

LAPAROSKOPIJA U HIRURŠKOM LEČENJU AKUTNOG HOLECISTITISA

Goran KALJEVIĆ¹, Branislav OLUJIĆ¹, Dušan MICIĆ¹, Ivan STOIMIROV²

¹Klinika za urgentnu hirurgiju, Centar za zbrinjavanje urgentnih stanja Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija; ²Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

SAŽETAK

U ovoj randomiziranoj studiji laparoskopna holecistektomija (LC) urađena je kod 50 pacijenata sa akutnim kalkuloznim holecistitisom (ispitivana grupa) i kod 50 pacijenata koji su operisani elektivno (kontrolna grupa). Bilo je 35 muškaraca i 65 žena. Srednja starost pacijenata bila je 59 godina. Laparoskopna intervencija urađena je u ispitivanoj grupi u prvih 72 sata kod svih pacijenata. Svi pacijenti u obe grupe posmatrani su u odnosu na demografske podatke, indeks telesne mase, telesnu temperaturu, broj leukocita, CRP i nalaz ultrazvuka. Vreme operacije iznosilo je 35 vs 50 min. U ispitivanoj grupi bilo je 6% pacijenata sa lokalnim komplikacijama, a u kontrolnoj 4%. Postojala je značajna razlika u dužini hospitalizacije (prosečno dva dana u kontrolnoj, a pet u ispitivanoj grupi). Nije bilo smrtnih ishoda. **Zaključak:** Laparoskopna holecistektomija u akutnom holecistitisu za dobro odabranu grupu pacijenata, urađena u inicijalnoj hospitalizaciji je sigurna metoda, praćena prihvatljivim morbiditetom. LC treba uraditi što je pre moguće, a najbolje u toku prva 72 sata hospitalizacije.

Ključne reči: laparoskopija, akutni holecistitis, komplikacije, vreme trajanja operacije

UVOD

Laparoskopna holecistektomija - LH je više od dve decenije metoda izbora i postala je zlatni standard u lečenju simptomatske kalkuloze žučne kese. Prednosti u odnosu na klasičnu, otvorenu holecistektomiju dokazane su u brojnim studijama [1]. Akutni holecistitis se, međutim, dugo smatrao relativnom kontraindikacijom za laparoskopnu intervenciju. U poslednjih desetak godina rađeno je nekoliko studija koje zagovaraju ranu laparoskopnu intervenciju (u prva 72h po prijemu) kod pacijenata sa akutnim kalkuloznim holecistitisom. U ovom vremenskom intervalu, međutim, često nije moguće izvesti intervenciju (bilo da je razlog pacijent ili hirur), pa se pod "ranom" holecistektomijom takođe podrazumeva ona urađena u istoj hospitalizaciji po prijemu zbog akutizacije kalkuloznog holecistitisa.

Uvidom u literature [2] može se konstatovati da su spekulacije nekih autora o povećanom morbiditetu, pa i mortalitetu kod pacijenata sa akutnim holecistitisom, koji su laparoskopski operisani, zasnovane na spekulaciji, a ne na dokazima.

CILJ RADA

Cilj ovoga rada je da pokažemo da je u našoj grupi pacijenata LH u akutnom holecistitisu bila pouzdana metoda i da nije bila skopčana sa povećanim rizikom po pacijenta u odnosu na LH kod pacijenata sa hroničnim holecistitisom.

METOD RADA

U prospektivnoj randomiziranoj studiji praćene su dve grupe od po 50 pacijenata. U prvoj grupi pacijenata (ispitivana grupa), LH je izvedena zbog akutnog

kalkuloznog holecistitisa. U drugoj grupi pacijenata (kontrolna grupa) primenjena je elektivna holecistektomija. Pacijenti su dali saglasnost na izvođenje hirurške intervencije i način na koji će biti izvedena, tj, na laparoskopski pristup.

U obe grupe pacijenata su praćeni i analizirani: demografski podaci, indikacije za LH, komorbidna stanja, stepen inflamacije zida žučne kese, dužina trajanja operacije, intraoperativne komplikacije (povrede vaskularnih i bilijarnih struktura, perforacije), konverzija u otvorenu proceduru, postoperativni tok (morbidity, reintervencije, mortalitet), laboratorijske i biohemijske analize, sa analizom zapaljenskih faktora, ultrazvučni nalaz.

Isključujući kriterijumi

U studijsku grupu ušli su bolesnici koji nisu imali imunodefijencije, sistemska oboljenja (osim DM Tip 2) ni maligna oboljenja. Iz studije su takođe isključeni pacijenti sa ikterusom.

Studija je izvedena multidisciplinarno (hirurg, anesteziolog, radiolog, biohemičar, metabolog, statističar). Kod svih pacijenata su praćena po 22 parametara podeljena u četiri grupa: demografski, klinički, operativni, laboratorijski. Od demografskih parametara od značaja za stu-

diju su bili pol i starost/uzrast pacijenata. Praćeni su klinički parametri (krvni pritisak, puls, telesna temperature itd.). Od operativnih parametara praćeni su su kardiovaskularni i respiratorni efekti u antitrendelenburgovom položaju nakon kreiranja pneumoperitoneuma. Radiografske metode podrazumevale su: nativni snimak, ultrasonografija abdomena, CT abdomena.

Praćene su dve grupe laboratorijskih analiza:

- Standardne biohemijske analiza: krvna slika, INR, aPTT, urea, kreatinin, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, AST, ALT, alfa amilaza, alkalna fosfataza, direktni i ukupni bilirubin.
- Posebno su praćeni standardni zapaljenski markeri: leukociti, leukocitna formula, prokalcitonin, CRP.

Svi pacijenti iz kontrolne grupe su preoperativno dobili antibiotsku profilaksu [3]. Pacijenti iz ispitivane grupe imali su kontinuiranu antibiotsku terapiju zbog akutnog zapaljenskog procesa.

Svi pacijenti bili su otpušteni sa hospitalnog lečenja između prvog i četvrtog dana.

Stepen holecistitisa procenjivan je prema Tokijskom vodiču za težinu holecistitisa, revizija 2012. god. (tabela 1.).

Tabela 1. Gradiranje težine holecistitisa - Tokijska klasifikacija [3]

| Gradus I (blagi holecistitis): holecistitis kod zdrave osobe bez organske disfunkcije | |
|--|---|
| Gradus II: holecistitis je određen nekim od navedenih parametara | |
| Povišena vrednost leukocita >18 000/mm ³ | |
| Palpabilna meka masa u gornjem desnom kvadrantu abdomena | |
| Trajanje tegoba duže od 72 sata | |
| Dokazani lokalni znaci inflamacije (gangrenozna žučna kesa, periholecistitis, apsces, bilijarni peritonitis) | |
| Gradus III: holecistitis je udružen sa disfunkcijom nekog od organa ili organskih sistema | |
| Kardiovaskularna disfunkcija | Hipotenzija koja zahteva stimulaciju dopaminom u dozama većim od 5µg/kg/min |
| Neurološka disfunkcija | Poremećen sensorijum |
| Respiratorna insuficijencija | PaO ₂ /FiO ₂ <300 |
| Bubrežna insuficijencija | Oliguria, kreatinin >2mg/dl |
| Hepatična insuficijencija | PT-INR >1.5 |
| Hematološki poremećaj | Broj trombocita <100.000/mm ³ |

Statistička analiza

Obradeni su demografski, etiopatološki, laboratorijski, mikrobiološki, klinički i podaci o hirurškim intervencijama kao i komorbiditet i postoperativni morbiditet.

Normalnost raspodele je proveravana Kolmogorov-Smirnov-ljevim testom. Normalno distribuirani podaci su prikazani kao srednje vrednosti za grupu sa standardnom devijacijom (SD), a ostali kao medijana uz interkvartilni opseg (IQR). Statistička značajnost inicijalnih razlika je evaluirana Hi-kvadrat testom, Fischer-ovim testom, t-testom i Wilcoxon-ovim testom za nezavisne uzorke. P vrednosti za višestruka poređenja su korigovane po Bonfferoni-ju i ako su bile manje od 0,05 smatrane su statistički značajnim. Statistička analiza i grafički prikazi su urađeni u program SPSS.

REZULTATI

U predstavljenoj studiji u dve grupe je učestvovalo po 50 pacijenata sa kalkuloznom holecistitisom, od kojih 35 muškaraca i 65 žena. Grupe su bile homogene po polu. U svim epidemiološkim studijama ženski pol predstavlja prediktivni faktor za bilijarnu kalkulozu. Treba obratiti pažnju da se broj žena sa kalkulozom žučne kese

značajno povećava u trudnoći i u starijem životnom dobu. Pacijenti su bili srednje i starije životne dobi, 56-68 godina u ispitanovoj i 59-72 godine u kontrolnoj grupi. Od dijagnostičkih metoda, ultrasonografija je urađena svim pacijentima i to je bila najčešća definitivna dijagnostička metoda. Kod 12 pacijenata urađen je CT abdomena sa kontrastom, kod osam zbog nedefinisanih abdominalnih bolova, kod tri zbog promena na jetri koje su bile inkonkluzivne na ultrasonografiji i kod jednog zbog relativne hepatosplenomegalije. Kod četiri pacijenta (po dva u svakoj grupi) ranije je urađen ERCP posle epizode akutnog edematoznog pankreatitisa. U studiji nije identifikovana signifikantna međugrupna razlika u broju i vrsti sprovedenih dijagnostičkih metoda (**tabela 2**).

Grupe su homogene i po ASA skorom, tj. ne postoji signifikantna međugrupna razlika. Evidentna je, međutim, statistički značajna unutargrupna razlika između pacijenata sa ASA I, ASA III i ASA II skorom. Najviše pacijenata u obe grupe pripada onima sa ASA II skorom.

Pacijenti ispitivane grupe pripadali su gradusu II po Tokijskoj klasifikaciji. Nije bilo pacijenata sa bilijarnim peritonitisom.

Tabela 2. Prosečne perioperativne promene praćenih inflamatornih markera

| | Prosečna razlika u parametru pre i posle operacije | p* |
|-------------------------|--|--------|
| CRP (mg/L) | 4,56 | <0,001 |
| PCT (µg/L) | 0,03 | nz |
| Le (10 ⁹ /L) | 5, 21 | <0,001 |

* Postoji statistički značajna razlika u vrednostima CRP i leukocita u korist ispitivane grupe.

Postoji statistički značajna razlika između očekivanih i dobijenih frekvenci u prisu-

stvu komorbiditeta i ASA skora među grupama pacijenata (**tabela 3**).

Tabela 3. Komorbiditet i ASA skor

| | ASA skor | | | Total | χ^2 testa |
|---------------------------------|----------|-------|------|--------|----------------|
| | I | II | III | | p vrednost |
| Prisutstvo komorbiditeta | 4 | 52 | 3 | 59 | |
| | 6,8% | 88,1% | 5,1% | 100,0% | ,000 |
| Odsustvo komorbiditeta | 27 | 14 | 0 | 41 | |
| | 65,9% | 34,1% | ,0% | 100,0% | ,000 |
| Ukupno | 31 | 66 | 3 | 100 | |
| | 31,0% | 66,0% | 3,0% | 100,0% | ,000 |

Kod pacijenata ispitivane grupe prosečna dužina operacije je bila 35,14 (min), a u kontrolnoj grupi 48,32 (min). Postoji značajna razlika između grupa statistički značajna.

Tabela 4. Distribucija ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj grupi posmatrano prema dužini operacije

| Dužina trajanja operacije | | | | |
|---------------------------|----|-------|----------------|-----------------|
| Grupa | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
| Ispitivana grupa | 50 | 35,14 | 14,451 | 2,044 |
| Kontrolna grupa | 50 | 48,32 | 25,457 | 3,600 |

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 2,00$ df = 2, p = 0,368 > 0,05) i njegove statističke značajnosti utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika u postoperativnom toku između ispitivane i kontrolne grupe ispitanika.

Tabela 5. Postoperativni tok

| Postoperativno | | | | | χ^2 testa | |
|----------------|-------|---|--------------------------|------------|----------------|------------|
| Grupa | | Subfrenicni apsces devetog postoperativnog dana | U JIL zbog komorbiditeta | Uobičajeno | Ukupno | p vrednost |
| | | Ispitivana | | 2 | 1 | 47 |
| | 2,00% | | 2,00% | 98,00% | 100,00% | ,368 |
| Kontrolna | | 1 | 1 | 48 | 50 | |
| | | 2,00% | 0,00% | 98,00% | 100,00% | ,250 |
| Ukupno | | 3 | 2 | 95 | 100 | |
| | | 6,00% | 4,00% | 90,00% | 100,00% | |

U tabeli 6. prikazane su registrovane komplikacije u kontrolnoj i ispitivanoj grupi, ali bez statistički evidentirane značajnosti.

Tabela 6. Komplikacije

| Komplikacija | Kontrolna | Ispitivana | p |
|---------------------------------|-----------|------------|----|
| Komplikacije zbog komorbiditeta | 0 | 1 | nz |
| Krvarenje na mestu troakara | 1 | 1 | nz |
| Supfrenična kolekcija | 1 | 2 | nz |
| Infekcija na mestu porta | 1 | 1 | nz |
| Mortalitet | 0 | 0 | nz |
| Ukupno | 3 | 5 | nz |

*p (Fišerov test tačne verovatnoće) -nz-nije značajno

Kod pacijenata ispitivane grupe prosečna dužina hospitalizacije postoperativno je bila $3,18 \pm 0,63$ dana, a u kontrolnoj grupi

$1,85 \pm 0,58$ dana. Postoji statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije (**tabela 7.**).

Tabela 7. Dužina hospitalizacije (postoperativno)

| Dužina hospitalizacije | | | | |
|------------------------|----|---------|------|-------|
| Grupa | N | Srednja | SD | S E M |
| Ispitivana grupa | 50 | 3,18 | ,629 | ,089 |
| Kontrolna grupa | 50 | 1,85 | ,584 | ,083 |

DISKUSIJA

Starosna dob pacijenata obe grupe koincidira sa podacima iz literature da je starija životna dob predisponirajući faktor za nastanak kalkuloze žučne kese [1].

Najviše pacijenata u obe grupe pripada onima sa ASA II skorom. Dobar rezultat u celoj posmatranoj seriji je, dakle, delimično posledica činjenice da su pacijenti imali relativno blage sistemske poremećaje kada je reč o komorbidnim faktorima, a takođe da su imali adekvatnu preoperativnu pripremu i terapiju.

Očekivano, postoji značajna razlika u vrednostima CRP i leukocita u korist ispitivane grupe. U Tokijskom vodiču za lečenje holecistitisa (donetom 2007, revidiranom 2012. god) CRP je naveden kao glavni inflamatorni marker kod holecistitisa. U različitim studijama primećeno je da je kod bolesnika sa vrlo visokim vre-

dnostima serumskih nivoa CRP bilo značajno više konverzija laparoskopskih u otvorene holecistektomije zbog komplikacija i težine nalaza zapaženih u toku laparoskopske procedure [4]. Nekoliko studija pokazalo je da je CRP odličan marker stepena holecistitisa po Tokijskoj klasifikaciji. Na retrospektivnoj studiji od 892 pacijenta u studiji Gurbulaka i sar (2011. god) predložene su i *cut-off* vrednosti nivoa serumskog CRP za svaki od tri stepena holecistitisa.

Kombinovani komorbiditeti su se uglavnom odnosili na postojanje dijabetesa tipa 2 i arterijske hipertenzije i/ili gojaznosti i dijabetesa, odnosno gojaznosti i hipertenzije. Nije identifikovana statistički značajna međugrupna razlika u broju i vrsti komorbiditeta [5].

Kod pacijenata kontrolne grupe prosečna dužina operacije je bila 35,14 min, a

u ispitivanoj grupi 48,32 min. Postoji statistički značajna razlika između grupa, što je očekivano u odnosu na pato-anatomski nalaz za ispitivanu grupu, koja pripada gr. II tokijske klasifikacije (bez bilijarnog peritonitisa) [6]. Zapaženo je, međutim, da ne postoji statistički značajna razlika u postoperativnom toku između ispitivane i kontrolne grupe ispitanika, dakle, ne postoji značajna razlika u broju i vrsti komplikacija. U našoj grupi pacijenata nije bilo sistemskih komplikacija.

Kod pacijenata ispitivane grupe prosečna dužina hospitalizacije postoperativno je bila je $3,18 \pm 0,63$ dana, a u kontrolnoj grupi $1,85 \pm 0,58$ dana. Postoji statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije, koja u proseku nije bila duža od jednog dana, pa se u kliničkom smislu može zanemariti [7].

Meta analize prikazane u literaturi pokazuju slične rezultate. Treba napomenuti da je potrebno iskustvo hirurga u odabiru pacijenata, jer neki pacijenti sa gr. II i III nisu dobri kandidati za laparoskopsku intervenciju [8].

ZAKLJUČAK

Na bazi ove studije može se zaključiti da je, kao i za elektivne pacijente sa laparotomskom intervencijom zbog kalkuloznog holecistitisa, i za laparoskopiju kod akutnih holecistitisa, za dobro odabranu grupu pacijenata važi da je, u odnosu na otvorenu holecistektomiju, vreme operacije, hospitalizacije i oporavka kraće [9], estetski efekat bolji, vraćanje radnim obavezama brže, a troškovi lečenja manji [10,11].

Dakle, za značajan broj pacijenata sa akutnim holecistitisom, laparoskopiska

intervencija jeste metoda izbora hirurškog lečenja.

LITERATURA

1. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20(6): 981-96. DOI:10.1016/j.bpg.2006.05.004
2. Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J Hepatol.* 2012; 4(2): 18-34. doi: 10.4254/wjh.v4.i2.18.
3. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Sep; 578-85. doi: 10.1007/s00534-012-0548-0.
4. Wevers KP, van Westreenen HL and Patijn GA. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: C-reactive protein level combined with age predicts conversion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013 Apr; 23(2): 163-66. doi: 10.1097/SLE.0b013e31826d7fb0.
5. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA.* 2003; 289(1): 80-86.
6. van Dijk AH, de Reuver PR, Tasma TN, van Dieren S, Hugh TJ, Boermeester MA. Systematic review of antibiotic treatment for acute calculous cholecystitis. *Br J Surg.* 2016 Jun; 103(7): 797-811. doi: 10.1002/bjs.10146.

7. Wang CH, Chou HC, Liu KL, Lien WC, Wang HP, Wu YM.. Long-term outcome of patients with acute cholecystitis receiving antibiotic treatment: a retrospective cohort study. *World J Surg.* 2014 Feb; 38(2): 347-54. doi: 10.1007/s00268-013-2311-3.
8. Al-Mulhi AA. Timing of Early Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *JSLs.* 2008 Jul-Sep; 12(3): 282–87.
9. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Grandrath GA. Meta-analysis of laparoscopic vs open cholecystectomy in elderly patients. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec; 20(46): 17626–34. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17626.
10. Ansaloni L, Pisano M. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2016 Jun 14; 11:25. DOI: 10.1186/s13017-0160082-5
11. Wu XD, Tian X, Liu MM, Wu L, Zhao S, Zhao L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Brit J Surg.* 2015 Oct; 102(11):1302-13. doi: 10.1002/bjs.9886.

Korespodencija:

Goran Kaljević
Klinički centar Srbije
Pasterova 2
11000 Beograd
Srbija
Tel.: +381 11 366-2018
E-mail: mediacentar@kcs.ac.rs

Rad primljen: 08.01.2019.

Prihvaćen: 15.03.2019.

- original article -

LAPAROSCOPY IN SURGICAL TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS

Goran KALJEVIĆ¹, Branislav OLUJIĆ¹, Dušan MICIĆ¹, Ivan STOIMIROV²

¹Emergency Surgery Clinic, Center for Emergency Medical Care, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; ²Anesthesiology and Resuscitation Center, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Abstract

In the presented randomized study, laparoscopic cholecystectomy has been performed on 50 patients with acute cholecystitis (experimental group) and 50 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy as an elective procedure (control group). There were 35 male and 65 female patients. The average age of the patients was 59 years (56-68 years). In the experimental group, the laparoscopic cholecystectomy was performed within 72 hours from the moment of admission. Both groups were observed and data recorded as regards to demographic data, body mass index, presence or absence of fever, white blood cell count, CRP and ultrasound findings. The operation lasted 35 versus 50 minutes. In the experimental group 6% of the patients developed local complications, while the same happened to only 4% of the patients in the control group. There was a significant difference in the length of time spent at the hospital after the operation (5 days for the experimental group and only 2 for the control group). None of the patients died during this study. Laparoscopic cholecystectomy for treating acute cholecystitis in a carefully selected group of patients, performed during the initial hospital admission, is a safe method associated with acceptable morbidity. It should be performed as soon as possible, preferably within the first 72 hours after admission.

Key words: laparoscopy, acute cholecystitis, complications, operation duration
