

## UČINCI PNEUMOPERITONEUMA NA JETRENU FUNKCIJU

### EFFECTS OF PNEUMOPERITONEUM ON LIVER FUNCTION

VIŠNJA NESEK ADAM, ŽARKO RAŠIĆ, VIVIANA MRŠIĆ,  
ELVIRA GRIZELJ STOJČIĆ, ZORAN ČALA\*

**Deskriptori:** Pneumoperitoneum, artifičijelan – neželjeni učinci; Jetra – patofiziologija; Jetrena cirkulacija; Postoperativne komplikacije – prevencija; Laparoskopija

**Sažetak.** Učinci CO<sub>2</sub> pneumoperitoneuma na jetrenu funkciju tijekom izvođenja laparoskopskih kirurških zahvata u većine bolesnika nemaju većega kliničkog značenja. Međutim, s porastom broja i vrsta kirurških zahvata danas se laparoskopskim zahvatima podvrgavaju i visokorizični bolesnici. U skupinu visokorizičnih bolesnika ubrajamo i bolesnike s prijeoperacijskim oštećenjem jetre kod kojih tijekom izvođenja spomenutih zahvata može doći do vrlo ozbiljnih komplikacija uključujući i akutno zatajenje jetre. Budući da je poslijeoperacijsko oštećenje jetrene funkcije zbog pneumoperitoneuma često precijenjeno, cilj je ovog članka dati pregled brojnih čimbenika koji utječu na oštećenje jetre tijekom laparoskopskih zahvata te pregled terapijskih mogućnosti za njihovo smanjenje.

**Descriptors:** Pneumoperitoneum, artificial – adverse effects; Liver – physiopathology; Liver circulation; Postoperative complications – prevention and control; Laparoscopy

**Summary.** Effects of pneumoperitoneum on liver function during laparoscopic procedures in most patients have no clinical relevance. However, with increasing number and types of surgical procedures the laparoscopic operation is now performed in high-risk patients, including patients with pre-existing liver disease. In these patients laparoscopic procedures may lead to serious complication, including acute liver failure. Because postoperative liver damage induced by pneumoperitoneum has been underestimated, the aim of this article is to review the numerous factors influencing liver damage during laparoscopy and review of therapeutic options for their reduction.

Liječ Vjesn 2010;132:288–292

Pneumoperitoneum (PNP) koji je potreban za izvođenje laparoskopskih kirurških zahvata može značajno utjecati na respiracijsku, kardijalnu, hemodinamsku i acidobaznu ravnotežu te dovesti do promjena u trbušnoj cirkulaciji u bolesnika koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima laparoskopskom tehnikom. U većine bolesnika te promjene nemaju većega kliničkog značenja, međutim u određenim uvjetima ovisno o visini intraabdominalnog tlaka (IAT), veličini apsorbiranog ugljikova dioksida (CO<sub>2</sub>), volumskom statusu, pridruženim bolestima te ventilacijskim i anesteziološkim tehnikama mogu dovesti do brojnih komplikacija.

Trbušni su organi posebno osjetljivi na djelovanje PNP-a. Mnogobrojna klinička i eksperimentalna istraživanja koja se i danas provode s ciljem da se utvrde razlozi i jačina poslijeoperacijskog oštećenja trbušnih organa, posebice jetre, upućuju na činjenicu da problem bolesnika s prijeoperacijskim poremećajima jetrene funkcije nije riješen. Takvi bolesnici ulaze u skupinu visokorizičnih bolesnika za laparoskopske kirurške zahvate. Istraživanja na eksperimentalnim životinjama pokazala su da povišeni IAT uzrokuje smanjenje protoka krvi kroz trbušnu (splanhničku) cirkulaciju.<sup>1–3</sup> Smanjuje se protok kroz vensku cirkulaciju, dok se protok kroz arterijsku cirkulaciju jetre zbog autonomne regulacije u pravilu ne smanjuje značajno. Ako su tlakovi u trbušnoj šupljini previsoki, tada autoregulatorski mehanizmi ne mogu održati zadovoljavajući ukupan protok kroz jetru. Zbog nastale hipoperfuzije u poslijeoperacijskom periodu može doći do ishemijske jetrenog parenhima praćene oksidacijskim stresom te do promjena u jetrenoj funkciji.<sup>3</sup>

Budući da je poslijeoperacijsko oštećenje jetrene funkcije zbog PNP-a često precijenjeno, cilj je ovog članka dati pre-

gled brojnih čimbenika koji utječu na oštećenje jetre tijekom laparoskopskih kirurških zahvata (tablica 1) te pregled terapijskih mogućnosti za njihovo smanjenje.

### Patofiziologija oštećenja jetre tijekom pneumoperitoneuma

#### Fiziologija jetre i jetrena cirkulacija

Jetra je najveći organ u trbušnoj šupljini čija težina u prosječnog čovjeka iznosi između 1200 i 1600 g. Obavlja niz funkcija koje su odraz njezina ključnog položaja između probavnog sustava i sistemske cirkulacije. Od posebnog su značenja metabolička, cirkulacijska, hematološka i detoksikacijska funkcija. Ukupan protok u životinja i ljudi iznosi 100–130 ml/min/100 g, odnosno 1500 ml/min ili približno 25–30% ukupnog minutnog volumena srca. Jetra posjeduje dvostruku cirkulaciju: venom porte i arterijom hepatikom. Vena porte skuplja krv iz slezene, želuca, tankog i debelog crijeva, žuči i gušterače te čini 70–75% ukupnog protoka krvi kroz jetru, odnosno 50–60% ukupne oksigenacije. Ostalih 25–30% protoka kroz jetru potječe iz arterije hepatike, odnosno čini 30–50% ukupne oksigenacije. Zbog dvostruke cirkulacije promjena protoka kroz jednu cirkulaciju dovodi

\* **Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje OB »Sveti Duh«, Zagreb** (dr. sc. Višnja Nesek Adam, dr. med.; Viviana Mršić, dr. med.; Elvira Grizelj Stojčić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, OB »Sveti Duh«, Zagreb** (prof. dr. sc. Žarko Rašić, dr. med.; prof. dr. sc. Zoran Čala, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. V. Nesek Adam, Žerjavićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: tihomir.adam@zg.htnet.hr

Primljeno 6. travnja 2009., prihvaćeno 31. kolovoza 2009.

Tablica 1. Čimbenici poslijeoperacijskog oštećenja jetrene funkcije  
Table 1. Factors of post-operative impairment of liver function

Čimbenici poslijeoperacijskog oštećenja jetre Factors of post-operative liver impairment	Literaturni podaci Literature data
Povećani IAT / Increased IAT	1,2,6–15
Ugljični dioksid – PaCO <sub>2</sub> i pH / Carbon dioxide – PaCO <sub>2</sub> and pH	9,20
Gubitak kompenzacijske sposobnosti jetrene arterije / Loss of compensatory capacity of hepatic artery	14
Položaj bolesnika na operacijskom stolu / Position of patient on operating table	6,9,24,25,26
Volumski status / Volume status	21–23
Oksidacijski stres – ishemijsko reperfuzijska ozljeda jetre / Oxidative stress – ischemic reperfusion liver injury	27,29,32–34,36

do promjene protoka kroz drugu, što znači da smanjenje protoka kroz venu porte izaziva povećanje protoka kroz arteriju hepatiku. Međutim, taj se pad protoka u pravilu ne kompenzira u cijelosti povećanjem protoka u arteriji hepatiki. Za taj dodatni kompenzacijski mehanizam rabi se termin »puferski odgovor« (»arterial buffer response«).<sup>4</sup> Taj je fenomen pokušao objasniti Lauth 1981. godine, tzv. teorijom ispiranja (»washout theory«), tj. promjenom koncentracije adenozina kod smanjenoga portalnog protoka. Smanjenje protoka kroz venu porte uzrokuje lokalno nakupljanje adenozina, posljedica čega je dilatacija arterije hepatike i povećanje protoka kroz tu arteriju. Povećanje protoka kroz venu porte dovodi do »ispiranja« adenozina i smanjenja vazodilatacijskog učinka na arteriju hepatiku.<sup>5</sup> Protok kroz venu porte kontroliraju čimbenici koji određuju protok kroz trbušnu cirkulaciju, dok protok kroz arteriju hepatiku određuju ponajprije lokalni metabolički čimbenici.<sup>4,6</sup>

#### Učinci povišenog intraabdominalnog tlaka

Mnogobrojna dosadašnja klinička i eksperimentalna istraživanja provedena na ljudima i životinjama upućuju na poremećaj cirkulacije u trbušnom bazenu za vrijeme trajanja PNP-a. Smatra se da je nekoliko mehanizama odgovorno za smanjenje protoka krvi kroz trbušnu cirkulaciju od kojih je najvažniji izravan utjecaj povišenog IAT-a. Studije pokazuju da povećani IAT iznad vrijednosti normalnoga fiziološkog portalnog tlaka (7–10 mmHg) dovodi do značajnog smanjenja protoka krvi kroz jetrenu cirkulaciju.<sup>1,3,7–11</sup> Naime, povišeni IAT dovodi do kompresije na donju šuplju venu, a posljedica je smanjenje venskog priljeva u desno srce (smanjeno volumsko opterećenje srca – »cardiac preload«). Istodobno zbog kompresija na krvne žile unutar trbušne šupljine smanjuje se njihov promjer. Prema Poiseuilleovu zakonu koji govori da je protok krvi proporcionalan četvrtoj potenciji polumjera žile jasno je da i malo smanjenje promjera krvne žile uzrokuje smanjenje krvnog protoka i veliko povećanje otpora strujanju krvi (raste tlačno opterećenje srca – »cardiac afterload«). Smanjeno volumsko opterećenje i povećano tlačno opterećenje srca dovode do smanjenja udarnog volumena, posljedica čega je pad minutnog volumena srca i smanjenje protoka kroz trbušnu cirkulaciju.<sup>12</sup> Dosadašnja istraživanja o utjecaju PNP-a na jetrenu cirkulaciju pokazala su da postoji povezanost između povišenog IAT-a i protoka krvi kroz jetru.<sup>2,6,13</sup> Hashikura i suradnici<sup>13</sup> proveli su istraživanje na psima povisujući intraabdominalni tlak na 6, 12, 18 i 24 mmHg. Pokazali su smanjenje protoka kroz jetru kod tlaka od 18 i 24 mmHg, dok niže vrijednosti tlaka nisu utjecale na jetreni protok. Jungmans i suradnici<sup>6</sup> proveli su slično istraživanje u kojem su također na

psima pratili utjecaj povišenog IAT-a na protok kroz jetru. Njihovi rezultati upućivali su da već kod tlaka PNP-a od 12 mmHg dolazi do poremećaja u jetrenoj cirkulaciji.

Ukupan protok kroz jetru međutim ne korelira uvijek dobro s povišenjem IAT-a. Naime, iako povišenje IAT-a izaziva smanjenje portalnog protoka, protok kroz arteriju hepatiku ostaje relativno očuvan pa se tako kompenzira smanjenje ukupnog protoka kroz jetru. Arterija hepatika, za razliku od vene porte koja ima tanku stijenku i tlak od 7 do 10 mmHg, posjeduje deblju stijenku, arterijski tlak od 100 mmHg i vlastite kompenzacijske mehanizme pa je u manjoj mjeri podložna povišenom tlaku u trbušnoj šupljini. Istraživanje koje su proveli Richter i suradnici<sup>14</sup> govori o kompenzacijskoj sposobnosti arterije hepatike (»hepatic arterial buffer response«) u smislu očuvanja ukupnog protoka kroz jetru. Tim istraživanjem autori su pokazali da PNP može dovesti do gubitka arterijskoga puferskog odgovora. Naime, pokazali su da povišeni IAT dovodi do smanjenja protoka kroz venu porte bez dodatnoga kompenzacijskoga povećanja protoka kroz arteriju hepatiku, što je dodatni rizik od poslijeoperacijskog oštećenja jetre.

Dakle, smanjenje ukupnog protoka kroz jetru u prvom redu ovisi o smanjenju portalnog protoka.<sup>3,7,8,12,13</sup> I dok većina podataka iz literature govori upravo u prilog smanjenju protoka kroz venu porte za vrijeme trajanja PNP-a, podaci o utjecaju povišenog tlaka na arteriju hepatiku još uvijek su oprečni. Iako većina istraživanja pokazuje da je protok kroz arteriju hepatiku održan ili tek neznatno smanjen, neki autori govore i o povećanom protoku. Ishizaki i sur.<sup>12</sup> proveli su eksperimentalno istraživanje na psima te su praćenjem hemodinamskih čimbenika pokazali da tlak iznad 16 mmHg dovodi do smanjenja protoka kroz venu porte, dok tlakovi između 8–12 mmHg nemaju bitnog utjecaja na portalni protok. Protok kroz arteriju hepatiku i kod tlaka od 16 mmHg ostaje održan. Windberger i sur.<sup>1</sup> pratili su portalni protok te protok kroz arteriju hepatiku kod tlaka od 7 i 14 mmHg. Kod tlaka od 7 mmHg nije bilo promjena ni u portalnom protoku ni u protoku kroz arteriju hepatiku. Uspostavom tlaka od 14 mmHg dolazi do naglog pada portalnog protoka bez promjene u protoku kroz jetrenu arteriju. Eksperimentalno istraživanje na svinjama koje su proveli Diebel i sur.<sup>2</sup> upućuje na smanjenje portalnog protoka na 65% od početnih vrijednosti, ali i smanjenje protoka kroz arteriju hepatiku na 45% kod intraabdominalnog tlaka od 20 mmHg. Povećanje protoka kroz arteriju hepatiku za 49% zabilježili su jedino Klopfenstein i sur.<sup>9</sup> u istraživanju na psima. To povećanje zabilježeno je kod tlaka od 15 mmHg, bez znatnih promjena u ukupnom protoku kroz jetru.

Osim izravnog djelovanja PNP-a na smanjenje protoka krvi kroz trbušnu cirkulaciju, smatra se da povišeni IAT može i neizravnim djelovanjem utjecati na promjene u jetrenoj cirkulaciji. Naime PNP uzrokuje distenziju peritoneuma i izaziva aktivaciju vazoaktivnih hormona (kateholamini, angiotenzin i vazopresin) koji svojim izravnim vazokonstriktorskim djelovanjem na renalne i mezenterijalne krvne žile povećavaju krvožilni otpor te dovode do smanjenog protoka kroz jetru i bubrege. Smatra se da i smanjen venski priljev u desno srce potiče lučenje vazopresina.<sup>12</sup> Iako neposredno nakon desuflacije plina dolazi do normalizacije tlaka u trbušnoj šupljini i trenutačne uspostave normalnog protoka kroz trbušnu cirkulaciju,<sup>8,12,15</sup> brojne studije pokazuju da takva zbivanja mogu izazvati funkcionalne poremećaje i organska oštećenja trbušnih organa, posebice jetre.<sup>16–18</sup> Porast aktivnosti jetrenih enzima u posljededesuflacijskom vremenu neizravan je pokazatelj ishemijskih oštećenja hepatocita.<sup>17–19</sup>

### Učinci pH i PaCO<sub>2</sub>

Ugljikov dioksid koji se danas najčešće rabi za postizanje PNP-a svojim farmakološkim djelovanjem utječe na sistemsku i regionalnu cirkulaciju. Izravnim vazodilacijskim djelovanjem hiperkarbija i acidoza izazivaju pad perifernoga vaskularnog otpora i smanjenje kontraktilnosti srca, a neizravnim djelovanjem, putem stimulacije simpatikusa može nastati mezenterijska vazokonstrikcija i povišiti se venski tlak u veni porte, što će rezultirati smanjenim protokom krvi kroz jetru. Međutim, u literaturi postoji vrlo malen broj istraživanja o izoliranom utjecaju PaCO<sub>2</sub> na trbušnu cirkulaciju. Ta istraživanja pokazuju uglavnom da promjene PaCO<sub>2</sub> i pH ne dovode do promjena u jetrenoj cirkulaciji<sup>20</sup> ili imaju tek minimalan učinak na protok kroz jetru.<sup>9</sup>

### Učinci hidriranosti, izbora i vrste anestezije te položaja bolesnika na operacijskom stolu

Hidriranost, izbor i vrsta anestezije te položaj bolesnika također utječu na promjene u sistemskoj i regionalnoj cirkulaciji. Povišenje intraabdominalnog tlaka do 40 mmHg uzrokuje pad protoka krvi kroz donju šuplju venu za 35% te pad minutnog i udarnog volumena u normovolemičnih (17%) i hipovolemičnih životinja (53%). Jednako povišenje IAT-a izaziva porast minutnog volumena za 50% u hipervolemičnih životinja.<sup>21</sup> Kombinacija halotana (1 MAK – minimalna alveolarna koncentracija) i hipovolemije (gubitak volumena od 15%) smanjuje minutni volumen srca u odnosu na prijeindukcijske vrijednosti više nego halotanska anestezija ili hipovolemija zasebno.<sup>22,23</sup>

Umjereni Trendelenburgov položaj do 10° ne utječe bitno na hemodinamiku, dok Trendelenburgov položaj veći od 30°, povećava venski priljev u desno srce, minutni volumen te srednji arterijski tlak. Obrnuti Trendelenburgov položaj ima negativan učinak na hemodinamiku te može dovesti do pada minutnog volumena zbog smanjenja venskog priljeva te pada srednjeg arterijskog tlaka.<sup>6,24,25</sup>

Sato i suradnici<sup>26</sup> pratili su protok kroz jetru tijekom laparoskopije kolecistektomije uz pomoć transezofagealnog ehokardiograma. Rezultati su pokazali da kombinacija pneumoperitoneuma i obrnutog Trendelenburgova položaja dovodi do smanjenja protoka kroz jetru, dok su Klopfenstein<sup>9</sup> i sur. pokazali da protok kroz jetru ostaje očuvan ako obrnuti Trendelenburgov položaj ne prelazi 20° i intraabdominalni tlak 15 mmHg.

### Ishemijsko-reperfuzijska oštećenja jetre

Kao dodatan patogenetski mehanizam oštećenja jetre i drugih trbušnih organa u razdoblju nakon desuflacije plina danas se sve češće u literaturi spominju slobodni radikali kisika i ishemijsko-reperfuzijska oštećenja.<sup>27–29</sup> Ishemijsko-reperfuzijske ozljede jetre danas su važan uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta u mnogobrojnim kliničkim stanjima. Prvi put je takvo oštećenje jetre kao važan klinički entitet prepoznato 1975. godine tijekom izvođenja transplantacije jetre u okviru eksperimentalnog istraživanja. Toledo-Pereyra i sur.<sup>30</sup> u svom su istraživanju zapazili da nakon transplantacije jetre u određenim slučajevima dolazi do razvoja jetrene kongestije, progresivne tromboze i/ili nekroze presatka s posljedičnim zatajenjem organa. Danas je poznato da I/R-ozljede jetre osim u transplantacijskoj i jetrenoj kirurgiji imaju važan utjecaj na ishod bolesti u stanjima koja su karakterizirana smanjenim protokom krvi kroz jetru. To su stanja sistemske hipoksije u koje ubrajamo hemoragijski, kardiogeni ili septički šok, kardiovaskularni kirurški zahvati s izvantjelesnom cirkulacijom, abdominalni kompartment

sindrom<sup>31</sup> te laparoskopski kirurški zahvati.<sup>27</sup> Patofiziologija I/R-ozljeda jetre složena je i uključuje brojne mehanizme koji dovode do različitog stupnja oštećenja jetre. Veličina oštećenja jetre ovisi prije svega o stanju same jetre prije početka ishemije te o trajanju ishemije.

Naime, PNP možemo predstaviti kao model ishemijsko-reperfuzijskih ozljeda (I/R), gdje je desuflacija plina na kraju kirurškog zahvata model reperfuzije u prethodno ishemijskim organima. Neposredno nakon desuflacije plina iz trbušne šupljine i uspostavljanja normalnog protoka kroz jetru, toksične tvari koje su nastale u vrijeme ishemije naglo ulaze u cirkulaciju i izazivaju dodatno oštećenje hepatocita (reperfuzijsko oštećenje).<sup>3,32</sup>

Važno je također naglasiti da jetra sadržava najveću količinu makrofaga u organizmu koji imaju mogućnost otpuštanja velike količine slobodnih radikala i toksičnih tkivnih medijatora te ta biološka karakteristika čini jetru posebno osjetljivom na I/R-ozljede. Dakle, pretpostavlja se da disfunkcija trbušnih organa tijekom PNP-a nije uzrokovana samo ishemijskom splahnukom nego i oksidacijskim stresom zbog I/R oštećenja.<sup>27,33</sup>

Iako laparoskopski kirurški zahvati podrazumijevaju manje invazivan pristup bolesniku u odnosu na otvorene kirurške zahvate i iako su vezani uz manji oksidacijski stres,<sup>33,34</sup> važno je naglasiti da i tijekom laparoskopskih kirurških zahvata dolazi do razvoja oksidacijskog stresa. Oksidacijski stres rezultat je povećanja završnih produkata peroksidacije lipida neposredno nakon desuflacije plina iz trbušne šupljine te smanjenja ukupnog antioksidacijskog statusa. Smatra se da takva zbivanja mogu izazvati povećanje transaminaza u poslijeoperacijskom vremenu.<sup>27,35</sup>

Eleftheriadis i suradnici<sup>36</sup> prvi su dokazali prisutnost oksidacijskog stresa tijekom PNP-a. Dokazali su da PNP od 15 mmHg u trajanju od 60 min dovodi do povećanog stvaranja slobodnih radikala u tankom crijevu, slezeni i jetri 30 min nakon desuflacije plina iz trbušne šupljine. Veličinu oksidacijskog stresa uz primjenu IAT-a od 10 i 15 mmHg u bolesnika podvrgnutih laparoskopskom odstranjenju žučnog mjehura pratili su Polat i suradnici.<sup>29</sup> Pokazali su da se maksimum oksidacijskog stresa događa neposredno nakon desuflacije plina iz trbušne šupljine uz povrat na bazalne vrijednosti 24 sata nakon operacije. Između ispitivanih skupina nije bilo značajnih razlika, što bi moglo značiti da je veličina oksidacijskog stresa gotovo jednaka ako IAT prijeđe vrijednost portalnog tlaka.

### Terapijski pristupi sprječavanju poslijeoperacijskog oštećenja jetre

#### Sniženje intraabdominalnog tlaka

Budući da se smatralo da je najvećim dijelom za poslijeoperacijsko oštećenje jetrene funkcije odgovoran povišeni IAT te da bi se izbjeglo ili barem ublažilo to negativno djelovanje pneumoperitoneuma na jetrenu cirkulaciju, tijekom razvoja laparoskopije pokušane su različite metode sprječavanja poslijeoperacijskog oštećenja jetre. Metode najčešće uključuju upotrebu nižega radnog tlaka, intermitentnu desuflaciju plina iz trbušne šupljine te tehniku bez insuflacije plina uz pomoć posebno postavljenih držača za trbušnu šupljinu. Literaturni podaci pokazuju da je sniženje IAT-a učinkovita mjera za sprječavanje poslijeoperacijskog oštećenja jetrene funkcije<sup>18,19,37</sup> djelujući primarno na očuvanje protoka krvi kroz venu porte,<sup>6,13</sup> ali i izazivajući manji oksidacijski stres<sup>35,37</sup> nego primjena višega radnog tlaka. Teško je, međutim, reći koja je to sigurna vrijednost tlaka koja u određenog bolesnika sprječava poslijeoperacijsko

oštećenje jetre. Naime, i brojni drugi čimbenici kao što su hidriranost bolesnika, prijeoperacijski jetreni pokazatelji, položaj bolesnika na operacijskom stolu te anestezija također izazivaju promjene u jetrenoj cirkulaciji i pridonose poslijeoperacijskom oštećenju jetre. Iz tog razloga opće je prihvaćeno da se rabi što je moguće niži IAT, kojim se sprječavaju njegove negativne posljedice na jetrenu cirkulaciju a dovoljno visok da omogućiti kirurgu siguran i nesmetan rad.

Primjena posebno postavljenih držača za trbušnu šupljinu bez insuflacije plina<sup>38,39</sup> također se pokazala učinkovitom tehnikom u smanjenju učinaka PNP-a međutim, upravo zbog slabije preglednosti trbušnih organa te često nemogućnosti da se kirurški zahvat obavi uz niži radni tlak te tehnike nisu ušle u širu primjenu.

#### *Upotreba alternativnih plinova*

Radi isključenja farmakološkog utjecaja CO<sub>2</sub> na hemodinamske promjene, kao i utjecaja na trbušnu cirkulaciju provedena su istraživanja u kojima je za postizanje PNP-a upotrijebljen drugi plin (helij, argon, dušični oksidul ili zrak). Kao što je već ranije naglašeno CO<sub>2</sub> insuffliran u trbušnu šupljinu većim se dijelom resorbira preko peritoneuma te dovodi do hiperkarbije i acidoze. U kombinaciji, hiperkarbija i acidoza dovode do promjene u sistemskoj i regionnoj cirkulaciji. Teoretski, insuflacijom fiziološki inertnog plina izbjegle bi se negativne posljedice CO<sub>2</sub>. Dobiveni rezultati navedeni u literaturi još su uvijek međutim oprečni. Neka istraživanja daju prednost drugim plinovima, kao što je helij, zbog manjeg utjecaja na hemodinamiku,<sup>40,41</sup> dok istraživanja provedena s argonom nisu dala očekivane rezultate. Naime, insuflacija argona u trbušnu šupljinu, jednako kao i ugljičnog dioksida uzrokuje pad udarnog i minutnog volumena srca, a prema nekima istraživanjima dovodi i do jačeg poremećaja portalnog protoka.<sup>6</sup>

Utjecaj insuflacije fiziološki inertnog plina, odnosno zraka iz atmosfere te CO<sub>2</sub> na trbušnu cirkulaciju pratili su Blobner i sur.<sup>10</sup> Oni su proveli eksperimentalno istraživanje na svinjama, insufflirajući zrak odnosno ugljični dioksid u trbušnu šupljinu do vrijednosti intraabdominalnog tlaka od 24 mmHg. Pokazali su da kod nižih vrijednosti tlaka (ispod 12 mmHg), za razliku od insuflacije zraka koja dovodi do smanjenog protoka kroz trbušnu cirkulaciju, insuflacija CO<sub>2</sub> izaziva umjerenu hiperemiju u trbušnom bazenu. S druge strane kod viših vrijednosti tlaka (iznad 12 mmHg) promjene u hemodinamici trbušnog bazena ovise u prvom redu o visini tlaka, dok se vrsta plina nije pokazala važnim čimbenikom.

#### *Ishemijsko prekondicioniranje*

Budući da se smatra, kao što je već i prije naglašeno, da osim ishemije splanhnikusa na poslijeoperacijsko oštećenje jetre utječe i oksidacijski stres te predstavljajući PNP kao ishemijsko-reperfuzijski model, otvorile su se danas nove terapijske mogućnosti kojima bi se, ako ne spriječilo, barem smanjilo oštećenje jetre u ranome poslijeoperacijskom periodu kod laparoskopski operiranih bolesnika. Kao jedna od ponuđenih metoda koja pruža teoretsku osnovu za rješavanje I/R-oštećenja jetre najviše se spominje ishemijsko prekondicioniranje.

Ishemijsko prekondicioniranje (IP) snažan je endogeni zaštitni mehanizam kojim se tkivo štiti od prolongiranog djelovanja ishemije i reperfuzije prethodnim kratkotrajnim izlaganjem tkiva ishemiji. Na taj način tkivo postaje otpornije na daljnju dugotrajniju izloženost ishemiji.<sup>42</sup> Fenomen ishemijskog prekondicioniranja prvi su opisali Murry i su-

radnici<sup>43</sup> 1986. god. na srcu i od tada je predmet mnogobrojnih eksperimentalnih istraživanja. Pozitivan učinak IP od tada je dokazan na različitim organima i tkivima koji uključuju skeletne mišiće, srce, bubrege, mozak i jetru. Učinak IP-a na jetru dokazan je mnogobrojnim istraživanjima na životinjama, a Yilmaz i sur.<sup>44</sup> 2003. god. objavili su prve rezultate o učinkovitosti IP-a u laparoskopskoj kirurgiji. Istraživanje je provedeno na animalnome modelu, a praćene su promjene u koncentraciji malondialdehida i alanin-aminotransferaza u plazmi te malondialdehida i glutationa u uzorcima tkiva bubrega i jetre. Životinje su podijeljene u nekoliko skupina ovisno o tome je li primjenjivana samo insuflacija ili kombinacija insuflacije i desuflacije te ishemijsko prekondicioniranje. U skupini ispitivanih životinja u kojoj su primijenili ishemijsko prekondicioniranje insufflirali su plin u trbušnu šupljinu pod tlakom od 15 mmHg u trajanju od 10 min te zatim desuflirali plin u trajanju od 10 min, nakon čega su uspostavili PNP pod tlakom od 15 mmHg u trajanju od 60 min. Dobiveni rezultati upućivali su na smanjenje oksidacijskog stresa odnosno na smanjenje ishemijskog oštećenja spomenutih organa nakon PNP-a u odnosu na skupinu ispitivanih životinja u kojih prije insuflacije plina u trbušnu šupljinu nije primijenjeno ishemijsko prekondicioniranje. Neovisno o mehanizmu djelovanja IP-a svakako treba naglasiti da je fenomen tehnički vrlo jednostavno izvodljiv, nije skup i ne produžuje značajno trajanje kirurškog zahvata, a već prethodno spomenuto istraživanje koje su proveli Yilmaz i suradnici<sup>44</sup> pruža dokaze da je IP klinički primjenjiv i u laparoskopskoj kirurgiji.

#### *Farmakološko prekondicioniranje*

Osim mehaničkog prekondicioniranja predmet istraživanja danas su i brojne farmakološki aktivne tvari koje oponašaju djelovanje IP-a te na taj način štite tkivo od I/R-oštećenja, pa govorimo o farmakološkom prekondicioniranju. Od farmakološki aktivnih tvari koje su pokazale određenu učinkovitost u sprječavanju I/R-oštećenja tijekom laparoskopskih zahvata, spominju se pentoksifilin, alopurinol i eritropoetin. No literaturni podaci su još uvijek ograničeni i zahtijevaju daljnja istraživanja u cilju utvrđivanja njihove učinkovitosti i primjenjivosti na humanom uzorku.

### **Zaključak**

Iz prethodnog izlaganja vidljivo je da na poslijeoperacijsko oštećenje jetrene funkcije utječu brojni čimbenici i njihove kombinacije te iz tog razloga i nije moguće naći jedinstven terapijski pristup koji bi bio učinkovit u sprječavanju spomenutog oštećenja. Budući da je većina istraživanja provedena na životinjskim modelima ili na bolesnicima skupine ASA I i II (klasifikacija Američkog udruženja anesteziologa – The American Society of Anesthesiologists), poslijeoperacijski porast jetrenih enzima nema većega kliničkog značenja. Međutim, problem ostaju i dalje bolesnici s prijeoperacijskim poremećenim jetrenim pokazateljima kod kojih je rizik od poslijeoperacijskog oštećenja značajno veći i može dovesti do ozbiljnijih komplikacija uključujući i akutno zatajenje jetre. Iz tog razloga danas se u literaturi sve češće spominje multimodalni pristup sprječavanju/smanjenju poslijeoperacijskog oštećenja jetre koji se zasniva na upotrebi više različitih metoda ili farmakološki aktivnih tvari kojima bismo djelovali na različite točke patofiziološkog procesa oštećenja jetre tijekom laparoskopskih zahvata. Uporaba nižeg IAT-a, minimalne i ne nagle promjene položaja bolesnika tijekom kirurškog zahvata, hemodinamska stabilnost tijekom anestezije uz udešavanje respira-

Tablica 2. Terapijski postupci za sprječavanje poslijeoperacijskog oštećenja jetrene funkcije  
 Table 2. Treatment procedures for prevention of post-operative impairment of liver function

Terapijski postupci za sprječavanje poslijeoperacijskog oštećenja jetre Treatment procedures for prevention of post-operative liver impairment
Sniženje IAT / Lowering IAT
Korekcija hiperkarbije i acidoze / Correction of hypercarbia and acidosis
Primjena alternativnih plinova / Administration of alternative gases
Minimalne promjene bolesnika na operacijskom stolu / Minimal changes of patient on operating table
Zadovoljavajući volumski status / Satisfactory volume status
Ishemijsko preokondicioniranje / Ischemic preconditioning
Farmakološko preokondicioniranje / Pharmacological preconditioning

cijjskih pokazatelja radi sprječavanja hiperkarbije i acidoze te odgovarajuća perioperacijska volumska nadoknada metode su očuvanja protoka kroz jetru, dok su uporaba ishemijskog i farmakološkog preokondicioniranja metode sprječavanja oksidacijskog stresa, danas poznatog čimbenika koji pridonosi poslijeoperacijskom oštećenju jetre (tablica 2). Uzevši u obzir sve izneseno te temeljem vlastitog iskustva, smatramo da je uporabom spomenutih terapijskih smjernica moguće postići daljnji napredak u pripremi i vođenju bolesnika s prijeoperacijskim oštećenjem jetrene funkcije.

#### LITERATURA

- Windberger UB, Auer R, Keplinger F i sur. The role of intra-abdominal pressure on splanchnic and pulmonary hemodynamic and metabolic changes during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Gastrointest Endosc* 1994;49:84-91.
- Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effects of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 1992;33:279-82.
- Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Botsios D, Tzartinoglou E, Farmakis H, Dadoukis J. Splanchnic ischemia during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1999;10:324-5.
- Gelman S. Anesthesia and Liver. U: Barash PG, ur. *Clinical Anesthesia*. 2. izd. Philadelphia: J.B. Lippincott company, 1992;43:1185-211.
- Mervyn M. Hepatic Physiology. U: Miller RD, ur. *Anesthesia*, 3. izd. New York: Churchill Livingstone Inc, 1990;17:585-600.
- Junghans T, Böhm B, Gründel K, Schwenk W, Müller JM. Does pneumoperitoneum with different gases, body positions, and intraperitoneal pressures influence renal and hepatic blood flow. *Surgery* 1997;121:206-11.
- Schäfer M, Sägeser H, Reichen J, Krähenbühl L. Alterations in hemodynamics and hepatic and splanchnic circulation during laparoscopy in rats. *Surg Endosc* 2001;15:1197-201.
- Gutt CN, Schmandra TC. Portal venous flow during CO2 pneumoperitoneum in the rat. *Surg Endosc* 1999;13:902-5.
- Klopfenstein CE, Morel DR, Clergue F, Pastor CM. Effects of abdominal CO2 insufflation and changes of position on hepatic blood flow in anesthetized pigs. *Am J Physiol* 1998;275:900-5.
- Blobner M, Bogdanski R, Kochs E, Henke J, Findeis A, Jelen-Esselborn S. Effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide and elevated intraabdominal pressure on splanchnic circulation: an experimental study in pigs. *Anesthesiology* 1998;89:475-82.
- Schmandra TC, Kim ZG, Gutt CN. Effect of insufflation gas and intraabdominal pressure on portal venous flow during pneumoperitoneum in rat. *Surg Endosc* 2001;15:405-8.
- Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y. Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg Endosc* 1993;7:420-3.
- Hashikura Y, Kawasaki S, Munakata Y, Hashimoto S, Hayashi K, Makuuchi M. Effects of peritoneal insufflation on hepatic and renal blood flow. *Surg Endosc* 1994;8:759-61.
- Richter S, Olinger A, Hildebrandt U, Menger MD, Volimar B. Loss of physiologic hepatic blood flow control (hepatic arterial buffer response) during CO2 pneumoperitoneum in rat. *Anesth Analg* 2001;93:872-7.
- Jakimowicz J, Stultiens G, Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg Endosc* 1998;12:129-32.
- Halevy A, Gold-Deutch R, Negri M i sur. Are elevated liver enzymes and bilirubin levels significant after laparoscopic cholecystectomy in the absence of bile duct injury. *Ann Surg* 1994;219:362-4.
- Kotake Y, Takeda J, Matsumoto M, Tagawa M, Kikuchi H. Subclinical hepatic dysfunction in laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic colectomy. *Br J Anesth* 2001;87:774-7.
- Morino M, Giraudo G, Festa V. Alteration in hepatic function during laparoscopic surgery. An experimental clinical study. *Surg Endosc* 1998;12:968-72.
- Nesek-Adam V, Rašić Ž, Kos J, Vnuk D. Aminotransferases after experimental pneumoperitoneum in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:862-6.
- Pastor CM, Hadengue A. Acidosis modifies metabolic functions but does not affect vascular resistance in perfused rat liver. *J Hepatol* 2001;34:507-13.
- Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res* 1981;30:249-55.
- Diamant M, Benumof JL, Saidman LJ. Hemodynamics of increased intra-abdominal pressure: Interaction with hypovolemia and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1978;48:23-7.
- Johannsen G Andersen M, Juhl B. The effect of general anesthesia on the haemodynamic events during laparoscopy with CO2 insufflation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;33:132-6.
- Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T i sur. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:276-83.
- Cunningham AJ. Laparoscopic surgery-anesthetic implication. *Surg Endosc* 1994;8:1272-84.
- Sato K, Kawamura T, Wakusawa R. Hepatic blood flow and function in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2000;90:1198-202.
- Glantzounis GK, Tselepis AD, Tambaki AP i sur. Laparoscopic surgery induced change in oxidative stress markers in human plasma. *Surg Endosc* 2001;15:1315-19.
- Sare M, Hamamci D, Yilmaz I i sur. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues. *Surg Endosc* 2002;16:188-92.
- Polat C, Yilmaz S, Serteser M, Koken T, Kahraman A, Dilek ON. The effect of different intraabdominal pressure on lipid peroxidation and protein oxidation status during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:1719-22.
- Toledo-Pereyra LH, Simmons RL, Najarian JS. Protection of the ischemic liver by donor pretreatment before transplantation. *Am J Surg* 1975;129:513-17.
- Rezende-Neto JB, Moore EE, Masuno T i sur. The abdominal compartment syndrome as a second insult during systemic neutrophil priming provokes multiple organ injury. *Shock* 2003;20:303-8.
- Sare M, Yilmaz I, Hamamci D, Birincioğlu M, Özmen M, Yesilada Ö. The effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radicals. *Surg Endosc* 2000;14:649-52.
- Seven R, Seven A, Erbil Y, Mercan S, Burcak G. Lipid peroxidation and antioxidant state after laparoscopic and open cholecystectomy. *Eur J Surg* 1999;165:871-4.
- Stipančić I, Žarković N, Serviš D, Sabolović S, Tatzber S, Bušić Ž. Oxidative stress markers after laparoscopic and open cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15:347-52.
- Nesek Adam V. Učinci preokondicioniranja na ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu jetre uzrokovanu pneumoperitoneumom u životinjskom modelu (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2008.
- Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 1996;20:11-6.
- Cevrioglu AS, Yilmaz S, Koken T, Tokyol C, Yilmazer M, Fenkci IV. Comparison of the effects of low intra-abdominal pressure and ischaemic preconditioning on the generation of oxidative stress markers and inflammatory cytokines during laparoscopy in rats. *Hum Reprod* 2004;19:2144-51.
- Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, Lindgren L. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: A comparison of the Carbon Dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. *Anaesth Analg* 1997;85:886-91.
- Alijani A, Hanna GB, Cuschieri A. Abdominal wall lift versus positive-pressure capnoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: randomized controlled trial. *Ann Surg* 2004;239:388-94.
- Sala-Blanch X, Fontanals J, Martinez-Palli G i sur. Effects of carbon dioxide vs helium pneumoperitoneum on hepatic blood flow. *Surg Endosc* 1998;12:1121-5.
- Fleming RY, Dougherty TB, Feig BW. The safety of helium for abdominal insufflation. *Surg Endosc* 1997;11:230-4.
- Koti RS, Seifalian AM, Davidson BR. Protection of the liver by Ischemic Preconditioning: A review of mechanisms and Clinical Applications. *Dig Surg* 2003;20:383-96.
- Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
- Yilmaz S, Koken T, Tokyol C i sur. Can preconditioning reduce laparoscopy-induced tissue injury? *Surg Endosc* 2003;17:819-24.