



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Marko Gmijović

**MOLEKULARNI MEHANIZMI ISHEMIJSKO -
REPERFUZIONOG OŠTEĆENJA TOKOM
RESEKCIJE JETRE**

Doktorska disertacija

Niš, 2024.



UNIVERSITY OF NIS
FACULTY OF MEDICINE



Marko Gmijović

**MOLECULAR MECHANISMS OF HEPATIC
ISCHEMIA - REPERFUSION INJURY DURING
RESECTION PROCEDURES**

Doctoral dissertation

Niš, 2024.

Mentor:

Prof. dr Miroslav Stojanović

Članovi komisije:

Prof. dr Milan Radojković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Prof. dr Miroslav Stojanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Prof. dr Tatjana Jevtović Stoimenov, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Doc. dr Ljiljana Milić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu

Doc. dr Nebojša Ignjatović, docent Medicinskog fakulteta u Nišu

Datum odbrane _____

Mojoj deci Urošu, Savi i Veljku

"If you do something well, it can go wrong, but if you do something wrong, it can't go well!"
Narodna poslovice

PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Mentor:

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

Naslov:

MOLEKULARNI MEHANIZMI ISHEMIJSKO - REPERFUZIONOG OŠTEĆENJA TOKOM RESEKCIJE JETRE

Rezime:

Uvod: Krvarenje tokom resekcije jetre je značajna pretnja kliničkom ishodu. Okluzija portalne trijade, sa potpunom ishemijskom dovodnog krvotoka u jetru, je dobro dokumentovan, siguran i koristan način za ublažavanje ovog problema. Iako je ova tehnika efektivna u ograničavanju gubitka krvi, još uvek postoje kontroverze oko potencijalnih nedostataka ishemijske i naknadnog reperfuzionog oštećenja tkiva jetre.

Materijali i Metode: Prospektivnom studijom je obuhvaćeno 30 pacijenata, prosečne starosne dobi 62 godine, kojima je urađena operacija resekcije jetre zbog neoplastičnog procesa ili metastaza kolorektalnog karcinoma. Nakon potpisivanja informisane saglasnosti, analizirani su parametri u tri faze: preoperativno, intraoperativno i postoperativno. Tokom operacije (koju je preporučio hirurg/onkološki konzilijum nezavisno od našeg istraživanja), uzimani su uzorci tkiva jetre koje nije zahvaćeno tumorskim procesom, a nakon homogenizacije analizirani su parametri odgovorni za nastanak oštećenja tkiva usled ishemijsko-reperfuzionih povreda (IRP).

Etička odgovornost: Na osnovu rezultata istraživanja, nisu primećeni direktni uticaji na trenutne kliničke postupke, tok terapije ili krajnji ishod lečenja kod pacijenata uključenih u studiju. Saznanja stečena ovim istraživanjem biće od koristi za planiranje i sprovođenje resekcionih procedura na jetri. Dobijeni rezultati mogu pružiti korisne smernice za poboljšanje postoperativne nege i bolje razumevanje faktora koji utiču na oporavak pacijenata nakon resekcionih procedura.

Zaključak: Primenom savremenih metoda istraživanja, uz naučnu validnost statističke obrade podataka i korišćenjem odgovarajuće literature, dobijeni su značajni podaci o karakteru i intenzitetu oštećenja jetrenog tkiva kod pacijenata za vreme resekcionih procedura na jetri.

Naučna
Oblast:

Medicinske nauke

Naučna
Disciplina:

Hirurgija, opšta hirurgija

Ključne reči:

Resekcije jetre, transplantacije jetre, ishemijsko reperfuziono oštećenje, metastaze kolorektalnog karcinoma, karcinom jetre, apoptoza, vaskularna izolacija jetre.

UDK:

616.36-006.6-089(043.3)

CERIF
klasifikacija:

B 600

Tip licence
kreativne
zajednice:

CC BY-NC-ND

DATA ON DOCTORAL DISSERTATION

Doctoral
Supervisor:

Profesor Miroslav Stojanović, MD, PhD, University of Niš, Faculty of medicine

Title:

MOLECULAR MECHANISMS OF HEPATIC ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY DURING
RESECTION PROCEDURES

Abstract:

Introduction: Bleeding during liver resection is a significant threat to the clinical outcome. The occlusion of the portal triad, inducing complete ischemia of the blood supply to the liver, is a well-documented, safe, and beneficial method for alleviating this problem. Although this technique is effective in limiting blood loss, there are still controversies regarding the potential drawbacks of ischemia and subsequent reperfusion injury to liver tissue.

Material and Methods: The prospective study included 30 patients, average age of 62 years, who underwent liver resection surgery due to the neoplastic process or metastases of colorectal cancer. After obtaining informed consent, parameters were analyzed in three phases: preoperative, intraoperative, and postoperative. During the surgery (recommended by the surgeon/oncology board independent of our study), samples of "conditionally healthy liver tissue" (not affected by tumor processes) were taken. Following tissue homogenization, parameters responsible for the onset of liver tissue damage due to ischemia-reperfusion injury (IRI) were analyzed.

Ethical standards: Based on the research findings, there were no direct influences noticed on the current clinical procedures, treatment processes, or the final treatment outcome among the patients involved in the study. Nevertheless, the insights obtained from this research may be beneficial for planning and conducting future liver resections in new patients. The analyses derived from this research could offer valuable guidelines for enhancing postoperative care and better understanding the factors impacting patient recovery after resection procedures.

Conclusion: Using modern research methods, scientifically validated statistical data analysis, and appropriate literature, significant data about the nature or intensity of liver tissue damage in patients during liver resection procedures have been obtained.

Scientific
Field:

Medical sciences

Scientific
Discipline:

Surgery, general surgery

Key Words:

liver resections, liver transplantations, ischemia-reperfusion injury, metastases of colorectal carcinoma, liver cancer, apoptosis, hepatic vascular isolation.

UDC:

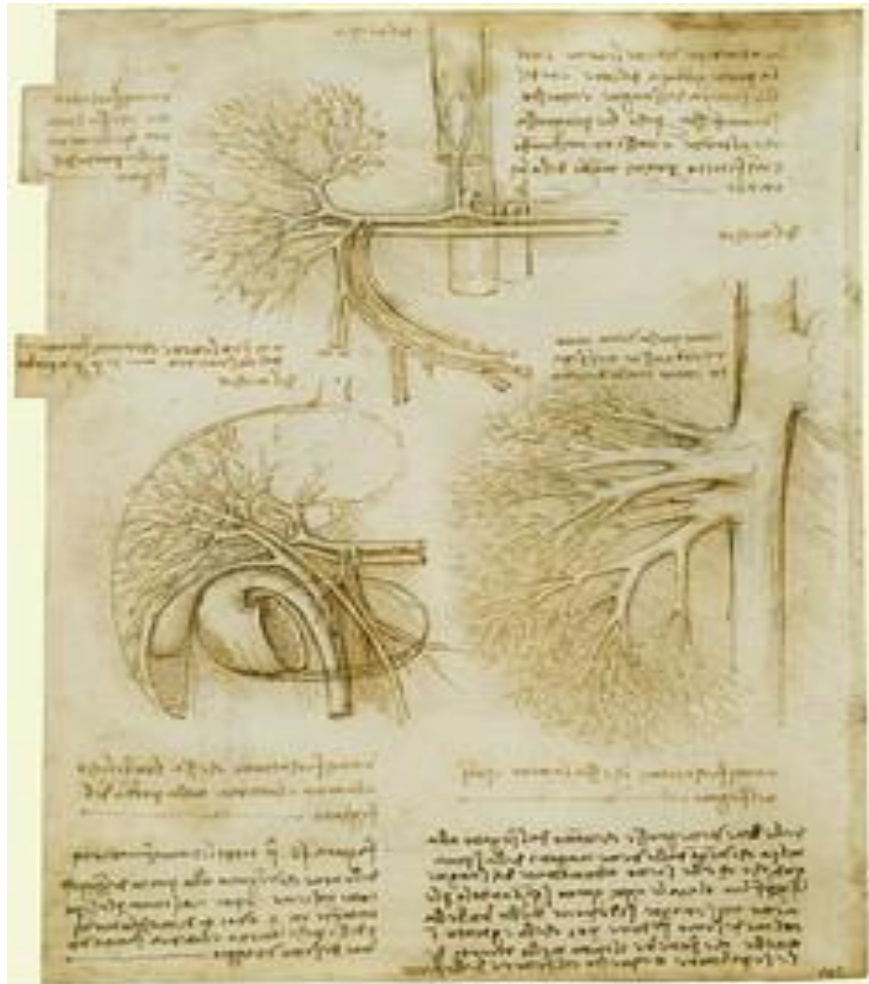
616.36-006.6-089(043.3)

CERIF
Classification:

B 600

Creative
Commons License
Type:

CC BY-NC-ND



Opis anatomije jetre - Quaderni d'anatomia, Leonardo da Vinci (1452-1519)

SADRŽAJ:

UVOD	11
1.1. ISTORIJAT.....	12
2. ANATOMIJA, FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA JETRE	17
2.1. ANATOMIJA JETRE.....	17
2.1.1. Ligamenti jetre.....	20
2.1.2. Hepatična vaskularizacija	21
2.2. HIRURŠKA ANATOMIJA JETRE	22
2.2.1. Funkcionalna podela jetre	22
2.2.2. Vaskularna podela jetre.....	25
2.2.3. Bilijski sistem jetre	28
2.2.4. Limfni sistem jetre.....	29
2.3. FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA JETRE	30
2.3.1. Proizvodnja žuči	33
2.3.2. Skladištenje i/ili metabolizam vitamina rastvorljivih u mastima	33
2.3.3. Metabolizam lekova	34
2.3.4. Metabolizam bilirubina	35
2.3.5. Albumini.....	35
2.3.6. Faktori koagulacije	36
2.3.7. Transaminaze	37
2.3.8. Ostale funkcije jetre	37
2.3.9. Regeneracija jetre	38
3. PREOPERATIVNA PRIPREMA	39
3.1. ANAMNEZA I KLINIČKI PREGLED.....	39
3.2. PRIPREMA BOLESNIKA ZA OPERACIJU	40
4. RESEKCIJNE PROCEDURE NA JETRI	43
4.1. TEHNIKA OPERATIVNOG RADA	45
4.1.1. Mobilizacija jetre.....	46
4.1.2. Vaskularna kontrola	48
4.1.3. Anesteziološki aspekt.....	53

4.2.	METODE TRANSEKCIJE PARENHIMA	54
4.2.1.	CLAMP-CRUSH tehnika stezanja i drobljenja.....	54
4.2.2.	Hirurgija jetre uz primenu radiofrekvencije	55
4.2.3.	Ultrazvučna disekcija	55
4.2.4.	Water-jet.....	56
4.2.5.	Ligasure.....	56
4.2.6.	Harmonični skalpel.....	57
4.2.7.	Krioresekcija	57
4.2.8.	Laser.....	58
4.3.	HIRURGIJA KOLOREKTALNIH METASTAZA U JETRI.....	58
4.4.	TOLERANCIJA JETRE NA ISHEMIJU	59
4.4.1.	Ishemijsko reperfuzioni sindrom (IRS).....	59
4.4.2.	Molekularna osnova procesa apoptoze	63
4.4.3.	Ishemijska otpornost jetre	66
5.	NAUČNA HIPOTEZA	68
6.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	69
7.	MATERIJAL I METODE	70
7.1.	ORGANIZACIJA I TEHNIKA OPERATIVNOG RADA	70
7.2.	STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	74
8.	REZULTATI.....	75
8.1.	DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE	75
8.2.	ISPITIVANI PARAMETRI U PERIODU PRAĆENJA	77
9.	DISKUSIJA.....	96
9.1.	ASPEKTI DOPRINOSA NAPRETKU HIRURGIJE JETRE	96
9.2.	BIOHEMIJSKA KARAKTERIZACIJA MARKERA TOKOM RESEKCIJE JETRE.	100
10.	ZAKLJUČCI.....	112
11.	LITERATURA.....	115
12.	SPISAK SKRAĆENICA	123

UVOD

Hirurgija jetre ima relativno kratku istoriju u odnosu na druge oblasti abdominalne hirurgije. Poslednjih nekoliko decenija došlo je do značajnih promena u pristupu lečenja pacijenata koji zahtevaju operativno lečenje bolesti jetre. Fascinantna sposobnost regeneracije jetre omogućava da se hirurškim putem ukloni čak do 80% njenog parenhima, nakon čega se početna veličina organa obnavlja za 6-12 meseci, zajedno s povratkom njenih funkcionalnih kapaciteta (1,2).



Slika 1.1 Mit o Prometeju

Operacije odstranjivanja dela jetre (resekcija jetre) i transplantacije jetre postale su široko prihvaćene u kliničkoj praksi za lečenje bolesti jetre. Multidisciplinarni pristup i napredne hirurške tehnike dovele su do napretka lečenja pacijenata sa promenama na jetri (primarne i metastatske neoplazme, ciste, granulomi, hemangiomi u odabranim slučajevima, trauma jetre) i značajno produženje vremena preživljavanja (2). Tokom ovih operacija, međutim, dolazi do ozbiljnog oštećenja tkiva usled ishemije i ponovnog uspostavljanja protoka krvi (Ishemijsko reperfuzioni

sindrom - IRS), što ostaje glavni uzrok nefunkcionalnosti ili problema u funkcionisanju nakon hirurškog zahvata. Ovo ozbiljno oštećenje tkiva predstavlja značajnu prepreku koja ograničava korišćenje donorskih jetri zbog određenih rizika, kao i izvođenje operacija obimnih resekcija jetre. IRS jetre obuhvata kako toplu, tako i hladnu ishemiju, a oba tipa dele slične patofiziološke procese. Iako su mehanizmi IRS jetre široko proučavani, i dalje ostaju uglavnom nerazjašnjeni. Faktori i putevi koji su uključeni u proces IRS jetre obuhvataju anaerobni metabolizam, mitohondrije, oksidativni stres, preopterećenje ćelija jetre intracelularnim kalcijumom, kupferove ćelije jetre i neutrofile, kao i citokine i hemokine. Još važnije, trenutno nedostaje efikasna metoda za prevenciju ili lečenje ovog oštećenja. Neophodna je efikasna metoda za sprečavanje ili smanjenje IRS jetre tokom hirurških zahvata na jetri. Bolje razumevanje mehanizama koji dovode do razvoja IRS pružiće korisne uvide za unapređenje režima lečenja ovog stanja (4,5).

1.1. ISTORIJAT

Nakon razvoja osnovnih hirurških tehnika poput anestezije i kontrole infekcija krajem 19. veka, postale su izvodljive brojne abdominalne hirurške intervencije. Godine 1881, Billroth je uspešno izveo gastrektomiju. Godine 1882, Langenbuch je izveo holecistektomiju, a kasnije, 1886. godine, prva poznata parcijalna hepatektomija je pokušana od strane Liusa na 67-godišnjoj pacijentkinji sa adenomom jetre. Tumor jetre veličine dečje glave navodno je koagulisan i uklonjen korišćenjem Paquelinove metode termokauterizacije. Nažalost, pacijentkinja je preminula šest sati nakon operacije zbog postoperativnog krvarenja. Ova komplikacija se očekivala s obzirom na ograničenu dostupnost elektrohirurških noževa i upotrebu Paquelinovog termokautera koja podrazumeva sagorevanje zapaljivih tečnosti poput benzina pri visokim temperaturama. Kasnije su hepatektomije sporadično izvođene, uključujući uklanjanje metastatskih tumora jetre od strane Brunsu 1888. godine i eksciziju hemangioma od strane von Eiselberga 1893. godine (4).

Godine 1889, Keen je izvestio o tri slučaja hepatektomije iz vlastitog iskustva i 73 slučaja iz naučne literature, svi uključujući eksciziju isečka jetre u obliku klinaste sekcije. U izveštaju objavljenom 1908. godine, doktor Pringle, hirurg iz Glazgova, izveo je otvorenu abdominalnu operaciju na četiri pacijenta s povredama jetre. Uspeo je kontrolisati krvarenje blokiranjem portalne vene i hepatične arterije, što je rezultiralo preživljavanjem jednog pacijenta. U ranijim

eksperimentima na životinjama, Pringle je takođe uspešno izveo unilateralnu lobektomiju jetre pod blokadom protoka krvi u jetri. Pringlov manevar se i danas široko koristi radi smanjenja gubitka krvi tokom resekcija jetre (5). Prvi dokumentovani uspešni postupak resekcije desnog reznja jetre pripisuje se Wendelu 1911. godine. Pacijentkinja je imala 44 godine i bila je podvrgnuta proširenoj resekciji desnog reznja jetre zbog hepatocelularnog karcinoma (HCC). Resekovani uzorak jetre težio je 940 grama, a pacijentkinja je preživela devet godina. Međutim, detalji postupka nisu opisani (5).

Oktobra 1951. godine, francuski tim predvođen Lortat-Jacobom izveo je desnu lobektomiju jetre sa disekcijom jetrenog hilusa. Kasnije je objavljen izveštaj o ovom slučaju na francuskom jeziku 1952. godine. Detaljna i impresivna grafička reprezentacija disekcije jetrenog hilusa u njihovom izveštaju kasnije je dobila međunarodno priznanje (6). Međutim, u knjizi profesora Fostera iz 1977. godine pod nazivom "Solidni tumori jetre", priznato je da je prvi dokumentovani slučaj možda bio desna lobektomija jetre (sa disekcijom jetrenog hilusa) koju su prijavili Honjo i saradnici u engleskom časopisu, a koji je prihvaćen 1953. godine. Honjo i njegovi saradnici uspešno su izveli lobektomiju desnog reznja jetre sa disekcijom hilusa 7. marta 1949. godine. Međutim, slučaj su objavili na japanskom jeziku 1950. godine i na engleskom jeziku 1955. godine (7). Svakako zaslužuju priznanje za ostvarenje prve desne lobektomije jetre na svetu (4). Lumbalna anestezija i intravenska infuzija ringerovog rastvora primenjivani su tokom procedure resekcije. Operacija je izvedena u izazovnim uslovima, s nedovoljnom relaksacijom mišića i vremenskim ograničenjima. Nekoliko dana nakon operacije, pacijent je razvio otok i ascites, praćen curenjem žuči. Međutim, važno je napomenuti da osim ovih komplikacija, pacijent nije pokazivao znakove insuficijencije jetre kao ni septične komplikacije (8).

Tokom 1950-ih godina, Lin iz Tajvana razvio je "metodu lomljenja prstima" u kojoj su se vrhovi prstiju koristili za drobljenje jetrenog parenhima kako bi se izložile krvne žile koje je trebalo ligirati i odvojiti (9). Prijavili su da su izveli 48 slučajeva desne hepatektomije i 34 slučaja leve hepatektomije koristeći ovu metodu. Stopa smrtnosti povezana s operacijom unutar mesec dana iznosila je 12.1%, a stopa preživljavanja od 5 godina bila je 19%, što se smatralo odličnim rezultatom za to vreme (9).



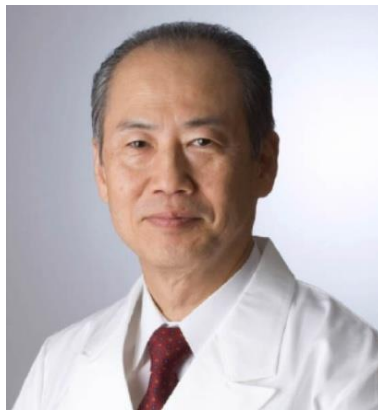
Slika 1.2 **Lortat-Jacob**



Slika 1.3 **James Hogarth Pringle**

Iako su različiti faktori doprineli značajnom smanjenju smrtnosti tokom 1980-ih godina, uspostavljanje sigurnosnih granica za obim resekcije jetre odigralo je ključnu ulogu. Couinaud je 1981. godine opisao postojanje longitudinalnog avaskularnog plana između VCI i jetre. Francuski hirurg J. Belghiti je 2001. godine predstavio tehniku poznatu kao Liver Hanging Manoeuvre (LHM), koja omogućava efikasnu kontrolu krvnih sudova. Za sve veće resekcije jetre neophodno je kontrolisati dotok krvi u deo jetre koji će biti reseciran, istovremeno obezbeđujući dobar dotok krvi u preostali deo organa. U Japanu se procena stanja jetre, a radi utvrđivanja opsega resekcije vrši putem testa tolerancije na indocijanin zeleno (ICG). "Makuuchi kriterijumi" za hepatektomiju, koji uključuju ICG klirens, široko su primenjivani u Japanu i drugim azijskim zemljama. Što se tiče tehnoloških napredaka, intraoperativna ultrasonografija imala je dobar uticaj na sigurnost i kvalitet resekcije jetre. Intraoperativna ultrasonografija omogućava vizualizaciju u realnom vremenu kompleksne vaskularne anatomije vene porte i hepatičkih vena koje prolaze kroz jetru. Makuuchi i njegov tim brzo su uključili intraoperativnu ultrasonografiju u svoje procedure i razvili sistematsku tehniku subsegmentalne resekcije, obezbeđujući ravnotežu između onkološke efikasnosti i sigurnosti. Da bi izveli sistematsku subsegmentalnu resekciju, hirurzi moraju identifikovati oblasti koje snabdeva portalna vena u podsegmentu pogođenim kancerom. Metoda koju prati intraoperativna ultrazvučna dijagnostika sa istovremenom aplikacijom kontrasta (korišćenjem indigoidnih boja) takodje je prikazana u tom periodu. Osamdesetih godina 20. Veka veliki značaj je imao razvoj embolizacije portalne vene radi sprečavanja insuficijencije jetre nakon obimnih resekcija, Makuuchi i njegov tim

izdvojili su slučaj pacijenta s hilarnim holangiokarcinomom koji je blokirao desnu granu portalne vene, gde se levi režanj jetre povećao kako bi kompenzovao funkcionalno smanjenje tkiva. Stoga su osmislili tehniku koja uključuje veštačku embolizaciju desne grane portalne vene kako bi izazvali atrofiju reseciranog dela i podstakli povećanje preostale jetre. Ova inovacija znatno je poboljšala bezbednost produžene lobektomije u lečenju hilarnog holangiokarcinoma i od tada je proširena na hirurško lečenje višestrukih metastaza jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC) (10).



Slika 1.4 **Masatoshi Makuuchi**

Transplantacija jetre je izuzetno efikasan tretman za krajnje stadijume insuficijencije jetre. Prvo presađivanje jetre sa donora u stanju moždane smrti obavio je Starzl sa saradnicima 1963. godine na trogodišnjem dečaku s kongenitalnom atrezijom žučnih puteva u Denveru, Kolorado (SAD). Međutim, pacijent je preminuo tokom same operacije usled masivnog krvarenja. Kasnije su transplantacije izvedene kod još četiri pacijenta u istoj ustanovi, kao i u Bostonu i Parizu (po jedan slučaj). Nažalost, u svim slučajevima, pacijenti su preminuli ubrzo nakon operacije zbog postoperativnih komplikacija. Kako su početni rezultati bili loši, došlo je do globalnog moratorijuma i institucije su se suzdržavale od obavljanja transplantacija jetre tokom 3,5 godine, od početka 1964. do sredine 1967. godine. Naposletku, zahvaljujući razvoju hirurške tehnike i razvoju imunosupresivnih lekova, preživljavanje duže od jedne godine postignuto je prvi put 1967. godine (10).

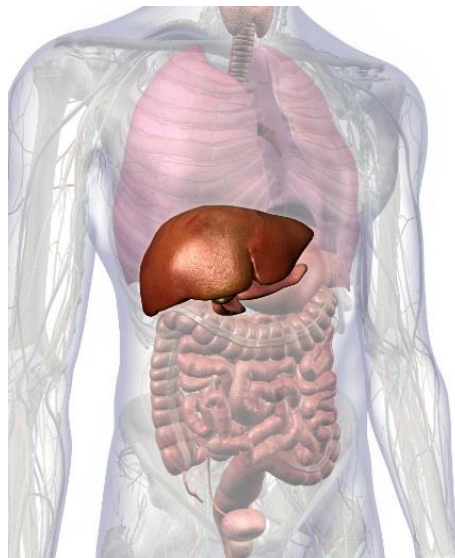
U poslednjih pola veka, postignuti su značajni napreci u oblasti hirurgije jetre. Ova impresivna poboljšanja, koja uključuju široku primenu hepatektomije (uklanjanje dela ili cele

jetre) i poboljšanje rezultata, uglavnom su rezultat tehnološkog razvoja. Pioniri hirurgije jetre tokom prošlog veka odigrali su bitnu ulogu u ovim dostignućima, zajedno s brzim razvojem sigurnijih procedura (11). Presađivanje jetre od donora u stanju moždane smrti počelo se izvoditi tokom 1960-ih, ali pravi uspeh u postizanju prihvatljivih rezultata postignut je tek tokom 1980-ih godina, zahvaljujući razvoju novih imunosupresiva i napretku u tehnologiji. Parcijalne transplantacije jetre od živih donora postale su moguće tokom 1990-ih, ali su zahtevale dodatna poboljšanja u tehnološkim i operativnim procedurama. Tehnički razvoj u ovoj oblasti doprineo je opštem napretku u hirurgije jetre. Od početka ovog veka, razvoj računarstva i tehnologija za dijagnostiku omogućio je sigurnije i preciznije operacije. Laparoskopska i robotska hirurgija rešile su problem velikih incizionih rana koje su bile karakteristične za otvorene operacije jetre. Međutim, neophodne su dalje inovacije kako bi se postigla sigurnost i preciznost koja može da se uporedi s otvorenom abdominalnom hirurgijom u svim vrstama operativnih zahvata (12).

Hirurgija jetre će u bliskoj budućnosti svakako postati još preciznija i manje invazivna zahvaljujući značajnom progresu u tehnologijama koje podržavaju ovu oblast, uključujući navigacionu hirurgiju, tehnologiju za dijagnostiku tumora i minimalno invazivne hirurške tehnike.

2. ANATOMIJA, FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA JETRE

Jetra je najveći parenhimatozni organ u ljudskom telu. Kod odraslih osoba, njena težina se kreće između 1200 i 1500 grama, što iznosi otprilike 2% ukupne telesne težine. Zbog svog posebnog položaja i funkcionalne povezanosti s drugim organima, jetra ima ključnu i nezamenljivu ulogu u većini metaboličkih procesa u telu. Obavlja niz funkcija neophodnih za održavanje normalne fiziološke ravnoteže i može se smatrati i egzokrinom i endokrinom žlezdom. Kao egzokrina žlezda, jetra proizvodi žuč i izlučuje je u crevima, tačnije u duodenumu. Žuč pomaže u procesu varenja hrane i razgradnji masti. Kao endokrina žlezda proizvodi različite supstance koje se oslobađaju direktno u krvotok. Ove supstance uključuju hormone i druge regulatorne čestice koje imaju važnu ulogu u brojnim metaboličkim procesima u organizmu (11).

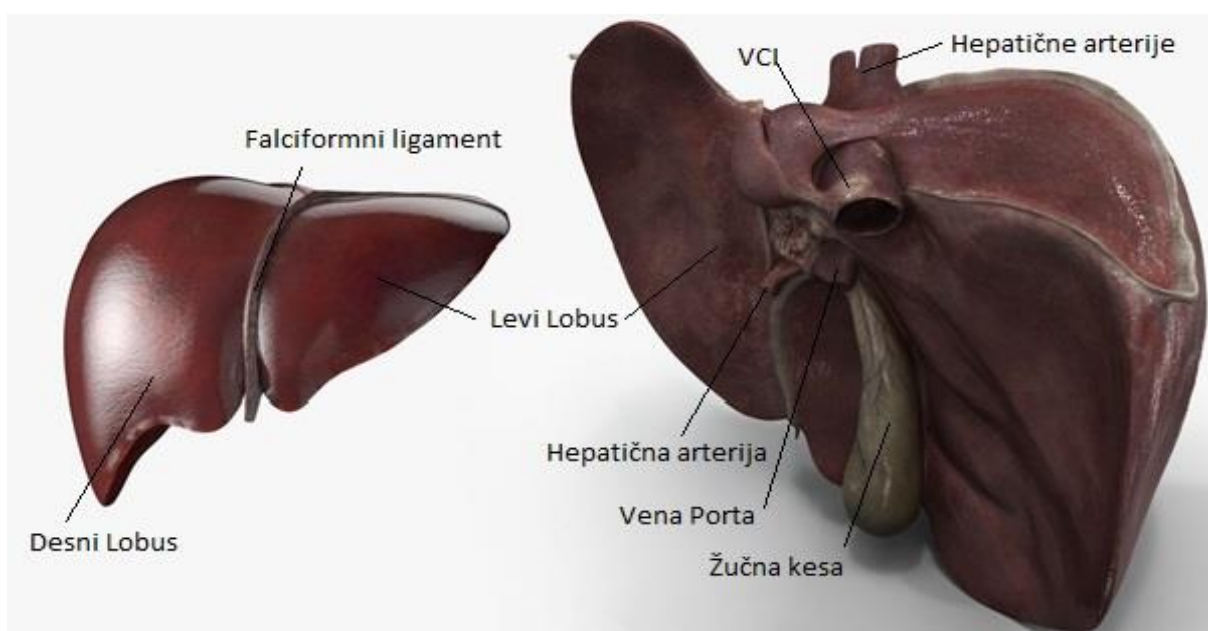


Slika 3: Anatomska pozicija jetre

2.1. ANATOMIJA JETRE

Iako su funkcije jetre kompleksne, njen izgled je relativno homogen, što jetru čini izazovnom temom u proučavanju anatomije (10).

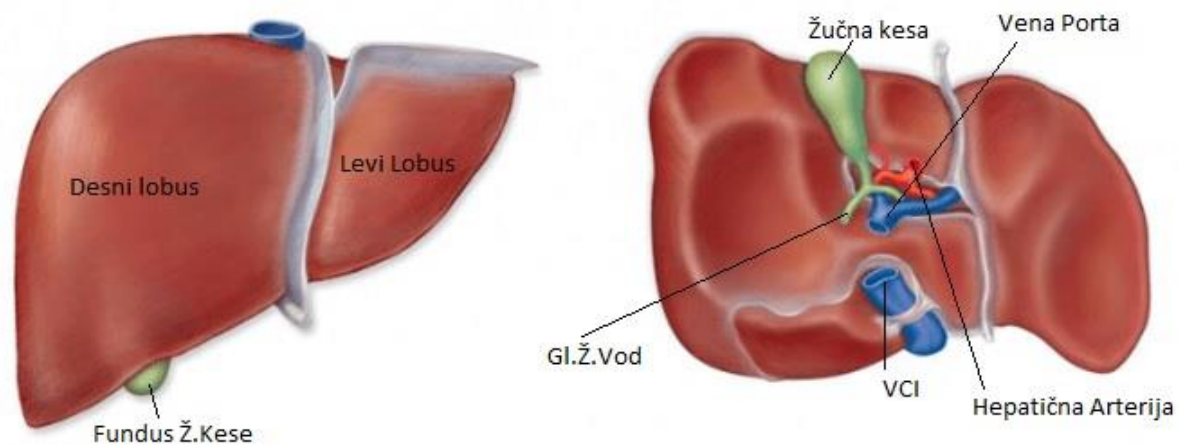
Jetra se obično opisuje kao organ sa dva režnja, a može se analizirati i na osnovu njene morfološke i funkcionalne anatomije. Nalazi se u desnom gornjem kvadrantu abdomena ispod desne hemidijafragme, gde je zaštićena rebarnim lukom i održava svoj položaj putem peritonealnih odblesaka, koji su poznati kao ligamentozne veze (Slika 3). Iako se ne smatraju pravim ligamentima, ove strukture nemaju krvne sudove i povezane su sa Glisonovom kapsulom ili ekvivalentom visceralnog peritoneuma jetre (6). Sagitalni dijametar, odnosno visina jetre, merena od gornje granice na VI rebru i donje granice na medioklavikularnoj liniji rebarnog luka, iznosi otprilike 10-11 cm. Transverzalni dijametar jetre, meren od ivice do ivice, varira između 17-23 cm.(13)



Slika 2: 3D prikaz jetre sa dijafragmalne i visceralne strane

Jetra se anatomski sastoji od dva glavna lobusa, desnog i levog, koji su razdvojeni ligamentom falciforme hepatis. Pored ovih glavnih lobusa, na zadnjoj donjoj strani desnog lobusa, nalaze se i manji lobusi: lobus quadratus (između žučne kese i ligamenta teres hepatis) i lobus caudatus, poznat i kao Spiegelov lobus, smešten uz donju šuplju venu. Donja strana jetre, poznata kao facies visceralis, ima dve uzdužne brazde, prednju i zadnju, i jednu poprečnu brazdu, koje zajedno oblikuju slovo "H" (10).

Poprečna brazda, poznata i kao Haller-ov sulkus, je anatomski entitet u jetri i označava hilus jetre. Hilus jetre je širok otprilike 1,5 centimetara i dugačak oko 6 centimetara. Ovaj deo predstavlja glavno mesto kroz koje vaskulo-kanalikularni elementi ulaze i izlaze iz jetre. To uključuje grane portalne vene i hepatične arterije, kao i žučne puteve. U desnoj sagitalnoj brazdi unutar hilusa nalazi se ležište za žučnu kesu, poznato kao fossa vesicae felleae. Takođe, tu je i ležište za donju šuplju venu, označeno kao sulcus VCI. U prednjem delu leve sagitalne brazde, nalazi se ligamentum teres hepatis, dok se u zadnjem delu javlja fissura ligamenti venosi s. Arantius. Sve ove strukture i relacije su važne u anatomiji jetre. U velikom delu jetra je pokrivena visceralnim peritoneumom, koji je povezuje, preko odgovarajućih ligamenata sa dijafragmom, parijetalnim peritoneumom i gastroduodenumom. Ispod peritonealnog omotača nalazi se tanak fibrozni sloj, koji se naziva Glisson-ova kapsula (10).



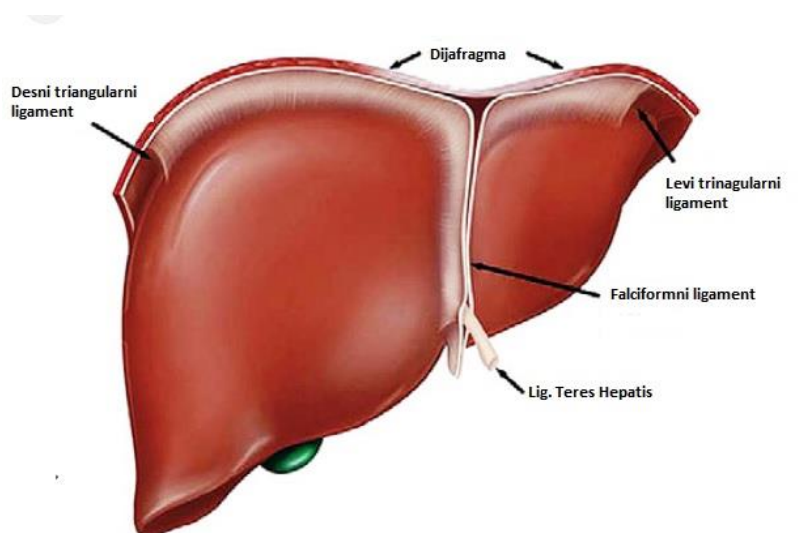
Slika 4: Prednj i zadnji anatomski prikaz jetre

Fiksacija jetre u njenoj loži omogućena je preko tri elementa:

- donja šuplja vena (VCI) preko hepatičnih vena;
- peritonealno-ligamentarni aparat (lig. falciforme hepatis, lig. coronarium hepatis, lig. triangulare hepatis dex. et sin. i omentum minus - lig. hepato-gastricum i lig. hepatoduodenale);
- intraabdominalni pritisak.

2.1.1. Ligamenti jetre

Ligamentum falciforme je vezivno tkivo koje se proteže od regije pupka i pruža se prema prednjoj strani jetre, nastavljajući se u umbilikalni žleb. Ligamentum falciforme se pruža prema glavi jetre uz njenu prednju površinu, stapajući se s peritonealnim slojem jetre i nastavljajući prema posteriorno-superiornom smeru kako bi postao prednji deo levog i desnog koronarnog ligamenta. Hirurški značajno, uz ligamentum falciforme uz ivicu jetre, hepatične vene se ulivaju u donju šuplju venu (IVC) (10).



Slika 5: Ligamenti jetre

U donjem delu ligamenta falciforme nalazi se ligamentum teres (okrugli ligament), ostatak zatvorene pupčane vene (ductus venosus) koji se pruža od pupka do umbilikalnog žleba gde je u kontinuitetu sa ligamentum venosum dok se priključuje na levu granu portalne vene. Ligamentum venosum se nalazi unutar pukotine na donjoj površini jetre između lobus caudatusa pozadi i levog režnja napred, gde je takođe obavijen peritonealnim naborima manjeg omentuma (gastrohepatički ligament). Tokom fetalnog života, ductus venosus je odgovoran za preusmeravanje većeg dela krvnog toka iz pupčane vene direktno u donju šuplju venu, transportujući krv iz posteljice do fetusa bogatu kiseonikom. Nakon rođenja, pupčana vena se zatvara i potom počinje fiziološka neonatalna cirkulacija. U slučaju postojanja portalne

hipertenzije, pupčana vena može ponovo postati prohodna kako bi omogućila portosistemska kolateralizaciju kroz trbušni zid, poznatu kao caput medusae (10).

Gornji deo jetre ima konveksnu površinu duž dijafragmalne strane koja nema ligamente ili peritoneum. Ova gola površina jetre je vezana za dijafragmu tankim fibroareolarnim tkivom. Koronarni ligament leži ispred i pozadi od ove površine jetre, sačinjen od peritonealnih odraza dijafragme. Ovi prostori se spajaju sa leve i desne strane jetre kako bi formirali leve i desne trouglaste ligamente. Desni koronarni i desni trouglasti ligamenti pružaju se pozadi i prema repnom delu prema desnom bubregu, pričvršćujući jetru za retroperitoneum. Svi ovi pripoji pomažu u fiksaciji jetre u desnom gornjem kvadrantu abdomena. Tokom hirurgije jetre, mobilizacija jetre zahteva presecanje ovih avaskularnih pričvršćenja. U hirurgiji gornjeg dela abdomena, jetra je tesno povezana sa mnogim strukturama i organima (10).

IVC održava blisku vezu sa lobusom caudatusom i desnim režnjem jetre putem IVC ligamenata. Ovi cavalni ligamenti su široke membranozne strukture i predstavljaju produžetke Glisonove kapsule koja obavija lobus caudatus i desni režanj jetre. Ono što je važno za hirurgiju je da ovi ligamenti ne sadrže samo jednostavno vezivno tkivo, već i komponente jetrenog parenhima, uključujući portalnu trijadu i hepatocite. Zbog toga, prilikom mobilizacije jetre, ovi ligamenti moraju biti pažljivo kontrolisani kako bi se izbeglo nepotrebno krvarenje ili curenje žuči tokom zahvata na jetri (14).

2.1.2. Hepatična vaskularizacija

Jetra je veoma prokrvljen organ i u stanju mirovanja prima do 25% ukupnog srčanog priliva, što je više nego bilo koji drugi organ. Njena dvostruka krvna snabdevenost podeljena je između hepatičke arterije, koja doprinosi 25% do 30% krvi, i portalne vene, koja je odgovorna za preostalih 70% do 75%.

Ukupan protok krvi koji dolazi do jetre iznosi 1500 ml/min, što čini četvrtinu ukupnog srčanog minutnog volumena u mirovanju. Od tog ukupnog protoka, oko 70-75% stiže putem portalne vene, što je otprilike ekvivalentno 90 ml/min na svakih 100 g jetre. Ova krv ima zasićenje kiseonikom od oko 80-85% i pritisak od 0,9-1,3 kPa. Preostalih 25-30% krvi dospeva u

jetru preko hepatične arterije, što iznosi približno 30 ml/min na svakih 100 g jetre. Ova krv ima zasićenje kiseonikom od oko 95% i pritisak od otprilike 13,3 kPa (15).

Arterijska i portalna krv se konačno mešaju unutar jetrenih sinusoida pre nego što se dreniraju u sistemsku cirkulaciju putem hepatičnog venskog sistema (14).

2.2. HIRURŠKA ANATOMIJA JETRE

“Trenutno, resekcije jetre se zasnivaju na preciznom poznavanju prirodnih linija podele jetre koje definišu anatomsku hirurgiju jetre.”

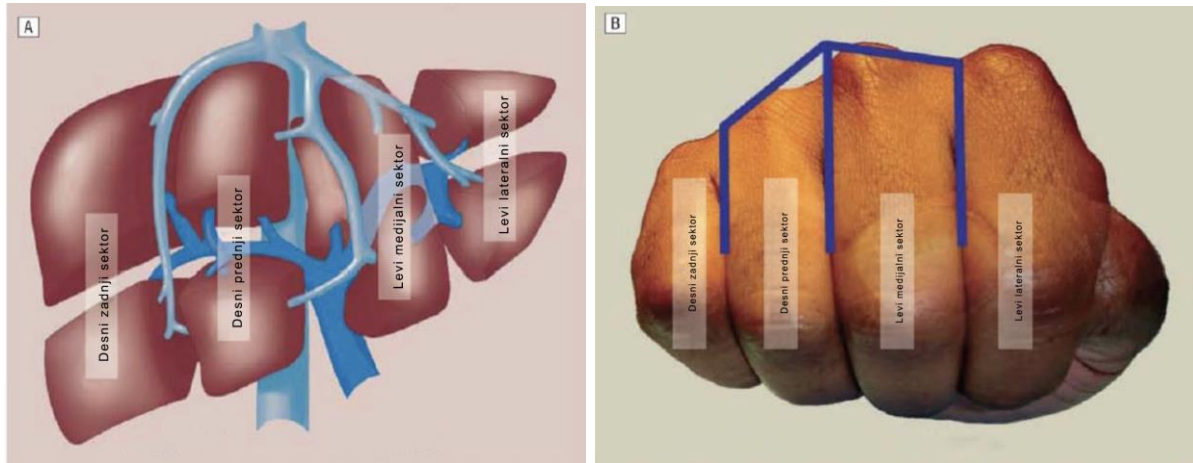
Henri Bismuth (16)

Iako su mnogi napreci u hepato-hirurgiji povezani sa unapređenjima u tehnologiji, ne može se poreći uticaj temeljnog poznavanja unutrašnje anatomije jetre na poboljšane ishode. To je uglavnom rezultat rada francuskog hirurga i anatoma, Claudea Couinauda (1922–2008), koji je detaljno opisao svoj raniji rad u knjizi "Le Foie: Études anatomiques et chirurgicales" (Jetra: Anatomske i hirurške studije) iz 1957. godine, u vezi segmentalne anatomije jetre. Couinaud je pažljivo proučavao intrahepatičnu anatomiju i pokazao da funkcionalna anatomija jetre počiva na vaskularnim i bilijarnim odnosima, umesto na spoljašnjoj površinskoj anatomiji, čime je poboljšao sigurnost i izvodljivost hepato-hirurgije danas (15).

2.2.1. Funkcionalna podela jetre

Dobro razumevanje anatomije jetre predstavlja osnovu za izvođenje resekcionih procedura na jetri. Funkcionalna anatomija jetre, kako ju je opisao Couinaud, pruža najkorisnije informacije i znatno se razlikuje od istorijski definisanih režnjeva na osnovu spoljnih obeležja. Prema Couinaudovim opisima, tri glavne jetrene vene razdvajaju jetru na 4 sektora (Slika 6), od kojih svaki uključuje granu jetrene arterije, portalnu venu i žučni kanal. Desna i leva hemi-jetra se dele glavnim portalnim sulkusom koji sadrži srednju jetrenu venu. Ovaj glavni portalni sulkus proteže se od jame za žučnu kesu napred do leve strane IVC pozadi, a ovi orijentiri služe kao

spoljne granice linije između funkcionalne desne i leve jetre. I desna i leva hemi-jetra se dalje dele na sektore putem sulcusa koji sadrže desnu i levu jetrenu venu. Jetra se sastoji od različitih funkcionalno nezavisnih segmenata (13).

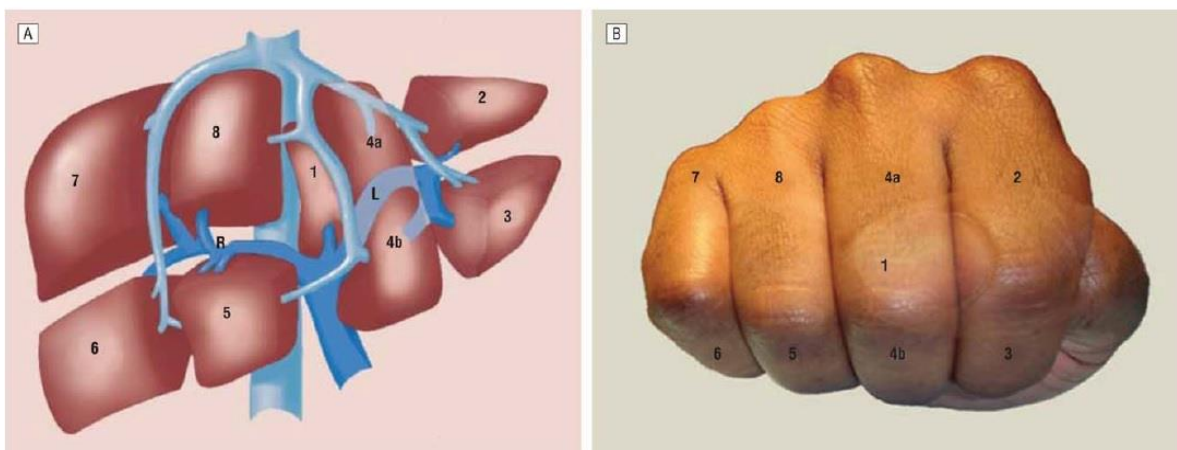


Slika 6: Sektorska podela jetre

Jetra se anatomski deli na desni i levi lobus (hemiliver). Granica između ova dva "polulobusa" je virtuelna ravan koja se proteže od jame žučne kese prema sredini donje šuplje vene. Ova ravan odgovara projekciji osovine medijalne jetrene vene na donju šuplju venu, koja se na površini jetre naziva Cantlieva linija. Klasični anatomski desni režanj uključuje i četvrti segment, koji se nalazi između falciformnog ligamenta i Cantlieve linije, iako ovaj segment funkcionalno pripada levoj hemi-jetri. Važno je napomenuti da je levi anatomski režanj (Segment 2 i Segment 3) relativno tanak i ima klinastu formu (6).

U funkcionalnoj, segmentnoj anatomiji jetre, postoji osam segmenata (označenih kao S1-S8 prema Couinaud-u) koji su grupisani u četiri sekcije (Slika 7). Prva, prednja sekcija desnog polovinskog dela jetre proteže se od virtuelne ravni koja ide od osovine medijalne jetrene vene do donje šuplje vene (od medijalne jetrene vene do desne gornje jetrene vene). Gornji deo ove sekcije, iznad linije produžetka hilusnih portnih struktura, pripada segmentu S8, dok donji deo pripada segmentu S5. Segment S5 uključuje i desni deo jame za žučnu kesu, dok levi deo jame za žučnu kesu pripada segmentu S4. Veličina segmenta S5 varira, i često je veličina dosta mala. Desna posteriorna sekcija, koja se prostire od desne jetrene vene do bočnog područja desne strane dijafragme, uključuje segment S7 u gornjem delu i segment S6 u donjem delu. Segment

S7 je povezan s retroperitonealnim prostorom preko area nuda. Ligament vene kave, tanki vezivni ligament, leži uz dijafragmu i obuhvata donju šuplju venu. Ovaj ligament može biti različite dužine (od 0,5 do 3 cm) i debljine, ponekad sadrži i parenhim jetre, dok drugi put može biti samo sastavljen od vezivnog tkiva (7,18).



Slika 7: Podela jetre na lobuse

Na levom delu jetre, od Cantlieve linije do falciformnog ligamenta, prostire se leva medijalna sekcija, odnosno segment S4. Ovaj segment S4 se dalje deli na dva dela, gornji postero-superiorni segment S4a i donji antero-inferiorni segment S4b. S4b se često naziva "lobus quadratus" u starijoj terminologiji. Segmentu S4b pripada i medijalna polovina jame za žučnu kesu. Ovaj deo jetre se nalazi iznad hilusa, a njegova širina odgovara dužini horizontalnog dela leve portne grane. Ponekad portne grane ulaze direktno u S4b segment. Na visceralnoj strani jetre, segment S4 završava se uz umbilikalnu fisuru i umbilikalnu granu portne vene. Ponekad postoji parenhimski most koji povezuje segmente S4 i S3, sakrivajući ligamentum teres i umbilikalni deo leve porte unutar jetre (13).

Ravan koja odgovara projekciji leve hepatične vene na donju šuplju venu deli segmente S3, koji se nalazi napred i dole, i S2, koji se nalazi pozadi i gore. Ispod hepatogastričnog ligamenta na donjoj šupljij veni se nalazi lobus caudatus, poznat i kao segment S1. Ovaj segment se proteže od mesta gde se spajaju srednja i leva hepatična vena do ispod i iza hilusa. Granica ovog segmenta prema desnoj strani nije precizno određena i prelazi u tzv. parakavalnu regiju koja se pruža uz desnu stranu donje šuplje vene. Ovaj deo je takođe označen kao procesus

caudatus. Couinaud čak opisuje ovaj segment kao samostalni segment S9, budući da ima svoje portne pedikle koji izlaze iz hilusa, kao i žučne vodove koji se ulivaju u konfluens (18).

U jetri postoji pet vrsta šupljih struktura: aferentne strukture koje vode prema jetri (arterije i portne vene), eferentne strukture koje vode iz jetre prema hilusu (žučni vodovi i limfni sistem), i hepatične vene koje se nalaze u kranijalnom (gornjem) smeru (6,16)

2.2.2. Vaskularna podela jetre

- *Hepatične vene*

Funkcionalno anatomski postoje desna, leva i srednja hepatična vena. Hepatične vene direktno izlivaju krv iz jetre u donju šuplju venu (IVC). Desna hepatična vena, koja je veća, ima kratki ekstrahepatični deo dužine oko 1 cm, dok srednja i leva hepatična vena obično formiraju zajedničku granu dugačku 1 do 2 cm pre nego što se odvojeno ulivaju u IVC, nezavisno od desne hepatične vene. U nekim slučajevima se srednja i leva hepatična vena posebno ulivaju u IVC. Umbilikalna vena obično ide ispred umbilikalnog žleba i najčešće se uliva u levu hepatičnu venu, ali može se takođe uliti u srednju hepatičnu venu ili čak u obe srednju i levu hepatičnu venu kao trifurkacija. Iako razgranatost vena unutar jetre može varirati, postoje zajedničke grane koje se nalaze u većini slučajeva. Desna hepatična vena obezbeđuje dominantan odvod iz zadnjeg sektora, i njene grane obično odvede krv s desne strane u glavni trup. Srednja hepatična vena često odvodi veliku granu sa desne strane, koja služi kao glavni odvod iz segmenta VIII. Segment IV obično prima svoj venski otisak preko grana leve hepatične i umbilikalne vene. Postoje promenljive i obično brojne retrohepatične venske grane koje direktno odvede krv iz lobusa kaudatusa u donju šuplju venu. Dodatne hepatične vene su česte i najčešće uključuju desnu stranu jetre kao donju desnu hepatičnu venu koja se direktno uliva u donju šuplju venu, nezavisno od desne hepatične vene (7,14).

- *Hepatične arterije*

Arterijska cirkulacija jetre može imati tri izvora: iz trunkusa celijakusa preko zajedničke hepatične arterije, iz gornje mezenterične arterije i iz leve gastične arterije. Ovaj arterijski sistem je od suštinskog značaja za dodatno snabdevanje jetre kiseonikom i održavanje pritiska

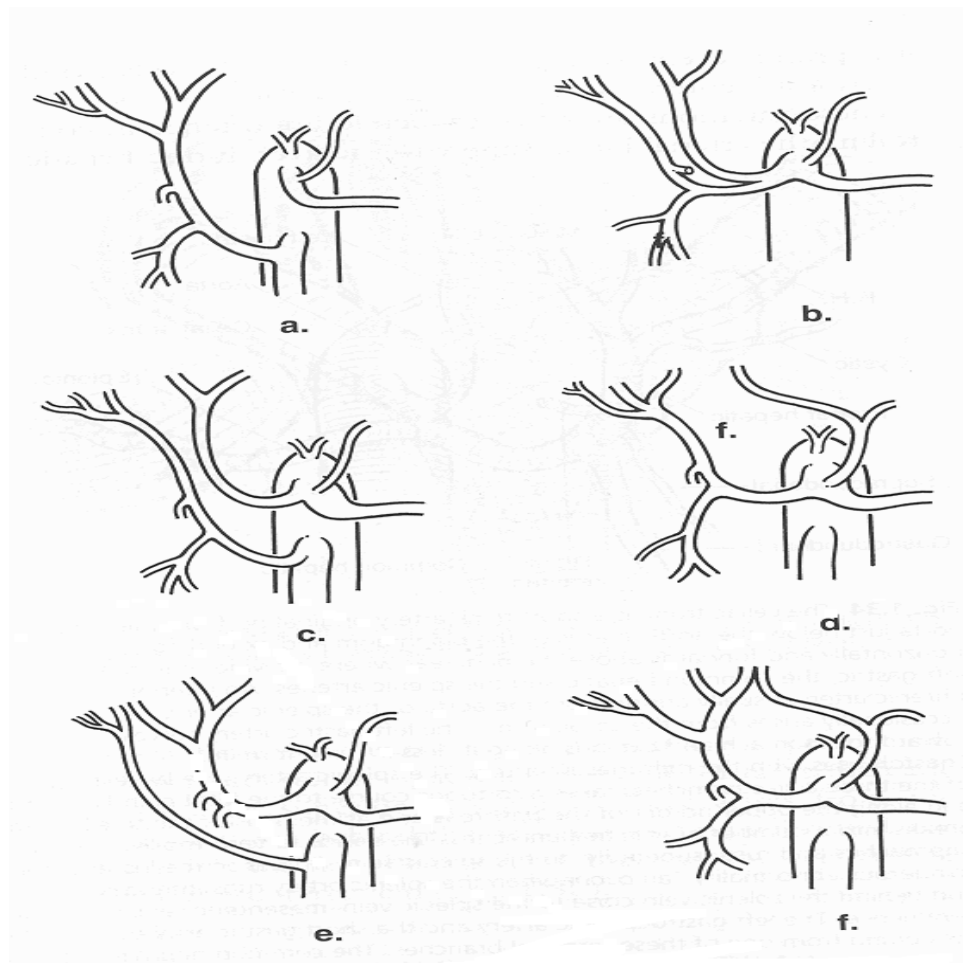
protoka krvi, a posebno je važan za bilijarni sistem. U kontekstu hirurgije, pronalaženje arterija jetre u hepatoduodenalnom ligamentu je od velikog značaja. Ovo se obično prvo radi palpiranjem, a zatim se koristi intraoperativni ultrazvuk. Obično, zajednička hepatična arterija izlazi iz trunkusa celijakusa u visini hepatoduodenalnog ligamenta. Nakon što se odvoji gastroduodenalna arterija, postaje posebna hepatična arterija. Kasnije, na različitim tačkama, obično ispred hilusa, deli se na levu i desnu granu (8,18).

Anatomija dotoka krvnih sudova i izliva žuči u jetru može varirati značajno. U klasičnoj anatomiji, portalna vena, zajednički žučni kanal i hepatična arterija prolaze kroz područje poznato kao portni prostor. Portalna vena se nalazi pozadi, dok žučni kanal ide prema napred i desno u odnosu na portalnu venu, a jetrena arterija ide prema napred i levo u odnosu na portalnu venu. Hepatična arterija polazi od celijačne arterije i postaje prava jetrena arterija nakon što odvoji gastroduodenalnu i desnu želudačanu arteriju. Nakon toga, jetrena arterija se dalje grana na desnu i levu jetrenu arteriju. Leva grana se pruža prema osnovi umbilikalnog žleba i od nje se odvajaju grane koje opskrbljuju režanj caudatus i segmente II-IV. Često, leva jetrena arterija se dalje deli na spoljne grane koje hrane segmente II, III i IV. Grana za segment IV može takođe poticati iz desne jetrene arterije, i istorijski se ovaj krak nazivao srednjom jetrenom arterijom (10,17).

Desna hepatična arterija obično prolazi iza zajedničkog žučnog kanala, iako od 10% do 20% slučajeva prolazi prema napred. Desna hepatična arterija se obično dalje deli na anteriornu i posteriornu granu, koje se često mogu disecirati izvan jetre. Najčešće varijacije u arterijskoj anatomiji jetre uključuju slučajeve kada se desne ili leve hepatične arterije zamenjuju ili kada postoje dodatne arterije koje potiču iz superiornih mezenteričnih ili iz leve gastrične arterije. Odstupajuće arterijske strukture pojavljuju se kod otprilike 40% ljudi i gotovo svaka kombinacija arterijskih grana može biti prisutna (10).

Zamenjena desna hepatična arterija putuje bočno u odnosu na zajednički žučni kanal i može lako biti oštećena tokom hirurškog zahvata na porti jetre, ako se unapred ne zna za njen odstupajući položaj. Zamenjena leva hepatična arterija prolazi kroz gastro-hepatični ligament i može biti povređena tokom manipulacije levog režnja jetre. Takođe, zajednička hepatična arterija može imati svoj izvor u superiornim mezenteričnim arterijama i zauzimati sličan put kao

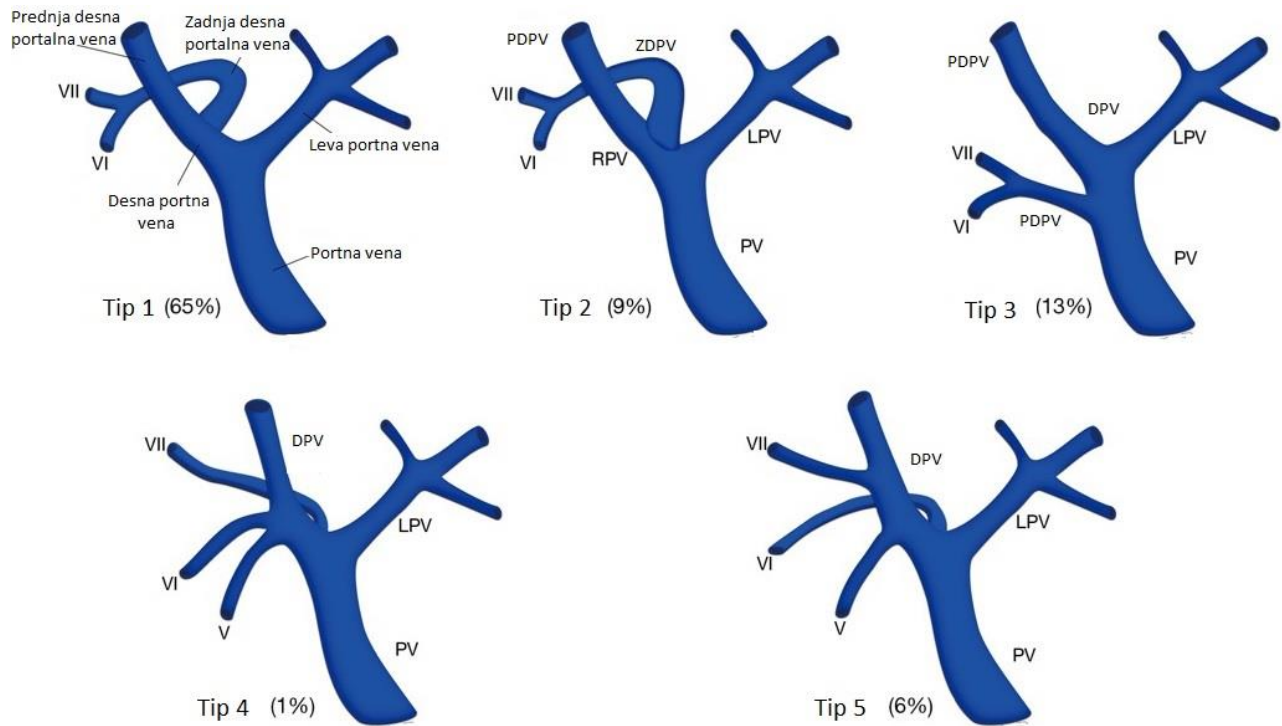
zamenjena desna hepaticna arterija. Detaljniji pregled najčesćih anomalija u arterijskoj anatomiji jetre može se pronaći na slici 8 (6,17).



Slika 8: Varijacije hepaticnih arterija

- *Sistem vene porte*

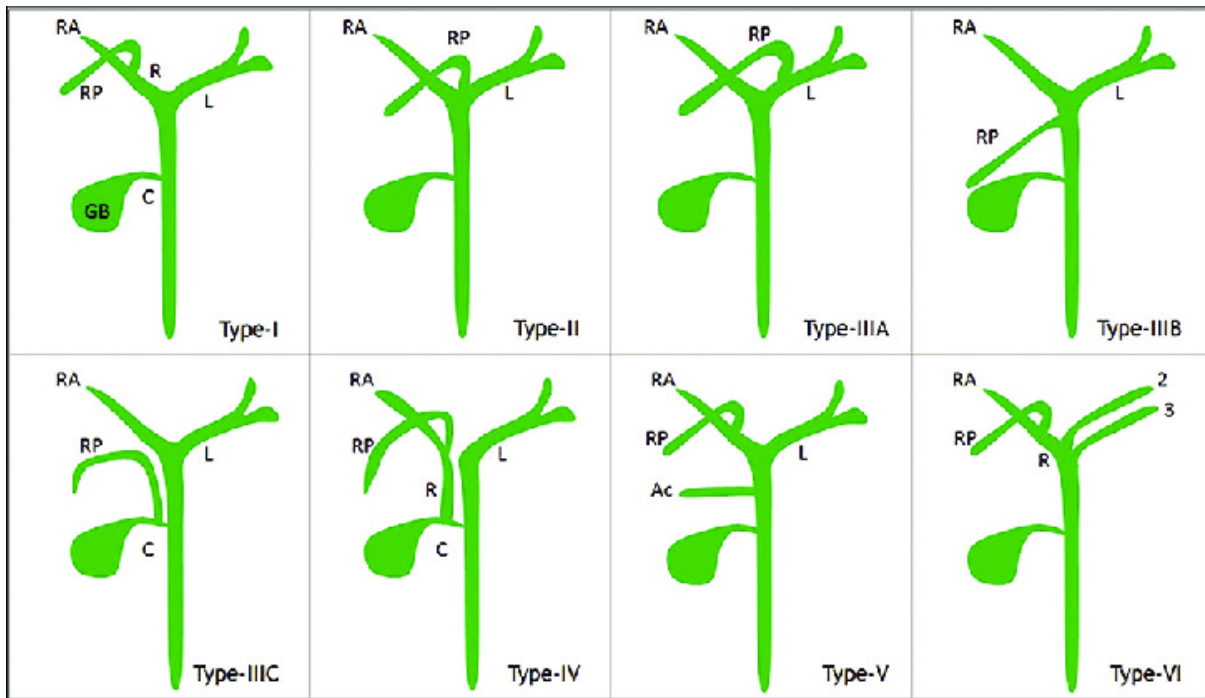
Portna vena nastaje spajanjem vena slezine i superiornih mezenteričnih vena iza vrata pankreasa. Portna vena ulazi iza zajedničkog žučnog kanala i hepaticne arterije u hilus jetre, gde se razdvaja na veću, desnu, granu portne vene i manju, levu, granu portne vene. Leva grana ulazi u umbilikalnu fisuru i snabdeva levu stranu jetre. Desna grana, koja ima znatno kraći ekstra hepaticki tok, deli se na desne prednje i desne zadnje sektorske grane. Najčesće varijacije u anatomiji portnih vena mogu se videti na slici 9. Iako je gotovo svaka varijacija moguća, najčesća anatomaska varijacija uključuje grananje desne grane portne vene sa nedostatkom glavne desne grane portne vene ili odvojenim poreklom prednjih i zadnjih sektorskih grana (18).



Slika 9: Varijacije portne vene

2.2.3. Bilijarni sistem jetre

Drenaža žuči prati gotovo isti put kao i portalna cirkulacija. Grane desnog prednjeg i zadnjeg sektora se udružuju kako bi formirale desni hepatici vod. Ovaj vod kratko napušta jetru pre nego što se spoji sa levim hepaticim vodom na mestu poznatom kao žučni konfluens, stvarajući zajednički hepatici vod. Levi žučni vod prati baza segmenta IV i može se pristupiti incizijom Glisonove kapsule na osnovi kaudatnog lobusa. Česte varijacije u anatomiji žučnih puteva uključuju trifurkaciju (12%), što znači da se jetreni kanali dele u tri grane, i ektopičnu drenažu desnih sektorskih kanala u zajednički ili levi hepatici vod (20%). Sve ove i druge varijacije u žučnoj anatomiji prikazane su na slici 10 (11).



Slika 10: Varijacije u anatomiji žučnih puteva

2.2.4. Limfni sistem jetre

Postoje dva limfna sistema u jetri: površinski i duboki, koji se međusobno anastomoziraju. Površinski sistem počinje iz Glissonove kapsule i prati ligamentarni aparat jetre. Limfa se drenira duž falciformnog ligamenta u parasternalne limfne čvorove sa konveksne strane jetre. Limfni sudovi iz "areae nuda" i zadnje površine jetre prolaze kroz dijafragmu i ulaze u anteriorne i lateralne fenične limfne čvorove. Iz Glissonove kapsule i prednjih delova visceralne površine jetre, limfa prelazi preko gastrokoličnog i triangularnog ligamenta u parakardijalne limfne čvorove, zatim u celijačne, a sa donje strane u celijačne i hilusne čvorove. Duboki sistem, koji se inicira u acinusu jetre, prati šuplje strukture jetre u oba pravca - prema hilusu i prema ušću velikih vena. Limfni sudovi zatim ulaze u hilusne limfne čvorove, limfne čvorove u hepatoduodenalnom ligamentu, a zatim uz arteriju hepaticu sve do celijačnih limfnih čvorova. Iz celijačnih limfnih čvorova, limfa ide u cisternu hili i/ili paraortalne, a zatim u medijastinalne limfne žlezde. Ovo je od suštinskog značaja zbog širenja bolesti iz jetre putem limfnog sistema, naročito sa pozitivnim limfnim čvorovima u hilusu i hepatoduodenalnom ligamentu, što ukazuje na lošiju prognozu (6,17).

2.3. FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA JETRE

Ćelije jetre, poznate kao parenhimske ćelije, su bogato snabdevene krvlju u poređenju sa ćelijama drugih organa (6). Od ukupnog protoka krvi ka jetri (100-130 ml/min na svakih 100g jetre, ili 30 ml/min po kilogramu telesne težine), između jedne petine i jedne trećine dolazi putem hepatične arterije, dok dvotrećinska ishrana jetre stiže putem portalne venske krvi. Krv koja dospeva u jetru kroz hepatičnu arteriju je visokog pritiska i dobro je oksigenisana. Arterijska krv se potpuno meša sa veskom krvlju-niskog pritiska, manje oksigenisanom i to unutar hepatičkih sinusoida (malih krvnih sudova unutar jetre) (10).

Razmena krvi u jetri ima značajan uticaj na metabolizam lipoproteina, endokrinu ravnotežu i procese lečenja (klirens lekova). Iako protok krvi kroz jetru jeste visok, zapremina krvi unutar jetre takođe je značajna i igra bitnu ulogu u održavanju ravnoteže u cirkulaciji. Jetra je značajan rezervoar krvi u telu i ima važnu ulogu u odgovoru na gubitak krvi ili promene u volumenu tečnosti. Takođe, jetra utiče na regulaciju pritiska, reaguje na antihipertenzivne tretmane i na agense koji smanjuju "afterload" (6). Intrahepatični i portalni venski pritisak se uglavnom reguliše pomoću hepatičnih venskih sfinktera. U stanju mirovanja, portalni pritisak je gotovo isti kao i pritisak u sinusoidima jetre (10).

Hepatična cirkulacija obuhvata mnoge međusobno povezane faktore koji pokušavaju da održe konstantan protok krvi kroz jetru, što je moguće u svim situacijama, kako kod akutnih tako i kod hroničnih stanja u telu. Ova cirkulacija direktno utiče na funkciju bubrega putem refleksne kontrole, gde senzorne komponente detektuju promene u nivou adenzina u zavisnosti od protoka krvi u jetri, dok se eferentna komponenta izvodi preko simpatičkih nerava u bubregu. Ovaj mehanizam pruža mehaničko objašnjenje hepatorealnog sindroma i terapijske pristupe za prevenciju i tretman zadržavanja tečnosti (10).

Konstantan odnos između protoka krvi i mase jetrenih ćelija delimično je regulisan prilagođavanjem protoka krvi putem odgovora hepatičnih arterija. Odnos protoka i mase je takođe snažno regulisan promenama u protoku krvi. Protok krvi kroz jetru određuje zapreminu parenhimskih ćelija jetre. Ovaj mehanizam funkcioniše tako da krv prolazi kroz jetru i stvara trenje na unutrašnjem sloju krvnih sudova unutar jetre, što podstiče oslobađanje azotnog oksida.

Ovaj hemijski element ima važnu ulogu u pokretanju procesa regeneracije jetre, omogućavajući rast i obnovu oštećenih ili uklonjenih ćelija jetre (10).

Jetra obavlja bitne funkcije u mnogim metaboličkim procesima. Većinu jetre, oko 70-80% njene mase, čine ćelije zvane hepatociti, a one obavljaju mnoge funkcije. To uključuje proizvodnju i skladištenje proteina, pretvaranje šećera, proizvodnju holesterola, žučnih kiselina i fosfolipida, detoksikaciju, promene i izlučivanje različitih supstanci koje dolaze iznutra i spolja. Takođe, hepatociti stvaraju i isporučuju žuč. Ovi hepatociti su prepoznatljivi po svetloj citoplazmi zbog mnogih mitohondrija i tamnom jezgri zbog obilja endoplazmatskog retikuluma i slobodnih ribozoma. Važno je napomenuti da hepatociti imaju relativno kratku životnu dob od oko 5 meseci, ali su izuzetno sposobni za samo-regeneraciju. Oni su organizovani u specifične formacije poznate kao Remak-ovi nizovi. U izgradnji jetre, različite vrste ćelija i tkivne komponente igraju svoju ulogu. To uključuje endotelne ćelije sinusoidnih kapilara, Kupferove ćelije, Itoove ćelije, kao i gradivne komponente drugih tkiva, poput vezivnih, mišićnih i nervnih ćelija. Što se tiče funkcija jetre, hepatociti izvedu egzokrinu sekreciju u obliku žuči. Osim toga, obavljaju i endokrinu sekreciju koja uključuje regulaciju nivoa glukoze, proizvodnju proteina plazme i sintezu lipoproteina (10).

Jetra je najveća žlezda u telu i ima bitnu ulogu u mnogim metaboličkim procesima. Njeni glavni zadaci uključuju metabolizam ugljenih hidrata, masti i proteina, skladištenje vitamina i minerala, detoksikaciju organizma, produkciju važnih proteina i stvaranje žuči koja je neophodna za varenje masti. Jetra ima sposobnost regeneracije, što znači da se može oporaviti nakon povreda ili oštećenja (10).

Funkcije jetre podrazumevaju:

- Metabolička ravnoteža jetre znači održavanje stabilnosti nivoa različitih hemijskih supstanci u telu. Jetra ima važnu ulogu u regulisanju nivoa šećera u krvi tako što skladišti višak glukoze u obliku glikogena i oslobađa je kad je potrebno. Takođe, jetra može pretvarati masti i proteine u energiju i obrnuto. Ona upravlja metabolizmom različitih

metaboličkih supstrata, uključujući šećere (metabolizam glukoze), masti (slobodne masne kiseline) i aminokiseline.

- Hepatociti, glavne ćelije jetre, igraju važnu ulogu u svim ovim metaboličkim procesima. Oni sintetiziraju specifične proteine kao što su faktori koagulacije, albumini, i lipoproteini. Takođe, hepatociti su odgovorni za detoksikaciju organizma, metabolizam lekova, stvaranje žuči, i transport različitih supstanci kroz jetru.
- Učestvovanje u metabolizmu lekova, stvaranje žuči, te procesi lizozomalnog i nelizozomalnog transporta.
- Filtracija: Jetra aktivno učestvuje u radu retikuloendotelnog sistema, što podrazumeva pročišćavanje i filtraciju krvi.

Uzimanjem uzoraka krvi i analizom nivoa određenih enzima i proteina, kao i drugih markera, možemo proceniti funkciju jetre i identifikovati potencijalne probleme u njenom radu. Ovo je od suštinskog značaja za dijagnozu i praćenje bolesti jetre, kao i za procenu efikasnosti terapije (10).

- Analiza koagulacije krvi i nivoa albumina pruža informacije o sintetskoj sposobnosti jetre.
- Nivo alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) služi kao pokazatelj stanja hepatocita, tj. ćelija jetre.

Ovi biomarkeri pomažu u oceni zdravlja i funkcionalnosti jetre.

Jetra ima ulogu u skoro svakom organskom sistemu u telu. Ona saraduje sa endokrinim i gastrointestinalnim sistemom pomažući u procesu varenja i metabolizmu. Takođe služi kao rezervoar za vitamine rastvorljive u mastima i održava ravnotežu holesterola. Jetra deponuje gvožđe i bakar, te igra bitnu ulogu u hematologiji kroz sintezu faktora zgrušavanja krvi i proteina. Osim toga, jetra ima značajnu ulogu u razgradnji hemoglobina u nekonjugovani

bilirubin i konjugaciji istog. Takođe, učestvuje u metabolizmu polnih hormona i proizvodi nosače proteina koji su od suštinskog značaja za reprodukciju i razvoj. Naposljetku, Kupferove i Pit ćelije igraju važnu ulogu u imunološkom sistemu tela (10).

2.3.1. Proizvodnja žuči

Žuč je važna tečnost koja pomaže telu da se oslobodi materija koje bubrezi ne izlučuju i doprinosi apsorpciji i varenju lipida putem lučenja žučnih soli i kiselina. Jetra proizvodi žuč, a ona se pretežno sastoji od vode, elektrolita, žučnih soli, žučnih kiselina, holesterola, bilirubina, žučnih pigmenata i fosfolipida, zajedno sa drugim supstancama. Žuč se izlučuje iz jetre putem hepatocita u žučne kanaliće, gde putuje od manjih ka većim kanalima i na kraju dospeva u dvanaestopalačno crevo ili se smešta u žučnoj kesici. Nakon što žuč uđe u dvanaestopalačno crevo, ona prolazi kroz enterohepatičnu cirkulaciju, gde obavlja svoju funkciju u crevima (19). Sastojci žuči koji nisu izlučeni ponovo se koriste tako što ih crevne bakterije pretvaraju u žučne kiseline, a zatim se reapsorbuju u ileumu i transportuju nazad u jetru (21,22). Važno je razumeti i da je žuč vitalna tečnost koja ima bitnu ulogu u eliminaciji materija, varenju i apsorpciji lipida, a takođe obavlja različite metaboličke i signalizacijske funkcije. Proizvodnja, izlučivanje i cirkulacija žuči su složeni procesi koji su regulisani različitim faktorima, uključujući žučne kiseline, receptore i ćelijske strukture. Razumevanje ovih mehanizama veoma je važno za istraživanje bolesti jetre i razvoj terapijskih intervencija (21).

2.3.2. Skladištenje i/ili metabolizam vitamina rastvorljivih u mastima

Većina vitamina rastvorljivih u mastima dolazi do jetre putem crevne apsorpcije u obliku čestica poput hilomikrona ili VLDL-a. Jetra ima ulogu skladištenja i/ili metabolizma ovih vitamina. Vitamin A se skladišti u Ito ćelijama. Može se pretvoriti u retinal, koji se zatim dalje konvertuje u retinoinsku kiselinu za fototransdukciju, ili retinoinska kiselina može biti spojena sa glukuronidom i izlučena putem žuči. Bez obzira na izvor vitamina D3, bilo da potiče iz kože, proizvoda životinjskog ili biljnog porekla, mora proći kroz proces 25-hidroksilacije putem

jetrenog CYP-450 sistema, nakon čega se dalje hidroksilira u bubrezima kako bi postao funkcionalan. Hepatički CYP-450 sistem zatim dodatno hidroksilira ugljenik 24 kako bi vitamin D postao neaktivan (22). Jetra prima vitamin E u obliku alfa i gama-tokoferola. Alfa-tokoferol se integriše sa VLDL ili HDL molekulima u jetri i zatim se izlučuje natrag u krvotok, dok se gama-tokoferol oblik metabolizuje u jetri radi izlučivanja (23). Iako se vitamin K ne skladišti niti metaboliše u jetri, njegova prisutnost je bitna jer je potrebna jetrenom enzimu, gamma-glutamil karboksilazi, za proces gamma-karboksilacije faktora koagulacije II, VII, IX, X, kao i proteina C i proteina S (22).

2.3.3. Metabolizam lekova

Jetra ima još važnih funkcija - metabolizam i detoksikaciju ksenobiotika, tj. stranih supstanci. Ona koristi lizosome za obradu ovih supstanci, ali glavna ruta metabolizma i detoksikacije prolazi kroz proces biotransformacije. Jetra transformiše ksenobiotike tako što ih preobraća iz lipofilnog oblika u hidrofilni oblik putem dva tipa reakcija: faza I i faza II. Ove reakcije se uglavnom dešavaju u glatkom endoplazmatičnom retikulumu hepatocita. U Fazi I reakcije stvaraju hidrofilniji rastvor putem oksidacije, redukcije i hidrolize, koristeći uglavnom familiju enzima citohroma P450 (CYP450). Faza II konjuguje produkte stvorene u fazi I kako bi postali hidrofilniji za izlučivanje u krv ili žuč. Postoje tri glavna puta za konjugaciju u fazi II: konjugacija sa glukuronatom, glutationom ili sulfatom. Konjugacija sa glukuronatom, kao što je slučaj sa bilirubinom, dešava se u glatkom endoplazmatičnom retikulumu. Supstance koje prolaze kroz sulfatnu konjugaciju, kao što su alkoholi, obično se obavljaju u citozolu zbog lokacije potrebnih enzima. Većina konjugacije sa glutationom dešava se u citozolu, sa manjim delom u mitohondrijama. Važno je da se glutation smanji i iscrpljivanje smanjenog glutaciona za konjugaciju može dovesti do nakupljanja toksičnih metabolita, kao što je slučaj kod predoziranja acetaminofenom. Neke osobe opisuju transport metabolita koji nastaju ovim reakcijama kao fazu III. I drugi organi, poput bubrega i creva, mogu pomoći u metabolizmu lekova. Brojni faktori, kao što su starost, pol, interakcije između lekova, dijabetes, trudnoća, bolesti jetre ili bubrega, upala ili genetika, utiču na metabolizam lekova (24).

2.3.4. Metabolizam bilirubina

Jetra igra značajnu ulogu u razgradnji hema. Hemoliza se dešava na više mesta u telu, uključujući jetru, slezinu i koštanu srž. Hem se razlaže u biliverdin, koji se zatim redukuje u nekonjugirani bilirubin. Jetra prima nekonjugirani bilirubin vezan za albumin iz cirkulacije. Nakon toga, nekonjugovani bilirubin prolazi kroz proces konjugacije putem sistema uridin difosfat glukuroniltransferaze (UGT), koji predstavlja fazu II, kako bi postao hidrofilan. Novo konjugovani bilirubin zatim se izlučuje putem žučnih kanalića u žuč ili se u manjim količinama rastvara u krvi, gde se zatim filtrira radi izlučivanja putem bubrega. Većina konjugiranog bilirubina ulazi u žuč i izlučuje se u stolici jer se ne može apsorbovati preko crevnog zida. Deo bilirubina se konvertuje u urobilinogen ili nekonjugirani bilirubin od strane crevnih bakterija kako bi se ponovo apsorbovao i ušao u enterohepatičku cirkulaciju (27,28).

2.3.5. Albumini

Albumin je najzastupljeniji i najvažniji protein u krvi. Nastaje u jetri i obavlja mnoge ključne funkcije u organizmu. On održava onkotski pritisak u krvnim sudovima, čime sprečava prekomerno curenje tečnosti iz krvotoka u okolna tkiva. Pored toga, služi kao nosač za razne supstance u krvi, kao što su hormoni, enzimi, masne kiseline i lekovi, što im omogućava da dosegnu svoja ciljna mesta u organizmu putem cirkulacije. Albumin takođe ima važnu ulogu u održavanju pH ravnoteže u organizmu i služi kao rezervoar za razmenu jona i elektrolita između krvi i tkiva. Zbog svoje sposobnosti da veže različite supstance, albumin doprinosi i procesu detoksikacije organizma jer može da veže i neutrališe toksične materije. U slučaju oboljenja jetre ili oštećenja iste, nivo albumina u krvi može opasti, što može ukazivati na probleme u sintezi ovog proteina u jetri ili na gubitak albumina putem bubrega ili creva. Ovo može imati ozbiljne posledice na ravnotežu tečnosti i transport različitih supstanci u organizmu (26).

2.3.6. Faktori koagulacije

Poremećaji koagulacije u jetri česta su komplikacija bolesti jetre i mogu imati značajne kliničke posledice. Kod pacijenata sa bolešću jetre, prisutan je poremećaj koji se karakteriše i sklonostima ka krvarenju i trombozi (27). Patogeneza ovih poremećaja u koagulaciji uključuje promene u svim komponentama hemostatskog sistema, uključujući trombocite, faktore koagulacije i fibrinolizu (28). Jedan od faktora koji doprinose poremećajima u koagulaciji kod bolesti jetre je smanjena sinteza faktora koagulacije od strane jetre. Bolesti jetre mogu dovesti do deficita faktora zgrušavanja, poput faktora VII, faktora IX i faktora X, koji su esencijalni za normalnu hemostazu. Ovaj deficit može rezultirati produženjem vremena protrombina (PT) i vremenom aktiviranog parcijalnog tromboplastina (aPTT). Dodatno, bolesti jetre mogu takođe dovesti do smanjenja sinteze antikoagulacionih proteina, kao što su protein C i protein S (29). Drugi važan faktor u razvoju poremećaja koagulacije kod bolesti jetre je poremećaj ravnoteže između faktora prokoagulacije i antikoagulacije. Bolesti jetre povezane su sa povećanim nivoima faktora prokoagulacije, poput faktora von Willebranda i fibrinogena, kao i smanjenim nivoima faktora antikoagulacije, poput antitrombina i proteina C. Ova neravnoteža može dovesti do hiperkoagulabilnog stanja i povećanog rizika od tromboze (30). Pored neravnoteže između faktora prokoagulacije i antikoagulacije, bolesti jetre takođe su povezane sa poremećajem funkcije trombocita. Trombociti igraju ključnu ulogu u hemostazi, a njihova disfunkcija kod bolesti jetre može doprineti i krvarenju i trombotskim komplikacijama. Disfunkcija trombocita kod bolesti jetre je multifaktorijalna i može se pripisati stanjima kao što je smanjen broj trombocita, narušena adhezija i agregacija trombocita i povećana aktivacija trombocita (28). Lečenje poremećaja koagulacije kod bolesti jetre podrazumeva sveobuhvatan pristup koji se bavi i sklonostima ka krvarenju i trombozi. Strategije lečenja mogu uključivati davanje krvnih proizvoda, poput sveže smrznute plazme i transfuzije trombocita, kako bi se ispravili deficiti faktora zgrušavanja i poboljšala funkcija trombocita (29). Dodatno, antikoagulantna terapija može biti razmatrana u određenim slučajevima kako bi se sprečile trombotske komplikacije (31).

Poremećaji koagulacije kod bolesti jetre su složeni i multifaktorijalni, uključujući promene u više komponenti hemostatskog sistema. Smanjena sinteza faktora koagulacije, poremećaj ravnoteže između faktora prokoagulacije i antikoagulacije, kao i disfunkcija

trombocita doprinose razvoju poremećaja koagulacije kod bolesti jetre. Lečenje ovih poremećaja zahteva sveobuhvatan pristup koji se bavi i sklonostima ka krvarenju i trombozi.

2.3.7. Transaminaze

Transaminaze su enzimi prisutni u mitohondrijama i citoplazmi jetre, mozga, srca, pankreasa i skeletnih mišića. Ovi enzimi koriste piridoksal-fosfat kao koenzim, koji se u prvom koraku reakcije transformiše u piridoksamin. Piridoksamin, vezan za enzime, reaguje s molekulima piruvata, oksalacetata ili alfa-ketoglutarata, što rezultira stvaranjem alanina, asparaginske kiseline ili glutaminske kiseline. Aspartat aminotransferaza (AST), takođe poznata kao serum-glutamička oksaloacetatna transaminaza (SGOT), prisutna je u različitim tkivima, uključujući srce, skeletne mišiće, bubrege, mozak, pankreas, pluća, bela krvna zrnca i crvena krvna zrnca. S druge strane, alanin aminotransferaza (ALT), poznata i kao serum-glutamička piruvična transaminaza (SGPT), nalazi se isključivo u jetri i stoga je specifičan pokazatelj oštećenja jetrenih ćelija. U laboratorijskim analizama, najčešće se meri nivo alanin aminotransferaze (referentne vrednosti za ALT ili SGPT iznose 8-41 IU/L) i aspartat aminotransferaze (referentne vrednosti za AST ili SGOT iznose 7-38 IU/L). Povećanje vrednosti transaminaza obično je posledica oštećenja hepatocita usled upale, traume ili hirurške intervencije (32).

2.3.8. Ostale funkcije jetre

Jetra ima ulogu u regulisanju funkcije hormona štitne žlezde tako što pretvara T4 u T3. Takođe, jetra upravlja sintezom gotovo svih proteina u krvi, uključujući albumine, globuline koji vezuju različite supstance, protein C, protein S i sve faktore zgrušavanja krvi, izuzev faktora VIII (32).

2.3.9. Regeneracija jetre

Regeneracija jetre je ključna za oporavak jetre nakon hepatektomije, i predstavlja osnovu savremenog koncepta hirurške resekcije jetre. Iako su prvi opisi ovog fenomena datirali pre više od jednog veka (Ponfick, 1889; Von Meister, 1894), regeneracija jetre ostaje vitalna i intrigantna tema u medicini (35,36).

Nakon akutnog gubitka dela jetrenog tkiva zbog traume ili hirurške resekcije, jetra se obnavlja i postepeno se vraća na svoju normalnu veličinu. Ovaj proces obnove jetre uglavnom uključuje dve osnovne komponente: hiperplaziju i hipertrofiju, pri čemu je hiperplazija osnovni mehanizam. U novorođenčadi, jetra je izuzetno proliferativna, sa hepatocitima koji se aktivno dele. Međutim, nakon nekoliko meseci od rođenja, brzina replikacije hepatocita dramatično opada, i tokom odraslog doba, odrasla jetra ima izuzetno nisku stopu ćelijske deobe. Jetra odrasle osobe prolazi kroz samo jedan deobni ciklus na svakih 10.000-20.000 ćelija, pri čemu samo oko 0,1% hepatocita prolazi kroz replikaciju (11) .

Regeneracija jetre je kompleksan proces regulisan različitim citokinima i faktorima rasta. Hirurška resekcija jetre pokreće kaskadu događaja u ćelijama jetre koji su neophodni za proliferaciju hepatocita (5).

3. PREOPERATIVNA PRIPREMA

Preoperativna priprema pacijenta koji se podvrgava nekoj od resekcionih procedura na jetri je od izuzetne važnosti za ishod operativnog lečenja. Anamneza i klinički pregled su i dalje važni koraci u proceni pacijenta koji će biti podvrgnuti hirurškom zahvatu na jetri kao i dijagnostičke procedure u nastavku preoperativne pripreme. Ovi koraci pružaju važne informacije i postavljaju osnovu za donošenje odluka u vezi sa operacijom jetre.

3.1. ANAMNEZA I KLINIČKI PREGLED

Iako se razvijaju moderne tehnologije za procenu funkcije jetre, i dalje je izuzetno važno sprovesti detaljnu anamnezu i klinički pregled.

- Detaljna anamneza podrazumeva sakupljanje obimnih i tačnih informacija o nastanku, toku i karakteristikama trenutne bolesti, prethodnim oboljenjima, faktorima rizika i porodičnoj anamnezi koja bi mogla biti povezana s trenutnim stanjem. Posebno je važno identifikovati prethodno ili trenutno prisustvo ikterusa (blokade žuči, problema s jetrom ili ikterusa hemolitičkog tipa), žučnih kamenaca, ciroze (bilijarne ili alkoholne), drugih maligniteta u trbušnoj regiji, virusnog hepatitisa, profesionalne izloženosti faktorima rizika, upotrebe droga i alkohola, lekova, kao i prisustvo iste ili slične bolesti u porodici. Anamneza takođe treba da obuhvati informacije o drugim specifičnim uzrocima bolesti, trajanju oboljenja, težini hepatične disfunkcije, kao i pojavi sekundarnih zdravstvenih problema (kao što su ezofagealni variksi) (34).

- Klinički pregled je suštinski deo pripreme za operaciju, s ciljem pronalaženja promena koje ukazuju na disfunkciju jetre. Vizualnim pregledom se utvrđuje prisustvo žutice, "spider" nevusa, crvenila dlanova, belih mrlja na noktima, ogrebotina od češanja, "žabljeg izgleda" zbog nakupljanja tečnosti u truhu, kolateralne cirkulacije, strija, smanjenja dlakavosti trbuha i slično. Palpacijom i udaranjem po površini tela traže se znaci nakupljanja tečnosti u truhu i drugi znaci povišenog pritiska u venskom sistemu, meri se veličina, konzistencija i osetljivost jetre (npr.

mala, glatka jetra može ukazivati na cirozu, dok uvećana, tvrda i neravna jetra može ukazivati na prisustvo metastaza) i drugih organa (kao što je prisustvo Courvoisier-ovog znaka na žučnoj kesi i uvećana slezina). Klinički pregled treba upotpuniti pregledom drugih sistema i organa, posebno bubrežnih, srčanih, plućnih i pankreasnih funkcija, kao i odgovarajućim endoskopskim pregledom jednjaka i rektuma, kako bi se identifikovala prateća oboljenja i sekundarne komplikacije primarnog oboljenja jetre, kao i radi procene operativnog rizika zbog značajnih hemodinamskih i metaboličkih promena koje operacija na jetri može izazvati (34).

3.2. PRIPREMA BOLESNIKA ZA OPERACIJU

Priprema pacijenta za operaciju jetre je složen proces koji zavisi od više faktora, uključujući opšte stanje pacijenta i vrstu planiranog hirurškog zahvata. Da bi se procenilo i klasifikovalo stanje pacijenta, koriste se različite klasifikacije (17).

Ključni faktori i klasifikacije za procenu stanja pacijenata:

1. **Opšte stanje pacijenta:** Prva i osnovna procena je opšte zdravstveno stanje pacijenta. Ovo uključuje faktore kao što su starost, prisustvo drugih hroničnih bolesti ili komorbiditeta, i sposobnost pacijenta da podnese operaciju.
2. **Klasifikacije opšteg stanja:** Klasifikacije poput ASA (American Society of Anesthesiologists physical status classification system) i Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) koriste se za kvantifikaciju i stratifikaciju opšteg stanja pacijenta.
3. **Procena funkcije jetre:** Laboratorijska ispitivanja su bitna u proceni stepena disfunkcije jetre pre operativnih zahvata. Ova istraživanja pružaju detaljne podatke o funkcionalnosti jetre, omogućavajući stvaranje temelja za adekvatno planiranje operativnih procedura. Utvrđivanje stepena disfunkcije jetre putem laboratorijskih testova pomaže u minimiziranju rizika tokom operacija, omogućavajući prilagodjavanje terapije na osnovu specifičnih potreba pacijenta. Ako pacijent ima hronično oboljenje jetre, važno je proceniti funkcionalnu rezervu jetre. Za to se koriste specifične klasifikacije poput Child-

Pugh, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) i LIMON (neinvazivni monitoring sistem koji meri eliminaciju indocijanid zelenog ICG) (10). Imaging dijagnostika ima ključnu ulogu u pripremi pacijenata koji će biti podvrgnuti hirurškim resekcijama jetre. Ova faza je od suštinskog značaja kako bi se precizno planirala operacija, utvrdio obim bolesti i procenili rizici hirurškog zahvata.

Imaging procedure u dijagnostici:

Ultrazvuk (UZV): Ultrazvuk je često prva dijagnostička metoda u proceni bolesti jetre. On pruža brze, bezbedne i detaljne informacije o anatomiji jetre, veličini tumora, prisustvu cističnih promena, i eventualnom širenju bolesti na okolne strukture. Doppler ultrazvuk omogućava procenu krvnih sudova jetre.

Kompjuterizovana tomografija (CT): CT se često koristi za procenu tumora u jetri, lokalizaciju i veličinu. Kontrastna CT skeniranja pružaju detaljnije informacije o vaskularizaciji tumora i mogućem širenju bolesti van jetre. CT je koristan za određivanje oblika planiranog hirurškog zahvata.

Magnetna rezonanca (MR): MR skeniranje jetre nudi visoku rezoluciju i kontrast, što ga čini odličnim za diferencijalnu dijagnozu tumora jetre. MR holangiopancreatografija (MRCP) se koristi za procenu žučnih puteva. Kontrastna MR angiografija može biti korisna u proceni vaskularizacije jetre.

Positron emission tomography (PET-CT): Ova hibridna tehnika koristi radioaktivno označene molekule za identifikaciju metabolički aktivnih regiona u telu, što može pomoći u otkrivanju metastaza tumora jetre izvan jetre. PET-CT igra bitnu ulogu u proceni širenja raka jetre.

Selektivna angiografija: Ova invazivna procedura koristi kontrast kako bi se detaljno prikazala arterijska vaskularizacija tumora. To je posebno važno za planiranje embolizacije tumora pre operacije.

Dijagnostička laparoskopija: Ponekad je neophodno direktno vizuelizovati trbušnu šupljinu pre operacije. Laparoskopija omogućava hirurgu da proceni širenje bolesti, izvodljivost resekcije i prisustvo eventualnih metastaza.

3D rekonstrukcija: Upotreba savremene softverske tehnologije omogućava stvaranje 3D rekonstrukcija jetre i tumora, što pomaže hirurzima u planiranju operacije i oceni odnosa između tumora i okolnih struktura.

4. **Vrsta planiranog hirurškog zahvata:** Veličina i vrsta resekcije jetre takođe utiču na pripremu pacijenta. Veće resekcije mogu zahtevati dodatnu pripremu.

Sve ove informacije i klasifikacije su bitne kako bi se donela odluka o planiranom hirurškom zahvatu na jetri. Priprema pacijenta mora biti pažljivo i individualno prilagođena kako bi se obezbedila maksimalna bezbednost tokom operacije i postoperativnog perioda, posebno kod većih resekcija (35).

Tabela 1: Child-Pugh skor

Child-Plugh Skor			
Faktor	1 Bod	2 Boda	3 Boda
Totalni bilirubin (mmol/L)	<34	34-50	>50
Albumini (g/L)	>35	28-35	<28
PT INR	>1.7	1.71-2.30	>2,30
Ascites	/	Umereno	Umereno do ozbiljno
Hepatična encefalopatija	/	Stepen I-II	Stepen II-IV
	Klasa A	Klasa B	Klasa C
Ukupni bodovi	5-6	7-9	10-15
Jednogodišnje preživljavanje	100%	80%	45%

4. RESEKCIONE PROCEDURE NA JETRI

Razumevanje unutrašnje segmentne anatomije jetre predstavlja jedan od glavnih koraka napred u hirurgiji jetre. Sa temeljnim razumevanjem segmentne organizacije, sada je moguće izvoditi kompleksne resekcije sa većom sigurnošću i manjim oštećenjem jetre nego što je to bilo moguće ranije.

Terminologija za anatomiju i resekciju jetre temelji se na dokumentu pod nazivom "The Brisbane 2000 Terminology of Hepatic Anatomy and Liver Resections". Ovaj dokument su sastavili autori i članovi Terminološkog komiteta IHPBA (International Hepato-Pancreato-Biliary Association), među kojima su J. Belghiti, P.A. Clavien, E.M. Gadžijev, J.O. Garden, W.Y. Lau, M. Makuuchi, R.W. Strong i S.M. Strasberg, koji je bio predsednik (36).

Resekcije jetre mogu biti:

- anatomske (tipične, segmentno orijentisane - segment oriented resection – SOR);
- neanatomske (atipične), kod kojih se ne poštuje stroga, segmentna podela jetre
 - debridman nekrotičnog tkiva kod povreda jetre
 - tumorektomije
 - metastazektomije
 - pericistektomije.

U odnosu na obim, resekcije jetre se dele na:

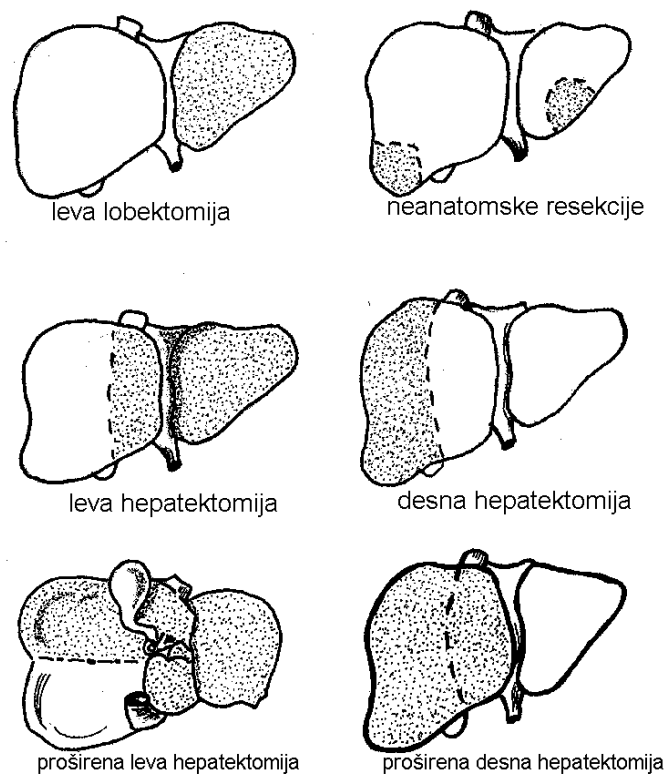
- resekcije manjeg obima (minor resekcije), u toku kojih se odstranjuje do 2 segmenta po Couinaud-u;
- obimne resekcije jetre (major resekcije), sa odstranjenjem 3 i više segmenata (13).

Anatomske resekcije jetre:

Osnovna sistematizacija hirurških resekcija sadrži četiri osnovna tipa velikih resekcija jetre: desna i leva hepatektomija i desna i leva lobektomija. Granica za izvođenje desne i leve hepatektomije je Cantli-jeva linija.

- a) Desna hepatektomija - podrazumeva odstranjivanje V, VI, VII i VIII segmenta jetre.

- b) Desna lobektomija (proširena desna hepatektomija, desna trisegmentektomija- Starzl) - odstranjivanje, pored navedenih segmenata, IV segmenta jetre (a i b) tj. celog “anatomskog” desnog lobusa.
- c) Leva hepatektomija - odstranjivanje I, II, III i IV segmenta (IVa i IVb) jetre.
- d) Leva lobektomija (leva lateralna segmentektomija) - odstranjivanje samo II i III segmenta jetre.
- e) Proširena leva hepatektomija (leva trisegmentektomija-Starzl) - izvodi se retko. Pored segmenata I, II, III i IV (a i b), uključuje i resekciju segmenata V i VIII. (10).



Slika 11: Različiti tipovi resekcije jetre

Pored navedenih tipičnih velikih resekcija jetre, mogući su i drugi tipični resekcionni zahvati:

A: Bisegmentektomija: Ova procedura uključuje uklanjanje dva susedna jetrena segmenta, na primer, bisegmentektomija S7 i S8, S8 i S4a, S5 i S6, ili S4 i S5. Takođe se naziva i medijalnom levom sektorektomijom.

B: Perisegmentektomije: Ovde se deo jednog ili više susednih segmenata resekuje zajedno s određenim segmentom. Na primer, perisegmentektomija S5 može biti proširena prema S6 i/ili S4b.

C: Plurisegmentektomije: Ove resekcije uključuju dva ili više segmenata koji ne pripadaju istoj sekciji. Na primer, resekcija S3 i S7. Ovakve resekcije su često potrebne kod metastaza, kao alternativa potpunim uklanjanjima metastaza. Metastazektomije su, u osnovi, slične subsegmentektomijama, jer hirurzi poštuju anatomiju jetre, tako da rezultiraju prilično kružnim oblicima.

D: Mesohepatektomija: Ovo je složen hirurški zahvat koji podrazumeva uklanjanje leve medijalne sekcije i desne anteriorne sekcije jetre, uključujući S4, S5 i S8. Ova vrsta resekcije često se naziva i medijalnom resekcijom jetre i predstavlja veoma kompleksnu operaciju.

4.1. TEHNIKA OPERATIVNOG RADA

Ekspozicija operativnog polja

Dobro izlaganje operativnog polja u hirurgiji jetre zahteva odabir odgovarajućeg tipa laparotomije, a taj izbor zavisi od različitih faktora kao što su mesto i veličina promena na jetri, planirani obim resekcije jetre, potreba za dodatnim operacijama, fizičko stanje pacijenta itd (37).

Vrste laparotomija u hirurgiji jetre:

Subkostalna laparotomija, koja se može proširiti na suprotnu stranu ako je potrebno (bisubkostalna laparotomija).

- Laparotomija u obliku slova J (poznata i kao "hockey stitch laparotomy"), koja kombinuje gornju središnju laparotomiju (od ksifoidnog nastavka do sredine puta do pupka) sa desnom subkostalnom laparotomijom. Ova poslednja prati desni rebarni luk do sredine ili zadnje aksilarne linije ili ulazi u deveti ili deseti međurebarni prostor. Ovim pristupom se mogu obaviti različite operacije na jetri, a istovremeno se izbegavaju potencijalne

komplikacije narušavanja leve strane trbušnog zida (kao što su respiratorni problemi, ascitesna fistula, hernija).

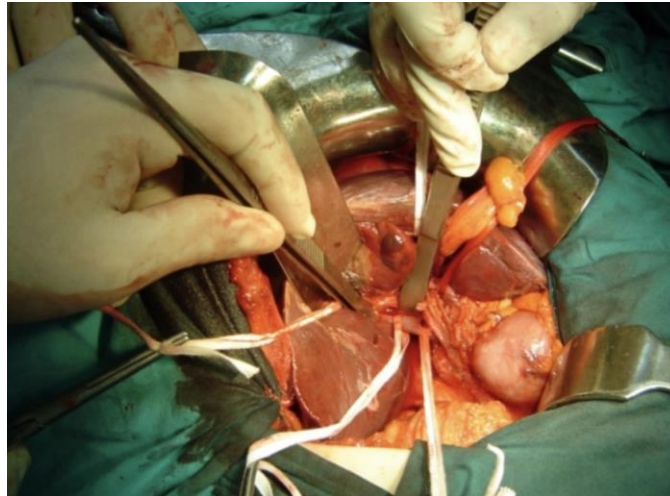
- Laparotomija u obliku "trokrake zvezde" (Mercedes incizija), koja se često koristi u transplantaciji jetre.
- Središnja laparotomija, koja se može primeniti za operacije na levom režnju jetre i manjim resekcijama u IV i V segmentu. Ponekad se kombinuje sa subkostalnim rezom tokom istovremenih operacija, kao što su resekcija kolona i jetre.
- Torako-abdominalni pristup, koji se retko koristi u današnje vreme (manje od 1%) i rezervisan je samo za izuzetno složene operacije na jetri koje zahtevaju pristup desnoj pretkomori srca ili osnovama pluća.
- Torako-frenotomija, koja se može primeniti kao pristup za rešavanje manjih lezija u gornjim delovima jetre (VII i VIII segment) kod pacijenata kod kojih je abdominalni pristup komplikovan ili rizičan, kao što je slučaj kod pacijenata sa mnogo prethodnih operacija ili onih sa visokim rizikom.
- Laparoskopski pristup.

Svaka od ovih metoda laparotomije ima svoje specifične indikacije i koristi se u zavisnosti od kliničke situacije i potreba pacijenta u operacijama na jetri (37).

4.1.1. MOBILIZACIJA JETRE

Postoje tri osnovna načina izvođenja resekcije:

Resekcija jetre sa prethodnim podvezivanjem hilarnih elemenata je hirurški postupak koji se koristi za izdvajanje određenog dela jetre za resekciju. Nakon podvezivanja hilarnih elemenata ili vaskulo-bilijarne peteljke, taj deo jetre je izolovan i spreman za resekciju i uklanjanje tokom operacije. (Lortat-Jacob); (6)



Slika 12. Preparisani portalni elementi u hilusu jetre po Lortat-Jacobi - lična arhiva

Direktna transparenhimska resekcija jetre, poznata i kao Ton That Thung tehnika, je brz hirurški postupak. Ova tehnika uključuje uklanjanje dela jetre bez prethodnog vezivanja odgovarajućih vaskulo-bilijarnih peteljki. Ovaj postupak se obično izvodi uz primenu Pringle-ovog manevra (6).

Bismuth-ova tehnika resekcije jetre je kombinacija prethodna dva postupka. Prvo se privremeno zatvaraju vaskulo-bilijarne peteljke koje odgovaraju delu jetre koji će se resektovati. Zatim se ove peteljke pažljivo presecaju tokom resekcije jetre. Ovaj postupak se koristi kako bi se izbegle moguće povrede krvnih sudova i žučnih puteva koji pripadaju delu jetre koji se ne uklanja (6).

Prilikom primene bilo koje tehnike resekcije jetre, važno je posvetiti posebnu pažnju pravilnom zbrinjavanju hepatičnih vena pomoću odgovarajućih vaskularnih procedura. Obično se hepatične vene pripremaju i zatvaraju (ili ligiraju) pre samog čina resekcije tokom mobilizacije jetre, što se zove klasični ili zadnji pristup (6).

Međutim, u slučajevima velikih tumora desnog režnja jetre koji ometaju proces mobilizacije, sa mogućim rizikom od pucanja, krvarenja, i mogućim povredama jetre ili hepatičnih vena, preporučuje se takozvani prednji pristup. Ovde se jetra ne mobiliše, već se direktno pristupa transekciji jetrenog tkiva, a zbrinjavanje hepatičnih vena, kratkih retrohepatičnih vena i

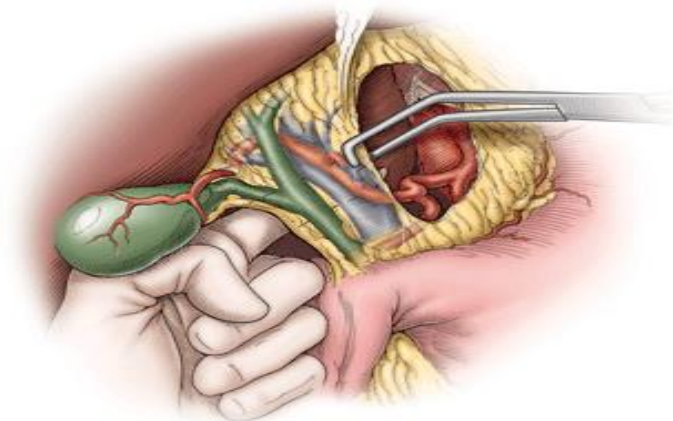
odvajanje ligamenata se obavlja na kraju samog čina transekcije jetrenog tkiva (6). Prednji pristup se olakšava upotrebom manevra zauzdavanja (Belghiti manevar). Ovaj manevar podrazumeva stvaranje tunela iza jetre, duž prednjeg zida donje šuplje vene, gde nema bočnih grana na oko 2 cm širine. Ovaj tunel počinje donjim delom jetre, ide iza hilusa i proteže se do prostora između desne i srednje hepaticne vene. Postavljanjem gumenog katetera oko jetre, jetra se odvaja od prednjeg zida donje šuplje vene, čime se štiti donja šuplja vena. Takođe, ovaj manevar olakšava identifikaciju i održavanje pravca transekcije jetrenog tkiva (38).

4.1.2. VASKULARNA KONTROLA

Vaskularna kontrola ili okluzija je važan korak koji omogućava kontrolu protoka krvi kroz jetru tokom resekcije. Ona pomaže u kontroli krvarenja tokom operacije. U osnovi, postoje dva tipa vaskularne kontrole: kontrola dotoka krvi u jetru, poznata kao "inflow" kontrola, i kontrola odvoda krvi iz jetre, poznata kao "outflow" kontrola (39).

- **VASKULARNA OKLUZIJA HEPATODUODENALNOG LIGAMENTA
(PRINGLE-OV MANEVAR)**

Pringle-ov manevar predstavlja osnovni postupak za kontrolu dotoka krvi u jetru. Ovaj postupak uključuje privremenu okluziju struktura u hepatoduodenalnom ligamentu.



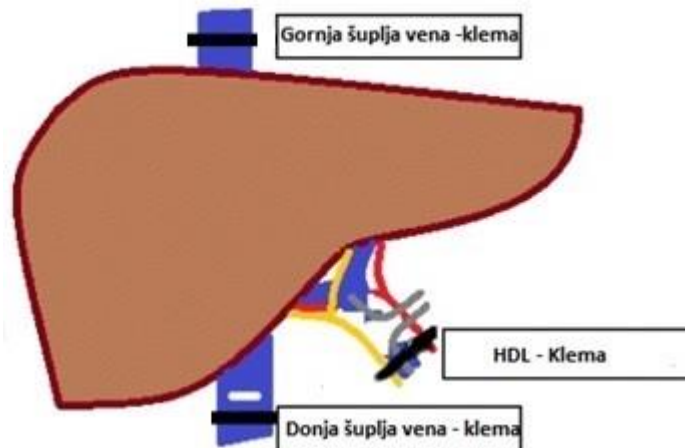
Slika 13 . Pringle-ov manevar: shematski prikaz zauzdavanja hepatoduodenalnog ligamenta.

Okluzija hepatoduodenalnog ligamenta povećava srednji arterijski pritisak za oko 10%. Kod pacijenata sa hipertenzijom, pre nego što se izvrši okluzija hepatoduodenalnog ligamenta, obično se prvo testira na okluziju (5 minuta) kako bi se videla reakcija. Okluzija hepatoduodenalnog ligamenta dovodi do promene u vidu staze u splahnničnom području drenaže vene porte, uz kompleksne metaboličke promene, oslobađanje slobodnih kiseoničkih radikala i promene u propustljivosti crevne sluzokože. Kod pacijenata sa otvorenim porto-kavalnim šantovima neizvesno je kako će podneti dužu okluziju. Dugotrajna hipoksija tkiva kod onkoloških pacijenata aktivira Hypoxia-Inducible-Factor (HIF-1 α), što pokreće proces transkripcije mnogih gena uključenih u napredovanje karcinogeneze.

Međutim, iskustvo velikih hirurških centara kod resekcija jetre pokazuje da pacijenti dobro podnose Pringle-ov manevar. U stvari, lokalni ili sistemski efekti kontrolisane vaskularne okluzije su minimalni i prihvatljivi. Čak i uz kontinuiranu okluziju (poznatu kao "topla ishemija") čije trajanje može biti i do 60 minuta, ako je jetrina funkcija sačuvana, nema ozbiljnijih problema kod pacijenata tokom resekcije jetre (3,43,44).

- *TOTALNA VASKULARNA EKSKLUZIJA JETRE*

Kompletna vaskularna izolacija jetre (TVE) predstavlja potpuno izdvajanje jetre iz sistemskog krvotoka. Klasična TVE procedura uključuje okluziju donje šuplje vene (IVC) klemom ili turniketom najpre ispod bubrežnih vena, a zatim ispod dijafragme nakon okluzije hepatoduodenalnog (HD) ligamenta. Otklanjanje okluzije se izvodi obrnutim redosledom: prvo se uklanja turnike ili klema ispod dijafragme, zatim ispod renalnih vena, i na kraju sa HD ligamenta. Alternativna metoda za postizanje potpune vaskularne okluzije jetre uključuje Pringle-ov manevar zajedno sa okluzijom hepatičnih vena na mestu gde ulaze u donju šuplju venu, a nakon prethodne mobilizacije jetre (44,45).



Slika 14. Kompletna vaskularna izolacije jetre

U današnjim klasičnim procedurama za resekciju jetre, totalna vaskularna izolacija jetre (TVE) se primenjuje izuzetno retko i rezervisana je za složene slučajeve. Koristi se npr. kada se patološka lezija nalazi na donjoj šupljoj veni (IVC) ili je prodrla u nju. Osim okluzije hepatoduodenalnog (HD) ligamenta, ovde je potrebna i potpuna kontrola venskog odliva iz jetre kako bi se smanjilo krvarenje iz venskog sistema (41).

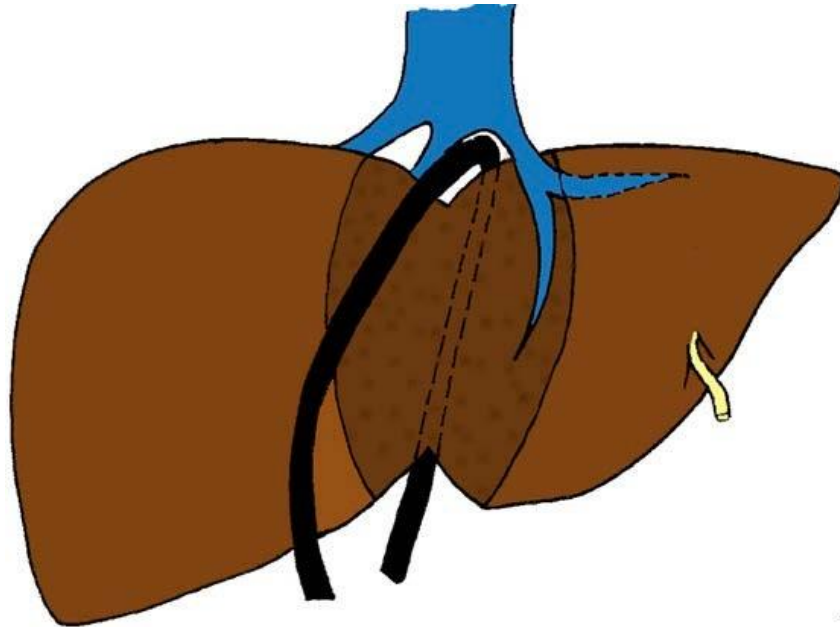
Primena TVE dramatično narušava normalnu cirkulaciju dovodeći do sniženja srednjeg arterijskog pritiska (do 12%) i pritiska u plućnoj arteriji (do 25%), smanjenja srčanog indeksa (do 50%), povećanja srčane frekvencije (do 50%) i povećanja periferne vaskularne rezistencije (do 80%). Uvek se najpre izvodi probna okluzija da bi se procenila tolerancija pacijenta na ovaj zahvat (41).

- *PARCIJALNA VASKULARNA OKLUZIJA*

Selektivna vaskularna kontrola priliva i odliva krvi iz jetre omogućava očuvanje protoka krvi kroz preostali deo jetre. Tehnika parcijalne kontrole priliva krvi se može kombinovati sa selektivnom kontrolom odliva krvi. Za selektivnu okluziju desnog dela jetre može se primeniti "klasična" tehnika disekcije na hilusu ili prednji i zadnji glisonski pristup unutar jetre (42).

- *. HANGIGING MANEVAR*

Hangig manevar je tehnika razvijena da bi se smanjio rizik od krvarenja iz retrohepatičnih vena i donje šuplje vene tokom prednjeg pristupa kod resekcija desne jetre, posebno kod velikih tumorskih promena gde potpuna mobilizacija desne jetre nije izvodljiva (43).



Slika 15: Hangig manevar kod resekcija jetre

Ova tehnika uključuje postavljanje gumene trake između jetre i donje šuplje vene kako bi se jetra podigla iznad vene i obezbedila dodatna kontrola tokom resekcije. Da biste izveli ovaj manevar, ligamenti teres i falciforme se presecaju, omogućavajući pristup subdijafragmalnom delu donje šuplje vene. Pažljivo se priprema "cleavage" prostor između desne hepaticne vene i zajedničkog venskog stabla srednje i leve hepaticne vene. Trakcijom HD ligamenta na levu stranu otkriva se subhepatični deo donje šuplje vene. Kada se oslobodi prednja površina vene, može se locirati deo vene kave bez pritoka kratkih retrohepatičnih vena koji je centralno pozicioniran. Nežnom tunelizacijom instrumentom polako se probija između desne hepaticne vene i zajedničkog venskog stabla. Nakon uspešne tunelizacije, gumena traka se uvodi i provuče tako da podiže sredinu jetre. Za resekcije leve jetre, hangig manevar se izvodi postavljanjem gumene trake oko zajedničkog stabla ili samo oko leve hepaticne vene (43).

- *OŠTEĆENJE TKIVA TOKOM FAZA ISHEMIJE*

Pored ishemičnih oštećenja koja mogu da se pojave tokom Pringle-ovog manevra, moguće je suočiti se i sa problemom poznatim kao ishemijsko-reperfuziono oštećenje jetre (IRI) koje se javlja nakon uklanjanja klem sa dovodnih krvnih sudova jetre. Trajanje ishemije je kritičan faktor u kasnijim poremećajima hepatične mikrocirkulacije i ishemijskim povredama. Oštećenje uzrokovano ishemijom proizilazi iz smanjenja intracelularnog adenozin trifosfata (ATP) tokom anoksičnih uslova. Tokom faze ishemije raste intracelularni kalcijum (Ca). Smanjenje ATP uzrokuje otvaranje voltažnih kalcijumskih kanala, što dovodi do depolarizacije membrane i smanjenja aktivnosti Na-K-ATPaze, rezultirajući većem izlasku kalijuma i unosu natrijuma u ćeliju. Kao posledica toga, nivo intracelularnog kalcijuma značajno raste, što može prouzrokovati oštećenje citoskeleta (43,48).

Ishemijsko-reperfuziono oštećenje jetre obuhvata dve faze. Prva faza uzrokovana je akutnim oštećenjem ćelija i javlja se 3 do 6 sati nakon reperfuzije, a može biti rezultat povećane produkcije slobodnih radikala kiseonika. Druga, subakutna faza, javlja se nakon 18 do 24 sata i uključuje progresivno oštećenje jetre kao posledicu inflamatornog odgovora. Inflamatorni odgovor je pokrenut proinflamatornim citokinima i akumulacijom neutrofila. Progresija oštećenja jetre povezana je sa regrutovanjem leukocita koji oslobađaju slobodne radikale kiseonika i proteaze. Nakupljanje leukocita i trombocita u sinusoidima jetre može dovesti do blokiranja lumena i poremećaja mikrocirkulacije (44).

U ljudskoj populaciji, postoje dve strategije koje su se pokazale efikasnim u smanjenju štetnih efekata ishemijsko-reperfuzionih oštećenja na jetri i drugim organima – ishemično prekondicioniranje i prekondicioniranje sa sevofluranom (42). Prekondicioniranje podrazumeva privremeno zatvaranje hepatoduodenalnog ligamenta (HD ligamenta) na 10 minuta, zatim kratko otvaranje na 10 minuta, a tek onda ponovno zatvaranje za resekciju, koje može trajati i do 30 minuta. S obzirom na ove korake, razvijena je i tehnika intermitentne okluzije. Ova tehnika uključuje zatvaranje HD ligamenta na 15 do 20 minuta, nakon čega sledi period od 5 minuta bez okluzije. Na ovaj način ukupno trajanje okluzije može se produžiti do 120 minuta, ali je važno napomenuti da se ovaj postupak primenjuje samo na zdravoj i funkcionalno neoštećenoj jetri (43,44).

4.1.3. ANESTEZIOLOŠKI ASPEKT

Neophodan je adekvatan odabir i doziranje lekova prilikom uvoda i sprovođenja anestezije tokom operacija jetre, zbog produženog i pojačanog delovanja lekova usled smanjenog broja i funkcije hepatocita, oslabljenog metabolizma u jetri, smanjene koncentracije albumina, smanjenog protoka krvi kroz jetru i povećanog volumena distribucije leka a smanjenog klirensa. Hirurške tehnike su napredovale i omogućile su da se resekcija jetre uradi bezbednije i sa manjim procentom intraoperativnog krvarenja i postoperativnih komplikacija nego ranije. Pred anesteziologom su veliki ciljevi za operativne zahvate na jetri. Savremeni anesteziološki pristup i perioperativni monitoring omogućili su da se razvije što manje stresniji odgovor organizma na opsežan operativni zahvat. Neophodna je adekvatna i pravovremena priprema često vrlo kompleksnih bolesnika. U kontekstu hirurgije jetre, postoje različiti faktori koji igraju ulogu u poboljšanju bezbednosti operacije i postizanju boljih rezultata. Kada se izvode resekcije jetre, važan princip za smanjenje gubitka krvi postao je održavanje niskog centralnog venskog pritiska (CVP). Dotok krvi u jetru može se kontrolisati vezivanjem glavnih krvnih sudova koji dovode krv, kao što su portalna vena i jetrena arterija. Međutim, tokom reseciranja jetrenog tkiva, vraćanje krvi iz jetrenih vena može biti značajan izvor gubitka krvi. U ranim fazama razvoja operacija jetre, anesteziološka strategija bila je održavanje pacijenta euvolemijom do hipervolemije, uz očekivanje visokog gubitka krvi i naknadnih promena u hemodinamici, što je bilo rutinsko. Ova strategija sa velikim unosom tečnosti proširivala je donju šuplju venu i jetrene vene. Pošto jetrene vene nemaju zaliske, pritisak u venama je direktno povezan sa pritiskom u donjoj šupljij veni (tj. CVP). Povećanje pritiska i proširenje vena doprinose većem gubitku krvi. Smanjenjem CVP tokom resekcije jetrenog tkiva, povratni protok krvi može biti značajno umanjen. Tehnikom anestezije s niskim CVP (centralnim venskim pritiskom), operacija se deli na dve odvojene faze: pretransekcijisku i posttransekcijisku fazu. U pretransekcijiskoj fazi, cilj je održavanje CVP ispod 5 mm Hg, što se postiže ograničavanjem unosa tečnosti tokom operacije na povremene doze u slučaju niskog izlučivanja urina ili hipotenzije. Ponekad se primenjuju niskodozni vazopresorski lekovi kako bi se održao arterijski pritisak. Kada je to potrebno koriste se diuretici ili vazodilatatori kako bi se smanjio CVP. Posttransekcijiska faza počinje nakon transekcije i kada je kontrolisano veće krvarenje sa transektirane površine. Tada se pacijent vraća u euvolemiju primenom kristaloida, koloida ili krvnih produkta, prema potrebi (9,50).

4.2. METODE TRANSEKCIJE PARENHIMA

Iako se dugo smatralo da je jetra organ koji se teško može operisati zbog velikog rizika od krvarenja, bolje razumevanje njenog unutrašnjeg vaskularnog i bilijarnog sistema, zajedno sa mogućnošću kontrole toka krvi u i iz jetre, doprinelo je smanjenju gubitka krvi tokom operativnih zahvata. Međutim, krvarenje ostaje jedan od najvećih izazova u hirurgiji jetre. Dokazano je da operativni gubitak krvi predstavlja faktor rizika za komplikacije i ponovni nastanak tumora (45) (46). Postoji mnogo tehnika koje su predložene za resecciranje jetrenog tkiva. Pored toga, za tu svrhu su korišćeni mnogi instrumenti i uređaji. Nijedna pojedinačna tehnika ili instrument nije univerzalno prikladan za sve resekcije. S obzirom na to, rezultati nekoliko randomizovanih kontrolisanih ispitivanja ne pokazuju da su druge metode bolje od tehnike stezanja i drobljenja. Ovde ćemo razmotriti mnoge široko korišćene tehnike i instrumente za sečenje i preparaciju jetrenog parenhima (53,54,55).

4.2.1. CLAMP-CRUSH - TEHNIKA STEZANJA I DROBLJENJA

Tehnika stezanja i drobljenja je modifikacija tehnike lomljenja prstima koju je uveo Lin 1954. godine. Početna tehnika podrazumevala je drobljenje jetrenog tkiva prstima hirurga kako bi se otkrile vaskularne i bilijarne strukture. Ova metoda je kasnije evoluirala u korišćenje peana umesto prstiju za drobljenje tkiva, što omogućava precizniju kontrolu tokom transekcije jetre. Nakon toga, izolovane strukture se mogu koagulisati, ligirati, klipovati ili zalepiti pre nego što budu presečene. Tehnika stezanja i drobljenja se smatra standardnom za upoređivanje, i do danas nijedno randomizovano kontrolisano ispitivanje nije pokazalo da je bilo koja druga tehnika jasno i značajno superiornija u odnosu na ovu tehniku (56).

Učinjeni su brojni pokušaji da se unapredi tehnika stezanja i drobljenja u cilju smanjenja gubitka krvi, curenja žuči i ubrzanja procedure, koristeći različite instrumente i tehnologije za ligaciju i sečenje krvnih sudova i žučnih kanala koji se sreću tokom operacije. Ovde se navode metode kao što su koagulacija radiofrekvencijom, bipolarni uređaji za zatvaranje krvnih sudova, ultrazvučne makaze i druge (6,56).

4.2.2. HIRURGIJA JETRE UZ PRIMENU RADIOFREKVENCIJE

Godine 2002. predstavljena je nova metoda za pre-koagulaciju jetrenog parenhima putem radiofrekvencijske energije. U ovoj tehnici, koristi se radiofrekvencijska sonda za stvaranje polja toplotom izazvane nekroze u jetri. Tretirani parenhim može se zatim iseći skalpelom ili drugim medicinskim uređajem. Pre početka resekcije ovom tehnikom, važno je jasno definisati rubove površine jetre, jer koagulirano tkivo ima povećanu ehogenost, što otežava ultrazvučno praćenje željenih margina. Osim toga, tretirano tkivo postaje čvrsto, što otežava palpaciju rubova tumora. Nakon što su definisani rubovi resekcije, radiofrekvencijska sonda se umeće u jetru duž planirane ravni resekcije i tkivo se ablicira (koaguliše). Ovaj postupak se izvodi preklapanjem kako bi se osigurala koagulacija svih ciljanih tkiva. Nakon završene koagulacije, parenhim se može podeliti skalpelom, makazama, elektrokauterom ili drugim uređajem sa minimalnim ili gotovo bez krvarenja (49). U randomizovanim ispitivanjima i meta-analizama, primena radiofrekvencije u hirurgiji jetre u poređenju sa tradicionalnom tehnikom stezanja i drobljenja pokazala je da ima duže trajanje operacije i višu stopu komplikacija, naročito formiranje apscesa. Ove komplikacije verovatno proizlaze iz obimne nekroze tkiva indukovane ovom tehnikom. Ipak, i pored više stope komplikacija u slučaju neodabranih pacijenata, ova tehnika pokazuje obećavajuće rezultate u resekciji jetre kod pacijenata sa cirozom jetre (57,58).

4.2.3. ULTRAZVUČNA DISEKCIJA

Ultrazvučna disekcija u kombinaciji sa aspiracijom koristi se za sečenje jetrenog tkiva. Ova tehnika slično funkcioniše kao i tehnika stezanja i drobljenja. Koristi se ultrazvučni uređaj za odvajanje jetrenog tkiva od krvnih sudova i žučnih kanala kako bi se omogućila njihova ligacija u resekciji. Krvni sudovi se zatim mogu tretirati elektrokauterom, ligacionim kopčama ili drugim sredstvima (49). U analizama više istraživanja nije pronađena značajna razlika u ukupnom morbiditetu između ultrazvučne disekcije i tehnike stezanja i drobljenja (51).

4.2.4. WATER-JET

Još jedna tehnika za uklanjanje jetrenog parenhima kako bi se otkrili krvni sudovi jeste hidrodžet disektor. Ovaj uređaj ispušta mlaz vode pod visokim pritiskom kako bi uklonio jetreno tkivo sa krvnih sudova. Nakon što su krvni sudovi izloženi, oni se ligiraju. U randomiziranom ispitivanju koje je upoređivalo tehniku stezanja i drobljenja sa hidrodžetskom tehnikom, ultrazvučnom disekcijom i radiofrekvencijskim sekačem, zaključeno je da je tehnika stezanja i drobljenja bila brža, sa manje gubitka krvi i sličnom stopom komplikacija (48).

4.2.5. LIGASURE

Ligasure (uređaj za zatvaranje kolagena) je jednokratni uređaj koji koristi bipolarnu termoelektričnu energiju za zatvaranje (slepljivanje) kolagena i elastina između dva suprotna zida krvnog suda. Energija se širi lateralno samo 2 mm. Ne uzrokuje proksimalnu trombozu. Ovaj uređaj proizvodi visok intenzitet struje (četiri puta jači od običnog elektrokoagulacionog uređaja) pri niskom naponu (pet do dvanaest puta manji od elektrokoagulacije). Funkcioniše na bipolarnom principu i ima softver koji automatski prepoznaje promene u tkivu 200 puta u sekundi. Na osnovu ovih promena, uređaj automatski prilagođava jačinu i napon struje kako bi postigao željeni efekat na tkivo.

Ovaj uređaj se koristi u otvorenoj i laparoskopskoj hirurgiji za tretiranje struktura do 7 mm u prečniku. Najčešće se primenjuje u procedurama kao što su kolektomija, hemoroidektomija, duodeno-pankreatektomija i resekcija jetre. U slučaju resekcije jetre, ovim uređajem mogu se zbrinuti vaskularne i bilijarne strukture. Osnovne prednosti ovog uređaja u hirurgiji jetre uključuju smanjenje krvarenja tokom resekcije (za otprilike 50%) i skraćanje vremena transekcije parenhima, bez povećanja rizika od bilijarnih komplikacija. Međutim, zbog svog dizajna, nije pogodan za uklanjanje tumora iz jetre. Ako se koristi za uklanjanje većih delova parenhima, može doći do povlačenja manjih struktura, posebno vena, što može ometati primenu ovog uređaja (52).

4.2.6. HARMONIČNI SKALPEL

Ovaj uređaj koristi vibracije ultrazvučne frekvencije (oko 55.000 Hz) kako bi istovremeno koagulisao i sekao tkivo. Na sličan način kao i radiofrekventne struje, uzrokuje denaturaciju proteina pri temperaturama ispod 100°C. Najčešće se koristi u laparoskopskoj hirurgiji, gde je posebno koristan za disekciju tokom operacija kao što su kolektomija i rešavanje hiatus hernija. Ovim uređajem mogu se odstraniti manji delovi tkiva (parenhima), ali se ne postižu tako dobri rezultati kod većih resekcija jetre. Zbog toga se često kombinuje sa drugim uređajima za disekciju (kao što je CUSA), uređajima za koagulaciju (poput radiofrekvencijskih uređaja) ili uređajima za tretman većih biliovaskularnih struktura (na primer, vaskularnim staplerima) (53).

4.2.7. KRIORESEKCIJA

Kriohirurgija je metoda koja koristi izuzetno niske temperature (do -196°C) kako bi uništila ciljano tkivo putem hladne nekroze. Ove niske temperature postižu se upotrebom tečnog azota, koji se primenjuje na specijalno dizajniranim instrumentima poput kriosondi, krioskalpela i krioklema. Osnovni efekat ove tehnike na tkivo uključuje kristalizaciju vode, što dovodi do stvaranja leda kako unutar ćelija (oštećujući vitalne strukture unutar njih), tako i izvan ćelija. Ovo uzrokuje dehidrataciju ćelija i tkiva, denaturaciju proteina i oštećenje ćelijske membrane. Najvažniji efekti se postižu cikličnim procesom zamrzavanja i odmrzavanja tkiva.

Krioprocedure se koriste u različitim granama hirurgije kao što su dermatohirurgija, vaskularna hirurgija, proktologija, hirurgija dojke, pankreasa i jetre. U kontekstu hirurgije jetre, moguće je izvršiti krioablaciju tumora, otvorenim ili laparoskopskim pristupom, uz upotrebu specifičnih portova. Takođe se može primeniti krioresekcija uz pomoć posebno dizajniranog krioskalpela i/ili krioklema. Kriosonda može biti korisna za tretiranje resekcione površine ili za uništavanje periciste tokom operacije ehinokoka jetre. Važno je napomenuti da krioresekcija jetre nije široko prihvaćena u kliničkoj praksi i bazira se na ograničenim serijama slučajeva, pa nema dovoljno podataka za donošenje konačnih zaključaka o efikasnosti ove metode (54).

4.2.8. LASER

Hirurgija jetre retko koristi laser, bilo za resekciju ili za lokalno uništavanje patoloških procesa u jetri putem minimalno invazivnih metoda. Jedna od najčešćih minimalno invazivnih tehnika u ovom kontekstu je MR-vođena perkutana laserska ablacija. Osnovni principi rada lasera, u ovom slučaju, CO₂ ili Nd:YAG (neodymium-yttrium-aluminium-garnet) lasera, su sledeći: Laser emituje infracrvenu svetlost na talasnoj dužini od 10.600 nm, koju apsorbuje voda prisutna u mekim tkivima. Ovo dovodi do isparavanja intracelularne vode i njenog odstranjivanja, bez oštećenja okolnih struktura. Laserska energija omogućava preciznu koagulaciju i sečenje tkiva, pružajući suhu i čistu radnu površinu za hirurške zahvate (55).

4.3. HIRURGIJA KOLOREKTALNIH METASTAZA U JETRI

Maligni tumori jetre, bilo da su primarni ili sekundarni, predstavljaju ozbiljan zdravstveni izazov. Tradicionalno, metastaze iz kancera debelog creva i rektuma su najčešći razlog za hirurške intervencije na jetri. Hirurška intervencija trenutno pruža jedinu razumnu šansu za duže preživljavanje kod bolesnika sa malignim metastatskim tumorom jetre.

Kolorektalni karcinom (KRK) je globalno značajan zdravstveni problem, posebno u zemljama s visokim društvenim standardom. KRK je treći najčešći maligni tumor na svetu i drugi vodeći uzrok smrti od malignih bolesti. Prema procenama GLOBOCAN iz 2020. godine, registrovano je gotovo dva miliona novih slučajeva KRK širom sveta, s malom prevalencijom kod žena u odnosu na muškarce (1,22: 1). Očekuje se da će se broj novih slučajeva KRK povećati sa 1,4 miliona u 2012. godini na 2,4 miliona do 2035. godine. Incidenca varira globalno (56).

Podaci iz 2018. godine Registra za maligne bolesti Republike Srbije ukazuju na 4.646 novih slučajeva KRK, od kojih je 2.876 kod muškaraca i 1.770 kod žena. Standardizovana stopa incidencije iznosi 75,9 kod muškaraca i 45,4 kod žena. Broj umrlih bio je 2.591, pri čemu su muškarci imali stopu mortaliteta od 41,7, a žene od 25,7. Kod muškaraca, KRK je drugi po učestalosti i smrtnosti, dok je kod žena na trećem mestu (57).

Dodatno, visok rizik od ponovnih metastaza nakon hirurške intervencije uticao je na oprez pri većim hirurškim zahvatima na jetri. Sa napretkom onkološkog lečenja, veći broj pacijenata sada se kvalifikuje za operaciju, uz smanjen rizik od ponovnih metastaza. Tehnički napredak u oblasti hirurgije i anestezije doprineo je većoj sigurnosti hirurških zahvata na jetri (58).

Stopa perioperativne smrtnosti tokom hirurgije jetre je danas niska, svega 1%, iako su kriterijumi za izvođenje hirurških resekcija značajno prošireni. Petogodišnje preživljavanje pacijenata koji su podvrgnuti hirurškom i onkološkom tretmanu za metastaze kancera debelog creva i rektuma sada iznosi 55% u velikim medicinskim centrima (4,67).

4.4. TOLERANCIJA JETRE NA ISHEMIJU

4.4.1. ISHEMIJSKO REPERFUZIONI SINDROM (IRS)

Hirurške tehnike koje se koriste za kontrolu krvarenja u hirurgiji jetre često se oslanjaju na prekid dovodne cirkulacije (Pringlov manevar). Kada se cirkulacija ponovo uspostavi, dolazi do reperfuzije. Ova kombinacija i njeni efekti nazivaju se ishemijsko-reperfuziona povreda jetrinog tkiva (IRI). Iako su se problemi u vezi sa prekidom dotoka krvi u jetru počeli pojavljivati u literaturi 1963. godine, prve publikacije o IRI jetre datiraju tek iz kasnih 1970-ih i početkom 1980-ih, iako ova tema od nedavno privlači sve veću pažnju (68,69,70,71). Ishemijsko-reperfuzioni sindrom (IRS) predstavlja nejasnu povredu tkiva nakon perioda ishemije, praćene ponovnim snabdevanjem oksigenisanom krvlju. Kod jetre, IRS je tradicionalno definisan kroz oštećenje tkiva koje se javlja nakon produžene ishemije i ponovnog snabdevanja krvlju. Klasični markeri koji se koriste za opisivanje ozbiljnosti IRS uključuju enzime jetre, kao što su aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT), kao i histološke znakove oštećenja tkiva. S obzirom na multifaktornu prirodu i složenost IRS, ovi markeri se smatraju nedovoljnim. Trenutno se IRS prepoznaje kao kompleksan niz događaja pokrenutih ishemijom. Faza reperfuzije počinje povratkom oksigenisane krvi i može se podeliti na rani (< 2 sata) i kasni (6 do 48 sati) period reperfuzije, mada ova podela donekle nije precizna i ostavlja prostor od 4 važna

sata. Na kraju, ovo oštećenje tkiva dovodi do nekroze i apoptoze u jetri (49,72). Tokom ishemije, nivo kiseonika u tkivu opada, a metabolizam se menja sa normalnog aerobnog na anaerobni metabolizam. Kao rezultat toga, proizvodnja fosforilisanih visokoenergetskih jedinjenja, kao što je adenozin trifosfat (ATP), opada, što na kraju nije dovoljno za ćelijski metabolizam hepatocita, endotelnih ćelija sinusoida i Kupferovih ćelija. Nedostatak ATP-a dovodi do gubitka funkcije membranskih pumpi za jone u ćelijama, što rezultira povećanjem koncentracija natrijuma i kalcijuma unutar ćelija. Ovaj gubitak funkcije dovodi do oticanja ćelija, a povećana koncentracija intracelularnog kalcijuma aktivira enzime fosfolipaze, koji razgrađuju membranske fosfolipide. Istovremeno, tkivo postaje kiselo, što dodatno pogoršava funkcionalne poremećaje ćelija (61). S oštećenjem ćelijskih membrana, sadržaj ćelija, kao što su enzimi AST i ALT, počinje da curi u međućelijski prostor (62).

Glavne ćelije uključene u oštećenje tokom ishemije i reperfuzije jetre su hepatociti, Kupferove ćelije (makrofage u jetri), endotelne ćelije sinusoida i polimorfonuklearni neutrofilni (PMN). Glavne reaktivne vrste kiseonika (ROS) uključene u IRI jetre uključuju superoksid radikal (O_2^-), hidroksil radikal ($\cdot OH$) i vodonik peroksid (H_2O_2). ROS se kategorizuju kao radikali ili ne-radikali, u zavisnosti da li sadrže slobodan elektron. Sam vodonik peroksid je ne-radikal, ali može reagovati i stvarati visoko aktivne radikale. Tri sistema koji proizvode ROS tokom IRS jetre su sistem nadnicotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH), oksidaze, mitohondrijalni respiratorni lanac i ksantin (72,75). Ksantin oksidaza je bila predmet istraživanja u poslednjim decenijama. Inače je intracelularni enzim poznat kao ksantin dehidrogenaza u normalnim uslovima (63). Takođe, supstrati ksantin i hipoksantin se relativno brzo metabolizuju i izlučuju tokom reperfuzije, dok se akumuliraju tokom ishemije (64,65).

Superoksid koji se generiše u mitohondrijama je još jedan tip reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) koji bi mogao da bude uključen u proces oštećenja ćelija tokom ishemije i reperfuzije (I/R). Ponovo, čini se da je za ovaj proces važna produžena ishemija kako bi postao značajan u okviru oksidativnog stresa (64). U mitohondrijama se nalazi nekoliko zaštitnih enzima, kao što su superoksid dismutaza i glutation peroksidaza, koji delimično detoksifikuju ROS (79,80). NADPH oksidaza se nalazi i u Kupferovim ćelijama i u polimorfonuklearnim neutrofilima (PMN) i generiše superoksid (67). Ova formacija superoksida primećena je u kontekstu hepatičkog IRS i predstavlja se kao moguća opcija za lečenje IRS (68,69).

Inhibicija NADPH oksidaze štiti od hepatičkog IRS kod miševa (66,70). Međutim, ovaj rezultat nije primećen u kliničkim studijama.

Iako se hepatociti uglavnom smatraju žrtvama IRS, oni takođe doprinose ovom procesu oslobađanjem IL-12. Ovaj interleukin može aktivirati inflamatorne odgovore, uključujući oslobađanje TNF- α i IFN γ , u jetri izloženoj IRS (71).

Pošto hepatociti obezbeđuju 80-90% faktora komplementa prisutnih u plazmi, verovatno su odgovorni za komplement-izazvanu aktivaciju Kupferovih ćelija koja se primećuje u hepatičkom IRS (72).

Kupferove ćelije takođe oslobađaju TNF- α i IL-1. Nakon 2-satnog zastoja (reperfuzije), primećeno je povećano oslobađanje IL-6. Sekretija TNF- α čini se da stimuliše Kupferove ćelije da dalje oslobađaju TNF- α (pozitivna povratna sprega), a inhibicija IL-1 receptora u Kupferovim ćelijama smanjuje produkciju TNF- α (73)(74). Iako su TNF- α i IL-1 citokini sa sistemskim proinflamatornim svojstvima, IL-6 delimično ima antiinflamatorno dejstvo. IL-6 umanjuje inflamatorni odgovor i smanjuje izražavanje TNF- α , kao i IRI.(89,90).

Kupferove ćelije takođe reaguju na prisustvo komplementa. Pacovi bez komplementa reaguju na IRI sa manjim povećanjem ALT nivoa i manjom infiltracijom PMN u poređenju sa pacovima koji imaju netaknut komplement; štaviše, ovakva reakcija se čini da se dešava tokom aktivacije Kupferovih ćelija (76). Neka istraživanja su pokazala da inhibicija komplementarnog sistema može smanjiti hepatički IRI (77)(78). ROS, TNF- α i IL-6, koji se luče od aktiviranih Kupferovih ćelija, privlače brzo (u roku od jednog sata nakon reperfuzije) limfocite u jetru. Limfociti, zauzvrat, dodatno stimulišu Kupferove ćelije da luče TNF- α uz oslobađanje IFN- γ (94,95). Osim toga, lučenje IL-17 od strane limfocita izgleda da reguliše regrutaciju neutrofila(80). Pored privlačenja limfocita i direktnog toksičnog dejstva proizvodnje ROS, lučenje Kupferovih ćelija takođe utiče na regrutaciju i aktivaciju neutrofila, kao i na endotelne ćelije sinusoida.

Efekat PMN se primećuje kasnije nego efekat Kupferovih ćelija u hepatičkom IRI i izgleda da je pokrenut od strane prethodno opisanih sekrecija (81). TNF- α (oslobođen od strane Kupferovih ćelija) je pokazao da istovremeno aktivira neutrofile i olakšava njihovu akumulaciju u jetri

putem regulacije adhezionih molekula (u hepatičkim post-sinusoidalnim venulama), kao što su molekuli intercelularne adhezije-1 (ICAM-1) i P-selektin. Iako su ovi mehanizmi potencijalno važni u post-sinusoidalnim venulama, značaj adhezionih molekula u sinusoidima jetre je doveden u pitanje (82).

Bez obzira na mehanizam kojim se PMN akumuliraju i migriraju u jetru, ove ćelije igraju važnu ulogu u IRI. PMN su tip ćelija koje imaju sposobnost da stvaraju ROS. Glavni izvor formiranja superoksida od strane PMN-a je NADPH oksidaza (83).

Po dolasku u jetru, PMN postaju pripremljeni, a oksidacioni stres se javlja 6-24 sati nakon reperfuzije (84). PMN se pričvršćuju za oštećene hepatocite (slično interakciji sa endotelijalnim ćelijama) putem interakcija između beta2-integrina MAC-1 i ICAM-1, čija ekspresija je stimulirana od strane TNF- α . Kada su aktivirani, PMN proizvode ROS koji se šire u hepatocite i izazivaju disfunkciju mitohondrija. Intracelularni oksidacioni stres na kraju može dovesti do smrti hepatocita (85). Oslobođanje proteaza (elastaza, katepsin G) je još jedan mehanizam putem kojeg PMN ubijaju hepatocite, ali značaj ovog mehanizma uživo ostaje nejasan (102,103).

Slično hepatocitima, endotelne ćelije sinusoida su uglavnom meta IRI. Međutim, uloga ovih ćelija u patogenezi IRI, koja se ostvaruje putem interakcija sa drugim ćelijama je također važna. Sinusoidi su identifikovani kao glavno mesto za ekstravazaciju PMN u jetru, a ovo se dešava bez učešća ICAM-1 ili P-selektina(87). Razumno je pretpostaviti da je još jedno ishemijsko-reperfuziono oštećenje povezano sa mehanizam odgovoranim za akumulaciju i ekstravazaciju PMN. Početna deplecija ATP-a povezana sa ishemijom jetre uzrokuje povećanje zapremine endotelijalnih ćelija na sličan način kao što je primećeno kod Kupferovih ćelija i hepatocita (88). Akumulacija trombocita u sinusoidima korelira sa smanjenom perfuzijom sinusoida. Nadalje, trombociti koji se pričvršćuju za endotelne ćelije sinusoida (aktivirani od strane Kupferovih ćelija, ali nezavisno od P-selektina) indukuju akumulaciju PMN u sinusoidima (89)(90). Osim oticanja endotelijalnih ćelija sinusoida i pričvršćivanja trombocita, mikrocirkulacija je dodatno oštećena promenom produkcije azot-oksida (NO) u odnosu na produkciju endotelina (91). IRS aktivira hepatocite, Kupferove ćelije i endotelijalne ćelije sinusoida. Kupferove ćelije stvaraju reaktivne kiseonikove vrste (ROS) i aktiviraju limfocite i neutrofile.

Ove ćelije se nakupljaju u jetri putem izlaska u sinusoidima jetre i odgovorne su za kasnu fazu kaskade IRI tokom koje dolazi do oštećenja sinusoidalnih ćelija i hepatocita. Studije na životinjama su ukazale da ishemija može podstaći rast tumora, verovatno zavisno od doze. Takođe, sugerisano je da selektivno zatvaranje portalne vene umesto PM-a može smanjiti ovaj rizik. Međutim, do sada nijedna studija na ljudima nije potvrdila ovaj efekat u kliničkom okruženju, verovatno zbog složenog karaktera kako maligne bolesti, tako i ishemije koja se primenjuje tokom hirurgije jetre (109,110,111).

4.4.2. MOLEKULARNA OSNOVA PROCESA APOPTOZE

Razlika između apoptoze i nekroze, dva različita načina ćelijske smrti, postaje sve manje jasna. Apoptoza je proces koji označava ćelijsku smrt i uklanjanje ćelija bez izazivanja zapaljenskog procesa. Osnovana je na fragmentaciji DNK i ćelijskom raspoređivanju. Ovaj tip ćelijske smrti zahteva aktivaciju enzima poznatih kao caspaze-3, koje mogu da aktiviraju endonukleaze odgovorne za razgradnju DNK (93). S druge strane, nekroza je brži proces koji uključuje ranu degradaciju membrane, oticanje ćelija i oslobađanje ćelijskih ostataka, što dovodi do zapaljenskog odgovora. U slučaju ishemije, kod manjeg broja ćelija u umiranju mogu se primetiti jasni kriterijumi za apoptozu ili nekrozu. Zbog toga su Leist i Jaattela, pored nekroze i apoptoze, uveli dva dodatna stadijuma, nazvana programirana ćelijska smrt slična apoptozi (PCD) koja često ne zavisi od caspaza i programirana ćelijska smrt slična nekrozi (prekinuta PCD) (94). Ovde se PCD odnosi na svaki oblik ćelijske smrti u kojoj se detektuje degradacija DNK pre nego što dođe do gubitka integriteta ćelija. Ova klasifikacija se bazira na morfološkim promenama i ne pruža informacije o različitim signalnim putevima koji su uključeni u ovo. Važno je napomenuti da postoji kontinuitet u različitim načinima ćelijske smrti, pri čemu je apoptoza na jednom kraju, a nekroza na drugom. Pošto su svi ovi putevi međusobno povezani, aktivacija puta nije dovoljno korisna za razlikovanje različitih načina programirane ćelijske smrti (95). Pored toga, upoređivanje studija koje se bave blokiranjem apoptoze otežava činjenica da se koriste različite metode za detekciju apoptoze. Neke od ovih metoda uključuju elektronsku mikroskopiju za otkrivanje promena u hromatinu i mitohondrijama. (114,115,116).

Rani radovi koji su se bavili apoptozom nakon srčanog infarkta prijavljivali su nivoe apoptoze do 10%, dok su drugi izveštavali o maksimumu od 1% u zoni granice infarkta. Pri proceni ovakvih

studija, neophodno je uzeti u obzir tehničke i eksperimentalne teškoće, s obzirom da postoji tendencija ka preteranom broju detektovanih apoptotskih miocita (lažno pozitivni rezultati) i netačnom tumačenju elektronskih mikroskopskih slika (117,118).

Ćelijska smrt je važan deo životnog ciklusa ćelija, zajedno sa rastom i diferencijacijom. U našem organizmu, svakodnevno umre oko 5% od ukupnog broja ćelija. To znači da svake godine proizvedemo i razgradimo količinu ćelija koja je jednaka našoj težini. Održavanje ravnoteže u broju ćelija postiže se putem dinamičkog odnosa između dva suprotna procesa - ćelijske deobe i ćelijske smrti (97).

Uloga ćelijske smrti u razvoju organizma prvi put je opisana pedesetih godina prošlog veka od strane istraživača Glucksmanna i Saundersa. Prvi konkretan dokaz za postojanje dva morfološki različita tipa ćelijske smrti pružio je australijski patolog Džon F. R. Ker 1965. godine (slika 16). Ker i njegovi saradnici koristili su histohemijske metode za ispitivanje promena na lizozomima hepatocita pacova pod uslovima ishemije. Tokom ovih ispitivanja, uočili su postojanje ćelija koje verovatno umiru, ali se razlikuju od ćelija koje umiru putem nekroze po svojim morfološkim karakteristikama (119,120).



Slika 16: Džon F. R. Ker.

Apoptoza je proces programirane ćelijske smrti koji. Naziv "apoptoza" potiče iz grčkog jezika i označava (apo+pto)"opadanje" ili "opadanje lišća s drveta." Ovaj termin ističe da je apoptoza prirodni način umiranja ćelija. Ćelijska smrt može se podeliti na dva osnovna tipa: akcidentalnu i regulisanu ćelijsku smrt (97). Akcidentalna ćelijska smrt dešava se kao posledica ekstremnih spoljnih faktora kao što su visoka temperatura, pritisak, jaki hemijski agensi itd. U ovim uslovima, ćelija umire bez specifičnih molekularnih promena koje je aktiviraju. Regulisana ćelijska smrt, s druge strane, je odgovor na specifične signale koji aktiviraju određene molekularne mehanizme. Apoptoza je jedan oblik regulisane ćelijske smrti i opisana je kao aktivni proces ćelijskog samouništenja. Postoje i drugi tipovi ćelijske smrti, uključujući autofagiju i nekrozu (98).

Apoptoza igra važnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima organizma, kao što su embrionalni razvoj, održavanje konstantnog broja ćelija u tkivima, hormonski regulisana smanjenja broja ćelija kod odraslih, regulacija ćelijskih populacija sa visokim nivoom deljenja, imuni odgovor i eliminacija oštećenih ili transformisanih ćelija. Ovo je veoma aktivno istraživačko područje, i postoji mnogo faktora koji mogu da utiču na proces apoptoze, uključujući faktore rasta, neurotransmitere, hormone i mnoge druge. Takođe, inhibicija apoptoze može biti karakteristična za maligne bolesti i autoimunska oboljenja, dok stimulacija apoptoze igra ulogu u neurološkim bolestima i infekcijama, uključujući HIV (121,122).

Biološka uloga apoptoze u normalnim fiziološkim uslovima organizma ogleda se u:

1. programiranom smanjenju broja ćelija tokom embriogeneze i metamorfoze - *kod čoveka najpoznatiji primer ćelijskog umiranja po tipu apoptoze je onaj tokom embrionalnog formiranja prstiju ruku;*
2. eliminaciji suvišnih ćelija u održavanju konstantnog broja ćelija - *održavanje tkivne homeostaze;*
3. hormon zavisnoj redukciji broja ćelija kod adulta - *ćelije endometrijuma tokom menstrualnog ciklusa;*
4. deleciji ćelija u ćelijskim populacijama koje karakteriše visok nivo proliferacije -*epitelne ćelije intestinalnih kripti gastrointestinalnog trakta;*

5. U imunološkom odgovoru tokom regulisane eliminacije specifičnih ćelijskih populacija, kao i samih autoreaktivnih ćelija imunskog sistema;
6. uklanjanju transformisanih ili na drugi način oštećenih ćelija.

Rezultati istraživanja iz različitih laboratorija ukazuju na postojanje različitih faktora koji mogu pozitivno ili negativno uticati na proces apoptoze. Na primer, jonizujuće zračenje, virusne infekcije, ekstremna toplota i promene u okolini koje stresiraju ćeliju pokreću mehanizme samouništenja ćelije. Slično tome, prirodni i veštački faktori koji oštećuju DNK, kao što su slobodni radikali, takođe mogu inicirati proces apoptoze. Takođe, postoje mnogi fiziološki aktivatori apoptoze, kao što su faktori rasta, neurotransmiteri, hormoni i drugi. Limfociti T tipa CD8+ poseduju sposobnost da pokrenu proces apoptoze u drugim ćelijama. Ovi faktori zajedno čine kompleksan regulacioni sistem apoptoze u organizmu (99).

Na temelju ovih saznanja, apoptoza, kao proces kontrolisan genima, postala je predmet brojnih molekularno-bioloških istraživanja s ciljem razumevanja patofizioloških mehanizama razvoja i lečenja bolesti kod ljudi (121,122).

4.4.3. ISHEMIJSKA OTPORNOST JETRE

Za većinu hirurških zahvata na jetri, posebno za tretman obimnih povreda jetre, uklanjanje velikih tumorskih lezija, kao i transplantaciju jetre, neophodno je primeniti ograničen period ishemije različitog trajanja putem vaskularne izolacije jetre (100). Međutim, iako je brza obnova protoka krvi u tkivu jetre ključna za očuvanje njenog funkcionalnog kapaciteta i sprečavanje postoperativne hepatične insuficijencije, proces reperfuzije, odnosno ponovnog uspostavljanja protoka krvi u jetru, može dodatno oštetiti tkivo, pogoršavajući već postojeću ishemijsku povredu. Ovo znači da se vreme trajanja ishemije i intenzitet oštećenja tokom reperfuzije kombinuju da ozbiljno ograniče bezbednu upotrebu vaskularne izolacije jetre tokom hirurških resekcija (101).

Stepen oštećenja hepatocita usled ishemije i reperfuzije zavisi od više faktora, uključujući prirodu primarne povrede tkiva tokom ishemije, sekundarno oštećenje tokom reperfuzije, strukturalno-funkcionalno stanje samog jetrinog parenhima i opšteg stanja pacijenta (102). Patološke posledice i ishodi ovih procesa su varijabilni, i kreću se od privremenog i reverzibilnog gubitka funkcije jetre do ozbiljne hepatične insuficijencije i nekroze hepatocita.

S druge strane, postoje i gledišta koja tvrde da period reperfuzije nema samostalnu patološku važnost, već predstavlja produžetak inicijalne ishemijske povrede, odnosno da ne uzrokuje štetu na ćelijama nezavisno od ishemije (103).

Osim lokalnih oštećenja jetre, produžena ishemija i reperfuzija tokom hirurških resekcija jetre može uzrokovati ozbiljnu disfunkciju udaljenih organa, što se manifestuje kao sindrom sistemskog inflamatornog odgovora organizma (SIRS) i sindrom multiple organske disfunkcije (MODS). Ovi sistemski efekti IRI jetre često su kritični i, nažalost, ponekad i smrtonosni (103). Pored toga, oštećenje izazvano IRS tokom transplantacije jetre predstavlja jedan od glavnih uzroka primarne disfunkcije presađenog organa. Ova primarna disfunkcija jetre je ozbiljna komplikacija i često vodi do povećanog rizika i smrtnosti nakon ortotopske transplantacije jetre, a trenutno ne postoji efikasan tretman osim ponovne transplantacije. Mada mehanizam IRI koji leži u osnovi primarne disfunkcije humanih hepatičnih alografta nije potpuno razjašnjen, identifikovano je da igraju ključnu ulogu aktivacija Kupffer-ovih ćelija i gubitak vitalnosti sinusoidalnih endotelijalnih ćelija nakon "hladnog uskladištenja" i ponovne uspostavljanje protoka krvi u graftu jetre. Incidenca primarne disfunkcije presađenog grafta jetre varira od 2% do 23%, a povećava se u skladu s dužinom trajanja "hladne ishemije grafta jetre" (perioda čuvanja jetre na niskim temperaturama) (104).

Smatra se da je IRI jetre tokom transplantacije osnovni uzročnik rane disfunkcije u oko 10% slučajeva i dovodi do veće učestalosti epizoda akutnog i hroničnog odbacivanja grafta. Međutim, osim trajanja hladne ishemije, osetljivost grafta jetre na IRI zavisi i od drugih faktora vezanih za donora (npr. prisustvo masnoće u donorskoj jetri, ishemija donorske jetre usled niskog krvnog pritiska donora, funkcionalno oštećenje donorske jetre uzrokovano lekovima, ili drugi neotkriveni problemi donorske jetre) i hirurške faktore (kao što su neodgovarajuća operativna tehnika, smanjen protok krvi u jetri nakon transplantacije kroz portalnu venu i/ili hepatsku arteriju, produženo vreme hladne i tople ishemije presađenog grafta jetre) (105).

5. NAUČNA HIPOTEZA

S obzirom na podatke iz literature koji ukazuju na to da ishemija i reperfuzija mogu imati značajan uticaj na tok i ishod lečenja pacijenata, u smislu intraoperativnog krvarenja, produženog boravka u bolnici, povećanog morbiditeta i smrtnosti, istraživanje je usmereno na identifikaciju molekulskih mehanizama apoptoze koji se aktiviraju tokom ishemije i reperfuzije u humanom jetrenom tkivu. Istraživanje se bavi problemima koji prate prekid dovodnog-inflow krvotoka u jetru i oštećenja tkiva na molekulskom nivou tokom resekcije u ishemiji kao i predstojećoj reperfuziji kod pacijenata koji zahtevaju neku od resekcionih procedura na jetri.

Istraživanje je imalo za cilj bolje razumevanje procesa apoptoze kako bi se razvile strategije za zaštitu jetre tokom operativnih zahvata, smanjile buduće komplikacije i poboljšao ishod za lečenje pacijenata.

Nakon pregleda literature postavili smo sledeću naučnu hipotezu:

UTVRDITI STEPEN OŠTEĆENJA JETRINOŠ TKIVA TOKOM TRANZITORNE ISHEMIJE I KORELACIJU PARAMETARA APOPTOZE SA FUNKCIONALNIM TESTOVIMA JETRE TOKOM ISHEMIJE I REPERFUZIJE.

6. CILJ ISTRAŽIVANJA

Iz navedene hipoteze postavljeni su sledeći *ciljevi rada:*

1. Utvrditi stepen apoptoze jetrinog parenhima intraoperativno tokom ishemije i tokom reperfuzije tkiva, u određenim vremenskim intervalima (ispitivana je aktivnost *caspaze-3*, *caspaze-zavisne DN-aze* i nivo *BAX* proteina u tkivu jetre).
2. Utvrditi preoperativno i postoperativno stanje parenhima jetre na osnovu određivanja biohemijskih parametara funkcije jetre (aktivnost enzima alkalne fosfataze, AST, ALT, γ GT, bilirubin - T.Bil i D.Bil, LDH, albumin) i parametara metaboličkog sindroma (glukoza, urea, kreatinin, krvni pritisak).
3. Utvrditi korelaciju parametara apoptoze sa funkcionalnim testovima jetre tokom ishemije i reperfuzije.

7. MATERIJAL I METODE

Novija dostignuća u tehnici resekcione hirurgije jetre, kao i značajan napredak u preoperativnoj proceni i pripremi kao i postoperativnom monitoringu i nezi pacijenata dovela su do znatnog proširenja indikacija i ekspanzije opsega resekcionih procedura na jetri.

Imajući u vidu dostupne podatke iz literature koji upućuju da ishemija i reperfuzija mogu imati značajan uticaj na tok i ishod lečenja pacijenata, u smislu intraoperativnog krvarenja, produženog boravka u bolnici, povećanog morbiditeta i smrtnosti, istraživanje je usmereno na identifikaciju molekulskih mehanizama apoptoze koji se aktiviraju tokom ishemije i reperfuzije u ljudskom jetrenom tkivu. Ovo istraživanje se bavi problemima koji prate zatvaranje portalne trijade (portne cirkulacije) i oštećenje jetrenog tkiva na molekulskom nivou kod pacijenata koji zahtevaju neku od resekcionih procedura, kao što je ishemija tokom resekcije i kasnija reperfuzija jetrenog tkiva.

Istraživanje ima za cilj bolje razumevanje procesa apoptoze, kako bi se razvile strategije za zaštitu jetre tokom operativnih zahvata, smanjile komplikacije i poboljšao ishod lečenja pacijenata. Istovremeno, istraživanje se bavi molekulskim mehanizmima koji mogu doprineti ozbiljnim posledicama tokom ishemije i reperfuzije jetre, pružajući temelj za buduće terapijske postupke.

7.1. ORGANIZACIJA I TEHNIKA OPERATIVNOG RADA

Prospektivnom analizom obuhvaćeno je 30 bolesnika, prosečne starosti 62 godine, kod kojih je izvedena resekcija jetre zbog neoplastičnog procesa ili metastaza kolorektalnog karcinoma. Svi bolesnici su bili hospitalizovani na Klinici za digestivnu hirurgiju UKC Niš, u periodu od 2019 do 2021. godine. U toku operacije (indikovane od strane hirurga/onkološkog konzilijuma nezavisno od našeg istraživanja) prikupljeni su uzorci jetrinog tkiva „uslovno rečeno zdrave jetre“ (nezahvaćene tumorskim procesom) kod kojih je nakon homogenizacije tkiva, vršena analiza parametara odgovornih za nastanak IRI.

Kod svih bolesnika urađena su preoperativna, intraoperativna i postoperativna ispitivanja:

5.1.1 Preoperativni parametri: Demografski podaci – pol i starost pacijenta, standardna preoperativna ispitivanja koja ispituju funkciju jetre bolesnika uključenih u istraživanje (alkalna fosfataza, AST, ALT, γ GT, bilirubin, LDH, albumin), kao i prisustvo metaboličkog sindroma (glukoza ≥ 6.1 mmol/L; Urea ≥ 6.1 ; kreatinin ≥ 6.1 ; krvni pritisak $\geq 130/85$ mm Hg).

- ***funkcije jetre:*** Jetra je organ koji ima centralnu ulogu u metabolizmu, varenju, detoksikaciji i eliminaciji supstanci iz organizma. Takođe, ima ključnu ulogu u metabolizmu i njegovoj regulaciji. U jetri se odvija metabolizam lekova (aktivacija i detoksikacija). Praćeni su: alkalna fosfataza, AST, ALT, γ GT, bilirubin, LDH i albumini.

Alkalna fosfataza - je enzim koji je prisutan u mnogim organima. Najveća aktivnost ovog enzima je u jetri i to u žučnim kanalićima i kostima gde ima ulogu u formiranju kostiju. Osim toga, alkalna fosfataza je prisutna i u bubrezima, crevima i placenti (kod trudnih žena). Povišen nivo je najčešće posledica bolesti kostiju (metastaze na kostima, rahitis, poremećaj u lučenju hormona koji utiču na kosti) ili jetre (opstrukcija sekrecije žuči, ciroza, metastaze u jetri, kancer). **Referentne vrednosti** 30-120 U/l.

Asparat aminotransferaza-(AST) je intracelularni enzim jetrinih, srčanih, skeletnih i bubrežnih ćelija. Oštećenjem ćelija dolazi do njegovog povećanja u serumu, kod oštećenja jetrinih ćelija određuje se zajedno sa alanin aminotransferazom (ALT). **Referentne vrednosti:** 10-37 U/L.

Alanin aminotransferaza-(ALT) je enzim koji je najviše zastupljen u jetri i bubrezima, dok je u mnogo manjoj koncentraciji prisutan u srcu i mišićima. U krvi je normalno prisutan u niskoj koncentraciji. **Referentne vrednosti:** 10-42 U/L.

Gama glutamiltransferaza-(γ GT) je enzim koji učestvuje u transportu aminokiselina i peptida kroz ćelijsku membranu, osetljiv je i pokazatelj bolesti jetre. **Referentne vrednosti:** 0.0-55 U/L.

Bilirubin- se određuje radi procene funkcije jetre, zatim ako postoji sumnja na neke metaboličke i sistemske bolesti koji utiču na jetru ili metabolizam bilirubina. Direktni =konjugovani bilirubin - **Referentne vrednosti:** 0.0-3.4 umol/L; ukupni = nekonjugovani + konjugovani bilirubin - **Referentne vrednosti:** 5-21 umol/L.

LDH-(laktat dehidrogenaza) je enzim koji je prisutan u skoro svim ćelijama; čak i mala oštećenja tkiva dovode do značajnog povećanja aktivnosti ovog enzima u krvi. **Referentne vrednosti:** 220-450 U/L.

Albumini- najzastupljeniji protein u krvi, koji se proizvodi u jetri. Održava zapreminu tečnosti u krvnim sudovima. Vezivanjem vrši transport masnih kiselina, bilirubina, kalcijuma, brojnih lekova, metala i hormona. **Referentne vrednosti:** 35-52 g/L

- **prisustvo metaboličkog sindroma :**

Nivo glukoze u krvi- **Referentne vrednosti:** 3.9-6.1 mmol/L

Nivo kreatinina u krvi- **Referentne vrednosti:**53,0-115,0 mmol/L

Nivo ureae u krvi- **Referentne vrednosti:** 2,5-7,5 mmol/L

Krvni pritisak- **Referentne vrednosti:** 120/80, odstupanje \geq 135/85 mm Hg stuba (6).

5.1.2. Intraoperativni parametri: U toku operativnog zahvata uzimani su uzorci jetrenog tkiva u zoni resekcije. Uzorci jetrenog tkiva predstavljaju uslovno rečeno zdravo tkivo jetre, nezahvaćeno tumorskim procesom. Formirane su tri grupe (I Grupa - kontrolna grupa, II Grupa - uzorci tkiva tokom ishemije, III Grupa - uzorci nakon reperfuzije tkiva), koje su podeljene u sedam podgrupa na osnovu vremena u kojem je uzorak uzet. U nultom minutu uzet je jedan uzorak (kontrolna grupa), zatim nakon klemovanja hepatoduodenalnog ligamenta i prekida dovodnog krvotoka u jetru tj. u ishemiji (II grupa) uzeti su uzorci u okviru podgupe i to u V, X i XV minutu ishemije. Nakon uklanjanja vaskularnih klema i prekida ishemije uzeti su uzorci tkiva jetre (III grupa) u okviru podgupe i to u I, III, i V minutu reperfuzije.

Svi uzorci odlagani su u specijalne posude i zamrzavani na -80°C . Ispitivanje je vršeno u laboratoriji za funkcionalnu genomiku i proteomiku naučno istraživačkog centra Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu. Da bi se procenili biohemijski parametri programirane ćelijske

smrti, jetrino tkivo je prvo izrezano na male komadiće, a zatim fino usitnjeno homogenizatorom u ledeno hladnoj vodi. Homogenat (10% v/v) je centrifugiran na 1500 rpm tokom 10 minuta na 4°C. U supernatantu je određivana aktivnost *caspaze -3*, koncentracija *Bax proteina* i *caspaze-zavisne DNaze*. *Caspaza-3* je određivana komercijalnim ELISA kitom (Cusabio Technology LLC, USA). Koncentracija *Bax proteina* u homogenatu jetre određivana je komercijalnim ELISA kitom (Human Apoptosis regulator BAX ELISA Kit, Cusabio Technology LLC, USA). Aktivnost *caspaza-zavisne DNaze (CAD)* merena je po metodi Bartholeyns i sar. (1975), a stvoreni “kiseli-solubilni nukleotidi” su mereni spektrofotometrijski. Aktivnost enzima je izražavana u internacionalnim jedinicama na gram proteina (U/g proteina). Aktivnost enzima alkalne fosfataze (AF), aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama-glutamil transferaza (GGT) i laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu određivana je komercijalnim testovima Sigma (St. Louis, MO, USA), spektrofotometrijskom metodom u Centralnoj laboratoriji Univerzitetskog Kliničkog Centra Niš.

5.1.3 *Postoperativni parametri*: Postoperativna funkcija jetre, kao i prisustvo metaboličkog stresa praćena je tako što je uzorak krvi pacijenta analiziran u Centralnoj laboratoriji Univerzitetskog Kliničkog Centra Niš u sklopu kontrolnog postoperativnog praćenja.

7.2. Statistička obrada podataka

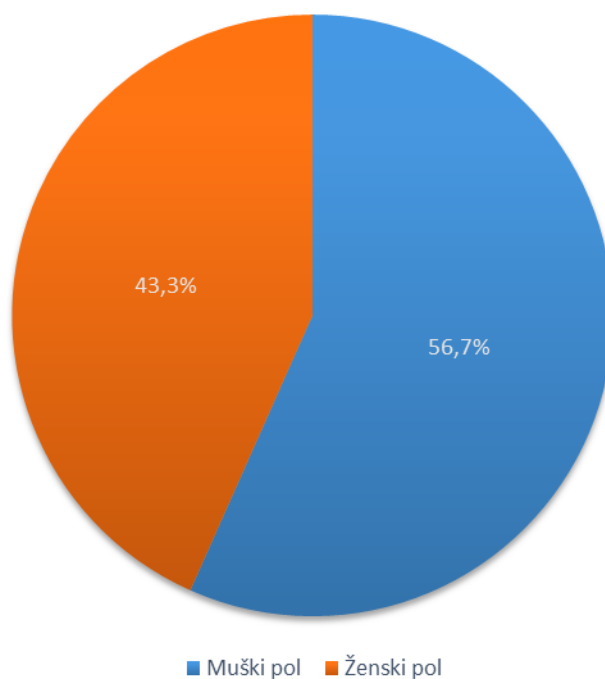
Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije ili u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Normalnost raspodele podataka je testirana Kolmogorov-Smirnov testom. Poređenje kontinuiranih varijabli pre i posle operacije je vršeno t testom za uparene uzorke, ukoliko je raspodela podataka normalna. Ukoliko raspodela podataka nije normalna poređenje vrednosti pre i posle operacije vršeno je Wilcoxonovim testom.

Poređenje vrednosti Caspaze-3, BAX proteina i CAD vršeno je analizom varijanse za ponovljena merenja – ANOVA za ponovljena merenja. Poređenje ispitivanih parametara u ponovljenim merenjima je testirano korišćenjem ANOVA za ponovljena merenja, odnosno rađena je dvofaktorska analiza varijanse sa jednim ponovljenim faktorom (vreme – kontrola, ishemija nakon 5 min, 10 min, 15 min, reperfuzija nakon 1min, 3 min i 5 min) i neponovljeni faktor – pol, starost u dve kategorije (<70 godina, 70+ godina). Ukoliko se u analizi za ponovljenja merenja pokaže da postoji statistički značajna interakcija u tom slučaju je ponovno rađena ANOVA za ponovljena merenja gde je ispitivan prost efekat. Ukoliko je analiza pokazala da nema statistički značajne interakcije interpretiran je glavni efekat faktora. U analizi ponovljenih merenja tumačeni su sledeći efekti: ukupan efekat vremena, ukupan efekat grupa i efekat interakcije vreme i grupa. Za procenu sferičnosti podataka korišćen je Mauchly-jev test. Ukoliko nije zadovoljena sferičnost podataka u ANOVA za ponovljena merenja korišćena je Greenhouse-Geisser ili Huynh-Feldt korekcija. I to po sledećem pravilu: ukoliko je $\epsilon < 0,75$ primenjuje se Greenhouse-Geisser korekcija, u suprotnom primenjuje se Huynh-Feldt korekcija. Korelaciona analiza je korišćena za procenu povezanosti ispitivanih biomarkera sa kliničkim laboratorijskim parametrima. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$. Analiza podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0.

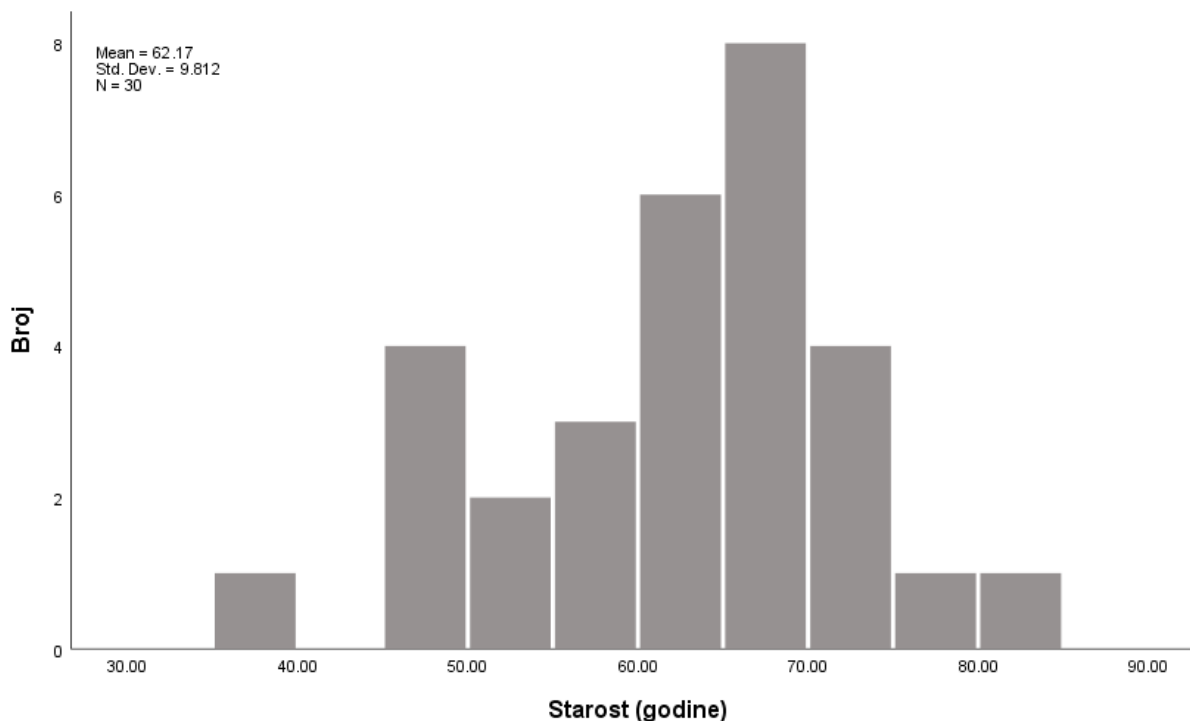
8. REZULTATI

8.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije

U istraživanje je uključeno 30 pacijenata (17 muškog pola i 13 ženskog pola)(Grafikon 1). Prosečna starost ispitivane populacije je $62,17 \pm 9,81$ godina (Min 37, Max 82 godine). Starosna struktura ispitivane populacije je prikazana na Grafikonu 2.



Grafikon 1. Distribucija ispitivane populacije u odnosu na pol



Grafikon 2. Starosna struktura ispitivane populacije

Vrednosti AST i ALT se statistički značajno razlikuju između merenja pre i nakon operacije ($p < 0,001$ za oba). Vrednosti D-Bil su statistički značajno više nakon operacije u odnosu na period pre operacije ($p = 0,017$). Vrednosti LDH su statistički značajno veće posle operacije u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$). Vrednosti albumina su statistički značajno manje posle operacije u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Ispitivanje standardnih laboratorijskih parametara pre i posle operacije

Parametar	Pre operacije	Posle operacije	p^1
Alfosfataza	119,9±66,15	126,7±58,05	0,183
AST	46,43±28,17	281,37±366,07	<0,001
ALT	47,08±33,32	314,8±352,29	<0,001
GGT	44,53±31,84	65,4±72,24	0,574
T-Bil	18,57±29,87	15,24±6,85	0,086

D-Bil	3,93±5,02	4,49±3,35	0,017
LDH	418,47±163,00	726,73±415,57	<0,001
Albumini	38,17±5,97	29,03±4,3	<0,001 ²
Glu	6,76±3,18	6,57±2,98	0,636
Sta	131,07±10,76	131,13±12,06	0,744
Dta	80,97±5,29	79,53±5,24	0,216 ²
Urea	6,20±2,21	6,23±3,08	0,510
Kreatinin	93,58±19,49	92,92±24,05	0,829

¹ Wicoxonov test, ² t-test,

8.2. Ispitivani parametri u periodu praćenja

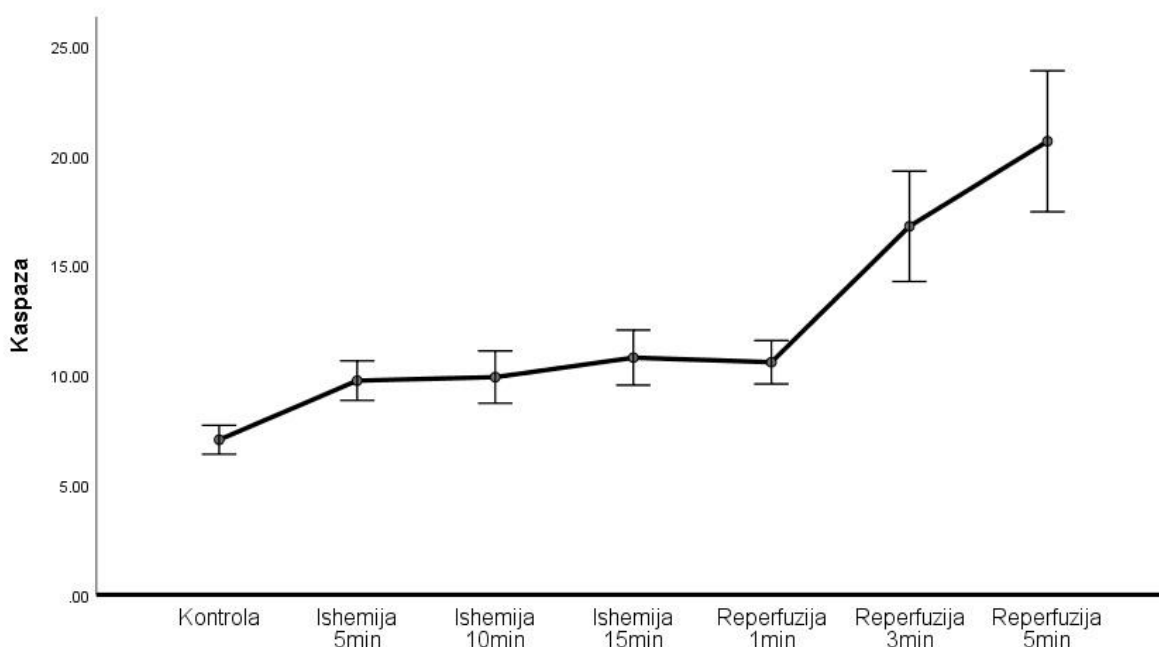
Utvrđeno je da se vrednosti caspaze-3 statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$). Vrednosti caspaze-3 tokom perioda praćenja konstantno blago rastu, dostižući statistički značajnu promenu kada poredimo početno merenje i period reperfuzije u 3 min ($p = 0,015$) i reperfuzije 5 min ($p = 0,006$). Vrednosti caspaze-3 nakon ishemije od 10 min su statistički značajno niže u odnosu na poslednje merenje ($p = 0,041$) (Tabela 3, Grafikon 3).

Tabela 3. Vrednosti Caspaze-3 u periodu praćenja

Merenje	Caspaza-3	p ¹	Komparacija pojedinačnih merenja
Kontrola	7,06±3,29	vs	e ($p = 0,015$) f ($p = 0,006$)
Ishemija 5min	9,75±4,5		
Ishemija 10 min	9,91±5,95		f ($p = 0,041$)
Ishemija 15 min	10.79±6.27		

Reperfuzija 1 min	10.59±4,94
Reperfuzija 3 min	16.78±12.56
Reperfuzija 5 min	20.65±16.04

p¹ – ANOVA za ponovljena merenja, vs a – vs ishemija 5 min, b – vs ishemija 10 min, c – vs ishemija 15min, d – vs reperfuzija 1 min, e – vs reperfuzija 3 min, f – vs reperfuzija 5 min,



Grafikon 3. Vrednosti caspaze-3 u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja

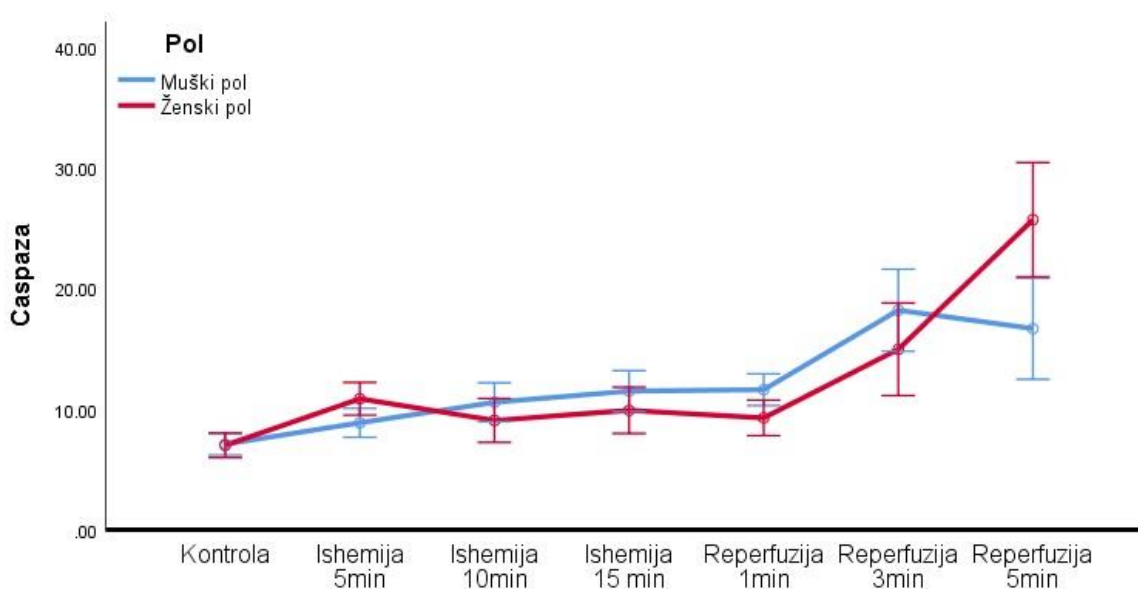
Upoređivanjem vrednosti caspaze-3 u periodu praćenja utvrđeno je da se vrednosti statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$), da ne postoji statistički značajna interakcija ($p = 0,158$) i da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima caspaze-3 u odnosu na pol ($p = 0,882$) (Tabela 4, Grafikon 4).

Tabela 4. Vrednosti Caspaze-3 u periodu praćenja u odnosu na pol

Merenje	Caspaza-3		p†
	Muški pol	Ženski pol	
Kontrola	7,10±3,16	7,01±3,60	<0,001 ¹

Ishemija 5 min	8,88±4,16	10,86±4,86	0,158 ²
Ishemija 10 min	10,57±6,45	9,07±5,43	0,882 ³
Ishemija 15 min	11,50±7,36	9,90±5,43	
Reperfuzija 1 min	11,62±5,78	9,28±3,45	
Reperfuzija 3 min	18,20±15,50	14,97±7,746	
Reperfuzija 5 min	16,68±14,86	25,70±16,75	

p† – ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupe



Grafikon 4. Vrednosti Caspaze-3 u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja u odnosu na pol

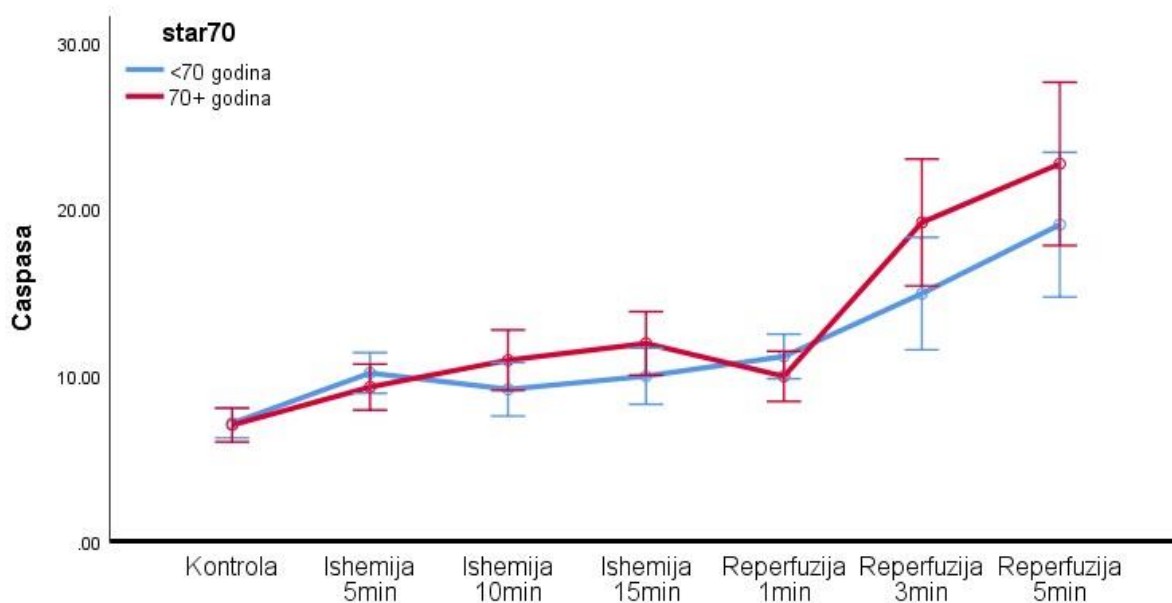
Upoređivanjem vrednosti caspaze-3 u periodu praćenja utvrđeno je da se vrednosti statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$), da ne postoji statistički značajna interakcija

($p=0,653$) i da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima caspaze-3 u odnosu na starost pacijenata ($p=0,528$). (Tabela 5, grafikon 5)

Tabela 5. Vrednosti Caspaze-3 u periodu praćenja u odnosu na starost

Merenje	Caspaza-3		p†
	<70 godina	70+ godina	
Kontrola	7,11±2,18	6,99±4,45	<0,001 ¹
Ishemija 5 min	10,12±5,20	9,28±3,61	0,653 ²
Ishemija 10 min	9,14±4,88	10,89±7,22	0,528 ³
Ishemija 15 min	9.93±4.76	11.90±7.89	
Reperfuzija 1 min	11.11±4.85	9.28±5.21	
Reperfuzija 3 min	14.89±14.07	19.18±10.50	
Reperfuzija 5 min	19.04±16.34	22.70±16.20	

p† – ANOVA za ponovljenja merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupe



Grafikon 5. Vrednosti caspaze-3 u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja u odnosu na starost pacijenata

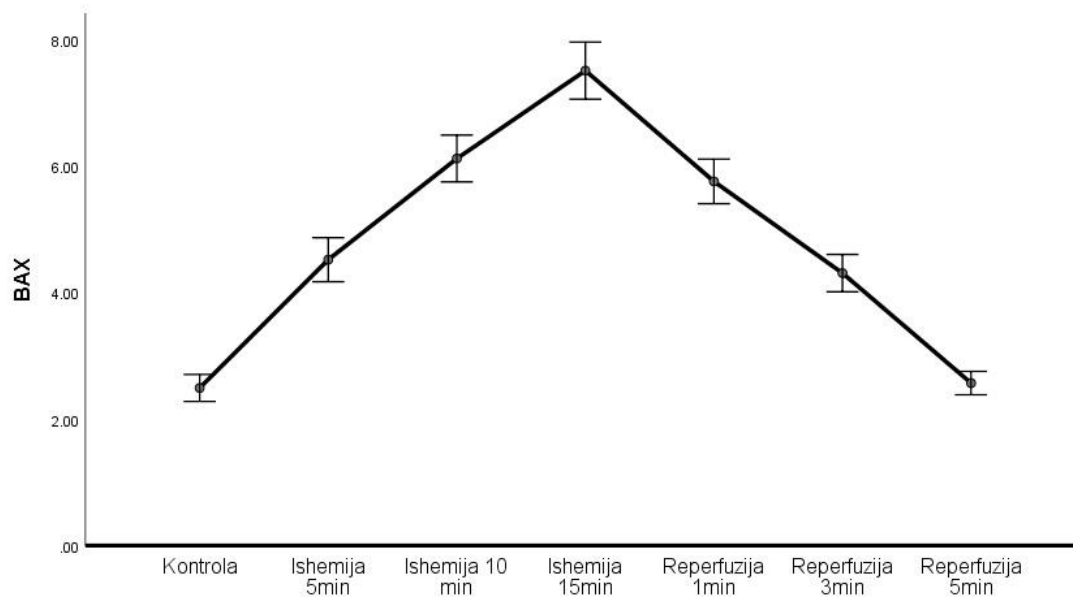
U ispitivanom periodu praćenja vrednosti BAX se statistički značajno menjaju ($p < 0,001$). Sve grupe se statistički značajno razlikuju u odnosu na početnu vrednost, osim poslednjeg merenja u reperfuziji ($p < 0,001$). U periodu ishemijske vrednosti rastu i statistički se značajno razlikuju. Nakon 15 minuta ishemijske vrednosti su najviše i statistički značajno veće od svih vrednosti u periodu reperfuzije ($p < 0,001$ za sve). Zatim, počinju da u periodu reperfuzije. Na kraju perioda reperfuzije vrednosti BAX su statistički značajno manje od vrednosti nakon 1 min i 3 min reperfuzije ($p < 0,001$), i izjednačavaju se sa vrednostima početnog merenja ($p = 1,000$) (Tabela 6, Grafikon 6).

Tabela 6. Vrednosti BAX u periodu praćenja u ispitivanoj populaciji

Merenje	BAX	p^1	Komparacija pojedinačnih merenja
Kontrola	2,49±1,13	<0,001	Sve grupe ($p < 0,001$)
Ishemija 5min	4,52±1,84		b,c,d,f ($p < 0,001$)
Ishemija 10 min	6,12±1,96		c,e,f ($p < 0,001$)

Ishemija 15 min	7,51±2,39	d,e,f (p<0,001)
Reperfuzija 1 min	5,76±1,87	e,f (p<0,001)
Reperfuzija 3 min	4,31±1,57	f (<0,001)
Reperfuzija 5 min	2,57±0,98	

p¹ – ANOVA za ponovljena merenja, vs a – vs ishemija 5 min, b – vs ishemija 10 min, c – vs ishemija 15min, d – vs reperfuzija 1 min, e – vs reperfuzija 3 min, f – vs reperfuzija 5 min,



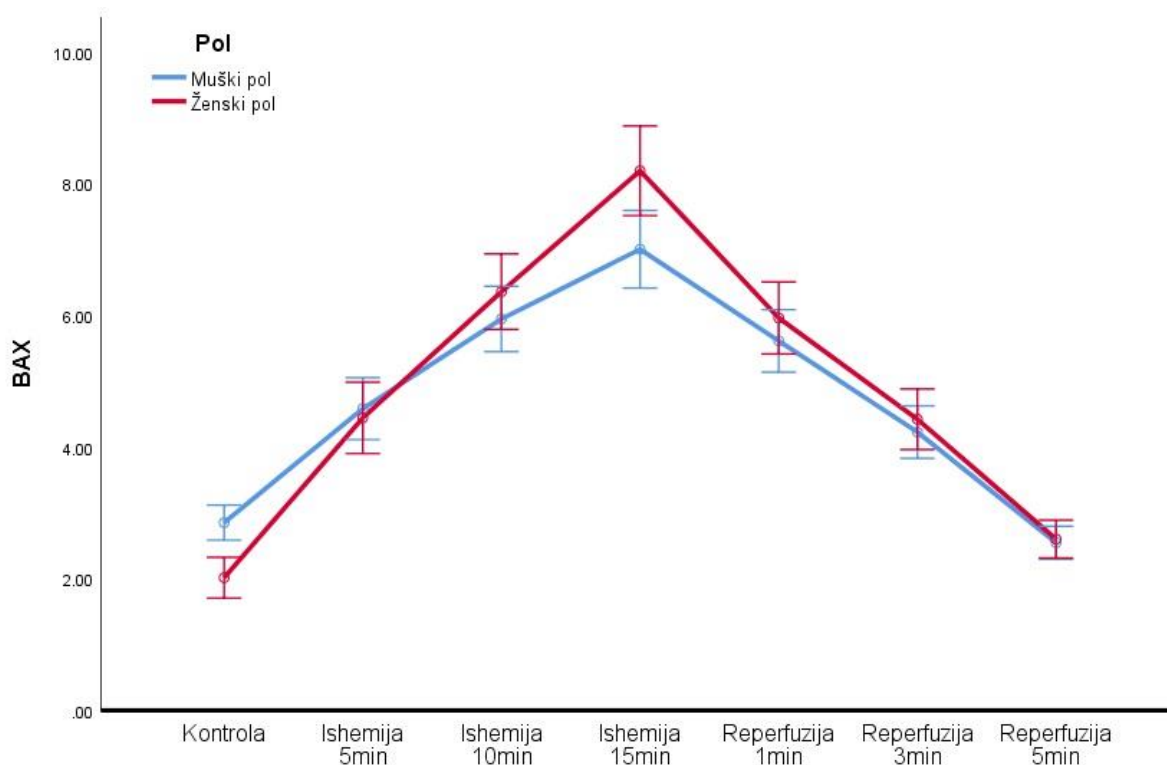
Grafikon 6. Vrednosti BAX u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja

Upoređivanjem vrednosti BAX u periodu praćenja utvrđeno je da se vrednosti statistički značajno menjaju u periodu praćenja (p<0,001), da ne postoji statistički značajna interakcija (p=0,090) i da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima BAX u odnosu na pol (p=0,749) (Tabela 7, Grafikon 7).

Tabela 7. Vrednosti BAX u periodu praćenja u odnosu na pol

Merenje	BAX		p†
	Muški pol	Ženski pol	
Kontrola	2,85±1,28	2,02±0,67	<0,001 ¹
Ishemija 5min	4,58±1,98	4,44±1,72	0,090 ²
Ishemija 10 min	5,94±2,12	6,36±1,78	0,749 ³
Ishemija 15 min	7,00±2,77	8,19±1,62	
Reperfuzija 1 min	5,61±1,92	5,96±1,86	
Reperfuzija 3 min	4,23±1,66	4,42±1,49	
Reperfuzija 5 min	2,55±0,93	2,60±1,07	

p† – ANOVA za ponovljenja merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupe,



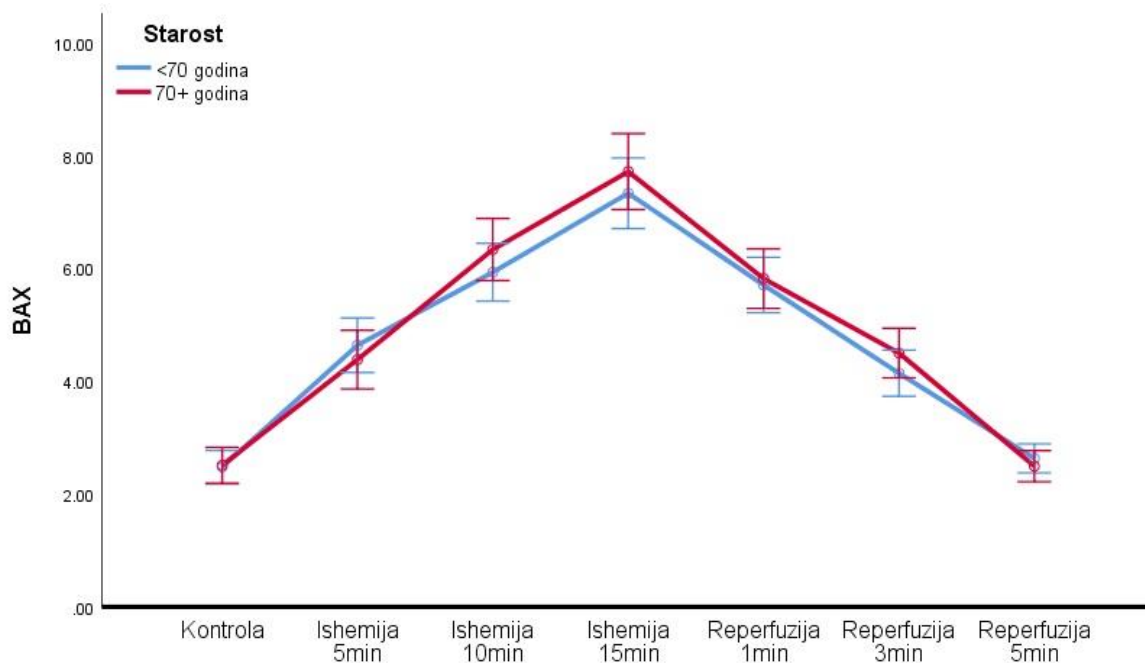
Grafikon 7. Vrednosti BAX u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja u odnosu na pol

Upoređivanje vrednosti BAX u periodu praćenja utvrđeno je da se vrednosti statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$), da ne postoji statistički značajna interakcija ($p = 0,788$) i da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima BAX u odnosu na starost ($p = 0,813$) (Tabela 8, Grafikon 8).

Tabela 8. Vrednosti BAX u periodu praćenja u odnosu na starost pacijenata

Merenje	BAX		p†
	<70 godina	70+ godina	
Kontrola	2,48±0,94	2,51±1,36	<0,001 ¹
Ishemija 5min	4,64±2,05	4,38±1,64	0,788 ²
Ishemija 10 min	5,93±2,43	6,33±1,29	0,813 ³
Ishemija 15 min	7,33±2,83	7,72±1,85	
Reperfuzija 1 min	5,70±1,98	5,82±1,81	
Reperfuzija 3 min	4,14±1,78	4,50±1,32	
Reperfuzija 5 min	2,63±1,21	2,50±0,66	

p† – ANOVA za ponovljenja merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupe,



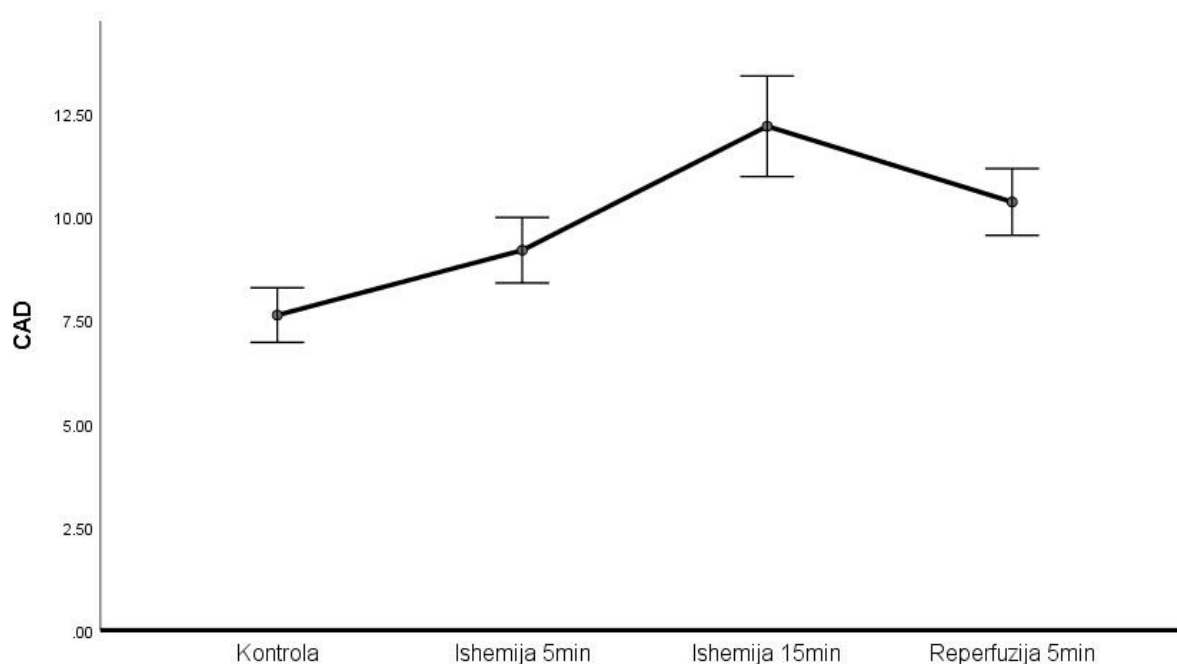
Grafikon 8. Vrednosti BAX u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja u odnosu na starost

Vrednosti CAD se statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$). U odnosu na početne vrednosti nakon 5 min ishemije vrednosti statistički značajno rastu ($p = 0,001$), i nakon 15 min ishemije ($p = 0,002$). Na kraju, na poslednjem merenju vrednosti CAD su statistički značajno veće u odnosu na početno merenje ($p = 0,004$). Vrednosti nakon 15 min ishemije su, takođe, statistički značajno veće u odnosu na vrednosti nakon 5 min ishemije ($p = 0,044$) (Tabela 9, Grafikon 9).

Tabela 9. Vrednosti CAD u periodu praćenja u ispitivanoj populaciji

Merenje	CAD	p ¹	Komparacija pojedinačnih merenja
Kontrola	7,62±3,16	<0,001	Sve grupe (a: p=0,001, b:p=0,002, c:p=0,004)
Ishemija 5min	9,19±3,80		b (p=0,044)
Ishemija 15 min	12,19±5,84		
Reperfuzija 5 min	10,36±3,85		

p¹ – ANOVA za ponovljenja merenja, vs a – vs ishemijska 5 min, b vs ishemijska 15min, C – vs – vs reperfuzija 5 min,



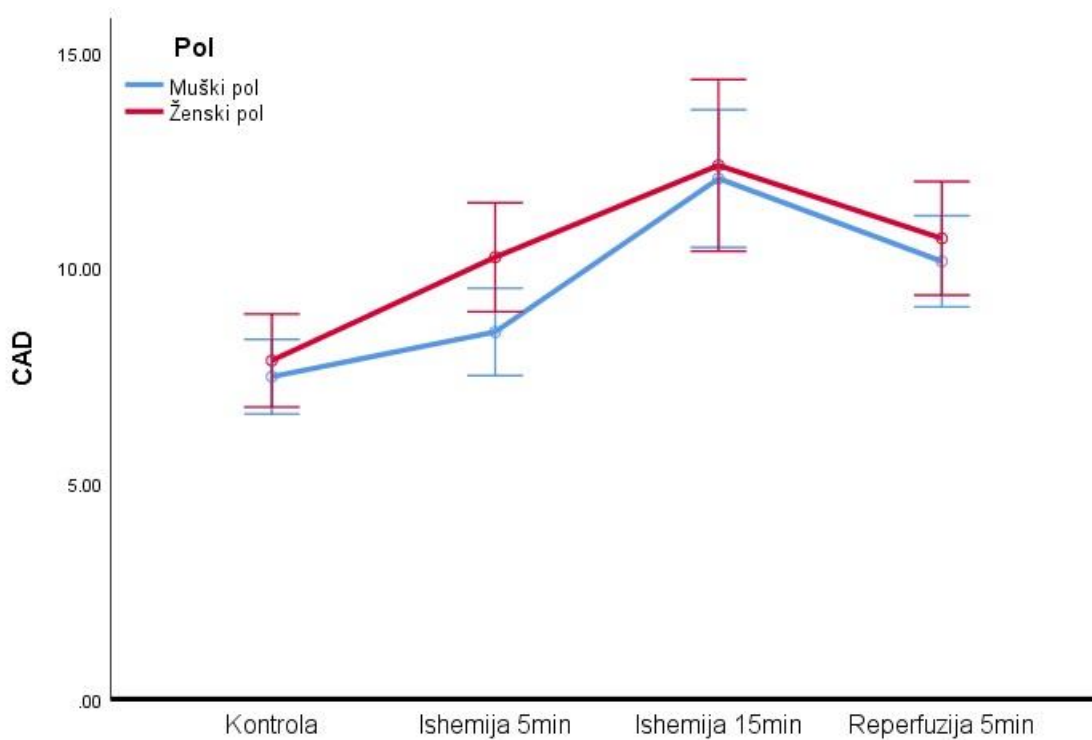
Grafikon 9. Vrednosti CAD u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja

Upoređivanje vrednosti CAD u periodu praćenja utvrđeno je da se vrednosti statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$), da ne postoji statistički značajna interakcija ($p = 0,700$) i da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima CAD u odnosu na pol ($p = 0,640$) (Tabela 10, Grafikon 10).

Tabela 10. Vrednosti CAD u periodu praćenja u odnosu na pol

Merenje	CAD		p†
	Muški pol	Ženski pol	
Kontrola	7,48±3,58	7,85±2,58	0,001 ¹
Ishemija 5 min	8,51±3,91	10,25±3,56	0,700 ²
Ishemija 15 min	12,07±6,51	12,38±4,96	0,640 ³
Reperfuzija 5 min	10,15±4,38	10,68±3,11	

p† – ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupe,



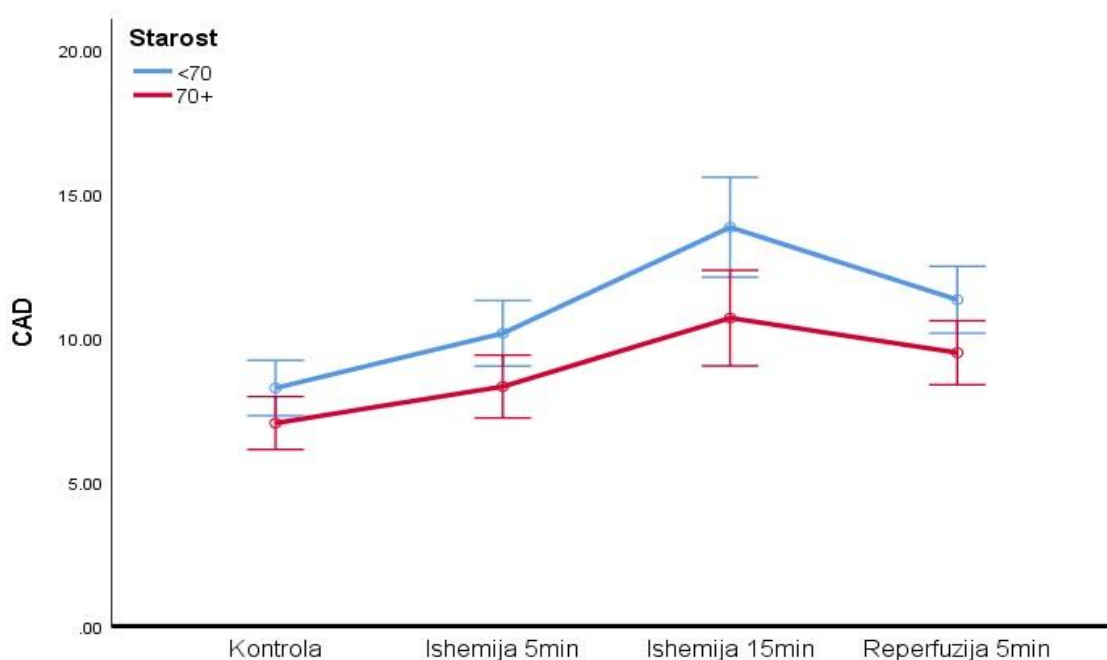
Grafikon 10. Vrednosti CAD u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja u odnosu na pol

Upoređivanje vrednosti CAD u periodu praćenja utvrđeno je da se vrednosti statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$), da ne postoji statistički značajna interakcija ($p = 0,596$) i da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima CAD u odnosu na starost ($p = 0,182$) (Tabela 11, Grafikon 11).

Tabela 11. Vrednosti CAD u periodu praćenja u odnosu na starost

Merenje	CAD		p†
	<70	70+	
Kontrola	8,26±3,94	7,04±2,27	<0,001 ¹
Ishemija 5min	10,16±4,40	8,31±3,09	0,596 ²
Ishemija 15 min	13,83±6,91	10,68±4,41	0,182 ³
Reperfuzija 5 min	11,32±4,48	9,48±3,14	

p† – ANOVA za ponovljenja merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupe,



Grafikon 11. Vrednosti BAX u ispitivanoj populaciji u periodu praćenja u odnosu na starost pacijenata

1. Povezanost Caspaze-3, BAX i CAD sa standardnim laboratorijskim parametrima

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između ispitivanih parametara Caspaze-3, BAX i CAD u periodu praćenja (Tabela 12).

Tabela 12. Međusobna povezanost ispitivanih parametara Caspaze-3 , BAX i CAD (korelaciona analiza)

Pre operacije		BAX	CAD
Caspaza-3	r	-0,054	0,071
	p	0,790	0,747
	N	27	23
BAX	r		0,006
	p		0,979
	N		23
Ishemija 5 min			
Caspaza-3	r	0,091	0,269
	p	0,666	0,225
	N	25	22
BAX	r		0,332
	p		0,122
	N		23
Ishemija 10 min			
Caspaza-3	r	0,243	/
	p	0,223	
	N	27	

Ishemija 15 min			
Caspaza-3	R	0,183	0,0600
	p	0,362	0,786
	N	27	23
BAX	r		0,001
	p		0,998
	N		23
Reperfuzija 1 min			
Caspaza-3	R	0,184	/
	p	0,379	
	N	25	
Reperfuzija 3 min			
Caspaza-3	R	0,232	
	p	0,264	
	N	25	
Reperfuzija 5 min			
Caspaza-3	R	0,278	-0,030
	p	0,179	0,895
	N	25	22
BAX	R		-0,002
	p		0,991
	N		23

r- koeficijent korelacije, N – veličina uzorka

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost vrednosti ispitivanih paramatera: Caspaze-3, BAX i CAD na početku perioda praćenja sa starošću ($p > 0,05$) (Tabela 13).

Tabela 13. Povezanost starosti sa vrednostima Caspaze-3, BAX i CAD (korelaciona analiza)

Pre operacije		Starost
Caspaza-3	R	-0,039
	P	0,847
	N	27
BAX	R	0,018
	P	0,925
	N	30
CAD	R	-0,140
	P	0,523
	N	23

r- koeficijent korelacije, N – veličina uzorka

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost ispitivanih laboratorijskih parametara Al.fosfataze, AST, ALT, GGT, T-Bil, D-Bil, LDH, Albumini, Glu, sta, dta, uree i kreatinina sa vrednostima caspase-3, BAX I CAD na prvom merenju ($p > 0,05$) (Tabela 14).

Tabela 14. Povezanost standardnih laboratorijskih parametara pre operacije sa vrednostima Caspaze-3, BAX i CAD pre operacije (korelaciona analiza)

Pre operacije		Caspaza-3	BAX	CAD
Alfosfataza	r	0,020	-0,127	0,017
	p	0,920	0,504	0,938
	N	27	30	23
AST	r	-0,058	-0,146	-0,135
	p	0,774	0,443	0,541

	N	27	30	23
ALT	r	0,034	-0,121	-0,085
	p	0,868	0,523	0,701
	N	27	30	23
GGT	r	-0,001	0,014	-0,086
	p	0,996	0,940	0,697
	N	27	30	23
T-Bil	r	0,101	0,099	-0,091
	p	0,616	0,603	0,678
	N	27	30	23
D-Bil	r	-0,211	0,154	0,307
	p	0,291	0,417	0,154
	N	27	30	23
LDH	r	-0,183	0,124	0,052
	p	0,362	0,516	0,814
	N	27	30	23
Albumini	r	0,021	0,337	0,297
	p	0,915	0,068	0,169
	N	27	30	23
Glu	r	-0,242	-0,216	0,049
	p	0,224	0,252	0,824
	N	27	30	23
Sta	r	0,024	0,241	0,231
	p	0,906	0,199	0,288

	N	27	30	23
Dta	r	0,023	-0,052	0,189
	p	0,910	0,787	0,387
	N	27	30	23
Urea	r	-0,171	-0,167	-0,027
	p	0,395	0,377	0,902
	N	27	30	23
Kreatinin	r	0,058	-0,124	0,032
	p	0,772	0,514	0,886
	N	27	30	23

r- koeficijent korelacije, N – veličina uzorka

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost ispitivanih laboratorijskih parametara Alfofataze, AST, ALT, GGT, T-Bil, D-Bil, LDH, Albumini, Glu, sta, dta, uree i kreatinina sa vrednostima Caspaze-3, BAX i CAD na prvom merenju ($p > 0,05$) (Tabela 15).

Tabela 15. Povezanost standardnih laboratorijskih parametara posle operacije sa vredostima caspaze-3, BAX i CAD posle operacije (korelaciona analiza)

Posle operacije		Caspaza-3	BAX	CAD
Alfosfataza	r	-0,052	-0,061	0,074
	p	0,805	0,758	0,736
	N	25	28	23
AST2	r	0,137	-0,364	0,038
	p	0,514	0,057	0,863
	N	25	28	23

ALT2	r	0,082	-0,333	0,030
	p	0,698	0,084	0,893
	N	25	28	23
GGT2	r	-0,187	-0,204	-0,351
	p	0,371	0,297	0,101
	N	25	28	23
T2Bil	r	-0,228	-0,133	0,126
	p	0,272	0,500	0,565
	N	25	28	23
Dbil	r	-0,218	0,057	0,049
	p	0,295	0,774	0,823
	N	25	28	23
LDH	r	0,227	-0,050	0,012
	p	0,275	0,800	0,957
	N	25	28	23
Albumini	r	0,280	0,172	0,220
	p	0,174	0,380	0,314
	N	25	28	23
Glu	r	-0,247	-0,232	-0,007
	p	0,234	0,236	0,973
	N	25	28	23
Sta	r	0,181	0,335	0,059
	p	0,387	0,082	0,788
	N	25	28	23

Dta	r	-0,157	0,040	-0,381
	p	0,453	0,841	0,072
	N	25	28	23
Urea	r	-0,288	-0,143	-0,048
	p	0,163	0,467	0,826
	N	27	30	23
Kreatinin	r	-0,178	0,081	0,029
	p	0,394	0,683	0,897
	N	27	30	23

r- koeficijent korelacije, N – veličina uzorka

9. DISKUSIJA

Napredak u tehnikama hirurgije jetre i sveobuhvatnom pristupu pre, tokom i posle operacije jetre doveli su do značajnog proširenja opsega resekcione hirurgije jetre. Ovi napreci nisu samo promenili način na koji se hirurški zahvati na jetri izvode, već su i omogućili proširenje indikacija za ovu vrstu operacija.

9.1. Aspekti doprinosa napretku hirurgije jetre:

1. **Napredne hirurške tehnike:** Hirurški instrumenti i tehnike su se znatno usavršili, omogućavajući preciznije i manje invazivne zahvate. Laparoskopna hirurgija (minimalno invazivna hirurgija) je postala široko prihvaćena za mnoge hirurške procedure na jetri, smanjujući traumu i vreme oporavka.
2. **Multidisciplinarni pristup:** Danas se primenjuje multidisciplinarni pristup u lečenju bolesnika sa bolestima jetre. Hirurzi, gastroenterolozi, radiolozi i onkolozi rade timski kako bi kreirali individualizovane planove lečenja koji uzimaju u obzir specifične potrebe svakog pacijenta.
3. **Transplantacija jetre:** Transplantacija jetre se razvila kao efikasan tretman za teške bolesti jetre, uključujući cirozu i maligne tumore jetre. Napredak u transplantaciji i imunoterapiji je poboljšao ishode za pacijente sa terminalnim stadijumima bolesti jetre.
4. **Razvoj anesteziologije i postoperativne nege:** Postoperativna nega je postala sveobuhvatnija, sa boljom kontrolom bola i praćenjem pacijenata. To je doprinelo smanjenju komplikacija i poboljšanju ishoda nakon hirurških zahvata na jetri.
5. **Napredak u oblasti dijagnostike:** Bolje razumevanje bolesti jetre i razvoj preciznijih dijagnostičkih procedura, kao što su slikovne metode i laboratorijski testovi, omogućavaju ranije otkrivanje i lečenje bolesti jetre.

S obzirom na napredak, hirurške mogućnosti za tretiranje bolesti jetre su raznovrsne, uključujući primarne i metastatske tumore, ciste, granulome, hemangiome i traume jetre, sa sve boljim

ishodima. Pacijenti koji se podvrgavaju hirurškim procedurama na jetri danas često imaju bolje šanse za uspešno lečenje i brži oporavak.

Kontinuirani napredak u oblasti hirurgije jetre obećava još bolje rezultate i perspektivu za pacijente sa oboljenjima jetre u budućnosti. S obzirom na podatke iz medicinske literature koji ističu ključnu ulogu ishemije i reperfuzije (I/R) u ishodu lečenja pacijenata, sa potencijalno ozbiljnim posledicama u vidu intraoperativnog krvarenja, produžene hospitalizacije, povećane stope komplikacija i smrtnosti, istraživanje je usmereno na dublje razumevanje molekulskih mehanizama apoptoze koji se aktiviraju tokom ishemije i reperfuzije u humanom jetrenom tkivu.

Ovakva istraživanja pomažu u razumevanju složenih molekulskih procesa koji se dešavaju tokom hirurških intervencija u tkivu jetre. Fokus je na identifikaciji specifičnih molekulskih signalnih puteva i ključnih regulatora apoptoze, što omogućava da se razviju strategije za zaštitu jetre tokom hirurških zahvata. Razumevanje ovih mehanizama je od suštinskog značaja za smanjenje komplikacija, optimizaciju postoperativnog ishoda i poboljšanje kvaliteta života pacijenata.

Osim toga, istraživanje takođe razmatra kako ovi molekulski mehanizmi mogu doprineti ozbiljnim posledicama ishemije i reperfuzije jetre. Ovo pruža osnovu za razvoj novih terapijskih pristupa i intervencija koje bi mogle da smanje rizik od ozbiljnih komplikacija povezanih sa I/R oštećenjem jetre.

Kombinacija razumevanja molekularnih mehanizama apoptoze tokom IRI i razvoja ciljanih terapija obećava bolje rezultate i veću sigurnost za pacijente koji zahtevaju hirurške procedure na jetri. Ovo istraživanje ima potencijal da unapredi hiruršku praksu i ishode za bolesnike sa oboljenjima jetre. Istraživanje se fokusira na probleme koji prate zatvaranje portalne trijade (portne cirkulacije) i oštećenje jetrenog tkiva na molekulskom nivou kod pacijenata koji zahtevaju različite resekcione procedure na jetri, uključujući ishemiju tokom resekcije i kasniju reperfuziju jetrenog tkiva. Razumevanje procesa apoptoze ima ključnu ulogu u kontekstu razvoja strategija za zaštitu jetre tokom hirurških intervencija. Apoptoza, ili programirana ćelijska smrt, igra vitalnu ulogu u očuvanju funkcionalnog kapaciteta jetre tokom I/R i nakon operativnih zahvata na ovom organu. Sam proces omogućava bolje razumevanje kako ćelije jetre reaguju na

ishemiju i ponovno uspostavljanje protoka krvi, pružajući dragocene uvide u mehanizme oštećenja i oporavka tkiva. Kroz detaljno proučavanje apoptoze, imali smo priliku da identifikujemo najvažnije molekulske puteve i faktore koji igraju ulogu u patogenezi I/R oštećenja jetre.

S tim saznanjima, mogu se razviti ciljane terapijske strategije kako bi se zaštitila jetra tokom operacija, smanjile komplikacije i poboljšao ishod za pacijente. Ovo uključuje razvoj farmakoloških agenasa ili drugih tretmana koji mogu modulirati apoptozu ili sprečiti njeno prekomerno aktiviranje tokom ishemije i reperfuzije.

Naša istraživačka inicijativa imala je za cilj detaljno proučavanje jetrenog tkiva tokom hirurških procedura resekcije jetre, fokusirajući se na promene koje se dešavaju u toku ishemije (prekida snabdevanja krvlju) tokom samog hirurškog zahvata, kao i na posledice koje se javljaju nakon prekida ishemije tokom reperfuzije (ponovnog uspostavljanja protoka krvi) u jetri. Ishemija je bitan deo hirurške procedure tokom resekcija, koja se koristi kako bi se smanjio gubitak krvi tokom zahvata. Međutim, tokom ovog perioda jetra je uskraćena za dotok krvi, što može dovesti do određenih promena u tkivu, uključujući hipoksiju (nedostatak kiseonika) i akumulaciju toksina usled nedostatka cirkulacije. Nakon što se ishemija okonča i krv ponovo počne da cirkuliše kroz jetru tokom faze reperfuzije, fokusiramo se na analizu efekata ovog ponovnog uspostavljanja protoka krvi. Reperfuzija može izazvati reakciju tkiva nakon perioda ishemije, jer povratak protoka krvi obogaćene kiseonikom i hranljivim materijama može doprineti nastavku uništenja ćelija odnosno jetrinog tkiva. Reperfuzija može izazvati dodatna oštećenja usled stvaranja slobodnih radikala ili zapaljenskih procesa (105).

Kroz upotrebu molekulskih, histoloških i biohemijskih analiza, istraživali smo promene u ekspresiji proteina, metaboličkim putevima, strukturi tkiva i enzimskim aktivnostima kako bismo stekli dublje razumevanje mehanizama koji se dešavaju u jetri tokom ishemije i reperfuzije. Tokom ishemije, što označava smanjenje odnosno prekid snabdevanja tkiva kiseonikom, dolazi do značajnih promena u metabolizmu. U takvim uslovima, normalni aerobni metabolizam se menja na anaerobni, što rezultira padom proizvodnje visokoenergetskih jedinjenja poput adenozin trifosfata (ATP). Smanjena proizvodnja ATP-a postaje nepovoljna za metaboličke potrebe ćelija jetre, uključujući hepatocite, endotelne ćelije sinusoida i Kupferove ćelije. (97).

Nedostatak ATP-a vodi do poremećaja funkcije membranskih pumpi za jone, što uzrokuje povećanje koncentracije natrijuma i kalcijuma unutar ćelija. Ovaj poremećaj rezultira oticanjem ćelija, a visoka koncentracija kalcijuma aktivira enzime koji razgrađuju membranske fosfolipide, prouzrokujući dalje oštećenje ćelija. Istovremeno, dolazi do zakiseljavanja tkiva tokom ishemije, što dodatno pogoršava funkcionalne poremećaje u ćelijama jetre. Oštećenjem ćelijskih membrana, enzimi poput AST i ALT, koji su obično unutar ćelija, počinju da "cure" u okolni prostor između ćelija (97)(106).

Ćelijska smrt je bitan i neizbežan deo životnog ciklusa ćelija, paralelno sa procesom rasta i diferencijacije. U ljudskom organizmu, svakodnevno se procenjuje da umre oko 5% od ukupnog broja ćelija. To znači da godišnje proizvedemo i razgradimo broj ćelija koji je otprilike jednak našoj telesnoj težini. Održavanje ravnoteže u broju ćelija ostvaruje se kroz dinamičan odnos između dva suprotstavljena procesa - ćelijske deobe i ćelijske smrti. Ovi procesi deluju u ravnoteži kako bi održali normalnu funkciju i integritet tkiva. Apoptoza, nije nužno nepovoljan proces, naprotiv, ona igra ključnu ulogu u održavanju homeostaze, uklanjanju oštećenih, nefunkcionalnih ili višak ćelija. Ovaj proces omogućava obnovu i održavanje zdravlja tkiva. Na taj način, upravljanje ćelijskom smrću igra presudnu ulogu u očuvanju zdravlja organizma (98).

Osim toga, ovaj kontinuirani proces ćelijske smrti i regeneracije je veoma bitan za obnovu različitih tkiva, omogućavajući zamenu starih ili oštećenih ćelija novim i funkcionalnim ćelijama. Ovaj ciklus smrti i obnove je vitalan za normalno funkcionisanje organizma i održavanje njegove celokupne homeostaze (99).

Razlika između dva načina ćelijske smrti - apoptoze i nekroze - postaje sve manje jasna. Apoptoza označava ćelijsku smrt i uklanjanje ćelija bez izazivanja zapaljinskog procesa. To se događa kroz fragmentaciju DNK i uredno raspoređivanje ćelija. Za aktiviranje ovog tipa ćelijske smrti potrebni su enzimi poznati kao caspase-3, koje aktiviraju enzime odgovorne za razgradnju DNK (93). S druge strane, nekroza je brži proces koji uključuje rano oštećenje membrane ćelije, oticanje ćelija i oslobađanje ćelijskih ostataka, što pokreće zapaljenski odgovor. Kod situacija kao što je ishemija, razlikovanje između apoptoze i nekroze postaje izazovno, posebno kod ćelija u umiranju (93).

Zbog toga su Leist i Jaattela dodali dva dodatna stadijuma osim nekroze i apoptoze - programiranu ćelijsku smrt sličnu apoptozi (PCD) i programiranu ćelijsku smrt sličnu nekrozi (prekinuta PCD). PCD se odnosi na svaku vrstu ćelijske smrti u kojoj se detektuje razgradnja DNK pre nego što dođe do gubitka integriteta ćelije. Ova klasifikacija se bazira uglavnom na promenama u obliku ćelije i ne pruža informacije o različitim signalnim putevima koji su uključeni u ove procese (94).

Bitno je napomenuti da postoji kontinuitet između različitih načina ćelijske smrti, gde je apoptoza na jednom kraju, a nekroza na drugom. Budući da su svi ovi putevi međusobno povezani, aktivacija jednog puta nije dovoljna za precizno razlikovanje različitih načina programirane ćelijske smrti (44,107).

Takođe, poređenje istraživanja koja se bave blokiranjem apoptoze otežava činjenica da se koriste različite metode za detekciju apoptoze. Neke od ovih metoda uključuju elektronsku mikroskopiju kako bi se otkrile promene u strukturi hromatina i mitohondrija. Fragmentacija DNK može se otkriti kroz metode enzimskih reakcija poput TUNEL (posredovano označavanih krajeva sa nukleotidnim fragmentima UTP fragmentirane DNK) ili ISEL (in situ end labeling) koje detektuju prekide u DNK koji nastaju tokom fragmentacije DNK u poslednjoj fazi apoptoze (108).

Za procenu apoptoze ili programirane ćelijske smrti određivana je aktivnosti caspaze-3, caspaza-zavisne DNaze i koncentracija BAX proteina u uzorku jetre pre operacije, tokom ishemije i u toku reperfuzije tkiva. Za procenu funkcije jetre i metaboličku funkciju određivani su standardni biohemijski parametri.

9.2. Biohemijska karakterizacija markera tokom resekcije jetre

1. Caspaza-3 je ključni enzim u procesu apoptoze, programiranog ćelijskog samouništenja. Caspaza-3 (CPP32, apopain ili IAMA) endoproteaza, član porodice cisteinil proteaza specifičnih za asparate, je mali protein koji se sastoji od dve podjedinice od 12 kDa i 17 kDa sa 3 i 5 tiolnih funkcija (Miller, 1997). Uloga caspaze-3 u apoptozi je da razlaže i aktivira kaspaze-6, -7 i -9 u cilju razgradnje apoptotičkih ćelija pre uklanjanja (Miller, 1997). Nakon ovog procesa, protein

caspaze-3 se razgrađuje caspazom-8 i 10 (Miller, 1997). Sekvencijalno razlaganje i aktivacija ovih proteina je presudna za fazu izvršenja programirane ćelijske smrti (Elmore, 2007). Ekspresija caspaze-3 postaje deregulisana u kancerogenezi, stoga može poslužiti kao dobar pokazatelj progresije bolesti (99,109).

Ovaj enzim igra vitalnu ulogu u regulisanju signala za ćelijsku smrt. Aktivira se u odgovoru na različite signale unutar ćelije, kao što su oštećenja DNK, stres ili prisustvo određenih molekula. Kada dođe do aktivacije caspaze-3, ona deluje kao ključni katalizator u razgradnji proteina i drugih ćelijskih komponenti. Ovaj proces se odvija putem različitih signalnih putanja koje na kraju rezultiraju smrću ćelije (110).

Caspaza-3 je deo porodice caspaza koje su proteaze, odnosno enzimi koji razgrađuju druge proteine. Njihova uloga je striktno regulisana kako bi se osiguralo da apoptoza (programirana ćelijska smrt) bude precizno kontrolisana, što je presudno za različite biološke procese kao što su razvoj organizma, imunološki odgovori i održavanje homeostaze. Istraživanje i razumevanje caspaze-3 je od suštinskog značaja za medicinske nauke jer nepravilnosti u apoptozi mogu biti povezane s različitim bolestima, uključujući neurodegenerativne bolesti, autoimune poremećaje i kancer (111,112).

2. *BAX* je protein koji igra važnu ulogu u ćelijskoj smrti (apoptoza). Pripada porodici *BCL-2*, koja reguliše apoptozu. Kao takav, *BAX* protein reguliše homeostazu između ćelijske smrti i preživljavanja. Ovaj protein deluje na mitohondrije, gde pokreće apoptotični proces. Kada se aktivira, *BAX* menja propustljivost mitohondrijske membrane, što dovodi do oslobađanja citohrom-c i drugih faktora koji pokreću apoptozu. Važno je napomenuti da *BAX* deluje na način koji se međusobno povezuje sa drugim članovima porodice *BCL-2*, kao što su anti-apoptotički članovi, poput *BCL-2* proteina, koji sprečavaju apoptozu. Regulacija i balans između *BAX* i drugih članova porodice *BCL-2* presudni su za održavanje normalnih ćelijskih funkcija i sprečavanje nekontrolisanog umiranja ćelija ili neželjenih procesa apoptoze. *BAX* protein je predmet brojnih istraživanja, posebno u kontekstu razumevanja

mehanizama ćelijske smrti i razvoja terapija koje ciljaju apoptozu, kao i drugih oblasti biomedicinskog istraživanja (113).

3. DNAza aktivirana kaspazom (CAD), endonukleaza, takođe poznata kao DNK faktor fragmentacije (DFF) podjedinica beta ili nukleaza aktivirana kaspazom (CPAN), je protein kodiran genom mapiranim na hromozomu 1 (Cao, Pei, Lan, et al., 2001). DFF je heterodimerni protein i sastoji se od dve podjedinice 40-kD (DFFB) i 45-kD (DFFA) (Cao et al., 2001). Podjedinica DFFA se ponaša kao a supstrat za kaspazu-3, koji se razlaže i aktivira DFFA dovodeći do DNK fragmentacija tokom apoptoze (Tang & Kidd, 1998). S druge strane, podjedinica DFFB pokreće i fragmentaciju DNK i kondenzaciju hromatina tokom apoptoze (Tang & Kidd, 1998). U neaktivnom stanju CAD ostaju vezani sa svojim inhibitorom zvanim ICAD i njegovom disocijacijskom formom ICAD omogućavaju mu da se formira oligomerizuju, aktivnu DNazu (Cao et al., 2001). Nekoliko studija koje impliciraju funkciju kaspaze u regulaciji apoptoze i njihov odnos sa kliničko-patološkim karakteristikama raka (114)(115). Njihova osnovna funkcija je da razlažu DNK na manje fragmente. Ova aktivnost je od suštinskog značaja za različite biološke procese, uključujući održavanje integriteta genetskog materijala, kontrolu kvaliteta DNK, ali i uklanjanje oštećene DNK iz ćelija. Kisele DNaze su posebno važne tokom procesa kao što je apoptoza (116). Tokom apoptoze, DNaze igraju ključnu ulogu u fragmentaciji i razgradnji ćelijske DNK, što je jedan od važnih koraka u samouništenju ćelije (117). Osim toga, ovi enzimi su uključeni i u odbranu organizma od patogena. Kada se ćelija suoči s virusima ili drugim stranim genetičkim materijalom, kisele DNaze mogu razgraditi tu stranu DNK kako bi se sprečilo dalje širenje infekcije (118). U biotehnološkim i medicinskim istraživanjima, kisele DNaze se koriste za različite svrhe, uključujući DNK analize, čišćenje genetskog materijala i manipulaciju DNK.

U okviru naučnog istraživanja za vreme ishemije odnosno ispitivanja druge grupe (II Grupe) merene su vrednosti *Caspaze-3*, *BAX* proteina i *CAD* kada su dobijeni sledeći rezultati:

Tokom perioda praćenja, analizirane vrednosti *Caspaze-3* pokazuju značajne statističke promene ($p < 0,001$). Uočena je postepena i konstantna blaga tendencija rasta vrednosti *caspaze-3* tokom posmatranog perioda. Ove vrednosti dostižu statistički značajnu promenu kada se uporede sa početnim merenjem. Ovaj trend ukazuje na postepeno povećanje aktivnosti *caspaze* tokom posmatranog vremenskog intervala. Očigledno je da se tokom tog perioda beleži statistički značajan porast nivoa aktivnosti ovog enzima. To ukazuje na promene u procesima programirane ćelijske smrti (apoptoze) ili drugih mehanizama koji uključuju aktivnost *caspaze-3*. Rezultati istraživanja sugerišu da se aktivnost *caspaze-3* kontinuirano menja tokom posmatranog perioda ishemije, a značajna promena vrednosti nakon inicijalnog merenja nagoveštava da se dešavaju specifične promene u ćelijskim mehanizmima tokom datog vremenskog intervala. Ovi nalazi mogu biti od ključnog značaja za razumevanje dinamike apoptoze i njenog uticaja na biološke procese koji se prate.

U vremenskom okviru ispitivanja, primećene su statistički značajne promene u vrednostima *BAX* proteina ($p < 0,001$). Sve grupe pokazuju statistički značajnu razliku u odnosu na početne vrednosti, osim poslednjeg merenja tokom faze reperfuzije ($p < 0,001$). Tokom perioda ishemije, vrednosti *BAX* proteina imaju tendenciju porasta i značajno se razlikuju. Posebno, vrednosti dostižu najviši nivo nakon 15 minuta ishemije i značajno se razlikuju u odnosu na vrednosti tokom celog ishemijskog perioda. Ovi rezultati ukazuju na značajne fluktuacije u vrednostima *BAX* proteina tokom ishemijskog perioda, kao i tokom faze reperfuzije. Naročito, izdvojeno je značajno povećanje vrednosti nakon 15 minuta ishemije. To sugeriše dublje biološke procese koji se dešavaju u ovom vremenskom intervalu, dodatno naglašavajući bitnu ulogu ovog proteina u mehanizmima ishemije i reperfuzije.

Tokom praćenog vremenskog perioda, vrednosti *CAD* (*kaspaza-zavisna DNaza*) pokazuju statistički značajne promene ($p < 0,001$). U odnosu na početne vrednosti, vrednosti *CAD* značajno rastu nakon 5 minuta ishemije ($p = 0,001$) i nakon 15 minuta ishemije ($p = 0,002$). U poslednjem merenju, vrednosti *CAD* pokazuju značajno veće vrednosti u poređenju s početnim merenjem ($p = 0,004$). Ovi rezultati sugeriraju povećanje aktivnosti *CAD* tokom ishemijskog perioda, s postepenim porastom u vrednostima tokom vremena, što ukazuje na

odgovor ćelija jetre na stresne uslove izazvane ishemijom. Ovakve promene mogu značajno uticati na naše razumevanje procesa programirane ćelijske smrti i oštećenje jetre.

Za većinu operacija na jetri, naročito u tretmanu obimnih resekcija jetre, bitno je primeniti ograničeni period ishemije kroz vaskularnu izolaciju jetre. Iako je brza obnova protoka krvi u jetrenom tkivu presudna za očuvanje njenog funkcionalnog kapaciteta i prevenciju postoperativne hepatične insuficijencije, proces reperfuzije, koji podrazumeva ponovno uspostavljanje protoka krvi u jetru, može dodatno oštetiti tkivo, pogoršavajući već postojeću ishemijsku povredu. Dakle, dužina trajanja ishemije i intenzitet oštećenja tokom reperfuzije kombinuju se da bi ograničili bezbednu primenu vaskularne izolacije jetre tokom hirurških zahvata na jetri (105)(73).

Stepen oštećenja hepatocita usled ishemije i reperfuzije zavisi od više faktora, uključujući prirodu primarne povrede tokom ishemije, sekundarno oštećenje tokom reperfuzije, strukturalno-funkcionalno stanje jetre i opšte stanje pacijenta (102). Ishodi ovih procesa variraju, i kreću se od privremenog i reverzibilnog gubitka funkcije jetre do ozbiljne hepatične insuficijencije i nekroze hepatocita. Sa druge strane, postoje i gledišta koja tvrde da period reperfuzije nema samostalnu patološku važnost, već predstavlja produžetak inicijalnog ishemijskog oštećenja, odnosno da ne uzrokuje štetu na ćelijama nezavisno od ishemije (101).

Tokom hirurških zahvata na jetri, produžena ishemija i naknadna reperfuzija mogu prouzrokovati značajna oštećenja u drugim udaljenim organima, a ne samo u samoj jetri. To može dovesti do sistemskog inflamatornog odgovora organizma (poznatog kao SIRS) i sindroma multiple organske disfunkcije (MODS). Ovi široko rasprostranjeni efekti ishemije i reperfuzije u jetri često predstavljaju kritične i nažalost, ponekad i smrtonosne situacije (103). Ovaj sistemski odgovor organizma na oštećenja jetre može biti ozbiljan, utičući na rad drugih organa, povećavajući rizik od komplikacija. MODS se javlja kada se poremećaji u radu jednog organa prenose na druge organe, što može dovesti do otkazivanja više sistema. Ovakve reakcije, iako se primarno fokusiraju na jetru, često imaju duboko značenje za celokupno zdravlje pacijenta. Rano prepoznavanje ovih sistemskih efekata IRI može pomoći u preventivi i boljem upravljanju ovim ozbiljnim stanjima u postoperativnom periodu (103).

Tokom procesa transplantacije, I/R oštećenje jetre smatra se ključnim uzrokom rane disfunkcije koja se javlja u oko 10% slučajeva, prouzrokujući povećanu pojavu epizoda akutnog i hroničnog odbacivanja presađenog organa. Ovo oštećenje može biti povezano sa više faktora, a ne samo sa dužinom hladne ishemije, već i sa karakteristikama donora, poput prisustva masnoće u jetri, ishemije izazvane niskim krvnim pritiskom, funkcionalnog oštećenja uzrokovanog lekovima ili drugih potencijalnih, neotkrivenih problema vezanih za donorsku jetru. Svaki od ovih faktora može značajno uticati na kvalitet jetre koja se presađuje, povećavajući rizik od oštećenja i smanjujući funkcionalnost presađene jetre. Osetljivost jetre na I/R oštećenje može značajno varirati u zavisnosti od ovih faktora vezanih za donora i hirurške procedure. Identifikacija tih faktora i razumevanje njihovog uticaja na presađivanje jetre može pomoći u unapređenju procesa transplantacije i smanjenju rizika od neželjenih komplikacija posle operacije (69,100,104).

U našem istraživanju vrednosti koje smo dobili u reperfuziji odnosno puštanja kleme sa dovodnih krvnih sudova jetre pokazuju da su vrednosti caspaze-3 nakon ishemije od 15 min statistički značajno niže u odnosu na poslednje merenje ($p=0,041$), što ukazuje da vrednosti caspaze-3 konstanto rastu u ishemiji i reperfuziji.

Tokom perioda ishemije, vrednosti BAX proteina su značajno porasle, pokazujući statistički značajne razlike. Najviše vrednosti BAX-a su zabeležene nakon 15 minuta ishemije, i bile su statistički značajno veće od svih vrednosti tokom reperfuzije ($p<0,001$ za sve). Međutim, nakon tog maksimuma tokom reperfuzije, vrednosti BAX-a počinju da opadaju. Na kraju perioda reperfuzije, vrednosti BAX proteina su značajno manje u odnosu na vrednosti zabeležene nakon 1. i 3. minuta reperfuzije ($p<0,001$). Ove vrednosti se izjednačavaju sa početnim merenjem tokom petog minuta reperfuzije. Ova dinamika promena u vrednostima BAX-a naglašava kompleksnost proteina u odnosu na I/R proces, nagoveštavajući značajne promene koje se odigravaju tokom ovog vremenskog perioda

Naša analiza je pokazala značajno povećanje vrednosti DNaze aktivirane caspazom nakon perioda od 15 minuta ishemije, što je statistički značajno u odnosu na vrednosti koje su zabeležene nakon 5 minuta ishemije ($p=0,044$). Ovo izraženo povećanje vrednosti CAD ukazuje na vreme nakon kog dolazi do dramatične reakcije ovog enzima. Povećanje aktivnosti CAD nakon dužeg ishemijskog perioda sugerise odgovor tkiva na produženu ishemiju. Nakon

ishemije naši rezultati ukazuju na opadanje vrednosti CAD u petom minutu reperfuzije u odnosu na pik ishemije a ta dinamika može biti od ključnog značaja u kontekstu istraživanja ishemijske povrede jetre.

Tokom analize i upoređivanja vrednosti caspaze-3 tokom perioda praćenja, primećeno je statistički značajno menjanje ovih vrednosti ($p < 0,001$). Međutim, nije primećena statistički značajna interakcija između promena vrednosti kaspaze i drugih varijabli ($p = 0,158$). Takođe, nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima caspaze-3 kada su u pitanju polne razlike. Ovi rezultati ukazuju na to da su vrednosti caspaze-3 značajno promenjene tokom perioda posmatranja. Međutim, nije pronađena povezanost ili interakcija ovih promena sa drugim faktorima ili varijablama koji su analizirani.

Takođe, nedostatak statistički značajne razlike u vrednostima caspaze-3 u odnosu na pol sugeriše da pol ne igra ključnu ulogu u promenama aktivnosti ovog enzima tokom posmatranog vremenskog perioda u našem istraživanju.

Na osnovu analize vrednosti caspaze-3 tokom perioda praćenja, uočene su značajne promene u vrednostima ($p < 0,001$). Međutim, nije pronađena značajna interakcija između ovih promena i starosne dobi pacijenata ($p = 0,653$). Takođe, nije bilo značajnih razlika u vrednostima caspaze-3 u odnosu na starost pacijenata.

Ovi rezultati ukazuju da postoji značajna promena vrednosti caspaze-3 tokom perioda praćenja, ali da starost pacijenata ne igra važnu ulogu u tim promenama. Drugi faktori, nezavisno od starosti, verovatno imaju veći uticaj na fluktuacije vrednosti caspaze-3.

Caspaza-3 je enzim koji ima bitnu ulogu u apoptozi, odnosno programiranom odumiranju ćelija u jetri (Yang et al., 2014) (119). Smatra se egzekutornom caspazom i uključena je u krajnje faze apoptoze (Yang et al., 2014). Aktivnost caspaze-3 se koristi kao indikator apoptoze tokom resekcija jetre kako u ljudskim tako i u studijama na životinjama (McGill et al., 2012; Kim et al., 1997) (120)(121). U istraživanju o acetaminofenom izazvanoj hepatotoksičnosti, aktivnost caspaze-3 je detektovana u plazmi nakon apoptoze izazvane galaktozaminom u jetri pacova, iako je samo mali procenat hepatocita bio apoptotičan (McGill et al., 2012). Ovo sugeriše da se aktivnost caspaze-3 može detektovati čak i kada

samo deo ćelija prolazi kroz apoptozu. Drugo istraživanje je otkrilo da se aktivnost slična caspazi-3 povećala paralelno sa apoptozom usled različitih podsticaja, i da inhibicija aktivnosti proteaze slične caspazi-3 takođe sprečava apoptozu (Kim et al., 1997)(121). Ovo dodatno podržava ulogu caspaze-3 kao indikatora apoptoze tokom resekcija jetre. Aktivacija caspaze-3 je primećena kao odgovor na stres endoplazmatičnog retikuluma, koji je poznat kao okidač za apoptozu (Katayama et al., 2004)(122).

Ukupno gledano, aktivnost enzima caspaze-3 služi kao pouzdan indikator apoptoze tokom resekcija jetre. Njena aktivnost može se detektovati čak i kada samo mali procenat ćelija prolazi kroz apoptozu, a inhibicija aktivnosti caspaze-3 sprečava apoptozu. Caspaza-3 je bitan posrednik apoptotske smrti ćelija u jetri i aktivira se kao odgovor na različite podsticaje, uključujući stres endoplazmatičnog retikuluma. Stoga, praćenje aktivnosti caspaze-3 može pružiti uvide u obim i mehanizam apoptoze tokom resekcija jetre. Vrednosti caspaze-3 konstantno rastu nakon prekida protoka krvi ka jetri. Ovo je podržalo nekoliko studija. Yadav et al. (1999) su otkrili da je aktivnost caspaze, merena putem (adenozin difosfat riboze) polimeraze (PARP) proteolize i specifičnim fluorometrijskim testom za caspazu-3, bila inhibirana ishemičnom prekondicioniranjem. Ovo sugeriše da se aktivnost caspaze-3 povećava nakon prekida protoka krvi ka jetri (123).

Merlen et al. (2019) takođe podržavaju ovu tvrdnju navodeći da je caspaza-3 najvažnija caspaza u terminalnom apoptoznom putu, i da je njena povećana ekspresija kod transgenih miševa povezana sa povećanom veličinom infarkta i povećanim rizikom od smrti nakon miokardijalne ishemije. Ovo ukazuje da caspaza-3 ima značajnu ulogu u apoptozi nakon ishemijskih događaja (124).

Pored toga, Cursio et al. (2000) su primetili da je aktivnost caspaze-3 bila povećana 3-6 sati nakon reperfuzije u kontrolnoj grupi, ali značajno smanjena nakon tretmana sa Z-Asp-cmk. Ovo ukazuje da je aktivnost caspaze-3 povećana tokom faze reperfuzije nakon ishemije(107). Sumirajući, vrednosti caspaze-3 konstantno rastu nakon prekida protoka krvi ka jetri. Ishemijski događaji i oštećenje reperfuzijom dovode do povećanja aktivnosti caspaze-3, koja je ključni indikator apoptoze. Ovi nalazi ističu značaj caspaze-3 kao markera za procenu oštećenja jetre i napredovanja apoptoze tokom resekcija jetre.

Naša studija je potvrdila nalaze prethodnih istraživanja koji su pokazali postojanje konstantnog porasta vrednosti caspaze-3 tokom ishemijskog perioda za vreme operacije jetre, kao i tokom faze reperfuzije, barem u vremenskom okviru koji je bio predmet našeg praćenja.

Ovaj usklađen nalaz sa prethodnim istraživanjima pruža dodatnu potvrdu već utvrđenih podataka iz literature. Naše nalaze možemo tumačiti kao deo šire slike mehanizama apoptoze i odgovora na ishemijsko-reperfuziono oštećenje jetre. Ovo naglašava važnost kaskade procesa koji uključuju caspaze-3, koji igraju bitnu ulogu u regulisanju programirane ćelijske smrti, pružajući podsticaj daljim istraživanjima u razumevanju i potencijalnim tretmanima za očuvanje zdravlja jetre u kontekstu ovih patoloških stanja.

Izvršena je analiza vrednosti BAX proteina tokom ispitivanog perioda. Ustanovljeno je da su te vrednosti statistički značajno fluktuirale ($p < 0,001$) u datom periodu. Kada je ispitivano i njihovo povezivanje sa polom ispitanika, nije uočena statistički značajna interakcija ($p = 0,090$) između vrednosti BAX proteina i pola. Nadalje, analiza nije ukazala na statistički značajne razlike u vrednostima BAX proteina s obzirom na pol ispitanika, implicirajući na slične rezultate nezavisno od pola pacijenata.

Tokom praćenja promene vrednosti BAX proteina, utvrđeno je da se te vrednosti statistički značajno menjaju tokom ispitivanog vremenskog perioda ($p < 0,001$). U istraživanju ove vrste, nije pronađena statistički značajna interakcija ($p = 0,788$) između vrednosti BAX proteina i starosne dobi ispitanika. Takođe, rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajne razlike u vrednostima BAX proteina u odnosu na starosnu dob ispitanika. Ovo ukazuje da promene u vrednostima BAX proteina nisu značajno povezane sa starosnom dobi ispitanika, pružajući uvid u homogenost rezultata nezavisno od starosnih grupa. Nivoi Bax proteina tokom ishemije i reperfuzije jetre mogu varirati u zavisnosti od specifičnih uslova i eksperimentalnih modela.

Kada se BAX protein aktivira tokom procesa apoptoze, to izaziva promene u propustljivosti mitohondrijske membrane, što rezultira oslobađanjem faktora poput citohroma-c, pokrećući niz događaja koji dovode do apoptoze, odnosno planskog i kontrolisanog ćelijskog umiranja. Važno je naglasiti da BAX funkcioniše u složenoj mreži sa drugim članovima porodice BCL-2. Na primer, anti-apoptotski članovi poput BCL-2 proteina imaju ulogu u sprečavanju apoptoze. Održavanje balansa između aktivnosti BAX i drugih proteina iz porodice BCL-2

bitno je za normalne ćelijske funkcije i sprečavanje nekontrolisanog procesa apoptoze koji može biti štetan za organizam. Nekoliko studija ukazuje na u promene nivoa Bax proteina tokom ishemije i reperfuzije jetre (113).

Nakazato et al. (2018) razmatraju patofiziologiju oštećenja jetre usled ishemije i reperfuzije. Pominju da tokom ovog procesa mikrovaskulatura i sinusoidi endotelijalnih ćelija mogu biti ugroženi, što dovodi do oštećenja tkiva. Ovo istraživanje ne pominje direktno nivo BAX proteina, ona pruža važne osnovne informacije o promenama u ćelijama koje se javljaju tokom ishemije i reperfuzije jetre (125).

Jiao et al. (2021) ističu ulogu preopterećenja kalcijuma tokom ishemije-reperfuzije, što može uticati na preživljavanje jetrenih ćelija. Preopterećenje kalcijuma može dovesti do promena u propustljivosti mitohondrijske membrane, što utiče na proizvodnju ATP-a i potrošnju kiseonika. Iako ova istraživanje direktno ne razmatra nivo BAX proteina, sugeriše da promene u funkciji mitohondrija tokom ishemije i reperfuzije mogu uticati na proteine povezane sa apoptozom (126).

Han et al. (2019) istražuju zaštitni efekat gastrodina na povredu srca usled ishemije i reperfuzije. Navode da su nivoi proteina mRNA izražavanja BAX i aktivirane caspaze-3 smanjeni, dok se izražavanje Bcl-2 povećalo u grupi tretiranoj gastrodinom. Ovo sugeriše da gastrodin može modulirati nivo BAX proteina tokom povrede usled ishemije i reperfuzije (127).

Junnarkar et al. (2010) istražuju efekte bucilamina na povredu jetre usled tople ishemije i reperfuzije. Pominju da je tretman bucilaminom smanjio izražavanje Bax proteina, što ukazuje na potencijalnu modulaciju nivoa Bax tokom ishemije i reperfuzije jetre (128).

Naša studija ukazuje na smanjenje nivoa BAX proteina nakon perioda ishemije. Ovo smanjenje ukazuje na moguću oporavak tkiva i može ukazivati na potencijalno manje oštećenje jetre nakon perioda ishemije, s obzirom na smanjenje koncentracije ovog enzima. Ovakav trend može biti pokazatelj smanjenog stresa ili manje ozbiljnog oštećenja ćelija jetre tokom perioda reperfuzije. Sveukupno, dostupne reference pružaju ograničene informacije o specifičnim promenama nivoa BAX proteina tokom ishemije i reperfuzije jetre. Međutim, one nude uvide u

promene u ćelijama i potencijalnu modulaciju proteina povezanih sa apoptozom tokom ovog procesa.

Na osnovu analize tokom određenog perioda, primećene su značajne promene vrednosti Caspaza-zavisne DNaze (CAD - kaspaza aspartat proteaze) ($p < 0,001$). Ove vrednosti pokazuju značajne oscilacije tokom perioda praćenja, dok se interakcija između vrednosti CAD i pola ispitanika nije pokazala značajnom ($p = 0,700$). Takođe, nisu primećene statistički značajne razlike u vrednostima CAD u odnosu na pol ispitanika ($p = 0,640$). S obzirom na ove rezultate, fluktuacije u vrednostima CAD su primećene tokom posmatranog perioda, ali nije identifikovana povezanost sa polom ispitanika. Za vrednosti CAD enzima u određenom periodu, primećeno je statistički značajno smanjenje vrednosti ($p < 0,001$). Tokom istraživanja nije primećena statistički značajna razlika u vrednostima CAD u zavisnosti od starosne dobi ispitanika ($p = 0,182$). Ovo sugeriše da su vrednosti CAD enzima promenljive tokom određenog perioda praćenja, ali ne pokazuju značajnu povezanost sa starošću ispitanika. Ove oscilacije vrednosti CAD enzima mogu biti od značaja u razumevanju promena tokom procesa programirane ćelijske smrti u jetri. Tokom ishemije i reperfuzije jetre, nivoi caspaza-zavisne DNaze (CAD), bitnih enzima uključenih u razgradnju DNK, mogu pokazati oscilacije. Iako spomenuta navodjenja ne obrađuju specifično promene u nivoima Caspasa-zavisne DNaze tokom ishemije i reperfuzije jetre, pružaju uvide u povezane aspekte oštećenja jetre i apoptoze.

Shiokawa et al. (1997) razmatra karakteristike DNaze iz apoptotičnih timocita pacova, pružajući informacije o karakteristikama DNaznih enzima uključenih u fragmentaciju DNK tokom apoptoze. Dodatno, istraživanje Takada et al. (2020) i Basnakian et al. (2002) razmatraju aktivaciju DNaza tokom ishemije i reperfuzije jetre i bubrega. Ove studije pokazuju povećanu aktivnost DNaza i fragmentaciju DNK nakon ishemije i tokom ranih sati reperfuzije (129,130,131).

Iako navedena istraživanja direktno ne obrađuju stepen promene u nivoima CAD tokom ishemije i reperfuzije jetre, pružaju vredne uvide u povezane procese poput apoptoze, fragmentacije DNK i aktivacije CDA. Caspaza-zavisne DNaze učestvuju u završnoj fazi apoptoze gde igraju suštinsku ulogu u fragmentaciji i razgradnji ćelijske DNK, što je jedan od presudnih koraka u samouništenju ćelije. Naše istraživanje pokazuje smanjenje koncentracije

CAD nakon perioda ishemije. Ovo smanjenje može implicirati smanjenje degradacije DNK molekula u jetri, što može biti povezano s oporavkom tkiva. Takođe, to može ukazivati na smanjenje oštećenja jetre nakon perioda ishemije, jer se količina CDA smanjuje. Ova pojava može biti znak smanjenog stresa ili oštećenja jetrenih ćelija tokom perioda reperfuzije.

Na osnovu rezultata našeg istraživanja, otkrivena je značajna dinamika u promenama vrednosti važnih biohemijskih parametara tokom ishemijskog perioda i reperfuzije. Vrednosti caspaze-3 neprestano su rasle tokom ishemijskog perioda, dostižući vrhunac u završnom merenju prilikom reperfuzije, što ukazuje na intenzivan proces aktiviranja apoptoze u jetri tokom ishemije i reperfuzije. Slično tome, BAX proteini pokazuju kontinuirani porast tokom ishemijskog perioda, ali završno merenje tokom reperfuzije pokazuje vrednosti koje se izjednačavaju sa početnim vrednostima. Ovaj pokazatelj ukazuje na vraćanje ćelijske homeostaze i stabilizaciju ovog proteina tokom faze reperfuzije, a znajući da BAX protein pripada porodici BCL-2, koja reguliše apoptozu, odnosno programiranu ćelijsku smrt. Caspaza-zavisne DNaze takođe pokazuju konstantan rast tokom ishemijskog perioda, dostižući maksimum u petnaestom minutu ishemije. Međutim, vrednosti tokom reperfuzije neprekidno opadaju, nagoveštavajući smanjenje aktivnosti ovog enzima tokom faze oporavka. CDA su posebno važne tokom procesa kao što je apoptoza, programirana ćelijska smrt. Tokom apoptoze, CDA igraju važnu ulogu u fragmentaciji i razgradnji ćelijske DNK, što je jedan od bitnih koraka u samouništenju ćelije.

Istraživanje je analiziralo razlike u biohemijskim parametrima funkcije jetre pre i nakon hirurške intervencije. Rezultati su ukazali na značajne promene u aktivnosti jetre pre i nakon hirurškog zahvata, naročito kada su u pitanju enzimi jetre, markeri oštećenja jetre i metabolički stres. Ovi nalazi ukazuju na bitne transformacije u funkciji jetre koje proizilaze iz same operacije i postoperativnog perioda.

10. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata merenja parametara programirane ćelijske smrti – apoptoze, a u skladu sa postavljenim ciljevima studije, uspeh smo da identifikujemo i bolje razumemo molekularne mehanizme koji se dešavaju u humanom jetrenom tkivu tokom perioda ishemije, kao i nakon reperfuzije tkiva i mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Caspaza-3, ključni enzim u procesu programiranog ćelijskog umiranja, pokazuje statistički značajno kontinuirano povećanje vrednosti tokom faze ishemije (usled resekcije jetre), koja nagoveštava da je proces apoptoze pokrenut usled same povrede tkiva.
2. U kasnijoj fazi, tokom reperfuzije i obnavljanja protoka krvi u jetri, i dalje se beleži rast nivoa caspaze-3, što ukazuje da je proces apoptoze i dalje aktivan i tokom reperfuzije.

Ovi nalazi su važni u naučnom kontekstu jer ukazuju na kontinuiranu aktivaciju apoptotskog procesa tokom hirurške resekcije jetre i faze reperfuzije. Ovakvo stalno povećanje vrednosti caspaze-3 sugeriše kontinuirano uključivanje ćelijskog mehanizma apoptoze, što ukazuje na dalje oštećenje tkiva i smrt ćelija čak i nakon ponovnog uspostavljanja protoka krvi. Razumevanje ovakvih procesa može biti suštinsko za bolje prepoznavanje reakcije hepatocita na ishemiju, što može poslužiti u razvoju terapijskih pristupa koji bi ograničili oštećenje tkiva tokom hirurških zahvata na jetri ili drugih sličnih kliničkih situacija.

3. Tokom ishemije, jetra doživljava oksidativni stres i dolazi do oksidativnih oštećenja usled povećanog stvaranja slobodnih radikala, što može dovesti do aktivacije apoptotskih mehanizama, uključujući i statistički značajno povećanje koncentracije BAX proteina.
4. Međutim, tokom reperfuzije, kada se uspostavlja dotok krvi i kiseonika u tkivo, započinju se procesi regeneracije i reparacije, što dovodi do smanjenja nivoa BAX proteina. Promene u nivou BAX proteina mogu biti rezultat višestrukih faktora, uključujući

reakciju na stres i oštećenja nastala tokom ishemije, kao i procese regeneracije i reparacije tokom reperfuzije.

Važno je naglasiti da BAX funkcioniše u složenoj mreži sa drugim članovima porodice BCL-2. Ovi proteini, kao što je BCL-2, imaju ulogu u sprečavanju apoptoze i održavanju ravnoteže između ćelijske smrti i preživljavanja. Održavanje balansa između aktivnosti BAX i drugih članova porodice BCL-2 je neophodno za normalno funkcionisanje ćelija i sprečavanje nekontrolisanog procesa apoptoze koji može biti štetan za organizam, izazivajući nekontrolisanu ćelijsku smrt i nekrozu. Na osnovu promena u nivou BAX proteina tokom ishemije i reperfuzije jetre, primećuje se kompleksna dinamika koja bi mogla uticati na procese apoptoze i regeneraciju ćelija jetre.

5. Aktivnost kaspaza-zavisne DNaze (CAD) je pokazala značajno povećanje vrednosti nakon perioda od 15 minuta ishemije, što je statistički značajno u odnosu na vrednosti koje su zabeležene nakon 5 minuta ishemije. Povećanje aktivnosti CAD nakon dužeg ishemijskog perioda sugerise odgovor tkiva na produženu ishemiju.
6. Tokom reperfuzije naši rezultati ukazuju na opadanje aktivnosti kaspaza-zavisne DNaze u petom minutu reperfuzije u odnosu na pik ishemije a ta dinamika može biti od ključnog značaja u kontekstu istraživanja ishemijske povrede jetre i srodnih bioloških odgovora.
7. Istraživanje je identifikovalo značajne razlike u biohemijskim parametrima funkcije jetre pre i posle operacije. Vrednosti AST i ALT, D-Bil, LDH su statistički značajno viši postoperativno u odnosu na stanje pre operacije, dok su vrednosti albumina statistički značajno manje posle operacije u odnosu na period pre operacije.
8. Takodje, zaključili smo da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ispitivanih biohemijskih parametara funkcije jetre i parametara apoptotske aktivnosti u odnosu na starost i pol ispitanika.
9. Na osnovu dobijenih rezultata zaključili smo da korišćenje prekondicionirajućih sredstava pre uvodjenja jetre u ishemiju može biti od izuzetnog značaja za postoperativnu funkciju jetre. Naši rezultati ukazuju na značajno povećanje markera uključenih u programiranu

ćelisku smrt, te samo smanjenje negativnih efekata ishemije na jetru ukazuje da prekondicioniranje može biti od pomoći u smanjenju otpočinjanja procesa apoptoze i odgađanja programirane ćelijske smrti, kako su pokazali i prateći markeri u ovom istraživanju.

10. Kod resekcionih procedura na jetri, reperfuzija dolazi u znatno kraćem vremenskom periodu nakon puštanja vaskularnih klema, dok se tokom transplantacije jetre često nekada čeka i po nekoliko časova pre implantacije jetre odnosno reperfuzije. Prekondicioniranje može imati značajan uticaj na smanjenje negativnih efekata ishemije na jetru, pružajući mogućnost boljeg funkcionisanja jetre nakon transplantacije.
11. Hepatično ishemijsko-reperfuziono oštećenje jetre je patološki proces koji podrazumeva oštećenje ćelija izazvano ishemijom, koje se u izvesnoj meri pogoršava nakon reperfuzije. Patofiziologija IRS je kompleksna i uključuje brojne procese. Farmakološki tretmani, prekondicioniranje i postkondicioniranje, kao i mašinska perfuzija organa kod transplantacije jetre trebaju se razmatrati kao zaštitne strategije protiv ishemijsko-reperfuzionog oštećenja (IRI) jetre. Korišćenje mašinske perfuzije ima veliki potencijal za revitalizaciju transplantiranih jetri i sprečavanje oštećenja jetre tokom ishemijsko-reperfuzionog procesa. To je interesantno i aktivno područje istraživanja koje zahteva dodatna klinička ispitivanja.

11. LITERATURA

1. Yagi S, Hirata M, Miyachi Y, Uemoto S. Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 9;21(21).
2. Guglielmi A, Tripepi M, Salmaso L, Fedeli U, Ruzzenente A, Saia M. Trends in hospital volume and operative mortality in hepato-biliary surgery in Veneto region, Italy. *Updates Surg.* 2023 Oct;75(7):1949–59.
3. Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg.* 2023 Jan 30;47(1):11–34.
4. Foster JH. History of liver surgery. *Arch Surg.* 1991 Mar;126(3):381–7.
5. Kokudo N, Takemura N, Ito K, Mihara F. The history of liver surgery: Achievements over the past 50 years. Vol. 4, *Annals of Gastroenterological Surgery.* Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 109–17.
6. Miroslav M. Jeremić i sardnici. *Abdominalna hirurgija 1-2.* Vols. 1–2. Naša knjiga; 2009.
7. GOLDSMITH NA, WOODBURNE RT. The surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet.* 1957 Sep;105(3):310–8.
8. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Perioperative Outcomes of Major Hepatic Resections Under Low Central Venous Pressure Anesthesia: Blood Loss, Blood Transfusion, and the Risk of Postoperative Renal Dysfunction. *J Am Coll Surg.* 1998 Dec;187(6):620–5.
9. LIN TY. A Simplified Technique for Hepatic Resection. *Ann Surg.* 1974 Sep;180(3):285–90.
10. Miroslav Jeremić. *SPESIJALNA HIRURGIJA I - Dijagnostika i terapija -*. Miroslav Jeremić, editor. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 2001.
11. Jarnagin WR. MF. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, Sixth Edition.* Jarnagin WR, MF, editor.
12. STARZL TE, MARCHIORO TL, VONKAULLA KN, HERMANN G, BRITTAIN RS, WADDELL WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1963 Dec;117:659–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14100514>
13. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2006;42(2):98–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16528125>
14. Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H, Yorifuji H, Ishikawa H, et al. Close relation between the inferior vena cava ligament and the caudate lobe in the human liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* [Internet]. 2007 May 29;14(3):297–301. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00534-006-1148-7>
15. Sutherland F, Harris J. Claude Couinaud. *Arch Surg* [Internet]. 2002 Nov 1;137(11). Available from:

<http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.137.11.1305>

16. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* [Internet]. 1982 Jan;6(1):3–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01656368>
17. Pang YY, Strasberg SM. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB* [Internet]. 2002 Jun;4(2):99–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15307061>
18. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol* [Internet]. 2017 Nov 6;27(21):R1147–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112863>
19. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2013 May;17(5):657–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413113001174>
20. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metab*. 2013 May;17(5):657–69.
21. Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy. *Liver Res*. 2017 Jun;1(1):3–9.
22. Maldonado-Valderrama J, Wilde P, Macierzanka A, Mackie A. The role of bile salts in digestion. *Adv Colloid Interface Sci*. 2011 Jun;165(1):36–46.
23. Traber MG. Vitamin E Regulatory Mechanisms. *Annu Rev Nutr*. 2007 Aug 1;27(1):347–62.
24. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):1–20.
25. O'Brien L, Hosick PA, John K, Stec DE, Hinds TD. Biliverdin reductase isozymes in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Apr;26(4):212–20.
26. Ballmer PE, Walshe D, McNurlan MA, Watson H, Brunt PW, Garlick PJ. Albumin synthesis rates in cirrhosis: correlation with Child-Turcotte classification. *Hepatology* [Internet]. 1993 Aug;18(2):292–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8340057>
27. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):878–85.
28. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017 Oct;1(2):150–61.
29. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation Disorders in Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2002;22(1):083–96.
30. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug;116(6):878–85.
31. Violi F, Ferro D. Clotting Activation and Hyperfibrinolysis in Cirrhosis: Implication for Bleeding and Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Mar 13;39(04):426–33.
32. Schwartz's Principles of Surgery, 11e F. Charles Brunicaardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, Lillian S. Kao, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock.
33. Sherman IA, Dlugosz JA, Barker F, Sadeghi FM, Pang KS. Dynamics of arterial and portal venous flow interactions in perfused rat liver: an intravital microscopic study. *Am J Physiol Liver Physiol* [Internet]. 1996 Jul 1;271(1):G201–10. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.1996.271.1.G201>

34. Milan Višnjić. *Hirurgija*. Medicinski Fakultet Niš; 2011.
35. Gex L, Bernard C, Spahr L. [Child-Pugh, MELD and Maddrey scores]. *Rev Med Suisse*. 2010 Sep 29;6(264):1803–4, 1806–8.
36. Gadžijev E. KA. *Resekciona hirurgija jetre*. 2012.
37. POON RTP. Current techniques of liver transection. *HPB [Internet]*. 2007 Jun;9(3):166–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15310406>
38. Belghiti J, Fuks D. Liver Resection and Transplantation in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2012;1(2):71–82.
39. Lai PBS, Lee KF, Wong J, Li AKC. Techniques for liver resection: A review. *Surg [Internet]*. 2007 Jun;5(3):166–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1479666X07800448>
40. Sanjay P, Ong I, Bartlett A, Powell JJ, Wigmore SJ. Meta-analysis of intermittent Pringle manoeuvre versus no Pringle manoeuvre in elective liver surgery. *ANZ J Surg*. 2013 Oct 19;83(10):719–23.
41. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In Situ Hypothermic Perfusion of the Liver Versus Standard Total Vascular Exclusion for Complex Liver Resection. *Ann Surg [Internet]*. 2005 Feb;241(2):277–85. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-200502000-00013>
42. O’Neill S, Leuschner S, McNally SJ, Garden OJ, Wigmore SJ, Harrison EM. Meta-analysis of ischaemic preconditioning for liver resections. *Br J Surg [Internet]*. 2013 Nov 14;100(13):1689–700. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/100/13/1689-1700/6138350>
43. Lee SY, Cherqui D, Kluger MD. Extended Right Hepatectomy in a Liver with a Non-bifurcating Portal Vein: the Hanging Maneuver Protects the Portal System in the Presence of Anomalies. *J Gastrointest Surg [Internet]*. 2013 Aug 13;17(8):1494–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-013-2161-1>
44. TEOH NC, FARRELL GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Aug 14;18(8):891–902.
45. Katz SC, Shia J, Liau KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, et al. Operative Blood Loss Independently Predicts Recurrence and Survival After Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2009 Apr;249(4):617–23.
46. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of Transfusions on Perioperative and Long-Term Outcome in Patients Following Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2003 Jun;237(6):860–70.
47. Takayama T. Randomized Comparison of Ultrasonic vs Clamp Transection of the Liver. *Arch Surg*. 2001 Aug 1;136(8):922.
48. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How Should Transection of the Liver Be Performed? *Ann Surg*. 2005 Dec;242(6):814–23.
49. Rahbari NN, Koch M, Schmidt T, Motschall E, Bruckner T, Weidmann K, et al. Meta-Analysis of the Clamp-Crushing Technique for Transection of the Parenchyma in Elective Hepatic Resection: Back to Where We Started? *Ann Surg Oncol*. 2009 Mar 7;16(3):630–9.
50. Curro G, Jiao L, Scisca C, Baccarani U, Mucciardi M, Habib N, et al. Radiofrequency-Assisted liver resection in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008 Nov 1;98(6):407–10.
51. Aloia TA, Zorzi D, Abdalla EK, Vauthey JN. Two-Surgeon Technique for Hepatic Parenchymal Transection of the Noncirrhotic Liver Using Saline-Linked Cautery and Ultrasonic Dissection. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):172–7.

52. Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Seki M, Yamaguchi T. Liver transection using the LigaSure sealing system. *HPB*. 2008 Aug;10(4):239–43.
53. Gertsch P, Pelloni A, Guerra A, Krpo A. Initial experience with the harmonic scalpel in liver surgery. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(33):763–6.
54. Urazova OI, Pchelintseva E V, Lizko LA, Alperovich BI, Merzlikin N V, Novitskii V, et al. [THE INDICATORS OF COAGULATION HEMOSTASIS AFTER CRIO-RESECTION OF LIVER]. *Klin Lab Diagn*. 2015 Apr;60(4):46–9.
55. FIDLER JP, HOEFER RW, POLANYI TG, BREDEMEIER HC, SILER VE, ALTEMEIER WA. Laser Surgery in Exsanguinating Liver Injury. *Ann Surg*. 1975 Jan;181(1):74–80.
56. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov 12;68(6):394–424.
57. Cancer Registry S. Институт за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут” Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut” Одељење за превенцију и контролу незаразних болести Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases РЕГИСТАР ЗА РАК У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ МАЛИГНИ ТУМОРИ У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ MALIGNANT TUMOURS IN REPUBLIC OF SERBIA 2018.
58. Zhang C, Wang XY, Zhang P, He TC, Han JH, Zhang R, et al. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis*. 2022 Jan 13;13(1):57.
59. Rhodes RS, DePalma RG, Druet RL. Reversibility of ischemically induced mitochondrial dysfunction with reperfusion. *Surg Gynecol Obstet*. 1977 Nov;145(5):719–24.
60. Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):169–73.
61. Gasbarrini A, Borle AB, Farghali H, Bender C, Francavilla A, Van Thiel D. Effect of anoxia on intracellular ATP, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, and cytotoxicity in rat hepatocytes. *J Biol Chem*. 1992 Apr 5;267(10):6654–63.
62. Bronk S. Efflux of protons from acidic vesicles contributes to cytosolic acidification of hepatocytes during ATP depletion. *Hepatology*. 1991 Oct;14(4):626–33.
63. Engerson TD, McKelvey TG, Rhyne DB, Boggio EB, Snyder SJ, Jones HP. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat tissues. *J Clin Invest*. 1987 Jun 1;79(6):1564–70.
64. Jaeschke H, Smith C V, Mitchell JR. Reactive oxygen species during ischemia-reflow injury in isolated perfused rat liver. *J Clin Invest*. 1988 Apr 1;81(4):1240–6.
65. Jeon BR, Yeom DH, Lee SM. PROTECTIVE EFFECT OF ALLOPURINOL ON HEPATIC ENERGY METABOLISM IN ISCHEMIC AND REPERFUSED RAT LIVER. *Shock*. 2001 Feb;15(2):112–7.
66. Zhou W. Subcellular site of superoxide dismutase expression differentially controls AP-1 activity and injury in mouse liver following ischemia/reperfusion. *Hepatology*. 2001 Apr;33(4):902–14.
67. Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. The Neutrophil NADPH Oxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2002 Jan;397(2):342–4.
68. Jaquet V, Scapozza L, Clark RA, Krause KH, Lambeth JD. Small-Molecule NOX Inhibitors: ROS-Generating NADPH Oxidases as Therapeutic Targets. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Oct;11(10):2535–52.
69. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J*

- Physiol Liver Physiol. 2003 Jan 1;284(1):G15–26.
70. Liu PG, He SQ, Zhang YH, Wu J. Protective effects of apocynin and allopurinol on ischemia/reperfusion-induced liver injury in mice. *World J Gastroenterol.* 2008;14(18):2832.
 71. Lentsch AB, Yoshidome H, Kato A, Warner RL, Cheadle WG, Ward PA, et al. Requirement for interleukin-12 in the pathogenesis of warm hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Hepatology.* 1999 Dec;30(6):1448–53.
 72. Diepenhorst GMP, van Gulik TM, Hack CE. Complement-Mediated Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Surg.* 2009 Jun;249(6):889–99.
 73. Wanner GA, Ertel W, Müller P, Höfer Y, Leiderer R, Menger MD, et al. LIVER ISCHEMIA AND REPERFUSION INDUCES A SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE THROUGH KUPFFER CELL ACTIVATION. *Shock.* 1996 Jan;5(1):34–40.
 74. Shito M, Wakabayashi G, Ueda M, Shimazu M, Shirasugi N, Endo M, et al. INTERLEUKIN 1 RECEPTOR BLOCKADE REDUCES TUMOR NECROSIS FACTOR PRODUCTION, TISSUE INJURY, AND MORTALITY AFTER HEPATIC ISCHEMIA-REPERFUSION IN THE RAT. *Transplantation.* 1997 Jan;63(1):143–8.
 75. Suzuki S, Toledo-Pereyra LH. Interleukin 1 and Tumor Necrosis Factor Production as the Initial Stimulants of Liver Ischemia and Reperfusion Injury. *J Surg Res.* 1994 Aug;57(2):253–8.
 76. Jaeschke H, Farhood A, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ. Complement activates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia. *Am J Physiol Liver Physiol.* 1993 Apr 1;264(4):G801–9.
 77. Lehmann TG, Koepfel TA, Münch S, Heger M, Kirschfink M, Klar E, et al. Impact of Inhibition of Complement by sCR1 on Hepatic Microcirculation after Warm Ischemia. *Microvasc Res.* 2001 Nov;62(3):284–92.
 78. ARUMUGAM T. Protective effect of a human C5a receptor antagonist against hepatic ischaemia-reperfusion injury in rats. *J Hepatol.* 2004 Jun;40(6):934–41.
 79. Hanschen M, Zahler S, Krombach F, Khandoga A. Reciprocal Activation Between CD4+ T Cells and Kupffer Cells During Hepatic Ischemia-Reperfusion. *Transplantation.* 2008 Sep 15;86(5):710–8.
 80. Caldwell CC, Tschoep J, Lentsch AB. Lymphocyte function during hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Leukoc Biol.* 2007 Sep 1;82(3):457–64.
 81. Jaeschke H, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ. Superoxide Generation by Kupffer Cells and Priming of Neutrophils During Reperfusion After Hepatic Ischemia. *Free Radic Res Commun.* 1991 Jan 7;15(5):277–84.
 82. Wong J, Johnston B, Lee SS, Bullard DC, Smith CW, Beaudet AL, et al. A minimal role for selectins in the recruitment of leukocytes into the inflamed liver microvasculature. *J Clin Invest.* 1997 Jun 1;99(11):2782–90.
 83. Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol Liver Physiol.* 1991 Mar 1;260(3):G355–62.
 84. Jaeschke H, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ. Superoxide generation by neutrophils and Kupffer cells during in vivo reperfusion after hepatic ischemia in rats. *J Leukoc Biol.* 1992 Oct;52(4):377–82.
 85. Nieminen AL, Saylor AK, Tesfai SA, Herman B, Lemasters JJ. Contribution of the mitochondrial permeability transition to lethal injury after exposure of hepatocytes to *t*-butylhydroperoxide. *Biochem J.* 1995 Apr 1;307(1):99–106.

86. Ho JS, Buchweitz JP, Roth RA, Ganey PE. Identification of factors from rat neutrophils responsible for cytotoxicity to isolated hepatocytes. *J Leukoc Biol.* 1996 May 1;59(5):716–24.
87. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol.* 1997 Jun 1;61(6):647–53.
88. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol.* 1994 Dec;145(6):1421–31.
89. Khandoga A, Biberthaler P, Messmer K, Krombach F. Platelet–endothelial cell interactions during hepatic ischemia–reperfusion in vivo: a systematic analysis. *Microvasc Res.* 2003 Mar;65(2):71–7.
90. Nakano Y, Kondo T, Matsuo R, Hashimoto I, Kawasaki T, Kohno K, et al. Platelet Dynamics in the Early Phase of Postischemic Liver In Vivo. *J Surg Res.* 2008 Oct;149(2):192–8.
91. Peralta C, Closa D, Hotter G, Gelpi E, Prats N, Roselló-Catafau J. Liver Ischemic Preconditioning Is Mediated by the Inhibitory Action of Nitric Oxide on Endothelin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Dec;229(1):264–70.
92. Ku NKMSY. Stimulation of Haematogenous Liver Metastases by Ischaemia-Reperfusion in Rats. *Eur J Surg.* 1999 Sep 17;165(8):801–7.
93. Hunot S, Flavell RA. Death of a Monopoly? *Science (80-).* 2001 May 4;292(5518):865–6.
94. Leist M, Jäättelä M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001 Aug;2(8):589–98.
95. Bueno OF, Lips DJ, Kaiser RA, Wilkins BJ, Dai YS, Glascock BJ, et al. *Calcineurin A* β Gene Targeting Predisposes the Myocardium to Acute Ischemia-Induced Apoptosis and Dysfunction. *Circ Res.* 2004 Jan 9;94(1):91–9.
96. Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, Henriksen K, Parvinen M, Voipio-Pulkki LM. Apoptosis in Human Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1997 Jan 21;95(2):320–3.
97. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics. *Br J Cancer.* 1972 Aug;26(4):239–57.
98. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018 Mar 23;25(3):486–541.
99. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.* 2007 Jun 25;35(4):495–516.
100. Henrion J. Ischemia/reperfusion injury of the liver: pathophysiologic hypotheses and potential relevance to human hypoxic hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2000;63(4):336–47.
101. Colletti LM, Green M. LUNG AND LIVER INJURY FOLLOWING HEPATIC ISCHEMIA/REPERFUSION IN THE RAT IS INCREASED BY EXOGENOUS LIPOPOLYSACCHARIDE WHICH ALSO INCREASES HEPATIC TNF PRODUCTION IN VIVO AND IN VITRO. *Shock.* 2001 Oct;16(4):312–9.
102. FURUKAWA H, TODO S, IMVENTARZA O, CASAVILLA A, Wu YM, SCOTTI-FOGLIENI C, et al. EFFECT OF COLD ISCHEMIA TIME ON THE EARLY OUTCOME OF HUMAN HEPATIC ALLOGRAFTS PRESERVED WITH UW SOLUTION. *Transplantation.* 1991 May;51(5):1000–3.
103. PLOEG RJ, D’ALESSANDRO AM, KNECHTLE SJ, STEGALL MD, PIRSCH JD, HOFFMANN RM, et al. RISK FACTORS FOR PRIMARY DYSFUNCTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION—A MULTIVARIATE ANALYSIS. *Transplantation.* 1993 Apr;55(4):807–13.

104. Lemasters and JJ, Thurman RG. REPERFUSION INJURY AFTER LIVER PRESERVATION FOR TRANSPLANTATION. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997 Apr;37(1):327–38.
105. Fondevila C, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury—a fresh look. *Exp Mol Pathol*. 2003 Apr;74(2):86–93.
106. Kerr JFR. A histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes. *J Pathol Bacteriol*. 1965 Oct;90(2):419–35.
107. Cursio R, Gugenheim J, Ricci JE, Crenesse D, Rostagno P, Maulon L, et al. Caspase inhibition protects from liver injury following ischemia and reperfusion in rats. *Transpl Int* [Internet]. 2000 Jun;13(S1):S568–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1432-2277.2000.tb02108.x>
108. Ulukaya S, Ulukaya E, Alper I, Yilmaztepe-Oral A, Kilic M. Soluble cytokeratin 18 biomarkers may provide information on the type of cell death during early ischemia and reperfusion periods of liver transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2010 Nov 2;24(6):848–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0012.2009.01177.x>
109. Miller DK. The role of the Caspase family of cysteine proteases in apoptosis. *Semin Immunol* [Internet]. 1997 Feb;9(1):35–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532396900585>
110. Hartmann A, Hunot S, Michel PP, Muriel MP, Vyas S, Faucheux BA, et al. Caspase-3: A vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson’s disease. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2000 Mar 14;97(6):2875–80. Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.040556597>
111. Park HH. Structural Features of Caspase-Activating Complexes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2012 Apr 16;13(4):4807–18. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/13/4/4807>
112. Vickers CJ, González-Páez GE, Litwin KM, Umotoy JC, Coutsiar EA, Wolan DW. Selective Inhibition of Initiator versus Executioner Caspases Using Small Peptides Containing Unnatural Amino Acids. *ACS Chem Biol* [Internet]. 2014 Oct 17;9(10):2194–8. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cb5004256>
113. Wu M, Zhang H, Hu J, Weng Z, Li C, Li H, et al. Isoalantolactone Inhibits UM-SCC-10A Cell Growth via Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induction. Anto RJ, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Sep 30;8(9):e76000. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0076000>
114. Cao G, Pei W, Lan J, Stetler RA, Luo Y, Nagayama T, et al. Caspase-Activated DNase/DNA Fragmentation Factor 40 Mediates Apoptotic DNA Fragmentation in Transient Cerebral Ischemia and in Neuronal Cultures. *J Neurosci* [Internet]. 2001 Jul 1;21(13):4678–90. Available from: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.21-13-04678.2001>
115. Tang D, Kidd VJ. Cleavage of DFF-45/ICAD by Multiple Caspases Is Essential for Its Function during Apoptosis. *J Biol Chem* [Internet]. 1998 Nov;273(44):28549–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819594224>
116. Nagata S, Nagase H, Kawane K, Mukae N, Fukuyama H. Degradation of chromosomal DNA during apoptosis. *Cell Death Differ* [Internet]. 2003 Jan 25;10(1):108–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/4401161>
117. Lu H, Hou Q, Zhao T, Zhang H, Zhang Q, Wu L, et al. Granzyme M Directly Cleaves Inhibitor of Caspase-Activated DNase (CAD) to Unleash CAD Leading to DNA Fragmentation. *J Immunol* [Internet]. 2006 Jul 15;177(2):1171–8. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/177/2/1171/37380/Granzyme-M-Directly-Cleaves-Inhibitor-of-Caspase>
118. Eckhart L. Mechanisms and emerging functions of DNA degradation in the epidermis. *Front Biosci* [Internet]. 2012;17(7):2461. Available from: <https://imrpess.com/journal/FBL/17/7/10.2741/4065>

119. Yang M, Antoine DJ, Weemhoff JL, Jenkins RE, Farhood A, Park BK, et al. Biomarkers distinguish apoptotic and necrotic cell death during hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Liver Transplant* [Internet]. 2014 Nov;20(11):1372–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.23958>
120. McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Apr 2;122(4):1574–83. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/59755>
121. Kim YM, Talanian R V., Billiar TR. Nitric Oxide Inhibits Apoptosis by Preventing Increases in Caspase-3-like Activity via Two Distinct Mechanisms. *J Biol Chem* [Internet]. 1997 Dec;272(49):31138–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819896606>
122. Hitomi J, Katayama T, Taniguchi M, Honda A, Imaizumi K, Tohyama M. Apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress depends on activation of caspase-3 via caspase-12. *Neurosci Lett* [Internet]. 2004 Mar;357(2):127–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394003014721>
123. Yadav SS, Sindram D, Perry DK, Clavien PA. Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology* [Internet]. 1999 Nov;30(5):1223–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.510300513>
124. Merlen G, Raymond V, Cassim S, Lapierre P, Bilodeau M. Oxaloacetate Protects Rat Liver From Experimental Warm Ischemia/Reperfusion Injury by Improving Cellular Energy Metabolism. *Liver Transplant* [Internet]. 2019 Apr 1;25(4):627–39. Available from: <https://journals.lww.com/01445473-201904000-00015>
125. Nakazato PCG, Victorino JP, Fina CF, Mendes KDS, Gomes MCJ, Evora PRB, et al. Liver ischemia and reperfusion injury. Pathophysiology and new horizons in preconditioning and therapy. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2018 Aug;33(8):723–35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502018000800723&lng=en&tlng=en
126. Strubbe-Rivera JO, Chen J, West BA, Parent KN, Wei GW, Bazil JN. Modeling the Effects of Calcium Overload on Mitochondrial Ultrastructural Remodeling. *Appl Sci* [Internet]. 2021 Feb 26;11(5):2071. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/11/5/2071>
127. Han X, Shi H, Liu K, Zhong L, Wang F, You Q. Protective effect of gastrodin on myocardial ischemia-reperfusion injury and the expression of Bax and Bcl-2. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 Apr 19; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7512>
128. Junnarkar SP, Tapuria N, Mani A, Dijk S, Fuller B, Seifalian AM, et al. Attenuation of warm ischemia–reperfusion injury in the liver by buccillamine through decreased neutrophil activation and Bax/Bcl-2 modulation. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Dec 23;25(12):1891–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2010.06312.x>
129. SHIOKAWA D, OHYAMA H, YAMADA T, TANUMA S ichi. Purification and properties of DNase γ from apoptotic rat thymocytes. *Biochem J* [Internet]. 1997 Sep 15;326(3):675–81. Available from: <https://portlandpress.com/biochemj/article/326/3/675/37739/Purification-and-properties-of-DNase-from>
130. TAKADA S, WATANABE T, MIZUTA R. DNase γ -dependent DNA fragmentation causes karyolysis in necrotic hepatocyte. *J Vet Med Sci* [Internet]. 2020;82(1):23–6. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/82/1/82_19-0499/_article
131. Basnakian AG, Ueda N, Kaushal GP, Mikhailova M V., Shah S V. DNase I-Like Endonuclease in Rat Kidney Cortex That Is Activated during Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002 Apr;13(4):1000–7. Available from: <https://journals.lww.com/00001751-200204000-00019>

12. SPISAK SKRAĆENICA

IHPBA -International Hepato-Pancreato-Biliary Association
CUSA- Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
CT- Computed Tomography, kompjuterizovana tomografija
MRCP-Magnetic Resonance Cholangiopancreatography
NMR- Nuclear Magnetic Resonance, nuklearna magnetna rezonanca
ALT- Alanin transaminaza
AST- Aspartat transaminaza
GGT- Gama glutamil transferaza
HCC- Hepatocelularni karcinom
IR- Ishemija i reperfuzija
NK- Natural killer cell, ćelije imunološkog Sistema
kPa- jedinica za pritisak, kilo Paskal (1 kPa = 7,5 mm (Hg) mm
Hg- milimetri živinog stuba
cm H₂O- santimetri vodenog stuba
IRI- Ischemia-Reperfusion Injury – Ishemijsko reperfuziono oštećenje
IRS- Ishemijsko-reperfuzioni sindrom
CAD – Caspaza-zavisna DNaza
PM- Pringle manoeuvre
CPM- Kontinuirani Pringle-ov manevar
IPM- Intermitentni Pringle-ov manevar
IP- Ischaemic Preconditioning, ishemična priprema jetre
DM- Diabetes Mellitus
MODS- Multiple Organ Dysfunction Syndrome, sindrom multiorganske disfunkcije
SIRS-Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora organizma
ICG-Klirens indocianin zelenog
ASA- Indirektni pokazatelj anesteziološkog rizika
UGT-Uridin difosfat glukoronil transferaze
LIMON -Neinvazivni monitoring sistem koji meri eliminaciju indocijanid zelenog ICG
HIF-1 α -Hypoxia-Inducible-Factor
CRC-Kolorektalni karcinom
CVP- Centralni venski pritisak

OPŠTI BIOGRAFSKI PODACI I PODACI O PROFESIONALNOJ KARIJERI

Lični podaci

Dr Marko Gmijović rođen je dana 28.10.1984. godine u Nišu, sa stalnim prebivalištem u Nišu. Zaposlen je na radnom mestu doktora medicine specijaliste opšte hirurgije na Klinici za Endokrinu hirurgiju UKC Niš. Otac troje dece.

Podaci o obrazovanju

Gimnaziju Stevan Sremac u Nišu završio je sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu upisao je 2003. godine i završio u roku juna 2009. godine, sa prosečnom ocenom 8,97.

Specijalizaciju iz opšte hirurgije upisao je aprila 2013. godine, a sa najvišom ocenom položio je završni specijalistički ispit Maja 2019.g. Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu i Univerziteta u Nišu 2019 godine odobrena mu je tema za izradu doktorske disertacije pod nazivom „ Molekularni mehanizmi ishemijsko-reperfusionog oštećenja tokom resekcije jetre “. Godine 2021 upisao je uže-specijalističke studije iz onkologije na Medicinskom fakultetu univerziteta u Nišu. Za asistenta na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Nišu na predmetu Hirurgija i Anesteziologija sa reanimatologijom izabran je 2022.g. Tečno govori, piše i čita engleski jezik i služi se njime u službenoj korespondenciji. Vlada svim računarskim programima koji su potrebni za naučno-istraživački rad iz oblasti medicine. Član je Srpskog lekarskog društva SLD i član Srpske lekarske komore.

Izjava 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom

MOLEKULARNI MEHANIZMI ISHEMIJSKO-REPERFUZIONOG OŠTEĆENJA TOKOM RESEKCIJE JETRE

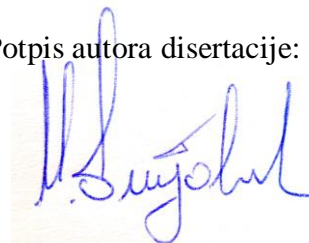
koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivao/la na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio/la autorska prava, niti zloupotrebio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Marko D. Gmijović

Izjava 2.

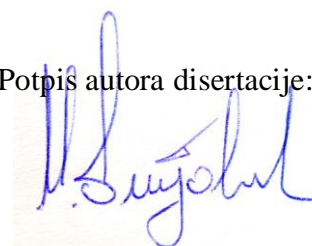
**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ELEKTRONSKOG I ŠTAMPANOG OBLIKA
DOKTORSKE DISERTACIJE**

Naslov disertacije: **MOLEKULARNI MEHANIZMI ISHEMIJSKO-
REPERFUZIONOG OŠTEĆENJA TOKOM RESEKCIJE JETRE**

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predao za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu**, istovetan štampanom obliku.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Marko D. Gmijović

Izjava 3.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

MOLEKULARNI MEHANIZMI ISHEMIJSKO-REPERFUZIONOG OŠTEĆENJA TOKOM RESEKCIJE JETRE

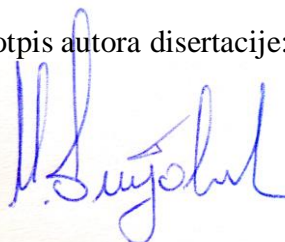
Disertaciju sa svim prilozima predao/la sam u elektronskom obliku, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerade (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)¹

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Marko D. Gmijović

¹ Autor disertacije obavezan je da izabere i označi (zaokruži) samo jednu od šest ponuđenih licenci; opis licenci dat je u nastavku teksta.