе је такође око 95%, али је сензитивност веома ниска и не прелази 40% . Ендоскопска ултрасонографија је данас метода избора за дијагнозу холедохолитијазе у неиктеричних болесника (100). Међутим, ендоскопска сонографија је у нашим условима још увек мање доступна од прегледа магнетном резонанцом, тј.од магнетно резонантне холангиопанкреатографије (МРИ са МРЦП). Ова метода има веома високу сензитивност и специфичност за холедохолитијазу, те представља једну од метода избора у дијагностици просупства конкремената у жучним водовима (101) (Слика 11).

Слика 11. Холедохолизијаза приказана магнетном резонанцом



1.1.7. Терапија холелитијазе

Асимптоматска холелитијаза се обично не лечи, обзиром да ризик хируршке интервенције превазилази потенцијалну корист. Карцином холецисте обично настаје на терену хроничне холелитијазе, али је његова инциденца веома ниска и не прелази број од 1:5000 калкулозних холецисти. Хируршке компликације холецистектомије су далеко чешће (1:500) (100). Билијарну колику треба најпре медикаментно лечити. Нестероидни антиреуматици (ординирани интрамускуларно, перорално или пер ректално) су данас прва линија терапије билијарне колике. Иако је акутни холециститис у почетку хемијски изазвана инфламација, секундарна бактеријска инфекција је честа, тако да је у терапији разумно дати антибиотике широког спектра у трајању 5-7 дана (102).

Симптоматска холелитијаза се дефинитивно решава хируршком холецистектомијом, која може бити урађена класичним или лапароскопским методом, непосредно након дијагнозе или у одложеном термину (103). Водеће хирушко начело већ дуже од сто година је да се холециста не вади због присуства калкулуса већ због склоности да калкулусе ствара. Овај разуман постулат важи у потпуности и данас. Лапароскопска холецистектомија је у новије време метода избора и данас се скоро 95% свих холецистектомија у развијеним земљама обави

лапароскопским путем (104). Обзиром да је постоперативни опоравак много бржи, бол и ожиљак мањи, у већини случајева пацијенти су задовољнији (89). Ултразвуком вођена холецистостомија представља перкутано ”убадање” жучне кесе и њено пражњење. То је палијативна интервенција код особа код којих је хируршки захват контраиндикован због придодатих обољења, као што су срчана и плућна слабост (92). Амбициозно замишљене технике шок вејв (shock wave) литотрипсије и дисолуције, тј. разлагања конкремената лековима су у ери лапароскопске холецистектомије потпуно пале у заборав (105).

Хируршке компликације холелитијазе су акутни холециститис, хидропс и емпијем холецисте, гангрена, холедохолитијаза, иктерус, панкреатитис и билијарни илеус. Ова акутна стања узрокована холелитијазом се по правилу морају решавати хируршким путем, а постоперативне компликације након хируршких интервенција због акутних стања јављају се чак 10 пута чешће него при елективним интервенцијама (106). Акалкулозни холециститис је редак ентитет који се може јавити код инсулин зависних дијабетичара услед инфекције анаеробима али и код раније здравих особа. Дијагноза овог ентитета је доста тешка. Код дијабетичара ово стање се решава холецистектомијом, док је терапија иначе здравих особа емпиријска. Ендоскопска сфинктеректомија Одијевог сфинктера код неких пацијената доводи до симптоматског залечења, мада су рецидивни чести (107).

1.2. Акутни панкреатитис

1.2.1. Класификација акутног панкреатитиса

Акутни панкреатитис представља акутни запаљенски процес панкреаса, који настаје интраканалналарном активацијом панкреасних ензима. У суштини то је ензиматско инфламаторно оболење праћено процесима аутодигестије панкреаса, које може захватити како сам орган, тако и околна ткива.

Инциденција обољења у је око 17/100000 становника (1). Најчешћи етиолошки чиниоци који се везују за ово стање су билијарна калкулоза (45%) и конзумација алкохолних пића (35%). Ређи узроци овог обољења су одређени лекови, хипертриглицеридемија, хиперкалијемија, траума, урођени чиниоци, и идиопатски панкреатитис (20%). По општеприхваћеној Атланској класификацији акутног панкреатитиса (*Atlanta classification of acute pancreatitis*), акутни панкреатитис се може манифестовати у умереној (*mild pancreatitis*), умерено тешкој (*moderate pancreatitis*) и тешкој форми (*severe pancreatitis*) (2,108) (Табела 1.1.).

- Умерене форме панкреатитиса се јављају у 80%, карактеришу се интерстицијалним едемом органа, имају благ и краткотрајан клинички ток, са стопом морталитета испод 1%. Поред бола као доминантног симптома, код ове форме панкреатитиса присутно је повишење нивоа серумских амилаза, леукоцитоза, и врло често умерено повећање нивоа серумских билирубина (3).
- Умерено тешке и тешке форме акутног панкреатитиса (ТАП) се јављају у 10% до 20% случајева, карактеришу се много тежом клиничком сликом са некрозом органа који узрокује синдром мултиорганске инсуфицијенције (МОДС), са високом стопом морбидитета и морталитетом који досеже до 50% случајева (3).

Табела 1.1. Атланска класификација акутног панкреатитиса (3)

Класификација акутног панкреатитиса по тежини клиничке слике	
Умерена форма	Нема оштећења органа
	Нема локалних или системских компликација
Умерено тешка форма	Пролазно оштећење органа које нестаје за 48 сати
	Локалне компликације без трајног оштећења органа
Тешка форма	Трајно оштећење органа дуже од 48 сати
	Оштећење панкреаса
	Оштећење више органских система (МОДС)

У раној фази болести клиничка слика акутног панкреатитиса је универзална и сви болесници добијају приближно једнаку симптоматску терапију. Предвиђање даљег тока акутног панкреатитиса је од круцијалног значаја за адекватно даље лечење, обзиром да болесници са тешком формом болести развијају мултиорганску инсуфицијенцију и захтевају интензивни третман. Предвиђање тока акутног панкреатитиса се постиже употребом скоринг система за предикцију тока акутног панкреатитиса (109).

1.2.2. Етиологија и патогенеза акутног панкреатитиса

Постоје многи узроци акутног панкреатитиса и механизми којима различити фактори започињу инфламацију панкреаса нису идентификовани. Међу најчешће етиолошке чиниоце акутног панкреатитиса спадају (25):

- Конзумација алкохола (акутни и хронични алкохолизам)
- Болести жучне кесице и жучних путева
- Постоперативни (абдоминалне и друге операције)
- После ЕРЦП-а
- Трауме
- Метаболички:
 - хипертриглицеридемија

- недостатак аполипопротеина Ц2
- хиперкалцијемија
- после трансплантације бубрега
- акутна масна јетра у трудноћи
- Хередитами панкреатитис
- Инфекције:
 - заушке (Мумпс)
 - вирусни хепатитис и друге вирусне инфекције (Коксаки, Ехо вирус)
 - аскаријаза
 - микоплазма
- Изазван лековима:
 - Азатиоприн
 - сулфонамиди
 - диуретици (тиазиди, фуросемид)
 - естрогени (орална контрацепција)
 - тетрациклини и други
- Системске болести везивног ткива са васкулитисом
- Пенетрантни пептички улкус
- Опструкција Ватерове папиле
- Дивертикулум дуоденума
- Панкреас дивизум
- Понављани напади акутног панкреатитиса без јасног разлога

Два најчешћа узрока развоја акутног панкреатитиса су болести жучних водова и жучне кесице и алкохолизам (110). Међутим, конвенционалним испитивањима, специфични узрок акутног панкреатитиса не може се открити у 10-20% болесника. Најчешћи разлог за развој акутног панкреатитиса је холелитијаза. Остале болести билијарног стабла и панкреасних водова које могу изазвати акутни панкреатитис су: холедохокела, тумори ампуларне регије, панкреас дивизум, панкреатиколитијаза (Вирсунголитијаза), стриктуре и

тумори. У око 2% болесника са карциномом панкреаса клиничка слика у почетку болести испољава се као акутни панкреатитис (2).

Око 5% акутних панкреатитиса изазвано је лековима. Лекови изазивају панкреатитис механизмом реакције преосетљивости или стварањем токсичних метаболита, или на оба начина. Стандардни критеријми на основу којих се лек сматра узрочником развоја акутног панкреатитиса су: 1) да истовремено није употребљаван ни један други лек, 2) да су искључени други разлози и 3) да је панкреатитис настао поново, на поновљену употребу истог лека (111).

Панкреатитис, хипертриглицеридемија и алкохолизам чине тријаду у којој узроци и последице нису сасвим разумљиви. Хипертриглицеридемија сама по себи може бити узрок развоја акутног панкреатитиса, мада највећи број пацијената са алкохолизмом и панкреатитисом има и хипертриглицеридемију (112). Многи алкохоличари, после првог напада акутног панкреатитиса и прекида у конзумацији алкохола, имају сталну хипертриглицеридемију и склоност ка рецидивима панкреатитиса. Сваки фактор који повећава ниво триглицерида у крви (лекови, алкохол) може изазвати почетак панкреатитиса. Пацијенти са дефицитом аполипопротеина Ц2 имају повећану инциденцу панкреатитиса обзиром да он активише хилопротеинску липазу, која је важна за „чишћење“ хиломикрона из крвотока (113).

Данас се сматра да је основни патогенетски механизам у настанку акутног панкреатитиса аутодигестија узрокована интраканаликуларном активацијом панкреасних ензима (25). Аутодигестија је теорија патогенезе по којој се протеолитички ензими активишу унутар панкреаса. Верује се да многи фактори (ендотоксини, егзотоксини, вирусне инфекције, исхемија, аноксија, директна траума) активишу проензиме унутар панкреаса. Активисани протеолитички ензими, посебно трипсин, активишу друге ензиме (еластазу, фосфолипазу) и разарају панкреасно ткиво и његову околину. Активисани ензими разарају ћелијске мембране и изазивају протеолизу, едем, интестиналну хеморагију, васкуларна оштећења, коагулациону некрозу, масну некрозу и паренхималну ћелијску некрозу. Активација и ослобађање брадикининских пептида и

вазоактивних супстанци (хистамин) доводе до вазодилатације, повећане пермеабилности крвних судова и едема (25).

Скорашње хипотезе објашњавају интрапанкреатичку активацију проензима (зимогена) дејством хидролазе лизозима (лизозомална хидролаза) унутар панкреасних ацинусних ћелија. Ин витро, лизозомални ензими, какав је катепсин Б, могу активисати трипсиноген, а трипсин активише остале прекурсоре протеаза, у каскадном ланцу. Приближан рН у хуманој ацинусној ћелији потребан да изазове активацију трипсиногена лизозомалном хидролазом је око 3. Теорија аутодигестије је потпуно потиснула раније две теорије патогенезе акутног панкреатитиса, „теорију заједничког канала“ и „теорију опструкције главног панкреасног вода“ (1).

1.2.3. Дијагностика акутног панкреатитиса

Основни симптом акутног панкреатитиса је интензиван бол у трбуху, који се јавља изненада и врло брзо даје клиничку слику акутног абдомена. Дијагноза се поставља на основу анамнестичких података, физикалног прегледа, лабораторијских анализа, ултразвучног прегледа (УС) абдомена и компјутеризоване томографије (ЦТ) абдомена (4). Карактеристичан лабораторијски показатељ акутног панкреатитиса је пораст нивоа серумских амилаза, који се јавља у интервалу од 2 до 12 сати од почетка болести, са сензитивношћу од 75-92% и специфичношћу од 20-60% (4) (Табела 1.2.)

Сензитивнији параметри су нивои липаза и трипсина у серуму, који се јављају нешто касније. Лабораторијски параметри за процену функционалности јетре, као што су нивои билирубина, алкалне фосфатазе, гама глутирил трансепидидазе и трансaminaза, даље доприносе детерминацији узрока акутног панкреатитиса (5).

Сваки озбиљан акутни абдоминални бол или бол у леђима може да буде последица акутног панкреатитиса. Дијагноза је најчешће сигурна ако се ради о пацијенту са могућом и познатом етиолошком предиспозицијом, који се јавља на

преглед због тешког континуираног бола у трбуху, праћеног муком, повраћањем, повишеном температуром, тахикардијом и карактеристичним физикалним налазом при прегледу абдомена. Леукоцитоза, хипергликемија, хипокалцемија, карактеристични рендгенски налази, а посебно повишена вредност амилазе или липазе у серуму, потврђују дијагнозу (99).

Табела 1.2. Карактеристике панкреасних ензима у дијагнози акутног панкреатитиса (114)

Лабораторијски тест	Време појављивања у сатима	Сврха	Клиничко објашњење и ограничења
АЛТ	12 до 24	Дијагноза и етиологија	Удружен са билијарним панкреатитисом. Увећање за више од три пута удружено са дијагнозом акутног панкреатитиса има предиктивну прогностичку вредност од 95% у дијагнози акутног билијарног панкреатитиса.
Амилазе	2 до 12	Дијагноза	Најприкладнији рани показатељ панкреатитиса. Повећање од три и више пута у односу на нормалне вредности. Ниво и сензитивност опадају са временом.
ЦРП	24 до 48	Предикција тежине	Касни маркер. Повишене вредности код панкреасне некрозе.
Липазе	4 до 8	Дијагноза	Повишена сензитивност код алкохолног панкреатитиса. Специфичнији и сензитивнији тест од амилаза.

Прокалцитонин	24 до 36	Предикација тежине	Рана детекција тежине панкреатитиса. Високе вредности код инфициране некрозе.
Трипсин активишући пептид (ТАП)	Унутар неколико сати	Дијагноза и предикција тежине	Рани маркер акутног панкреатитиса у уској корелацији са тежином обољења.
Интерлеукин 6	18 до 48	Предикција тежине	Рани индикатор тежине панкреатитиса.
Интерлеукин 8	12 до 24	Предикција тежине	Рани индикатор тежине панкреатитиса.
Фосфолипаза А2	24	Предикција тежине	Удružена са развојем панкреасне некрозе и оштећења плућне функције

У диференцијалној дијагнози треба размотрити следеће болести (99):

- 1) перфорације органа, посебно пептичког улкуса,
- 2) акутни холециститис или билијарну колику,
- 3) акутни илеус,
- 4) акутну мезентеричну оклузију,
- 5) реналну колику,
- 6) инфаркт миокарда,
- 7) дисекантну анеуризму аорте,
- 8) болести везивног ткива са васкулитисом,
- 9) пнеумонију,
- 10) дијабетичну кетоацидозу.

Пенетрација пептичког улкуса обично се потврђује рентгенским прегледом горњег абдомена и/или ендоскопијом. Перфорације органа (нпр. улкус дуоденума) потврђују се присуством слободног интраперитонеалног гаса. Диференцијална дијагноза акутног холециститиса и акутног панкреатитиса може бити веома тешка, јер је у обе болести активност амилаза у серуму повишена. Међутим, бол који потиче од билијарног стабла локализован је више

десно, по карактеру је типа колике и у највећем броју случајева нема клиничких и радиолошких знакова паралитичког илеуса. Ултразвучни преглед трбушне дупље је пресудна дијагностичка процедур у постављању дијагнозе билијарне калкулозе и акутног холециститиса. Илеус се разликује по карактеристичном болу типа колике, карактеристичним физикалним налазима и типичном сликом хидроаеричних нивоа на нативном рендгенском прегледу абдомена. У акутној мезентеријалној васкуларној оклузији, која се обично догађа код старих и исцрпљених пацијената, поред јаког бола у трбуху јавља се и је крвава дијареја, а васкуларна оклузија мезентеричних крвних судова се јасно може приказати ЦТ преглед абдомена са интравенским контрастом (ЦЕЦТ) (Contrast Enhanced Computed Tomography СЕСТ) (115). Дијабетична кетоацидоза је често праћена абдоминалним болом, повраћањем и повишеним нивоом серумских амилаза, али за разлику од панкреатитиса панкреасна изоамилаза и липаза нису повишене (116).

Локалне и системске компликације акутног панкреатитиса су бројне. То могу бити флегмона панкреаса, апсцес или псеудоциста, затим панкреасни асцитес, оштећење суседних органа у току некротичног панкреатитиса праћено хеморагијама и тромбозама крвних судова, опструктивна жутица (117). Системске компликације укључују: плућне, кардиоваскуларне, хематолошке, бубрежне, метаболичке, масне некрозе удаљених ткива и компликације у вези са централним нервним системом (психозе, масне емболије). Посебно треба нагласити опасност од развоја респираторног дистрес синдрома и могућности развоја дисеминоване интраваскуларне коагулације (118).

Да би се проценила тежина акутног панкреатитиса развијени су многи факторски скоринг системи (119). У последње време најчешће се користи Глазговски критеријум за процену тежине акутног панкреатитиса (120). Према овом скоринг систему умерена форма акутног панкреатитиса може се очекивати ако су мање од три налаза позитивна. Три или више позитивних налаза добија се у случају тешког акутног панкреатитиса, а шест или више у најтежим случајевима фулминантног панкреатитиса (109).

Глазговски прогностички скоринг систем је широко прихваћен и изузетно практичан у свакодневној клиничкој пракси. Анализа фактора се ради једнократно 12 до 24 сата након појаве симптома и успостављања дијагнозе акутног панкреатитиса. Ради лакшег памћења параметара најчешће се приказује у форми акронима ПАНЦРЕАС (PANCREAS) (Табела 1.3.) (109).

Табела 1.3. Глазговски прогностички скор за процену тежине акутног панкреатитиса (109)

PaO ₂	< 8kPa (60mmHg) парцијални притисак кисеоника у крви
Age	Старост > 55 година
Neutrophils	WBC >15 x10 ⁹ /l (леукоцити)
Calcium	< 2mmol/l (серумски калцијум)
Renal function	Уреа > 16mmol/l
Enzymes	AST/ALT > 200 iu/L or LDH > 600 iu/L
Albumin	< 32g/l
Sugar	Глукоза у серуму >10mmol/L

Било која три фактора да су позитивна постоји предикција за тешки облик акутног панкреатитиса. Постоји велика потреба за тачним, добрим и једноставним биохемијским тестом на основу кога може да се предвиди исход лечења болесника са акутним панкреатитисом. У том смислу постоје два маркера који обећавају да ће задовољити ову потребу: серумска гранулоцитна еластаза и уринарни трипсиноген активишући пептид (121).

Ултразвук абдомена, који представља рутинску дијагностичку методу код болесника са сумњом на акутни панкреатитис, са великом сигурношћу открива постојање билијарне калкулозе, која је најчешћи узрок настанка акутног панкреатитиса (122). Компјутеризована томографија (ЦТ) абдомена додатно открива евентуално присуство калкулуса у жучним путевима, који својим проласком и опструкцијом изводног панкреатичног канала могу изазвати

активацију проензима панкреаса што води акутном панкреатитису. Поред тога, ЦТ абдомена са контрастом омогућава прецизну визуализацију оштећења органа у виду стварања течних перипанкреатичних колекција и некрозе (6).

1.2.3.1. Лабораторијски налази у акутном панкреатитису

Иницијална дијагноза акутног панкреатитиса се најчешће лабораторијски поставља на основу вредности серумских амилаза. Вредност серумских амилаза које су три пута већа од нормалних вредности, практично потврђују дијагнозу. После 48-72 часа и поред стално присутног панкреатитиса, ниво серумских амилаза има тенденцију повратка на нормалну вредност (123). Панкреасна изоамилаза и липаза могу бити повишене 7-14 дана. Ниво амилаза у серуму и урину може бити повишен и у другим болестима, а не само у акутном панкреатитису. Ту се мисли на друге болести трбушних органа (нпр. болестима билијарног тракта, перфорацији и пенетрацији пептичког улкуса, интестиналној опструкцији или инфаркту црева, руптури екстраутерине трудноће, перитонитису, хроничним болестима јетре итд.), као и порасту амилаза у дијабетичној кетоацидозу, реналној инсуфицијенцији, церебралним траумама, опекотинама и болестима пљувачних жлезда (124). Треба нагласити да болесници са ацидозом (артеријски рН мањи од 7,32) могу имати лажно повишену вредност серумских амилаза (125). Активност серумских липаза повећава се паралелно са активношћу амилаза, а мерење оба ензима повећава дијагностичку сигуност (126). Упадљиво повећан ниво амилаза у перитонеалној или плеуралној течности (већи од 1500 mmol/l), такође је веома користан параметар у спостављању дијагнозе акутног панкреатитиса (124).

У акутном панкреатитису често се уочава леукоцитоза (15000 до 20000 леукоцита). Због озбиљне хемоконцентрације, може се наћи хематокрит већи од 50%. Хипергликемија је уобичајена и зависи од више фактора: смањеног ослобађања инсулина; повећаног ослобађања глукагона и повећаног ослобађања гликокортикоида и катехоламина (127). Хипокалцемија се налази у око 25%

болесника и њена патогенеза је нејасна (128). Хипербилирубинемија се јавља у 10% болесника и ниво серумског билирубина се враћа у нормалне вредности за 4-7 дана. Алкална фосфатаза и аспартат аминотрансфераза (АСТ) су такође пролазно повишене паралелно вредностима серумског билирубина. Серумска лактатна дехидрогенеза (ЛДХ) може бити упадљиво повишена и њена јако повишена вредност знак је лоше прогнозе. Серумски албумин може бити снижен (мањи или једнак 30 г/л, односно 3 г/дл) и овакав поремећај се јавља код 10% болесника. Хипертриглицеридемија се налази у 15-20% болесника, а серумска амилаза је у ових пацијената обично лажно нормалних вредности. Око 25% пацијената има хипоксемију (парцијални притисак кисеоника у артеријској крви мањи од 60 mmHg). Она може наговестити респираторни дистрес синдром (118).

1.2.4. Клиничка слика акутног панкреатитиса

Абдоминални бол је главни симптом акутног панкреатитиса. Бол је оштар по интензитету, сталан, локализован у епигастријуму и периумбиликалној регији, са ширењем у леви хипохондријум и леђа, а често и у груди и доње делове абдомена. Бол је често интензивнији у лежећем положају и болесницима је лакше када седе и погну се напред. Честе појаве су свакако мука, повраћање и надутост трбуха због хипомотилитета желуца и црева и развоја хемијског перитонитиса (129).

Приликом физикалног прегледа уочљиво је да су пацијенти уплашени и узнемирени. Често имају температуру, тахикардију и хипотензију. Понекада се код њих јавља жутица због компресије завршног дела заједничког билијарног канала изазвана едемом главе панкреаса или холедохолизијазом. Код неких се могу видети еритематозни кожни чворићи због субкутане масне некрозе (130). Осетљивост трбуха на палпацију и ригидитет мускулатуре су присутни у различитом степену, али не морају бити у корелацији са интензитетом бола у миру. Перисталтика црева је обично слаба или одсутна. Често постоји изражен перкуторни тимпанизам, који је последица метеоризама црева. У 10-20%

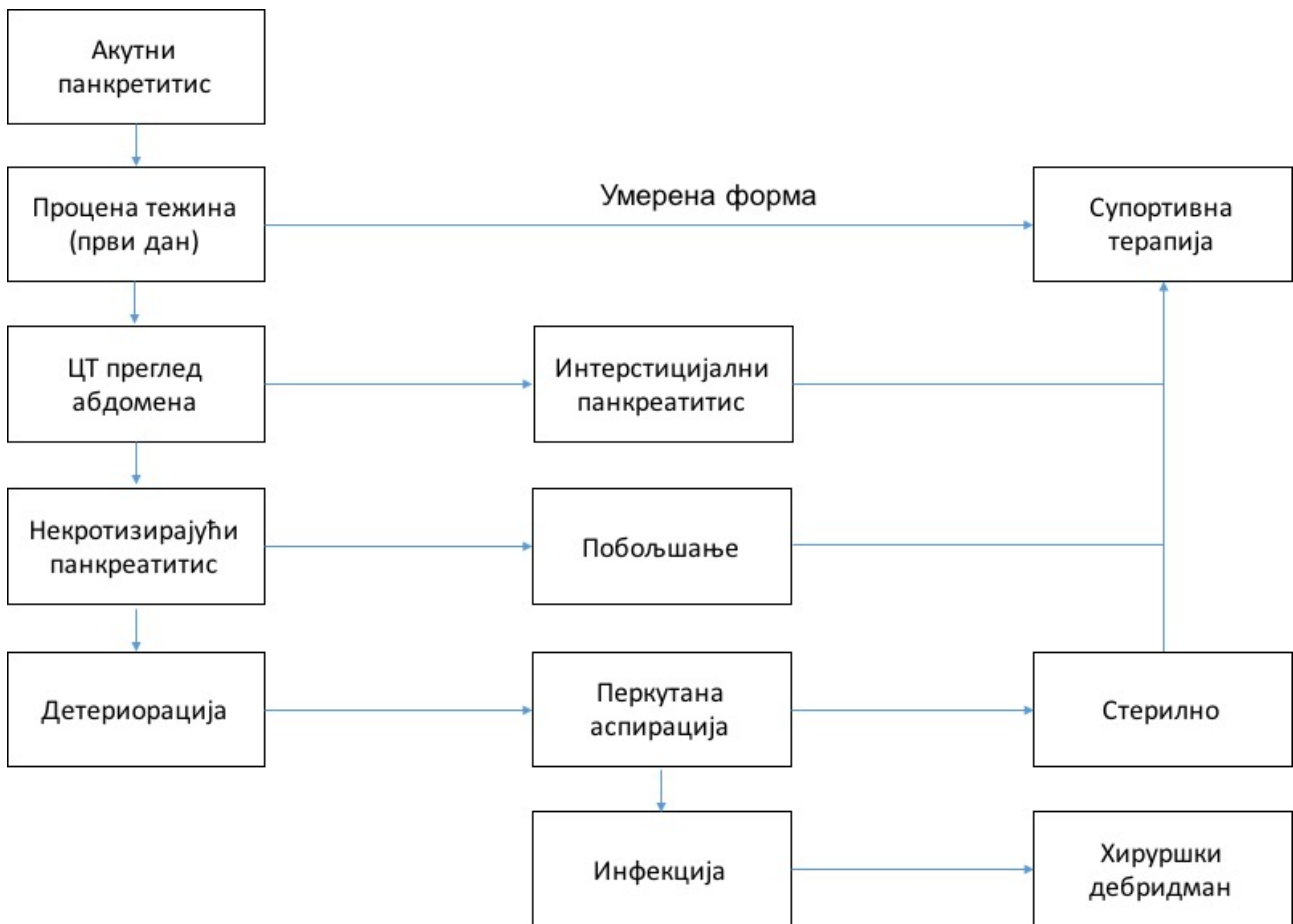
пацијената постоји измењени налаз на плућима: патолошки плућни шушњеви при базама, налаз ателектазе или плеуралног излива, чешће на левој страни. Једва приметна плава обојеност око пупка (Куленов знак) може се видети као резултат хемоперитонеума а плавкастоцрвене мрље на боковима (Тарнеров знак) последица су ткивног катаболизма хемоглобина. Ово су знаци некротичног панкреатитиса (131).

Код најтежих болесника јавља се шок као последица:

1. хиповолемије (повраћање, ексудација крви или плазме у ретроперитонеални простор и перитонеалну шупљину),
2. повећаног формирања и ослобађања кининских пептида који изазивају вазодилатацију и повећану пермеабилност крвних судова и
3. системских ефеката протеолитичких и липолитичких ензима ослобођених у циркулацију (132).

Сада је познато да је прва фаза тешког облика акутног панкреатитиса синдром системског инфламаторног одговора (СИРС), који претходи синдрому мултипле органске дисфункције (МОДС), који се неретко завршава смрћу. Болесници који развију тешку форму акутног панкреатитиса у првих 72 сата, и поред примене свих доступних терапијских поступака, њих 30-50% умире због развоја МОДС-а (133). Истраживања су допринела значајном напретку у разумевању патофизиолошких догађања у раној фази акутног панкреатитиса. Ипак, основни патогенетски процеси и окидачки механизми који покрећу инфламаторну каскаду у ацинусима и дукталним ћелијама нису у потпуности разјашњени (134). Стога, лечење АП у знатној мери је и даље емпиријско, а још увек постоје контраверзна мишљења у погледу на терапијске приступе (Табела 1.4) (135).

Табела 1.4. Алгоритам поступака у лечењу акутног панкреатитиса (135).



Половина смртних случајева настају током прве недеље болести и резултат су МОДС-а, док су септичке компликације разлог каснијег морталитета (136). Рана процена тежине представља кључни фактор у почетној фази лечења, јер омогућава благовремену администрацију интензивне терапије, рану профилактичку примену антибиотика, ендоскопску сфинктеротомију код тешких облика болести индукованих жучном калкулозом, некроектомију код инфициране некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и декомпресивне процедуре при постојању абдоминалног компартмент синдрома (АКС) (137,138).

Изузетно је важно проценити тежину болести, како би се правовремено селектовали болесници којима је неопходна интензивна терапија и код којих је потребан посебан мониторинг у циљу препознавања појаве потенцијалних компликација (139).

1.2.5. Клинички фактори и знаци у процени тежине и прогнози акутног панкреатитиса (АП)

Старост болесника као прогностички параметар евалуирана је на великом броју студија. У различитим серијама, старији болесници су имали тежи облик болести, већи број компликација и лошији исход (140). Предложене граничне вредности за године удружене са повећаним ризиком за смртни исход крећу се од 44 до 70 (141). Несумњиво је да године старости утичу на тежину, број компликација и исход обољења, како самостално тако и због веома честог коморбидитета код старијих болесника (142). Гојазност такође представља независни фактор који утиче на тежину и ток акутног панкреатитиса (АП), мада као самостални параметар није довољан за тачну процену тежине и тока акутног панкреатитиса (143).

Клинички знаци као што су илеус, дефанс мускулатуре, палпабилна резистенција у трбуху, фебрилност и знаци шока са попуштањем органа и органских система, такође могу да укажу на тежину и ток акутног панкреатитиса. Ови знаци се обично јављају касно, па због тога имају малу прогностичку вредност, јер је њихова појава сигуран знак да се већ закаснило са благовременом реакцијом (144).

Последњих година показано је да интраабдоминална хипертензија (ИАХ) и развој абдоминалног компартмент синдрома (АКС) директно указује на тежину и исход оболелих од акутног панкреатитиса (АП). Развој овух поремећаја инициран је инфламаторним процесом у ретроперитонеуму, развојем висцералног едема, накупљањем течних колекција, илеусом, повећањем капиларне пропустљивости, крварењем и великом надокнадом течности. Интраабдоминална хипертензија и абдоминални компартмент синдром оштећују већ погођену перфузију панкреаса, олакшавају транслокацију цревних бактерија, олакшавају развој мултиорганске инсуфицијенције (МОДС), те чине болест тежом са лошијим исходом. Несумњиво је да постоји уска повезаност између интраабдоминалне хипертензије и развоја мултиорганске инсуфицијенције,

са високом смртношћу оболелих од акутног панкреатитиса. Инциденција интраабдоминалне хипертензије код пацијената са тешком формом акутног панкреатитиса креће се од 51-100%. Клинички докази сугеришу да би МОДС настао у раним фазама акутног панкреатитиса могао бити резултат недијагностификованог абдоминалног компартмент синдрома, па се тако рано препознавање овог синдрома сматра предусловом за правовремено започињање адекватне терапије (145).

1.2.6. Терапија акутног панкреатитиса

Основни циљ лечења болесника са акутним панкреатитисом у прва 24 сата хоспитализације подразумева олакшавање тегоба, утврђивање узрока панкреатитиса и процену тежине обољења (146). Клинички мониторинг сам за себе није довољан за детекцију тешких форми панкреатитиса, те мора бити допуњен пажљивим праћењем појединих симптома и знакова, који укључују бол, мучнину, надимање, повишену температуру преко $38,5^{\circ}\text{C}$, појаву асцитеса, екхимоза по кожи, праћење нивоа Це реактивног протеина (ЦРП), нивоа серумских билирубина и лабораторијских показатеља стазе жучи, те коришћење скоринг система за процену тока акутног панкреатитиса, као што су Рансон (Ranson) критеријуми, Глазгов (Glasgow) скоринг систем за процену акутног панкреатитиса, Апач (APACHE) скор и други (147). Код већине болесника (85-90%) болест пролази брзо, обично после 3-7 дана након што је започета терапија. Терапија је усмерена на редукцију секреције панкреаса и у суштини је симптоматска, а подразумева давање аналгетика да би се елиминисао бол као један од најачих индуктора неурохуморалног одговора, давање интравенских раствора кристалоида и колоида ради надокнаде течности и одржавања нормалног интраваскуларног волумена, обустављање пероралне исхране и увођење назогастричне сукције искључиво у случају јаке мучнине и повраћања. Употреба назогастричне сукције мора бити селективна, односно није неопходна у третману лакших болесника. Против бола се примењује широк спектар

аналгетика. Морфин је контраиндикован, јер повећава тонус Одијевог сфинктера и тиме отежава пропулзију жучи и панкреасних скокова у дуоденум (148).

Ранијих година у иницијалној терапији користили су се лекови који „стављају панкреас у мировање“, који се могу поделити у две групе: лекови који селективно смањују лучење хлороводоничне киселине, какви су блокатори H₂ рецептора и они који смањују лучење хлороводоничне киселине и секрецију егзокриног дела панкреаса, тј. глукагон, калцитонин, соматостатин и његови аналози. Данас знамо да нема научне потврде да било која од ових супстанци има повољан утицај на ток акутног панкреатитиса (149).

Антибиотици из групе имипенема (меропенем) се ординирају само у случају секундарних инфекција некротичног панкреасног ткива (флегмона, апсцес, псеудоциста) и инфекције опструисаних жучних водова (холангитис, холециститис). Блажи антибиотици дају се у случају развоја пнеумоније или уринарне ифекције. Болеснику са благим или умереним панкреатитисом обично је довољна терапија интравенским течностима, обуставом пероралног уноса хране и евентуалном назогастричном сукцијом у току 2-4 дана. Перорални унос хране се почиње након престанка субјективних тегоба, обично 2 до 4 дана од почетка симптома. Уколико се болест развија у правцу тешког облика панкреатитиса, болесницима је неопходна обилна надокнада течности због дистрибуције у тзв. „трећи простор“, тј. ткива погођена инфламацијом, као и посебан мониторинг због могућег развоја бројних тешких компликација (110,150).

Хируршке интервенције се предузимају уколико конзервативно лечење не доводи до побољшања. Спектар интервенција варира од перкутане дренаже асцитне течности и перипанкреатичних течних колекција, преко лапароскопске или отворене апсцесотомије и некректомије панкреаса, до континуиране перипанкреатичне лаваже и лапаростомије. Хируршке интервенције се избегавају током прве четири недеље болести и ограничене су једино на третман евентуалног апсцедирања течних колекција, перфорације шупљих органа и профузног крварења или опструкције дела дигестивне цеви, јер је доказано да су

преурађене интервенције удружене са високом стопом морбидитета и морталитета (151,152).

Акутни панкреатитис билијарне етиологије узрокован је калкулозом жучне кесе или жучних путева. Уколико се у иницијалном току болести установи да се развија тешка форма болести са опструктивним иктерусом, поред спровођења интензивног мониторинга, декомпресије гастронестиналног тракта, увођења ране ентералне нутриције и адекватне надокнаде течности уз одговарајућу медикаментозну потпору, индиковано је да се болеснику уради и дезопструкција жучних водова ендоскопском ретроградном холангио панкреатографијом (ЕРЦП) са ендоскопском папилотомијом (ЕПТ), што у значајној мери доприноси повољнијем току, смањењу септичних компликација и бољем исходу акутног панкреатитиса (153).

Третман калкулозе билијарног стабла код умерене форме панкреатитиса, по актуелној препоруци Америчког удружења гастроентеролошких и ендоскопских хирурга САГЕС (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons – SAGES), своди се на уклањање жучне кесе лапароскопском холецистектомијом са интраоперативном холангиографијом, у циљу превенције појаве новог напада болести (134) . Уколико постоји основана сумња на присуство калкулуса у жучним каналима, која се потврђује најчешће ендоскопским ултразвучним или ЦТ прегледом абдомена, а уз то су присутне повишене вредности билирубина, ради се ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП) са ендоскопском папилотомијом (ЕПТ), у циљу уклањања калкулуса и детритуса из жучних водова, те обезбеђивања нормалног протока жучи у дванаестопалачно црево. Ова процедура се изводи углавном пре лапароскопске холецистектомије, а такође се може радити и током или након лапароскопске холецистектомије (8,154).

Лапароскопска холецистектомија код умерене форме акутног панкреатитиса увек се допуњује интраоперативном холангиографијом, којом се прецизно дијагностикује присуство калкулуса у жучним водовима. Уколико се холангиографијом утврди да у жучним водовима постоје калкулуси, може се

покушати лапароскопско одстрањивање истих испирањем жучних путева, или холецистектомија може бити комплетирана ЕРЦП процедуром са ендоскопском папилотомијом. Ова интервенција се може урадити током лапароскопске холецистектомије у истом акту, када се назива Рандеву (Rendezvous) техника, или 24-48 сати након операције (155,156).

Код умерене форме акутног панкреатитиса, лапароскопска холецистектомија треба да се изведе по смиривању клиничких симптома и нормализацији лабораторијских показатеља акутног панкреатитиса, унутар 72 часа у оквиру исте хоспитализације, а уколико то није изводљиво, најкасније до 6 недеља од почетка болести (157).

Новији радови у литератури сугеришу да се лапароскопска холецистектомија ради унутар првих 48 сати хоспитализације, уколико се дијагностичким методама установи да се ради о умереној форми акутног панкреатитиса, без обзира на абдоминални бол и лабораторијске показатеље. Чест налаз повишених вредности серумских билирубина код умерене форме акутног панкреатитиса углавном је узрокован едемом ткива око изводних билијарних канала, или интраканаликуларним присуством муља и ситних конкремената, који се могу под притиском испрати ка дванаестопалачном цреву, те се не мора преоперативно радити ЕРЦП и ЕПТ. Управо овакве нове смернице су основ за спровођење истраживања којим ће се утврдити показатељи који ће детерминисати адекватан алгоритам примене наведених терапијских процедура (9,158).

Разумевање тока акутног панкреатитиса значајно је побољшано развојем лабораторијских, радиолошких и терапијских процедура у последњих 40 година, а све то је допринело смањењу смртности са 25-30% на 6-10%. По Атлантској класификацији, умерени облик акутног панкреатитиса (УАП) праћен је малим бројем компликација и потпуним опоравком болесника. Тешки облик акутног панкреатитиса (ТАП) удружен је са локалним и системским компликацијама и смртношћу која достиже чак 30% од укупног броја оболелих (159). Покушаји да се одреди тежина и исход панкреатитиса датирају још од половине прошлог века.

У ту сврху коришћени су различити објективни и аналитички клинички параметри, скоринг системи, лабораторијски маркери и радиолошке процедуре. Међутим, ни данас не постоји самосталан, јединствен, брзо изводљив и јевтин систем или параметар који је високо специфичан и сигурно може проценити тежину и указати на могући исход акутног панкреатитиса (114,160,161).

2. Циљеви и хипотезе

2.1. Циљеви истраживања

1. Оптимализација редоследа примене лапароскопске холецистектомије и ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије у склопу лечења болесника са умереном формом билијарног панкреатитиса.
2. Идентификација предикционих показатеља холедохолитијазе у акутном билијарном панкреатитису, због које ће бити потребна ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом у циљу екстракције камења из жучних водова.
3. Скраћење дужине хоспитализације болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса, путем смањења броја непотребних ендоскопских ретроградних холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом, код болесника код којих се анализом предикционих фактора холедохолитијазе утврди да нема опструкције жучних путева калкулусима.
4. Скраћење интервала између лапароскопске холецистектомије и ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије са ендоскопском папилотомијом код болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса, код којих је интраоперативном холангиографијом дијагностикована холедохолитијаза.

2.2. Хипотезе

1. Лапароскопска холецистектомија са интраоперативном холангиографијом индикована је као прва процедура у лечењу болесника са умереном формом билијарног панкреатитиса унутар 72 сата од појаве симптома болести, уколико се на основу лабораторијских и ултразвучних предикционих параметара претпостави да нема опструкције жучних водова калкулусима, а ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом је индикована као секундарна процедура, уколико се

калкулроза билијарних путева докаже интраоперативном холангиографијом и не може се решити лапароскопским путем, а може се спровести симултано са оперативним захватом (Рандеву техника) или у току постопераивног тока.

2. Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом индикована је као прва процедура у лечењу болесника са умереном формом билијарног панкреатитиса у случајевима постојања иктеруса и присуства сигнификантних биохемијских предиктора холедохолитијазе (алкална фосфатаза, гама ГТ, билирубин, АСТ, АЛТ) и у случајевима претходно доказане холедохолитијазе компјутеризованом томографијом (ЦТ), магнетном резонанцом (МРИ) или ендоскопским ултразвучним прегледом.
3. Дужина хоспитализације болесника у циљу лечења умерене форме акутног билијарног панкреатитиса је значајно краћа уколико се ради само лапароскопска холецистектомија са интраоперативном холангиографијом, у односу на болеснике којима се ради ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом и лапароскопска холецистектомија.
4. Лапароскопска холецистектомија као процедура у лечењу умерене форме акутног билијарног панкреатитиса, може се безбедно урадити без одлагања након ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије са ендоскопском папилотомијом, у оквиру исте епизоде болничког лечења.

3. Материјал и методе

3.1. Методологија избора испитаника

Ово истраживање је конципирано као проспективна анамнестичка студија (case control study), која је спроведена у Ургентном центру Клиничког центра Војводине, у периоду 2011. до 2015. године, са 100 болесника хоспитализованих због клиничке слике умерене форме акутног панкреатитиса билијарне етиологије. Болесници су хоспитализовани на одељење ургентне хирургије по индикацијама дежурних абдоминалних хирурга, при чему им је ординирана уобичајена терапија по важећим протоколима и рађене су им стандардне дијагностичке процедуре (134).

Критеријум за хоспитализацију је радна дијагноза акутног панкреатитиса билијарне етиологије, која се поставља на основу анамнестичких података о изненадној појави јаког бола у средњем делу трбуха, са појасном пропацијом у леђа који не престаје, мучнине са или без повраћања, позитивног физикалног прегледа болесника (палпаторна болност у пределу епигастријума и под десним ребарним луком, знаци перитонеалног надражаја), ултразвучно потврђене калкулозе жучне кесе (ултразвучни преглед урађен у ургентном центру непосредно пре пријема), те лабораторијских налаза који указују на акутну упалу панкреаса (леукоцитоза, најмање троструко повишене вредности серумских амилаза, повишене вредности шећера и уреје у крви, повишене вредности билирубина у серуму). Из тог разлога свим испитаницима је при пријему урађена анализа комплетне крвне слике, директног и укупног билирубина, серумских амилаза и нивоа шећера у крви. По пријему болесници су примали стандардну иницијалну терапију за акутни панкреатитис, која подразумева обуставу пероралне исхране, инфузије електролитских раствора у количини 2000мл-3000мл у наредна 12 до 24 часа и симптоматску терапију аналгетицима, антиеметицима, седативима и Х2 блокаторима, уз по потреби надокнаду

електролита, корекцију нивоа шећера у крви и антибиотску терапију искључиво код присуства сигурних знакова акутног холециститиса. Назогастрична сонда је пласирана само у случајевима надимања и повраћања (134).

Након почетне терапије, дан након пријема током јутарње визите, болесницима су индиковане додатне лабораторијске анализе ради израде Глазгов скорa за предикцију тока акутног панкреатитиса, који се по протоколу ради 12 до 24 часа од момента пријема, те је коригована терапија у складу са развојем клиничке слике. Осим параметара потребних за израчунавање Глазгов скорa за предикцију тока акутног панкреатитиса, који чине број леукоцита, (Le), парцијални притисак кисеоника у крви (PaO₂), ниво калцијума у серуму (Ca), вредност уреје у серуму, трансминазе (аланин аминотрансфераза АЛТ и аспарат аминотрансфераза АСТ), лактатна дехидрогеназа (LDH), ниво албумина и шећера у крви, првог дана хоспитализације додатно је понављана комплетна крвна слика (број еритроцита, леукоцита и тромбоцита, хемоглобин, и хематокрит), вредности алкалне фосфатазе (АФ), гама глутирил транспептидазе (гама ГТ), укупног и директног билирубина, серумских амилаза и Це реактивног протеина (ЦРП). Током првог дана хоспитализације сви болесници су лечени конзервативним мерама (146).

Другог дана хоспитализације болесници су имали израчунат Глазгов скор за предикцију тока акутног панкреатитиса и уколико је он био испод 3, маркирани су као потенцијални кандидати за укључивање у истраживање. По актуелном протоколу, лапароскопска холецистектомија са интраоперативном холангиографијом се индикује у току првих 48 до 72 сата хоспитализације, код свих болесника **за** билијарном калкулозом и умереном формом билијарног панкреатитиса који немају апсолутних и релативних контраиндикација за увођење у општу анестезију. Непосредни преоперативни преглед интернисте и анестезиолога саставни је део стандардне преоперативне припреме у Ургентном центру КЦВ (104,162).

Болесници који нису позитивно реаговали на иницијалну терапију и развили су клиничке знаке који су указивали на погоршање општег стања уз

прогресију иктеруса и поред тога што је њихов Глазгов скор био испод 3, што је указивало да неће доћи до развоја тешке форме акутног панкреатитиса, индиковани су за преглед компјутеризованом томографијом (ЦТ) абдомена. Ова дијагностичка метода високо је сензитивна за дијагностику опструктивне холедохолитијазе (163). У случају да је ЦТ прегледом верификована холедохолитијаза, те да нису виђени знаци развоја тешке форме акутног панкреатитиса, овим болесницима је рађена ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом (ЕРЦП са ЕПТ) и евакуацијом калкулуса из жучних водова, а након тога лапароскопска холецистектомија. Они су такође укључивани у истраживање (164).

Сваком болеснику који је добио индикацију за лапароскопску холецистектомију или ЕРЦП са ЕПТ, детаљно је од стране клиничког лекара или хирурга који ће га оперисати, или гастроентеролога ендоскописте који ће му радити ЕРЦП са ЕПТ, објашњено све о његовој болести и планираним поступцима у циљу његовог лечења (врста интервенције и анестезије, могуће компликације, очекивани ток и трајање постоперативног тока и опоравка, предвиђено време отпуста уколико се не јаве компликације и сл.)(165).

Пацијенти су потписивали и званичне обрасце за пристанак на одређене медицинске мере:

- Пристанак на медицинску меру (КЦВ 708)
- Пристанак на хируршку интервенцију (КЦВ 713)
- Пристанак за трансфузију крви или компонената крви (КЦВ 710)
- Пристанак на саопштавање података о здравственом стању (КЦВ 712)
- Писмена сагласност за анестезију (КЦВ 750)

Поред тога, у случају да и поред детаљног информисања нису желели да буду подвргнути планираном лечењу, понуђено им је да по жељи попуне и потпишу обрасце за одбијање медицинских мера и самовољно напуштање болничког лечења:

- Одбијање медицинске мере (КЦВ 709)

- Изјава о напуштању здравствене установе (КЦВ 711)

Кандидати су даље проверавани по критеријумима за укључивање, неукључивање и искључивање из истраживања:

Критеријуми за укључивање у истраживање

- Хоспитализација са клиничком сликом акутног билијарног панкреатитиса
- АСА скор I-III.
- Старосна доб болесника од 18 до 80 година.
- Ултразвучним прегледом абдомена верификована холелитијаза.
- Глазгов скор за предикцију акутног панкреатитиса у распону 0-2.
- Троструко повишене вредности серумских амилаза при пријему.

Критеријуми за неукључивање у истраживање

- Непрестанак болесника на медицинску меру.
- Присуство повишеног оперативног ризика по процени интернисте и анестезиолога.
- Животна угроженост болесника.
- АСА скор IV, V и VI.
- Болесник са придруженим малигним болестима.
- Придружене болести и претходне операције јетре и панкреаса.

Критеријуми за искључивање из истраживања

- Развој тешке форме акутног панкреатитиса током започетог лечења, а пре спровођења ЕРЦП са ЕПТ или ЛХ.
- Одустајање болесника од даљег предвиђеног лечења.

Након што је завршена дијагностика и проверени критеријуми за укључивање у истраживање, болесници су разврставани у испитивану и контролну групу:

- **Испитивана група:** Болесници којима је преоперативно или постоперативно рађена ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП) са ендоскопском папилотомијом (ЕПТ), и лапароскопска холецистектомија (ЛХ).
- **Контролна група:** Болесници којима је рађена само лапароскопска холецистектомија са интраоперативном холангиографијом (ЛХ).

Након завршетка лечења, болесници су отпуштани на даље кућно лечење по медицинским индикацијама, а контролисани су у специјалистичким амбулантама поликлиничке службе КЦ Војводине.

За евидентирање испитиваних болесника није тражена никаква посебна сагласност, обзиром да су сви лечени стандардним методама лечења, по признатим и актуелним дијагностичко терапијским протоколима. Сви подаци кориштени за статистичку обраду узети су из званичних историја болести, оперативних листа, ултразвучних и налаза компјутеризоване томографије, лабораторијских налаза, извештаја са ЕРЦП процедура, температурних листа и нису кориштени никаквих додатни нестандардних поступци у добијању информација потребних за истраживање. Лични подаци болесника нису коришћени током истраживања.

По затварању историје болести, подаци о сваком болеснику су уписивани у одговарајући формулар, након чега су уношени у базу података у програму "Numbers" MAC OS.

- Општи демографски подаци обухватили су пол и старост.
- Од анамнестичких података уношени су: карактер почетка бола (постепен или изненадан), присуство продромалних симптома, свраба коже, мучнине, повраћања, тамнијег урина, дијареје или опстипације, ранија појава сличних симптома и претходно знање о калкулози жучне кесе (не, унутар годину дана, између једне и пет година, дуже од пет година).
- Иницијални лабораторијски налази: стандардна анализа крвне слике (број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, хемоглобин), ниво шећера у крви, ниво серумских амилаза, директни и укупни билирубин.

- Ултразвучни преглед при пријему: дебљина зида жучне кесе (нормалан, задебљао, раслојен), садржај жучне кесе (солитарни калкулус, мултипла литијаза), течност у ложи холецисте (да, не), жучни водови (3-5мм, 5-10мм, 10-15мм, преко 15мм), панкреас (не приказује се, нормалан, увећан), јетра (нормална, увећана), плеурална ефузија (да, не).
- Клинички налаз при пријему: анталгичан положај (да, не), палпаторна болност у епигастријуму (изражена, умерена, слаба, изостаје), иктеричне склере (да, не), знаци дехидратације (да, не).
- Контролни налази након 12-24 сата: стандардна анализа крвне слике (број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, хемоглобин), ниво серумских амилаза, алкална фосфатаза, укупни и директни билирубин, трансаминазе (АЛТ, АСТ), лактатна дехидрогеназа (ЛДХ), гама глутирил трансепидидаза (гама ГТ), парцијални притисак кисеоника у крви, Це реактивни протеин (ЦРП), уреа у серуму, албумини у серуму, серумски калцијум
- Глазгов нумерички скор је одређен на основу претходних налаза
- Налаз компјутеризоване томографије (за испитивану групу): садржај жучних водова.
- Оперативни налаз: величина жучне кесе (контрахована, нормална, дистендирана), зид жучне кесе (нормалан, едематозан, флегмонозан, гангренозан), течност у ложи (не, бистра, замућена, жуч), калкулуси у жучној кеси (солитарни, микролитијаза, холестеролоза зида, мултипли калкулуси), инклавација калкулуса у врату (да, не), садржај жучне кесе (бистра жуч, замућена жуч, хидропс, емпијем), промер цистичног дуктуса у мм и начин затварања цистикуса (клипс, лигатура).
- Интраоперативна холангиографија: промер интрахепатичних водова: (нормалан, проширен), промер екстрахепатичних водова: (нормалан, проширен), пасажа контраста у дуоденум: (да, не, одложена), садржај у жучним водовима: (нема, солитарни флотирајући калкулус, мултипла калкулоза,

- инклавација на папили), дужина операције у минутама: дренажа (да, не), секреција на дрен (минимална, продужена серозна, продужена хеморагична).
- Налаз ЕРЦП са папилотомијом: канулација (лака, отежана), холедохолитијаза (солитарна, мултипла), папилотомија (да, не), екстракција калкулуса (не, балон, дормиа), стентовање холедохуса (да, не), дужина трајања ЕРЦП са ЕПТ
 - Временски интервали у сатима: између пријема и операције, између ЕРЦП са ЕПТ и операције, између операције и отпуста, дужина хоспитализације.

Овај рад је резултат вишегодишњег рада аутора у области лечења болесника са патологијом хепатобилијарног тракта и панкреаса. Обзиром на велики број емпиријских података, како из литературе, тако и из сопствених искустава и запажања која се такође могу сматрати као емпиријска, циљ ове дисертације је да се та искуства претворе у водич клиничке праксе, а резултати верификују кроз математичке формализме у делу у којем је то могуће. На узорку од 100 болесника лечених од умерене форме билијарног панкреатитиса јасно су издвојене две групе; једна (контролна) код којих је лапароскопска холецистектомија (ЛХ) са интраоперативном холангиографијом (ИОП) била једина и довољна процедура у склопу лечења, тј. превенције поновног јављања акутног панкреатитиса билијарне етиологије, и друга (испитивана) код које је поред лапароскопске холецистектомије са интраоперативном холангиографијом било потребно урадити и ендоскопску ретроградну холангиопанкреатографију са ендоскопском папилотомијом (ЕРЦП са ЕПТ) и екстракцијом калкулуса из жучних водова.

Обе ове групе су математички третиране јединствено, са циљем да се на основу биохемијских параметара, ултразвучног и клиничког прегледа јасно идентификују и класификују значајни показатељи који указују на присуство калкулуса у жучним водовима, за које ће бити потребан ЕРЦП са ЕПТ ради њиховог уклањања током третмана умерене форме акутног билијарног панкреатитиса (166).

У математичкој студији проблема коришћена са два приступа;

Први, који се може назвати конвенционални статистички приступ и који је широко распрострањен у области биомедицинских истраживања, какво је и ово. Напомињемо да овај метод само квантитативно описује квалитативне податке и оцењује њихов значај, али у основи није предиктиван поступак који би у потпуности дао математичко тумачење клиничке праксе.

Са друге стране, подаци су обрађени коришћењем алгоритама теорије потпорних вектора - СВМ (енг.Support vector machines), која у својој суштини спада у методе машинског учења, тј.рачунарске интелигенције. Овај метод по својој сложености може да да класификацију и много бољу анализу параметара из праксе. Важно је напоменути да овај метод, иако подсећа на математичке моделе, у суштини то и није, већ представља поступак добијања математичког модела феномена који покушавамо да опишемо, заснованог на сложеним алгоритмима вештачке интелигенције. Како ће се видети у поглављима која следе, поступак моделовања медицинских феномена заснован на теорији потпорних вектора (СВМ), представља нову и пропулзивну област у анализи медицинских података (167).

У поглављима посвећеним СВМ, обзиром да се ради о сасвим новој области која се примењује у истраживањима на Медицинском факултету нашег универзитета, експлицитно су дата и математичка тумачења овог метода, без обзира што се његова сложеност и велика математичка ригидност концепцијски можда не уклапа у овај рад.

Мишљење аутора је да је у овом раду направљена својеврсна синергија статистичких и метода вештачке интелигенције. Наиме, велики број података, тј.параметара за које је по литературним и искуственим сазнањима закључено да су релевантни и значајни у лечењу болесника са билијарним панкреатитисом, најпре је анализирано статистички и тако су идентификовани, филтрирани и издвојени статистички најзначајнији параметри од утицаја на ток лечења ових болесника, а затим су ти подаци коришћени за израду математичког модела за предикцију и класификацију болесника са потенцијалном

холедохолитијазом, тј. болесника код којих ће бити потребно да се уради ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом и екстракцијом калкулуса из жучних водова. Ако бисмо могли у једној реченици да резимирамо резултате ових метода, можемо рећи да је скуп од пет параметара (укупни и директни билирубин, алкална фосфатаза, гама глутирил транспептидаза и ЦРП) који су улазни параметри у креирању математичког модела СВМ, од највећег значаја у детерминисању алгорита лечења болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса. Овако добијени резултати, не само да су у складу са актуелном литературом, већ представљају и својеврсну верификацију клиничке праксе која се примењује у Ургентном центру Клиничког центра Војводине и која се може препоручити и другим болницама региона Војводине и Србије. Можемо рећи да је алгоритам који смо предложили у третману болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса тиме и математички верификован.

Део ових математичких анализа је спроведен на Одсеку за аутоматику, геоматику и управљање системима, Факултета техничких наука, Универзитета у Новом Саду и резултат је вишегодишње сарадње наше две установе.

Дисертација обрађује проблеме лечења болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса, а резултат истраживања се огледа у давању препорука, односно алгорита клиничке праксе у лечењу акутног билијарног панкреатитиса. Наиме, као што је познато, клиничка пракса у овој области је веома разнолика и може се рећи прилично оптерећена нејасним ставовима о улози и времену примене хируршких метода лечења, уз то додатно ограничена недоступности ендоскопске ретроградне холангиографије (ЕРЦП) у општим болницама. Намера нам је била да широко искуство из ове области објединимо, математички опишемо, усагласимо са могућностима болничког лечења у нашим условима и на крају дамо препоруку за установљавање стандарда добре клиничке праксе у лечењу болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса (168).

Подаци за рад на овој тези су прикупљани током протеклих пет година, од када је пракса лечења на овај начин и започета, по узору на препоруке Америчког удружења гастроинтестиналних и ендоскопских хирурга (САГЕС), као и на основу резултата бројних научних и стручних радова објављених у еминентним стручним часописима последњих година (7,139).

3.2. Лапароскопска холецистектомија

Холецистектомија је стандардизована хируршка метода уклањања жучне кесе из њене ложе у јетри. То је једна од најчешће извођених операција у абдоминалној хирургији. У отвореној хирургији најчешће се изводи кроз десну субкосталну лапаротомију, када се косом инцизијом коже и поткожног ткива приступи мишићној апонеурози која се инцидира паралелно са резом на кожи, затим се пресече прави трбушни мишић и коначно отвори задња мишићна фасција са перитонеумом. Помоћу хируршких екартера ослободи се простор испод јетре, испрепаришу се елементи Калотовог троугла и идентификују се, пресеку и лигирају артерија и дуктус цистикус. Уколико постоји потреба за интраоперативном холангиографијом (ИОХ), пре пресецања се цистични дуктус засече и у њега се посебно конструисаним инструментом увлачи катетер, кроз који се убризга контрастно средство у жучне водове. Специјалним рентгенским апаратом (Ц лук) се сниме жучни путеви и тако се провери да ли су они проходни, тј. да ли у њима има конкремената. Ако нема знакова холедохолитијазе, катетер се извлачи, батаљак цистикуса се лигира и жучна кеса се потом изљушти из ложе уз адекватну хемостазу. Трбушни зид се реконструира по слојевима (169,170).

Лапароскопска холецистектомија представља такође уклањање жучне кесе, али без класичне хируршке лапаротомије. Изводи се помоћу посебно конструисаних портова промера 0,5цм и 1цм, који се постављају кроз трбушни зид, након чега се у перитонеалну дупљу инсуфлира гас угљен диоксид (Слика 3.1). Притисак гаса се контролише посебним уређајем – инсуфлатором, који

одржава притисак гаса унутар перитонелне шупљине на унапред задату вредност (најчешће 12mmHg). Кроз портове се уводи телеоптички штап, који је оптичким кабелом повезан са камером, тако да се слика интраперитонеалног простора преноси на монитор (Слика 3.2). Операција се изводи специјално конструисаним, дугуљастим инструментима, који се провлаче кроз портове. Под визуелном контролом преко монитора, прецизно се идентификују структуре Калотовог троугла, испрепаришу се дуктус цистикус и цистична артерија, које се потом оклудирају употребом специјалног апликатора титанијумских или полиглактинских клипсева, или постављањем интракорпоралних лигатура, након чега се пресецају, а жучна кеса се ретроградно изљушћује из ложе уз успостављање хемостазе електрохируршком или ултразвучном куком. Интраоперативна холангиографија се по потреби изводи помоћу посебних еластичних катетера, који се уводе у жучно стабло преко батаљка цистичног дуктуса. Снимање жучних водова је идентично као код отворене холецистектомије. Одвојена жучна кеса се екстрахује из перитонеалне дупље директно преко једног од портова, или помоћу посебних кеса које служе да спрече контаминацију трбушног зида и просипање садржаја у перитоналну шупљину. Лапароскопска холецистектомија се у принципу не разликује од отворене, с тим да је траума значајно мања, а опоравак болесника краћи (171).

Слика 3.1. Изглед оперативног поља код лапароскопске холецистектомије



Слика 3.2. Позиција хирурга током лапароскопске холецистектомије



3.3. Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом

Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија је савремена и софистицирана дијагностичко - терапеутска метода визуализације и манипулације у унутрашњости жучних изводних канала и панкреасног канала. Изводи се помоћу посебно конструисаног инструмента - дуоденоскопа, који је у суштини фиброоптички инструмент сличан гастроскопу и колоноскопу, само са бочном оптиком и радним портом. Инструмент је оптичким каблом повезан са камером, тако да се слика преноси на монитор у који гледа ендоскописта (Слика 3.4).

Слика 3.4. Ендоскописта при извођењу ЕРЦП



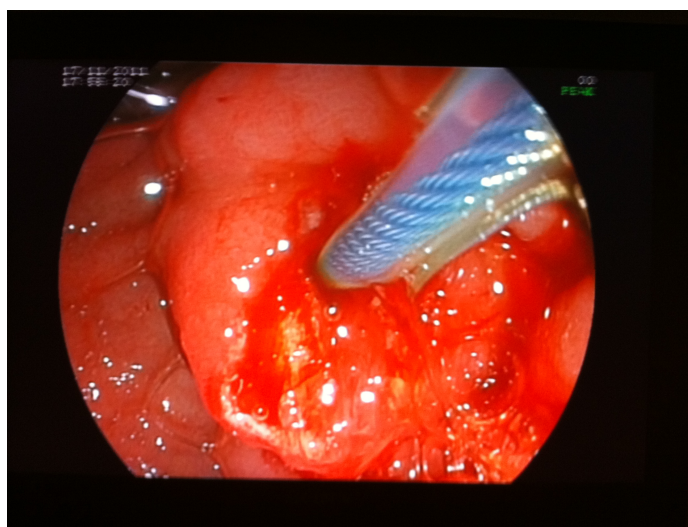
Процедура се изводи тако што се дуоденоскоп уводи у силазни део дуоденума, идентификује се и канулира Ватерова папила, тј. заједнички изводни панкреасно - жучни канал, а затим се у жучни вод убризгава хидросолубилни рентгенски контраст, тако да се жучни и панкреасни водови директно идентификују рентгенским снимањем (Слика 3.5) (172).

Дијагностички ЕРЦП последњих година потпуно је уступио место мање инвазивним методама, као што су магнетна резонанца и ендоскопски ултразвук. Терапијски ЕРЦП подразумева ендоскопску папилотомију (ЕПТ) у циљу отварања Ватерове папиле и евакуације калкулуса из заједничког жучног канала (Слика 3.6)(173).

Слика 3.5. Рентгренски снимак жучних водова при ЕРЦП процедури

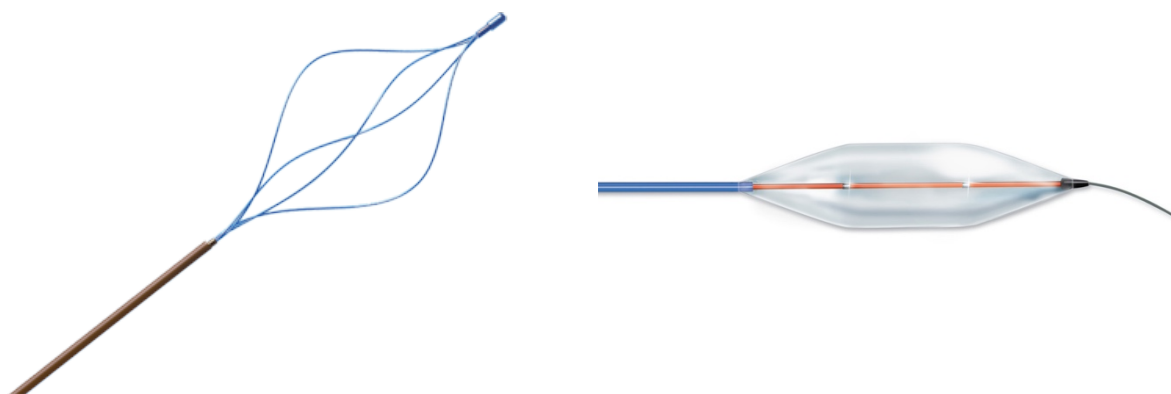


Слика 3.6. Канулација Ватерове папиле при ЕРЦП процедури



Ватерова папила се најпре канулира, убризга се контраст и прикажу се жучни водови, а након тога се преко каниле у жучне водове увлаче инструменти као што су балон или дормија, којима се калкулуси извлаче из жучних водова (Слика 3.7).

Слика 3.7. Врх дормије и балон катетера



Процедура се обично комплетира ендоскопском папилотомијом (ЕПТ), тј. пресецањем сфинктерног механизма Ватерове папиле у циљу спречавања фиброзе и омогућавања спонтаног проласка евентуалних заосталих или новонасталих калкулуса из жучних водова у дуоденум (95).

3.4. Статистичка обрада података и математички модел

У статистичкој анализи података коришћен је стандардни SPSS пакет за Windows (ver.21). Подаци о испитаницима приказани су дескриптивном статистиком. За параметријска обележја израчунавана је аритметријска средина и стандардна девијација (СД). Значајност разлика непараметријских обележја према групама (испитивана група (И) са болесницима којима је рађена ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија ЕРЦП са ендоскопском папилотомијом (ЕПТ) и екстракцијом калкулуса из жучних водова као и лапароскопска холецистектомија (ЛХ) и контролна група (К) са болесницима којима је рађена само лапароскопска холецистектомија (ЛХ)) израчунавана је Пирсоновим (Pearson) χ^2 тестом и t-тестом. Међусобни однос параметара одређиван је помоћу Пирсоновог фактора корелације (r) у моделу логистичке регресије. Као критична p вредност статистичке значајности изабрана је $p=0,05$.

Након статистичке обраде података и идентификације статистички значајних фактора који указују на постојање холедохолитијазе, подаци су

обрађени применом математичког модела предикције базираном на теорији потпорних вектора СВМ (енг.Support Vector Machines) за класификацију, тј. предикцију избора начина лечења болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса.

Први део статистичке обраде се може назвати ”конвенционалним”, пошто је уобичајен у анализи података из области биомедицине. Међутим, ова методологија, без обзира колико је поуздана, не може да покаже функционалну зависност великог броја разнородних параметара и тиме није од великог значаја за предикцију понашања у случајевима када треба да једнозначно одреде даљи медицински поступак код лечења болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса. Добро је познато да постоји физиолошка зависност између великог броја параметара, тако да је у статистичкој анализи та зависност и потврђена, а то је у складу и са искуством и лутературним подацима. Део субјективних параметара, који зависе само од процене лекара (ултразвучни преглед, клиничка опсервација), покушали смо да у студији заменимо објективним биохемијским и лабораторијским анализама, уколико је то било могуће. Посебно напомињемо да је била праћена и динамика појединих параметара, тј. њихова промена током времена и њихова корелација са субјективном оценом лекара.

Други део обраде резултата је посвећен математичком моделовању за класификацију поступака у лечењу болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса, а на основу клиничке слике болесника. Суштински гледано, ово је својеврсна верификација предложених поступака у лечењу ових болесника, која би могла да постане стандард. Важно је поново истаћи да су ови математички модели базирани на рачунарској интелигенцији веома сложени, добрим делом ингениозни и да значајно зависе и од искуства онога ко тај модел формира (174).

Како математички модел, а на овом термину инсистирамо, пошто он није статистички метод иако у себи има елементе статистике, представља карикатуру стварног система, овај модел у себи садржи екстракцију најважнијих особина

појаве коју описује. У конкретном случају, можемо рећи да наш математички модел полази од пет најзначајнијих параметара, а на излазу даје одговор који алгоритам поступака треба користити у лечењу болесника чији су подаци унети у модел. Аутор је свестан несавршености сваког математичког приступа у сложеној процедури као што је лечење болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса, али добијени резултати недвосмислено потврђују исправност размишљања која се протеже кроз целу тезу.

3.4.1. Примена алгоритама машинског учења

Примена информационих технологија у оквиру медицине сваким даном је све већа. Електронски картони пацијената, архивирање и обрада медицинских података и слика, телемедицина, телерадиологија и сл. само су неке од примена рачунара у медицини. Стога, не чуди што је у последње време у порасту примена разних метода машинског учења у медицинској дијагностици и прогнози будући да су показали ефикасност у раду са некомплетним и зашумљеним подацима, као и у раду са релативно малим узорком. Ове методе се свакодневно усавршавају у циљу што бољег дијагностиковања обољења пацијената али и у настојању превентивног деловања, тј. што ранијег дијагностиковања потенцијалних проблема. Последњих година, у медицинској дијагностици као метод који даје најбоље и најбрже резултате, најчешће се примењују алгоритми базирани на потпорним векторима (eng. *Support Vector Machines*- SVM), који је на том месту заменио вештачке неуронске мреже (eng. *Artificial Neural Networks*- ANN) јер у односу на њих имају већу способност генерализације и дају боље резултате када се располаже релативно малим узорком података за обуку, што је најчешће случај у медицинским истраживањима (175–178)

У наставку ће бити детаљније објашњене теоријске основе класификације уз помоћ алгоритма базираног на векторима подршке, варијанте и начин употребе. У даљем излагању за ову врсту алгоритма користимо скраћеницу енглеског назива, SVM.

3.4.1.1. Теоријске основе SVM

SVM се у литератури најпре јављају 60-их година прошлог века, као техника базирана на теорији статистичког учења [104]. Своју пуну примену у пракси остварују тек почетком 90-их година, унапређењем рачунарских технике које су неопходне за њихову имплементацију. Овде ћемо представити само основе класификације уз помоћ SVM алгоритмса, док се детаљнија разматрања могу пронаћи у литератури (179,180).

3.4.1.2. Класификација применом SVM

Претпоставимо да се систем који посматрамо може налазити у два стања, A и B . Нека је $\mathbf{x} \in \mathfrak{R}^n$ вектор података (мерених вредности) из система и y бинарна променљива која се узима тако да ако \mathbf{x} припада стању A тада је $y=+1$, у супротном $y=-1$.

Проблем бинарне класификације може се посматрати као проблем проналажења непознате функције $y = g(\mathbf{x}): \mathfrak{R}^n \rightarrow \{+1, -1\}$ на основу l парова података $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_l, y_l)$ који представљају произвољне вредности $g(\mathbf{x})$. Као и друге технике класификације (вештачке неуронске мреже, фази системи...) SVM заправо тражи апроксимацију $f(\mathbf{x})$ функције $g(\mathbf{x})$, где је $f(\mathbf{x}): \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}$, а затим узима

$$y = \text{sign}(f(\mathbf{x})) = \begin{cases} +1, & \text{ако је } f(\mathbf{x}) \geq 0 \\ -1, & \text{ако је } f(\mathbf{x}) < 0 \end{cases} \quad (1)$$

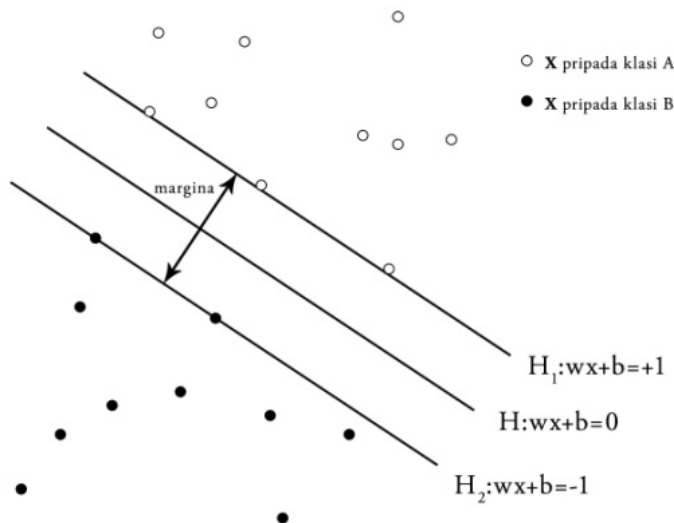
Тачније, главна идеја бинарног SVM класификатора јесте: Одредити апроксимирајућу функцију $f(\mathbf{x})$ у функцији хиперплана H , који има улогу раздвајајуће маргине за два стања система A и B , у простору мерених променљивих \mathbf{x} :

$$H: \mathbf{w}\mathbf{x} + b = 0 \quad (2)$$

као и два хиперплана H_1 и H_2 који су паралелни са H :

$$H_1: \mathbf{w}\mathbf{x} + b = +1 \quad H_2: \mathbf{w}\mathbf{x} + b = -1 \quad (2a)$$

уз услов да не постоје тачке између H_1 и H_2 и да је размак између H_1 и H_2 (маргина) максималан [7,8] (Сл.1)



Сл.1. Линеарни хиперплан и маргина

Означимо са $d_+(d_-) = 1/\|\mathbf{w}\|$ најкраће растојање од раздвајајућег хиперплана H до најближе позитивне (негативне) тачке, тада је растојање између H_1 и H_2

$$d_+ + d_- = 2/\|\mathbf{w}\| \quad (3)$$

Вектор тежина $\mathbf{w} = (w_1, \dots, w_n)$ и скалар b (bias) одређују се кроз процес учења са надзором на скупу података $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_l, y_l)$.

Проблем се може формулисати као:

$$\text{Min}_{\mathbf{w}, b} \frac{1}{2} \mathbf{w}^T \mathbf{w} \quad (4)$$

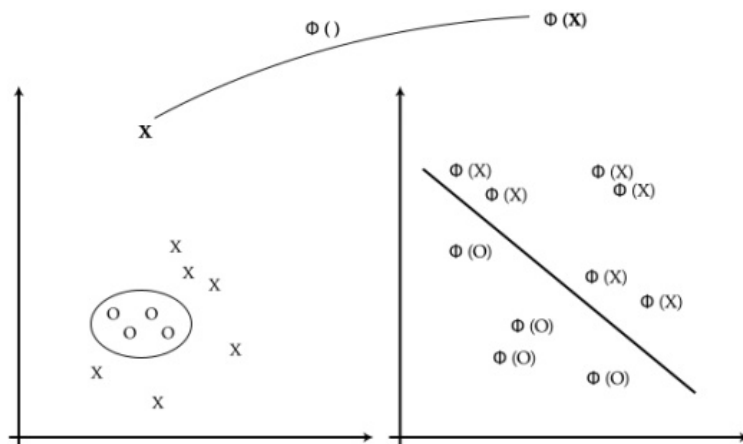
тако да је $y_i(\mathbf{w}\mathbf{x}_i + b) \geq 1$.

Ово представља QP проблем (181,182). Уводећи Лагранжеву формулацију са Лагранжевим множитељима $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_1, \dots, \alpha_l)$, $\alpha_i \geq 0$ оптимизациони проблем постаје

$$\text{Min}_{\mathbf{w}, b, \boldsymbol{\alpha}} L_p(\mathbf{w}, b, \boldsymbol{\alpha}) \quad (5)$$

где Лагранжијан $L_p = \frac{1}{2} \mathbf{w}^T \mathbf{w} - \sum_i (\alpha_i y_i (\mathbf{w}\mathbf{x}_i + b) - \alpha_i)$ мора бити минимизован по \mathbf{w}, b и $\boldsymbol{\alpha}$.

Ако површина која раздваја две класе није линеарна, уводи се функција $\Phi()$ која трансформише улазне податке $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_l, y_l)$ из нискодимензионалног простора у високодимензионални простор у коме су линеарно сепарабилни (Сл.2.).



Сл. 2. Кернел функција

У пракси, апроксимирајућа функција $f(\mathbf{x})$ има облик

$$f(\mathbf{x}) = b + \sum_{i=1}^l \alpha_i y_i K(x_i, x) \quad (6)$$

где је $K(u, v)$ симетрична кернел функција. Симетрична функција је кернел функција ако задовољава Мерцерову теорему (183). Неке од познатијих кернел функција су сигмоидна, полиномијална, РБФ...

У општем, нелинеарном случају, Лагранжеви множитељи из (6) одређују се решавањем QP проблема:

$$\text{Min}_{\alpha} \frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^l \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(x_i, x_j) - \sum_{i=1}^l \alpha_i \quad (7)$$

уз услов

$$\sum_{i=1}^l \alpha_i y_i = 0, \quad 0 \leq \alpha_i \leq C, i = 1, \dots, l \quad (7a)$$

Константа C која утиче на везу између грешке апроксимације и норме тежинских вектора $\|w\|$ је произвољан параметар који бира корисник. Порастом константе C “кажњавају” се веће грешке штап има за последицу да грешка апроксимације опада. Међутим, ово може бити постигнуто једино повећањем

норме тежинских вектора $\|w\|$. У исто време, повећање $\|w\|$ не гарантује добру способност генерализације добијеног модела.

Јасно је да постоји веза између скалара α_i и тачака скупа за обуку (x_i, y_i) , $i = 1, \dots, l$. Када је $\alpha_i = 0$ тада одговарајући пар (x_i, y_i) уопште не фигурише у суми (6). Само тачке x_i за које је $\alpha_i \neq 0$ одређују облик функције $f(\mathbf{x})$. Ове тачке леже на H_1 и H_2 и називају се *Support* вектори.

Број *Support* вектора за посматрани проблем класификације је у уској вези са способношћу генерализације SVM класификатора. Наиме, што је мањи број *Support* вектора то је већа тачност класификазора $y = \text{sign}(f(\mathbf{x}))$ (184).

3.4.1.3. Перформансе SVM класификатора

Перформансе бинарног (± 1) SVM класификатора мерене су уз помоћ три величине: осетљивост (*Sensitivity*), прецизност (*Precision*) и специфичност (*Specificity*).

$$\text{Осетљивост (Sensitivity)} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (8a)$$

$$\text{Прецизност (Precision)} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (8b)$$

$$\text{Специфичност (Specificity)} = \frac{TN}{TN+FP} \quad (8c)$$

где је TP број позитивних тачно класификованих тачака (SVM је добро класификовао), TN је број негативних тачно класификованих тачака (SVM је добро класификовао), FP је број позитивних погрешно класификованих тачака (SVM је класификовао негативне тачке као позитивне) и FN је број негативних погрешно квалификованих тачака (SVM је класификовао позитивне тачке као негативне).

3.4.1.4. Формирање SVM модела

За генерисање и симулацију рада SVM коришћен је програмски пакет *Matlab*, у коме су садржане и библиотеке са SVM функцијама коришћеним за класификацију.

Потребно је припремити податке тако да су погодни за обуку SVM модела, а затим их пребацити у формат који је захтеван софтвером. Најпре је потребно одабрати типове података (атрибуте) који ће формирати скуп за обуку, пошто различити типови података уврштени у скуп за обуку дају различите SVM моделе. Избор атрибута вршен је на основу анализе природе процеса анализе података са којима се располаже.

Генерално, обука и дизајн SVM су итеративни поступци који укључују следеће кораке (185) :

- 1) дефинисање проблема класификационог типа
- 2) препроцесирање улазних података: селектовање особина података чији је утицај највећи, скалирање између $[-1, 1]$ или $[0, 1]$, провера и одстрањивање података чија вредност нема смисла (outliers)
- 3) одабир кернел функције која одређује простор хипотеза,
- 4) одабир параметра који одређује облик кернел функције (варијанса код Гаусијановог РБФ кернела или ред полинома када је кернелова функција полином)
- 5) одабир параметра C
- 6) решавање QR проблема
- 7) валидација модела коришћењем тест података који до тада нису коришћени у обуци SVM и у случају потребе понављање корака 3), 4) и 7).

За решавање овог проблема изабран је РБФ (radial basis function) кернел $K(u, v) = \exp(-\|u - v\|^2/2\sigma)$. Овакав избор кернела, поред параметара C , захтева одређивање још једног параметра, σ који одређује облик изабране кернел функције. Ове параметре бира корисник избором најбоље комбинације

параметара(C, σ). Циљ је одабрати оне параметре за које SVM модел даје што мању вредност грешке предикције када су на улаз у SVM доведени нови подаци (тј. тест подаци). За потребе избора параметара SVM модела (C, ϵ, δ) коришћен је оптимизациони PSO алгоритам (186).

Ова студија је одобрена од стране Етичког комитета Медицинског факултета у Новом Саду и Етичке комисије Клиничког центра Војводине.

4. Резултати

4.1. Основне карактеристике испитаника

У истраживање је укључено укупно 100 испитаника, од којих је 80 сврстано у контролну групу (К), тј. у групу код које је лечење умерене форме акутног билијарног панкреатитиса завршено у оквиру исте хоспитализације само лапароскопском холецистектомијом, без ендоскопске ретроградне холаниопанкреатографије (ЕРЦП). Испитивану групу (И) чини 20 испитаника, којима је поред лапароскопске холецистектомије, урађен и ЕРЦП, било преоперативно или постоперативно.

4.1.1. Старосна структура испитаника у испитиваној групи (И) - без ЕРЦП и контролној групи (К) - са ЕРЦ

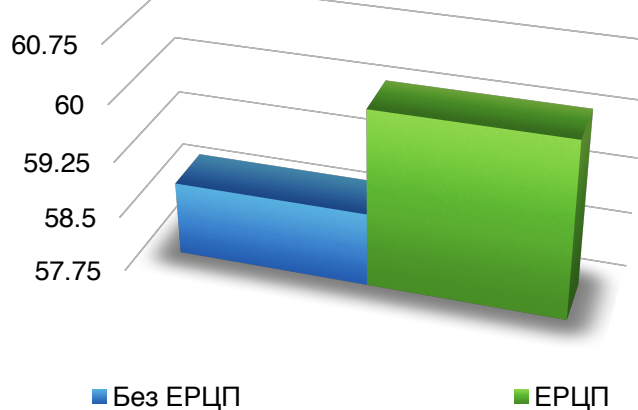
Старосна структура учесника у студији приказана је, по групама, у Табели 1. У групи И распон година старости се креће од 19 до 80, са просечном вредношћу 57,83. У групи К распон се креће од 32 до 75 година старости, са просеком 60,1. t-тестом је установљено да нема статистички значајне разлике у односу на године старости у испитиваној и контролној групи ($t=0,68$, $df=33,53$, $p=0,503$ ($p>0,05$)).

Табела 1. Старосна структура испитаника

	Мин.	Макс.	Просек	t-тест	df	p
Група И	32	75	60,1	0,68	33,53	0,503
Група К	19	80	57,83			

Графички приказ старосне структуре по групама дат је у Графикону 1.

Графикон 1. Просечна старост по групама



4.1.2. Полна структура у испитиваној и контролној групи

Графикон 2а. Полна структура у групи И



Графикон 2б. Полна структура у групи К



Подаци о полној структури обе групе испитаника, приказане су упоредо у Табели 2., као и на Графиконима 2а. и 2б. Укупан број мушкараца у обе групе је 39, а жена 61. У групи И мушкараца има 33, а жена 47, док у групи К мушкараца има 6, док жена има 17. Предност броја жена је пропорционална у обе групе, те нема статистички значајне разлике у полној структури у испитиваној (без ЕРЦП) и контролној групи (ЕРЦП). Ово је показано χ^2 тестом ($\chi^2=45,612$, $p=0,721$ ($p>0,05$)).

Табела 2. Полна структура испитаника по групама

		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Пол	Мушки	33	41,25	6	30	45,612	0,721
	Женски	47	58,75	14	70		

На основу наведеног види се да су групе испитаника хомогене по полу и старости, те да је статистичка анализа репрезентативна.

4.2. Упоредна анализа података у испитиваној и контролној групи

4.2.1. Анамнестички подаци

4.2.1.1. Карактер почетка бола

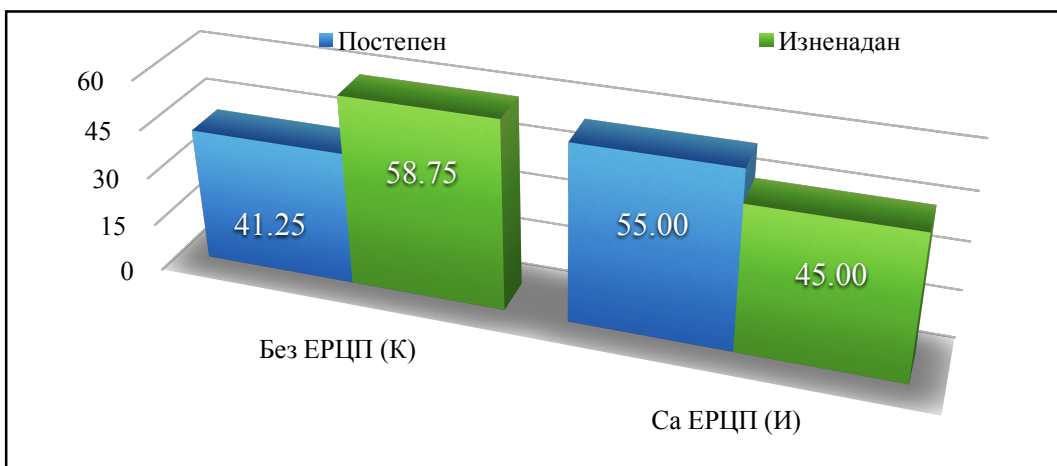
Почетак бола код акутног панкреатитиса може да буде постепен и нагао. Резултати добијени истраживањем на нашем узорку приказани су у Табели 3. и Графикону 3., на којима се види да се бол јавља постепено у 41,25% контролне и у 55% испитиване групе.

Табела 3. Упоредна анализа карактера почетка бола у испитиваној и контролној групи

Симптом		Без ЕРЦП (К)		Са ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Почетак бола	Постепен	33	41,25	11	55	1,12	0,318
	Изненадан	47	58,75	9	45	8	

Пирсонов χ^2 тест показује да нема статистички значајне разлике у карактеру почетка бола у испитиваној и контролној групи ($\chi^2=1,12$, $p=0,318$), те закључујемо да он није фактор који указује на евентуалну потребу за примену ЕРЦП са ЕПТ.

Графикон 3. Карактер почетка бола по групама И и К



4.2.1.2. Присуство продромалних симптома, мучнине и повраћања

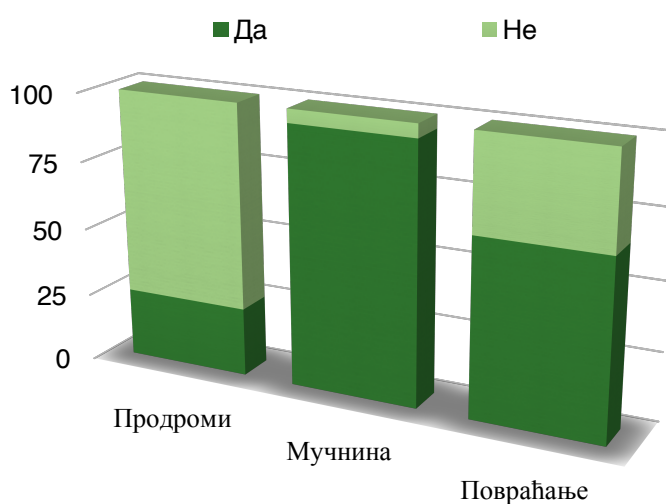
Продромални симптоми које чине нелагодност, осећај слабости, надутост и сл., мучнина и повраћање, знаци су општег инфективног синдрома и јављају се код свих упалних процеса у перитонеалној дупљи, због чега су и анализирани у овој студији.

Табела 4. Продромални симптоми, мучнина и повраћање

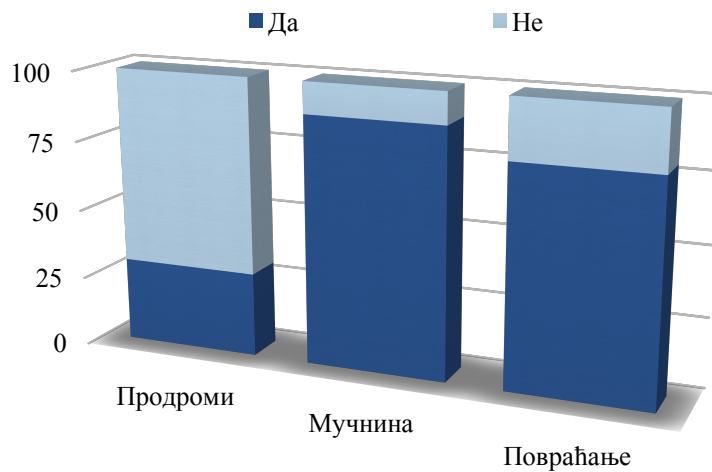
Симптом		Без ЕРЦП (К)		Са ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Продромални симптоми	Да	24	30	5	25	0,194	0,787
	Не	56	70	15	75		
Мучнина	Да	71	88,75	19	95	0,694	0,682
	Не	9	11,25	1	5		
Повраћање	Да	63	78,75	13	65	0,165	0,243
	Не	17	21,25	7	35		

Добијени подаци су приказани у Табели 4. и Графикону 4., у којим се види да продромални симптоми нису карактеристични за атак акутног панкреатитиса билијарне етиологије, обзиром да се јављају у 30% контролне групе и у 25% испитиване групе, те да нема статистички значајне разлике у учесталости продрома у обе групе ($\chi^2=0,194$, $p=0,787$).

Графикон 4а. Приказ симптома у групи И



Графикон 46. Приказ симптома у групи К



Мучнина се подједнако учестало јавља у обе групе (И-88,75%, К-85%, $\chi^2=0,694$, $p=0,682$), без статистички значајне разлике. Подаци за повраћање такође указују да нема статистички значајне разлике међу групама (И-78%, К-65%, $\chi^2=0,165$, $p=0,243$, те да је повраћање чест симптом акутног панкреатитиса, али да, као и мучнина, није карактеристичан за болеснике којима ће бити потребан ЕРЦП са ЕПТ.

4.2.1.3. Појава тамнијег урина и свраба коже

Подаци за појаву тамног урина и свраба коже за обе групе испитаника приказани су у табели 5.

Табела 5. Упоредна анализа боје урина и свраба коже у групама И и К

Симптом		Без ЕРЦП (К)		Са ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Таман урин	Да	57	71,25	10	50	3,268	0,109
	Не	23	28,75	10	50		
Свраб коже	Да	3	3,75	4	20	6,490	0,028*
	Не	77	96,25	16	80		

Пирсонов χ^2 тест показује да нема статистички значајне разлике по групама у појављивању тамног урина. Свраб коже се у испитиваној групи јављао знатно чешће и то код 20% испитаника, за разлику од контролне групе где се јављао само у 4%, те је χ^2 тест показао да постоји статистички значајна разлика у појављивању овог обележја међу групама ($\chi^2=6,490$, $p=0,028$).

4.2.1.4. Дијареја и опстипација

Дијареја и опстипација су се ретко појављивале као симптоми у обе групе, што је приказано у Табели 6. Дијареју су имала само два болесника у контролној (2,5%) и два болесника у испитиваној групи (10%), а опстипацију је имало само два болесника (10%) у групи са ЕРЦП-ом.

Пирсонов χ^2 тест показује да нема статистичке значајности између две групе испитаника за посматрана обележја.

Табела 6. Упоредна анализа појаве дијареје и опстипације у групама И и К

Симптом		Без ЕРЦП (К)		Са ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Дијареја	Да	2	2,5	2	10	16,8	0,723
	Не	78	97,5	18	90		
Опстипација	Да	0	0	2	10	9,9	0,955
	Не	80	100	18	90		

4.2.1.5. Ранија појава сличних симптома и претходно знање о калкулози жучне кесе

У Табели 7. и Графиконима 7а. и 7б. су приказани подаци о ранијој појави сличних симптома и раније постављеној дијагнози холелитијазе. Испитаници у групи без ЕРЦП-а нису знали за калкулозу жучне кесе у 65%, а у групи оних којима је рађен ЕРЦП у 75%. У складу са ранијом дијагнозом холелитијазе су и

подаци о ранијој појави сличних симптома, који се никада нису јављали у 64% испитаника контролне и у 70% испитаника испитиване групе.

Табела 7. Ранија појава симптома и дијагнозе холелитијазе

Симптом		Без ЕРЦП (К)		Са ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Ранија појава сличних симптома	Да	29	36,25	6	30	0,275	0,794
	Не	51	63,75	14	70		
Ранија дијагноза холелитијазе	Не	52	65	15	75	0,646	0,669
	Унутар годину дана	19	41,25	5	25		
	1-5 година	9	11,25	1	5		

Пирсонов тест показује да претходно сазнање о билијарној калкулози није статистици значајан фактор за предикцију потребе за извођењем ЕРЦП-а ($\chi^2=0,275$, $p=0,794$). Ранија појава сличних симптома такође није статистички значајан фактор за селекцију болесника којима треба радити ЕРЦП ($\chi^2=0,646$, $p=0,669$).

Графикон 7а. Приказ раније појаве симпрома у групи И



Графикон 76. Приказ раније појаве симптома у групи К



4.2.2. Лабораторијски параметри при пријему у испитиваној и контролној групи

4.2.2.1. Стандардна анализа крвне слике

Табела 8. Анализа налаза крвне слике у групама И и К

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд.девијација	t	df	p
Ery	Без ЕРЦП	80	3,3	6,2	4,64	0,54	0,12	31,55	0,907
	ЕРЦП	20	3,93	5,85	4,65	0,49			
Le	Без ЕРЦП	80	3,23	21	10,75	3,67	2,57	27,85	0,016*
	ЕРЦП	20	5,62	23,4	13,26	3,96			
PLT	Без ЕРЦП	80	127	459	252,03	73,47	0,27	37,21	0,792
	ЕРЦП	20	172	256	256	56,01			
Hgb	Без ЕРЦП	80	83	183	142,26	15,45	-0,5	27,27	0,96
	ЕРЦП	20	112	182	142,05	17,1			

У Табели 8. збирно су приказани подаци о вредностима елемената крвне слике испитаника у обе групе. Статистички значајна разлика између две групе испитаника се уочава једино у броју леукоцита (Le) који је значајно већи у групи којој је рађен ЕРЦП (И). Просечна вредност леукоцита у групи К је 10,75, а у групи И 13,26 ($t=2,57$, $df=27,85$, $p=0,016$ ($p<0,05$)).

4.2.2.1. Ниво шећера у крви

Вредности нивоа шећера у крви (ШУК) приказани су у Табели 9. Испитаници у обе групе су имали хомогене вредности овог параметра и није уочена статистичка значајност у погледу специфичности за ЕРЦП ($t=0,54$, $df=26,57$, $p=0,595$ ($p>0,05$)).

Табела 9. Ниво шећера у крви при пријему

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	T	df	p
ШУК	Без ЕРЦП	80			7,98	2,61	0,54	26,57	0,595
	ЕРЦП	20			7,58	3,04			

4.2.2.2. Серумске амилазе

Амилазе у серуму за обе групе испитаника приликом пријема су приказане у Табели 10. Очекивано високе вредности евидентиране су у обе групе испитаника, али статистички значајна разлика у њиховим вредностима није уочена ($t=0,8$, $df=38,84$, $p=0,427$ ($p>0,05$)).

Табела 10. Вредности амилаза у серуму при пријему у групама И и К

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	t	df	p
Амилазе у серуму	Без ЕРЦП	80	320	2733	1284,46	697	0,8	38,84	0,427
	ЕРЦП	20	500	2000	1395,45	510,05			

4.2.2.3. Директни и укупни билирубин

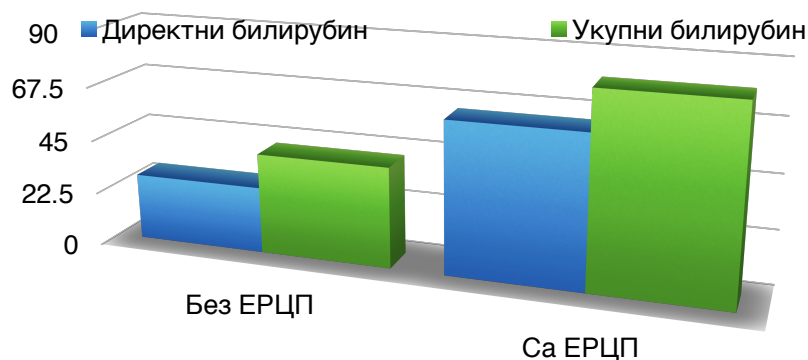
Вредности укупног и директног билирубина приликом пријема испитаника приказане су у Табели 11. Средња вредност директног билирубина у групи К је била мања и износила је 27,77 са стандардном девијацијом од 30,06, а у групи И 63,49 уз СД од 38,18, што указује да постоји статистички значајна разлика међу групама испитаника за ово обележје ($t=3,89$, $df=25,28$, $p=0,001$).

Табела 11. Билирубини у серуму при пријему у групама И и К

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	t	df	p
Билирубин директни	Bez ERCP	80	1,5	129	27,77	30,06	3,89	25,28	0,001*
	ERCP	20	2,2	158	63,49	38,18			
Билирубин укупни	Bez ERCP	80	6	160	42,04	35,79	3,99	27,55	<0.001*
	ERCP	20	6,6	154,8	80,37	39			

Аналогно директном и вредности укупног билирубина су уочљиво веће у групи И (са ЕРЦП-ом), тако да су средње вредности овог параметра у групи К 42,04 са СД 35,79, а у групи И 80,37. са СД 39. Статистички значајна разлика између две групе испитаника потврђена је t-тестом ($t=3,99$, $df=27,55$, $p<0,001$).

Табела 11, Однос укупног и директног билирубина при пријему по групама



4.2.3. Лабораторијски параметари 24 часа након пријема

4.2.3.1. Серумске амилазе након 24 часа

Приказ вредности амилаза у серуму првог дана хоспитализације анализираних 12 до 24 сата након пријема дат је у Табели 12. Средња вредност амилаза у контролној групи је 517,6, а у испитиваној 543,6. t-тестом је утврђено да нема статистички значајне разлике у висини амилаза код болесника којима је рађен ЕРЦП у односу на оне којима није ($t=0,22$, $df=32,73$, $p=0,83$ ($p>0,05$)).

Табела 12. Амилазе у серуму након 24 часа

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	T	df	p
Амилазе у серуму након 24 часа	Без ЕРЦП	80	45	2000	517,67	528,83	0,22	32,73	0,83
	ЕРЦП	20	40	2000	543,6	463,43			

4.2.3.2. Алкална фосфатаза и Гама глутирил транспептидаза (гама ГТ) након 24 часа

Вредности алкалне фосфатазе приказане су у Табели 13. Средња вредности овог параметра у групи К је 128,51, а у групи И знатно виша и износи 223,65. Статистички значајна разлика међу групама је утврђена кориштењем t-теста ($t=2,85$, $df=30,07$, $p=0,008$ ($p<0,05$)).

Табела 13. Вредности алкалне фосфатазе и гама ГТ у групама И и К

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	t	df	p
Алкална фосфатаза	Без ЕРЦП	80	22	741	128,51	137,63	2,85	30,07	0,008*
	ЕРЦП	20	44	449	223,65	132,68			

Табела 13. Вредности аклазне фосфатазе и гама ГТ у групама И и К

Гама ГТ	Без ЕРЦП	80	4,88	2446	321,31	394,87	2,054	38,06	0,047*
	ЕРЦП	20	62	1508	484,2	294,57			

У другом реду Табеле 13. приказане су вредности нивоа гама глутирил трансепидидазе (гама ГТ), чије средње вредности за групу И износе 321,31, а за групу К 469,2. Разлика међу групама је јасно уочљива, а t-тестом је израчунато да је ова разлика и статистички значајна ($t=2,054$, $df=38,06$, $p=0,047$ ($p<0,05$)).

4.2.3.3. Укупни и директни билирубин након 24 часа

Упоредне вредности билирубина у серуму приказане су у Табели 14. Директни билирубин има средњу вредност 16,6 у групи К, а 43,81 у групи И, што је скоро три пута више. t-тестом је показана статистички значајна разлика вредности директног билирубина између две групе испитаника ($t=3,03$, $df=22,87$, $p=0,006$ ($p<0,05$)).

Табела 14. Билирубини у серуму након 24 часа

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	t	df	p
Билирубин директни	Без ЕРСП	80	1	108,1	16,6	24,02	3,03	22,87	0,006*
	ЕРСП	20	4,7	117	43,81	38,27			
Букурубин укупни	Без ЕРСП	80	4,5	142,9	28,78	28,57	3,42	23,43	0,002*
	ЕРСП	20	11	141,9	63,16	42,65			

Укупни билирубин је у обе групе био нешто виших вредности, тако да је у групи К имао средњу вредност 28,78, а у групи И 63,16. Статистичка значајност разлике ових вредности потврђена је t-тестом ($t=3,42$, $df=23,43$, $p=0,002$ ($p<0,05$)).

Вредности директног и укупног билирубина статистички су значајно веће у групи испитаника којима је рађен ЕРЦП са ЕПТ.

4.2.3.4. Аланин аминотрансфераза (АЛТ) и аспарат аминотрансфераза (АСТ) након 24 часа

У оквиру стандардног хепатограма, анализирани су и вредности аланин аминотрансферазе (АЛТ) и аспарат (АСТ) аминотрансферазе, које се збирно називају трансминазе. Подаци за ове параметре су приказани у Табели 15.

Табела 15. Вредности трансминаза у групама И и К, 24 часа након пријема

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	t	df	p
АЛТ	Bez ERCP	80	13	811	220,64	173,81	0,87	30,13	0,393
	ERCP	20	40	443	223,2	105,87			
АСТ	Bez ERCP	80	16	473	124,95	100,74	0,08	47,99	0,934
	ERCP	20	13	389	146,1	96,91			

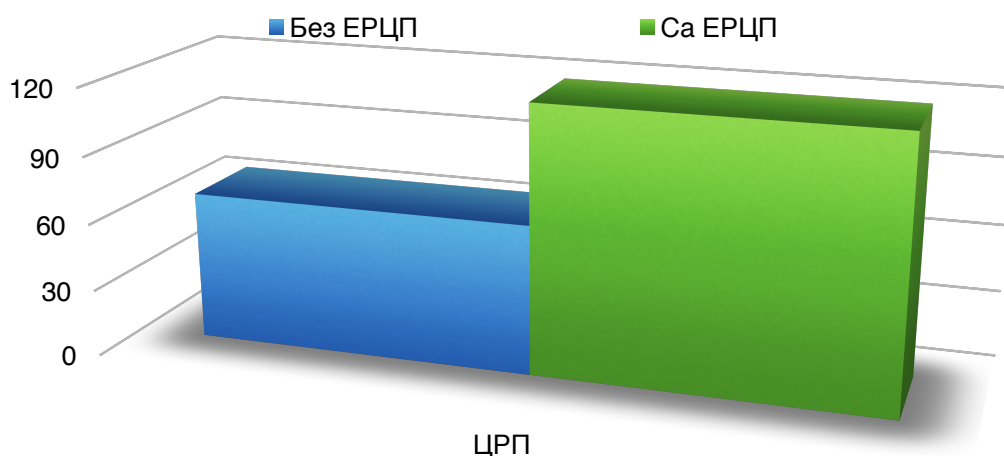
Анализом вредности ових параметара у испитиваној и контролној групи, није пронађена статистичка значајност ни за АЛТ ($t=0,87$, $df=30,13$, $p=0,393$ ($p>0,05$)), ни за АСТ ($t=0,08$, $df=47,99$, $p=0,934$ ($p>0,05$)).

4.2.3.5. Це реактивни протеин (ЦРП) након 24 часа

Упоредне вредности Це реактивног протеина узетог 12 до 24 сата након пријема, налазе се за обе групе испитаника у Табели 16.

Уочљива разлика испитиване и контролне групе потврђена је t-тестом, којим је доказана гранично статистички значајно виша вредност овог параметра у групи испитаника којима је рађен ЕРЦП (група И). Средња вредност у групи К је 66,62, а у групи И 119,11 ($t=1,99$, $df=21,68$, $p=0,05$).

Графикон 16. Однос вредности ЦРП по групама



Табела 16. Вредности ЦРП-а 24 часа по пријему

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	T	df	p
ЦРП	Bez ERCP	80	3	321	66,62	59,87	1,99	21,68	0,05
	ERCP	20	14,1	472	119,11	114,16			

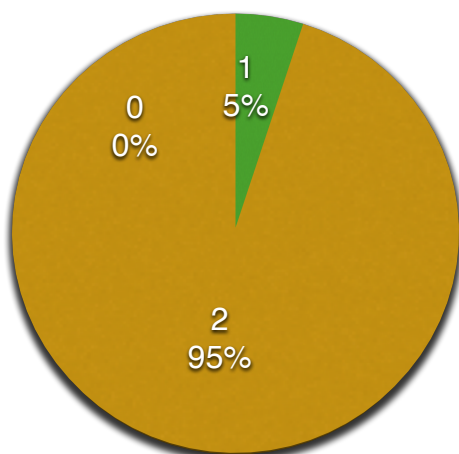
4.2.3.6. Глазгов нумерички скор

У табели 17. и Графикону 17. приказане су вредности Глазгов скорa , и то 95% у испитиваној и 71,25% у контролној групи. Ни један испитаник није имао скор 0. Сви испитаници су по овом скоринг систему имали предикцију развоја клиничке слике умерене (благе) форме акутног панкреатитиса билијарне етиологије.

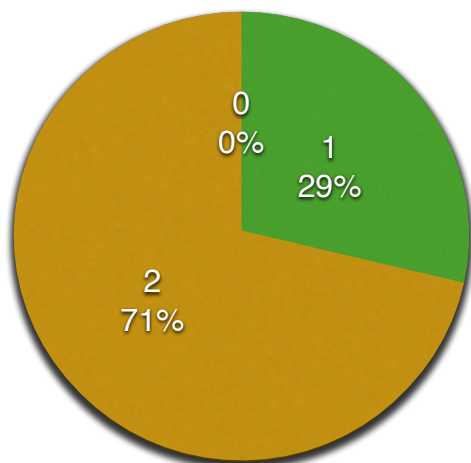
Табела 17. Глазговски скор за предикцију тока акутног панкреатитиса

Параметар		N	%	Без ЕРЦП	%	Са ЕРЦП	%
Глазгов скор за предикцију тока акутног панкреатитиса	0	0	0	0	0	0	0
	1	24	24	23	28,75	1	5
	2	76	76	57	71,25	19	95

Графикон 17а. Глазгов скор у групи И



Графикон 17б. Глазгов скор у групи К



4.2.4. Ултразвучни налаз у испитиваној и контролној групи

4.2.4.1. Дебљина зида жучне кесе

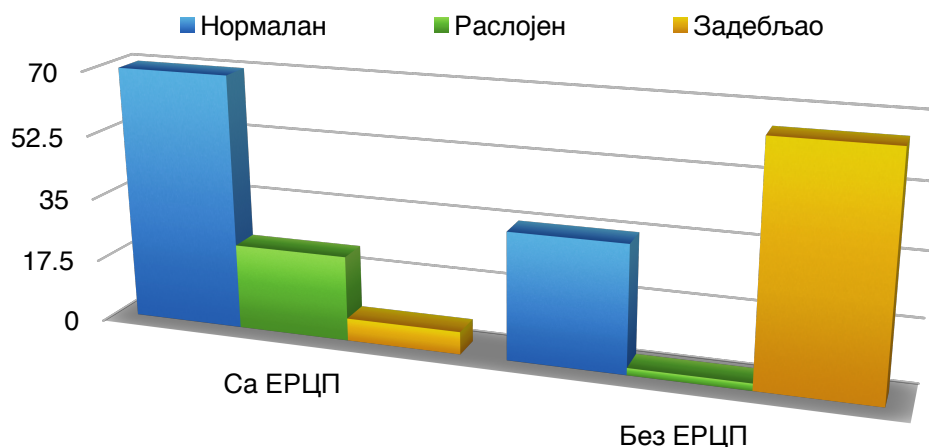
Табела 18. Анализа дебљине зида жучне кесе по ултразвучном налазу

Параметар		Без ЕРЦП		Са ЕРЦП		χ^2	p
		N	%	N	%		
Дебљина зида жучне кесе	Нормалан	56	70	7	35	8,461	0,013
	Раслојен	19	23,75	2	10		
	Задебљао	5	6,25	11	65		

Подаци о ултразвучној процени дебљине зида жучне кесе приказани су у Табели 18. и Графикону 18. Уочава да је у групи К зид жучне кесе најчешће изгледао нормалан, а у групи И задебљао. Пирсоновим χ^2 тестом установљено је да постоји статистички значајна разлика овог параметра између група испитаника. ($\chi^2=8,461$, $p=0,013(p<0,05)$).

4.2.4.2. Садржај жучне кесе

Табела 18. Приказ ултразвучне процене зида жучне кесе по групама



Ултразвучни опис садржаја жучне кесе приказан је у Табели 19. Солитарни калкулуси виђени су код 12 испитаника (15%) у групи К и 2 испитаника (10%) у групи И. Поређење је урађено помоћу χ^2 теста, којим није установљено постојање статистички значајне разлике у ултразвучном тумачењу калкулусног садржаја жучне кесе као предиктору потребе за ЕРЦП процедуром. ($\chi^2=0,332$, $p=0,730$ ($p>0,05$)).

Табела 19. Садржај жучне кесе по ултразвучном налазу

Симптом		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Садржај жучне кесе	Солитарни калкулус	12	15	2	10	0,332	0,730
	Мултипла калкулоза	68	85	18	90		

Графикон 19а. Садржај жучне кесе по ултразвуку у групи И



Графикон 19б. Садржај жучне кесе по ултразвуку у групи К



4.2.4.3. Течност у ложи холецисте и плеурална ефузија

У Табели 20. приказани су ултразвучни налази присуства течности у ложи холецисте и плеуралног излива.

Табела 20. Течност у ложи и плеурална ефузија по ултразвучном налазу

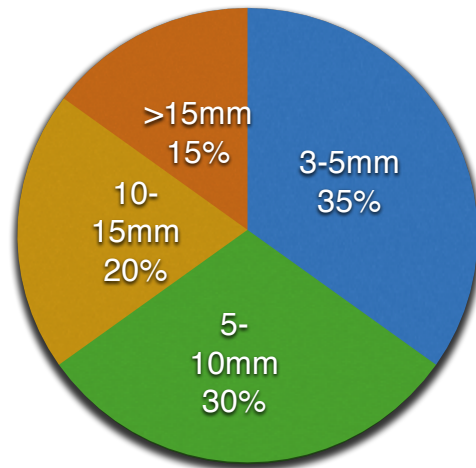
Симптом		Без ЕРЦП (К)		Са ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Течност у ложи	Да	6	7,5	5	25	5,065	0,04
	Не	74	92,5	15	75		
Ефузија плеуре	Да	3	3,75	6	30	0,773	0,99
	Не	77	96,25	14	70		

Течност у ложи чешће је уочена код пацијената у групи И (25% наспрам 7,5%). Пирсоновим χ^2 тестом показано је да постоји статистички значајна разлика за уочавање течности у ложи између две групе испитаника ($\chi^2=5,065$, $p=0,04$). Нема статистички значајне разлике по групама за ефузију плеуре.

4.2.4.4. Жучни водови

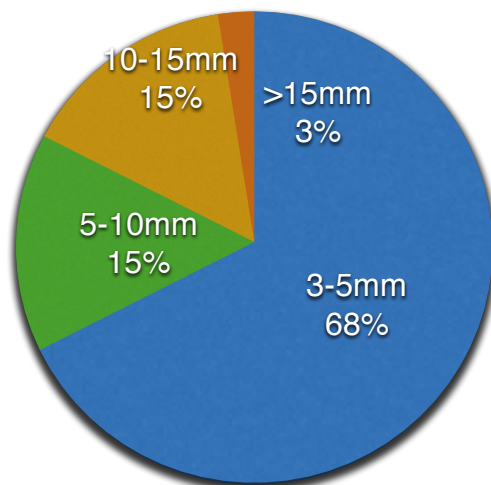
Ултразвучно измерене вредности ширине жучних водова приказане су у Табели 21. и Графиконима 21а. и 21б.

Табела 21а. Приказ ширине жучних водова мерених ултразвуком у групи И



У групи И је уочљиво већи проценат испитаника са проширеним жучним водовима. Пирсоновим χ^2 тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика између група за ово обележје ($\chi^2=10,02$, $p=0,018$ ($p<0,05$))

Табела 21а. Приказ ширине жучних водова мерених ултразвуком у групи К



Табела 21. Ширина жучних водова мерена ултразвуком

		Bez ERCP (K)		ERCP (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Ширина жучних водова мерена ултразвуком	3-5mm	54	67,5	7	35	10,02	0,018
	5-10mm	12	15	6	30		
	10-15mm	12	15	4	20		
	>15mm	2	2,5	3	15		

4.2.4.5. Панкреас и јетра

Подаци о ултразвучном изгледу панкреаса и јетре приказани су у Табели 22. Панкреас није приказан у 27,5% групе К и у 25% групе И, нормалан је код 44% групе К и 70% групе И, а увећан у 17,5% прве и 5% друге групе. Ови подаци су веома слични и нема статистички значајне разлике међу њима, што је и потврђено Пирсоновим χ^2 тестом ($\chi^2=2,324$, $p=0,313$ ($p>0,05$)).

Слична ситуација је и у погледу изгледа јетре, где је она нормална у 77,5% групе К и 95% групе И. Статистички значајне разлике рачунате Пирсоновим χ^2 тестом међу групама нема ($\chi^2=3,184$, $p=0,110$ ($p>0,05$)).

Табела 22. Ултразвучни приказ панкреаса и јетре

Орган		Bez ERCP		ERCP		χ^2	p
		N	%	N	%		
Панкреас	Не приказује се	22	27,5	5	25	2,324	0,313
	Нормалан	44	55	14	70		
	Увећан	14	17,5	1	5		
Јетра	Нормална	62	77,5	19	95	3,184	0,110
	Увећана	18	22,5	1	5		

4.2.5. Физикални налаз у испитиваној и контролној групи

4.2.5.1. Анталгичан положај и знаци дехидратације

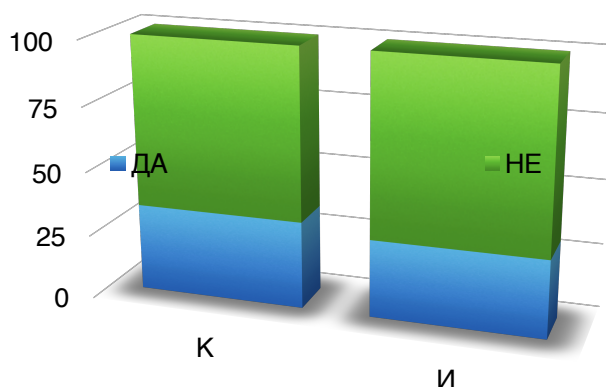
Анталгичан положај због бола у трбуху је заузимало 27 испитаника у контролној (33,75%) и 6 испитаника у испитиваној групи (30%), што је скоро једнак проценат, тако да Пирсоновим χ^2 тестом није доказана статистички значајна разлика у групама за ово обележје, што је приказано у Табели 23. и Графикону 23а. ($\chi^2=0,102$, $p=0,958$ ($p>0,05$)).

Табела 23. Физикални преглед у групама И и К при пријему

Симптом		Без ЕРЦП (И)		Са ЕРЦП (К)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Анталгичан положај	Да	27	33,75	6	30	0,102	0,958
	Не	53	66,25	14	70		
Дехидратација	Да	55	68,75	11	55	1,348	0,294
	Не	25	31,25	9	45		

Подаци о дехидратацији такође су приказани у Табели 23. У групи К било је 55 дехидрираних болесника (68,75%), а у групи И 11 (55%). Пирсоновим χ^2 тестом је показано да нема статистички значајне разлике међу групама у погледу дехидратације ($\chi^2=1,348$, $p=0,294$ ($p>0,05$)).

Графикон 23а. Анталгичан положај по групама



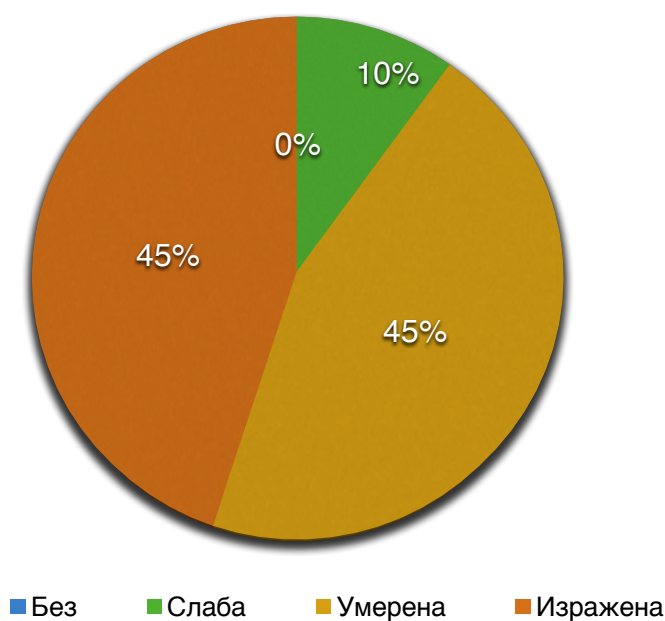
4.2.5.2. Палпаторна болност трбуха

Подаци добијени за присуство палпаторне болности при прегледу трбуха приказани су упоредо за обе групе у Табели 24. и Графикону 24. Уочава се да су испитаници у обе групе имали сличну манифестацију бола при прегледу, те је Пирсоновим χ^2 тестом утврђено да нема статистички значајне разлике по групама за ово обележје ($\chi^2=0,325$, $p=0,955$ ($p>0,05$)).

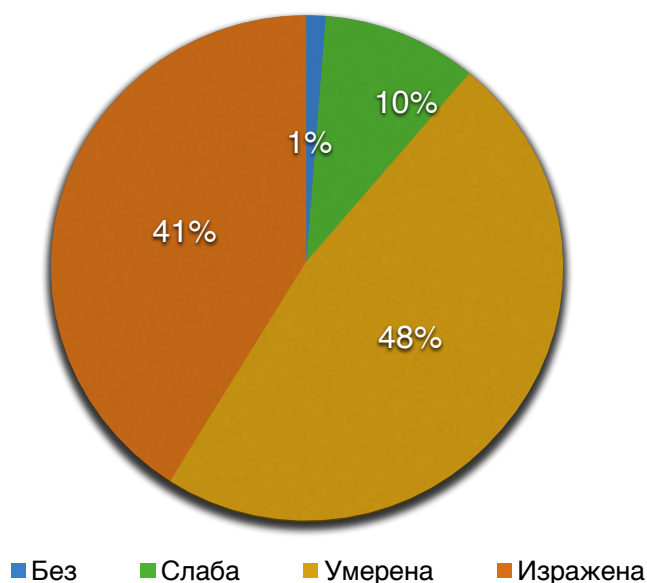
Табела 24. Палпаторна болности трбуха у групама И и К

		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Палпаторна болност трбуха	Без бола	1	1,25	0	0	0,325	0,955
	Слаба	8	10	2	10		
	Умерена	38	47,5	9	45		
	Изражена	33	41,25	9	45		

Графикон 23а. Палпаторна болност у групи И



Графикон 23б. Палпаторна болност у групи К



4.2.5.3. Иктерус

Подаци о жутој пребојености коже и склера при прегледу (иктерус) приказани су у Табели 25. и Графиконима 25а. и 25б. Уочава се да је у Групи К (без ЕРЦП-а) 21 болесник (26,25%) имао иктерус при пријему, а у групи И (са ЕРЦП-ом) смо имали 12 иктеричних болесника (60%). Поређењем ових података Пирсоновим χ^2 тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика међу групама за појаву иктеруса ($\chi^2=8,243$, $p=0,007$ ($p<0,05$)).

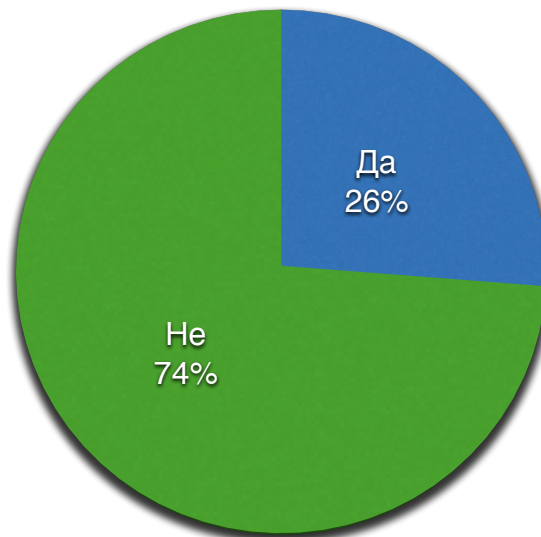
Табела 25. Анализа објективног налаза иктеруса у групама И и К

		Без ЕРЦП		ЕРЦП		χ^2	p
		N	%	N	%		
Иктерус	Да	21	26,25	12	60	8,243	0,007*
	Не	59	73,75	8	40		

Графикон 25а. Иктерус у групи И



Графикон 25б. Иктерус у групи К



4.2.6. Интраоперативни налаз у испитиваној и контролној групи

4.2.6.1. Величина жучне кесе

Табела 26. Интраоперативна процена величине жучне кесе

		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Величина жучне кесе	Нормална	17	21,25	4	20	4,214	0,122
	Контрахована	1	1,25	2	10		
	Дистендирана	62	77,5	14	70		

Подаци о интраоперативној процени величине жучне кесе дати су у Табели 26. Пирсоновим χ^2 тестом утврђено је да у погледу интраоперативно процењене величине жучне кесе нема статистички значајне разлике по групама испитаника ($\chi^2=4,214$, $p=0,122$ ($p>0,05$)).

4.2.6.2. Зид жучне кесе

Зид жучне кесе је интраоперативно описиван као нормалан, едематозан, флегмонозан и гангренозан. Подаци за ово обележје по групама приказани су у Табели 27. и Графикону 27а. и 27б. Статистичка значајност у разлици овог обележја није уочена кориштењем χ^2 теста, иако се графичким приказом може уочити да постоји већи број флегмона у групи И. ($\chi^2=7,635$, $p=0,054$ ($p>0,05$)).

Табела 27. Интраоперативна процена зида жучне кесе

		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Зид жучне кесе	Нормалан	21	26,25	2	10	7,635	0,054
	Едематозан	30	37,5	5	25		
	Флегмонозан	26	32,5	13	65		
	Гангренозан	3	3,75	0	0		

Графикон 27а. Зид жучне кесе у групи И



Графикон 27б. Зид жучне кесе у групи К



4.2.6.3. Течност у ложи

Подаци о постојању и врсти течности у ложи жучне кесе приказани су у Табели 28. Анализом добијених резултата уочава се да су резултати подједнаки у обе групе, те је Пирсоновим тестом показано да нема статистички значајне разлике по групама за ово обележје ($\chi^2=0,565$, $p=0,904$ ($p>0,05$))

Табела 28. Интраоперативни налаз течности у ложи холецисте

		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Присуство течности у ложи холецисте	Не	49	61,25	12	60	0,565	0,904
	Бистра	29	36,25	8	40		
	Замућена	1	1,25	0	0		
	Жуч	1	1,25	0	0		

4.2.6.4. Калкулуси у жучној кеси

Подаци о интраоперативном изгледу калкулуса у жучној кеси приказани су у Табели 29., Графикону 29а. и 29б. У обе групе доминирају мултипли калкулуси (55% у групи И и 65% у групи К), затим микролити, солитарни калкулус и муљ. Пирсоновим тестом закључено је да нема статистички значајне разлике по групама у погледу броја и величине калкулуса у жучној кеси ($\chi^2=1,858$, $p=0,603$ ($p>0,05$)).

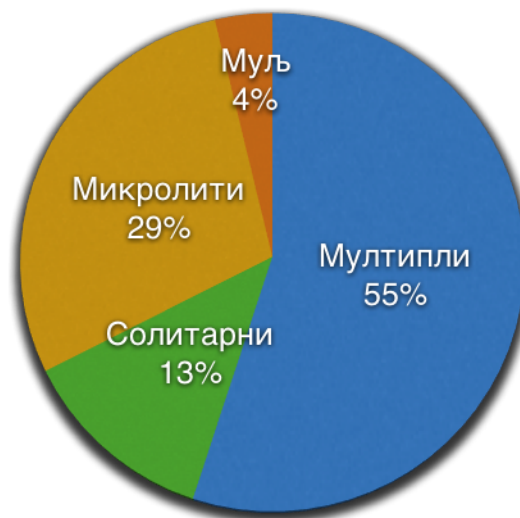
Табела 29. Интраоперативни изглед калкулуса у жучној кеси

		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Калкулуси у жучној кеси	Мултипли	44	55	13	65	1,858	0,603
	Солитарни	10	12,5	1	5		
	Микролити	23	28,75	6	30		
	Муљ	3	3,75	0	0		

Графикон 29а. Врста калкулуса у групи И



Графикон 29б. Врста калкулуса у групи К



4.2.6.5. Инклавација калкулуса у врату

Инклавација калкулуса у врату се подједнако често налазила у обе групе испитаника. У групи без ЕРЦП-а 71 болесник није имао инклавирани калкулус у врату жучне кесе (88,75%), а у групи којој је рађен ЕРЦП је било 19 оваквих болесника (95%). Пирсонов тест нам потврђује да нема статистички значајне

разлике по групама везано за инклаваацију камена у врату жучне кесе ($\chi^2=0,694$, $p=0,682$ ($p>0,05$)).

Табела 30. Интраоперативни налаз инклаваације калкулуса у врату жучне кесе

		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Инклаваација у врату	Не	71	88,75	19	95	0,694	0,682
	Да	9	11,25	1	5		

4.2.6.6. Садржај жучне кесе

Изглед жучи у жучној кеси је процењиван интраоперативно и добијени подаци су приказани у Табели 31. и Графикону 31. Бистра жуч је у обе групе била најчешћи налаз, уз мале проценте замућења и хидропса. Није пронађена статистички значајна разлика између испитиване и контролне групе у анализи изгледа жучи у жучној кеси ($\chi^2=12,804$, $p=0,015$ ($p<0,05$)).

Табела 31. Интраоперативна процена изгледа жучи у жучној кеси

		Без ЕРЦП (К)		ЕРЦП (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Изглед жучи	Бистра	69	86,25	16	80	12,804	0,015
	Замућена	9	11,25	1	5		
	Хидропс	0	0	3	15		
	Емпијем	2	2,5	0	0		

4.2.6.7. Промер цистичног дуктуса и начин његовог затварања

Промер дуктус цистикуса мерен је у милиметрима и добијени подаци су приказани у Табели 32. Уочавамо да су добијене вредности униформне у обе групе, што је потврђено употребом t-теста, који је показао да нема статистички значајне разлике у промеру цистичног дуктуса у групама К и И ($t=1,09$, $df=28,82$, $p=0,314$ ($p>0,05$)).

Табела 32. Анализа промера цистичног дуктуса

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	t	df	p
Промер цистикуса	Без ЕРЦП	80	1	10	2,75	1,35	1,09	28,82	0,314
	ЕРЦП	20	2	6	3,1	1,37			

Подаци о начину затварања дуктус цистикуса приказани су у Табели 33. Дуктус цистикус се затвара клипсевима или лигатуром у зависности од свог промера. Аналогно подацима о промеру цистикуса, обе групе испитаника су хомологне и по начину затварања цистикуса, па је клипсом затворено 62 цистикуса у групи К (77,5%) и 16 у групи И (80%). Статистичка значајност је мерена Пирсоновим χ^2 тестом и није уочена значајна разлика за ово обележје по групама ($\chi^2=0,058$, $p=0,809(p>0,05)$).

Табела 33. Начин затварања цистичног дуктуса

		Bez ERCP (K)		ERCP (И)		χ^2	p
		N	%	N	%		
Затварање цистикуса	Клипс	62	77,5	16	80	0,058	0,809
	Лигатура	18	22,5	4	20		

4.2.7. Временски интервал од пријема до операције и од операције и отпуста и дужина хоспитализације

4.2.7.1. Интервал од пријема до операције и од операције до отпуста

У Табели 34. приказани су подаци о временском интервалу који је прошао између пријема и оперативног захвата израженом у сатима. Просечно време до операције у групи К је износило 58,33 сата, а у групи И 130,65 сати. Ова разлика је статистички значајна и то је потврђено t-тестом ($t=3,81$, $df=19,59$, $p=0,001$).

Табела 34. Време од пријема до операције и од операције до отпуста

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	t	df	p
Време од пријема до операције	Без ЕРЦП	80	23	96	58,33	20,9	3,81	19,59	0,001*
	ЕРЦП	20	42	370	130,65	84,28			
Време од операције до отпуста	Без ЕРЦП	80	14	218	48,45	43,36	0,58	27,7	0,564
	ЕРЦП	20	14	290	55,2	46,87			

Вредности интервала између операције и пријема су презентоване у доњем реду Табеле 34., где уочавамо да је време од операције до отпуста уједначено у обе групе, те помоћу t-теста закључујемо да нема статистички значајне разлике по групама за ово обележје ($t=0,58$, $df=27,7$, $p=0,564$ ($p>0,05$)).

4.2.7.2. Дужина хоспитализације

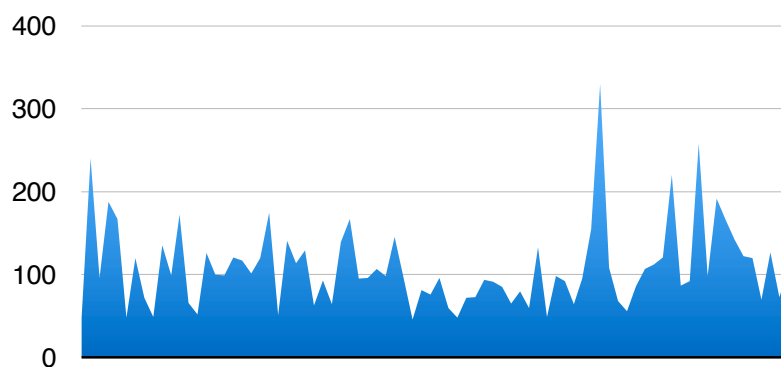
Табела 35. Дужина хоспитализације у групама И и К

	Група	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	t	df	p
Дужина хоспитализације	Без ЕРЦП	80	49	330	108,3	51,17	3,49	21,61	0,002*
	ЕРЦП	20	89	414	187,7	98,59			

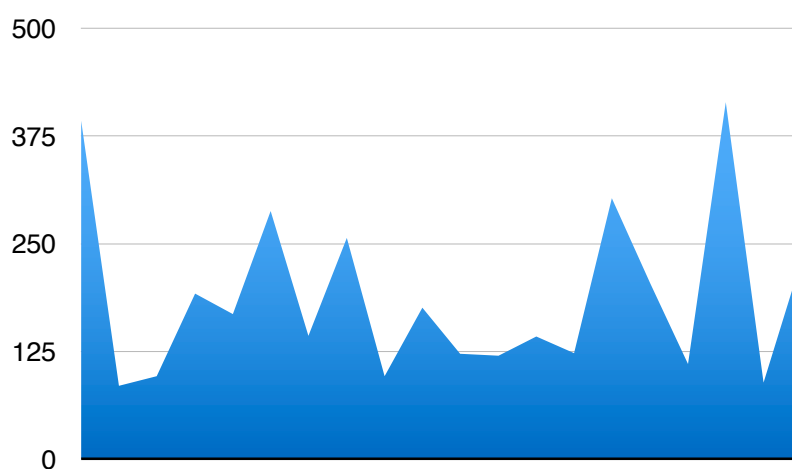
У Табели 35. и Графиконима 35а. и 35б. су приказани подаци о укупној дужини хоспитализације испитаника обе групе. Просечна дужина времена

хоспитализације у групи К трајала је 108,7 сати са СД 51,17, а у групи И је била знатно дужа и трајала је у просеку 187,7 са СД 98,59. Добијени подаци анализирани су т-тестом и доказана је статистички значајна разлика у дужини хоспитализације између испитиване и контролне групе ($t=3,49$, $df=21,61$, $p=0,002$ ($p<0,05$)).

Графикон 35а. Дужина хоспитализације групе И



Графикон 25б. Дужина хоспитализације групе К



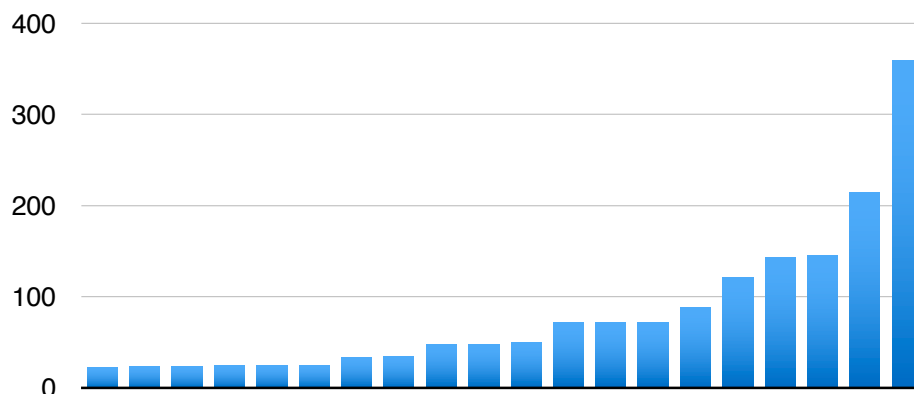
4.2.7.3. Временски интервал између операције и ЕРЦП-а

У Табели 36. приказано је просечно време интервала између ЕРЦП процедуре и лапароскопске холецистектомије које износи 82,6 сати. Међутим, код 70% болесника овај интервал је био краћи од 72 сата, што се види на Графикону 36.

Табела 36. Приказ временског интервала између ЕРЦП-а и операције

	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација
Време у сатима	23	359	82,6	83,32

Графикон 36. Интервали између ЕРЦП и операције у сатима



4.3. Корелација вредности лабораторијских параметара при пријему и након 24 часа хоспитализације

У овом делу обраде података анализирана је разлика у тренду вредности леукоцита, укупних и директних билирубина и амилаза при пријему и након 24 часа хоспитализације код испитиване и контролне групе.

4.3.1. Леукоцити (Le)

У Табели 37. Приказан је тренд вредности леукоцита при пријему и након 24 часа хоспитализације. Пирсоновим тестом корелације уочава се да у обе групе болесника постоји статистички значајан пад вредности леукоцита након ординирања иницијалне терапије, тако да се однос броја леукоцита при пријему и након 24 часа хоспитализације не може посматрати као сигнификантан чиниоц у детерминисању разлика испитиване и контролне групе.

Табела 37. Однос нивоа леукоцита на пријему и након 24 часа

Група	N		Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	r	p
Без ЕРЦП (К)	80	Le пријем	3,23	21	10,75	3,67	0,49	<0.001*
	80	Le 24h	3,78	24,2	9,27	3,62		
ЕРЦП (И)	20	Le пријем	5,62	23,4	13,26	5,62	0.67	<0.001*
	20	Le 24h	4,41	17,7	9,61	3,45		

4.3.2. Билирубин укупни и директни

У Табели 38. и Табели 39. приказана је динамика кретања вредности укупног и директног билирубина у серуму испитаника обе групе. Као и код вредности леукоцита, у обе групе испитаника Пирсоновим тестом корелације је верификован статистички значајан пад вредности билирубинемije након ординирања иницијалне терапије, тако да овај тренд пада билирубина не може бити сигнификантан показатељ холедохолитијазе.

Табела 38. Однос вредности укупног билирубина на пријему и након 24 сата

Група	N		Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	r	p
Без ЕРЦП	80	Билирубин пријем	6	160	42,04	30,06	0,63	0,001*
	80	Билирубин 24h	4,5	142,9	28,78	28,57		
ЕРЦП	20	Билирубин пријем	6,6	154,8	80,37	39	0,57	0,008*
	20	Билирубин 24h	11	141,9	63,16	42,65		

Табела 39. Однос вредности директног билирубина на пријему и након 24 сата

Група	N		Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација	r	p
Без ЕРЦП	80	Билирубин пријем	4,5	142,9	28,78	30,06	0,62	0,001*
	80	Билирубин 24h	1	108,1	16,6	24,02		
ЕРЦП	20	Билирубин пријем	2,2	158	63,49	38,18	0,57	0,008 *
	20	Билирубин 24h	4,7	117	43,81	38,27		

4.3.3. Амилазе

Вредности серумских амилаза при пријему и након 24 часа у обе групе испитаника приказане су у Табели 40. Пирсоновим тестом корелације установљено је да у обе групе испитаника постоји пад амилаземије, али је он статистички значајан само у контролној групи, док у испитиваној групи болесника којима је рађен и ЕРЦП пад амилаземије статистички није значајан. Обзиром да су серумске амилазе само рани индикатор акутног панкреатитиса, те да њихова висока вредност није у корелација са тежином обољења, сматрамо да ова разлика у статистичкој значајности није релевантна у детерминисању холедохолитијазе, због чега ово обележје неће бити укључено у математички предиктивни модел.

Табела 40. Однос вредности серумских амилаза по пријему и након 24 сата

Група			Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација		р
Без ЕРЦП	80	Амилазе пријем	32	2733	1284,46	697	0,5	<0.001*
	80	Амилазе 24h	45	2000	517,67	528,83		
ЕРЦП	20	Амилазе пријем	500	2000	1395,45	510,05	0.37	0.112
	20	Амилазе 24h	40	2000	543,6	463,43		

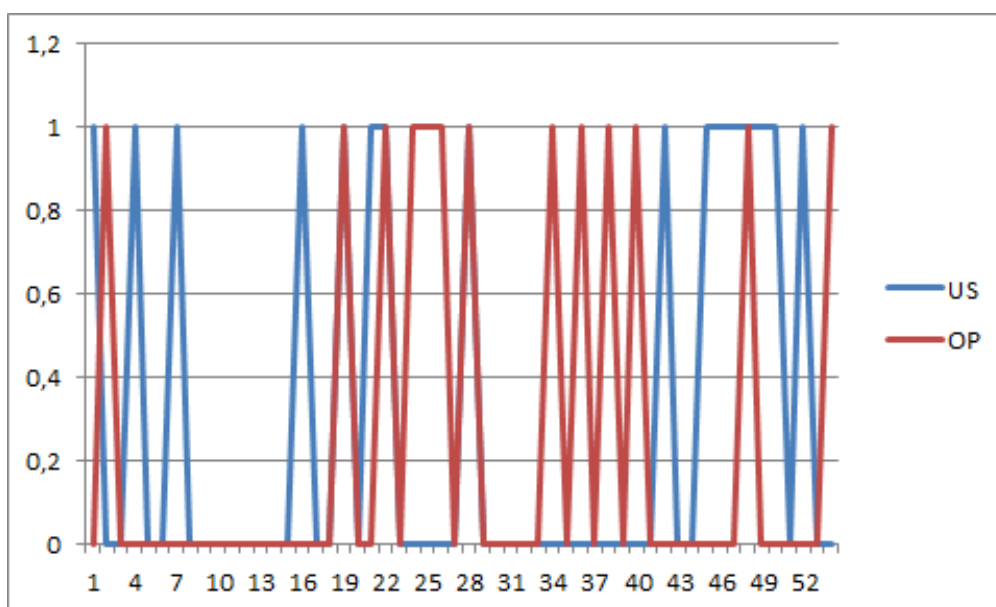
4.4. Корелација ултразвучног налаза са интраоперативном холангиографијом

У табели 41. приказана је корелација налаза ултразвучно процењеног промера жучних водова са налазом интраоперативне холангиографије у контролној групи. Пирсоновим тестом корелације није утврђена статистички значајна повезаност ових обележја ($r=0,1$, $p=0,92$ ($p>0,05$)). Ово се боље види на Графикону 40., где је вредност 0 нормалан, а 1 проширен. Црвеном линијом приказана је интраоперативна, а плавом ултразвучна процена ширине жучних водова. Јасно се види да се црвена и плава линија не поклапају, што графички илуструје Пирсоновим тестом корелације потврђен недостатак статистичке значајности.

Табела 41. Корелација ултразвучног и интраоперативног промера жучних водова

Без ЕРЦП (К)				
		N	r	p
Промер жучних водова ултразвуком	Нормални	69	0,1	0,92
	Проширени	31		
Промер жучних водова интраоперативно	Нормални	41		
	Проширени	13		

Графикон 41. Корелација промера жучних водова ултразвуком и интраоперативном холангиографијом



4.5. Анализа параметара ЕРЦП-а

4.5.1. Дужина трајања ЕРЦП са ЕПТ

Табела 42. Анализа дужине трајања ЕРЦП са ЕПТ

	N	Мин.	Макс.	Средња вредност	Стд. девијација
Дужина трајања ЕРЦП са ЕПТ	20	20	60	32	9,92

Табела 42. приказује анализу дужине трајања ЕРЦП са ЕПТ. Ова процедура рађена је у интервалу од 20 до 60 минута, са просечним временом трајања од 32 минута.

4.5.2. Канулација, папилотомија и стентовање холедохуса

У Табели 43. налазе се подаци о начину канулације Ватерове папиле, папилотомији и стентовању холедохуса при ЕРЦП са ЕПТ. Код 14 болесника канулација је била лака, што је 70%, а папилотомија је урађена код свих испитаника. Постављен је само један билијарни стент.

Табела 43. Приказ процедура приликом ЕРЦП са ЕПТ

		N	%
Канулација	Лака	14	70
	Отежана	6	30
Папилотомија	Да	20	100
	Не	0	0
Стентовање холедохуса	Да	1	5
	Не	19	95

4.5.3. Холедохолитијаза и екстракција калкулуса

У табели 44. приказани су подаци о врсти и начину екстракције калкулуса из жучних водова приликом извођења ЕРЦП са ЕПТ. Петнаест (75%) болесника је имало мултиплу калкулозу, а чешћи начин екстракције калкулуса био је коришћењем балона (65%) у односу на дормију, која је коришћена код 7 болесника (35%).

Табела 44. Врста калкулуса у холедохусу и начин екстракције при ЕРЦП са ЕПТ

		N	%
Холедохолитијаза	Солитарна	5	25
	Мултипла	15	75
Екстракција калкулуса	Не	0	0
	Балон	13	65
	Дормија	7	35

4.6. Корелације статистички значајних предиктора холедохолитијазе

У овом делу статистички је обрађена међусобна повезаност статистички значајних лабораторијских параметара холедохолитијазе. За утврђивање повезаности коришћен је Спирманов тест корелација, а статистичка значајност је изражена на две децимале. Процент тачности изражен је моделом логистичке регресије.

4.6.1. Корелације за статистички значајне биохемијске параметре предикције холедохолитијазе

У Табели 45. приказане су међусобне повезаности релевантних статистички значајних параметара холедохолитијазе. Уочавамо да нивои алкалне фосфатазе, директног и индиректног билирубина и гама глутирил транспептидазе (гама ГТ) међусобно статистички значајно корелирају, а да вредности Це реактивног протеина показују корелацију са осталим параметрима, али ова повезаност није статистички значајна.

Табела 45. Корелације статистички значајних биохемијских параметара холедохолитијазе

Spearman's rho		ЕРЦП	ЦРП	Алкална фосфатаза	Директни билирубин	Индиректни билирубин	Гама ГТ
ЕРЦП	Коефицијент корелације	1,000	,206*	,371**	,409**	,390**	,347**
	Значајност	.	0,040	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	100	100	100	100	100	100
ЦРП	Коефицијент корелације	,206*	1,000	0,112	0,180	0,139	0,040
	Значајност	0,040	.	0,267	0,074	0,166	0,692
	N	100	100	100	100	100	100
Алкална фосфатаза	Коефицијент корелације	,371**	0,112	1,000	,699**	,724**	,666**
	Значајност	0,000	0,267	.	0,000	0,000	0,000
	N	100	100	100	100	100	100
Директни билирубин	Коефицијент корелације	,409**	0,180	,699**	1,000	,908**	,635**
	Значајност)	0,000	0,074	0,000	.	0,000	0,000
	N	100	100	100	100	100	100
Укупни билирубин	Коефицијент корелације	,390**	0,139	,724**	,908**	1,000	,578**
	Значајност	0,000	0,166	0,000	0,000	.	0,000
	N	100	100	100	100	100	100
Гама ГТ	Коефицијент корелације	,347**	0,040	,666**	,635**	,578**	1,000
	Значајност	0,000	0,692	0,000	0,000	0,000	.
	N	100	100	100	100	100	100
*. Корелација је значајна испод вредности 0.05 (2-tailed).							
**. Корелација је значајна испод вредности 0.01 (2-tailed).							

4.6.2. Модел логистичке регресије за ЦРП, Алкалну фосфатазу, Директни и Укупни билирубин и ГамаГТ

Табела 46. Модел логистичке регресије за лабораторијске параметре

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Odds ratio
ЦРП	,007	,003	4,472	1	,034	1,007
Алкална фосфатаза	,000	,003	,000	1	,999	1,000
Директни билирубин	-,017	,026	,399	1	,528	,984
Индиректни билирубин	,036	,022	2,591	1	,107	1,036
Гама ГТ	,001	,001	,513	1	,474	1,001
Константа	-3,330	,670	24,720	1	,000	,036

Вредности параметара образују једначину модела на следећи начин:

$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5$$

где су:

b_0 константа

b_1, \dots, b_5 , регресиони коефицијенти.

p – вероватноћа за појаву ЕРЦП

x_1 – ЦРП, x_2 – алкална фосфатаза, x_3 – директни билирубин, x_4 – укупни билирубин, x_5 – гама ГТ

$$\text{odds ratio(OR)} = \left(\frac{p}{1-p} \right)$$

Што се тиче тмачења односа шанси (odds ratio(OR)), он ишчитан из Табеле 46. заправо значи да, уколико се рецимо вредност гама ГТ повећа за једну јединицу, тада се и вероватноћа да ће бити потребан ЕРЦП повећава 1,001 пута.

4.6.2.1. Тестирање модела: Хосмер Лемешов тест (Hosmer-Lemeshow)

Табела 47. Тестирање модела Хосмер Лемешовим тестом

	Chi-square	Df	Sig.
1	9,018	8	0,341

Из табеле 47 видимо да р вредност износи 0,341, тако да можемо да закључимо да модел добро описује податке, односно да се посматране и очекиване фреквенције не разликују значајно. Исто се може видети и из Табеле 48.

Табела 48. Табела контингенције за Хосмер Лемешов тест

		Без ЕРЦП (К)		Са ЕРЦП (И)		Укупно
		Посматрани	Очекивани	Посматрани	Очекивани	
	1	10	9,473	0	,527	10
	2	9	9,349	1	,651	10
	3	10	9,258	0	,742	10
	4	9	9,148	1	,852	10
	5	9	8,944	1	1,056	10
	6	6	8,689	4	1,311	10
	7	9	8,196	1	1,804	10
	8	8	7,511	2	2,489	10
	9	7	5,988	3	4,012	10
	10	3	3,443	7	6,557	10

Један од начина за сажимање резултата логистичког регресионог модела је помоћу табеле класификације, која је резултат укрштања резултујуће променљиве са дихотомном променљивом чије су вредности изведене из оцењених логистичких вероватноћа.

У Табели 49. приказани су стварни и предвиђени исход који резултује ЕРЦП-ом (на основу вероватноћа), као резултати логистичке регресије лабораторијских параметара који су статистички значајни предиктори холедохолитијазе. Установљено је да је проценат тачности за контролну групу, тј. за групу без ЕРЦП-а 97,5%, а за испитивану групу, тј. групу са ЕРЦП-ом 35%.

Укупни проценат тачности износи 85%. Овај резултат имплицира да су ова обележја погодна за конструкцију математичког предиктивног модела за предикцију холедохолитијазе.

Табела 49. Логистичка регресија за статистички значајне биохемијске параметре холедохолитијазе

Стварне		Предвиђене		
		ЕРЦП		Процент тачности
		НЕ	ДА	
ЕРЦП	Група К НЕ	78	2	97,5
	Група И ДА	13	7	35,0
Тачност				85,0

Модел је тачно предвидео 78 негативних и 7 позитивних, погрешно је класификовао 2 негативна као позитивне и 13 позитивних као негативне. Из наведеног проистичу перформансе овог модела:

Сензитивност (Sensitivity) 0,35

Специфичност (Specificity) 0,975

Прецизност (Precision) 0,77

Позитиван исход представља урађен ЕРЦП.

4.6.3. Корелације за ултразвучни опис жучне кесе

У табели 50. приказана је Спирманова корелација параметара ултразвучног прегледа. Статистички значајна повезаност је уочена за обележја Дебљина зида и Присуство течности у ложи, док за измерене вредности промера жучних водова нисмо уочили статистички значајну корелацију са друга два обележја. Обзиром на субјективност ултразвучног прегледа, ови параметри неће бити кориштени за математички предиктивни модел холедохолитијазе.

Табела 50. Корелације параметара ултразвучног налаза

Spearman's rho		ЕРЦП	Дебљина зида	Течност у ложи	Жучни водови
ЕРЦП	Коефицијент корелације	1,000	,277**	,224*	,272**
	Значајност	.	0,005	0,025	0,006
	N	100	100	100	100
Дебљина зида	Коефицијент корелације	,277**	1,000	,207*	0,010
	Значајност	0,005	.	0,039	0,922
	N	100	100	100	100
Течност у ложи	Коефицијент корелације	,224*	,207*	1,000	0,163
	Значајност	0,025	0,039	.	0,105
	N	100	100	100	100
Жучни водови	Коефицијент корелације	,272**	0,010	0,163	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,006	0,922	0,105	.
	N	100	100	100	100
*. Корелација је значајна испод вредности 0.05 (2-tailed).					
**. Корелација је значајна испод вредности 0.01 (2-tailed).					

4.6.4. Модел логистичке регресије за ултразвучни опис жучне кесе и жучних водова

У Табели 51. приказани су резултати логистичке регресије параметара ултразвучног описа жучне кесе и жучних водова. У контролној групи К проценат тачности износио је 95%, а у испитиваној групи само 15%. Укупни проценат преко свега за обе групе износио је 79%. Модел је добро класификовао 76

негативних и 3 позитивна исхода, а погрешно је приказао 17 позитивних као негативне и 4 негативна исхода као позитивне. Позитиван исход је урађен ЕРЦП.

Табела 51. Логистичка регресија параметара ултразвучног налаза

Стварне		Предвиђене		
		ЕРЦП		Процент тачности
		НЕ	ДА	
ЕРЦП	Група К НЕ	76	4	95,0
	Група И ДА	17	3	15,0
Тачност				79,0

Перформансе овог модела базираног на параметрима ултразвучног прегллада су следеће:

Сензитивност (Sensitivity) 0,15

Специфичност (Specificity) 0,95

Прецизност (Precision) 0,428

4.6.5. Обједињени модел логистичке регресије за лабораторијске и ултразвучне параметре

Када се обједине подаци издвојених лабораторијских и ултразвучних параметара из претходна два модела, добијемо заједнички модел логистичке регресије која је приказана у Табели 52.

Табела 52. Модел логистичке регресије за лабораторијске и ултразвучне параметре

Стварне		Предвиђене		
		VAR00006		Процент тачности
		НЕ	ДА	
VAR00006	НЕ	77	3	96,3
	ДА	11	9	45,0
Тачност				86,0

Перформансе овог модела базираног на лабораторијским параметрима Алкална фосфатаза, гама ГТ, Укупни билирубин, директни билирубин, ЦРП и ултразвучним параметрима течност у ложи, дебљина зида жучне кесе и ширина жучних водова су следеће:

Сензитивност (Sensitivity) 0,45

Специфичност (Specificity) 0,9625

Прецизност (Precision) 0,75

4.7. SVM модели за предикцију холедохолитијазе

4.7.1. Модел – Класификација пацијената према статистички значајним лабораторијским параметрима

Улазни параметри модела су:

1. Укупни билирубин
2. Директни билирубин
3. Алкална фосфатаза
4. ЦРП
5. ГамаГТ

Излаз модела је предикција постојања холедохолитијазе.

Параметри модела добијени су оптимизацијом PSO алгоритмом уз минимизацију средње квадратне грешке на тест моделу.

За обуку модела су издвојени подаци о 80 пацијената, док је преосталих 20 коришћено за тестирање добијеног SVM модела.

Обука модела

Табела 53. Стварни и процењени излаз СВМ модела

Класификациона табела

Посматрани			Предвиђени		
			ЕРЦП		Процент тачности
			НЕ	ДА	
ЕРЦП	НЕ	64	0	100	
	ДА	7	9	56,25	
Тачност					91,25

Добијени модел 1 је имао укупну тачност од 91,25 % на подацима за обуку, што је приказано у Табели 53.

Перформансе Модела 1 дате су у наставку:

Сензитивност (Sensitivity) 0,562

Прецизност (Precision) 1

Специфичност (Specificity) 1

Тест модела

Табела 54. Стварни и процењени излаз тестирања СВМ модела

Класификациона табела

Посматрани			Предвиђени		
			ЕРЦП		Процент тачности
			НЕ	ДА	
ЕРЦП	НЕ	14	2	95,0	
	ДА	0	4	100	
Тачност					90,0

У Табели 54. приказано је да је добијени Модел 1 имао укупну тачност 90% на тест подацима

Перформансе СВМ Модела на тест подацима дате су у наставку:

Сензитивност(Sensitivity) 1

Прецизност (Precision) 0,666

Специфичност (Specificity) 0,95

5. Дискусија

Савремена клиничка пракса лечења умерене форме акутног билијарног панкреатитиса базирана је на рационалном приступу, који подразумева ефикасно уклањање симптома обољења у најранијој фази болести и рану холецистектомију, као меру отклањања узрока настанка панкреатитиса и превенцију поновног напада болести. Уклањање жучне кесе након напада акутног панкреатитиса широко је прихваћени став и ранијих година се холецистектомија углавном изводила након потпуног престанка свих симптома, углавном унутар шест недеља од примарног напада болести. Последњих година објављени су бројне студије које сугеришу да лапароскопску холецистектомију са интраоперативном холангиографијом треба радити у оквиру исте хоспитализације болесника са умереном формом билијарног панкреатитиса, већ након 72 часа по пријему болесника на хоспитално лечење, а да ЕРЦП са ЕПТ треба радити код иктеричних болесника којима је основана сумња на холедохолитијазу постављена на основу лабораторијских, ултразвучних и налаза компјутеризоване томографије (ЦТ) абдомена. Како би се што прецизније селектовали болесници којима је потребан ЕРЦП са ЕПТ, анализирали смо стандардне анамнестичке, лабораторијске, ултразвучне и физикалне налазе болесника са акутним билијарним панкреатитисом, са циљем идентификовања значајних предиктора присуства калкулуса у жучним водовима који се одстрањују ЕРЦП-ом, са циљем да се број непотребних ЕРЦП процедура сведе на минимум, како би се скратила и поједноставила дужина лечења болесника са умереним акутним билијарним панкреатитисом (89,164).

Абоулиан и сарадници су 2010.године објавили студију у којој су проспективно анализирали 100 болесника са умереним акутним билијарним панкреатитисом подељених у две једнаке групе. Прва група је подвргнута раној холецистектомији у прва два дана хоспитализације, без обзира на симптоме болести и лабораторијске анализе, а друга група је оперисана по смиривању свих

симптома и нормализацији лабораторијских параметара. Дужина хоспитализације је била значајно краћа у првој групи (3.5 [95% CI, 2.7-4.3], median: 3 [IQR, 2-4]) у поређењу са контролном групом (средња вредност: 5.8 [95% CI, 3.8-7.9], median: 4 [IQR, 4-6] [P = 0.0016]). Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са екстракцијом калкулуса у првој групи била је потребна код 6, а у другој групи код 4 болесника, што није статистички значајно (p=0,27), а урађена је постоперативно након интраоперативне потврде холедохолитијазе холангиографијом. Није било значајне разлике ни у броју конверзија нити постоперативних компликација. У закључку је наведено да лапароскопска холецистектомија урађена 48 сати након пријема због умерене форме акутног билијарног панкреатитиса, без обзира на престанак абдоминалног бола и нормализацију лабораторијских анализа, скраћује дужину хоспитализације, без негативног утицаја на техничку изводљивост операције и учесталост периоперативних компликација, а да се ЕРЦП са ЕПТ безбедно изводи постоперативно у случају утврђене холедохолитијазе интраоперативном холангиографијом. Овакав приступ, иако веома смислен, има озбиљан недостатак у нашим условима, пошто је ЕРЦП тешко доступна метода у нашој земљи, обзиром да постоји мали број обучених гастроентролога - ендоскописта за ову процедуру. Поред тога, ЕРЦП је захтевна метода која није увек успешна, тако да се у случају неуспеха ЕРЦП-а након лапароскопске холецистектомије, третман холедохолитијазе мора комплетирати новом лапароскопском, или чешће отвореном операцијом, што значајно повећава трошкове, дужину хоспитализације и потенцијални морбидитет (9).

У нашој студији анализирани су релевантни анамнестички, лабораторијски, ултразвучни, интраоперативни и подаци са ЕРЦП процедуре за 100 испитаника лечених од умерене форме акутног билијарног панкреатитиса, подељених у испитивану (И) и контролну групу (К). Испитивану групу чини 20 болесника код којих је , због лабораторијских и ЦТ налаза холедохолитијазе, урађен ЕРЦП са ЕПТ (19 преоперативно и 1 постоперативно), а у оквиру исте хоспитализације и лапароскопска холецистектомија (ЛХ). Контролну групу од

80 испитаника чине болесници код којих је урађена само лапароскопска холецистектомија. Испитивана група је упадљиво мања и представља само петину од укупног броја испитаника (20 од 100). Овакав однос је и очекиван, обзиром да се, према литературним подацима, код умерене форме акутног билијарног панкреатитиса калкулуси у жучним водовима налазе код 10-40% болесника. У проспективној пилот студији Андерлонија из 2015. године, евалуирана је улога раног ендоскопског ултразвучног прегледа код болесника са акутним билијарним панкреатитисом. Од јануара 2010. до децембра 2012. анализирани су сви нови болесници са могућим акутним билијарним панкреатитисом. Из студије су изузети само болесници код којих је раније установљена холедохолитијаза или им је рађена гастректомија. Сви укључени болесници су подвргнути ендоскопском ултразвучном прегледу (ЕУС) унутар 48 сати од пријема. Од укупно 181 болесника 71 је укључено у студију. Вероватноћа присуства калкулуса у жучним водовима процењена је на основу претходне анализе старости, пола, температуре, биохемијских параметара (АСТ, АЛТ, гама ГТ, алкалне фосфатазе (АФ), амилаза, липаза, ЦРП). Удруженост холедохолитијазе са појединим предикторима потврђивана је ендоскопским ултразвуком, а затим процењивана униваријантном логистичком регресијом. Предиктори значајно повезани са холедохолитијазом ($p < 0,05$) потом су анализирани мултиваријантном логистичком регресијом. Вероватноћа постојања холедохолитијазе на основу ових предиктора је била мала у 29%, умерена у 37%, а велика у преосталих 34% болесника. Код свих 71 болесника потом је урађен ендоскопски ултразвучни преглед без забележених компликација. Фреквенција овако дијагностиковане холедохолитијазе износила је 44% (31 од 71) са значајним повећањем из групе малог ризика у средњи ($OR=5,79$, $p=0,01$) и средњег у високи ризик претестне вероватноће ($OR=4,25$, $p=0,03$) (187).

У нашем истраживању испитаници група И и К уједначени су по полу и старости, тако да је у даљој анализи и тумачењу резултата пренебрегнут биас који би ови атрибути имали према другим праћеним параметрима.

У обе групе доминирају особе женског пола, а просечна старост је око 60 година живота. Ови подаци су у складу са до сада објављиваним студијама о инциденцији акутног билијарног панкреатитиса. У ретроспективној анализи 146 пацијената са акутним панкреатитисом Зарнескуа из 2015.године, од којих је било 76 са билијарном етиологијом, бинарном логистичком регресијом су идентификовани старост и женски пол као статистички значајни фактори у идентификовању случајева билијарне етиологије акутног панкреатитиса: старост $OR=1.031$ (95% CI 1.004-1.059, $p=0.024$), женски пол $OR=2.34$ (95% CI 1.022 - 5.359, $p=0.044$). Ови подаци се слажу са општом инциденцом холелитијазе која постаје симптоматска у старијој животној доби, а застпљенија је код особа женског пола (141,142).

Значајне разлике у дистрибуцији појединих параметара уочене су за анамнестички податак о сврабу коже, лабораторијске вредности леукоцита, билирубина и алкалне фосфатазе при пријему, билирубина након 24 часа, вредности Це реактивног протеина (ЦРП), ултразвучној процени дебљине зида жучне кесе, присуства течности у ложи и ширини жучних водова, као и у физикалном налазу иктеричне пребојености коже и склера. Поред тога, статистички значајна разлика идентификована је за временски интервал од пријема до операције и за укупну дужину хоспитализације.

Свраб коже је карактеристичан анамнестички податак који се добија од болесника са повишеним вредностима билирубина и узрокован је накупљањем билирубина у кожи и поткожном ткиву услед поремећаја у његовом метаболизму или екскрецији. У контролној групи свраб коже се појавио код само 3 испитаника (3,75%), а у испитиваној групи код 4 испитаника (20%). Иако је статистичка разлика показана, свраб је имала само петина болесника којој је рађен ЕРЦП, а то значи да су имали опструкцију жучних водова калкулусима, због чега овај анамнестички податак можемо посматрати само у корелацији са субјективном проценом иктеруса и повишењем вредности билирубина, а не као изоловано обележје. У складу са тим иктерус је значајно чешће ноћан у групи И (12 болесника тј.60%) него у групи К (21 болесник тј. 26,25%), што је у корелацији

са појавом свраба коже. Међутим, процена иктеруса је веома субјективна метода, а свраб коже је завистан од осетљивости болесника, тако да се ови параметри могу посматрати само у корелацији са објективним показатељима, као што су лабораторијски подаци или ултразвучни налаз и самостално немају велику предиктивну вредност у постављању дијагнозе холедохолитијазе. Из тог разлога ови параметри нису даље статистички обрађивани (188).

Леукоцитоза је неспецифичан параметар који указује на присуство инфламације у организму и представља један од значајних независних фактора у предикцији тока акутног панкреатитиса. Умерена леукоцитоза је евидентирана у обе групе испитаника, с тим да је просечна вредност била значајно виша у групи И (13,26 наспрам 10,75). Међутим, леукоцитоза се не може сматрати независним предиктивним фактором холедохолитијазе, обзиром да је њен скок крајње неспецифичан и јавља се при сваком инфламаторном одговору организма. Анализом тренда броја леукоцита при пријему и након 12 до 24 часа хоспитализације утврдили смо да је овај пад статистички значајан у обе групе испитаника, а то значи да не може бити посматран као карактеристичан параметар у једној или у другој групи (189).

Као и леукоцитоза, повишене вредности Це реактивног протеина неспецифично указују на инфламаторни процес. Иако су вредности ЦРП у обе групе биле изнад референтних вредности, у групи И су биле значајно више (119,11 СД 59,87 наспрам 66,62 СД 114,16), тако да је овај параметар сврстан у групу независних предиктора холедохолитијазе ($t=1,99$, $df=21,68$, $p=0,05$), $OR=1,007$. Хипербилирубинемија опструктивног типа се карактерише симултаним повећањем укупног и директног, тј. коњугованог билирубина у серуму и јавља се најчешће као последица опструкције жучних водова. Стога је потпуно очекивано да је у групи И у којој је рађен ЕРЦП значајно виша него у групи К. Средња вредност директног билирубина у групи К износила је 27,77, а у групи И 63,49 ($t=3,89$, $df=25,28$, $p=0,001$) $OR=0,984$, док је укупни билирубин у групи К био просечно 42,04, а у групи И 80,37 ($t=3,99$, $df=27,55$, $p<0,001$) $OR=1,036$. Ова два параметра су такође међусобно повезана и указују на опструктивну

хипербилирубинемiju. И директни и укупни билирубин су, у нашој студији идентификовани као независни предиктори холедохолитијазе. Алкална фосфатаза је добро познати сигнификантан показатељ опструкције жучних водова, па је скоро дупла просечна вредност у групи И очекивана (223,65 СД 132,68 наспрам 128,51 СД 137,63), те је овај параметар и у нашем истраживању идентификован као независан статистички значајан предиктор холедохолитијазе ($t=2,85$, $df=30,07$, $p=0,008$ ($p<0,05$)) $OR=1,000$. Поред алкалне фосфатазе, најчешће кориштени биохемијски параметар који указује на опструкцију жучних водова је гама глутирил транспептидаза (гама ГТ). На нашем узорку гама ГТ је имала статистички значајно више вредности у испитиваној групи, тј. код болесника којима је рађен ЕРЦП са ЕПТ. У групи И вредности гама ГТ су се кретале у распону од 62 до 1508, са средњом вредношћу 484,2 и стандардном девијацијом од 294,57, док су у групи К вредности варирале од 4,88 до 2446, са средњом вредношћу 321,31 и стандардном девијацијом 394,87. Разлика међу групама је статистички значајна, што је потврђено т-тестом ($t=2,054$, $df=38,06$, $p=0,047$ ($p<0,05$)) $OR=1,001$, те је и гама ГТ идентификован као независни фактор холедохолитијазе. Дакле, за мултиваријантну анализу и испитивање међусобних релација, као и за даљу израду математичког модела за предикцију холедохолитијазе, у нашем истраживању идентификовано је пет независних статистички значајних чинилаца који укзују на присуство конкреманата у жучним водовима при атаку умерене форме акутног билијарног панкреатитиса: Алкална фосфатаза, гама глутирил транспептидаза (гама ГТ), директни билирубин, укупни билирубин и Це реактивни протеин (ЦРП). Мултиваријантном анализом установили смо да постоји позитивна корелација између директног билирубина, индиректног билирубина, алкалне фосфатазе и гама Глутирил транспептидазе, док је Це реактивни протеин био у корелацији са осталим независним предикторима холедохолитијазе која није статистички значајна. Резултати ових корелација приказани су у Табели 44. Даља мултиваријантна анализа релевантних лабораторијских података урађена је кориштењем модела логистичке регресије, који је тестиран Хосмер Лемшовим

тестом и закључено је да модел добро описује податке. p вредност је износила 0,341, сензитивност 0,35, а специфичност модела је износила 0,975. Ови подаци нам сугеришу закључак да комбинација повишених вредности ЦРП, АФ, гамаГТ, директног и укупног билирубина наводи на основу сумњу на холедохолитијазу, те да болеснике са умереном формом билијарног АП са оваквим налазима треба упутити на ЦТ или МРИ абдомена, или ендоскопски ултразвук у циљу постављања сигурне дијагнозе холедохолитијазе, а кад се она овако потврди, лечење треба наставити најпре спровођењем ЕРЦП са ЕПТ и екстракцијом калкулуса из жучних водова, а потом га комплетирати лапароскопском холецистектомијом у оквиру исте хоспитализације и то без одлагања (190).

Ахн К.С. са групом аутора 2015. године анализира утицај преоперативног ЕРЦП-а на лапароскопску холецистектомију у анамнестичкој студији над 621 болесником подвргнутим лапароскопској холецистектомији због симптоматске холелитијазе. Болесници су подељени у две групе: групу са преоперативним ЕРЦП-ом и групу без претходног ЕРЦП-а. Из студије су искључени болесници са акутним холециститисом и холангитисом. Селектовано је 142 болесника; 71 у групи са ЕРЦП-ом и исто толико у групи без ЕРЦП-а. Анализирани су степен интраоперативне инфламације, техничка комплексност оперативног захвата и постоперативни исход. Закључено је да је преоперативни ЕРЦП сигнификантан фактор за повећање комплексности лапароскопске холецистектомије, па стога овакве операције треба да раде искусни хирурзи. Поред тога, обзиром да нема разлике у тежини операције у односу на временски интервал између ЕРЦП-а и холецистектомије, нема разлога да се лапароскопска холецистектомија одлаже након претходно урађеног ЕРЦП-а (191).

Дамњановић 2013. године анализира корелацију параметара инфламације и биохемијских маркера холестаза код болесника са холедохолитијазом. Основа успостављања ове корелације је чињеница да током холедохолитијазе оксидативни инфламаторни стрес изазива митохондријалну дисфункцију кроз интрацелуларни оксидативни стрес у хепатоцитима, што доводи углавном до

некрозе, а мање до апоптозе. Продукт оксидативног стреса малондиалдехид (МДА) је екстремно токсичан и оштећује ћелијску мембрану и интрацелуларне макромолекуле. 70 болесника оба пола селектовано је у две групе: Прва група 40 болесника са опструктивним иктерусом узрокованим холедохолитијазом и друга група 30 здравих особа. Упоредиване су вредности стандардне крвне слике, фактора инфламације и хепатограм. Значајна позитивна линеарна корелација забележена је за вредности леукоцита, укупног и директног билирубина са нивоом липидне пероксидације код болесника са холедохолитијазом, те ова обележја представљају значајан параметар у процени оштећења јетреног ткива у холедохолитијази. Поред тога, у групи са холедохолитијазом статистички значајно су биле повишене вредности гама ГТ, алкалне фосфатазе (АФ), фибриногена и це реактивног протеина (ЦРП), а статистички значајно ниже вредности албумина ($p < 0,001$) (192).

Босе са сарадницима 2001.године објављује проспективну студију евалуације предиктора холелитијазе, компаративном анализом клиничких, биохемијских, радиолошких, радионуклеарних и интраоперативних параметара, анализирањем серије од 88 болесника са холелитијазом подељених у две групе према присуству 10 предефинисаних критеријума. Од 53 болесника са једним или више фактора ризика, 26 је имало холедохолитијазу. Иктерус је показао најбољу корелацију са сензитивношћу од 69%. Повишене вредности билирубина и алкалне фосфатазе корелирали су боље од јетрених ензима и серумске амилазе. ЕРЦП је био успешан у 94%, а интраоперативна холангиографија је имала сензитивност од 100% (193).

Покушај идентификације лабораторијских параметара, који би са сигурношћу искључили постојање холелитијазе код болесника непосредно пре извођења планиране лапароскопске холецистектомије, спровео је Јанг још 2008. године. Студија је спроведена проспективно на 1002 болесника којима је планирана лапароскопска холецистектомија. Анализиране су вредности 5 биохемијских параметара мерених преоперативно: гама ГТ, Алкална фосфатаза, укупни билирубин, АЛТ и АСТ. Поред тога, спроведени су и конвенционални

дијагностички поступци у утврђивању холедохолитијазе (ултразвук, ЦТ, магнетна резонанца, ЕРЦП, мерење серумских амилаза). Од укупног узорка 88 болесника (8,8%) је имало холедохолитијазу. Најсензитивнији тест за холедохолитијазу је ЕРЦП са 98,8% позитивном предиктивном вредношћу. Абнормално повећање барем једног од пет предиктора имало је сензитивност од 87,5%. Укупни билирубин има специфичност 87,5% и највишу позитивну предиктивну вредност од 27,4%. Свих пет предиктора су имали високу негативну предиктивну вредност, а највише гама ГТ (97,9%). Мултиваријантна анализа је показала да су независни предиктори изостанка холедохолитијазе гама ГТ, алкална фосфатаза и укупни билирубин (194).

Слична је и студија Ванга из 2001.године, која је дизајнирана у циљу детекције калкулуса у жучним водовима код 3000 болесника са симптоматском холелитијазом планираних за лапароскопску холецистектомију, коришћењем биохемијских тестова. Идентификовали су шест предиктора холедохолитијазе, од тога 5 као у претходној студији Јанга уз вредности директног билирубина као шестог биохемијског предиктора. Сви предиктори су били идентификовани униваријантном анализом и мултиваријантном логичком регресијом, и алкална фосфатаза и гама ГТ као два сигнификантна независна фактора. Развили су и статистички модел и конструисали криву, по којој су значајне вредности у предикцији холедохолитијазе АФ преко 330u/l или гама ГТ већи од 420u/l (166).

Поред ових параметара који су идентификовани као независни статистички значајни предиктори холедохолитијазе, анализирали смо такође и вредности трансаминаза (АСТ аспарат аминотрансфераза и АЛТ аланин аминотрансфераза), за које смо установили да, иако су често повишене током развоја умерене форме акутног билијарног панкреатитиса, немају статистички значајну улогу у детерминисању постојања калкулуса у жучним водовима. Вредности гликемија у серуму нису биле упадљиве у обе групе испитаника, а разлика међу групама такође није била статистички значајна. Повишене вредности шећера у крви јављају се често код тешких форми панкреатитиса у којима долази до отказивања функција панкреаса, док код умерених форми овај

параметар не показује патолошко понашање. Стандардна анализа крвне слике је поред анализе леукоцита, која је раније описана, подразумевала такође и анализу црвене крвне лозе, крвних плочица – тромбоцита и хемоглобина. Као што је и очекивано, ниједан од ових параметара није показао статистичку значајност у детерминисању холедохолитијазе (193)(195).

За селектовање испитаника у смислу предикције тока акутног панкреатитиса, кориштен је Глазговски скор. Како је и одређено у критеријумима за укључивање у истраживање, сви испитаници су имали Глазговски скор испод 3, што значи да је за очекивати било да развију умерену форму болести. Значајна разлика у скору међу групама такође није уочена, што нам сугерише да закључимо како вредност Глазговског скорa није погодан параметар за предикцију присуства калкулуса у жучним водовима (109).

Међу параметрима ултразвучног прегледа абдомена значајна разлику међу групама примећена је у процени дебљине зида жучне кесе (нормалан налаз код 56 болесника (70%) групе К и 7 болесника (35%) групе И) ($\chi^2=8,461$, $p=0,013$ ($p<0,05$)), присуства течности у ложи (присутна код 25% у групи И наспрам 7,5% у групи К) ($\chi^2=5,065$, $p=0,04$) и процени ширине жучних водова (непроширени код 67,5% групе К наспрам 35% групе И) ($\chi^2=10,02$, $p=0,018$ ($p<0,05$)). Спирмановим тестом корелације установили смо статистички значајну повезаност ултразвучне процене присуства течности у ложи са задебљањем зида жучне кесе, док процена ширине жучних водова није у корелацији са друга два параметра који су појединачно издвојени као сигнификантни. Модел логистичке регресије конструисан са овим подацима имао је сензитивност 0,15 и специфичност 0,95, те због тога он има малу употребну вредност.

Подаци ултразвучног налаза корелирају у значајној мери са лабораторијским параметрима. Ово смо тестирали применом модела логистичке регресије обједињавањем података пет идентификованих лабораторијских параметара (алкална фосфатаза, гама ГТ, укупни и директни билирубин и ЦРП) и три статистички значајна ултразвучна параметра (дебљина зида, течност у

ложи, ширина жучних водова). Добијени модел је показао сензитивност 0,45 и специфичност 0,9625. Перформансе овог модела су нешто боље од појединачних лабораторијских и ултразвучних модела, па можемо да закључимо да комбинација свих набројаних параметара даје поузданију оцену могућности постојања калкулуса у жучним водовима код умерене форме акутног билијарног панкреатитиса. Овим закључком смо потврдили прву хипотезу која каже да је лапароскопска холецистектомија индикована као прва процедура у лечењу умерене форме акутног билијарног панкреатитиса, уколико се на основу наведених лабораторијских и ултразвучних параметара претпостави да нема опструкције жучних водова конкрементима. Такође смо потврдили и другу хипотезу која каже да је ЕРЦП са ЕПТ индикован као прва процедура у лечењу умерене форме билијарног АП, уколико се наведеним лабораторијским и ултразвучним параметрима претпостави да постоји опструкција жучних путева, која се додатно проверава и компјутеризованом томографијом абдомена, магнетном резонанцом абдомена или ендоскопским ултразвуком.

Ултразвучни налаз смо упоредили и са налазом интраоперативне холангиографије која је рађена у контролној групи, тј. код болесника којима није рађен ЕРЦП са ЕПТ. Пирсоновим тестом корелације није утврђена статистички значајна повезаност ширине жучних водова мерене ултразвуком и интраоперативном проценом ($r=0,1$, $p=0,92$ ($p>0,05$)). Ово можемо тумачити непрецизном и произвољном интраоперативном проценом. Наиме, иако се жирина жучних водова интраоперативно процењује на основу рентгенског снимка током интраоперативне холангиографије, ова метода је крајње непоуздана пошто приликом снимања не постоји прецизна могућност квантитативног мерења ширине жучног вода на монитору рентген апарата, због неједнаке физичке грађе болесника те различите даљине снимања жучних водова. Процена ширине жучних водова је, због тога, рађена произвољно на основу личног утиска хирурга и као таква не може бити релевантна. Ово је потврђено уоченом дискрепанцом ултразвучних и интраоперативних процена ширине жучних водова.

Промер цистичног дуктуса такође је анализиран са претпоставком да ће, уколико је он шири, калкулуси лакше проћи у заједнички жучни вод и направити холедохолитијазу. Међутим, подаци су показали да је разлика у ширини цистикуса униформна у обе групе испитаника и да нема статистички значајне разлике у његовом промеру, као ни по начину затварања дуктус цистикуса. Начин затварања је интересантан искључиво из техничких разлога, пошто су стандардни клипсеви погодни за затварање водова промера до 5мм, и водова који нису инфламаторно измењени. Затварање инфламраних и широких цистикуса захтева кориштење лигатуре или чак шав лигатуре, а за ове радње је потребно веће искуство у лапароскопској хирургији, па није ретка појава да неискуснији хирурзи конвертују операцију из лапароскопске у отворену, само због немогућности адекватног затварања широког цистикуса лапароскопским путем. Поред промера цистикуса, анализирали смо и садржај течности у жучној кеси и установили да је највећи проценат болесника у обе групе имао бистру жуч, нешто мањи проценат замућену жуч и хидропс, а најређе је налажен емпијем. Нисмо уочили статистички значајну разлику међу групама, што је и било очекивано. Највећи број испитаника имао је мултиплу холелитијазу (55% групе К и 65% групе И), нешто мање микролитијазу (28,75% групе К и 30% групе И), а још ређе солитарни калкулус или муљ. Иако се могло очекивати да у групи са холедохолитијазом буде више болесника са мултиплом и микрокалкулозом, добијени подаци су униформни за обе групе и нисмо установили статистички значајну разлику по групама у односу на врсту и број калкулуса у лумену жучне кесе. Поред ултразвучног описа зида жучне кесе, садржаја, дељине зида и течности у ложи, анализирали смо и опис јетре и панкреаса. Панкреас није приказан у 27,5% групе К и у 25% групе И, нормалан је код 44% групе К и 70% групе И, а увећан у 17,5% прве и 5% друге групе. Ови подаци су веома слични и нема статистички значајне разлике међу њима, што је и потврђено Пирсоновим χ^2 тестом ($\chi^2=2,324$, $p=0,313$ ($p>0,05$)). Увећање јетре и панкреаса веома ретко се виђа у умереној форми пакреатитиса, и уколико се верификује може указивати на развој тешке форме панкреатитиса и лошу прогнозу болести. Пошто су сви

испитаници имали умерене форме панкреатитиса, овакви подаци о ултразвучном приказу јетре и панкреаса су очекивани. Јовановић и Салкић су 2011.године анализирали предиктивну вредност биохемијских и ултразвучних параметара са намером да конструишу модел за предикцију потребе за терапеутским ЕРЦП-ом. У студију је укључено 203 болесника хоспитализованих ради спровођења терапијског ЕРЦП-а због основане сумње на холедохолитијазу. Свима је урађен ЕРЦП, а резултати су поређени са налазима који су урађени пре интервенције. Болесници су подељени у испитивану групу (100; 49,3%) и контролну групу (103; 50,7%) које се нису разликовале у основним карактеристикама. Повишене вредности гама ГТ, проширен холедохус и ултразвучна верификација садржаја у лумену холедохуса су фактори који су идентификовани и контролној групи и тестирани у испитиваној групи. Модел је погодио 93% болесника из испитиване групе којима је био неопходан терапијски ЕРЦП (196).

Слично је и истраживање о поузданости ултразвучног налаза и биохемијских параметара у предикцији холедохолитијазе у поређењу са магнетно резонантном холангиопанкреатографијом, које су објавили Кију и Јанг 2015.године. У студију су укључили 413 болесника хоспитализованих због холелитијазе током периода од три године, од којих је 109 (29%) имало касније доказану холедохолитијазу. У закључку наводе да је ултразвучна дијагностика холедохолитијазе инсуфицијентна, али да се може успешно повећати уколико се јасно уочи проширење холедохуса, уз повишене вредности аланин аминотрансверазе АЛТ и клиничку слику акутног холециститиса, те да је преоперативни МРЦП метода избора у дијагнози холедохолитијазе (197). Гурусами такође упоређује ултразвучну дијагностику са лабораторијским тестовима јетрене функције у дијагностици калкулозе жучних путева системком анализом Кохранове базе података 2015.године. У анализу је укључено 5 студија са укупно 532 испитаника. Закључци су донесени уз опаску да су све студије лоше методолошки оцењене. Сензитивност ултразвучног прегледа у дијагностиковању холедохолитијазе варирала је од 0,32 до 0,96, нејасне су граничне вредности алкалне фосфатазе, билирубина и гама ГТ, а ни једна студија

није објавила дијагностичку вредност комбиновања ултразвучног прегледа са лабораторијским анализама, те да је ово отворено поље за даља истраживања (198). Анализирањем наведених литературних и резултата објављених у овој тези, намеће се закључак да комбинација лабораторијских и ултразвучних анализа може представљати прави пут у креирању јасног предиктивног модела за дијагностику холедохолитијазе, а самим тим и алгорита поступака у лечењу болесника са умереном формом билијарног АП. У том циљу искористили смо један релативно нови математички алат који се примењује у биомедицини. Теорија потпорних вектора (Support vector machines), односно SVM представља математичко моделирање проблема, који као излаз даје предикцију тражених поступака у односу на постављени циљ. За моделирање смо искористили пет статистички значајних независних лабораторијских параметара, за које смо, на нашем узорку, установили да указују на холедохолитијазу код болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса (ЦРП, алкална фосфатаза, гама ГТ, директни и укупни билирубин) . Из последње табеле у поглављу са резултатима се може видети да SVM на тест скупу са 90% тачности може потврдити квалитет изабране процедуре. Поред тога, можемо тврдити да грешка од 10%, која је за медицинске релације више него велика, није грешка у правом смислу те речи, обзиром да се она не рефлектује на здравље болесника, већ упућује на спровођење додатне процедуре, у овом случају ЕРЦП са ЕПТ, која није обавезно морала бити урађена. Још једном треба напоменути да, без обзира на перфектност математичког модела, искуство лекара који болесника лечи представља кључну карику у дефинисању избора процедура лечења, а да нам математички апарат дође више као доказ хипотеза које смо поставили на почетку рада (174).

Још један аспект сагледавања проблема акутног панкреатитиса код наших болесника, био је физикални преглед испитаника, који је подразумевао проверу да ли болесници заузимају анталгичан положај, да ли су дехидрирани и иктерични, квалитативну оцену карактера и интензитета абдоминалног бола и оцену палпаторне осетљивости абдомена. Болесници најчешће нису заузимали

анталгичан положај, дехидратација је била уочљива код приближно трећине испитаника у контролној и 55% у испитиваној групи, без статистички значајне разлике међу групама. Иктеричних је било 60% у испитиваној и 26,25% у контролној групи, тако да је овај параметар статистички значајан ($\chi^2=8,243$, $p=0,007$ ($p<0,05$)), али и у директној корелацији са вредностима билирубина, који су много прецизнији и објективнији параметар у односу на субјективну процену посматрача, тако да процена иктеруса неће бити додатно анализирана. Интензитет жутице се третира само као оријентациони параметар у селектовању болесника са сумњом на опструкцију жучних водова (199).

Палпаторна болност трбуха један је од основних симптома акутног панкреатитиса. На нашем узорку бол је по карактеру био изједначен о обе групе и статистички значајна разлика није уочена, тако да можемо закључити да се на основу палпаторне болности не може диференцирати потреба за ЕРЦП са ЕПТ код болесника са акутним билијарним панкреатитисом (99).

Временски интервал у сатима од пријема до операције једно је од најзначајнијих обележја у овом истраживању. Из резултата које смо добили, видимо да је интервал од пријема до операције био значајно краћи у групи К, у којој су болесници који су подвргнути само лапароскопској холецистектомији (средња вредност 58,33 ст.дев.20,9), наспрам групе И (130,65 ст.дев.84,28) ($t=3,81$, $df=19,59$, $p=0,001$). Овај податак је очекиван обзиром да је већини испитаника у испитиваној групи најпре урађен ЕРЦП са ЕПТ и екстракцијом калкулуса, а тек затим лапароскопска холецистектомија. Интервал између ЕРЦП са ЕПТ и лапароскопске холецистектомије у испитиваној групи просечно је износио 82,6 сати, с тим да је код већине испитаника овај интервал био краћи од 72 сата, што значи да је временски прозор између пријема на хоспитално лечење и лапароскопске холецистектомије у контролној групи подједнак са интервалом између ЕРЦП са ЕПТ и ЛХ код болесника у испитиваној групи. Ово потврђује четврту хипотезу и сугерише да се ЛХ у циљу лечења болесника са умереном формом билијарног АП може безбедно без одлагања урадити у кратком интервалу након спроведене ЕРЦП са ЕПТ (191). Са тим у вези, укупна дужина

хоспитализације изражена у сатима је значајно краћа у групи К (108,3 ст.дев.51,17) у односу на групу И (187,7 ст.дев.98,59) ($t=3,49$, $df=21,61$, $p=0,002$ ($p<0,05$)). Овај резултат потврђује трећу хипотезу да је дужина лечења значајно краћа уколико се болесницима са умереном формом АП ради само лапароскопска холецистектомија, а ово је сасвим очекивано јер се у групи К спроводи једна процедура мање. Морис је са сарадницима урадио коств ефективну анализу ране лапароскопске холецистектомије у третману умерене форме акутног билијарног панкреатитиса 2015.године. Поређењем трошкова холецистектомије унутар прва три дана хоспитализације (2748 еура) након три дана у оквиру исте хоспитализације (3543 еура) и одложене елективне операције унутар 6 недеља (3752 еура), закључио је да рана холецистектомија у третману умерене форме АП има економско оправдање само ако се ради унутар прва три дана хоспитализације, а да свако одлагање холецистектомије у оквиру исте хоспитализације које је дуже од три дана изједначује трошкове лечења са одложеном елективном операцијом (200).

Гурусами је 2015. године урадио поређење ране холецистектомије унутар 48 часова од пријема због акутног билијарног панкреатитиса и одложене исте интервенције, анализирајући Кохранову базу података. Користећи ривју менаџер 5 (Review manager 5) анализирао је податке два независна трајала и закључио да је рана лапароскопска холецистектомија безбедна метода лечења болесника са умереном формом билијарног АП спроведена унутар првих 48 сати хоспитализације, да нема повећан ризик од постоперативних компликација и развоја теже форме панкреатитиса, те да има предности у односу на одложену операцију у виду скраћења укупног болничког лечења, смањења трошкова и бржег опоравка болесника (201).

Да Коста је 2015.године у Лансету публикувао резултате контролисаног мултицентричног рандомизираниог трајала, којим је поредио резултате холецистектомије током исте хоспитализације болесника са акутним билијарним панкреатитисом, са одложеном елективном холецистектомијом (ПОНЧО трајал енг. PONCHO). У трајал су укључене 23 болнице у Холандији, које имају

могућности како за рану, тако и за одложену холецистектомију у третману болесника са АП. Рандомизација је рађена централизовано. У интервалу између децембра 2010. и августа 2013. године укупно је 266 болесника рандомизовано на групу којој је рађена одложена холецистектомија (137 болесника) и групу којој је холецистектомија рађена унутар прва три дана хоспитализације (129 болесника). У поређењу са одложеном холецистектомијом, рана холецистектомија је смањила инциденцу рекурентних компликација билијарне калкулозе код болесника са акутним билијарним панкреатитисом, са веома малим ризиком од компликација везаних за саму операцију (202).

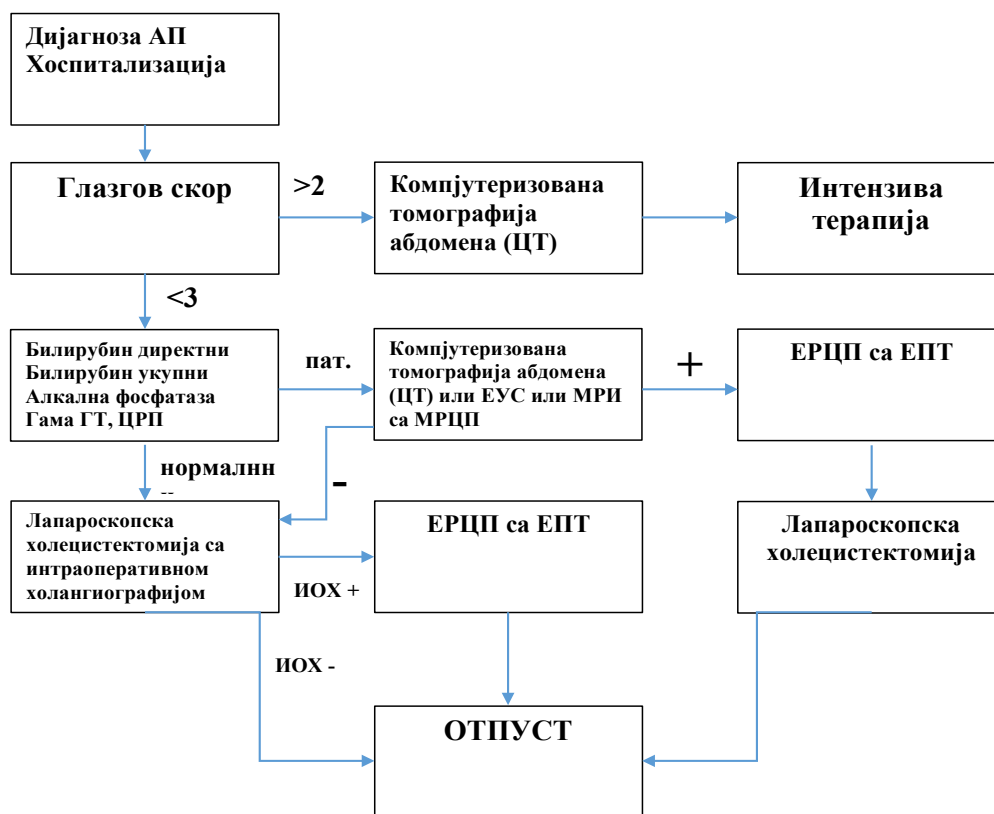
Слично истраживање овој тези спровео је Иранманеш са сарадницима 2014. године. Концепт његове студије је био поређење стратегије ране иницијалне холецистектомије са секвенционалном ендоскопском евалуацијом жучних водова након које је рађена холецистектомија. Студија је спроведена са 100 болесника хоспитализованих на Универзитетској болници у Женеви (Швајцарска) у периоду од јуна 2011. до фебруара 2013. године. Рандомизација је рађена на две групе од по 50 болесника, који су имали умерени ризик од холедохолитијазе. Првој групи је рађена лапароскопска холецистектомија са интраоперативном холангиографијом, а другој групи је најпре рађен ендоскопски преглед и по потреби чишћење жучних водова, па након тога лапароскопска холецистектомија. У резултатима студије је изнето да су болесници којима је најпре рађена холецистектомија имали значајно краћи период хоспитализације (медијана 5 дана [interquartile range {IQR}, 1-8] у односу на медијану од 8 дана у групи којој је најпре рађена евалуација жучних водова [IQR, 6-12]; $P < .001$), са статистички значајно мање експлорација жучних (25 у односу на 71; $P < .001$), без статистичке значајности у морбидитету и квалитету живота међу групама. Закључак студије је да је болесницима са умереним ризиком од холедохолитијазе, иницијална холецистектомија у поређењу са ЕРЦП експлорацијом жучних водова праћеном холецистектомијом, омогућава краћу хоспитализацију, без повећања морбидитета. Уколико се овакви закључци потврде другм студијама, иницијална холецистектомија са интраоперативном

холангиографијом би могла да постане стандардни поступак у лечењу болесника са умереним ризиком од холедохолитијазе (203). До сличног закључка дошао је и Перез у свом систематском прегледу литературе и мета анализи сигурности ране лапароскопске холецистектомије (унутар 48 сати од пријема) код болесника хоспитализованих због умерене форме акутног билијарног панкреатитиса објављеној 2014.године. Анализирано је 580 публикација на ову тему и обрађени су подаци 636 болесника којима је урађена рана холецистектомија у лечењу умерене форме билијарног АП. У закључку се наводи да није примећена разлика у стопи компликација између болесника који су подвргнути раној лапароскопској холецистектомији у поређењу са одложеном елективном холецистектомијом. Међутим, за потврду ових закључака неопходно је спровођење нових проспективних рандомизираних истраживања (204).

Препоручени алгоритам третмана болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса приказан је на слици 5.1.

Закључци нашег истраживања који следе, резултат су педантног, одговорног и контролисаног рада са болесницима, заснованог на најактуелнијим смерницама публикованим у престижним стручним часописима и професионалне анализе и презентације добијених резултата са циљем актуелизације добре клиничке праксе у лечењу болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса, те представљају основ за промену конзервативних ставова у овој области, који су распрострањени у нашим здравственим установама.

Слика 5.1. Алгоритам поступака у лечењу акутног панкреатитиса билијарне етиологије



6. Закључци

- Лапароскопска холецистектомија са интраоперативном холангиографијом је метода првог избора у лечењу болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса, код којих нису значајно повишени независни биохемијски предиктори холедохолитијазе.
- У овој студији је идентификовано пет независних биохемијских предиктора холедохолитијазе, а то су: Це реактивни протеин, укупни билирубин, директни билирубин, алкална фосфатаза (АФ) и гама глутирил транспептидаза (гама ГТ). Ови параметри омогућили су креирање СВМ математичког модела за предикцију алгоритма поступака лапароскопске холецистектомије и ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије са ендоскопском папилотомијом у третману болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса.
- Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија са ендоскопском папилотомијом је индикована као метода првог избора у лечењу умерене форме акутног билијарног панкреатитиса код болесника код којих је најпре идентификованим биохемијским параметрима (ЦРП, АФ, гама ГТ, директни и укупни билирубин), а затим и компјутеризованом томографијом или магнетном резонанцом абдомена, или ендоскопским ултразвуком доказана опструкција жучних водова.
- Компјутеризована томографија абдомена код умерене форме акутног билијарног панкреатитиса индикована је код болесника који имају патолошки високе вредности издвојених биохемијских предиктора холедохолитијазе (ЦРП, АФ, гама ГТ, укупни и директни билирубин).
- Лапароскопска холецистектомија у циљу лечења болесника са умереном формом акутног билијарног панкреатитиса може се безбедно урадити без одлагања након претходно урађене ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије са ендоскопском папилотомијом и екстракцијом

калькулуса из жучних водова, због претходно дијагностиковане холедохолитијазе.

- Потребна је мултицентрична рандомизирана студија којом би се, на основу идентификованих биохемијских параметара холедохолитијазе и ултразвучног прегледа абдомена, могао конструисати поуздан скоринг систем за предикцију холедохолитијазе код болесника са акутним билијарним панкреатитисом.

7. Литература

1. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1994;1:1198–207.
2. Munoz. A, David AK. Diagnosis and Management of Acute Pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2000;62(1):164–74.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012. Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11.
4. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg*. 1997;21:136–42.
5. Tietz NW. Support of the diagnosis of pancreatitis by enzyme tests—old problems, new techniques. *Clin Chem Acta*. 1997;257:185–98.
6. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223:603–13.
7. Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54:1–9.
8. Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, Symeonidis D, Zacharoulis D, Kapsoritakis A, et al. Laparoendoscopic Rendezvous Versus Preoperative ERCP and Laparoscopic Cholecystectomy for the Management of Cholecysto-Choledocholithiasis. Interim Analysis of a Controlled Randomized Trial. *Ann Surg*. 2012;255(3):435–9.
9. Aboulian A, Chan T, Yaghoubian A, Kaji AH, Putnam B, Neville A, et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Ann Surg* [Internet]. 2010;251(4):615–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101174>

10. Beckingham IJ. Gallstone disease. *Br Med J*. 2001;322:91–4.
11. Bateson M. Gallbladder disease. *Br Med J*. 1999;318:1745–8.
12. Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2008;88(6):1175–94, vii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992590>
13. Pasternak A, Szura M, Gil K, Brzozowska I, Maduzia D, Mizia E, et al. Metabolism of bile with respect to etiology of gallstone disease - systematic review. *Folia Med Cracov* [Internet]. 2014;54(2):5–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648305>
14. Pirone C, Quirke JM, Priestap HA, Lee DW. Animal pigment bilirubin discovered in plants. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2009;131(8):2830. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19206232>
15. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res* [Internet]. 2015;56(6):1085–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210150>
16. Woods SE, Leonard MR, Hayden JA, Brophy MB, Bernert KR, Lavoie B, et al. Impaired cholecystokinin-induced gallbladder emptying incriminated in spontaneous “black” pigment gallstone formation in germfree Swiss Webster mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2015;308(4):G335–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477375>
17. Ecsedy G, Mundi B, Farkas I, Huttl K, Fornet B, Antony A. [The diagnostic value of so-called “post-cholecystectomy bile duct dilatation”]. *Chirurg* [Internet]. 1990;61(5):387–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2364771>
18. Yamase K. [Surgical anatomy of the gallbladder, bile duct and spleen]. *Shujutsu* [Internet]. 1969;23(10):1337–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5356904>
19. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Palasciano G, van Erpecum KJ, Moschetta A, et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* [Internet]. 2008;47(6):2112–26. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506897>
20. do Nascimento PG, Lemos TL, Almeida MC, de Souza JM, Bizerra AM, Santiago GM, et al. Lithocholic acid and derivatives: Antibacterial activity. *Steroids* [Internet]. 2015;104:8–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216208>
 21. Purdy M, Nykopp TK, Kainulainen S, Paakkonen M. Division of the hepatic branch of the anterior vagus nerve in fundoplication: effects on gallbladder function. *Surg Endosc* [Internet]. 2009;23(9):2143–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19067049>
 22. Borreca D, Bona A, Bellomo MP, Borasi A, De Paolis P. Timing of cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. Is still reasonable to wait? *Minerva Chir* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823504>
 23. Volzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* [Internet]. 2005;71(2):97–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15775677>
 24. Oria A, Frider B, Alvarez J, Chiappetta L, Souto N, Fontana JJ. Biliary and pancreatic obstruction during gallstone migration. *Int J Pancreatol* [Internet]. 1988;3(2-3):157–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3283265>
 25. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg*. 1997;21:130–5.
 26. Johnson CD. Upper abdominal pain. Gall bladder. *Br Med J*. 2001;323:1170–3.
 27. Heaton K V, Braddon FEM, Mountford RA, Huges AO, et al. Symptomatic and silent gallstones in community. *Gut*. 1991;32:316–20.
 28. Acavolachi M, Dumitrescu D, Caluser I, et al. Comparative prevalence of gallstone disease at 100 year interval in a large Romanian town, a necropsy study. *Dig Dis Sci*. 1987;32:354–7.
 29. Tirziu S, Bel S, Bondor CI, Acalovschi M. Risk factors for gallstone disease in

- patients with gallstones having gallstone heredity. A case-control study. *Rom J Intern Med* [Internet]. 2008;46(3):223–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366081>
30. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pr Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006;20(6):981–96. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17127183>
 31. Dowling RH. Review: pathogenesis of gallstones. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(Suppl.2):39–47.
 32. Konikoff F, Danino D, Weihs D, Rubin M, Talmon Y. Microstructural evolution of lipid aggregates in nucleating model and human bile visualized by cryogenic transmission electron microscopy. *Hepatology*. 2000;31:261–8.
 33. Fradin K, Racine AD, Belamarich PF. Obesity and symptomatic cholelithiasis in childhood: epidemiologic and case-control evidence for a strong relation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014;58(1):102–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969538>
 34. Iglezias Brandao de Oliveira C, Adami Chaim E, da Silva BB. Impact of rapid weight reduction on risk of cholelithiasis after bariatric surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2003;13(4):625–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12935366>
 35. Pixley F, Wilson D, McPherson K, et al. Effect on vegetarianism on development of gallstones in the woman. *Br Med J*. 1985;291:11–2.
 36. Pastides H, Tonou A, Trichopoulos A, et al. . . A case control study, of the relationship between smoking diet and gall bladder dis-, 1409-12. ease. *AIM* 1990; A case control study of the relationship between smoking, diet and gall bladder disease. *Arch Int Med*. 1990;1:1409–12.
 37. Shaffer EA. Gallbladder sludge: what is its clinical significance? *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2001;3(2):166–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276386>
 38. de Bari O, Wang HH, Portincasa P, Liu M, Wang DQ. The deletion of the estrogen receptor alpha gene reduces susceptibility to estrogen-induced

- cholesterol cholelithiasis in female mice. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2015;1852(10 Pt A):2161–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232687>
39. Danzinger RG, Gordon H, Thistle H, et al., Proc. L bile in siblings of younger women with cholelythiasis. *MC*, 762-6. 1972; 47: Lithogenic bile in siblings of younger women with cholelythiasis. *Mayo Clin Proc.* 1972;47:762–6.
 40. Gilat T, Feldman C, Halpern Z, et al. An increased familial frequency of gallstones. *Gastroenterology.* 1983;84:242–6.
 41. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breymann C, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* [Internet]. 2004;14(2):91–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077010>
 42. Lang T, Haberl M, Jung D, Drescher A, Schlagenhauer R, Keil A, et al. Genetic variability, haplotype structures, and ethnic diversity of hepatic transporters MDR3 (ABCB4) and bile salt export pump (ABCB11). *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2006;34(9):1582–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763017>
 43. Yoshikado T, Takada T, Yamamoto T, Yamaji H, Ito K, Santa T, et al. Itraconazole-induced cholestasis: involvement of the inhibition of bile canalicular phospholipid translocator MDR3/ABCB4. *Mol Pharmacol* [Internet]. 2011;79(2):241–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056966>
 44. Heaton K V. Review article: epidemiology og gall-bladder dis- ease □ role of intestinal transit. *Alement Pharmacol Ther.* 2000;14(Suppl.2):9–13.
 45. Heaton KW, Enmett PS, Symes CI, et al. An explanation for gall stones in normal weight women: slow intestinal transit. *Lancet.* 1993;341:8–10.
 46. Versey MJ, Thomas LA, Mallet AL, et al. Prolonged large bowel transit increase serum deoxycholic acid: a risk factor for gallstone appearance. *Gut.* 1999;44:675–81.

47. Nagengast FM, van den Ban G, Ploemen JP, Leenen R, Zock PL, Katan MB, et al. The effect of a natural high-fibre diet on faecal and biliary bile acids, faecal pH and whole-gut transit time in man. A controlled study. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 1993;47(9):631–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8243428>
48. Acalovschi M, Blendea D, Feier C, Letia AI, Ratiu N, Dumitrascu DL, et al. Risk factors for symptomatic gallstones in patients with liver cirrhosis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003;98(8):1856–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907344>
49. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D, Kessler AL, Haenle MM, Mayer H, et al. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2006;42(1):66–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385256>
50. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* [Internet]. 2007;132(6):2087–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498505>
51. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* [Internet]. 2005;293(3):330–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657326>
52. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, Raimondo M, Orlando A, Tine F, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993;119(2):116–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512160>
53. Acalovschi M, Badea R, Dumitrascu D, Varga C. Prevalence of gallstones in liver cirrhosis: a sonographic survey. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1988;83(9):954–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3046336>
54. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC.

- Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med* [Internet]. 1989;321(9):563–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2761600>
55. Cheng L, Luo Z, Xiang K, Ren J, Huang Z, Tang L, et al. Clinical significance of serum triglyceride elevation at early stage of acute biliary pancreatitis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015;15:19. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887309>
56. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* [Internet]. 2000;31(2):299–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655249>
57. Wudel Jr. LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res* [Internet]. 2002;102(1):50–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792152>
58. Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duarte P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* [Internet]. 2009;23(7):1640–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057954>
59. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, Bonorris GG, Silverman A, Schoenfield LJ, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* [Internet]. 1988;319(24):1567–72. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3200265>
60. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993;119(10):1029–35. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8214980>
61. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J*

Med [Internet]. 1995;98(2):115–7. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7847427>

62. Al-Jiffry BO, Shaffer EA, Saccone GT, Downey P, Kow L, Toouli J. Changes in gallbladder motility and gallstone formation following laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2003;17(3):169–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677265>
63. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* [Internet]. 2003;238(5):697–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578732>
64. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* [Internet]. 1999;130(6):471–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075614>
65. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2007;376(1-2):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055469>
66. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pr Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2014;28(4):623–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194180>
67. Rudkowska I, Jones PJ. Polymorphisms in ABCG5/G8 transporters linked to hypercholesterolemia and gallstone disease. *Nutr Rev* [Internet]. 2008;66(6):343–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18522623>
68. Angelico M, Della Guardia P. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2000;14 Suppl 2:54–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903005>
69. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer

- MJ, et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;341(11):777–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477775>
70. Kono S, Eguchi H, Honjo S, Todoroki I, Oda T, Shinchi K, et al. Cigarette smoking, alcohol use, and gallstone risk in Japanese men. *Digestion* [Internet]. 2002;65(3):177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12138323>
71. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* [Internet]. 2008;48 Suppl 1:S124–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308417>
72. Sarin SK, Negi VS, Dewan R, Sasan S, Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology* [Internet]. 1995;22(1):138–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7601405>
73. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall HU. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology* [Internet]. 2005;41(5):1138–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15747383>
74. Mella JG, Schirin-Sokhan R, Rigotti A, Pimentel F, Villarroel L, Wasmuth HE, et al. Genetic evidence that apolipoprotein E4 is not a relevant susceptibility factor for cholelithiasis in two high-risk populations. *J Lipid Res* [Internet]. 2007;48(6):1378–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384433>
75. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* [Internet]. 2003;125(2):452–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12891548>
76. Nakken KE, Labori KJ, Rodningen OK, Nakken S, Berge KE, Eiklid K, et al. ABCB4 sequence variations in young adults with cholesterol gallstone disease. *Liver Int* [Internet]. 2009;29(5):743–7. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018976>

77. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, Becker C, Franke A, von Eller-Eberstein H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* [Internet]. 2007;39(8):995–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632509>
78. Conte D, Barisani D, Mandelli C, Bodini P, Borzio M, Pistoro S, et al. Cholelithiasis in cirrhosis: analysis of 500 cases. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1991;86(11):1629–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951241>
79. Acalovschi M, Buzas C, Radu C, Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis. *J Viral Hepat* [Internet]. 2009;16(12):860–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486279>
80. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, Carulli L, Verrone A, Ganazzi D, et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005;20(8):1176–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16048564>
81. Whorwell PJ, Hawkins R, Dewbury K, Wright R. Ultrasound survey of gallstones and other hepatobiliary disorders in patients with Crohn’s disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1984;29(10):930–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6383747>
82. Vitek L, Carey MC. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of “black” pigment gallstones in adult life. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2003;33(9):799–810. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925040>
83. Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* [Internet]. 2000;87(12):1658–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122180>
84. Xia CS, Han YQ, Yang XY, Hong GX. Spinal cord injury and cholelithiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2004;3(4):595–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567753>

85. Radetti G, Gentili L, Paganini C, Messner H. Cholelithiasis in a newborn following treatment with the somatostatin analogue octreotide. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2000;159(7):550. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10923237>
86. Bickford CL, Spencer AP. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2005;25(10):1389–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16185184>
87. Testoni PA. Somatostatin: still a pharmaceutical defense weapon against post-ERCP pancreatitis? A 30-year story. *Endoscopy* [Internet]. 2015;47(5):393–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910006>
88. Johnston MJ, Fitzgerald JE, Bhangu A, Greaves NS, Prew CL, Fraser I. Outpatient management of biliary colic: a prospective observational study of prescribing habits and analgesia effectiveness. *Int J Surg* [Internet]. 2014;12(2):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342080>
89. Saber A, Hokkam EN. Operative outcome and patient satisfaction in early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Minim Invasive Surg* [Internet]. 2014;2014:162643. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197568>
90. Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, et al. Clinical manifestations of gall stone disease: Evidence from the multicentric Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology*. 1999;30:839–46.
91. Bielefeldt K, Saligram S, Zickmund SL, Dudekula A, Olyae M, Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci* [Internet]. 2014;59(12):2850–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193389>
92. Cull JD, Velasco JM, Czubak A, Rice D, Brown EC. Management of acute cholecystitis: prevalence of percutaneous cholecystostomy and delayed

- cholecystectomy in the elderly. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2014;18(2):328–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24197550>
93. Vucelic B, Salamon V, Rubinic M. [Biliary calculus--new possibilities of treatment]. *Lijec Vjesn* [Internet]. 1991;113(5-6):147–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1961076>
94. Cucher D, Kulvatunyou N, Green DJ, Jie T, Ong ES. Gallstone pancreatitis: a review. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2014;94(2):257–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679420>
95. Al-Haddad M. ERCP for common bile duct stone extraction: Sphincterotomy, balloon dilation, or both? *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21(4):181–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228359>
96. Hoblinger A, Lammert F. Genetics of biliary tract diseases: new insights into gallstone disease and biliary tract cancers. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2008;24(3):363–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18408466>
97. Lilic N, Addison B, Hammodat H. Gallbladder carcinoma: a New Zealand centre's 10-year experience with presentation, ethnic diversity and survival rate. *ANZ J Surg* [Internet]. 2015;85(4):260–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438645>
98. Surlin V, Saftoiu A, Dumitrescu D. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(44):16544–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469022>
99. Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester MA, expert steering group. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig Surg* [Internet]. 2015;32(1):23–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25659265>
100. Signoretti M, Baccini F, Piciocchi M, Iannicelli E, Valente R, Zerboni G, et al. Repeated transabdominal ultrasonography is a simple and accurate strategy to diagnose a biliary etiology of acute pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2014;43(7):1106–10. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003222>

101. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;2:CD011549. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719224>
102. Haane C, Mardin WA, Senninger N, Mees ST. Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal time point for laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* [Internet]. 2014;259(1):e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241872>
103. Vakhrushev Ia M, Gorbunov Ai. [Comparative evaluation of various methods of conservative therapy of early stage of cholelithiasis]. *Eksp Klin Gastroenterol* [Internet]. 2013;(6):7–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772852>
104. Falor AE, de Virgilio C, Stabile BE, Kaji AH, Caton A, Kokubun BA, et al. Early laparoscopic cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis: time for a paradigm shift. *Arch Surg* [Internet]. 2012;147(11):1031–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801992>
105. Milicevic M, Simic A. [Does extracorporeal shock wave lithotripsy have a role in the treatment of biliary calculosis?]. *Acta Chir Iugosl* [Internet]. 1994;41(1):83–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7785384>
106. Ozkardes AB, Tokac M, Dumlu EG, Bozkurt B, Ciftci AB, Yetisir F, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective, randomized study. *Int Surg* [Internet]. 2014;99(1):56–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444271>
107. Fedorov NE, Nemtsov LM, Shchuko AG, Mishchuk IF, Belogorodtseva RI. [Choice of optimal vegetotropic drug therapy in patients with chronic non-calculous cholecystitis combined with gallbladder dyskinesia]. *Eksp Klin Gastroenterol* [Internet]. 2002;(3):53–6,120. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353391>
108. Zhao K, Adam SZ, Keswani RN, Horowitz JM, Miller FH. Acute Pancreatitis: Revised Atlanta Classification and the Role of Cross-Sectional Imaging. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2015;205(1):W32–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102416>
 109. Tan YH, Rafi S, Tyebally Fang M, Hwang S, Lim EW, Ngu J, et al. Validation of the modified Ranson versus Glasgow score for pancreatitis in a Singaporean population. *ANZ J Surg* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25924928>
 110. Singh VK, Moran RA, Afghani E, de-Madaria E. Treating acute pancreatitis: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;9(7):901–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982517>
 111. Biour M, Delcenserie R, Grange JD, Weissenburger J. [Drug-induced pancreatitis. First updated edition of the bibliographic database of acute pancreatitis and related drugs]. *Gastroenterol Clin Biol* [Internet]. 2001;25(1 Suppl):1S22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223594>
 112. Ren T, Shi Z, Tang J, Wu H, He Z. Risk factors of refeeding intolerance in mild acute interstitial pancreatitis: a retrospective study of 323 patients. *Pancreatology* [Internet]. 2015;15(2):111–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660282>
 113. Zeng Y, Zhang W, Lu Y, Huang C, Wang X. Impact of hypertriglyceridemia on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Am J Med Sci* [Internet]. 2014;348(5):399–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171545>
 114. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2015;52(6):273–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26173077>
 115. Jiang W, Zhou J, Ke L, Li G, Tong ZH, Li WQ, et al. Splanchnic vein thrombosis in necrotizing acute pancreatitis: Detection by computed

- tomographic venography. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(44):16698–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469039>
116. Godlevskiy AI, Savolyuk SI, Tomashevskiy Y V. [Clinical and Laboratory Features of Acute Pancreatitis Biliary Etiology Course in Patients with Diabetes Mellitus]. *Klin Khir* [Internet]. 2015;(7):9–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26591209>
117. Adler G. [Fulminant pancreatitis--internal point of view]. *Praxis (Bern 1994)* [Internet]. 2006;95(48):1882–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17176928>
118. Zhou MT, Chen CS, Chen BC, Zhang QY, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2010;16(17):2094–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20440849>
119. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity Scoring for Prognostication in Patients With Severe Acute Pancreatitis. Comparative Analysis of the Ranson Score and the APACHE III Score. *Arch Surg*. 2002;137(6):603–13.
120. Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg* [Internet]. 2005;189(2):219–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15720995>
121. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW, Puolakkainen P, Kemppainen E, Carter R, et al. Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2004;91(8):1027–33.
122. Stoker J, van Randen A, Laméris W, Boermeester M a. Imaging patients with acute abdominal pain. *Radiology*. 2009;253(1):31–46.
123. Yuki M, Hirano T, Nagata N, Kitano S, Imataka K, Tawada R, et al. Clinical Utility of Diagnostic Laboratory Tests in Dogs with Acute Pancreatitis: A Retrospective Investigation in a Primary Care Hospital. *J Vet Intern Med*

- [Internet]. 2015; Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26586203>
124. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2012;49(1):18–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22339380>
 125. Catton JA, Lobo DN. Pizza, beer, amylase, lipase and the acute abdomen. *Gut* [Internet]. 2010;59(11):1464,1560. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542862>
 126. Hofmeyr S, Meyer C, Warren BL. Serum lipase should be the laboratory test of choice for suspected acute pancreatitis. *S Afr J Surg* [Internet]. 2014;52(3):72–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25215951>
 127. Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, García Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: A population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2580–5.
 128. Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ. Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: a putative role for systemic endotoxin exposure. *Pancreas* [Internet]. 2003;26(3):213–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657944>
 129. Frossard J-L, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008;371(9607):143–52.
 130. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(20):2142–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707751>
 131. Valette X, du Cheyron D. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Cullen's and Grey Turner's Signs in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(24):e28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26650175>
 132. Isenmann R, Henne-Bruns D, Adler G. Shock and acute pancreatitis. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(3):345–55.
 133. Yang Z, Dong L, Zhang Y, Yang C, Gou S, Li Y, et al. Prediction of Severe

Acute Pancreatitis Using a Decision Tree Model Based on the Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis. PLoS One [Internet].

2015;10(11):e0143486. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26580397>

134. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(9):1400–15; 1416. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896955>
135. Italian Association for the Study of the Pancreas, Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2015;47(7):532–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921277>
136. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813–20.
137. Panek J, Karcz D, Rembiesz K, Budzynski A, Zasada J. Early endoscopic sphincterotomy and early laparoscopic cholecystectomy in the treatment of severe acute biliary pancreatitis--a preliminary report. *Adv Med Sci* [Internet]. 2006;51:103–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357286>
138. Vasiliadis K, Papavasiliou C, Al Nimer A, Lamprou N, Makridis C. The role of open necrosectomy in the current management of acute necrotizing pancreatitis: a review article. *ISRN Surg* [Internet]. 2013;2013:579435. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23431472>
139. Pezzilli R, Zerbi a, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2010;10(5):523–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975316>
140. Pezzilli R, Billi P, Morselli-Labate AM. Severity of acute pancreatitis: relationship with etiology, sex and age. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 1998;45(23):1859–64. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840164>
141. Zarnescu NO, Costea R, Zarnescu Vasiliu EC, Neagu S. Clinico-biochemical factors to early predict biliary etiology of acute pancreatitis: age, female gender, and ALT. *J Med Life* [Internet]. 2015;8(4):523–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664483>
 142. Martinez Sempere J, Sanchez Paya J, Palazon Azorin JM, Gutierrez Casbas A, Perez-Mateo Regadera M. [The value of age as a prognostic factor in the severity of acute pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1997;20(2):49–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072203>
 143. Premkumar R, Phillips ARJ, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: Targeted systematic reviews. *Pancreatology*. 2015;15(1):25–33.
 144. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007;13(22):3090–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589925>
 145. De Waele JJ, Ejike JC, Leppaniemi A, De Keulenaer BL, De Laet I, Kirkpatrick AW, et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pancreatitis, paediatrics, and trauma. *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2015;47(3):219–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973660>
 146. Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ, Dutch Pancreatitis Study G. Early management of acute pancreatitis. *Best Pr Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2013;27(5):727–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24160930>
 147. Rettally CA, Skarda S, Garza MA, Schenker S. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2003;40(2):117–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755453>
 148. Bertilsson S, Kalaitzakis E. Acute Pancreatitis and Use of Pancreatitis-

- Associated Drugs: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *Pancreas* [Internet]. 2015;44(7):1096–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335010>
149. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* [Internet]. 2006;243(2):154–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432347>
 150. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;144(6):1272–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622137>
 151. Droniak MM. [Differentiated surgical tactic in patients with an acute biliary pancreatitis and the jaundice syndrome]. *Klin Khir* [Internet]. 2005;(1):32–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786839>
 152. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 2003;90(4):407–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673741>
 153. Hjalmar C van Santvoort, Marc G Besselink, Annemarie C de Vries, Marja A Boermeester, Kathelijnn Fischer, Thomas L Bollen, et al. Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Predicted Severe Acute Biliary Pancreatitis: A Prospective Multicenter Study. *Ann Surg*. 2009;250(1):68–75.
 154. Sugiyama M, Atomi Y. Acute biliary pancreatitis: The roles of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surgery*. 2012;124(1):14–21.
 155. Kaw M, Al-Antably Y, Kaw P. Management of gallstone pancreatitis: cholecystectomy or ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):61–5.
 156. Johnson C, Lévy P. Detection of Gallstones in Acute Pancreatitis: When and How? *Pancreatology*. 2010;10(1):27–32.
 157. West MA. Shifting surgical paradigms for cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis: comment on “early laparoscopic cholecystectomy for mild

- gallstone pancreatitis.” *Arch Surg* [Internet]. 2012;147(11):1035. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802015>
158. Li A, Qin HJ, Ke LW, Chen G, Lu HM, Zhang ZD. WITHDRAWN:Early or Delayed Cholecystectomy for Acute Gallstone Pancreatitis? A Review. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2011;59(115-116). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22020913>
159. Compañy L, Sáez J, Martínez J, Aparicio JR, Laveda R, Griñó P, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2003;3(2):144–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748423>
160. Chauhan S, Forsmark CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(2):443–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139877>
161. Park JY, Jeon TJ, Ha TH, Hwang JT, Sinn DH, Oh TH, et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: Comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(6):645–50.
162. Petrov MS, Windsor JA. Very early cholecystectomy in patients with predicted mild acute pancreatitis: caution advised. *Ann Surg* [Internet]. 2011;253(5):1051–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490456>
163. Yie M, Jang KM, Kim MJ, Lee Y, Choi D. Diagnostic value of CT features of the gallbladder in the prediction of gallstone pancreatitis. *Eur J Radiol* [Internet]. 2011;80(2):208–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576384>
164. Nguyen GC, Rosenberg M, Chong RY, Chong CA. Early cholecystectomy and ERCP are associated with reduced readmissions for acute biliary pancreatitis: a nationwide, population-based study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2012;75(1):47–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100300>

165. Lin C, Collins JN, Britt RC, Britt LD. Initial Cholecystectomy with Cholangiography Decreases Length of Stay Compared to Preoperative MRCP or ERCP in the Management of Choledocholithiasis. *Am Surg* [Internet]. 2015;81(7):726–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140895>
166. Wang CH, Mo LR, Lin RC, Kuo JY, Chang KK. Rapid diagnosis of choledocholithiasis using biochemical tests in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2001;48(39):619–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11462888>
167. Berwick R. An Idiot’s guide to Support vector machines (SVMs). Retrieved Oct [Internet]. 2003;1–25. Available from: <http://web.mit.edu/6.034/wwwbob/svm-notes-long-08.pdf>
168. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *Med J Aust* [Internet]. 2015;202(8):420–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25929504>
169. McAneny D. Open cholecystectomy. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2008;88(6):1273–94, ix. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992595>
170. Ferreres AR, Asbun HJ. Technical aspects of cholecystectomy. Vol. 94, *Surgical Clinics of North America*. 2014. p. 427–54.
171. Litwin DEM, Cahan MA. Laparoscopic Cholecystectomy. *Surg Clin NA* [Internet]. 2008;88:1295–313. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2008.07.005>
172. A.D.A.M. ERCP. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19213.htm> [Internet]. 2009; Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19213.htm>
173. Baillie J, Byrne MF. ERCP—Preparation, positioning, and instrumentation. *Tech Gastrointest Endosc* [Internet]. 2003;5:3–10. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096288303800116>

174. Brereton RG, Lloyd GR. Support vector machines for classification and regression. *Analyst*. 2010;135(2):230–67.
175. Yu W, Liu T, Valdez R, Gwinn M, Khoury MJ. Application of support vector machine modeling for prediction of common diseases: the case of diabetes and pre-diabetes. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2010;10:16. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2850872&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
176. G. M, M. S, D. J, L. P, R. T, M. P, et al. Prediction of anti Xa activity level in pregnant women receiving low molecular weight heparin using arteficial neural network and support vector machines [Internet]. Vol. 7, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009. p. 750. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=70051715>
177. Rud S, Yang JS. A Support Vector Machine (SVM) classification approach to heart murmur detection. In: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2010. p. 52–9.
178. Wang SL, Wu F, Wang BH. Prediction of severe sepsis using SVM model. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. p. 75–81.
179. Vapnik VN. An overview of statistical learning theory. *IEEE Trans Neural Netw* [Internet]. 1999;10(5):988–99. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252602>
180. Kecman V. *Learning and Soft Computing: Support Vector Machines, Neural Networks and Fuzzy Logic Models* [Internet]. MIT Press. 2001. 576 p. Available from:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Learning+and+Soft+Computing#4>
181. Schölkopf B, Platt JC, Shawe-Taylor J, Smola a J, Williamson RC. Estimating the support of a high-dimensional distribution. *Neural Comput*.

- 2001;13(7):1443–71.
182. Campbell C. An introduction to kernel methods. In: Radial basis function networks: Design and applications [Internet]. 2000. p. 155–92. Available from: <http://intellisysdev.enm.bris.ac.uk/cig/pubs/2000/svmintro.pdf>
 183. Burges CCJC. A Tutorial on Support Vector Machines for Pattern Recognition. Data Min Knowl Discov [Internet]. 1998;2(2):121–67. Available from: <http://www.springerlink.com/index/Q87856173126771Q.pdf>
<http://link.springer.com/article/10.1023/A:1009715923555>
 184. Huang T, Kecman V, Kopriva I. kernel-based algorithms for mining huge data sets: supervised, semi-supervised and unsupervised learning. Learning. 2005.
 185. Poli R, Kennedy J, Blackwell T. Particle swarm optimization. Swarm Intell. 2007;1(1):33–57.
 186. Rapaić MR, Kanović Ž. Time-varying PSO - convergence analysis, convergence-related parameterization and new parameter adjustment schemes. Inf Process Lett. 2009;109(11):548–52.
 187. Anderloni A, Galeazzi M, Ballare M, Pagliarulo M, Orsello M, Del Piano M, et al. Early endoscopic ultrasonography in acute biliary pancreatitis: A prospective pilot study. World J Gastroenterol [Internet]. 2015;21(36):10427–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420969>
 188. Tamm TI, Datsenko BM, Nepomniashchii V V, Kramarenko KA, Zakharchuk AP, Mamontov IN, et al. [Diagnostics and tactics of treatment in patients with acute pancreatitis complicated by jaundice syndrome]. Klin Khir [Internet]. 2009;(7-8):122–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218395>
 189. Alper E, Baydar B, Vatansever S, Buyrac Z, Aslan F, Akpinar Z, et al. Does presence of common bile duct stones in patients with acute biliary pancreatitis affect the severity of illness or laboratory findings? Turk J Gastroenterol [Internet]. 2011;22(5):517–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234760>
 190. da Costa DW, Schepers NJ, Romkens TE, Boerma D, Bruno MJ, Bakker OJ, et

- al. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Surgeon* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542765>
191. Ahn KS, Kim YH, Kang KJ, Kim TS, Cho KB, Kim ES. Impact of Preoperative ERCP on Laparoscopic Cholecystectomy: A Case-Controlled Study with Propensity Score Matching. *World J Surg* [Internet]. 2015;39(9):2235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894408>
192. Damnjanovic Z, Jovanovic M, Nagorni A, Radojkovic M, Sokolovic 2nd D, Damnjanovic G, et al. Correlation of inflammation parameters and biochemical markers of cholestasis with the intensity of lipid peroxidation in patients with choledocholithiasis. *Vojn Pregl* [Internet]. 2013;70(2):170–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607184>
193. Bose SM, Mazumdar A, Prakash VS, Kocher R, Katariya S, Pathak CM. Evaluation of the predictors of choledocholithiasis: comparative analysis of clinical, biochemical, radiological, radionuclear, and intraoperative parameters. *Surg Today* [Internet]. 2001;31(2):117–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11291704>
194. Yang MH, Chen TH, Wang SE, Tsai YF, Su CH, Wu CW, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* [Internet]. 2008;22(7):1620–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000708>
195. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002;97(6):1309–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094843>
196. Jovanovic P, Salkic NN, Zerem E, Ljuca F. Biochemical and ultrasound parameters may help predict the need for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with a firm clinical and biochemical suspicion for choledocholithiasis. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2011;22(6):e110–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075294>

197. Qiu Y, Yang Z, Li Z, Zhang W, Xue D. Is preoperative MRCP necessary for patients with gallstones? An analysis of the factors related to missed diagnosis of choledocholithiasis by preoperative ultrasound. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015;15:158. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26577949>
198. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;2:CD011548. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719223>
199. Rodie ME, Harry C, Taylor R, Barclay AR, Cochran D, Simpson JH. Rationalized assessment of prolonged jaundice is safe and cost-effective. *Scott Med J* [Internet]. 2012;57(3):144–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859805>
200. Morris S, Gurusamy KS, Patel N, Davidson BR. Cost-effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy for mild acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 2014;101(7):828–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756933>
201. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;9:CD010326. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996398>
202. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015;386(10000):1261–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26460661>
203. Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, Morel P, Majno P, Nguyen-Tang T, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014;312(2):137–44. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005650>

204. Randial Perez LJ, Fernando Parra J, Aldana Dimas G. [The safety of early laparoscopic cholecystectomy (<48 hours) for patients with mild gallstone pancreatitis: a systematic review of the literature and meta-analysis]. *Cir Esp* [Internet]. 2014;92(2):107–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099593>

8. Прилози

- Пристанак на медицинску меру (КЦВ 708)
- Пристанак на хируршку интервенцију (КЦВ 713)
- Пристанак за трансфузију крви или компонената крви (КЦВ 710)
- Пристанак на саопштавање података о здравственом стању (КЦВ 712)
- Одбијање пристанка на саопштавање података о здравственом стању)КЦВ 712)
- Писмена сагласност за анестезију (КЦВ 750)
- Анкетни лист за унос података

КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР ВОЈВОДИНЕ

Матични број : _____

Дана : _____ године

Нови Сад

ПРИСТАНАК НА МЕДИЦИНСКУ МЕРУ

У складу чланом 16. Закона о правима пацијената ("Службени гласник РС", бр. 45/2013) ја

ЈМБГ

након што сам од надлежног доктора медицине усмено и на мени разумљив начин обавештен/а о дијагнози и прогнози болести; дат ми је кратак опис, и објашњен циљ и корист од предложених медицинских мера, време трајања и могуће последице предузимања односно непредузимања предложених медицинских мера, указано ми је на врсту и вероватноћу могућих ризика, болне и друге споредне или трајне последице, као и на алтернативне методе лечења и/или дијагностике, могуће промене стања после предузимања предложених медицинских мера, као и могуће нужне промене у начину живота, и указано ми је на дејство лекова и могуће споредне последице тог дејства, изјављујем да **ПРИСТАЈЕМ** на предузимање предложених медицинских мера у сврху **мог лећења и/или дијагностике**.

Изјављујем и да сам упознат/а да пристанак на предузимање предложене медицинске мере из претходног става могу опозвати усмено све док не почне извођење те мере, као и за време трајања лечења.

(потпис пацијента,
односно законског заступника пацијента¹)

Изјаву узео/ла:

КЦВ 708

Законски заступници пацијента су родитељ, усвајатељ или старатељ пацијента¹

ЧУДИ ЦЕНТАР ВОЈВОДИНЕ

национална јединица: Н.И.Р. АИВ

на број: _____ године

ад

ПРИСТАНАК НА ХИРУШКУ ИНТЕРВЕНЦИЈУ

У складу чланом 16. Закона о правима пацијената ("Службени гласник РС", бр. 113) ја

ИММ

изјављујем да сам од надлежног доктора медицине усмено и на моје разумно питање
испитан/а о дејствима и прогнози болести, да ли је хируршки и објективан/а и да ли је
предложио/а хируршке интервенције, врсте трајања и могуће последице предузимања
обавезног/а могућих алтернативних хируршких интервенција, укључујући да ли је могуће
обавезно/а могућих алтернативних болести и друге споредне или трајне последице, као и да
спречити/а методе лечења и/или дајатворности, могуће промене стања после предузимања
сликовите хируршке интервенције, као и могуће друге промене у начину живота и/или да
је на дејство лекова и могуће споредне последице тог дејства, изјављујем да
ПРИСТАНАМ на предузимање хируршке интервенције.

самог/а могућег/а.

Изјављујем и да сам упознат/а да пристајем на предузимање предложеног/а хируршке
интервенције из претходног става могућим/а објективним усмено све док не почне нова болест.

(потпис пацијента,

односно законског заступника пацијента.)

Изјаву узео/ла:

КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР ВОЈВОДИНЕ

Матични број : _____

Дана : _____ године

Нови Сад

САГЛАСНОСТ ЗА ТРАНСФУЗИЈУ КРВИ ИЛИ КОМПОНЕНАТА КРВИ

У складу са чланом 23. Закона о трансфузиолошкој делатности ("Службени гласник РС", бр. 72/2009) ја

ЈМБГ

након што сам од надлежног доктора медицине усмено и на мени разумљив начин обавештен/а о примању крви или компонената крви и упознат са свим последицама предузимања те медицинске мере, изјављујем да сам сагласан/а да примим алогену и/или аутогену крв и компоненте крви у сврху мог лечења.

Изјављујем и да сам упознат/а да пристајем на предузимање предложене медицинске мере из претходног става могу опозвати усмено све док не почне извођење те мере.

(потпис пацијента,
односно законског заступника пацијента¹)

Изјаву узео/ла:

КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР ВОЈВОДИНЕ
Матични број : _____
Дана : _____ године
Нови Сад

ПРИСТАНАК НА САОПШТАВАЊЕ ПОДАТАКА О ЗДРАВСТВЕНОМ СТАЊУ

У складу чланом 22. Закона о правима пацијената ("Службени гласник РС", бр. 45/2013) ја

ЈМБГ _____

изјављујем да ПРИСТАЈЕМ да се подаци о мом здравственом стању, односно подаци из моје медицинске документације, за време мог стационарног лечења саопште:

1) члановима моје породице

2) трећим лицима

3) јавности

и овим пристанком ослобађам здравствене раднике од дужности чувања тих података.

(потпис пацијента)

Изјаву узео/ла:

КЦВ 712

КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР ВОЈВОДИНЕ
Матични број : _____
Дана : _____ године
Нови Сад

ОДБИЈАЊЕ ДАВАЊА ПРИСТАНКА НА САОПШТАВАЊЕ ПОДАТАКА О ЗДРАВСТВЕНОМ СТАЊУ

У складу чланом 22. Закона о правима пацијената ("Службени гласник РС", бр. 45/2013) ја

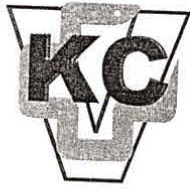
ЈМБГ

изјављујем да **НЕ ПРИСТАЈЕМ** да се подаци о мом здравственом стању, односно подаци из моје медицинске документације саопште чланцима моје породице, трећим лицима и/или јавности.

Изјављујем и да сам упознат/а да здравствени радник и без мог пристанка може саопштити податке из претходног става пунолетном члану моје уже породице ако је саопштавање тих података неопходно ради избегавања здравственог ризика за члана породице.

(потпис пацијента)

Изјаву узео/ла:



KLINIČKI CENTAR VOJVODINE

21000 Novi Sad, Hajduk Veljka 1

telefonska centrala: +381 21/484 3 484

www.kcv.rs, e-mail: uprava@kcv.rs

URGENTNI CENTAR

telefon: +381 21/484 3304; 484 4001; 484 4101;

fax: +381 21 484 4102; e-mail:

urgentni.centar@kcv.rs

PISMENA SAGLASNOST ZA ANESTEZIJU

Bolesnik (ime i prezime): _____ odnosno staratelj bolesnika _____ sam obavešten o načinu anestezije i nadzorom svih životnih funkcija tokom operacije, dijagnostičkog postupka i u ranom postoperativnom periodu u okviru predviđene operacije u anesteziji. To potvrđujem svojim potpisom.

Poučen sam da je savremena anestezija sigurna. Ipak, iako je njena primena stručna, ponekad nije moguće izbeći komplikacije koje se u najgorem slučaju mogu završiti smrtno. Poučen sam da u toku i nakon anestezije može doći do sledećih komplikacija:

- Kod opšte anestezije: slabost i povraćanje, bol u grlu, bol u mišićima, poremećaj svesti, koma, otežano disanje i teški poremećaj disanja, poremećaj u delovanju srca i krvnih sudova, alergijske reakcije različitog stepena i opasan porast telesne temperature.
- Kod regionalne anestezije (zbog lokalnog anestetika i operacije): zujanje u ušima, poremećaj vida, nesvestica, usporen rad srca, pad krvnog pritiska, bol na mestu uboda, manji podlivi, neosetljivost u području blokade koja traje duže od predviđene anestezije, prolazne teškoće sa uriniranjem, glavobolja nakon subarahnoidelne anestezije ("spinalnog bloka").
- Kod anestezije trudnica i porodilja: moguće su komplikacije kod majke i ploda, odnosno novorođenčeta.

Potvrđujem da sam upoznat/a sa mogućim nastankom dodatnih komplikacija mog opšteg zdravstvenog stanja, odnosno pratećih bolesti o kojima sam upoznao anesteziologa.

Dozvoljavam da anesteziolog prilagodi (promeni) predviđeni način anestezije u slučaju potrebe.

Dozvoljavam moguće dodatne postupke, koji bi bili potrebni za sigurno vođenje anestezije i rešavanje mogućih komplikacija.

Dozvoljavam, u slučaju potrebe primenu transfuzije krvi i krvnih derivata I poučen/a sam o mogućim neželjenim reakcijama usled njene primene.

Potvrđujem da sam dobio/la sve odgovore na svoja pitanja.

Saglasan/na sam sa predviđenim postupkom.

U Novom Sadu: _____ (datum)

Potpis bolesnika/staratelja:

Potpis anesteziologa:

Formular za prikupljanje podataka radi istraživanja operisanih pacijenata u sklopu lečenja umerene forme akutnog pankreatitisa bilijarne etiologije.

1. Broj istorije bolesti:
2. Ime
3. Prezime
4. Pol
5. Starost
6. Datum rođenja
7. Anamnestički podaci pri prijemu:
 - 7.1. Početak bola (postepen, iznenadan)
 - 7.2. Prodromi (da, ne)
 - 7.3. Mučnina (da, ne)
 - 7.4. Povraćanje (da, ne)
 - 7.5. Taman urin (da, ne)
 - 7.6. Dijareja (da, ne)
 - 7.7. Opstipacija (da, ne)
 - 7.8. Svrab kože (da, ne)
 - 7.9. Ranija pojava sličnih tegoba (ne, jedanput, više puta)
 - 7.10. Da li je holecistitisa ranije dijagnostikovana (ne, unutar godinu dana, od 1-5 godina, preko 5 godina)
8. Laboratorijski nalazi pri prijemu:
 - 8.1. Ery
 - 8.2. Le
 - 8.3. PLT
 - 8.4. HGB
 - 8.5. CRP
 - 8.6. SE
 - 8.7. ŠUK
 - 8.8. Amilaze
 - 8.9. Alk-phos.
 - 8.10. Bilirubin
 - 8.11. AST
 - 8.12. ALT
 - 8.13. gamaGT
9. US nalaz pri prijemu:
 - 9.1. Debljina zida (normalan, zadebljao, raslojen)
 - 9.2. Sadržaj žučne kese (solitarni kalkulus, multipla litijaza)
 - 9.3. Tečnost u loži holeciste (da, ne)
 - 9.4. Žučni vodovi: (normalni, prošireni-dijametar u mm)
 - 9.5. Pankreas: ne prikazuje se, normalan, uvećan-zasenčen
 - 9.6. Jetra: normalna, uvećana
 - 9.7. Pleuralna efuzija (da, ne)
10. Klinički nalaz pri prijemu:
 - 10.1. Antalgican položaj (da, ne)
 - 10.2. Palpatorna bolnost u epigastrijumu (izražena, umerena, slaba, izostaje)
 - 10.3. Ikterične sklere (da, ne)
 - 10.4. Znaci dehidracije (da, ne)
11. Kontrolni nalazi nakon 12-24h:
 - 11.1. Ery
 - 11.2. Le
 - 11.3. PLT
 - 11.4. HGB
 - 11.5. CRP
 - 11.6. ŠUK
 - 11.7. Amilaze
 - 11.8. Alk-phos.
 - 11.9. Bilirubin
 - 11.10. AST
 - 11.11. ALT
 - 11.12. gamaGT
12. Glasgow skor:

13. Kontrolni US nalaz nakon 24h:
 - 13.1. Veličina žučne kese (kontrahovana, normalna, distendirana)
 - 13.2. Debljina zida (normalan, zadebljao, raslojen)
 - 13.3. Tečnost u loži holeciste (da, ne)
 - 13.4. Žučni vodovi: (normalni, prošireni-dijametar u mm)
 - 13.5. Pankreas: ne prikazuje se, normalan, uvećan-zasenčen
 - 13.6. Jetra: normalna, uvećana
 - 13.7. Pleuralna efuzija (da, ne)
14. Vreme od prijema do laparoscopske holecistektomije u satima:
15. Intraoperativni nalaz:
 - 15.1. Veličina žučne kese (kontrahovana, normalna, distendirana)
 - 15.2. Zid žučne kese (normalan, edematozan, flegmonozan, gangrenozan)
 - 15.3. Tečnost u loži (ne, bistra, zamućena, žuč)
 - 15.4. Kalkulusi (solitarni, mikrolitijaza, holesteroloza zida, multipli kalkulusi)
 - 15.5. Inklavacija kalkulusa u vratu (da, ne)
 - 15.6. Sadržaj (bistra žuč, zamućena žuč, hidrops, empijem)
 - 15.7. Promer cističnog duktusa u mm:
 - 15.8. Intraoperativna holangiografija:
 - 15.8.1. Promer intrahepatičnih vodova: (normalan, proširen)
 - 15.8.2. Promer ekstrahepatičnih vodova: (normalan, proširen)
 - 15.8.3. Pasaža kontrasta u duodenum: (da, ne, odložena)
 - 15.8.4. Sadržaj u žučnim vodovima: (nema, solitarni flotirajući kalkulus, multipla kalkuloza, inklavacija na papili)
 - 15.8.5. Zatvaranje cistikusa: (klips, ligatura)
16. Konverzija (da, ne)
17. Dužina operacije u minutama:
18. Drenaža (da, ne)
19. Sekretacija na dren (minimalna, produžena serozna, produžena hemoragična)
20. Operater:
21. Odstranjivanje drena u satima nakon operacije:
22. Postoperativni ERCP (ne, da)
 - 22.1. Vreme od operacije do ERCP
 - 22.2. Dužina trajanja ERCP sa EPT
 - 22.3. Nalaz ERCP sa papilotomijom:
 - 22.3.1. Kanulacija (laka, otežana)
 - 22.3.2. Holedoholitijaza (solitarna, multipla)
 - 22.3.3. Papilotomija (da, ne)
 - 22.3.4. Ekstrakcija kalkulusa (ne, balon, dormia)
 - 22.3.5. Stentovanje holedohusa (da, ne)
23. Otpust u satima nakon operacije:
24. Dužina hospitalizacije u satima:
25. PH nalaz

Podatke uzeo: