

PARAMETRI HEMOSTAZE U HOLECISTEKTOMIJI

CHANGES HAEMOSTASIS PARAMETERS DURING CHOLECYSTECTOMY

Tatjana Vodnik¹, Dragana Vukosavljević¹, Goran Kaljević²

¹Institute of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia, Belgrade

²Center for Emergency Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Kratak sadržaj: Poznata je činjenica da se nakon operativnog zahvata razvija hiperkoagulabilno stanje. U ovom radu su prikazane vrednosti pojedinih parametara hemostaze kod pacijenata sa hroničnom upalom žučne kese lečenih hirurškim putem. Operativni zahvat pri ovoj dijagnozi podrazumeva klasičnu OC metodu (tzv. open cholecystectomy) i laparoskopsku tj. LC metodu. To je bio i kriterijum za podelu u dve grupe od 20 pacijenata. Pacijenti s akutnom upalom žučne kese su isključeni iz istraživanja. Pored osnovnih rutinskih testova, PT i aPTT-a, koji nisu pokazali veće razlike određivani su i nivoi fibrinogena, antitrombina III, proteina C, plazminogena i D-dimera i to preoperativno, kao i 1, 2, 3, 5 i 7 dana nakon operacije. Parametri su određivani na automatskom koagulometru firme Dade Behring, Behring Coagulation System, BCS, komercijalnim testovima istog proizvođača. Preoperativne vrednosti su bile kod svih ispitivanih pacijenata u granicama referentnih vrednosti. Plazma nivoi fibrinogena i D-dimera značajno su bili povećani u grupi OC dok su nivoi antitrombina III, proteina C i plazminogena sniženi u obe grupe. Pacijenti su preventivno bili na terapiji fraksarinom. Rezultati istraživanja su pokazali normalizaciju parametara hemostaze tri dana nakon operacije u grupi LC odnosno sedam dana u grupi OC. Prednost LC metode u odnosu na OC metodu ogleda se ne samo u smislu smanjene hirurške traume nego i manjim akutno faznim odgovorom iskazanim parametrima hemostaze i smanjenim rizikom od tromboembolijskih komplikacija.

Ključne reči: holecistektomija, laparoskopija, parametri hemostaze

Uvod

Odavno je poznata činjenica da se nakon operativnog zahvata razvija hiperkoagulabilno stanje. Da bi se predupredile sve opasnosti i moguće komplikacije koje vrebaju u toku hirurškog zahvata potrebno je stvoriti određene uslove za praćenje pacijenata u toku operacije i naravno vrlo često i iza nje. Jedan od najčešće primenjenih operativnih zahvata u savremenoj hirurgiji je holecistektomija koja podrazumeva ukla-

Summary: It has long been known that a hypercoagulability state develops after surgery. The aim of the study was to evaluate the influence of chronic cholecystitis on haemostasis. Surgical operation at this diagnosis imply classic open cholecystectomy (so called OC method) and laparoscopic method (LC method). That was the criteria for category in two groups patients. The patients with acute cholecystitis were excluded. Prothrombin time, aPTT, fibrinogen, anti-thrombin III (AT III), protein C, plasminogen and D-dimer levels were measured at baseline and at 1, 2, 3, 5 and 7 days after the operation. Plasma levels of haemostatic parameters were measured by spectrophotometric assay with chromogenic substrat, on BCS (Behring Coagulation System, Dade Behring). Preoperative parameters of hemostasis were normal in all the patients. Plasma levels of fibrinogen and D-dimer increased significantly in group OC. Plasma levels of AT III, protein C and plasminogen decreased in both groups. Patients received low-molecular heparin -Fraxarin. The investigation of hemostasis parameters on days 1, 2, 3, 5 and 7 after the operation showed that after laparoscopic cholecystectomy restores the balance in the hemostasis system by the 3rd day, and by the 7th day after open cholecystectomy. Recently laparoscopic cholecystectomy (LC) has advantages over the open procedure seem related to the reduced surgical trauma. LC is associated with a diminished acute-phase response and reduce the risk of thromboembolic complications one has to take into account the changes of hemostasis balance.

Keywords: cholecystectomy, laparoscopic method, parameters of hemostasis

njanje žučne kese. Još krajem 18. veka, prvi put u istoriji izvršen je planirani operativni zahvat odstranjenja kalkulusa iz žučne kese i tako postavljen temelj bilijarnoj hirurgiji. Decenijama kasnije postavljen je i glavni princip za dati zahvat i to da: žučna kesa treba da se odstrani ne zato što sadrži kalkuluse, već zato što ih i formira (1).

Žuč je kompleksna smeša sastavljena od vode i u njoj rastvorenih neorganskih i organskih materija,

neutralan ili slabo alkalni vodeni rastvor u kome se nalaze sledeće materije: žučne soli u najvećoj koncentraciji, holesterol, žučni pigmenti (konjugovani bilirubin), fosfolipidi (uglavnom lecitin) i elektroliti (Na^+ , K^+ , Cl^- i HCO_3^-) u koncentraciji u kojoj se nalaze i u plazmi. U žuči se pored pomenutih sastojaka nalaze i male količine proteina, albumina i nekih enzima, kao što su alkalna fosfataza i transaminaze. Ova ko stvorena žuč izlučuje se iz hepatocita u žučne kanale i dudodenum za 24 sata u količini od 1000 mL. Iako ćelije jetre ekskretuju žuč neprekidno u toku 24 sata ona se u dudodenum izlučuje u jednom diskontinuiranom ritmu, koji zavisi od prisustva tj. odsustva specifičnog stimulusa u digestivnom traktu. Pri tome se faza izlučivanja naizmenično smenjuje s fazom deponovanja i koncentrisanja u žučnoj kesici. Na sekretornu aktivnost hepatocita utiču soli žučne kiseline koje nakon izlučivanja u dudodenum putem žuči i nakon reapsorpcije u tankom crevu, u jetri vrše vrlo snažnu holereznu stimulaciju hepatocita. Ishrana bogata proteinima, a naročito mastima, utiče na stvaranje žučnih soli, a time i na stvaranje žuči. Funkcije žuči su višestruke. U tankom crevu žučne soli vrše emulgovanje triglicerida i omogućuju njihovu apsorpciju kao i apsorpciju liposolubilnih vitamina (A, D, E i K) iz creva. Takođe, žuč predstavlja i glavni put za izlučivanje žučnih pigmenata i holesterola, a posle konjugacije u hepatocitima i steroidnih hormona. Žučne soli u digestivnom traktu aktiviraju crevne i pankreasne lipolitičke i proteolitičke enzime (2).

Holelitijaza

Holelitijaza je oboljenje žučne kesice u kojoj se nalaze žučni kamenci. Kamenčić stvara žučna kesa, kruškoliki organ koji se nalazi ispod jetre sa desne strane abdomena. Žučni kamenci nastaju taloženjem sadržaja žučne kesice, holesterola i bilirubina. U 80% slučajeva kamen je načinjen od holesterola, dok se samo u manjem procentu, u slučajevima oboljenja jetre i krvi kamen stvara od bilirubina. Mogu biti mali kao zrno peska ili veći, čak veličine loptice za golf, pojedinačni ili mnogobrojni. U nekim slučajevima sitni kamenci daju sliku »žučnog taloga« i nikada ne formiraju kamen. Do stvaranja žučnih kamenaca dolazi kao posledica sledećih procesa:

1. Žuč postaje prezasićena holesterolom koga tada ima mnogo više nego što žučne soli mogu da rastvore,
2. Poremećaj ravnoteže između proteina i drugih sastojaka žuči dovodi do toga da holesterol počne da kristališe i
3. Žučna kesa se ne kontrahuje dovoljno jako tako da se ne prazni u potpunosti.

Naravno, na stvaranje kamenaca utiče više faktora među kojima se izdvajaju:

- povećanje količine holesterola kod gojaznih osoba,

u toku trudnoće ili kod osoba koje se pretežno hrane masnijom hranom, bogatom holesterolom,

- promene u pH žuči, ako ona postane alkalna, što se događa kod oboljenja jetre ili staze u žučnim kanalima,
- nagli gubitak telesne mase nakon težih operativnih zahvata ili strogih dijeta, kao posledica poremećaja ravnoteže između žučnih soli i holesterola i slabih kontrakcija žučne kesice.

Podaci govore da su među obolelima od kalkuloze žučne kesice dve trećine žene. Objašnjenje se nalazi u hormonskom statusu, trudnoći, ishrani i korišćenju hormonskih kontraceptivnih tableta.

Po nekim statistikama jedan od deset ljudi pati od kamena u žučnoj kesici. Mnogi od njih, zbog nepostojanja bilo kakvih simptoma i ne znaju da ih imaju. Prisustvo kamena bez tegoba naziva se »tiha kalkuloza«. U mnogima slučajevima simptomi su neznatni. Kod manjeg broja, prisustvo kamenja prouzrokuje napade vrlo jakih bolova. Te slučajeve nazivamo simptomatska kalkuloza. Naime, pojava simptoma zavisi od broja, veličine i lokalizacije kamena. Mali, brojni kamenčići mogu davati povremene epizode veoma jakih bolova, pa se može desiti da se kamen zaglavi u žučnim putevima, kada se koža i vidljive sluznice boje u žuto. Kod većeg kamena, javljaju se bolovi koji zrače u leđa, desnu lopaticu, i udruženi su sa mučninom i povraćanjem. U ređim slučajevima kamen može prouzrokovati po život opasne komplikacije. Simptomatske kalkuloze uzrok su velikom broju hospitalizacija i operacija godišnje.

Zapaljenska oboljenja žučne kesice dele se po kliničkom toku na akutna i hronična, sa ili bez prisustva žučnih kamenaca, te tako poznajemo akutni i hronični (*ne*)kalkulusni holecistitis. Migracijom kamenaca iz žučne kesice i njegovim uglavljanjem u njenom izvodnom delu nastaje akutni holecistitis s gnojnim bakterijskim procesom ili hronični holecistitis sa tendencijom ka razvoju karcinoma na žučnoj kesici. Akutni kalkulusni holecistitis počinje najčešće tako što žučni kamenac vrši opstrukciju na nivou vrata žučne kesice ili cističnog duktusa. Zbog zastoja žuči, fosfolipaza iz sluznice žučne kesice hidrolizuje bilijarni lecitin u toksični lizolecitin, koji nadražuje i oštećuje sluznicu i uzrokuje upalnu reakciju. Zbog oštećenja zaštitnog sloja glikoproteina sluznice, epitel se direktno izlaže deterdžentskom delovanju žučnih soli. Zbog zastoja žuči povećava se intraluminalni pritisak, žučni kamenci takođe pritiskaju na sluznicu i utiču na krvotok u sluznici. Ovo se dešava bez učešća bakterija. Ako se na gore navedene promene doda i bakterijska infekcija, dolazi do težeg, bakterijskog holecistitisa koji može biti: gnojni, fibrinozni i gangrenozni. Akutni akalkulusni holecistitis označava akutnu upalu žučne kesice bez prisustva žučnih kamenaca. Uzroci mogu biti: teške traume ili opekotine, sepsa i postporođajni period. Hronični holecistitis može nastati posle ponavljanih akutnih upala ili bez prethodnih akutnih upala.

Lečenje

Lečenje podrazumeva upotrebu lekova kao i hiruršku intervenciju uklanjanja žučne kese. Ova operacija naziva se holecistektomija. Aktivne i multiple žučne kamence, koji mogu izazvati komplikacije treba odstraniti operativnim putem. Isto važi i kod hroničnog kalkuloznog holecistitisa, naročito ako se ponavlja često i ako je praćen prolaznim ikterusima. Akutni holecistitis, ako nije gangrenozan i ako ne pretili komplikacijama kao što su perforacija i peritonitis može biti prethodno lečen antibiotskom terapijom i tako pripremljen za operaciju. Sigurno je da zahvat treba izvršiti što hitnije ako postoje i najmanji znaci peritonealne reakcije i velika leukocitoza, koja svedoči o gnojnom procesu (3).

Kalkuloza bilijarnog trakta smatra se jednim od najčešćih oboljenja u medicini, a operacije zbog ove bolesti spadaju u najčešće operacije u hirurgiji. U XVIII veku, po prvi put u istoriji izvršen je planirani operativni zahvat odstranjenja kalkulusa iz žučne kese i tako postavljen temelj budućoj bilijarnoj hirurgiji (4). Langenbuch je 1882. godine izvršio prvu holecistektomiju u jednom aktu i postavio vrlo važan princip: žučna kesa treba da se odstrani ne zato što sadrži kalkuluse, već zato što ih i formira. Od tada je kao isključiva metoda lečenja kalkuloze žučne kese važila otvorena holecistektomija (1, 5).

Međutim, zahvaljujući neverovatnom razvoju tehnologije došlo je do stvaranja moderne endoskopske hirurgije, tzv. minimalne invazivne hirurgije, koja se zasniva na klasičnim hirurškim principima sa novim tehnološkim rešenjima. Godine 1985. Mühe (Boblingen, Nemačka) je prvi uradio laparoskopsku holecistektomiju, koja je iako objavljena, ostala nezapažena i nepoznata u medicinskim krugovima. Philip Mouret iz Liona je 1987. godine izvršio svoju prvu laparoskopsku holecistektomiju koja je, iako urađena krišom i nikada publikovana, ipak ušla u istoriju hirurgije (5).

Klasična holecistektomija

Za klasičnu holecistektomiju koristi se standardni hirurški set bez potrebe za drugim dodatnim instrumentarijem. Pristup je ili subkostalnim rezom ili medijalnim supraumbilikalnim rezom sa holecistektomijom urađenom standardnim hirurškim instrumentima. Trbuh se drenira u većini slučajeva, a operativna rana se zatvara po pravilima klasične abdominalne hirurgije.

Laparoskopska holecistektomija

Laparoskop predstavlja izuzetnu zamenu spoja hirurške ruke i skalpela i kao osnovni element radikalne promene u klasičnoj hirurgiji, on postaje novi simbol moderne hirurgije. Laparoskopska holecistektomija radi se sa standardnim laparoskopskim stubom

odnosno sa standardnim laparoskopskim setom uz klipanje *arterije cistike* i *duktus cistikusa* sa po tri klipa. Žučna kesa se vadi kroz umbilikalnu portu, a po potrebi otvor se proširi da bi se lakše izvadila žučna kesa. Pri zatvaranju otvora troakara ušiva se fascija na 10 mm otvorima te kod većine pacijenata plasira intradermalni šav (5).

Hemostaza u hirurškoj intervenciji

U toku hirurške intervencije i naročito nakon nje koncentracije nekih proteina u plazmi uključenih u procese koagulacije krvi npr. antikoagulantni sistem i fibrinolitički sistem se menjaju, pa se direktno podupire koagulacija, smanjuje antikoagulacija i inhibira fibrinoliza. Ove promene će fiziološki smanjiti rizik od gubitka krvi (naročito tokom zahvata), ali će povećati rizik od pojave tromboembolijskih komplikacija.

Stvaranje tromba u arterijama i venama nastaje kao posledica poremećene dinamske ravnoteže između zida krvnog suda, trombocita, koagulationog i fibrinoliznog sistema. Interakcijom između patološki izmenjenog zida krvnog suda i trombocita uz oslobađanje tkivnog faktora koji aktivira koagulaciju i doprinosi stvaranju fibrina započinje tromboza. Bolesti i stanja udružena sa trombozom su starost, trudnoća i postporođajni period, gojaznost, ateroskleroza, hronična srčana insuficijencija, veštački srčani zalisci, prethodne tromboze, sepsa, obimne traume, imobilizacija, maligniteti i naravno hirurški zahvati (6, 7, 8).

Tromboza je multifaktorijalna bolest koja nastaje kao posledica prisustva više od jednog faktora rizika. Osnovni faktori rizika za nastanak arterijske tromboze su hipertenzija, pušenje, diabetes mellitus, hiperholesterolemija i gojaznost. Zajednički faktori rizika za arterijske i venske tromboze su oralni kontraceptivi, hiperhomocistenemija, lupus antikoagulans, visok nivo faktora koagulacije. Faktori rizika za venske tromboze razlikuju se od faktora rizika za arterijske tromboze jer nisu u vezi sa aterosklerozom. Među klasične faktore rizika za vensku trombozu ubrajaju se povreda tkiva, staza, trauma, *hirurške intervencije*, imobilizacija, malignitet, trudnoća i puerperijum.

Tromboza nastaje kada se istovremeno udruži dovoljan broj faktora rizika. Kod starijih dovoljno je prisustvo dva ili više faktora dok je u mlađem uzrastu broj faktora rizika 3, 4 i više. Starost je izrazit faktor rizika (9).

Regulacija koagulacije zavisi od delovanja između prokoagulantnih, antikoagulantnih i fibrinolitičkih proteina. Većina ovih proteina se sintetiše u jetri pa tako jetra ima veliku ulogu u regulaciji hemostaze. Kod oboljenja jetre postoji disregulacija u koagulationom sistemu. U tom slučaju su oboljenja jetre primarni uzrok abnormalnosti u sistemu koagulacije kao što je na primer hiperkoagulabilno stanje uzrokovano

deficitom komponenti prirodnog antikoagulacionog sistema, a to su protein C, protein S i antitrombin III.

Jednom započet proces koagulacije mogao bi nekontrolisanim širenjem da dovede do veoma teških i neželjenih posledica nepotrebne hemostaze. U homeostaznom sistemu su prisutni kontrolni mehanizmi sa antagonističkim delovanjem u odnosu na koagulaciju. Postoji stalna aktivacija, a zatim inaktivacija u sistemu koagulacije tj. kontinuirano stvaranje malih količina trombina, a zatim pretvaranje fibrinogena u fibrin koji se eliminiše iz cirkulacije fibrinolitičkim procesima. Inhibitori sprečavaju tj. ograničavaju proces koagulacije na mestu povrede krvnog suda. Antitrombin III je veoma važan inhibitor serin proteaza koji inhibira trombin, kalikrein, plazmin i faktore IXa, Xa, XIa i XIIa. Deficit antitrombina III vezan je za predispoziciju tromboembolijskih stanja. Protein C i protein S su vitamin K zavisni faktori koji se u cirkulaciji nalaze u inaktivnoj formi. Aktivirani protein C zajedno sa aktiviranim proteinom S ima antikoagulantno dejstvo jer inaktivira koagulative faktore Va i VIIIa. Urođeni ili stečeni deficiti proteina C i proteina S mogu dovesti do tromboembolijskih poremećaja (10).

Najjači fiziološki mehanizam za razlaganje fibrina je fibrinoliza čime se omogućava rekanalizacija krvnog suda u kome se nalazi tromba, bilo da se radi o hemostatskom čepu na mestu povrede krvnog suda ili patološkoj trombozi. Glavni enzim fibrinolize je plazmin koji se u cirkulaciji nalazi u neaktivnom obliku kao plazminogen. Svoju proteoliznu aktivnost plazmin ispoljava razlaganjem veza u molekulima fibrina i fibrinogena. Pretvaranje fibrinogena, rastvorljivog plazminog proteina, u nerastvorljiva vlakna fibrina, pod dejstvom trombina predstavlja ključni događaj u procesu koagulacije krvi.

Proteoliznim delovanjem plazmina na fibrin ili fibrinogen, nastaju rastvorljivi proteinski fragmenti fibrina ili fibrinogena, poznati kao fibrin-fibrinogen degradacioni produkti. Za razliku od vrlo malog razlaganja fibrinogena u toku njegovog pretvaranja u fibrin, proteolizno razlaganje fibrina i fibrinogena pod dejstvom plazmina je znatno agresivniji proces. Plazmin cepa fibrin i fibrinogen u fragmente poznate kao X, Y, D i E. Oni se mogu naći u cirkulaciji u različitom stepenu digestije. Fragmenti D i E su terminalni fragmenti, rezistentni na dalje proteolitičko delovanje plazmina. Intermedijarni fragmenti X i Y mogu dalje da se degradiraju do D i E fragmenata. Razgradnjom fibrina koji nije povezan peptidnim vezama, stvaraju se po građi potpuno isti proizvodi razgradnje kao i pri razlaganju fibrinogena. Kada se pod uticajem aktivisanog faktora XIIIa stvore unakrsne peptidne veze između fibrinskih polimera, nastali proizvodi plazminske razgradnje imaju drugačiju građu. U ovim proteoliznim reakcijama mogu se pojaviti pojedinačni E-fragmenti, ali D-fragmenti su uvek povezani kovalentnom unakrsnom vezom i nalaze se kao dvostruki D-

fragment odnosno D-dimer. Dakle D-dimer nastaje kao rezultat liziranja stabilizovanog fibrina pod uticajem plazmina i siguran je znak postojanja fibrinskih naslaga odnosno tromba negde u cirkulaciji. Novije laboratorijske tehnike omogućile su detektovanje produkata koji nastaju u procesu aktiviranja koagulacije krvi čak i pre nego što dođe do stvaranja krvnog ugruška odnosno tromboze. Na taj način je postalo moguće utvrditi postojanje i kvantitativno izraziti hiperkoagulabilno stanje u krvi. Visoka koncentracija ovih molekularnih markera hiperkoagulabilnosti prisutna je u stanjima kod kojih postoji povećano aktiviranje koagulacionog sistema kao što je DIK, hematološki maligniteti, *hirurške intervencije*, trudnoća i sl. (11).

Vrednosti parametara hemostaze

Da bi se procenila klinička vrednost parametara hemostaze nakon operacije odnosno njihova uloga i promene kojima podležu, određivane su koncentracije i aktivnost parametara hemostaze kod pacijenata s hroničnom upalom žučne kese lečenih hirurškim putem. Za procenu stanja hemostaznog sistema određivani su sledeći parametri: protrombinsko vreme (PT), parc. tromboplastinsko vreme (aPTT), fibrinogen, D-dimer, antitrombin III, plazminogen i protein C. Za određivanje parametara hemostaze korišćeni su komercijalni testovi firme »Dade Behring« koji koriste spektrofotometrijsko i koagulometrijsko merenje.

U ovom radu ispitivanja su vršena kod pacijenata Instituta za digestivne bolesti Kliničkog centra Srbije. Obuhvaćeno je ukupno 40 pacijenata sa dijagnozom hronične upale žučne kese. Pacijenti su lečeni hirurškim putem i to klasičnom metodom tzv. OC metodom (open cholecystectomy) i laparoskopskom tj. LC metodom. To je i bio kriterijum za podelu ispitivanih u dve grupe od po 20 pacijenata. Pacijenti s akutnom upalom žučne kese su isključeni iz ispitivanja, kao i pacijenti sa već postojećim tromboembolijskim poremećajima. Ispitanici obe grupe bili su na terapiji fraksarinom koji se preventivno primenjuje subkutano jos pre zahvata u premedikaciji. Upotreba nisko molekularnog heparina danas je deo rutinske terapije i u periodu nakon zahvata čime se potpuno smanjuje rizik od pojave tromboembolijskih komplikacija (12, 13, 14).

Za određivanje parametara hemostaze korišćeni su uzorci plazme. Krv je vađena u jutarnjim satima, iz kubitalne vene u epruvete *Vacutainer* sistemom sa 0,11 mol/L natrijum-citratom kao antikoagulantom u odnosu 1:10. Uzorci su uzimani preoperativno kao i 1, 2, 3, 5 i 7 dana nakon operacije. Odmah nakon uzorkovanja krv je centrifugirana 10 minuta sa oko 3000 rpm i parametri određivani u roku od 2 sata na automatskom koagulometru firme Dade Behring, Behring Coagulation System, BCS, komercijalnim testovima istog proizvođača.

Pored osnovnih rutinskih testova hemostaze, PT i aPTT-a određivani su i fibrinogen, D-dimer, plazminogen, antitrombin III i protein C.

Za određivanje protrombinskog vremena, fibrinogena kao i aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena korišćena je metoda koagulometrije uz upotrebu komercijalnih reagenasa.

Koncentracija D-dimera određivana je metodom latex-turbidimetrije primenom komercijalnog reagensa D-dimer Dade Behring.

Aktivnosti plazminogena, proteina C i antitrombina III određivane su spektrofotometrijski, uz komercijalne reagense Dade Behring. Određivanje se zasniva na kinetičkoj reakciji gde se meri povećanje apsorbance na 405 nm u reakciji nastalog p-nitronilina.

Statistička obrada podataka prikazana je vrednostima aritmetičke sredine i standardne devijacije. Značajnost razlike između dobijenih vrednosti određena je primenom neparametarskog Mann Whitney U testa. Za statističku analizu korišćen je računarski program SPSS 11.5 i Excel 2000.

Koncentracije proteina plazme koji su uključeni u procese koagulacije i fibrinolize se nakon hirurških zahvata delimično menjaju jer se menja i aktivnost procesa koagulacije i fibrinolize. Ovakve promene mogu dovesti do postoperativnih komplikacija u vidu tromboembolijskih poremećaja. Da bi se procenila klinička vrednost promenjenih parametara hemostaze nakon operacije određivane su koncentracije tj. aktivnosti ovih parametara kod pacijenata lečenih hirurškim putem. Za procenu stanja hemostaznog sistema određivani su sledeći parametri: protrombinsko vreme (PT), parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT),

fibrinogen, D-dimer, antitrombin III, plazminogen i protein C.

U grupi ispitivanih pacijenata postojalo je veliko slaganje prema godinama i polu, iako je poznat podatak da je oboljenje žučne kese mnogo češće kod osoba ženskog pola. Vreme potrebno za klasičnu tj. otvorenu holecistektomiju bilo je značajno duže nego kod laparoskopske intervencije.

U obe grupe ispitanika uočena je promena u procesima koagulacije i fibrinolize nakon operacije sa preokretom ovih promena u danima koji slede. Rezultati ispitivanja prikazani su u tabeli I. Prvi utisak je da se nakon LC zahvata sistem hemostaze vraća u normalu ranije nego nakon OC zahvata.

Osnovni rutinski testovi, PT i aPTT, nisu pokazali veće razlike u obe grupe ispitanika. Poređenjem vrednosti fibrinogena kod pacijenata pre i posle izvedene OC tehnike uočeno je da su sve vrednosti ovog parametra povišene kao i da postoji statistički značajna razlika u danima nakon operacije u odnosu na preoperativni period. Takođe, značajna razlika postoji i u danima koji slede na prethodni period, tako da tek na kraju ispitivanog perioda ovi pacijenti imaju vrednosti u opsegu referentnih vrednosti. Vrednosti fibrinogena kod pacijenata operisanih LC zahvatom ne razlikuju se značajno nakon intervencije i ne izlaze van opsega referentnih vrednosti. Poređenjem vrednosti ovih dveju grupa dobijena je statistički značajna razlika u svim danima nakon operacije. Povećanje fibrinogena može se delimično objasniti i činjenicom da je fibrinogen protein akutne faze, da je organizam u stanju inflamacije i akutno-faznog odgovora kao i da OC tehnika podrazumeva mnogo složeniju povredu tkiva nego što je to slučaj sa LC tehnikom.

Tabela I Klasifikacija monoklonskih gamopatija (1)

Dani	Grupa	N	Fibrinogen (g/L)		DDimer (µg/L)		Antitrombin III (%)		Plazminogen (%)		Protein C (%)	
			\bar{x}	Sd	\bar{x}	Sd	\bar{x}	Sd	\bar{x}	Sd	x	Sd
pre op	OC	20	2.80	0.26	142.5	34.5	97.9	7.5	96.6	8.7	97.3	6.3
	LC	20	2.96	0.39	129.0	7.33	95.9	7.3	95.3	6.8	95.3	6.3
1. dan	OC	20	5.54*	0.45	421.7*	49.1	80.7*	5.8	82.5*	6.3	82.6*	5.9
	LC	20	3.16 ^{oc}	0.37	155.7*/ ^{oc}	17.5	81.9*	5.3	83.3*	5.3	83.5*	5.3
3. dan	OC	20	5.02*	0.41	345.2*	41.8	84.7*	4.8	85.5*	5.5	85.7*	5.4
	LC	20	3.05 ^{oc}	0.33	135.7*/ ^{oc}	12.8	89.0*	4.2	89.9*	3.9	89.0*	4.2
5. dan	OC	20	4.47*	0.25	274.2*	40.9	88.6*	4.9	88.5*	4.9	89.1*	4.8
	LC	20	2.92 ^{oc}	0.32	130.7*/ ^{oc}	7.1	91.2*	3.6	91.2*	3.7	91.3*	5.3
7. dan	OC	20	3.95*	0.17	204.6*	30.1	93.3*	5.4	93.3*	5.4	93.3*	5.3
	LC	20	2.89 ^{oc}	0.32	125.0*/ ^{oc}	0.1	92.7	3.2	94.1	3.1	94.4	3.0

OC – open cholecystectomy ; LC – laparoscopic cholecystectomy

* – statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u odnosu na pre operativni period

^{oc} – statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u odnosu na grupu OC

Vrlo slično kao i vrednosti fibrinogena, vrednosti za D-dimer su bile povišene kod pacijenata nakon OC intervencije. Praćenjem iz dana u dan dobijene vrednosti su pokazale statistički značajnu razliku. Pacijenti operisani LC tehnikom, takođe, su zabeležili povišene vrednosti D-dimer-a u danima nakon zahvata, u odnosu na preoperativni period. Ovo povišenje iako nije bilo tako izrazito kao kod OC pacijenata, pokazalo je statističku značajnost. Kao i kod vrednosti fibrinogena, poređenjem vrednosti ovih dveju grupa dobijena je statistički značajna razlika u svim danima nakon operacije. Kao i kod ostalih ispitivanih parametara, i kod D-dimer-a uočava se brža normalizacija vrednosti u grupi pacijenata operisanih LC tehnikom i to već trećeg dana. Nakon OC zahvata, normalizuju se vrednosti D-dimera u najvećem broju slučajeva tek nakon sedam dana.

Vrednosti antitrombina III, plazminogena i proteina C pokazale su vrlo slično ponašanje. Prvog dana nakon operacije dolazi do naglog pada vrednosti parametra, koji je i statistički značajan, kao i u danima posle, u odnosu na preoperativne vrednosti. Nakon prvog dana vrednosti pokazuju trend porasta, koji je više uočljiv kod pacijenata operisanih LC metodom nego kod pacijenata druge grupe. Poređenjem vrednosti ovih dveju grupa kod sva tri parametra nije dobijena statistički značajna razlika u svim ispitivanim periodima nakon operacije. Uočava se da i pored statistički značajne razlike koja postoji u danima nakon operacije u odnosu na preoperativni period, vrednosti za ove parametre samo u malom broju slučajeva izlaze van opsega referentnih vrednosti. Ipak, ne može se zanemariti smanjenje vrednosti koje je više izraženo kod pacijenata nakon OC zahvata nego posle LC intervencije.

Za vreme i nakon operativnog zahvata produkcija fibrina, a samim tim i trombina je povećana. Jedan od najvažnijih fizioloških inhibitora trombina je antitrombin III koji svoje delovanje ispoljava vezivanjem trombina u trombin-antitrombin (TAT) kompleks. Stvaranjem ovog kompleksa snižava se slobodni antitrombin i otuda je njegova izmerena vrednost u ovim uzorcima snižena. Snižene vrednosti antitrombina III podudaraju se sa periodima povećanog stvaranja trombina tj. odmah nakon operacije kada je i stvaranje kompleksa najveće.

Stvaranje i oslobađanje proteina i njihovih inhibitora koji učestvuju u procesu fibrinolize je, takođe, pod uticajem različitih patoloških i fizioloških stanja organizma. Povećanje fibrinolize za vreme velikih hirurških intervencija u postoperativnom periodu se menja i smanjuje što se će rezultovati protrombotičkim stanjem u danima nakon operacije.

D-dimer, kao fibrin degradacioni produkt cirkuliše u plazmi nakon razlaganja fibrina. Povećane vrednosti ovog parametra normalne su za postoperativni period, ali vrlo visoke vrednosti mogu ukazati na postojanje venske tromboze. Prema nekim autorima vrednosti veće od 1000 µg/L prvog postoperativnog dana znak su eventualne tromboze i zahtevaju dodatnu terapiju (15, 16). U našem ispitivanju, u obe grupe, nisu zabeležene ovako visoke vrednosti.

Literaturni podaci ukazuju da je u velikoj seriji urađenih laparoskopskih intervencija zabeležen vrlo mali broj slučajeva sa tromboembolijskim poremećajima nakon ovakvog tipa zahvata (17). Incidenca ovakvih komplikacija je jako niska u poređenju sa slučajevima plućne embolije koji se javljaju nakon izvršene klasične holecistektomije (7, 18).

Sveukupno, promene i razlike uočene određivanjem parametara hemostaze kod pacijenata operisanih OC tj. LC tehnikom navode nas na zaključak da su ove promene nakon LC zahvata takve da je potpuno smanjen rizik od pojave tromboembolije i da je uobičajena antitrombotička profilaksa odgovarajuća. Takođe, prednost LC metode u odnosu na OC zahvat ogleda se i u smislu smanjene hirurške traume i manjeg akutno faznog odgovora iskazanim i kroz parametre hemostaze.

Zato danas laparoskopska hirurgija predstavlja široko primenjivanu hiruršku tehniku u abdominalnoj hirurgiji i zlatni standard u lečenju simptomatske holecistitijaze u svetu. Osnovne prednosti laparoskopske hirurgije su: manji postoperativni bolovi, rana mobilizacija, kraća hospitalizacija, ranije radno osposobljavanje, izvanredni estetski efekti i naravno potpuno smanjena mogućnost nastanka tromboembolijskih poremećaja.

Literatura

1. Maingot L. Abdominal operations. Appleton and Lange. Stanford, 1997.
2. Stefanović S. i sar. Interna medicina. Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb, 1975.
3. Sabiston D. et al. Textbook of Surgery. WBS. Philadelphia, 1997.
4. Schwartz S. et al. Principles of surgery. McGraw Hill. San Francisco, 1994.
5. Šćepanović R. Laparoscopska tehnika pri holecistektomijama. Jugoslovensko udruženje za endoskopsku hirurgiju, Beograd, 2005.
6. D'Angelo A, Kluft C, Verheijen JH, Rijken DC, Mozzi E, Mannuci PM. Fibrinolytic shutdown after surgery. Eur J Clin Invest 1985; 15: 308–312.
7. Prisco D, De Gaudio AR, Carla R, Gori AM, Fedi S, Cella AP, Gensini GF, Abbate R. Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery. Surg Endosc 2000; 14 (2): 170–4.
8. Holzheimer RG. Laparoscopic procedures as a risk factor of deep venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism. Eur J Med Res 2004; 9 (9): 417–422.
9. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. Thromb Haemost 1997; 78 (1): 1–6.
10. Castelino DJ, Salem HH. Natural anticoagulants and the liver. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12 (1): 77–83.
11. Schietroma M, Carlei F, Mownah A, Franchi L, Mazzotta C, Sozio A, Amicucci G. Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. Surg Endosc 2004; 18 (7): 1090–6.
12. Vecchio R, Cacciola E, Martino M, Cacciola RR, MacFadyen BV. Modifications of coagulation and fibrinolytic parameters in laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2003; 17 (3): 428–433.
13. Lindberg F, Bjorck M, Rasmussen I, Bergqvist D. Current use of thromboembolism prophylaxis for laparoscopic cholecystectomy patients in Sweden. Surg Endosc 2005; 19 (3): 386–8.
14. Goldfaden A, Birkmeyer JD. Evidence-based practice in laparoscopic surgery: perioperative care. Surg Innov 2005; 12 (1): 51–61.
15. Dexter SPL, Griffith JP, Grant PJ, McMahan MJ. Activation of coagulation and fibrinolysis in open and laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1996; 10: 1069–1074.
16. Martinez-Ramos C, Lopez-Pastor A, Nunez-Pena JR, Gopegui M, Sanz-Lopez R, Jorgensen T, Pastor L, Fernandez-Chacon JL, Tamames-Escobar S. Changes in hemostasis after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1999; 13 (5): 476–9.
17. Lindberg F, Bjorck M, Rasmussen I, Nyman R, Bergqvist D. Low frequency of phlebographic deep vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. Clin Appl Thromb Hemost 2006; 12 (4): 421–6.
18. Inderbitzin DT, Opitz I, Giger U, Kocher T, Krahenbuhl L. Incidence of clinical pulmonary embolism after laparoscopic surgery. Br J Surg 2007; 94: 599–603.

Rad primljen: 15. 01. 2007.

Prihvaćen za štampu: 16. 03. 2007.